(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 359 725**

(51) Int. Cl.:

A61P 25/28 (2006.01) ***A61P 25/16*** (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) ***A61K 31/352*** (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01) ***A61K 31/416*** (2006.01)
A61K 31/423 (2006.01) ***A61K 31/428*** (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01) ***A61K 31/538*** (2006.01)
A61K 31/5415 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **05796070 .0**
(96) Fecha de presentación : **22.09.2005**
(97) Número de publicación de la solicitud: **1799306**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **27.06.2007**

(54) Título: **Composiciones y métodos para el tratamiento de trastornos cognitivos.**

(30) Prioridad: **30.09.2004 US 614705 P**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI: **26.05.2011**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente: **26.05.2011**

(73) Titular/es: **F. Hoffmann-La Roche AG.**
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

(72) Inventor/es: **Bonhaus, Douglas, William y Martin, Renee, Sharon**

(74) Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 359 725 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones y métodos para el tratamiento de trastornos cognitivos

La invención reivindicada se refiere de manera general a los campos de la medicina y de la química farmacéutica. Más particularmente, la invención se refiere a la utilización de combinaciones de antagonistas de los receptores 5-HT2A y 5-HT6 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de trastornos cognitivos y composiciones para los mismos.

Los trastornos cerebrales cognitivos y/o degenerativos se caracterizan clínicamente por la pérdida progresiva de memoria, cognición, razonamiento, juicio y estabilidad emocional que conduce gradualmente a un profundo deterioro mental y finalmente a la muerte. En un ejemplo de dichos trastornos, la enfermedad de Alzheimer (AD) es una causa común de fallo mental progresivo (demencia) en personas de edad avanzada y se cree que representa la cuarta causa clínica más común de muerte en los Estados Unidos. En particular, se asocia la AD a la degeneración de las neuronas colinérgicas en el cerebro anterior basal que desempeñan un papel fundamental en funciones cognitivas, incluyendo la memoria (Becker et al., Drug Development Research 12:163-195, 1988). Los trastornos cerebrales cognitivos y degenerativos han sido observados en diversas razas y grupos étnicos en todo el mundo y suponen un problema importante de la salud pública. Se estima que estas enfermedades actualmente afectan a aproximadamente dos a tres millones de personas sólo en los Estados Unidos. Estas enfermedades son incurables con los medicamentos utilizados actualmente y se incrementarán en todo el mundo a medida que se incremente la duración de la vida humana.

Los receptores de la serotonina se han clasificado en varias familias y subfamilias (5-HT1 a 5-HT7) y se han clonado aproximadamente 14 poblaciones. Una de las poblaciones más recientemente identificadas es el subtipo 5-HT6. Se ha observado que diversos agentes psicotrópicos tricíclicos (neurolépticos, antidepresivos y agentes neurolépticos atípicos) se unen al receptor 5-HT6 con afinidades nanomolares (Roth et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 268:1403-1410, 1994). Clonaron un receptor 5-HT6 de rata por primera vez en 1993 y, más recientemente, este mismo grupo describió la clonación de un receptor 5-HT6 humano. Los receptores 5-HT6 son miembros de la superfamilia de la proteína G, se acoplan positivamente a un sistema de segundo mensajero adenilato ciclasa y se encuentran principalmente en el sistema nervioso central. La serotonina unida al subgrupo del receptor 5-HT6 activa el enzima adenilato ciclasa, con un incremento concomitante de los niveles de AMPc intracelular. Aunque se desconoce la función fisiológica exacta y la significancia clínica del subgrupo del receptor 5-HT6, tal como se ha indicado anteriormente, muchos agentes antipsicóticos se unen a estos receptores con una afinidad elevada. Además, las ratas que no expresan receptores 5-HT6 se comportan de un modo que aparentemente implica un incremento de la función colinérgica. La patente WO nº 02/098857 da a conocer la utilización de derivados indol con afinidad para el receptor 5-HTG en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso tales como psicosis, trastornos neurológicos, enfermedad de Parkinson, etc.

El subtipo de receptor 5-HT2A se expresa ampliamente, aunque a niveles discretos, en el cerebro humano, incluyendo en muchas regiones corticales, límbicas y del cerebro anterior. Este subtipo de receptor se expresa a niveles elevados en músculo liso de los vasos sanguíneos (por ejemplo en la aorta y arteria femoral), en donde es conocido que 5-HT media en la contracción. También se expresa en plaquetas maduras, en las que media, en parte, en la agregación plaquetaria, una de las etapas iniciales en el proceso de la trombosis vascular. Algunos estudios recientes han demostrado que el antagonismo del receptor 5-HT2A es un mecanismo molecular alternativo para fármacos con eficacia antipsicótica, posiblemente a través del antagonismo de la transducción incrementada o exagerada de señales a través de sistemas serotonérgicos. Por lo tanto, los antagonistas de 5-HT2A son candidatos para el tratamiento de la psicosis sin efectos secundarios extrapiramidales. La patente WO nº 01/89498 da a conocer la utilización de un antagonista de 5-HT2A en el tratamiento de pacientes para síntomas de demencia y de psicosis inducida por dopamina. Se ha observado antagonismo de la localización estimulada por escopolamina en ratas.

Sin embargo, no se entiende por completo, y es controvertido, el papel del receptor 5-HT2A en las funciones cognitivas, ya que algunos estudios demuestran una mejora mientras que otros demuestran un deterioro de la cognición con la estimulación del receptor 5-HT2A (Williams et al., J. Neurosci. 22:2843-2854, 2002; Harvey, Learn. Mem. 10:355-362, 2003; Umbricht et al., Neuropsychopharmacology 28:170-181, 2003).

Los fármacos antipsicóticos atípicos, tales como la clozapina o la olanzapina, que son antagonistas no selectivos de los receptores 5-HT6 y 5-HT2A, se han implicado en la mejora de la función cognitiva, aunque también pueden mostrar efectos adversos, tales como delirio y confusión (Mori et al., Prog. Neuropsycholpharmacol. Biol. Psychiatry 28:659-665, 2004; Kennedy et al., Int. J. Geriatr. Psychology 16:S33-S61, 2001). Sin embargo, estos fármacos se han sometido a ensayo únicamente en pacientes psicóticos y no se conoce su eficacia en la mejora de la cognición en pacientes no psicóticos.

Ahora se ha encontrado que la administración de una composición que comprende un antagonista selectivo del receptor 5-HT6 y un antagonista selectivo del receptor 5-HT2A resulta más efectiva en el tratamiento de los trastornos cognitivos que la administración de una composición que comprende antagonista solo o un antagonista no selectivo. La administración de un primer compuesto de antagonista selectivo del receptor 5-HT6 y un segundo compuesto de antagonista selectivo del receptor 5-HT2A requiere dosis más bajas para conseguir una eficacia similar o mejorada en comparación con la administración de cualquiera de los compuestos antagonistas por sí solo, y de esta manera podría ofrecer beneficios adicionales, tales como un menor riesgo de efectos adversos, de desarrollo de tolerancia, de dependencia y de falta de eficacia.

Por lo tanto, la presente invención se refiere a la utilización de antagonistas de los receptores 5-HT2A y 5-HT6 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de un estado de enfermedad asociado a un trastorno cognitivo, y a una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de una composición capaz de antagonizar selectivamente el receptor 5-HT6 y el receptor 5-HT2A. De esta manera, un aspecto de la presente invención es la utilización de un primer compuesto de antagonista selectivo del receptor 5-HT6 y de un segundo compuesto de antagonista selectivo del receptor 5-HT2A, presentando dicho primer compuesto una afinidad para el receptor 5-HT6 con un valor de pKi superior o igual a 8, y presentando dicho segundo compuesto una afinidad para el receptor 5-HT2A con un valor de pKi superior o igual a 8, presentando cada uno de dichos compuestos selectividades de por lo menos 30 respecto al receptor 5-HT2C, el receptor D2 de la dopamina, el receptor H1 de la histamina y los receptores muscarínicos M1 y M2, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de un estado de enfermedad asociado a un trastorno cognitivo seleccionado de entre el grupo que consiste de enfermedad de Alzheimer, trastornos degenerativos asociados al aprendizaje, discapacidades del aprendizaje, disfunción de la memoria o cognitiva, tal como alteraciones cognitivas leves, declive cognitivo relacionado con la edad, senilidad cerebral, demencia vascular, demencia asociada al SIDA, amnesia inducida mediante descarga eléctrica, alteraciones de la memoria asociadas a depresión o ansiedad, defectos cognitivos en la enfermedad de Parkinson, síndrome de Down, ictus, lesión cerebral traumática, enfermedad de Huntington y trastorno de déficit de atención.

De esta manera, un aspecto de la presente invención es la utilización de un primer compuesto de antagonista selectivo del receptor 5-HT6 y de un segundo compuesto de antagonista selectivo del receptor 5-HT2A, presentando dicho primer compuesto una afinidad para el receptor 5-HT6 con un valor de pKi superior o igual a 8, y presentando dicho segundo compuesto una afinidad para el receptor 5-HT2A con un valor de pKi superior o igual a 8, presentando cada uno de dichos compuestos selectividades de por lo menos 30 respecto al receptor 5-HT2C, el receptor D2 de la dopamina, el receptor H1 de la histamina y los receptores muscarínicos M1 y M2, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de un estado de enfermedad asociado a un trastorno cognitivo seleccionado de entre el grupo que consiste de enfermedad de Alzheimer, trastornos degenerativos asociados al aprendizaje, discapacidades del aprendizaje, disfunción de la memoria o cognitiva, tal como alteraciones cognitivas leves, declive cognitivo relacionado con la edad, senilidad cerebral, demencia vascular, demencia asociada al SIDA, amnesia inducida por choque eléctrico, alteraciones de la memoria asociadas a depresión o ansiedad, defectos cognitivos en la enfermedad de Parkinson, síndrome de Down, ictus, lesión cerebral traumática, enfermedad de Huntington y trastorno de déficit de atención.

La FIG. 1 (que no es objeto de la invención) muestra el efecto del Compuesto 18 (A) o del Compuesto 3 (B) sobre las ejecuciones de discriminación en una tarea de reconocimiento de objetos investigada en ratas macho de 5 meses de edad cuyo comportamiento en esta tarea se había alterado mediante la administración de escopolamina.

La FIG. 2 muestra el efecto de la coadministración de antagonista selectivo de 5-HT2A (MDL-100907) y antagonista selectivo de 5-HT6 (Compuesto 32) sobre las ejecuciones de discriminación en una tarea de reconocimiento de objetos investigada en ratas macho de 5 meses de edad cuyo comportamiento en esta tarea se había alterado mediante la administración de escopolamina.

La FIG. 3 muestra la potenciación de largo plazo (LTP) de la señalización sináptica en secciones hipocámpicas de cerebro de rata (región CA1). (A) Incremento de la potenciación de largo plazo por MDL100907, pero no por el Compuesto 32, mostrado como un incremento de la pendiente de los potenciales de campo post-sinápticos de excitación (fEPSP) respecto a la línea base pretetánica. (B) Incremento medio de fEPSP respecto a la línea base pretetánica en secciones hipocámpicas tratadas con MDL100907, SR46349, compuestos 3, 18 y 32 de olanzapina.

La expresión "antagonista selectivo del receptor 5-HT6" se refiere a un compuesto que se une al receptor 5-HT6 y lo antagoniza, actuando como un antagonista neutro o un agonista inverso, y que no se une sustancialmente ni antagoniza otros subtipos de receptor 5-HT, y no se une sustancialmente ni antagoniza ningún subtipo de receptor de dopamina,

subtipos de receptor de histamina o subtipos de receptor muscarínico. La falta de "antagonismo sustancial", tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a compuestos que se unen a receptores no diana con un pKi de aproximadamente 7 ó inferior. La expresión "receptores no diana", tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a receptores de dopamina (incluyendo los diversos subtipos), receptores muscarínicos (incluyendo los diversos subtipos), receptores 5-HT excluyendo los receptores 5-HT6 y 5-HT2A, y similares.

La expresión "receptor diana" se refiere a los receptores 5-HT6 y 5-HT2A, solos o en combinación.

La expresión "antagonista selectivo del receptor 5-HT2A" se refiere a un compuesto que se une al receptor 5-HT2A y lo antagoniza, actuando como un antagonista neutro o un agonista inverso, y que no se une sustancialmente ni antagoniza otros subtipos de receptor 5-HT, y no se une sustancialmente ni antagoniza ningún otro receptor no diana.

La expresión "antagonista selectivo combinado de receptor 5-HT6/5-HT2A" se refiere a un compuesto que se une y antagoniza tanto el receptor 5-HT6 como el 5-HT2A, actuando como un antagonista neutro o un agonista inverso, y que no se une sustancialmente ni antagoniza ningún receptor no diana.

Un antagonista "selectivo" de receptor 5-HT6 ó 5-HT2A mostrará una afinidad (pKi) para el receptor diana (5-HT6 ó 5-HT2A) con un valor superior o igual a aproximadamente 8, que es por lo menos 30 veces superior a su pKi para el receptor D2 de la dopamina, para el receptor H1 de la histamina y para los receptores muscarínicos M1 y M2, medida según los ensayos proporcionados posteriormente. Un antagonista "selectivo" para el receptor 5-HT6 ó 5-HT2A también muestra una selectividad adicional por lo menos 30 veces superior para el receptor 5-HT2C. Los ensayos que pueden utilizarse para determinar la afinidad y selectividad de un antagonista de receptor 5-HT6 o de un antagonista de receptor 5-HT2A son bien conocidos de la técnica y también se proporcionan en los Ejemplos, posteriormente.

Las expresiones "cantidad efectiva" y "cantidad terapéuticamente efectiva" se refieren a una cantidad suficiente del agente para proporcionar el resultado biológico deseado. Dicho resultado puede ser la prevención, la reducción y/o el alivio de los indicios, síntomas o causas de una enfermedad, o de cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico que presenta dichos indicios, síntomas o enfermedad, o el riesgo de presentarlos. Una cantidad "efectiva" apropiada en cualquier caso individual puede ser determinada por un experto ordinario en la materia utilizando experimentación rutinaria.

El término "tratar" o "tratamiento de" un estado de enfermedad incluye: 1) prevenir el estado de enfermedad, es decir, causar que los síntomas clínicos del estado de enfermedad no se desarrollen en un sujeto que puede encontrarse expuesto o predispuesto al estado de enfermedad, pero que todavía no experimenta o manifiesta los síntomas del estado de enfermedad, 2) inhibir el estado de enfermedad, es decir, detener el desarrollo del estado de enfermedad o sus síntomas clínicos, 3) o aliviar el estado de enfermedad, es decir, causar una regresión temporal o permanente del estado de enfermedad o de sus síntomas clínicos. La expresión "estado de enfermedad" se refiere a cualquier enfermedad, o condición patológica, síntoma, trastorno o indicación.

El término "sujeto" se refiere a mamíferos y no mamíferos que expresan receptores 5-HT u ortólogos de receptores 5-HT. Entre los ejemplos de mamíferos se incluyen, aunque sin limitación, cualquier miembro de la clase Mammalia: seres humanos, primates no humanos, tales como chimpancés, y otros primates y especies de mono; animales de granja, tales como vacas, caballos, ovejas, cabras, cerdos; animales domésticos, tales como conejos, perros y gatos; animales de laboratorio, incluyendo roedores, tales como ratas, ratones y cobayas, y similares. Entre los ejemplos de no mamíferos se incluyen, aunque sin limitación, aves, peces y similares. El término no se refiere a ninguna edad o género en particular.

Las expresiones "trastorno cognitivo" y "déficits cognitivos" indican alteraciones del comportamiento, incluyendo uno o más de los indicios siguientes:

1) déficits de memoria (capacidad alterada para aprender nueva información o para recordar información previamente aprendida;
2) una (o más) de las alteraciones siguientes:
    a. afasia (alteración del lenguaje)
    b. apraxia (capacidad alterada de realizar actividades motrices a pesar de presentar una función motriz intacta)
    c. agnosia (incapacidad para reconocer o identificar objetos a pesar de presentar una función sensorial intacta)

d. alteración del funcionamiento ejecutivo (es decir, planificación, organización, secuenciación y abstracción),

3) perturbación de la memoria que causa una alteración significativa del funcionamiento social u ocupacional, y que representa un declive significativo respecto al nivel de funcionamiento anterior, y
4) alteración del funcionamiento cognitivo según se pone de manifiesto en las pruebas neuropsicológicas o evaluación clínica cuantificada, acompañada por datos objetivos de una condición médica general sistémica o de una disfunción del sistema nervioso central. Los trastornos cognitivos según la invención se seleccionan de entre el grupo que consiste de:

enfermedad de Alzheimer, discapacidades del aprendizaje causadas por trastornos degenerativos, discapacidades del aprendizaje causadas por trastornos no degenerativos, disfunción de la memoria o cognitiva, tal como la alteración cognitiva leve, declive cognitivo relacionado con la edad, senilidad cerebral, demencia vascular, demencia asociada al SIDA, amnesia inducida mediante descarga eléctrica, alteraciones de la memoria asociadas a depresión o ansiedad, defectos cognitivos en la enfermedad de Parkinson, síndrome de Down, ictus, lesión cerebral traumática, enfermedad de Huntington y trastorno de déficit de atención.

Las expresiones "farmacéuticamente aceptable" y "farmacológicamente aceptable" se refieren a un material que resulta útil para preparar una composición farmacéutica que es generalmente compatible con los demás componentes de la composición, no perjudicial para el receptor y que no resulta biológicamente o de otro modo indeseable, y que resulta aceptable para la utilización veterinaria, así como para la utilización farmacéutica en el ser humano. Un "excipiente farmacéuticamente aceptable" tal como se utiliza en la memoria y en las reivindicaciones incluye tanto uno como más de uno de dichos excipientes.

El término "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo saturado monovalente lineal o ramificado que consiste únicamente de átomos de carbono e hidrógeno, que presenta entre uno y doce átomos de carbono. La expresión "alquilo inferior" se refiere a un grupo o fracción de uno a seis átomos de carbono, es decir, alquilo C_1-C_6. Entre los ejemplos de grupos alquilo se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, n-hexilo, octilo, dodecilo y similares.

El término "alquileno" se refiere a un radical hidrocarburo divalente saturado lineal de uno a seis átomos de carbono, o a un radical hidrocarburo divalente saturado ramificado de tres a seis átomos de carbono, por ejemplo metileno, etileno, 2,2-dimetiletileno, propileno, 2-metilpropileno, butileno, pentileno y similares.

El término "alquenileno" se refiere a un radical hidrocarburo divalente insaturado lineal de uno a seis átomos de carbono, o a un radical hidrocarburo divalente saturado ramificado de tres a seis átomos de carbono, por ejemplo etenileno (-CH=CH-) 2,2-dimetiletenileno, propenileno, 2-metilpropenileno, butenileno, pentenileno y similares.

El término "alcoxi" se refiere a un grupo de fórmula -OR, en el que R es un grupo alquilo tal como se define en la presente memoria. Entre los ejemplos de grupos alcoxi se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, metoxi, etoxi, isopropoxi y similares.

El término "alcoxialquilo" se refiere a un grupo de fórmula R^aR^b, en el que R^a es alcoxi tal como se define en la presente memoria, y R^b es alquileno tal como se define en la presente memoria. Entre los grupos alcoxialquilo ejemplares se incluyen metoxietilo, etoxietilo, 2,3-dimetoxipropilo y similares.

El término "alquilcarbonilo" se refiere a un grupo de fórmula -R'-R", en la que R' es oxo y R" es alquilo tal como se define en la presente memoria.

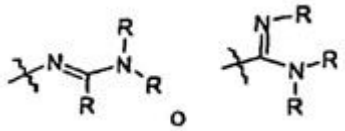
El término "alquilsulfonilo" se refiere a un grupo de fórmula -R'-R", en la que R' es $-SO_2-$ y R" es alquilo tal como se define en la presente memoria.

El término "alquilsulfonilalquilo" se refiere a un grupo de fórmula R^a-SO_2-R^b, en la que R^a es alquilo y R^b es alquileno tal como se define en la presente memoria. Entre los grupos alquilsulfonilalquilo ejemplares se incluyen, a título de ejemplo, 3-metanosulfonilpropilo, 2-metanosulfoniletilo, 2-metanosulfonilpropilo, y similares.

El término "aminoalquilo" se refiere a un grupo -R-R', en el que R' es amino y R es alquileno tal como se define en la presente memoria. "Aminoalquilo" incluye aminometilo, aminoetilo, 1-aminopropilo, 2-aminopropilo y similares. El grupo amino del "aminoalquilo" puede sustituirse una o dos veces con alquilo, proporcionano "alquilaminoalquilo" y

"dialquilaminoalquilo", respectivamente.

El término "amidinilo" se refiere a un grupo de fórmula:



en la que cada R es, independientemente, hidrógeno o alquilo tal como se define en la presente memoria.

El término "amidinalquilo" se refiere a un grupo -R-R', en el que R' es amidinilo tal como se define en la presente memoria y R es alquileno.

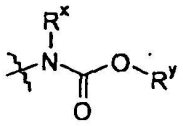
El término "amido" se refiere a un grupo -C(O)-NRR', en el que R y R' son, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo.

El término "arilo" se refiere a un grupo hidrocarburo aromático cíclico monovalente que consiste de un anillo aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico. El grupo arilo puede sustituirse opcionalmente tal como se define en la presente memoria. Entre los ejemplos de grupos arilo se incluyen, aunque sin limitación, fenilo opcionalmente sustituido, naftilo, fenantrilo, fluorenilo, indenilo, pentalenilo, azulenilo, oxidifenilo, bifenilo, metilendifenilo, aminodifenilo, difenilsulfidilo, difenilsulfonilo, difenilisopropilidenilo, benzodioxanilo, benzofuranilo, benzodioxililo, benzopiranilo, benzoxazinilo, benzoxazinonilo, benzopiperadinilo, benzopiperazinilo, benzopirrolidinilo, benzomorfolinilo, metilendioxifenilo, etilendioxifenilo y similares, incluyendo derivados parcialmente hidrogenados de los mismos.

El término "arileno" se refiere a un radical arilo divalente en el que el arilo es tal como se define en la presente memoria. El término "arileno" incluye, por ejemplo, ortofenileno, metafenileno y parafenileno (1,2-fenileno, 1,3-fenileno y 1,4-fenileno, respectivamente), que pueden sustituirse opcionalmente tal como se define en la presente memoria.

Los términos "arilalquilo" y "aralquilo", que pueden utilizarse intercambiablemente, se refieren a un radical $-R^aR^b$, en el que R^a es un grupo alquilenoo y R^b es un grupo arilo tal como se define en la presente memoria; por ejemplo bencilo, feniletilo, 3-(3-clorofenil)-2-metilpentilo y similares son ejemplos de arilalquilo.

El término "carbamilo" se refiere a un grupo de fórmula:



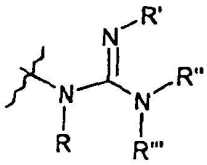
en la que R^x y R^y son, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo.

El término "cianoalquilo" se refiere a un grupo de fórmula -R'-R", en la que R' es alquileno tal como se define en la presente memoria y R" es ciano o nitrilo.

El término "cicloalquilo" se refiere a un grupo carbocíclico saturado monovalente que consiste de anillos monocíclicos o bicíclicos. El cicloalquilo puede sustistuirse opcionalmente con uno o más sustituyentes, en el que cada sustituyente es independientemente hidroxi, alquilo, alcoxi, halo, haloalquilo, amino, monoalquilamino o dialquilamino, a menos que se indique específicamente lo contrario. Entre los ejemplos de grupos cicloalquilo se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares, incluyendo derivados parcialmente insaturados de los mismos.

El término "cicloalquilalquilo" se refiere a un grupo de fórmula -R'-R", en la que R' es alquileno y R" es cicloalquilo tal como se define en la presente memoria.

El término "guanidinilo" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un grupo de fórmula:



en la que R, R', R'' y R''' son, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo.

El término "heteroalquilo" se refiere a un radical alquilo tal como se define en la presente memoria en el que uno, dos o tres átomos de hidrógeno han sido sustituidos con un sustituyente seleccionado independientemente de entre el grupo que consiste de $-OR^a$, $-NR^bR^c$ y $-S(O)_nR^d$ (en el que n es un número entero entre 0 y 2), entendiéndose que el punto de unión del radical heteroalquilo se encuentra en un átomo de carbono, en el que R^a es hidrógeno, acilo, alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo; R^b y R^c son, independientemente uno de otro, hidrógeno, acilo, alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo, y en el que, en el caso de que n sea 0, R^d es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo, y en el caso de que n sea 1 ó 2, R^d es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, amino, acilamino, monoalquilamino o dialquilamino. Entre los ejemplos representativos se incluyen, aunque sin limitación, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxi-1-hidroximetil-etilo, 2,3-dihidroxipropilo, 1-hidroximetiletilo, 3-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxibutilo, 2-hidroxi-1-metilpropilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, 2-metilsulfoniletilo, aminosulfonilmetilo, aminosulfoniletilo, aminosulfonilpropilo, metilaminosulfonilmetilo, metilaminosulfoniletilo, metilaminosulfonilpropilo, y similares.

El término "hidroxialquilo" se refiere a un grupo de fórmula $HO-R^c-$, en el que R^c es alquileno tal como se define en la presente memoria. Entre los grupos hidroxialquilo ejemplares se incluyen hidroxietilo, hidroxipropilo, 2,3-dihidroxipropilo y similares.

El término "heteroarilo" se refiere a un radical monocíclico o bicíclico de entre 5 y 12 átomos anulares que presenta por lo menos un anillo aromático que contiene uno, dos o tres heteroátomos anulares seleccionados de entre N, O o S, siendo los átomos anulares restantes, C, entendiendo que el punto de unión del radical heteroarilo se encontrará en un anillo aromático. El anillo heteroarilo puede sustituirse opcionalmente tal como se define en la presente memoria. Entre los ejemplos de grupos heteroarilo se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, imidazolilo opcionalmente sustituido, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazinilo, tienilo, benzotienilo, tiofenilo, furanilo, piranilo, piridilo, pirrolilo, pirazolilo, pirimidilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofurilo, benzotiofenilo, benzotiopiranilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzopiranilo, indolilo, isoindolilo, triazolilo, triazinilo, quinoxalinilo, purinilo, quinazolinilo, quinolizinilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, azepinilo, diazepinilo, acridinilo y similares, incluyendo los derivados parcialmente hidrogenados de los mismos.

El término "heteroarileno" se refiere a un radical heteroarilo divalente en el que heteroarilo es tal como se define en la presente memoria. El término "heteorarileno" puede sustituirse opcionalmente tal como se define en la presente memoria. El término "heteroarileno" incluye, por ejemplo, indolileno, pirimidinileno y similares.

Los términos "halo" y "halógeno", que pueden utilizarse intercambiablemente, se refieren a un sustituyente flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "haloalquilo" se refiere a alquilo tal como se define en la presente memoria, en el que se han sustituido uno o más hidrógenos con halógenos iguales o diferentes. Entre los haloalquilos ejemplares se incluyen $-CH_2Cl$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CCl_3$, perfluoroalquilo (por ejemplo $-CF_3$), y similares.

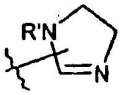
El término "haloalcoxi" se refiere a un grupo de fórmula -OR, en el que R es un grupo haloalquilo tal como se define en la presente memoria. Entre los ejemplos de grupos alcoxi se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, metoxi, etoxi, isopropoxi y similares.

El término "heterocicloamino" se refiere a un anillo saturado en el que por lo menos un átomo anular es N, NH o N-alquilo y los átomos anulares restantes forman un grupo alquileno.

El término "heterociclilo" se refiere a un grupo saturado monovalente, que consiste de uno a tres anillos, que incorpora uno, dos, tres o cuatro heteroátomos (seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno o azufre). El término "heterociclilo" puede sustituirse opcionalmente tal como se define en la presente memoria. Entre los ejemplos de grupos heterociclilo se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, piperidinilo opcionalmente sustituido, piperazinilo, homopiperazinilo, azepinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo,

morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, quinuclidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, tiadiazolidinilo, benzotiazolidinilo, benzoazolidinilo, dihidrofurilo, tetrahidrofurilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, tiamorfolinilo, tiamorfolinilsulfóxido, tiamorfolinilsulfona, dihidroquinolinilo, dihidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, y similares.

El término "imidazolinilo" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un grupo de fórmula:

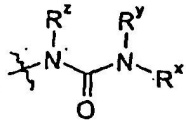


en el que R' es hidrógeno o alquilo. Los grupos imidazolinilo pueden sustituirse opcionalmente tal como se define en la presente memoria.

El término "imidazolinilalquilo" se refiere a un grupo -R-R', en el que R' es imidazolinilo tal como se define en la presente memoria y R es alquileno.

El término "imidazolinilaminolquilo" se refiere a un grupo -R-R'-R'', en el que R'' es imidazolinilo tal como se define en la presente memoria, R' es amino y R es alquileno. El grupo amino de "imidazolinilaminoalquilo" puede sustituirse opcionalmente con alquilo.

El término "urea" se refiere a un grupo de fórmula:



en la que R^x, R^y y R^z son, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo.

El término "urealquilo" se refiere a un grupo R-R', en el que R' es urea y R es alquileno.

La expresión "opcionalmente sustituido", utilizada conjuntamente con "arilo", "arileno", "fenilo", "fenileno", "heteroarilo", "heteroarileno" o "heterociclilo", se refiere a un arilo, arileno, fenilo, fenileno, heteroarilo, heteroarileno o heterociclilo que opcionalmente se sustituye independientemente con uno a cuatro sustituyentes, preferentemente uno o dos sustituyentes seleccionados de entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, hidroxialquilo, halo, nitro, ciano, hidroxi, alcoxi, amino, acilamino, monoalquilamino, dialquilamino, haloalquilo, haloalcoxi, heteroalquilo, -COR (en el que R es hidrógeno, alquilo, fenilo o fenilalquilo), $-(CR'R'')_n$-COOR (en el que n es un número entero entre 0 y 5, R' y R'' son, independientemente, hidrógeno o alquilo, y R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo o fenilalquilo) o -(CR'R'')n-$CONR^aR^b$ (en el que n es un número entero entre 0 y 5, R' y R'' son, independientemente, hidrógeno o alquilo, y R^a y R^b son, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo o fenilalquilo.

La expresión "grupo saliente" se refiere a un grupo con el significado asociado convencionalmente al mismo en la química orgánica sintética, es decir, un átomo o grupo desplazable bajo condiciones de reacción por sustitución. Entre los ejemplos de grupos salientes se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, halógeno, alcanosulfoniloxi o arilensulfoniloxi, tal como metanosulfoniloxi, etanosulfoniloxi, tiometilo, bencenosulfoniloxi, tosiloxi y tieniloxi, dihalofosfinoiloxi, benciloxi opcionalmente sustituido, isopropiloxi, aciloxi, y similares.

El término "solvatos" se refiere a formas de adición de solvente que contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de solvente. Algunos compuestos presentan una tendencia a atrapar una proporción molar fija de moléculas de solvente en el estado sólido cristalino, formando de esta manera un solvato. En el caso de que el solvente sea agua, el solvato formado es un hidrato; en el caso de que el solvente sea alcohol, el solvato formado es un alcoholato. Los hidratos se forman mediante la combinación de una o más moléculas de agua con una de las sustancias en las que el agua conserva su estado molecular en forma de H_2O, siendo dicha combinación capaz de formar uno o más hidratos.

La presente invención se refiere a la utilización de un antagonista selectivo de receptor 5-HT6 y de un antagonista selectivo de receptor 5-HT2A para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de un estado de enfermedad asociado a un trastorno cognitivo tal como se define en la reivindicación 1, y una composición farmacéutica

que comprende una cantidad efectiva de una composición que comprende un antagonista selectivo de receptor 5-HT6 y un antagonista selectivo de receptor 5-HT2A según se define en la reivindicación 4. La composición que comprende un antagonista selectivo de receptor 5-HT6 y un antagonista selectivo de receptor 5-HT2A comprende un primer compuesto de antagonista selectivo de receptor 5-HT6 y un segundo compuesto de antagonista selectivo de receptor 5-HT2A.

Un aspecto de la invención es una utilización de una combinación de compuestos que antagonizan selectivamente el receptor 5-HT6 y el receptor 5-HT2A para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de un estado de enfermedad asociado a un trastorno cognitivo según se define en la reivindicación 1, estando destinado dicho medicamento a la administración en un sujeto que necesita del mismo, y antagonizando selectivamente dicho medicamento el receptor 5-HT6 y el receptor 5-HT2A sin antagonizar sustancialmente los receptores no diana.

La composición farmacéutica comprende un compuesto de antagonista selectivo de receptor 5-HT6 y un compuesto de antagonista selectivo de 5-HT2A.

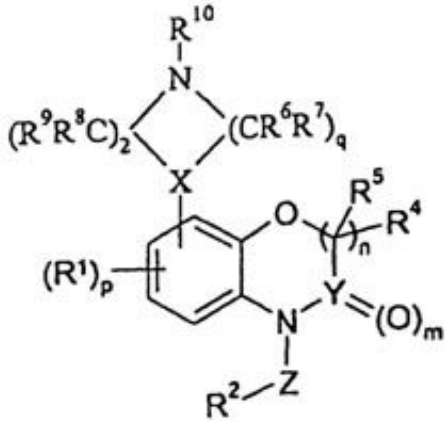
Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que inhibe selectivamente el receptor 5-HT6 y el receptor 5-HT2A sin antagonizar sustancialmente los receptores no diana según se define en la reivindicación 4.

La composición farmacéutica comprende un compuesto de antagonista selectivo de receptor 5-HT6 y un compuesto de antagonista selectivo de 5-HT2A.

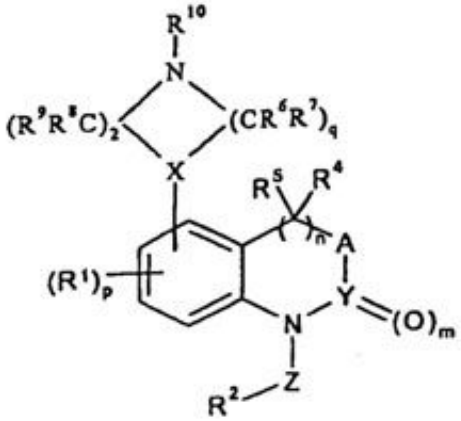
Los compuestos de la presente invención han mostrado efectos potenciadores de la cognición en un modelo animal de disfunción cognitiva tal como se describe en detalle en el Ejemplo 4, posteriormente. La coadministración de un antagonista selectivo de receptor 5-HT6 conjuntamente con un antagonista selectivo de receptor 5-HT2A ha demostrado efectos de mejora de la memoria que son estadísticamente significativos. Estos resultados contrastan con los efectos en modelos animales de cognición de compuestos de antagonistas no selectivos de receptor 5-HT6 y/o 5-HT2A, tales como la olanzapina y la clozapina, tal como se ha publicado en la literatura pública. Algunos estudios han demostrado que el tratamiento con olanzapina o con dazopina resultan en alteraciones o ningún efecto sobre la memoria (Addy y Levin, Neuropsychopharmacology 27:534-541, 2002; Skarsfeldt, Psychopharmacology 124:126-133, 1996; Rosengarten y Quartermain, Pharmacol. Biochem. Behav. 72:575-579, 2002; Rosengarten y Quartermain, Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 26:1047-1054, 2002; Terry et al., Psychopharmacology 164:360-368, 2002). Un estudio demostró una mejora de la función cognitiva por la olanzapina, pero sólo tras un tiempo de retardo de 14 días (Nowakowska et al., Pol. J. Pharmacol. 51:295-300, 1999), mientras que otro estudio demostró la mejora de la memoria con olanzapina y ningún efecto con clozapina (Wolff y Leander, Psychopharmacology 168:410-416, 2003).

Los compuestos que es conocido que son antagonistas selectivos combinados para los receptores tanto 5-HT6 como 5-HT2A no son objeto de la invención, aunque se dan a conocer en las solicitudes de patente US nº USSN 60/424.946, presentada el 8 de noviembre de 2002, y USSN nº 10/702.302, presentada el 6 de noviembre de 2003, de Magg et al., titulada "Substituted Benzoxazinones and Uses Thereof"; USSN nº 60/537.080, presentada el 16 de enero de 2004, y USSN nº 11/035.506, presentada el 14 de enero de 2005, de Zhao et al., titulada "Quinazolinone and Benzoxazinone Derivatives and Uses Thereof"; USSN nº 60/528.378, presentada el 9 de diciembre de 2003, y USSN nº 11/008.310, presentada el 9 de diciembre de 2004, de Berger et al., titulada "Benzoxazine Derivatives and Uses Thereof"; USSN nº 60/568.314, presentada el 5 de mayo de 2004, y USSN nº 11/121.873, presentada el 4 de mayo de 2005, de Berger et al., titulada "Arylsulfonyl Benzodioxanes, Benzoxazines and Benzothiazines as 5-HT6 Antagonists"; USSN nº 60/638.030, presentada el 21 de diciembre de 2004, de Greenhouse et al., titulada "Tetralin and Indane Derivatives and Uses Thereof"; USSN nº 60/630.608, presentada el 24 de noviembre de 2004, de Sethofer et al., titulada "Benzoxazine and Quinoxaline Derivatives and Uses Thereof".

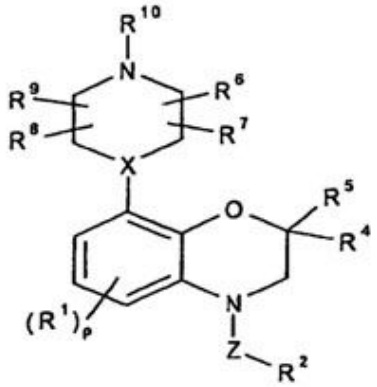
Los compuestos dados a conocer se seleccionan de entre el grupo que consiste de las fórmulas I, II, III, IV, V, VI y VII:



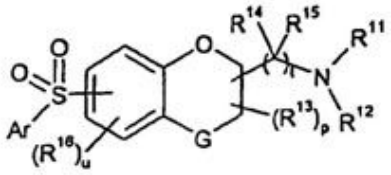
Fórmula I;



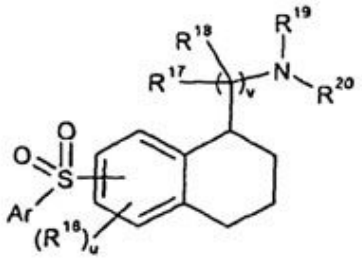
Fórmula II;



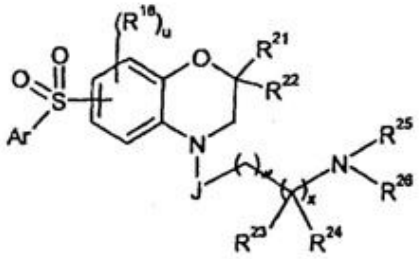
Fórmula III;



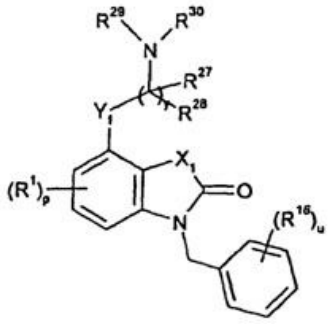
Fórmula IV



Fórmula V;



Fórmula VI



Fórmula VII

en las que:
Y es CorS,
m es 1 en el caso de que Y sea C, y m es 2 en el caso de que Y sea S,
n es 1 ó 2,
p se encuentra comprendido entre 0 y 3,
q se encuentra comprendido entre 1 y 3,
t se encuentra comprendido entre 1 y 3
u se encuentra comprendido entre 0 y 3,
v se encuentra comprendido entre 1 y 3,
w se encuentra comprendido entre 0 y 4,
x es 0 ó 1,
y se encuentra comprendido entre 1 y 4,
Z es $-(CR^aR^b)r-$ o $-SO_2-$, en el que r se encuentra comprendido entre 0 y 2, y cada uno de R^a y R^b es independientemente hidrógeno o alquilo,
X es CH o N,
A es $-NR^3-$ o -O-, en el que R^3 es: hidrógeno, alquilo, acilo, amidoalquilo, hidroxialquilo o alcoxialquilo;
Ar es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;
G es -O-, -S- o $-NR^e-$, en el que R^e es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquilcarbonilo C_{1-6} o alquilsulfonilo C_{1-6},
J es un enlace, -C(=O)- o $-SO_2-$;
cada R^1 es, independientemente: halo, alquilo, haloalquilo, heteroalquilo, alcoxi, ciano, $-S(O)_s-R^c$, $-C(=O)-NR^cR^d$, $-SO_2-NR^cR^d$, $-N(R^c)-C(=O)-R^d$ ó $-C(=O)R^c$, en los que s se encuentra comprendido entre 0 y 2, y cada uno de R^c y R^d es, independientemente, hidrógeno o alquilo;
R^2 es: arilo o heteroarilo;
cada uno de R^4 y R^5 es, independientemente, hidrógeno o alquilo, o uno de entre R^4 y R^5 conjuntamente con R^3 y los átomos entre ellos, o con su carbono compartido, pueden formar un anillo de entre 3 y 7 miembros que opcionalmente incluye un heteroátomo nitrógeno u oxígeno; cada uno de R^6, R^7, R^8, R^9 y R^{10} es, independientemente, hidrógeno o alquilo, o uno de entre R^6 y R^7, conjuntamente con R^{10} y los átomos a los que se encuentran unidos pueden formar un anillo cicloalquilo de entre 3 y 7 miembros, o uno de entre R^6 y R^7 conjuntamente con los átomos a los que se encuentran unidos pueden formar un anillo cicloalquilo de entre 3 y 7 miembros, o uno de entre R^6 y R^7 conjuntamente con uno de entre R^8 y R^9 y los átomos a los que se encuentran unidos pueden formar un anillo cicloalquilo de entre 3 y 7 miembros,
R^{11} y R^{12}, cada uno independientemente, es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alcoxi-C_{1-6}-alquilo C_{1-6} o hidroxialquilo C_{1-6}, o uno de entre R^{11} y R^{12} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} y el otro es alquilcarbonilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, arilalquilo C_{1-6}, hidroxi o un heteroarilo o heterociclilo de cinco o seis miembros que contiene uno o dos nitrógenos, o R^{11} y R^{12} conjuntamente con el nitrógeno al que se encuentran unidos pueden formar un anillo de tres a siete miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado de entre N, O y S, o R^{11} y R^{12} conjuntamente con el nitrógeno al que se encuentran unidos pueden formar un grupo guanidinilo, un grupo amidinilo, un grupo carbamilo o un grupo urea;
cada R^{13} es, independientemente, alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}, o dos R^{13} conjuntamente con los átomos a los que se encuentran unidos pueden formar un anillo carbocíclico C_{4-6}, o un R^{13} conjuntamente con uno de entre R^{11} y R^{12} y los átomos a los que se encuentran unidos pueden formar un anillo de cinco o seis miembros;
R^{14} y R^{15}, cada uno independientemente, es hidrógeno o alquilo, o uno de entre R^{14} y R^{15} conjuntamente con uno de entre R^{11} y R^{12} y los átomos a los que se encuentran unidos pueden formar un anillo de cinco o seis miembros;
cada R^{16} es, independientemente, halo, alquilo, haloalquilo, ciano, $-SO_2R^f$, $-C(=O)-NR^gR^h$, $-SR^g$, -C(=O)-Rg, en el que

cada uno de entre R^f, R^g y R^h es, independientemente, hidrógeno o alquilo,
R17 y R18 son, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo, o R17 y R18 conjuntamente pueden formar =NR1, en el que R1 es hidrógeno o alquilo,
R19 y R20, cada uno independientemente, es hidrógeno o alquilo, o uno de entre R19 y R20 es hidrógeno y el otro es un heteroarilo opcionalmente sustituido, o R19 y R20 conjuntamente con el nitrógeno al que se encuentran unidos pueden formar un grupo amidinilo, un grupo urea, un grupo guanidinilo, o un anillo de cinco o seis miembros que opcionalmente incluye un heteroátomo adicional seleccionado de entre O, N y S, o uno de entre R19 y R20, y uno de entre R17 y R18 conjuntamente con los átomos a los que se encuentran unidos pueden formar un anillo de cinco o seis miembros que opcionalmente incluye un heteroátomo adicional seleccionado de entre O, N y S;
R21 y R22, cada uno independientemente, es hidrógeno o alquilo, o R21 y R22 conjuntamente con el átomo de carbono al que se encuentran unidos pueden formar un anillo carbocíclico de cuatro a seis miembros,
R^{23} y R^{24}, cada uno independientemente, es hidrógeno o alquilo,
R^{25} y R^{26}, cada uno independientemente, es hidrógeno, alquilo, $-(C{=}NR)-NR^kR^m$, o $-(CH_2)_2-NR^kR^m$, en el que R^j, R^k y R^m, cada uno independientemente, es hidrógeno o alquilo, o R^{25} y R^{26} conjuntamente con el nitrógeno al que se encuentran unidos pueden formar un anillo de cuatro, cinco o seis miembros que opcionalmente incluye un heteroátomo adicional seleccionado de entre O, N y S, o uno de entre R^{25} y R^{26} conjuntamente con uno de entre R^{23} y R^{24} conjuntamente con los átomos a los que se encuentran unidos pueden formar un anillo de cuatro a seis miembros,
X_1 es $-NR^n-$, -O-, -S-, $-CR^oR^p-$ o -C(O)-, en el que R^n es hidrógeno o alquilo, R^o es hidrógeno, flúor o alquilo, R^p es hidrógeno, flúor, alquilo, hidroxi o alcoxi, o R^o y R^p conjuntamente con el átomo al que se encuentran unidos pueden formar un anillo opcionalmente sustituido de tres a seis miembros que opcionalmente incluye un heteroátomo seleccionado de entre O, N y S,
Y_1 es -O-, $-NR^q-$ o $-CR^rR^s$, en los que R^q, R^r y R^s, cada uno independientemente, es hidrógeno o alquilo,
R27 y R28, cada uno independientemente, es hidrógeno o alquilo,
R^{29} y R^{30}, cada uno independientemente, es hidrógeno o alquilo, o R^{29} y R^{30} conjuntamente con el nitrógeno al que se encuentran unidos pueden formar un anillo opcionalmente sustituido de cuatro a siete miembros que opcionalmente incluye un heteroátomo adicional seleccionado de entre O, N y S, o uno de entre R^{29} y R^{30}, y uno de entre R^{27} y R^{28} conjuntamente con los átomos al que se encuentra unido puede formar un anillo opcionalmente sustituido de cuatro a siete miembros que opcionalmente incluye un heteroátomo adicional seleccionado de entre O, N y S, o uno de entre R^{29} y R^{30} conjuntamente con R^q y los átomos a los que se encuentran unidos pueden formar un anillo opcionalmente sustituido de entre cuatro y siete miembros que opcionalmente incluye un heteroátomo adicional seleccionado de entre O, N y S, o uno de entre R^{29} y R^{30}, y uno de entre R^r y R^s conjuntamente con los átomos a los que se encuentran unidos pueden formar un anillo de cuatro a siete miembros que opcionalmente incluye un heteroátomo adicional seleccionado de entre O, N y S, y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos ejemplares se seleccionan de entre el grupo que consiste de las fórmulas I, II, III, IV, V, VI y VII, en las que Y es C, m es 1, n es 1, q es 2, t es 1, u es 0, G es -O-, X es N, y R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}·R^4, R^{15}, R^{17}, R^{18}, R^{21}, R^{22} son todos hidrógenos, por ejemplo los compuestos siguientes:

(1) 4-Bencil-6-metil-8-piperazín-1-il-4H-benzo[1,4]oxazín-3-ona,
(2) 4-(3-Cloro-bencil)-6-metoxi-8-piperazín-1-il-4H-benzo[1,4]oxazín-3-ona,
(3) 4-Bencil-8-piperazín-1-il-4H-benzo[1,4]oxazín-3-ona,
(4) 4-(4-Fluoro-bencil)-6-fluoro-8-piperazín-1-il-4H-benzo[1,4]oxazín-3-ona,
(5) 4-(3-Cloro-bencil)-6-fluoro-8-piperazín-1-il-4H-benzo[1,4]oxazín-3-ona,
(6) 4-(3-Fluoro-bencil)-2,2-dimetil-8-piperazín-1-il-4H-benzo[1,4]oxazín-3-ona,
(7) 4-(3-Cloro-bencil)-2,2-dimetil-8-piperazín-1-il-4H-benzo[1,4]oxazín-3-ona,
(8) 4-Bencil-6-fluoro-2,2-dimetil-8-piperazín-1-il-4H-benzo[1,4]oxazín-3-ona,
(9) 4-Bencil-2,2,6-trimetil-8-piperazín-1-il-4H-benzo[1,4]oxazín-3-ona,
(10) 4-(3-Fluoro-bencil)-2,2,6-trimetil-8-piperazín-1-il-4H-benzo{1,4}oxazín-3-ona,
(11) 1-(3-Fluoro-bencil)-5-piperazín-1-il-1,4-dihidro-benzo[d][1,3] oxazín-2-ona,
(12) 1-(3-Fluoro-bencil)-7-metil-5-piperazín-1-il-3,4-dihidro-1H-qinazolin-2-ona,
(13) 6-Fluoro-4-(3-fluoro-bencil)-2,2-dimetil-8-piperazín-1il-4H-benzo[1,4]oxazín-3-ona,
(14) 6-Fluoro-4-(4-fluoro-bencil)-2,2-dimetil-8-piperazín-1-il-4H-benzo [1,4]oxazín-3-ona,
(15) 4-(3-Cloro-bencil)-6-fluoro-2,2-dimetil-8-piperazín-1-il-4H-benzo[1,4]oxazín-3-ona,
(16) 1-(3-Cloro-bencil)-5-piperazín-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolín-2-ona,
(17) 1-(3,4-Difluoro-bencil)-5-piperazín-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolín-2-ona,
(18) 1-(3-Fluoro-bencil)-5-piperazín-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolín-2-ona,
(19) 1-(4-Fluoro-bencil)-5-piperazín-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolín-2-ona,
(20) 1-(4-Cloro-bencil)-5-piperazín-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolín-2-ona,
(21) 1-(3-Fluoro-bencil)-7-metil-5-piperazín-1-il-3,4-dihidro-1H-quinazolín-2-ona,

(22) 4-(3-Fluoro-fenilsulfonil)-2,2-dimetil-8-piperazín-1-il-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina,
(23) 4-(3-Cloro-fenilsulfonil)-2,2-dimetil-8-piperazín-1-il-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina,
(24) 6-Fluoro-4-(2-fluoro-fenilsulfonil)-2,2-dimetil-8-piperazín-1-il-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4]oxazina,
(25) 6-Fluoro-4-(3-fluoro-fenilsulfonil)-2,2-dimetil-8-piperazín-1-il-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina,
(26) 6-Fluoro-4-(4-fluorofenilsulfonil)-2,2-dimetil-8-piperazín-1-il-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4]oxazina,
(27) [7-(3-Fluoro-fenilsulfonil)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxín-2-(R)-ilmetil]-metilamina,
(28) C-[7-(3-Fluoro-fenilsulfonil)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxín-2-(S)-il]-metilamina,
(50) (7-Fenilsulfonil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-1-ilmetil)-(5,5-dimetil-1,4,5,6-tetrahidro-pirimidín-2-il)-amina,
(51) (6-Fenilsulfonil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-1-ilmetil)-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-amina,
(52) N-(6-Fenilsulfonil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-1-ilmetil)-guanidina,
(53) 3-(6-Fenilsulfonil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-1-il)-propionamidina,
(54) C-(6-Fenilsulfonil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-1-il)-metilamina,
(55) (6-Fenilsulfonil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-1-ilmetil)-metilamina,
(56) N-(6-Fenilsulfonil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-1-ilmetil)-acetamidina,
(57) 2-[6-(2-Fluoro-fenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-1-il]-etilamina,
(58) 6-Fenilsulfonil-4-piperidín-4-il-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina,
(59) 1-(7-Fenilsulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazín-4-il)-2-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-etanona,
(60) 7-Fenilsulfonil-4-piperidín-4-il-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina,
(61) 7-Fenilsulfonil-4-pirrolidín-3-il-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina,
(62) 1-Bencil-4-piperazín-1-il-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona,
(63) 1-Bencil-4-(2-metilamino-etoxi)-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona, y
(64) 1-Bencil-4-piperazín-1-il-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona; o sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La composición que comprende un antagonista selectivo del receptor 5-HT6 y un antagonista selectivo del receptor 5-HT2A de la presente invención comprende un primer compuesto que es un compuesto de antagonista selectivo del receptor 5-HT6 y un segundo compuesto que es un compuesto de antagonista selectivo del receptor 5-HT2A.

Entre los compuestos que es conocido que son compuestos de antagonista selectivo del receptor 5-HT6 se incluyen derivados indol del tipo indicado en la patente US nº 2003/0073700, derivados benzoxazina del tipo indicado en la patente US nº 2003/0232825 y en la patente USSN nº 60/528.378, 4-piperazinilindoles del tipo indicado en la patente US nº 2003/0045527, 4-piperazinil-bencenosulfonil-indoles del tipo indicado en la patente US nº 2004/0087593, 1-sulfonil-4-aminoalcoxi-indoles del tipo indicado en la patente US nº 2003/0229069, e indoles 2-7-sustituidos del tipo indicado en la patente US nº 2004/0063724. Entre los compuestos actualmente preferentes se incluyen:

(29) 3-Fenilsulfonil-1-metil-5-piperazín-1-il-1H-indol,
(30) 3-(3-Cloro-fenilsulfonil)-7-piperazín-1-il-1H-indol,
(31) 3-(2,3-Dicloro-fenilsulfonil)-1-metil-5-piperazín-1-il-1H-indol,
(32) 3-Fenilsulfonil-7-(4-metil-piperazín-1-il)-1H-indol,
(33) 3-(4-Cloro-fenilsulfonil)-5-piperazín-1-il-1H-indol,
(34) 3-(3,5-Dicloro-fenilsulfonil)-5-piperazín-1-il-1H-indol,
(35) 3-(3-Cloro-fenilsulfonil)-7-(4-metil-piperazín-1-il)-1H-indol;
(36) 4-(2,3-Dicloro-fenilsulfonil)-8-piperazín-1-il-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina,
(37) 4-(2-Fluoro-fenilsulfonil)-8-piperazín-1-il-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina,
(38) 6-Cloro-4-(2-fluoro-fenilsulfonl)-8-piperazín-1-il-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina,
(39) 6-Cloro-4-(naftalén-1-sulfonil)-8-piperazín-1-il-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina,
(40) 6-Cloro-4-(2,3-dicloro-fenilsulfonil)-8-piperazín-1-il-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina;
(41) 1-(Naftalén-1-sulfonil)-4-piperazín-1-il-1H-indol,
(42) 1-Fenilsulfonil-4-piperazín-1-il-1H-indol,
(43) 1-(2,5-Dicloro-fenilsulfonil)-4-piperazín-1-il-1H-indol,
(44) 1-(3-Fluoro-fenilsulfonil)-4-piperazín-1-il-1H-indol,
(45) 1-(3-Cloro-fenilsulfonil)-4-piperazín-1-il-1H-indol,
(46) 1-(2-Fluoro-fenilsulfonil)-4-piperazín-1-il-1H-indol,
(47) 1-Fenilsulfonil-3-bromo-4-piperazín-1-il-1H-indol,
(48) (7-Fenilsulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxín-2-(R)-ilmetil)-metilamina,
(49) [7-(3-Fluoro-fenilsulfonil)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxín-2-(S)-ilmetil]-metilamina; o sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Entre otros compuestos que es conocido que son compuestos de antagonista selectivo de receptor 5-HT6 se incluyen 4-amino-N-(2,6-bis-metilamino-pirimidín-4-il)-bencenosulfonamida y 4-amino-N-(2,6-bis-metilamino-piridín-4-il)-bencenosulfonamida, indicados en la patente EP nº 0815861; 5-cloro-N-(4-metoxi-3-piperazín-1-il-fenil)-3-metil-2-benzotiofenesulfonamida y N-(4-metoxi-3-(4-metil-1-piperazinil)-fenil]-5-cloro-3-metilbenzotiofén-2-ilsulfonamida, indicada en la patente WO nº 98/27081; N-(2,5-dibromo-3-fluorofenil)-4-metoxi-3-piperazín-1-ilbencenosulfonamida, indicada en la patente WO nº 99/02502.

Los compuestos que es conocido que son compuestos de antagonista selectivo de receptor 5-HT2A se encuentran, por ejemplo, R-α-(2,3-dimetoxifenil)-1-[2-(4-fluorofenil)etil]-4-piperidinmetanol (MDL-100907), indicado en la patente WO nº 91/18602, y (1Z,2E)-1-(2-fluorofenil)-3-(4-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona-O-(2-dimetilaminoetil)oxima, indicada en la patente EP nº 0373998.

Cualquier referencia en la presente memoria al compuesto específicamente denominado anteriormente incluye también las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La presente invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden por lo menos una combinación de los compuestos de la presente invención, o de isómeros individuales, mezclas racémicas o no racémicas de isómeros, o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, conjuntamente con por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos.

En general, los compuestos de la presente invención se administran en una cantidad terapéuticamente efectiva mediante cualquiera de los modos aceptados de administración para agentes que presentan utilidades similares. Los intervalos de dosis adecuados típicamente son de entre aproximadamente 1 y 500 mg diarios, preferentemente de entre aproximadamente 1 y 100 mg diarios, y más preferentemente entre aproximadamente 1 y 30 mg diarios, dependiendo de numerosos factores, tales como la severidad de la enfermedad que debe tratarse, la edad y salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto utilizado, la vía y forma de administración, la indicación a la que se refiere la administración, y las preferencias y experiencia del profesional médico implicado. El experto ordinario en la materia del tratamiento de dichas enfermedades será capaz, sin necesidad de experimentación indebida y apoyándose en conocimientos personales, experiencia y las enseñanzas de la presente solicitud, de determinar una cantidad terapéuticamente efectiva de los compuestos de la presente invención para una enfermedad dada.

En general, los compuestos de la presente invención se administran como formulaciones farmacéuticas, incluyendo aquéllas adecuadas para la administración oral (incluyendo bucal y sublingual), rectal, nasal, tópica, pulmonar, vaginal o parenteral (incluyendo intramuscular, intraarterial, intratecal, subcutánea e intravenosa) o en una forma adecuada para la administración mediante inhalación o insuflado. El modo preferente de administración generalmente es oral, utilizando un régimen de dosificación diario conveniente que puede ajustarse según la gravedad de la enfermedad.

Los compuestos de la presente invención, conjuntamente con uno o más adyuvantes, portadores o diluyentes convencionales, pueden presentarse en forma de composiciones farmacéuticas y dosificaciones unitarias. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación unitaria pueden comprender ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales, y las formas de dosificación unitaria pueden contener cualquier cantidad efectiva adecuada de los ingredientes activos en proporción al intervalo de dosis diarias que se pretende utilizar. Las composiciones farmacéuticas pueden utilizarse en forma de sólidos, tales como tabletas o cápsulas rellenas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, o líquidos, tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires o capsulares rellenas para la utilización oral, o en forma de supositorios para la administración rectal o vaginal, o en forma de soluciones inyectables estériles para la utilización parenteral. Las formulaciones que contienen aproximadamente un (1) miligramo de ingrediente activo o, más ampliamente, aproximadamente entre 0,01 y aproximadamente cien (100) miligramos, en cada tableta, por consiguiente resultan formas de dosificación unitaria representativas.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse en una amplia diversidad de formas de dosificación por vía oral. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación pueden comprender compuestos de la presente invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos como el componente activo. Los portadores farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Entre las preparaciones en forma sólida se incluyen polvos, tabletas, píldoras, cápsulas, sellos, supositorios y gránulos dispersables. Un portador sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes saborizantes, solubilizadores, lubricantes, agentes de suspensión, ligantes, conservantes, agentes desintegrantes de tabletas o un material de encapsulado. En los polvos, el portador generalmente es un sólido finamente dividido que es una mezcla con el componente activo finamente dividido. En las tabletas, el componente activo generalmente se mezcla con el portador que presenta la capacidad ligante

necesaria en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y tamaño deseados. Los polvos y tabletas preferentemente contienen entre aproximadamente uno (1) y aproximadamente setenta (70) por ciento del compuesto activo. Entre los portadores adecuados se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares. El término "preparación" pretende incluir la formulación del compuesto activo, con material de encapsulado como portador, proporcionando una cápsula en la que el componente activo, con o sin portadores, se encuentra circundado por un portador, el cual se encuentra asociado al mismo. De manera similar, se incluyen sellos y pastillas. Las tabletas, polvos, cápsulas, píldoras, sellos y pastillas pueden, en forma sólida, resultar adecuados para la administración oral.

Entre otras formas adecuadas para la administración oral se incluyen preparaciones en forma líquida, incluyendo emulsiones, jarabes, elixires, soluciones acuosas, suspensiones acuosas o preparaciones en forma sólida que están destinadas a convertirse poco antes de la utilización en preparaciones en forma líquida. Pueden prepararse emulsiones en soluciones, por ejemplo en soluciones acuosas de propilenglicol, o pueden contener agentes emulsionantes, tales como lecitina, monooleato de sorbitán o acacia. Pueden prepararse soluciones acuosas mediante la disolución del componente activo en agua y añadiendo agentes colorantes, saborizantes, estabilizadores y espesantes adecuados. Pueden prepararse suspensiones acuosas mediante la dispersión del componente activo finamente dividido en agua con material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y otros agentes de suspensión bien conocidos. Entre las preparaciones en forma sólida se incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones, y pueden contener, además del componente activo, colorantes, saborizantes, estabilizadores, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizadores y similares.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración parenteral (por ejemplo mediante inyección, por ejemplo la inyección de bolo o la infusión continua) y pueden presentarse en forma de dosis unitaria en ampollas, jeringas pre-rellenas, infusión de un volumen reducido o en recipientes multidosis con un conservante añadido. Las composiciones pueden presentarse en forma de suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, por ejemplo soluciones en polietilenglicol acuoso. Entre los ejemplos de portadores, diluyentes, solventes o vehículos aceitosos o no acuosos se incluyen propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales (por ejemplo aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables (por ejemplo oleato de etilo), y pueden contener agentes de formulación, tales como agentes conservantes, humectantes, emulsionantes o de suspensión, estabilizadores y/o dispersantes. Alternativamente, el ingrediente activo puede encontrarse en forma de polvos, obtenidos mediante aislamiento aséptico del sólido estéril o mediante liofilización a partir de soluciones para la constitución antes de la utilización con un vehículo adecuado, por ejemplo agua libre de pirógenos estéril.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración tópica en la epidermis en forma de pomadas, cremas o lociones, o como parche transdérmico. Las pomadas y cremas pueden formularse, por ejemplo, con una base acuosa o aceitosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes adecuados. Pueden formularse lociones con una base acuosa o aceitosa y generalmente también contienen uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizadores, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes o agentes colorantes. Entre las formulaciones adecuadas para la administración tópica en la boca se incluyen pastillas que comprenden agentes activos en una base saborizada, habitualmente sacarosa y acacia o tragacanto, pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte, tal como gelatina y glicerina o sacarosa y acacia, y lavados bucales que comprenden el ingrediente activo en un portador líquido adecuado.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración como supositorios. En primer lugar se funde una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao, y se dispersa homogéneamente el componente activo, por ejemplo mediante agitación. La mezcla homogénea fundida seguidamente se vierte en moldes de tamaño conveniente, se deja enfriar y que se solidifique.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración vaginal. Los pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o sprays que contienen, además del ingrediente activo, portadores tales como los que es conocido de la técnica que resultan apropiados.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración nasal. Las soluciones o suspensiones se aplican directamente en la cavidad nasal por medios convencionales, por ejemplo con un cuentagotas, una pipeta o un spray. Las formulaciones pueden proporcionarse en una forma individual o multidosis. En el último caso, de un cuentagotas o una pipeta, el paciente puede llevarlo a cabo mediante la administración de un volumen predeterminado apropiado de la solución o suspensión. En el caso de un spray, lo anterior puede conseguirse, por ejemplo, por medio de una bomba de spray atomizadora-dosificadora.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración mediante aerosol, particularmente en el tracto respiratorio e incluyendo la administración intranasal. Los compuestos generalmente presentan un tamaño de partícula pequeño, por ejemplo del orden de cinco (5) micrómetros o inferior. Dicho tamaño de partícula puede obtenerse por medios conocidos de la técnica, por ejemplo mediante micronización. El ingrediente activo se proporciona se proporciona en un paquete presurizado con un propelente adecuado, tal como un clorofluorocarbono (CFC), por ejemplo diclorodifluorometano, triclorofluorometano o diclorotetrafluoroetano, nitrógeno, óxido nitroso o dióxido de carbono u otro gas adecuado. El aerosol también puede contener convenientemente un surfactante, tal como lecitina. La dosis de fármaco puede controlarse con una válvula dosificadora. Alternativamente, los ingredientes activos pueden proporcionarse en forma de unos polvos secos, por ejemplo una mezcla de polvos del compuesto en una base de polvos adecuada, tal como lactosa, almidón, derivados del almidón, tales como hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidina (PVP). El portador de polvos formará un gel en la cavidad nasal. La composición de polvos puede presentarse en forma de dosificación unitaria, por ejemplo en cápsulas o cartuchos de, por ejemplo, gelatina, o en paquetes blíster a partir de los que los polvos pueden administrarse por medio de un inhalador.

Si se desea, las formulaciones pueden prepararse con recubrimientos entéricos adaptados para la administración de liberación sostenida o controlada del ingrediente activo. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden formularse en dispositivos de administración de fármaco transdérmicos o subcutáneos. Estos sistemas de administración resultan ventajosos en el caso de que resulte necesaria la liberación sostenida del compuesto y en el caso de que el cumplimiento del régimen de tratamiento por parte del paciente resulte crucial. Los compuestos en sistemas de administración transdérmica con frecuencia se unen a un soporte sólido adhesivo a la piel. El compuesto de interés también puede combinarse con un intensificador de la penetración, por ejemplo Azone (1-dodecilaza-cicloheptán-2-ona). Los sistemas de administración de liberación sostenida se insertan subcutáneamente en la capa subdérmica mediante cirugía o inyección. Los implantes subdérmicos encapsulan el compuesto en una membrana soluble en lípidos, por ejemplo goma silicona, o un polímero biodegradable, por ejemplo ácido poliláctico.

Las preparaciones farmacéuticas preferentemente se presentan en formas de dosificación unitaria. En dicha forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación empaquetada, conteniendo el paquete cantidades discretas de preparación, tal como tabletas empaquetadas, cápsulas y polvos en viales o ampollas. Además, la forma de dosificación unitaria puede ser la cápsula, tableta, sello o pastilla misma, o puede ser un número apropiado de cualquiera de ellas en forma empaquetada.

Otros portadores farmacéuticos adecuados y sus formulaciones se describen en Remington: *The Science and Practice of Pharmacy* 1995**,** editado por E. W. Martin, Mack Publishing Company, 19a edición, Easton, Pennsylvania.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

Determinación de la afinidad de los receptores 5-HT6 humanos

Se determinó la afinidad de ligandos de los receptores 5-HT6 utilizando la unión competitiva con dietilamida de ácido [^{3}H]-lisérgico (LSD) en membranas derivadas de células HEK-293 que expresaban recombinantemente 5-HT6 humano. Brevemente, las membranas celulares preparadas mediante homogeneización a partir de células HEK293-H5-HT6 se incubaron con 2,2 nM de [^{3}H]-LSD y un rango de concentraciones de compuesto de ensayo no marcado, durante 75 minutos a 37ºC. Los datos se analizaron mediante regresión no lineal con una ecuación logística (1), y se determinó la afinidad de ligando mediante la conversión de los valores de IC_{50} obtenidos de esta manera a Ki utilizando la ecuación de Cheng-Prusoffe (2) (Cheng y Prusoff, 1973). La afinidad de la [^{3}H]-LSD determinado a partir de experimentos separados de saturación de unión en estas membranas fue de 2,2 nM.

$$\textbf{Ecuación (1) radioactividad unida} = \min + \frac{(\max - \min)[A]}{IC_{50} + [A]}$$

en la que min y max son los niveles de unión desplazable debidos a las concentraciones cero y máxima de competidor no marcado, A, respectivamente; IC_{50} es el punto medio de la curva y la pendiente de Hill se encuentra restringida a uno (ya que se observa que no varía significativamente respecto a este valor).

$$\textbf{Ecuación (2)} \quad IC_{50} = K_I\left(1+\frac{L^*}{K_D}\right)$$

en la que la afinidad de la [^{3}H]-LSD, K_D, se había determinado previamente mediante experimentación de saturación de unión que era de 2,2 nM; L* es la concentración de [^{3}H]-LSD utilizada (2,2 nM), y Ki es la afinidad del compuesto no marcado tal como se deriva de su IC_{50} determinada experimentalmente.

Todos los compuestos de ensayo y de control se disolvieron en DMSO al 100% a 10 mM y se diluyeron tal como se indica en el tampón de ensayo acuoso. Los valores de K_i se presentan como media y desviación estándar de 3 determinaciones independientes, consistiendo cada una del compuesto sometido a ensayo a cada concentración por duplicado.

Ejemplo 2

Determinación de la función en los receptores 5-HT_6, 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} recombinantes humanos

Se determinó el efecto del compuesto de ensayo sobre la función de los receptores 5-HT_6, 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C} humanos mediante la medición de los cambios del calcio intracelular utilizando un pigmento de calcio fluorescente (Fluo3-AM). Se obtuvieron imágenes de fluorescencia en el lector de placas de imágenes fluorescentes (FLIPR, Molecular Devices). Se observaron cambios de fluorescencia debidos al compuesto de ensayo, administrado solo (para la evaluación de la eficacia agonista) o en presencia de 5-HT (para la evaluación de la potencia antagonista) en células HEK293 que expresaban establemente el receptor 5-HT6 recombinante humano fusionado con Gα16, o en células CHO-K1 que expresaban establemente los receptores 5-HT_{2A} o 5-HT_{2c} recombinantes humanos.

En todos los casos, se sembraron las células 12 a 24 horas antes del experimento en placas negras/transparentes de 96 pocillos recubiertas con poli-D-lisina en medio de cultivo celular DMEM o F12 suplementado con suero de feto bovino al 10%. Se extrajo el medio de cultivo mediante 4x intercambios de 300 pl de medio circundante con solución salina equilibrada de Hanks que contenía HEPES 10 mM, $CaCl_2$ 2 mM y probenecida 2,5 mM utilizando un lavador de placas de 96 pocillos EL405. Las células se incubaron durante 1 hora a 37ºC con el pigmento sensible al calcio, Fluo-3 AM (2,2 pg/ml). Al final de la incubación, se eliminó el pigmento extracelular mediante lavado en el tampón HEPES indicado anteriormente. Se administró el compuesto de ensayo en diferentes pocillos en un intervalo de concentraciones (10^{-5} a 10^{-10} M) y se registró la respuesta durante 1,5 minutos como un cambio en los pulsos de fluorescencia. Al final de este intervalo, se añadió 5-HT (10 nM en el caso de 5-HT_6 ó 5-HT_{2A}, ó 1 nM en el caso de 5-HT_{2C}) a todos los pocillos. Todos los compuestos de ensayo y de control se disolvieron en DMSO al 100% a 10 mM y se diluyeron tal como se indica en el tampón de ensayo acuoso.

Se determinó la potencia antagonista mediante análisis de regresión no lineal de los datos de inhibición dependiente de la concentración de la respuesta a 5-HT utilizando la ecuación logística (3).

$$\textbf{Ecuación (3) Pulsos de fluorescencia} = \frac{(\max)[A]}{IC_{50}+[A]}$$

en la que max es la respuesta a 5-HT en ausencia de antagonista, A, IC_{50} es el punto medio de la curva y la pendiente de Hill se encuentra restringida a uno. Notar que se resta la fluorescencia de fondo antes de la regresión no lineal.

Todas las determinaciones se realizaron por duplicado. Todos los cambios de fluorescencia se detectaron en el FLIPR 96 con una longitud de onda de excitación de 488 nM, 0,3 vatios y se detectó la emisión entre 510 y 560 nM con una exposición de la cámara de 0,4 segundos. Las respuestas se presentan como porcentaje de la respuesta dentro de pocillos frente a la yonomicina (5 pM), administrada después de todas las adiciones de agonista y antagonista.

Ejemplo 3

Determinación de la afinidad en los receptores D2 de dopamina, H1 de histamina, y muscarínicos M1 y M2

Se determinaron las afinidades de unión de ligando en el receptor D2 de dopamina utilizando el receptor D2 recombinante humano tal como se describe en Grandy et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 86:9762-9766, 1989. Se determinaron las afinidades para el receptor H1 de histamina utilizando cerebelo de cobaya tal como se describe en Dini

et al., Agentes and Actions 33:181-184, 1991. Se determinaron las afinidades de unión en los receptores muscarínicos M1 y M2 utilizando receptores M1 y M2 recombinantes humanos siguiendo los procedimientos descritos en Dorje et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 256:727-733, 1991.

Las estimaciones de afinidad de varios compuestos ejemplares en diversos receptores se compararon con los de los compuestos de antagonista no selectivo de receptor 5-HT6/5-HT2A olanzapina y clozapina, y se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1

Afinidad de receptor (pKi)	5-HT6	5-HT2A	5-HT2C	D2 de dopamina	H1 de histamina	Muscarínico M1	Muscarínico M2
Comp. 3	9,8	8,9	7,2	<6	<6	<6	<6
Comp. 18	9,2	8,7	7,2	<6	<6	<6	<6
Comp. 32	9,5	7,1	6,8	<6	<6,5	<6,5	<6,5
Comp. 52	8,9	6,1	6,0	<6	<6	<6	<6
Comp. 64	9,6	7,6	6,2	<6	<6,5	6,7	<6,5
SR46349B	<6	9,0	7,0	<6	<6	<6,5	<6
Olanzapina	8,6	8,6	7,5	7,7	8,2	8,7	7,7
Clozapina	8,4	8,2	7,4	6,9	8,2	8,7	8,0

Ejemplo 4

Modelo de reconocimiento de objetos nuevos

Se utilizaron veinticuatro ratas Wistar macho de 5 meses de edad. Los animales se alojaron individualmente en jaulas Makrolon estándares sobre suelo de serrín en una sala con aire acondicionado (aproximadamente a 20ºC). Se mantuvieron bajo un ciclo luz/oscuridad de 12/12 horas (luz entre 18:00 y 06:00) y dispusieron de libre acceso a alimento y agua. Las ratas se alojaron y sometieron a ensayo en salas diferentes. Una radio con música a volumen bajo proporcionaba sonido de fondo en todas las salas. Todos los ensayos se realizaron entre las 09:00 y las 16:00.

Se preparó hidrobromuro de escopolamina diariamente y se disolvió en solución salina. Se sometió a ensayo el HBr de escopolamina a 0 y 0,1 mg/kg (n=24 para cada dosis), administrada i.p. (volumen de inyección: 1 ml/kg) 30 minutos antes del ensayo nº 1. Los compuestos de ensayo se prepararon diariamente y se disolvieron en solución salina, y se ajustó el pH a un valor entre 5 y 7 utilizando NaOH (0,1 N). Los compuestos se administraron oralmente o i.p. en un intervalo de dosis a n=12 a 24 animales para cada dosis (volumen de inyección: 1 ml/kg). El momento de la dosificación antes del primer ensayo (T1) puede seleccionarse para que se corresponda con la C_{max} plasmática esperada para el compuesto. La administración en todos los casos se realizó i.p. (volumen de inyección: 1 ml/kg).

El ensayo de reconocimiento de objetos se llevó a cabo tal como describen Ennaceur y Delacour, Behav. Brain Res. 31:47-59, 1988. Este ensayo mide la memoria de un animal mediante el ensayo de la capacidad del animal de reconocer que ha aparecido un objeto nuevo en su entorno. El aparato consistía de un recinto circular de 83 cm de diámetro. La mitad de la pared, de 40 cm de altura, era de cloruro de polivinilo gris, mientras que la otra mitad era de cloruro de polivinilo transparente. La intensidad lumínica era igual en las diferentes partes del aparato. Se colocaron dos objetos en una posición simétrica a aproximadamente 10 cm de la pared gris. Cada objeto se encontraba disponible por triplicado. Se utilizaron cuatro conjuntos diferentes de objetos: 1) un cono consistente de una base de cloruro de polivinilo gris (diámetro máximo: 18 cm) con un collar de bronce en la parte superior (altura total: 16 cm), 2) una botella de vidrio transparente 11 estándar (diámetro: 10 cm; altura: 22 cm) llena de arena, 3) un bloque metálico masivo (10,0 x 5,0 x 7,5 cm) con dos orificios (diámetro: 1,9 cm), y 4) un bloque macizo de aluminio parte superior cónica (13,0 x 8,0 x 8,0 cm). Las ratas no podían mover los objetos. Unas luces fluorescentes rojas y una bombilla proporcionaban una iluminación constante de aproximadamente 20 luz en el suelo del aparato.

Una sesión de ensayo comprendía dos pruebas. La duración de cada prueba era de 3 minutos. Durante la primera

prueba (T1), el aparato contenía dos objetos (muestras) idénticos. En todos los casos se colocaba una rata en el aparato hacia la pared en la parte media del segmento frontal (transparente). Tras el primer periodo de exploración, se devolvía la rata a su jaula de mantenimiento. A continuación, tras un intervalo de retardo predeterminado, se devolvía la rata al aparato para la segunda prueba (T2), aunque ahora con dos objetos diferentes, uno familiar (la muestra) y un objeto nuevo. Se registraron manualmente con un ordenador personal los tiempos utilizados en la exploración de cada objeto durante T1 y T2. Se define "exploración" como dirigir el hocico hacia el objeto a una distancia no superior a 2 cm y/o tocar el objeto con el hocico. Sentarse sobre el objeto no se consideró comportamiento exploratorio. Con el fin de evitar los rastros olfativos, los objetos se limpiaron totalmente. Se utilizaron todas las combinaciones y localizaciones de los objetos de un modo equilibrado para reducir los potenciales sesgos debidos a la preferencia para localizaciones u objetos particulares.

En la primera semana, se manipularon los animales diariamente y se adaptaron al procedimiento durante tres días, es decir, se permitió que explorasen el aparato (sin ningún objeto) dos veces durante 5 minutos cada día. Las ratas también se adaptaron a la inyección i.p. mediante una inyección de solución salina (0,5 ml) 30 minutos antes de la primera prueba exploratoria.

La FIG. 1 muestra los resultados de dicho estudio utilizando dos compuestos combinados de antagonistas selectivos de 5-HT6/5-HT2A, el compuesto 18 (A) y el compuesto 3 (B) (que no es objeto de la invención). Las ratas se trataron con el compuesto 18 (0,3, 1 y 3 mg/kg po) o el compuesto 3 (0,1, 0,3, 1 y 3 mg/kg i.p.) 90 ó 60 minutos antes de la administración de escopolamina (0,1 mg/kg i.p.). Se registró el tiempo utilizado por cada animal investigando los objetos nuevos y familiares en el recinto durante un intervalo de 3 minutos, transcurridos 30 minutos desde la administración de la escopolamina. Se calculó el índice de discriminación (d2) a partir de (b-a)/(a+b), en donde a y b son los tiempos utilizados explorando los objetos familiares y nuevos, respectivamente. Los datos se analizaron mediante ANOVA. Los datos se presentan como medias + S.E.M. (*P<0,05, **P<0,01). El tratamiento con el compuesto 18 a dosis de 0,3 mg/kg y de 1 mg/kg, y con compuesto 3 a una dosis de 0,3 mg/kg demostraron una inversión estadísticamente significativa de la alteración de la memoria inducida por la escopolamina.

Los resultados de un estudio similar utilizando la coadministración de la invención del antagonista selectivo del receptor 5-HT6, el compuesto 32 y el antagonista selectivo del receptor 5-HT2A, MDL-100907, se muestran en la fig. 2. Las ratas se trataron con compuesto 32 (1 ó 3 mg/kg i.p.) y/o MDL-100907 (0,1 ó 0,3 mg/kg i.p.) y escopolamina (0,1 mg/kg s.c.) 30 minutos antes de la nueva liberación del animal en el recinto que contenía el objeto familiar y el objeto nuevo recién introducido. Se registró el tiempo utilizado por cada animal investigando los objetos nuevos y familiares en el recinto durante un intervalo de 3 minutos, transcurridos 30 minutos desde la administración de la escopolamina. Se calculó el índice de discriminación (d2) a partir de (b-a)/(a+b), en donde a y b son los tiempos utilizados explorando los objetos familiares y nuevos, respectivamente. Los datos se analizaron mediante ANOVA. Además, con el fin de determinar si existía un efecto aditivo del bloqueo de los receptores 5-HT6 y 5-HT2A, se compararon entre sí las puntuaciones d2 en animales tratados con antagonista de 5-HT2A y/o con antagonista de 5-HT6 solos, o con la combinación, y se compararon con los controles internos del estudio para animales tratados con vehículo o con solo escopolamina, utilizando pruebas t. Los datos se presentan como medias + S.E.M. (*P<0,05, **P<0,01). Se observó una inversión estadísticamente significativa de las alteraciones de la memoria inducidas por escopolamina en el caso de MDL-100907 a una dosis de 0,3 mg/kg y del compuesto 32 a una dosis de 3 mg/kg. Se observaron niveles incluso más altos de inversión de las alteraciones de la memoria en los tratamientos de combinación de MDL-100907 y compuesto 32 a las dosis de 0,1 mg/kg de MDL-100907 y 3 mg/kg de compuesto 32, y de 0,3 mg/kg de MDL-100907 y 3 mg/kg de compuesto 32.

Las medidas básicas eran los tiempos utilizados por las ratas para explorar un objeto durante T1 y T2. El tiempo utilizado para explorar las dos muestras idénticas se representa por "a1" y "a2". El tiempo utilizado en T2 para explorar la muestra y el objeto nuevo se encuentra representado por "a" y "b", respectivamente. Se calcularon las variables siguientes: e1 = a1 + a2, e2 = a + b, h1 = e1 - e2, d1 = b -a y d2 = d1/ e2 (ver la Tabla 1). e1 y e2 son medidas del tiempo total de exploración de ambos objetos durante T1 y T2, respectivamente. h1 se consideró un índice de medida de la habituación global del comportamiento exploratorio de T1 a T2. d1 y d2 se consideraron índices de medida de la discriminación entre los objetos nuevos y los familiares. De hecho, d2 es una medida relativa de la discriminación que corrige d1 para la actividad exploratoria (e2). De esta manera, no deberían existir diferencias en los índices d2 entre experimentos con tratamientos similares a intervalos similares. Sin embargo, éste no es necesariamente el caso para d1 debido a las diferencias de actividad exploratoria.

TABLA Medidas que implica el ensayo de reconocimiento de objetos
Exploración

e1 = a1 + a2 e2 = a + b

Ejemplo 5

Potenciación de largo plazo en secciones de hipocampo de rata (CA1)

La potenciación de largo plazo (LTP) es un modelo de aprendizaje y memoria del cerebro. Los métodos y sustancias que incrementan la LTP habitualmente resultan en una función cognitiva mejorada. El propósito de los experimentos siguientes era preparar y registrar a partir de secciones intactas de hipocampo aisladas de cerebros de rata, los efectos de diversos compuestos sobre la transmisión sináptica. Se utilizaron los potenciales de campo post-sinápticos excitatorios (fEPSPs) de las neuronas piramidales CA1 para estudiar la transmisión sináptica.

Se siguieron las normales locales acerca del uso humano de los animales de laboratorio. Se utilizaron ratas macho de edades comprendidas entre 3 y 6 semanas para los registros de potencial de campo. Se obtuvieron ratas Sprague-Dawley de Charles River Laboratories. Los animales se anestesiaron en una cámara cilíndrica para anestesia utilizando halotano al 2,5% y aire oxigenado durante un mínimo de 10 minutos.

Las ratas se anestesiaron con halotano y se decapitaron con una guillotina. Se extrajo el cerebro y se introdujeron en solución helada (NaCl 120 mM, KCl 3,5 mM, $CaCl_2$ 0,7 mM, $MgCl_2$ 4,0 mM, NaH_2PO_4 1,25 mM, $NaHCO_3$ 26 mM, glucosa 10 mM) bajo burbujeto de 95% O_2/5% CO_2. Se utilizó la misma solución fría durante el procedimiento de disección para evitar la liberación de transmisor y para minimizar los daños a las células, y se burbujeó la solución continuamente con 95% O_2/5% CO_2 para mantener la oxigenación del cerebro. Se cortó el cerebro posterior con una cuchilla de borde recto y la superficie plana del cerebro anterior se enganchó a la plataforma de un vibrátomo Leica VT1000E con adhesivo cianoacrilato (Loctite). Se cortaron secciones de 350 pm con el vibrátomo utilizando una vibración de baja velocidad y alta frecuencia. Se diseccionó el hipocampo de cada sección con el córtex unido y se introdujo en una cámara que contenía tampón de registro (NaCl 120 mM, KCl 3,5 mM, $CaCl_2$ 2,5 mM, $MgCl_2$ 1,3 mM, NaH_2PO_4 1,25 mM, $NaHCO_3$ 26 mM, glucosa 10 mM) perfundido con 95% O_2/5% CO_2. Se dejaron las secciones bajo incubación a temperatura ambiente en la cámara de conservación durante por lo menos una hora antes del inicio del registro.

Electrofisiología

Todos los experimentos se llevaron a cabo a temperatura ambiente. Se introdujeron secciones individuales en una cámara de registro sumergida sujeta con una red realizada en alambre de platino aplanado e hilo de nilón. Las secciones se perfundieron con solución de registro (NaCl 120 mM, KCl 3,5 mM, $CaCl_2$ 2,6 mM, $MgCl_2$ 1,3 mM, $NaHPO_4$ 1,25 mM, $NaHCO_3$ 26 mM, glucosa 10 mM) saturada con 95% O_2/5% CO_2 a una tasa de 1-2 ml/minuto.

Se estimularon las fibras colaterales/comisurales de Schaffer mediante electrodos bipolares concéntricos ultrapequeños (FHC Inc., Bowdoinham, ME) que enviaban pulsos de 0,1 ms. Se ajustaron las intensidades de los estímulos para inducir respuestas a un nivel 30% a 40% del máximo, para una estimulación normal. Se indujeron respuestas cada 20 segundos, a menos que se indique lo contrario.

Se prepararon pipetas a partir de capilares de vidrio borosilicato (tipo 7052, de World Precision Instruments) sin filamento y dimensiones de 1,5/1,04 pulgadas de longitud. Las pipetas (resistencia de entre 3,5 y 5 MΩ) se llenaron con una solución que contenía NaCl 120 mM, KCl 3,5 mM, $CaCl_2$ 2,6 mM, $MgCl_2$ 1,3 mM, NaH_2PO_4 1,25 mM, $NaHCO_3$ 26 mM y glucosa 10 mM. La introdujeron las pipetas en la capa dendrítica del estrato radiado y se profundizó gradualmente hasta localizar una respuesta medible.

Los registros se llevaron a cabo utilizando un amplificador Axopatch 200, se filtraron a 2 kHz, y se analizaron fuera de línea con programas escritos en Visual Basic y Microcal Origin. Se midieron las pendientes iniciales de los fEPSPs, a menos que se indique lo contrario. Los datos se expresan como medias +/- SEM.

Se indujo la potenciación de largo plazo (LTP) mediante un tétanos débil consistente de un tren de estimulación de 50 Hz de 500 ms de duración. Se normalizaron los datos respecto a la respuesta de línea base antes de la inducción de la LTP. Se aplicaron los compuestos tras el establecimiento de una respuesta de línea base estable. La fig. 3 muestra los resultados del presente estudio, representados como registros de corriente (A) y en un gráfico de columnas (B). Incremento de la potenciación de largo plazo por parte del antagonista selectivo del receptor 5-HT2A, MDL-100907, pero no por el antagonista selectivo del receptor 5-HT6, compuesto 32, mostrado como un incremento de la pendiente de los potenciales de campo post-sináptico excitatorios (fEPSP) respecto a la línea de base pretetánica (A). Incremento medio

del fEPSP respecto a la línea de base pretetánica en secciones de hipocampo tratadas con MDL-100907, SR46349B, olanzapina, y compuestos 3, 18 y 32 (B). La diferencia entre el efecto del compuesto y el control animal no tratado (determinado en secciones del mismo animal) se analizó mediante la prueba t de Student. Los datos se proporcionan como medias y S.E.M., * indica $p<0,05$. Los gráficos de columnas en el gráfico B muestran el incremento medio de la pendiente del fEPSP ~20-40 minutos después del final de la estimulación tetánica.

REIVINDICACIONES

1. Utilización de un primer compuesto de antagonista selectivo del receptor 5-HT6 y de un segundo compuesto de antagonista selectivo del receptor 5-HT2A, presentando dicho primer compuesto una afinidad para el receptor 5-HT6 con un valor de pKi superior o igual a 8, y presentando dicho segundo compuesto una afinidad para el receptor 5-HT2A con un valor de pKi superior o igual a 8, presentando cada uno de dichos compuestos selectividades de por lo menos 30 respecto al receptor 5-HT2C, el receptor D2 de la dopamina, el receptor H1 de la histamina y los receptores muscarínicos M1 y M2, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de un estado de enfermedad asociado a un trastorno cognitivo seleccionado de entre el grupo que consiste de enfermedad de Alzheimer, trastornos degenerativos asociados al aprendizaje, discapacidades del aprendizaje, disfunción de la memoria o cognitiva, tal como alteraciones cognitivas leves, declive cognitivo relacionado con la edad, senilidad cerebral, demencia vascular, demencia asociada al SIDA, amnesia inducida por descarga eléctrica, alteraciones de la memoria asociadas a depresión o ansiedad, defectos cognitivos en la enfermedad de Parkinson, síndrome de Down, ictus, lesión cerebral traumática, enfermedad de Huntington y trastorno de déficit de atención.

2. Utilización según la reivindicación 1, en la que dicho primer compuesto se selecciona de entre el grupo que consiste de:

3-fenilsulfonil-1-metil-5-piperazín-1-il-1H-indol,
3-(3-cloro-fenilsulfonil)-7-piperazín-1-il-1H-indol,
3-(2,3-dicloro-fenilsulfonil)-1-metil-5-piperazín-1-il-1H-indol,
3-fenilsulfonil-7-(4-metil-piperazín-1-il)-1H-indol,
3-(4-cloro-fenilsulfonil)-5-piperazín-1-il-1H-indol,
3-(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-5-piperazín-1-il-1H-indol,
3-(3-cloro-fenilsulfonil)-7-(4-metil-piperazín-1-il)-1H-indol;
4-(2,3-dicloro-fenilsulfonil)-8-piperazín-1-il-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina,
4-(2-fluoro-fenilsulfonil)-8-piperazín-1-il-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina,
6-cloro-4-(2-fluoro-fenilsulfonil)-8-piperazín-1-il-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina,
6-cloro-4-(naftalén-1-sufonil)-8-piperazín-1-il-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina,
6-cloro-4-(2,3-dicloro-fenilsulfonil)-8-piperazín-1-il-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina;
1-(naftalén--sulfonil)-4-piperazín-1-il-1H-indol,
1-fenilsulfonil-4-piperazín-1-il-1H-indol,
1-(2,5-dicloro-fenilsulfonil)-4-piperazín-1-il-1H-indol,
1-(3-fluoro-fenilsulfonil)-4-piperazín-1-il-1H-indol,
1-(3-cloro-fenilsulfonil)-4-piperazín-1-il-1H-indol,
1-(2-fluoro-fenilsulfinil)-4-piperazín-1-il-1H-indol,
1-fenilsulfonil-3-bromo-4-piperazín-1-il-1H-indol,
(7-fenilsulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxín-2-(R)-ilmetil)-metilamina,
[7-(3-fluoro-fenilsulfonil)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-(S)-ilmetil]-metilamina,
4-amino-N-(2,6-bis-metilamino-pirimidín-4-il)-bencenolsulfonamida,
4-amino-N-(2,6-bis-metilamino-piridín-4-il)-bencenosulphonamida,
5-cloro-N-(4-metoxi-3-piperazín-1-il-fenil)-3-metil-2-benzotiofensulfonamida,
N-[4-metoxi-3-(4-metil-1-piperazinil)-fenil]-5-cloro-3-metilbenzo-tiofen-2-il sulphonamida, y
N-(2,5-dibromo-3-fluorofenil)-4-metoxi-3-piperazín-1-ilbencenosulfonamida; y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

3. Utilización según la reivindicación 1, en la que dicho segundo compuesto se selecciona de entre el grupo que consiste de R-a-(2,3-dimetoxifenil)-1-[2-(4-fluorofenil)etil]-4-piperidinmetanol y (1Z,2E)-1-(2-fluorofenil)-3-(4-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona-O-(2-dimetilaminoetil)oxima, y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

4. Composición farmacéutica para la utilización en el tratamiento de un estado de enfermedad asociado a un trastorno cognitivo, que comprende una cantidad efectiva de una composición que comprende un antagonista selectivo del receptor 5-HT6 y un antagonista selectivo del receptor 5-HT2A, presentando dicho primer compuesto una afinidad para el receptor 5-HT6 con un valor de pKi superior o igual a 8, y presentando dicho segundo compuesto una afinidad para el receptor 5-HT2A con un valor de pKi superior o igual a 8, presentando cada uno de dichos compuestos selectividades de por lo menos 30 respecto al receptor 5-HT2C, el receptor D2 de la dopamina, el receptor H1 de la histamina y los receptores muscarínicos M1 y M2, y un excipiente farmacéuticamente aceptable, en la que el trastorno cognitivo se selecciona de entre el grupo que consiste de enfermedad de Alzheimer, trastornos

degenerativos asociados al aprendizaje, discapacidades del aprendizaje, disfunción de la memoria o cognitiva, tal como alteraciones cognitivas leves, declive cognitivo relacionado con la edad, senilidad cerebral, demencia vascular, demencia asociada al SIDA, amnesia inducida por descarga eléctrica, alteraciones de la memoria asociadas a depresión o ansiedad, defectos cognitivos en la enfermedad de Parkinson, síndrome de Down, ictus, lesión cerebral traumática, enfermedad de Huntington y trastorno de déficit de atención.

5. Composición farmacéutica según la reivindicación 4, en la que dicho primer compuesto se selecciona de entre el grupo que consiste de:

3-fenilsulfonil-1-metil-5-piperazín-1-il-1H-indol,
3-(3-cloro-fenilsulfonil)-7-piperazín-1-il-1H-indol,
3-(2,3-dicloro-fenilsulfonil)-1-metil-5-piperazín-1-il-1H-indol,
3-fenilsulfonil-7-(4-metil-piperazín-1-il)-1H-indol,
3-(4-cloro-fenilsulfonil)-5-piperazín-1-il-1H-indol,
3-(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-5-piperazín-1-il-1H-indol,
3-(3-cloro-fenilsulfonil)-7-(4-metil-piperazín-1-il)-1H-indol;
4-(2,3-dicloro-fenilsulfonil)-8-piperazín-1-il-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina,
4-(2-fluoro-fenilsulfonil)-8-piperazín-1-il-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina,
6-cloro-4-(2-fluoro-fenilsulfonil)-8-piperazín-1-il-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina,
6-cloro-4-(naftalén-1-sulfonil)-8-piperazín-1-il-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina,
6-cloro-4-(2,3-dicloro-fenilsulfonil)-8-piperazín-1-il-3,4-dihidro-2H-benzo:[1,4]oxazina;
1-(naftalén-1-sulfonil)-4-piperazín-1-il-1H-indol,
1-fenilsulfonil-4-piperazín-1-il-1H-indol,
1-(2,5-dicloro-fenilsulfonil)-4-piperazín-1-il-1H-indol,
1-(3-fluoro-fenilsulfonil)-4-piperazín-1-il-1H-indol,
1-(3-cloro-fenilsulfonil)-4-piperazín-1-il-1H-indol,
1-(2-fluoro-fenilsulfonil)-4-piperazín-1-il-1H-indol,
1-fenilsulfonil-3-bromo-4-piperazín-1-il-1H-indol,
(7-fenilsulfonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-(R)-ilmetil)-metil-amina,
[7-(3-fluoro-fenilsulfonil)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxín-2-(5)-ilmetil]-metilamina,
4-amino-N-(2,6-bis-metilamino-pirimidín-4-il)-bencenosulfonamida,
4-amino-N-(2,6 bis-metilamino-piridín-4-il)-bencenosulfonamida,
5-Cloro-N-(4-metoxi-3-piperazín-1-il-fenil)-3-metil-2-benzothiofén-sulfonamida,
N-[4-Metoxi-3-(4-metil-1-piperazínil)-fenil]-5-cloro-3-metilbenzo-tiofén-2-il-sulfonamida, y N-(2,5-Dibromo-3-fluorofenil)-4-metoxi-3-piperazín-1-ilbenzenesulfonamida; y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

6. Composición farmacéutica según la reivindicación 4, en la que dicho segundo compuesto se selecciona de entre el grupo que consiste de R-α-(2,3-dimetoxifenil)-1-[2-(4-fluorofenil)etil]-4-piperidinmetanol y (1Z,2E)-1-(2-fluorofenil)-3-(4-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona-O-(2-dimetilaminoetil)oxima, y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

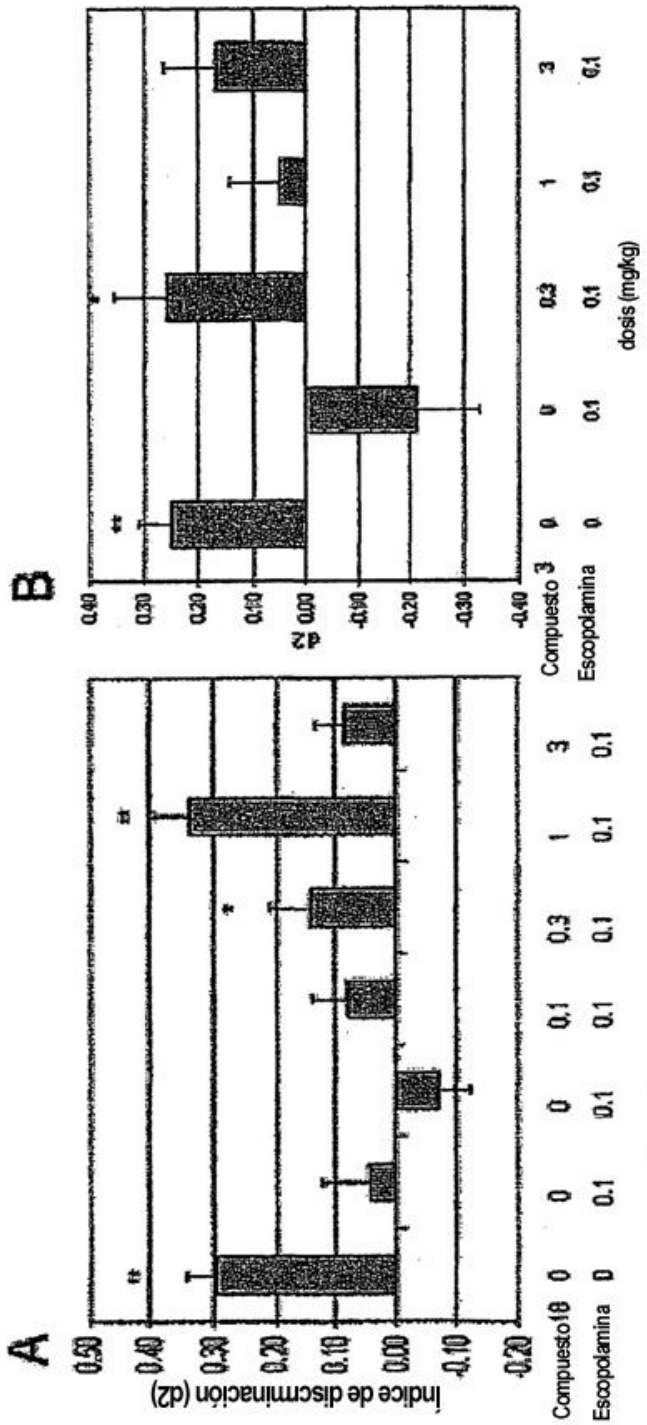

A
B
índice de discriminación (d2)
d2
Compuesto 18
Escopolamina
Compuesto 3
dosis (mg/kg)

FIG. 1

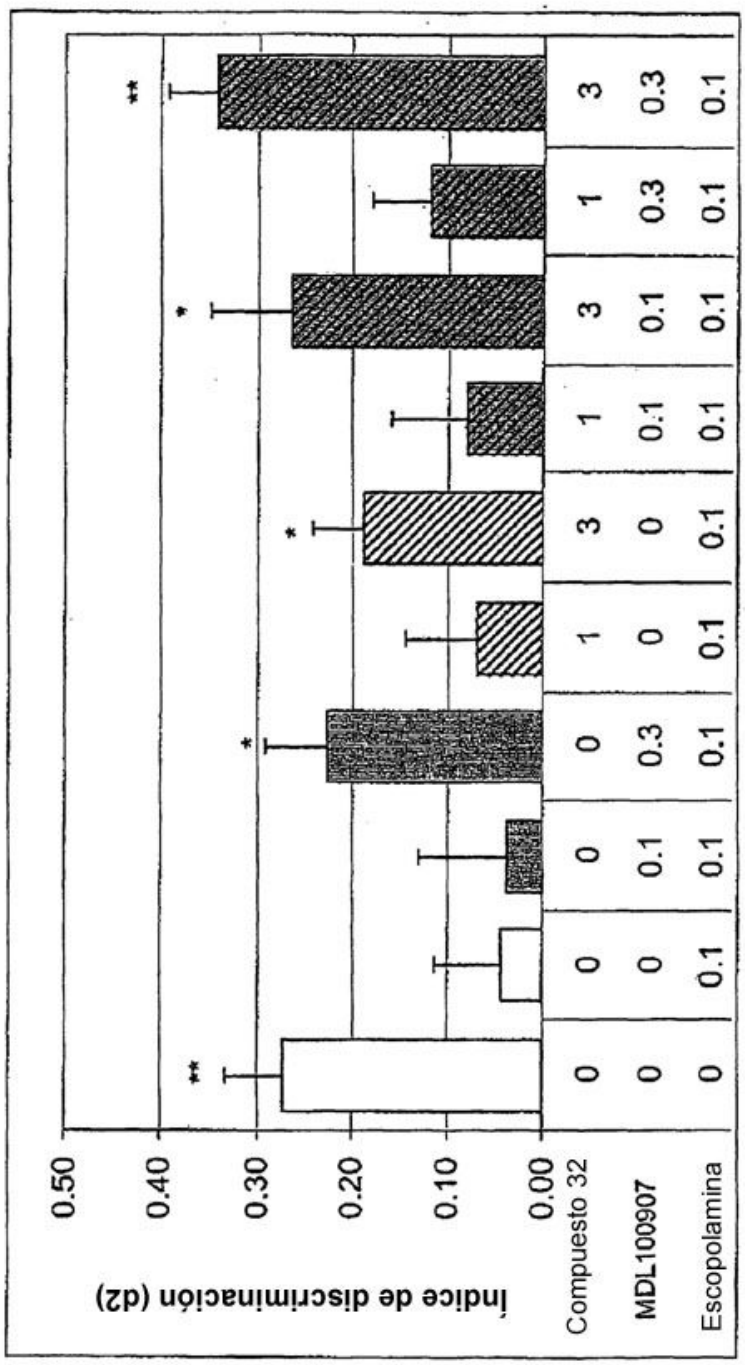

Índice de discriminación (d2)
0.50
0.40
0.30
0.20
0.10
0.00
Compuesto 32
MDL100907
Escopolamina
0 0 0 0 0 1 3 1 3 1 3
0 0 0.1 0.3 0 0 0.1 0.3
0 0.1 0.1 0.1 0.1 0.1 0.1 0.1 0.1 0.1 0.1
**
*
*
*
*
**

FIG. 2

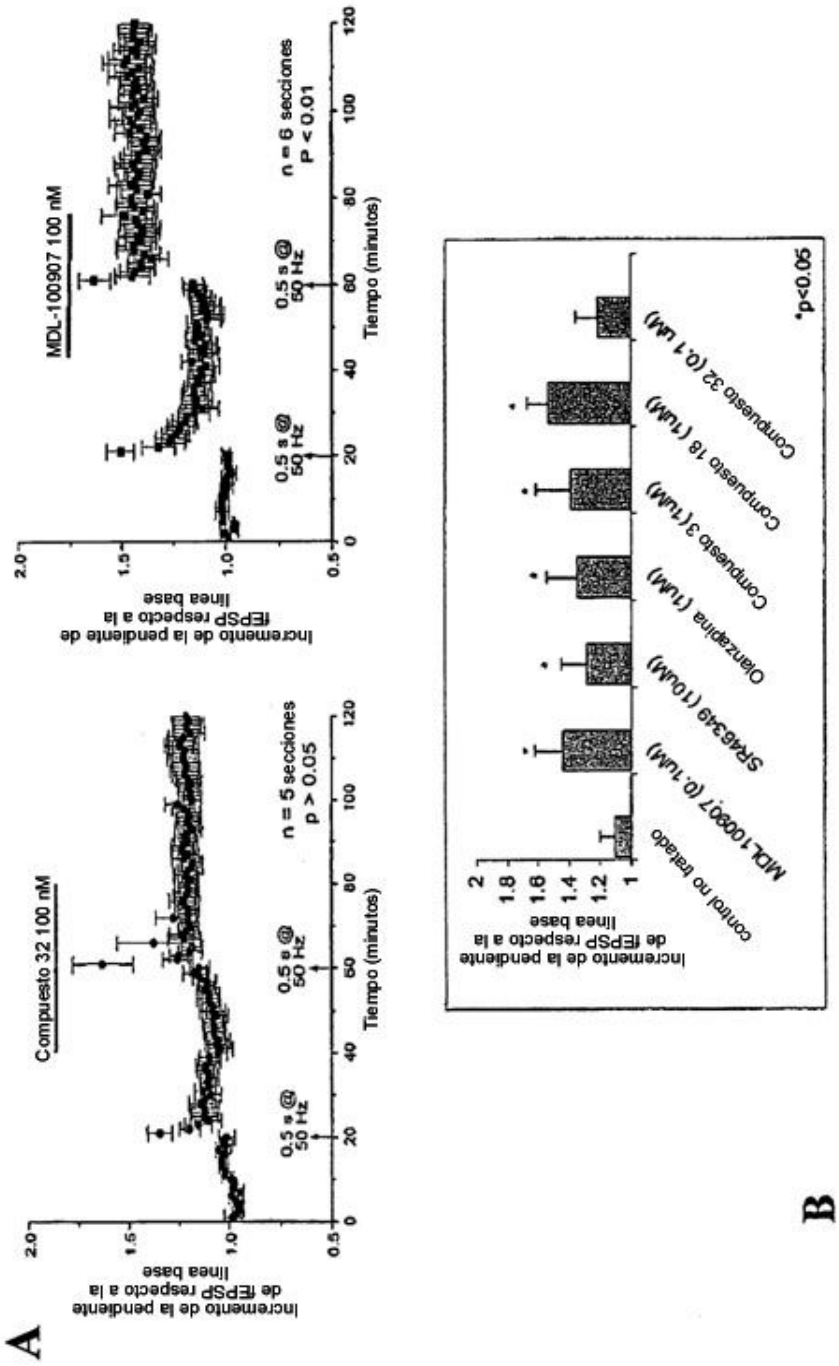

A
Compuesto 32 100 nM
Incremento de la pendiente de fEPSP respecto a la línea base
0.5 s @ 50 Hz
n = 5 secciones
p > 0.05
Tiempo (minutos)
MDL-100907 100 nM
n = 6 secciones
P < 0.01
B
Incremento de la pendiente de fEPSP respecto a la línea base
control no tratado
MDL 100907 (0.1uM)
SR46349 (10uM)
Olanzapina (1uM)
Compuesto 3 (1uM)
Compuesto 18 (1uM)
Compuesto 32 (0.1 uM)
*p<0.05

FIG. 3