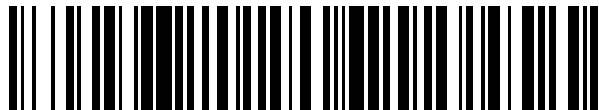


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 521 596**

51 Int. Cl.:

A61K 31/495 (2006.01)

A61K 31/497 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.08.2011** **E 11739097 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.09.2014** **EP 2603219**

54 Título: **Combinación del compuesto GlyT1 con antipsicóticos**

30 Prioridad:

09.08.2010 EP 10172316

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

13.11.2014

73 Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse, 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es:

ALBERATI, DANIELA;
MOREAU, JEAN-LUC y
WETTSTEIN, JOSEPH G.

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 521 596 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

Combinación del compuesto GlyT1 con antipsicóticos

5 La presente invención se refiere a una combinación farmacéutica de un inhibidor del transportador de glicina (GlyT1) y un fármaco antipsicótico atípico que puede utilizarse para el tratamiento de los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia.

10 La esquizofrenia es una enfermedad mental severa y crónica con estimaciones de prevalencia comprendidas entre 1,4 y 4,6 por 1.000 en la población [2.1]. Los trastornos esquizofrénicos están causados por una combinación de factores genéticos y ambientales, entre los que se incluyen probables anomalías en el desarrollo neurológico en estructuras de las materias gris y blanca. Se ha propuesto que a los fenómenos sintomáticos subyacen perturbaciones de la neurotransmisión monoaminérgica y glutamatérgica (por ejemplo dopamina, serotonina, adrenalina, noradrenalina, glutamato).

15 Estas rutas se encuentran ampliamente presentes en el SNC y, de esta manera, potencialmente son capaces de influir sobre muchas áreas implicadas en la percepción, el procesamiento emocional, la cognición y el comportamiento. Hasta recientemente, la hipótesis de la dopamina era la teoría fisiopatológica principal de la esquizofrenia, basada mayoritariamente en la efectividad de los antagonistas D2 en el control de las exacerbaciones agudas de esta enfermedad.

20 Los síntomas de la esquizofrenia, que típicamente emergen durante la adolescencia o la adultez temprana, habitualmente se clasifican en positivos, negativos o cognitivos. Entre los síntomas positivos se incluyen alucinaciones, delirios, suspicacia, pensamiento estereotipado, implicación somática, contenido inusual del pensamiento o falta de juicio y de capacidad de introspección. Los síntomas negativos son un grupo de déficits que comprende embotamiento afectivo, retraimiento emocional, contacto pobre, retraimiento social pasivo/apático, falta de espontaneidad y de flujo de la conversación, retraso motor o evitación social activa. Los déficits cognitivos, tales como la memoria operativa, la memoria verbal, la atención y la función ejecutiva, también son características destacadas de la enfermedad [2.2, 2.3].

25 Los antipsicóticos atípicos actuales resultan eficaces principalmente en el control de los síntomas positivos, aunque presentan efectos mínimos sobre los síntomas negativos y los déficits cognitivos, aparte de encontrarse asociados a efectos secundarios significativos. Los tratamientos eficaces de los síntomas tanto positivos como negativos y los déficits cognitivos son la necesidad no satisfecha más importante en la esquizofrenia [2.3], [2.4].

30 Los antipsicóticos de primera generación resultan efectivos, pero se asocian a una incidencia significativa de síntomas extrapiramidales, mientras que los antipsicóticos de segunda generación (atípicos) presentan una menor tendencia a provocar efectos secundarios extrapiramidales pero se asocian a una incidencia y severidad incrementadas de síndrome metabólico.

35 Un fármaco antipsicótico común para el tratamiento de la esquizofrenia es la olanzapina (2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10H-tieno[2.3-b][1.5]benzodiazepina). La olanzapina pertenece a una clase de fármacos conocida como antipsicóticos atípicos. Entre otros miembros de dicha clase se incluyen la paliperidona (3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]etil]-6,7,8,9-tetrahidro-9-hidroxi-2-metil-), la risperidona (3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)piperidino]etil]-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido-[1.2-a]pirimidín-4-ona), el aripiprazol (7-[4-[4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il]butoxi]-3,4-dihidroquinolín-2(1H)-ona), la quetiapina (etanol, 2-[2-(4-dibenzo[b,f]tiapipín-11-il-1-piperazinil)etoxi]-) y la ziprasidona (5-[2-[4-(1,2-bencisotiazol-3-il)-1-piperazinil]etil]-6-cloro-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona).

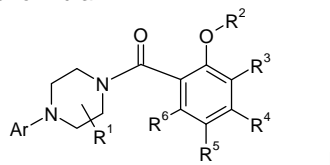
45 El fármaco más común para el tratamiento de la esquizofrenia es la olanzapina. La olanzapina se une a los receptores alfa-1, dopamina, histamina, muscarínico y de serotonina de tipo 2 (5-HT₂).

La olanzapina se encuentra aprobada para el tratamiento de la esquizofrenia, el tratamiento de largo plazo de los trastornos bipolares, y en combinación con la fluoxetina, para el tratamiento de episodios depresivos asociados a trastornos bipolares y para el tratamiento de la depresión resistente. El tratamiento con fármacos antipsicóticos tales como la olanzapina puede comportar efectos secundarios graves. La Food and Drug Administration requiere que todos los antipsicóticos atípicos incluyan una advertencia sobre el riesgo de desarrollar hiperglucemia y diabetes, ambos siendo factores en el síndrome metabólico. Estos efectos podrían estar relacionados con la capacidad del fármaco de inducir ganancias de peso. Puede existir un mayor riesgo de niveles sanguíneos incrementados de glucosa y de diabetes de tipo II al utilizar la olanzapina, así como las demás medicaciones antipsicóticas en su clase.

55 Por lo tanto, existe una necesidad de nuevas terapias con un perfil de seguridad y tolerabilidad mejorado en comparación con los antipsicóticos atípicos actuales. Por ejemplo, los nuevos tratamientos no deberían encontrarse asociados a ganancia de peso, a síntomas extrapiramidales o a efectos sobre el metabolismo de la glucosa y de los lípidos [2.4, 2.5, 2.6].

El objetivo de la presente invención es una combinación farmacéutica que comprende un fármaco antipsicótico atípico y un compuesto que es un inhibidor de GlyT1, para el tratamiento de los síntomas negativos y positivos de la esquizofrenia sin afectar/incrementar el perfil de efectos secundarios que se conoce del tratamiento con antipsicóticos atípicos únicamente.

Se ha demostrado que son inhibidores de GlyT1 adecuados los compuestos dados a conocer en la patente WO nº 05/014563, por ejemplo los compuestos de fórmula I:



en la que:

Ar es un grupo heteroarilo de 6 elementos sustituido que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, y en el que los grupos heteroarilo pueden sustituirse con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de halógeno, alquilo C₁-C₆ o alquilo C₁-C₆ sustituido con halógeno,

R¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆,

R² es alquilo C₁-C₆ sustituido con halógeno,

R³, R⁴ y R⁶ son, independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆,

R⁵ es SO₂R¹⁰,

R¹⁰ es alquilo C₁-C₆ sustituido opcionalmente con halógeno,

o sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos, así como formas enantioméricas de los mismos.

La expresión "heteroarilo de 6 elementos que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno" se refiere a un radical carbocíclico aromático monovalente, por ejemplo piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo o 1,3,5-triazinilo.

El término "halógeno" se refiere a cloro, yodo, flúor y bromo.

La expresión "alquilo C₁-C₆, sustituido con halógeno" se refiere, por ejemplo, a los grupos siguientes: CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₂CF₃, CH₂CHF₂, CH₂CH₂F, CH₂CH₂CF₃, CH₂CH₂CH₂CF₃, CH₂CH₂Cl, CH₂CF₂CF₃, CH₂CF₂CHF₂, CF₂CHFCF₃, C(CH₃)₂CF₃, CH(CH₃)CF₃ o CH(CH₂F)CH₂F.

La expresión "sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables" comprende sales con ácidos inorgánicos y orgánicos, tales como ácido hidrocórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

En mayor detalle, el objetivo de la presente invención es una combinación farmacéutica que comprende un fármaco antipsicótico atípico, seleccionado de entre el grupo que consiste de risperidona, paliperidona, olanzapina, aripiprazol, quetiapina o ziprasidona, y un inhibidor de GlyT1 seleccionado de entre:

rac-[4-(3-cloro-5-trifluorometil-piridín-2-il)-piperazín-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,

rac-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[4-(5-trifluorometil-piridín-2-il)-piperazín-1-il]-metanona,

rac-[4-(5-bromo-piridín-2-il)-piperazín-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,

rac-[4-(3-fluoro-5-trifluorometil-piridín-2-il)-piperazín-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,

rac-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[4-(6-trifluorometil-piridín-2-il)-piperazín-1-il]-metanona,

[5-metanosulfonil-2-((S o R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[4-(5-trifluorometil-piridín-2-il)-piperazín-1-il]-metanona,

[5-metanosulfonil-2-((R o S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[4-(5-trifluorometil-piridín-2-il)-piperazín-1-il]-metanona,

[4-(3-fluoro-5-trifluorometil-piridín-2-il)-piperazín-1-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona, o

[4-(3-fluoro-5-trifluorometil-piridín-2-il)-piperazín-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etoxi)-fenil]-metanona.

Más específicamente, la invención comprende una combinación farmacéutica de un fármaco antipsicótico atípico, seleccionado de entre el grupo que consiste de risperidona, paliperidona, olanzapina, aripiprazol, quetiapina o ziprasidona y el inhibidor de GlyT1 [4-(3-fluoro-5-trifluorometil-piridín-2-il)-piperazín-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona.

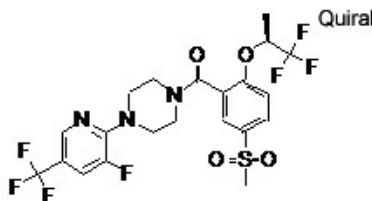
La combinación farmacéutica tal como se ha mencionado anteriormente comprende un fármaco antipsicótico atípico y un inhibidor de GlyT1 de fórmula I para el tratamiento de síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia.

Un objetivo adicional de la presente invención es la utilización de una combinación farmacéutica que comprende un fármaco antipsicótico atípico, seleccionado de entre el grupo que consiste de risperidona, paliperidona, olanzapina, aripiprazol, quetiapina o ziprasidona, y un inhibidor de GlyT1 seleccionado de entre:

- 5 rac-[4-(3-cloro-5-trifluorometil-piridín-2-il)-piperazín-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,
 rac-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[4-(5-trifluorometil-piridín-2-il)-piperazín-1-il]-metanona,
 rac-[4-(5-bromo-piridín-2-il)-piperazín-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,
 10 rac-[4-(3-fluoro-5-trifluorometil-piridín-2-il)-piperazín-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,
 rac-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[4-(6-trifluorometil-piridín-2-il)-piperazín-1-il]-metanona,
 [5-metanosulfonil-2-((S o R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[4-(5-trifluorometil-piridín-2-il)-piperazín-1-il]-metanona,
 [5-metanosulfonil-2-((R o S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[4-(5-trifluorometil-piridín-2-il)-piperazín-1-il]-metanona,
 15 [4-(3-fluoro-5-trifluorometil-piridín-2-il)-piperazín-1-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona, 0
 [4-(3-fluoro-5-trifluorometil-piridín-2-il)-piperazín-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etoxi)-fenil]-metanona
 para el tratamiento de síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia.

20 En mayor detalle, un objetivo adicional de la invención es la utilización de una combinación farmacéutica que comprende un fármaco antipsicótico atípico, seleccionado de entre el grupo que consiste de risperidona, paliperidona, olanzapina, aripiprazol, quetiapina o ziprasidona y el inhibidor de GlyT1 [4-(3-fluoro-5-trifluorometil-piridín-2-il)-piperazín-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona para el tratamiento de síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia.

25 Una realización de la invención es el compuesto 4-(3-fluoro-5-trifluorometil-piridín-2-il)-piperazín-1-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona (RG1678).



Una combinación preferente comprende RG1678 y risperidona o olanzapina.
 30 RG1678 inhibe selectivamente GLYT1, un transportador que es conocido que controla los niveles extracelulares de glicina en el cerebro en proximidad de NMDA-R [2.7, 2.8]. El incremento de la glicina conduce a una modulación positiva de la actividad sináptica de NMDA-R, que se cree se encuentra a niveles deficientes y/o que funciona subóptimamente en el sistema nervioso central del paciente esquizofrénico [2.8, 2.9, 2.10]. Entre las ventajas sobre las terapias antipsicóticas existentes se incluyen el potencial para mejorar los síntomas negativos y los déficits
 35 cognitivos, que consecuentemente puede conducir a un mejor resultado social y funcional, así como a un perfil de tolerabilidad mejorado, al no presentar los problemas de la clase D2/5-HT2A.

Hipótesis de la hipofunción del receptor NMDA y concepto de inhibición de GlyT1

40 Durante los últimos 18 años se ha desarrollado un cuerpo creciente de evidencia que subraya la implicación de la hipofunción de NMDA-R en la fisiopatología de la esquizofrenia, desde estudios con individuos y animales normales, el análisis genético, hasta estudios con pacientes esquizofrénicos [2.4, 2.10, 2.11]. De esta manera, la intervención terapéutica destinada a incrementar la función del receptor de NMDA se espera que presente un beneficio significativo para la salud mental de los pacientes esquizofrénicos [2.4, 2.5, 2.9, 2.10].

45 Debido a que la glicina es un coagonista obligatorio en el complejo de NMDA-R [2.10], una estrategia para incrementar la neurotransmisión mediada por NMDA-R es incrementar los niveles extracelulares de glicina en el microambiente local de los receptores de NMDA sinápticos mediante la inhibición del transportador 1 de la glicina (GLYT1), el único transportador de glicina dependiente de cloruro sódico en el cerebro frontal, en donde se
 50 coexpresa con NMDA-R y es responsable de la eliminación de la glicina del espacio intersináptico [2.9, 2.10]. Varios informes preclínicos corroboran dicho enfoque, al igual que resultados recientes que demuestran la regulación de la neurotransmisión dopaminérgica mediante la inhibición de GLYT1 [2.9, 2.12, 2.13].

Ensayos clínicos de glicina, D-serina y sarcosina a modo de adyuvantes

55 Este enfoque en el tratamiento de la esquizofrenia y la psicosis ha recibido respaldo adicional de estudios clínicos en los que la glicina y la D-serina (coagonistas en el sitio de la glicina del NMDA-R) y la sarcosina (un inhibidor débil prototípico de GLYT1) mejoraron los síntomas positivos, negativos y cognitivos en pacientes esquizofrénicos al añadirlos a la terapia convencional [2.14, 2.15, 2.16, 2.17, 2.18].

Se ha desarrollado un ensayo del comportamiento para la rápida identificación de los compuestos activos *in vivo* (D. Alberati *et al.*, Pharmacol. Biochem. Behav., aceptado para su publicación, 2010). Este método se basa en la inducción de la hiperlocomoción en ratones debido al bloqueo del receptor de NMDA mediante la administración de L-687.414 ((3R,4R)-3-amino-1-hidroxi-4-metil-pirrolidín-2-ona), un agonista parcial en el sitio de la glicina del complejo de receptor de NMDA. Se ha demostrado que la glicina y los inhibidores de GlyT1 bloquean de modo dependiente de la dosis la hiperlocomoción inducida por L-687.414, muy probablemente a través de la elevación de la glicina sináptica (inducida mediante la administración directa de glicina o la inhibición de GlyT1) que a su vez puede desplazar a L-687.414 del sitio de unión del receptor de NMDA y, de esta manera, normalizar la alteración del comportamiento inducida por el bloqueo del receptor de NMDA. Además, se ha observado que, mientras que algunos fármacos psicoactivos, tales como antidepresivos, benzodiazepinas o analgésicos, no conseguían impedir la hiperlocomoción inducida por L-687.414, los fármacos antipsicóticos (haloperidol, olanzapina, risperidona y aripiprazol) eran todos efectivos en el bloqueo de este efecto en el comportamiento de un modo dependiente de la dosis. Por lo tanto, este nuevo ensayo del comportamiento detecta de modo robusto y fiable la actividad *in vivo* de los inhibidores de GlyT1 y de los fármacos antipsicóticos.

A la luz de los estudios clínicos que han demostrado la eficacia de la glicina, de la D-serina (coagonistas en el sitio de la glicina del receptor de NMDA) y de la sarcosina (un inhibidor débil de GLYT1) en la mejora de los síntomas positivos, negativos y cognitivos en pacientes esquizofrénicos, al añadirlos a la terapia convencional, se investigó el efecto de RG1678 en combinación con antipsicóticos en ratones retados con L-687.414.

MATERIALES Y MÉTODOS

Fármacos

Se sintetizaron RG1678, [4-(3-fluoro-5-trifluorometil-piridín-2-il)-piperazín-1-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona (patente WO n° 05/014563) y L-687.414, ((3R,4R)-3-amino-1-hidroxi-4-metil-pirrolidín-2-ona (Tetrahedron Letters 49(2):6079-6080, 2008) y olanzapina según métodos conocidos del Medicinal Chemistry Department de F. Hoffmann-La Roche, y la risperidona se adquirió de Sigma. Todos los fármacos se disolvieron en H₂O/Tween-80 al 0,3%, y se administraron oralmente en un volumen de 10 ml/kg de peso corporal.

Animales

Se alojaron ratones NMRI macho (de 20 a 30 g) suministrados por Iffa Credo, Lyon, Francia, en un terrario a temperatura controlada (20°C a 22°C) y bajo un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas (luces encendidas desde las 6:00 de la mañana). Se permitió a los animales acceso *ad libitum* a alimento y agua. Los procedimientos experimentales utilizados en el presente estudio recibieron la autorización previa del comité cantonal de protección animal de la ciudad de Basel basada en el cumplimiento de las normativas federal y local. Se realizaron experimentos del comportamiento entre las 8:00 y las 14:00.

Reversión de la hiperlocomoción inducida por L-687.414 en ratones

Se utilizó un sistema computerizado de seguimiento de la actividad animal Digiscan 16 (Omnitech Electronics, Columbus, Ohio) para cuantificar la actividad locomotora. Los datos se obtuvieron simultáneamente de ocho cámaras de actividad Digiscan situadas en una sala insonorizada bajo un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas. Se llevaron a cabo experimentos durante la fase de luz, entre las 06:30 y las 17:00. Cada cámara de seguimiento de actividad consistía de una caja de Plexiglass (41 x 41 x 28 cm; anchura x longitud x altura) con un lecho de serrín en el suelo rodeado de sensores de rayos infrarrojos horizontales y verticales. Las cámaras se dividieron mediante una cruz de Plexiglass que proporcionaba a cada ratón 20 x 20 cm de espacio para moverse. Se realizó un seguimiento simultáneo de dos animales en cada caja. Las cámaras se conectaron a un analizador Digiscan conectado a un ordenador que recogía constantemente la información de estado de los rayos infrarrojos. El detector de actividad funciona realizando un recuento del número de veces en que los rayos cambian de estado no interrumpido a interrumpido o viceversa. Se obtuvieron registros de las interrupciones del sensor de célula fotoeléctrica para cada animal cada cinco minutos durante la sesión experimental. En primer lugar se trataron los ratones con RG1678 a diferentes dosis o a una dosis baja fija administrada p.o. y, 30 minutos después, se trataron con un antipsicótico a diferentes dosis o a una dosis baja fija administrada p.o. Quince minutos después del tratamiento antipsicótico, los ratones recibieron una inyección s.c. de 50 mg/kg de L-687.414. A continuación se transfirieron los ratones desde sus jaulas a las cámaras de registro para una etapa de habituación de 15 minutos en la que se les dejaba explorar libremente el nuevo entorno. A continuación, se registró la actividad horizontal durante un periodo de tiempo de 60 minutos. El valor de actividad horizontal para cada grupo de animales a una dosis dada de RG1678 solo o en combinación con un antipsicótico (y1) se expresó como % de la hiperlocomoción inducida por L-687.414 y se calculó según la ecuación: $((y1 - \text{actividad horizontal con vehículo}) / (\text{L-actividad horizontal con L-687.414} - \text{actividad horizontal con vehículo})) \times 100$. Para los experimentos de respuesta a dosis, se expresó el valor de actividad horizontal para cada grupo de animales a una dosis dada de inhibidor de GlyT1 o de antipsicótico (y1) como % de la hiperlocomoción inducida por L-687.414 y se calculó según la ecuación: $((y1 - \text{actividad horizontal con vehículo}) / (\text{L-actividad horizontal con L-687.414} - \text{actividad horizontal con vehículo})) \times 100$. Se calcularon los valores de ID₅₀, definidos como las dosis de cada compuesto que producen una inhibición de 50% de la hiperlocomoción inducida

por L-687.414, mediante análisis de regresión lineal de los datos de respuesta a dosis utilizando un programa informático de ajuste de curvas basado en Excel.

RESULTADOS

En todos los experimentos se utilizó la dosis de 50 mg/kg de L-687.414, debido a que se había encontrado previamente que inducía una activación alta y fiable del comportamiento de ratones comparado con los animales tratados con vehículo.

Tanto RG1678, como la risperidona y la olanzapina revirtieron de modo dependiente de la dosis la hiperlocomoción inducida por L-687.414 en ratones.

Figura 1. Efecto de una dosis baja de RG1678 añadida a risperidona sobre la hiperlocomoción inducida por L-687.414.

Se trataron ratones NMRI macho con RG1678 0,6 mg/kg p.o., seguido 30' después por risperidona p.o. en dosis comprendidas entre 0,003 y 0,3 mg/kg. Tras 15', se administró una inyección subcutánea de 50 mg/kg de L-687.414. Los animales de control recibieron únicamente vehículo o vehículo más L-687.414. El registro de la actividad motora se inició 15 minutos después y duró 1 hora. Los datos son medias basadas en 8 animales en cada grupo. Línea continua gris: risperidona solo; línea continua negra: risperidona más RG1678 0,6 mg/kg; línea discontinua negra: efecto esperado de la risperidona y RG1678 0,6 mg/kg basado en una reversión de 19% de la hiperlocomoción inducida por RG1678 solo. La ED₅₀ de la risperidona sola fue de 0,023 mg/kg.

Resultado

Al añadir una dosis baja de RG1678 (0,6 mg/kg) a la risperidona (curva de dosis-respuesta), se incrementó la eficacia de dicho antipsicótico hasta un nivel más alto que el esperado basándose en la risperidona y RG1678 solos (figura 1).

Figura 2. Efecto de una dosis baja de risperidona añadida a RG1678 sobre la hiperlocomoción inducida por L-687.414.

Se trataron ratones NMRI macho con RG1678 a dosis comprendidas entre 0,1 y 1 mg/kg p.o., seguido 30' después por risperidona 0,005 mg/kg p.o.. Tras 15', se administró una inyección subcutánea de 50 mg/kg de L-687.414. Los animales de control recibieron únicamente vehículo o vehículo más L-687.414. El registro de la actividad motora se inició 15 minutos después y duró 1 hora. Los datos son medias basadas en 8 animales en cada grupo. Línea continua gris: RG1678 solo; línea continua negra: RG1678 más risperidona; línea discontinua negra: efecto esperado de RG1678 y risperidona 0,005 mg/kg basado en una reversión de 15 % de la hiperlocomoción inducida por risperidona sola. La ED₅₀ de RG1678 solo fue de 0,76 mg/kg (figura 2).

Resultado

Se observó el mismo efecto que en la figura 1 al añadir una dosis baja de risperidona (0,005 mg/kg) a RG1678 (respuesta a dosis).

Figura 3. Efecto de una dosis baja de RG1678 añadida a olanzapina sobre la hiperlocomoción inducida por L-687.414.

Se trataron ratones NMRI macho con RG1678 0,6 mg/kg p.o., seguido 30' después por olanzapina p.o. en dosis comprendidas entre 0,003 y 0,3 mg/kg. Tras 15', se administró una inyección subcutánea de 50 mg/kg de L-687.414. Los animales de control recibieron únicamente vehículo o vehículo más L-687.414. El registro de la actividad motora se inició 15 minutos después y duró 1 hora. Los datos son medias basadas en 8 animales en cada grupo. Línea continua gris: olanzapina sola; línea continua negra: olanzapina más RG1678 0,6 mg/kg; línea discontinua negra: efecto esperado de la olanzapina y RG1678 0,6 mg/kg basado en una reversión de 21% de la hiperlocomoción inducida por RG1678 solo. La ED₅₀ de la olanzapina sola fue de 0,06 mg/kg.

Resultado

Se observó un efecto similar al añadir una dosis baja de RG1678 (0,6 mg/kg) a la olanzapina (curva de dosis-respuesta), en donde nuevamente la eficacia de dicho antipsicótico se incrementó hasta un nivel más alto que el esperado basándose en la olanzapina y RG1678 solos (figura 3).

Figura 4. Efecto de una dosis baja de olanzapina añadida a RG1678 sobre la hiperlocomoción inducida por L-687.414.

Se trataron ratones NMRI macho con RG1678 a dosis comprendidas entre 0,1 y 3 mg/kg p.o., seguido 30' después por olanzapina 0,05 mg/kg p.o.. Tras 15', se administró una inyección subcutánea de 50 mg/kg de L-687.414. Los animales de control recibieron únicamente vehículo o vehículo más L-687.414. El registro de la actividad motora se inició 15 minutos después y duró 1 hora. Los datos son medias basadas en 8 animales en cada grupo. Línea continua gris: RG1678 solo; línea continua negra: RG1678 más olanzapina; línea discontinua negra: efecto esperado

de RG1678 y olanzapina 0,05 mg/kg basado en una reversión de 34% de la hiperlocomoción inducida por olanzapina sola. La ED₅₀ de RG1678 solo fue de 0,83 mg/kg.

Resultado

Al añadir una dosis baja de olanzapina (0,05 mg/kg) a RG1678 (respuesta a dosis), pudo detectarse una eficacia claramente incrementada de RG1678. Sin embargo, en esta combinación el efecto observado era similar al esperado basándose en la eficacia de la olanzapina y RG1678 solos (figura 4).

Conjuntamente, estos estudios farmacológicos del comportamiento apoyan la idea de que dosis bajas de RG1678 en combinación con fármacos antipsicóticos incrementan la eficacia de los mismos. La eficacia de la combinación de un inhibidor de GlyT1 y un fármaco antipsicótico atípico se incrementa en comparación con la eficacia de los componentes activos por sí solos.

Los fármacos antipsicóticos atípicos, por ejemplo olanzapina, y un compuesto de fórmula I, así como la sal farmacéuticamente aceptable, pueden utilizarse a modo de medicamentos, por ejemplo en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse oralmente, por ejemplo en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración también puede llevarse a cabo por vía rectal, por ejemplo en la forma de supositorios, o parenteralmente, por ejemplo en la forma de soluciones para inyección.

Los compuestos de fórmula I pueden procesarse con portadores inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente inertes para la producción de preparaciones farmacéuticas. Puede utilizarse la lactosa, el almidón de maíz, la celulosa o derivados de los mismos, talco, ácidos esteáricos o sales de los mismos y similares, a título de ejemplos de dichos portadores para tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura. Son portadores adecuados para las cápsulas de gelatina blanda, por ejemplo, los aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos, y similares. Dependiendo de la naturaleza de la sustancia activa, sin embargo, ningún portador resulta habitualmente necesario en el caso de las cápsulas de gelatina blanda. Son portadores adecuados para la producción de soluciones y jarabes, por ejemplo, agua, polioles, glicerol, aceite vegetal y similares. Son portadores adecuados para los supositorios, por ejemplo, los aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semilíquidos o líquidos, y similares.

Las composiciones farmacéuticas pueden contener, además, conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para modificar la presión osmótica, tampones, agentes enmascaradores o antioxidantes. También pueden contener todavía otras sustancias terapéuticamente valiosas.

Los medicamentos que contienen un fármaco antipsicótico atípico, por ejemplo la olanzapina, y un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador terapéuticamente inerte también son un objetivo de la presente invención, al igual que un procedimiento para su producción, que comprende reunir en una forma de administración galénica uno o más compuestos de fórmula I y el compuesto antipsicótico y/o sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y, si se desea, una o más sustancias terapéuticamente valiosas, conjuntamente con uno o más portadores terapéuticamente inertes.

La dosis puede variar dentro de amplios límites y evidentemente deberá ajustarse a los requisitos individuales en cada caso particular. En el caso de la administración oral, la dosis para adultos puede variar entre aproximadamente 0,01 mg y aproximadamente 1.000 mg al día del fármaco antipsicótico y un compuesto de fórmula general I ó de la cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La dosis diaria puede administrarse en forma de una sola dosis o en dosis divididas y, además, el límite superior también puede excederse en el caso de que encuentre que ello se haya indicado. Normalmente, los antipsicóticos atípicos primarios se administran en un intervalo de dosis de acuerdo con la información prescriptiva local aprobada.

Formulación de tableta (granulación húmeda)

Ítem	Ingredientes	mg/tableta			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
1.	Compuesto activo	5	25	100	500
2.	Lactosa anhidra DTG	125	105	30	150
3.	Sta-Rx 1500	6	6	6	30
4.	Celulosa microcristalina	30	30	30	150
5.	Estearato de magnesio	1	1	1	1
	Total	167	167	167	831

Procedimiento de preparación

1. Mezcla de los ítems 1, 2, 3 y 4 y granulado con agua purificada.
2. Secado de los gránulos a 50°C.
3. Molido de los gránulos en un equipo de molienda adecuado.
4. Adición del ítem 5 y mezcla durante tres minutos; compresión en una prensa adecuada.

Formulación de cápsula

Ítem	Ingredientes	mg/cápsula			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
1.	Compuesto activo	5	25	100	500
2.	Lactosa hidratada	159	123	148	---
3.	Almidón de maíz	25	35	40	70
4.	Talco	10	15	10	25
5.	Estearato de magnesio	1	2	2	5
	Total	200	200	300	600

Procedimiento de preparación

1. Mezcla de los ítems 1, 2 y 3 en un mezclador adecuado durante 30 minutos.
2. Adición de los ítems 4 y 5 y mezcla durante 3 minutos.
3. Rellenado de una cápsula adecuada.

Formulación de tableta de olanzapina

Ítem	Ingredientes	mg/cápsula			
		2,5 mg	7,5 mg	15,0 mg	20,0 mg
1.	Olanzapina	2,5	7,5	15,0	20,0
2.	Lactosa monohidrato	89,0	84,0	76,5	71,5
3.	Hiprolosa	7,5	7,5	7,5	7,5
4.	Crospovidona	4,5	4,5	4,5	4,5
5.	Celulosa microcristalina	45,0	45,0	45,0	45,0
6.	Estearato de magnesio	1,5	1,5	1,5	1,5
	Total	150,0	150,0	150,0	150,0

Procedimiento de preparación

1. Mezcla de los ítems 1 a 5 y granulado con agua purificada.
2. Secado de los gránulos a 50°C.
3. Molido de los gránulos en un equipo de molienda adecuado.
4. Adición del ítem 6 y mezcla durante tres minutos; compresión en una prensa adecuada.

Formulación de combinación

Ítem	Ingredientes	mg/cápsula		
		5,0/ 2,5	25,0/2,5	100,0/15,0 mg
1.	Inhib. de GlyT1/antipsic.	5,0	25,0	100,0
2.	Inh. de Glyt1	2,5	2,5	15,0
3.	Lactosa monohidrato	166,25	146,25	58,75
4.	Povidona K30	12,5	12,5	12,5
5.	Croscarmelosa sódica	7,5	7,5	7,5
6.	Celulosa microcristalina	50,0	50,0	50,0
7.	Estearato de magnesio	1,25	1,25	1,25
8.	Talco	5,0	5,0	5,0
	Total	250,0	250,0	250,0

Procedimiento de preparación

1. Mezcla de los ingredientes 1 a 6 y granulado con agua purificada.
2. Secado de los gránulos a 50°C.
3. Molido de los gránulos en un equipo de molienda adecuado.
4. Adición de los ítems 7 y 8 y mezcla durante tres minutos; compresión en una prensa adecuada.

Literatura

2.1. Jablensky A. Epidemiology of schizophrenia. In: Gelder MG, López-Ibor Jr JJ, Andreasen NC, eds. *New Oxford Textbook of Psychiatry*, Oxford, GB: Oxford University Press; 2000: 585-598.

2.2. American psychiatry association. DSM-IV Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington DC: APA, 1994.

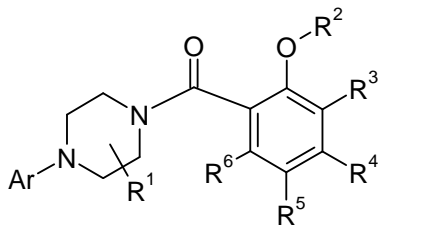
2.3. Stip E *et al.* On the trail of a cognitive enhancer for the treatment of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2005; 29:219-232 and citations herein.

2.4. Sanger DJ The search for novel antipsychotics: pharmacological and

- molecular targets. *Expert Opin Ther Targets*. 2004; 8:631-641.
- 5 2.5. Chavez-Noriega LE *et al*. Novel potential therapeutics for schizophrenia: focus on the modulation of metabotropic glutamate receptor function. *Curr Neuropharmacol*. 2005; 3:9-34 and citations herein.
- 10 2.6. Bergman RN *et al*. Atypical antipsychotics and glucose homeostasis *J Clin Psychiatry*. 2005; 66:504-514.
2.7. Cubelos B *et al*. Localization of the GLYT1 glycine transporter at glutamatergic synapses in the rat brain. *Cereb Cortex*. 2005; 15:448-459
- 15 2.8. Eulenburg V *et al*. Glycine transporters: essential regulators of neurotransmission. *Trends Biochem Sci*. 2005; 30:325-333.
- 2.9. Sur C *et al*. The therapeutic potential of glycine transporter-1 inhibitors. *Expert Opin Investig Drugs*. 2004; 13:515-521.
- 20 2.10. Millan MJ. N-Methyl-D-aspartate receptors as a target for improved antipsychotic agents: novel insights and clinical perspectives. *Psychopharmacology*. 2005; 179:30-53.
- 2.11. Harrison P *et al*. Schizophrenia genes, gene expression and neuropathology: on the matter of their convergence. *Mol Psychiatry*. 2005; 10:40-68.
- 25 2.12. Lechner SM. Glutamate-based therapeutic approaches: inhibitors of glycine transport. *Curr Op Pharmacol*. 2006; 6:1-7.
- 30 2.13. Javitt DC *et al*. Modulation of striatal dopamine release by glycine transport inhibitors. *Neuropsychopharmacology*. 2005; 30: 649-656.
- 2.14. Heresco-Levy U *et al*. high-dose glycine added to olanzapine and risperidone for the treatment of schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2004; 15:165-171.
- 35 2.15. Tsai G *et al*. D-serine added to antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1998; 44:1081-1089.
- 40 2.16. Heresco-levy U *et al*. D-serine efficacy as add-on pharmacotherapy to risperidone and olanzapine for treatment-refractory schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2005; 15:577-585.
- 2.17. Tsai G *et al*. Glycine transporter I inhibitor, N-methylglycine (sarcosine) added to antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2004; 55: 452-456.
- 45 2.18. Lane HY *et al*. Sarcosine and D-serine add-on treatment for acute exacerbation of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebocontrolled study. *Arch Gen Psychiatry*. 2005; 62: 1196-1204.

REIVINDICACIONES

1. Combinación farmacéutica que comprende un fármaco antipsicótico atípico y un antagonista de receptor de GlyT1 de fórmula:



5 en la que:

Ar es un grupo heteroarilo de 6 elementos sustituido que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, y en el que los grupos heteroarilo pueden sustituirse con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de halógeno, alquilo C₁-C₆ o alquilo C₁-C₆ sustituido con halógeno,

R¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆,

10 R² es alquilo C₁-C₆ sustituido con halógeno,

R³, R⁴ y R⁶ son, independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆,

R⁵ es SO₂R¹⁰,

R¹⁰ es alquilo C₁-C₆ sustituido opcionalmente con halógeno,

15 o sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos, así como formas enantioméricas de los mismos.

2. Combinación farmacéutica según la reivindicación 2, que comprende un fármaco antipsicótico atípico seleccionado de entre el grupo que consiste de risperidona, paliperidona, olanzapina, aripiprazol, quetiapina o ziprasidona y un antagonista de receptor de GlyT1 seleccionado de entre:

20 rac-[4-(3-cloro-5-trifluorometil-piridín-2-il)-piperazín-1-il]-[5-metanosulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,

rac-[5-metanosulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[4-(5-trifluorometil-piridín-2-il)-piperazín-1-il]-metanona,

rac-[4-(5-bromo-piridín-2-il)-piperazín-1-il]-[5-metanosulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,

25 rac-[4-(3-fluoro-5-trifluorometil-piridín-2-il)-piperazín-1-il]-[5-metanosulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,

rac-[5-metanosulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[4-(6-trifluorometil-piridín-2-il)-piperazín-1-il]-metanona,

[5-metanosulfonyl-2-((S o R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[4-(5-trifluorometil-piridín-2-il)-piperazín-1-il]-metanona,

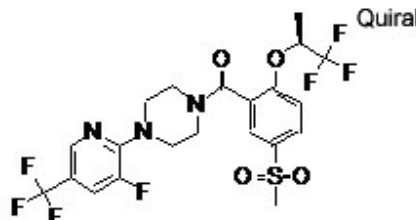
[5-metanosulfonyl-2-((R o S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[4-(5-trifluorometil-piridín-2-il)-piperazín-1-il]-metanona,

30 [4-(3-fluoro-5-trifluorometil-piridín-2-il)-piperazín-1-il]-[5-metanosulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona, o

[4-(3-fluoro-5-trifluorometil-piridín-2-il)-piperazín-1-il]-[5-metanosulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etoxi)-fenil]-metanona.

35 3. Combinación farmacéutica según la reivindicación 2, que comprende un fármaco antipsicótico atípico, seleccionado de entre el grupo que consiste de risperidona, paliperidona, olanzapina, aripiprazol, quetiapina o ziprasidona y el antagonista de receptor de GlyT1 [4-(3-fluoro-5-trifluorometil-piridín-2-il)-piperazín-1-il]-[5-metanosulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona.

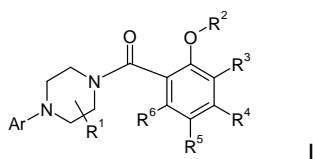
40 4. Combinación farmacéutica que comprende un fármaco antipsicótico atípico seleccionado de entre el grupo que consiste de olanzapina o risperidona y un antagonista de receptor de GlyT1 que es:



o sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos, así como formas enantioméricas de los mismos.

45 5. Combinación farmacéutica según la reivindicación 1, que comprende un fármaco antipsicótico atípico y un antagonista de receptor de GlyT1 para el tratamiento de síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia.

6. Utilización de una combinación farmacéutica que comprende un fármaco antipsicótico atípico y un antagonista de receptor de GlyT1 de fórmula:



en la que:

Ar es un grupo heteroarilo de 6 elementos sustituido que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, y en el que los grupos heteroarilo pueden sustituirse con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de halógeno, alquilo C₁-C₆ o alquilo C₁-C₆ sustituido con halógeno,

R¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆,

R² es alquilo C₁-C₆ sustituido con halógeno,

R³, R⁴ y R⁶ son, independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆,

R⁵ es SO₂R¹⁰,

R¹⁰ es alquilo C₁-C₆ sustituido opcionalmente con halógeno,

y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos, así como formas enantioméricas de los mismos, destinados al tratamiento de síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia.

7. Utilización de una combinación farmacéutica según la reivindicación 6, que comprende un fármaco antipsicótico atípico seleccionado de entre el grupo que consiste de risperidona, paliperidona, olanzapina, aripiprazol, quetiapina o ziprasidona y un antagonista de receptor de GlyT1 seleccionado de entre:

rac-[4-(3-cloro-5-trifluorometil-piridín-2-il)-piperazín-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,

rac-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[4-(5-trifluorometil-piridín-2-il)-piperazín-1-il]-metanona,

rac-[4-(5-bromo-piridín-2-il)-piperazín-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,

rac-[4-(3-fluoro-5-trifluorometil-piridín-2-il)-piperazín-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,

rac-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[4-(6-trifluorometil-piridín-2-il)-piperazín-1-il]-metanona,

[5-metanosulfonil-2-((S o R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[4-(5-trifluorometil-piridín-2-il)-piperazín-1-il]-metanona,

[5-metanosulfonil-2-((R o S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[4-(5-trifluorometil-piridín-2-il)-piperazín-1-il]-metanona,

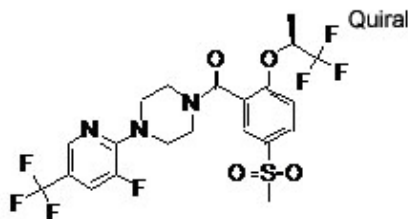
[4-(3-fluoro-5-trifluorometil-piridín-2-il)-piperazín-1-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,

[4-(3-fluoro-5-trifluorometil-piridín-2-il)-piperazín-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etoxi)-fenil]-metanona

para la preparación de un medicamento para el tratamiento de síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia.

8. Utilización de una combinación farmacéutica según la reivindicación 7, que comprende un fármaco antipsicótico atípico, seleccionado de entre el grupo que consiste de risperidona, paliperidona, olanzapina, aripiprazol, quetiapina o ziprasidona y el antagonista de receptor de GlyT1 [4-(3-fluoro-5-trifluorometil-piridín-2-il)-piperazín-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona para el tratamiento de síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia.

9. Utilización de una combinación farmacéutica según la reivindicación 8, que comprende un fármaco antipsicótico atípico seleccionado de entre el grupo que consiste de olanzapina o risperidona y un antagonista de receptor de GlyT1 que es:



o sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos, así como formas enantioméricas de los mismos.

Figura 1. Efecto de una dosis baja de RG1678 añadida a risperidona sobre la hiperlocomoción inducida por L-687.414.

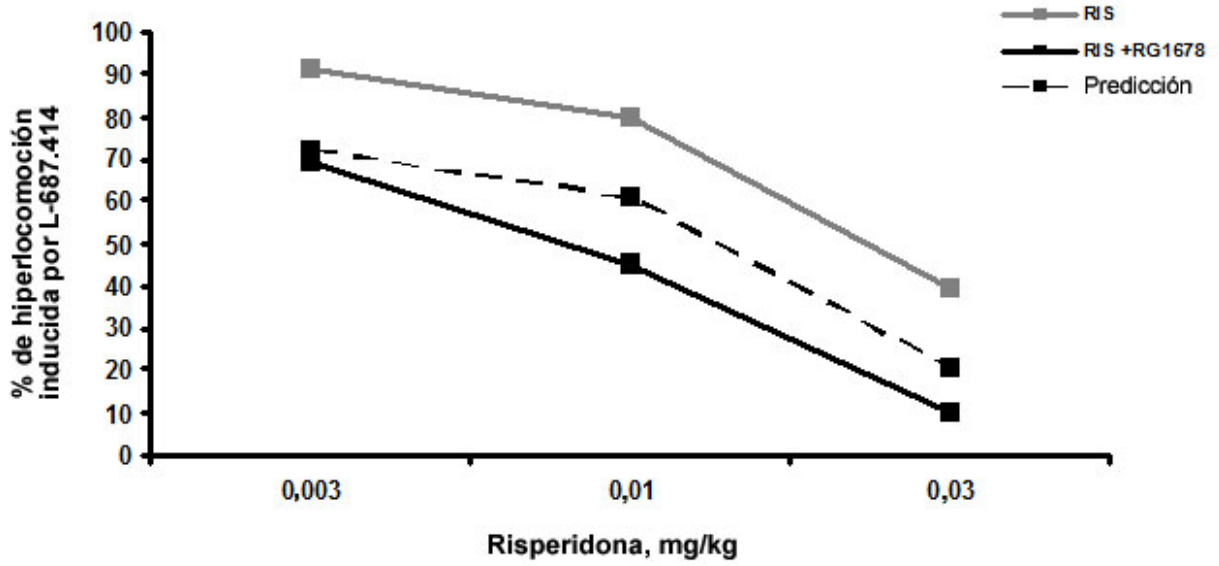


Figura 2: Efecto de una dosis baja de risperidona añadida a RG1678 sobre la hiperlocomoción inducida por L-687.414.

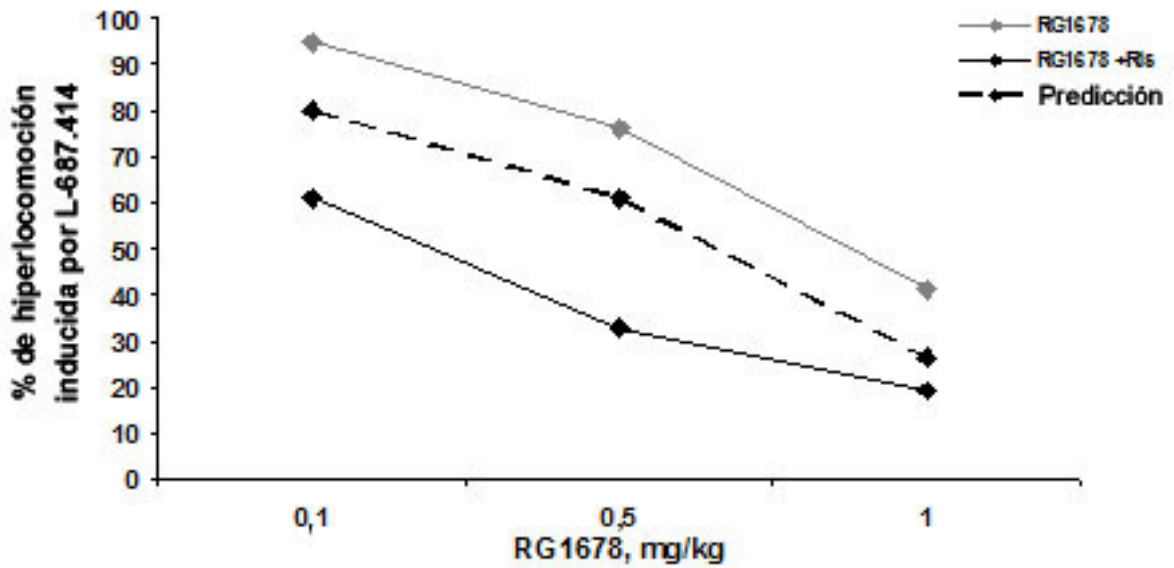


Figura 3. Efecto de una dosis baja de RG1678 añadida a olanzapina sobre la hiperlocomoción inducida por L-687.414.

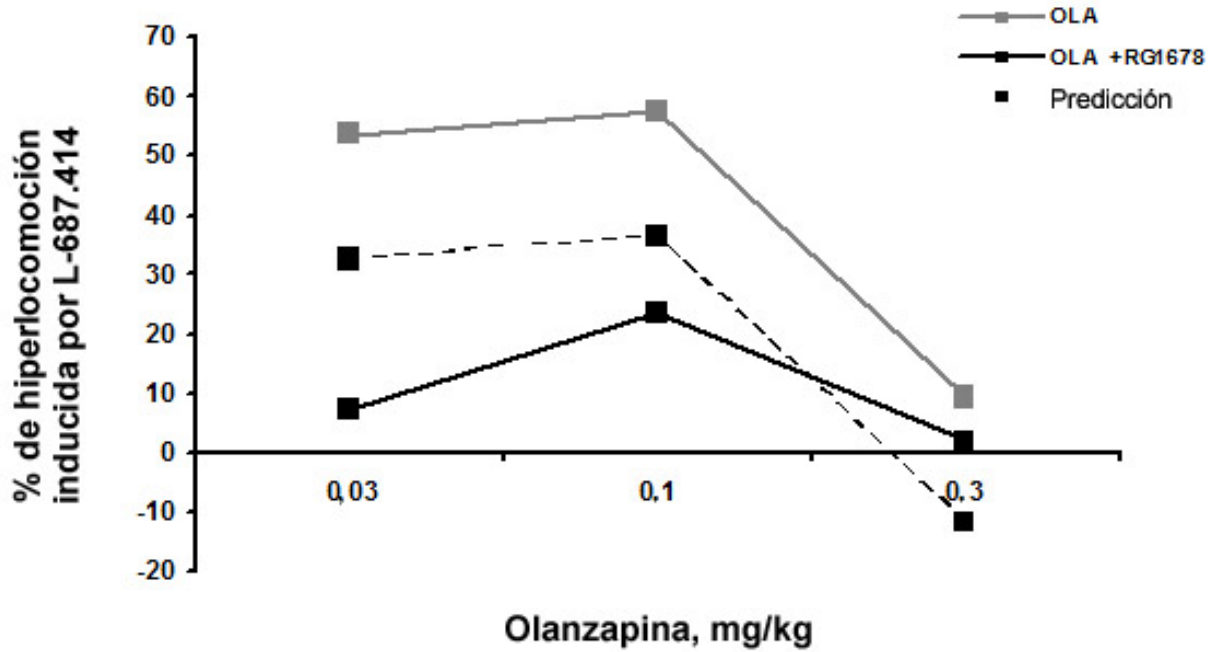


Figura 4: Efecto de una dosis baja de olanzapina añadida a RG1678 sobre la hiperlocomoción inducida por L-687.414.

