

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 537 792**

51 Int. Cl.:

A61K 31/517 (2006.01)

A61K 31/536 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.05.2009 E 09159440 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.03.2015 EP 2116247**

54 Título: **Compuestos anti-amnésicos y composiciones farmacéuticas que los contienen**

30 Prioridad:

06.05.2008 FR 0853003

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

12.06.2015

73 Titular/es:

**BIOCODEX (100.0%)
7, AVENUE GALLIENI
94250 GENTILLY, FR**

72 Inventor/es:

**VERLEYE, MARC;
LE GUERN, MARIE-EMMANUELLE;
GILLARDIN, JEAN-MARIE y
HUBLLOT, BERNARD**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 537 792 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

Compuestos anti-amnésicos y composiciones farmacéuticas que los contienen

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a la utilización de nuevos compuestos anti-amnésicos en el marco de la prevención o del tratamiento de trastornos de la memoria, o trastornos mnésicos.

Antecedentes de la invención

La etiología de los trastornos de la memoria es particularmente diversa.

10 Así, entre las patologías más comunes en las que está presente un trastorno mnésico, se pueden citar las demencias, tal como la enfermedad de Alzheimer, los traumatismos cerebrales, las infecciones cerebrales, tales como las encefalitis o las meningitis, así como los accidentes cerebrovasculares, isquémicos o hemorrágicos. El trastorno mnésico puede estar ligado a una carencia bioquímica, como en el caso del síndrome de Wernicke-Korsakoff, debido a una carencia grave de vitamina B1 a causa de un alcoholismo crónico. Por otra parte, el trastorno mnésico puede ser de origen yatrógeno, especialmente puede ser provocado por ciertas sustancias estupefacientes y/o farmacológicamente activas, como los sedantes, las benzodiazepinas y sustancias relacionadas
15 utilizadas como hipnóticos, los compuestos antieméticos y antivértigo, a causa de su acción neuroléptica, los antidepresivos de acción anticolinérgica, los antihipertensivos de acción central o los betabloqueantes que atraviesan la barrera hematoencefálica.

Los trastornos mnésicos incluyen especialmente los diferentes tipos de amnesia.

20 La más común es la amnesia anterógrada, caracterizada por una incapacidad de guardar, retener o recordar nuevos conocimientos después del suceso desencadenante de la amnesia. Este tipo de amnesia se observa especialmente en los pacientes afectados de demencia o de enfermedad de Alzheimer.

Por lo que se refiere a la amnesia retrógrada, es una pérdida de los recuerdos adquiridos antes del comienzo de los trastornos. A menudo se observa después de un traumatismo cerebral.

25 Por último, la amnesia global transitoria es una pérdida temporal total de la memoria con una incapacidad para formar nuevos recuerdos acompañada de una pérdida moderada de los recuerdos pasados. Esta forma rara, que remite espontáneamente, se observa principalmente en las personas mayores pero también puede ser causada por migrañas, por accidentes vasculares situados en el lóbulo temporal, o por ataques isquémicos transitorios.

Los tratamientos posibles de los trastornos mnésicos dependen en general de la causa de dichos trastornos.

30 Así, en el caso del síndrome de Korsakoff, las inyecciones de vitamina B1 en dosis alta permiten reducir el trastorno mnésico característico de este síndrome.

35 En cuanto a los trastornos mnésicos debidos a la enfermedad de Alzheimer, se pueden reducir parcialmente con donepezilo y medicamentos que aumentan la función colinérgica del cerebro. Dos solicitudes internacionales informan igualmente de la puesta a punto de péptidos o polipéptidos eficaces en el tratamiento de los trastornos mnésicos ligados a la enfermedad de Alzheimer, ya sea actuando sobre los efectos amnésicos de la proteína β amiloide (documento WO/1995/008999), o ya sea actuando como agonistas de los receptores de proteínas G (documento WO/1996/039439).

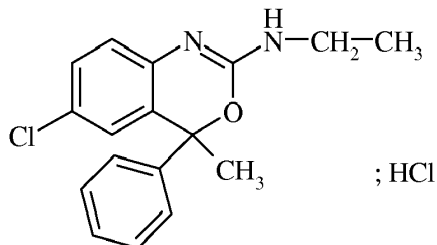
40 Se han realizado igualmente diferentes estudios para determinar los modos de tratamiento de los trastornos mnésicos post-traumáticos. Así, un tratamiento combinado de fisostigmina y de lecitina puede mejorar las capacidades de almacenaje y de recuperación de las palabras en la memoria verbal (Goldberg *et al.* (1982) J. Clin. Neuropsychol. 4: 219-234). Dicho tratamiento ha podido demostrar igualmente que el donepezilo ha mejorado la memoria de dos pacientes amnésicos como consecuencia de un traumatismo cerebral (Taverni *et al.*, (1998) Brain Injury 12: 77-80).

45 Finalmente, se han realizado varios estudios sobre los trastornos mnésicos yatrógenos. Estos trastornos mnésicos se invierten así gracias a un tratamiento combinado de tacrina y galantamina y se atenúan mediante el piracetam o la dihidroergocristina (Chopin et Briley, (1992) Psychopharmacology 106: 26-30). Se observa igualmente un efecto positivo de la aceclidina (Mashkovskii *et al.*, (1997) Rev. Bull. Exp. Biol. Med. 123: 296-298). Más generalmente, la galantamina se puede utilizar para todos los trastornos mnésicos debidos a sustancias psicotrópicas (documento EP1383507).

50 Sin embargo estos diferentes agentes no son eficaces en todas las situaciones. Ellos son además responsables de un cierto número de efectos indeseables, en particular trastornos digestivos.

Un objeto de la presente invención es por tanto proporcionar composiciones farmacéuticas útiles para prevenir o tratar los diferentes tipos de trastornos mnésicos.

La etifoxina, o hidrocloreto de 6-cloro-2-etilamino-4-metil-4-fenil-4H-[3,1]benzoxazina pertenece a la familia de las benzoxazinas. Favorece la transmisión gabaérgica al ligarse al sitio del canal de cloro acoplado al receptor GABA(A) y actualmente se utiliza como ansiolítico. Se registran pocas manifestaciones indeseables consecutivas a su utilización.



Etifoxina

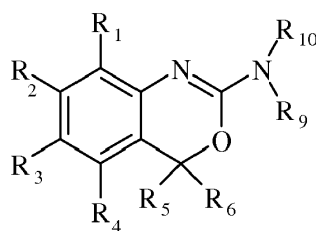
La síntesis de este compuesto está especialmente descrita en la patente francesa n° 1 571 287. Por otra parte, se han descrito varios metabolitos activos de la etifoxina, tales como la desetil-etifoxina o 2-amino-6-cloro-4-metil-4-fenil-4H-[3,1]benzoxazina, la 6-cloro-4-(4-hidroxifenil)-4-metil-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona o la 6-cloro-3-etil-7-hidroxi-4-metil-4-fenil-3,4-dihidro-1 H-quinazolin-2-ona.

Resumen de la invención

La presente invención se deriva de la puesta en evidencia, por los inventores, de que la etifoxina posee una acción anti-amnésica en el animal en un modelo de trastorno mnésico inducido por la escopolamina.

La invención se define por las reivindicaciones 1 a 14.

La presente invención se refiere así a la utilización de al menos un compuesto de la siguiente fórmula (II):



(II)

en la que:

- R₁, R₂, R₃, y R₄, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, especialmente elegido entre F, Cl, Br, o I, un grupo hidroxilo, o un grupo alcoxi de 1 o 2 átomos de carbono;
- R₅ y R₆, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o cicloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo arilo de 6 átomos de carbono cuyo núcleo aromático está eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno o uno o varios grupos hidroxilo, alcoxi de 1 o 2 átomos de carbono, trifluorometilo o nitro;
- R₉ y R₁₀, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, o un grupo alquilo o hidroxialquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

para la preparación de un medicamento destinado a la prevención o al tratamiento de los trastornos mnésicos.

La presente invención se refiere igualmente a un compuesto de la fórmula (II) tal como se ha definido antes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como medicamento para la prevención o el tratamiento de los trastornos mnésicos.

En un modo de realización particular de la invención, el compuesto de la fórmula (II) se asocia con al menos un compuesto adicional destinado a la prevención o al tratamiento de una patología ligada a o causa de un trastorno mnésico.

La presente invención se refiere igualmente a una composición farmacéutica que comprende como sustancia activa:

- al menos un compuesto de la fórmula (II) tal como se ha definido antes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y
- al menos un compuesto adicional destinado a la prevención o al tratamiento de una patología ligada a o causa de un trastorno mnésico,

5 en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención se refiere igualmente a productos que contienen:

- al menos un compuesto de la fórmula (II) tal como se ha definido antes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y
- al menos un compuesto adicional destinado a la prevención o al tratamiento una patología ligada a o causa de un trastorno mnésico,

10

como producto de combinación para una utilización separada, simultánea o escalonada en el tiempo para la prevención o el tratamiento de trastornos mnésicos.

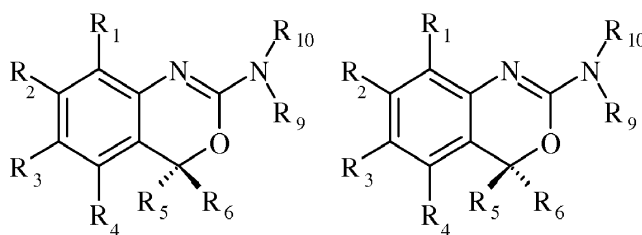
Descripción detallada de la invención

Compuestos de la fórmula (II)

15 La síntesis de los compuestos de la fórmula (II) definidos anteriormente se puede llevar a cabo fácilmente a partir de las instrucciones de la patente francesa n° 1 571 287.

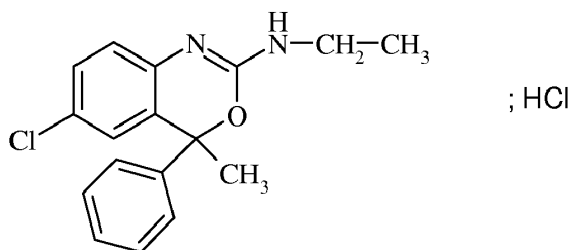
Las sales farmacéuticamente aceptables según la invención serán evidentes para los expertos en la técnica, en particular son preferidas las sales hidrocloruro de los compuestos de la fórmula (II) según la invención.

20 Forman igualmente parte de la invención las formas ópticamente activas del compuesto de la fórmula (II), tales como los siguientes enantiómeros (cuando R₅ y R₆ son diferentes):



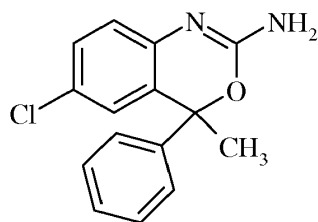
o sus mezclas, en particular su mezcla racémica.

El compuesto de la fórmula (II) según la invención, está representado, de manera particularmente preferida, por el compuesto de las siguientes fórmulas (III) o (IV):



(III)

25

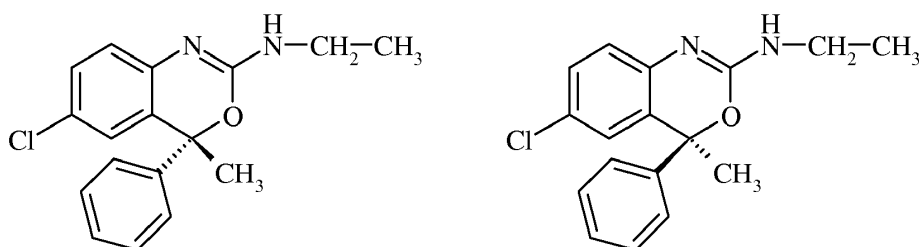


(IV)

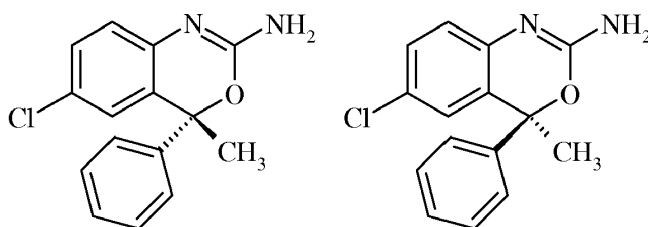
El compuesto de la fórmula (III) es la etifoxina, o hidrocloreto de 6-cloro-2-etilamino-4-metil-4-fenil-4H-[3,1]benzoxazina.

5 El compuesto de la fórmula (IV), la desetil-etifoxina o 2-amino-6-cloro-4-metil-4-fenil-4H-[3,1]benzoxazina, es un metabolito de la etifoxina.

Forman igualmente parte de la invención las formas ópticamente activas del compuesto de la fórmula (III) según la invención, tales como los siguientes enantiómeros:



10 o sus mezclas, en particular su mezcla racémica, especialmente bajo la forma hidrocloreto, así como las formas ópticamente activas del compuesto de la fórmula (IV) según la invención, tales como los siguientes enantiómeros:



o sus mezclas, en particular su mezcla racémica.

Trastornos mnésicos

15 Se dice que un individuo sufre un « trastorno mnésico », si presenta un déficit en la capacidad de aprendizaje de nuevas informaciones o una incapacidad para acordarse de informaciones aprendidas o de sucesos que han pasado antes de la aparición del trastorno.

Los trastornos mnésicos o trastornos de la memoria están especialmente definidos en las páginas 123 a 163 del manual de referencia « *Diagnostic and Statistical Manual IV* » (DSM IV) en el marco de las patologías constituidas por delirio, demencias y trastornos amnésicos.

20 Los trastornos amnésicos, que están por lo tanto incluidos en los trastornos mnésicos, se caracterizan especialmente por una alteración de la memoria en ausencia de otras alteraciones cognitivas significativas. Su clasificación se basa en su presunta etiología, pudiendo ser debidos dichos trastornos a una afección médica general, ser inducidos por una sustancia, o no ser específicos.

25 Así, como se entiende en esta memoria, los trastornos mnésicos comprenden el conjunto de las formas de amnesia, especialmente la amnesia anterógrada, la amnesia retrógrada, la amnesia global transitoria, el ictus amnésico o también el síndrome amnésico puro.

Los trastornos mnésicos según la invención pueden ser debidos especialmente a la acción de sustancias exógenas (es decir que el trastorno mnésico es de origen yatrógeno) o pueden ser debidos a lesiones orgánicas. Estas lesiones pueden ser especialmente de tipo degenerativo, isquémico, hemorrágico, traumático o debidas a carencias,

por ejemplo en vitaminas. La etiología no demencial de los trastornos mnésicos está especialmente resumida por Michel & Sellal (2006) *Le Concours Médical* 128: 487-491.

Así, de manera preferente, los trastornos mnésicos están ligados o son provocados por las patologías, elegidas de la lista constituida por:

- 5 - un accidente traumático cerebral, tal como un traumatismo craneano;
- una infección cerebral, tal como una meningitis o una encefalitis, especialmente límbica, herpética, o paraneoplásica;
- una enfermedad neurodegenerativa y/o una demencia, tal como la enfermedad de Alzheimer, especialmente bajo su forma prodrómica o de expresión frontal, la enfermedad de Pick, la demencia semántica, la demencia fronto-temporal, la demencia cortico-basal, la demencia con cuerpos de Lewy difusos, la corea de Huntington, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, la atrofia cortical posterior, o la atrofia multisistémica (MSA);
- 10 - una afección desmielinizante, tal como la esclerosis en placas;
- un accidente vascular cerebral, isquémico o hemorrágico, tal como un infarto hipocámpico, un hematoma subdural crónico, una anoxia cerebral,
- 15 - una crisis epiléptica;
- un tumor cerebral;
- un estado carencial, tal como la encefalopatía de Gayet-Wernicke o el síndrome de Korsakoff;
- un trastorno mnésico yatrógeno, especialmente debido a la administración de compuestos farmacológicos, tales como los sedantes, las benzodiazepinas y sustancias relacionadas, los compuestos antieméticos y antivértigo,
- 20 los antidepresivos con acción anticolinérgica, los antihipertensivos de acción central, los corticosteroides, o los betabloqueantes que atraviesan la barrera hematoencefálica
- una intoxicación, especialmente por alcohol, óxido de carbono, mercurio, bismuto, litio, o plomo (saturnismo);
- una insuficiencia orgánica, tal como una insuficiencia hepática crónica o una insuficiencia tiroidea;
- una parálisis, tal como una parálisis general, una parálisis supranuclear, una apraxia progresiva primaria, una anartria progresiva frontal, o una afasia progresiva;
- 25 - un trastorno de comportamiento, tal como un trastorno de ansiedad, un trastorno depresivo primario, o un estado de estrés;
- un desorden hidro-electrolítico o metabólico.

30 Más preferiblemente, los trastornos mnésicos son trastornos mnésicos yatrógenos, especialmente debidos a la administración de compuestos farmacológicos, tales como los sedantes, las benzodiazepinas y sustancias relacionadas, los compuestos antieméticos y antivértigo, los antidepresivos de acción anticolinérgica, los antihipertensivos de acción central, los corticosteroides, o los betabloqueantes que atraviesan la barrera hematoencefálica.

Compuesto adicional

35 Como entenderán claramente los expertos en la técnica, el compuesto adicional no es un compuesto de la fórmula (II) según la invención.

Con preferencia, el compuesto adicional se destina al tratamiento de una patología ligada o provocada por un trastorno mnésico elegido de la lista constituida por:

- un accidente traumático cerebral, tal como un traumatismo craneano;
- 40 - una infección cerebral, tal como una meningitis o una encefalitis, especialmente límbica, herpética, o paraneoplásica;
- una enfermedad neurodegenerativa y/o una demencia, tal como la enfermedad de Alzheimer, especialmente bajo su forma prodrómica o de expresión frontal, la enfermedad de Pick, la demencia semántica, la demencia fronto-temporal, la demencia cortico-basal, la demencia con cuerpos de Lewy difusos, la corea de Huntington, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, la atrofia cortical posterior, o la atrofia multisistémica (MSA);
- 45 - una afección desmielinizante, tal como la esclerosis en placas;

- un accidente vascular cerebral, isquémico o hemorrágico, tal como un infarto hipocámpico, un hematoma subdural crónico, una anoxia cerebral,
- una crisis epiléptica;
- un tumor cerebral;
- 5 - un estado carencial, tal como la encefalopatía de Gayet-Wernicke o el síndrome de Korsakoff;
- un trastorno mnésico yatrógeno, especialmente debido a la administración de compuestos farmacológicos, tales como los sedantes, las benzodiazepinas y sustancias relacionadas, los compuestos antieméticos y antivértigo, los antidepresivos con acción anticolinérgica, los antihipertensivos de acción central, los corticosteroides, o los betabloqueantes que atraviesan la barrera hematoencefálica
- 10 - una intoxicación, especialmente por alcohol, óxido de carbono, mercurio, bismuto, litio, o plomo (saturnismo);
- una insuficiencia orgánica, tal como una insuficiencia hepática crónica o una insuficiencia tiroidea;
- una parálisis, tal como una parálisis general, una parálisis supranuclear, una apraxia progresiva primaria, una anartria progresiva frontal, o una afasia progresiva;
- un trastorno de comportamiento, tal como un trastorno de ansiedad, un trastorno depresivo primario, o un estado de estrés;
- 15 - un desorden hidro-electrolítico o metabólico.

Por otra parte, el compuesto adicional definido anteriormente se elige con preferencia de la lista que comprende o está constituida por:

- un compuesto destinado al tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, especialmente:
 - 20 • un anticolinesterásico, tal como:
 - el donepezilo,
 - la galantamina,
 - la rivastigmina,
 - un antagonista de los receptores NMDA, tal como:
 - 25 ➤ la memantina,
- un compuesto destinado al tratamiento de los AVC (accidentes vasculares cerebrales) isquémicos en fase aguda (*altéphase*) y sus consecuencias (dihidroergocristina, piracetam), especialmente según el tipo de AVC:
 - la heparina,
 - la aspirina,
 - 30 ➤ el nicardipino,
- un compuesto destinado al tratamiento de las hemorragias cerebrales, especialmente:
 - el nimodipino,
- un antidepresivo, especialmente:
 - un imipramínico, tal como:
 - 35 ➤ la imipramina
 - la clomipramina
 - la amoxapina,
 - la amitriptilina,
 - un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, tal como:
 - 40 ➤ la fluoxetina,

- la paroxetina,
- el citalopram,
- la fluvoxamina,
- un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y de noradrenalina, tal como:

- 5
- la venlafaxina,
 - la mirtazapina,
 - la tianeptina,
- un compuesto destinado al tratamiento de los tumores cerebrales, especialmente un agente de quimioterapia,
 - un compuesto destinado al tratamiento de la polineuritis alcohólica, especialmente la vitamina B1.

10 **Administración**

Con preferencia, el medicamento, la composición farmacéutica o el producto según la invención comprenden una dosis unitaria de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 2500 mg, especialmente de aproximadamente 100 a 1000 mg del compuesto de la fórmula (II) tal como se ha definido antes, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 15 Con preferencia igualmente, el compuesto de la fórmula (II) tal como se ha definido antes, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra a una dosis de aproximadamente 25 mg/día a aproximadamente 2500 mg/día, especialmente de aproximadamente 100 mg/día a aproximadamente 1000 mg/día.

Con preferencia, el medicamento, la composición farmacéutica o el producto según la invención son adecuados para una administración por vía oral.

- 20 Con preferencia igualmente, el medicamento, la composición farmacéutica o el producto según la invención se presentan bajo la forma de un polvo, de sellos, de cápsulas o de sobres.

Descripción de las figuras

- 25 **Figura 1:** Histogramas que representan la media del tiempo de latencia de entrada en el compartimiento oscuro en el momento de la adquisición de la información (barras blancas) o en el momento de la retención de la información (barras rayadas) en función de los diferentes tratamientos realizados. La escopolamina (SCOP) o su vehículo (dosis 0) se han administrado 30 minutos antes de la adquisición a la dosis de 1,4 mg/kg. La etifoxina (EFX-mg/kg) se ha administrado 35 minutos antes de la adquisición a las dosis indicadas.

- 30 **Figura 2:** Histogramas que representan la media del tiempo de latencia de entrada en el compartimiento oscuro en el momento de la adquisición de la información (barras blancas) o en el momento de la retención de la información (barras rayadas) en función de los diferentes tratamientos realizados. La escopolamina (SCOP) o su vehículo (dosis 0) se han administrado 30 minutos antes de la adquisición a la dosis de 1,4 mg/kg. La etifoxina (EFX-mg/kg) se ha administrado inmediatamente después de la adquisición a las dosis indicadas.

Ejemplo

Estudio de los efectos de la etifoxina en el modelo de amnesia inducida por la escopolamina en la rata.

35 **Objetivo**

El fin del estudio ha consistido en estudiar los efectos de la etifoxina frente a la amnesia inducida por una sustancia antagonista de los receptores colinérgicos en la rata, la escopolamina (véase especialmente Rush (1988) Behav. Neural. Biol. 1988 50: 255-274).

Protocolo

- 40 Se evalúan las capacidades de memorización a lo largo de la prueba de desvío pasivo en una caja de dos compartimientos oscuro y claro. En una primera etapa, denominada de adquisición, la entrada en el compartimiento oscuro está asociada con un choque eléctrico desagradable. En una segunda etapa, denominada de retención, se mide la latencia de entrada en el compartimiento oscuro. Cuanto más corta es esta latencia, más sufre el animal de amnesia.

- 45 La amnesia es inducida por la administración de escopolamina 30 minutos antes de la etapa de adquisición de la información.

Se han realizado dos series de ensayos:

1) La etifoxina ha sido administrada por vía intraperitoneal 35 minutos antes de la adquisición del suceso.

Se han formado 7 grupos de 10 a 20 ratas, recibiendo cada grupo los siguientes tratamientos respectivos:

- Grupo 1 (testigo): escopolamina 0 mg/kg, etifoxina 0 mg/kg
- 5 - Grupo 2 (control): escopolamina 0 mg/kg, etifoxina 50 mg/kg
- Grupo 3: escopolamina 1,4 mg/kg, etifoxina 0 mg/kg
- Grupo 4: escopolamina 1,4 mg/kg, etifoxina 6,2 mg/kg
- Grupo 5: escopolamina 1,4 mg/kg, etifoxina 12,5 mg/kg
- Grupo 6: escopolamina 1,4 mg/kg, etifoxina 25 mg/kg
- 10 - Grupo 7: escopolamina 1,4 mg/kg, etifoxina 50 mg/kg

2) La etifoxina ha sido administrada por vía intraperitoneal inmediatamente antes de la adquisición del suceso.

Se han formado 7 grupos de 10 ratas, recibiendo cada grupo los siguientes tratamientos respectivos:

- Grupo 1 (testigo): escopolamina 0 mg/kg, etifoxina 0 mg/kg
- Grupo 2 (control): escopolamina 0 mg/kg, etifoxina 50 mg/kg
- 15 - Grupo 3: escopolamina 1,4 mg/kg, etifoxina 0 mg/kg
- Grupo 4: escopolamina 1,4 mg/kg, etifoxina 6,2 mg/kg
- Grupo 5: escopolamina 1,4 mg/kg, etifoxina 12,5 mg/kg
- Grupo 6: escopolamina 1,4 mg/kg, etifoxina 25 mg/kg
- Grupo 7: escopolamina 1,4 mg/kg, etifoxina 50 mg/kg

20 Para cada serie de ensayos, y para cada grupo, se ha medido la latencia de entrada en el compartimiento oscuro durante la adquisición y durante la retención.

Para la primera serie de ensayos, se ha realizado un análisis ANOVA con un factor seguido de la prueba de Student-Newman-Keuls con el fin de localizar las diferencias entre los grupos. La diferencia se considera como significativa cuando el valor crítico de P obtenido sea inferior a 0,05.

25 Para la segunda serie de ensayos, se ha realizado la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis seguida de la prueba de Dunn con el fin de localizar las diferencias entre los grupos. La diferencia se considera como significativa cuando el valor crítico de P obtenido sea inferior a 0,05.

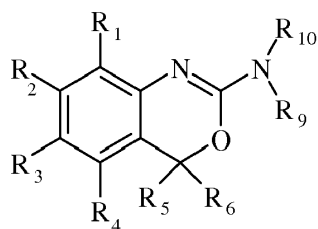
Resultados

30 La escopolamina, administrada 30 minutos antes de la adquisición, provoca una amnesia en la rata que se traduce en un corto plazo para entrar en el compartimiento oscuro, significativamente más corto que el plazo observado en los grupos testigos (Fig. 1,2; (SCOP +, EFX 0) vs (SCOP 0, EFX 0)).

En los dos esquemas de administración, se observa que la etifoxina se opone a los efectos amnésicos de la escopolamina según una curva en U invertida (Fig. 1, Fig. 2).

REIVINDICACIONES

1. Utilización de al menos un compuesto de la siguiente fórmula (II):



(II)

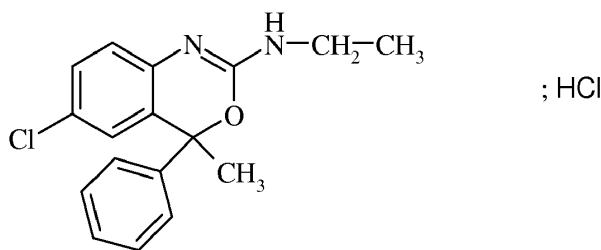
en la que:

- 5 - R₁, R₂, R₃, y R₄, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, especialmente elegido entre F, Cl, Br, o I, un grupo hidroxilo, o un grupo alcoxi de 1 o 2 átomos de carbono;
- 10 - R₅ y R₆, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o cicloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo arilo de 6 átomos de carbono cuyo núcleo aromático está eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno o uno o varios grupos hidroxilo, alcoxi de 1 o 2 átomos de carbono, trifluorometilo o nitro;
- R₉ y R₁₀, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, o un grupo alquilo o hidroxialquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

o de al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

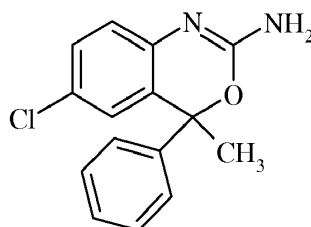
15 para la preparación de un medicamento destinado a la prevención o al tratamiento de los trastornos mnésicos, en particular de los trastornos amnésicos.

2. Utilización según la reivindicación 1, de los compuestos de las siguientes fórmulas (III) y (IV):



; HCl

(III)



(IV)

20 3. Utilización según la reivindicación 1 o 2, en la que el medicamento es adecuado para la administración de una dosis unitaria de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 2500 mg, especialmente de aproximadamente 100 a 1000 mg, del compuesto tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 2, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Utilización según una de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el medicamento es adecuado para una administración por vía oral.

5. Utilización según una de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el medicamento se presenta en forma de polvo, sellos, cápsulas o sobres.
6. Utilización según una de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el compuesto tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 2 está asociado con al menos un compuesto adicional destinado a la prevención o al tratamiento de una patología ligada a un trastorno mnésico.
7. Utilización según la reivindicación 6, en la que el compuesto adicional destinado a la prevención o al tratamiento de una patología ligada a un trastorno mnésico, se selecciona del grupo constituido por un anticolinesterásico, tal como el donepezilo o la galantamina, por la dihidroergocristina, el piracetam y la vitamina B1.
8. Composición farmacéutica que comprende como sustancia activa:
- 10 - al menos un compuesto de la fórmula (II) tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y
- al menos un compuesto adicional destinado a la prevención o al tratamiento de una patología ligada a un trastorno mnésico,
- en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable,
- 15 para su utilización en la prevención o en el tratamiento de los trastornos mnésicos, en particular de los trastornos amnésicos.
9. Composición farmacéutica para su utilización según la reivindicación 8, en la que el compuesto adicional destinado a la prevención o al tratamiento de una patología ligada a un trastorno mnésico, se selecciona del grupo constituido por un anticolinesterásico, tal como el donepezilo o la galantamina, por la dihidroergocristina, el piracetam y la vitamina B1.
- 20 10. Productos que contienen:
- al menos un compuesto de la fórmula (II) tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y
 - al menos un compuesto adicional destinado a la prevención o al tratamiento de una patología ligada a un trastorno mnésico,
- 25 como producto de combinación para una utilización separada, simultánea o escalonada en el tiempo para la prevención o el tratamiento de los trastornos mnésicos, en particular de los trastornos amnésicos.
11. Productos para su utilización según la reivindicación 10, en los que el compuesto adicional destinado a la prevención o al tratamiento de una patología ligada a un trastorno mnésico, se selecciona del grupo constituido por un anticolinesterásico, tal como el donepezilo o la galantamina, por la dihidroergocristina, el piracetam y la vitamina B1.
- 30 12. Compuesto de la fórmula (II) tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su utilización como medicamento en la prevención o el tratamiento de un trastorno mnésico, en particular de un trastorno amnésico.
- 35 13. Compuesto de la fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su utilización según la reivindicación 12, asociado al menos a un compuesto adicional destinado a la prevención o al tratamiento de una patología ligada a un trastorno mnésico,
- 40 14. Compuesto de la fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su utilización según la reivindicación 13, en el cual el compuesto adicional destinado a la prevención o al tratamiento de una patología ligada a un trastorno mnésico se selecciona del grupo constituido por un anticolinesterásico, tal como el donepezilo o la galantamina, por la dihidroergocristina, el piracetam y la vitamina B1.

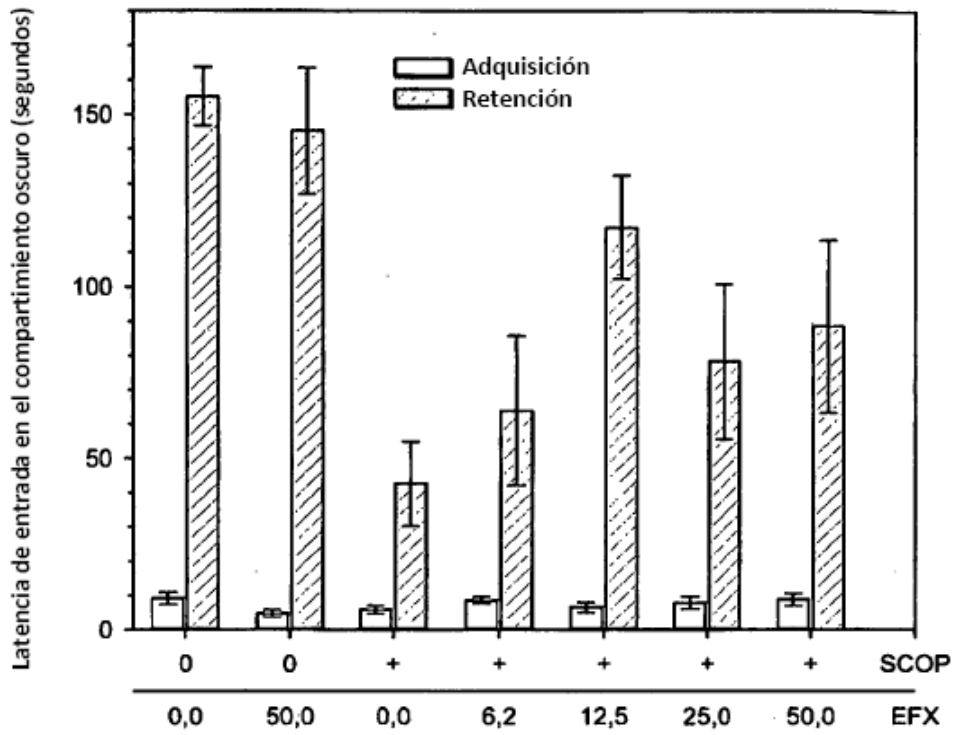


FIG.1

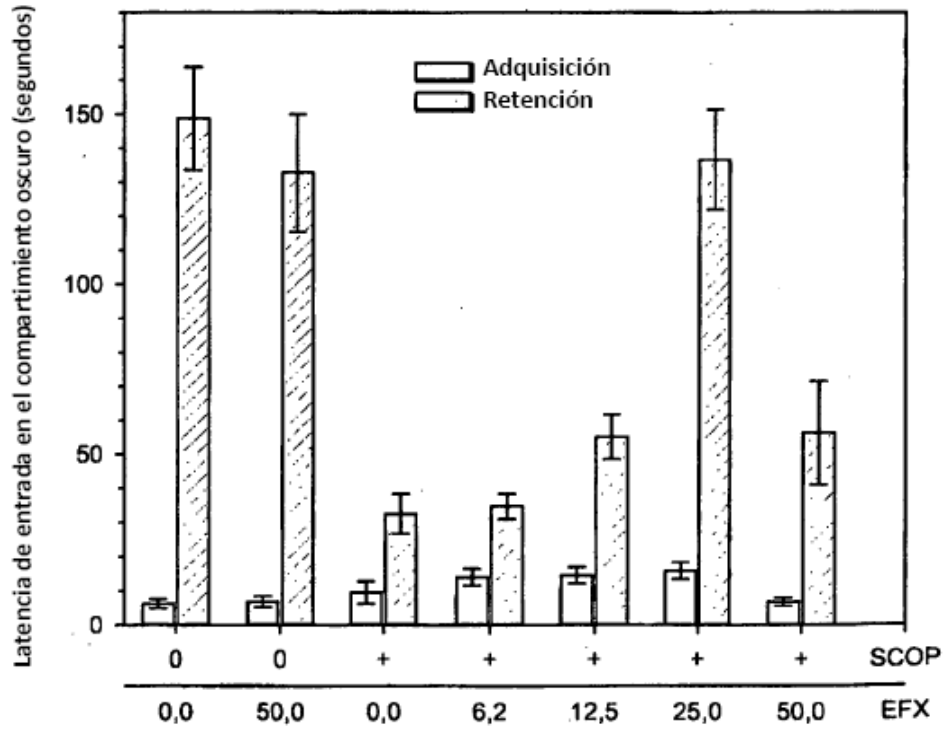


FIG.2