

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 553 968**

51 Int. Cl.:

C07D 487/10 (2006.01)

C07K 16/00 (2006.01)

A61K 31/407 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

C07D 471/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.09.2009 E 09815233 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.08.2015 EP 2331571**

54 Título: **Moduladores del receptor NMDA y sus usos**

30 Prioridad:

18.09.2008 US 98088 P

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

15.12.2015

73 Titular/es:

**NORTHWESTERN UNIVERSITY (100.0%)
633 Clark Street
Evanston, IL 60208, US**

72 Inventor/es:

**KHAN, AMIN;
MOSKAL, JOSEPH y
WOOD, PAUL**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 553 968 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

Moduladores del receptor NMDA y sus usos

5 Antecedentes

Un receptor de N-metil-d-aspartato (NMDA) es un receptor ionotrópico postsináptico, que responde, entre otras cosas, a los aminoácidos excitatorios glutamato y glicina y al compuesto sintético NMDA. El receptor NMDA controla el flujo tanto de iones bivalentes como monovalentes en la célula neuronal postsináptica a través de un canal asociado al receptor (Foster et al., Nature 1987, 329:395-396; Mayer et al., Trends in Pharmacol. Sci. 1990, 11:254-260). El receptor NMDA ha sido implicado en la especificación durante el desarrollo de la arquitectura neuronal y la conectividad sináptica y puede estar implicado en las modificaciones sinápticas dependientes de la experiencia. Además, también se cree que los receptores NMDA participan en la potenciación a largo plazo y los trastornos del sistema nervioso central.

15 El receptor NMDA desempeña un papel importante en la plasticidad sináptica que subyace a muchas funciones cognitivas superiores, como adquisición de la memoria, retención y aprendizaje, así como en ciertas vías cognitivas y en la percepción del dolor (Collingridge et al., The NMDA Receptor, Oxford University Press, 1994). Además, ciertas propiedades de los receptores NMDA sugieren que pueden estar involucrados en el procesamiento de la información en el cerebro que subyace a la propia conciencia.

20 El receptor NMDA ha atraído un interés particular ya que parece estar involucrado en un amplio espectro de trastornos del CNS. Por ejemplo, durante la isquemia cerebral causada por un accidente cerebrovascular o una lesión traumática, se liberan cantidades excesivas del aminoácido excitatorio glutamato de las neuronas dañadas o privadas de oxígeno. Este exceso de glutamato se une a los receptores NMDA lo que abre sus canales iónicos regulados por ligandos; a su vez la afluencia de calcio produce un alto nivel de calcio intracelular que activa una cascada bioquímica que resulta en la degradación de proteínas y la muerte celular. Se cree que este fenómeno, conocido como excitotoxicidad, también es responsable del daño neurológico asociado a otros trastornos que varían de hipoglucemia y paro cardíaco a epilepsia. Además, hay informes preliminares que indican una participación similar en la neurodegeneración crónica de las enfermedades de Huntington, Parkinson y Alzheimer. Se ha demostrado que la activación del receptor NMDA es responsable de las convulsiones posteriores a un accidente cerebrovascular, y, en ciertos modelos de epilepsia, la activación del receptor NMDA ha demostrado ser necesaria para la generación de convulsiones. La participación neuropsiquiátrica del receptor NMDA también ha sido reconocida dado que el bloqueo de los canales de Ca^{++} del receptor NMDA por el anestésico animal PCP (fenciclidina) produce un estado psicótico en los seres humanos similares a la esquizofrenia (revisado en Johnson, K. y Jones, S., 1990). Además, los receptores NMDA también han sido implicados en algunos tipos de aprendizaje espacial.

40 Se cree que el receptor NMDA consiste en varias cadenas de proteínas incrustadas en la membrana postsináptica. Los dos primeros tipos de subunidades descubiertas hasta ahora forman una gran región extracelular, que contiene probablemente la mayoría de los sitios de unión alostéricos, varias regiones transmembrana plegadas y formando bucles de modo de formar un poro o canal que sea permeable al Ca^{++} y una región carboxilo terminal. La apertura y el cierre del canal es regulada por la unión de diferentes ligandos a dominios (sitios alostéricos) de la proteína que se encuentra en la superficie extracelular. Se piensa que la unión de los ligandos incide en un cambio conformacional en la estructura global de la proteína que se refleja finalmente en la apertura del canal, la apertura parcial, el cierre parcial o el cierre de éste.

45 Los compuestos del receptor NMDA pueden ejercer un efecto doble (agonista/antagonista) sobre el receptor NMDA a través de los sitios alostéricos. Estos compuestos se denominan generalmente "agonistas parciales". En presencia del ligando principal del sitio, un agonista parcial desplazará algo del ligando y así disminuirá el flujo de Ca^{++} a través del receptor. En ausencia del ligando principal del sitio o en niveles menores de éste, el agonista parcial actúa para aumentar el flujo de Ca^{++} a través del canal del receptor.

50 Sigue existiendo la necesidad en el área de nuevos compuestos más específicos y potentes que sean capaces de unir la glicina al sitio de unión de los receptores NMDA, y proporcionar beneficios farmacéuticos. Además, sigue existiendo la necesidad en el área médica de formas de dichos compuestos que se puedan administrar por vía oral.

Resumen

60 En este documento se proporcionan, al menos en parte, compuestos que son moduladores de NMDA, por ejemplo, agonistas parciales de NMDA. Por ejemplo, se dan a conocer compuestos representados por la fórmula I:

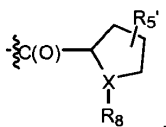


y sus sales, estereoisómeros y N-óxidos farmacéuticamente aceptables, en los que

5 T es, independientemente cada vez que aparece, CR₄R₄' y n es 0, 1, 2 o 3;

A está opcionalmente presente y se elige entre fenilo o piridina, donde A está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes elegidos entre R_a;

10 R₁ se elige del grupo que consiste en H, hidroxilo, -S(O)₂-C₁-C₄alquilo, C₁-C₄alquilo, C₂-C₄alqueno, fenilo, R₇, o



15 donde C₁-C₄alquilo, C₂-C₄alqueno, o fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes elegidos entre R_a;

X es CH o N;

20 R₃ y R₃' se eligen independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, hidroxilo, fenilo, C₁-C₄alquilo, amido, amina o C₂-C₄alqueno, donde C₁-C₄alquilo, C₂-C₄alqueno y fenilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes elegidos entre R_a;

25 R₄ y R₄' se eligen independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, hidroxilo, fenilo, C₁-C₄alquilo, amido, amina, C₁-C₄alcoxi o C₂-C₄alqueno, donde C₁-C₄alquilo, C₂-C₄alqueno C₁-C₄alcoxi y fenilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes elegidos entre R_a;

R₂ se elige del grupo que consiste en H, R₇, S(O)₂-C₁-C₄alquilo, C₁-C₄alquilo, hidroxilo o fenilo donde C₁-C₄alquilo y fenilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes elegidos entre R_a;

30 R₅ y R₅' se eligen, cada uno independientemente, del grupo que consiste en H, halógeno, C₁-C₄alquilo, C₁-C₄alcoxi, C₂-C₄alqueno, ciano, amino, fenilo e hidroxilo, donde C₁-C₄alquilo, C₂-C₄alqueno y fenilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes elegidos entre R_a;

35 R₇ se elige del grupo que consiste en -C(O)-C₁-C₄alquilo o C(O)-O-C₁-C₄alquilo, donde C₁-C₄alquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre R_b;

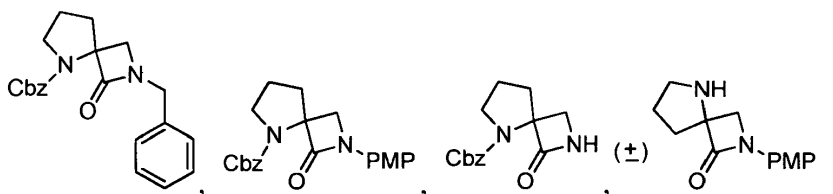
R₈ se elige del grupo que consiste en H, -C(O)-C₁-C₄alquilo o C(O)-O- C₁-C₄alquilo, donde C₁-C₄alquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre R_a;

40 R_a se elige, independientemente cada vez que aparece, entre carboxi, hidroxilo, halógeno, amino, fenilo, C₁-C₄alquilo y C₁-C₄alcoxi;

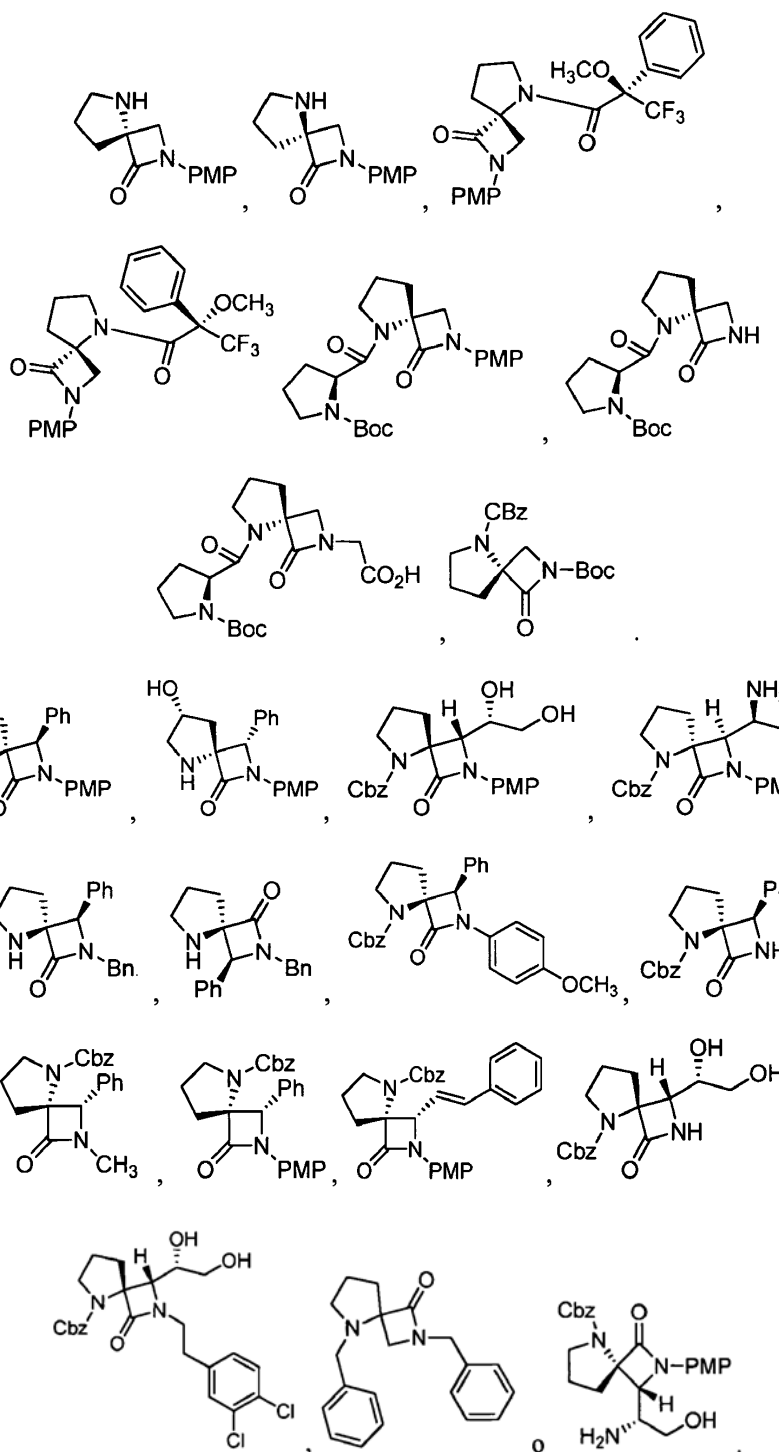
45 R_b se elige, independientemente cada vez que aparece, del grupo que consiste en carboxi, hidroxilo, halógeno, amino, fenilo, C₁-C₄alquilo, C₁-C₄alcoxi y -NH-R_c; y

R_c se elige, independientemente cada vez que aparece, entre -C(O)-O-C₁-C₄alquilo; y -C(O)-C₁-C₄alquilo;

con la condición de que el compuesto no sea:



50



5

10

15

También se proporcionan en este documento composiciones farmacéuticamente aceptables que contienen un compuesto dado a conocer y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, dichas composiciones pueden ser adecuadas para la administración oral a un paciente.

20

También se proporcionan en este documento compuestos para usar en el tratamiento de un trastorno cognitivo como un trastorno asociado a la pérdida de memoria o a problemas de aprendizaje, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto dado a conocer. Por ejemplo, se proporcionan compuestos destinados a tratar o mejorar la pérdida de memoria o problemas de aprendizaje en un paciente que lo necesita.

En una realización, se proporcionan compuestos destinados al tratamiento del dolor neuropático en un paciente que

lo necesita, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto dado a conocer.

También se dan a conocer compuestos para usar en el tratamiento de la depresión, el trastorno obsesivo-compulsivo o la esquizofrenia en un paciente que lo necesita, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto dado a conocer. En otra realización, se proporcionan compuestos para usar en el tratamiento del trastorno de estrés postraumático, la dependencia del alcohol o la adicción a una droga en un paciente que lo necesita, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto dado a conocer.

Descripción de las figuras

Las figuras 1A-1D indican que el compuesto dado a conocer (AK52) altera bifásicamente las corrientes postsinápticas excitatorias (e.p.s.c.s) mediadas por el receptor postsináptico NMDA en las sinapsis colaterales de Schaffer-CA1, y potencia selectivamente la inducción de la LTP. 1A: Variación en el tiempo de la marcada reducción por AK52 (1 μ M; barra sólida) del componente NMDA de las e.p.s.c.s evocadas por las colaterales de Schaffer en las neuronas piramidales de CA1. (Cada punto es la media \pm SEM de la amplitud peNRXe de e.p.s.c. de 5 células.) 1B: Variación en el tiempo del aumento de una concentración 10 veces menor de AK52 (100 nM; barra gris) del componente NMDA de las e.p.s.c.s. evocadas por las colaterales de Schaffer en las neuronas piramidales de CA1. (Cada punto es la media \pm SEM de la amplitud peNRX de e.p.s.c. de 5 células.) 1C: Variación en el tiempo de la LTD inducida por un tren de estímulos de frecuencia baja (2 Hz/10 min; comenzando en la flecha) en las sinapsis colaterales de Schaffer-CA1 en láminas pretratadas con NRX-10,052 1 μ M (círculo llenos; n = 10) y 100 nM (diamantes llenos; n = 6), en comparación con las láminas de control sin tratar (círculos abiertos; n = 8). (Cada punto es la media \pm SEM de la pendiente normalizada del campo extracelular de EPSP de n láminas.) 1D: Variación en el tiempo de los experimentos que comparan la LTD inducida por un tren de estímulos de frecuencia alta (3 x 100 Hz/500 min; flecha) en las sinapsis colaterales de Schaffer-CA1 en láminas pretratadas con NRX-10,052 1 μ M (círculo llenos; n = 10) o 100 nM (diamantes llenos; n = 8), en comparación con las láminas de control sin tratar (círculos abiertos; n = 15). (Cada punto es la media \pm SEM de la pendiente normalizada del campo de EPSP de n láminas.)

Las figuras 2A-2E indican que una concentración baja de un compuesto B dado a conocer aumenta marcadamente las corrientes postsinápticas excitatorias (e.p.s.c.s) mediadas por el receptor postsináptico NMDA, aisladas farmacológicamente, en las sinapsis colaterales de Schaffer-CA1 y potencia la LTP, mientras que una concentración 20 veces mayor reduce las e.p.s.c.s. mediadas por NMDA 2A: Variación en el tiempo del marcado aumento por el compuesto B (50 nM; barra sólida) de las e.p.s.c.s. mediadas por NMDA, aisladas farmacológicamente, evocadas por estimulación de un solo choque de las colaterales de Schaffer registradas en las neuronas piramidales de CA1. 2B: Variación en el tiempo del aumento por el compuesto B (50 nM; barra sólida) de las e.p.s.c.s. mediadas por NMDA evocadas por ráfaga (4 pulsos/100 Hz). 2C: Variación en el tiempo de la marcada reducción por el compuesto B (1 μ M; barra sólida) de las e.p.s.c.s. mediadas por NMDA evocadas por estimulación de un solo choque de las colaterales de Schaffer, registradas en las neuronas piramidales de CA1. 2C: Variación en el tiempo de la marcada reducción por el compuesto B (1 μ M; barra sólida) de las e.p.s.c.s. mediadas por NMDA evocadas por estimulación por ráfaga de las colaterales de Schaffer (4 pulsos 100 Hz) registradas en las neuronas piramidales de CA1. 2E: Aumento de la LTP evocada por estímulo de alta frecuencia (100 Hz/500ms x 3; flecha sólida) de las colaterales de Schaffer en las sinapsis de las neuronas piramidales de CA1 por el compuesto B 50 nM (círculo llenos) en comparación con las láminas de control sin tratar (círculos abiertos). (Cada punto es la media \pm SEM de la amplitud peNRX de e.p.s.c. de n células.)

Las figuras 3A-3C demuestran que concentraciones 100 nM y 1 μ M de un compuesto dado a conocer (AK51) ambas aumentan las (e.p.s.c.s.) mediadas por el receptor NMDA postsináptico, aisladas farmacológicamente, en las sinapsis colaterales de Schaffer-CA1 y potencian la LTP. 3A: Variación en el tiempo del marcado aumento por el compuesto NRX-10,051 (100 nM; barra sólida) de las e.p.s.c.s. mediadas por NMDA, aisladas farmacológicamente, evocadas por un estímulo de un solo choque de las colaterales de Schaffer registradas en las neuronas piramidales de CA1. 3B: Variación en el tiempo del marcado aumento por AK51 (1 μ M; barra sólida) de las e.p.s.c.s. mediadas por NMDA, aisladas farmacológicamente, evocadas por un estímulo de un solo choque de las colaterales de Schaffer, registradas en las neuronas piramidales de CA1. 3C: Aumento de la LTP evocada por estímulo de alta frecuencia (100 Hz/500 ms x 3; flecha sólida) de las colaterales de Schaffer en las sinapsis de las neuronas piramidales de CA1 por AK51 100 nM () y 1 μ M (círculo llenos) en comparación con las láminas de control sin tratar (círculos abiertos). 3D: Variación en el tiempo de la LTD inducida por un tren de estímulos de frecuencia baja (2 Hz/10 min; comenzando en la flecha) en las sinapsis colaterales de Schaffer-CA1 en láminas pretratadas con NRX-10,051 1 μ M (círculo llenos; n = 10) o 100 nM (diamantes llenos; n = 6), en comparación con las láminas de control sin tratar (círculos abiertos; n = 8). (Cada punto es la media \pm SEM de la amplitud peNRX de e.p.s.c. de n células.)

La figura 4 indica que un compuesto dado a conocer aumenta la corriente inducida por NMDA y la LTP. A: Variación en el tiempo del efecto de la aplicación durante 20 min de un baño de AK51 100 nM (barra sólida) sobre la corriente normalizada regulada por el receptor NMDA, aislada farmacológicamente, en las neuronas piramidales de CA1 con registro de toda la célula (media \pm SEM, n = 5). B: Variación en el tiempo del efecto de la aplicación durante 20 min de un baño de AK51 1 μ M (barra sólida) sobre la corriente normalizada regulada por el receptor NMDA, aislada farmacológicamente, en las neuronas piramidales de CA1 con registro de toda la célula (media \pm SEM, n = 6). C: Variación en el tiempo del efecto de la aplicación de un baño de AK51 100 nM (barra sólida, círculos llenos, n = 8 en comparación con las láminas de control sin tratar (círculos abiertos, n = 6) sobre la magnitud de la potenciación a largo plazo (LTP) de la pendiente del potencial postsináptico excitatorio extracelular (media \pm SEM, fEPSP) inducido por estimulación de alta frecuencia de las colaterales de Schaffer (flecha, 2 x 100 Hz/500 ms). D: Variación en el tiempo del efecto de la aplicación de un baño de AK51 1 μ M (barra sólida, círculos llenos, n = 8) en comparación con las láminas de control sin tratar (círculos abiertos, n = 6) sobre la magnitud de la LTP de la pendiente de fEPSP (media \pm SEM) inducido por estimulación de alta frecuencia de las colaterales de Schaffer (flecha, 2 x 100 Hz/500 ms). E: Variación en el tiempo del efecto de la aplicación de un baño de AK51 1 μ M (barra sólida, círculos llenos, n = 10) en comparación con las láminas de control sin tratar (círculos abiertos, n = 8) sobre la magnitud de la depresión a largo plazo de la pendiente de fEPSP (media \pm SEM) inducido por estimulación de baja frecuencia de las colaterales de Schaffer (flecha, 2 Hz/10 min).

La figura 5 describe los resultados de una prueba de laberinto en T en ratas usando un compuesto dado a conocer.

La figura 6 describe los resultados de un ensayo de dolor neuropático por formalina en ratas.

La figura 7 indica que un isómero del compuesto dado a conocer AK-55-A aumenta potentemente la corriente mediada por NMDA y la LTP, mientras que AK-55-B no lo hace.

La figura 8 describe la cuantificación por GC/MS y muestra el área bajo la curva para AK-51 y el estándar interno [2H7]prolina que se analizó con GC/MS por monitoreo selectivo de iones seguido de derivatización de TBDMS basada en métodos adaptados de Wood et al. Journal of Chromatography B, 831, 313-9 (2005). El intervalo cuantitativo del ensayo para este compuesto fue una columna de 0.312 pmol a 10 pmol. Los iones utilizados para el monitoreo selectivo de iones (SIM) fueron 241.2 (este compuesto) y 350.3 (prolina deuterada). R² = 0.9998 (regresión cuadrática no lineal).

Descripción detallada

Esta divulgación apunta directamente a compuestos que son capaces de modular a NMDA, por ejemplo antagonistas o agonistas parciales de NMDA, y a composiciones y métodos de uso de los compuestos dados a conocer.

Las definiciones siguientes se usan en toda la descripción de la presente divulgación:

El término "alqueno" según se usa en este documento se refiere a un hidrocarburo insaturado, lineal o ramificado, que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono, como un grupo lineal o ramificado de 2-12, 2-10 o 2-6 átomos de carbono, denominados aquí C₂-C₁₂alqueno, C₂-C₁₀alqueno y C₂-C₆alqueno, respectivamente. Los ejemplos de grupos alqueno incluyen, pero no exclusivamente, vinilo, alilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, butadienilo, pentadienilo, hexadienilo, 2-etilhexenilo, 2-propil-2-butenilo, 4-(2-metil-3-butenil)-pentenilo, etc.

El término "alcoxi" según se usa en este documento se refiere a un grupo alquilo unido a un oxígeno (-O-alquilo). Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, pero no exclusivamente, grupos con un grupo alquilo de 1-12, 1-8 o 1-6 átomos de carbono, denominados aquí C₁-C₁₂alcoxi, C₁-C₈alcoxi y C₁-C₆alcoxi, respectivamente. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, pero no exclusivamente, metoxi, etoxi, etc. Análogamente, los ejemplos de grupos "alquenoxi" incluyen, pero no exclusivamente, viniloxi, aliloxi, butenoxi, etc.

El término "alquilo" según se usa en este documento se refiere a un hidrocarburo saturado, lineal o ramificado. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no exclusivamente, metilo, etilo, propilo, isopropilo, 2-metil-1-propilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-3-butilo, 2,2-dimetil-1-propilo, 2-metil-1-pentilo, 3-metil-1-pentilo, 4-metil-1-pentilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 2,2-dimetil-1-butilo, 3,3-dimetil-1-butilo, 2-etil-1-butilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, etc.

Los grupos alquilo, alqueno y alquino pueden estar opcionalmente sustituidos, si no se indica lo contrario, con uno o más grupos elegidos entre alcoxi, alquilo, cicloalquilo, amino, halógeno y -C(O)alquilo. En ciertas realizaciones, los grupos alquilo, alqueno y alquino no están sustituidos, es decir están sin sustituir.

El término "alquinilo" según se usa en este documento se refiere a un hidrocarburo insaturado, lineal o ramificado, que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen, pero no exclusivamente, etinilo, propinilo y butinilo.

5 El término "amida" o "amido" según se usa en este documento se refiere a un radical de la forma $-R_aC(O)N(R_b)-$, $-R_aC(O)N(R_b)R_c-$ o $-C(O)NR_bR_c$, en el que R_a , R_b y R_c se eligen, cada uno independientemente, entre alcoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, amida, amino, arilo, arilalquilo, carbamato, cicloalquilo, éster, éter, formilo, halógeno, haloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidrógeno, hidroxilo, cetona y nitro. La amida puede estar unida otro grupo a través del carbono, el nitrógeno, R_b , R_c o R_a . La amida también puede ser cíclica, por ejemplo R_b y R_c , R_a y R_b , o R_a y R_c se pueden unir para formar un anillo de 3 a 12 miembros, por ejemplo un anillo de 3 a 10 miembros o un anillo de 5 a 6 miembros. El término "carboxamido" se refiere a la estructura $-C(O)NR_bR_c$.

15 El término "amina" o "amino" según se usa en este documento se refiere a un radical de la forma $-NR_dR_e$, en el que R_d y R_e se eligen independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, haloalquilo, heteroarilo y heterociclilo. El amino también puede ser cíclico, por ejemplo, R_d y R_e se unen con el N para formar un anillo de 3 a 12 miembros, por ejemplo morfolino o piperidinilo. El término amino también incluye la sal de amonio cuaternario correspondiente de cualquier grupo amino, por ejemplo $-[N(R_d)(R_e)(R_f)]+$. Los ejemplos de grupos amino incluyen grupos amino alquilo, en los que al menos uno de R_d , R_e o R_f es un grupo alquilo. En ciertas realizaciones, R_d y R_e son hidrógeno o alquilo.

20 Los términos "halo" o "halógeno" o "Hal" según se usan en este documento se refieren a F, Cl, Br o I. El término "haloalquilo" según se usa en este documento se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más átomos de halógeno.

25 El término "heterociclilo" o la expresión "grupo heterocíclico" son conocidos en el área y se refieren a estructuras en anillo saturadas o parcialmente insaturadas de 3 a 10 miembros, alternativamente anillos de 3 a 7 miembros, donde dichas estructuras en anillo incluyen de uno a cuatro heteroátomos, como nitrógeno, oxígeno y azufre. Los heterociclos también pueden ser sistemas en anillo mono, bi, o multicíclicos. Un heterociclo puede estar fusionado a uno o más arilos, anillos parcialmente insaturados o saturados. Los grupos heterociclilo incluyen, por ejemplo, biotinilo, cromenilo, dihidrofurilo, dihidroindolilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, ditiazolilo, homopiperidinilo, imidazolidinilo, isoquinolilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, oxolanilo, oxazolidinilo, fenoxantenilo, piperazinilo, piperidinilo, piranilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolidin-2-onilo, pirrolinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidroisoquinolilo, tetrahidropiranilo, tetrahidroquinolilo, tiazolidinilo, tiolanilo, tiomorfolinilo, tiopiranilo, xantenilo, lactonas, lactama como azetidinas y pirrolidinonas, sultamas, sultonas, y similares. El anillo heterocíclico puede estar sustituido en una o más posiciones con sustituyentes como alcanilo, alcoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, amido, amidino, amino, arilo, arilalquilo, azido, carbamato, carbonato, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, formilo, halógeno, haloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxilo, imino, cetona, nitro, fosfato, fosfonato, fosfinato, sulfato, sulfuro, sulfonamido, sulfonilo y tiocarbonilo. En ciertas realizaciones, el grupo heterocíclico no está sustituido, es decir, el grupo heterocíclico está sin sustituir.

40 El término "heterocicloalquilo" es conocido en el área y se refiere a un grupo heterociclilo saturado según se definió antes. El término "heterociclilalcoxi" según se usa en este documento se refiere a un heterociclilo unido a un grupo alcoxi. El término "heterocicliloxialquilo" se refiere a un grupo heterociclilo unido a un oxígeno (-O-), que está unido a un grupo alquilo.

45 Los términos "hidroxi" e "hidroxilo" según se usan en este documento se refieren al radical -OH.

"Farmacéuticamente o farmacológicamente aceptable" incluye entidades moleculares y composiciones que no producen una reacción adversa, alérgica ni otra reacción desfavorable cuando se administran a un animal o un ser humano, según corresponda. "Para la administración a seres humanos, las preparaciones deben ser estériles, apirógenas, y cumplir con las normas generales de seguridad y pureza requeridas por la oficina de normas biológicas de la FDA.

55 Según se usa en la presente divulgación, la expresión "agonista parcial del receptor NMDA" se define como un compuesto capaz de unirse a un sitio de unión de glicina de un receptor NMDA; a bajas concentraciones un agonista del receptor NMDA actúa sustancialmente como un agonista y a altas concentraciones actúa sustancialmente como un antagonista. Estas concentraciones se determinan experimentalmente para todos y cada uno de los agonistas parciales.

60 Según se usa en este documento "portador farmacéuticamente aceptable" o "excipiente" incluye todos y cada uno de los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardadores de la absorción, y similares que sean fisiológicamente compatibles. En una realización, el portador es adecuado para la administración parenteral. Alternativamente, el portador puede ser adecuado para la administración intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, sublingual u oral. Los portadores farmacéuticamente

aceptables incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. El uso de dichos medios y agentes para los principios farmacéuticamente activos es bien conocido en el área. Excepto en la medida en que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el principio activo, se contempla el uso de estos en las composiciones farmacéuticas de la invención. También se pueden incorporar en las composiciones principios activos complementarios.

La expresión "sal o sales farmacéuticamente aceptables" según se usa en este documento se refiere a sales de grupos ácidos o básicos que pueden estar presentes en compuestos utilizados en las composiciones de la presente. Los compuestos incluidos en las composiciones de la presente que son de naturaleza básica son capaces de formar una gran variedad de sales con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos que se pueden usar para preparar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos básicos son los que forman sales de adición de ácido atóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, incluidas entre otras, las sales de malato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, *p*-toluenosulfonato y pamoato (es decir, 1,1-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). Los compuestos incluidos en las composiciones de la presente que contienen una fracción amino pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con varios aminoácidos, además de los ácidos mencionados antes. Los compuestos incluidos en las composiciones de la presente que son de naturaleza ácida son capaces de formar sales básicas con varios cationes farmacológicamente aceptables. Los ejemplos de dichas sales incluyen sales de metales alcalinos o alcalinotérreos y, particularmente, sales de calcio, magnesio, sodio, litio, zinc, potasio y hierro.

Los compuestos de la divulgación pueden contener uno o más centros quirales y/o dobles enlaces y, por consiguiente, pueden existir como estereoisómeros, por ejemplo como isómeros geométricos, enantiómeros o diastereoisómeros. El término "estereoisómeros" cuando se usa en este documento comprende todos los isómeros geométricos, enantiómeros o diastereoisómeros. Estos compuestos se pueden designar mediante los símbolos "R" o "S," dependiendo de la configuración de los sustituyentes alrededor del átomo de carbono estereogénico. La presente invención abarca diversos estereoisómeros de estos compuestos y sus mezclas. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diastereoisómeros. Las mezclas de enantiómeros o diastereoisómeros se pueden designar "(±)" en la nomenclatura, pero los expertos en el área reconocerán que una estructura puede indicar implícitamente un centro quiral.

Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la presente invención se pueden preparar sintéticamente a partir de materiales de partida disponibles en el comercio que pueden tener centros asimétricos o estereogénicos, o mediante preparación de mezclas racémicas seguida de métodos de resolución bien conocidos por los expertos en el área. Estos métodos de resolución se ejemplifican mediante (1) unión de una mezcla de enantiómeros a un auxiliar quiral, separación de la mezcla de diastereoisómeros resultantes por recristalización o cromatografía y liberación del producto ópticamente puro del auxiliar, (2) formación de sales empleando un agente de resolución ópticamente activo, o (3) separación directa de la mezcla de los enantiómeros ópticos en columnas cromatográficas quirales. Las mezclas de estereoisómeros se pueden resolver en sus estereoisómeros componentes mediante métodos bien conocidos, como cromatografía gaseosa con fase quiral, cromatografía líquida de alto rendimiento con fase quiral, cristalización del compuesto como un complejo de sal quiral o cristalización del compuesto en un solvente quiral. Los estereoisómeros también se pueden obtener a partir de productos intermedios estereoméricamente puros, reactivos y catalizadores, por métodos de síntesis asimétrica muy conocidos.

También pueden existir isómeros geométricos en los compuestos de la presente invención. El símbolo --- indica un enlace que puede ser un enlace simple, doble o triple según se describió en este documento. La presente invención abarca los diversos isómeros geométricos y sus mezclas, resultantes de la disposición de los sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono o de la disposición de los sustituyentes alrededor de un anillo carbocíclico. Los sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono se designan como en la configuración "Z" o "E" en la que se emplean los términos "Z" y "E" de conformidad con las normas IUPAC. A menos que se especifique lo contrario, las estructuras que representan dobles enlaces abarcan tanto los isómeros "E" como "Z".

Los sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono se pueden denominar alternativamente como "cis" o "trans," donde "cis" representa sustituyentes del mismo lado del doble enlace y "trans" representa sustituyentes en lados opuestos del doble enlace. La disposición de los sustituyentes alrededor de un anillo carbocíclico se designa como "cis" o "trans." El término "cis" representa sustituyentes del mismo lado del plano del anillo y el término "trans" representa sustituyentes en lados opuestos del plano del anillo. Las mezclas de los compuestos en las que los sustituyentes están dispuestos tanto del mismo lado como en lados opuestos del plano del anillo se designan "cis/trans."

Los compuestos dados a conocer en este documento pueden existir en formas no solvatadas y solvatadas con solventes farmacéuticamente aceptables como agua, etanol y similares, y se pretende que la invención abarque

tanto las formas solvatadas como no solvatadas. En una realización, el compuesto es amorfo. En una realización, el compuesto es un polimorfo. En otra realización, el compuesto está en forma cristalina.

La invención también abarca compuestos de la invención marcados isotópicamente que son idénticos a los mencionados en este documento, excepto que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa diferente de la masa atómica o el número de masa habitualmente encontrado en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente.

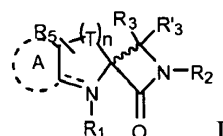
Ciertos compuestos dados a conocer marcados isotópicamente (por ejemplo los marcados con ^3H y ^{14}C) son útiles en ensayos de distribución tisular del compuesto y/o el sustrato. Los isótopos tritados (es decir, ^3H) y con carbono 14 (es decir, ^{14}C) se prefieren particularmente por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados como deuterio (es decir, ^2H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica (p. ej., mayor vida media *in vivo* o menores requisitos de dosificación) y en consecuencia se puede preferir en algunas circunstancias. Los compuestos isotópicamente marcados de la invención pueden en general ser preparados siguiendo procedimientos análogos a los dados a conocer en los ejemplos de este documento, por sustitución de un reactivo marcado no isotópicamente por un reactivo no marcado isotópicamente.

Según se usa en la presente divulgación, "NMDA" se define como N-metil-d-aspartato.

En la presente memoria, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad del compuesto en cuestión que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, un sistema, un animal o un ser humano que está siendo buscada por el investigador, el veterinario, el médico u otro clínico. Los compuestos de la invención se administran en cantidades terapéuticamente eficaces para tratar una enfermedad. Alternativamente, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto es la cantidad necesaria para lograr un efecto terapéutico y/o profiláctico deseado, como una cantidad definida como la cantidad necesaria para dar la máxima potenciación de un comportamiento (por ejemplo, aprendizaje), una respuesta fisiológica (por ejemplo inducción de la LTP) o la inhibición del dolor neuropático.

Compuestos

Los compuestos dados a conocer incluyen los representados por la fórmula I:

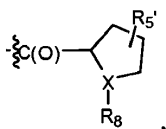


y sus sales, estereoisómeros y N-óxidos farmacéuticamente aceptables, en los que

T es, independientemente cada vez que aparece, $\text{CR}_4\text{R}'_4$, y n es 0, 1, 2 o 3;

A está opcionalmente presente y se elige entre fenilo o piridina, donde A está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes elegidos entre R_a ;

R_1 se elige del grupo que consiste en H, hidroxilo, $-\text{S}(\text{O})_2\text{-C}_1\text{-C}_4$ alquilo, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alquilo, $\text{C}_2\text{-C}_4$ alquenilo, fenilo, R_7 , o



donde $\text{C}_1\text{-C}_4$ alquilo, $\text{C}_2\text{-C}_4$ alquenilo, o fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes elegidos entre R_a ;

X es CH o N;

R_3 y R'_3 se eligen independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, hidroxilo, fenilo, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alquilo, amido, amina o $\text{C}_2\text{-C}_4$ alquenilo, donde $\text{C}_1\text{-C}_4$ alquilo, $\text{C}_2\text{-C}_4$ alquenilo y fenilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes elegidos entre R_a ;

R₄ y R₄' se eligen independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, hidroxilo, fenilo, C₁-C₄alquilo, amido, amina, C₁-C₄alcoxi o C₂-C₄alquenilo, donde C₁-C₄alquilo, C₂-C₄alquenilo C₁-C₄alcoxi y fenilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes elegidos entre R_a;

5 R₂ se elige del grupo que consiste en H, R₇, S(O)₂-C₁-C₄alquilo, C₁-C₄alquilo, hidroxilo o fenilo donde C₁-C₄alquilo y fenilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes elegidos entre R_a;

10 R₅ y R₅' se eligen, cada uno independientemente, del grupo que consiste en H, halógeno, C₁-C₄alquilo, C₁-C₄alcoxi, C₂-C₄alquenilo, ciano, amino, fenilo e hidroxilo, donde C₁-C₄alquilo, C₂-C₄alquenilo y fenilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes elegidos entre R_a;

15 R₇ se elige del grupo que consiste en -C(O)-C₁-C₄alquilo o C(O)-O-C₁-C₄alquilo, donde C₁-C₄alquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre R_b;

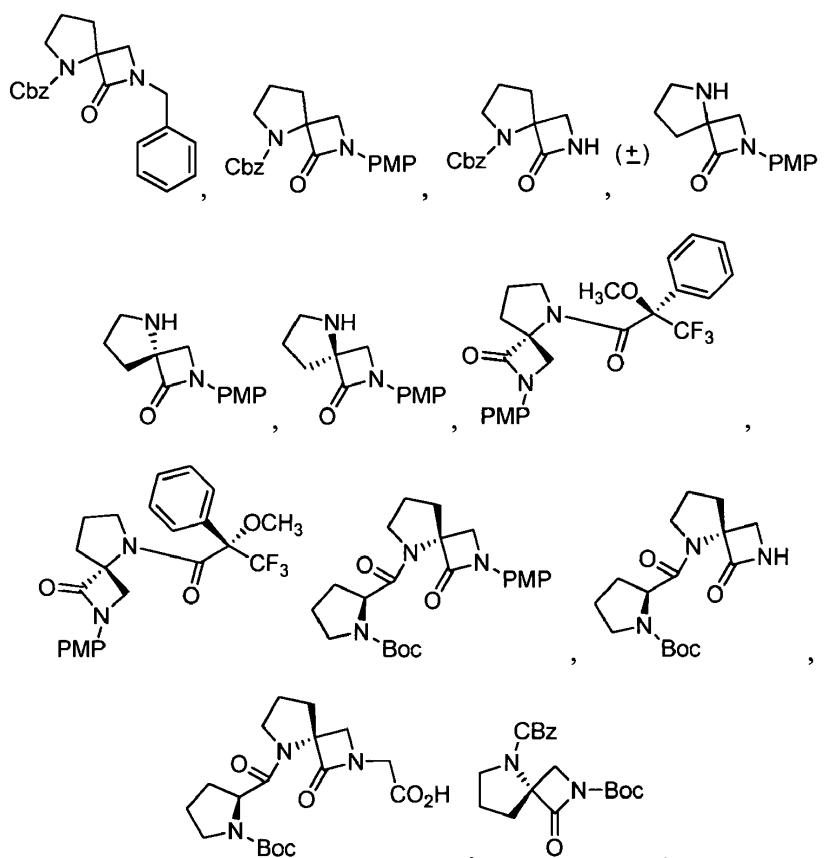
R₈ se elige del grupo que consiste en H, -C(O)-C₁-C₄alquilo o C(O)-O- C₁-C₄alquilo, donde C₁-C₄alquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre R_a;

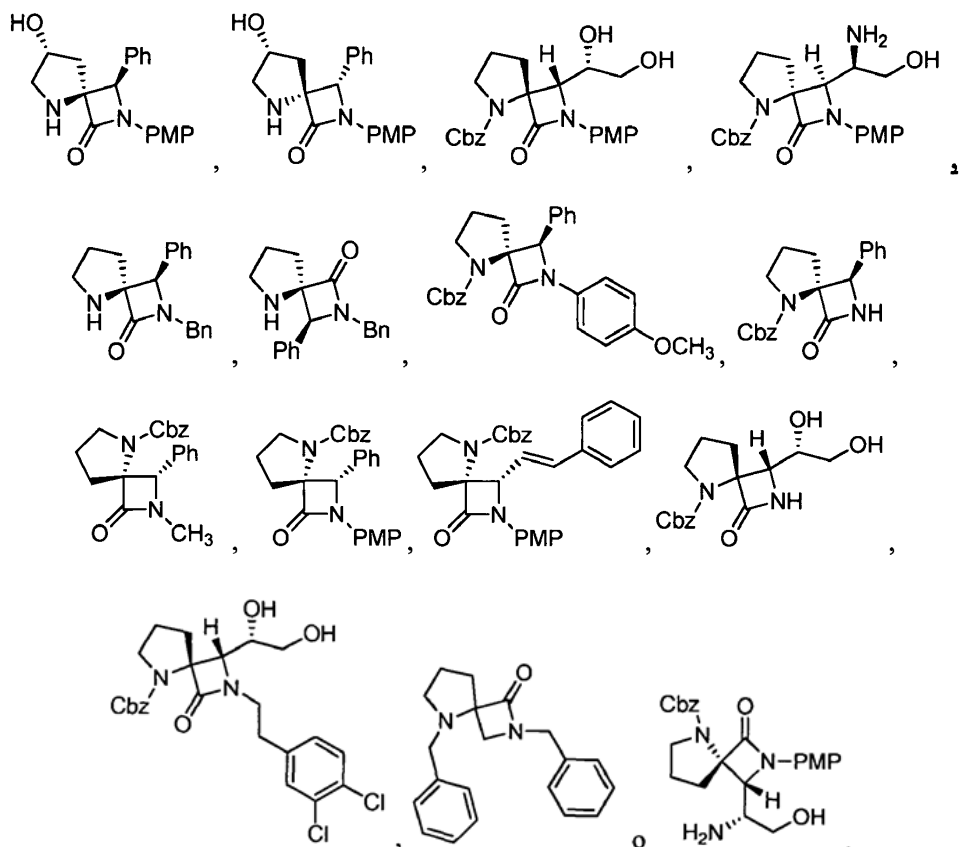
20 R_a se elige, independientemente cada vez que aparece, entre carboxi, hidroxilo, halógeno, amino, fenilo, C₁-C₄alquilo y C₁-C₄alcoxi;

R_b se elige, independientemente cada vez que aparece, del grupo que consiste en carboxi, hidroxilo, halógeno, amino, fenilo, C₁-C₄alquilo, C₁-C₄alcoxi y -NH-R_c; y

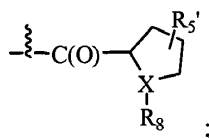
25 R_c se elige, independientemente cada vez que aparece, entre -C(O)-O-C₁-C₄alquilo; y -C(O)-C₁-C₄alquilo;

con la condición de que el compuesto no sea:





Por ejemplo, R₁ puede ser carbobenciloxi, o puede estar representado por:

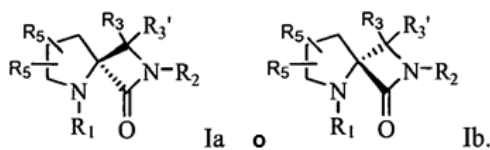


en la que X puede ser N; R₅' puede ser H; y R₈ puede ser -C(O)-C₂-C₄alquilo (por ej. etilo, propilo, n-butilo o t-butilo), donde C₂-C₄ alquilo está sustituido en un carbono con NH₂ y en un carbono diferente con hidroxilo.

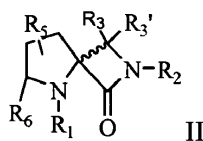
En ciertas realizaciones, R₃ puede ser fenilo (opcionalmente sustituido como antes), o puede ser H. R₂ puede ser, en algunas realizaciones, un -C(O)-C₂-C₄alquilo, (por ej. etilo, propilo, n-butilo o t-butilo), opcionalmente sustituido en un carbono con NH₂ y en otro carbono con hidroxilo.

Para cualquier grupo R considerado que incluya C₁-C₄alquilo (por ej. R₁, R₃, R₅), el alquilo se puede elegir del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, n-butilo o t-butilo, y donde dicho C₁-C₄alquilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes elegidos del grupo que consiste en F, Cl o Br.

Dichos compuestos pueden tener isomerizaciones diferentes, y en algunas realizaciones, pueden ser representados por:

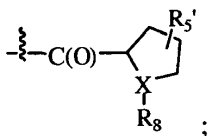


En otra realización, se contemplan los compuestos representados por la fórmula II:



y sus sales, estereoisómeros y N-óxidos farmacéuticamente aceptables, en los que

5 R₁ se elige del grupo que consiste en H, hidroxilo, -S(O)₂-C₁-C₄alquilo; -SO₂, C₁-C₄alquilo, R₇, o



10 X es CH o N;

R₃ y R₃' se eligen, cada uno independientemente, del grupo que consiste en H, halógeno, hidroxilo, fenilo, C₁-C₄alquilo, amido, amina o C₂-C₄alqueno, donde C₁-C₄alquilo, C₂-C₄alqueno y fenilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes elegidos entre R_a;

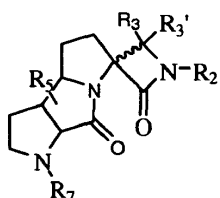
15 R₂ se elige del grupo que consiste en H, R₇, -S(O)₂, S(O)₂-C₁-C₄alquilo, C₁-C₄alquilo, hidroxilo o fenilo donde C₁-C₄alquilo, C₂-C₄alqueno y fenilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes elegidos entre R_a;

20 R₅ se elige del grupo que consiste en H, halógeno, C₁-C₄alquilo, C₁-C₄alcoxi, C₂-C₄alqueno, ciano, amino, fenilo e hidroxilo, donde C₁-C₄alquilo, C₂-C₄alqueno y fenilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes elegidos entre R_a;

25 R₆ se elige del grupo que consiste en H, halógeno, C₁-C₄alquilo, C₁-C₄alcoxi, C₂-C₄alqueno, ciano, amino, fenilo e hidroxilo donde C₁-C₄alquilo, C₂-C₄alqueno y fenilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre R_a;

R₇ se elige del grupo que consiste en -C(O)-C₁-C₄alquilo o -C(O)-O-C₁-C₄alquilo, donde C₁-C₄alquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre R_b; o

o R₁ y R₆ tomados junto con la fórmula II forman:



35 R₈ se elige del grupo que consiste en H, -C(O)- C₁-C₄alquilo o C(O)-O-C₁-C₄alquilo, donde C₁-C₄alquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre R_a;

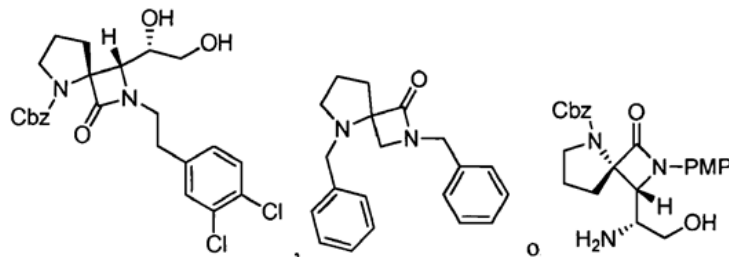
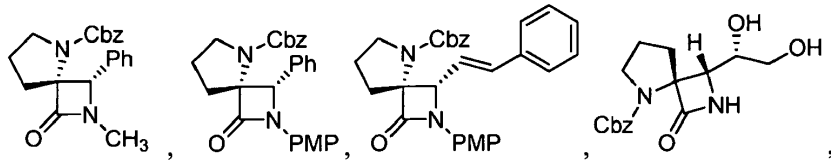
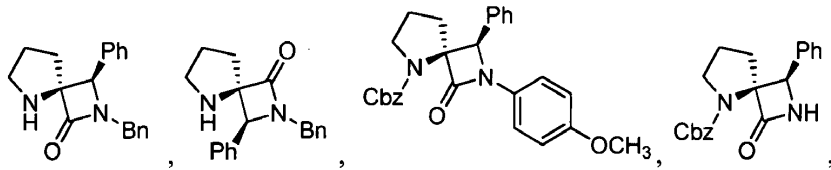
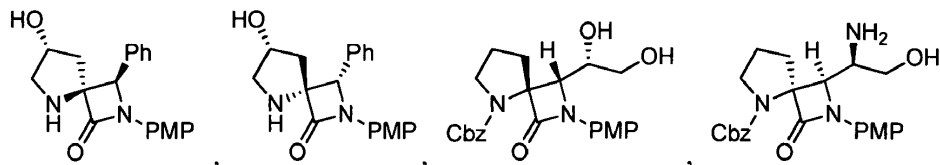
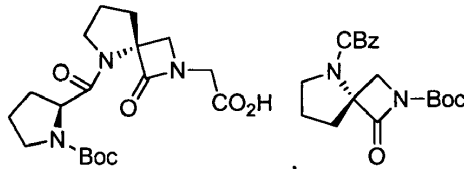
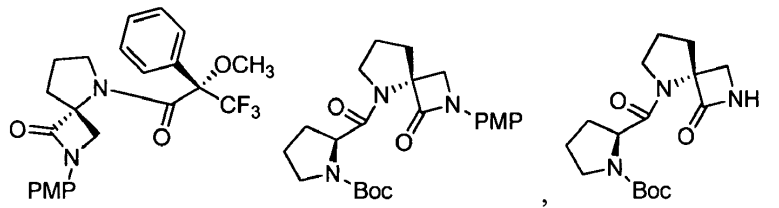
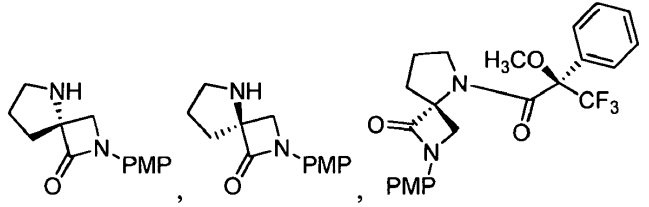
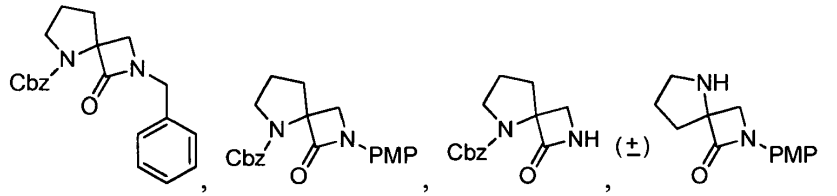
R_a se elige, independientemente cada vez que aparece, entre carboxi, hidroxilo, halógeno, amino, fenilo, C₁-C₄alquilo y C₁-C₄alcoxi;

40 R_b se elige, independientemente cada vez que aparece, del grupo que consiste en carboxi, hidroxilo, halógeno, amino, fenilo, C₁-C₄alquilo, C₁-C₄alcoxi y -NH-R_c; y

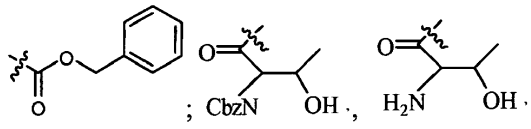
R_c se elige, independientemente cada vez que aparece, entre -C(O)-O-C₁-C₄alquilo; y -C(O)-C₁-C₄alquilo;

con la condición de que el compuesto no sea:

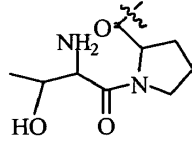
45



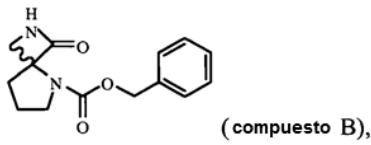
En una realización ejemplar, una fracción R₁ de fórmula I, II, la o Ib se puede elegir del grupo que consiste en:



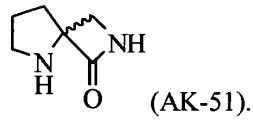
5 y



Los compuestos ejemplares incluyen

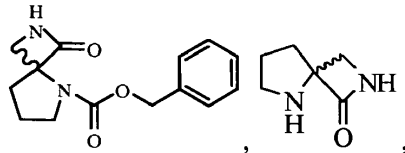


10 y

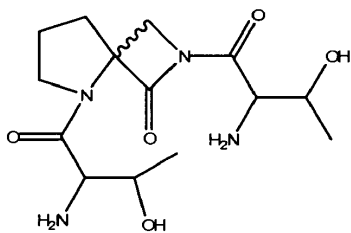
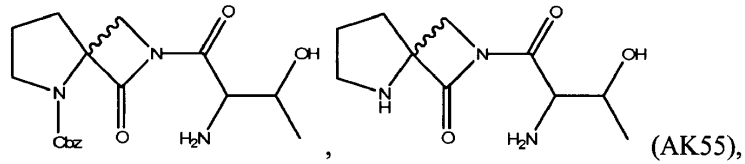
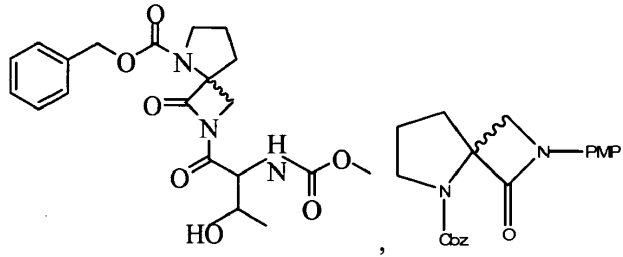


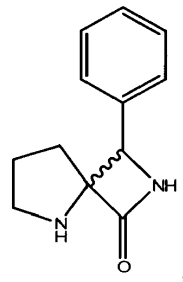
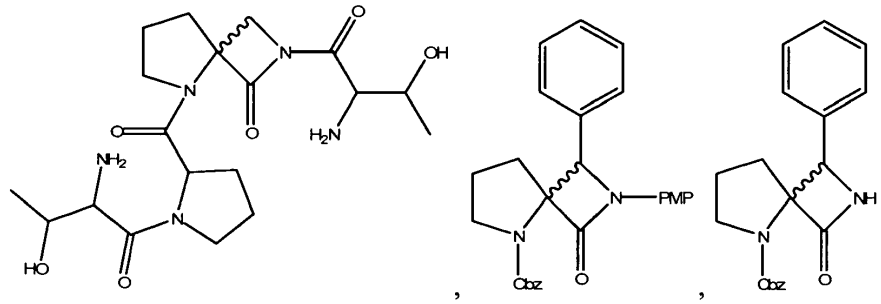
15

En este documento se dan a conocer compuestos elegidos del grupo que consiste en:

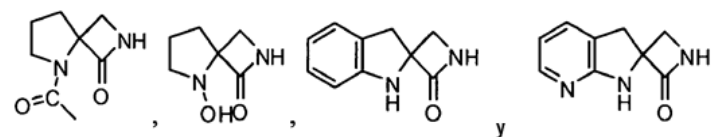
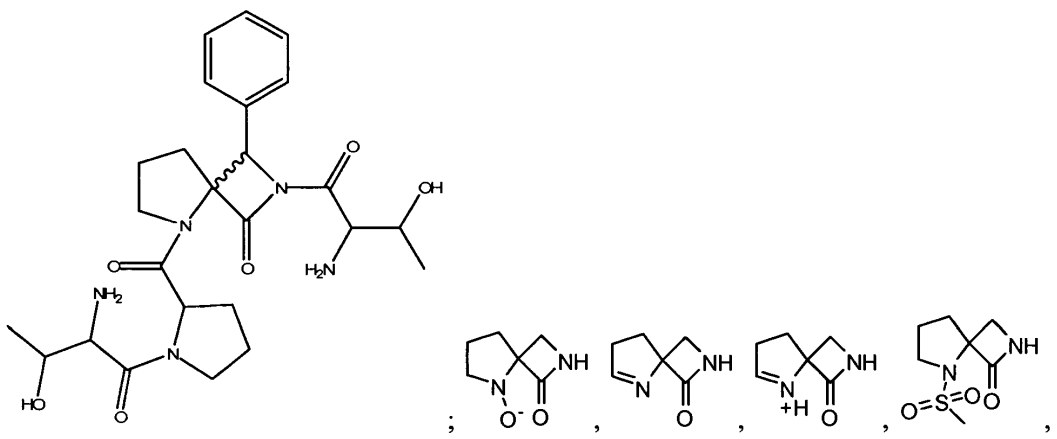
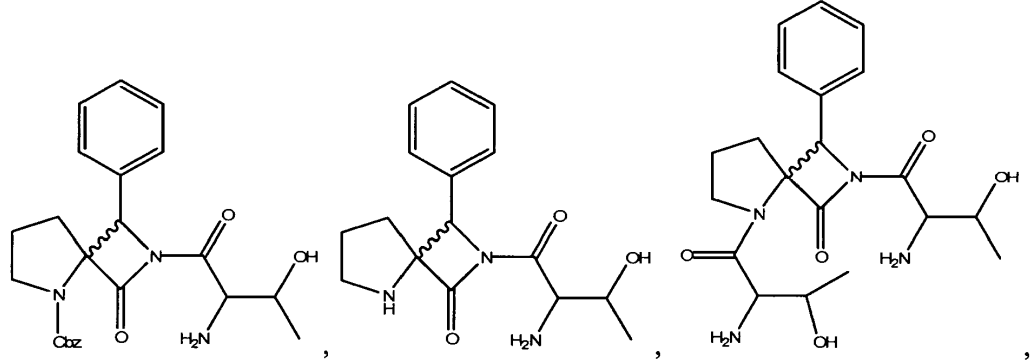


20





5

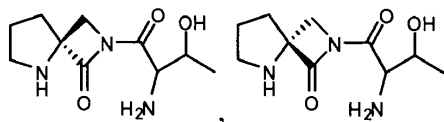


10

y sus sales, estereoisómeros o N-óxidos farmacéuticamente aceptables.

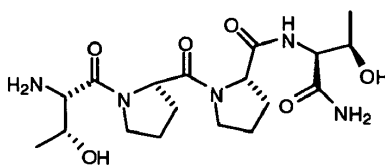
Los compuestos de la presente divulgación y sus formulaciones pretenden incluir a un isómero D, a un isómero L o a

5 una mezcla racémica (ambos isómeros D y L) de uno o más de los compuestos. Además, las formulaciones de los compuestos pretenden incluir cualquier combinación o relación entre los isómeros L y D de uno o más de los análogos descritos en este documento. Estas y otras formulaciones de los compuestos dados a conocer que contienen una proporción mayor del isómero D y/o el isómero L del análogo pueden poseer características terapéuticas potenciadas con respecto a las formulaciones racémicas de un compuesto dado a conocer o mezcla de compuestos. Por ejemplo, los compuestos dados a conocer pueden ser enantiómeros, por ejemplo:



10 Los compuestos dados a conocer pueden proporcionar una apertura del canal catiónico eficiente en el receptor NMDA, por ej. pueden unirse o asociarse al sitio de glutamato del receptor NMDA para auxiliar en la apertura del canal catiónico. Los compuestos dados a conocer se pueden usar para regular (activar o desactivar) al receptor NMDA a través de la acción como un agonista.

15 Los compuestos descritos aquí pueden ser agonistas parciales del receptor NMDA en el sitio de glicina. Un agonista parcial según se usa en este contexto se debe entender que significa que a baja concentración, el análogo actúa como un agonista y a alta concentración, el análogo actúa como un antagonista. La unión de glicina no es inhibida por el glutamato ni por inhibidores competitivos del glutamato y tampoco se une al mismo sitio que el glutamato en el receptor NMDA. Existe un segundo sitio de unión separado para la glicina en el receptor NMDA. El canal iónico regulado por ligandos del receptor NMDA está, por lo tanto, bajo el control de al menos estos dos sitios alostéricos distintos. Los compuestos dados a conocer pueden ser capaces de unirse o asociarse al sitio de unión de glicina del receptor NMDA. En algunas realizaciones, los compuestos dados a conocer pueden tener una potencia 10 veces mayor, o más, que la actividad de agonistas parciales existentes en el sitio de glicina del receptor NMDA. Por ejemplo, los compuestos dados a conocer pueden tener una potencia 10 veces o 20 veces mayor en comparación con GLYX-13. GLYX-13 es representado por:

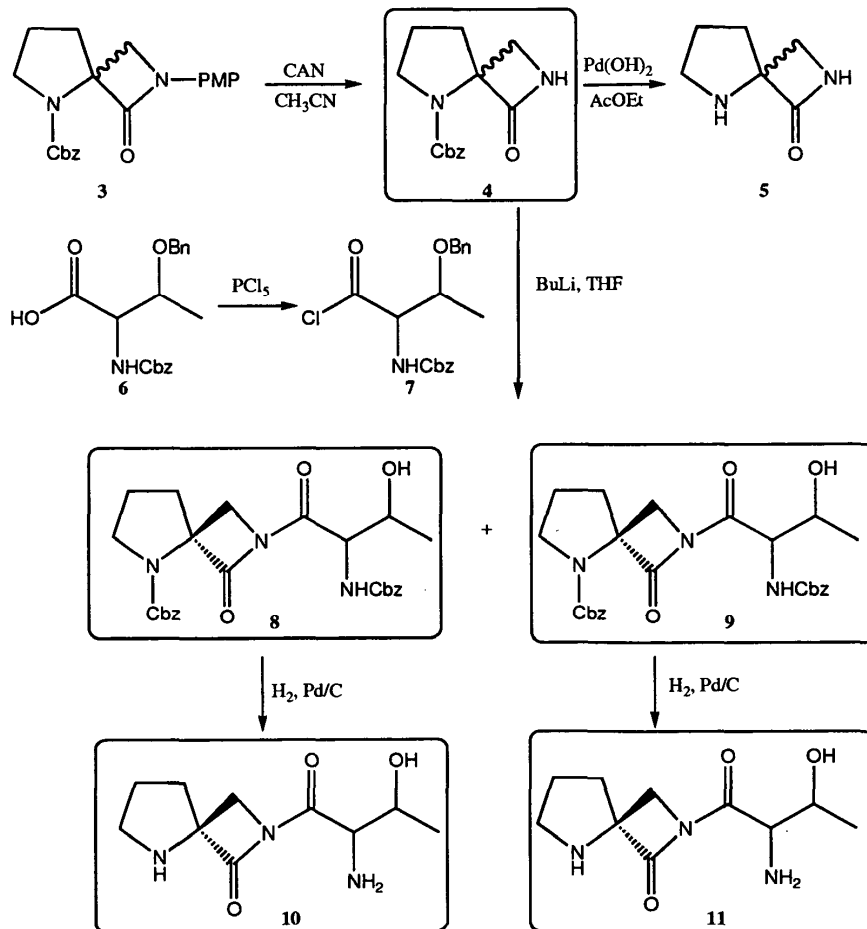


30 Por ejemplo, en este documento se proporcionan compuestos que pueden ser al menos 20 veces más potentes en comparación con GLYX-13, según se mide por conductancia en una sola neurona regulada por NMDA (I_{NMDA}) activada por ráfaga en un cultivo de neuronas piramidales del hipocampo CA1 a una concentración de 50 nM. En otra realización, se proporciona un compuesto capaz de generar una mayor conductancia en una sola neurona regulada por el receptor NMDA (I_{NMDA}) evocada por un solo choque en las neuronas piramidales del hipocampo CA1 a concentraciones de 100 nM a 1 μ M. Los compuestos dados a conocer pueden tener mayor potencia en comparación con GLYX-13 medida por la magnitud de la potenciación a largo plazo (LTP) en las sinapsis colaterales de Schaffer-CA1 en láminas de hipocampo *in vitro*.

40 Rutas de síntesis

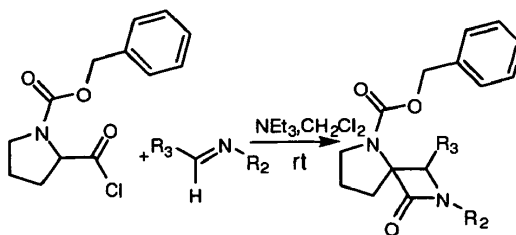
Los esquemas siguientes son síntesis representativas que se pueden usar para preparar los compuestos dados a conocer y sus productos intermedios.

Esquema 1: Preparación de compuestos



Esquema 2

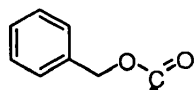
5



10

Nitrato cérico amónico, o "CAN", es el compuesto químico con la fórmula $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$. Esta sal soluble en agua de color anaranjado rojizo se usa ampliamente como oxidante en síntesis orgánicas. Este compuesto se usa como un oxidante estándar en análisis cuantitativo.

PMP se refiere a p-metoxibencilideno; Cbz se refiere al radical carbobenciloxi que se puede representar como:



15

Composiciones

En otros aspectos, se proporcionan formulaciones y composiciones que contienen los compuestos dados a conocer y opcionalmente un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, una formulación contemplada contiene una mezcla racémica de uno o más de los compuestos dados a conocer.

20

Las formulaciones contempladas se pueden preparar en cualquiera de varias formas para su uso. A modo de ejemplo, pero no limitante, los compuestos se pueden preparar en una formulación adecuada para administración oral, inyección subcutánea u otros métodos conocidos en el área farmacéutica para administrar un principio activo a un animal.

Las cantidades de un compuesto como los descritos en una formulación, pueden variar según factores como el estado de la enfermedad, la edad, el género y el peso del individuo. Los regímenes de dosificación se pueden ajustar para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Por ejemplo se puede administrar un solo bolo, se pueden administrar en el tiempo varias dosis fraccionadas, o la dosis se puede aumentar o reducir proporcionalmente según indiquen las exigencias de la situación terapéutica. Es especialmente ventajoso formular las composiciones parenterales en una forma farmacéutica unitaria para facilitar la administración y la uniformidad de dosis. Formas farmacéuticas unitarias según se usa en este documento se refiere a unidades físicamente diferenciadas adecuadas como unidades de dosificación para los sujetos mamíferos que se van a tratar; donde cada unidad contiene una cantidad predeterminada de principio activo, calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con el portador farmacéutico necesario.

Las especificaciones para las formas farmacéuticas unitarias de la invención son dictadas por, y dependen directamente de, (a) las características únicas del compuesto elegido y el efecto terapéutico particular a alcanzar, y (b) las limitaciones inherentes al arte de preparar un principio activo de ese tipo para el tratamiento de la sensibilidad en los individuos.

Según se usa en este documento "portador farmacéuticamente aceptable" o "excipiente" incluye todos y cada uno.

En general las composiciones terapéuticas deben ser estériles y estables en las condiciones de fabricación y almacenamiento. La composición se puede formular como una solución, una microemulsión, un liposoma u otra estructura ordenada adecuada para una alta concentración del fármaco. El portador puede ser un solvente o un medio dispersante que contenga, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido, y similares), y mezclas adecuadas de éstos. Se puede mantener la fluidez adecuada, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento, como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones y mediante el uso de surfactantes. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo azúcares, polialcoholes como manitol, sorbitol, o cloruro de sodio en la composición. La absorción prolongada de las composiciones inyectables se puede lograr incluyendo en la composición un agente que retarde la absorción, por ejemplo, sales de monoestearato y gelatina.

Los compuestos se pueden administrar en una formulación de liberación en el tiempo, por ejemplo una composición que incluya un polímero de liberación lenta. Los compuestos se pueden preparar con portadores que protegerán al compuesto contra la rápida liberación, como una formulación de liberación controlada, que incluye implantes y sistemas de administración microencapsulados. Se pueden usar polímeros biodegradables y biocompatibles, como acetato de etileno vinilo, polianhídridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres, ácido poliláctico y copolímeros poliláctico, poliglicólico (PLG). Muchos métodos para la preparación de dichas formulaciones son conocidos en general por los expertos en el área.

Las soluciones inyectables estériles se pueden preparar incorporando el compuesto, en la cantidad requerida, en un solvente adecuado con un ingrediente o una combinación de los ingredientes indicados antes, según sea necesario, seguido de esterilización por filtración. Generalmente las dispersiones se preparan incorporando el principio activo en un vehículo estéril que contenga un medio de dispersión básico y los otros ingredientes necesarios de los mencionados antes. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación preferidos son: secado al vacío y liofilización que producen un polvo del principio activo, más cualquier otro ingrediente deseado de una solución previamente esterilizada por filtración de éste.

De conformidad con un aspecto alternativo de la invención, un compuesto se puede formular con uno o más compuestos adicionales que aumenten la solubilidad del compuesto.

Métodos

Se proporcionan compuestos para usar en el tratamiento de trastornos cognitivos y para mejorar el aprendizaje. Esto incluye administrar una formulación farmacéuticamente aceptable de uno o más de los compuestos dados a conocer a un paciente que lo necesita. También se contemplan compuestos para usar en el tratamiento de pacientes que sufren de déficit de memoria asociado al envejecimiento, esquizofrenia, trastornos de aprendizaje especiales, convulsiones, convulsiones post accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, hipoglucemia, paro cardíaco, epilepsia, migraña, así como enfermedad de Huntington, Parkinson y Alzheimer.

Los compuestos contemplados incluyen los destinados al tratamiento de isquemia cerebral, accidente

cerebrovascular, traumatismo cerebral, tumores cerebrales, dolor neuropático agudo, dolor neuropático crónico, trastornos del sueño, drogadicción, depresión, ciertos trastornos de la visión, abstinencia de etanol, ansiedad y trastornos de la memoria e incapacidad de aprendizaje. Aún en otro aspecto, se proporcionan compuestos destinados a aumentar el alivio del dolor y a proveer analgesia a un animal.

5

Ejemplos

Los ejemplos siguientes se proporcionan sólo con fines ilustrativos.

10 Ejemplo 1-Síntesis de derivados espiro-β-lactama derivados de pirrolidina

Se usó la secuencia de reacción siguiente (Esquema A) para sintetizar espiro lactamas. Hexahidrol,3,5-triazinas, cloruro de ácido de Cbz-L-prolina y cloruro de ácido de N-(Cbz) O-(benciléter)-L-treonina como materiales de partida.

15

Esquema A:

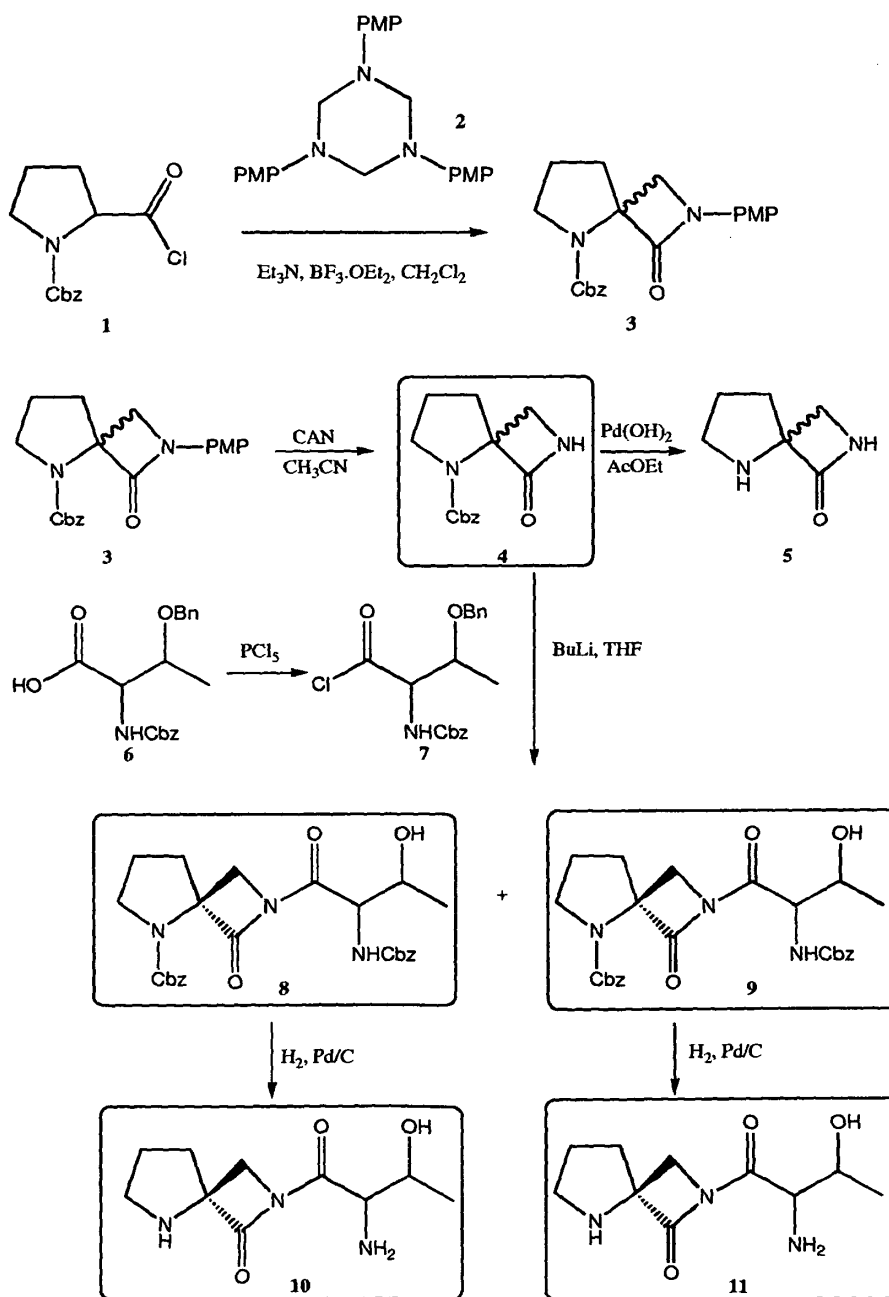


Tabla 1.

Nº de Lote	Estructura	Cantidad	Pureza por HPLC %	Masa (M ⁺ M)	HNMR
4		20 mg	93	261	Sí
5(AK-51)		150 mg	-	127	Sí (>95% de pureza)
8		17 mg	73	496	-

Ejemplo 2 -Síntesis de compuestos y productos intermedios

- 5 Espiro lactama 3. La síntesis de espiro lactama 3 sin sustituir en C4 se condujo a través de la reacción de Staudinger de metilenoimina derivada de triazina 2. La reacción de adición [2 + 2]-ciclo entre la cetena derivada del cloruro de ácido de Cbz-L-prolina y la metilenoimina se llevó a cabo de la manera siguiente: La cetena se generó por deshidrocloración del cloruro de ácido con trietilamina a -40 °C durante 45 min, y después se le agregó una solución de diclorometano de triazina 2 y eterato de trifluoruro de boro (que despolimeriza la triazina). Después de 12 horas, la correspondiente espiro lactama 3 se obtuvo como una mezcla de enantiómeros, con rendimiento de 30 a 50%. La eliminación oxidativa del grupo PMP de la espiro lactama 3 en presencia de CAN dio el derivado espiro lactama 4 sin sustituir en N, que luego del tratamiento con Pd(OH)₂/C dio los productos intermedios espiro lactama 5.
- 10
- 15 La espiro lactama 4 se obtuvo con 93% de pureza (HPLC) después de la purificación por cromatografía en gel de sílice. Las espiro lactamas 5 se obtuvieron con purezas >90% (por NMR) después de la cromatografía en gel de sílice usando elución por gradiente 20% a 70% de acetato de etilo ciclohexano, con un rendimiento de 50%.

Ejemplo 3 - Rutas de síntesis de los compuestos intermedios

- 20 Triazina 2. A una solución de *p*-anisidina (24.6 g, 200 mmol.) en una mezcla (500 mL) de acetato de etilo/agua (1:1), enfriada a 0 °C, se le agregó una solución acuosa (17 mL) de formaldehído (37%). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a 0 °C, después 1 hora a temperatura ambiente, y la capa orgánica se separó, se lavó con agua (50 mL) y se secó en Na₂SO₄. El solvente se eliminó al vacío y se obtuvo un sólido blanco. Este sólido se lavó una vez con éter dietílico para proporcionar 26.3 g (el sólido se secó a 40 °C toda la noche) de triazina 2 pura con un rendimiento de 97%.
- 25

- 30 Productos intermedios espiro lactama 3. A una solución en agitación de cloruro de ácido de N-benciloxicarbonil-L-prolina (5 g, 18.7 mmol.) en diclorometano seco (65 mL) enfriada a -40 °C, se le agregó gota a gota trietilamina seca (10.4 mL, 74.7 mmol.). La solución se tornó amarilla para confirmar que la cetena se había formado.

- 35 Después de 45 minutos a -40 °C, se agregó gota a gota una solución púrpura de triazina 2 (2.52 g, 6.16 mmol.) y BF₃ OEt₂ (2.37 mL, 18.7 mmol.), previamente mezclada en CH₂Cl₂ (35 mL). Se permitió que la mezcla alcanzara lentamente la temperatura ambiente durante la noche y después se detuvo con NaHCO₃ acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo dos veces con CH₂Cl₂ (20 mL); las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio (20 mL) se secaron en Na₂SO₄ anhidro. Después la solución se concentró y se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando elución por gradiente 100% de ciclohexano a 20% de acetato de etilo/ciclohexano para dar 7.01 g del producto puro con un rendimiento de 37%.

- 40 Productos intermedios espiro lactama 4. A una solución en agitación de espiro lactama 3 (2.4 g, 6.55 mmol.) en acetonitrilo (49 mL) a -10 °C, se le agregó gota a gota en el transcurso de una hora CAN (10.8 g, 19.6 mmol), previamente disuelto en H₂O (30 mL). Después que se completó la adición, la mezcla se agitó durante 45 min (la TLC mostró que no había material de partida remanente). La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y NaHCO₃ saturado (50 mL). A la capa orgánica se le agregó agua (100 mL) y bisulfito de sodio sólido (20 eq).
- 45 La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio y se secó en Na₂SO₄ anhidro. Después la

solución se concentró y se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando elución por gradiente 100% de ciclohexano a 50% de acetato de etilo/ciclohexano para dar 0.87 g del producto puro con un rendimiento de 50%.

5 Productos intermedios espiro lactama 5 (AK-51). Se disolvió 0.5 g de 4 en 20 mL de acetato de etilo y se transfirieron a través de una cánula a un matraz en atmósfera de H₂ (1 atm) que contenía 50 mg de catalizador 10% de Pd(OH)₂-C. La mezcla se agitó toda la noche en atmósfera de H₂ a 50 PSI y después el catalizador se separó por filtración a través de celite. La capa orgánica se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice para producir 120 mg del producto con un rendimiento de 50%.

10 Cloruro de ácido de N-(Cbz)-O-(benciléter)-L-treonina 7. A una solución en agitación de N-(Cbz)-O-(benciléter)-L-treonina (0.95 g, 2.7 mmol.) en éter seco (27 mL) se le agregó PC15 (0.61 g, 2.9 mmol.) y la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Después el solvente se eliminó en alto vacío a temperatura ambiente. Se le agregó tolueno y se eliminó como antes. El sólido blanco crudo se usó sin ninguna purificación para la reacción de acoplamiento.

15 Productos intermedios espiro lactamas 8 y 9. A una solución en agitación de espiro lactama 4 (200 mg, 0.76 mmol.) en THF seco (4 mL) a -78 °C se le agregó gota a gota BuLi (0.32 mL, 0.80 mmol en hexano). Una vez que se completó la adición, la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora. Se agregó cloruro de ácido de N-(Cbz)-O-(benciléter)-L-treonina 7 en THF (4 mL) a -78 °C. La mezcla se agitó toda la noche de -78 °C a temperatura ambiente.

20 La mezcla de reacción se detuvo con NH₄Cl saturado (10 mL) y se le agregó acetato de etilo (10 mL). La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄ y se concentraron para dar 0.44 g del producto crudo. El producto crudo se eluyó a través de gel de sílice con un gradiente de 100% de CH₂Cl₂ a 2% de MeOH/CH₂Cl₂ dando fracciones que variaron en pureza de 44% a 73%. Esta reacción se repitió en 0.28 g de espiro lactama 4 y dio después de la cromatografía fracciones con purezas que variaron de 50% a 73%.

30 Ejemplo 4 - Ensayo de unión al receptor NMDA

Preparación tisular:

35 Se prepararon membranas sinápticas crudas de hipocampo de ratas o de prosencéfalo de ratas (ratas machos Sprague-Dawley) y se lavaron exhaustivamente para eliminar aminoácidos endógenos, según describieron previamente Ransom y Stec (1988). En resumen, las membranas sinápticas crudas se resuspendieron en 20 volúmenes de tampón de Tris-HCl 5 mM, pH 7.4 (para usar en experimentos de unión de [³H]TCP), o en 20 volúmenes de tampón de Tris-acetato 5 mM, pH 7.4 (para usar en estudios de unión de [³H]glicina) y se homogeneizaron utilizando un Polytron (Virtis shear; VIRTIS, NY, Estados Unidos). Después las membranas se sedimentaron por centrifugación a 48 000 g durante 20 min. Este paso se repitió dos veces y el homogeneizado se almacenó a -70 °C en el mismo tampón. Antes de cada uso, los homogeneizados se descongelaron a temperatura ambiente, se sedimentaron y se lavaron cuatro veces más. Para el experimento de [³H]glicina, primero se incubó el sedimento durante 30 min a 25 °C en tampón de Tris-acetato 5 mM que contenía 0.04% de Tritón X-100 y después se lavó cuatro veces por homogeneización y centrifugación. Las membranas lavadas finales se resuspendieron a concentraciones de 2-3 mg/ml en tampón de Tris-HCl 5 mM o tampón de Tris-acetato 5 mM.

45 Ensayo de unión de TCP: se realizaron mediciones de unión específica de [³H]TCP como se describió previamente (Haring et al., 1986, 1987; Kloog et al., 1988a). Las mezclas de reacción finales consistieron en 50-100 µg de proteína de membrana en 200 µL de tampón de Tris-HCl 5 mM y contenían [³H]TCP, o [³H]TCP y la concentración adecuada de ligandos del receptor NMDA o mAAb. Las reacciones se iniciaron mediante adición de las membranas a las mezclas de reacción. A menos que se indique lo contrario, los ensayos de unión se realizaron en condiciones de no equilibrio a 25 °C durante 1 hora. Se determinó la unión inespecífica en las muestras en paralelo que contenían PCP sin marcar 100 µM. Las reacciones de unión se determinaron por filtración en filtros de vidrio Whatman GF/B que habían sido pretratados con polietiliminina al 0.1% durante 1 hora.

50 La disociación de [³H]TCP desde su sitio de unión a la membrana se midió después de equilibrar los receptores con [³H]TCP 20 nM durante 120 minutos. La reacción de disociación se inició por adición de PCP sin marcar 100 µM en presencia y en ausencia de ligandos del receptor de NMDA o mAAb. Las reacciones se terminaron inmediatamente (tiempo cero) y después de la incubación durante los períodos adicionales de tiempo indicado.

60 Se examinaron los efectos de los tres compuestos en 1) conductancia de una sola neurona regulada por el receptor NMDA (I_{NMDA}) en neuronas piramidales de hipocampo CA1 y 2) la magnitud de la potenciación a largo plazo (LTP) y de la depresión a largo plazo (LTD) en sinapsis colaterales de Schaffer-CA1, en láminas de hipocampo *in vitro*. Se ha comunicado que GLYX-13 mostró un aumento a baja concentración (1-10 µM) de I_{NMDA} activada por ráfaga y de LTP, reduciendo al mismo tiempo LTD e I_{NMDA} evocada por un solo pulso. Una concentración 100 veces mayor de

GLYX-13 de 100 μM se convirtió en reducción de LTP e I_{NMDA} activada por ráfaga y no afecto más a LTD.

El compuesto B mostró un aumento de 20 veces en la potencia en comparación con GLYX-13. Una concentración 50 nM de este compuesto aumentó notablemente I_{NMDA} tanto evocada por un solo choque (1A) como por ráfaga (1B), así como duplicó la magnitud de LTP (1E). En contraste, NRX-10,050 1 μM redujo significativamente I_{NMDA} tanto evocada por un solo choque (1C) como por ráfaga ((1D), reminiscente de GLYX-13 100 μM). (Véase figura 2).

AK-51 mostró menos potencia que el compuesto B, pero un intervalo de concentración más amplio en sus acciones estimulantes (Figura 3). Tanto NRX-10,051 100 nM (2A) como 1 μM aumentó I_{NMDA} evocada por un solo choque, mientras NRX-10,051 1 μM duplicó la magnitud de LTP (2D), sin alterar LTD (2E).

AK-52 produjo sólo un aumento leve de I_{NMDA} evocada por un solo choque a baja concentración (100 nM; 3A), que se convirtió en una reducción significativa de I_{NMDA} a una concentración de 1 μM (3B). AK-52 100 nM produjo un aumento de LTP similar en magnitud al del compuesto B y AK-51, pero éste se convirtió en una ligera, pero significativa, reducción de LTP a la concentración de 1 μM , sin alterar LTD.

Estos tres compuestos mostraron un aumento de aproximadamente 20 veces en la potencia en comparación con GLYX-13. El compuesto B es el potenciador más potente de I_{NMDA} a baja concentración (50 nM). Si bien el aumento de I_{NMDA} por AK-51 fue menor en magnitud, este efecto se mantuvo cuando AK-51 se aumentó 10 veces (100 nM a 1 μM). El AK-52 fue el potenciador más débil de I_{NMDA} , y este efecto se revirtió más rápidamente a una franca reducción de I_{NMDA} .

Estos compuestos aumentaron la magnitud de LTP en magnitudes similares, aproximadamente al doble. GLYX-13 fue el único compuesto que pudo aumentar LTP y simultáneamente reducir LTD: AK-52 no afectó a LTD, a una concentración que redujo I_{NMDA} . GLYX-13 puede aumentar selectivamente I_{NMDA} mediada por los receptores NMDA que contienen subunidades NR2A/B, y estos receptores se localizan en los locus extrasinápticos y son activados más fuertemente por ráfagas neuronales que inducen LTP. Si bien todos los compuestos probados tienen efectos potentes sobre LTP e I_{NMDA} , los menores efectos sobre LTD sugieren que tienen mayor selectividad que GLYX-13 por los sitios de glicina del receptor NMDA que contiene NR2A/B.

Ejemplo 5 - Modelo de aprendizaje del laberinto en T

Para este estudio se usaron ratas machos de 3 meses cruce de Fisher 344 X Brown Norway F1 (FBNF1). El laberinto en T se construyó con brazos (45 cm largo x 10 cm de ancho x 10 cm de altura) hechos de plexiglás negro encerrando el laberinto. Dos tapas de plástico de botella, forradas con malla de alambre, se aseguraron al final de cada brazo que era la meta, en el que se colocó el alimento de recompensa (Cheerios, 100 mg/pieza). Antes de comenzar el entrenamiento, los animales fueron privados gradualmente de alimentos hasta aproximadamente el 85% del peso de su alimentación libre. En tres días sucesivos antes del inicio del entrenamiento, los animales se habituaron al laberinto en T con alimentos ubicados a lo largo del laberinto. En el primer día de entrenamiento, los animales fueron recompensados por la elección del brazo derecho y fueron entrenados hasta un criterio de 9 de cada 10 elecciones correctas consecutivas. En el segundo día de entrenamiento, los animales fueron recompensados por la elección del brazo izquierdo y fueron entrenados hasta un criterio de 9 de cada 10 elecciones correctas consecutivas. Al día siguiente de la prueba, los animales recibieron inyecciones de AK51 (0.3, 1, 3, 10, 30 mg/kg p.o.) o vehículo DMSO (1 mg/ml; Sigma, Saint Louis MO), a ciegas, a través de sonda gástrica (4", calibre 16; Braintree Scientific, Braintree MA) 60 minutos antes del comienzo de la prueba (n = 8-9 por grupo). En el primer ensayo de la prueba, ambos brazos se cebaron con alimentos y en los 20 ensayos siguientes sólo se recompensaron las elecciones alternantes (opuesta a la elección anterior del animal) (intervalo entre ensayos ~30 s). Se calculó el número de ensayos hasta lograr el criterio (5 elecciones correctas consecutivas) para cada animal. Los datos se analizaron por ANOVA seguido de pruebas post-hoc PLSD de Fisher que comparaban dosis individuales del fármaco con el vehículo ($\alpha = .05$).

La figura 5 representa la media (\pm SEM) de ensayos hasta lograr el criterio en la tarea de alternar en el laberinto en T (20 ensayos), en ratas de 3 meses privadas de alimentos. A los animales se les inyectaron p.o. 0, 0.3, 1, 3, 10 o 30 mg/kg de AK051 en vehículo DMSO (n = 8-9 por grupo) 60 min antes del comienzo de la prueba. *** P < .001, ** P < .01, post hoc PLSD de Fisher vs. vehículo

Ejemplo 6 Prueba de dolor neuropático por formalina

Se llevaron a cabo experimentos como los descritos previamente (Abbott et al. Pain, 60, 91-102, 1995; Wood et al., Neuroreport, 19, 1059-1061 2008). Para este estudio se usaron ratas machos de 3 meses cruce de Fisher 344 X Brown Norway F1 (FBNF1). Antes del inicio de la prueba, los animales se habituaron a la cámara de prueba (30 x 30 x 60 cm plexiglás opaco) durante 10 minutos cada día durante 2 días consecutivos. El día de la prueba, los animales recibieron inyecciones de AK51 (0.3, 1, 3, 10, 30 mg/kg p.o.) o vehículo DMSO (1 mg/ml; Sigma, Saint Louis MO), a ciegas, a través de sonda gástrica (4", calibre 16; Braintree Scientific, Braintree MA) 60 minutos antes de las

inyecciones de formalina (n = 8-9 por grupo). Los animales se colocaron en la cámara de prueba 10 minutos antes de la inyección de formalina. Para la inyección de formalina, las ratas fueron restringidas manualmente y se les administró una inyección subcutánea de formalina al 1.5% (50 µL con una aguja calibre 26; Sigma, Saint Louis MO) en la almohadilla lateral de la superficie plantar de la pata trasera izquierda. Luego de las inyecciones de formalina las ratas se volvieron a colocar en las cámaras de prueba. Los animales fueron grabados desde abajo con la ayuda de un espejo angular durante 50 min post inyección de formalina. El tiempo total empleado lamiéndose la pata inyectada y el número total de retraimientos de la pata inyectada durante la fase tardía (30-50 min post inyección de formalina), fueron cuantificados fuera de línea a ciegas por un experimentador entrenado con una alta fiabilidad ($r > 0.9$) intra-evaluador e inter-evaluadores para ambas medidas. Todos los animales se sacrificaron mediante CO₂ inmediatamente después de la prueba. Los datos se analizaron por ANOVA seguido de pruebas post-hoc PLSD de Fisher que comparaban dosis individuales del fármaco con el vehículo ($\alpha = .05$). La figura 6 representa la media (\pm SEM) % de la analgesia definida como % de reducción de los retraimientos en la respuesta de la fase tardía (30-50 min) luego de la inyección intraplantar de formalina (50 µL de formalina al 1.5%).

15 Ejemplo 7- Formulaciones orales que mejoran el aprendizaje y la memoria

Se elaboró una preparación oral de AK-51 en dimetilsulfóxido (DMSO). Todas las dosis se administraron en un volumen de 300 µl. Después a los animales se los alimentó p.o. por sonda nasogástrica (alimentación forzada por boca con una aguja de alimentación introducida) con un volumen calculado para administrar al animal una dosis definida basada en el peso corporal de la manera siguiente 0.0 mg/kg 300 µL de DMSO (vehículo); 0.3 mg/kg, 300 µL en DMSO; 1.0 mg/kg, 300 µL en DMSO; 3.0 mg/kg, 300 µL en DMSO; 10.0 mg/kg, 300 µL en DMSO; 30.0 mg/kg, 300 µL en DMSO.

Los animales recibieron una inyección 60 minutos antes del comienzo de la prueba de una de las cantidades de dosificación indicadas antes. Después, se utilizó una tarea de alternar en el laberinto en T (20 ensayos) para evaluar el comportamiento de aprendizaje en los animales. Este protocolo se describe en el ejemplo 5. En resumen, el laberinto en T es una tarea de elección. La rata sujeto se colocó en la base de la "T". Tras un breve retraso, se le permitió explorar el laberinto y elegir entrar en el brazo derecho o izquierdo. La elección se puntúa según diversos criterios, que incluyen alternancia espontánea, recompensa señalada, o indicar una preferencia. Basándose en el criterio utilizado en este estudio, el laberinto en T se utilizó para probar la memoria y el aprendizaje. El alimento colocado en un extremo del laberinto se utilizó como reforzador positivo para la prueba de cada animal.

Los animales que recibieron una dosis de 1.0 mg/kg por vía oral de AK-51 mostraron una mejoría estadísticamente significativa en el comportamiento de aprendizaje en la prueba del laberinto en T ($P < 0.001$). Los animales que recibieron una dosis de 3.0 mg/kg por vía oral del análogo no peptídico NRX-10,051 también mostraron una mejoría estadísticamente significativa en el comportamiento de aprendizaje en la prueba del laberinto en T ($P < 0.01$).

Ejemplo 8 isómeros

Se emplearon los dos isómeros diferentes de AK-55 en un ensayo de unión a NMDA como en el ejemplo 4. Un isómero de AK-55 aumentó potentemente NMDA mientras el otro no lo hizo. La figura 7A indica la variación en el tiempo del efecto de la aplicación de un baño de 15 minutos de AK55 1 µM (barra sólida) sobre la corriente normalizada regulada por el receptor NMDA, farmacológicamente aislada, en neuronas piramidales de CA1 bajo registro de célula entera (media \pm SEM, n = 6). B: Variación en el tiempo del efecto de la aplicación de un baño de 15 minutos de AK55 1 µM (barra sólida) sobre la corriente normalizada regulada por el receptor NMDA, farmacológicamente aislada, en neuronas piramidales de CA1 bajo registro de célula entera (media \pm SEM, n = 7). C: Variación en el tiempo del efecto de la aplicación de un baño de AK6 1 µM (barra sólida, círculos llenos, n = 8) en comparación con las láminas de control sin tratar (círculos abiertos, n = 8) sobre la magnitud de la potenciación a largo plazo (LTP) de la pendiente del potencial postsináptico excitatorio extracelular (media \pm SEM fEPSP) inducido por una estimulación de alta frecuencia de las colaterales de Schaffer (2 x100 Hz/500 ms).

Ejemplo 9 Ensayos bioquímicos

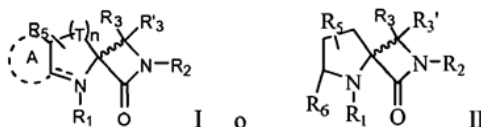
La tabla B representa los resultados de los ensayos de unión contra diversos objetivos con AK51:

Tabla B

Objetivo	Especie	Concentración	% de inhibición
Glutamato, AMPA	Rata	10 μ M	-8
Glutamato, Kainato	Rata	10 μ M	-13
Glutamato, Metabotrópico, mGlu _s	Humana	10 μ M	-7
Glutamato, NMDA, Agonismo	Rata	10 μ M	27
Glutamato, NMDA, Glicina	Rata	10 μ M	-6
Glutamato, NMDA, Fenciclidina	Rata	10 μ M	-5
Glutamato, NMDA, Poliamina	Rata	10 μ M	-14
Glutamato, No selectivo	Rata	10 μ M	-10
Glicina, Sensible a Estricnina	Rata	10 μ M	4
Canal de potasio hERG	Humana	10 μ M	3

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula:

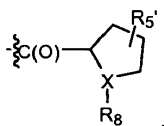


5

y sus sales, estereoisómeros y N-óxidos farmacéuticamente aceptables, en los que

i) para un compuesto representado por la fórmula I:

10 T es, independientemente cada vez que aparece, CR₄R₄' y n es 0, 1, 2 o 3;
 A está opcionalmente presente y se elige entre fenilo o piridina, donde A está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes elegidos entre R_a;
 R₁ se elige del grupo que consiste en H, hidroxilo, -S(O)₂-C₁-C₄alquilo, C₁-C₄alquilo, C₂-C₄alqueno, fenilo, R₇, o



15

donde C₁-C₄alquilo, C₂-C₄alqueno, o fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes elegidos entre R_a;

X es CH o N;

20 R₃ y R₃' se eligen independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, hidroxilo, fenilo, C₁-C₄alquilo, amido, amina o C₂-C₄alqueno, donde C₁-C₄alquilo, C₂-C₄alqueno y fenilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes elegidos entre R_a;

25 R₄ y R₄' se eligen independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, hidroxilo, fenilo, C₁-C₄alquilo, amido, amina, C₁-C₄alcoxi o C₂-C₄alqueno, donde C₁-C₄alquilo, C₂-C₄alqueno C₁-C₄alcoxi y fenilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes elegidos entre R_a;

R₂ se elige del grupo que consiste en H, R₇, S(O)₂-C₁-C₄alquilo, C₁-C₄alquilo, hidroxilo o fenilo donde C₁-C₄alquilo y fenilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes elegidos entre R_a;

30 R₅ y R₅' se eligen, cada uno independientemente, del grupo que consiste en H, halógeno, C₁-C₄alquilo, C₁-C₄alcoxi, C₂-C₄alqueno, ciano, amino, fenilo e hidroxilo, donde C₁-C₄alquilo, C₂-C₄alqueno y fenilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes elegidos entre R_a;

R₇ se elige del grupo que consiste en -C(O)-C₁-C₄alquilo o C(O)-O-C₁-C₄alquilo, donde C₁-C₄alquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre R_b;

R₈ se elige del grupo que consiste en H, -C(O)-C₁-C₄alquilo o C(O)-O-C₁-C₄alquilo, donde C₁-C₄alquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre R_a;

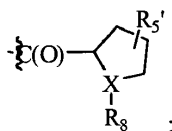
35 R_a se elige, independientemente cada vez que aparece, entre carboxi, hidroxilo, halógeno, amino, fenilo, C₁-C₄alquilo y C₁-C₄alcoxi;

R_b se elige, independientemente cada vez que aparece, del grupo que consiste en carboxi, hidroxilo, halógeno, amino, fenilo, C₁-C₄alquilo, C₁-C₄alcoxi y -NH-R_c; y

40 R_c se elige, independientemente cada vez que aparece, entre -C(O)-O-C₁-C₄alquilo; y -C(O)-C₁-C₄alquilo; y

ii) para un compuesto representado por la fórmula II:

R₁ se elige del grupo que consiste en H, hidroxilo, -S(O)₂-C₁-C₄alquilo; C₁-C₄alquilo, R₇, o



45

X es CH o N;

R₃ y R₃' se eligen, cada uno independientemente, del grupo que consiste en H, halógeno, hidroxilo, fenilo, C₁-C₄alquilo, amido, amina o C₂-C₄alqueno, donde C₁-C₄alquilo, C₂-C₄alqueno y fenilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes elegidos entre R_a;

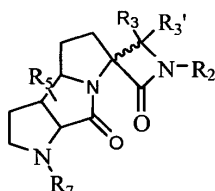
50 R₂ se elige del grupo que consiste en H, R₇, S(O)₂-C₁-C₄alquilo, C₁-C₄alquilo, hidroxilo o fenilo donde C₁-C₄alquilo y fenilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes elegidos entre R_a;

R₅ y R_{5'} se eligen, cada uno independientemente, del grupo que consiste en H, halógeno, C₁-C₄alquilo, C₁-C₄alcoxi, C₂-C₄alqueno, ciano, amino, fenilo e hidroxilo, donde C₁-C₄alquilo, C₂-C₄alqueno y fenilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes elegidos entre R_a;

R₆ se elige del grupo que consiste en H, halógeno, C₁-C₄alquilo, C₁-C₄alcoxi, C₂-C₄alqueno, ciano, amino, fenilo e hidroxilo donde C₁-C₄alquilo, C₂-C₄alqueno y fenilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre R_a;

R₇ se elige del grupo que consiste en -C(O)-C₁-C₄alquilo o -C(O)-O-C₁-C₄alquilo, donde C₁-C₄alquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre R_b;

o R₁ y R₆ tomados junto con la fórmula II forman:



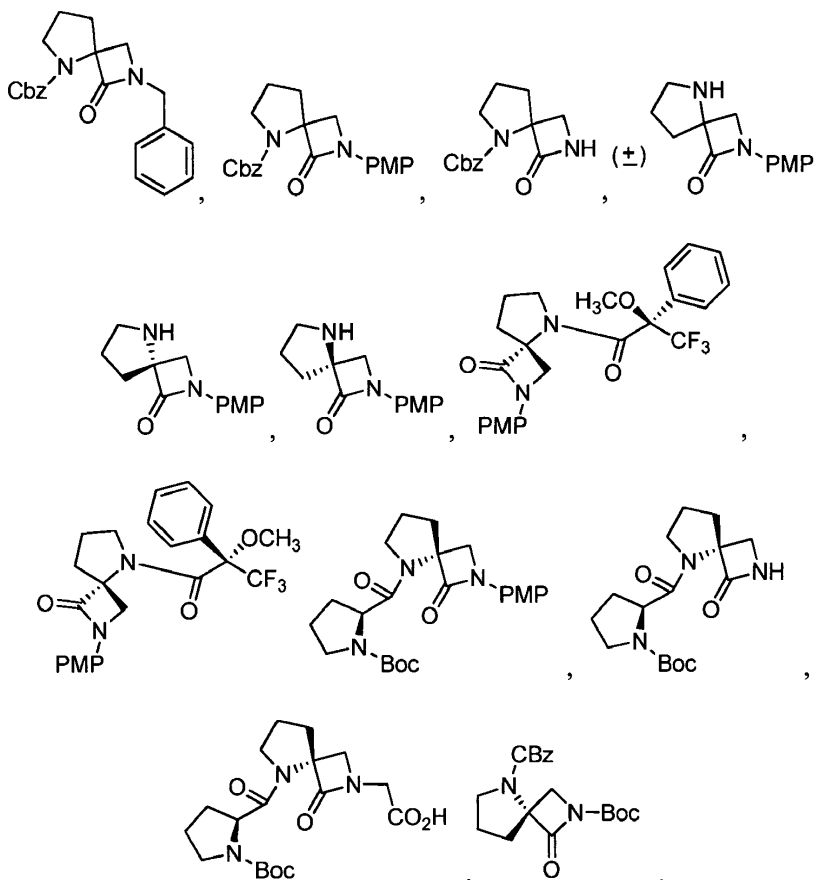
R₈ se elige del grupo que consiste en H, -C(O)- C₁-C₄alquilo o C(O)-O-C₁-C₄alquilo, donde C₁-C₄alquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre R_a;

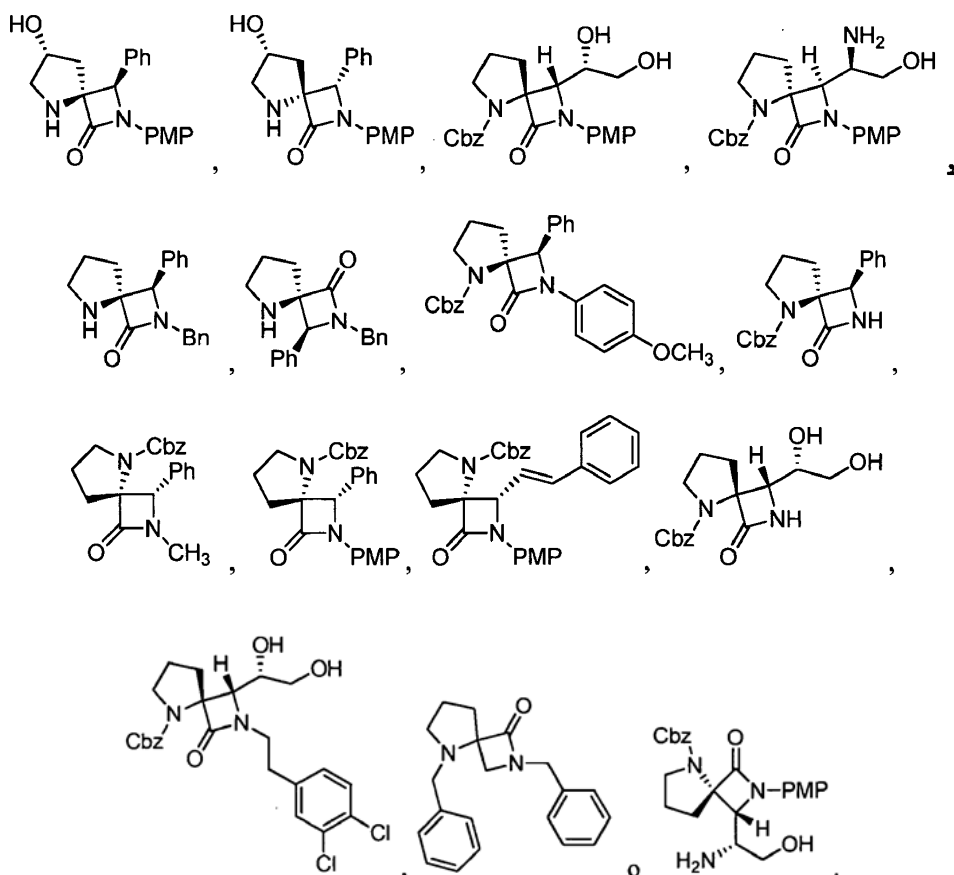
R_a se elige, independientemente cada vez que aparece, entre carboxi, hidroxilo, halógeno, amino, fenilo, C₁-C₄alquilo y C₁-C₄alcoxi;

R_b se elige, independientemente cada vez que aparece, del grupo que consiste en carboxilo, hidroxilo, halógeno, amino, fenilo, C₁-C₄alquilo, C₁-C₄alcoxi y -NH-R_c; y

R_c se elige, independientemente cada vez que aparece, entre -C(O)-O-C₁-C₄alquilo; y -C(O)-C₁-C₄alquilo;

con la condición de que el compuesto no sea:



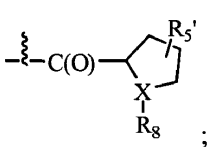


5

10

15

2. El compuesto de fórmula I de la reivindicación 1, en el que A está presente.
3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en el que el compuesto es de fórmula I y R₁ es C(O)-O-C₁-C₄alquilo, donde C₁-C₄alquilo está sustituido con fenilo, opcionalmente donde R₁ es carbobenciloxi.
4. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en el que el compuestos de fórmula I y R₁ es:



donde:

20

- X es N;
- R₅' es H; y
- R₈ es C(O)-C₂-C₄alquilo, donde C₂-C₄alquilo está sustituido en un carbono con NH₂ y en un carbono diferente con hidroxilo.

25

5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde el compuesto es de fórmula I y R₃ es fenilo o H; y/o donde R₂ es -C(O)-C₂-C₄alquilo, sustituido en un carbono con NH₂ y en otro carbono con hidroxilo; y/o donde C₁-C₄alquilo se elige del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, n-butilo o t-butilo, y donde dicho C₁-C₄alquilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes elegidos del grupo que consiste en F, Cl o Br.

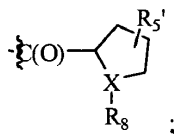
30

6. El compuesto de fórmula I o II de la reivindicación 1, donde R₇ es -C(O)-C₁-C₄alquilo, donde C₁-C₄alquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre R_b.

35

7. El compuesto de fórmula II de la reivindicación 1, donde:

R₁ se elige del grupo que consiste en H, hidroxilo, -S(O)₂-C₁-C₄alquilo; C₁-C₄alquilo; R₇, o



5 X es CH o N;

R₃ y R_{3'} se eligen, cada uno independientemente, del grupo que consiste en H, halógeno, hidroxilo, fenilo, C₁-C₄alquilo, amido, amina o C₂-C₄alqueno, donde C₁-C₄alquilo, C₂-C₄alqueno y fenilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes elegidos entre R_a;

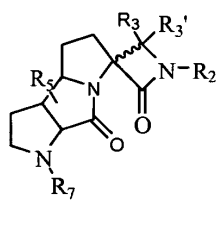
10 R₂ se elige del grupo que consiste en H, R₇, S(O)₂-C₁-C₄alquilo, C₁-C₄alquilo, hidroxilo o fenilo donde C₁-C₄alquilo y fenilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes elegidos entre R_a;

R₅ y R_{5'} se eligen independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, C₁-C₄alquilo, C₁-C₄alcoxi, C₂-C₄alqueno, ciano, amino, fenilo e hidroxilo, donde C₁-C₄alquilo, C₂-C₄alqueno y fenilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes elegidos entre R_a;

15 R₆ se elige del grupo que consiste en H, halógeno, C₁-C₄alquilo, C₁-C₄alcoxi, C₂-C₄alqueno, ciano, amino, fenilo e hidroxilo donde C₁-C₄alquilo, C₂-C₄alqueno y fenilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre R_a;

R₇ es -C(O)-C₁-C₄alquilo, donde C₁-C₄alquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre R_b;

20 o R₁ y R₆ tomados junto con la fórmula II forman:



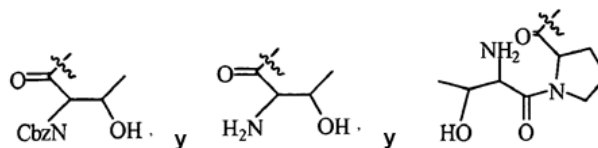
25 R₈ se elige del grupo que consiste en H, -C(O)- C₁-C₄alquilo o C(O)-O-C₁-C₄alquilo, donde C₁-C₄alquilo está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre R_a;

R_a se elige, independientemente cada vez que aparece, entre carboxi, hidroxilo, halógeno, amino y fenilo;

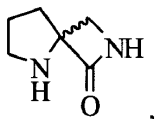
R_b se elige, independientemente cada vez que aparece, del grupo que consiste en carboxi, hidroxilo, halógeno, amino, fenilo, C₁-C₄alquilo, C₁-C₄alcoxi y -NH-R_c; y

30 R_c se elige, independientemente cada vez que aparece, entre -C(O)-O-C₁-C₄alquilo; y -C(O)-C₁-C₄alquilo.

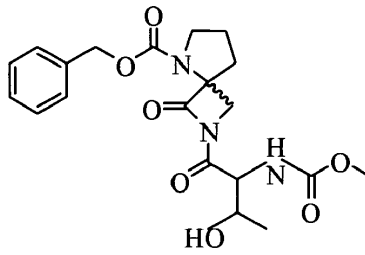
8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R₁ se elige del grupo que consiste en:



35 9. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto es:

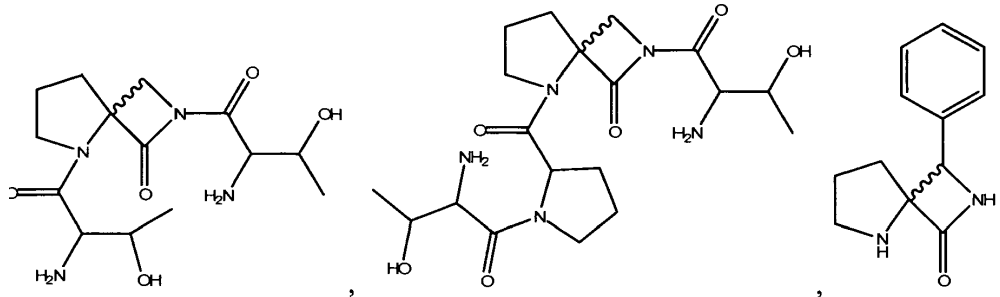
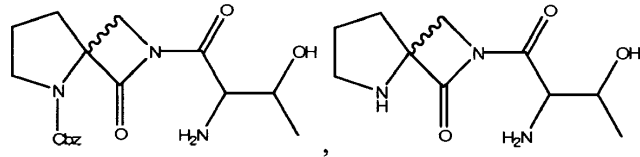
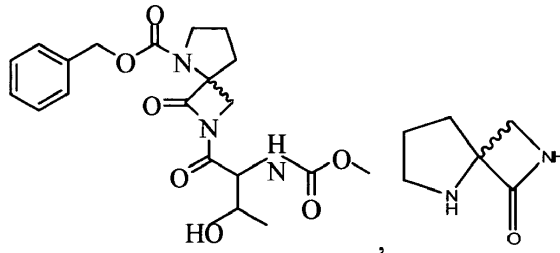


o

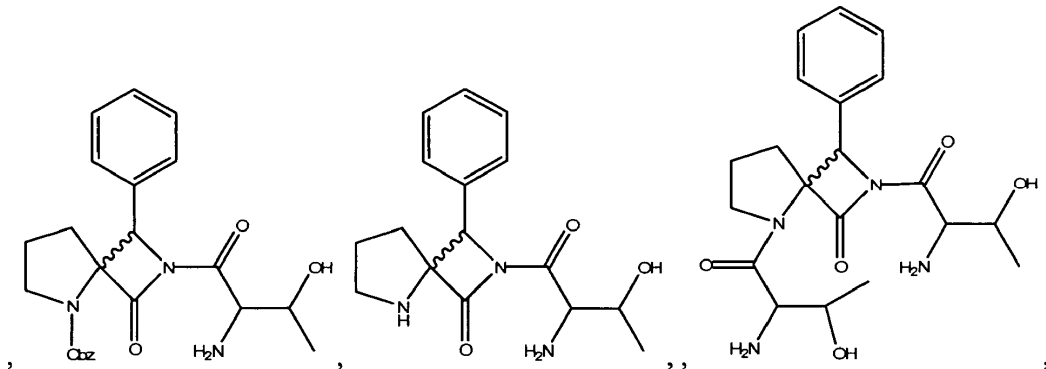


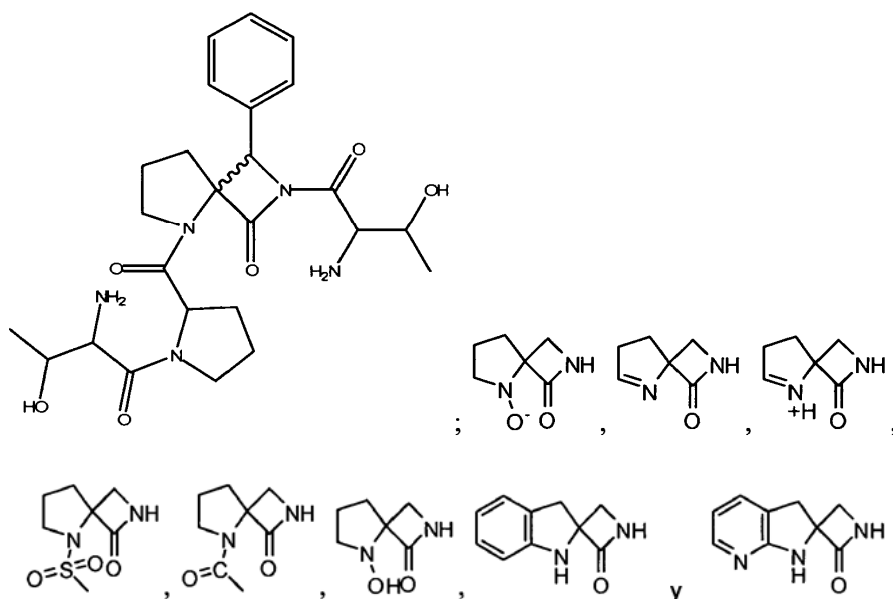
10. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto es un compuesto no peptídico elegido del grupo que consiste en:

5



10

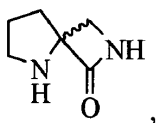




5 o sus sales, estereoisómeros o N-óxidos farmacéuticamente aceptables.

11. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 destinado al tratamiento de un trastorno cognitivo, opcionalmente donde el trastorno cognitivo se asocia a pérdida de la memoria o problemas de aprendizaje.

10 12. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 11 donde el compuesto es

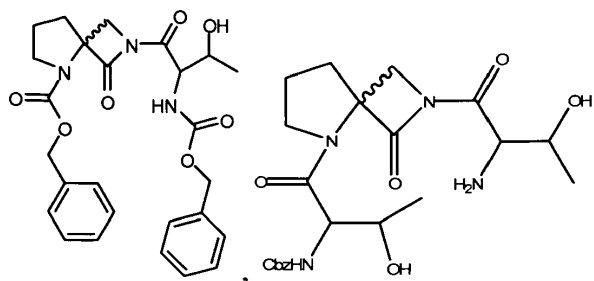


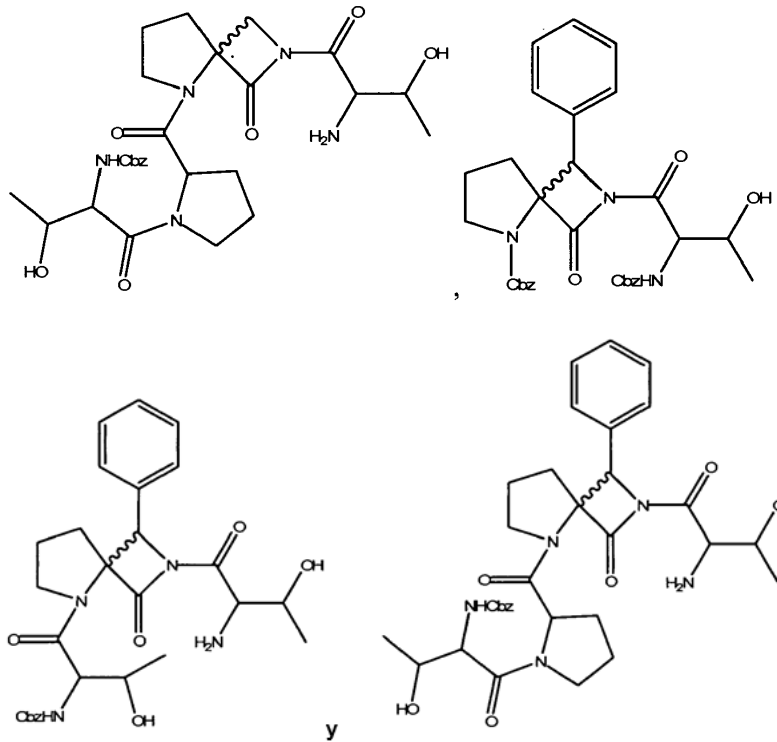
15 opcionalmente donde el compuesto se administra por vía oral.

13. Una composición farmacéuticamente aceptable que contiene un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, y un excipiente farmacéuticamente aceptable, opcionalmente donde la composición es adecuada para la administración oral a un paciente.

20 14. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para usar en el tratamiento de dolor neuropático, depresión, trastorno obsesivo-compulsivo, esquizofrenia, trastorno de estrés posttraumático, dependencia del alcohol o adicción a una droga, en un paciente que lo necesita.

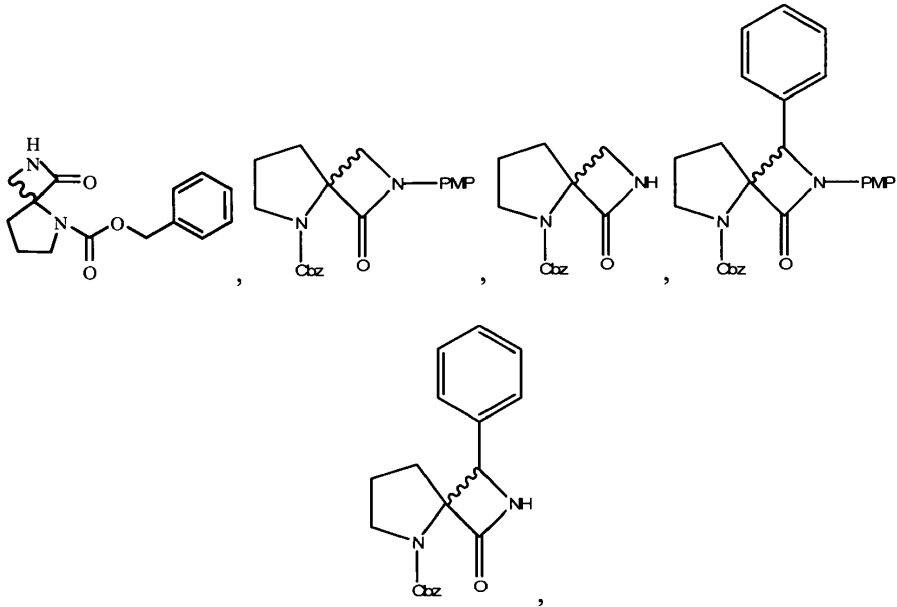
25 15. Un compuesto que se elige entre el grupo que consiste en:





5 o sus sales, estereoisómeros y N-óxidos farmacéuticamente aceptables.

16. Un compuesto que se elige entre el grupo que consiste en:



o sus sales, estereoisómeros y N-óxidos farmacéuticamente aceptables para usar en el tratamiento de un trastorno cognitivo, dolor neuropático, depresión, trastorno obsesivo-compulsivo, esquizofrenia, trastorno de estrés postraumático, dependencia del alcohol o adicción a una droga, en un paciente que lo necesita.

FIGURA 1

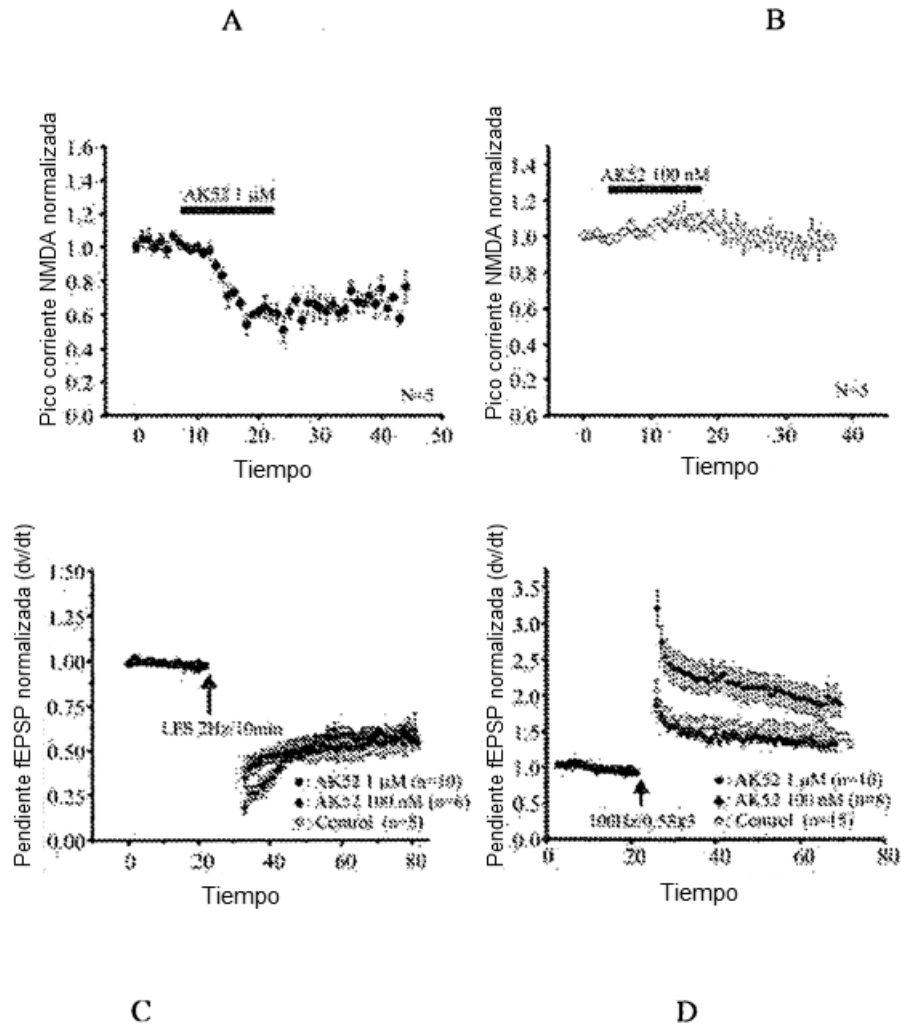


FIGURA 2

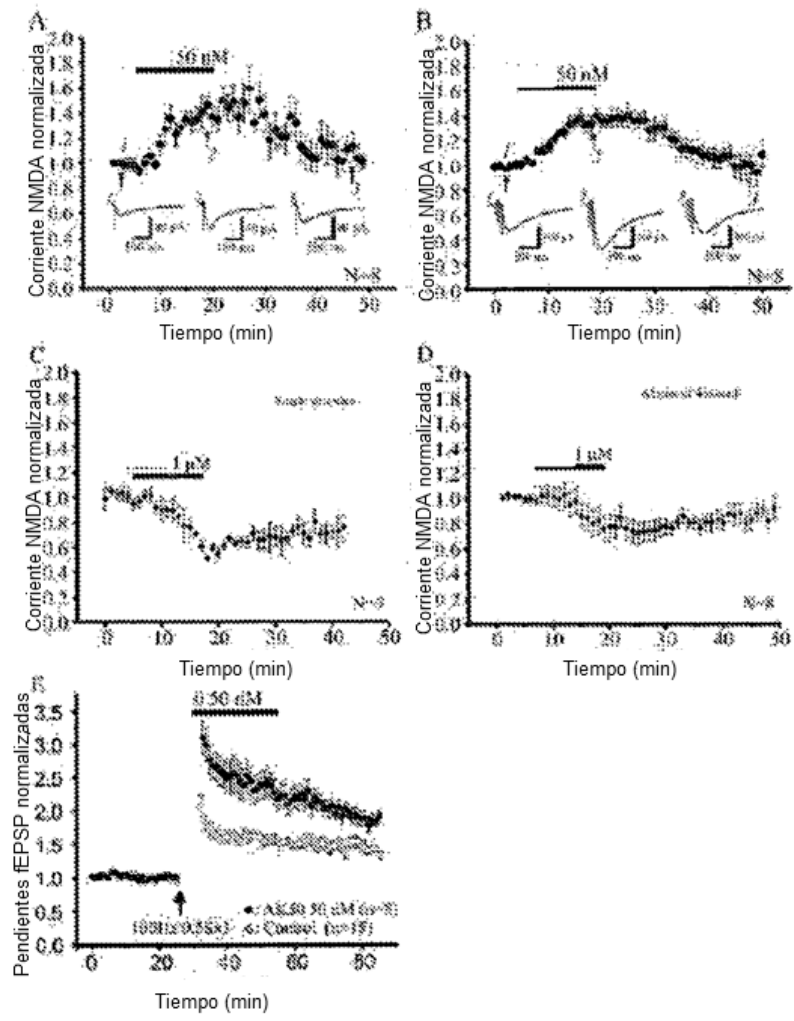


FIGURA 3

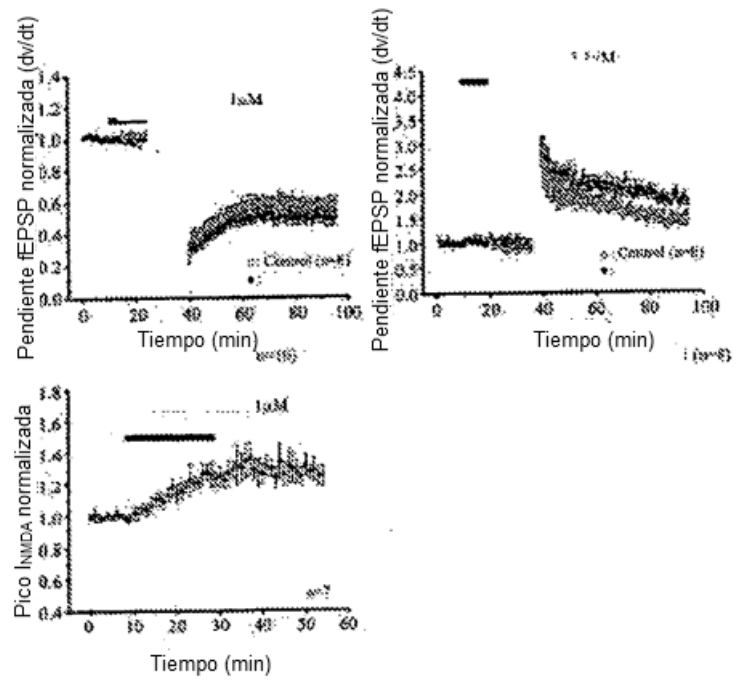


FIGURA 4

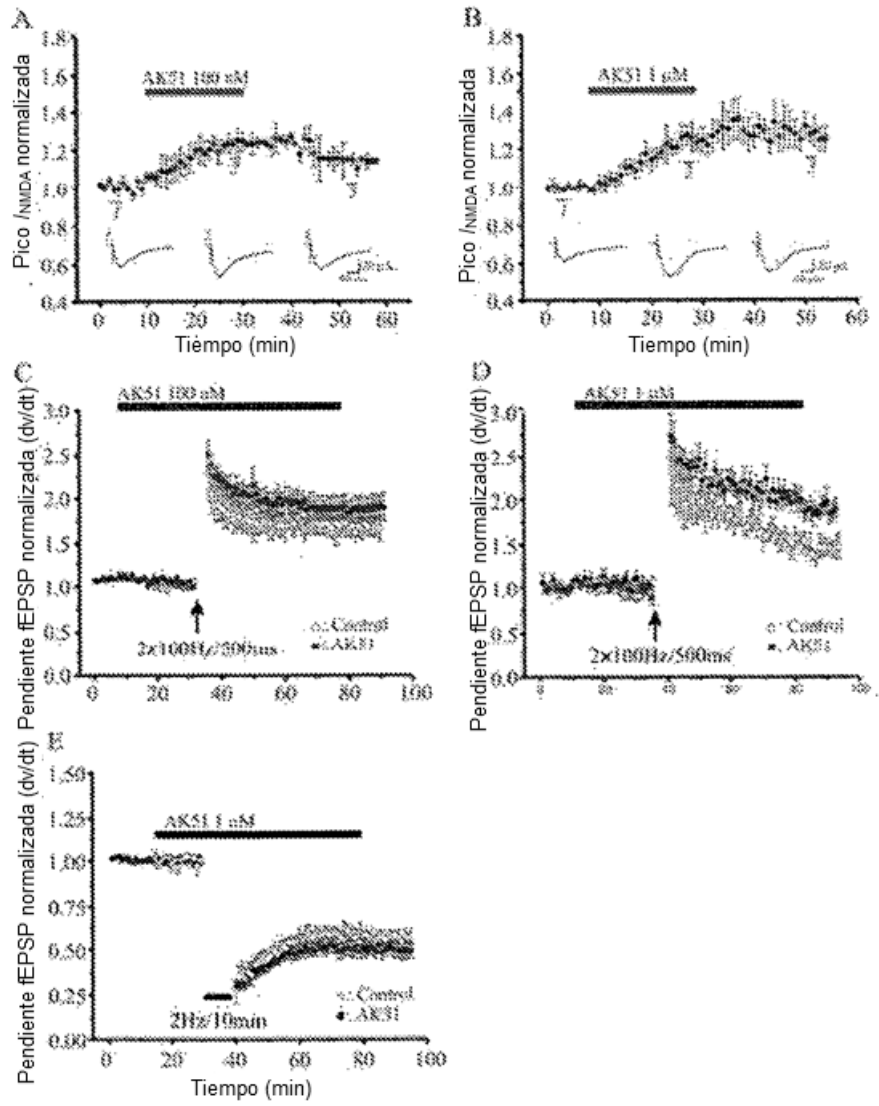


Figura 5

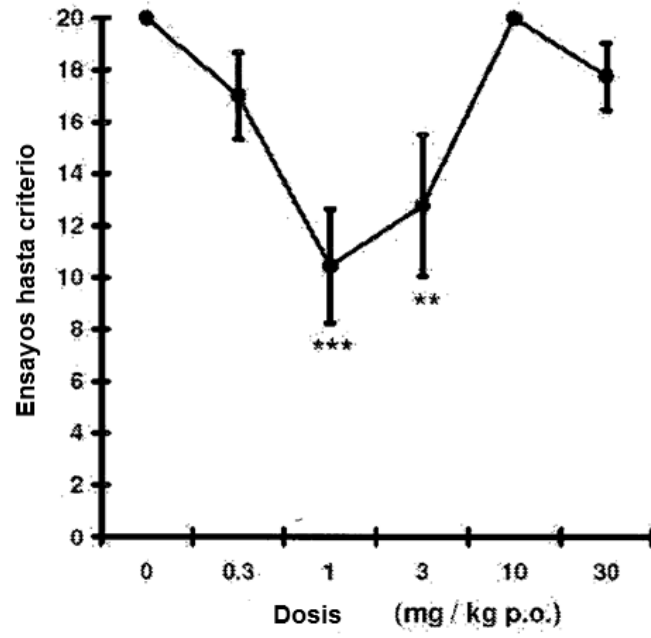


FIGURA 6

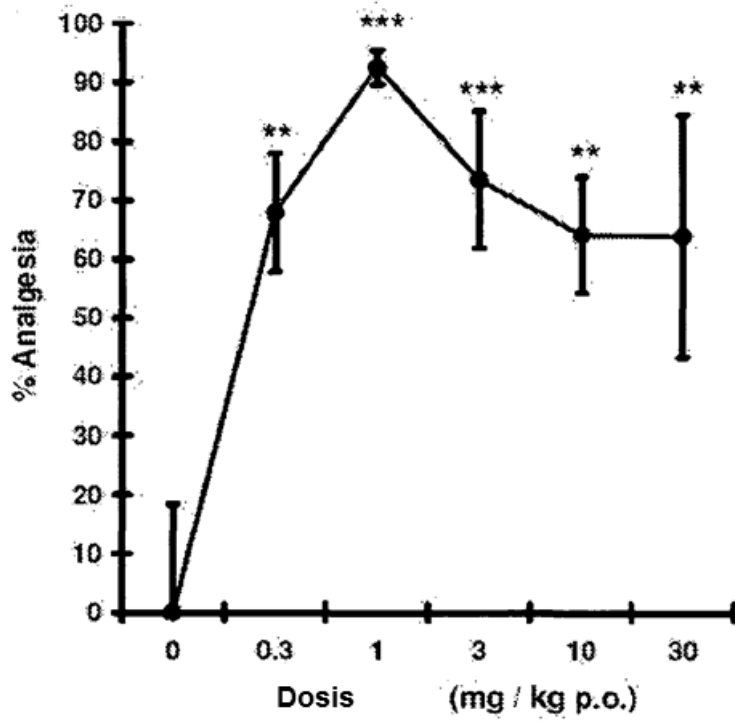


FIGURA 7

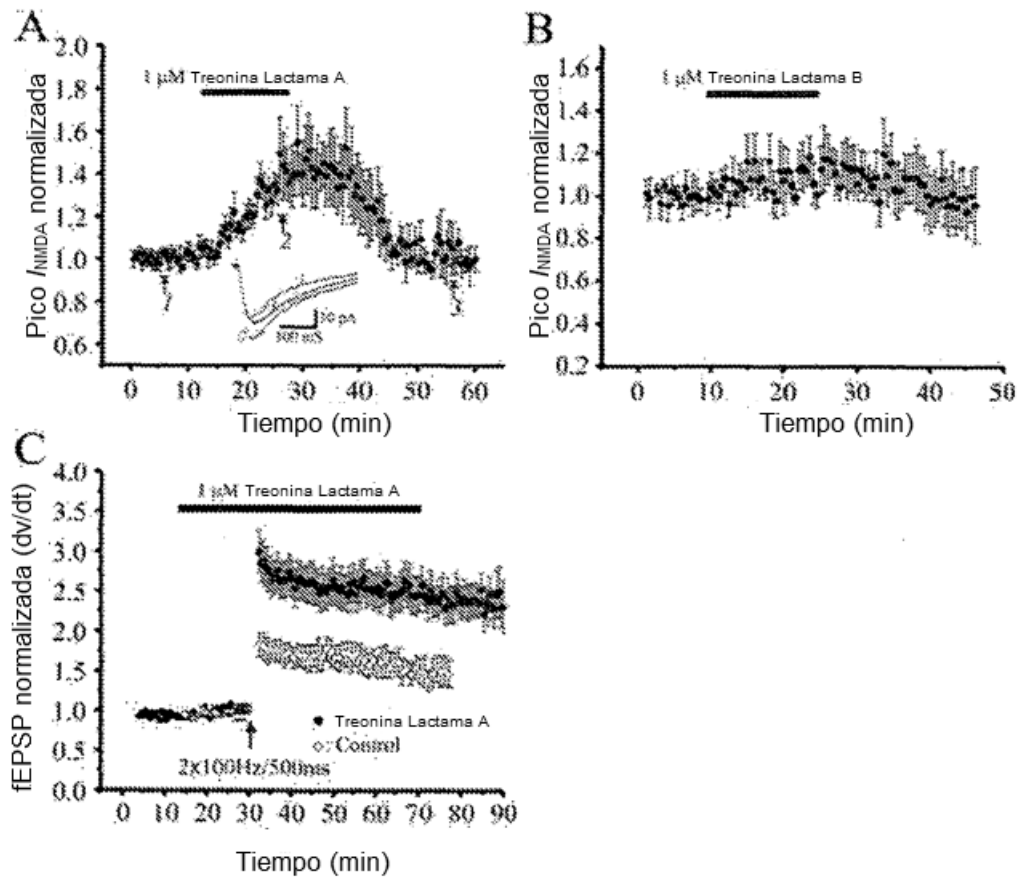


FIGURA 8

