

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 643 615**

51 Int. Cl.:

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.09.2005** **E 10178640 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.07.2017** **EP 2301625**

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

30 Prioridad:

30.09.2004 US 614705 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.11.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

BONHAUS, DOUGLAS WILLIAM y
MARTIN, RENEE SHARON

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 643 615 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).

Composiciones y métodos para el tratamiento de trastornos cognitivos

Descripción

- 5 **[0001]** La invención reivindicada se refiere en general a los campos de la medicina y la química medicinal. Más particularmente, la invención se refiere al uso de antagonistas de los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT₆ para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos cognitivos y composiciones por lo tanto.
- 10 **[0002]** Los trastornos cerebrales cognitivos y/o degenerativos se caracterizan clínicamente por la pérdida progresiva de memoria, cognición, razonamiento, juicio y estabilidad emocional que conduce gradualmente a un deterioro mental profundo y finalmente la muerte. En un ejemplo de tales trastornos, la enfermedad de Alzheimer (EA) es una causa común de fracaso mental progresivo (demencia) en seres humanos de edad y se cree que representa la
- 15 cuarta causa médica más común de muerte en los Estados Unidos. En particular, la AD se asocia con la degeneración de las neuronas colinérgicas en el prosencéfalo basal que juegan un papel fundamental en las funciones cognitivas, incluida la memoria (Becker et al., Drug Development Research, 1988, 12, 163-195). Se han observado trastornos cerebrales cognitivos y degenerativos en diversas razas y grupos étnicos en todo el mundo y presentan un importante problema de salud pública. Actualmente se estima que estas enfermedades afectan a entre dos y tres millones de individuos en los Estados Unidos solamente. Estas enfermedades son incurables con los medicamentos actualmente utilizados y se aumentarán en todo el mundo a medida que aumenta la vida humana.
- 20 **[0003]** Los receptores de serotonina se han dividido en un número de familias y subfamilias (5-HT₁ a 5-HT₇) y aproximadamente 14 poblaciones se han clonado. Una de las poblaciones más nuevas identificadas es el subtipo 5-HT₆. Se ha observado que varios agentes psicotrópicos tricíclicos (neurolépticos, antidepresivos y agentes neurolépticos atípicos) se unen al receptor 5-HT₆ con afinidades nanomolares (Roth y col., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1994, 268, 1403-1410). Un receptor 5-HT₆ de rata se clonó primero en 1993 y, más recientemente, el mismo grupo describió la clonación de un receptor 5-HT₆ humano. Los receptores 5-HT₆ son miembros de la superfamilia de la proteína G, están acoplados positivamente a un sistema de segundo mensajero de la ciclase de adenilato y se encuentran principalmente en el sistema nervioso central. La serotonina unida al subgrupo de receptor 5-HT₆ activa la enzima de ciclase de adenilato, con niveles concomitantes incrementados de AMPc intracelular. Aunque la función fisiológica exacta y la importancia clínica del subgrupo de receptores 5-HT₆ no es conocida, como se ha indicado anteriormente, muchos agentes antipsicóticos se unen a estos receptores con alta afinidad. Además, las ratas que no expresan los receptores 5-HT₆ se comportan de una manera que parece implicar un aumento de la función colinérgica.
- 25 **[0004]** El subtipo de receptor 5-HT_{2A} se expresó ampliamente pero discretamente en el cerebro humano, incluyendo muchas regiones corticales, límbicas y del cerebro anterior. Este subtipo de receptor está altamente expresado en el músculo liso de los vasos sanguíneos (por ejemplo, aorta y arteria femoral) donde se sabe que 5-HT media la contracción. También se expresa en plaquetas maduras donde media, en parte, la agregación plaquetaria, una de las etapas iniciales en el proceso de trombosis vascular. Estudios recientes han demostrado que el antagonismo del receptor 5-HT_{2A} es un mecanismo molecular alternativo para fármacos con eficacia antipsicótica, posiblemente a través del antagonismo de la transducción de señal aumentada o exagerada a través de sistemas serotoninérgicos. Los antagonistas de 5-HT_{2A} son por lo tanto candidatos para tratar la psicosis sin efectos secundarios extrapiramidales. Sin embargo, la implicación del receptor 5-HT_{2A} en las funciones cognitivas no se entiende completamente y se considera controvertida, con estudios que muestran la estimulación del receptor 5-HT_{2A} para potenciar o deteriorar la cognición (Williams et al., J. Neurosci, 2002, 22, 2843 - 2854, Harvey, Learning, Mem., 2003, 10, 355 - 362, Umbricht et al., Neuropsychopharmacology, 2003, 28, 170 - 181).
- 30 **[0005]** Los fármacos antipsicóticos atípicos tales como clozapina o olanzapina, que son antagonistas no selectivos de los receptores 5-HT₆ y 5-HT_{2A}, se han implicado en la mejora de la función cognitiva, pero también pueden mostrar efectos adversos tales como delirio y confusión (Mori et al., Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry, 2004, 28, 659-665, Kennedy et al., Int. J. Geriatr. Psychology, 2001, 16, S33-S61). Sin embargo, estos fármacos han sido ensayados sólo en pacientes psicóticos y no se entiende su eficacia para mejorar la cognición en pacientes no psicóticos.
- 35 **[0006]** Ahora se ha encontrado que la administración de una composición que comprende un antagonista selectivo del receptor 5-HT₆ y un antagonista selectivo del receptor 5-HT_{2A} es más eficaz en el tratamiento de trastornos cognitivos que la administración de una composición que comprende o bien antagonista solo o un antagonista no selectivo. La administración de un primer compuesto antagonista del receptor 5-HT₆ selectivo y un segundo compuesto antagonista 5-HT_{2A} selectivo o un compuesto único que es un compuesto antagonista del receptor 5-HT₆/5-HT_{2A} selectivo combinado requiere dosis más bajas para conseguir una respuesta similar o similar eficacia mejorada en comparación con la administración de cualquier compuesto antagonista solo, y por lo tanto puede ofrecer beneficios adicionales tales como riesgos reducidos de efectos adversos, desarrollo de tolerancia, responsabilidad por abuso y falta de eficacia.
- 40 **[0007]** La presente invención se refiere por tanto al uso de un antagonista selectivo de 5-HT₆/5-HT_{2A} combinado de fórmula V para la preparación de un medicamento para tratar un estado de enfermedad asociado a un trastorno

cognitivo, y que comprende una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de una composición capaz de antagonizar selectivamente el receptor 5-HT₆ y el receptor 5-HT_{2A}. Por lo tanto, un aspecto de la presente invención es el uso de un antagonista selectivo del receptor 5-HT₆/5-HT_{2A} selectivo de fórmula V para la preparación de un medicamento para tratar un estado patológico asociado con un trastorno cognitivo.

[0008] En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica para tratar un estado de enfermedad asociado con un trastorno cognitivo que comprende una cantidad eficaz de una composición que comprende un antagonista del receptor selectivo 5-HT₆/5-HT_{2A} combinado de fórmula V, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

FIG. 1 muestra el efecto del Compuesto 18 (A) o del Compuesto 3 (B) sobre el comportamiento de discriminación en una tarea de reconocimiento de objetos investigada en ratas macho de 5 meses de edad, cuyo funcionamiento en esta tarea fue interrumpido por la administración de escopolamina.

FIG. 2 muestra el efecto del antagonista selectivo 5-HT_{2A} coadministrado (MDL-100907) y del antagonista 5-HT₆ selectivo (Compuesto 32) sobre el comportamiento de discriminación en una tarea de reconocimiento de objetos investigada en ratas macho de 5 meses cuyo comportamiento en esta tarea fue perturbado por la administración de escopolamina.

FIG. 3 muestra la potenciación a largo plazo (LTP) de la señalización sináptica en rodajas de hipocampo de cerebro de rata (región CA1). (A) Aumento de la potenciación a largo plazo por MDL100907, pero no por el Compuesto 32, que se muestra como un aumento en la pendiente de los potenciales postsinápticos excitadores de campo (fEPSP) con respecto a la línea de base pretetánica. (B) Aumento promedio en fEPSP sobre la línea de base pretetánica en cortes de hipocampo tratados con MDL100907, SR46349, Compuestos de Olanzapina 3, 18 y 32.

[0009] El término "antagonista selectivo del receptor 5-HT₆" se refiere a un compuesto que se une y antagoniza el receptor 5-HT₆, actuando ya sea como un antagonista neutro o un agonista inverso, y que no se une sustancialmente a y antagoniza otro 5-HT, y no se une y se antagoniza de forma sustancial a ningún subtipo de receptor de dopamina, subtipos de receptores de histamina o subtipos de receptores muscarínicos. La falta de "antagonismo sustancial", tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a compuestos que se unen a receptores fuera del objetivo con un pKi de aproximadamente 7 o menos. "Receptores fuera de objetivo", tal como se utiliza aquí, se refiere a receptores de dopamina (incluyendo los diversos subtipos), receptores de histamina (incluyendo los diversos subtipos), receptores muscarínicos (incluyendo los diversos subtipos), receptores 5-HT distintos de 5-HT₆ y receptores 5-HT_{2A}, y similares.

[0010] El término "receptor diana" se refiere a los receptores 5-HT₆ y 5-HT_{2A}, solos o en combinación.

[0011] El término "antagonista selectivo del receptor 5-HT_{2A}" se refiere a un compuesto que se une y antagoniza el 5-HT_{2A}, que actúa como un antagonista neutro o un agonista inverso, y que no se une y se antagoniza de forma sustancial con otros subtipos de receptores 5-HT, y no se une y se antagoniza de forma antagonista con cualquier otro receptor fuera de objetivo.

[0012] El término "antagonista selectivo del receptor/5-HT_{2A} 5-HT₆ combinado" se refiere a un compuesto que se une a y antagoniza los receptores 5-HT₆ y 5-HT_{2A}, actuando ya sea como un antagonista neutro o un agonista inverso, y que no se une de manera sustancial a ningún receptor fuera de diana y antagoniza dicho receptor.

[0013] Preferiblemente, un 5-HT₆ "selectivo" y/o antagonista del receptor 5-HT_{2A} exhibirán una afinidad (pKi) para el receptor diana (5-HT₆ y/o 5-HT_{2A}) con un valor de mayor que o igual a aproximadamente 8, que es al menos 30 veces mayor que su pKi para el receptor D2 de dopamina, el receptor H1 de histamina y los receptores muscarínicos M1 y M2, cuando se mide de acuerdo con los ensayos proporcionados a continuación. Un antagonista de receptor 5-HT₆ y/o 5-HT_{2A} "selectivo" también puede presentar una selectividad adicional de al menos 30 veces mayor sobre el receptor 5-HT_{2C}. Los ensayos que pueden usarse para determinar la afinidad y selectividad de un antagonista del receptor 5-HT₆ y/o un antagonista del receptor 5-HT_{2A} son bien conocidos en la técnica y también se proporcionan en los Ejemplos a continuación.

[0014] Los términos "cantidad eficaz" y "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad suficiente del agente para proporcionar el resultado biológico deseado. Ese resultado puede ser prevención, reducción y/o alivio de los signos, síntomas o causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico que tenga o esté en riesgo de tener tales signos, síntomas o enfermedad. Una cantidad "eficaz" apropiada en cualquier caso individual puede ser determinada por un experto en la técnica usando experimentación rutinaria.

[0015] El término "tratar" o "tratamiento" de un estado de enfermedad incluye: 1) prevenir el estado de enfermedad, es decir hacer que los síntomas clínicos del estado de enfermedad no se desarrollen en un sujeto que puede estar expuesto o predispuesto al estado de enfermedad, pero todavía no experimenta ni exhibe síntomas del estado de la enfermedad; 2) inhibir el estado de la enfermedad, es decir, detener el desarrollo del estado de enfermedad o sus

síntomas clínicos; 3) o aliviar el estado patológico, es decir, provocar una regresión temporal o permanente del estado patológico o sus síntomas clínicos. El término "estado de enfermedad" se refiere a cualquier enfermedad, estado patológico, síntoma, trastorno o indicación.

[0016] El término "sujeto" se refiere a mamíferos y no mamíferos que expresan receptores 5-HT o ortólogos de receptores 5-HT. Ejemplos de mamíferos incluyen, pero no se limitan a, ningún miembro de la clase de Mammalia: humanos, primates no humanos tales como chimpancés y otros simios y especies de mono; animales de granja tales como ganado vacuno, caballos, ovejas, cabras, cerdos; animales domésticos tales como conejos, perros y gatos; animales de laboratorio incluyendo roedores, tales como ratas, ratones y cobayas, y similares. Ejemplos de no mamíferos incluyen, pero no se limitan a, aves, peces y similares. El término no indica una edad o género en particular.

[0017] Los términos "trastorno cognitivo" y "déficits cognitivos" indican perturbaciones en el rendimiento, incluyendo uno o más de los siguientes signos:

- 1) déficits de memoria (incapacidad de aprender nueva información o recordar información previamente aprendida,
- 2) una (o más) de las siguientes perturbaciones:

- a) afasia (alteración del lenguaje)
- b) apraxia (deterioro de la capacidad para realizar actividades motrices a pesar de la función motora intacta)
- c) agnosia (falta de reconocimiento o identificación de objetos a pesar de la función sensorial del tacto)
- d) perturbación en el funcionamiento ejecutivo (planificación, organización, secuenciación, abstracción);

3) trastornos de la memoria que causan un deterioro significativo en el funcionamiento social o ocupacional, y que representan una disminución significativa de un nivel previo de funcionamiento; y

4) deterioro en el funcionamiento cognitivo, como lo demuestran las pruebas neuropsicológicas o la evaluación clínica cuantificada, acompañada de evidencia objetiva de una condición médica sistémica general o disfunción del sistema nervioso central. Los trastornos cognitivos pueden incluir la enfermedad de Alzheimer, problemas de aprendizaje causados por trastornos degenerativos, discapacidades de aprendizaje causadas por trastornos no degenerativos, memoria o disfunción cognitiva tales como deterioro cognitivo leve, deterioro cognitivo relacionado con la edad, senilidad cerebral, demencia vascular, demencia, amnesia inducida por choque eléctrico, deterioro de la memoria asociado con depresión o ansiedad, defectos cognitivos en la enfermedad de Parkinson, síndrome de Down, accidente cerebrovascular, lesión cerebral traumática, enfermedad de Huntington y trastorno de déficit de atención.

[0018] Los términos "farmacéuticamente aceptable" y "farmacológicamente aceptable" se refieren a un material que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que es generalmente compatible con los otros componentes de la composición, no perjudicial para el receptor, y ni biológicamente ni de otro modo indeseable, y es aceptable para uso veterinario así como para uso farmacéutico humano. Un "excipiente farmacéuticamente aceptable" tal como se utiliza en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones incluye tanto uno como más de uno de tales excipientes.

[0019] "Alquilo" significa monovalente, lineal o resto hidrocarburo saturado ramificado, que consiste únicamente de átomos de carbono e hidrógeno, que tiene de uno a doce átomos de carbono. "Alquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo o un resto de uno a seis átomos de carbono, es decir, C₁-C₆ alquilo. Ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, n-hexilo, octilo, dodecilo y similares.

[0020] "Alquileno" significa un radical de uno a seis átomos de carbono o un radical de tres a seis átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, 2,2-dimetiletileno, propileno, 2-metilpropileno hidrocarburo divalente saturado ramificado lineal de hidrocarburo saturado divalente, butileno, pentileno y similares.

[0021] "Alquenileno" significa un radical de dos a seis átomos de carbono o un radical de tres a seis átomos de carbono de hidrocarburo divalente saturado ramificado de hidrocarburo divalente lineal insaturado, por ejemplo, etenileno (-CH = CH-), 2,2-dimetiletetenileno, propenileno, 2-metilpropenileno, butenileno, pentenileno, y similares.

[0022] "Alcoxi" significa un resto de la fórmula -OR, en donde R es un resto alquilo ya definido antes. Ejemplos de restos alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, isopropoxi y similares.

[0023] "Alcoxialquilo" significa un resto de la fórmula R^aR^b- en el que R^a es alcoxi como se define aquí y R^b es alquileno tal como se define en el presente documento. Ejemplos de restos alcoxialquilo incluyen metoxietilo, etoxietilo, 2,3-dimetoxipropilo y similares.

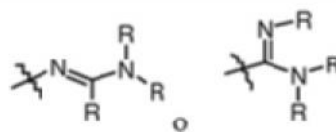
[0024] "Alquilcarbonilo" significa un resto de la fórmula -R'-R", donde R' es oxo y R" es alquilo como se define aquí.

[0025] "Alquilsulfonilo" significa un resto de la fórmula $-R'-R''$, donde R' es $-SO_2-$ y R'' es alquilo tal como se define en este documento.

[0026] "Alquilsulfonilalquilo" significa un resto de la fórmula $R^a-SO_2-R^b$, donde R^a es alquilo y R^b es alquileo, tal como se define aquí. Ejemplos de grupos de alquilsulfonilalquilo incluyen, a modo de ejemplo, 3-metanosulfonilpropilo, 2-metanosulfonietilo, 2-metanosulfonilpropio y similares.

[0027] "Aminoalquilo" significa un grupo $-R-R'$ en el que R' es amino y R es alquileo tal como se define en el presente documento. "Aminoalquilo" incluye aminometilo, aminoetilo, 1-aminopropilo, 2-aminopropilo y similares. El resto amino de "aminoalquilo" puede estar sustituido una o dos veces con alquilo para proporcionar "alquilaminoalquilo" y "dialquilaminoalquilo", respectivamente.

[0028] "Amidinilo" significa un grupo de la fórmula:



en donde cada R es independientemente hidrógeno o alquilo como se define aquí.

[0029] "Amidinilalquilo" significa un grupo $-R-R'$ en el que R' es amidinilo como se define aquí y R es alquileo.

[0030] "Amido" significa un grupo $-C(O)-NRR'$ en el que R y R' son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo.

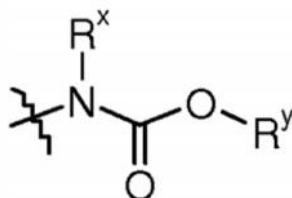
[0031] "Ariilo" significa un resto de hidrocarburo aromático cíclico monovalente que consiste en un anillo aromático mono-, bi- o tricíclico. El grupo ariilo puede estar opcionalmente sustituido como se define aquí. Ejemplos de restos ariilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, fenantrilo, fluorenilo, indenilo, pentalenilo, azulenilo, oxidifenilo, bifenilo, metilenodifenilo, aminodifenilo, defenilsulfonilo, defenilisoprolidenilo, benzodioxanilo, benzofuranilo, benzodioxililo, benzopiranilo, benzoxazinilo, benzoxazinonilo, benzopiperadinilo, benzopiperazinilo, benzopirrolidinilo, benzomorfolinilo, metilendioxifenilo, etilendioxifenilo y similares, incluyendo sus derivados parcialmente hidrogenados.

[0032] "Arieno" significa un radical ariilo divalente en donde el ariilo es como se define en el presente documento. Arieno incluye, por ejemplo, orto-, meta- y para-fenileno (1,2-fenileno, 1,3-fenileno y 1,4-fenileno, respectivamente), que puede estar opcionalmente sustituido como se define aquí.

[0033] "Ariilalquilo" y "aralquilo", que pueden utilizarse indistintamente, significan un radical

$-R^a R^b$ en la que R^a es un grupo alquileo y R^b es un grupo ariilo como se define aquí; por ejemplo, bencilo, feniletilo, 3-(3-clorofenilo)-2-metilpentilo, y similares son ejemplos de ariilalquilo.

[0034] "Carbamilo" significa un grupo de la fórmula:



en el que R^x y R^y es cada uno independientemente hidrógeno o alquilo.

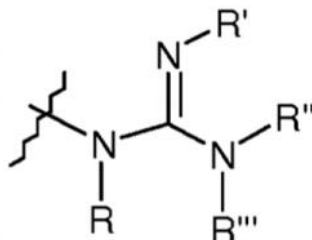
[0035] "Cianoalquilo" significa un resto de la fórmula $-R'-R''$, donde R' es alquileo como se define aquí y R'' es ciano o nitrilo.

[0036] "Cicloalquilo" significa un resto carbocíclico saturado monovalente que consiste en anillos mono- o bicíclicos. Cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, en donde cada sustituyente es independientemente hidroxilo, alquilo, alcoxi, halo, haloalquilo, amino, monoalquilamino o dialquilamino, a menos que se indique otra cosa específicamente. Ejemplos de restos de cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo,

ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares, incluyendo sus derivados parcialmente insaturados.

[0037] "Cicloalquilalquilo" significa un resto de la fórmula $-R'-R''$, en la que R' es alquileo y R'' es cicloalquilo como se define aquí.

[0038] "Guanidinilo", tal como se utiliza en la presente memoria, significa un grupo de la fórmula:



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

[0039] "Heteroalquilo" significa un radical alquilo como se define aquí en donde uno, dos o tres átomos de hidrógeno han sido reemplazados con un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en $-OR^a$, $-NR^bR^c$, y $-S(O)_nR^d$ (donde n es un número entero de 0 a 2), con el entendimiento de que el punto de unión del radical heteroalquilo es a través de un átomo de carbono, en el que R^a es hidrógeno, acilo, alquilo, cicloalquilo, o cicloalquilalquilo; R^b y R^c son independientemente uno del otro hidrógeno, acilo, alquilo, cicloalquilo, o cicloalquilalquilo; y cuando n es 0, R^d es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, o cicloalquilalquilo, y cuando n es 1 o 2, R^d es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, amino, acilamino, monoalquilamino, o dialquilamino. Ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación, 2-hidroxi-etilo, 3-hidroxi-propilo, 2-hidroxi-1-hidroxi-metilo-etilo, 2,3-dihidroxi-propilo, 1-hidroxi-metilo-etilo, 3-hidroxi-butilo, 2,3-dihidroxi-butilo, 2-hidroxi-1-metil-propilo, 2-aminometilo, 3-aminopropilo, 2-metilsulfonietilo, aminosulfonilmetilo, aminosulfonietilo, aminosulfonilpropilo, metilaminosulfonilmetilo, metilaminosulfonietilo, metilaminosulfonilpropilo y similares.

[0040] "Hidroxi-alquilo" significa un resto de la fórmula $HO-R^e$ en la que R^e es alquileo tal como se define en el presente documento. Ejemplos de restos de hidroxi-alquilo incluyen hidroxietilo, hidroxipropilo, 2,3-dihidroxipropilo y similares.

[0041] "Heteroarilo" significa un radical monocíclico o bicíclico de 5 a 12 átomos en el anillo que tiene al menos un anillo aromático que contiene uno, dos, o tres heteroátomos en el anillo seleccionados de N, O, o S, siendo los restantes átomos del anillo C, con el entendimiento de que el punto de unión del radical heteroarilo estará en un anillo aromático. El anillo heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido como se define aquí. Ejemplos de restos heteroarilo incluyen, pero sin limitación, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazinilo, tienilo, benzotienilo, tiofenilo, furanilo, piranilo, piridilo, pirrolilo, pirazolilo, pirimidilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzopiranilo, indolilo, isoindolilo, triazolilo, triazinilo, quinoxalinilo, purinilo, quinazolinilo, quinolizínilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, azepinilo, benzotiazolilo, diazepinilo, acridinilo y similares, incluyendo sus derivados parcialmente hidrogenados.

[0042] "Heteroarileno" significa un radical heteroarilo divalente donde el heteroarilo es como se define en el presente documento. El "heteroarileno" puede estar opcionalmente sustituido como se define aquí. "Heteroarileno" incluye, por ejemplo, indolileno, pirimidinileno y similares.

[0043] Los términos "halo" y "halógeno", que pueden utilizarse indistintamente, se refieren a un sustituyente fluoro, cloro, bromo, o yodo.

[0044] "Haloalquilo" significa alquilo como se define en el presente documento en el que uno o más hidrógeno ha sido reemplazado con halógeno igual o diferente. Haloalquilos ejemplares incluyen $-CH_2Cl$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CCl_3$, perfluoroalquilo (por ejemplo, $-CF_3$), y similares.

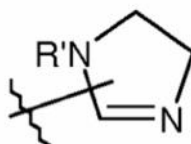
[0045] "Haloalcoxi" significa un resto de la fórmula $-OR$, en donde R es un resto haloalquilo ya definido antes. Ejemplos de restos alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, isopropoxi y similares.

[0046] "Heterocicloamino" significa un anillo saturado en el que al menos un átomo del anillo es N, NH o N-alquilo y los átomos del anillo restantes forman un grupo alquileo.

[0047] "Heterocíclico" significa un resto saturado monovalente, que consta de uno a tres anillos, que incorpora uno, dos, o tres o cuatro heteroátomos (elegidos entre nitrógeno, oxígeno o azufre). El anillo heterocíclico puede estar

opcionalmente sustituido como se define aquí. Ejemplos de restos heterocíclico incluyen, pero no se limitan a, piperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azepinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, quinuclidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, tiadiazolidinilo, benzotiazolidinilo, benzoazolidinilo, dihidrofurilo, tetrahydrofurilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, tiamorfolinilsulfona, dihidroquinolinilo, dihidrisacinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahidrisoquinolinilo y similares.

[0048] "Imidazolinilo" tal como se utiliza en este documento significa un grupo de la fórmula:

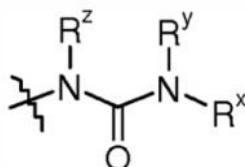


en donde R' es hidrógeno o alquilo. Los grupos imidazolinilo pueden estar opcionalmente sustituidos como se define aquí.

[0049] "Imidazolinilalquilo" significa un grupo -R-R' en el que R' es imidazolinilo como se define en la presente memoria y R es alquilenilo.

[0050] "Imidazolinilaminoalquilo" significa un grupo -R-R'-R'' en el que R'' es imidazolinilo como se define aquí, R' es amino, y R es alquilenilo. El resto amino de "imidazolinilaminoalquilo" puede estar opcionalmente sustituido con alquilo.

[0051] "Urea" significa un grupo de la fórmula:



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

[0052] "Urealquilo" significa un grupo R-R' en el que R' es urea y R es alquilenilo.

[0053] "Opcionalmente sustituido", cuando se utiliza en asociación con "arilo", "arileno", "fenilo", "fenileno", "heteroarilo", heteroarileno o heterocíclico, significa un arilo, arileno, fenilo, fenileno, heteroarilo, heteroarileno o heterocíclico que está opcionalmente sustituido independientemente con uno a cuatro sustituyentes, preferiblemente uno o dos sustituyentes seleccionados entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, hidroxialquilo, halo, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi, amino, acilamino, monoalquilamino, dialquilamino, haloalquilo, haloalcoxi, heteroalquilo, -COR (donde R es hidrógeno, alquilo, fenilo o fenilalquilo), -(CR'R'')_n-COOR (donde n es un número entero de 0 a 5, R' y R'' son independientemente hidrógeno o alquilo, y R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo o fenilalquilo), o -(CR'R'')_n-CONR^aR^b (donde n es un número entero de 0 a 5, R' y R'' son independientemente hidrógeno o alquilo, y R^a y R^b son, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo o fenilalquilo).

[0054] "Grupo saliente" significa el grupo con el significado convencionalmente asociado con éste en química orgánica sintética, es decir, un átomo o grupo desplazable en condiciones de reacción de sustitución. Ejemplos de grupos salientes incluyen halógeno, alcano o arilenosulfonilo, tal como metanosulfonilo, etanosulfonilo, tiometilo, bencenosulfonilo, tosilo, y tienilo, dihalofosfinoilo, bencilo opcionalmente sustituido, isopropilo, acilo, y similares.

[0055] "Solvatos" significa formas de adición de disolvente que contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de disolvente. Algunos compuestos tienen una tendencia a atrapar una relación molar fija de moléculas de disolvente en el estado sólido cristalino, formando así un solvato. Si el disolvente es agua, el solvato formado es un hidrato, cuando el disolvente es alcohol, el solvato formado es un alcoholato. Los hidratos se forman por la combinación de una o más moléculas de agua con una de las sustancias en las que el agua retiene su estado molecular como H₂O, siendo tal combinación capaz de formar uno o más hidratos.

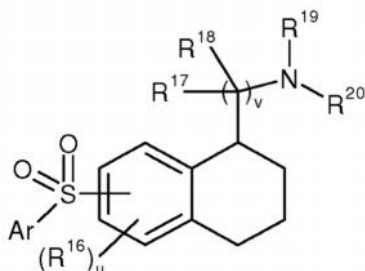
[0056] la presente invención se refiere al uso de un antagonista selectivo del receptor 5-HT6 y un antagonista selectivo del receptor 5-HT2A para la preparación de un medicamento para tratar un estado de enfermedad asociado a un trastorno cognitivo y una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de una composición que comprende un antagonista selectivo del receptor 5-HT6 y un antagonista selectivo del receptor 5-HT2A. La composición que comprende un antagonista selectivo del receptor 5-HT6 y un antagonista selectivo del receptor 5-HT2A puede comprender un único compuesto que es un antagonista selectivo del receptor 5-HT6/5-HT2A combinado o un primer compuesto antagonista selectivo del receptor 5-HT6 y un segundo compuesto antagonista del receptor 5-HT2A selectivo.

[0057] Un aspecto de la invención es un uso de un compuesto o una combinación de compuestos que antagoniza selectivamente el receptor 5-HT6 y el receptor 5-HT2A para la preparación de un medicamento para tratar un estado de enfermedad asociado a un trastorno cognitivo, estando destinado dicho medicamento a ser administrado a un sujeto que lo necesite y dicho medicamento antagoniza selectivamente el receptor 5-HT6 y el receptor 5-HT2A sin antagonizar sustancialmente los receptores fuera del objetivo. En un subgénero de la invención, la composición farmacéutica comprende un único compuesto que es un antagonista selectivo del receptor 5-HT6/2A selectivo. En otro subgénero de la invención, la composición farmacéutica comprende un compuesto antagonista selectivo del receptor 5-HT6 y un compuesto antagonista 5-HT2A selectivo.

[0058] Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que inhibe selectivamente el receptor 5-HT6 y el receptor 5-HT2A sin antagonizar sustancialmente los receptores fuera de diana. En un subgénero de la invención, la composición farmacéutica comprende un único compuesto que es un antagonista selectivo del receptor 5-HT6/2A selectivo. En otro subgénero de la invención, la composición farmacéutica comprende un compuesto antagonista selectivo del receptor 5-HT6 y un compuesto antagonista 5-HT2A selectivo.

[0059] Los compuestos de la presente invención han mostrado efectos potenciadores de la cognición en un modelo animal de la disfunción cognitiva como se describe en detalle en el Ejemplo 4 a continuación. Tanto la administración de antagonistas selectivos del receptor 5-HT6/2A selectivo como la coadministración de un antagonista selectivo del receptor 5-HT6 junto con un antagonista selectivo del receptor 5-HT2A han demostrado efectos de mejora de la memoria que son estadísticamente significativos. Estos resultados contrastan con los efectos en modelos de cognición animal de compuestos antagonistas de receptores 5-HT6 y/o 5-HT2A no selectivos, tales como olanzapina y clozapina, tal como se describe en la bibliografía pública. Varios estudios han demostrado que el tratamiento con olanzapina o clazopina tiene como resultado un deterioro o ningún efecto sobre la memoria (Addy y Levin, 2002, Neuropsychopharmacology, 27, 534-541, Skarsfeldt, 1996, Psychopharmacology, 124, 126-133, Rosengarten y Quartermain, 2002, Pharmacol., Behav., 2002, 72, 575-579, Rosengarten y Quartermain, 2002, Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry, 26, 1047 - 1054, Terry et al., 2002, Psychopharmacology, 164, 360-368). Un estudio mostró una mejora en la función cognitiva de la olanzapina, pero sólo después de un lapso de tiempo de 14 días (Nowakowska et al., 1999, Pol. J. Pharmacol., 51, 295-300), mientras que otro estudio demostró mejora de la memoria con olanzapina y ningún efecto por clozapina (Wolff y Leander, 2003, Psychopharmacology, 168, 410-416).

[0060] Compuestos conocidos por ser antagonistas selectivos combinados tanto para receptores 5-HT6 como 5-HT2A se describen en las solicitudes de patente de Estados Unidos USSN 60/424.946 presentada el 8 de noviembre de 2002 y USSN 10/702.302 presentada el 6 de noviembre, 2003 de Maag et al., titulada "Substituted Benzoxazinones and Uses Thereof"; USSN 60/537.080 presentada el 16 de enero de 2004 y USSN 11/035.506 presentada el 14 de enero de 2005 por Zhao et al., titulada "Quinazolinone and Benzoxazinone Derivatives and Uses Thereof"; USSN 60/528.378 presentada el 9 de diciembre de 2003 y USSN 11/008.310 presentada el 9 de diciembre de 2004 por Berger et al., titulada "Benzoxazine Derivatives and Uses Thereof"; USSN 60/568.314 presentada el 5 de mayo de 2004 y USSN 11/121.873 presentada el 4 de mayo de 2005 por Berger et al., titulada "Arylsulfonyl Benzodioxanes, Benzoxazines and Benzothiazines as 5-HT6 Antagonists"; USSN 60/638.030 archivado el 21 de diciembre de 2004 por Greenhouse et al., titulada "Tetralin and Indane Derivatives and Uses Thereof"; USSN 60/630.608 presentada el 24 de noviembre de 2004 por Sethofer et al., titulada, "Benzoxazine and Quinoxaline Derivatives and Uses of These"; y USSN 60/xxx, xxx presentada el 13 de julio de 2005 por Owens et al., titulada "Benzimidazolone Derivatives and Uses Thereof". Los compuestos descritos son de Fórmula V:



donde

u es de 0 a 3;

v es de 1 a 3;

Ar es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada R^{16} es independientemente halo, alquilo, haloalquilo, ciano, $-\text{SO}_2\text{R}^f$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^g\text{R}^h$, $-\text{SR}^g$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^g$, en la que cada R^f , R^g y R^h es independientemente hidrógeno o alquilo;

R^{17} y R^{18} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo, o R^{17} y R^{18} juntos, pueden formar $=\text{NR}^i$ en la que R^i es hidrógeno o alquilo;

R^{19} y R^{20} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo, o uno de R^{19} y R^{20} es hidrógeno y el otro es un heteroarilo opcionalmente sustituido, o R^{19} y R^{20} junto con el nitrógeno al que están unidos pueden formar un grupo amidinilo, un grupo urea, un grupo guanidinilo, o un anillo de cinco o seis miembros que incluye opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, N y S, o uno de R^{19} y R^{20} y uno de R^{17} y R^{18} junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo de cinco o seis miembros que incluye opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, N y S; y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[0061] Los compuestos preferidos en la presente invención son los compuestos ejemplares de Fórmula V, u es 0, y R^{17} , R^{18} , son todos hidrógeno, por ejemplo los siguientes compuestos:

(50) (7-fenilsulfonilo-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-1-ilmetilo)-(5,5-dimetilo-1,4,5,6-tetrahidro-pirimidina-2-ilo)-amina,

(51) (6-fenilsulfonilo-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-1-ilmetilo)-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilo)-amina,

(52) N-(6-fenilsulfonilo-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-1-ilmetilo) guanidina,

(53) 3-(6-fenilsulfonilo-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-1-ilo) propionamida,

(54) C-(6-fenilsulfonilo-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-1-ilo)-metilamina,

(55) (6-fenilsulfonilo-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-1-ilmetilo)-metilo-amina,

(56) N-(6-fenilsulfonilo-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-1-ilmetilo)-acetamidina,

(57) 2-[6-(2-fluoro-fenilsulfonilo)-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-1-ilo]-etilamina,

o sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[0062] Los compuestos conocidos por ser compuestos antagonistas selectivos del receptor 5-HT₆ incluyen derivados de indol del tipo descrito en US2003/0073700, derivados de benzoxazina de tipo descrito en US2003/0232825 y en el documento USSN 60/528.378, 4-piperazinilindoles del tipo descrito en el documento US2003/0045527, 4-piperazinilo indoles de bencenosulfonilo del tipo descrito en el documento US2004/0087593, indoles 1-sulfonilo-4-aminoalcoxi del tipo descrito en US2003/0229069, y 2-7 indoles sustituidos del tipo descrito en US2004/0063724.

[0063] Otros compuestos conocidos por ser compuestos antagonistas del receptor 5-HT₆ selectivos incluyen 4-amino-N-(2,6-bis-metilamino-pirimidina-4-ilo)bencenosulfonamida y 4-amino-N-(2,6 bis-metilamino-piridina-4-ilo)-bencenosulfonamida descrita en el documento EP 0815861; 5-cloro-N-(4-metoxi-3-piperazina-1-ilo-fenilo)-3-metilo-2-benzotiofenosulfonamida y N-[4-metoxi-3-(4-metilo-1-piperazinilo)-fenilo]-5-cloro-3-metilbenzo-tiofeno-2-ilo sulfonamida descrita en el documento WO 98/27081; N-(2,5-dibromo-3-fluorofenilo)-4-metoxi-3-piperazina-1-ilbencenosulfonamida descrita en el documento WO 99/02502.

[0064] Los compuestos conocidos por ser compuestos antagonistas del receptor 5-HT_{2A} selectivos son, por ejemplo, R- α -(2,3-dimetoxifenilo)-1-[2-(4-fluorofenilo)etilo]-4-piperidinmetanol (MDL-100907), que se describe en el documento WO 91/18602; y (1Z, 2E)-1-(2-fluorofenilo)-3-(4-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona-O-(2-dimetilaminoetilo)oxima, que se describe en el documento EP 0373998.

[0065] Cualquier referencia en este documento al compuesto nombrado específicamente más arriba incluye también las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[0066] La presente invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de la presente invención, o un isómero individual, racémico o mezcla no racémica de isómeros o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos.

[0067] En general, los compuestos de la presente invención se administrarán en una cantidad terapéuticamente eficaz por cualquiera de los modos aceptados de administración para agentes que sirven utilidades similares. Los intervalos de dosificación adecuados son típicamente alrededor de 1-500 mg por día, preferiblemente aproximadamente 1-100 mg al día, y más preferiblemente aproximadamente 1-30 mg al día, dependiendo de numerosos factores tales como la gravedad de la enfermedad a ser tratada, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto utilizado, la ruta y forma de administración, la indicación hacia la que la administración está dirigida, y las preferencias y experiencia del médico practicante involucrado. Un experto en la técnica de tratar tales enfermedades será capaz, sin experimentación indebida y confiando en el conocimiento personal y la revelación de

esta solicitud, para determinar una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la presente invención para una enfermedad dada.

[0068] En general, los compuestos de la presente invención se administrarán como formulaciones farmacéuticas que incluyen aquellas adecuadas para la administración oral (incluyendo bucal y sublingual), rectal, nasal, tópica, pulmonar, vaginal, o parenteral (incluyendo intramuscular, intraarterial, intratecal, subcutánea e intravenosa) o en una forma adecuada para administración por inhalación o insuflación. La manera preferida de administración es generalmente oral, utilizando un régimen de dosificación diaria conveniente que puede ajustarse de acuerdo con el grado de aflicción.

[0069] Un compuesto o compuestos de la presente invención, junto con uno o más adyuvantes convencionales, portadores o diluyentes, pueden ser colocados en forma de composiciones farmacéuticas y dosis unitarias. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación unitaria pueden comprender ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales, y las formas de dosificación unitaria pueden contener cualquier cantidad eficaz adecuada del ingrediente activo acorde con el intervalo de dosificación diaria que se pretende emplear. Las composiciones farmacéuticas pueden emplearse como sólidos, tales como comprimidos o cápsulas rellenas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, o líquidos tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires, o cápsulas rellenas para uso oral; o en la forma de supositorios para administración rectal o vaginal; o en la forma de soluciones inyectables estériles para uso parenteral. Las formulaciones que contienen aproximadamente un (1) miligramo de ingrediente activo o, más ampliamente, aproximadamente 0,01 a aproximadamente cien (100) miligramos, por comprimido, son por consiguiente formas de dosificación unitaria representativas adecuadas.

[0070] Los compuestos de la presente invención se pueden formular en una amplia variedad de formas de dosificación de administración oral. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación pueden comprender un compuesto o compuestos de la presente invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos como el componente activo. Los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, sellos, supositorios, y gránulos dispersables. Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes aromatizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes disgregantes de comprimidos, o un material encapsulante. En polvos, el vehículo generalmente es un sólido finamente dividido que es una mezcla con el componente activo finamente dividido. En los comprimidos, el componente activo generalmente se mezcla con el vehículo que tiene la capacidad de unión necesaria en proporciones adecuadas y compactadas en la forma y tamaño deseados. Los polvos y comprimidos contienen preferiblemente de aproximadamente uno (1) hasta aproximadamente setenta (70) por ciento del compuesto activo. Los vehículos adecuados incluyen, pero no se limitan a carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao, y similares. El término "preparación" pretende incluir la formulación del compuesto activo con material encapsulante como vehículo, proporcionando una cápsula en que el componente activo, con o sin vehículos, está rodeado por un vehículo, que está en asociación con él. De manera similar, se incluyen sellos y pastillas. Los comprimidos, polvos, cápsulas, píldoras, sellos y pastillas pueden ser formas sólidas adecuadas para la administración oral.

[0071] Otras formas adecuadas para la administración oral incluyen preparaciones en forma líquida incluyendo emulsiones, jarabes, elixires, soluciones acuosas, suspensiones acuosas o preparaciones en forma sólida que están destinadas a ser convertidas poco antes del uso a preparaciones en forma líquida. Las emulsiones pueden prepararse en soluciones, por ejemplo, en soluciones acuosas de propilenglicol o pueden contener agentes emulsionantes, por ejemplo, tales como lecitina, monooleato de sorbitán, o acacia. Las soluciones acuosas pueden prepararse disolviendo el componente activo en agua y añadiendo colorantes, sabores, estabilizantes, y agentes espesantes. Las suspensiones acuosas pueden prepararse dispersando el componente activo finamente dividido en agua con material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, y otros agentes de suspensión bien conocidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen soluciones, suspensiones, y emulsiones, y pueden contener, además del componente activo, colorantes, sabores, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes, y similares.

[0072] Los compuestos de la presente invención pueden formularse para administración parenteral (por ejemplo, mediante inyección, por ejemplo inyección de bolo o infusión continua) y pueden presentarse en forma de unidad de dosis en ampollas, jeringas precargadas, infusión de pequeño volumen o en recipientes de múltiples dosis con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones, o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, por ejemplo soluciones en polietilenglicol acuoso. Los ejemplos de portadores oleosos o no acuosos, diluyentes, disolventes o vehículos incluyen propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales (por ejemplo, aceite de oliva), y ésteres orgánicos inyectables (por ejemplo, oleato de etilo) y pueden contener agentes de formulación tales como conservantes, humectantes, emulsionantes o de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo, obtenido por aislamiento aséptico de sólido estéril o por liofilización de la solución para constitución antes del uso con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos.

[0073] Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración tópica a la epidermis como ungüentos, cremas o lociones, o como un parche transdérmico. Los ungüentos y cremas pueden, por ejemplo, formularse con una base acuosa u oleosa con la adición de agentes espesantes adecuados y/o agentes gelificantes. Las lociones pueden formularse con una base acuosa o aceitosa y en general también contienen uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes, agentes espesantes, o agentes colorantes de suspensión. Las formulaciones adecuadas para administración tópica en la boca incluyen pastillas que comprenden agentes activos en una base aromatizada, normalmente sacarosa y acacia o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina o sacarosa y acacia; y enjuagues bucales que comprenden el ingrediente activo en un vehículo líquido adecuado.

[0074] Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración como supositorios. Una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao se funde primero y el componente activo se dispersa homogéneamente, por ejemplo, por agitación. La mezcla homogénea fundida se vierte entonces en moldes de tamaño conveniente, se deja enfriar y solidificar.

[0075] Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración vaginal. Pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizadores que contienen además del ingrediente activo, vehículos tales como se conocen en la técnica como apropiados.

[0076] Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración nasal. Las soluciones o suspensiones se aplican directamente a la cavidad nasal por medios convencionales, por ejemplo, con un cuentagotas, pipeta o pulverización. Las formulaciones se pueden proporcionar en una forma individual o multidosis. En el último caso de un cuentagotas o pipeta, esto puede conseguirse mediante la administración por el paciente un volumen predeterminado apropiado de la solución o suspensión. En el caso de un pulverizador, esto puede conseguirse por ejemplo por medio de una bomba dosificadora de pulverización de atomización.

[0077] Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración en aerosol, particularmente al tracto respiratorio e incluyendo la administración intranasal. El compuesto tendrá generalmente un tamaño de partícula pequeño por ejemplo del orden de cinco (5) micras o menos. Un tamaño tal de partícula puede obtenerse por medios conocidos en la técnica, por ejemplo por micronización. El ingrediente activo se proporciona en un envase presurizado con un propulsor adecuado tal como un clorofluoro-carbono (CFC), por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano o diclorotetrafluoroetano, nitrógeno, óxido nitroso, dióxido de carbono u otro gas adecuado. El aerosol también puede contener convenientemente un tensioactivo tal como lecitina. La dosis de fármaco puede controlarse mediante una válvula dosificadora. Alternativamente, los ingredientes activos pueden proporcionarse en una forma de un polvo seco, por ejemplo una mezcla de polvo del compuesto en una base en polvo adecuada tal como lactosa, almidón, derivados de almidón tales como celulosa de hidroxipropilmetilo y polivinilpirrolidina (PVP). El portador en polvo formará un gel en la cavidad nasal. la composición en polvo puede presentarse en forma de dosis unitaria por ejemplo en cápsulas o cartuchos de, por ejemplo, paquetes, de gelatina o blíster a partir de los cuales el polvo puede administrarse por medio de un inhalador.

[0078] Cuando se desee, las formulaciones pueden prepararse con recubrimientos entéricos adaptados para la administración de liberación sostenida o controlada del ingrediente activo. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden formularse en dispositivos transdérmicos o subcutáneos de liberación de fármacos. Estos sistemas de suministro son ventajosos cuando es necesaria la liberación sostenida del compuesto y cuando el cumplimiento del paciente con un régimen de tratamiento es crucial. Los compuestos de sistemas de administración transdérmica son frecuentemente unidos a un soporte sólido adhesivo a la piel. El compuesto de interés puede también combinarse con un potenciador de la penetración, por ejemplo, Azona (1-dodecilazacicloheptano-2-ona). Sistemas de suministro de liberación sostenida se insertan subcutáneamente en la capa subdérmica mediante cirugía o inyección. Los implantes subdérmicos encapsulan el compuesto en una membrana soluble en lípidos, por ejemplo, caucho de silicona, o un polímero biodegradable, por ejemplo, ácido poliláctico.

[0079] Las preparaciones farmacéuticas están preferiblemente en formas de dosificación unitaria. En tal forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, conteniendo el envase cantidades discretas de preparación, tales como comprimidos envasados, cápsulas, y polvos en viales o ampollas. También, la forma de dosificación unitaria puede ser una cápsula, comprimido, sello o pastilla, o puede ser el número apropiado de cualquiera de éstos en forma envasada.

[0080] Otros portadores farmacéuticos adecuados y sus formulaciones se describen en Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1995, editado por E.W. Martin, Mack Publishing Company, 19ª edición, Easton, Pennsylvania.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

Determinación de la afinidad en los receptores 5-HT6 humanos

[0081] Afinidad de ligando en receptores 5-HT6 se determinó utilizando la unión con competencia [³H]-dietilamida de ácido lisérgico (LSD) en membranas derivadas de HEK-293 que expresan de forma recombinante células humanas 5-HT6. En breve, membranas celulares preparadas por homogeneización de las células HEK293-h5-HT6 se incubaron con 2,2 nM [³H]-LSD y una gama de concentraciones de compuesto de prueba no marcado durante 75 minutos a 37°C. Los datos se analizaron por regresión no lineal a la ecuación logística (1), y la afinidad de ligando se determinó mediante la conversión de valores CI_{50} así obtenidos a K_i usando la ecuación de Cheng-Prusoff (2) (Cheng y Prusoff, 1973). La afinidad de [³H]-LSD determinada a partir de experimentos de unión de saturación separados en estas membranas era 2,2 nM.

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

donde min y max son los niveles de unión desplazable debido a las concentraciones cero y máximas de competidor no marcado, A, respectivamente, CI_{50} es el punto medio de la curva y pendiente de Hill se ve limitada a la unidad (como se ha encontrado no variar significativamente de este valor).

$$\text{Ecuación (2) } CI_{50} = K_i \left(1 + \frac{L^*}{K_D} \right)$$

donde la afinidad de [³H]-LSD, K_D , se determinó previamente mediante experimentos de unión de saturación para ser 2,2 nM, L^* es la concentración de [³H]-LSD utilizado (2,2 nM), y K_i es la afinidad del compuesto no marcado como se deriva de su CI_{50} determinado experimentalmente.

[0082] Todos los compuestos de ensayo y de control se disolvieron en 100% DMSO a 10 mM y se diluyeron como se indica en el tampón de ensayo acuoso. Los valores K_i se presentan en la desviación media y estándar de 3 determinaciones independientes, cada una consistente en el compuesto ensayado en cada concentración por duplicado.

Ejemplo 2Función de determinación de receptores 5-HT 6, 5-HT 2A y 5-HT 2C humanos recombinantes

[0083] El efecto del compuesto de ensayo sobre la función de receptores de 5-HT 6 humano, 5-HT 2A humano y 5-HT 2C humano se determinó por medición de los cambios en el calcio intracelular usando un colorante fluorescente de calcio (Fluo3-AM). Fluorescencia se visualizó de la Fluorescent Light Imaging Plate Reader (FLIPR, Molecular Devices). Los cambios en la fluorescencia debido a compuesto de ensayo, administrado sólo (para la evaluación de la eficacia agonista) o en presencia de 5-HT (para la evaluación de la potencia antagonista) se hicieron en las células HEK293 que expresan de forma estable receptor 5-HT 6 humano recombinante fusionado a $G\alpha_{16}$, o las células CHO-K1 que expresan establemente 5-HT_{2A} humano recombinante o receptores 5-HT_{2C} humanos recombinantes.

[0084] En todos los casos, las células fueron sembradas 12-24 horas antes del experimento en placas negras/claras de 96 pocillos de poli-D-lisina revestidas en medio de cultivo de células DMEM o F12 suplementado con 10% de suero bovino fetal. Los medios de cultivo se eliminaron por 4 x 300 µl intercambios de medios circundantes con solución de sales equilibradas de Hanks que contiene 10 mM HEPES, 2 mM de $CaCl_2$ y 2,5 mM probenecida usando un lavador de placas EL405 de 96 pocillos. Las células se incubaron 1 hora a 37°C con el colorante sensible al calcio, Fluo-3 AM (2,2 µg/ml). Al final de la incubación, tinte extracelular se eliminó lavando en el tampón HEPES descrito anteriormente. El compuesto de ensayo se administró en distintos pocillos sobre un rango de concentraciones (10^{-5} - 10^{-10} M), y la respuesta registrada durante 1,5 minutos como un cambio en los recuentos de fluorescencia. Al final de este intervalo de 5-HT (10 nM para 5-HT₆ o 5-HT_{2A}, o 1 nM para 5-HT_{2C}) se añadió a todos los pocillos. Todos los compuestos de ensayo y de control se disolvieron en 100% DMSO a 10 mM y se diluyeron como se indica en el tampón de ensayo acuoso.

[0085] La potencia antagonista se determinó mediante análisis de regresión no lineal de los datos para la inhibición dependiente de la concentración de respuesta a 5-HT utilizando la ecuación logística (3)

$$\text{Ecuación (3) Recuentos de fluorescencia} = \frac{(\max)[A]}{CI_{50} + [A]}$$

donde max es la respuesta a la 5-HT en ausencia de antagonista, A, CI_{50} es el punto medio de la curva y pendiente de Hill se ve limitada a la unidad. Tenga en cuenta que la fluorescencia de fondo se resta antes de la regresión no lineal.

[0086] Todas las determinaciones se realizaron por duplicado. Se detectaron todos los cambios en la fluorescencia en FLIPR 96 con una longitud de onda de excitación de 488 nM, 0,3 vatios y emisión detectada entre 510 y 560 nm con una exposición de la cámara de 0,4 seg. Las respuestas se presentan como un porcentaje de la respuesta dentro de pocillos a ionomicina (5 μ M), administrada al final de todas las adiciones agonistas y antagonistas.

Ejemplo 3

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

[0087] Afinidades de unión de ligando en el receptor de dopamina D2 se determinaron usando receptor D2 humano recombinante como se describe en Grandy et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 1989, 86, desde 9.762-9.766. Las afinidades para el receptor de histamina H1 se determinaron utilizando cerebelo de cobaya como se describe en Dini et al., Agents and Actions, 1991, 33, 181-184. Las afinidades de unión a los receptores muscarínicos M1 y M2 se determinaron utilizando los receptores M1 y M2 recombinantes humanos, de acuerdo con los procedimientos descritos en Dorje et al., 1991, J. Pharmacol. Exp. Ther., 256, 727-733.

[0088] Estimaciones de la afinidad de varios compuestos ejemplares en diversos receptores se compararon con los compuestos antagonistas del receptor 5-HT6/5-HT2A no selectivo, la olanzapina y la clozapina, y se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1

Receptor de afinidad (pKi)	5-HT6	5-HT2A	5-HT2C	Dopamina D2	Histamina H1	Muscarínico M1	Muscarínico M2
Comp 52	8,9	6,1	6,0	<6	<6	<6	<6
SR46349B	<6	9,0	7,0	<6	<6	<6,5	<6
<i>Olanzapina</i>	8,6	8,6	7,5	7,7	8,2	8,7	7,7
<i>Clozapina</i>	8,4	8,2	7,4	6,9	8,2	8,7	8,0

Ejemplo 4

Modelo de reconocimiento de objeto novedoso

[0089] Se utilizaron veinticuatro ratas Wistar macho de 5 meses de edad. Los animales se alojaron individualmente en jaulas de Makrolon estándares en lecho de serrín en una habitación con aire acondicionado (aproximadamente 20°C). Se mantuvieron bajo un ciclo de luz de ciclo de luz/oscuridad de 12/12-horas (luces encendidas de 18,00 a 6,00 h) y tenían acceso libre a comida y agua. Las ratas fueron alojadas y ensayadas en diferentes habitaciones. Una radio, que estaba sonando suavemente, proporcionó ruido de fondo en todas las habitaciones. Todas las pruebas se realizaron entre las 9.00 y las 16.00 h.

[0090] Hidrobromuro de escopolamina se preparó a diario y se disolvió en solución salina. La escopolamina HBr se ensayó a 0 y 0,1 mg/kg (n = 24 por dosis), i.p. administrada (volumen de inyección de 1 ml/kg) 30 minutos antes de la prueba 1. Los compuestos de ensayo se prepararon a diario y se disolvieron en solución salina, y se ajustó el pH a pH 5-7 usando (0,1 N) de NaOH. Los compuestos se administraron por vía oral o i.p. en un rango de dosis para n = 12-24 animales por dosis (volumen de inyección 1 ml/kg). El momento de la dosificación antes de la primera prueba (T1) puede ser elegido para que coincida con el plasma C_{max} esperado para el compuesto. La administración siempre se realizó i.p. (volumen de inyección 1 ml/kg).

[0091] Se realizó la prueba de reconocimiento de objetos como se describe por Ennaceur y Delacour, Behav. Brain Res., 1988, 31, 47-59. Esta prueba mide la memoria de un animal, ensayando la capacidad del animal para reconocer que hay un nuevo objeto en su entorno. El aparato consistía en una arena circular, de 83 cm de diámetro. La mitad de la pared alta de 40 cm estaba hecha de cloruro de polivinilo gris, la otra mitad de cloruro de polivinilo transparente. La intensidad de luz fue igual en las diferentes partes del aparato. Dos objetos se colocaron en una posición simétrica alrededor de 10 cm de distancia de la pared gris. Cada objeto estaba disponible por triplicado. Se utilizaron cuatro conjuntos diferentes de objetos: 1) un cono que consiste en una base de cloruro de polivinilo gris (diámetro máximo de 18 cm) con un collar de latón en la parte superior (altura total 16 cm), 2) una botella de vidrio transparente estándar 1 l (diámetro de 10 cm, altura de 22 cm) llena de arena, 3) un bloque de metal masivo (10,0 x 5,0 x 7,5 cm) con dos agujeros (diámetro 1,9 cm), y 4) un bloque macizo de aluminio con una parte superior que se

estrecha (13,0 x 8,0 x 8,0 cm). Una rata no podía desplazar los objetos. Tubos rojos fluorescentes y una bombilla de luz proporcionan una iluminación constante de aproximadamente 20 lux en el suelo del aparato.

[0092] Una sesión de prueba comprendía dos ensayos. La duración de cada ensayo fue de 3 min. Durante la primera prueba (T1) el aparato contenía dos objetos idénticos (muestras). Una rata se colocó siempre en el aparato de cara a la pared en la parte media del segmento frontal (transparente). Después del primer período de exploración, la rata se colocó de nuevo en su jaula. Posteriormente, después de un intervalo de retardo predeterminado, la rata se puso de nuevo en el aparato para el segundo ensayo (T2), pero ahora con dos objetos diferentes, uno familiar (la muestra) y un nuevo objeto. Los tiempos pasados en la exploración de cada objeto durante T1 y T2 se registraron manualmente con un ordenador personal. "Exploración" se define como la dirección de la nariz al objeto a una distancia de no más de 2 cm y/o tocar el objeto con la nariz. Sentarse en el objeto no se consideró como un comportamiento exploratorio. Con el fin de evitar la presencia de rastros olfativos los objetos siempre se limpiaron a fondo. Todas las combinaciones y las ubicaciones de los objetos se utilizaron de una manera equilibrada para reducir los sesgos potenciales debido a las preferencias para ubicaciones o objetos particulares.

[0093] En la primera semana, los animales se manejaron diariamente y se adaptaron al procedimiento en tres días, es decir, se les permitió explorar el aparato (sin ningún tipo de objetos) dos veces durante 5 minutos cada día. Las ratas también fueron adaptadas a la inyección i.p. por una inyección de solución salina (0,5 ml) 30 min antes de la primera prueba de exploración.

[0094] FIG. 1 muestra los resultados de este estudio utilizando dos compuestos antagonistas del receptor 5-HT₆/5-HT_{2A} combinados selectivos, el compuesto 18 (A) y el compuesto 3 (B). Las ratas fueron tratadas con el Compuesto 18 (0,3, 1, 3 mg/kg po) o el Compuesto 90 o 60 minutos anteriores a la administración de la escopolamina (0,1 mg/kg i.p.) 3 (0,1, 0,3, 1 y 3 mg/kg i.p.). El tiempo de cada animal pasó la investigación de los nuevos y familiares objetos de la arena durante un intervalo de 3 min, comenzando 30 minutos después de la administración de escopolamina, se anotó. El índice de discriminación (d2) se calculó a partir de (ba)/(a+b), donde a y b son el tiempo dedicado a la exploración de los objetos familiares y nuevos, respectivamente. Los datos fueron analizados por ANOVA. Los datos se presentan como medias + SEM, (* P<0,05; ** P<0,01). El tratamiento con el compuesto 18 a dosis de 0,3 mg/kg y 1 mg/kg y con el Compuesto 3 en dosis de 0,3 mg/kg mostró reversión estadísticamente significativa del deterioro de la memoria inducida por escopolamina.

[0095] Los resultados de un estudio similar usando la coadministración del antagonista selectivo del receptor 5-HT₆, el Compuesto 32 y el antagonista selectivo del receptor 5-HT_{2A}, MDL-100907 se muestran en la FIG. 2. Las ratas se trataron con el Compuesto 32 (1 o 3 mg/kg i.p.) y/o MDL-100907 (0,1 o 0,3 mg/kg i.p.) y la escopolamina (0,1 mg/kg sc) 30 minutos antes de volver a la liberación del animal en una arena que contiene el objeto familiar y nuevo objeto recién introducido. El tiempo que cada animal pasó en la investigación de los objetos nuevos y familiares de la arena durante un intervalo de 3 min, comenzando 30 minutos después de la administración de escopolamina, se anotó. El índice de discriminación (d2) se calcula a partir de (ba)/(a+b), donde a y b son el tiempo dedicado a la exploración de los objetos familiares y nuevos, respectivamente. Los datos fueron analizados por ANOVA. Además, con el fin de determinar si un efecto aditivo de bloqueo de receptores 5-HT₆ y 5-HT_{2A} existe, las puntuaciones d2 en los animales tratados con los antagonistas de 5-HT_{2A} y/o antagonista de 5-HT₆ solo o en combinación se compararon entre sí y con controles dentro del estudio para los animales tratados con vehículo o escopolamina solamente por prueba t. Los datos se presentan como medias + SEM, (* P<0,05; ** P<0,01). Reversión estadísticamente significativa de deterioro de memoria inducido por escopolamina fue observada para MDL-100907 a dosis de 0,3 mg/kg y para el Compuesto 32 a dosis de 3 mg/kg. Niveles aún más altos de inversión de deterioro de la memoria se observaron en tratamientos de combinación de MDL-100907 y el compuesto 32 a dosis de MDL-100907 de 0,1 mg/kg y Compuesto 32 de 3 mg/kg, y MDL-100907 de 0,3 mg/kg y Compuesto 32 de 3 mg/kg.

[0096] Las medidas básicas eran los tiempos pasados por las ratas en la exploración de un objeto durante T1 y T2. El tiempo invertido en la exploración de las dos muestras idénticas estará representado por 'a1' y 'a2'. El tiempo pasado en T2 en la exploración de la muestra y nuevo objeto será representado por 'a' y 'b', respectivamente. Se calcularon las siguientes variables: $e1 = a1 + a2$, $e2 = a+b$, $h1 = e1 - e2$, $d1 = b - a$ y $d2 = d1/e2$ (véase la Tabla 1). $e1$ y $e2$ son medidas del tiempo total de exploración de los dos objetos durante T1 y T2 respectivamente. $h1$ se consideró como una medida de índice de la habituación global del comportamiento exploratorio de T1 a T2. $d1$ y $d2$ se consideraron como medidas de índice de discriminación entre los objetos nuevos y familiares. De hecho, $d2$ es una medida relativa de la discriminación que corrige $d1$ para la actividad de exploración ($e2$). Por lo tanto, no debería haber diferencias en índices $d2$ entre experimentos con tratamientos similares a intervalos similares. Sin embargo, esto no tiene que ser el caso para $d1$ debido a las diferencias en la actividad de exploración.

TABLA 2 Medidas involucradas en la prueba de reconocimiento de objetos

Exploración
$e1 = a1 + a2$
$e2 = a + b$

Ejemplo 5Potenciación a largo plazo en trozos de hipocampo de rata (CA1)

[0097] La potenciación a largo plazo (LTP) es un modelo para el aprendizaje y la memoria en el cerebro. Métodos y sustancias que mejoran la LTP dan lugar generalmente a la mejora de la función cognitiva. El propósito de los siguientes experimentos consistió en preparar y grabar trozos de hipocampo intactos aislados de cerebro de rata y determinar los efectos de diversos compuestos sobre la transmisión sináptica. Potenciales postsinápticos excitatorios de campo (fEPSPs) de neuronas piramidales de CA1 se utilizaron para estudiar la transmisión sináptica.

[0098] Se siguieron las regulaciones locales sobre el uso humanitario de los animales de laboratorio. Las ratas macho entre las edades de 3 y 6 semanas se utilizaron para registros potenciales de campo. Ratas Sprague-Dawley se obtuvieron de Charles River Laboratories. Los animales fueron anestesiados en una cámara de anestesia cilíndrica usando 2,5% de halotano y aire oxigenado durante un mínimo de 10 minutos.

[0099] Las ratas se anestesiaron por halotano y se decapitaron con una guillotina. Se extrajo el cerebro y se colocó en solución enfriada con hielo (120 mM NaCl, 3,5 mM KCl, 0,7 mM CaCl₂, 4,0 mM MgCl₂, 1,25 mM NaH₂PO₄, 26 mM NaHCO₃, 10 mM glucosa) burbujeó con 95% O₂/5% de CO₂. La misma solución fría se utiliza en todo el procedimiento de disección para evitar la liberación del transmisor y minimizar el daño a las células, y la solución se burbujeó continuamente con 95% O₂/5% de CO₂ para mantener la oxigenación en el cerebro. El cerebro posterior se cortó con una navaja de borde recto, y la superficie plana del cerebro anterior estaba pegada al recipiente de un vibratoma Leica VT1000E con pegamento de cianoacrilato (Loctite). Trozos de 350 µm se cortaron con vibratoma a baja velocidad y la vibración de alta frecuencia. El hipocampo se diseccionó hacia fuera de cada rebanada con la corteza adjunta y se colocó en una cámara que contiene tampón de grabación (120 mM NaCl, 3,5 mM KCl, 2,5 mM CaCl₂, 1,3 mM MgCl₂, 1,25 mM NaH₂PO₄, 26 mM NaHCO₃, 10 mM glucosa) perfundido con 95% de O₂/5% de CO₂. Los cortes se dejaron incubar a temperatura ambiente en la cámara de retención durante al menos una hora antes de la grabación.

Electrofisiología

[0100] Todos los experimentos se realizaron a temperatura ambiente. Rebanadas individuales se colocaron en una cámara de grabación sumergida, en manos de una red hecha con hilos de alambre de platino y nylon aplanadas. Las rebanadas fueron perfundidos con solución de grabación (NaCl 120 mM, 3,5 mM KCl, 2,6 mM CaCl₂, 1,3 mM MgCl₂, 1,25 mM NaH₂PO₄, 26 mM NaHCO₃, glucosa 10 mM) saturado con 95% O₂/5% de CO₂, a una velocidad de 1-2 ml/min.

[0101] Fibras colaterales-comisurales de Schaffer se estimularon por electrodos bipolares concéntricos ultrapequeños (FHC Inc., Bowdoinham, ME) administrando pulsos de 0,1 ms. Intensidades de estímulo se ajustaron para evocar respuestas máximas de 30-40% para la estimulación normal. Las respuestas fueron evocadas cada 20 segundos, a menos que se especifique lo contrario.

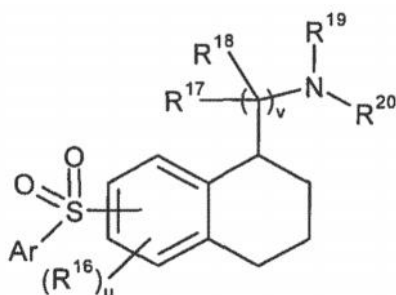
[0102] Las pipetas se sacaron de capilares de cristal de borosilica (tipo 7052 de World Precision Instruments) sin ningún filamento y dimensiones de 1,5/1,0, 4 pulgadas de longitud. Las pipetas (3,5-5 MΩresistencia) se llenaron con una solución que contiene 120 mM NaCl, 3,5 mM KCl, 2,6 mM CaCl₂, 1,3 mM MgCl₂, 1,25 mM NaH₂PO₄, 26 mM NaHCO₃, glucosa 10 mM. Las pipetas fueron rebajadas en la capa dendrítica de estrato radiatum y bajadas gradualmente hasta encontrarse una respuesta considerable.

[0103] Los registros se realizaron con un amplificador de 200 Axopatch, se filtraron a 2 kHz, y se analizaron fuera de línea con programas escritos en Visual Basic y Microcal Origen. Las pendientes iniciales de los fEPSPs se midieron a menos que se indique lo contrario. Los datos se expresaron como +/- SEM media.

[0104] La potenciación a largo plazo (LTP) fue inducida por un tétanos débil que consiste en un tren de estimulación de 50 Hz de duración de 500 ms. Los datos se normalizaron a la respuesta de línea de base antes de la inducción de LTP. Los compuestos se aplicaron después del establecimiento de una respuesta de línea base estable. FIG. 3 muestra los resultados de este estudio representado como registros de corriente (A) y en un gráfico de barras (B). El aumento de la potenciación a largo plazo por antagonista selectivo del receptor 5-HT_{2A}, MDL-100907, pero no antagonista selectivo del receptor 5-HT₆, el Compuesto 32, que se muestra como un aumento en la pendiente de potenciales postsinápticos excitadores de campo (fEPSP) respecto a la línea de base de pre-tétanos (A). El incremento medio de fEPSP sobre la línea base de pre-tétanos en trozos de hipocampo tratados con MDL-100907, SR46349B, olanzapina, compuestos 3, 18 y 32 (B). La diferencia entre el efecto del compuesto y de los animales de control no tratados (determinados en trozos del mismo animal) se analizó mediante la prueba t de Student. Los datos están presentes como media y S.E.M., * indica p < 0,05. Los gráficos de barras en el gráfico B muestran el incremento medio en la pendiente fEPSP ~20-40 min después del final de la estimulación tetánica.

Reivindicaciones

1. El uso de un antagonista selectivo de 5-HT₆/5-HT_{2A} combinado de fórmula V, en el que dicho compuesto tiene una afinidad por el receptor 5-HT₆ con un valor de pK_i superior o igual a 8, una afinidad por el receptor 5-HT_{2A} con un valor de pK_i superior o igual a 8, y tiene una selectividad de al menos 30 sobre el receptor D₂ de la dopamina, el receptor H₁ de histamina, y los receptores muscarínicos M₁ y M₂ para la fabricación de un medicamento para tratar un estado de enfermedad asociado con un trastorno cognitivo, seleccionado del grupo que consiste en discapacidades de aprendizaje, deterioro cognitivo leve, deterioro cognitivo relacionado con la edad, senilidad cerebral, demencia vascular, demencia asociada al SIDA, amnesia inducida por choque eléctrico, deterioro de la memoria asociado con la ansiedad, síndrome de Down, derrame cerebral y lesión cerebral traumática.



Fórmula V;

donde

u es de 0 a 3;

v es de 1 a 3;

Ar es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada R¹⁶ es independientemente halo, alquilo, haloalquilo, ciano, -SO₂R^f, -C(=O)-NR^gR^h, -SR^g, -C(=O)-R^g, en donde cada R^f, R^g y R^h es independientemente hidrógeno o alquilo;

R¹⁷ y R¹⁸ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo, o R¹⁷ y R¹⁸ juntos, pueden formar = NRⁱ en la que Rⁱ es hidrógeno o alquilo;

R¹⁹ y R²⁰ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo, o uno de R¹⁹ y R²⁰ es hidrógeno y el otro es un heteroarilo opcionalmente sustituido, o R¹⁹ y R²⁰ junto con el nitrógeno al que están unidos pueden formar un grupo de amidinilo, un grupo de urea, un grupo de guanidinilo, o un anillo de cinco o seis miembros que incluye opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, N y S, o uno de R¹⁹ y R²⁰ y uno de R¹⁷ y R¹⁸ junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo de cinco o seis miembros que incluye opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, N y S;

y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. El uso de la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es de Fórmula V, en el que u es 0, y R¹⁷, R¹⁸, R²¹, R²² son hidrógeno.

3. El uso de la reivindicación 2, en el que dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

(7-fenilsulfonilo-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-1-ilmetilo)-(5,5-dimetilo-1,4,5,6-tetrahidro-pirimidina-2-ilo)-amina,

(6-fenilsulfonilo-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-1-ilmetilo)-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilo)-amina,

N-(6-fenilsulfonilo-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-1-ilmetilo)-guanidina,

3-(6-fenilsulfonilo-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-1-ilo)-propionamida,

C-(6-fenilsulfonilo-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-1-ilo)-metilamina,

(6-fenilsulfonilo-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-1-ilmetilo)-metilo-amina,

N-(6-fenilsulfonilo-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-1-ilmetilo)-acetamidina,

2-[6-(2-fluoro-fenilsulfonilo)-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-1-ilo]-etilamina,

y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

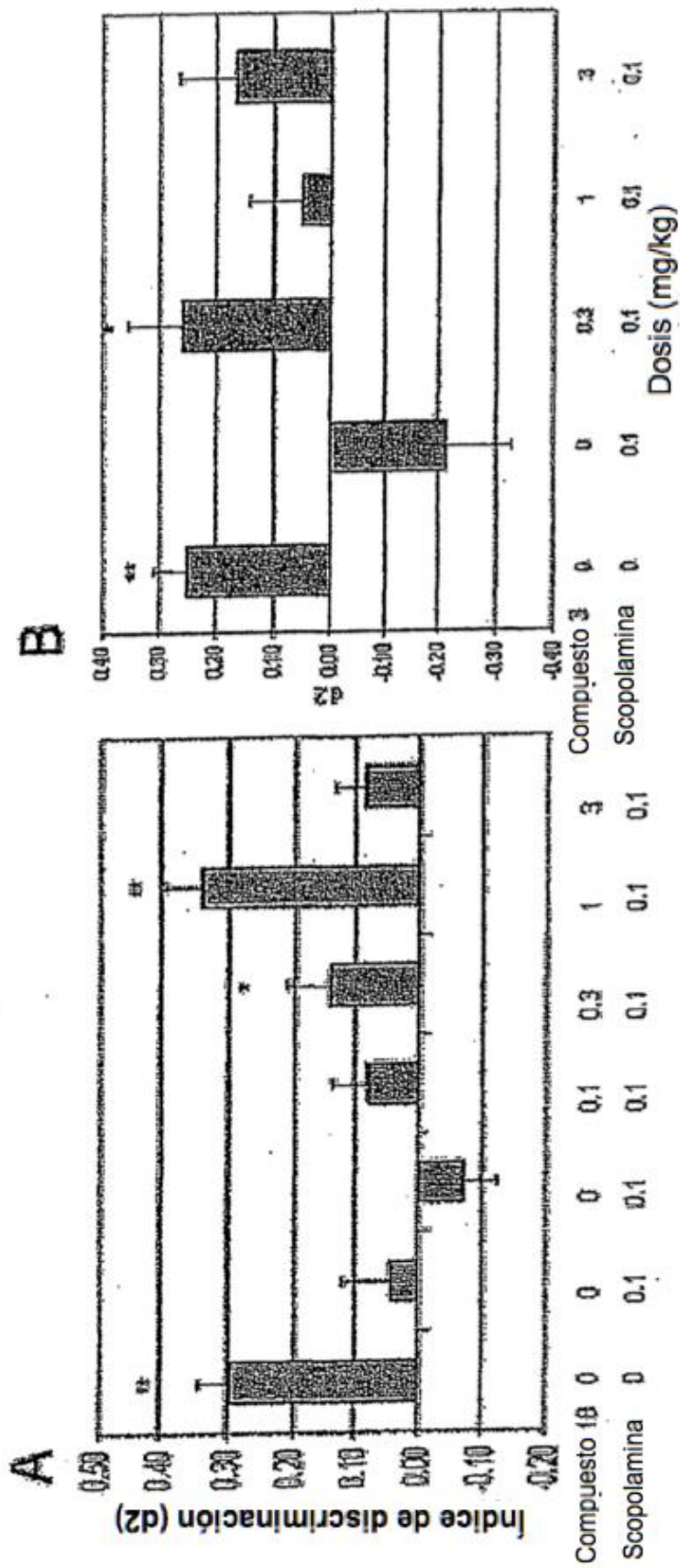


FIG. 1

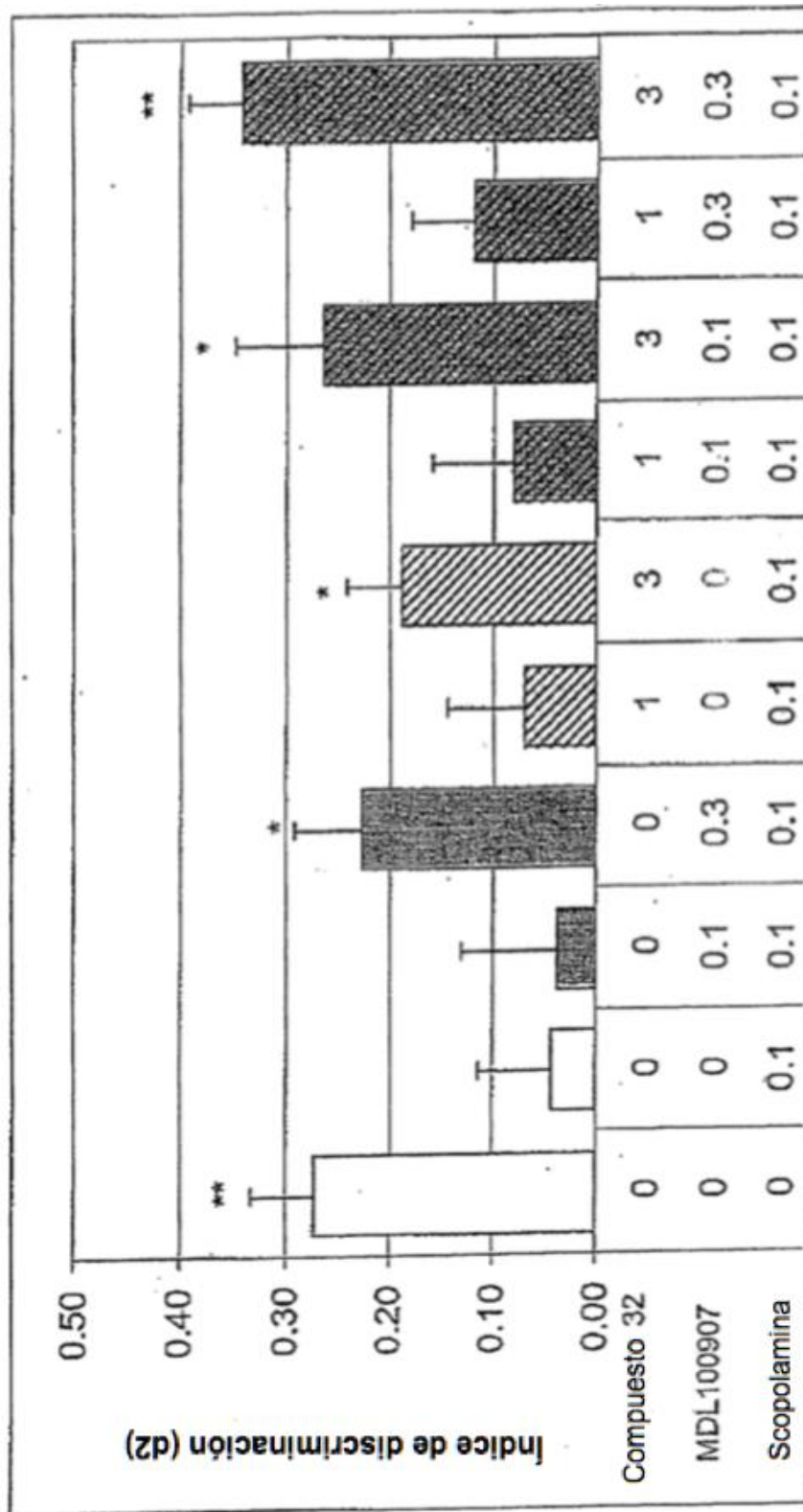


FIG. 2

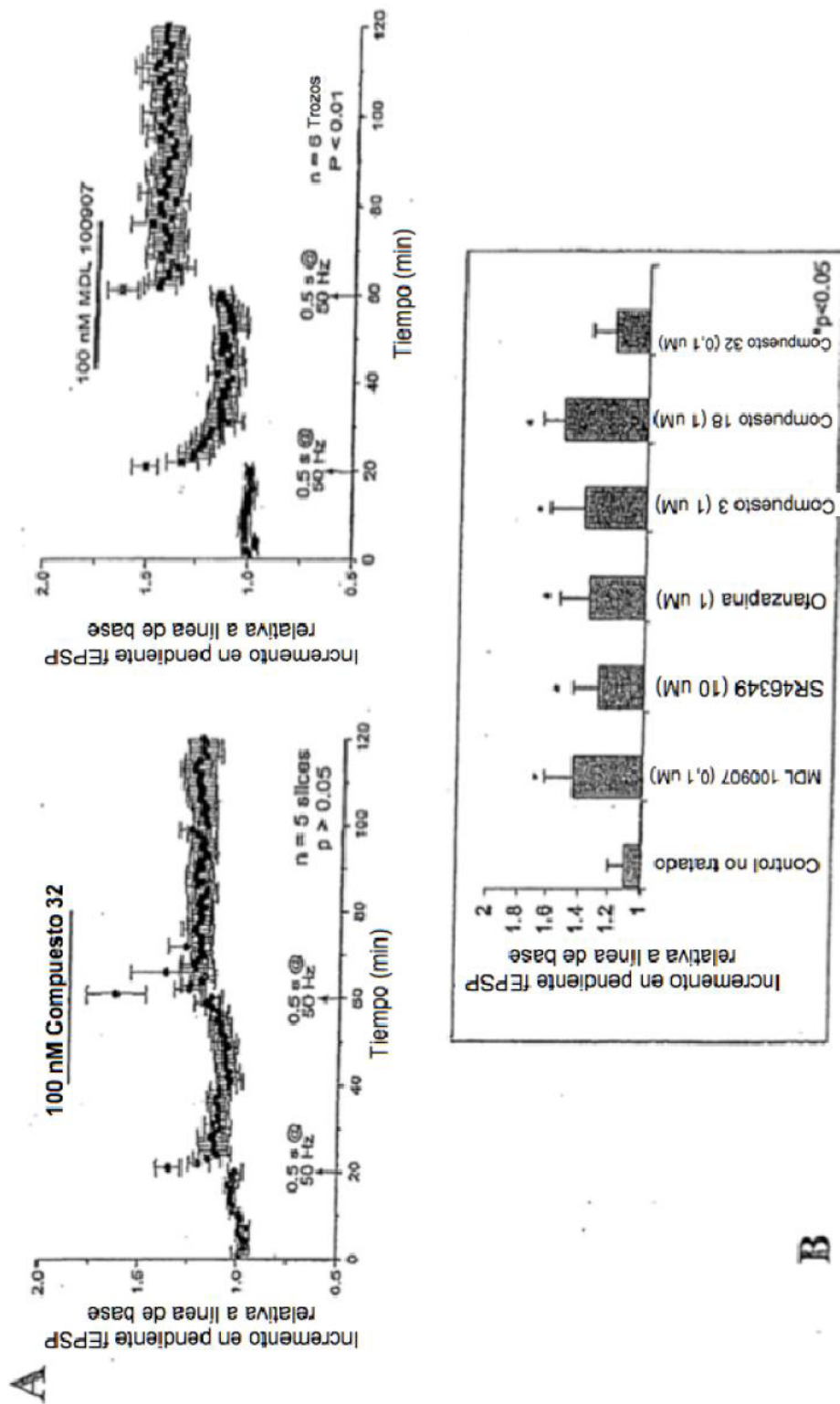


FIG. 3