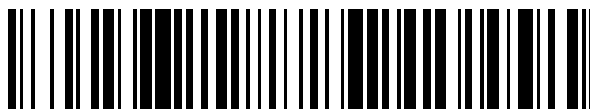


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 706 063**

51 Int. Cl.:

A61K 31/43 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

C07D 499/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.02.2011** **PCT/US2011/024583**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.08.2011** **WO11100585**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.02.2011** **E 11761468 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.09.2018** **EP 2542254**

54 Título: **Agonistas del receptor de NMDA y usos del mismo**

30 Prioridad:

11.02.2010 US 303472 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.03.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

MOSKAL, JOSEPH. y
KHAN, AMIN.

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 706 063 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

Agonistas del receptor de NMDA y usos del mismo

5 Antecedentes

Un receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA) es un receptor postsináptico, ionotrópico que responde, entre otros, a los aminoácidos excitadores glutamato y glicina y al compuesto sintético NMDA. El receptor de NMDA controla el flujo de iones tanto divalentes como monovalentes al interior de la célula neural 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 de NMDA se ha implicado durante el desarrollo en la especificación de la arquitectura neuronal y conectividad sináptica, y puede estar implicado en modificaciones sinápticas dependientes de la experiencia. Además, también se cree que los receptores de NMDA están implicados en potenciación a largo plazo y trastornos del sistema nervioso central.

El receptor de NMDA desempeña un papel principal en la plasticidad sináptica que subyace a muchas funciones cognitivas superiores, tales como adquisición de memoria, retención y aprendizaje, así como en determinadas rutas cognitivas y en la percepción de dolor (Collingridge *et al.*, The NMDA Receptor, Oxford University Press, 1994). Además, determinadas propiedades de receptores de NMDA sugieren que pueden estar implicados en el procesamiento de la información en el cerebro que subyace a la propia consciencia.

El receptor de NMDA ha atraído particular interés puesto que parece estar implicado en un amplio espectro de trastornos del SNC. Por ejemplo, durante isquemia cerebral provocada por accidente cerebrovascular o traumatismo, se liberan cantidades excesivas del aminoácido excitador glutamato de neuronas dañadas o privadas de oxígeno. Este glutamato en exceso se une a los receptores de NMDA, lo que abre sus canales iónicos activados por ligando; a su vez, el flujo de entrada de calcio produce un alto nivel de calcio intracelular que activa una cascada bioquímica que da como resultado degradación de proteínas y muerte celular. Este fenómeno, conocido como excitotoxicidad, también se cree que es responsable del daño neurológico asociado con otros trastornos que varían entre hipoglucemia y paro cardíaco y epilepsia. Además, existen informes preliminares que indican una implicación similar en la neurodegeneración crónica de las enfermedades de Huntington, Parkinson y Alzheimer. La activación del receptor de NMDA ha demostrado ser responsable de convulsiones tras accidente cerebrovascular y, en determinados modelos de epilepsia, la activación del receptor de NMDA ha demostrado ser necesaria para la generación de crisis epilépticas. La implicación neuropsiquiátrica del receptor de NMDA también ha sido reconocida puesto que el bloqueo del canal de Ca^{++} del receptor de NMDA mediante el anestésico animal PCP (fenciclidina) produce un estado psicótico en humanos similar a la esquizofrenia (revisado en Johnson, K. y Jones, S., 1990). Además, los receptores de NMDA también se han implicado en determinados tipos de aprendizaje espacial.

Se cree que el receptor de NMDA consiste en varias cadenas proteicas incrustadas en la membrana postsináptica. Los primeros dos tipos de subunidades descubiertos hasta ahora forman una gran región extracelular, que probablemente contiene la mayor parte de los sitios de unión alostéricos, varias regiones transmembrana en bucle y plegadas para formar un poro o canal, que es permeable a Ca^{++} , y una región carboxilo terminal. La apertura y cierre del canal está regulada por la unión de diversos ligandos a los dominios (sitios alostéricos) de la proteína que reside en la superficie extracelular. Se cree que la unión de los ligandos afecta a un cambio conformacional en la estructura global de la proteína que se refleja en última instancia en la apertura, apertura parcial, cierre parcial o cierre, del canal.

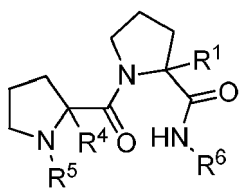
Los compuestos del receptor de NMDA pueden ejercer un efecto dual (agonista/antagonista) sobre el receptor de NMDA a través de los sitios alostéricos. Estos compuestos se denominan normalmente "agonistas parciales". En presencia del ligando del sitio principal, un agonista parcial desplazará algo del ligando y, por tanto, disminuirá el flujo de Ca^{++} a través del receptor. En ausencia de o un nivel reducido del ligando del sitio principal, el agonista parcial actúa aumentando el flujo de Ca^{++} a través del canal del receptor.

Sigue existiendo la necesidad en la técnica de compuestos novedosos y más específicos/potentes que sean capaces de unirse a, o modular el sitio de unión a glicina de los receptores de NMDA, por ejemplo, el núcleo de unión a ligando del receptor de NMDA NR1, con por ejemplo especificidad y/o potencia significativas, especialmente *in vivo*, para proporcionar beneficios farmacéuticos. Además, sigue existiendo la necesidad en la técnica médica de formas que puedan administrarse por vía oral de tales compuestos.

Sumario

La presente invención se define mediante las reivindicaciones. Se proporcionan en el presente documento

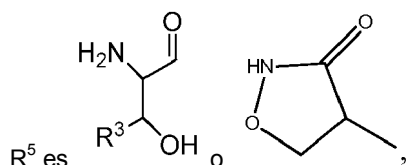
i) un compuesto representado por:



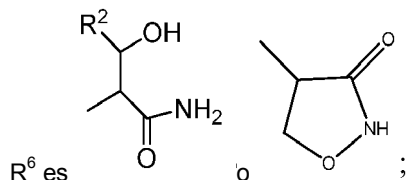
en la que

5 R¹ es bencilo;

R⁴ es H o bencilo;



10



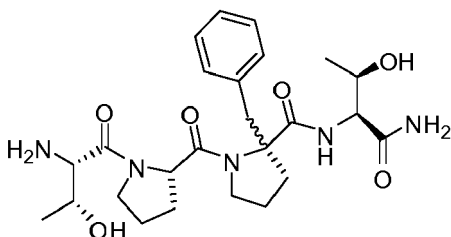
R² es CH₃ o H; y

15 R³ es CH₃ o H;

y estereoisómeros, N-óxidos o sales farmacéuticamente aceptable del mismo;

ii) un compuesto representado por:

20



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

25 iii) un compuesto de uno cualquiera de i)-ii) para su uso en un procedimiento para tratar un trastorno cognitivo asociado con pérdida de memoria o problemas de aprendizaje;

iv) una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto de uno cualquiera de i)-ii), y un excipiente farmacéuticamente aceptable;

30

v) un compuesto de uno cualquiera de i)-ii) para su uso en un procedimiento para tratar dolor neuropático; y

vi) un compuesto de uno cualquiera de i)-ii) para su uso en un procedimiento para tratar depresión, trastorno obsesivo-compulsivo o esquizofrenia.

35

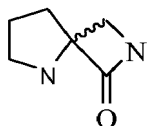
Además, en el presente documento se describen, al menos en parte, compuestos que son moduladores de NMDA, por ejemplo, agonistas parciales de NMDA. Por ejemplo, se proporcionan en el presente documento compuestos que pueden imitar una estructura de giro beta que es capaz de interaccionar selectivamente con la región de unión a glicina del receptor de NMDA NR1, por ejemplo SEC ID. NO. 1. Los peptidomiméticos divulgados, por ejemplo, tienen un motivo de giro beta cuando se unen a SEC ID NO. 1. En algunas realizaciones, los peptidomiméticos divulgados mantienen sustancialmente un motivo de giro beta *in vivo* o en una disolución acuosa.

40

En algunas realizaciones, se proporciona un peptidomimético capaz de unirse a, o asociarse con, el núcleo de unión a ligando de NMDA de SEC ID NO. 1, en el que dicho peptidomimético tiene al menos dos carbonos alfa separados de aproximadamente 6 a aproximadamente 14 Å, por ejemplo, separados de aproximadamente 6 a aproximadamente 8 Å. Por ejemplo, los miméticos divulgados pueden incluir un núcleo de amida cíclica, por ejemplo una espiro-beta-lactama.

En otra realización, un peptidomimético divulgado puede ser un péptido que tiene dos o tres aminoácidos reemplazados por un resto que tiene un grupo carboxilo y un grupo amino. En una realización, un peptidomimético divulgado, en donde dicho peptidomimético es capaz de formar un enlace de hidrógeno con al menos uno, dos, tres o cuatro de los siguientes aminoácidos de SEC ID NO.1: PRO124, THR126, GLU178 y SER180, o puede ser capaz de formar un enlace de hidrógeno con los cuatro aminoácidos.

Por ejemplo, se proporciona en el presente documento un peptidomimético capaz de unirse al núcleo de unión a ligando de NMDA de SEC ID NO. 1, en el que dicho peptidomimético tiene dos carbonos alfa separados de aproximadamente 6 a aproximadamente 14 Å, (por ejemplo, separados de aproximadamente 6 a aproximadamente 10 Å) y un motivo de giro beta que comprende un núcleo de amida bicíclica (por ejemplo, un espiro-beta-lactama) de modo que, cuando el peptidomimético se une a dicha SEC ID NO. 1, el núcleo de amida bicíclica conserva sustancialmente la configuración. Tal peptidomimético puede incluir un núcleo representado por:



Peptidomiméticos a modo de ejemplo pueden mantener sustancialmente el motivo de giro beta *in vivo* o en una disolución acuosa, y pueden ser capaces de formar un enlace de hidrógeno con los siguientes aminoácidos de SEC ID NO.1: PRO124, THR126, GLU178 y SER180. En algunas realizaciones, el núcleo de giro beta puede conjugarse con uno o dos aminoácidos.

También se proporcionan procedimientos de tratamiento o prevención de trastornos mediados por un receptor de NMDA en un paciente, que comprenden administrar a un paciente que lo necesita una cantidad aceptable agonista o antagonista de receptor del núcleo de unión a ligando de NMDA de un compuesto cíclico peptidomimético de giro beta que imita a glicina que tiene un resto amida cíclica, por ejemplo, un resto beta-lactama.

También se proporciona en el presente documento un procedimiento de modulación de la actividad de SEC ID NO. 1, en el que la modulación surge a partir de una conformación favorable adoptada por un compuesto, y en el que dicha modulación surge a partir de una interacción de enlaces de hidrógeno entre el compuesto y uno, dos, tres o cuatro de los siguientes aminoácidos de SEC ID NO.1: PRO124, THR126, GLU178 y SER180.

En otra realización, se proporciona un procedimiento de identificación de un compuesto capaz de unirse a SEC ID NO. 1, que comprende: a) proporcionar un modelo molecular que comprende una o más regiones diana de SEC ID NO. 1 derivadas de al menos una porción de: SEC ID NO. 1, coordinados atómicos mediante modelado molecular de SEC ID NO. 1, o coordinados atómicos depositados en el Banco de Datos de Proteínas con el número de registro 1PBQ; b) usar el modelo molecular para identificar un compuesto que puede unirse a una o más regiones diana en el modelo molecular; y c) producir el compuesto. En algunas realizaciones, un procedimiento de este tipo puede comprender además la etapa adicional de determinar si el compuesto modula SEC ID NO.1.

También se proporcionan en el presente documento composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden un compuesto divulgado, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, tales composiciones pueden ser adecuadas para administración oral a un paciente.

Un procedimiento para tratar un trastorno cognitivo, tal como un trastorno asociado con pérdida de memoria o problemas de aprendizaje que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto divulgado. Por ejemplo, se proporcionan en el presente documento procedimientos de tratamiento o de mejora de la pérdida de memoria o problemas de aprendizaje en un paciente que lo necesita.

En una realización, se proporcionan procedimientos para tratar dolor neuropático en un paciente que lo necesita que comprenden administrar una cantidad eficaz de un compuesto divulgado.

También se divulgan en el presente documento procedimientos para tratar la depresión, trastorno obsesivo-compulsivo o esquizofrenia en un paciente que lo necesita que comprenden administrar una cantidad eficaz de un compuesto divulgado. En otra realización, se proporcionan procedimientos para tratar trastorno de estrés postraumático, un trastorno de dependencia al alcohol o una adicción a una droga en un paciente que lo necesita que comprenden administrar una cantidad eficaz de los compuestos divulgados.

Descripción de las figuras

Las figuras 1A-1D indican que un compuesto divulgado (AK52) altera bifásicamente las corrientes postsinápticas excitadoras mediadas por el receptor de NMDA postsináptico (e.p.s.c.s) en sinapsis CA1 colaterales de Schaffer, y potencia selectivamente la inducción de LTP. 1A: Transcurso de tiempo de la reducción marcada mediante AK52 (1 μ M; barra negra) del componente de NMDA de e.p.s.c.s evocadas colaterales de Schaffer en neuronas piramidales CA1. (Cada punto es la media $\pm$ EEM de la amplitud de peNRXe de e.p.s.c. de 5 células.) 1B: Transcurso de tiempo de la potenciación de una concentración diez veces más baja de AK52 (100 nM; barra gris) del componente de NMDA de e.p.s.c.s. evocadas colaterales de Schaffer en neuronas piramidales CA1. (Cada punto es la media $\pm$ EEM de amplitud de peNRX de e.p.s.c. de 5 células). 1C: Transcurso de tiempo de LTD inducida por un tren de estímulos de baja frecuencia (2 Hz/10 min; empezando en la flecha) en sinapsis CA1 colaterales de Schaffer en cortes pretratados con NRX-10.052 1 μ M (círculos negros; n=10) y 100 nM (rombos negros; n=6), en comparación con cortes sin tratar de control (círculos blancos; n=8). (Cada punto es la media $\pm$ EEM de la pendiente de EPSP de campo extracelular normalizada de n cortes.) 1D: Transcurso de tiempo de experimentos que comparan LTP inducida por un tren de estímulos de alta frecuencia (3x100 Hz/500 ms; flecha) en sinapsis CA1 colaterales de Schaffer en cortes pretratados con NRX-10.052 1 μ M (círculos negros; n=10 ó 100 nM (rombos negros; n=8), en comparación cortes sin tratar de control (círculos blancos; n=15). (Cada punto es la media $\pm$ EEM de la pendiente de e.p.s.p. de campo normalizada de n cortes).

Las figuras 2A-2E indican que una baja concentración de un compuesto divulgado B potencia notablemente corrientes postsinápticas excitadoras mediadas por el receptor de NMDA postsináptico aislado farmacológicamente (e.p.s.c.s) en sinapsis CA1 colaterales de Schaffer y potencia LTP, mientras que una concentración 20 veces mayor reduce e.p.s.c.s de NMDA. 2A: Transcurso de tiempo de la potenciación marcada mediante el compuesto B (50 nM; barra negra) de e.p.s.c.s. de NMDA aislado farmacológicamente evocadas colaterales de Schaffer de único choque registradas en neuronas piramidales CA1. 2B: Transcurso de tiempo de la potenciación mediante el compuesto B (50 nM; barra negra) de e.p.s.c.s de NMDA evocadas por estallido (4 pulsos/100 Hz). 2C: Transcurso de tiempo de la reducción marcada mediante el compuesto B (1 μ M; barra negra) de e.p.s.c.s de NMDA evocadas colaterales de Schaffer de único choque registradas en neuronas piramidales CA1. 2D: Transcurso de tiempo de la reducción mediante el compuesto B (1 μ M; barra negra) de e.p.s.c.s de NMDA evocadas colaterales de Schaffer evocadas por estallido (4 pulsos 100 Hz) registradas en neuronas piramidales CA1. 2E: Potenciación de LTP evocada por estímulo colateral de Schaffer de alta frecuencia (100 Hz/500 ms x3; flecha negra) en neuronas piramidales CA1 mediante el compuesto B 50 nM (círculos negros) en comparación con cortes sin tratar de control (círculos blancos). (Cada punto es la media $\pm$ EEM de la amplitud de 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 divulgado (AK51) potencian tanto (e.p.s.c.s.) mediadas por el receptor de NMDA postsináptico aislado farmacológicamente en sinapsis CA1 colaterales de Schaffer como potencian LTP. 3A: Transcurso de tiempo de la potenciación marcada mediante NRX-10.051 (100 nM; barra negra) de e.p.s.c.s. de NMDA aislado farmacológicamente evocadas colaterales de Schaffer de único choque registradas en neuronas piramidales CA1 (n=x). 3B: Transcurso de tiempo de la potenciación por AK51 (1 μ M; barra negra) de e.p.s.c.s. de NMDA aislado farmacológicamente evocadas colaterales de Schaffer de único choque registradas en neuronas piramidales CA1 (n=y). 3C: Potenciación de LTP evocada por estímulo colateral de Schaffer de alta frecuencia (100 Hz/500 ms x3; flecha negra) en neuronas piramidales CA1 mediante AK51 100 nM () y 1 μ M (círculos negros), en comparación con cortes sin tratar de control (círculos blancos). 3D: Transcurso de tiempo de LTD inducida por un tren de estímulos de baja frecuencia (2Hz/10 min; empezando en la flecha) en sinapsis CA1 colaterales de Schaffer en cortes pretratados con NRX-10.051 1 μ M (círculos negros; n=10) o 100 nM (rombos negros; n=6), en comparación con cortes sin tratar de control (círculos blancos; n=8). Cada punto es la media $\pm$ EEM de la amplitud de peNRX de e.p.s.c. de n células.).

La figura 4 indica que un compuesto divulgado potencia la corriente de NMDA y LTP. A: Transcurso de tiempo del efecto de la aplicación de un baño de 20 min de AK51 100 nM (barra negra) sobre corrientes activadas por receptor de NMDA aislado farmacológicamente normalizadas en neuronas piramidales CA1 bajo un registro de célula completa (media $\pm$ EEM, n=5). B: Transcurso de tiempo del efecto de la aplicación de un baño de 20 min de AK51 1 μ M (barra negra) sobre corrientes activadas por receptor de NMDA aislado farmacológicamente normalizadas en neuronas piramidales CA1 bajo un registro de célula completa (media $\pm$ EEM, n=6). C: Transcurso de tiempo del efecto de la aplicación de un baño de AK51 100 nM (barra negra, círculos negros, n=8) en comparación con cortes de control sin tratar (círculos blancos, n=6) sobre la magnitud de la potenciación a largo plazo (LTP) de pendiente de potencial postsináptico excitador extracelular (media $\pm$ EEM, fEPSP) inducida por estimulación colateral de Schaffer de alta frecuencia (flecha, 2x100 Hz/500 ms). D: Transcurso de tiempo del efecto de la aplicación de un baño de AK51 1 μ M (barra negra, círculos negros, n=8) en comparación con cortes de control sin tratar (círculos blancos, n=6) sobre la magnitud de LTP de la pendiente de fEPSP (media $\pm$ EEM) inducida por estimulación colateral de Schaffer de alta frecuencia (flecha, 2x100 Hz/500 ms). E: Transcurso de tiempo del efecto de la aplicación de un baño de AK51 1 μ M (barra negra, círculos negros, n=10) en comparación con cortes de control sin tratar (círculos blancos, n=8) sobre la magnitud de la depresión a largo plazo de la pendiente de fEPSP (media $\pm$ EEM) inducida por estimulación colateral de Schaffer de baja frecuencia (flecha, 2 Hz/10 min).

La figura 5 representa los resultados de prueba de laberinto en T en ratas usando un compuesto divulgado.

La figura 6 representa los resultados de un ensayo de dolor neuropático con formalina en ratas.

- 5 La figura 7 indica que un isómero de un compuesto divulgado AK-55-A potencia de manera potente la corriente de NMDA y LTP, mientras que AK-55-B no.

10 La figura 8 representa la cuantificación mediante CG/EM y muestra el área bajo la curva para patrón interno de [2H7]prolina y AK-51 y se analizó con CG/EM mediante monitorización iónica selectiva tras derivatización de TBDMS basándose en procedimientos adaptados de Wood *et al.* Journal of Chromatography B, 831, 313-9 (2005). El intervalo cuantitativo del ensayo para este compuesto fue columna de 0,312 pmol a 10 pmol. Los iones utilizados para SIM fueron 241,2 (este compuesto) y 350,3 (prolina deuterizada). R = 0,9998 (regresión no lineal cuadrática).

15 La figura 9 representa la secuencia del receptor de NMDA NR1 y diversos compuestos que se asocian por medio de enlaces de hidrógeno a aminoácidos específicos.

La figura 10 representa la estructura cristalina del compuesto X (GLYX-13) con el receptor de NMDA NR1.

20 La figura 11 representa un péptido modelo (GLYX-13) que tiene una distancia de 12,171 Å entre carbonos alfa.

La figura 12 representa un espectro de ¹H-RMN de un compuesto divulgado en el presente documento.

La figura 13 representa un espectro de ¹H-RMN de un compuesto divulgado en el presente documento.

25 Descripción detallada

Esta divulgación se refiere en general a compuestos que son capaces de modular NMDA, por ejemplo antagonistas o agonistas parciales de NMDA, y a composiciones y/o procedimientos de uso de los compuestos divulgados.

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

El término “alquenilo” tal como se usa en el presente documento se refiere a un hidrocarburo lineal o ramificado insaturado que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono, tal como un grupo lineal o ramificado de 2-12, 2-10 ó 2-6 átomos de carbono, denominados en el presente documento alquenilo C₂-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₀ y alquenilo C₂-C₆, respectivamente. Grupos alquenilo a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, vinilo, alilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, butadienilo, pentadienilo, hexadienilo, 2-etilhexenilo, 2-propil-2-butenilo, 4-(2-metil-3-butenilo)-pentenilo, etc.

40 El término “alcoxilo” tal como se usa en el presente documento se refiere a un grupo alquilo unido a un oxígeno (-O-alquilo). Grupos alcoxilo a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, grupos con un grupo alquilo de 1-12, 1-8 ó 1-6 átomos de carbono, denominados en el presente documento alcoxilo C₁-C₁₂, alcoxilo C₁-C₈ y alcoxilo C₁-C₆, respectivamente. Grupos alcoxilo a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a metoxilo, etoxilo, etc. De manera similar, lgrupos “alquenoxilo” a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a viniloxilo, aliloxilo, butenoxilo, etc.

45 El término “alquilo” tal como se usa en el presente documento se refiere a un hidrocarburo lineal o ramificado saturado. Grupos alquilo a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, 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.

50 Los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo pueden sustituirse opcionalmente, si no se indica lo contrario, con uno o más grupos seleccionados de alcoxilo, alquilo, cicloalquilo, amino, halógeno y -C(O)alquilo. En determinadas realizaciones, los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo no se sustituyen, es decir, son insaturados.

55 El término “alquinilo” tal como se usa en el presente documento se refiere a un hidrocarburo lineal o ramificado insaturado que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Grupos alquinilo a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, etinilo, propinilo y butinilo.

60 El término “amida” o “amido” tal como se usa en el presente 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 donde R_a, R_b y R_c se seleccionan cada uno independientemente de alcoxilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, amida, amino, arilo, arilalquilo, carbamato, cicloalquilo, éster, éter, formilo, halógeno, haloalquilo, heteroarilo, heterocíclico, hidrógeno, hidroxilo, cetona y nitro. La amida puede unirse a 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 pueden unirse para formar un anillo de 3 a 12 miembros, tal como 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.

El término “amina” o “amino” tal como se usa en el presente documento se refiere a un radical de la forma $-NR_dR_e$, en donde R_d y R_e se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, haloalquilo, heteroarilo y heterociclilo. El amino también puede ser cíclico, por ejemplo, R_d y R_e se unen junto 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, $-[N(R_d)(R_e)(R_f)]^+$. Grupos amino a modo de ejemplo incluyen grupos aminoalquilo, en los que al menos uno de R_d , R_e o R_f es un grupo alquilo. En una determinada realización, R_d y R_e son hidrógeno o alquilo.

Los términos “halo” o “halógeno” o “Hal” tal como se usan en el presente documento se refieren a F, Cl, Br, o I. El término “haloalquilo” tal como se usa en el presente documento se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más átomos de halógeno.

Los términos “heterociclilo” o “grupo heterocíclico” se reconocen en la técnica y se refieren a estructuras de anillo de 3 a 10 miembros saturadas o parcialmente insaturadas, alternativamente anillos de 3 a 7 miembros, cuyas estructuras de anillo incluyen de uno a cuatro heteroátomos, tales como nitrógeno, oxígeno y azufre. Los heterociclos también pueden ser sistemas de anillo mono-, bi- o multicíclicos. Un heterociclo puede condensarse con uno o más anillos parcialmente insaturados o saturados de arilo. Los grupos heterociclilo incluyen, por ejemplo, biotililo, 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, lactamas tales como azetidionas y pirrolidinonas, sultamas, sultonas y similares. El anillo heterocíclico puede sustituirse en una o más posiciones con sustituyentes tales como alcanolilo, alcoxilo, alquilo, alqueno, alquino, amido, amidino, amino, arilo, arilalquilo, azido, carbamato, carbonato, carboxilo, ciano, cicloalquilo, éster, éter, formilo, halógeno, haloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxilo, imino, cetona, nitro, fosfato, fosfonato, fosfinato, sulfato, sulfuro, sulfonamido, sulfonilo y tiocarbonilo. En determinadas realizaciones, el grupo heterocíclico no se sustituye, es decir, el grupo heterocíclico no está sustituido.

El término “heterocicloalquilo” se reconoce en la técnica y se refiere a un grupo heterociclilo saturado tal como se definió anteriormente. El término “heterociclilalcoxilo” tal como se usa en el presente documento se refiere a un heterociclilo unido a un grupo alcoxilo. El término “heterocicliloxialquilo” se refiere a un heterociclilo unido a un oxígeno (-O-), que se une a un grupo alquilo.

Los términos “hidroxilo” e “hidroxi” tal como se usa en el presente documento se refieren al radical -OH.

“Farmacéuticamente o farmacológicamente aceptable” incluye entidades moleculares y composiciones que no producen una reacción adversa, alérgica u otra perjudicial cuando se administran a un animal, o un humano, según sea apropiado. “Para la administración humana, las preparaciones deben cumplir las normas de esterilidad, pirogenicidad, seguridad general y pureza tal como requiere la oficina de la FDA de normas biológicas.

Tal como se usa en la presente divulgación, el término “agonista de receptor de NMDA parcial” se define como un compuesto que es capaz de unirse a un sitio de unión de glicina de un receptor de NMDA; a bajas concentraciones un agonista del receptor de NMDA actúa sustancialmente como agonista y a altas concentraciones actúa sustancialmente como antagonista. Estas concentraciones se determinan experimentalmente para todos y cada uno de los “agonistas parciales”.

Tal como se usa en el presente documento “portador farmacéuticamente aceptable” o “excipiente” incluye todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y de retardo de la absorción, y similares que son fisiológicamente compatibles. En una realización, el portador es adecuado para administración parenteral. Alternativamente, el portador puede ser adecuado para administración intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, sublingual u oral. Los portadores farmacéuticamente aceptables incluyen disoluciones o dispersiones estériles acuosas y polvos estériles para la preparación extemporánea de disoluciones o dispersión estériles inyectables. El uso de tales medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas se conoce bien en la técnica. Salvo en tanto que cualquier medio u agente convencional sea incompatible con el compuesto activo, se contempla el uso del mismo en las composiciones farmacéuticas de la invención. También pueden incorporarse compuestos activos complementarios en las composiciones.

El término “sal(es) farmacéuticamente aceptable(s)” tal como se usa en el presente documento se refiere a sales de grupos ácidos o básicos que pueden estar presentes en compuestos usados en las presentes composiciones. Los compuestos incluidos en las presentes composiciones que son de naturaleza básica son capaces de formar una amplia variedad de sales con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos que pueden usarse para preparar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de tales compuestos básicos son aquellas que forman sales de adición de ácido no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, incluyendo pero sin limitarse a sales de malato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato de 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'-metilenbis-(2-hidroxi-3-naftoato)). Los compuestos incluidos en las presentes composiciones que incluyen un resto amino pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con diversos aminoácidos, además de los ácidos mencionados anteriormente. Los compuestos incluidos en las presentes composiciones que son de naturaleza ácida son capaces de formar sales de base con diversos cationes farmacológicamente aceptables. Los ejemplos de tales sales incluyen sales de metal alcalino o metal alcalinotérreo 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 tanto, existir como estereoisómeros, tales como isómeros geométricos, enantiómeros o diastereómeros. El término "estereoisómeros" cuando se usa en el presente documento consiste en todos los isómeros geométricos, enantiómeros o diastereómeros. Estos compuestos pueden designarse 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 mezclas de los mismos. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diastereómeros. Las mezclas de enantiómeros o diastereómeros pueden designarse "(±)" en la nomenclatura, pero el experto en la técnica reconocerá que una estructura puede indicar un centro quiral de manera implícita.

Pueden prepararse estereoisómeros individuales de compuestos de la presente invención de manera sintética a partir de materiales de partida disponibles comercialmente que contienen centros asimétricos o estereogénicos, o mediante la preparación de mezclas racémicas seguido por procedimientos de resolución bien conocidos por los expertos habituales en la técnica. Estos procedimientos de resolución se ejemplifican mediante (1) unión de una mezcla de enantiómeros a un auxiliar quiral, separación de la mezcla resultante de diastereómeros mediante recristalización o cromatografía y liberación del producto ópticamente puro del auxiliar, (2) formación de sal empleando un agente de resolución ópticamente activo, o (3) separación directa de la mezcla de enantiómeros ópticos en columnas cromatográficas quirales. También pueden resolverse mezclas estereoisoméricas en sus estereoisómeros componentes mediante procedimientos bien conocidos, tales como cromatografía de gases de fase quiral, cromatografía de lípidos de alto rendimiento de fase quiral, cristalización del compuesto como un complejo de sal quiral o cristalización del compuesto en un disolvente quiral. También pueden obtenerse estereoisómeros a partir de productos intermedios esteroméricamente puros, reactivos y catalizadores mediante procedimientos de síntesis asimétricos bien conocidos.

También pueden existir isómeros geométricos en los compuestos de la presente invención. El símbolo $\text{---}\text{---}\text{---}$ indica un enlace que puede ser un enlace simple, doble o triple tal como se describe en el presente documento. La presente invención abarca los diversos isómeros geométricos y mezclas de los mismos que resultan de la disposición de sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono o disposición de sustituyentes alrededor de un anillo carbocíclico. Los sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono se designan como que están en la configuración "Z" o "E" en la que los términos "Z" y "E" se usan según las normas de la 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 pueden denominarse alternativamente "cis" o "trans," donde "cis" representa sustituyentes en el mismo lado del doble enlace y "trans" representa sustituyentes en lados opuestos del doble enlace. La disposición de sustituyentes alrededor de un anillo carbocíclico se designa "cis" o "trans." El término "cis" representa sustituyentes en el mismo lado del plano del anillo y el término "trans" representa sustituyentes en lados opuestos del plano del anillo. Se disponen mezclas de compuestos en las que los sustituyentes en tanto en el mismo lado como opuestos del plano del anillo se designan "cis/trans."

Los compuestos divulgados en el presente documento pueden existir en formas solvatadas así como no solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol, y similares, y se pretende que la invención abarque tanto 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 isotópicamente marcados de la invención que son idénticos a aquellos mencionados en el presente documento, excepto porque se reemplazan uno o más átomos por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico habitualmente encontrado en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tal como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{31}Cl , respectivamente.

Determinados compuestos divulgados marcados isotópicamente (por ejemplo, aquellos marcados con ^3H y ^{14}C) son útiles en ensayos de distribución tisular de compuestos y/o sustratos. Se prefieren particularmente isótopos tritados (es decir, ^3H) y carbono 14 (es decir, ^{14}C) por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, ^2H) puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, semivida *in vivo* aumentada o requisitos de dosificación reducidos) y por tanto pueden preferirse en algunas circunstancias. Pueden prepararse generalmente

compuestos isotópicamente marcados de la invención siguiendo procedimientos análogos a los divulgados en, por ejemplo, los ejemplos en el presente documento sustituyendo un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo marcado isotópicamente.

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

En la presente memoria descriptiva, el término "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad del compuesto en cuestión que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o humano que está buscándose por el investigador, veterinario, doctor médico u otro facultativo. 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 requerida para lograr un efecto terapéutico y/o profiláctico deseado, tal como una cantidad que se define como la cantidad necesaria para dar una potenciación máxima de un comportamiento (por ejemplo, aprendizaje), respuesta fisiológica (por ejemplo, inducción de LTP) o inhibición de dolor neuropático.

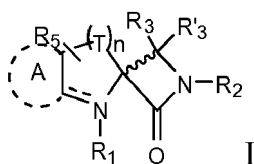
15 Tal como se usa en el presente documento, "motivo de giro beta" o giro beta se refiere a una estructura química que tiene átomos de C^α (carbono alfa) (un átomo de carbono al lado de un carbono de carbonilo) sustancialmente próximos, por ejemplo que tiene un enlace de hidrógeno entre un residuo donador y aceptor, en donde el residuo donador y aceptor están separados por una distancia que se corresponde con la distancia de dos o tres enlaces peptídicos. Una estructura química divulgada tiene, por ejemplo, un motivo de giro beta cuando la estructura incluye anillos bicíclicos (por ejemplo, espiro-lactama bicíclica) que tienen rotación limitada, por ejemplo, que puede evidenciarse por espectros de nOe débiles (efecto nuclear Overhauser) por ejemplo, entre átomos H3 y H5.

Compuestos

25 Los compuestos, por ejemplo peptidomiméticos divulgados en el presente documento, en algunas realizaciones son capaces de unirse al núcleo de unión a ligando de NDMA de SEC ID NO. 1. Por ejemplo, un peptidomimético divulgado puede tener, por ejemplo, dos carbonos alfa que puede estar separados de aproximadamente 6 a aproximadamente 14 Å, o de aproximadamente 9 a aproximadamente 14 Å, o de aproximadamente 10 a aproximadamente 13 Å. En algunas realizaciones, un peptidomimético contemplado puede estar limitado internamente o limitado conformacionalmente de modo que, por ejemplo, puede imitar una conformación biológicamente activa de un péptido. Por ejemplo, un peptidomimético divulgado puede incluir un núcleo de amida cíclica, por ejemplo, una beta-lactama bicíclica. Por ejemplo, un peptidomimético divulgado puede ser un compuesto divulgado que tiene dos unidades modulares (por ejemplo, un núcleo de beta-lactama bicíclica), en las que cada unidad puede sustituirse con un aminoácido que se produce de manera natural.

Por ejemplo, un compuesto divulgado puede tener un motivo de giro beta que es estable tras la administración a un paciente, por ejemplo es sustancialmente estable *in vivo* o en una disolución acuosa. En algunas realizaciones, un compuesto divulgado puede ser capaz de formar un enlace de hidrógeno, o puede ser capaz de unirse a al menos uno, dos, tres o cuatro aminoácidos de SEC ID NO. 1, por ejemplo seleccionado del grupo que consiste en PRO124, THR126, GLU178 y SER180.

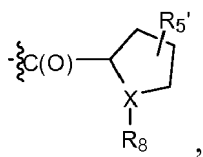
Un peptidomimético divulgado puede incluir un componente restringido conformacionalmente sintético pequeño (es decir, distinto de peptidilo) (por ejemplo, un resto espirolactama), que puede por ejemplo, contribuir a la actividad agonista del sitio de glicina parcial de los compuestos. Por ejemplo, los compuestos divulgados incluyen aquellos representados por la fórmula I:



50 y sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros y N-óxidos de los mismos; en donde T es, independientemente para cada aparición, CR₄R₄', y n es 0, 1, 2 ó 3;

A está opcionalmente presente y se selecciona de fenilo o piridina, en donde A se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de R_a;

55 R₁ se selecciona del grupo que consiste en H, hidroxilo, -S(O)₂-alquilo C₁₋₄; -SO₂, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, fenilo, R₇, o



en donde alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄ o fenilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de R_a;

X es CH o N;

R₃ y R_{3'} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, hidroxilo, fenilo, alquilo C₁₋₄, amido, amina o alquenilo C₂₋₄, en donde alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄ y fenilo se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de R_a;

R⁴ y R^{4'} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, hidroxilo, fenilo, alquilo C₁₋₄, amido, amina, alcoxilo C₁₋₄ o alquenilo C₂₋₄, en donde alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alcoxilo C₁₋₄ y fenilo se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de R_a;

R₂ se selecciona del grupo que consiste en H, R₇, -S(O)₂, S(O)₂-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, hidroxilo o fenilo en donde alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄ y fenilo se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de R_a;

R₅ y R_{5'} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, ciano, amino, fenilo e hidroxilo, en donde alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄ y fenilo se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de R_a;

R₇ se selecciona del grupo que consiste en -C(O)-R₉, -C(O)-O-R₉ o -C(O)-NR_d-R₉,

R₉ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₄, fenilo o heterocíclico, en donde alquilo C₁₋₄, fenilo o heterocíclico se sustituye opcionalmente con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de R_b

R₈ se selecciona del grupo que consiste en H, -C(O)-alquilo C₁₋₄ o C(O)-O-C₁₋₄ alquilo, en donde alquilo C₁₋₄ se sustituye opcionalmente con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de R_a;

R_a se selecciona, independientemente para cada aparición, de carboxilo, hidroxilo, halógeno, amino, fenilo, alquilo C₁₋₄ y alcoxilo C₁₋₄;

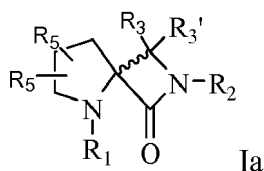
R_b se selecciona, independientemente para cada aparición, del grupo que consiste en carboxilo, hidroxilo, halógeno, amino, fenilo, alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄ y -NH-R_c;

R_c se selecciona, independientemente para cada aparición, del grupo que consiste en: -C(O)-O-alquilo C₁₋₄; y -C(O)-alquilo C₁₋₄; y

R_d se selecciona, independientemente para cada aparición, H y alquilo C₁₋₄;

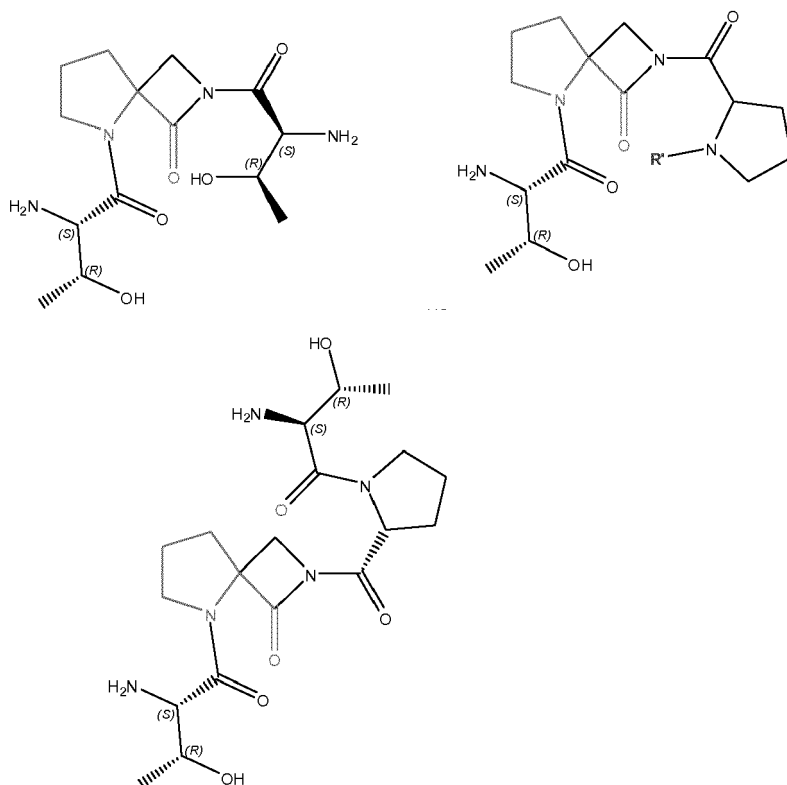
y sales farmacéuticamente aceptables, N-óxidos o estereoisómeros de los mismos.

Por ejemplo, los compuestos divulgados pueden incluir aquellos representados por:



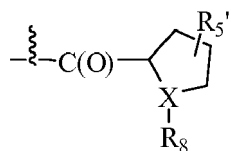
en donde R₁ es C(O)-alquilo C₂₋₄, en donde alquilo C₂₋₄ se sustituye en un carbono con NH₂ o -N-carbobenciloilo y en un carbono diferente con hidroxilo. Por ejemplo, R₁ puede ser C(O)-O-alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, en donde alquilo C₁₋₄ se sustituye con fenilo, y R₃, R_{3'}, R₅ y R₂ se proporcionan anteriormente.

En otra realización, R₁ y R₂ de fórmula Ia pueden cada uno seleccionarse independientemente de un aminoácido, por ejemplo un isómero L o D de un aminoácido, por ejemplo, alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina y/o valina. Por ejemplo, R₁ y R₂ pueden ser cada uno independientemente L-Thr o L-Ser, por ejemplo compuestos tales como:



5 que consiste en H o alquilo C₁₋₄.

En una realización, R₁ puede ser carbobenciloxilo, o puede representarse por:

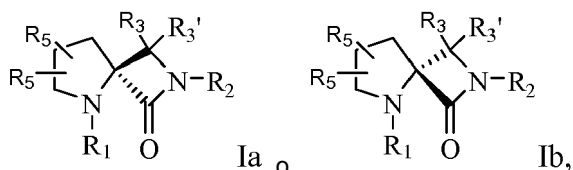


10 ; en donde X puede ser N; R_{5'} puede ser H; y R₈ puede ser -C(O)-alquilo C₂₋₄ (por ejemplo etilo, propilo, n-butilo o t-butilo), en donde alquilo C₂₋₄ se sustituye en un carbono con NH₂ o -N-carbobenciloxilo y en un carbono diferente con hidroxilo.

15 En determinadas realizaciones, R₃ puede ser fenilo (opcionalmente sustituido como anteriormente), o puede ser H. R₂ puede ser, en algunas realizaciones, un -C(O)-alquilo C₂₋₄, (por ejemplo etilo, propilo, n-butilo o t-butilo), opcionalmente sustituido en un carbono con NH₂ y otro carbono con hidroxilo.

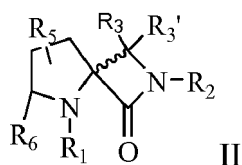
20 Para cualquier grupo R contemplando que incluye alquilo C₁₋₄ (por ejemplo R₁, R₃, R₅), el alquilo puede seleccionarse del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, n-butilo o t-butilo, y en donde dicho alquilo C₁₋₄ se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en F, Cl o Br.

Tales compuestos pueden tener isomerizaciones que difieren, y en algunas realizaciones, puede representarse por:



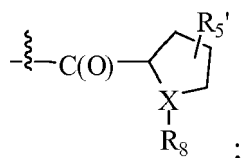
25 y en donde R₁, R₂, R₃, R_{3'} y R₅ pueden ser tal como se describió anteriormente.

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



y sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros y N-óxidos de los mismos; en donde

- 5 R_1 se selecciona del grupo que consiste en H, hidroxilo, $-S(O)_2$ -alquilo C_{1-4} ; $-SO_2$, alquilo C_{1-4} ; R_7 , o



X es CH o N;

- 10 R_3 y R_3' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, hidroxilo, fenilo, alquilo C_{1-4} , amido, amina o alqueno C_{2-4} , en donde alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} y fenilo se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de R_a ;

- 15 R_2 se selecciona del grupo que consiste en H, R_7 , $-S(O)_2$, $S(O)_2$ -alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , hidroxilo o fenilo en donde alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} y fenilo se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de R_a ;

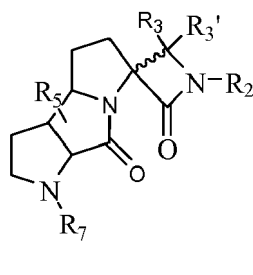
- 20 R_5 se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , ciano, amino, fenilo e hidroxilo, en donde alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} y fenilo se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de R_a ;

- 25 R_6 se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , ciano, amino, fenilo e hidroxilo en donde alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} y fenilo se sustituyen opcionalmente con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de R_a ;

- 30 R_7 se selecciona del grupo que consiste en $-C(O)-R_9$, $-C(O)-O-R_9$ o $-C(O)-NR_d-R_9$,

R_9 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C_{1-4} , fenilo o heterocíclico, en donde alquilo C_{1-4} , fenilo o heterocíclico se sustituye opcionalmente con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de R_b ; o

R_1 y R_6 , pueden tomarse junto con la fórmula II de:



- 35 R_8 se selecciona del grupo que consiste en H, $-C(O)$ -alquilo C_{1-4} o $C(O)-O$ -alquilo C_{1-4} , en donde alquilo C_{1-4} se sustituye opcionalmente con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de R_a ;

R_a se selecciona, independientemente para cada aparición, de carboxilo, hidroxilo, halógeno, amino, fenilo, alquilo C_{1-4} y alcoxilo C_{1-4} ;

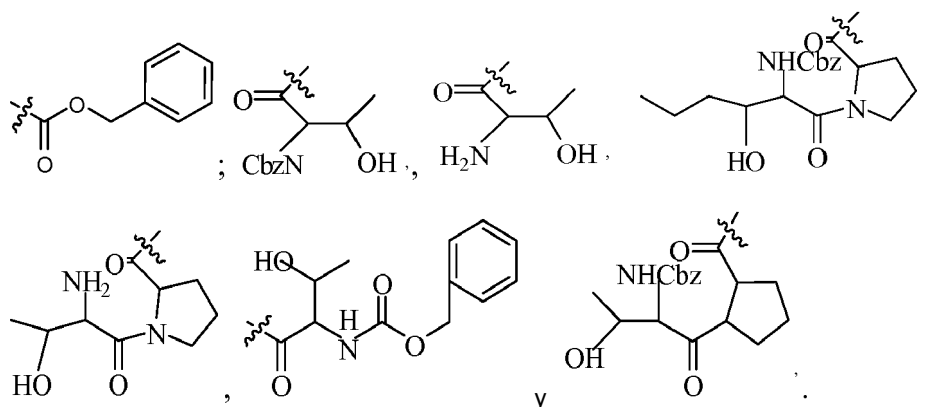
- 40 R_b se selecciona, independientemente para cada aparición, del grupo que consiste en carboxilo, hidroxilo, halógeno, amino, fenilo, alquilo C_{1-4} , alcoxilo C_{1-4} y $-NH-R_c$;

R_c se selecciona, independientemente para cada aparición, $-C(O)-O$ -alquilo C_{1-4} ; y $-C(O)$ -alquilo C_{1-4} ; y

- 45 R_d es H o alquilo C_{1-4} .

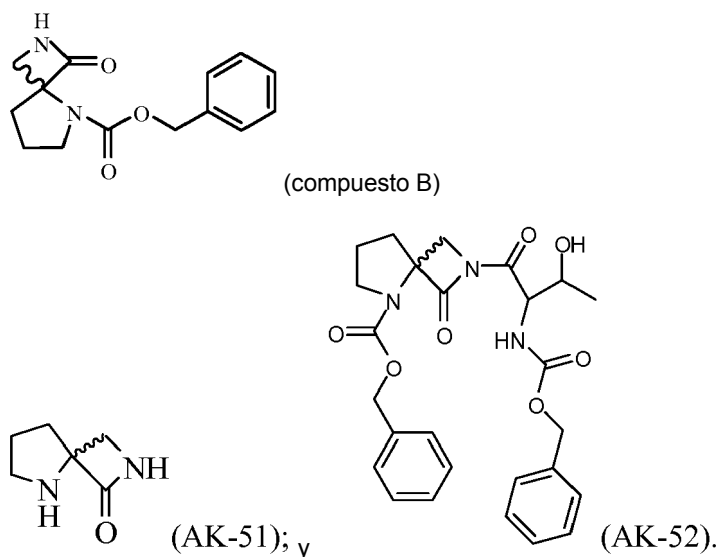
En una realización a modo de ejemplo, el resto R_1 de fórmula I, II, la o Ib puede seleccionarse del grupo que consiste en:

5



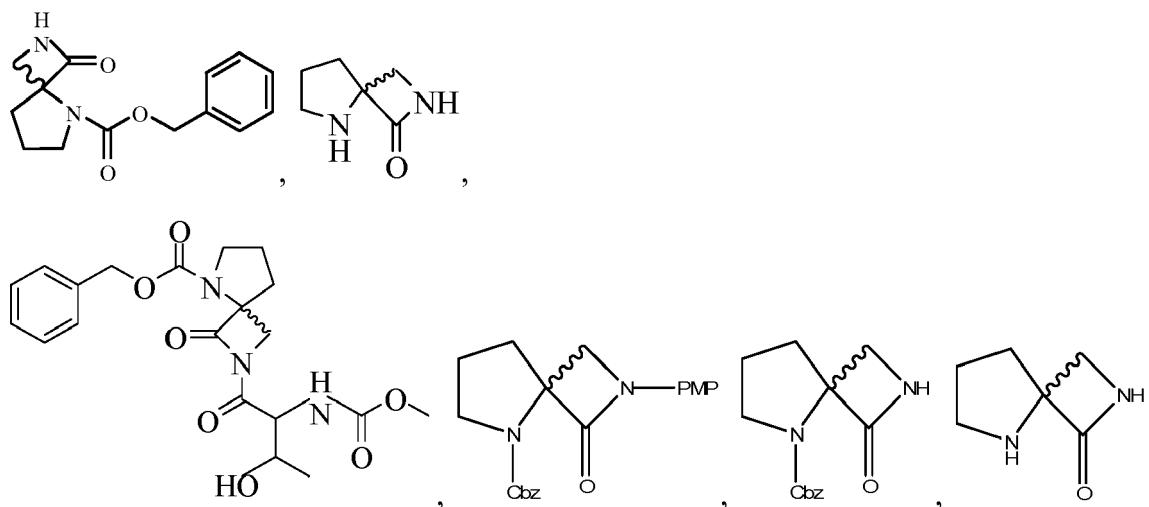
Compuestos a modo de ejemplo incluyen

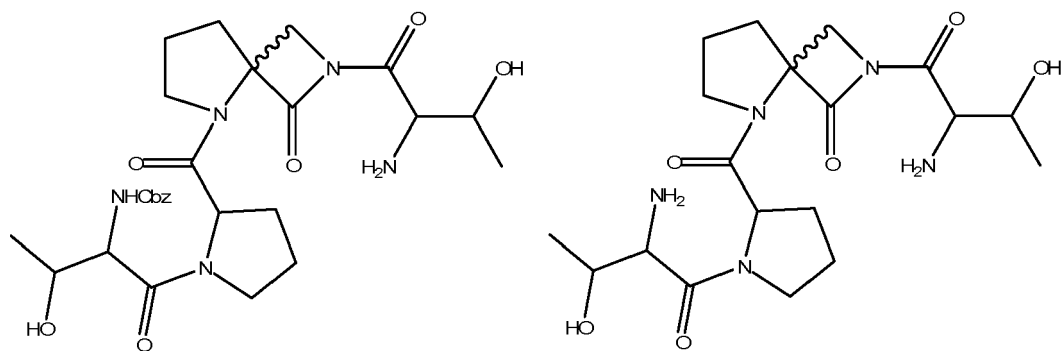
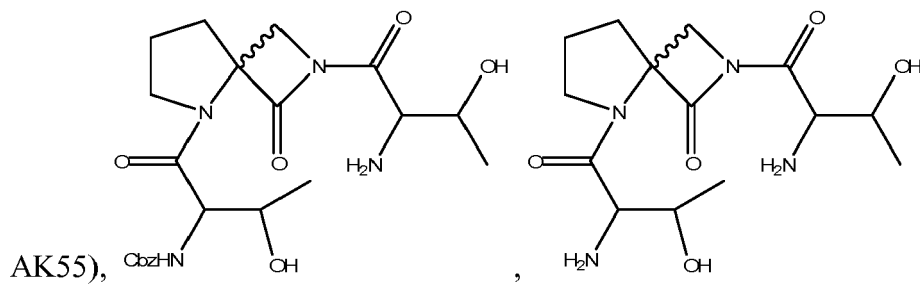
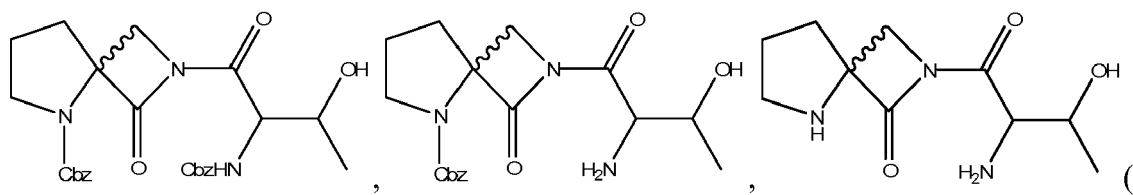
10



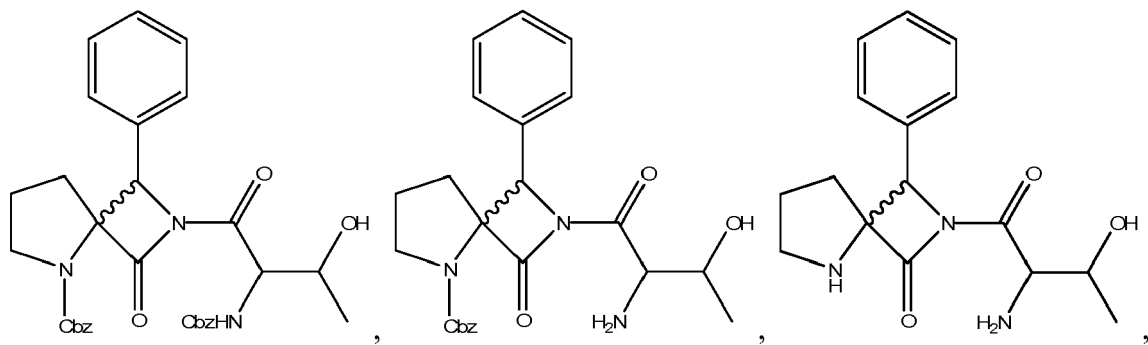
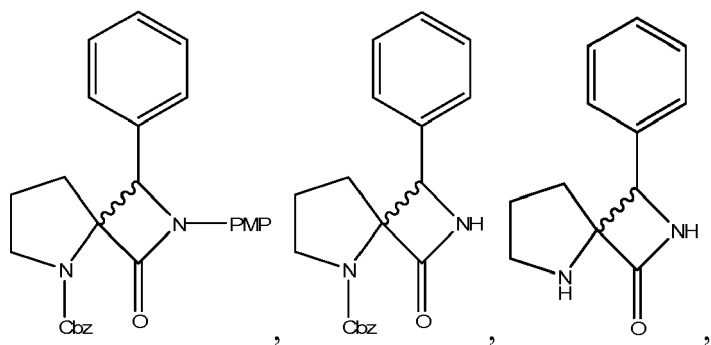
Se divulgan en el presente documento compuestos seleccionados del grupo que consiste en:

15

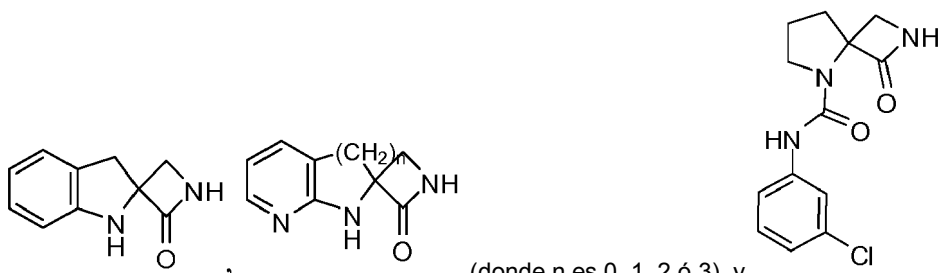
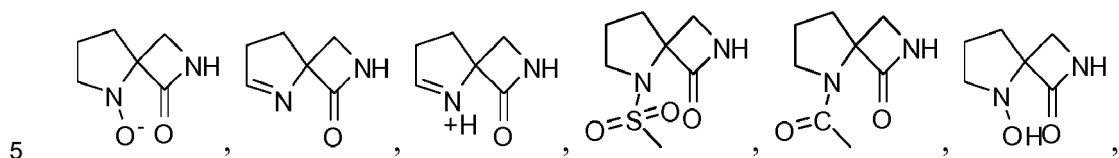
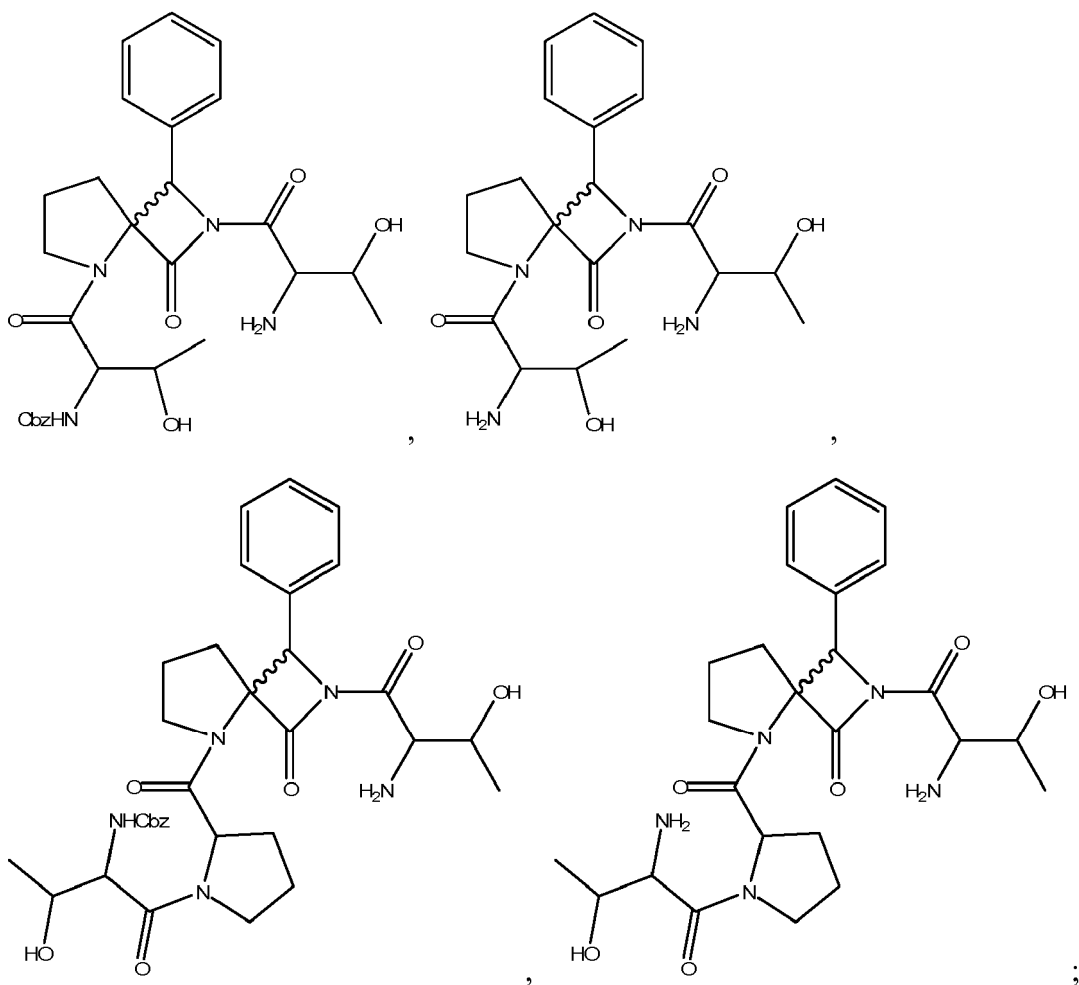




5

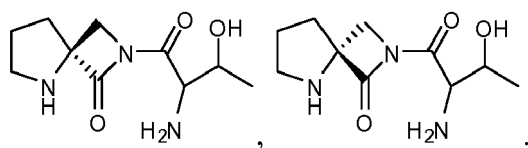


10



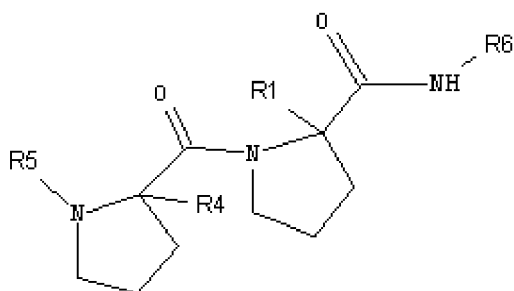
(donde n es 0, 1, 2 ó 3), y ; o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros o N-óxidos de los mismos.

- 10 Los compuestos de la presente divulgación y formulaciones de los mismos se pretende que incluyan tanto una forma isomérica D, una forma isomérica L o una mezcla racémica (tanto formas isoméricas D como L) de uno cualquiera o más de los compuestos. Además, las formulaciones de los compuestos se pretende que incluyan cualquier combinación o razón de formas isoméricas L con respecto a formas isoméricas D de uno o más de los análogos descritos en el presente documento. Estas y otras formulaciones de los compuestos divulgados que comprenden
- 15 una mayor razón de la forma análoga isomérica D y/o L pueden poseer una característica terapéutica potenciada en relación con formulaciones racémicas de un compuesto divulgado o mezcla de compuestos. Por ejemplo, los compuestos divulgados pueden ser enantiómeros, por ejemplo:



Los compuestos divulgados puede proporcionar una apertura del canal catiónico eficaz en el receptor de NMDA, por ejemplo pueden unirse o asociarse con el sitio de glutamato del receptor de NMDA para ayudar en la apertura del canal catiónico. Los compuestos divulgados pueden usarse para regular (activar o inactivar) el receptor de NMDA a través de una acción como agonista.

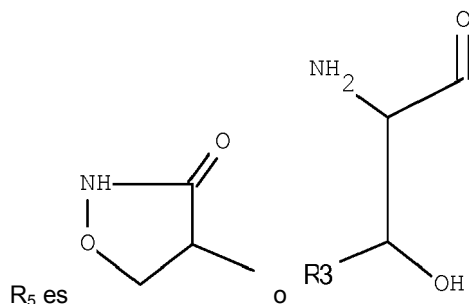
Otros compuestos contemplados en el presente documento incluyen aquellos que tienen un núcleo de amida cíclica. Los compuestos de la presente invención se representan por:



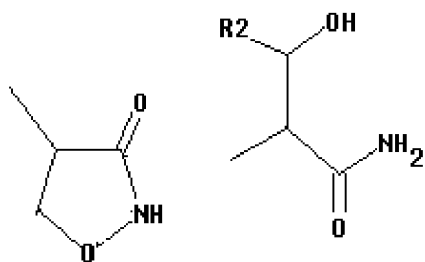
en la que,

R₁ es bencilo;

R₄ es H o bencilo;



R₅ es

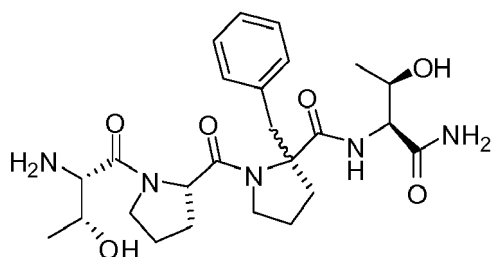


R₆ es

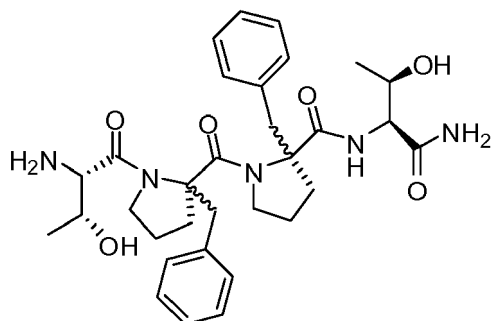
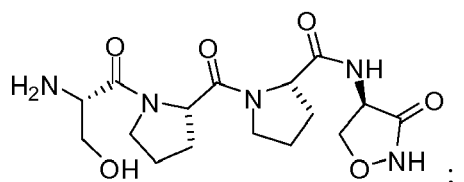
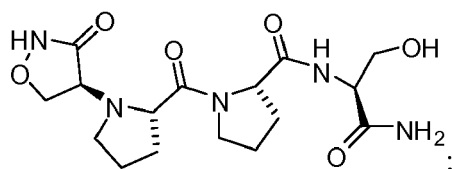
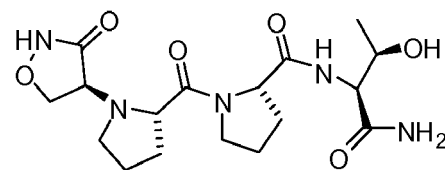
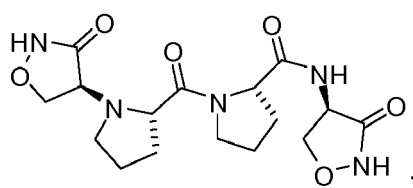
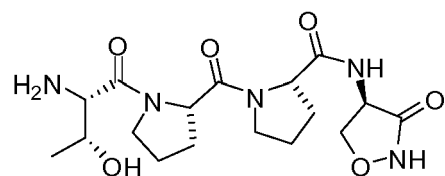
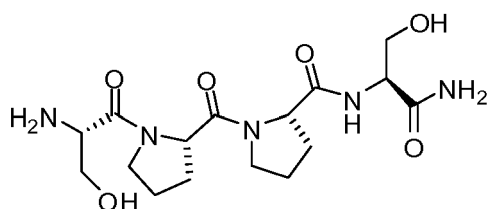
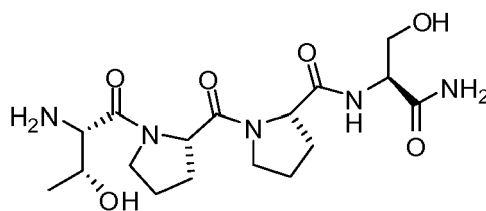
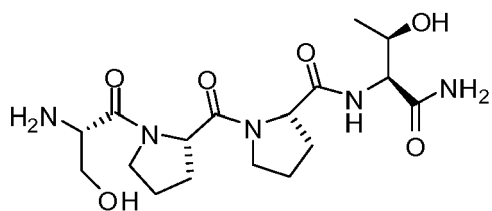
R₂ es H o CH₃;

R₃ es H o CH₃; y estereoisómeros, o sales farmacéuticamente aceptables o N-óxidos de los mismos.

Un compuesto de la presente invención es

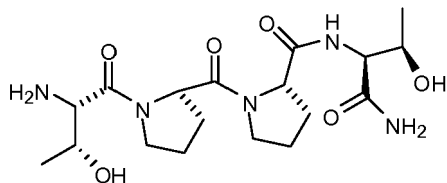


Otros compuestos a modo de ejemplo divulgados en el presente documento incluyen:



Los compuestos tal como se describen en el presente documento pueden ser agonistas parciales del receptor de NMDA del sitio de glicina. Un agonista parcial tal como se usa en este contexto, se entenderá que significa que, a una baja concentración, el análogo actúa como agonista y, a una alta concentración, el análogo actúa como antagonista. La unión a glicina no está inhibida por glutamato o por inhibidores competitivos de glutamato, y tampoco se une en el mismo sitio que el glutamato en el receptor de NMDA. Existe un segundo sitio de unión separado para glicina en el receptor de NMDA. El canal iónico activado por ligando del receptor de NMDA está, por tanto, bajo el control de al menos estos dos sitios alostéricos distintos. Los compuestos divulgados pueden ser capaces de unirse

o asociarse con el sitio de unión a glicina del receptor de NMDA. En algunas realizaciones, los compuestos divulgados pueden poseer una potencia que es 10 veces o más mayor que la actividad de agonistas parciales del sitio de glicina del receptor de NMDA existentes. Por ejemplo, los compuestos divulgados pueden poseer una potencia potenciada de 10 veces a 20 veces en comparación con GLYX-13. GLYX-13 se representa por:

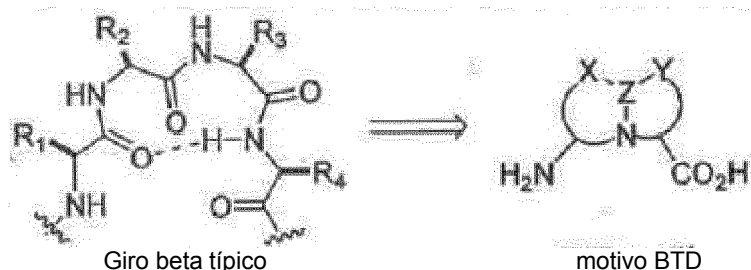


Por ejemplo, se proporcionan compuestos en el presente documento que pueden ser al menos aproximadamente 20 veces más potentes en comparación con GLYX-13, tal como se mide mediante conductancia de única neurona activada por receptor de NMDA activado por estallido (I_{NMDA}) en un cultivo de neuronas piramidales CA1 del hipocampo a una concentración de 50 nM. En otra realización, un compuesto proporcionado puede ser capaz de generar una conductancia potenciada de única neurona activada por receptor de NMDA evocada por único choque (I_{NMDA}) en neuronas piramidales CA1 del hipocampo a concentraciones de 100 nM a 1 μ M. Los compuestos divulgados pueden tener potencia potenciada en comparación con GLYX-13 tal como se mide mediante la magnitud de potenciación a largo plazo (LTP) en sinapsis CA-1 colaterales de Schaffer en cortes del hipocampo *in vitro*.

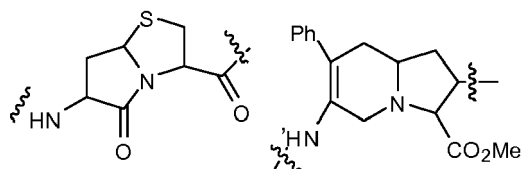
Preparación de compuestos

En algunas realizaciones, un compuesto divulgado, por ejemplo un peptidomimético que tiene un motivo de giro beta capaz de unirse al núcleo de unión a ligando de NMDA de SEC ID NO 1, puede formarse incorporando uno o más deshidroaminoácidos dentro de un péptido. Por ejemplo, pueden incorporarse péptidos que contienen deshidrofenilalanina y/o deshidroleucina y/o ácido alfaaminobisobutírico para producir un peptidomimético que tiene un motivo de giro beta.

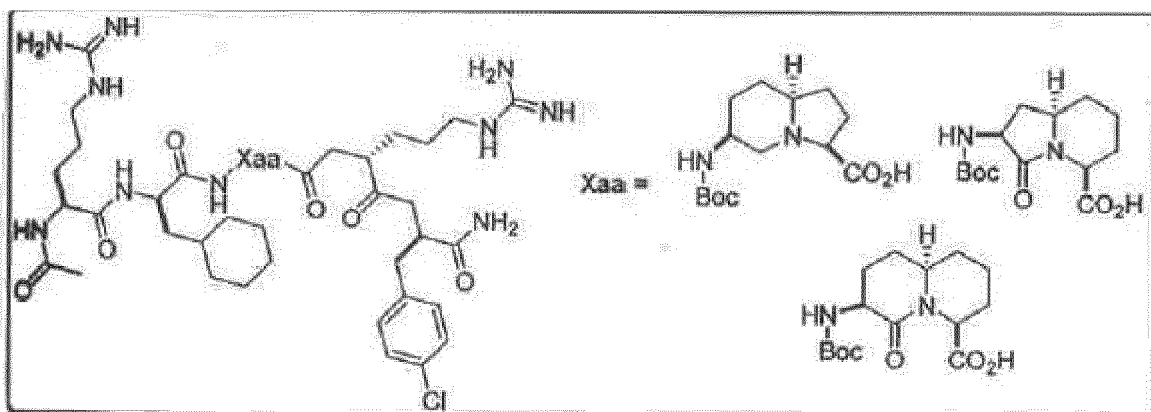
En otra realización, puede formarse un compuesto divulgado usando motivos dipeptídicos con giro beta bicíclicos limitados (BTD). Este enfoque se basa en el reemplazo del componente dipeptídico mediante incorporación de un grupo carboxilo y amino en posiciones geoméricamente adecuadas (véase la figura a continuación) para inducir giros.



Por ejemplo, un componente dipeptídico tal como una o más azabícliclononanos puede incorporarse para producir una estructura que tiene un motivo de giro beta. En otro ejemplo, un peptidomimético divulgado puede incluir una estructura de núcleo tal como se ejemplifica a continuación, por ejemplo en lugar de dos, tres o cuatro aminoácidos:



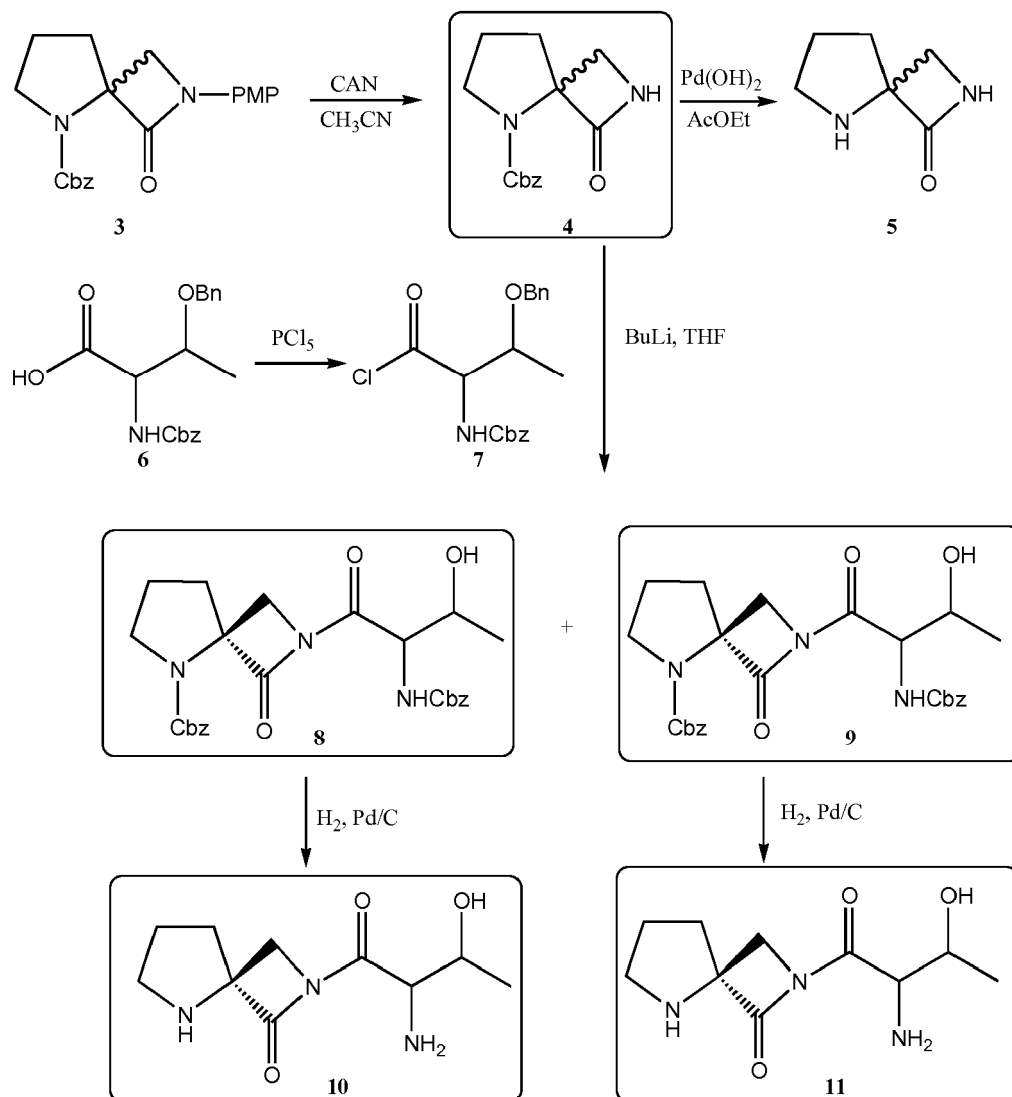
En algunas realizaciones, un azacicloalqueno puede imitar un mimético de giro beta, por ejemplo:



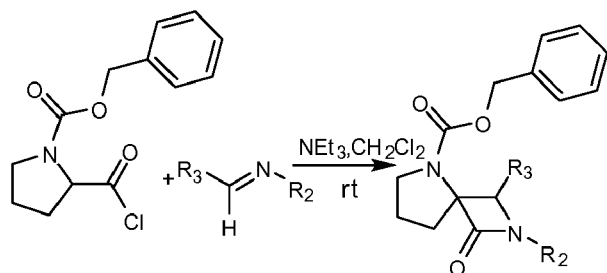
Los siguientes esquemas son rutas de síntesis representativas que pueden usarse para preparar compuestos divulgados y productos intermedios de los mismos.

5

Esquema 1: Rutas de síntesis

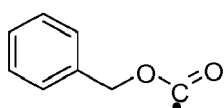


10 Esquema 2



Nitrato de amonio y cerio, 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 rojo anaranjado se usa ampliamente como agente oxidante en síntesis orgánica. Este compuesto se usa como oxidante convencional en análisis cuantitativo.

PMP se refiere a p-metoxibencilideno; Cbz se refiere a un radical carbobenciloilo que puede representarse como:



Composiciones

En otros aspectos, se proporcionan formulaciones y composiciones que comprenden los compuestos divulgados y opcionalmente un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, una formulación contemplada comprende una mezcla racémica de uno o más de los compuestos divulgados.

Pueden prepararse formulaciones contempladas en cualquiera de una variedad de formas para su uso. A modo de ejemplo, y sin limitación, los compuestos pueden prepararse en una formulación adecuada para administración oral, inyección subcutánea, u otros procedimientos para administrar un agente activo a un animal conocido en las técnicas farmacéuticas.

Las cantidades de un compuesto divulgado tal como se describe en el presente documento en una formulación pueden variar según factores tales como el estado patológico, la edad, el sexo y el peso del individuo. Los regímenes de dosificación pueden ajustarse para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Por ejemplo, puede administrarse un único bolo, pueden administrarse varias dosis divididas a lo largo del tiempo o la dosis puede reducirse o aumentarse proporcionalmente tal como se indica por las exigencias de la situación terapéutica. Resulta especialmente ventajoso formular composiciones parenterales en forma unitaria de dosificación para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. Forma unitaria de dosificación tal como se usa en el presente documento se refiere a unidades físicamente diferenciadas adecuadas como dosificaciones unitarias para los sujetos mamíferos que van a tratarse; conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de compuesto activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado junto con el portador farmacéutico requerido.

La especificación para las formas unitarias de dosificación de la invención se dictan por y son directamente dependientes de (a) las características únicas del compuesto seleccionado y el efecto terapéutico particular que va a lograrse, y (b) las limitaciones inherentes en la técnica de elaboración de un compuesto activo de este tipo para el tratamiento de sensibilidad en individuos.

Tal como se usa en el presente documento "portador farmacéuticamente aceptable" o "excipiente" incluye todos y cada uno.

Las composiciones terapéuticas normalmente deben ser estériles y estables en las condiciones de fabricación y almacenamiento. La composición puede formularse como disolución, microemulsión, liposoma u otra estructura ordenada adecuada para alta concentración de fármaco. El portador puede ser un disolvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido, y similares), y mezclas adecuadas de los mismos. Puede mantenerse la fluidez adecuada, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersión y mediante el uso de tensioactivos. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, polialcoholes tales como manitol, sorbitol o cloruro de sodio en la composición. La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede lograrse incluyendo en la composición un agente que retarda la absorción, por ejemplo, sales de monoestearato y gelatina.

Los compuestos pueden administrarse en una formulación de liberación temporal, por ejemplo en una composición que incluye un polímero de liberación lenta. Los compuestos pueden prepararse con portadores que protegerán el

compuesto frente a la liberación rápida, tal como una formulación de liberación controlada, incluyendo implantes y sistemas de administración microencapsulados. Pueden usarse polímeros biodegradables, biocompatibles, tales como etileno-acetato de vinilo, polianhídridos, poli(ácido glicólico), colágeno, poliortoésteres, poli(ácido láctico) y poliláctico, copolímeros poliglicólicos (PLG). Muchos procedimientos para la preparación de tales formulaciones los conocen generalmente los expertos en la técnica.

Pueden prepararse disoluciones inyectables estériles incorporando el compuesto en la cantidad requerida en un disolvente apropiado con uno o una combinación de componentes enumerados anteriormente, según se requiera, seguido por esterilización por filtración. Generalmente, se preparan dispersiones incorporando el compuesto activo en un vehículo estéril que contiene un medio básico de dispersión y los demás componentes requeridos de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de disoluciones inyectables estériles, los procedimientos de preparación preferidos son secado a vacío y secado por congelación que produce un polvo del principio activo más cualquier componente deseado adicional a partir de una disolución esterilizada por filtración previamente del mismo.

Según un aspecto alternativo de la invención, un compuesto puede formularse con uno o más compuestos adicionales que potencian la solubilidad del compuesto.

Procedimientos

Se proporcionan procedimientos para tratar trastornos cognitivos y para potenciar el aprendizaje. Tales procedimientos incluyen administrar una formulación farmacéuticamente aceptable de uno o más de los compuestos divulgados a un paciente que lo necesita. También se contemplan procedimientos de tratamiento de pacientes que padecen déficits de memoria asociados con el envejecimiento, esquizofrenia, trastornos de aprendizaje especiales, crisis epilépticas, convulsiones tras accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, hipoglucemia, paro cardíaco, epilepsia, migraña, así como enfermedad de Huntington, Parkinson y Alzheimer.

Otros procedimientos contemplados incluyen el tratamiento de isquemia cerebral, accidente cerebrovascular, traumatismo craneoencefálico, tumores cerebrales, dolor neuropático agudo, dolor neuropático crónico, trastornos del sueño, drogadicción, depresión, determinados trastornos de la visión, abstinencia de etanol, ansiedad y dificultades para la memoria y el aprendizaje. En aún otro aspecto, se proporciona un procedimiento para potenciar el alivio del dolor y para proporcionar analgesia a un animal.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se proporcionan únicamente con fines ilustrativos, y no pretenden limitar el alcance de la divulgación.

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

Se usó la siguiente secuencia de reacción (esquema A) para sintetizar espiro-lactamas. Hexahidro1,3,5-triazinas, cloruro de ácido Cbz-L-prolina y cloruro de ácido N-(Cbz) O-(benciléter)-L-treonina como materiales de partida.

Esquema A:

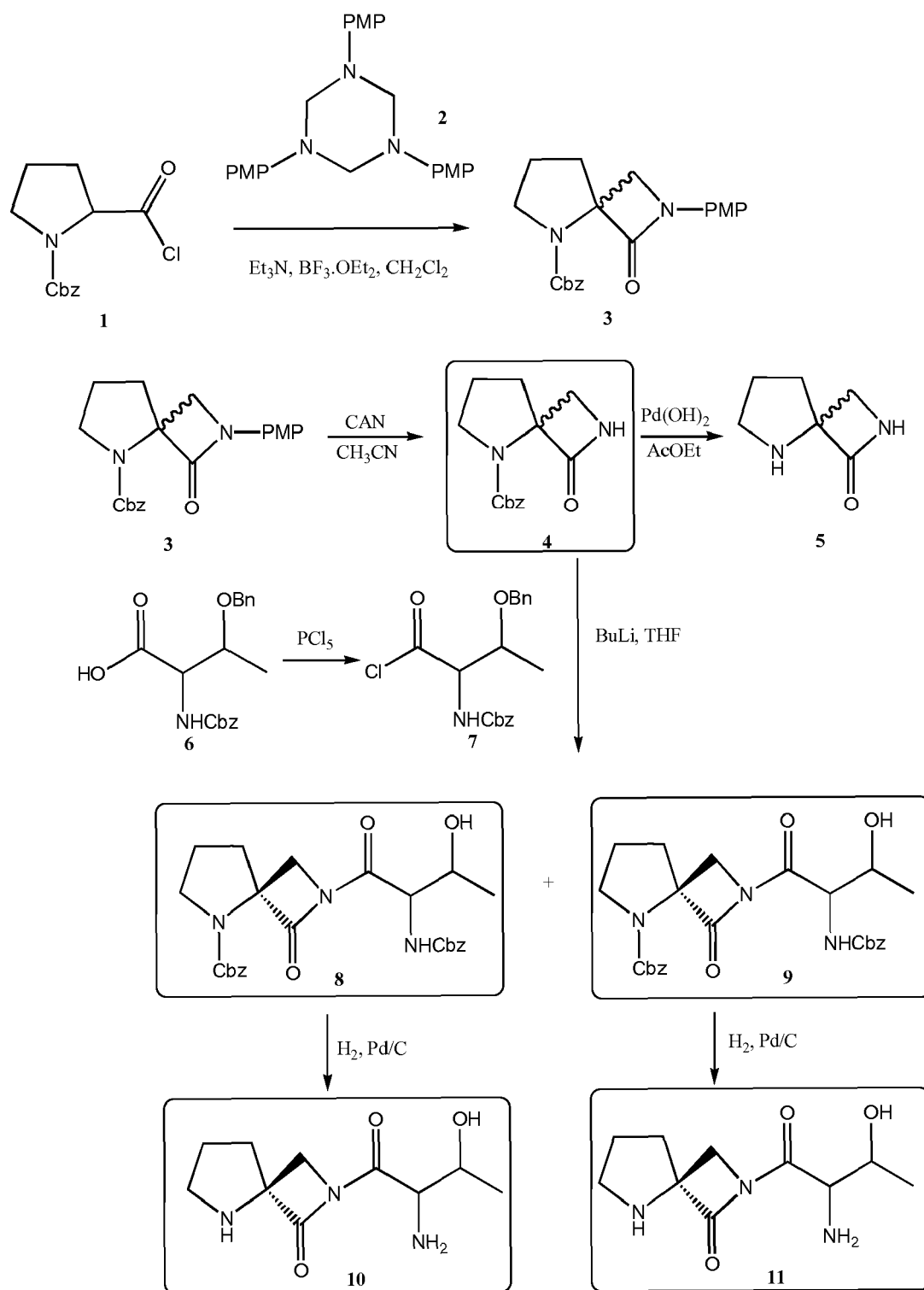
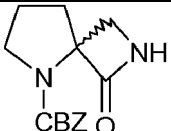
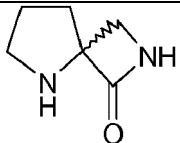
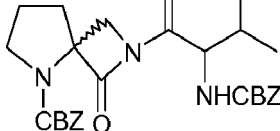


Tabla 1.

N.º de lote	Estructura	Cantidad	HPLC % de pureza	Masa (M^+H)	H-RMN
4		20 mg	93	261	Sí

5(AK-51)		150 mg	-	127	Sí (>95% de pureza)
8		17 mg	73	496	-

Ejemplo de referencia 2 - Síntesis de compuestos y productos intermedios

5 Espiro-lactama 3. Se llevó a cabo la síntesis de espiro-lactama 3 no sustituida C4 por medio de reacción de Staudinger de metilenimina derivada de triazina 2. Se llevó a cabo la reacción de adición del ciclo [2 + 2] entre el ceteno derivado de cloruro de ácido Cbz-L-prolina y la metilenimina de la siguiente manera: se generó ceteno mediante deshidrocloración del cloruro de ácido con trietilamina a -40°C durante 45 min, y entonces se añadió una disolución en diclorometano de triazina 2 y eterato de trifluoruro de boro (que despolimeriza la triazina). Después de 12 horas, se obtuvo la correspondiente espiro-lactama 3 como una mezcla de enantiómeros, con del 30 al 50% de rendimiento. La eliminación oxidativa del grupo PMP de la espiro-lactama 3 en presencia de CAN dio el derivado N-insustituido espiro-lactama 4, que tras el tratamiento con Pd(OH)₂/C dio los correspondientes productos intermedios de espiro-lactama 5.

15 Se obtuvo espiro-lactama 4 con el 93% de pureza (HPLC) tras purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice. Se obtuvo espiro-lactama 5 con purezas >90% de pureza (mediante RMN) tras cromatografía sobre gel de sílice usando elución en gradiente del 20% al 70% de acetato de etilo-ciclohexano, con el 50% de rendimiento.

Ejemplo de referencia 3 - Rutas de síntesis para compuestos intermedios

20 Triazina 2. A una disolución 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 añadió una disolución acuosa (17 ml) de formaldehído (37%). Se agitó la mezcla de reacción durante 3 horas a 0°C luego 1 hora a temperatura ambiente, y se separó la fase orgánica, se lavó con agua (50 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. Se retiró el disolvente a vacío, y se obtuvo un sólido blanco. Se lavó este sólido una vez con dietil éter para proporcionar 26,3 g (se secó el sólido a 40°C durante la noche) de triazina pura 2 con el 97% de rendimiento.

30 Productos intermedios de espiro-lactama 3. A una disolución con agitación del cloruro de ácido N-benciloxicarbonilo L-prolina (5 g, 18,7 mmol) en diclorometano seco (65 ml) enfriada hasta -40°C, se le añadió gota a gota trietilamina seca (10,4 ml, 74,7 mmol). La disolución se volvió amarilla confirmando que se formó el ceteno.

35 Tras 45 min a -40°C, se añadió gota a gota una disolución morada 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 se calentara lentamente hasta temperatura ambiente durante la noche y entonces se extinguió con NaHCO₃ acuoso saturado. Se extrajo dos veces la fase acuosa con CH₂Cl₂ (20 ml); se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (20 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Entonces se concentró la disolución y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando elución en gradiente del 100% / ciclohexano al 20% de acetato de etilo / ciclohexano para dar 7,01 g de producto puro con el 37% de rendimiento.

40 Productos intermedios de espiro-lactama 4. A una disolución con agitación de espiro-lactama 3 (2,4 g, 6,55 mmol) en acetonitrilo (49 ml) a -10°C, se le añadió gota a gota durante 1 hora CAN (10,8 g, 19,6 mmol), previamente disuelto en H₂O (30 ml). Después de que se completara la adición, se agitó la mezcla durante 45 min (la CCF no mostró material de partida restante). Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (100 ml) y NaHCO₃ saturado (50 ml). A la fase orgánica se le añadió agua (100 ml) y bisulfito de sodio sólido (20 eq.). Se lavó la fase orgánica con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Entonces se concentró la disolución y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando elución en gradiente del 100% / ciclohexano al 50% acetato de etilo / ciclohexano para dar 0,87 g de producto puro con el 50% de rendimiento.

50 Productos intermedios de espiro-lactama 5 (AK-51). Se disolvieron 0,5 g de 4 en 20 ml de acetato de etilo y se transfirieron por medio de una cánula a un matraz bajo H₂ (1 atm) que contenía 50 mg de catalizador Pd(OH)₂-C al 10%. Se agitó la mezcla durante la noche bajo H₂ a 50 PSI y entonces se retiró el catalizador por filtración a través de Celite. Se concentró la fase orgánica y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice para dar 120 mg de producto con el 50% de rendimiento.

55 Cloruro de ácido N-(Cbz)-O-(benciléter)-L-treonina 7. A una disolución con agitación de N-(Cbz)-O-(benciléter)-L-treonina (0,95 g, 2,7 mmol) en éter seco (27 ml) se le añadió PC15 (0,61 g, 2,9 mmol) y se agitó la mezcla durante 3

horas a temperatura ambiente. Entonces se retiró el disolvente con alto vacío a temperatura ambiente. Se añadió tolueno y se retiró como anteriormente. Se usó el sólido blanco en bruto sin ninguna purificación para la reacción de acoplamiento.

Productos intermedios de espiro-lactamas 8 y 9. A una disolución con agitación de espiro-lactama 4 (200 mg, 0,76 mmol) en THF seco (4 ml) a -78°C se le añadió BuLi (0,32 ml, 0,80 mmol en hexano) gota a gota. Después de que se completara la adición, se agitó la mezcla a -78°C durante 1 hora. Se añadió cloruro de ácido N-(Cbz)-O-(benciléter)-L-treonina 7 en THF (4 ml) a -78°C. Se agitó la mezcla durante la noche desde -78°C hasta temperatura ambiente.

Se extinguió la mezcla de reacción con NH₄Cl saturado (10 ml) y se añadió acetato de etilo (10 ml). Se extrajo dos veces la fase de agua con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas combinadas con MgSO₄ y se concentraron para dar 0,44 g de producto en bruto. Se eluyó el producto en bruto a través de gel de sílice con un gradiente de desde el 100% de CH₂Cl₂ hasta el 2% de MeOH / CH₂Cl₂ dando fracciones que oscilaron en pureza entre el 44% y el 73%. Se repitió esta reacción sobre 0,28 g de espiro-lactama 4 y proporcionó, tras cromatografía, fracciones con purezas que oscilaron entre el 50% y el 73%.

Ejemplo de referencia 4 – Ensayo de unión al receptor de NMDA

Preparación de tejido:

Se prepararon membranas sinápticas en bruto a partir de hipocampos de rata o a partir de prosencéfalos de rata (ratas Sprague-Dawley macho) y se lavaron extensamente para retirar aminoácidos endógenos, tal como describieron previamente Ransom y Stec (1988). Brevemente, se resuspendieron las membranas sinápticas en bruto en 20 volúmenes de tampón Tris-HCl 5 mM, pH 7,4 (para su uso en experimentos de unión a [³H]TCP), o en 20 volúmenes de tampón Tris-acetato 5 mM, pH 7,4 (para su uso en estudios de unión a [³H]glicina) y se homogeneizaron usando un Polytron (Virtis shear; Virtis, NY, EE.UU.). Entonces se sedimentaron las membranas mediante centrifugación a 48.000 g durante 20 min. Esta etapa se repitió dos veces y se almacenó el homogenado a -70°C en el mismo tampón. Antes de cada uso, se descongelaron los homogenados a temperatura ambiente, se sedimentaron y se lavaron cuatro veces adicionales. Para el experimento de [³H]glicina, el sedimento se incubó en primer lugar durante 30 min a 25°C en tampón Tris-acetato 5 mM que contenía Triton X-100 al 0,04% y entonces se lavó cuatro veces mediante homogeneización y centrifugación. Las membranas lavadas finales se resuspendieron a concentraciones de 2-3 mg/ml en o bien tampón Tris-HCl 5 mM o bien tampón Tris-acetato 5 mM.

Ensayos de unión a TCP: Se realizaron mediciones de la unión a [³H]TCP específica tal como se describió anteriormente (Haring *et al.*, 1986, 1987; Kloog *et al.*, 1988a). Las mezclas de reacción finales consistían en 50-100 µg de proteína de membrana en 200 µl de tampón Tris-HCl 5 mM y contenían o bien [³H]TCP, o bien [³H]TCP y la concentración apropiada de ligandos del receptor de NMDA o Acm. Se iniciaron las reacciones mediante la adición de las membranas a las mezclas de reacción. A menos que se indique lo contrario, se realizaron ensayos de unión en condiciones no de equilibrio a 25°C durante 1 h. Se determinó la unión inespecífica en muestras paralelas que contenían PCP sin marcar 100 µM. Se determinaron las reacciones de unión mediante filtración sobre filtros de vidrio Whatman GF/B que se habían pretratado con polietilenimina al 0,1% durante 1 h.

Se midió la disociación de [³H]TCP de su sitio de unión a membrana tras equilibrar los receptores con [³H]TCP 20 nM durante 120 min. Se inició la reacción de disociación mediante la adición de PCP sin marcar 100 µM en presencia y ausencia de ligandos del receptor de NMDA o Acm. Se terminaron las reacciones inmediatamente (tiempo cero) y tras incubación durante los periodos de tiempo adicionales indicados.

Se examinaron los efectos de los tres compuestos sobre 1) conductancia de única neurona activada por receptor de NMDA (I_{NMDA}) en neuronas piramidales CA1 del hipocampo y 2) la magnitud de la potenciación a largo plazo (LTP) y depresión a largo plazo (LTD) en sinapsis CA1 colaterales de Schaffer, en cortes del hipocampo *in vitro*. Se ha notificado que GLYX-13 presenta una potenciación a baja concentración (1-10 µM) de I_{NMDA} y LTP activados por estallido, mientras que reduce simultáneamente LTD e I_{NMDA} evocados por un único pulso. Una concentración cien veces superior de GLYX-13 de 100 µM se convirtió en LTP en reducción y I_{NMDA} de estallido, y ya no afectó a la LTD.

El compuesto B mostró una potenciación de 20 veces de la potencia en comparación con GLYX-13. 50 nM de este compuesto potenciaron notablemente tanto I_{NMDA} de único choque (1A) como evocada por estallido (1B), así como duplicaron la magnitud de LTP (IE). En cambio, NRX-10.050 1 µM redujo significativamente tanto I_{NMDA} de único choque (1C) como evocada por estallido (1D), que recuerda a GLYX-13 100 µM. (Véase la figura 2).

AK-51 presentó 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 potenciaron I_{NMDA} evocada por único choque, mientras que NRX-10.051 1 µM duplicó la magnitud de LTP (2D), mientras que no alteró LTD (2E).

AK-52 produjo sólo una ligera potenciación de I_{NMDA} evocada por único choque a una baja concentración (100 nM;

3A), que se convirtió en reducción significativa en I_{NMDA} a una concentración de 1 μM (3B). AK-52 100 nM produjo una potenciación de LTP similar en magnitud al compuesto B y AK-51, pero esto se convirtió en una reducción ligera, pero significativa de LTP a la concentración de 1 μM , sin alterar LTD.

Estos tres compuestos mostraron aproximadamente una potenciación de 20 veces en la potencia en comparación con GLYX-13. El compuesto B es el potenciador más potente de I_{NMDA} a bajas concentraciones (50 nM). Aunque la potenciación por AK-51 de I_{NMDA} fue menor en magnitud, este efecto permaneció cuando AK-51 aumentó 10 veces (de 100 nM a 1 μM). 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 potenciaron la magnitud de LTP a grados similares, aproximadamente hasta una duplicación. GLYX-13 fue el único compuesto que pudo aumentar simultáneamente LTP y reducir LTD: AK-52 no afectó a la LTD, incluso a una concentración que redujo I_{NMDA} . GLYX-13 puede potenciar selectivamente I_{NMDA} mediada por receptores de NMDA que contienen subunidades NR2A/B, y estos receptores se ubican en loci extrasinápticos y se activan con más fuerza por estallidos neuronales que inducen LTP. Aunque todos los compuestos sometidos a prueba tienen potentes efectos sobre LTP e I_{NMDA} , los menores efectos sobre LTD sugieren que tienen una selectividad aumentada por los sitios de glicina del receptor de NMDA que contiene NR2A/B que el GLYX-13.

Ejemplo de referencia 5 – Modelo de aprendizaje de laberinto en T

Se usaron ratas cruzadas macho de 3 meses de edad Fisher 344 X Brown Norway F1 (FBNF1) para este estudio. El laberinto en T se construyó con brazos (45 cm de longitud x 10 cm de ancho x 10 cm de alto) elaborados con plexiglás negro que circunda el laberinto. Se aseguraron dos tapas de botella de plástico, revistadas con malla de alambre, al extremo de cada brazo objetivo en el que se colocó el premio (Cheerios, 100 mg/pieza). Antes del inicio del entrenamiento, a los animales se les privó gradualmente de alimento hasta aproximadamente el 85% de su peso de alimentación libre. En tres días sucesivos antes del inicio del entrenamiento, los animales se habituaron al laberinto en T con alimento ubicado en todo el laberinto. El primer día de entrenamiento, a los animales se les recompensó por las elecciones del brazo derecho y se les entrenó hasta un criterio de 9 de 10 elecciones consecutivas correctas. El segundo día de entrenamiento, a los animales se les recompensó por las elecciones del brazo izquierdo y se les entrenó hasta un criterio de 9 de 10 elecciones consecutivas correctas. El día posterior de 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) de manera ciega por medio de sonda gástrica (4", calibre 16; Braintree Scientific, Braintree MA) 60 min antes del inicio de las pruebas ($n = 8-9$ por grupo). En el primer ensayo de las pruebas, ambos brazos se cebaron con alimento y para los posteriores 20 ensayos sólo se recompensaron elecciones alternas (opuestas a la elección previa del animal) (intervalo entre ensayos de ~ 30 s). Se calculó el número de ensayos según un criterio (5 elecciones consecutivas correctas) para cada animal. Se analizaron los datos mediante ANOVA seguido por pruebas Fisher PLSD a posteriori que comparaban dosis de fármacos individuales con vehículo ($\alpha = 0,05$).

La figura 5 representa ensayos de media ($\pm$ EEM) según el criterio en la tarea del laberinto en T alterno (20 ensayos) en ratas de 3 meses de edad privadas de alimento. A los animales se les inyectó p.o. 0, 0,3, 1, 3, 10 ó 30 mg/kg de AK051 en vehículo DMSO ($n = 8-9$ por grupo) 60 min antes del inicio de las pruebas. *** $P < 0,001$, ** $P < 0,01$, Fisher PLSD a posterior frente a vehículo.

Ejemplo de referencia 6 – Prueba con formalina de dolor neuropático

Se llevaron a cabo los experimentos tal como se describió previamente (Abbott *et al.* Pain, 60, 91-102, 1995; Wood *et al.*, Neuroreport, 19, 1059-1061 2008). Se usaron ratas cruzadas macho de 3 meses de edad Fisher 344 X Brown Norway F1 (FBNF1) para este estudio. Antes del inicio de las pruebas, los animales se habituaron a la cámara de pruebas (30 x 30 x 60 cm de plexiglás opaco) durante 10 min cada día a lo largo de 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) de manera ciega por medio de sonda gástrica (4", calibre 16; Braintree Scientific, Braintree MA) 60 min antes de inyecciones de formalina ($n = 8-9$ por grupo). Los animales se colocaron en la cámara de pruebas 10 min antes de la inyección de formalina. Para la inyección de formalina, las ratas se sujetaron manualmente y se les administró una inyección subcutánea de formalina al 1,5% (50 μl con una aguja de calibre 26; Sigma, Saint Louis MO) en la almohadilla lateral en la superficie plantar de la pata trasera izquierda. Tras las inyecciones de formalina, las ratas se colocaron de nuevo en las cámaras de prueba. Se grabaron en video los animales desde abajo con la ayuda de un espejo en ángulo durante 50 min tras la inyección de formalina. Se cuantificó el tiempo total pasado lamiendo la pata inyectada y el número total de estremecimientos de la pata inyectada durante la fase tardía (30-50 min tras la inyección de formalina) fuera de línea de manera ciega mediante un experimentador entrenado con alta fiabilidad ($r > 0,9$) entre y dentro de los calificadores para ambas medidas. Todos los animales se sacrificaron mediante CO_2 inmediatamente después de las pruebas. Se analizaron los datos mediante ANOVA seguido por pruebas Fisher PLSD a posterior que comparaban dosis de fármaco individuales con vehículo ($\alpha = 0,05$). La figura 6 representa la media ($\pm$ EEM) del % de analgesia definido como % de reducción en estremecimientos en la respuesta de fase tardía (30-50 min) tras inyección intraplantar de formalina (50 μl de formalina al 1,5%).

Ejemplo de referencia 7- Formulaciones orales que potencian el aprendizaje y la memoria

Se preparó una preparación oral de AK-51 en dimetilsulfóxido (DMSO). Se administraron todas las dosis en un volumen de 300 µl. Entonces los animales se alimentaron p.o. mediante sonda (alimentación forzada por la boca con una aguja de alimentación insertada) un volumen calculado para administrar al animal una dosis definida basándose en el peso corporal tal como sigue; 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.

Se les inyectó a los animales 60 minutos antes del inicio de las pruebas una de las cantidades de dosis indicadas anteriormente. Entonces, se usó una tarea de laberinto en T alterno (20 ensayos) para evaluar el comportamiento de aprendizaje en los animales. Este protocolo se describe en el ejemplo de referencia 5. Brevemente, el laberinto en T es una tarea de elección. La rata en cuestión se colocó en la base de la "T". Tras un retraso corto, se permitió que explorara el laberinto y escogiera entrar o bien en el brazo derecho o bien en el izquierdo. La elección se puntúa según una variedad de criterios, incluyendo alternancia espontánea, recompensa inducida o para indicar una preferencia. Basándose en el criterio usado en este estudio, se usó el laberinto en T para someter a prueba el aprendizaje y la memoria. Se usó comida colocada en un extremo del laberinto como refuerzo positivo para cada prueba con animales.

Los animales a los que se les proporcionó una dosis de 1,0 mg/kg por la boca de AK-51 demostraron una potenciación estadísticamente significativa del comportamiento de aprendizaje en la prueba de laberinto en T ($P < 0,001$). Los animales a los que se les proporcionó una dosis de 3,0 mg/kg por la boca del análogo no peptídico NRX-10.051 también demostraron una potenciación estadísticamente significativa de comportamiento de aprendizaje en la prueba de laberinto en T ($P < 0,01$).

Ejemplo de referencia 8 – Isómeros

Se usaron los dos isómeros diferentes de AK-55 en un ensayo de unión a NDMA tal como en el ejemplo de referencia 4. Un isómero de AK-55 potencia potencialmente NMDA mientras que el otro no. La figura 7A indica el transcurso de tiempo del efecto de una aplicación de baño de 15 min de AK55 1 µM (barra negra) sobre la corriente activada por receptor de NMDA aislado farmacológicamente normalizada en neuronas piramidales CA1 bajo un registro de célula completa (media ± EEM, n=6). B: Transcurso de tiempo del efecto de una aplicación de baño de 15 min de AK55 1 µM (barra negra) sobre la corriente activada por receptor de NMDA aislado farmacológicamente normalizadas en neuronas piramidales CA1 bajo un registro de célula completa (media ± EEM, n=7). C: Transcurso de tiempo del efecto de una aplicación de baño de AK6 1 µM (barra negra, círculos negros, n=8) en comparación con cortes de control sin tratar (círculos blancos, n=8) sobre la magnitud de la potenciación a largo plazo (LTP) de la pendiente del potencial postsináptico excitador extracelular (media ± EEM de fEPSP) inducida por estimulación colateral de Schaffer de alta frecuencia (2x100 Hz/500 ms).

Ejemplo de referencia 9 – Ensayos bioquímicos

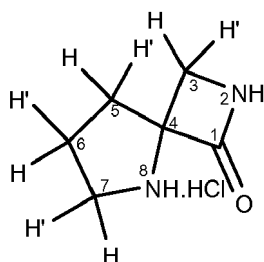
La tabla B representa los resultados de ensayos de unión frente a diversas dianas con AK51:

Tabla B

<u>Diana</u>	<u>Especie</u>	<u>Concentración</u>	<u>% de inhibición</u>
Glutamato, AMPA	rata	10 µM	-8
Glutamato, kainato	rata	10 µM	-13
Glutamato, metabotrópico, mGlu ₅	humano	10 µM	-7
Glutamato, NMDA, agonismo	rata	10 µM	27
Glutamato, NMDA, glicina	rata	10 µM	-6
Glutamato, NMDA, fenciclidina	rata	10 µM	-5
Glutamato, NMDA, poliamina	rata	10 µM	-14
Glutamato, no selectivo	rata	10 µM	-10
Glicina, sensible a estricnina	rata	10 µM	4
Canal de potasio hERG	humano	10 µM	3

Ejemplo de referencia 10 - Identificación de giro β en compuestos de espiro

Se llevan a cabo experimentos de 1-D de protón ^1H , ^{13}C , DEPT, experimentos 2-D homonucleares (DQF-COSY, TOCSY, NOESY) y experimentos heteronucleares HSQC y HMBC en DMSO- D_6 a 30°C para confirmar los desplazamientos químicos de carbono y desplazamientos químicos de protones exactos del compuesto de espiro:



Se observan desplazamientos químicos tal como sigue: ^1H , DMSO- d_6 , 600 MHz, δ en ppm, TMS a 0,00 ppm: 8,72 (s a, 1H), 3,47dd, 2H), 3,37(t, 2H), 2,21(m,2H), 2,02(m,1H), 1,89(m,1H) (véase la figura 12);

^{13}C , DMSO- d_6 , 150 MHz, δ en ppm, DMSO de referencia a 39,5 ppm: 169,6, 68,7, 45,6, 40,7, 32,9, 22,4.

El desplazamiento químico del protón de amida se ubicó a 8,72 ppm como un singlete ancho, y se observaron picos cruzados entre 8,72 y 3,37. Este hallazgo estableció el desplazamiento químico de H-3 a 3,47 ppm. nOe débil entre 3,37 y 2,21 ppm indica las poblaciones de H-5 a 2,21 ppm. Se encontró correlación total desde 3,37 hasta 2,21 ppm entre 2,02 y 1,89 ppm; se observó correlación de nOe entre 2,21, 2,02, 1,89 y 3,37 ppm. Este hallazgo era comprensible puesto que las resonancias H-6 y H-7 son: H-6 (2,02 y 1,89 ppm), H-7 (3,37 ppm). Los experimentos 2-D heteronucleares (HSQC y HMBC) también confirmaron los desplazamientos químicos de protones y carbono.

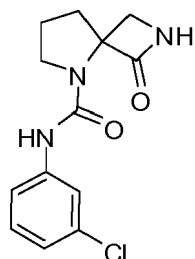
El desplazamiento químico de protones individuales y carbono se observó tal como sigue: 8,72 (s a, H-2, 1H), 3,47(dd, H-3, 2H), 3,37(t, H-7, 2H), 2,21(m, H-5, 2H), 2,02(m, H-6, 1H), 1,89(m, H-6'1H)

169,6(C-1), 68,7(C-4), 45,6(C-7), 40,7(C-3), 32,9(C-5), 22,4(C-6)

Un nOe débil entre H-3 y H-5 sugiere rotación limitada de los anillos uno con respecto al otro. La ausencia de enlaces de hidrógeno en los que los residuos donadores y aceptores i ($i \pm 3$) y también la ausencia de nOe de intervalo largo (átomos de $\text{C}^\alpha < 7\text{\AA}$) entre dos anillos indica que no hay plegamiento secundario significativo.

Ejemplo de referencia 11

Se llevan a cabo experimentos 1-D de protón ^1H , ^{13}C , DEPT, experimentos 2-D homonucleares (DQF-COSY, TOCSY, NOESY) y experimentos heteronucleares HSQC y HMBC en DMSO- D_6 a 30°C para confirmar los desplazamientos químicos de carbono y desplazamientos químicos de protones exactos del compuesto de espiro



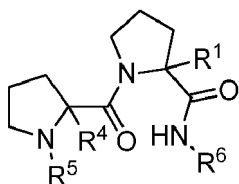
. La ^1H -RMN en DMSO se muestra en la figura 13. Puede realizarse un experimento de N15-HSQC a 600 MHz para confirmar desplazamientos químicos de amida.

Las patentes, solicitudes de patente publicadas, sitios web y otras referencias citadas en el presente documento son:

Abbott FV, Franklin KB, Westbrook RF, The formalin test: scoring properties of the first and second phases of the pain response in rats. *Pain*, 60 (1995) 91-102; Bennett GJ, Xie YK., A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. *Pain*, 33 (1988) 87-107; patente estadounidense n.º 7.273.889; patente estadounidense n.º 6.821.985; patente estadounidense n.º 6.667.317; patente estadounidense n.º 6.635.270; patente estadounidense n.º 6.521.414; patente estadounidense n.º 6.197.820; patente estadounidense n.º 6.147.230; patente estadounidense n.º 6.007.841; patente estadounidense n.º 5.952.389; patente estadounidense n.º 5.902.815; patente estadounidense n.º 5.741.778; patente estadounidense n.º 5.605.911; patente estadounidense n.º 5.523.323; patente estadounidense n.º 4.959.493; Moskal, *et al.* (2005), *Neuropharmacology*, 49(7):1077-87; Narahshi, Toshio *et al.* (2004) *Biol. Pharm. Bull.*, 27(1):1701-1706; Lynch, Gary *et al.* (2006), *Aging Research Reviews*, 5:255-280; Rajashankar *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* (1992), 114, 9225; Rajashankar *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* (1995), 117, 10129; A. Karle *et al.* *Biochemistry* (1990), 29, 6747; Regan *et al.* *Science* (1998), 241, 976; Kaumaya *et al.* *Biochemistry* (1990), 29, 13; Hanessian *et al.* *Tetrahedron* (1997), 53, 12789; Zhang *et al.* *Org. Lett.* (2003), 53115; Xuyuan *et al.* *Org. Lett.* (2004), 6, 3285; Halab *et al.* *J. Med. Chem.* (2002), 45, 5353.

REIVINDICACIONES

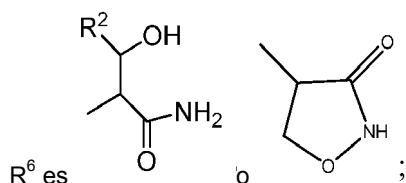
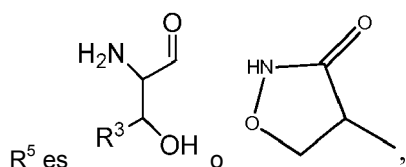
1. Compuesto representado por:



en la que

R¹ es bencilo;

R⁴ es H o bencilo;

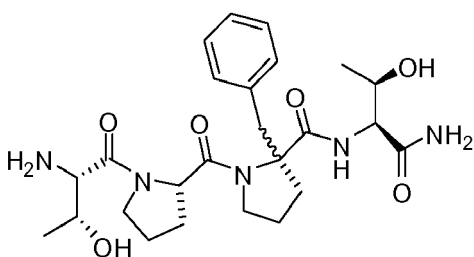


R² es CH₃ o H; y

R³ es CH₃ o H;

y estereoisómeros, N-óxidos o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. Compuesto representado por:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, para su uso en un procedimiento para tratar un trastorno cognitivo asociado con pérdida de memoria o problemas de aprendizaje.
4. Una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, para su uso en un procedimiento para tratar dolor neuropático.
6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, para su uso en un procedimiento para tratar depresión, trastorno obsesivo-compulsivo o esquizofrenia.

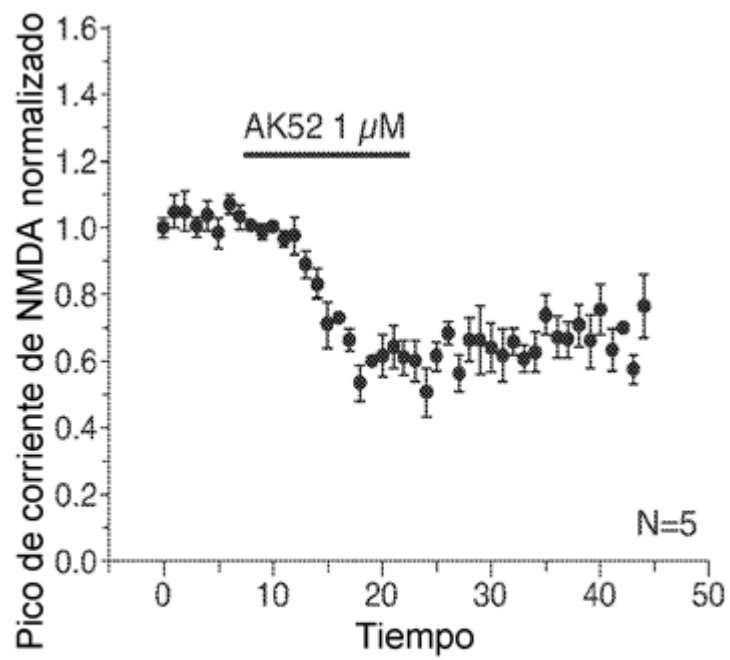


Fig. 1A

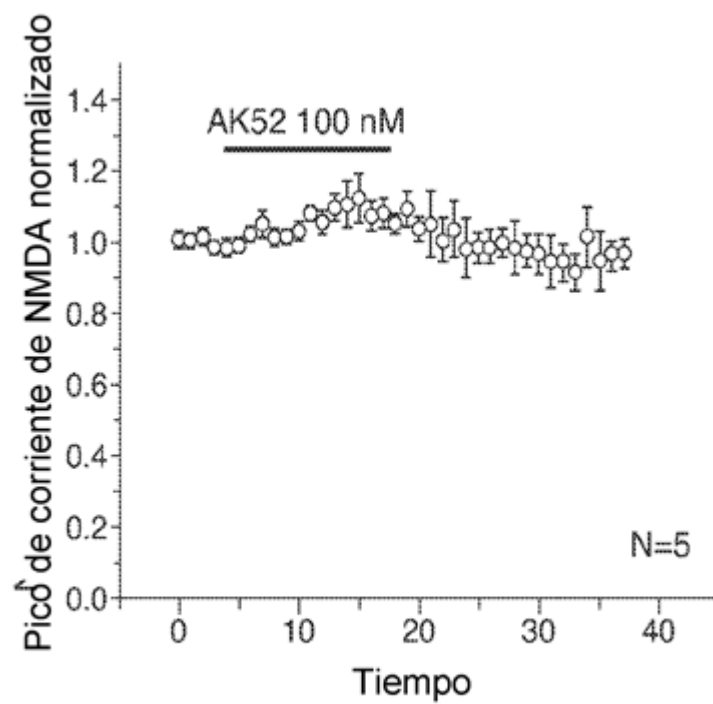
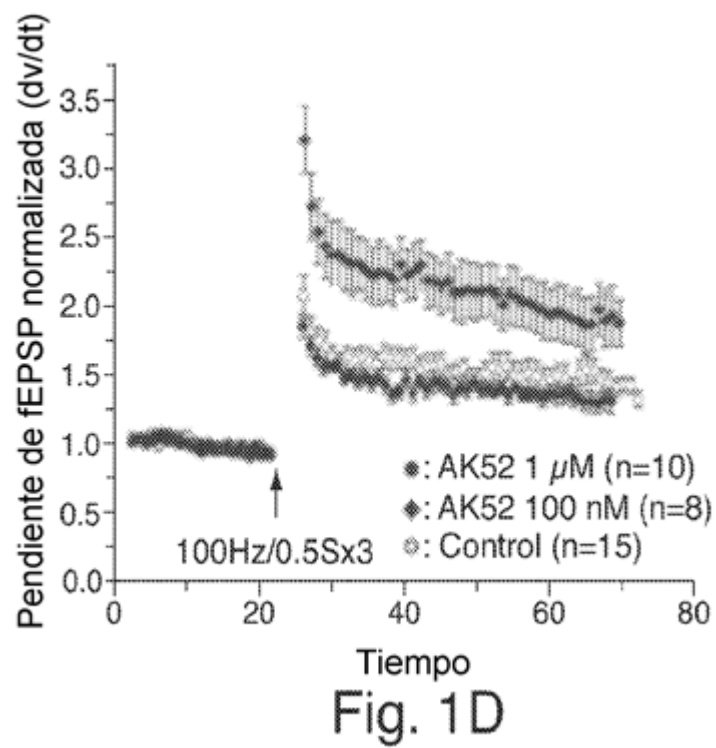
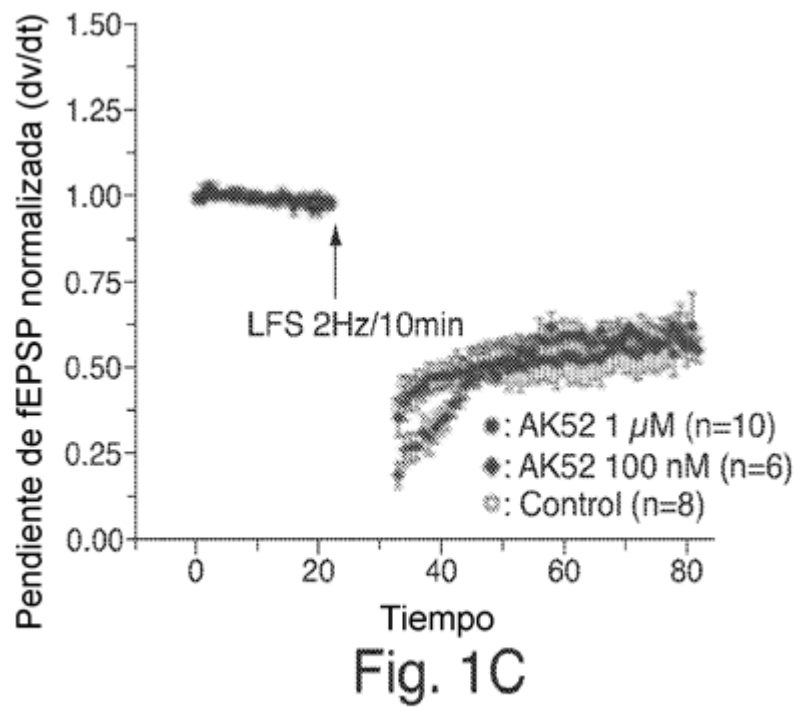


Fig. 1B



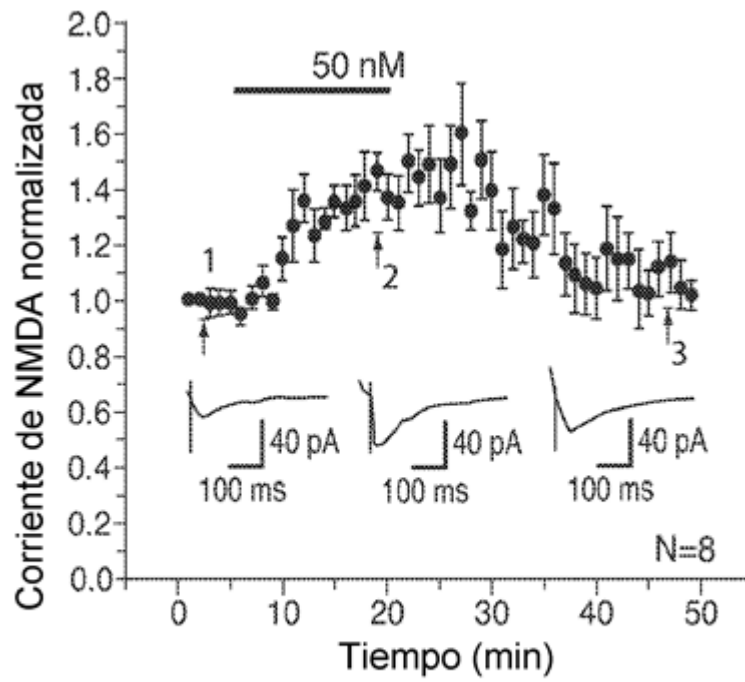


Fig. 2A

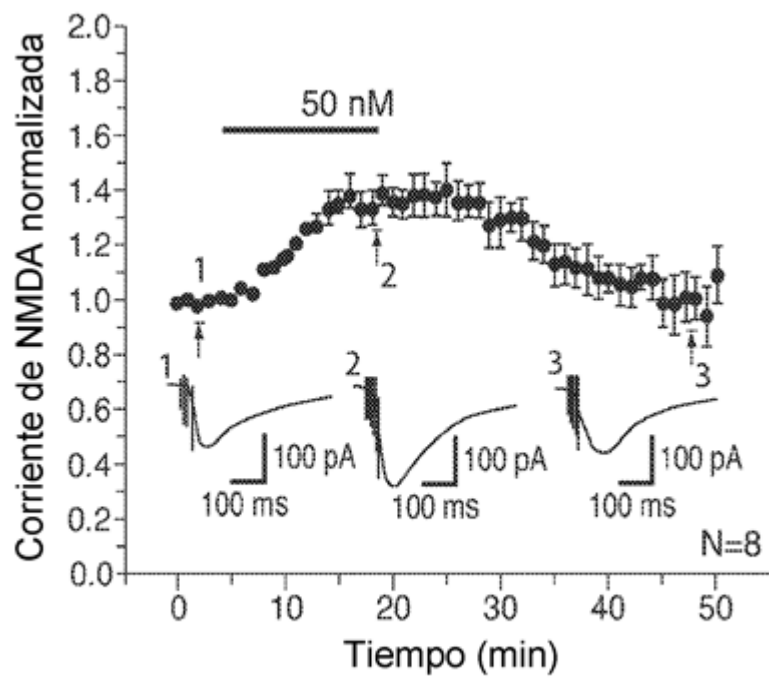
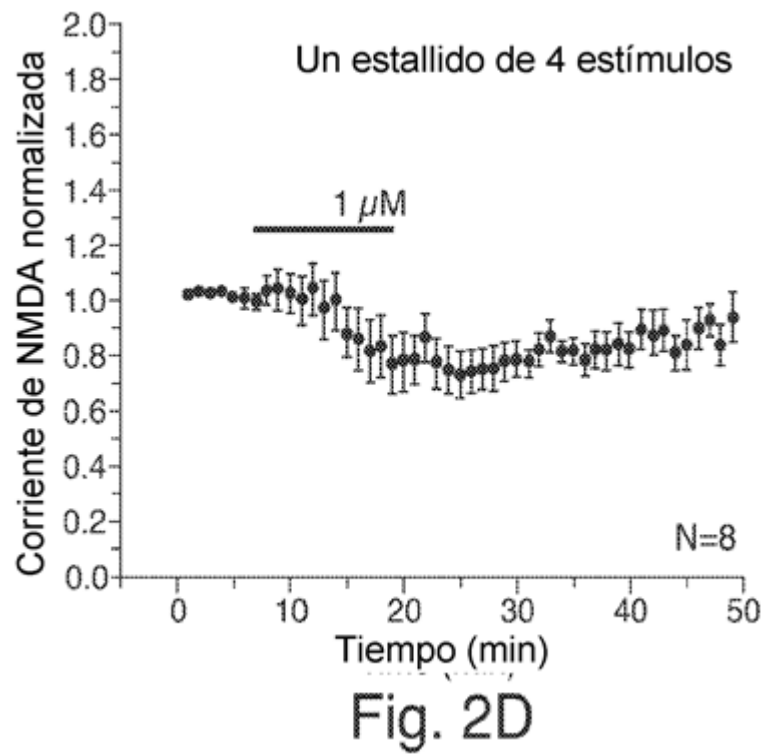
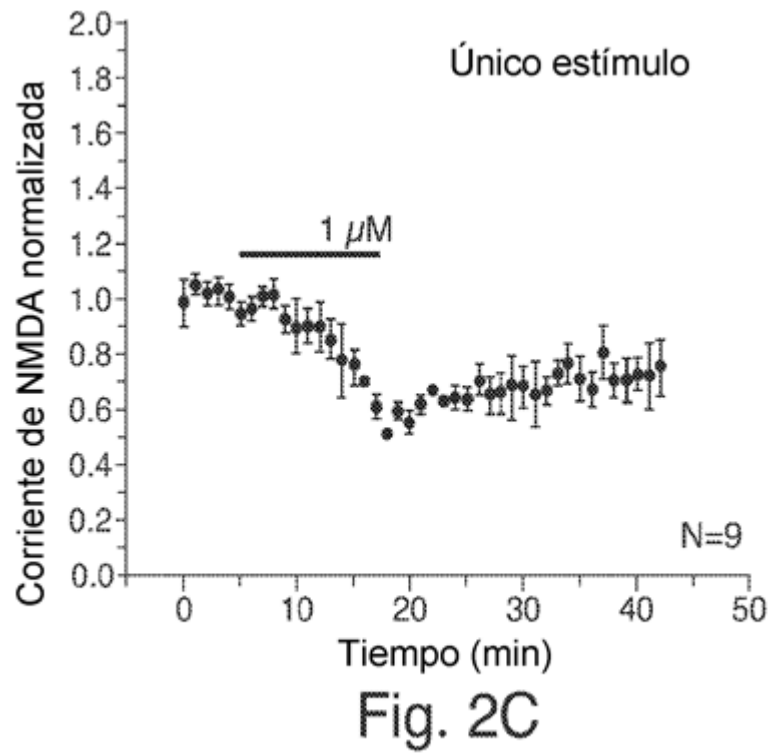


Fig. 2B



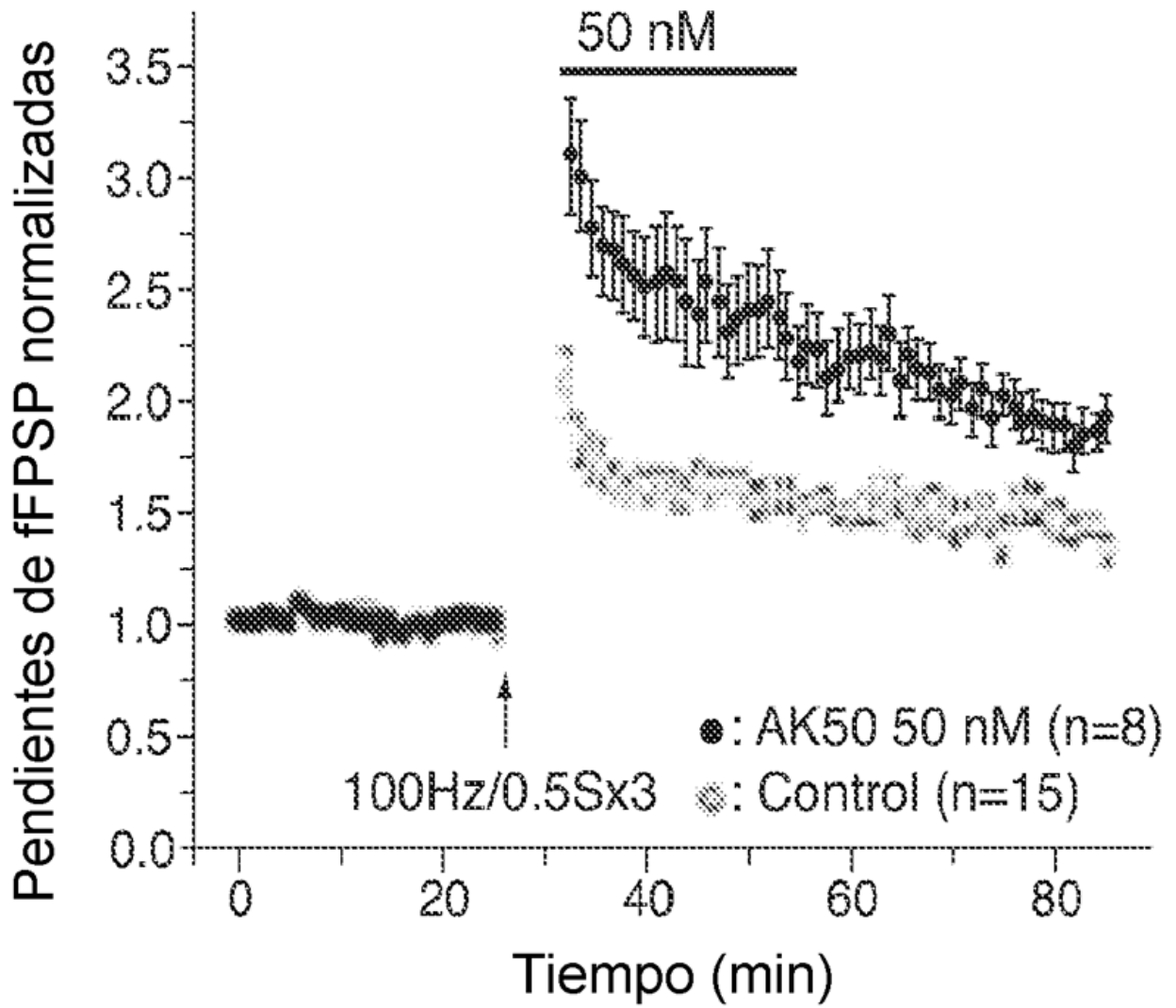


Fig. 2E

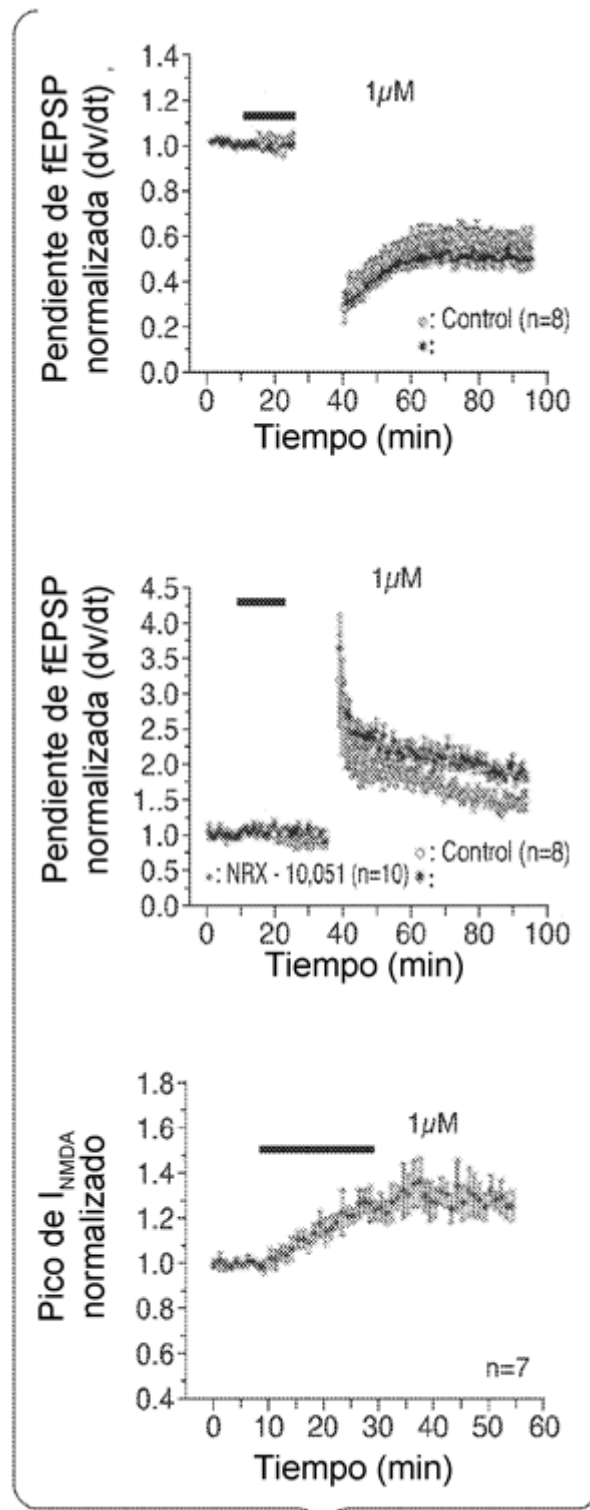
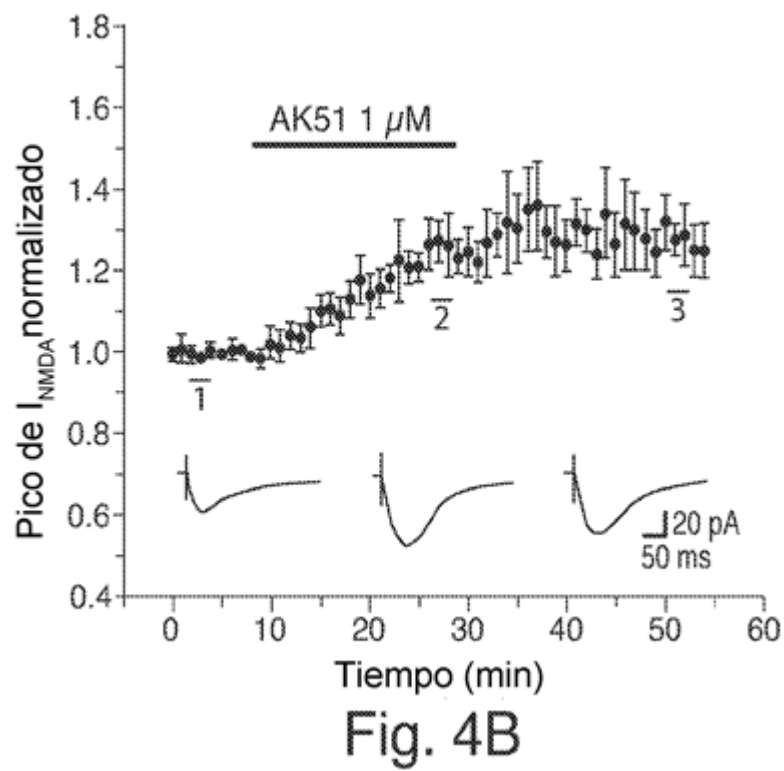
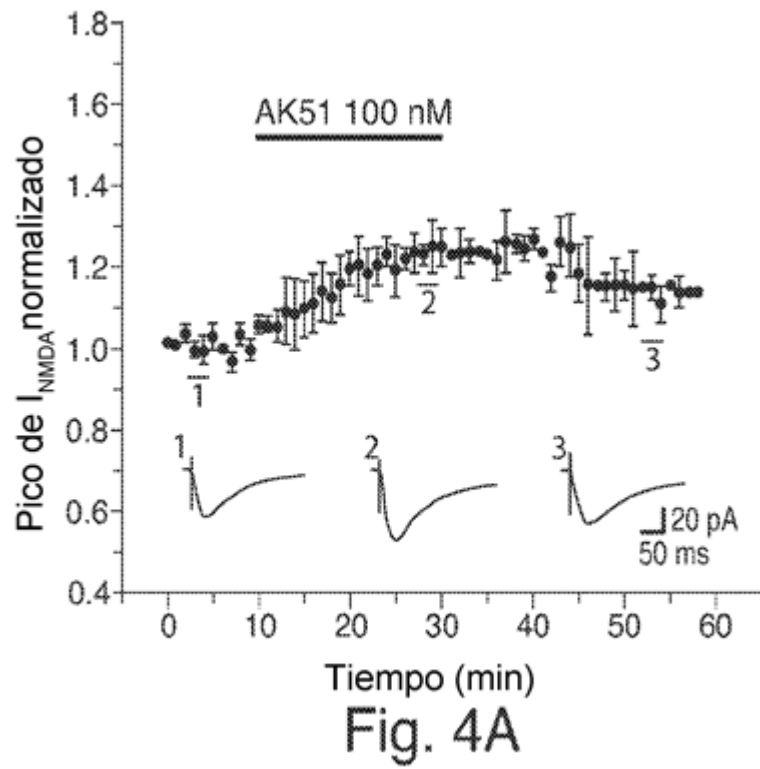


Fig. 3



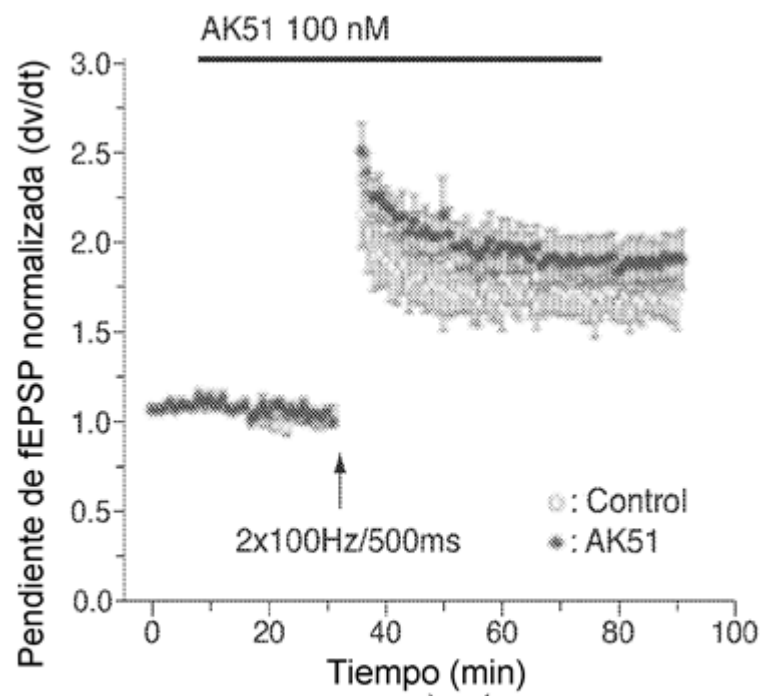


Fig. 4C

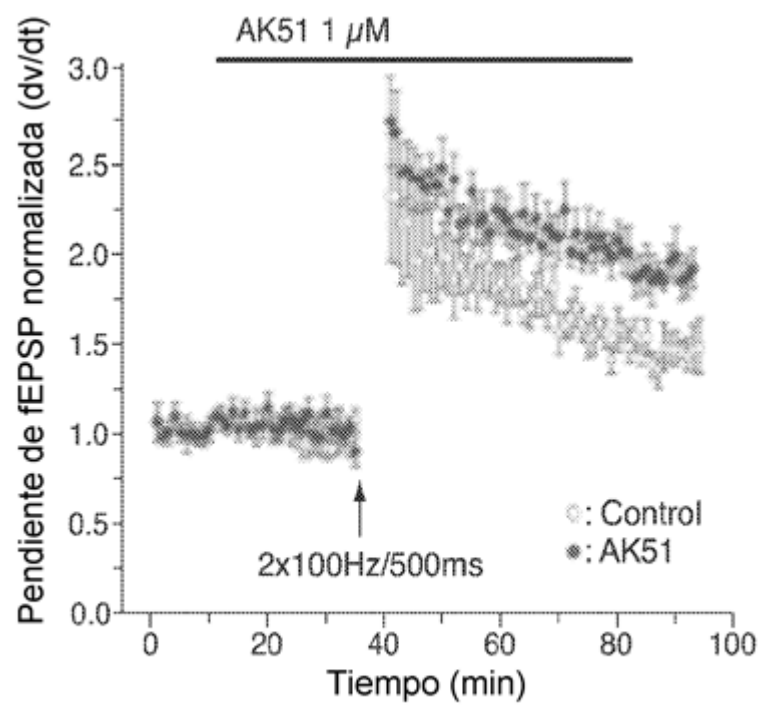


Fig. 4D

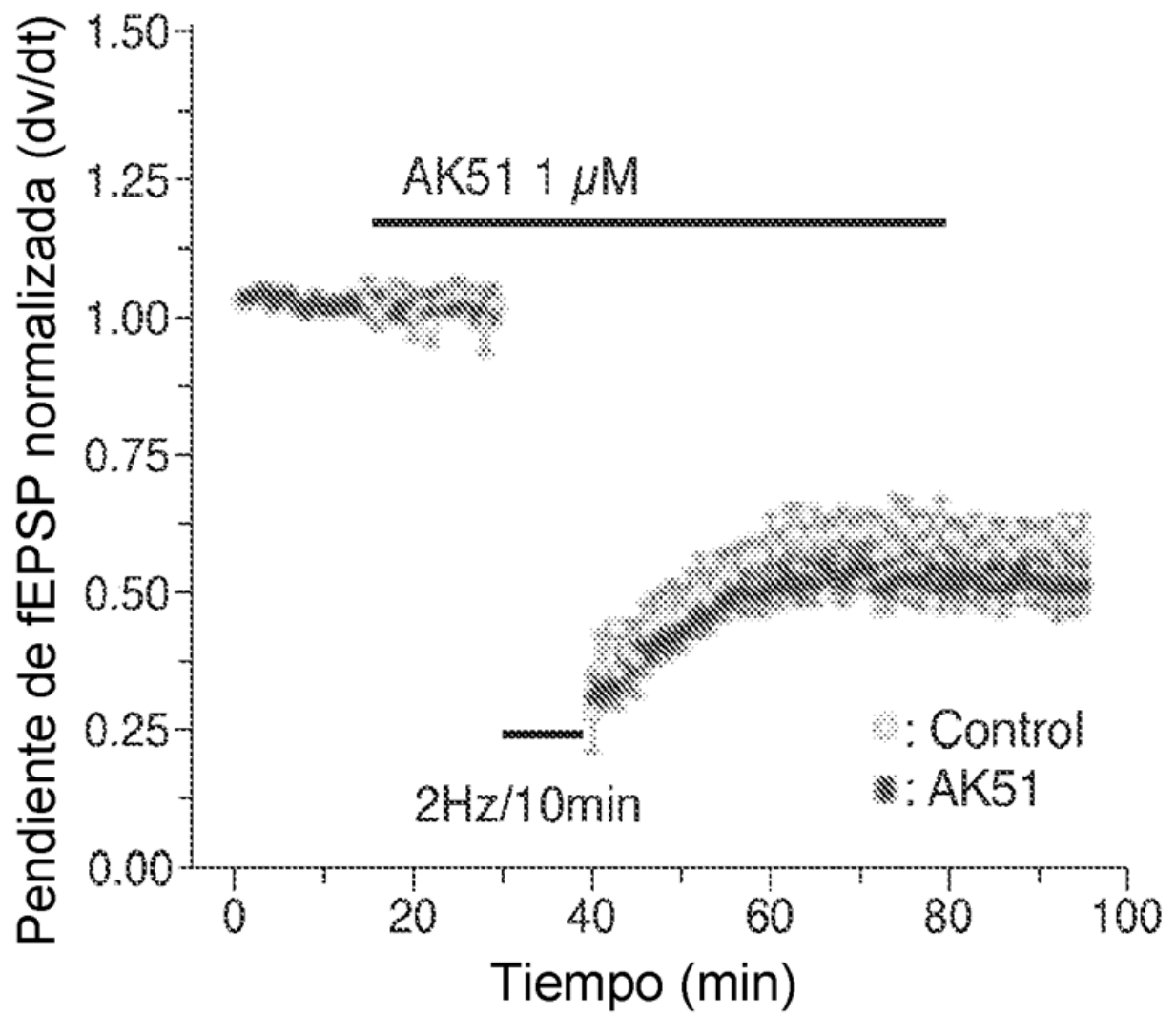


Fig. 4E

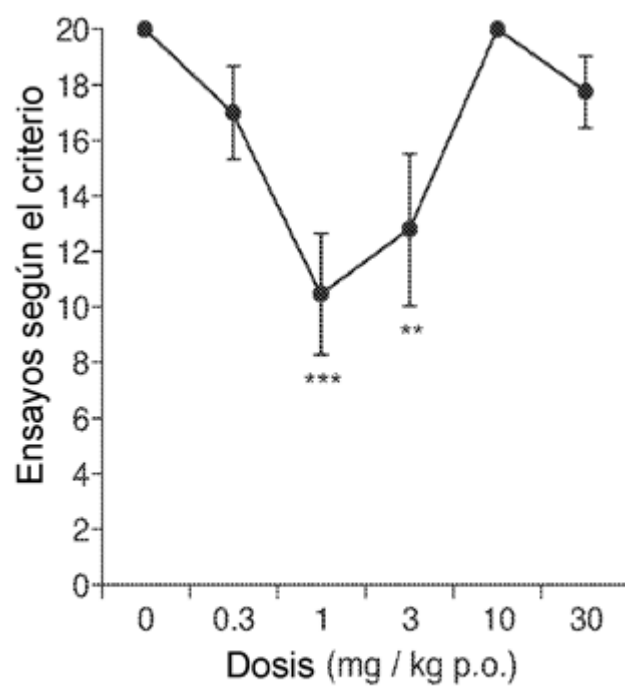


Fig. 5

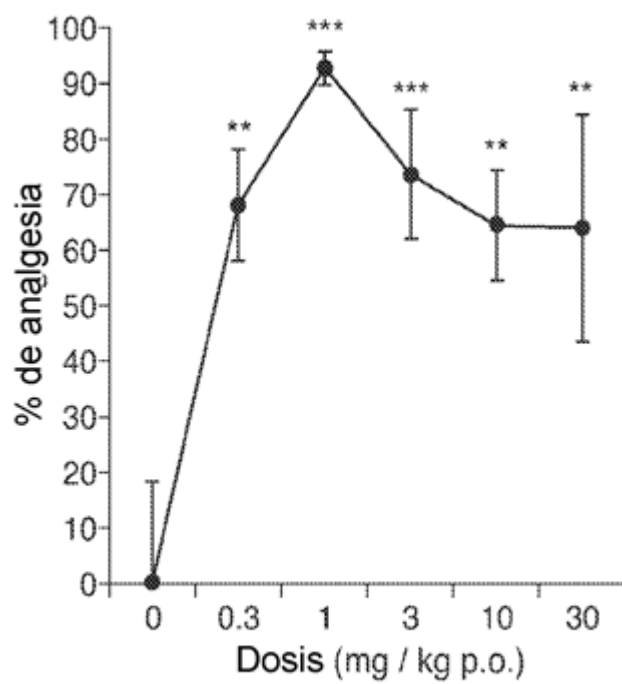
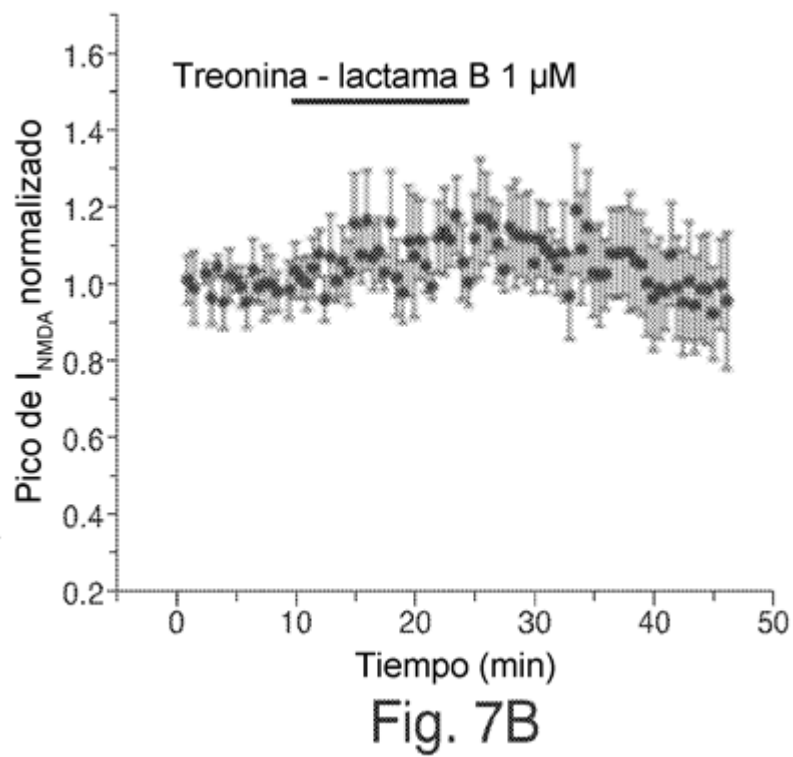
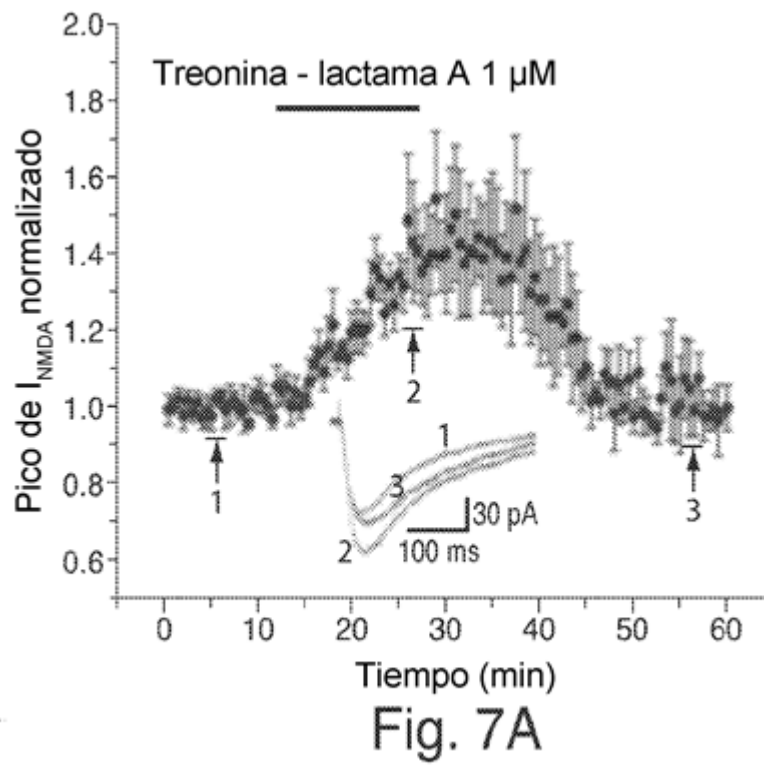


Fig. 6



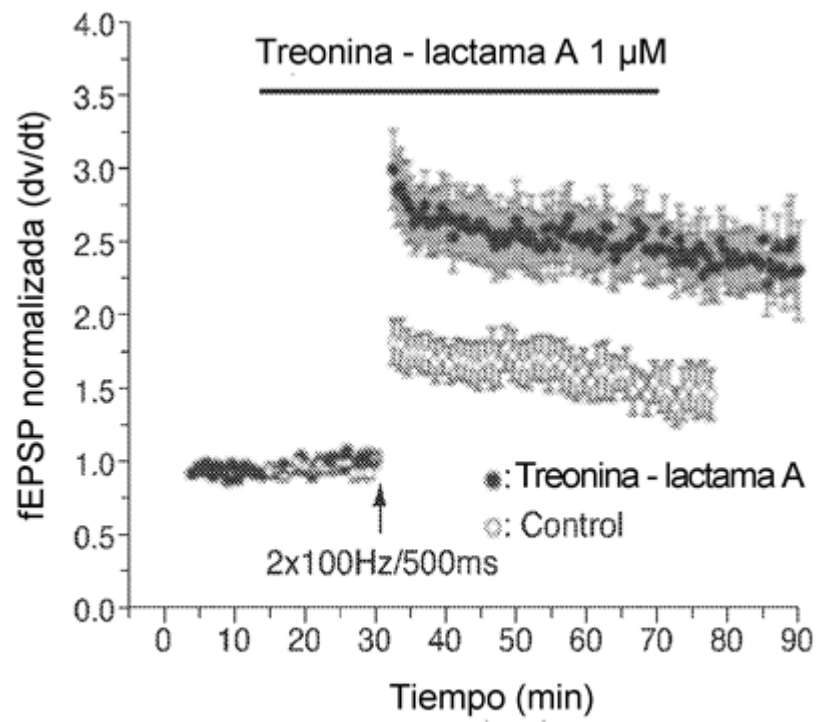


Fig. 7C

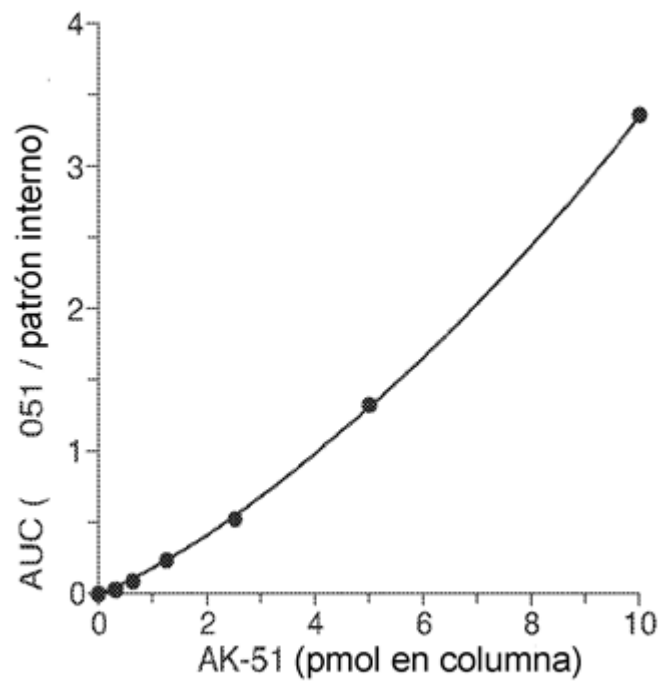


Fig. 8

Secuencia de 1PDB7: Fragmento, núcleo de unión a ligando (SEQ ID NO. 1):

```

G                                                    1
MSTRLKI                                              8
VTIHQEPFVY VKPTMSDGTG KEEFTVNGDP VKKVICTGPN DTSPGSPRHT 58
VPQCCYGFCI DLLIKLARTM NPTYEVHLVA DGKFGTQERV NNSNKKEWNG 108
MMGELLSGQA DMIVAPLTIN NERAQYIEFS KPFKYQGLTI LVKK      152

GT                                                    154
RITGINDP                                              162
RLRNPSDKFI YATVKQSSVD IYFRQVELS TMYRHMEKHN YESAAEAIQA 212
VRDNKLHAFI WDSAVLEFEA SQKCDLVTG ELFFRSGFGI GMRKDSPWKQ 262
NVSLSILKSH ENGFMEDLDK TWVRYQECDS                    292

```

GLYX-13:

- 1) Prolina : 124 
- 2) Treonina 126 
- 3) Glutamina 178 
- 4) Serina 180 

DCKA

- 1) Treonina 126 
- 2) Arginina 131 

DCS

- 1) Prolina 124 
- 2) Treonina 126 
- 3) Arginina 131 
- 4) Aspartato 224 

D-serina / glicina

- 1) Treonina 126 
- 2) Arginina 131 
- 3) Serina 180 
- 4) Aspartato 224 

Fig. 9

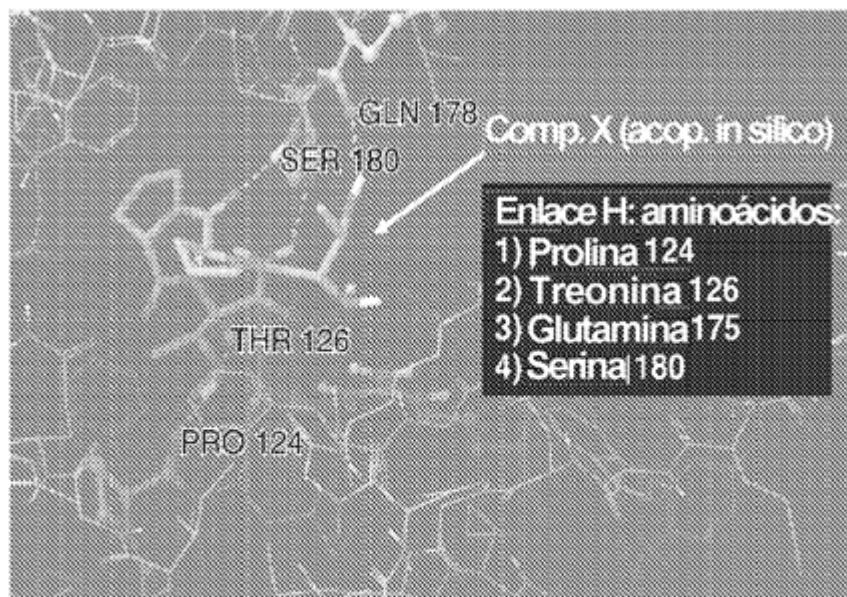


Fig. 10

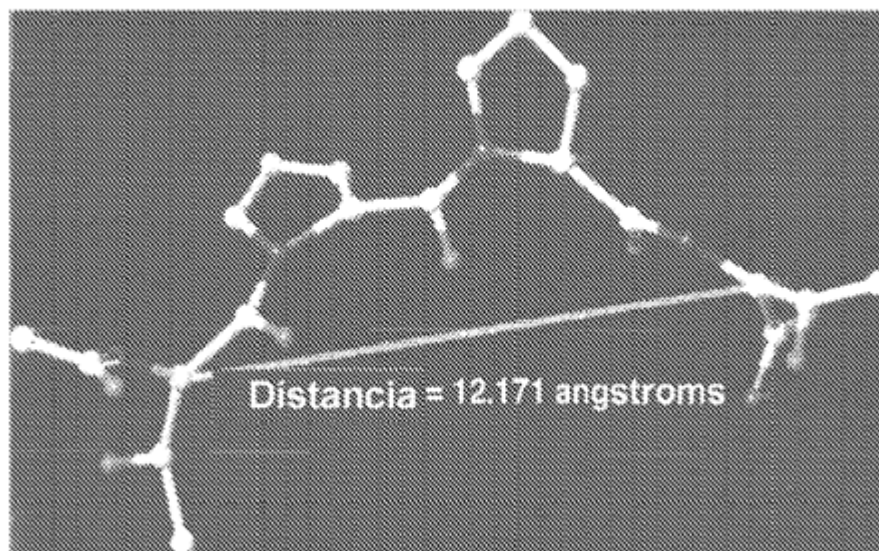


Fig. 11

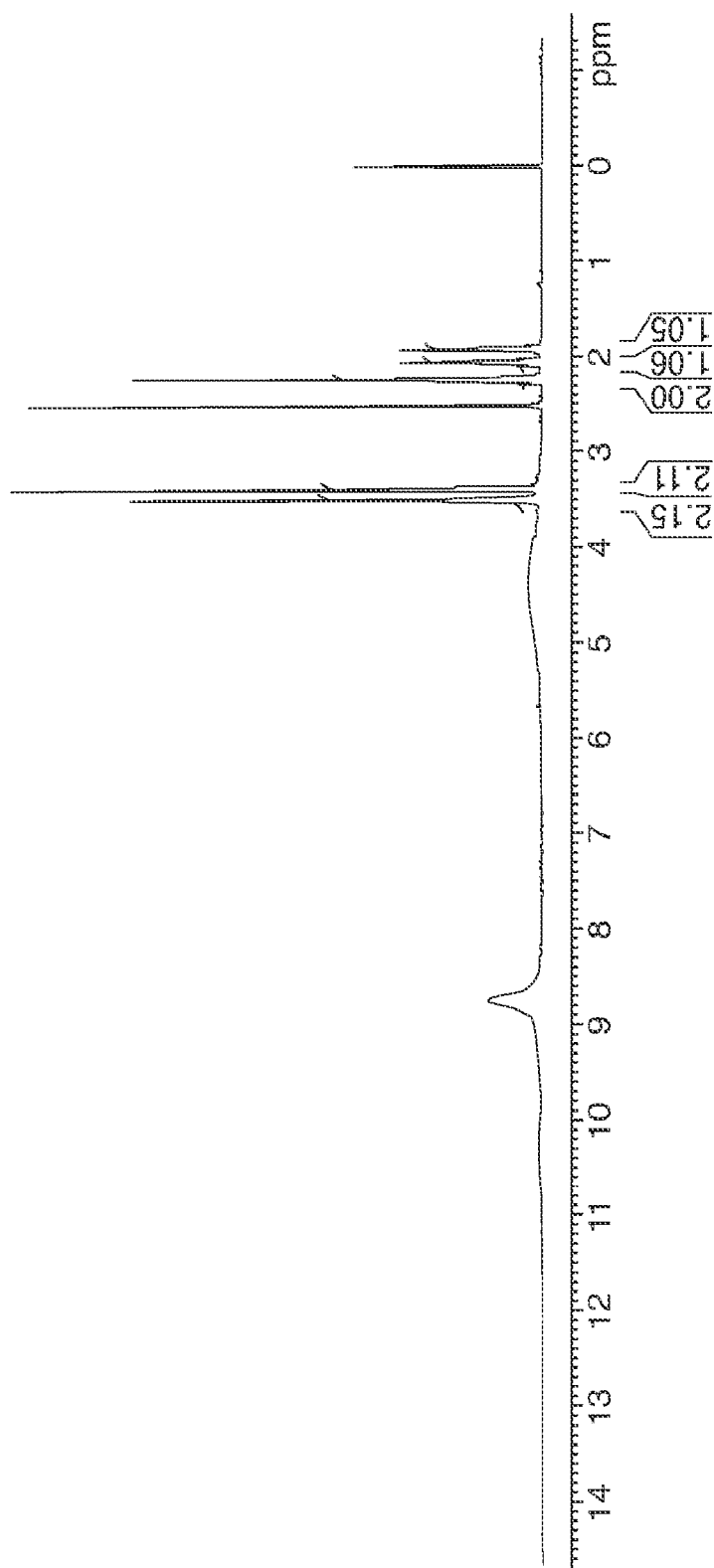


Fig. 12

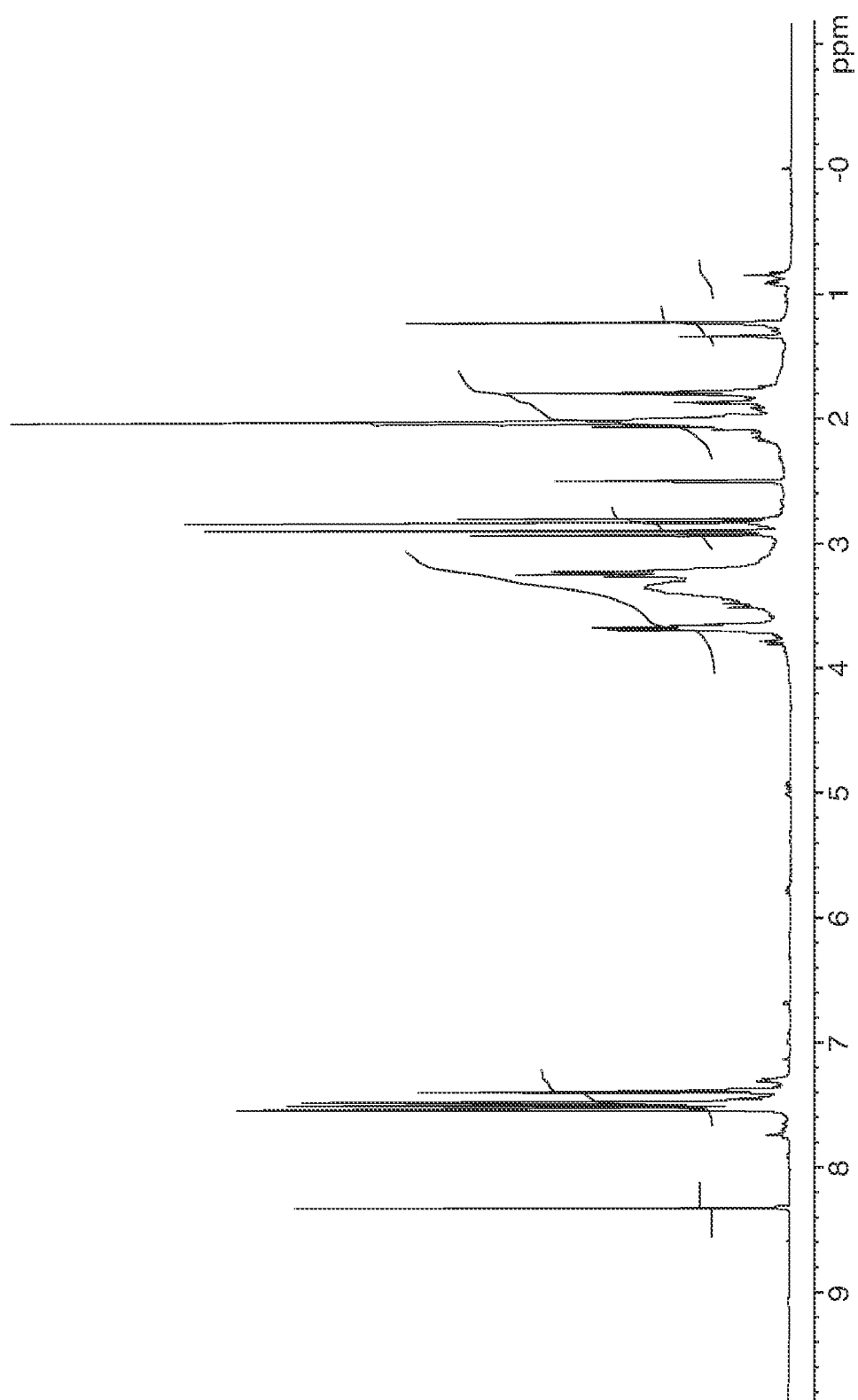


Fig. 13