

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 711 075**

51 Int. Cl.:

A61K 31/381 (2006.01)

A61K 31/4025 (2006.01)

A61K 31/4409 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.03.2008** **E 12151551 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.09.2018** **EP 2481407**

54 Título: **Compuestos para su uso en el tratamiento de trastornos cognitivos**

30 Prioridad:

06.03.2007 US 893196 P

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

30.04.2019

73 Titular/es:

ALLERGAN, INC. (100.0%)
2525 Dupont Drive
Irvine, CA 92612, US

72 Inventor/es:

DONELLO, JOHN E.;
SCHWEIGHOFFER, FABIEN J. y
LUHRS, LAUREN M.

74 Agente/Representante:

MARTÍN BADAJOZ, Irene

ES 2 711 075 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

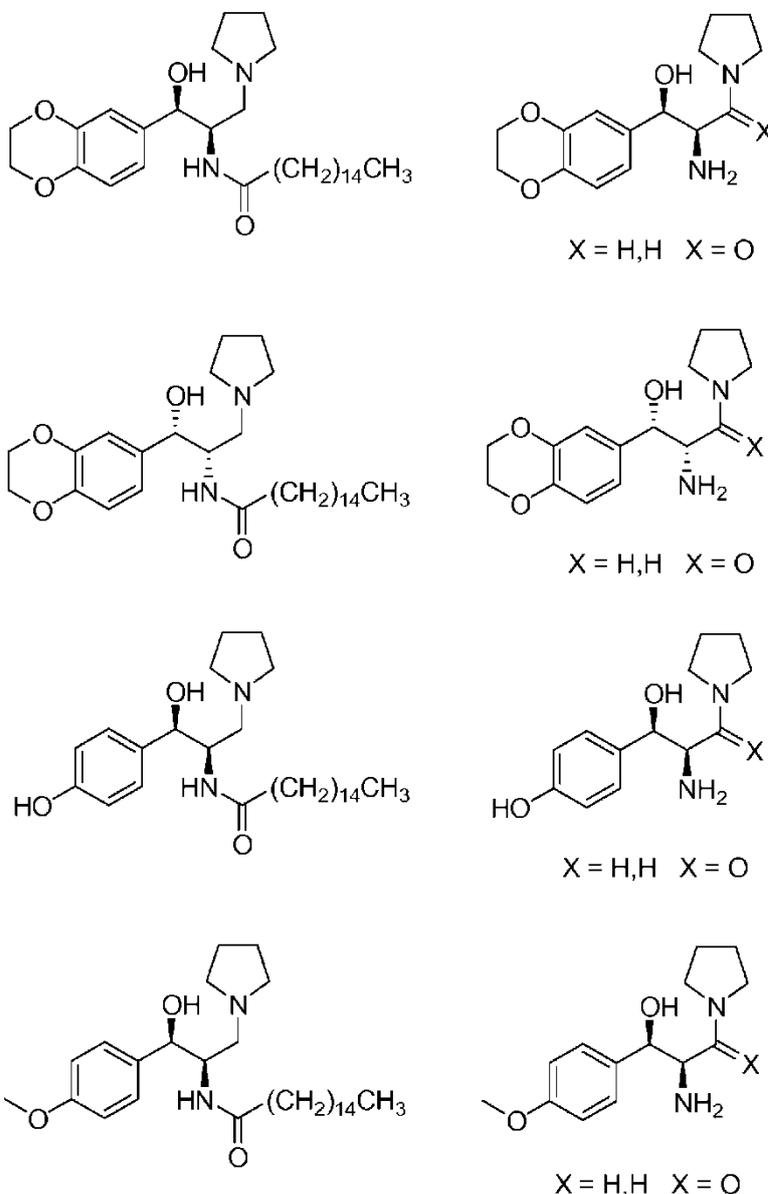
Compuestos para su uso en el tratamiento de trastornos cognitivos

5 Antecedentes de la invención

La presente invención se refiere a derivados de amidas de ácido 3-aryl-3-hidroxi-2-amino-propiónico, amidas de ácido 3-heteroaryl-3-hidroxi-2-amino-propiónico y compuestos relacionados para su uso en procedimientos para tratar a un paciente que padece uno o más tipos de trastornos cognitivos.

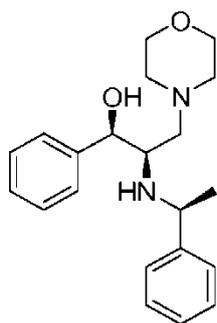
10 En la bibliografía científica y de patentes se conocen varios compuestos comprendidos dentro de una o más de las definiciones generales como "derivados de amidas de ácido 3-aryl-3-hidroxi-2-amino-propiónico, de amidas de ácido 3-heteroaryl-3-hidroxi-2-amino-propiónico, de 1-aryl-1-hidroxi-2,3-diamino-propilaminas, 1-heteroaryl-1-hidroxi-2,3-diamino-propilaminas". Por ejemplo, las solicitudes de patente US-2003/0153768 y US-2003/0050299 describen diversos ejemplos de los compuestos conocidos mencionados anteriormente.

15 A continuación se muestran ejemplos ilustrativos específicos de compuestos de estas referencias:

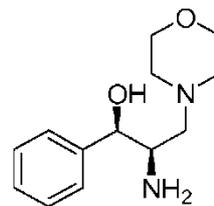


20

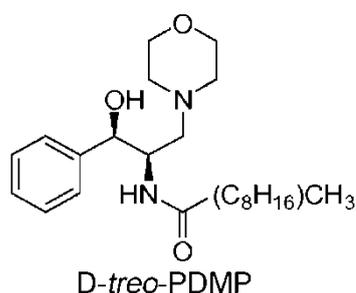
La publicación Shin y col. *Tetrahedron Asymmetry*, **2000**, 11, 3293 - 3301 describe los siguientes compuestos:



(1*R*,2*R*)-2-((*S*)-1-feniletilamino)-3-morfolino-1-fenilpropan-1-ol



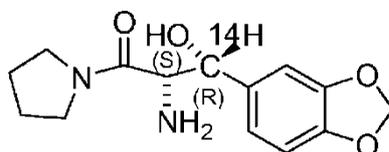
(1*R*,2*R*)-2-amino-3-morfolino-1-fenilpropan-1-ol



D-treo-PDMP

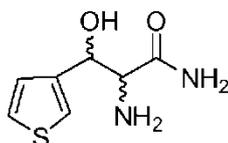
5 Las patentes US-5.945.442, 5.952.370, 6.030.995 y 6.051.598, todas ellas relacionadas entre sí al estar basadas en las mismas descripciones o en descripciones relacionadas, describen compuestos estructuralmente similares a los compuestos conocidos mostrados anteriormente.

Una publicación en Journal of Labelled Compounds & Radiopharmaceuticals (1996) 38(3), 285-97 describe el compuesto de la fórmula



10

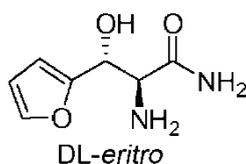
La solicitud PCT publicada WO 01/38228 describe



15

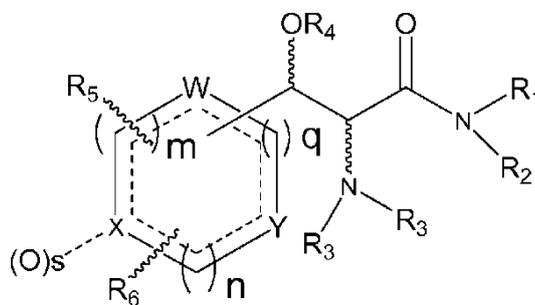
en relación con un procedimiento cromatográfico.

20 *Kastron* y col. en Latvijas PSR Zinatnu Akademijas Vestis, Kimijas Serija (1965) (4), 474-7 describe el siguiente compuesto:



Sumario de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto representado por la siguiente Fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de un trastorno cognitivo seleccionado de una agnosia, una amnesia, una afasia, una apraxia, un delirio, una demencia y un trastorno de aprendizaje:



Fórmula 1

10 en donde:

15 R_1 y R_2 junto con el nitrógeno forman un anillo de 4, 5, 6 o 7 miembros, saturado o insaturado, que incluye opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O y S, estando el anillo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos COOH, CH₂OH, OH, B(OH)₂, halógeno o ciano o con uno o dos grupos alquilo que tienen de 1 a 6 carbonos, o estando uno o dos carbonos del anillo unidos a un oxígeno para formar un grupo ceto, y estando el anillo opcionalmente condensado con un anillo aromático o no aromático de 5 o 6 miembros que incluye opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados de N, O y S;

20 cada R_3 se selecciona independientemente de H, alquilo de 1 a 20 carbonos, cicloalquilo de 3 a 6 carbonos, arilo, heteroarilo, arilalquilo donde el resto alquilo tiene de 1 a 4 carbonos, aril(hidroxi)alquilo donde el resto alquilo tiene de 1 a 4 carbonos, heteroaril-alquilo donde el resto alquilo tiene de 1 a 4 carbonos, hetero-(hidroxi)alquilo donde el resto alquilo tiene de 1 a 4 carbonos, CO-R₇, SO₂R₇ y CO-O-R₇, estando los grupos arilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de halógeno, alquilo de 1 a 6 carbonos, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono y tioxi de 1 a 3 carbonos;

25 R_7 es H, alquilo de 1 a 20 carbonos, alquilo de 1 a 20 carbonos sustituidos con un grupo NH₂ o con un grupo NH-CO-alquilo donde el grupo alquilo tiene de 1 a 6 carbonos, arilo, heteroarilo, arilalquilo donde el resto alquilo tiene de 1 a 4 carbonos o heteroaril-alquilo donde el resto alquilo tiene de 1 a 4 carbonos, estando los grupos arilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de halógeno, alquilo de 1 a 6 carbonos, alcoxi de 1 a 6 carbonos y tioxi de 1 a 3 carbonos;

R_4 es H, alquilo de 1 a 6 carbonos o CO-R₈;

35 R_8 es alquilo de 1 a 6 carbonos;

las líneas onduladas representan enlaces conectados a carbonos que tienen una configuración R o S;

las líneas discontinuas representan un enlace opcional, con la condición de que el anillo que contiene las líneas discontinuas sea aromático;

40 m , n y q son números enteros seleccionados independientemente de 0, 1, 2 y 3, con la condición de que la suma de m , n y q sea 2 o 3;

s es 0, excepto cuando X es N, en cuyo caso s es 0 o 1;

45 W, X e Y representan independientemente CH, CR₅, CR₆ o un heteroátomo seleccionado de N, O y S;

50 R_5 y R_6 se seleccionan independientemente de H, halógeno, alquilo de 1 a 6 carbonos, alquilo sustituido con halógeno de 1 a 6 carbonos, alcoxi de 1 a 6 carbonos, tioxi de 1 a 3 carbonos y fenilo, o R_5 y R_6 junto con los átomos a los que están unidos forman conjuntamente un anillo carbocíclico o heterocíclico que tiene 5 o 6 átomos en el anillo, teniendo el anillo heterocíclico de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, y estando los anillos carbocíclico y heterocíclico opcionalmente sustituidos con 1 a 6 grupos R_9 ; y

55 cada R_9 se selecciona independientemente de halógeno, alquilo de 1 a 6 carbonos, alcoxi de 1 a 6 carbonos y tioxi de 1 a 3 carbonos;

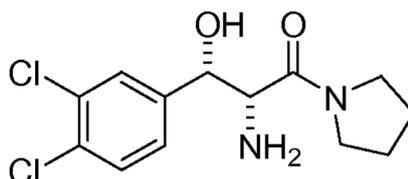
con la condición de que la Fórmula 1 no cubra compuestos en donde R₄ es H, R₁ y R₂ conjuntamente con el nitrógeno forman un anillo pirrolidino o morfolino, la suma de m, n y q es 3 y ninguno de W, X e Y representa un heteroátomo.

Descripción detallada de la invención

5 La mayoría de los compuestos de la invención contienen uno o más centros asimétricos, de modo que los compuestos pueden existir tanto en forma enantiomérica como diastereomérica. De hecho, la mayoría de los compuestos de la presente invención tienen dos carbonos asimétricos adyacentes entre sí y, por lo tanto, pueden existir en forma *eritro* o *treo*, teniendo cada una de estas dos formas enantiómeros *dextrógiros* (D) o *levógiros* (L).
 10 Aunque la forma *treo* es generalmente preferida según la presente invención, salvo que se indique específicamente lo contrario, el alcance de la presente invención incluye todos los enantiómeros, diastereómeros y mezclas diastereoméricas o racémicas. En vista de lo anterior, debe entenderse claramente que la designación “DL”, “(+/-)” o “(±)” en esta solicitud incluye el enantiómero dextrógiro puro, el enantiómero levógiro puro y todas las mezclas racémicas, incluidas mezclas donde ambos enantiómeros están presentes en proporciones iguales o desiguales.
 15 Además, para simplificar, en muchas de las fórmulas estructurales, tal como en el siguiente ejemplo, realmente solo se muestra uno de los enantiómeros, pero cuando aparece la designación “DL”, “(+/-)” o “(±)”, también incluye la forma enantiomérica (imagen especular) de la estructura mostrada realmente en la fórmula.

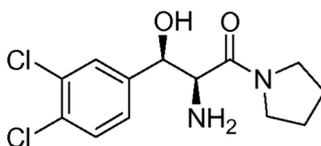
Por ejemplo

20



HCl
DL-*treo* (solo un enantiómero mostrado)

25 Por lo tanto, en el ejemplo anterior, solo se muestra un enantiómero, pero dado que la designación “DL” (o “(+/-)” o “(±)”) aparece debajo de la fórmula, también se incluye su isómero óptico



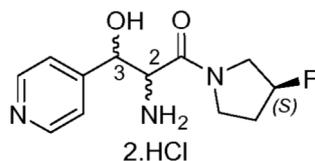
HCl
DL-*treo* (el otro enantiómero mostrado)

30

y todas las mezclas racémicas de ambos isómeros ópticos.

35 En el caso de algunos compuestos de la presente invención, un enantiómero del *treo*, y en algunos casos de los enantiómeros *eritro*, es significativamente más activo que el otro enantiómero del mismo par. Por este motivo, el enantiómero aislado que es significativamente más activo que el otro se considera una composición novedosa e inventiva incluso si la mezcla racémica o el otro enantiómero opuesto del mismo compuesto ya se han descrito en la técnica anterior.

40 Algunos de los compuestos que son útiles en el procedimiento de la presente invención contienen tres o más centros asimétricos. Un ejemplo es el siguiente compuesto

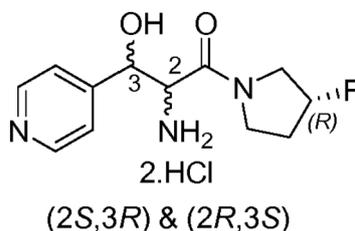


2.HCl
(2S,3R) & (2R,3S)

Compuesto 214

45

denominado Compuesto 214 en la descripción. La fórmula mostrada en la descripción para el Compuesto 214 indica dos compuestos del isómero *treo*, pero los dos compuestos indicados no son imágenes especulares entre sí, son diaestereoisómeros. Otro par de isómeros se muestra y describe como Compuesto 215.



5
10

Teniendo en mente los ejemplos anteriores, el lector, experto en la técnica, entenderá fácilmente el alcance de cada ejemplo descrito, aunque en un sentido amplio todos los isómeros, enantiómeros y mezclas racémicas están dentro del alcance de la invención.

El término “alquilo” en la descripción general y definición de los compuestos incluye grupos alquilo de cadena lineal así como los de cadena ramificada.

15

En general los compuestos de la invención pueden formar sales con ácidos o bases farmacéuticamente aceptables, y dichas sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos de **Fórmula 1** también están dentro del alcance de la invención.

20

En una clase de compuestos preferidos de la invención, ninguno de los grupos **W**, **X** e **Y** es un heteroátomo. Dentro de esta clase, se prefieren los compuestos en los que la suma de **m**, **n** y **q** es 3 y el grupo aromático está sin sustituir o sustituido con uno o más halógenos, alquilo de 1 a 6 carbonos o alquilo sustituido con halógeno de 1 a 6 carbonos. También se prefieren compuestos dentro de esta clase donde los grupos **R₅** y **R₆** forman un anillo carbocíclico o un anillo heterocíclico.

25

En otra clase de compuestos preferidos según la **Fórmula 1**, una de las variables **W**, **X** e **Y** representa un heteroátomo, preferiblemente nitrógeno, y la suma de **m**, **n** y **q** es 3.

30

En otra clase más de compuestos preferidos según la **Fórmula 1**, una o dos de las variables **W**, **X** e **Y** representan un heteroátomo, seleccionado de N, O o S, y la suma de **m**, **n** y **q** es 2.

Haciendo referencia todavía a los compuestos de **Fórmula 1**, se prefieren compuestos donde **R₄** es H o un grupo acilo, más preferiblemente H.

35

Con referencia a las variables **R₃**, se prefieren compuestos según la **Fórmula 1** donde ambos grupos **R₃** son H y donde un grupo **R₃** es H y el otro es bencilo, monohalógeno, dihalógeno, bencilo sustituido con metilo o metoxi, ciclohexilo, un alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, COR₇, COOR₇ donde R₇ es alquilo de 1 a 15 carbonos, benciloxi, fenilo, metoxifenilo, fenilo sustituido con monohalógeno o dihalógeno, un grupo 2-hidroxi-1-feniletilo o un grupo alquilo de 1 a 20 carbonos sustituido este mismo con un grupo NH₂, NHCOR₇ o NHCOOR₇.

40

Haciendo referencia ahora a las variables **R₁** y **R₂** en los compuestos de **Fórmula 1**, se prefieren compuestos según la invención donde **R₁** y **R₂** forman conjuntamente una pirrolidina, una pirrolidina sustituida con grupos 3-fluoro o 3,3-difluoro o 3-hidroxi, una morfolina, una tiomorfolina, una piperazina, una piperazina sustituida con alquilo donde el grupo alquilo tiene de 1 a 6 carbonos, una azetidina, un tetrahidrotiazol, una indolina o un anillo 2H-pirrol.

45

Actividad biológica, modos de administración

Los compuestos descritos en la presente memoria se utilizan para tratar a un paciente que padece uno o más tipos de trastornos cognitivos seleccionados de una agnosia, una amnesia, una afasia, una apraxia, un delirio, una demencia y un trastorno de aprendizaje.

50

“Tratar,” como se utiliza en la presente memoria, significa abordar médicamente. Incluye, por ejemplo, administrar un compuesto de la invención para prevenir la aparición de un trastorno cognitivo, aliviar su severidad y evitar su reaparición.

55

Como se utiliza en la presente memoria, el término “trastorno cognitivo” significa cualquier condición caracterizada por un déficit en actividades mentales asociadas con el pensamiento, el aprendizaje o la memoria. En el contexto de la presente invención, el trastorno cognitivo tratado se selecciona de agnosias, amnesias, afasias, apraxias, delirios, demencias y trastornos de aprendizaje.

En algunos casos, la causa de un trastorno cognitivo puede ser desconocida o indeterminada. En otros casos, el trastorno cognitivo puede estar asociado con (es decir, causado por, o que ocurre en presencia de) otras condiciones caracterizadas por el daño a, o la pérdida de, neuronas u otras estructuras implicadas en la transmisión de señales entre neuronas. Por lo tanto, los trastornos cognitivos pueden estar asociados a enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer, degeneración corticobasal, enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, degeneración lobular frontotemporal, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, hidrocefalia normotensa, síndrome cerebral orgánico crónico, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Pick, parálisis supranuclear progresiva o demencia senil (de tipo Alzheimer); pueden estar asociadas a un traumatismo en el cerebro, tal como el causado por hematoma subdural crónico, conmoción, hemorragia intracerebral, o con otra lesión en el cerebro, tal como la causada por infección (p. ej., encefalitis, meningitis, septicemia) o intoxicación o abuso de drogas.

Los trastornos cognitivos también pueden estar asociados a otras condiciones que alteran el funcionamiento normal del sistema nervioso central, incluidos trastornos psiquiátricos tales como trastornos de ansiedad, trastornos disociativos, trastornos del estado de ánimo, esquizofrenia y trastornos somatomorfos y facticios; también pueden estar asociados a condiciones del sistema nervioso periférico, tales como dolor crónico.

Ejemplos de demencias que pueden ser tratadas con los compuestos de la invención incluyen el complejo de demencia asociado al SIDA, enfermedad de Binswagner, demencia con cuerpos de Lewy, demencia frontotemporal, demencia multiinfarto, enfermedad de Pick, demencia semántica, demencia senil y demencia vascular.

Ejemplos de trastornos de aprendizaje que pueden tratarse con los compuestos de la invención incluyen síndrome de Asperger, trastorno por déficit de atención,

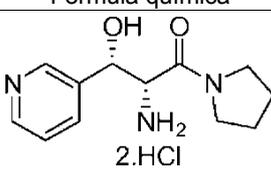
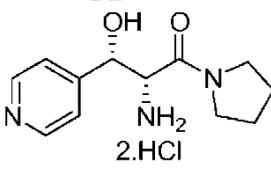
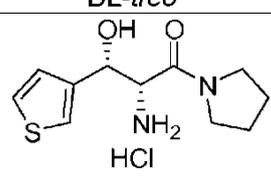
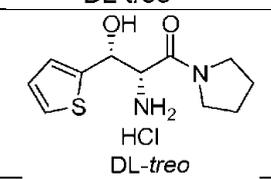
trastorno por déficit de atención con hiperactividad, autismo, trastorno desintegrativo de la infancia y síndrome de Rett.

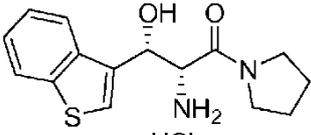
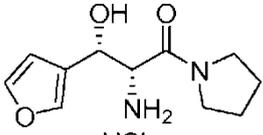
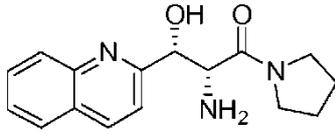
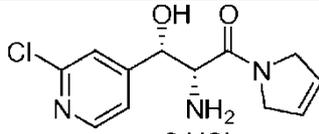
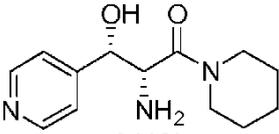
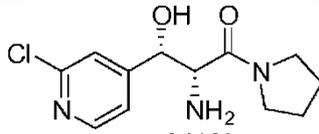
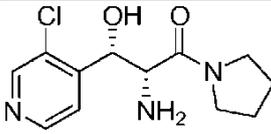
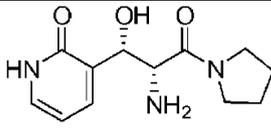
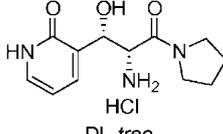
Los ejemplos de afasia que pueden tratarse con los compuestos de la invención incluyen afasia progresiva no fluente.

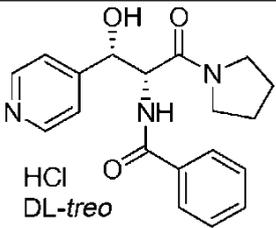
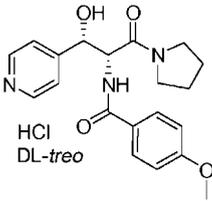
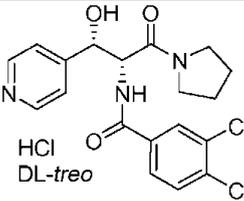
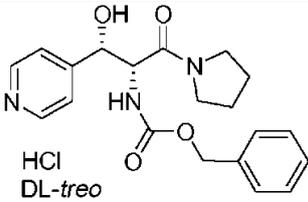
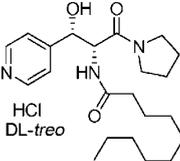
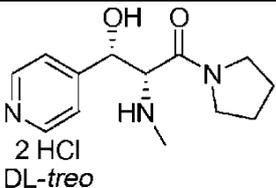
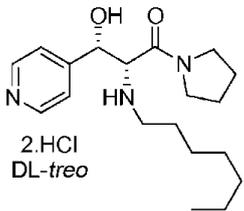
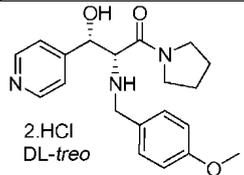
Ejemplos de compuestos de la invención

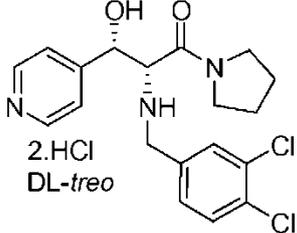
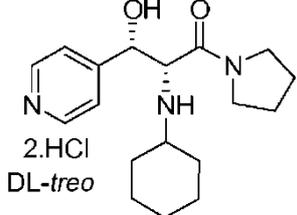
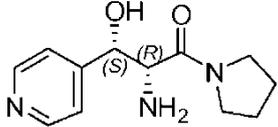
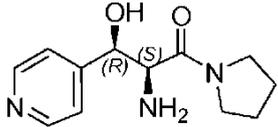
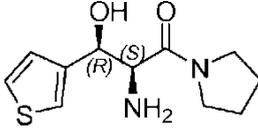
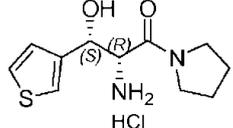
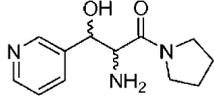
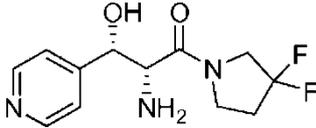
La tabla 1, a continuación, enumera compuestos de la invención.

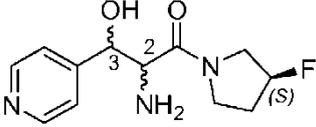
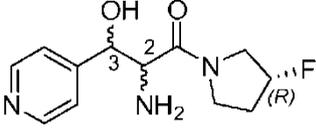
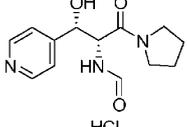
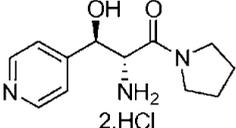
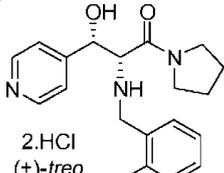
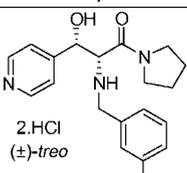
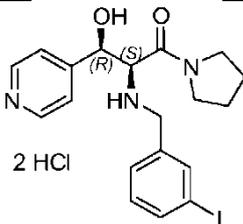
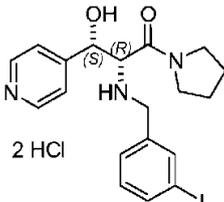
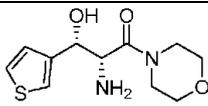
Tabla 1 - Compuestos de la invención

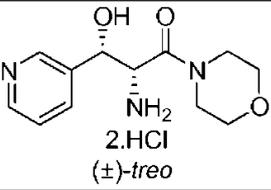
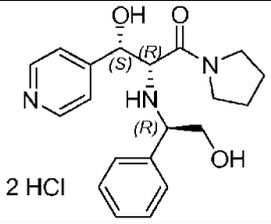
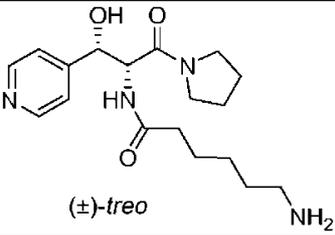
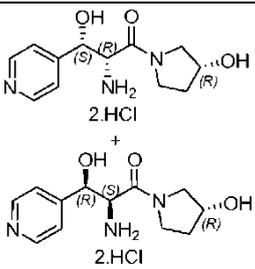
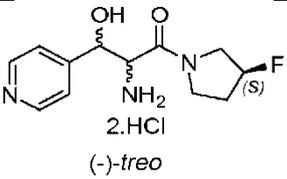
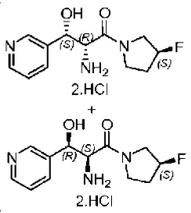
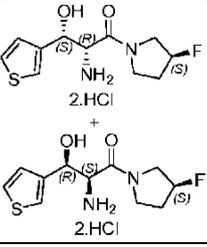
Compuesto n.º	Fórmula química
20	 <p>DL-treo 2.HCl</p>
22	 <p>DL-treo 2.HCl</p>
23	 <p>HCl DL-treo</p>
24	 <p>HCl DL-treo</p>

26	 <p>HCl DL-treo</p>
27	 <p>HCl DL-treo</p>
30	 <p>2.HCl DL-treo</p>
34	 <p>2.HCl DL-treo</p>
35	 <p>2.HCl DL-treo</p>
41	 <p>2.HCl DL-treo</p>
43	 <p>2.HCl DL-treo</p>
49	 <p>(±) HCl</p>
49	 <p>HCl DL-treo</p>

<p>55</p>	 <p>HCl DL-treo</p>
<p>56</p>	 <p>HCl DL-treo</p>
<p>57</p>	 <p>HCl DL-treo</p>
<p>58</p>	 <p>HCl DL-treo</p>
<p>59</p>	 <p>HCl DL-treo</p>
<p>61</p>	 <p>2 HCl DL-treo</p>
<p>64</p>	 <p>2.HCl DL-treo</p>
<p>67</p>	 <p>2.HCl DL-treo</p>

68	 <p>2.HCl DL-treo</p>
69	 <p>2.HCl DL-treo</p>
203	 <p>2 HCl (-)-treo</p>
204	 <p>2 HCl (+)-treo</p>
205	 <p>HCl (+)-treo</p>
206	 <p>HCl (-)-treo</p>
207	 <p>2.HCl (-)-treo</p>
213	 <p>2.HCl (±)-treo</p>

214	 <p>2.HCl (2S,3R) & (2R,3S)</p>
215	 <p>2.HCl (2S,3R) & (2R,3S)</p>
216	 <p>HCl (±)-treo</p>
219	 <p>2.HCl (±)-eritro</p>
226	 <p>2.HCl (±)-treo</p>
227	 <p>2.HCl (±)-treo</p>
228	 <p>2 HCl</p>
229	 <p>2 HCl</p>
230	 <p>HCl (±)-treo</p>

232	 <p>2.HCl (±)-treo</p>
234	 <p>2 HCl</p>
238	 <p>(±)-treo</p>
247	 <p>2.HCl +</p> <p>2.HCl</p>
248	 <p>2.HCl (-)-treo</p>
255	 <p>2.HCl +</p> <p>2.HCl</p>
256	 <p>2.HCl +</p> <p>2.HCl</p>

Modos de administración:

- 5 Los compuestos de la invención pueden administrarse en dosificaciones farmacéuticamente eficaces. Estas dosificaciones normalmente son la dosis mínima necesaria para lograr el efecto terapéutico deseado; en el tratamiento de trastornos cognitivos, el efecto terapéutico deseado es una mejora en la función cognitiva, o un alivio de cualquiera de los síntomas asociados con agnosia, amnesia, afasia, apraxia, delirio, demencia o trastornos de aprendizaje. Para seres humanos adultos, tales dosis estarán generalmente en el intervalo de 0,1-5.000 mg/día; más preferiblemente en el intervalo de 1 a 3.000 mg/día, de 10 mg a 500 mg/día, de 500 a

1.000 mg/día, de 1.000 a 1.500 mg/día, de 1.500 a 2.000 mg/día, de 2.000 a 2.500 mg/día o de 2.500 a 3.000 mg/día. Sin embargo, la cantidad real del compuesto a administrar en cualquier caso dado la determinará un médico teniendo en cuenta las circunstancias pertinentes, tales como la gravedad del trastorno cognitivo, la edad y el peso del paciente, el estado físico general del paciente, la causa del trastorno y la vía de administración.

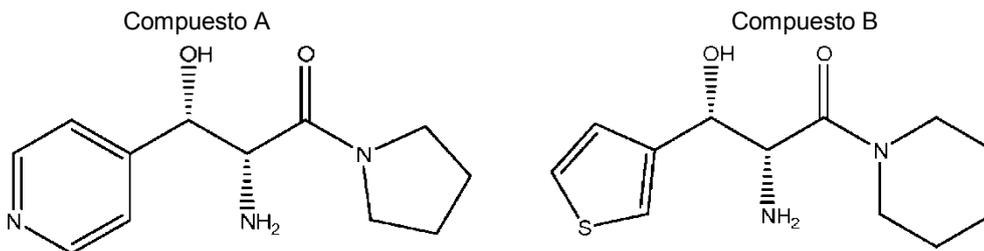
5 Los compuestos son útiles en el tratamiento de trastornos cognitivos en un mamífero; en particular un ser humano. Preferiblemente, al paciente se le administrará el compuesto por vía oral en cualquier forma aceptable, como un comprimido, líquido, cápsula, polvo y similares. Sin embargo, pueden ser deseables o necesarias otras vías, en particular si el paciente padece náuseas. Estas otras vías pueden incluir, sin excepción, administración transdérmica, intraperitoneal, parenteral, subcutánea, intranasal, intratecal, intramuscular, intravenosa e intrarrectal. Las composiciones de la invención pueden incluir además un excipiente. Dicho excipiente puede ser un vehículo o un diluyente; este se mezcla, normalmente, con el compuesto activo, o se permite que diluya o encierre al compuesto activo. Si se emplea un diluyente, el vehículo puede ser un material sólido, semisólido o líquido que actúa como excipiente o vehículo para el compuesto activo. Las formulaciones también pueden incluir agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes conservantes, agentes edulcorantes y/o agentes saborizantes. Si se usa como en un formato oftálmico o de infusión, la formulación contendrá, normalmente, una o más sales para influir en la presión osmótica de la formulación.

Ejemplos

20 Los inventores han demostrado actividad que mejora la memoria con tres compuestos de la invención. La tarea de evitación pasiva aprovecha la tendencia de los roedores a evitar entornos previamente asociados con un estímulo aversivo (p. ej., una descarga) por lo que es una medida fiable de memoria emocional. La tarea del Morris wáter maze (Laberinto acuático de Morris - MWM), una prueba de memoria y aprendizaje espacial, requiere que el animal aprenda las ubicaciones espaciales de varias señales situadas fuera del laberinto para localizar con precisión una plataforma de escape que está oculta por debajo de la superficie del agua en un tanque de agua. En todas estas tareas, los compuestos sometidos a ensayo mejoraron la memoria; en la evitación pasiva, esto fue válido para ratones jóvenes, y en la tarea del MWM, los compuestos mejoraron significativamente el aprendizaje y la memoria en ratas de edad avanzada.

30 Notablemente, los compuestos sometidos a ensayo son activos por vía oral por lo que podrían administrarse en muchas formas que incluyen, aunque no de forma limitativa, comprimido o cápsula. Estos compuestos también pueden administrarse por vía intravenosa, intramuscular, intratecal, subcutánea o intraperitoneal.

35 La **Tabla 2**, más abajo, indica los efectos de compuestos de la invención en una **tarea de evitación pasiva** (latencia para entrar al compartimento oscuro / de descarga como variable dependiente). Los datos se analizaron con ANOVA unilaterial seguido de medidas post-hoc con corrección de Bonferroni (valor P requerido dependiente de la cantidad de comparaciones). La tabla que sigue incluye datos de ratones tratados con vehículo y ratones tratados con el Compuesto A y el Compuesto B.

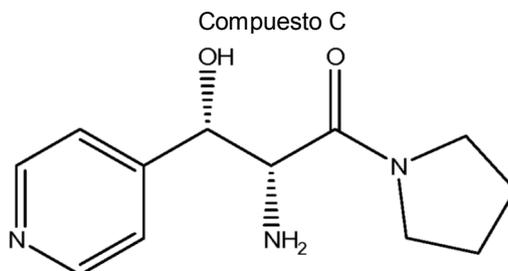


Todos los tratamientos se administraron por vía IP inmediatamente después del adiestramiento. No hubo diferencias significativas durante el adiestramiento (pre-tratamiento), aunque las inyecciones post-adiestramiento del Compuesto A y el Compuesto B mejoraron significativamente la memoria para el entorno asociado a la descarga.

	Dosis (mg/kg)	Latencia del adiestramiento	Latencia de la prueba			
			Día 0	Día 1	Día 4	Día 7
Vehículo		8,51 ± 0,95	33,49 ± 8,53	36,15 ± 12,25	9,82 ± 1,93	
A	1	14,26 ± 2,85	64,34 ± 14,21 *	65,52 ± 26,20	54,32 ± 25,75 *	
	10	9,88 ± 1,52	82,58 ± 17,18 *	58,33 ± 9,49 *	47,87 ± 22,67 *	
B	1	6,58 ± 1,01	95,42 ± 24,99 **	81 ± 26,81 *	43,55 ± 19,01 *	
	10	8,43 ± 2,50	126,27 ± 15,64 **	83,4 ± 20,11 *	56,22 ± 19,62 **	

5 Los efectos globales del tratamiento se determinaron por medio de ANOVA de mediciones repetidas. Las pruebas post-hoc de Bonferroni identificaron diferencias entre los grupos de tratamiento individuales con respecto al control: * Indica $P < 0,02$ con relación al vehículo, ** indica $5 P < 0,01$ con relación al vehículo. $N = 6$ /grupo.

10 La **Tabla 3** que sigue indica los efectos del Compuesto C en la **tarea del laberinto acuático de Morris** (se muestran las latencias medias de escape a lo largo de los días de ensayo).



15 Los datos se analizaron con una prueba LI de Mann-Whitney. La latencia media de escape indica la media del grupo en tres sesiones para escapar hacia la plataforma oculta. Se muestran los datos para los días 7-11 (los días de adiestramiento del laberinto acuático); se administró a los animales dos veces al día (PO) 10 mg/kg de Compuesto n.º 1 o vehículo (como se indica) en los días 1-6 antes del adiestramiento del laberinto acuático.

Grupo	Tratamiento	Latencia media de escape (s)				
		Día 7	Día 8	Día 9	Día 10	Día 11
Ratas jóvenes	Vehículo	70,3 ± 3,5	40,2 ± 13,3	23,2 ± 1,7	22,0 ± 4,2	19,9 ± 6,2
Ratas de edad avanzada	Vehículo	70,7 ± 2,2	47,6 ± 3,7	53,7 ± 4,0 **	35,7 ± 0,6 *	41,3 ± 4,5 **
Ratas de edad avanzada	Compuesto C	69,9 ± 4,0	49,3 ± 5,4	41,0 ± 1,8 *0	28,0 ± 2,2	30,4 ± 3,4

20 Los controles jóvenes y de edad avanzada redujeron sus latencias de escape (tiempo para encontrar la plataforma) de una sesión a otra, lo que indica que pueden aprender a localizar la plataforma oculta. Los controles de edad avanzada tuvieron mayores latencias de escape y distancia de trayecto que los controles jóvenes durante el adiestramiento del laberinto acuático, lo que sugiere un déficit de aprendizaje relacionado con la edad. El efecto de la edad se observó principalmente durante los días de adiestramiento 3º - 5º (día 9-11). Un análisis de la varianza realizado en los animales de control respaldaba un efecto principal estadísticamente significativo de la edad sobre el período de adiestramiento (ANOVA: F_{Edad} (todos los ensayos) = 15,644; $p < 0,001$).

25 No se observaron efectos claros en los controles de edad avanzada sobre la velocidad promedio en comparación con los controles jóvenes (datos no mostrados), lo que sugiere la ausencia de deterioro motor en ratas de edad avanzada.

30 El Compuesto C (10 mg/kg), administrado dos veces al día durante 6 días antes del experimento y dos veces al día durante el experimento, redujo la latencia de escape de las ratas de edad avanzada durante el período de adiestramiento, en comparación con los controles de edad avanzada.

El efecto del Compuesto C fue estadísticamente significativo cuando se reunieron los datos obtenidos durante las 3 últimas sesiones de adiestramiento. El Compuesto C no afectó a la velocidad promedio, en comparación con los controles de edad avanzada (datos no mostrados).

5 * = $p < 0,05$; ** = $p < 0,01$ (controles de edad avanzada frente a controles jóvenes). $\diamond = P < 0,05$ (ratas de edad avanzada tratadas con el Compuesto C frente a controles jóvenes).

Materiales y procedimientos

10 Evitación inhibitoria pasiva

Animales

En este estudio se utilizaron ratones macho C57B/6 (20-25 g; n= 6-8/grupo).

15 Adiestramiento/Pruebas

El día 0, los animales se colocaron individualmente en el lado luminoso de una caja de evitación inhibitoria de 2 cámaras. Se dio a los ratones 35 segundos para que se aclimataran, después de lo cual se levantó una puerta situada entre los dos compartimentos y a los animales se les permitió cruzar al compartimento oscuro. Después de que la hubieran atravesado, la puerta se cerraba y el animal recibía una leve descarga eléctrica en las patas (0,15 mA, 2 segundos). Se evaluó la retención de memoria para el entorno asociado a la descarga 24 horas (día 1), 4 (día 4) y 7 (día 7) días después. En cada uno de los tres ensayos de retención de memoria (días 1, 4 y 7), se dio al ratón un tiempo de 15 segundos para aclimatarse antes de que se levantara la compuerta. Se midió la latencia para entrar en el compartimento oscuro (descargas) y se consideró un índice de evitación pasiva por miedo. Duración máxima del ensayo = 180 s.

Laberinto acuático de Morris

30 El laberinto de Morris consistía en un tanque de agua circular (150 cm de diámetro) lleno de agua y mantenido a 27 °C con una plataforma de escape (15 cm de diámetro) a 18 cm del perímetro siempre en la misma posición 2 cm bajo la superficie del agua. El agua se hizo opaca añadiendo un agente colorante no tóxico, que hacía invisible la plataforma. La prueba se realizó bajo luz de intensidad moderada.

35 Se dieron a los animales 5 sesiones de adiestramiento durante 5 días consecutivos. Cada sesión de adiestramiento constaba de 3 pruebas consecutivas en el laberinto de Morris separadas 120 segundos entre sí. Para cada prueba, se colocó al animal en el laberinto en uno de dos puntos de partida equidistantes de la plataforma de escape y se dejó que encontrara la plataforma de escape. Se dejó al animal en la plataforma de escape durante 60 segundos, seguido de un descanso de 60 segundos en una jaula individual antes de comenzar una nueva prueba. Si el animal no encontraba la plataforma en 120 segundos, el experimentador lo sacaba del agua y lo colocaba sobre la plataforma durante 60 segundos. Durante las 3 pruebas, los animales comenzaron el laberinto desde los distintos puntos de partida en un orden determinado de forma aleatoria por animal.

45 Las pruebas se registraron en vídeo y se analizó el comportamiento de los animales utilizando un sistema de rastreo por video (Panlab: Smart). La medida principal tomada fue la latencia de escape (tiempo para encontrar la plataforma oculta) en cada prueba. También se tomaron medidas adicionales (distancia de trayecto (distancia recorrida para encontrar la plataforma oculta) y velocidad promedio).

50 Los animales de edad avanzada muestran amnesia en esta tarea, como indica una menor capacidad para reducir sus respectivas latencias de escape de una prueba a otra.

Se estudiaron 15 ratas de edad avanzada por grupo. El experimento también incluyó un grupo de control joven. La prueba se realizó en ciego.

55 El Compuesto C se evaluó a la dosis de 10 mg/kg, administrada por vía oral, y se comparó con un grupo de control de vehículo. Los animales recibieron el tratamiento asignado dos veces al día durante 6 días antes del adiestramiento del laberinto acuático. La administración dos veces al día continuó durante el adiestramiento, con una administración 60 minutos antes de cada sesión de adiestramiento y la segunda administración entre las 8:30 - 9:30 am o las 4:30 - 5:30 pm, la que estuviera más alejada de la sesión de adiestramiento para ese animal en particular.

60 Por lo tanto, el experimento incluyó 3 grupos.

Los datos se analizaron comparando los grupos tratados con el control envejecido utilizando pruebas U de Mann-Whitney. Además, los datos se sometieron a un análisis de la varianza con dos factores (con la edad y la sesión como factores, con medidas repetidas por sesión).

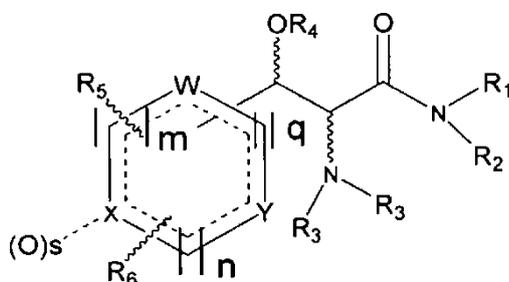
65 Procedimientos Sintéticos Para Obtener Los Compuestos De La Invención, Experimental

La solicitud de patente US-60/647.271 (WO/2006/081273; WO/2006/081280; WO/2006/081252 y WO/2006/081276) describe compuestos adicionales que pueden utilizarse en el procedimiento de la presente invención, y describe procedimientos para su síntesis.

5

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la siguiente Fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de un trastorno cognitivo seleccionado de una agnosia, una amnesia, una afasia, una apraxia, un delirio, una demencia y un trastorno de aprendizaje:



Fórmula 1

en donde:

R_1 y R_2 junto con el nitrógeno forman un anillo de 4, 5, 6 o 7 miembros saturado o insaturado que incluye opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O y S, estando el anillo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos COOH, CH₂OH, OH, B(OH)₂, halógeno o ciano o con uno o dos grupos alquilo que tienen de 1 a 6 carbonos, o estando uno o dos carbonos del anillo unidos a un oxígeno para formar un grupo ceto, y estando el anillo opcionalmente condensado con un anillo aromático o no aromático de 5 o 6 miembros que incluye opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados de N, O y S;

cada R_3 se selecciona independientemente de H, alquilo de 1 a 20 carbonos, cicloalquilo de 3 a 6 carbonos, arilo, heteroarilo, arilalquilo donde el resto alquilo tiene de 1 a 4 carbonos, aril(hidroxi)alquilo donde el resto alquilo tiene de 1 a 4 carbonos, heteroaril-alquilo donde el resto alquilo tiene de 1 a 4 carbonos, hetero(hidroxi)alquilo donde el resto alquilo tiene de 1 a 4 carbonos, CO- R_7 , SO₂ R_7 y CO-O- R_7 , estando los grupos arilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de halógeno, alquilo de 1 a 6 carbonos, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono y tioxi de 1 a 3 carbonos;

R_7 es H, alquilo de 1 a 20 carbonos, alquilo de 1 a 20 carbonos sustituidos con un grupo NH₂ o con un grupo NH-CO-alquilo, donde el grupo alquilo tiene de 1 a 6 carbonos, arilo, heteroarilo, aril-alquilo donde el resto alquilo tiene de 1 a 4 carbonos o heteroaril-alquilo donde el resto alquilo tiene de 1 a 4 carbonos, estando los grupos arilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de halógeno, alquilo de 1 a 6 carbonos, alcoxi de 1 a 6 carbonos y tioxi de 1 a 3 carbonos;

R_4 es H, alquilo de 1 a 6 carbonos o CO- R_8 ;

R_8 es alquilo de 1 a 6 carbonos;

las líneas onduladas representan enlaces conectados a carbonos que tienen una configuración *R* o *S*;

las líneas discontinuas representan un enlace opcional, con la condición de que el anillo que contiene las líneas discontinuas sea aromático;

m , n y q son números enteros seleccionados independientemente de 0, 1, 2 y 3, con la condición de que la suma de m , n y q sea 2 o 3;

s es 0, excepto cuando X es N, en cuyo caso s es 0 o 1;

W, X e Y representan independientemente CH, CR₅, CR₆ o un heteroátomo seleccionado de N, O y S;

R_5 y R_6 se seleccionan independientemente de H, halógeno, alquilo de 1 a 6 carbonos, alquilo sustituido con halógeno de 1 a 6 carbonos, alcoxi de 1 a 6 carbonos, tioxi de 1 a 3 carbonos y fenilo, o R_5 y R_6 junto con los átomos a los que están unidos forman conjuntamente un anillo carbocíclico o heterocíclico que tiene 5 o 6 átomos en el anillo, teniendo el anillo heterocíclico de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, y estando los anillos carbocíclico y heterocíclico opcionalmente sustituidos con 1 a 6 grupos R_9 ; y

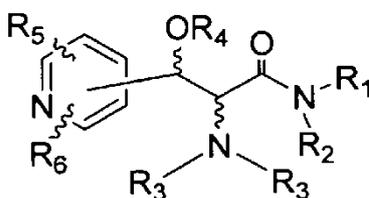
cada R_9 se selecciona independientemente de halógeno, alquilo de 1 a 6 carbonos, alcoxi de 1 a 6 carbonos y tioxi de 1 a 3 carbonos;

con la condición de que la Fórmula 1 no cubra compuestos en donde R_4 es H, R_1 y R_2 conjuntamente con el nitrógeno forman un anillo pirrolidino o morfolino, la suma de m , n y q es 3 y ninguno de W , X e Y representa un heteroátomo.

5
2. Un compuesto o sal del mismo para su uso según la reivindicación 1, en donde la suma de los números enteros m , n y q es 3, y uno cualquiera de W , X e Y es N o ninguno de W , X e Y es un heteroátomo, o en donde la suma de los números enteros m , n y q es 2 y al menos uno de W , X e Y es un heteroátomo.

10 3. Un compuesto o sal del mismo para su uso según la reivindicación 1, en donde R_4 es H o CO-R_8 , siendo R_8 como se define en la reivindicación 1.

15 4. Un compuesto representado por la siguiente fórmula o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de un trastorno cognitivo seleccionado de una agnosia, una amnesia, una afasia, una apraxia, un delirio, una demencia y un trastorno de aprendizaje:



en donde:

20 R_1 y R_2 junto con el nitrógeno forman un anillo de 4, 5, 6 o 7 miembros saturado o insaturado que incluye opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O y S, estando el anillo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos COOH , CH_2OH , OH , B(OH)_2 , halógeno o ciano o con uno o dos grupos alquilo que tienen de 1 a 6 carbonos;

25 cada R_3 se selecciona independientemente de H, CO-R_7 y CO-O-R_7 ;

30 R_7 es H, alquilo de 1 a 20 carbonos, cicloalquilo de 3 a 6 carbonos, arilo, heteroarilo, aril-alquilo, aril-(hidroxi)alquilo, heteroaril-alquilo o heteroalquil-(hidroxi)alquilo donde los restos alquilo tienen de 1 a 4 carbonos, estando los grupos arilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de halógeno, alquilo de 1 a 6 carbonos, alcoxi de 1 a 6 carbonos y tioxi de 1 a 3 carbonos;

R_4 es H, alquilo de 1 a 6 carbonos o CO-R_8 ;

35 R_8 es alquilo de 1 a 6 carbonos;

40 R_5 y R_6 se seleccionan independientemente de H, halógeno, alquilo de 1 a 6 carbonos, alcoxi de 1 a 6 carbonos y tioxi de 1 a 3 carbonos, o R_5 y R_6 junto con los átomos a los que están unidos forman conjuntamente un anillo carbocíclico o heterocíclico que tiene 5 o 6 átomos en el anillo, teniendo el anillo heterocíclico de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, y estando los anillos carbocíclico y heterocíclico opcionalmente sustituidos con 1 a 6 grupos R_9 ;

cada R_9 se selecciona independientemente de halógeno, alquilo de 1 a 6 carbonos y alcoxi de 1 a 6 carbonos; y

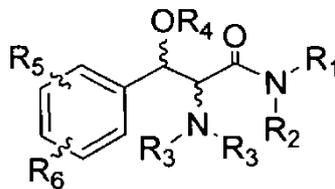
45 las líneas onduladas representan enlaces de la configuración alfa o beta.

5. Un compuesto o sal del mismo para su uso según la reivindicación 4, que es un compuesto representado por la siguiente fórmula o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



50 en donde R_1 a R_4 son como se han definido en la reivindicación 4.

6. Un compuesto representado por la siguiente fórmula o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de un trastorno cognitivo seleccionado de una agnosia, una amnesia, una afasia, una apraxia, un delirio, una demencia y un trastorno de aprendizaje:



5

en donde:

10 R_1 y R_2 junto con el nitrógeno forman un anillo de 4, 5, 6 o 7 miembros saturado o insaturado que incluye opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O y S, estando el anillo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos COOH, CH₂OH, OH, B(OH)₂, halógeno o ciano o con uno o dos grupos alquilo que tienen de 1 a 6 carbonos;

15 cada R_3 se selecciona independientemente de H, CO-R₇ y CO-O-R₇;

20 R_7 es H, alquilo de 1 a 20 carbonos, cicloalquilo de 3 a 6 carbonos, arilo, heteroarilo, aril-alquilo, aril-(hidroxi)alquilo, heteroaril-alquilo o heteroalquil-(hidroxi)alquilo donde los restos alquilo tienen de 1 a 4 carbonos, estando los grupos arilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de halógeno, alquilo de 1 a 6 carbonos, alcoxi de 1 a 6 carbonos y tioxi de 1 a 3 carbonos;

20

R_4 es H, alquilo de 1 a 6 carbonos o CO-R₈;

R_8 es alquilo de 1 a 6 carbonos;

25 R_5 y R_6 se seleccionan independientemente de H, halógeno, alquilo de 1 a 6 carbonos, alcoxi de 1 a 6 carbonos, tioxi de 1 a 3 carbonos y fenilo, o R_5 y R_6 junto con los átomos a los que están unidos forman conjuntamente un anillo carbocíclico o heterocíclico que tiene 5 o 6 átomos en el anillo, teniendo el anillo heterocíclico de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, y estando los anillos carbocíclico y heterocíclico opcionalmente sustituidos con 1 a 6 grupos R_9 ;

30

cada R_9 se selecciona independientemente de halógeno, alquilo de 1 a 6 carbonos, alcoxi de 1 a 6 carbonos y tioxi de 1 a 3 carbonos; y

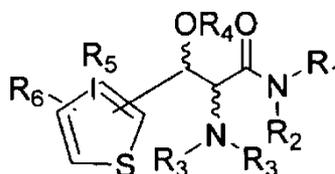
35 las líneas onduladas representan enlaces conectados a carbonos que tienen una configuración *R* o *S*;

35

con la condición de que la fórmula no cubra compuestos en donde R_4 es H y R_1 y R_2 conjuntamente con el nitrógeno forman un anillo pirrolidino o morfolino.

- 40 7. Un compuesto representado por la siguiente fórmula o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de un trastorno cognitivo seleccionado de una agnosia, una amnesia, una afasia, una apraxia, un delirio, una demencia y un trastorno de aprendizaje:

40



45

en donde:

50 R_1 y R_2 junto con el nitrógeno forman un anillo de 5 o 6 miembros saturado o insaturado que incluye opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O y S, estando el anillo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos COOH, CH₂OH, OH, B(OH)₂, halógeno o ciano o con uno o dos grupos alquilo que tienen de 1 a 6 carbonos;

50

cada R_3 se selecciona independientemente de H, CO-R₇ y CO-O-R₇;

R₇ es H, alquilo de 1 a 20 carbonos, arilo, heteroarilo, aril-alquilo, aril-(hidroxi)alquilo, heteroaril-alquilo o heteroalquil-(hidroxi)alquilo donde los restos alquilo tienen de 1 a 4 carbonos, estando los grupos arilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de halógeno, alquilo de 1 a 6 carbonos, alcoxi de 1 a 6 carbonos y tioxi de 1 a 3 carbonos;

5

R₄ es H, alquilo de 1 a 6 carbonos o CO-R₈;

R₈ es alquilo de 1 a 6 carbonos;

10

R₅ y R₆ se seleccionan independientemente de H, halógeno, alquilo de 1 a 6 carbonos, alcoxi de 1 a 6 carbonos y tioxi de 1 a 3 carbonos, o R₅ y R₆ junto con los átomos a los que están unidos forman conjuntamente un anillo carbocíclico o heterocíclico que tiene 5 o 6 átomos en el anillo, teniendo el anillo heterocíclico de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, y estando los anillos carbocíclico y heterocíclico opcionalmente sustituidos con 1 a 6 grupos R₉;

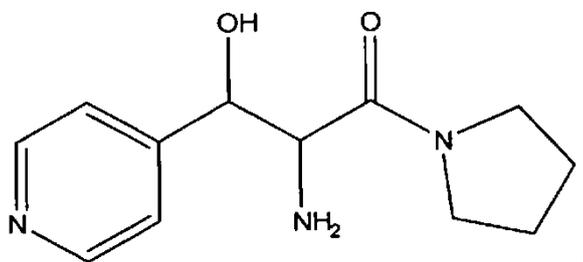
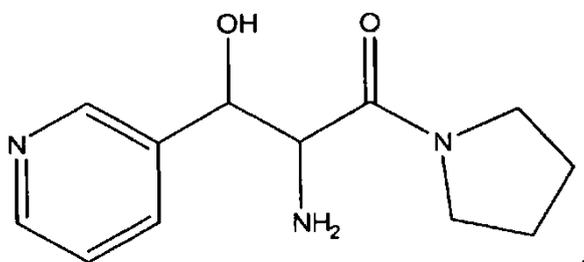
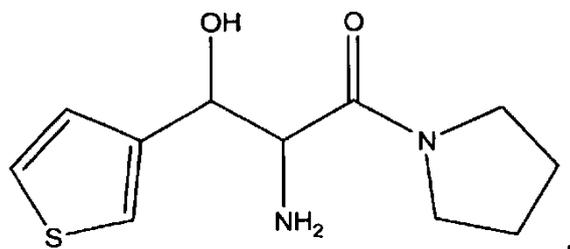
15

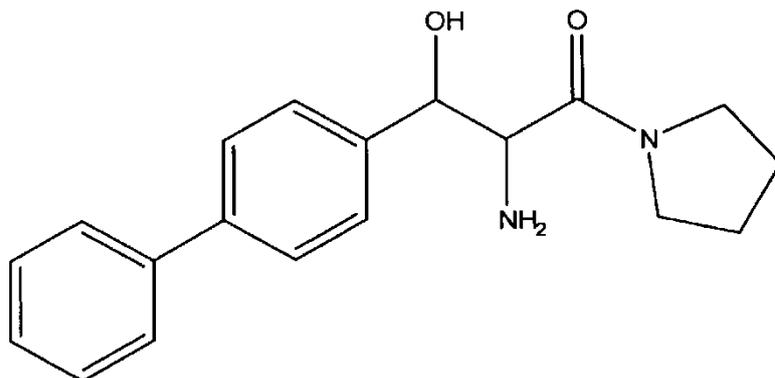
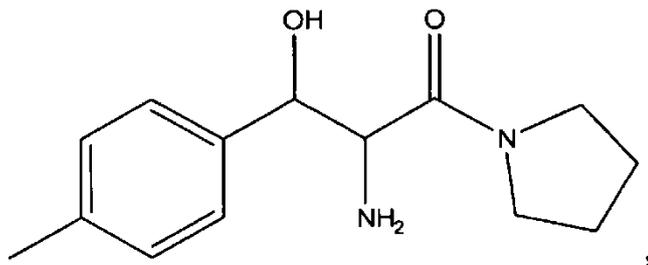
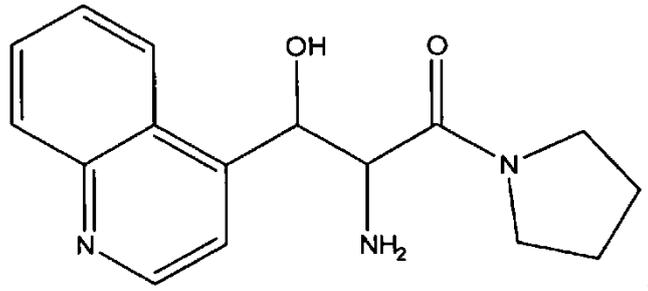
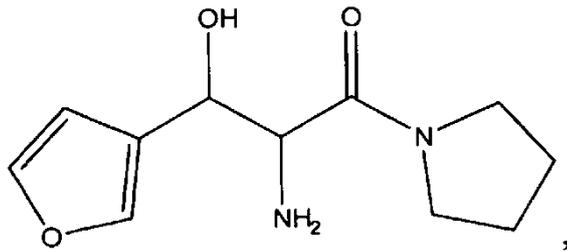
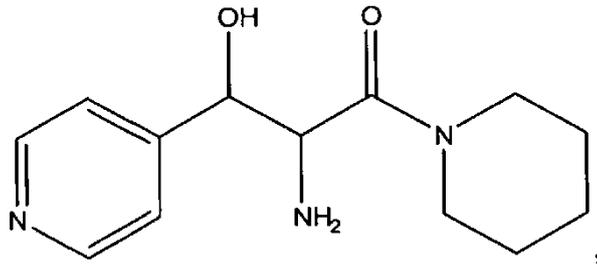
cada R₉ se selecciona independientemente de halógeno, alquilo de 1 a 6 carbonos y alcoxi de 1 a 6 carbonos; y

las líneas onduladas representan enlaces conectados a carbonos que tienen una configuración R o S.

20

8. Un compuesto o sal del mismo para su uso según la reivindicación 1, que es un compuesto representado por una de las siguientes fórmulas o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:





9. Un compuesto o sal del mismo para su uso según la reivindicación 8, que es uno de los siguientes compuestos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:
- 5 (2S,3S)-2-amino-3-hidroxi-1-(pirrolidin-1-il)-3-(tiofen-3-il)propan-1-ona, (2S,3R)-2-amino-3-hidroxi-1-(pirrolidin-1-il)-3-(tiofen-3-il)propan-1-ona, (2R,3S)-2-amino-3-hidroxi-1-(pirrolidin-1-il)-3-(tiofen-3-il)propan-1-ona, (2R,3R)-2-amino-3-hidroxi-1-(pirrolidin-1-il)-3-(tiofen-3-il)propan-1-ona,
- 10 (2S,3S)-2-amino-3-hidroxi-3-(piridin-3-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona, (2S,3R)-2-amino-3-hidroxi-3-(piridin-3-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona, (2R,3S)-2-amino-3-hidroxi-3-(piridin-3-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona, (2R,3R)-2-amino-3-hidroxi-3-(piridin-3-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona,
- (2S,3S)-2-amino-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona,
- 15 (2S,3R)-2-amino-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona, (2R,3S)-2-amino-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona, (2R,3R)-2-amino-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona,
- (2S,3S)-2-amino-3-hidroxi-1-(piperidin-1-il)-3-(piridin-4-il)propan-1-ona, (2S,3R)-2-amino-3-hidroxi-1-(piperidin-1-il)-3-(piridin-4-il)propan-1-ona, (2R,3S)-2-amino-3-hidroxi-1-(piperidin-1-il)-3-(piridin-4-il)propan-1-ona, (2R,3R)-2-amino-3-hidroxi-1-(piperidin-1-il)-3-(piridin-4-il)propan-1-ona,
- 20 (2S,3S)-2-amino-3-(furan-3-il)-3-hidroxi-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona, (2S,3R)-2-amino-3-(furan-3-il)-3-hidroxi-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona, (2R,3S)-2-amino-3-(furan-3-il)-3-hidroxi-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona, (2R,3R)-2-amino-3-(furan-3-il)-3-hidroxi-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona,
- 25 (2S,3S)-2-amino-3-hidroxi-1-(pirrolidin-1-il)-3-(quinolin-4-il)propan-1-ona, (2S,3R)-2-amino-3-hidroxi-1-(pirrolidin-1-il)-3-(quinolin-4-il)propan-1-ona, (2R,3S)-2-amino-3-hidroxi-1-(pirrolidin-1-il)-3-(quinolin-4-il)propan-1-ona, (2R,3R)-2-amino-3-hidroxi-1-(pirrolidin-1-il)-3-(quinolin-4-il)propan-1-ona,
- 30 (2S,3S)-2-amino-3-hidroxi-1-(pirrolidin-1-il)-3-p-tolilpropan-1-ona, (2S,3R)-2-amino-3-hidroxi-1-(pirrolidin-1-il)-3-p-tolilpropan-1-ona, (2R,3S)-2-amino-3-hidroxi-1-(pirrolidin-1-il)-3-p-tolilpropan-1-ona, (2R,3R)-2-amino-3-hidroxi-1-(pirrolidin-1-il)-3-p-tolilpropan-1-ona,
- 35 (2S,3S)-2-amino-3-(bifenil-4-il)-3-hidroxi-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona, (2S,3R)-2-amino-3-(bifenil-4-il)-3-hidroxi-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona, (2R,3S)-2-amino-3-(bifenil-4-il)-3-hidroxi-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona, y (2R,3R)-2-amino-3-(bifenil-4-il)-3-hidroxi-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona.
10. Un compuesto o sal del mismo para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el trastorno cognitivo se selecciona de complejo de demencia asociado al SIDA, enfermedad de Binswagner, demencia con cuerpos de Lewy, demencia frontotemporal, deterioro cognitivo leve, demencia multiinfarto, enfermedad de Pick, demencia semántica, demencia senil y demencia vascular.
- 40
11. Un compuesto o sal del mismo para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el trastorno de aprendizaje se selecciona de síndrome de Asperger, trastorno por déficit de atención, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, autismo, trastorno desintegrativo de la infancia y síndrome de Rett.
- 45
12. Un compuesto o sal del mismo para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la afasia es una afasia progresiva no fluente.
- 50
13. Un compuesto o sal del mismo para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el trastorno cognitivo está causado por u ocurre en presencia de una enfermedad neurodegenerativa, una lesión en el cerebro, un trastorno psiquiátrico o dolor crónico.
- 55
14. Un compuesto o sal del mismo para su uso según la reivindicación 13, en donde:
- la enfermedad neurodegenerativa se selecciona de enfermedad de Alzheimer, degeneración corticobasal, enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, degeneración lobular frontotemporal, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, hidrocefalia normotensa, síndrome cerebral orgánico crónico, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Pick, parálisis supranuclear progresiva, y demencia senil (de tipo Alzheimer);
- 60 la lesión en el cerebro se selecciona de hematoma subdural crónico, conmoción, hemorragia intracerebral, encefalitis, meningitis, septicemia, intoxicación farmacológica y abuso de drogas; y
- el trastorno psiquiátrico se selecciona de un trastorno de ansiedad, un trastorno disociativo, un trastorno del estado de ánimo, esquizofrenia, un trastorno somatomorfo y un trastorno facticio.
- 65