

Q.F.



Organizacion CSA Ltda

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

INVENTARIO

NOV
RGP

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

EXPEDIENTE N°

03-69212

TÍTULO USO DE AGONISTAS INVERSOS DE
SABA EN COMBINACION CON AGONISTAS PARCIA
ES DEL RECEPTOR DE NICOTINA, ESTROGENOS, MODULADORES
ELECTIVOS DE ESTROGENOS O VITAMINA E, PARA EL TRATA-
MIENTO DE TRASTORNOS COGNITIVOS.

CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K31/00

SOLICITANTE PFIZER PRODUCTS INC.

DOMICILIO Eastern Point Road, Estado de Connecticut,
Estados Unidos de América

APODERADO CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ, D. C. AGOSTO 12, 2003.


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



03 069212 00

Radicación : 03069212 00000000 Folios: 157
Fecha (AMD): 2003-08-12 17:15:24
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

cación

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE :

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

②

SOLICITANTE

(71)

Nombre: PFIZER PRODUCTS INC.

Dirección: Eastern Point Road, Estado de Connecticut, Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos

Lugar de Constitución: Connecticut, Estados Unidos de América.

Teléfono:

Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre C, Calle 100 No. 8A-55 Piso 10.

Teléfono: 6386200

Fax: 6386201

E-Mail: filings@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACION

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 79.782.747 Bta TP 74.295

④

INVENTOR (ES)

(72)

Nombre: ANABELLA VILLALOBOS

Dirección: Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América:

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

⑤

PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/IB02/00515

Fecha Febrero 20, 2002

Publicación Internacional No. WO 02/069948

Fecha Septiembre 12, 2002

⑥

Título (54)

USO DE AGONISTAS INVERSOS DE GABA_A EN COMBINACION CON AGONISTAS PARCIALES DELRECEPTOR DE NICOTINA, ESTROGENOS, MODULADORES SELECTIVOS DE ESTROGENOS O VITAMINA E, PARA EL
TRATAMIENTO DE TRASTORNOS COGNITIVOS.

⑦

Clasificación Internacional (51)

A61K 31/00

⑧

Prioridad

SI ☒NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Marzo 1, 2001

(31) Número de Solicitud

60/272.566

⑨

Comprobante de pago No. 55267

Fecha 08-08-03

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☒ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: BUSQUEDA INTERNACIONAL

11 FIGURA CARATERISTICA

12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 74.782.747 de Btá T.P. 74.295

Tabla de Contenido



1	COMPROBANTE DE PAGO
2	PODER
3	DOCUMENTO DE CESION
4	COPIA DE LA SOLICITUD INTERNACIONAL
5	TRADUCCION DE LA SOLICITUD INTERNACIONAL
6	COPIA DEL EXAMEN PRELIMINAR
7	INFORMACION SOBRE OTRA SOLICITUDES
8	BUSQUEDA INTERNACIONAL
9	
10	
11	
12	

*Guías
clasificadoras
a Color*
MyM

3

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 03063212 00000000 Folios: 157
Fecha (AMD): 2003-08-12 17:15:24
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 300176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 55,267
FECHA : AGOSTO 9 DE 2003

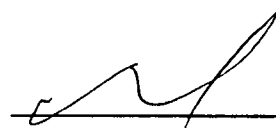
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
FREDERICK TORRES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	15117336	08/08/2003	3,400,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
	TOTAL :	\$ 400,000.00

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE

PFIZER PRODUCTS INC.

Bilingüe inglés- español otorgado en Nueva York, Estados Unidos el 14 de julio
de 2003 y firmado por J. Trevor Lumb, Vicepresidente de Pfizer Products Inc.

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 14 de julio de 2003 el suscrito notario Kenneth
Greenwood certifica que J. Trevor Lumb ejercía funciones de Vicepresidente de la
Compañía Pfizer Products Inc., con sede en Groton, Connecticut, Estados Unidos.
Firma del notario

Sello notarial: certificado, verificado y autenticado en la Localidad de Egham
en Surrey, 14 julio, 2003 por el Notario Kenneth Greenwood-Horne Engall & Freeman
Sello Notario Público en alto relieve rojo.

APOSTILLA

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

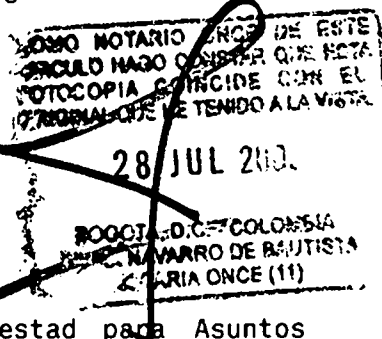
1. País :Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento Público
2. ha sido firmado por K. Greenwood
3. ejerce funciones de Notario Público
4. Lleva el sello de dicho Notario Público

CERTIFICADO

5. En Londres 6. El 17 de julio de 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos
exteriores y de la mancomunidad
8. No. G210435
9. Sello del Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos
exteriores y de la mancomunidad
10. Firma de R. Bawden - Por Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no es parte de la convención de la Haya del 5 de octubre 1961, debe
presentarse en sección consular de la misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia
confrontación. Bogotá 25 de julio-2003.



Archivo para
Marlén Neira C.
Marlén Neira C.

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER — TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340 USA

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's **Patents, Utility Models and Industrial Designs** in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Signature/Firma:

Date/Fecha: July 14, 2003

City, Country/Ciudad, País: New York, USA

Poder

El suscrito,

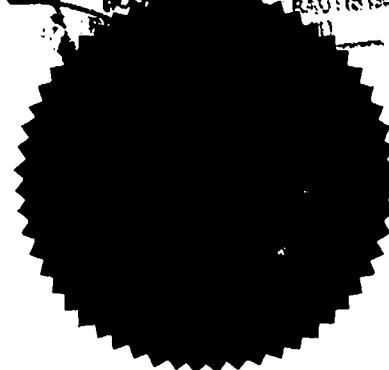
domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de **Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales** de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

COMO NOTARIO ENCE DE ESTE
CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL
ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

28 JUL 2003

BOGOTÁ - COLOMBIA
RAUTISTA



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER — TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 Piso 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date,
July 14, 2003

The undersigned Notary Public certifies:

1. That J. Trevor Lumb
of legal age and domiciled in
NEW YORK, USA
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing
document as Vice President
of Pfizer Products Inc.

3. That Pfizer Products Inc.,
having its principal place of business located in
Groton, Connecticut, U.S.A.
is duly incorporated, is currently in existence, and
that the purposes for which the Power of Attorney is
granted are within the scope of its corporate
purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the
Power of Attorney and that his/her representation is
legal.

5. The foundation for my certifications contained in
points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following
authentic document(s):

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que
J. Trevor Lumb
mayor de edad y domiciliado
New York
suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido
documento en su carácter de
de

4. Que
con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia
legal vigente y que los propósitos para los cuales
se otorga el poder se encuentra dentro de los que
comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para
suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones
contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición
de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

NOTARY PUBLIC (Signature):

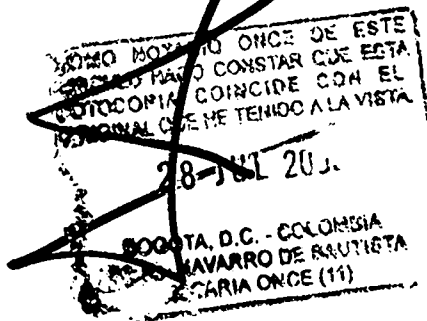
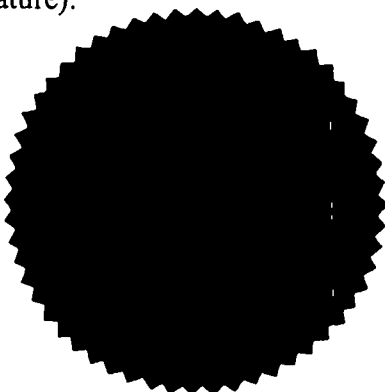
EXECUTION
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey

This 14

Day Of July

2003

KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORN EAGLE AND FREEMAN



87

APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **K Greenwood**
a été signé par
3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/à Londres

Certified/Attesté
6. the/le 17 July 2003

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No

G210435

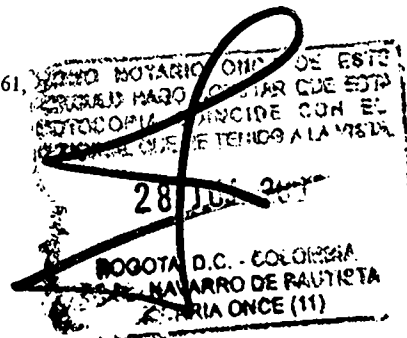
9. Stamp:
timbre:

10. Signature: **R. Bawden**



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.



60

Traducción Oficial No. 03-357

Efectuada el día 6 de agosto de 2003, de un documento escrito en Inglés, al cual para su identificación se le estampa el sello de María del Pilar Iglesias, Traductora e Intérprete Oficial por Resolución No. 819 del 15 de abril de 1971 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia.

CESIÓN

PC10802/700036

CO-1

Por contraprestación onerosa recibida por nosotros de **PFIZER PRODUCTS, INC**, sociedad organizada y existente conforme a las leyes del Estado de Connecticut, Estados Unidos de América, domiciliada en el Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América, el presente vendo y cedo a la mencionada **PFIZER PRODUCTS INC.**, todo mi derecho, título e interés en mi invento para una nueva y útil Mejora en la **UTILIZACIÓN DE AGONISTAS INVERSOS DE GABA_A EN COMBINACIÓN CON AGONISTAS PARCIALES RECEPTORES DE NICOTINA, ESTRÓGENO, MODULADORES SELECTIVOS DE ESTRÓGENO, O VITAMINA E PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS COGNITIVOS** en cuanto respecta a la República de Colombia, tan ampliamente como se describe en las especificaciones, y por el presente autorizo y solicito al Comisario de Patentes de Colombia que expida dicha patente a **PFIZER PRODUCTS, INC** de conformidad con esta Cesión.

M. P. Iglesias
María del Pilar Iglesias
TRADUCTORA E
INTERPRETE OFICIAL
Resolución No. 819 del 15 de abril de 1971

11

En fe de lo cual firmo este documento de mi puño y letra
(Fdo.) Anabella Villalobos en Groton, Connecticut, Estados
Unidos de América el 16 de enero de 2002.

Certificado, Verificado y Autenticado en la ciudad de Egham
en Surrey a los 28 días del mes de enero de 2002.

(Fdo) Kenneth Greenwood, Notario Público (Sello Oficial)

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
El presente documento público
 2. Fue firmado por K. Greenwood
 3. Que actuó en su calidad de Notario Público
 4. Lleva el sello del mencionado Notario Público
Se certificó
 5. En Londres 6. El 30 de enero de 2002
 7. Por parte del Principal Secretario de Estado de Su
Majestad para Asuntos Extranjeros y de la Mancomunidad.
 8. Bajo el Número **G984695**
 9. Sello de la Oficina de Asuntos Extranjeros y de la
Mancomunidad
 10. Firmado por B. Amarteifio, Secretario de Estado
- Es traducción fiel y completa efectuada por:

Maria del Pilar Iglesias
María del Pilar Iglesias
C.C. 41.339.183 de Bogotá

Maria del Pilar Iglesias
María del Pilar Iglesias
C. C. 41.339.183 de Bogotá
Intérprete Oficial según Resolución No. 819 de
15 de Abril de 1971 del Ministerio de Justicia 2

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by **PFIZER PRODUCTS INC.** a corporation organized under the laws of the State of Connecticut, United States of America whose full post office address is **Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, United States of America**, I (we) do hereby sell and assign to the said **PFIZER PRODUCTS INC.**, all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in **USE OF GABA_A INVERSE AGONISTS IN COMBINATION WITH NICOTINE RECEPTOR PARTIAL AGONISTS, ESTROGEN, SELECTIVE ESTROGEN MODULATORS, OR VITAMIN E FOR THE TREATMENT OF COGNITIVE DISORDERS** so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said **PFIZER PRODUCTS INC.** in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this



Groton, Connecticut, USA - 16 January 2002

Place, date and signature - Anabella Villalobos

EXECUTION
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey

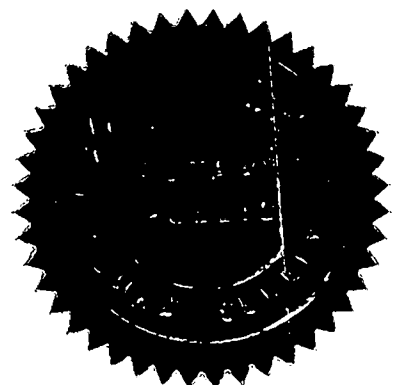
This

Day Of

KENNETH GREENWOOD

NOTARY PUBLIC

HORNE ENGALL AND FREEMAN



APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **K Greenwood**
a été signé par
3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres
6. the/le **30 January 2002**
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G984695**

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: **B. Amarteifio**



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
12 September 2002 (12.09.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/069948 A1

(51) International Patent Classification⁷: **A61K 31/00**,
C07D 471/04, A61P 25/28

(21) International Application Number: PCT/IB02/00515 ✓

(22) International Filing Date: 20 February 2002 (20.02.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/272,566 ~~4 March 2001~~ (01.03.2001) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **PFIZER PRODUCTS INC.** [US/US]; Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).

(72) Inventor: and

(75) Inventor/Applicant (for US only): **VILLALOBOS, Anabella** [US/US]; Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, ~~CO~~, CR, CU,

CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/069948 A1

(54) Title: USE OF GABA_A INVERSE AGONISTS IN COMBINATION WITH NICOTINE RECEPTOR PARTIAL AGONISTS, ESTROGEN, SELECTIVE ESTROGEN MODULATORS, OR VITAMIN E FOR THE TREATMENT OF COGNITIVE DISORDERS

(57) Abstract: A pharmaceutical composition and method of treatment of diseases of cognitive dysfunction in a mammal comprising administration of a GABA_A inverse agonist or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and a nicotine receptor partial agonist, an estrogenic agent, selective estrogen receptor modulator or vitamin E or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and a pharmaceutically acceptable carrier. The GABA_A inverse agonist, and nicotine receptor partial agonist, estrogen, selective estrogen receptor modulator or vitamin E are present in amounts that render the composition effective enhancing cognition or in the treatment of diseases of cognitive dysfunction including but not limited to Alzheimer's Disease (AD), mild cognitive impairment, age-related cognitive decline, vascular dementia, Parkinson's disease, Huntington's disease, memory impairment associated with depression or anxiety, schizophrenia, Down's syndrome, stroke, traumatic brain injury (TBI), AIDS associated dementia and attention deficit disorder. The method of using these compositions is also disclosed.

-1-

Use of GABA_A Inverse Agonists in Combination with Nicotine Receptor Partial Agonists, Estrogen, Selective Estrogen Modulators, or Vitamin E for the Treatment of Cognitive Disorders

Background of the Invention

5 The present invention relates to pharmaceutical compositions for the prevention and/or treatment of diseases of cognitive dysfunction in a mammal comprising GABA_A inverse agonists in combination with nicotine receptor partial agonists (NRPA), estrogen, selective estrogen receptor modulators (SERMS) or vitamin E and a pharmaceutically acceptable carrier. The pharmaceutical
10 compositions are useful in enhancing memory in patients suffering from diseases of cognitive dysfunction such as, but not limited to, Alzheimer's Disease (AD), mild cognitive impairment, age-related cognitive decline, vascular dementia, Parkinson's disease, Huntington's disease, memory impairment associated with depression or anxiety, schizophrenia, Down's syndrome, stroke, traumatic brain injury (TBI), AIDS
15 associated dementia and attention deficit disorder.

 Cognitive and/or degenerative brain disorders are characterized clinically by progressive loss of memory, cognition, reasoning, judgment and emotional stability that gradually leads to profound mental deterioration and ultimately death. In an example of such disorders, AD is a common cause of progressive mental failure
20 (dementia) in aged humans and is believed to represent the fourth most common medical cause of death in the United States. In particular, AD is associated with degeneration of cholinergic neurons in the basal forebrain that play a fundamental role in cognitive functions, including memory [Becker *et al.*, Drug Development Research, 12, 163-195 (1988)]. Cognitive and/or degenerative brain disorders have
25 been observed in varied races and ethnic groups worldwide and presents a major public health problem. These diseases are currently estimated to affect about two to three million individuals in the United States alone. These diseases are incurable with presently used medications and will increase worldwide as the human lifespan increases.

30 Modulators of the GABA_A receptors are capable of enhancing cognition in rodent models. In such models, it has been demonstrated that a selective inverse agonist profile can lead to cognitive enhancers devoid of or with minimum

proconvulsant, anxiogenic and stimulant activity. The GABA_A inverse agonist binding and functional profile is described below:

Table 1

Binding	Oocyte Functional Profile			
Ki Ro15-1788 Rat cortex	$\alpha 1\beta 2\gamma 2$ EC ₅₀ /Efficacy	$\alpha 2\beta 3\gamma 2$ EC ₅₀ /Efficacy	$\alpha 3\beta 3\gamma 2$ EC ₅₀ /Efficacy	$\alpha 5\beta 3\gamma 2$ EC ₅₀ /Efficacy
100 nM, preferably <30 nM	200 nM, preferably <150 nM/ <-10% or >+10%	Any*/>10%	Any*/>10%	200 nM, preferably <150 nM/ <-10%

- 5 *Though a wide range of EC₅₀ values at the $\alpha 2\beta 3\gamma 2$ and $\alpha 3\beta 3\gamma 2$ subtype receptors is permitted, in practice the "Any*/>10%" criteria are used for compounds having EC₅₀ values at these subtypes below or equal to 100 times the EC₅₀ values at the $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ and $\alpha 5\beta 3\gamma 2$ subtype receptors. When the EC₅₀ value of the compound at the $\alpha 2\beta 3\gamma 2$ and $\alpha 3\beta 3\gamma 2$ subtype receptor is more than 100 times greater than at the $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ and $\alpha 5\beta 3\gamma 2$ subtype receptors then <10% in vitro efficacy would be acceptable.

A compound is identified as having cognitive enhancing potential when the EC₅₀ value of the compound at the $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ and/or $\alpha 5\beta 3\gamma 2$ subtype receptors is less than 200 nM, preferably less than 150 nM, and the efficacy measured is less than –
15 5% or preferably less than –10%, and the efficacy measured at the $\alpha 2\beta 3\gamma 2$ and $\alpha 3\beta 3\gamma 2$ subtype receptors is greater than 5% or preferably greater than 10%.

The term NRPA refers to all chemical compounds which bind at neuronal nicotinic acetylcholine specific receptor sites in mammalian tissue and elicit a partial agonist response. A partial agonist response is defined here to mean a partial, or
20 incomplete functional effect in a given functional assay. Additionally, a partial agonist will also exhibit some degree of antagonist activity by its ability to block the action of a full agonist (Feldman, R.S., Meyer, J.S. & Quenzer, L.F. Principles of Neuropsychopharmacology, 1997; Sinauer Assoc. Inc.).

NRPA's are expected to improve cognitive function in the above mentioned
25 conditions. Referenced herein are well-documented findings that cholinergic

mechanisms are important for normal cognitive functioning and that cholinergic hypofunction accompanies the cognitive deficits associated with Alzheimer's Disease (AD). It has been shown previously that nicotine administration improves some aspects of cognitive performance in both animal models of cognitive function and in
5 patients with AD [Wilson et al., Pharmacology Biochemistry and Behavior, 51,509-514 (1995); Arneric et al., Alzheimer Disease and Associated Disorders, 9(suppl 2), 50-61 (1995); Buccafusco et al., Behavioural Pharmacology, 10, 681-690 (1999)].

The present invention also relates to the combination use of GABA_A inverse agonists and NRPA_s, which result in cognition enhancement. As described above,
10 modulators of the GABA_A receptors are capable of enhancing cognition in rodent models of cognition. In such models, it has been demonstrated that a selective inverse agonist profile (such as the one described in Table 1) can lead to cognitive enhancers devoid of or with minimum proconvulsant, anxiogenic and stimulant activity.

15 The present invention also relates to the combination use of GABA_A inverse agonists and estrogen and/or selective estrogen receptor modulators (SERMs) which result in cognition enhancement. Estrogen has been shown to have protective effects in both in vivo model systems of cognitive dysfunction as well as human clinical studies. Singh et al. [Brain Research, 644, 305-312 (1994)] demonstrates a decline
20 of cognitive function in the ovariectomized rat which can be prevented by administration of estrogen. Fifteen clinical studies examining the role of estrogen replacement therapy in cognition demonstrate statistically significant improvements in cognitive function [Haskell et al., Journal of Clinical Epidemiology, 50(11), 1249-1264 (1997)].

25 The present invention also relates to the combination use of GABA_A inverse agonists and vitamin E, which result in cognition enhancement. Vitamin E displays anti-oxidant properties and as such it is expected to display neuroprotective activity.

It is expected that combinations of GABA_A inverse agonists with these agents would be useful in the treatment of disorders associated with cognition impairment
30 including, but not limited to, Alzheimer's Disease (AD), mild cognitive impairment, age-related cognitive decline, vascular dementia, Parkinson's disease, Huntington's disease, memory impairment associated with depression or anxiety, schizophrenia, Down's syndrome, stroke, traumatic brain injury (TBI), AIDS associated dementia and attention deficit disorder.

Summary of the Invention

This invention provides a combination of a GABA_A inverse agonist and a nicotine receptor partial agonist, an estrogenic agent, a selective estrogen receptor modulator (SERM), or vitamin E for separate, sequential or simultaneous
5 administration.

This invention also provides a combination of a nicotine receptor partial agonist, an estrogenic agent, a selective estrogen receptor modulator (SERM), or vitamin E and an inverse agonist of the GABA_A α 5 receptor wherein the inverse agonist has a functional efficacy at the α 5 receptor subtype of less than 20%, and a
10 functional efficacy at the α ₁, α ₂ and α ₃ receptor subtypes of between -20 and +20%.

This invention also provides a combination of a nicotine receptor partial agonist, an estrogenic agent, a selective estrogen receptor modulator (SERM), or vitamin E and a GABA_A inverse agonist wherein the inverse agonist has a functional efficacy at the α 1 and/or α 5 receptor subtypes of less than -5%, preferably less than
15 -10%, and the efficacy measured at the α 2 and α 3 receptor subtypes is greater than 5% or preferably greater than 10%.

This invention also provides a combination of a nicotine receptor partial agonist, an estrogenic agent, a selective estrogen receptor modulator (SERM), or vitamin E and a GABA_A inverse agonist wherein the inverse agonist has functional
20 potency (EC50 values) at the α 1 and/or α 5 receptor subtypes of 200 nM, preferably less than 150 nM.

This invention also provides a combination of a nicotine receptor partial agonist, an estrogenic agent, a selective estrogen receptor modulator (SERM), or vitamin E and an inverse agonist of the GABA_A α 5 receptor wherein the inverse
25 agonist has a functional efficacy at the α 5 receptor subtype of less than -5%, preferably less than -10%, and the efficacy measured at the α 1, α 2 and α 3 receptor subtypes is greater than 5% or preferably greater than 10%.

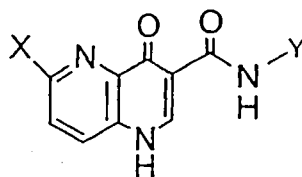
This invention also provides a combination of a nicotine receptor partial agonist, an estrogenic agent, a selective estrogen receptor modulator (SERM), or
30 vitamin E and an inverse agonist of the GABA_A α 5 receptor wherein the inverse agonist has a functional potency (EC50 values) at the α 5 receptor subtype of 200 nM, preferably less than 150 nM.

This invention also provides a combination of a nicotine receptor partial agonist, an estrogenic agent, a selective estrogen receptor modulator (SERM), or vitamin E and a GABA_A inverse agonist wherein the inverse agonist at the α 1 and/or α 5 receptor subtypes have a binding K_i of 100 nM, preferably less than 30 nM.

5 Another aspect of this invention is a method of enhancing cognition or the treatment of a disorder involving cognitive dysfunction in a mammal comprising administering to the mammal, an amount of (a) a GABA_A inverse agonist or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and (b) a nicotine receptor partial agonist, an estrogenic agent, a selective estrogen receptor modulator (SERM), or vitamin E or
10 a pharmaceutically acceptable salt thereof; wherein the active ingredients (a) and (b) are administered in amounts that render the combination of the two ingredients effective in cognition or the enhancement of a disorder involving treatment of disorders cognitive dysfunction.

A method of treating a disorder or condition selected from the group
15 consisting of , Alzheimer's Disease (AD), mild cognitive impairment, age-related cognitive decline, vascular dementia, Parkinson's disease, Huntington's disease, memory impairment associated with depresssion or anxiety, schizophrenia, Down's syndrome, stroke, traumatic brain injury (TBI), AIDS associated dementia and attention deficit disorder comprises administering to a mammal (a) a GABA_A inverse
20 agonist or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and (b) a nicotine receptor partial agonist, an estrogenic agent, a selective estrogen receptor modulator (SERM), or vitamin E or a pharmaceutically acceptable salt thereof; where in the active agents (a) and (b) above are administered in amounts that render the combination of the two ingredients effective in treating , Alzheimer's Disease (AD), mild cognitive impairment,
25 age-related cognitive decline, vascular dementia, Parkinson's disease, Huntington's disease, memory impairment associated with depresssion or anxiety, schizophrenia, Down's syndrome, stroke, traumatic brain injury (TBI), AIDS associated dementia and attention deficit disorder.

This invention also provides a method for treating cognitive disorders in a
30 mammal which comprises administering to a mammal in need of such treatment an effective amount of a composition comprising a GABA_A inverse agonist in combination with a nicotine receptor partial agonist, an estrogenic agent, a selective estrogen receptor modulator (SERM), or vitamin E wherein said GABA_A inverse agonist is selected from a compound of Formula I below:



I

wherein:

X is hydrogen, halogen, $-OR_1$, NR_2R_3 , C_1-C_6 alkyl optionally substituted with up to three groups selected independently from halogen and hydroxy, or $-NR_2R_3$; or

- 5 X is phenyl, naphthyl, 1-(5,6,7,8-tetrahydro)naphthyl or 4-(1,2-dihydro)indenyl, pyridinyl, pyrimidyl, isoquinolinyl, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyl, benzofuranyl, benzothienyl, each of which is optionally substituted with up to three groups selected from halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_6 alkylthio, hydroxy, amino, mono or di(C_1-C_6) alkylamino, cyano, nitro, trifluoromethyl; or

- 10 X represents a carbocyclic group ("the X carbocyclic group") containing from 3 – 7 members, up to two of which are optionally hetero atoms selected from oxygen and nitrogen, where the X carbocyclic group is optionally substituted with one or more groups selected from halogen, (C_1-C_6)alkoxy, mono- or di(C_1-C_6)alkylamino, sulfonamide, aza(C_3-C_7)cycloalkyl, (C_3-C_7)cycloalkylthio, (C_1-C_6)alkylthio, phenylthio, or a heterocyclic group; and

Y is lower alkyl having 1 – 8 carbon atoms optionally substituted with up to two groups selected from halogen, (C_1-C_6)alkoxy, mono- or di(C_1-C_6)alkylamino, sulfonamide, aza(C_3-C_7)cycloalkyl, (C_3-C_7)cycloalkylthio, (C_1-C_6)alkylthio, phenylthio, a heterocyclic group, $-OR_4$, $-NR_5R_6$, SR_7 , or aryl; or

- 20 Y is a carbocyclic group ("the Y carbocyclic group") having from 3 to 7 members, where up to three of which are optionally hetero atoms selected from oxygen and nitrogen and where any member of the Y carbocyclic group is optionally substituted with halogen, $-OR_4$, $-NR_5R_6$, SR_7 , aryl or a heterocyclic group; and

- 25 R_1 is hydrogen, lower alkyl having 1 – 6 carbon atoms, or cycloalkyl having 3 – 7 carbon atoms, where each alkyl may be optionally substituted with $-OR_4$ or $-NR_5R_6$;

R_2 and R_3 are the same or different and represent hydrogen, lower alkyl optionally mono- or disubstituted with alkyl, aryl, halogen, or mono- or di-lower alkyl; aryl or aryl (C_1-C_6)alkyl where each aryl is optionally substituted with up to three

groups selected from halogen, hydroxy, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, or mono- or di(C₁-C₆)alkylamino;

cycloalkyl having 3 – 7 carbon atoms optionally mono or disubstituted with halogen, alkoxy, or mono- or di- lower alkyl; or

5 -SO₂R₈;

R₄ is as defined for R₁;

R₅ and R₆ carry the same definitions as R₂ and R₃, respectively;

R₇ is hydrogen, lower alkyl having 1 – 6 carbon atoms, or cycloalkyl having 3 – 7 atoms; and

10 R₈ is lower alkyl having 1 – 6 carbon atoms, cycloalkyl having 3 – 7 carbon atoms, or optionally substituted phenyl; and

said cognitive disorder is selected from Alzheimer's Disease (AD), mild cognitive impairment, age-related cognitive decline, vascular dementia, Parkinson's disease, Huntington's disease, memory impairment associated with depression or anxiety, schizophrenia, Down's syndrome, stroke, traumatic brain injury (TBI), AIDS
15 associated dementia and attention deficit disorder; and

This invention also provides a method for treating cognitive disorders in a mammal which comprises administering to a mammal in need of such treatment an effective amount of a composition comprising a GABA_A inverse agonist in
20 combination with a nicotine receptor partial agonist, an estrogenic agent, a selective estrogen receptor modulator (SERM), or vitamin E wherein said GABA_A inverse agonist is selected from the group consisting of:

N-n-Butyl-6-chloro-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-carboxamide;
N-n-Butyl-6-ethoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-carboxamide;
25 N-(2-Ethylthio)ethyl-6-methoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-carboxamide;
N-n-Pentyl-6-ethoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-carboxamide;
N-Benzyl-6-ethoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-carboxamide;
N-(2-Tetrahydrofuranyl)methyl-6-ethoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-
30 naphthyridine-3-carboxamide;
N-Isoamyl-6-ethoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-carboxamide;
N-(3-Methoxybenzyl)-6-ethoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-carboxamide;
N-(3-Ethoxy)propyl-6-ethoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-

carboxamide;

N-2-(2-Methyl)butyl-6-ethoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3

carboxamide;

N-5-Pentanol-6-ethoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-

5 carboxamide;

N-Benzyl-6-methoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-carboxamide;

N-(2-Fluorobenzyl)-6-methoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-

carboxamide;

N-(3-Fluorobenzyl)-6-methoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-

10 carboxamide;

N-(4-Fluorobenzyl)-6-methoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-

carboxamide;

N-(4/5-Imidazolyl)methyl-6-ethoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-carboxamide;

15 N-(3-Thienyl)methyl-6-ethoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-carboxamide;

N-(2-Tetrahydropyranyl)methyl-6-ethoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-carboxamide;

20 N-(2-Fluorobenzyl)-6-ethoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-carboxamide;

N-(3,5-Fluorobenzyl)-6-ethoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-carboxamide;

N-(4-Fluorobenzyl)-6-ethoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-carboxamide;

25 N-(4-Methoxybenzyl)-6-ethoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-carboxamide;

N-(4-Methylbenzyl)-6-ethoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-carboxamide;

30 N-(2-Thienyl)methyl-6-(2-methoxyethoxy)-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-carboxamide;

N-(2-Thienyl)methyl-6-morpholino-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-carboxamide;

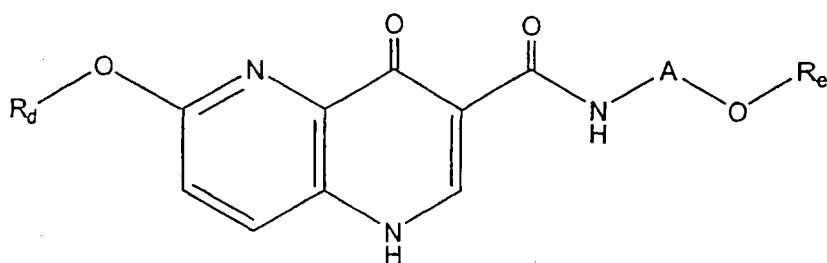
N-(2-Thienyl)methyl-6-dimethylamino-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-carboxamide;

N-(4-Methylaminomethyl)benzyl-6-ethoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-carboxamide;

N-(3-Methylaminomethyl)benzyl-6-ethoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-carboxamide hydrochloride; and

5 N-[4-(Imidazolylmethyl)benzyl-6-ethoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-carboxamide.

This invention also provides a method for treating cognitive disorders in a mammal which comprises administering to a mammal in need of such treatment an effective amount of a composition comprising a GABA_A inverse agonist in
10 combination with a nicotine receptor partial agonist, an estrogenic agent, a selective estrogen receptor modulator (SERM), or vitamin E wherein said GABA_A inverse agonist compound is selected from a compound which is



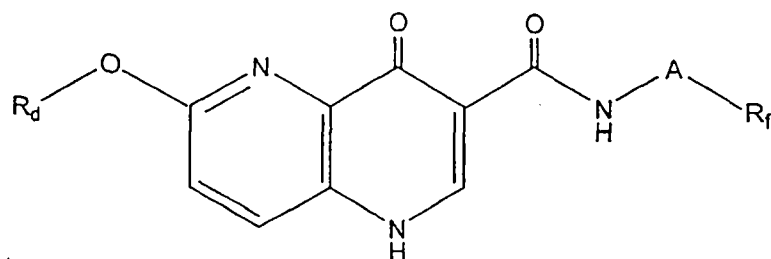
15

wherein

A is C₁-C₆ alkylene;

R_d and R_e are independently lower alkyl groups.

This invention also provides a method for treating cognitive disorders in a
20 mammal which comprises administering to a mammal in need of such treatment an effective amount of a composition comprising a GABA_A inverse agonist in combination with a nicotine receptor partial agonist, an estrogenic agent, a selective estrogen receptor modulator (SERM), or vitamin E wherein said GABA_A inverse agonist is selected from a compound which is



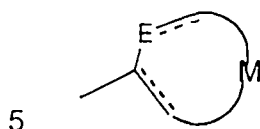
25

wherein

A is C₁-C₆ alkylene;

R_d is lower alkyl; and

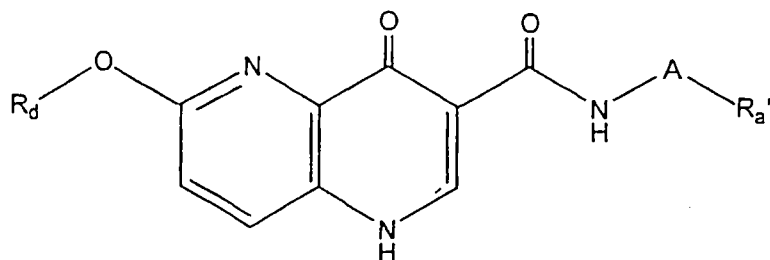
R_f is a group of the formula:



where E is oxygen or nitrogen; and

M is C₁-C₃ alkylene or nitrogen.

This invention also provides a method for treating cognitive disorders in a mammal which comprises administering to a mammal in need of such treatment an effective amount of a composition comprising a GABA_A inverse agonist in combination with a nicotine receptor partial agonist, an estrogenic agent, a selective estrogen receptor modulator (SERM), or vitamin E wherein said GABA_A inverse agonist is selected from a compound which is



15 wherein

A is C₁-C₆ alkylene;

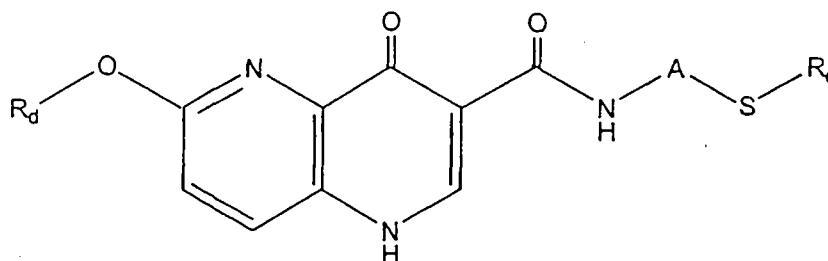
R_d is lower alkyl; and

R_a' is phenyl optionally mono-, di- or trisubstituted with halogen, lower alkyl, lower alkoxy, or mono- or di-C₁-C₆ alkylamino, or mono-di-C₁-C₆ alkylamino lower alkyl; or

20 R_a' is a heteroaryl group, that is, one or more aromatic ring systems of 5-, 6- or 7-membered rings containing at least one and up to four hetero atoms selected from nitrogen, oxygen or sulfur. Such heteroaryl groups include, for example, thienyl, furanyl, thiazolyl, imidazolyl, (is)oxazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, (iso)quinolinyl, 25 naphthyridinyl, benzimidazolyl, and benzoxazolyl.

This invention also provides a method for treating cognitive disorders in a mammal which comprises administering to a mammal in need of such treatment an effective amount of a composition comprising a GABA_A inverse agonist in

combination with a nicotine receptor partial agonist, an estrogenic agent, a selective estrogen receptor modulator (SERM), or vitamin E wherein said GABA_A inverse agonist compound is selected from a compound which is

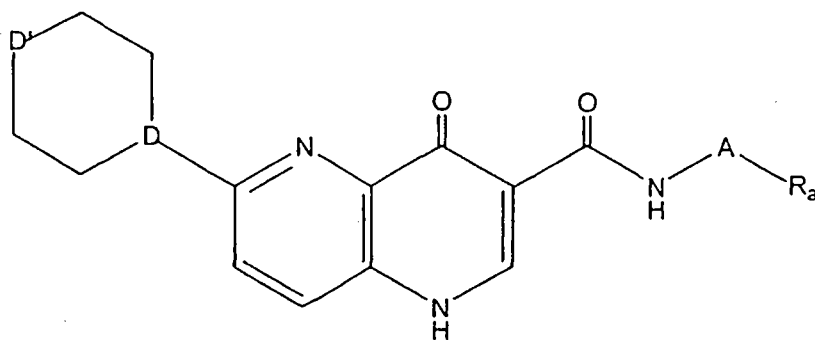


5 wherein

A is C₁-C₆ alkylene; and

R_d and R_e are independently lower alkyl groups.

This invention also provides a method for treating cognitive disorders in a mammal which comprises administering to a mammal in need of such treatment an effective amount of a composition comprising a GABA_A inverse agonist in combination with a nicotine receptor partial agonist, an estrogenic agent, a selective estrogen receptor modulator (SERM), or vitamin E wherein said GABA_A inverse agonist is selected from a compound which is



15 wherein

D is nitrogen or CH;

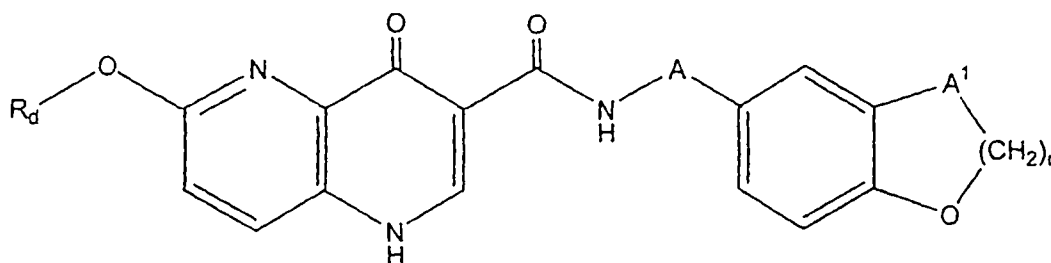
D' is -NH; -N lower alkyl

A is C₁-C₆ alkylene; and

R_a' is phenyl optionally mono-, di- or trisubstituted with halogen, lower alkyl, lower alkoxy, or mono- or di-C₁-C₆ alkylamino, or mono- or di-C₁-C₆ alkylamino lower alkyl.

This invention also provides a method for treating cognitive disorders in a mammal which comprises administering to a mammal in need of such treatment an effective amount of a composition comprising a GABA_A inverse agonist in

combination with a nicotine receptor partial agonist, an estrogenic agent, a selective estrogen receptor modulator (SERM), or vitamin E wherein said GABA_A inverse agonist is selected from a compound which is



wherein

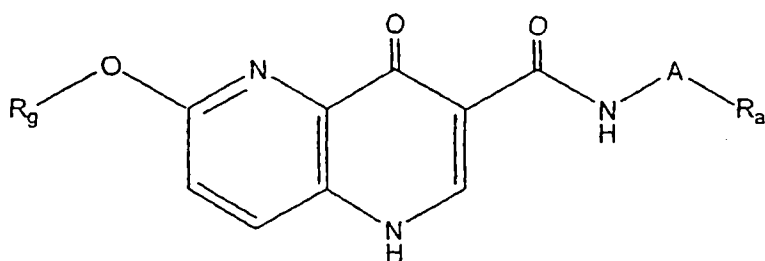
A is C₁-C₆ alkylene; and

R_d is lower alkyl;

A' represents oxygen or methylene; and

r is an integer of from 1-3.

This invention also provides a method for treating cognitive disorders in a mammal which comprises administering to a mammal in need of such treatment an effective amount of a composition comprising a GABA_A inverse agonist in combination with a nicotine receptor partial agonist, an estrogenic agent, a selective estrogen receptor modulator (SERM), or vitamin E wherein said GABA_A inverse agonist is selected from a compound which is



wherein

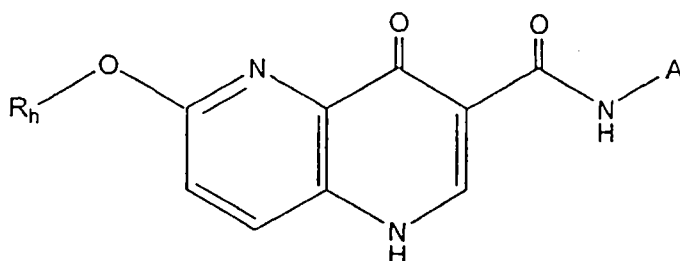
A is C₁-C₆ alkylene;

R_g is lower alkyloxy lower alkyl; and

R_a' is phenyl optionally mono-, di-, or trisubstituted with halogen, lower alkyl, lower alkoxy, or mono- or di-C₁-C₆ alkylamino, or mono- or di-C₁-C₆ alkylamino lower alkyl.

This invention also provides a method for treating cognitive disorders in a mammal which comprises administering to a mammal in need of such treatment an

effective amount of a composition comprising a GABA_A inverse agonist in combination with a nicotine receptor partial agonist, an estrogenic agent, a selective estrogen receptor modulator (SERM), or vitamin E wherein said GABA_A inverse agonist is selected from a compound which is



5

wherein

A is lower alkyl having 1-8 carbon atoms or cycloalkyl having 3-7 carbon atoms, any of which may be optionally substituted with one or more hydroxy groups and R_h is lower alkyl.

10

This invention also provides a method for treating cognitive disorders in a mammal which comprises administering to a mammal in need of such treatment an effective amount of a composition comprising a GABA_A inverse agonist in combination a nicotine receptor partial agonist, an estrogenic agent, a selective estrogen receptor modulator (SERM), or vitamin E wherein said cognitive disorder is selected from Alzheimer's Disease (AD), mild cognitive impairment, age-related cognitive decline, vascular dementia, Parkinson's disease, Huntington's disease, memory impairment associated with depression or anxiety, schizophrenia, Down's syndrome, stroke, traumatic brain injury (TBI), AIDS associated dementia and attention deficit disorder.

15

This invention also provides a method for treating cognitive disorders in a mammal which comprises administering to a mammal in need of such treatment an effective amount of a composition comprising a GABA_A inverse agonist in combination with a nicotine receptor partial agonist, an estrogenic agent, a selective estrogen receptor modulator (SERM), or vitamin E wherein said cognitive disorder is Alzheimer's disease.

20

This invention also provides a method for treating cognitive disorders in a mammal which comprises administering to a mammal in need of such treatment an effective amount of a composition comprising a GABA_A inverse agonist in combination with a nicotine receptor partial agonist, an estrogenic agent, a selective

25

estrogen receptor modulator (SERM), or vitamin E wherein said cognitive disorder is mild cognitive impairment.

This invention also provides a method for treating cognitive disorders in a mammal which comprises administering to a mammal in need of such treatment an effective amount of a composition comprising a GABA_A inverse agonist in combination with a nicotine receptor partial agonist, an estrogenic agent, a selective estrogen receptor modulator (SERM), or vitamin E in which said nicotine receptor partial agonists are selected from:

- 9-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
- 10 9-chloro-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
- 9-fluoro-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
- 9-ethyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
- 9-methyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
- 9-phenyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
- 15 9-vinyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
- 9-bromo-3-methyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
- 3-benzyl-9-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
- 20 3-benzyl-9-chloro-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
- 9-acetyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
- 9-iodo-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
- 9-cyano-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
- 25 9-ethynyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
- 9-(2-propenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
- 9-(2-propyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
- 30 9-carbomethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
- 9-carboxyaldehyde-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;

- 9-(2,6-difluorophenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one;
- 9-phenyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one;
- 9-(2-fluorophenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one;
- 5 9-(4-fluorophenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one;
- 9-(3-fluorophenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one;
- 10 9-(3,5-difluorophenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one;
- 9-(2,4-difluorophenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one;
- 9-(2,5-difluorophenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one;
- 15 6-methyl-5-oxo-6,13-diazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,8-triene;
- 5-oxo-6,13-diazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,8-triene;
- 6-oxo-5,7,13-triazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,8-triene;
- 20 4,5-difluoro-10-aza-tricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
- 5-fluoro-10-aza-tricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene-4-carbonitrile;
- 4-ethynyl-5-fluoro-10-aza-tricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
- 5-ethynyl-10-aza-tricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene-4-carbonitrile;
- 6-methyl-5-thia-5-dioxa-6,13-diazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,8-triene;
- 25 10-aza-tricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
- 4-fluoro-10-aza-tricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
- 4-methyl-10-aza-tricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
- 4-trifluoromethyl-10-aza-tricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
- 30 4-nitro-10-azatetracyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
- 7-methyl-5,7,13-triazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
- 6-methyl-5,7,13-triazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,5,8-tetraene;

- 6,7-dimethyl-5,7,13-triazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
- 6-methyl-7-phenyl-5,7,13-triazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
- 5 6,7-dimethyl-5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene;
- 5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene;
- 14-methyl-5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene;
- 10 5-oxa-7,13-diazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,6,8-tetraene;
- 6-methyl-5-oxa-7,13-diazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,6,8-tetraene;
- 4-chloro-10-azatricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
- 10-azatricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-yl cyanide;
- 15 1-(10-azatricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-yl)-1-ethanone;
- 10-azatricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ol;
- 7-methyl-5-oxa-6,13-diazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2,4(8),6,9-tetraene;
- 4,5-dichloro-10-azatricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
- 20 11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene-5-carbonitrile;
- 1-[11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-yl]-1-ethanone;
- 1-[11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-yl]-1-propanone;
- 4-fluoro-11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene-5-carbonitrile;
- 5-fluoro-11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene-4-carbonitrile;
- 25 6-methyl-7-thia-5,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
- 6-methyl-5,7,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
- 6,7-dimethyl-5,7,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
- 30 5,7,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
- 5,6-dimethyl-5,7,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,6,8-tetraene;

- 5-methyl-5,7,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,6,8-tetraene;
- 6-(trifluoromethyl)-7-thia-5,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
- 5 5,8,15-triazatetracyclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heptadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene;
- 7-methyl-5,8,15-triazatetracyclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heptadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene;
- 6-methyl-5,8,15-triazatetracyclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heptadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene;
- 10 6,7-dimethyl-5,8,15-triazatetracyclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heptadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene;
- 7-oxa-5,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
- 6-methyl-7-oxa-5,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
- 15 5-methyl-7-oxa-6,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
- 6-methyl-5-oxa-7,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,6,8-tetraene;
- 7-methyl-5-oxa-6,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,6,8-tetraene;
- 20 4,5-difluoro-11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;
- 4-chloro-5-fluoro-11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;
- 5-chloro-4-fluoro-11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;
- 4-(1-ethynyl)-5-fluoro-11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;
- 25 5-(1-ethynyl)-4-fluoro-11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;
- 5,6-difluoro-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-triene;
- 6-trifluoromethyl-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-triene;
- 6-methoxy-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;
- 11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-6-ol;
- 30 6-fluoro-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;
- 11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-ol;
- 4-nitro-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;
- 5-nitro-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;
- 5-fluoro-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene; and

6-hydroxy-5-methoxy-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene and their pharmaceutically acceptable salts and their optical isomers.

Preferably, the nicotine receptor partial agonist is selected from:

- 9-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
- 5 9-chloro-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
- 9-fluoro-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
- 9-acetyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
- 9-iodo-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
- 9-cyano-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
- 10 9-carbomethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
- 9-carboxyaldehyde-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
- 9-(2,6-difluorophenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
- 15 9-phenyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
- 9-(2-fluorophenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
- 6-methyl-5-thia-5-dioxa-6,13-diazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,8-triene;
- 20 4-fluoro-10-aza-tricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
- 4-trifluoromethyl-10-aza-tricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
- 4-nitro-10-azatrimethyl-10-aza-tricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
- 6-methyl-5,7,13-triazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
- 25 6,7-dimethyl-5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene;
- 5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene;
- 5-oxa-7,13-diazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,6,8-tetraene;
- 30 6-methyl-5-oxa-7,13-diazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,6,8-tetraene;
- 11-azatrimethyl-10-aza-tricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-yl cyanide;
- 1-(10-azatrimethyl-10-aza-tricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-yl)-1-ethanone;
- 11-azatrimethyl-10-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene-5-carbonitrile;

- 1-[11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-yl]-1-ethanone;
 1-[11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-yl]-1-propanone;
 4-fluoro-11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene-5-carbonitrile;
 5-fluoro-11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene-4-carbonitrile;
 5 6-methyl-7-thia-5,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
 6-methyl-5,7,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
 6,7-dimethyl-5,7,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
 10 6-methyl-7-oxa-5,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
 6-methyl-5-oxa-7,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,6,8-tetraene;
 15 5,6-difluoro-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-triene;
 6-trifluoromethyl-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-triene;
 6-methoxy-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;
 6-fluoro-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene; and
 11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-ol
 20 and their pharmaceutically acceptable salts and their optical isomers.

The estrogenic agent is estradiol or a pharmaceutically acceptable form of estradiol.

The estrogen receptor modulators are selected from estrogen, lasofoxifene, droloxifene, tamoxifen and raloxifene (Evista).

- 25 The present invention relates to a pharmaceutical composition for the enhancement of cognition or the treatment of disorders involving cognitive dysfunction in a mammal comprising (a) A GABA_A inverse agonist with binding and functional properties such as the ones described in Table 1 or pharmaceutical acceptable salt thereof; (b) a nicotine receptor partial agonist (NRPA), an estrogenic agent, a selective estrogen receptor modulator (SERM) or vitamin E or a
 30 pharmaceutically acceptable salt thereof; and (c), a pharmaceutically acceptable carrier; wherein the active ingredients (a) and (b) above are present in amounts that render the composition effective in the enhancement of cognition or the treatment of disorders of cognitive dysfunction.

The present invention also provides kits comprising:

- a) a first compound, said first compound being a compound of formula I, an isomer thereof, a prodrug of said compound or isomer, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, isomer or prodrug; and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent in a first unit dosage form;
- b) a second compound, said second compound being selected from the group consisting of a nicotine receptor partial agonist (NRPA), an estrogenic agent, a selective estrogen receptor modulator (SERM) or vitamin E and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent in a second unit dosage form; and
- c) a container for containing said first and second dosage forms wherein the amounts of said first and second compounds result in an enhanced therapeutic effect.

The pharmaceutical compositions are useful in the enhancement of cognition or the treatment of disorders involving cognitive dysfunction including but not limited to Alzheimer's Disease (AD), mild cognitive impairment, age-related cognitive decline, vascular dementia, Parkinson's disease, Huntington's disease, memory impairment associated with depression or anxiety, schizophrenia, Down's syndrome, stroke, traumatic brain injury (TBI), AIDS associated dementia and attention deficit disorder.

A preferred aspect of this method is wherein the GABA_A inverse agonist is in combination with nicotinic receptor partial agonists (NRPA) or a pharmaceutically acceptable form of the foregoing compounds.

Another preferred aspect of this method is wherein the GABA_A inverse agonist is in combination with an estrogenic agent or a pharmaceutically acceptable form of estrogen.

Another preferred aspect of this method is wherein the GABA_A inverse agonist is in combination with a SERM selected from lasofoxifene, droloxifene, tamoxifen and raloxifene (Evista) or a pharmaceutically acceptable salt of one of the foregoing compounds.

Another preferred aspect of this method is wherein the GABA_A inverse agonist is in combination with vitamin E or a pharmaceutically acceptable form of vitamin E.

Another preferred aspect of this method is wherein the GABA_A inverse agonist is administered substantially simultaneously with the NRPA, an estrogenic agent, SERM, or vitamin E.

The pharmaceutical composition is used for enhancing cognition or treating a disorder involving cognitive dysfunction, including but not limited to Alzheimer's Disease (AD), mild cognitive impairment, age-related cognitive decline, vascular dementia, Parkinson's disease, Huntington's disease, memory impairment associated with depression or anxiety, schizophrenia, Down's syndrome, stroke, traumatic brain injury (TBI), AIDS associated dementia and attention deficit disorder in a mammal, including a human. The method comprises administering to said mammal a cognitive dysfunction attenuating effective amount of the above pharmaceutical composition comprising (a) a GABA_A inverse agonist with binding and functional properties such as the ones described in Table 1 or pharmaceutical acceptable salt thereof; (b) a nicotine receptor partial agonist (NRPA), an estrogenic agent, a selective estrogen receptor modulator (SERM) or vitamin E or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In the pharmaceutical composition (a) and (b) are present in amounts that render the composition effective in treating such disorders.

The term "treating", "treat" or "treatment" as used herein includes preventive (e.g., prophylactic), disease-modifying, and palliative treatment.

The chemist of ordinary skill will recognize that certain compounds of this invention will contain one or more atoms, which may be in a particular stereochemical or geometric configuration, giving rise to stereoisomers, tautomers and configurational isomers. All such isomers and mixtures thereof are included in this invention. Hydrates of the compounds of this invention are also included.

The chemist of ordinary skill will recognize that certain combinations of heteroatom-containing substituents listed in this invention define compounds which will be less stable under physiological conditions (e.g. those containing acetal or aминаl linkages). Accordingly, such compounds are less preferred.

Detailed Description Of The Invention

The GABA_A ligands disclosed above may be prepared by the methods described in WO 99/10347 by Neurogen Corp., published March 4, 1999, which is incorporated herein by reference.

5 By lower alkyl in the present invention is meant straight or branched chain alkyl groups having 1-6 carbon atoms, such as, for example, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, n-butyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, 2-pentyl, isopentyl, neopentyl, hexyl, 2-hexyl, 3-hexyl, and 3-methylpentyl.

10 By cycloalkyl in the present invention is meant cycloalkyl groups having 3-7 atoms, such as, for example, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, and cycloheptyl.

By aryl is meant an aromatic carbocyclic group having a single ring (e.g., phenyl), multiple rings (e.g., biphenyl), or multiple condensed rings in which at least one is aromatic, (e.g., 1,2,3,4-tetrahydronaphthyl, naphthyl, anthryl, or phenanthryl),
15 which is optionally mono-, di-, or trisubstituted with, e.g., halogen, lower alkyl, lower alkoxy, lower alkylthio, trifluoromethyl, lower acyloxy, aryl, heteroaryl, and hydroxy.

By lower alkoxy in the present invention is meant straight or branched chain alkoxy groups having 1-6 carbon atoms, such as, for example, methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, n-butoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, pentoxy, 2-pentyl, isopentoxy,
20 neopentoxy, hexoxy, 2-hexoxy, 3-hexoxy, and 3-methylpentoxy.

By cycloalkoxy in the present invention is meant cycloalkylalkoxy groups having 3-7 carbon atoms where cycloalkyl is defined above.

By halogen in the present invention is meant fluorine, bromine, chlorine, and iodine.

25 By heteroaryl (aromatic heterocycle) in the present invention is meant one or more aromatic ring systems of 5-, 6-, or 7-membered rings containing at least one and up to four hetero atoms selected from nitrogen, oxygen, or sulfur. Such heteroaryl groups include, for example, thienyl, furanyl, thiazolyl, imidazolyl, (is)oxazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, (iso)quinolinyl, naphthridinyl, benzimidazolyl, and
30 benzoxazolyl.

A mammalian nicotine receptor partial agonist (NRPA), its optical isomers or a pharmaceutically acceptable salt of the forgoing compounds may be used in this invention. The term NRPA refers to chemical compounds that bind to neuronal nicotine receptor sites and elicit a partial agonist response.

The particular NRPA compounds listed above, which can be employed in the methods and pharmaceutical compositions of this invention, can be made by processes known in the chemical arts, for example, by the methods described in U.S. Patent No. 6,235,734 by Pfizer Inc., issued May 22, 2001; WO 99/35131 by Pfizer
5 Products Inc., published July 15, 1999; and WO 99/55680 by Pfizer Products Inc., published November 4, 1999; which are incorporated herein by reference.

Some of the NRPA compounds employed in this invention are ionizable at physiological conditions. Thus, for example some of the compounds of this invention are acidic and they form a salt with a pharmaceutically acceptable cation. The use of
10 all such salts are within the scope of the pharmaceutical compositions and methods this invention and they can be prepared by conventional methods. For example, they can be prepared simply by contacting the acidic and basic entities, usually in a stoichiometric ratio, in either an aqueous, non-aqueous or partially aqueous medium, as appropriate. The salts are recovered either by filtration, by precipitation with a
15 non-solvent followed by filtration, by evaporation of the solvent, or, in the case of aqueous solutions, by lyophilization, as appropriate.

In addition, some of the NRPA compounds employed in this invention are basic, and they form a salt with a pharmaceutically acceptable acid. All such salts are within the scope of this invention and they can be prepared by conventional
20 methods. For example, they can be prepared simply by contacting the basic and acidic entities, usually in a stoichiometric ratio, in either an aqueous, non-aqueous or -partially aqueous medium, as appropriate. The salts are recovered either by filtration, by precipitation with a non-solvent followed by filtration, by evaporation of the solvent, or, in the case of aqueous solutions, by lyophilization, as appropriate.

25 The utility of the NRPA compounds employed in the present invention as medicinal agents in the treatment of ADHD mammals (e.g. humans) is demonstrated by the activity of the compounds of this invention in conventional assays and, in particular the assays described below. Such assays also provide a means whereby the activities of the compounds of this invention can be compared between them and
30 with the activities of other known compounds. The results of these comparisons are useful for determining dosage levels in mammals, including humans, for the treatment of such diseases.

An estrogenic agent or a pharmaceutically acceptable form of estrogen may be used in this invention.

An estrogen receptor modulator agent or a SERM or a pharmaceutically acceptable salt of the foregoing compounds such as estrogen, lasofoxifene, 5 droloxifene, tamoxifen, raloxifene (Evista) may be used in this invention.

Vitamin E or a pharmaceutically acceptable form of vitamin E may be used in this invention.

In general, the compounds of this invention can be made by processes which include processes known in the chemical arts, particularly in light of the description 10 contained herein.

Some of the preparation methods useful for making the compounds of this invention may require protection of remote functionality (i.e., primary amine, secondary amine, carboxyl). The need for such protection will vary depending on the nature of the remote functionality and the conditions of the preparation methods. The 15 need for such protection is readily determined by one skilled in the art. The use of such protection/deprotection methods is also within the skill in the art. For a general description of protecting groups and their use, see T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991. The starting materials and reagents for the compounds of this invention are also readily available or can be 20 easily synthesized by those skilled in the art using conventional methods of organic synthesis. For example, many of the compounds used herein are related to, or are derived from compounds found in nature, in which there is a large scientific interest and commercial need, and accordingly many such compounds are commercially available or are reported in the literature or are easily prepared from other commonly 25 available substances by methods which are reported in the literature.

In certain situations, compounds of formula I may contain one or more asymmetric carbon atoms, so that the compounds can exist in different stereoisomeric forms. These compounds can be, for example, racemates or optically active forms. In these situations, the single enantiomers, i.e., optically active forms, 30 can be obtained by asymmetric synthesis or by resolution of the racemates. Resolution of the racemates can be accomplished, for example, by conventional methods such as crystallization in the presence of a resolving agent, or chromatography, using for example a chiral HPLC column.

Some of the compounds of this invention are ionizable at physiological conditions. Thus, for example some of the compounds of this invention are acidic and they form a salt with a pharmaceutically acceptable cation. All such salts are within the scope of this invention and they can be prepared by conventional methods.

5 For example, they can be prepared simply by contacting the acidic and basic entities, usually in a stoichiometric ratio, in either an aqueous, non-aqueous or partially aqueous medium, as appropriate. The salts are recovered either by filtration, by precipitation with a non-solvent followed by filtration, by evaporation of the solvent, or, in the case of aqueous solutions, by lyophilization, as appropriate.

10 In addition, some of the compounds of this invention are basic, and they form a salt with a pharmaceutically acceptable anion. All such salts are within the scope of this invention and they can be prepared by conventional methods. For example, they can be prepared simply by contacting the acidic and basic entities, usually in a stoichiometric ratio, in either an aqueous, non-aqueous or partially aqueous medium,
15 as appropriate. The salts are recovered either by filtration, by precipitation with a non-solvent followed by filtration, by evaporation of the solvent, or, in the case of aqueous solutions, by lyophilization, as appropriate.

Non-toxic pharmaceutical salts include salts of acids such as hydrochloric, phosphoric, hydrobromic, sulfuric, sulfinic, formic, toluenesulfonic, methanesulfonic,
20 nitric, benzoic, citric, tartaric, maleic, hydroiodic, alkanoic such as acetic, $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n\text{-COOH}$ where n is 0 – 4, and the like. Non-toxic pharmaceutical base addition salts include salts of bases such as sodium, potassium, calcium, ammonium, and the like. Those skilled in the art will recognize a wide variety of non-toxic pharmaceutically acceptable addition salts.

25 In addition, when the compounds of this invention form hydrates or solvates they are also within the scope of the invention.

The present invention also encompasses the acylated prodrugs of the compounds of formula I. Those skilled in the art will recognize various synthetic methodologies which may be employed to prepare non-toxic pharmaceutically
30 acceptable addition salts and acylated prodrugs of the compounds encompassed by formula I.

The utility of the compounds of the present invention as medical agents in the treatment of conditions which present with low cognitive function (such as Alzheimer's Disease (AD), mild cognitive impairment, age-related cognitive decline,

vascular dementia, Parkinson's disease, Huntington's disease, memory impairment associated with depression or anxiety, schizophrenia, Down's syndrome, stroke, traumatic brain injury (TBI), AIDS associated dementia and attention deficit disorder in mammals (e.g. humans) is demonstrated by the activity of the compounds of this invention in conventional assays and the in vitro assays described below. Cognitive function of the agents themselves or of the combination agents in mammals is measured in the radial arm maze in rodents or delayed matching to sample tests in primates. Such assays also provide a means whereby the activities of the compounds of this invention can be compared between themselves and with the activities of other known compounds. The results of these comparisons are useful for determining dosage levels in mammals, including humans, for the treatment of such diseases.

Biological Assays

Procedures

15 GABA_A Assays

The pharmaceutical utility of compounds and compositions of this invention is indicated by the following assays for GABA_A receptor activity.

Assays are carried out as described in Thomas and Tallman (J. Bio. Chem. 156: 9838 – 9842, J. Neurosci. 3: 433 – 440, 1983). Rat cortical tissue is dissected and homogenized in 25 volumes (w/v) of 0.05 M Tris HCl buffer (pH 7.4 at 4°C). The tissue homogenate is centrifuged in the cold (4°) at 20,000 x g for 20'. The supernatant is decanted and the pellet is rehomogenized in the same volume of buffer and again centrifuged at 20,000 x g. The supernatant is decanted and the pellet is frozen at -20°C overnight. The pellet is then thawed and rehomogenized in 25 volume (original wt/vol) of buffer and the procedure is carried out twice. The pellet is finally resuspended in 50 volumes (w/vol of 0.05 M Tris HCl buffer (pH 7.4 at 40°C).

Incubations contain 100 µl of tissue homogenate, 100 µl of radioligand 0.5 nM (³H—Ro15-1788 [³H-Flumazenil] specific activity 80 Ci/mmol), drug or blocker and buffer to a total volume of 500 µl. Incubations are carried out for 30 minutes at 4°C then are rapidly filtered through GFB filters to separate free and bound ligand. Filters are washed twice with fresh 0.05 M Tris HCl buffer (pH 7.4 at 4°C) and counted in a liquid scintillation counter. 1.0 mM diazepam is added to some tubes to determine

40
nonspecific binding. Data are collected in triplicate determinations, averaged and % inhibition of total specific binding is calculated. Total Specific Binding = Total – Nonspecific. In some cases, the amounts of unlabeled drugs is varied and total displacement curves of binding are carried out. Data are converted to K_i 's.

- 5 Compounds of the invention when tested in the assay described above have K_i 's of less than $1\mu\text{M}$.

In addition, the following assay may be used to determine if the compounds of the invention are agonists, antagonists, or inverse agonists, and, therefore, their specific pharmaceutical utility. The following assay can be employed to determine
10 specific GABA_A receptor activity.

Assays are carried out as described in White and Gurley (NeuroReport 6: 1313 – 1316, 1995) and White, Gurley, Hartnett, Stirling, and Gregory (Receptors and Channels 3: 1 – 5, 1995) with modifications. *Xenopus Laevis* oocytes are enzymatically isolated and injected with non-polyadenylated cRNA mixed in a ratio of
15 4:1:4 for human derived α , β , and γ subunits, respectively. For each subunit combination, sufficient message is injected to result in current amplitudes of $>10\text{ nA}$ when $1\mu\text{M}$ GABA is applied.

Electrophysiological recordings are carried out using the two electrode voltage-clamp technique at a membrane holding potential of -70 mV .

20 Compounds are evaluated against a GABA concentration that evokes $<10\%$ of the maximal evokable GABA current. Each oocyte is exposed to increasing concentrations of compound in order to evaluate a concentration/effect relationship. Compound efficacy is expressed as a percent-change in current amplitude: $100 * ((I_c/I) - 1)$, where I_c is the GABA evoked current amplitude observed in the presence of
25 compound and I is the GABA evoked current amplitude observed in the absence of compound.

Specificity of a compound for the Ro15-1788 site is determined following completion of the concentration/effect curve. After washing the oocyte sufficiently to remove previously applied compound, the oocyte is exposed to GABA + $1\mu\text{M}$

30 Ro15 – 1788, followed by exposure to GABA + $1\mu\text{M}$ Ro15 – 1788 + compound. Percent change due to addition of compound is calculated as described above. Any percent change observed in the presence of Ro15 – 1788 is subtracted from the percent changes in current amplitude observed in the absence of $1\mu\text{M}$ Ro15 – 1788.

These net values are used for the calculation of average efficacy and EC_{50} values.

To evaluate average efficacy and EC_{50} values, the concentration/effect data are averaged across cells and fit to the logistic equation. Average values are reported as mean $\pm$ standard error.

Nicotine receptor binding assay

The effectiveness of the active compounds in suppressing nicotine binding to specific receptor sites is determined by the following procedure which is a modification of the methods of Lippiello, P. M. and Fernandes, K. G. (in The Binding of L-[^{3} H]Nicotine To A Single Class of High-Affinity Sites in Rat Brain Membranes, Molecular Pharm., 29, 448-54, (1986)) and Anderson, D. J. and Americ, S. P. (in Nicotinic Receptor Binding of ^{3} H-Cystisine, ^{3} H-Nicotine and ^{3} H-Methylcarbamylcholine In Rat Brain, European J. Pharm., 253, 261-67 (1994)). Male Sprague-Dawley rats (200-300 g) from Charles River were housed in groups in hanging stainless steel wire cages and were maintained on a 12 hour light/dark cycle (7 a.m.-7 p.m. light period). They received standard Purina Rat Chow and water *ad libitum*. The rats were killed by decapitation. Brains were removed immediately following decapitation. Membranes were prepared from brain tissue according to the methods of Lippiello and Fernandez (Molec Pharmacol, 29, 448-454, (1986) with some modifications. Whole brains were removed, rinsed with ice-cold buffer, and homogenized at 0° in 10 volumes of buffer (w/v) using a Brinkmann Polytron™, setting 6, for 30 seconds. The buffer consisted of 50 mM Tris HCl at a pH of 7.5 at room temperature. The homogenate was sedimented by centrifugation (10 minutes; 50,000 x g; 0° to 4°C). The supernatant was poured off and the membranes were gently resuspended with the Polytron and centrifuged again (10 minutes; 50,000 x g; 0 to 4°C. After the second centrifugation, the membranes were resuspended in assay buffer at a concentration of 1.0g/100mL. The composition of the standard assay buffer was 50 mM Tris HCl, 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM $MgCl_2$, 2 mM $CaCl_2$ and has a pH of 7.4 at room temperature.

Routine assays were performed in borosilicate glass test tubes. The assay mixture typically consisted of 0.9 mg of membrane protein in a final incubation volume of 1.0 mL. Three sets of tubes were prepared wherein the tubes in each set contained 50 μ L of vehicle, blank, or test compound solution, respectively. To each tube was added 200 μ L of [^{3} H]-nicotine in assay buffer followed by 750 μ L of the membrane

suspension. The final concentration of nicotine in each tube was 0.9 nM. The final concentration of cytosine in the blank was 1 μ M. The vehicle consisted of deionized water containing 30 μ L of 1 N acetic acid per 50 mL of water. The test compounds and cytosine were dissolved in vehicle. Assays were initiated by vortexing after addition of the membrane suspension to the tube. The samples were incubated at 0° to 4° C in an iced shaking water bath. Incubations were terminated by rapid filtration under vacuum through Whatman GF/BTM glass fiber filters using a BrandelTM multi-manifold tissue harvester. Following the initial filtration of the assay mixture, filters were washed two times with ice-cold assay buffer (5 mL each). The filters were then placed in counting vials and mixed vigorously with 20 mL of Ready SafeTM (Beckman) before quantification of radioactivity. Samples were counted in a LKB Wallach RackbetaTM liquid scintillation counter at 40-50% efficiency. All determinations were in triplicate.

Calculations:

Specific binding (C) to the membrane is the difference between total binding in the samples containing vehicle only and membrane (A) and non-specific binding in the samples containing the membrane and cytosine (B), i.e.,

$$\text{Specific binding} = (C) = (A) - (B).$$

Specific binding in the presence of the test compound (E) is the difference between the total binding in the presence of the test compound (D) and non-specific binding (B), i.e., $(E) = (D) - (B)$.

$$\% \text{ Inhibition} = (1 - ((E)/(C))) \text{ times } 100.$$

The compounds of the invention that were tested in the above assay exhibited IC₅₀ values of less than 10 μ M.

Dopamine Turnover:

Rats were injected s.c. or p.o. (gavage) and then decapitated either 1 or 2 hours later. Nucleus accumbens was rapidly dissected (2 mm slices, 4°C, in 0.32 M sucrose), placed in 0.1 N perchloric acid, and then homogenized. After centrifugation 10 μ L of the supernatant was assayed by HPLC-ECD. Turnover/ utilization of dopamine (DA) was calculated as the ratio of tissue concentrations of metabolites ([DOPAC]+[HVA]) to DA and expressed as percent of control.

Estrogen receptor binding assay

cDNA cloning of human ER α and ER β :

The coding region of human ER α was cloned by RT-PCR from human breast cancer cell mRNA using ExpandTM High Fidelity PCR System according to

manufacturer's instructions (Boehringer-Mannheim, Indianapolis, IN). The coding region of human ER β was cloned by RT-PCR from human testes and pituitary mRNA using ExpandTM High Fidelity PCR System according to manufacturer's instructions (Boehringer-Mannheim, Indianapolis, IN). PCR products were cloned into pCR2.1
5 TA Cloning Kit (Invitrogen, Carlsbad, CA) and sequenced. Each receptor coding region was subcloned into the mammalian expression vector pcDNA3 ((Invitrogen, Carlsbad, CA).

Mammalian cell expression.

Receptor proteins were overexpressed in 293T cells. These cells, derived
10 from HEK293 cells (ATCC, Manassas, VA), have been engineered to stably express large T antigen and can therefore replicate plasmids containing a SV40 origin of replication to high copy numbers. 293T cells were transfected with either hER α -pcDNA3 or hER β -pcDNA3 using lipofectamine as described by the manufacturer (Gibco/BRL, Bethesda, MD). Cells were harvested in phosphate buffered saline
15 (PBS) with 0.5 mM EDTA at 48 h post-transfection. Cell pellets were washed once with PBS/EDTA. Whole cell lysates were prepared by homogenization in TEG buffer (50 mM Tris pH 7.4, 1.5 mM EDTA, 50 mM NaCl, 10% glycerol, 5 mM DTT, 5 μ g/ml aprotinin, 10 μ g/ml leupeptin, 0.1 mg/ml Pefabloc) using a dounce homogenizer. Extracts were centrifuged at 100,000 x g for 2 h at 4C and supernatants were
20 collected. Total protein concentrations were determined using BioRad reagent (BioRad, Hercules, CA).

Competition binding assay.

The ability of various compounds to inhibit [³H]-estradiol binding was measured by a competition binding assay using dextran-coated charcoal as has been
25 described (Leake RE, Habib F 1987 Steroid hormone receptors: assay and characterization. In: B. Green and R.E. Leake (eds). Steroid Hormones a Practical Approach. IRL Press Ltd, Oxford. 67-92.) 293T cell extracts expressing either hER α or hER β were incubated in the presence of increasing concentrations of competitor and a fixed concentration of [³H]-estradiol (141 Ci/mmol, New England Nuclear,
30 Boston, MA) in 50 mM TrisHCl pH 7.4, 1.5 mM EDTA, 50 mM NaCl, 10% glycerol, 5 mM DTT, 0.5 mg/mL β -lactoglobulin in a final volume of 0.2 mL. All competitors were dissolved in dimethylsulfoxide. The final concentration of receptor was 50 pM with 0.5 nM [³H]-estradiol. After 16 h at 4C, dextran-coated charcoal (20 μ L) was added.

After 15 min at room temperature the charcoal was removed by centrifugation and the radioactive ligand present in the supernatant was measured by scintillation counting. All reagents were obtained from Sigma (St. Louis, MO) unless otherwise indicated.

5 Assays for cognitive dysfunction

Radial Arm Maze

Animals were food restricted to approximately 85% of their normal free-feeding weight and maintained at this level for 3 days prior to the first day of exposure to the maze.

- 10 Habituation: Reinforcement (Peanut Butter Chips) was placed near the entrance and at the mid-point of each arm, the animal was placed on the maze and allow to explore and consume the chips for a period of ten minutes, or until all chips were consumed. On the second day of habituation, the chips were placed at the mid-point and in a food cup at the end of each arm. Again, the animal was allowed ten
- 15 minutes to explore or until all chips were consumed.

- Training: Reinforcement is placed only in the food cup at the end of each arm. The animal is placed on the maze oriented away from the experimenter, and facing the same arm at the start of each trial. The timer is started and each entry is recorded in sequence. An entry is defined as all four paws entering the arm. The
- 20 animal is allowed to choose until all eight arms are entered and the chip is consumed, or until 5 minutes has elapsed. Entry into an arm previously chosen is counted as an error. If an animal fails to choose all eight arms in 5 minutes, arms not chosen are also counted as errors. Animals are trained once a day. The criterion for learning is ≤ 1 error per day on at least two consecutive days. Dependent measures are
- 25 number of errors, time to complete the maze, and number of days to reach criterion.

Drug Administration: Compounds to test for improvement of cognition are administered prior to each training session, or immediately following the training session.

- Data analysis: Number of errors, and time to complete the maze are
- 30 analyzed using repeated measures ANOVA Statview (SAS Institute) and post hoc testing using Dunnett's test.

Delayed matching to sample

Animals are tested in their home cages using a computer-automated training and testing system which measures and categorizes, in addition to percent correct at

each delay, the latency of response at each step of each matching problem, and percent correct for every possible combination of matching stimuli (position and color). Stimuli on the test panels (attached to the home cages) are 2.54 cm diameter colored disks (red, yellow, or green) presented by light-emitting diodes located behind clear plastic push-keys. A trial is initiated with the illumination of the sample key by one of the colored disks. The sample light remains lit until the sample key is depressed by the subject, initiating one of four pre-programmed delay intervals, during which no disks are illuminated. Following the delay interval, two choice lights located below the sample key are illuminated. One of the choice lights matches the color of the sample light. These disks remain illuminated until the subject presses one of the two lighted keys. Key-presses of choice stimuli that match the color of the sample stimulus are rewarded by dispensing a 300 mg fruit-flavored food pellet. Non-matching choices are neither rewarded nor punished. Matching configurations are fully counterbalanced for side, delay, and color. A 5 sec inter-trial interval is used. Monkeys complete 96 trials on each day of testing. In standard DMTS sessions, four possible delay intervals between a subject's response to the sample light and the presentation of the two choice lights are employed: a Zero delay, and a Short, Medium, and Long delay. Short, Medium, and Long delay intervals are individually adjusted to produce stable performance levels approximating the following levels of accuracy: Zero delay (85-100% correct) Short (75-85% correct); Medium (65-75% correct); and Long (55-65% correct).

Variables relating to the monkey's performance are tabulated in a matrix for each daily session. It is possible to separate two main components of the DMTS task, a test of memory recall and a cognitive component, which tests the abstract conceptualization of "matching". Baseline runs are generally performed on Mondays, with drug administered on Tuesdays and Thursdays. Wednesdays and Fridays the animals are tested, but no drug or vehicle will be administered. The animals are not run on weekends. We have not found any effect of day of testing on animal performance of the DMTS task. However, baseline performance is continuously monitored and redefined should the animal's performance change during the study. In such cases it would be necessary to determine if the baseline change is temporary (e.g., drug related) or permanent. In either case drug testing is discontinued to allow the adjustment(if necessary) of delay intervals until a typical and stable level of baseline performance is once again attained [Paule et al., Neurotoxicology and

Teratology, 20, 493-502 (1998); Buccafusco et al., Behavioral Pharmacology, 10, 681-690 (1999)].

5 The combination of a GABA_A inverse agonist and a NRPA will result in increased efficacy in comparison to the efficacy displayed by either agent alone. In addition, such a combination may allow lower, subefficacious doses of each agent to be administered, resulting in efficacy similar to the one observed with higher doses of either agent alone and fewer side effects (or higher therapeutic index).

10 The combination of a GABA_A inverse agonist and estrogen and/or SERM will result in increased efficacy in comparison to the efficacy displayed by either agent alone. In addition, such a combination may allow lower, subefficacious doses of each agent to be administered, resulting in efficacy similar to the one observed with higher doses of either agent alone and fewer side effects (or higher therapeutic index).

15 The combination of a GABA_A inverse agonist and vitamin E will result in increased efficacy in comparison to the efficacy displayed by either agent alone. In addition, such a combination may allow lower, subefficacious doses of each agent to be administered, resulting in efficacy similar to the one observed with higher doses of either agent alone and fewer side effects (or higher therapeutic index).

The results of these comparisons are useful for determining dosage levels in mammals, including humans, for the treatment of such diseases.

20 Administration of the compositions of this invention can be via any method which delivers a compound of this invention systemically and/or locally. These methods include oral routes and transdermal routes, etc. Generally, the compounds of this invention are administered orally, but parenteral administration may be utilized (e.g., intravenous, intramuscular, subcutaneous or intramedullary). The two different
25 compounds of this invention can be co-administered simultaneously or sequentially in any order, or a single pharmaceutical composition comprising a NRPA as described above and an anti-depressant or anxiolytic as described above in a pharmaceutically acceptable carrier can be administered.

30 The amount and timing of compounds administered will, of course, be based on the judgement of the prescribing physician. Thus, because of patient to patient variability, the dosages given below are a guideline and the physician may titrate doses of the agent to achieve the activity that the physician considers appropriate for the individual patient. In considering the degree of activity desired, the physician must balance a variety of factors such as cognitive function, age of the patient,

presence of preexisting disease, as well as presence of other diseases (e.g., cardiovascular). The following paragraphs provide preferred dosage ranges for the various components of this invention (based on average human weight of 70 kg).

In general, an effective dosage for the GABA_A in the range of 0.001 to 30
5 mg/kg/day, preferably 0.01 to 10.0 mg/kg/day.

In general, an effective dosage for the NRPA in the range of 0.001 to 200 mg/kg/day, preferably 0.01 to 10.0 mg/kg/day.

The specific dosages for the estrogens or SERMS are as follows:

For estradiol the range is 0.005 to 0.03 mg/kg/day

10 For lasofoxifene the range is 0.0001 to 0.01 mg/kg/day

For droloxifene the range is 0.1 to 1.5 mg/kg/day

For tamoxifen the range is 0.05 to 0.5 mg/kg/day

For raloxifene (Evista) the range is 0.1 to 1.7 mg/kg/day

The specific dosages for vitamin E are 500-4,000 units a day, preferably
15 1,000 units once or twice a day.

It will be understood, however, that the specific dose level for any particular patient will depend up on a variety of factors including the activity of the specific compound employed, the age, body weight, general health, sex, diet, time of administration, route of administration, and rate of excretion, drug combination and
20 the severity of the particular disease undergoing therapy.

The compositions of the present invention are generally administered in the form of a pharmaceutical composition comprising at least one of the compounds of this invention together with a pharmaceutically acceptable vehicle or diluent. Thus, the compounds of this invention can be administered individually or together in any
25 conventional oral, parenteral or transdermal dosage form.

For oral administration a pharmaceutical composition can take the form of solutions, suspensions, tablets, pills, capsules, powders, and the like. Tablets containing various excipients such as sodium citrate, calcium carbonate and calcium phosphate are employed along with various disintegrants such as starch and
30 preferably potato or tapioca starch and certain complex silicates, together with binding agents such as polyvinylpyrrolidone, sucrose, gelatin and acacia. Additionally, lubricating agents such as magnesium stearate, sodium lauryl sulfate and talc are often very useful for tableting purposes. Solid compositions of a similar type are also employed as fillers in soft and hard-filled gelatin capsules; preferred

materials in this connection also include lactose or milk sugar as well as high molecular weight polyethylene glycols. When aqueous suspensions and/or elixirs are desired for oral administration, the compounds of this invention can be combined with various sweetening agents, flavoring agents, coloring agents, emulsifying agents
5 and/or suspending agents, as well as such diluents as water, ethanol, propylene glycol, glycerin and various like combinations thereof.

For purposes of parenteral administration, solutions in sesame or peanut oil or in aqueous propylene glycol can be employed, as well as sterile aqueous solutions of the corresponding water-soluble salts. Such aqueous solutions may be suitably
10 buffered, if necessary, and the liquid diluent first rendered isotonic with sufficient saline or glucose. These aqueous solutions are especially suitable for intravenous, intramuscular, subcutaneous and intraperitoneal injection purposes. In this connection, the sterile aqueous media employed are all readily obtainable by standard techniques well-known to those skilled in the art.

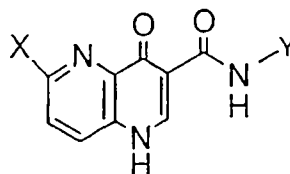
15 For purposes of transdermal (e.g., topical) administration, dilute sterile, aqueous or partially aqueous solutions (usually in about 0.1% to 5% concentration), otherwise similar to the above parenteral solutions, are prepared.

Methods of preparing various pharmaceutical compositions with a certain amount of active ingredient are known, or will be apparent in light of this disclosure, to
20 those skilled in this art. For examples, see Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easter, Pa., 15th Edition (1975).

Pharmaceutical compositions according to the invention may contain 0.1%-95% of the compound(s) of this invention, preferably 1%-70%. In any event, the composition or formulation to be administered will contain a quantity of a
25 compound(s) according to the invention in an amount effective to treat the disease/condition of the subject being treated.

CLAIMS

1. A pharmaceutical composition comprising a combination of an inverse agonist of the GABA_A α 5 receptor subtype; a nicotine receptor partial agonist (NRPA), estrogen, selective estrogen modulators, or vitamin E; and a
5 pharmaceutically acceptable carrier.
2. The pharmaceutical composition of claim 1, wherein the inverse agonist has a functional efficacy at the α 5 receptor subtype of less than 20%, and a functional efficacy at the α 1, α 2 and α 3 receptor subtypes of between -20 and +20%.
3. A pharmaceutical composition comprising a combination of an inverse
10 agonist of a GABA α 1 and/or α 5 receptor subtype; a nicotine receptor partial agonist (NRPA), estrogen, selective estrogen modulators, or vitamin E; and a pharmaceutically acceptable carrier; wherein the GABA_A inverse agonist has a functional efficacy at the α 1 and/or α 5 receptor subtypes of less than -5%, preferably less than -10%, and the efficacy measured at the α 2 and α 3 receptor
15 subtypes is greater than 5% or preferably greater than 10%, and a pharmaceutically acceptable carrier.
4. The pharmaceutical composition of claim 3, wherein the GABA_A inverse agonist has functional potency (EC50 values) at the α 1 and/or α 5 receptor subtypes of 200 nM, preferably less than 150 nM.
- 20 5. The pharmaceutical composition of claim 3, wherein the GABA_A inverse agonist has a functional efficacy at the α 5 receptor subtype of less than -5%, preferably less than -10%, and the efficacy measured at the α 1, α 2 and α 3 receptor subtypes is greater than 5% or preferably greater than 10%.
6. The pharmaceutical composition of claim 5 wherein the GABA_A
25 inverse agonist has a functional potency (EC50 values) at the α 5 receptor subtype of 200 nM, preferably less than 150 nM.
7. The pharmaceutical composition of claim 3 wherein the GABA_A inverse agonist at the α 1 and/or α 5 receptor subtypes has a binding K_i of 100 nM, preferably less than 30 nM.
- 30 8. The pharmaceutical composition of claim 1, wherein the GABA_A inverse agonist is selected from a compound of Formula I:



I

wherein:

X is hydrogen, halogen, $-OR_1$, NR_2R_3 , C_1-C_6 alkyl optionally substituted with up to three groups selected independently from halogen and hydroxy, or $-NR_2R_3$; or

5 X is phenyl, naphthyl, 1-(5,6,7,8-tetrahydro)naphthyl or 4-(1,2-dihydro)indenyl, pyridinyl, pyrimidyl, isoquinolinyl, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyl, benzofuranyl, benzothienyl, each of which is optionally substituted with up to three groups selected from halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_6 alkylthio, hydroxy, amino, mono or di(C_1-C_6) alkylamino, cyano, nitro, trifluoromethyl; or

10 X represents a carbocyclic group ("the X carbocyclic group") containing from 3 – 7 members, up to two of which are optionally hetero atoms selected from oxygen and nitrogen, where the X carbocyclic group is optionally substituted with one or more groups selected from halogen, (C_1-C_6)alkoxy, mono- or di(C_1-C_6)alkylamino, sulfonamide, aza(C_3-C_7)cycloalkyl, (C_3-C_7)cycloalkylthio, (C_1-C_6)alkylthio, phenylthio, 15 or a heterocyclic group; and

Y is lower alkyl having 1 – 8 carbon atoms optionally substituted with up to two groups selected from halogen, (C_1-C_6)alkoxy, mono- or di(C_1-C_6)alkylamino, sulfonamide, aza(C_3-C_7)cycloalkyl, (C_3-C_7)cycloalkylthio, (C_1-C_6)alkylthio, phenylthio, a heterocyclic group, $-OR_4$, $-NR_5R_6$, SR_7 , or aryl; or

20 Y is a carbocyclic group ("the Y carbocyclic group") having from 3 – 7 members atoms, where up to three of which are optionally hetero atoms selected from oxygen and nitrogen and where any member of the Y carbocyclic group is optionally substituted with halogen, $-OR_4$, $-NR_5R_6$, SR_7 , aryl or a heterocyclic group; and

25 R_1 is hydrogen, lower alkyl having 1 – 6 carbon atoms, or cycloalkyl having 3 – 7 carbon atoms, where each alkyl may be optionally substituted with $-OR_4$ or $-NR_5R_6$;

R_2 and R_3 are the same or different and represent hydrogen, lower alkyl optionally mono- or disubstituted with alkyl, aryl, halogen, or mono- or di-lower alkyl;

aryl or aryl (C₁-C₆)alkyl where each aryl is optionally substituted with up to three groups selected from halogen, hydroxy, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, or mono- or di(C₁-C₆)alkylamino;

cycloalkyl having 3 – 7 carbon atoms optionally mono or disubstituted with
5 halogen, alkoxy, or mono- or di- lower alkyl; or

-SO₂R₈;

R₄ is as defined for R₁;

R₅ and R₆ carry the same definitions as R₂ and R₃, respectively;

R₇ is hydrogen, lower alkyl having 1 – 6 carbon atoms, or cycloalkyl having
10 3 – 7 atoms; and

R₈ is lower alkyl having 1 – 6 carbon atoms, cycloalkyl having 3 – 7 carbon atoms, or optionally substituted phenyl;

or an isomer or hydrate thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

9. The pharmaceutical composition of claim 1, wherein the GABA_A
15 inverse agonist is selected from the group consisting of:

N-n-Butyl-6-chloro-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-carboxamide;

N-n-Butyl-6-ethoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-carboxamide;

N-(2-Ethylthio)ethyl-6-methoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-
carboxamide;

20 N-n-Pentyl-6-ethoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-carboxamide;

N-Benzyl-6-ethoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-carboxamide;

N-(2-Tetrahydrofuranyl)methyl-6-ethoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-
naphthyridine-3-carboxamide;

N-Isoamyl-6-ethoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3
25 carboxamide;

N-(3-Methoxybenzyl)-6-ethoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-
carboxamide;

N-(3-Ethoxy)propyl-6-ethoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-
carboxamide;

30 N-2-(2-Methyl)butyl-6-ethoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3
carboxamide;

N-5-Pentanol-6-ethoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-
carboxamide;

N-Benzyl-6-methoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-carboxamide;

N-(2-Fluorobenzyl)-6-methoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-carboxamide;

N-(3-Fluorobenzyl)-6-methoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-carboxamide;

5 N-(4-Fluorobenzyl)-6-methoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-carboxamide;

N-(4/5-Imidazolyl)methyl-6-ethoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-carboxamide;

10 N-(3-Thienyl)methyl-6-ethoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-carboxamide;

N-(2-Tetrahydropyranyl)methyl-6-ethoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-carboxamide;

N-(2-Fluorobenzyl)-6-ethoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-carboxamide;

15 N-(3,5-Fluorobenzyl)-6-ethoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-carboxamide;

N-(4-Fluorobenzyl)-6-ethoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-carboxamide;

20 N-(4-Methoxybenzyl)-6-ethoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-carboxamide;

N-(4-Methylbenzyl)-6-ethoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-carboxamide;

N-(2-Thienyl)methyl-6-(2-methoxyethoxy)-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-carboxamide;

25 N-(2-Thienyl)methyl-6-morpholino-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-carboxamide;

N-(2-Thienyl)methyl-6-dimethylamino-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-carboxamide;

30 N-(4-Methylaminomethyl)benzyl-6-ethoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-carboxamide;

N-(3-Methylaminomethyl)benzyl-6-ethoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-carboxamide hydrochloride; and

N-[4-(Imidazolylmethyl)benzyl]-6-ethoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-carboxamide.

10. The pharmaceutical composition of claim 1 in which the NRPA is selected from the group consisting of:

- 9-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
9-chloro-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
5 9-flouro-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
9-ethyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
9-methyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
9-phenyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
9-vinyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
10 9-bromo-3-methyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
3-benzyl-9-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
3-benzyl-9-chloro-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
15 9-acetyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one;
9-iodo-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one;
9-cyano-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one;
9-ethynyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one;
20 9-(2-propenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one;
9-(2-propyl)- 1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one;
9-carbomethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one;
25 9-carboxyaldehyde-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one;
9-(2,6-difluorophenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one;
30 9-phenyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one;
9-(2-fluorophenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one;
9-(4-fluorophenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one;

- 9-(3-fluorophenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-
pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one;
- 9-(3,5-difluorophenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-
pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one;
- 5 9-(2,4-difluorophenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-
pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one;
- 9-(2,5-difluorophenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-
pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one;
- 10 6-methyl-5-oxo-6,13-diazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,8-
triene;
- 5-oxo-6,13-diazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,8-triene;
- 6-oxo-5,7,13-triazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,8-triene;
- 4,5-difluoro-10-aza-tricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
- 5-fluoro-10-aza-tricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene-4-carbonitrile;
- 15 4-ethynyl-5-fluoro-10-aza-tricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
- 5-ethynyl-10-aza-tricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene-4-carbonitrile;
- 6-methyl-5-thia-5-dioxa-6,13-diazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-
2(10),3,8-triene;
- 10-aza-tricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
- 20 4-fluoro-10-aza-tricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
- 4-methyl-10-aza-tricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
- 4-trifluoromethyl-10-aza-tricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
- 4-nitro-10-azatrimethyl-10-aza-tricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
- 7-methyl-5,7,13-triazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,5,8-
25 tetraene;
- 6-methyl-5,7,13-triazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,5,8-
tetraene;
- 6,7-dimethyl-5,7,13-triazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,5,8-
tetraene;
- 30 6-methyl-7-phenyl-5,7,13-triazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-
2(10),3,5,8-tetraene;
- 6,7-dimethyl-5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeca-2(11),3,5,7,9-
pentaene;
- 5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene;

- 14-methyl-5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene;
- 5-oxa-7,13-diazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,6,8-tetraene;
- 6-methyl-5-oxa-7,13-diazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,6,8-tetraene;
- 5 4-chloro-10-azatricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
- 10-azatricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-yl cyanide;
- 1-(10-azatricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-yl)-1-ethanone;
- 10-azatricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ol;
- 10 7-methyl-5-oxa-6,13-diazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2,4(8),6,9-tetraene;
- 4,5-dichloro-10-azatricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
- 11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene-5-carbonitrile;
- 1-[11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-yl]-1-ethanone;
- 15 1-[11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-yl]-1-propanone;
- 4-fluoro-11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene-5-carbonitrile;
- 5-fluoro-11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene-4-carbonitrile;
- 6-methyl-7-thia-5,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
- 20 6-methyl-5,7,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
- 6,7-dimethyl-5,7,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
- 5,7,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
- 25 5,6-dimethyl-5,7,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,6,8-tetraene;
- 5-methyl-5,7,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,6,8-tetraene;
- 6-(trifluoromethyl)-7-thia-5,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
- 30 5,8,15-triazatetracyclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heptadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene;
- 7-methyl-5,8,15-triazatetracyclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heptadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene;

6-methyl-5,8,15-triazatetracyclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heptadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene;

6,7-dimethyl-5,8,15-triazatetracyclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heptadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene;

5 7-oxa-5,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
6-methyl-7-oxa-5,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;

5-methyl-7-oxa-6,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;

10 6-methyl-5-oxa-7,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,6,8-tetraene;

7-methyl-5-oxa-6,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,6,8-tetraene;

4,5-difluoro-11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;

15 4-chloro-5-fluoro-11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;

5-chloro-4-fluoro-11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;

4-(1-ethynyl)-5-fluoro-11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;

5-(1-ethynyl)-4-fluoro-11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;

5,6-difluoro-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-triene;

20 6-trifluoromethyl-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-triene;

6-methoxy-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;

11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-6-ol;

6-fluoro-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;

11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-ol;

25 4-nitro-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;

5-nitro-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;

5-fluoro-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene; and

6-hydroxy-5-methoxy-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene and

their pharmaceutically acceptable salts and their optical isomers.

30 11. The pharmaceutical composition of claim 1, in which the NRPA is selected from the group consisting of:

9-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;

9-chloro-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;

9-flouro-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;

- 9-acetyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
 9-iodo-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
 9-cyano-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
 9-carbomethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-
- 5 pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one;
 9-carboxyaldehyde-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-
 pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one;
 9-(2,6-difluorophenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-
 pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one;
- 10 9-phenyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one;
 9-(2-fluorophenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-
 pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one;
 6-methyl-5-thia-5-dioxa-6,13-diazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-
 2(10),3,8-triene;
- 15 4-fluoro-10-aza-tricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
 4-trifluoromethyl-10-aza-tricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
 4-nitro-10-azatrimicyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
 6-methyl-5,7,13-triazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,5,8-
 tetraene;
- 20 6,7-dimethyl-5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeca-2(11),3,5,7,9-
 pentaene;
 5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene;
 5-oxa-7,13-diazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,6,8-tetraene;
 6-methyl-5-oxa-7,13-diazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,6,8-
- 25 tetraene;
 10-azatrimicyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-yl cyanide;
 1-(10-azatrimicyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-yl)-1-ethanone;
 11-azatrimicyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene-5-carbonitrile;
 1-[11-azatrimicyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-yl]-1-ethanone;
- 30 1-[11-azatrimicyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-yl]-1-propanone;
 4-fluoro-11-azatrimicyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene-5-carbonitrile;
 5-fluoro-11-azatrimicyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene-4-carbonitrile;
 6-methyl-7-thia-5,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-
 tetraene;

58

6-methyl-5,7,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;

6,7-dimethyl-5,7,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;

5 6-methyl-7-oxa-5,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;

6-methyl-5-oxa-7,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,6,8-tetraene;

5,6-difluoro-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-triene;

10 6-trifluoromethyl-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-triene;

6-methoxy-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;

6-fluoro-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene; and

11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-ol and

their pharmaceutically acceptable salts and their optical isomers.

15 12. A method for treating a cognitive disorder in a mammal, comprising administering to a mammal in need of said treatment an effective amount of a combination comprising a GABA_A inverse agonist; and a nicotine receptor partial agonist (NRPA), estrogen, selective estrogen modulators, or vitamin E.

20 13. The method of claim 12, wherein the GABA_A inverse agonist is selected from a GABA_A inverse agonist described in any of the previous claims.

14. The method of claim 12, wherein the NRPA is selected from a NRPA described in any of the previous claims.

15. The method of claim 12, wherein a GABA_A inverse agonist and a NRPA are administered simultaneously or sequentially.

25

USO DE AGONISTAS INVERSOS DE GABA_A EN COMBINACIÓN CON
AGONISTAS PARCIALES DEL RECEPTOR DE NICOTINA, ESTRÓGENOS,
MODULADORES SELECTIVOS DE ESTRÓGENOS O VITAMINA E, PARA EL
TRATAMIENTO DE TRASTORNOS COGNITIVOS

5 Antecedentes de la Invención

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades de disfunción cognitiva en un mamífero, que comprenden agonistas inversos de GABA_A en combinación con
10 agonistas parciales del receptor de nicotina (NRPA), estrógenos, moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERMS) o vitamina E, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas son útiles para potenciar la memoria en pacientes que sufren enfermedades de
15 disfunción cognitiva tales como, pero sin limitación, la enfermedad de Alzheimer (AD), deterioro cognitivo leve, reducción cognitiva relacionada con la edad, demencia vascular, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, pérdida de memoria asociada con la depresión o la ansiedad,
20 esquizofrenia, síndrome de Down, apoplejía, lesión cerebral traumática (TBI), demencia asociada con el SIDA y trastorno de déficit de atención.

Los trastornos cerebrales cognitivos y/o degenerativos se caracterizan clínicamente por una pérdida progresiva de
25 memoria, de cognición, de razonamiento, de juicio y de

estabilidad emocional, que conduce gradualmente a un deterioro mental profundo y finalmente a la muerte. Como un ejemplo de tales trastornos, la AD es una causa común de disfunción mental progresiva (demencia) en seres humanos de edad avanzada y se cree que representa la cuarta causa médica más común de muerte en los Estados Unidos. En particular, la AD está asociada con la degeneración de las neuronas colinérgicas situadas en el prosencéfalo basal, que juegan un papel fundamental en las funciones cognitivas, incluyendo la memoria [Becker y col., Drug Development Research, 12, 163-195 (1988)]. Se han observado trastornos cerebrales cognitivos y/o degenerativos en varias razas y grupos étnicos a nivel mundial y presentan un problema importante para la salud pública. Actualmente, se estima que estas enfermedades afectan a aproximadamente dos a tres millones de individuos sólo en los Estados Unidos. Estas enfermedades son incurables con las medicaciones usadas actualmente y aumentarán a nivel mundial según aumente la duración de la vida.

Los moduladores de los receptores GABA_A pueden aumentar la cognición en modelos de roedores. En tales modelos, se ha demostrado que un perfil de agonistas inversos selectivos puede conducir a potenciadores cognitivos que carecen o con un mínimo de actividad proconvulsiónante, ansiogénica y estimulante. A continuación se describe el perfil funcional y de unión a agonistas inversos de GABA_A:

Tabla 1

Unión	Perfil funcional del oocito			
Ki	$\alpha 1\beta 2\gamma 2$	$\alpha 2\beta 3\gamma 2$	$\alpha 3\beta 3\gamma 2$	$\alpha 5\beta 3\gamma 2$
Ro15-1788	CE ₅₀ /Eficacia	CE ₅₀ /Eficacia	CE ₅₀ /Eficacia	CE ₅₀ /Eficacia
Cortex de rata				
100 nM, preferiblemente <30 nM	200 nM, preferiblemente <150 nM/ <-10% o > +10%	Cualquiera*/>10%	Cualquiera*/>10%	200 nM, preferiblemente <150 nM/ <-10%

10 * Aunque en los receptores de los subtipos $\alpha 2\beta 3\gamma 2$ y
 $\alpha 3\beta 3\gamma 2$ se permite un amplio intervalo de valores de CE₅₀, en
 la práctica, se usan los criterios "Cualquiera*/>10%" para los
 compuestos que tienen valores de CE₅₀ en estos subtipos, por
 debajo o igual a 100 veces los valores de CE₅₀ en los
 15 receptores de los subtipos $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ y $\alpha 5\beta 3\gamma 2$. Cuando el valor
 de CE₅₀ del compuesto en los receptores de subtipos $\alpha 2\beta 3\gamma 2$ y
 $\alpha 3\beta 3\gamma 2$ es más de 100 veces mayor que en los receptores de
 subtipos $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ y $\alpha 5\beta 3\gamma 2$, entonces puede ser aceptable <10%
 de eficacia *in vitro*.

20 Se identifica que un compuesto tiene un potencial
 potenciador cognitivo cuando el valor de CE₅₀ del compuesto
 en los receptores de los subtipos $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ y/o $\alpha 5\beta 3\gamma 2$ es menor
 de 200 nM, preferiblemente menor de 150 nM, y la eficacia
 medida es menor de -5% o, preferiblemente, menor de -10%, y
 25 la eficacia medida en los receptores de los subtipos $\alpha 2\beta 3\gamma 2$

y $\alpha 3\beta 3\gamma 2$ es mayor del 5% o, preferiblemente, mayor del 10%.

El término NRPA se refiere a todos los compuestos químicos que se unen a sitios receptores específicos de acetilcolina nicotínicos neuronales en tejidos de mamífero
5 e inducen una respuesta agonista parcial. Una respuesta agonista parcial se define en este documento como un efecto funcional parcial o incompleto en un ensayo funcional dado. Además, un agonista parcial también presentará algún grado de actividad antagonista por su capacidad de bloquear la
10 acción de un agonista completo (Feldman, R.S., Meyer, J.S. & Quenzer, L.F. Principles of Neuropsychopharmacology, 1997; Sinauer Assoc. Inc.).

Es de esperar que los NRPA mejoren la función cognitiva en las afecciones mencionadas anteriormente. En este
15 documento se mencionan hallazgos bien documentados de que los mecanismos colinérgicos son importantes para el funcionamiento cognitivo normal y que una hipofunción colinérgica acompaña a los déficits cognitivos asociados con la enfermedad de Alzheimer (AD). Previamente se ha demostrado
20 que la administración de nicotina mejora algunos aspectos del comportamiento cognitivo tanto en modelos animales de función cognitiva como en pacientes con AD [Wilson y col., Pharmacology Biochemistry and Behavior, 51, 509-514 (1995); Arneric y col., Alzheimer Disease and Associated Disorders,
25 9 (suppl 2), 50-61 (1995); Buccafusco y col., Behavioural

Pharmacology, 10, 681-690 (1999)].

La presente invención también se refiere al uso en combinación de agonistas inversos de GABA_A y NRPA, que produce una potenciación de la cognición. Como se ha descrito
5 anteriormente, los moduladores de los receptores GABA_A pueden aumentar la cognición en modelos de cognición de roedores. En tales modelos, se ha demostrado que un perfil de agonistas inversos selectivos (tal como el descrito en la Tabla 1) puede conducir a potenciadores cognitivos que carecen, o con
10 un mínimo, de actividad proconvulsionante, ansiogénica y estimulante.

La presente invención también se refiere al uso en combinación de agonistas inversos GABA_A y estrógenos y/o moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERM), que
15 aumenta la cognición. Se ha demostrado que los estrógenos tienen efectos protectores tanto en sistemas modelo de disfunción cognitiva *in vivo* como en estudios clínicos humanos. Singh y col. [Brain Research, 644, 305-312 (1994)] demuestran una reducción de la función cognitiva en la rata
20 ovariectomizada, que puede prevenirse por medio de la administración de estrógenos. Quince estudios clínicos que examinan el papel de la terapia de reemplazo de estrógenos en la cognición, demuestran mejorías estadísticamente significativas en la función cognitiva [Haskell y col.,
25 Journal of Clinical Epidemiology, 50(11), 1249-1264 (1997)].

La presente invención también se refiere al uso en combinación de agonistas inversos del GABA_A y vitamina E, que produce una potenciación de la cognición. La vitamina E presenta propiedades antioxidantes y, como tal, es de esperar
5 que presente una actividad neuroprotectora.

Es de esperar que las combinaciones de agonistas inversos de GABA_A con esos agentes sea útil en el tratamiento de trastornos asociados con una alteración de la cognición incluyendo, pero sin limitación, la enfermedad de Alzheimer
10 (AD), el deterioro cognitivo leve, la reducción cognitiva relacionada con la edad, la demencia vascular, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la pérdida de memoria asociada con la depresión o la ansiedad, la esquizofrenia, el síndrome de Down, la apoplejía, la lesión
15 cerebral traumática (TBI), la demencia asociada con el SIDA y trastornos de déficit de atención.

Sumario de la Invención

Esta invención proporciona una combinación de un agonista inverso de GABA_A y un agonista parcial del receptor
20 de nicotina, un agente estrogénico, un modulador selectivo del receptor de estrógenos (SERM), o vitamina E, para una administración separada, secuencial o simultánea.

Esta invención también proporciona una combinación de un agonista parcial del receptor de nicotina, un agente
25 estrogénico, un modulador selectivo del receptor de

estrógenos (SERM), o vitamina E y un agonista inverso del receptor α_5 GABA_A, teniendo el agonista inverso una eficacia funcional en el receptor de subtipo α_5 menor del 20%, y una eficacia funcional en los receptores de subtipos α_1 , α_2 y α_3 comprendida entre -20 y +20%.

Esta invención también proporciona una combinación de un agonista parcial del receptor de nicotina, un agente estrogénico, un modulador selectivo del receptor de estrógenos (SERM), o vitamina E y un agonista inverso de GABA_A, teniendo el agonista inverso una eficacia funcional en los receptores de subtipo α_1 y/o α_5 menor del -5%, preferiblemente menor del -10%, y siendo la eficacia medida en los receptores de subtipos α_2 y α_3 mayor del 5% o, preferiblemente, mayor del 10%.

Esta invención también proporciona una combinación de un agonista parcial del receptor de nicotina, un agente estrogénico, un modulador selectivo del receptor de estrógenos (SERM), o vitamina E y un agonista inverso del GABA_A, teniendo el agonista inverso una potencia funcional (valores CE₅₀) en los receptores de subtipos α_1 y/o α_5 de 200 nM, preferiblemente menor de 150 nM.

Esta invención también proporciona una combinación de un agonista parcial del receptor de nicotina, un agente estrogénico, un modulador selectivo del receptor de estrógenos (SERM), o vitamina E, y un agonista inverso del

receptor $\alpha 5$ GABA_A, teniendo el agonista inverso una eficacia funcional en el receptor de subtipo $\alpha 5$ menor del -5%, preferiblemente menor del -10%, y siendo la eficacia medida en los receptores de subtipos $\alpha 1$, $\alpha 2$ y $\alpha 3$ mayor del 5% o, 5 preferiblemente, mayor del 10%.

Esta invención también proporciona una combinación de un agonista parcial del receptor de nicotina, un agente estrogénico, un modulador selectivo del receptor de estrógenos (SERM), o vitamina E, y un agonista inverso del 10 receptor $\alpha 5$ GABA_A, teniendo el agonista inverso tiene una potencia funcional (valores CE₅₀) en el receptor de subtipo $\alpha 5$ de 200 nM, preferiblemente menor de 150 nM.

Esta invención también proporciona una combinación de un agonista parcial del receptor de nicotina, un agente 15 estrogénico, un modulador selectivo del receptor de estrógenos, (SERM) o vitamina E, y un agonista inverso de GABA_A, teniendo el agonista inverso en los receptores de subtipos $\alpha 1$ y/o $\alpha 5$ una Ki de unión de 100 nM, preferiblemente menor de 30 nM.

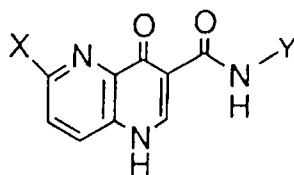
20 Otro aspecto de esta invención es un procedimiento para mejorar la cognición o el tratamiento de un trastorno que implica una disfunción cognitiva en un mamífero, que comprende administrar al mamífero una cantidad de (a), un agonista inverso de GABA_A o una sal farmacéuticamente 25 aceptable del mismo; y (b), un agonista parcial del receptor

de nicotina, un agente estrogénico, un modulador selectivo del receptor de estrógenos (SERM), o vitamina E, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; en el que los ingredientes activos (a) y (b) se administran en cantidades
5 que hacen que la combinación de los dos ingredientes sea eficaz en la cognición o en la mejoría de un trastorno que implica el tratamiento de trastornos con disfunción cognitiva.

Un procedimiento de tratamiento de un trastorno o
10 afección seleccionado del grupo compuesto por enfermedad de Alzheimer (AD), deterioro cognitivo leve, reducción cognitiva relacionada con la edad, demencia vascular, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, pérdida de memoria asociada con la depresión o la ansiedad, esquizofrenia,
15 síndrome de Down, apoplejía, lesión cerebral traumática (TBI), demencia asociada con el SIDA y trastorno de déficit de atención, comprende administrar a un mamífero (a), un agonista inverso de GABA_A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (b) un agonista parcial del receptor
20 de nicotina, un agente estrogénico, un modulador selectivo del receptor de estrógenos (SERM), o vitamina E, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; administrándose los agentes activos (a) y (b) anteriores en cantidades que hacen que la combinación de los dos ingredientes sea eficaz
25 en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (AD),

deterioro cognitivo leve, reducción cognitiva relacionada con la edad, demencia vascular, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, pérdida de memoria asociada con la depresión o la ansiedad, esquizofrenia, síndrome de Down, 5 apoplejía, lesión cerebral traumática (TBI), demencia asociada con el SIDA y trastorno de déficit de atención.

La invención también proporciona un procedimiento para el tratamiento de trastornos cognitivos en un mamífero, que comprende administrar a un mamífero en necesidad de tal 10 tratamiento una cantidad eficaz de una composición que comprende un agonista inverso de GABA_A en combinación con un agonista parcial del receptor de nicotina, un agente estrogénico, un modulador selectivo del receptor de estrógenos (SERM), o vitamina E, en el que dicho agonista 15 inverso de GABA_A se selecciona entre un compuesto de Fórmula I mostrada a continuación:



I

en la que:

X es hidrógeno, halógeno, -OR₁, NR₂R₃, alquilo C₁-C₆ 25 opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados

independientemente entre halógeno e hidroxilo, o $-NR_2R_3$; o X es fenilo, naftilo, 1-(5,6,7,8-tetrahidro)naftilo o 4-(1,2-dihidro)indenilo, piridinilo, pirimidilo, isoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, benzofuranilo o
5 benzotienilo, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados entre halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_4 , alquil C_1-C_6 -tío, hidroxilo, amino, mono o dialquil (C_1-C_6) -amino, ciano, nitro, trifluorometilo; o

10 X representa un grupo carbocíclico ("el grupo carbocíclico X") que contiene de 3 a 7 miembros, siendo hasta dos de ellos opcionalmente heteroátomos seleccionados entre oxígeno y nitrógeno, estando el grupo carbocíclico X opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados
15 entre halógeno, alcoxi (C_1-C_6) , mono- o dialquil (C_1-C_6) -amino, sulfonamida, azacicloalquilo (C_3-C_7) , cicloalquil (C_3-C_7) -tío, alquil (C_1-C_6) -tío, feniltío o un grupo heterocíclico; e

Y es un alquilo inferior que tiene de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con hasta dos grupos
20 seleccionados entre halógeno, alcoxi (C_1-C_6) , mono- o dialquil (C_1-C_6) -amino, sulfonamida, azacicloalquil (C_3-C_7) , cicloalquil (C_3-C_7) -tío, alquil (C_1-C_6) -tío, feniltío, un grupo heterocíclico, $-OR_4$, $-NR_5R_6$, SR_7 , o arilo; o

Y es un grupo carbocíclico ("el grupo carbocíclico Y")
25 que tiene de 3 a 7 átomos miembros, siendo hasta tres de

ellos opcionalmente heteroátomos seleccionados entre oxígeno y nitrógeno y estando cualquier miembro del grupo carbocíclico Y opcionalmente sustituido con halógeno, $-OR_4$, $-NR_5R_6$, SR_7 , arilo o un grupo heterocíclico; y

5 R^1 es hidrógeno, alquilo inferior que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, pudiendo estar cada alquilo opcionalmente sustituido con $-OR_4$ o $-NR_5R_6$;

R_2 y R_3 son iguales o diferentes y representan hidrógeno,
10 alquilo inferior opcionalmente mono- o disustituido con alquilo, arilo, halógeno, o mono- o di-alquilo inferior; arilo o aril-alquilo (C_1-C_6), estando cada arilo opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados entre halógeno, hidroxil, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , o mono- o di-
15 alquil (C_1-C_6)-amino;

cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, opcionalmente mono o disustituido con halógeno, alcoxi, o mono- o dialquilo inferior; o

$-SO_2R_8$;

20 R_4 es como se ha definido para R_1 ;

R_5 y R_6 tienen las mismas definiciones que R_2 y R_3 , respectivamente;

R_7 es hidrógeno, alquilo inferior que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos
25 de carbono; y

R₈ es alquilo inferior que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono o fenilo opcionalmente sustituido; y

dicho trastorno cognitivo se selecciona entre la
5 enfermedad de Alzheimer (AD), el deterioro cognitivo leve, la reducción cognitiva relacionada con la edad, la demencia vascular, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la pérdida de memoria asociada con la depresión o la ansiedad, la esquizofrenia, el síndrome de Down, la
10 apoplejía, lesiones cerebrales traumáticas (TBI), la demencia asociada al SIDA y el trastorno de déficit de atención; y

Esta invención también proporciona un procedimiento para tratar trastornos cognitivos en un mamífero, que comprende administrar a un mamífero en necesidad de tal tratamiento una
15 cantidad eficaz de una composición que comprende un agonista inverso de GABA_A junto con un agonista parcial del receptor de nicotina, un agente estrogénico, un modulador selectivo del receptor de estrógenos (SERM), o vitamina E, seleccionándose dicho agonista inverso de GABA_A entre el
20 grupo compuesto por:

N-n-Butil-6-cloro-4-oxo-1,4-tetrahidro-1,5-naftiridina-3-carboxamida;

N-n-Butil-6-etoxi-4-oxo-1,4-tetrahidro-1,5-naftiridina-3-carboxamida;

25 N-(2-Etiltío)etil-6-metoxi-4-oxo-1,4-tetrahidro-1,5-

naftiridina-3-carboxamida;

N-n-Pentil-6-etoxi-4-oxo-1,4-tetrahidro-1,5-naftiridina-3-carboxamida;

5 N-Bencil-6-etoxi-4-oxo-1,4-tetrahidro-1,5-naftiridina-3-carboxamida;

N-(2-Tetrahidrofuranil)metil-6-etoxi-4-oxo-1,4-tetrahidro-1,5-naftiridina-3-carboxamida;

N-Isoamil-6-etoxi-4-oxo-1,4-tetrahidro-1,5-naftiridina-3-carboxamida;

10 N-(3-Metoxibencil)-6-etoxi-4-oxo-1,4-tetrahidro-1,5-naftiridina-3-carboxamida;

N-(3-Etoxi)propil-6-etoxi-4-oxo-1,4-tetrahidro-1,5-naftiridina-3-carboxamida;

15 N-2-(2-Metil)butil-6-etoxi-4-oxo-1,4-tetrahidro-1,5-naftiridina-3-carboxamida;

N-5-Pentanol-6-etoxi-4-oxo-1,4-tetrahidro-1,5-naftiridina-3-carboxamida;

N-Bencil-6-metoxi-4-oxo-1,4-tetrahidro-1,5-naftiridina-3-carboxamida;

20 N-(2-Fluorobencil)-6-metoxi-4-oxo-1,4-tetrahidro-1,5-naftiridina-3-carboxamida;

N-(3-Fluorobencil)-6-metoxi-4-oxo-1,4-tetrahidro-1,5-naftiridina-3-carboxamida;

25 N-(4-Fluorobencil)-6-metoxi-4-oxo-1,4-tetrahidro-1,5-naftiridina-3-carboxamida;

N-(4/5-Imidazolil)metil-6-etoxi-4-oxo-1,4-tetrahidro-1,5-naftiridina-3-carboxamida;

N-(3-Tienil)metil-6-etoxi-4-oxo-1,4-tetrahidro-1,5-naftiridina-3-carboxamida;

5 N-(2-tetrahidropirani)metil-6-etoxi-4-oxo-1,4-tetrahidro-1,5-naftiridina-3-carboxamida;

N-(2-Fluorobencil)-6-etoxi-4-oxo-1,4-tetrahidro-1,5-naftiridina-3-carboxamida;

10 N-(3,5-Fluorobencil)-6-etoxi-4-oxo-1,4-tetrahidro-1,5-naftiridina-3-carboxamida;

N-(4-Fluorobencil)-6-etoxi-4-oxo-1,4-tetrahidro-1,5-naftiridina-3-carboxamida;

N-(4-Metoxibencil)-6-etoxi-4-oxo-1,4-tetrahidro-1,5-naftiridina-3-carboxamida;

15 N-(4-Metilbencil)-6-etoxi-4-oxo-1,4-tetrahidro-1,5-naftiridina-3-carboxamida;

N-(2-Tienil)metil-6-(2-metoxietoxi)-4-oxo-1,4-tetrahidro-1,5-naftiridina-3-carboxamida;

20 N-(2-Tienil)metil-6-morfolino-4-oxo-1,4-tetrahidro-1,5-naftiridina-3-carboxamida;

N-(2-Tienil)metil-6-dimetilamino-4-oxo-1,4-tetrahidro-1,5-naftiridina-3-carboxamida;

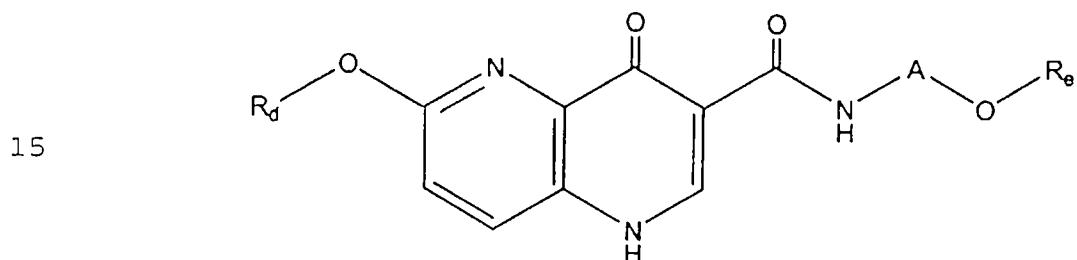
N-(4-Metilaminometil)bencil-6-etoxi-4-oxo-1,4-tetrahidro-1,5-naftiridina-3-carboxamida;

25 Clorhidrato de N-(3-Metilaminometil)bencil-6-etoxi-4-

oxo-1,4-tetrahidro-1,5-naftiridina-3-carboxamida; y

N-[4-(Imidazolilmetil)bencil-6-etoxi-4-oxo-1,4-tetrahidro-1,5-naftiridina-3-carboxamida.

Esta invención también proporciona un procedimiento para
5 tratar trastornos cognitivos en un mamífero, que comprende
administrar a un mamífero en necesidad de tal tratamiento una
cantidad eficaz de una composición que comprende un agonista
inverso de GABA_A junto con un agonista parcial del receptor
de nicotina, un agente estrogénico, un modulador selectivo
10 del receptor de estrógenos (SERM), o vitamina E, en el que
dicho compuesto agonista inverso de GABA_A se selecciona entre
un compuesto que es



en la que

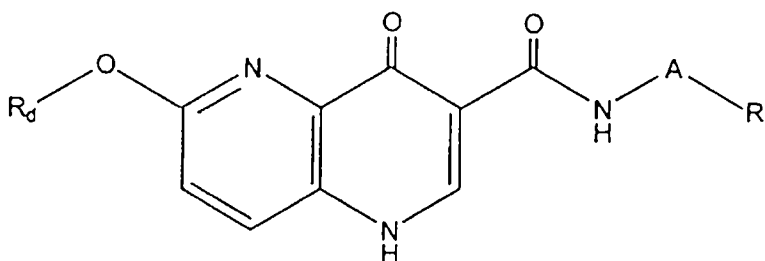
A es alquileo C₁-C₆; y

20 R_d y R_e son independientemente grupos alquilo inferiores.

Esta invención también proporciona un procedimiento para
tratar trastornos cognitivos en un mamífero, que comprende
administrar a un mamífero en necesidad de tal tratamiento una
cantidad eficaz de una composición que comprende un agonista
25 inverso de GABA_A junto con un agonista parcial del receptor

de nicotina, un agente estrogénico, un modulador selectivo del receptor de estrógenos (SERM), la vitamina E, en el que dicho agonista inverso de GABA_A se selecciona entre un compuesto que es

5



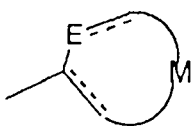
10 en la que

A es alquileno C₁-C₆;

R_d es alquilo inferior; y

R_f es un grupo de fórmula:

15

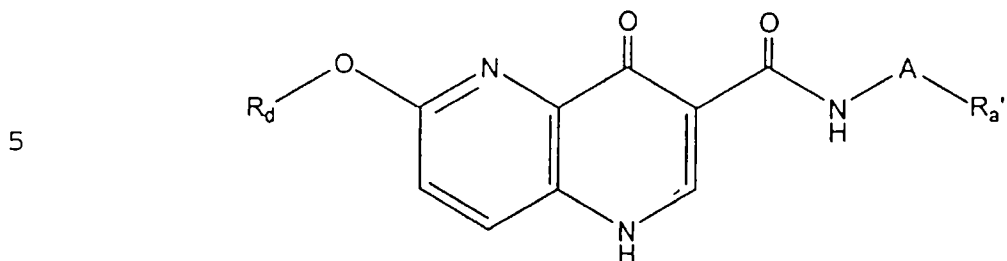


en la que E es oxígeno o nitrógeno; y

M es alquileno C₁-C₃ o nitrógeno.

Esta invención también proporciona un procedimiento para
 20 tratar trastornos cognitivos en un mamífero, que comprende
 administrar a un mamífero en necesidad de tal tratamiento una
 cantidad eficaz de una composición que comprende un agonista
 inverso de GABA_A junto con un agonista parcial del receptor
 de nicotina, un agente estrogénico, un modulador selectivo
 25 del receptor de estrógenos (SERM), o vitamina E, en la que

dicho agonista inverso de GABA_A se selecciona entre un compuesto que es



en la que

A es alquileo C₁-C₆;

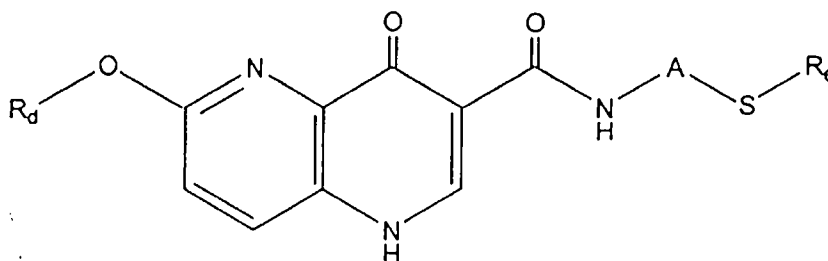
10 R_d es alquilo inferior; y

R_a' es fenilo opcionalmente mono-, di- o trisustituido con un halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, o mono- o dialquil C₁-C₆-amino, o mono- o dialquil C₁-C₆-amino-alquilo inferior; o

15 R_a' es un grupo heteroarilo, es decir, uno o más sistemas de anillo aromático de 5, 6 ó 7 miembros que contienen al menos uno y hasta cuatro heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Tales grupos heteroarilo incluyen, por ejemplo, tienilo, furanilo, 20 tiazolilo, imidazolilo, (iso)oxazilo, piridilo, pirimidinilo, (iso)quinolinilo, naftiridinilo, bencimidazolilo y benzoxazolilo.

Esta invención también proporciona un procedimiento para tratar trastornos cognitivos en un mamífero, que comprende 25 administrar a un mamífero en necesidad de tal tratamiento una

cantidad eficaz de una composición que comprende un agonista
inverso de GABA_A junto con un agonista parcial del receptor
de nicotina, un agente estrogénico, un modulador selectivo
del receptor de estrógenos (SERM), o vitamina E, en el que
5 dicho compuesto agonista inverso de GABA_A se selecciona entre
un compuesto que es



10

en el que

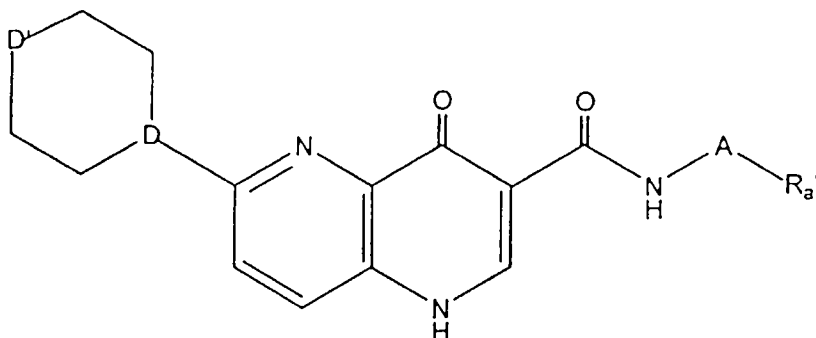
A es alquileno C₁-C₆; y

R_d y R_e son independientemente grupos alquilo inferior.

15 Esta invención también proporciona un procedimiento para
tratar trastornos cognitivos en un mamífero, que comprende
administrar a un mamífero en necesidad de tal tratamiento una
cantidad eficaz de una composición que comprende un agonista
inverso de GABA_A junto con un agonista parcial del receptor
20 de nicotina, un agente estrogénico, un modulador selectivo
del receptor de estrógenos (SERM), o vitamina E, en la que
dicho agonista inverso de GABA_A se selecciona entre un
compuesto que es

25

5



en el que

D es nitrógeno o CH;

10 D' es -NH-; -N alquilo inferior;

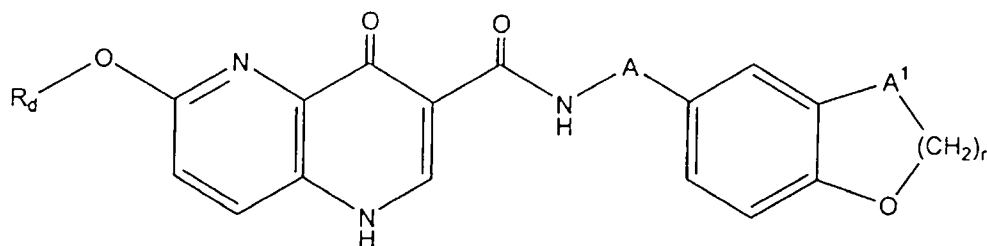
A es alquileno C₁-C₆; y

R₃' es fenilo opcionalmente mono-, di- o trisustituido
con halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, o mono- o
dialquil C₁-C₆-amino, o mono- o dialquil C₁-C₆-aminoalquilo
15 inferior.

Esta invención también proporciona un procedimiento para
tratar trastornos cognitivos en un mamífero, que comprende
administrar a un mamífero en necesidad de tal tratamiento una
cantidad eficaz de una composición que comprende un agonista
20 inverso de GABA_A junto con un agonista parcial del receptor
de nicotina, un agente estrogénico, un modulador selectivo
del receptor de estrógenos (SERM), o vitamina E, en la que
dicho agonista inverso de GABA_A se selecciona entre un
compuesto que es

25

21



5

en la que

A es alquileo C_1-C_6 ; y

R_d es alquilo inferior;

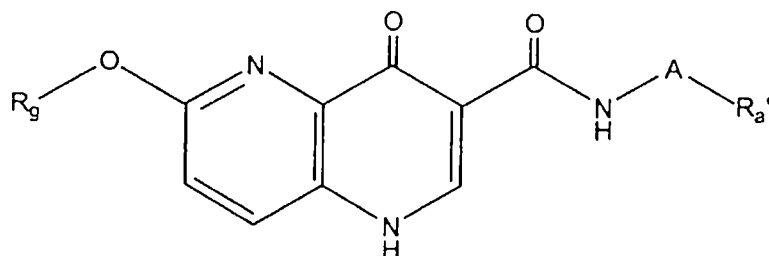
A' representa oxígeno o metileno; y

10

r es un número entero de 1 a 3.

Esta invención también proporciona un procedimiento para tratar trastornos cognitivos en un mamífero, que comprende administrar a un mamífero en necesidad de tal tratamiento una cantidad eficaz de una composición que comprende un agonista inverso de $GABA_A$ junto con un agonista parcial del receptor de nicotina, un agente estrogénico, un modulador selectivo del receptor de estrógenos (SERM), o vitamina E, en la que dicho agonista inverso de $GABA_A$ se selecciona entre un compuesto que es

20



25

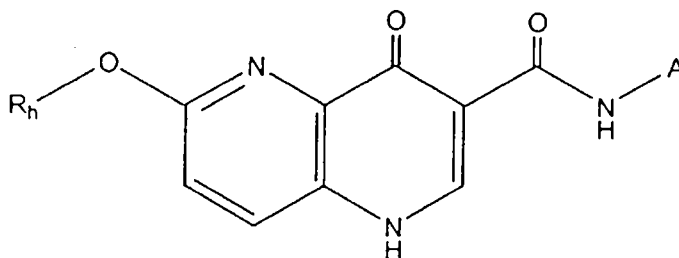
en el que

A es alquileo C_1-C_6 ;

R_g es alquilo inferior alquilo inferior; y

R_a' es fenilo opcionalmente mono-, di- o trisustituido
5 con halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, o mono- o
dialquil C_1-C_6 -amino, o mono- o dialquil C_1-C_6 -amino alquilo
inferior.

Esta invención también proporciona un procedimiento para
tratar trastornos cognitivos en un mamífero, que comprende
10 administrar a un mamífero en necesidad de tal tratamiento una
cantidad eficaz de una composición que comprende un agonista
inverso de $GABA_A$ junto con un agonista parcial del receptor
de nicotina, un agente estrogénico, un modulador selectivo
del receptor de estrógenos (SERM), o vitamina E, en la que
15 dicho agonista inverso de $GABA_A$ se selecciona entre un
compuesto que es



20

en el que

A es alquilo inferior que tiene 1-8 átomos de carbono
o cicloalquilo que tiene 3-7 átomos de carbono, pudiendo
25 estar cualquiera de ellos opcionalmente sustituido con uno

o más grupos hidroxilo y R_n es alquilo inferior.

Esta invención también proporciona un procedimiento para tratar trastornos cognitivos en un mamífero, que comprende administrar a un mamífero en necesidad de tal tratamiento una
5 cantidad eficaz de una composición que comprende un agonista inverso de $GABA_A$ junto con un agonista parcial del receptor de nicotina, un agente estrogénico, un modulador selectivo del receptor de estrógenos (SERM), o vitamina E, en el que dicho trastorno cognitivo se selecciona de enfermedad de
10 Alzheimer (AD), deterioro cognitivo leve, reducción cognitiva relacionada con la edad, demencia vascular, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, pérdida de memoria asociada con la depresión o la ansiedad, esquizofrenia, síndrome de Down, apoplejía, lesión cerebral traumática
15 (TBI), demencia asociada con el SIDA y trastorno de déficit de atención.

Esta invención también proporciona un procedimiento para tratar trastornos cognitivos en un mamífero, que comprende administrar a un mamífero en necesidad de tal tratamiento una
20 cantidad eficaz de una composición que comprende un agonista inverso de $GABA_A$ junto con un agonista parcial del receptor de nicotina, un agente estrogénico, un modulador selectivo del receptor de estrógenos (SERM), o vitamina E, en el que dicho trastorno cognitivo es la enfermedad de Alzheimer (AD).

25 Esta invención también proporciona un procedimiento para

tratar trastornos cognitivos en un mamífero, que comprende administrar a un mamífero en necesidad de tal tratamiento una cantidad eficaz de una composición que comprende un agonista inverso de GABA_A junto con un agonista parcial del receptor de nicotina, un agente estrogénico, un modulador selectivo del receptor de estrógenos (SERM), o vitamina E, en el que dicho trastorno cognitivo es deterioro cognitivo leve.

Esta invención también proporciona un procedimiento para tratar trastornos cognitivos en un mamífero, que comprende administrar a un mamífero en necesidad de tal tratamiento una cantidad eficaz de una composición que comprende un agonista inverso de GABA_A junto con un agonista parcial del receptor de nicotina, un agente estrogénico, un modulador selectivo del receptor de estrógenos (SERM), o vitamina E, en el que dichos agonistas parciales del receptor de nicotina se seleccionan entre:

9-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-cloro-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-fluoro-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-etil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-

- a) [1,5]diazocin-8-ona;
9-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a] [1,5]diazocin-8-ona;
9-vinil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a] [1,5]diazocin-8-ona;
5 a) [1,5]diazocin-8-ona;
9-bromo-3-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a] [1,5]diazocin-8-ona;
3-bencil-9-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a] [1,5]diazocin-8-ona;
10 3-bencil-9-cloro-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a] [1,5]diazocin-8-ona;
9-acetil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a] [1,5]diazocin-8-ona;
9-yodo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a] [1,5]diazocin-8-ona;
15 a) [1,5]diazocin-8-ona;
9-ciano-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a] [1,5]diazocin-8-ona;
9-etinil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a] [1,5]diazocin-8-ona;
20 9-(2-propenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a] [1,5]diazocin-8-ona;
9-(2-propil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a] [1,5]diazocin-8-ona;
9-carbometoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a] [1,5]diazocin-8-ona;
25

9-carboxialdehído-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-(2,6-difluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

5 9-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-
a][1,5]diazocin-8-ona;

9-(2-fluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-(4-fluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
10 pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-(3-fluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-(3,5-difluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

15 9-(2,4-difluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-(2,5-difluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

6-metil-5-oxo-6,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]
20 pentadeca-2(10),3,8-trieno;

5-oxo-6,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-
2(10),3,8-trieno;

6-oxo-5,7,13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-
2(10),3,8-trieno;

25 4,5-difluoro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-

trieno;

5-fluoro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno-4-carbonitrilo;

4-etinil-5-fluoro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-
5 2(7),3,5-trieno;

5-etinil-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno-4-carbonitrilo;

6-metil-5-tia-5-dioxa-6,13-diazatetraciclo
[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,8-trieno;

10 10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;

4-fluoro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;

4-metil-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;

4-trifluorometil-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-
15 2(7),3,5-trieno;

4-nitro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;

7-metil-5,7,13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-
2(10),3,5,8-tetraeno;

6-metil-5,7,13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-
20 2(10),3,5,8-tetraeno;

6,7-dimetil-5,7,13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -
pentadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;

6-metil-7-fenil-5,7,13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]
pentadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;

25 6,7-dimetil-5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]

hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;

5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;

14-metil-5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]

5 hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;

5-oxa-7,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;

6-metil-5-oxa-7,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;

10 4-cloro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;
cianuro de 10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilo;

1-(10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-il)-1-etanona;

15 10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ol;

7-metil-5-oxa-6,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2,4(8),6,9-tetraeno;

4,5-dicloro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;

20 11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno-5-carbonitrilo;

1-[11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-il]-1-etanona;

25 1-[11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-il]-1-propanona;

4-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno-5-carbonitrilo;

5-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno-4-carbonitrilo;

5 6-metil-7-tia-5,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;

6-metil-5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;

6,7-dimetil-5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;

5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;

5,6-dimetil-5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;

15 5-metil-5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;

6-(trifluorometil)-7-tia-5,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;

5,8,15-triazatetraciclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heptadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;

7-metil-5,8,15-triazatetraciclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heptadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;

6-metil-5,8,15-triazatetraciclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heptadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;

25 6,7-dimetil-5,8,15-triazatetraciclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]

heptadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;

7-oxa-5,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-
2(10),3,5,8-tetraeno;

6-metil-7-oxa-5,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]
5 hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;

5-metil-7-oxa-6,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]
hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;

6-metil-5-oxa-7,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]
hexadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;

10 7-metil-5-oxa-6,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]
hexadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;

4,5-difluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-
trieno;

4-cloro-5-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-
15 2(7),3,5-trieno;

5-cloro-4-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-
2(7),3,5-trieno;

4-(1-etinil)-5-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-
2(7),3,5-trieno;

20 5-(1-etinil)-4-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-
2(7),3,5-trieno;

5,6-difluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-
trieno;

6-trifluorometil-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-
25 trieno;

6-metoxi-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno;

11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-6-ol;

6-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-
5 trieno;

11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-ol;

4-nitro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno;

5-nitro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-
10 trieno;

5-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno; y

6-hidroxi-5-metoxi-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno y sus sales farmacéuticamente aceptables y
15 sus isómeros ópticos.

Preferiblemente, el agonista parcial del receptor de nicotina se selecciona entre:

9-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

20 9-cloro-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-fluoro-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-acetil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
25

9-yodo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-ciano-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

5 9-carbometoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-carboxialdehído-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

10 9-(2,6-difluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-(2-fluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

15 6-metil-5-tia-5-dioxa-6,13-diazatetraciclo-[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,8-trieno;

4-fluoro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;

20 4-trifluorometil-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;

4-nitro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;

6-metil-5,7,13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;

25 6,7-dimetil-5,8,14-triazatetraciclo-[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;

5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeca-
2(11),3,5,7,9-pentaeno;

5-oxa-7,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-
2(10),3,6,8-tetraeno;

5 6-metil-5-oxa-7,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
pentadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;

cianuro de 10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-
trien-4-ilo;

1-(10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-il)-
10 1-etanona;

11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno-5-
carbonitrilo;

1-[11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-
il]-1-etanona;

15 1-[11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-
il]-1-propanona;

4-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-
trieno-5-carbonitrilo;

5-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-
20 trieno-4-carbonitrilo;

6-metil-7-tia-5,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;

6-metil-5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-
2(10),3,5,8-tetraeno;

25 6,7-dimetil-5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-

hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;

6-metil-7-oxa-5,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-

hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;

6-metil-5-oxa-7,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-

5 hexadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;

5,6-difluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-trieno;

6-trifluorometil-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-trieno;

10 6-metoxi-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno;

6-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno; y

11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-ol

15 y sus sales farmacéuticamente aceptables y sus isómeros ópticos.

El agente estrogénico es estradiol o una forma farmacéuticamente aceptable de estradiol.

Los moduladores del receptor de estrógenos se
20 seleccionan entre estrógenos, lasofoxifeno, droloxifeno, tomoxifeno y raloxifeno (Evista).

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para potenciar la cognición o para el tratamiento de trastornos que implican una disfunción
25 cognitiva en un mamífero, que comprende (a) un agonista

inverso del GABA_A con propiedades de unión y funcionales tales como las descritas en la Tabla 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (b) un agonista parcial del receptor de nicotina (NRPA), un agente
5 estrogénico, un modulador selectivo del receptor de estrógenos (SERM) o la vitamina E, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; y (c), un vehículo farmacéuticamente aceptable; estando presentes los
ingredientes activos (a) y (b) anteriores en cantidades que
10 hacen que la composición sea eficaz para potenciar la cognición o en el tratamiento de trastornos con disfunción cognitiva.

La presente invención también proporciona kits que comprenden:

- 15 a) un primer compuesto, siendo dicho primer compuesto un compuesto de fórmula I, un isómero del mismo, un profármaco de dicho compuesto o isómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, isómero o profármaco; y un excipiente, vehículo o diluyente
20 farmacéuticamente aceptable en una primera forma de dosificación unitaria;
- b) un segundo compuesto, seleccionándose dicho segundo compuesto entre el grupo compuesto por un agonista parcial del receptor de nicotina (NRPA), un agente
25 estrogénico, un modulador selectivo del receptor de

estrógenos (SERM) o vitamina E, y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable en una segunda forma de dosificación unitaria; y

- c) un recipiente para contener dichas primera y segunda
5 formas de dosificación, produciendo las cantidades de dichos primer y segundo compuestos un efecto terapéutico aumentado.

Las composiciones farmacéuticas son útiles para
potenciar la cognición o para el tratamiento de trastornos
10 que implican una disfunción cognitiva, incluyendo, pero sin limitación la enfermedad de Alzheimer (AD), deterioro cognitivo leve, reducción cognitiva relacionada con la edad, demencia vascular, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, pérdida de memoria asociada con la depresión o
15 la ansiedad, esquizofrenia, síndrome de Down, apoplejía, lesión cerebral traumática (TBI), demencia asociada con el SIDA y trastorno de déficit de atención.

Un aspecto preferido de este procedimiento es aquel en el que el agonista inverso de $GABA_A$ está en combinación con
20 agonistas parciales del receptor nicotínico (NRPA) o con una forma farmacéuticamente aceptable de los compuestos anteriores.

Otro aspecto preferido de este procedimiento es aquel en el que el agonista inverso de $GABA_A$ está en combinación
25 con un agente estrogénico o una forma farmacéuticamente

aceptable de estrógenos.

Otro aspecto preferido de este procedimiento es aquel en el que el agonista inverso de GABA_A están en combinación con un SERM seleccionado entre lasofoxifeno, droloxifeno, tamoxifeno y raloxifeno (Evista) o una sal farmacéuticamente
5 aceptable de uno de los compuestos anteriores.

Otro aspecto preferido de este procedimiento es aquel en el que el agonista inverso de GABA_A está en combinación con vitamina E o con una forma farmacéuticamente aceptable
10 de la vitamina E.

Otro aspecto preferido de este procedimiento es aquel en el que el agonista inverso de GABA_A se administra de una forma sustancialmente simultánea con el NRPA, un agente estrogénico, SERM o vitamina E.

15 La composición farmacéutica se usa para potenciar la cognición o para el tratamiento de un trastorno que implica una disfunción cognitiva, incluyendo, pero sin limitación, la enfermedad de Alzheimer (AD), deterioro cognitivo leve, reducción cognitiva relacionada con la edad, demencia
20 vascular, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, pérdida de memoria asociada con la depresión o la ansiedad, esquizofrenia, síndrome de Down, apoplejía, lesión cerebral traumática (TBI), demencia asociada con el SIDA y trastorno de déficit de atención en un mamífero, incluyendo un ser
25 humano. El procedimiento comprende administrar a dicho

mamífero una cantidad eficaz para atenuar la disfunción cognitiva de la composición farmacéutica anterior, que comprende (a) un agonista inverso del GABA_A con propiedades de unión y funcionales tales como las descritas en la Tabla 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (b) un agonista parcial del receptor de nicotina (NRPA), un agente estrogénico, un modulador selectivo del receptor de estrógenos (SERM) o vitamina E, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En la composición farmacéutica, (a) y (b) están presentes en cantidades que hacen que la composición sea eficaz en el tratamiento de tales trastornos.

El término "tratar" y "tratamiento", como se usan en este documento, incluyen el tratamiento preventivo (por ejemplo, profiláctico), modificador de la enfermedad y paliativo.

El químico de experiencia habitual reconocerá que ciertos compuestos de esta invención contendrán uno o más átomos que pueden estar en configuraciones estereoquímicas o geométricas particulares, dando lugar a estereoisómeros, tautómeros e isómeros configuracionales. En esta invención se incluyen todos tales isómeros y mezclas de los mismos. También se incluyen hidratos de los compuestos de esta invención.

El químico de experiencia habitual reconocerá que ciertas combinaciones de sustituyentes que contienen

heteroátomos indicadas en esta invención definen compuestos que serán menos estables en condiciones fisiológicas (por ejemplo, los que contienen enlaces acetal o amina). Por consiguiente, tales compuestos son menos preferidos.

5 Descripción Detallada de la Invención

Los ligandos GABA_A descritos anteriormente pueden prepararse por los procedimientos descritos en el documento WO 99/10347 de Neurogen Corp., publicado el 4 de marzo de 1999, que se incorpora en este documento como referencia.

10 Por alquilo inferior, en la presente invención se entienden grupos alquilo de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, 2-pentilo, isopentilo, neopentilo,
15 hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo y 3-metilpentilo.

Por cicloalquilo, en la presente invención se entienden grupos cicloalquilo que tienen de 3 a 7 átomos, tales como, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

20 Por arilo se entiende un grupo carbocíclico aromático que tiene un solo anillo (por ejemplo, fenilo), anillos múltiples (por ejemplo, bifenilo) o anillos múltiples condensados en los que al menos uno es aromático (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, naftilo, antrilo o
25 fenantrilo), que opcionalmente está mono-, di-, o tri-

sustituido con, por ejemplo, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquiltío inferior, trifluorometilo, aciloxi inferior, arilo, heteroarilo e hidroxí.

Por alcoxi inferior, en la presente invención se
5 entienden grupos alcoxi de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentoxi, 2-pentilo, isopentoxi, neopentoxi, hexoxi, 2-hexoxi, 3-hexoxi y 3-metilpentoxi.

10 Por cicloalcoxi, en la presente invención se entienden grupos cicloalquilalcoxi que tienen de 3 a 7 átomos de carbono, siendo cicloalquilo como se ha definido anteriormente.

Por halógeno, en la presente invención se entienden
15 fluór, bromo, cloro y yodo.

Por heteroarilo (heterociclo aromático), en la presente invención se entienden uno o más sistemas de anillos aromáticos de 5, 6 ó 7 miembros que contienen al menos 1 y hasta 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno
20 o azufre. Tales grupos heteroarilo incluyen, por ejemplo, tienilo, furanilo, tiazolilo, imidazolilo, (iso)oxazolilo, piridilo, pirimidinilo, (iso)quinolinilo, naftiridinilo, bencimidazolilo y benzoxazolilo.

En esta invención puede usarse un agonista parcial del
25 receptor de nicotina (NRPA) de mamíferos, sus isómeros

ópticos o una sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos anteriores. El término NRPA se refiere a compuestos químicos que se unen a sitios receptores de nicotina neuronales e inducen una respuesta agonista parcial.

5 Los compuestos NRPA particulares indicados anteriormente, que pueden emplearse en los procedimientos y composiciones farmacéuticas de esta invención, pueden obtenerse por procedimientos conocidos en las técnicas químicas, por ejemplo, por los procedimientos descritos en
10 la Patente de Estados Unidos No. 6.235.734 de Pfizer Inc., expedida el 22 de mayo de 2001; en el documento WO 99/35131 de Pfizer Products Inc., publicado el 15 de julio de 1999; y en el documento WO 99/55680 de Pfizer Products Inc., publicado el 4 de noviembre de 1999; que se incorporan en
15 este documento como referencia.

Algunos de los compuestos de NRPA empleados en esta invención son ionizables en condiciones fisiológicas. De esta forma, por ejemplo, algunos de los compuestos de esta invención son ácidos y forman una sal con un catión
20 farmacéuticamente aceptable. El uso de todas tales sales está dentro del alcance de las composiciones farmacéuticas y procedimientos de esta invención y pueden prepararse por procedimientos convencionales. Por ejemplo, pueden prepararse simplemente poniendo en contacto las entidades ácida y
25 básica, normalmente en una relación estequiométrica, en un

medio acuoso, no acuoso o parcialmente acuoso, según sea apropiado. Las sales se recuperan por filtración, por precipitación con un no disolvente seguida de filtración, por evaporación del disolvente o, en el caso de soluciones
5 acuosas, por liofilización, según sea apropiado.

Además, algunos de los compuestos de NRPA empleados en esta invención son básicos y forman una sal con un ácido farmacéuticamente aceptable. Todas tales sales están dentro del alcance de esta invención y pueden prepararse por
10 procedimientos convencionales. Por ejemplo, pueden prepararse simplemente poniendo en contacto las entidades básica y ácida, normalmente en una relación estequiométrica, en un medio acuoso, no acuoso o parcialmente acuoso, según sea apropiado. Las sales se recuperan por filtración, por
15 precipitación con un no disolvente seguida de filtración, por evaporación del disolvente o, en el caso de soluciones acuosas, por liofilización, según sea apropiado.

La utilidad de los compuestos de NRPA empleados en la presente invención como agentes medicinales en el tratamiento
20 de mamíferos (por ejemplo humanos) ADHD se demuestra por la actividad de los compuestos de esta invención en ensayos convencionales y, en particular, en los ensayos descritos más adelante. Tales ensayos también proporcionan un medio por el que las actividades de los compuestos de esta invención
25 pueden compararse entre sí y con las actividades de otros

compuestos conocidos. Los resultados de estas comparaciones son útiles para determinar los niveles de dosificación en mamíferos, incluyendo seres humanos, para el tratamiento de tales enfermedades.

5 En esta invención puede usarse un agente estrogénico o una forma farmacéuticamente aceptable de estrógenos.

En esta invención puede usarse un agente modulador del receptor de estrógenos o un SERM, o una sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos anteriores, tales como
10 estrógenos, lasofoxifeno, droloxifeno, tamoxifeno, raloxifeno (Evista).

En la invención puede usarse vitamina E o una forma farmacéuticamente aceptable de la vitamina E.

En general, los compuestos de esta invención pueden
15 obtenerse por procedimientos que incluyen procedimientos conocidos en las técnicas químicas, particularmente a la luz de la descripción contenida en este documento.

Algunos de los procedimientos de preparación útiles para fabricar los compuestos de esta invención pueden requerir la
20 protección de funcionalidades remotas (es decir, amina primaria, amina secundaria o carboxilo). La necesidad de tal protección variará dependiendo de la naturaleza de la funcionalidad remota y de las condiciones de los procedimientos de preparación. La necesidad de tal protección
25 se determina fácilmente por un especialista en la técnica.

El uso de tales procedimientos de protección/desprotección también está dentro de la experiencia de la técnica. Como descripción general de los grupos protectores y su uso, véase T.W. Greene Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991. Los materiales de partida y los reactivos para los compuestos de esta invención también se pueden adquirir fácilmente o pueden sintetizarse fácilmente por los especialistas en la técnica usando procedimientos convencionales de síntesis orgánica. Por ejemplo, muchos de los compuestos usados en este documento están relacionados o proceden de compuestos encontrados en la naturaleza, en los que hay un gran interés científico y necesidad comercial y, por consiguiente, muchos de tales compuestos están disponibles en el mercado o se presentan en la bibliografía o se preparan fácilmente a partir de otras sustancias disponibles comúnmente por procedimientos que se presentan en bibliografía.

En ciertas situaciones, los compuestos de fórmula I pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos, de forma que los compuestos pueden existir en diferentes formas estereoisoméricas. Estos compuestos pueden ser, por ejemplo, racematos o formas ópticamente activas. En estas situaciones, los enantiómeros individuales, es decir, las formas ópticamente activas, pueden obtenerse por síntesis asimétrica o por resolución de los racematos. La resolución de los

racematos puede realizarse, por ejemplo, por procedimientos convencionales tales como cristalización en presencia de un agente de resolución, o por cromatografía, usando, por ejemplo, una columna de HPLC quirál.

- 5 Algunos de los compuestos de esta invención son ionizables en condiciones fisiológicas. De esta forma, por ejemplo, algunos de los compuestos de esta invención son ácidos y forman una sal con un catión farmacéuticamente aceptable. Todas estas sales están dentro del alcance de la
- 10 invención y pueden prepararse por procedimientos convencionales. Por ejemplo, pueden prepararse simplemente poniendo en contacto las entidades ácida y básica, normalmente en una relación estequiométrica, en un medio acuoso, no acuoso o parcialmente acuoso, según sea apropiado.
- 15 Las sales se recuperan por filtración, por precipitación con un no disolvente seguida de filtración, por evaporación del disolvente o, en el caso de soluciones acuosas, por liofilización, según sea apropiado.

- Además, algunos de los compuestos de esta invención son
- 20 básicos y forman una sal con un anión farmacéuticamente aceptable. Todas estas sales están dentro del alcance de esta invención y pueden prepararse por procedimientos convencionales. Por ejemplo, pueden prepararse simplemente poniendo en contacto las entidades ácida y básica,
- 25 normalmente en una relación estequiométrica, en un medio

acuoso, no acuoso o parcialmente acuoso, según sea apropiado. Las sales se recuperan por filtración, por precipitación con un no disolvente seguida de filtración, por evaporación del disolvente o, en el caso de soluciones acuosas, por
5 liofilización, según sea apropiado.

Las sales farmacéuticas no tóxicas incluyen sales de ácidos tales como los ácidos clorhídrico, fosfórico, bromhídrico, sulfúrico, sulfínico, fórmico, toluenosulfónico, metanosulfónico, nítrico, benzoico, cítrico, tartárico,
10 maleico, yodhídrico, alcanico tal como acético, $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$, siendo n 0-4, y similares. Las sales de adición de bases farmacéuticas no tóxicas incluyen sales de bases tales como sodio, potasio, calcio, amonio y similares. Los especialistas en la técnica reconocerán una amplia diversidad
15 de sales de adición farmacéuticamente aceptables y no tóxicas.

Además, cuando los compuestos de esta invención forman hidratos o solvatos, también están dentro del alcance de la invención.

20 La presente invención también incluye los profármacos acilados de los compuestos de fórmula I. Los especialistas en la técnica reconocerán diversas metodologías sintéticas que pueden emplearse para preparar sales de adición farmacéuticamente aceptables no tóxicas y profármacos
25 acilados de los compuestos incluidos en la fórmula I.

La utilidad de los compuestos de la presente invención como agentes medicinales en el tratamiento de afecciones que cursan con una baja función cognitiva (tales como la enfermedad de Alzheimer (AD), deterioro cognitivo leve, 5 reducción cognitiva relacionada con la edad, demencia vascular, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, pérdida de memoria asociada con la depresión o la ansiedad, esquizofrenia, síndrome de Down, apoplejía, lesión cerebral traumática (TBI), demencia asociada con el SIDA y trastornos 10 de déficit de atención en mamíferos (por ejemplo, en seres humanos) se demuestra por la actividad de los compuestos de esta invención en ensayos convencionales y en los ensayos in vitro descritos más adelante. La función cognitiva de los propios agentes o de los agentes de combinación en mamíferos 15 se mide en los ensayos de laberinto de brazos radiales en roedores o del retraso del emparejamiento de muestras en primates. Tales ensayos también proporcionan un medio por el que las actividades de los compuestos de esta invención pueden compararse entre sí y con las actividades de otros 20 compuestos conocidos. Los resultados de estas comparaciones son útiles para determinar los niveles de dosificación en mamíferos, incluyendo seres humanos, para el tratamiento de tales enfermedades.

Ensayos biológicos

25 Procedimientos

Ensayos de GABA_A

La utilidad farmacéutica de los compuestos y composiciones de esta invención se indica por los siguientes ensayos de actividad del receptor GABA_A.

5 Los ensayos se realizan como se describe en Thomas y Tallman (J. Bio. Chem. 156: 9838-9842, J. Neurosci. 3: 433-440, 1983). Se disecciona tejido cortical de rata y se homogeneiza en 25 volúmenes (p/v) de tampón Tris HCl 0,05 M (pH 7,4 a 4°C). El homogeneizado de tejido se centrifuga en
10 frío (4°C) a 20.000 x g durante 20 minutos. El sobrenadante se decanta y el sedimento se rehomogeneiza en el mismo volumen de tampón y se centrifuga de nuevo a 20.000 x g. El sobrenadante se decanta y el sedimento se congela a -20°C durante una noche. Después, el sedimento se descongela y se
15 rehomogeneiza en 25 volúmenes (peso original/vol) de tampón y el procedimiento se realiza dos veces. Finalmente, el sedimento se resuspende en 50 volúmenes (p/vol de tampón Tris HCl 0,05 M (pH 7,4 a 40°C).

Las incubaciones contienen 100 µl de homogeneizado de
20 tejido, 100 µl de radioligando 0,5 nM (³H-Ro15-1788 [³H-Flumazenil], actividad específica 80 Ci/mmol), fármaco o bloqueante y tampón hasta un volumen total de 500 µl. Las incubaciones se realizan durante 30 minutos a 4°C y después se filtran rápidamente a través de filtros GFB para separar
25 el ligando libre del unido. Los filtros se lavan dos veces

con tampón Tris HCl 0,05 M nuevo (pH 7,4 a 4°C) y se cuentan en un contador de centelleo de líquidos. Se añade diazepam 1,0 mM a algunos tubos para determinar la unión no específica. Los datos se recogen en determinaciones por triplicado y se calcula la media y el % de inhibición de la unión específica total. Unión Específica Total = Total - No Específica. En algunos casos, las cantidades de fármacos no marcados se varían y se realizan curvas de desplazamiento total de unión. Los datos se convierten en K_i . Los compuestos de la invención, cuando se ensayan en el ensayo descrito anteriormente, tienen valores de K_i menores de 1 μ M.

Además, puede usarse el siguiente ensayo para determinar si los compuestos de la invención son agonistas, antagonistas o agonistas inversos y, por lo tanto, su utilidad farmacéutica específica. El siguiente ensayo puede emplearse para determinar la actividad específica del receptor GABA_A.

Los ensayos se realizan como se describe en White y Gurley (NeuroReport 6: 1313 - 1316, 1995) y White, Gurley, Hartnett, Stirling y Gregory (Receptors and Channels 3: 1 - 5, 1995) con modificaciones. Se aíslan enzimáticamente oocitos de *Xenopus laevis* y se les inyecta ARNc no poliadenilado mezclado en una relación de 4:1:4 para las subunidades α , β y γ procedentes de humano, respectivamente. Para cada combinación de subunidades, se inyecta suficiente mensajero como para producir amplitudes de corriente de >10

50

nA cuando se aplica GABA 1 μ M.

Los registros electrofisiológicos se realizan usando la técnica de pinzas de voltaje de dos electrodos a un potencial de membrana constante de -70 mV.

5 Los compuestos se evalúan frente a una concentración de GABA que produce <10% de la corriente de GABA producible máxima. Cada oocito se expone a concentraciones crecientes de compuesto para evaluar la relación concentración/efecto. La eficacia del compuesto se expresa como un porcentaje-
10 cambio en la amplitud de la corriente: $100 \cdot ((I_c/I) - 1)$, siendo I_c la amplitud de corriente producida por GABA observada en presencia del compuesto y siendo I la amplitud de corriente producida por GABA observada en ausencia del compuesto.

15 La especificidad de un compuesto por el sitio Ro15-1788 se determina después de completar la curva de concentración/efecto. Después de lavar el oocito lo suficiente para retirar el compuesto aplicado previamente, el oocito se expone a GABA + Ro15-1788 1 μ M y después se
20 expone a GABA + Ro15-1788 1 μ M + el compuesto. El porcentaje de cambio debido a la adición del compuesto se calcula como se ha descrito anteriormente. Cualquier porcentaje de cambio observado en presencia de Ro15-1788 se resta de los porcentajes de cambio en la amplitud de corriente observados
25 en ausencia de Ro15-1788 1 μ M.

Estos valores netos se usan para calcular la eficacia media y los valores de CE_{50} .

Para evaluar la eficacia media y los valores de CE_{50} , se calcula el promedio de los datos de concentración/efecto de todas las células y se ajusta a la ecuación logística. Los valores medios se presentan como media $\pm$ error típico.

Ensayo de unión al receptor de nicotina

La eficacia de los compuestos activos para suprimir la unión de la nicotina a los sitios receptores específicos se determina por el siguiente procedimiento, que es una modificación de los procedimientos de Lippiello, P.M. y Fernandes, K.G. (en The Binding of L- ^{3} H-Nicotine To A Single Class of High-Affinity Sites in Rat Brain Membranes, Molecular Pharm., 29, 448-54, (1986)) y Anderson, D.J. y Arneric, S.P. (en Nicotinic Receptor Binding of ^{3} H-Cytisine, ^{3} H-Nicotine and ^{3} H-Methylcarbamylcholine in Rat Brain, European J. Pharm., 253, 261-67 (1994)). Se encerraron ratas Sprague-Dawley macho (200-300 g) de Charles River en grupos en jaulas colgantes de alambre de acero inoxidable y se mantuvieron con un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas (período de luz de 7 a.m. - 7 p.m.). Recibieron pienso para ratas convencional Purina y agua *ad libitum*. Las ratas se sacrificaron por decapitación. Los cerebros se retiraron inmediatamente después de la decapitación. Se prepararon membranas a partir del tejido cerebral de acuerdo con los

procedimientos de Lippiello y Fernandes (Molec Pharmacol, 29, 448-454, (1986) con algunas modificaciones. Se retiraron los cerebros enteros, se aclararon con tampón enfriado con hielo y se homogeneizaron a 0°C en 10 volúmenes de tampón (p/v) usando un Brinkmann Polytron™, en la posición 6, durante 30 segundos. El tampón constaba de Tris HCl 50 mM a pH 7,5 a temperatura ambiente. El homogeneizado se sedimentó por centrifugación (10 minutos; 50.000 x g; de 0° a 4°C). El sobrenadante se retiró vertiéndolo y las membranas se resuspendieron suavemente con el Polytron y se centrifugaron de nuevo (10 minutos; 50.000 x g; de 0 a 4°C). Después de la segunda centrifugación, las membranas se resuspendieron en tampón de ensayo a una concentración de 1,0 g/100 ml. La composición del tampón de ensayo convencional fue Tris HCl 50 mM, NaCl 120 mM, KCl 5 mM, en MgCl₂ 2 mM, CaCl₂ 2 mM y con un pH de 7,4 a temperatura ambiente.

Se realizaron ensayos rutinarios en tubos de ensayo de vidrio de borosilicato. La mezcla de ensayo típicamente constaba de 0,9 mg de proteína de membrana en un volumen de incubación final de 1,0 ml. Se prepararon tres series de tubos, conteniendo los tubos de cada serie 50 µl de vehículo, blanco o solución de compuesto de ensayo, respectivamente. A cada tubo se le añadieron 200 µl de [³H]-nicotina en tampón de ensayo seguido de 750 µl de la suspensión de membrana. La concentración final de nicotina en cada tubo fue 0,9 nM. La

concentración final de citisina en el blanco fue 1 μ M. El vehículo constaba de agua desionizada que contenía 30 μ l de ácido acético 1 N por 50 ml de agua. Los compuestos de ensayo y la citisina se disolvieron en vehículo. Los ensayos se iniciaron agitando con un aparato de tipo vortex después de la adición de la suspensión de membrana al tubo. Las muestras se incubaron a una temperatura de 0° a 4°C en un baño de agua con agitación enfriado con hielo. Las incubaciones se terminaron por filtración rápida vacío a través de filtros de fibra de vidrio Whatman GF/BTM usando un recolector de tejidos de múltiples colectores BrandelTM. Después de la filtración inicial de la mezcla de ensayo, los filtros se lavaron dos veces con tampón de ensayo enfriado con hielo (5 ml cada vez). Los filtros después se pusieron en viales de recuento y se mezclaron vigorosamente con 20 ml de Ready SafeTM (Beckman) antes de la cuantificación de la radiactividad. Las muestras se contaron a una eficiencia del 40-50% en un contador de centelleo de líquidos LKB Wallach RackbetaTM. Todas las determinaciones se realizaron por triplicado.

Cálculos:

La unión específica (C) a la membrana es la diferencia entre la unión total en las muestras que contienen sólo vehículo y membrana (A) y la unión no específica en las muestras que contienen la membrana y citisina (B), es decir,

Unión específica = (C) = (A) - (B).

La unión específica en presencia del compuesto de ensayo (E) es la diferencia entre la unión total en presencia del compuesto de ensayo (D) y la unión no específica (B), es decir, (E) = (D) - (B).

% de inhibición = $(1 - ((E)/(C))) \times 100$.

Los compuestos de la invención que se ensayaron en el ensayo anterior presentaron valores de CI_{50} menores de $10 \mu M$.

Recambio de Dopamina:

10 Las ratas se inyectaron subcutáneamente o por boca (sonda) y después se decapitaron 1 ó 2 horas después. Rápidamente se diseccionó el núcleo auditivo (cortes de 2 mm, $4^{\circ}C$, en sacarosa 0,32 M), se pusieron en ácido perclórico 0,1 N y después se homogeneizaron. Después de la centrifugación, 15 se ensayaron $10 \mu l$ del sobrenadante por HPLC-ECD. El recambio/utilización de dopamina (DA) se calculó como la relación entre las concentraciones tisulares de metabolitos ([DOPAC]+[HVA]) y DA y se expresó como un porcentaje del control.

20 Ensayo de unión al receptor de estrógenos

Clonación de ADNc de los ER α y ER β luminosos:

La región codificante del ER α humano se clonó por RT-PCR a partir de ARNm de células de cáncer de mama humanas usando el sistema de PCR de alta fidelidad ExpandTM de acuerdo con 25 las instrucciones del fabricante (Boehringer-Mannheim,

Indianapolis, IN). La región codificante del ER β humano se clonó por RT-PCR a partir de ARNm de pituitaria y de testículos humanos usando el sistema de PCR de alta fidelidad ExpandTM de acuerdo con las instrucciones del fabricante
5 (Boehringer-Mannheim, Indianapolis, IN). Los productos de PCR se clonaron en el vector pCR2.1, TA Cloning Kit (Invitrogen, Carlsbad, CA) y se secuenciaron. Cada región codificante del receptor se subclonó en el vector de expresión de mamíferos pcDNA3 (Invitrogen, Carlsbad, CA).

10 Expresión en células de mamífero

Las proteínas receptoras se sobreexpresaron en células 293T. Estas células, derivadas de las células HEK293 (ATCC, Manassas, VA), se han modificado por ingeniería genética para expresar de forma estable el antígeno T mayor y, por lo
15 tanto, pueden replicar plásmidos que contienen un origen de replicación SV40 a alto número de copias. Las células 293T se transfectaron con hER α pcDNA3 o hER β -pcDNA3 usando lipofectamina como indica el fabricante (Gibco/BRL, Bethesda, MD). Las células se recogieron en solución salina tamponada
20 con fosfato (PBS) con EDTA 0,5 mM, 48 horas después de la transfección. Los sedimentos celulares se lavaron una vez con PBS/EDTA. Los lisados de células enteras se prepararon por homogeneización en tampón TEG (Tris 50 mM pH 7,4, EDTA 1,5 mM, NaCl 50 mM, glicerol al 10%, DTT 5 mM, 5 μ g/ml de aprotinina, 10 μ g/ml de leupeptina y 0,1 mg/ml de Pefabloc)
25

usando un homogeneizador de tipo dounce. Los extractos se centrifugaron a 100.000 x g durante 2 horas a 4°C y se recogieron los sobrenadantes. Las concentraciones totales de proteína se determinaron usando el reactivo BioRad (BioRad, Hercules, CA).

Ensayo de unión competitiva

La capacidad de diversos compuestos de inhibir la unión del [³H]-estradiol se midió por un ensayo de unión competitiva usando carbón activo recubierto con dextrano como se ha descrito (Leake RE, Habib F, 1987 Steroid hormone receptors: assay and characterization (Receptores de hormonas esteroideas: ensayo y caracterización). En: B. Green y R.E. Leake (editores). "Steroid Hormones a Practical Approach". IRL Press Ltd, Oxford, 67-92). Se incubaron extractos de células 293T que expresaban hERα o hERβ en presencia de concentraciones crecientes de competidor y una concentración fija de [³H]-estradiol (141 Ci/mmol, New England Nuclear, Boston, MA) en Tris HCl 50 mM pH 7,4, EDTA 1,5 mM, NaCl 50 mM, glicerol al 10%, DTT 5 mM y 0,5 mg/ml de β-lactoglobulina en un volumen final de 0,2 ml. Todos los competidores se disolvieron en dimetilsulfóxido. La concentración final del receptor fue 50 pM con [³H]-estradiol 0,5 nM. Después de 16 horas a 4°C, se añadió carbón activo recubierto con dextrano (20 μl). Después de 15 minutos a temperatura ambiente, el carbón activo se retiró por centrifugación y el ligando

radiactivo presente en el sobrenadante se midió por recuento de centelleo. Todos los reactivos se obtuvieron de Sigma (St. Louis, Mo) a menos que se indique otra cosa.

Ensayos de Disfunción Cognitiva

5 Laberinto de Brazos Radiales

Se restringió la alimentación de los animales a aproximadamente un 85% de su peso de alimentación normal y se mantuvieron a este nivel durante tres días antes del primer día de exposición al laberinto.

10 Habitación: Se puso un refuerzo (pastillas de manteca de cacahuete) cerca de la entrada y en el punto medio de cada brazo, el animal se puso en el laberinto y se dejó que explorara y consumiera las pastillas durante un período de 10 minutos, o hasta que se consumieran todas las pastillas.

15 En el segundo día de habituación, las pastillas se pusieron en el punto medio y al final de cada brazo se puso un recipiente con comida. De nuevo, se dejó que el animal explorara durante 10 minutos o hasta que se consumieran todas las pastillas.

20 Entrenamiento: El refuerzo se coloca sólo en el recipiente de comida al final de cada brazo. El animal se sitúa en el laberinto orientado de espaldas al experimentador y mirando al mismo brazo al inicio de cada ensayo. Se enciende el cronómetro y se registra cada entrada en
25 secuencia. Se considera una entrada cuando las cuatro patas

entran en el brazo. Se deja que el animal elija hasta que haya entrado en los ocho brazos y haya consumido las pastillas, o hasta que hayan transcurrido cinco minutos. La entrada en un brazo elegido previamente se cuenta como un error. Si un animal no elige los ocho brazos en cinco minutos, los brazos no elegidos también se cuentan como errores. Los animales se entrenan una vez al día. El criterio de aprendizaje es ≤ 1 error por día durante al menos dos días consecutivos. Las medidas dependientes son el número de errores, el tiempo necesario para completar el laberinto y el número de días necesarios para alcanzar el criterio.

Administración del fármaco: Los compuestos a ensayar para la mejora de la cognición se administran antes de cada sesión de entrenamiento o inmediatamente después de la sesión de entrenamiento.

Análisis de datos: El número de errores y el tiempo necesario para completar el laberinto se analizan usando mediciones repetidas ANOVA Statview (SAS Institute) y el ensayo *post hoc* usando el ensayo de Dunnett.

20 Retraso en el emparejamiento de muestras

Los animales se ensayan en sus jaulas usando un entrenamiento automatizado por ordenador y un sistema de análisis que mide y clasifica, además del porcentaje de aciertos en cada retraso, la latencia de la respuesta en cada etapa de cada problema de emparejamiento, y el porcentaje de

aciertos para todas las combinaciones posibles de estímulos de emparejamiento (posición y color). Los estímulos en los paneles de ensayo (asociados a las jaulas) son discos coloreados de 2,54 cm de diámetro (rojo, amarillo o verde)

5 presentados por diodos emisores de luz localizados detrás de teclas de plástico transparente. El ensayo se inicia con la iluminación de la tecla de muestra mediante uno de los discos coloreados. La luz de la muestra permanece encendida hasta que el sujeto presiona la tecla de muestra, iniciando uno de

10 los cuatro intervalos de retraso pre-programados, durante los cuales no se ilumina ningún disco. Después del intervalo de retraso, se iluminan dos luces de elección localizadas debajo de la tecla de muestra. Una de las luces elegidas corresponde al color de la luz de muestra. Estos discos permanecen

15 iluminados hasta que el sujeto presiona una de las dos teclas iluminadas. Presionar las teclas de los estímulos de elección que corresponden al color del estímulo de la muestra se premia dispensando una bolita de alimento de 300 mg con sabor a frutas. Las elecciones que no corresponden ni se premian

20 ni se castigan. Las configuraciones de correspondencia se compensan completamente por lugar, retraso y color. Se usa un intervalo entre ensayos de 5 segundos. Los monos completan 96 ensayos cada día de ensayo. En las sesiones DMTS convencionales, se emplean cuatro intervalos de retraso

25 posibles entre la respuesta de un sujeto a la luz de muestra

y la presentación de las dos luces de elección: un retraso Cero, y un retraso Corto, un retraso Medio y un retraso Largo. Los intervalos de retraso Corto, Medio y Largo se ajustan individualmente para producir niveles de
5 comportamiento estables que se aproximan a los siguientes niveles de exactitud: retraso Cero (85-100% de aciertos); Corto (75-85% de aciertos); Medio (65-75% de aciertos) y Largo (55-65% de aciertos).

Las variables relacionadas con el comportamiento de los
10 monos se tabulan en una matriz para cada sesión diaria. Es posible separar dos componentes principales de la tarea DMTS, un ensayo de llamada de memoria y un componente cognitivo, que ensaya la conceptualización abstracta del "emparejamiento". Los ensayos basales generalmente se
15 realizan en lunes, administrándose el fármaco los martes y los jueves. Los miércoles y los viernes los animales ensayan, pero no se les administra vehículo ni fármaco. Los animales no se ensayan los fines de semana. Los presentes solicitantes no han encontrado ningún efecto del día de ensayo sobre el
20 comportamiento del animal de la tarea DMTS. Sin embargo, continuamente se controla el comportamiento inicial y se redefine si el comportamiento del animal cambia durante el estudio. En tales casos, sería necesario determinar si el cambio inicial es temporal (por ejemplo, si está relacionado
25 con el fármaco) o permanente. En cualquier caso, el ensayo

del fármaco se interrumpe para permitir el ajuste (si es necesario) de intervalos de retraso hasta que se obtenga de nuevo un nivel típico y estable de comportamiento inicial [Paule y col., Neurotoxicology and Teratology, 20, 493-502 (1998); Buccafusco y col., Behavioral Pharmacology, 10, 681-690 (1999)].

La combinación de un agonista inverso de GABA_A y un NRPA producirá una eficacia mayor que la eficacia presentada por cualquiera de los agentes solos. Además, tal combinación puede permitir la administración de dosis inferiores, subeficaces, de cada agente, obteniéndose una eficacia similar a la observada con dosis mayores de cualquier agente solo y menos efectos secundarios (o un mayor índice terapéutico).

La combinación de un agonista inverso de GABA_A y estrógenos y/o SERM producirá una eficacia mayor que la eficacia presentada por cualquiera de los agentes solos. Además, tal combinación puede permitir la administración de dosis inferiores, subeficaces, de cada agente, obteniéndose una eficacia similar a la observada con dosis mayores de cualquier agente solo y menos efectos secundarios (o un mayor índice terapéutico).

La combinación de un agonista inverso de GABA_A y vitamina E producirá una eficacia mayor que la eficacia presentada por cualquiera de los agentes solos. Además, tal

combinación puede permitir la administración de dosis inferiores, subeficaces, de cada agente, obteniéndose una eficacia similar a la observada con dosis mayores de cualquier agente solo y menos efectos secundarios (o un mayor
5 índice terapéutico).

Los resultados de estas comparaciones son útiles para determinar los niveles de dosificación en mamíferos, incluyendo seres humanos, para el tratamiento de tales enfermedades.

10 La administración de las composiciones de esta invención puede realizarse por cualquier procedimiento que libere un compuesto de esta invención sistémica y/o localmente. Estos procedimientos incluyen las vías orales, y las vías transdérmicas, etc.. Generalmente, los compuestos de esta
15 invención se administran por vía oral, pero puede utilizarse la administración parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular, subcutánea o intramedular). Los dos compuestos diferentes de esta invención pueden co-administrarse simultánea o secuencialmente en cualquier orden, o puede
20 administrarse una sola composición farmacéutica que comprenda un NRPA como se ha descrito anteriormente y un antidepresivo o ansiolítico como se ha descrito anteriormente en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La cantidad y el programa de tiempos de los compuestos
25 administrados, por supuesto, se basará en el criterio del

médico correspondiente. De esta forma, debido a la variabilidad de un paciente a otro, las dosis indicadas a continuación son una pauta y el médico puede valorar las dosis del agente para conseguir la actividad que el médico
5 considere apropiada para un paciente individual. Considerando el grado de actividad deseado, el médico tiene que sopesar una diversidad de factores tales como la función cognitiva, la edad del paciente, la presencia de una enfermedad preexistente, así como la presencia de otras enfermedades
10 (por ejemplo, cardiovasculares). Los siguientes párrafos proporcionan intervalos de dosificación preferidos para los diversos componentes de esta invención (basados en un peso humano medio de 70 kg).

En general, una dosis eficaz para el GABA_A está en el
15 intervalo de 0,001 a 30 mg/kg/día, preferiblemente de 0,01 a 10,0 mg/kg/día.

En general, una dosis eficaz para el NRPA está en el intervalo de 0,001 a 200 mg/kg/día, preferiblemente de 0,01 a 10,0 mg/kg/día.

20 Las dosis específicas para los estrógenos o para los SERM son las siguientes:

Para el estradiol, el intervalo es de 0,005 a 0,03 mg/kg/día.

Para el lasofoxifeno, el intervalo es de 0,0001 a 0,01
25 mg/kg/día.

Para el droloxifeno, el intervalo es de 0,1 a 1,5 mg/kg/día.

Para el tamoxifeno, el intervalo es de 0,05 a 0,5 mg/kg/día.

5 Para el raloxifeno (Evista), el intervalo es de 0,1 a 1,7 mg/kg/día.

Las dosis específicas para la vitamina E son de 500 a 4000 unidades al día, preferiblemente 1.000 unidades una o dos veces al día.

10 Sin embargo, se entenderá que el nivel de dosificación específico para cualquier paciente individual dependerá de una diversidad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el momento de la
15 administración, la vía de administración, la velocidad de excreción, la combinación con fármacos y la gravedad de la enfermedad particular sometida a terapia.

Las composiciones de la presente invención generalmente se administran en forma de una composición farmacéutica que
20 comprende al menos uno de los compuestos de esta invención junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. De esta forma, los compuestos de esta invención pueden administrarse individualmente o juntos en cualquier forma de dosificación oral, parenteral o transdérmica
25 convencional.

Para la administración oral, una composición farmacéutica puede tomar la forma de soluciones, suspensiones, comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos y similares. Se emplean comprimidos que contienen diversos
5 excipientes tales como citrato sódico, carbonato cálcico y fosfato cálcico, junto con diversos disgregantes tales como almidón y, preferiblemente, almidón de patata o tapioca y ciertos silicatos complejos, junto con agentes aglutinantes tales como polivinilpirrolidona, sacarosa, gelatina y goma
10 arábica. Además, a menudo son útiles para fabricar comprimidos agentes lubricantes tales como el estearato de magnesio, el laurilsulfato sódico y el talco. También se emplean composiciones sólidas de un tipo similar como excipientes en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras;
15 los materiales preferidos a este respecto también incluyen lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones acuosas y/o elixires para la administración oral, los compuestos de esta invención pueden combinarse con diversos agentes
20 edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes, agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión, así como con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y diversas combinaciones de los mismos.

Para la administración parenteral, pueden emplearse
25 soluciones en aceite de sésamo o de cacahuete o en

propilenglicol acuoso, así como soluciones acuosas estériles de las sales solubles en agua correspondientes. Tales soluciones acuosas pueden tamponarse convenientemente, si es necesario, y el diluyente líquido primero debe hacerse isotónico con suficiente solución salina o glucosa. Estas soluciones acuosas son especialmente adecuadas para fines de inyección intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. A este respecto, todos los medios acuosos estériles empleados se pueden obtener fácilmente por técnicas convencionales bien conocidas por los especialistas en la técnica.

Para los fines de administración transdérmica (por ejemplo, tópica), se preparan soluciones acuosas o parcialmente acuosas, estériles, diluidas (normalmente a una concentración de aproximadamente un 0,1 a un 5%), por lo demás similares a las soluciones parenterales anteriores.

Los especialistas en esta técnica conocen procedimientos para preparar diversas composiciones farmacéuticas con una cierta cantidad de ingrediente activo, o serán evidentes a la luz de esta descripción. Por ejemplo, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easter, Pa., 15ª Edición (1975).

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden contener de un 0,1% a un 95% de los compuestos de esta invención, preferiblemente de un 1% a un

70%. En cualquier caso, la composición o formulación a administrar contendrá una cantidad de uno o varios compuestos de acuerdo con la invención en una cantidad eficaz para tratar la enfermedad/afección del sujeto que se está
5 tratando.

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende una
5 combinación de un agonista inverso del receptor GABA_A de subtipo $\alpha 5$; un agonista parcial del receptor de nicotina (NRPA), estrógenos, moduladores selectivos de estrógenos, o vitamina E; y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10 2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el agonista inverso tiene una eficacia funcional en el receptor de subtipo $\alpha 5$ menor del 20% y una eficacia funcional en los receptores de subtipo $\alpha 1$, $\alpha 2$ y $\alpha 3$ entre -20 y +20%.
- 15 3. Una composición farmacéutica que comprende una combinación de un agonista inverso de un receptor GABA_A de subtipo $\alpha 1$ y/o $\alpha 5$; un agonista parcial del receptor de nicotina (NRPA), estrógenos, moduladores selectivos de
20 estrógenos, o vitamina E; y un vehículo farmacéuticamente aceptable; teniendo el agonista inverso de GABA_A una eficacia funcional en los receptores de subtipo $\alpha 1$ y/o $\alpha 5$ menor del 5%, preferiblemente menor del -10%, y siendo la eficacia medida en los receptores de subtipos $\alpha 2$ y $\alpha 3$ mayor del 5% o,
25 preferiblemente, mayor del 10%, y un vehículo

mayor actividad

Resultado

farmacéuticamente aceptable.

4. La composición farmacéutica de la reivindicación 3, en la que el agonista inverso de GABA_A tiene una potencia funcional (valores de CE_{50}) en los receptores de los subtipos $\alpha 1$ y/o $\alpha 5$ de 200 nM, preferiblemente menor de 150 nM.

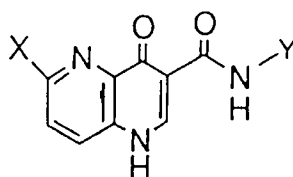
5. La composición farmacéutica de la reivindicación 3, en la que el agonista inverso de GABA_A tiene una eficacia funcional en el receptor de subtipo $\alpha 5$ menor del -5%, preferiblemente menor del -10%, y siendo la eficacia medida en los receptores de los subtipos $\alpha 1$, $\alpha 2$ y $\alpha 3$ mayor del 5% o, preferiblemente, mayor del 10%.

6. La composición farmacéutica de la reivindicación 5, en la que el agonista inverso de GABA_A tiene una potencia funcional (valores de CE_{50}) en el receptor de subtipo $\alpha 5$ de 200 nM, preferiblemente menor de 150 nM.

7. La composición farmacéutica de la reivindicación 3, en la que el agonista inverso de GABA_A tiene en los receptores de los subtipos $\alpha 1$ y/o $\alpha 5$ una K_i de unión de 100 nM, preferiblemente menor de 30 nM.

8. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en

la que el agonista inverso de GABA_A se selecciona de un compuesto de Fórmula I:



I

en la que:

X es hidrógeno, halógeno, -OR₁, NR₂R₃, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados independientemente entre halógeno e hidroxilo, o -NR₂R₃; o

X es fenilo, naftilo, 1-(5,6,7,8-tetrahidro)naftilo o 4-(1,2-dihidro)indenilo, piridinilo, pirimidilo, isoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, benzofuranilo o benzotienilo, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₆-tio, hidroxilo, amino, mono o dialquil (C₁-C₆)-amino, ciano, nitro, trifluorometilo; o

X representa un grupo carbocíclico ("el grupo carbocíclico X") que contiene de 3 a 7 miembros, siendo hasta dos de ellos opcionalmente heteroátomos seleccionados entre oxígeno y nitrógeno, estando el grupo carbocíclico X opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados

entre halógeno, alcoxi (C_1-C_6), mono- o dialquil (C_1-C_6)-amino, sulfonamida, azacicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquil (C_3-C_7)-tío, alquil (C_1-C_6)-tío, feniltío o un grupo heterocíclico; e

Y es un alquilo inferior que tiene de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con hasta dos grupos seleccionados entre halógeno, alcoxi (C_1-C_6), mono- o dialquil (C_1-C_6)-amino, sulfonamida, azacicloalquil (C_3-C_7), cicloalquil (C_3-C_7)-tío, alquil (C_1-C_6)-tío, feniltío, un grupo heterocíclico, $-OR_4$, $-NR_5R_6$, SR_7 , o arilo; o

10 Y es un grupo carbocíclico ("el grupo carbocíclico Y") que tiene de 3 a 7 átomos miembros, siendo hasta tres de ellos opcionalmente heteroátomos seleccionados entre oxígeno y nitrógeno y estando cualquier miembro del grupo carbocíclico Y opcionalmente sustituido con halógeno, $-OR_4$, $-NR_5R_6$, SR_7 , arilo o un grupo heterocíclico; y

R^1 es hidrógeno, alquilo inferior que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, pudiendo estar cada alquilo opcionalmente sustituido con $-OR_4$ o $-NR_5R_6$;

20 R_2 y R_3 son iguales o diferentes y representan hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente mono- o disustituido con alquilo, arilo, halógeno, o mono- o di-alquilo inferior; arilo o aril-alquilo (C_1-C_6), estando cada arilo opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados entre

25 halógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , o mono- o di-

alquil (C_1-C_6)-amino;

cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, opcionalmente mono o disustituido con halógeno, alcoxi, o mono- o dialquilo inferior; o

5 $-SO_2R_8$;

R_4 es como se ha definido para R_1 ;

R_5 y R_6 tienen las mismas definiciones que R_2 y R_3 , respectivamente;

R_7 es hidrógeno, alquilo inferior que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono; y

R_8 es alquilo inferior que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono o fenilo opcionalmente sustituido;

15 o un isómero o hidrato del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el agonista inverso de $GABA_A$ se selecciona entre el grupo compuesto por:

N-n-Butil-6-cloro-4-oxo-1,4-tetrahidro-1,5-naftiridina-3-carboxamida;

N-n-Butil-6-etoxi-4-oxo-1,4-tetrahidro-1,5-naftiridina-3-carboxamida;

25 N-(2-Etiltio)etil-6-metoxi-4-oxo-1,4-tetrahidro-1,5-

- naftiridina-3-carboxamida;
- N-n-Pentil-6-etoxi-4-oxo-1,4-tetrahidro-1,5-naftiridina-3-carboxamida;
- N-Bencil-6-etoxi-4-oxo-1,4-tetrahidro-1,5-naftiridina-3-
5 carboxamida;
- N-(2-Tetrahidrofuranil)metil-6-etoxi-4-oxo-1,4-tetrahidro-1,5-naftiridina-3-carboxamida;
- N-Isoamil-6-etoxi-4-oxo-1,4-tetrahidro-1,5-naftiridina-3-carboxamida;
- 10 N-(3-Metoxibencil)-6-etoxi-4-oxo-1,4-tetrahidro-1,5-naftiridina-3-carboxamida;
- N-(3-Etoxi)propil-6-etoxi-4-oxo-1,4-tetrahidro-1,5-naftiridina-3-carboxamida;
- N-2-(2-Metil)butil-6-etoxi-4-oxo-1,4-tetrahidro-1,5-
15 naftiridina-3-carboxamida;
- N-5-Pentanol-6-etoxi-4-oxo-1,4-tetrahidro-1,5-naftiridina-3-carboxamida;
- N-Bencil-6-metoxi-4-oxo-1,4-tetrahidro-1,5-naftiridina-3-carboxamida;
- 20 N-(2-Fluorobencil)-6-metoxi-4-oxo-1,4-tetrahidro-1,5-naftiridina-3-carboxamida;
- N-(3-Fluorobencil)-6-metoxi-4-oxo-1,4-tetrahidro-1,5-naftiridina-3-carboxamida;
- N-(4-Fluorobencil)-6-metoxi-4-oxo-1,4-tetrahidro-1,5-
25 naftiridina-3-carboxamida;

N-(4/5-Imidazolil)metil-6-etoxi-4-oxo-1,4-tetrahidro-1,5-naftiridina-3-carboxamida;

N-(3-Tienil)metil-6-etoxi-4-oxo-1,4-tetrahidro-1,5-naftiridina-3-carboxamida;

5 N-(2-tetrahidropiraniil)metil-6-etoxi-4-oxo-1,4-tetrahidro-1,5-naftiridina-3-carboxamida;

N-(2-Fluorobencil)-6-etoxi-4-oxo-1,4-tetrahidro-1,5-naftiridina-3-carboxamida;

10 N-(3,5-Fluorobencil)-6-etoxi-4-oxo-1,4-tetrahidro-1,5-naftiridina-3-carboxamida;

N-(4-Fluorobencil)-6-etoxi-4-oxo-1,4-tetrahidro-1,5-naftiridina-3-carboxamida;

N-(4-Metoxibencil)-6-etoxi-4-oxo-1,4-tetrahidro-1,5-naftiridina-3-carboxamida;

15 N-(4-Metilbencil)-6-etoxi-4-oxo-1,4-tetrahidro-1,5-naftiridina-3-carboxamida;

N-(2-Tienil)metil-6-(2-metoxietoxi)-4-oxo-1,4-tetrahidro-1,5-naftiridina-3-carboxamida;

20 N-(2-Tienil)metil-6-morfolino-4-oxo-1,4-tetrahidro-1,5-naftiridina-3-carboxamida;

N-(2-Tienil)metil-6-dimetilamino-4-oxo-1,4-tetrahidro-1,5-naftiridina-3-carboxamida;

N-(4-Metilaminometil)bencil-6-etoxi-4-oxo-1,4-tetrahidro-1,5-naftiridina-3-carboxamida;

25 Clorhidrato de N-(3-Metilaminometil)bencil-6-etoxi-4-

oxo-1,4-tetrahidro-1,5-naftiridina-3-carboxamida; y

N-[4-(Imidazolilmetil)bencil-6-etoxi-4-oxo-1,4-tetrahidro-1,5-naftiridina-3-carboxamida.

5 10. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 en la que el NRPA se selecciona del grupo compuesto por:

9-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-cloro-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-fluoro-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-etil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

15 9-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-vinil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-bromo-3-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

3-bencil-9-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

25 3-bencil-9-cloro-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-

pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-acetil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-yodo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-ciano-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-etinil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

10 9-(2-propenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-(2-propil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

15 9-carbometoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-carboxialdehído-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-(2,6-difluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

20 9-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-(2-fluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

25 9-(4-fluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

- 9-(3-fluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 9-(3,5-difluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 5 9-(2,4-difluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 9-(2,5-difluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 6-metil-5-oxo-6,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]
10 pentadeca-2(10),3,8-trieno;
- 5-oxo-6,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-
2(10),3,8-trieno;
- 6-oxo-5,7,13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-
2(10),3,8-trieno;
- 15 4,5-difluoro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-
trieno;
- 5-fluoro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-
trieno-4-carbonitrilo;
- 4-etinil-5-fluoro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-
20 2(7),3,5-trieno;
- 5-etinil-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-
trieno-4-carbonitrilo;
- 6-metil-5-tia-5-dioxa-6,13-diazatetraciclo
[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,8-trieno;
- 25 10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;

4-fluoro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;

4-metil-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;

4-trifluorometil-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-
5 2(7),3,5-trieno;

4-nitro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;

7-metil-5,7,13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-
2(10),3,5,8-tetraeno;

6-metil-5,7,13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-
10 2(10),3,5,8-tetraeno;

6,7-dimetil-5,7,13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
pentadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;

6-metil-7-fenil-5,7,13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]
pentadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;

15 6,7-dimetil-5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]
hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;

5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeca-
2(11),3,5,7,9-pentaeno; ✓

14-metil-5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]
20 hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno; ✓

5-oxa-7,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-
2(10),3,6,8-tetraeno; ✓

6-metil-5-oxa-7,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]
pentadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;

25 4-cloro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;

cianuro de 10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilo;

1-(10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-il)-1-etanona;

5 10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ol;

7-metil-5-oxa-6,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2,4(8),6,9-tetraeno;

4,5-dicloro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;

10 11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno-5-carbonitrilo;

1-[11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-il]-1-etanona;

15 1-[11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-il]-1-propanona;

4-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno-5-carbonitrilo;

5-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno-4-carbonitrilo;

20 6-metil-7-tia-5,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;

6-metil-5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;

25 6,7-dimetil-5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;

5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-
2(10),3,5,8-tetraeno;

5,6-dimetil-5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]
hexadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;

5 5-metil-5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-
2(10),3,6,8-tetraeno;

6-(trifluorometil)-7-tia-5,14-diazatetraciclo-
[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;

5,8,15-triazatetraciclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heptadeca-
10 2(11),3,5,7,9-pentaeno;

7-metil-5,8,15-triazatetraciclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]
heptadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;

6-metil-5,8,15-triazatetraciclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]
heptadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;

15 6,7-dimetil-5,8,15-triazatetraciclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]
heptadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;

7-oxa-5,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-
2(10),3,5,8-tetraeno;

6-metil-7-oxa-5,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]
20 hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;

5-metil-7-oxa-6,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]
hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;

6-metil-5-oxa-7,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]
hexadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;

25 7-metil-5-oxa-6,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]

hexadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;

4,5-difluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2.7}]trideca-2(7),3,5-trieno;

5 4-cloro-5-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2.7}]trideca-2(7),3,5-trieno;

5-cloro-4-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2.7}]trideca-2(7),3,5-trieno;

4-(1-etinil)-5-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2.7}]trideca-2(7),3,5-trieno;

10 5-(1-etinil)-4-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2.7}]trideca-2(7),3,5-trieno;

5,6-difluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2.7}]trideca-2,4,6-trieno;

15 6-trifluorometil-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2.7}]trideca-2,4,6-trieno;

6-metoxi-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2.7}]trideca-2(7),3,5-trieno;

11-azatriciclo[7.3.1.0^{2.7}]trideca-2(7),3,5-trien-6-ol;

20 6-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2.7}]trideca-2(7),3,5-trieno;

11-azatriciclo[7.3.1.0^{2.7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-ol;

4-nitro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2.7}]trideca-2(7),3,5-trieno;

25 5-nitro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2.7}]trideca-2(7),3,5-trieno;

5-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno; y

6-hidroxi-5-metoxi-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno y sus sales farmacéuticamente aceptables y sus isómeros ópticos.

11. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el NRPA se selecciona del grupo compuesto por:

9-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-cloro-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-fluoro-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-acetil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-yodo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-ciano-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-carbometoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-carboxialdehído-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-(2,6-difluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-

pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

5 9-(2-fluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

6-metil-5-tia-5-dioxa-6,13-diazatetraciclo-[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,8-trieno;

4-fluoro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;

10 4-trifluorometil-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;

4-nitro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;

6-metil-5,7,13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;

15 6,7-dimetil-5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;

5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;

20 5-oxa-7,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;

6-metil-5-oxa-7,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;

cianuro de 10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilo;

25 1-(10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-il)-

1-etanona;

11-azatriciclo[7.3.1.10^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno-5-carbonitrilo;

1-[11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-il]-1-etanona;

1-[11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-il]-1-propanona;

4-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno-5-carbonitrilo;

5-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno-4-carbonitrilo;

6-metil-7-tia-5,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;

6-metil-5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;

6,7-dimetil-5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;

6-metil-7-oxa-5,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;

6-metil-5-oxa-7,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-hexadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;

5,6-difluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-trieno;

6-trifluorometil-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-trieno;

6-metoxi-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno;

6-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno; y

5 11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-ol
y sus sales farmacéuticamente aceptables y sus isómeros
ópticos.

12. Un procedimiento para el tratamiento de trastornos
10 cognitivos en un mamífero, que comprende administrar a un
mamífero en necesidad de tal tratamiento una cantidad eficaz
de una combinación que comprende un agonista inverso del
GABA_A; y un agonista parcial del receptor de nicotina (NRPA),
estrógenos, moduladores selectivos del receptor de
15 estrógenos, o vitamina E.

13. El procedimiento de la reivindicación 12, en el que el
agonista inverso del GABA_A se selecciona de un agonista
inverso de GABA_A descrito en cualquiera de las
20 reivindicaciones anteriores.

14. El procedimiento de la reivindicación 12, en el que el
NRPA se selecciona de un NRPA descrito en cualquiera de las
reivindicaciones anteriores.

15. El procedimiento de la reivindicación 12, en el que un agonista inverso del GABA_A y un NRPA se administran simultánea o secuencialmente.

Resumen

Una composición farmacéutica y un procedimiento de tratamiento de enfermedades de disfunción cognitiva en un mamífero, que comprende la administración de un agonista
5 inverso de GABA_A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un agonista parcial del receptor de nicotina, un agente estrogénico, un modulador selectivo del receptor de estrógenos o vitamina E, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; y un vehículo farmacéuticamente
10 aceptable. El agonista inverso de GABA_A y el agonista parcial del receptor de nicotina, los estrógenos, el modulador selectivo del receptor de estrógenos o la vitamina E están presentes en cantidades que hacen que la composición sea eficaz para potenciar la cognición o en el tratamiento de
15 enfermedades de disfunción cognitiva incluyendo, pero sin limitación, la enfermedad de Alzheimer (AD), deterioro cognitivo leve, reducción cognitiva relacionada con la edad, demencia vascular, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, pérdida de memoria asociada con la depresión o
20 la ansiedad, esquizofrenia, síndrome de Down, apoplejía, lesión cerebral traumática (TBI), demencia asociada con el SIDA y trastorno de déficit de atención. También se describe el procedimiento para usar estas composiciones.

PATENT COOPERATION TREATY

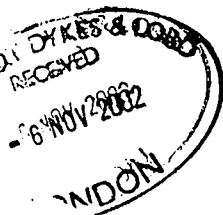
148

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

Lumb, J. Trevor
URQUHART-DYKES & LORD
c/o Simpson, Alison
30 Welbeck Street
London W1G 8ER
GRANDE BRETAGNE



NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year) 06/11/2002

Applicant's or agent's file reference
10802/700036

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/IB 02/00515

International filing date (day/month/year)

20/02/2002

Priority date (day/month/year)

01/03/2001

Applicant

PFIZER PRODUCTS INC.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.

2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.

3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices)(Article 39(1))(see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the IPEA/



European Patent Office, Gitschiner Str. 103
D-10969 Berlin - Germany
Tel.: (+49-30) 25901-0
Fax: (+49-30) 25901-840

Authorized officer

HALBARTSCHLAGER M

Tel. (+49-89) 2399 2828



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 10802/700036	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/IB 02/00515	International filing date (day/month/year) 20/02/2002	Priority date (day/month/year) 01/03/2001
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K31/00		
Applicant PFIZER PRODUCTS INC.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This **REPORT** consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.

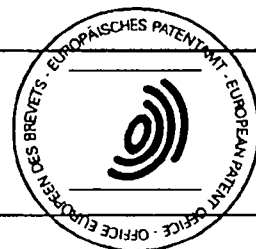
☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consists of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 11/04/2002	Date of completion of this report 31/10/2002
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office, Gitschiner Str. 103 D-10969 Berlin - Germany Tel.: (+49-30) 25901-0 Fax: (+49-30) 25901-840	Authorized officer DE BUNDEL E R J Tel. (+49-89) 2399 2828



I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been the subject of the international preliminary examination in respect of the claims which have not been searched (Article 17(2)(a) or (3) and Rule 66.1(e) PCT); see also international search report).

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out:

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in the independent claims, which have been the subject of an international search report, meets the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. appears to be novel, to involve an inventive step and to be industrially applicable.

Solicitudes correspondientes a la solicitud Internacional PCT/IB02/00515.

PAIS	No. Solicitud	Fecha de presentación
ARIPO	AP/P/2002/002465	Febrero 28, 2002
ARGENTINA	P 020100693	Febrero 27, 2002
BAHAMAS	1455	Julio 26, 2002
BANGLADESH	39/2002	Marzo 2, 2002
BOLIVIA	SP-040-2002	Febrero 28, 2002
CHILE	363-02	Febrero 27, 2002
REPUBLICA DOMINICANA	No ha sido asignado	Febrero 26, 2002
EGIPTO	207/2002	Febrero 20, 2002
GULF CC	1871	Febrero 12, 2002
GUATEMALA	PI-2002-0039	Febrero 27, 2002
HONDURAS	PI/US 2002/45	Febrero 28, 2002
LIBANO	546/2002	Febrero 12, 2002
MALASIA	PI 200 0687	Febrero 27, 2002
MALTA	1683	Febrero 8, 2002
NICARAGUA	2002/020	Febrero 28, 2002
NIGERIA	73/2002	Febrero 28, 2002
PAKISTAN	146/2002	Febrero 28, 2002
PANAMA	PI/PA/85407	Febrero 28, 2002
PARAGUAY	3808/2002	Febrero 22, 2002
PERU	157.2002	Febrero 26, 2002
EL SALVADOR	E-906-2002	Marzo 1, 2002
TAIWÁN	91103678	Febrero 27, 2002
TAILANDIA	071987	Febrero 25, 2002
TUNISIA	SN.02018	Febrero 28, 2002
URUGUAY	27.188	Febrero 27, 2002
VENEZUELA	352-02	Marzo 1, 2002
PCT	PCT/IB02/00515	Febrero 20, 2002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/IB 02/00515

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/00 C07D471/04 A61P25/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99 10347 A (DESIMONE ROBERT W ;NEUROGEN CORP (US); ALBAUGH PAMELA (US); LIU GA) 4 March 1999 (1999-03-04) abstract page 1, line 8 - line 15 page 5, line 5 - line 9 page 5, formula I claims	1,8-15
A	WO 00 71528 A (NEUROGEN CORP ;ALBAUGH PAMELA (US); CAI GUOLIN (US); LIU GANG (US)) 30 November 2000 (2000-11-30) abstract page 1, line 9 - line 15 page 4, line 12 - line 18	1,8-15

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 August 2002

Date of mailing of the international search report

08/08/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hoepfner, W

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

national application No.
PCT/IB 02/00515

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 12-15 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☒ Claims Nos.: 2-7
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 2-7

Present claims 2-7 relate to compounds defined by reference to the following parameters:

"functional efficacy",
"functional potency" and
"binding Ki".

The use of these parameters in the present context is considered to lead to a lack of clarity within the meaning of Article 6 PCT. It is impossible to compare the parameters the applicant has chosen to employ with what is set out in the prior art. The lack of clarity is such as to render a meaningful complete search impossible. Consequently, the search has been restricted to the subject-matter of the claims 1 and 8-14 and to the subject-matter of the description which the said claims appear to be related to.

Moreover, it is not credible that virtually any compound falling under claims 2-7 can be used to perform the invention.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

157

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In International Application No

PCT/IB 02/00515

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9910347	A	04-03-1999	AU 9117398 A	16-03-1999
			BG 104192 A	31-05-2001
			BR 9811362 A	22-08-2000
			CA 2301599 A1	04-03-1999
			CN 1268136 T	27-09-2000
			EP 1007526 A1	14-06-2000
			HU 0003258 A2	28-03-2001
			JP 2001514181 T	11-09-2001
			LV 12539 A	20-10-2000
			LV 12539 B	20-01-2001
			NO 20000822 A	13-04-2000
			NZ 502548 A	28-06-2002
			PL 338783 A1	20-11-2000
			SI 20270 A	31-12-2000
			SK 2162000 A3	12-03-2001
			WO 9910347 A1	04-03-1999
WO 0071528	A	30-11-2000	AU 5289600 A	12-12-2000
			WO 0071528 A1	30-11-2000

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

USUARIO RADICADOR

PATENTE DE INVENCION ☒ MODELO DE UTILIDAD () ()

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente. ✓ () ()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud. ✓ () ()
- Descripción de la invención. ✓ () ()
- Dibujos de ser estos pertinentes. () ()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas. ✓ () ()

COMPLETA () INCOMPLETA () ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial () ()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. () ()
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño. () ()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas () ()

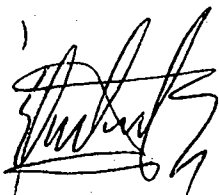
COMPLETA () INCOMPLETA () ()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado. () ()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud. () ()
- Representación gráfica del esquema de trazado () ()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. () ()

COMPLETA () INCOMPLETA () ()

Firma Responsable:



SUPERINTENDENCIA DE COMERCIO

Radicación : 83869212 00000000

Folios: 157

Fecha (AMD): 2003-08-12 17:15:24

Fecha: Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE MACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES



2020
Bogotá DC

Folio 159

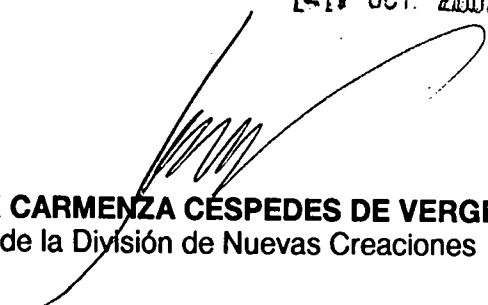
Doctor(a)
CARLOS R. OLARTE
Apoderado(a)
PFIZER PRODUCTS INC

REFERENCIA:	Radicación No.	03-69212
	Solicitud Internacional	PCT/IB02/00515
	Fecha inicio fase nacional	01/10/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	1280
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Unica de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

27 OCT 2003


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

534