

COMBINACIONES DE COMPUESTOS DE MODULACIÓN DE NMDAR

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

La solicitud reivindica el beneficio de la solicitud
5 provisional estadounidense n. ° 61/989,183, presentada el 6
de mayo de 2014, que se incorpora a la presente en su
totalidad mediante esta referencia.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 Un receptor de N-metil-d-aspartato (NMDA) (NMDAR, por su
sigla en inglés) es un receptor inotrópico postsináptico que
responde, entre otros, a los aminoácidos excitatorios
glutamato y glicina y el compuesto sintético NMDA. El
receptor de NMDA controla el flujo de iones divalentes y
15 monovalentes en una neurona postsináptica a través de un
canal asociado a receptores (Foster et ál., Nature 1987,
329:395-396; Mayer et ál., Trends in Pharmacol. Sci. 1990,
11:254-260). El receptor de NMDA ha estado involucrado
durante el desarrollo en la especificación de la arquitectura
20 neuronal y la conectividad sináptica y puede estar implicado
en modificaciones sinápticas dependientes de la experiencia.
Además, también se cree que los receptores de NMDA están
implicados en la potenciación a largo plazo y los trastornos
del sistema nervioso central.

El receptor de NMDA cumple un papel fundamental en la plasticidad sináptica subyacente en muchas funciones cognitivas superiores, tales como la adquisición de memoria, la retención y el aprendizaje, así como en determinadas vías cognitivas y en la percepción del dolor (Collingridge et ál., *The NMDA Receptor*, Oxford University Press, 1994). Además, determinadas propiedades de los receptores de NMDA sugieren que pueden estar implicados en el procesamiento de la información en el cerebro que subyace a la conciencia en sí misma.

Se ha puesto un interés particular en el receptor de NMDA debido a que parece estar implicado en un amplio espectro de trastornos del SNC. Por ejemplo, durante la isquemia de cerebro causada por apoplejía o daño traumático, se liberan cantidades excesivas del aminoácido excitatorio glutamato de neuronas privadas de oxígeno o dañadas. Este glutamato en exceso se une a los receptores de NMDA, lo cual abre sus canales iónicos activados por ligandos y, a su vez, el flujo entrante de calcio produce un alto nivel de calcio intracelular que activa una cascada bioquímica que produce degradación de las proteínas y muerte celular. También se cree que este fenómeno, conocido como excitotoxicidad, es

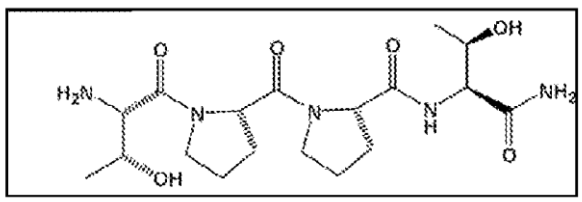
responsable del daño neurológico asociado con otros trastornos que van desde hipoglicemia y paro cardíaco hasta epilepsia. Además, hay informes preliminares que indican una participación similar en la neurodegeneración crónica de las enfermedades de Huntington, Parkinson y Alzheimer. Se ha demostrado que la activación del receptor de NMDA es responsable de las convulsiones posteriores a la apoplejía y, en determinados modelos de epilepsia, se ha demostrado que la activación del receptor de NMDA es necesaria para generar ataques. También se ha reconocido la participación neuropsiquiátrica del receptor de NMDA debida a que el bloqueo del canal de Ca^{++} del receptor de NMDA mediante el anestésico animal PCP (fenciclidina) produce un estado psicótico en humanos que se asemeja a la esquizofrenia (descrito en Johnson, K. y Jones, S., 1990). Además, los receptores de NMDA también se han visto implicados en determinados tipos de aprendizaje espacial.

Se cree que el receptor de NMDA consiste en varias cadenas de proteínas incorporadas en la membrana postsináptica. Los dos primeros tipos de subunidades descubiertas hasta el momento forman una región extracelular extensa que probablemente contenga la mayoría de los puntos de unión alostéricos, diversas regiones transmembrana en bucles y plegadas de

manera de formar un poro o canal permeable a Ca^{++} y una región terminal carboxilo. La unión de diversos ligandos a dominios (sitios alostéricos) de la proteína que residen en la superficie extracelular regula la apertura y el cierre del canal. Se cree que la unión de los ligandos afecta un cambio conformacional en la estructura general de la proteína, lo que se refleja en última instancia en la apertura, la apertura parcial, el cierre parcial o el cierre de canales.

Los antagonistas del receptor de NMDA funcionan de forma de antagonizar o inhibir la acción del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDAR). No obstante, una menor función del receptor de NMDA puede asociarse con efectos secundarios negativos, incluidos los que afectan la capacidad cognitiva.

Recientemente se indicó un agonista parcial mejorado de NMDAR, denominado GLYX-13. GLYX-13 se ejemplifica mediante la siguiente estructura:



con un peso molecular: 413,47, y una fórmula química:

$C_{18}H_{31}N_5O_6$. GLYX-13 presenta actividad nootrópica, neuroprotectora y antinociceptiva y mejora el aprendizaje, la memoria y la cognición in vivo.

5

COMPENDIO

La presente descripción presenta combinaciones que incluyen uno o más antagonistas del NMDAR y GLYX-13 (cada uno de los cuales se indica en algunos momentos en la presente como un «componente»). Los efectos beneficiosos de la combinación se basan, en parte, en el hallazgo de que la administración de GLYX-13 (p. ej., una única dosis) puede invertir y/o prevenir la alteración cognitiva inducida por el antagonista del NMDAR (p. ej., alteración inducida por antagonista del NMDAR en el reconocimiento de un objeto nuevo, p. ej., inducida a través de dosificación repetida del antagonista del NMDAR). Las combinaciones pueden incluir además uno o más ingredientes biológicamente activos (p. ej., uno o más compuestos antidepresivos adicionales) y/o uno o más excipientes y/o portadores farmacéuticamente aceptables. Los componentes de la combinación (indicados en algunas oportunidades en la presente como entidades químicas o compuestos químicos) se pueden administrar a un paciente en secuencia (cada componente se administra en un momento diferente) o de forma sustancialmente simultánea. Se observará que los componentes

pueden estar presentes en el mismo portador farmacéuticamente aceptable y, por lo tanto, administrarse de forma simultánea. De forma alternativa, cada uno de los compuestos puede estar presente en portadores farmacéuticos separados como formas de dosificación oral convencionales o formas parenterales (o un componente puede ser oral y el otro parenteral) que se administran de forma simultánea o en secuencia. En algunas modalidades, el tratamiento previo con GLYX-13 (es decir, suministrado antes de la administración del o de los antagonistas del NMDAR) puede ser particularmente beneficioso.

Por consiguiente, en un aspecto se proporcionan métodos para invertir o prevenir de forma considerable la alteración cognitiva en un paciente al que se administra de forma aguda un antagonista del NMDAR, que incluyen administración de una cantidad eficaz de GLYX-13.

En otro aspecto, se proporcionan métodos para tratar un trastorno de alteración cognitiva en un paciente que lo necesita, que incluyen administración de una cantidad eficaz de GLYX-13 y uno o más antagonistas del NMDAR. El trastorno de alteración cognitiva puede deberse a uno o más de: déficit de capacidad cognitiva, defecto congénito, factor o factores

ambientales o inducción debida a fármacos e incluyen, de modo no taxativo, trastornos de aprendizaje y/o dislexia. En algunas modalidades, la administración de la cantidad eficaz de GLYX-13 se produce antes o después de administrar de forma aguda el o los antagonistas del NMDAR. En otras modalidades, la administración de la cantidad eficaz de GLYX-13 se produce de forma sustancialmente simultánea a administración aguda del o de los antagonistas del NMDAR.

En otro aspecto, se proporcionan métodos para tratar un trastorno, una afección o una enfermedad que incluyen, de modo no taxativo: trastornos neurológicos u otros (p. ej., apoplejía, trastorno sicótico, dolor (dolor neuropático), depresión (depresión de entidad), enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer), una enfermedad del sistema nervioso central (p. ej., enfermedad neurodegenerativa, apoplejía, lesión cerebral por traumatismo y lesión de médula espinal), esquizofrenia y/o depresión (p. ej., depresión refractaria), que incluyen administración de una cantidad eficaz de GLYX-13 y uno o más antagonistas del NMDAR. En algunas modalidades, el GLYX-13 y el o los antagonistas del NMDAR se administran de forma sustancialmente simultánea. En otras modalidades, el GLYX-13 y el o los antagonistas del NMDAR se administran en secuencia, p. ej., el GLYX-13 se administra antes o

después del o de los antagonistas del NMDAR.

En un aspecto, se brindan composiciones farmacéuticamente aceptables, que incluyen GLYX-13, uno o más antagonistas del
5 NMDAR y uno o más excipientes y/o portadores farmacéuticamente aceptables.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La figura 1 es un diagrama que muestra una descripción
10 general del modelo de reconocimiento de nuevos objetos.

La figura 2 muestra un valor de índice de discriminación medio $\pm$ SEM en la prueba de reconocimiento de objetos nuevos en ratones macho C57BL/6 adultos tratados previamente con
15 inyección dos veces al día de quetamina (30 mg/kg IP) durante 7 días consecutivos, seguida por inyección de vehículo con solución salina estéril 1 h antes del análisis (grupo quetamina), inyección de GLYX-13 (1 mg/kg IV) 1 h antes del análisis (GLYX-13 + grupo quetamina) o inyecciones de
20 solución salina estéril dos veces al día durante 7 días y una inyección con vehículo 1 h antes del análisis. El índice de discriminación se calcula utilizando la siguiente fórmula:
(tiempo que destina a la exploración del nuevo objeto - tiempo que se destina a explorar un objeto familiar)/(tiempo

total que se destina a la exploración tanto el nuevo objeto como el objeto familiar). N = 8-10 por grupo. * $p < ,001$, disminución considerable en el ID en comparación con el grupo con vehículo, # $p < 0,001$, inversión considerable en el ID en comparación con el grupo quetamina (prueba post hoc de PLSD de Fisher). Los datos en la figura 2 demuestran que el GLYX-13 (1 mg/kg IV) invierte la alteración crónica inducida por quetamina en el reconocimiento de objetos nuevos en ratones.

La figura 3 muestra un valor de índice de discriminación medio $\pm$ SEM en la prueba de reconocimiento de objetos nuevos en ratones macho C57BL/6 adultos tratados previamente con inyección dos veces al día de PCP (10 mg/kg IP) durante 7 días consecutivos, seguida por inyección de vehículo con solución salina estéril 1 h antes del análisis (grupo PCP), inyección de GLYX-13 (1 mg/kg IV) 1 h antes del análisis (GLYX-13 + grupo PCP) o inyecciones de solución salina estéril dos veces al día durante 7 días y una inyección con vehículo 1 h antes del análisis. El índice de discriminación se calcula utilizando la siguiente fórmula: (tiempo que destina a la exploración del nuevo objeto - tiempo que se destina a explorar un objeto familiar)/(tiempo total que se destina a la exploración tanto el nuevo objeto como el objeto familiar). N = 8-10 por grupo. * $p < ,001$, disminución

considerable en el ID en comparación con el grupo con
vehículo, # $p < 0,001$, inversión considerable en el ID en
comparación con el grupo PCP (prueba post hoc de PLSD de
Fisher). Los datos en la figura 3 demuestran que el GLYX-13
5 (1 mg/kg IV) invierte la alteración crónica inducida por
penicilina en el reconocimiento de objetos nuevos en ratones.

La figura 4 muestra una atenuación considerable con el
tratamiento previo de 3 mpk y 30 mpk de GLYX-13 en la corteza
10 somatosensorial seguido por quetamina.

La figura 5 muestra el valor de índice de discriminación
medio $\pm$ SEM en la prueba de reconocimiento de objetos nuevos
en ratones macho C57BL/6 adultos tratados previamente con
15 GLYX-13 (3 mg/kg iv) 30 min antes que la quetamina (10 mg/kg
sc) y analizados 20 min después. El índice de discriminación
se calcula utilizando la siguiente fórmula: (tiempo que
destina a la exploración del nuevo objeto - tiempo que se
destina a explorar un objeto familiar)/(tiempo total que se
20 destina a la exploración tanto el nuevo objeto como el objeto
familiar). N = 8-11 por grupo. *** $p < ,0001$, disminución
considerable en el ID en comparación con el grupo con
vehículo, ## $p < 0,01$, inversión considerable en el ID en
comparación con el grupo quetamina (prueba post hoc de PLSD

de Fisher). Los datos en la figura 5 demuestran que el GLYX-13 (3 mg/kg IV) invierte la alteración aguda inducida por quetamina (10 mg/kg sc) en el reconocimiento de objetos nuevos en ratones.

5

La figura 6 muestra la cantidad media ($\pm$ SEM) de comportamiento de estereotipia (caminata en círculos y balanceo de cabeza) en el campo abierto en ratas Sprague Dawley macho de 2-3 meses de edad tratadas previamente con GLYX-13 (3 mg/kg iv) 30 min antes de la quetamina (10 mg/kg iv). Los animales tratados con vehículo recibieron inyecciones de vehículo con solución salina en lugar de inyecciones de GLYX-13 y quetamina. Los animales se colocaron en campo abierto inmediatamente después de la dosis final y el comportamiento se analizó durante 20 min. N = 8-12. Los datos en la figura 6 demuestran que GLYX-13 (3 mg/kg iv) inhibe la estereotipia inducida por quetamina (10 mg/kg iv) en ratas.

20

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente descripción presenta combinaciones que incluyen uno o más antagonistas del NMDAR y GLYX-13 (cada uno de los cuales se indica en algunos momentos en la presente como un «componente»). Los efectos beneficiosos de la combinación se

basan, en parte, en el hallazgo de que la administración de GLYX-13 (p. ej., una única dosis) puede invertir y/o prevenir la alteración cognitiva inducida por el antagonista del NMDAR (p. ej., alteración inducida por antagonista del NMDAR en el

5 reconocimiento de un objeto nuevo, p. ej., inducida a través de dosificación repetida del antagonista del NMDAR). Las combinaciones pueden incluir además uno o más ingredientes biológicamente activos (p. ej., uno o más compuestos antidepresivos adicionales) y/o uno o más excipientes y/o

10 portadores farmacéuticamente aceptables. Los componentes de la combinación (indicados en algunas oportunidades en la presente como entidades químicas o compuestos químicos) se pueden administrar a un paciente en secuencia (cada componente se administra en un momento diferente) o de forma

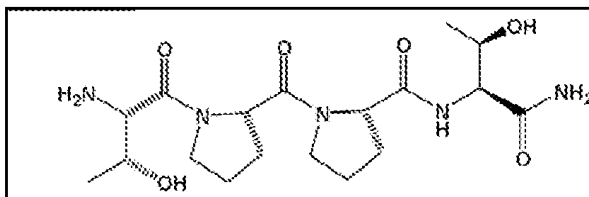
15 sustancialmente simultánea. Se observará que los componentes pueden estar presentes en el mismo portador farmacéuticamente aceptable y, por lo tanto, administrarse de forma simultánea. De forma alternativa, cada uno de los compuestos puede estar presente en portadores farmacéuticos

20 separados como formas de dosificación oral convencionales o formas parenterales (o un componente puede ser oral y el otro parenteral) que se administran de forma simultánea o en secuencia. En algunas modalidades, el tratamiento previo con GLYX-13 (es decir, suministrado antes de la

administración del o de los antagonistas del NMDAR) puede ser particularmente beneficioso.

«GLYX-13» se representa mediante la siguiente fórmula:

5



e incluye polimorfos, hidratos, solvatos, bases libres y/o formas de sales adecuadas del compuesto anterior.

«Tratar» incluye cualquier efecto, p. ej., disminución, reducción, modulación o eliminación, que produce la mejora de la afección, la enfermedad, el trastorno y similares.

15

El término «alcoxi», tal como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado unido a un oxígeno (alquil-O-). Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, de modo no taxativo, alcoxis de 1-6 o 2-6 átomos de carbono, denominados en la presente como alcoxi C₁-C₆ y alcoxi C₂-C₆, respectivamente. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, de modo no taxativo, metoxi, etoxi, isopropoxi, etc.

El término «alquilo», tal como se usa en la presente, se

refiere a un hidrocarburo lineal o ramificado saturado, como un grupo lineal o ramificado de 1-6, 1-4 o 1-3 átomos de carbono, denominados en la presente como alquilo(C₁-C₆), alquilo(C₁-C₄) y alquilo(C₁-C₃), respectivamente. Los ejemplos

5 de grupos alquilo incluyen, de modo no taxativo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, 2-metilo-1-propilo, 2-metilo-2-propilo, 2-metilo-1-butilo, 3-metilo-1-butilo, 3-metilo-2-butilo, 2,2-dimetilo-1-propilo, 2-metilo-1-pentilo, 3-metilo-1-pentilo, 4-metilo-1-pentilo, 2-metilo-2-pentilo, 3-metilo-

10 2-pentilo, 4-metilo-2-pentilo, 2,2-dimetilo-1-butilo, 3,3-dimetilo-1-butilo, 2-etilo-1-butilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, etc. El término «haloalquilo», tal como se usa en la presente, se refiere a grupos alquilo lineales o ramificados saturados, en

15 los que uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquilo se remplazan con uno o más halógenos seleccionados de forma independiente. El término «haloalquilo» comprende grupos alquilo en los que todos los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se remplazan con halógenos seleccionados de forma

20 independiente (denominados en algunas oportunidades como grupos alquilo «perhalo»). Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen, de modo no taxativo, CH₂F, CH₂CH₂Cl, CF₃, CHFCH₂Cl.

Los términos «halo» o «halógeno», tal como se usan en la

presente, se refieren a F, Cl, Br o I.

El término «oxo», tal como se utiliza en la presente, hace referencia al radical =O.

5

Tal como se utilizan en la presente, los términos «antagonista del receptor de NMDA» y «antagonista del NMDAR» hacen ambos referencia generalmente a una entidad química que puede unirse a un punto de unión a glicina de un receptor del NMDA y funciona de modo de antagonizar o inhibir la acción del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDAR).

«Farmacéutica o farmacológicamente aceptable» incluye entidades y composiciones moleculares que no producen una reacción adversa, alérgica u otra reacción inapropiada, cuando se administra a un animal o ser humano, según corresponda. Para administración a seres humanos, las preparaciones deben cumplir con los estándares de esterilidad, pirogenicidad, seguridad y pureza general que requieren los estándares de la Oficina de productos biológicos de la FDA.

El término «portador farmacéuticamente aceptable» o «excipiente farmacéuticamente aceptable», tal como se usa en

la presente, se refiere a todos y cualesquiera solventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes isotónicos y de retraso de absorción y similares, compatibles con la administración farmacéutica. En la técnica se conoce el uso
5 de dichos medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas. Las combinaciones descritas en la presente pueden contener también otros compuestos activos que proporcionan funciones terapéuticas potenciadas, adicionales o complementarias.

10

El término «composición farmacéutica», como se utiliza en la presente, hace referencia a una composición que comprende al menos uno de los componentes de las combinaciones descritas en la presente, formulados junto con uno o más portadores y/o
15 excipientes farmacéuticamente aceptables.

Los términos «individuo», «paciente» o «sujeto» se utilizan de manera intercambiable e incluyen cualquier animal, incluidos mamíferos, preferentemente ratones, ratas, otros
20 roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, ganado vacuno, ovejas, caballos o primates y, más preferentemente, seres humanos. Las combinaciones de la invención pueden administrarse como se describe en la presente a un mamífero, como un ser humano, pero también pueden administrarse a otros

mamíferos como un animal que necesita tratamiento veterinario, p. ej., animales domésticos (p. ej., perros, gatos y similares), animales de granja (p. ej., vacas, ovejas, cerdos, caballos y similares) y animales de
5 laboratorio (p. ej., ratas, ratones, cobayos y similares). En algunas modalidades, el mamífero tratado en los métodos de la invención es un mamífero en el que se desea realizar un tratamiento, p. ej., para dolor o depresión.

10 El término «cantidad eficaz» hace referencia a una cantidad del componente objeto que provoca la respuesta médica o biológica de un tejido, sistema, animal o humano, que busca el investigador, veterinario, doctor u otro profesional de la salud. A modo de ejemplo, una cantidad eficaz puede ser una
15 cantidad eficaz para tratar cualquiera de las enfermedades, los trastornos y las afecciones descritos en la presente. De forma alternativa, una cantidad eficaz puede hacer referencia a la cantidad necesaria para lograr un efecto terapéutico y/o profiláctico deseado, como una cantidad de GLYX-13 que
20 produce la reversión y/o prevención de la alteración cognitiva inducida por antagonista del NMDAR (p. ej., alteración inducida por antagonista del NMDAR en el reconocimiento de objetos nuevos, p. ej., inducida a través de dosificación repetida del antagonista del NMDAR).

El término «sal o sales farmacéuticamente aceptables», como se usa en la presente, se refiere a sales de grupos ácidos o básicos que pueden estar presentes en compuestos que se
5 utilizan en las combinaciones de la presente. Los compuestos incluidos en las combinaciones de la presente de naturaleza básica pueden formar una amplia variedad de sales con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos que se pueden utilizar para preparar sales de adición de ácido
10 farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos básicos son los que forman sales de adición de ácido no tóxicas, es decir, sales con aniones farmacológicamente aceptables que incluyen, de modo no taxativo, sales de malato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, sulfato, bisulfato,
15 fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato,
20 bencenosulfonato, *p*-toluenosulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxí-3-naftoato)). Los compuestos incluidos en las composiciones de la presente de naturaleza ácida pueden formar sales básicas con diversos cationes farmacológicamente aceptables. Los ejemplos de dichas sales

incluyen sales de metales alcalinos o metales alcalinotérreos y, en particular, sales de calcio, magnesio, sodio, litio, cinc, potasio y hierro. Los compuestos que se incluyen en las composiciones de la presente que incluyen un resto ácido o
5 básico también pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con diversos aminoácidos. Los compuestos incluidos en las combinaciones de la presente pueden contener grupos ácidos y básicos, por ejemplo, un grupo amino y un grupo ácido carboxílico. En dicho caso, el compuesto puede existir
10 como una sal de adición de ácido, un zwitterión o una sal básica.

Los compuestos incluidos en las combinaciones de la presente pueden contener uno o más centros quirales y/o enlaces dobles
15 y, por lo tanto, pueden existir como enantiómeros, diastereómeros o isómeros geométricos. Los enantiómeros y diastereómeros se pueden designar con los símbolos «(+)» o «(-)». «R» o «S», dependiendo de la configuración de sustituyentes alrededor del átomo de carbono estereogénico,
20 pero el experto reconocerá que una estructura puede designar un centro quiral de forma implícita. Los isómeros geométricos, que resultan de la disposición de sustituyentes alrededor de un enlace doble de carbono-carbono o la disposición de sustituyentes alrededor de un anillo

heterocíclico o cicloalquilo, pueden existir también en los compuestos de la presente invención. Los sustituyentes alrededor de un enlace doble de carbono-carbono se designan en la configuración «Z» o «E», donde los términos «Z» y «E»
5 se usan de acuerdo con los estándares de IUPAC. A menos que se especifique lo contrario, las estructuras que describen enlaces dobles abarcan los isómeros «E» y «Z». Se puede hacer referencia de manera alternativa a los sustituyentes alrededor de un enlace doble carbono-carbono como «cis» o
10 «trans», donde «cis» representa sustituyentes en el mismo lado del enlace doble y «trans» representa sustituyentes en lados opuestos del enlace doble. La disposición de los sustituyentes alrededor de un anillo carbocíclico también se puede designar como «cis» o «trans». El término «cis»
15 representa sustituyentes en el mismo lado del plano del anillo y el término «trans» representa sustituyentes en lados opuestos del plano del anillo. Se denomina «cis/trans» a las mezclas de compuestos en las que los sustituyentes se colocan en lados iguales y opuestos del plano del anillo.

20

Los compuestos incluidos en las combinaciones de la presente pueden existir en formas solvatadas, así como en formas no solvatadas con solventes farmacéuticamente aceptables como agua, etanol y similares y se pretende que la invención

abarque tanto las formas solvatadas como las no solvatadas. En una modalidad, el compuesto es amorfo. En una modalidad, el compuesto es un polimorfo simple. En otra modalidad, el compuesto es una mezcla de polimorfos. En otra modalidad, el
5 compuesto está en una forma cristalina.

El término «profármaco» se refiere a compuestos que se transforman *in vivo* para proporcionar un compuesto descrito o una sal, un hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del
10 compuesto. La transformación puede producirse mediante diversos mecanismos (tales como esterasa, amidasa, fosfatasa, metabolismo oxidativo y/o reductor) en diversas ubicaciones (como en la luz intestinal o luego de transitar por el intestino, la sangre o el hígado). En la técnica se conocen
15 profármacos (por ejemplo, remitirse a Rautio, Kumpulainen, et ál., Nature Reviews Drug Discovery 2008, 7, 255). Por ejemplo, si un compuesto de la invención o una sal, un hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del compuesto contiene un grupo funcional de ácido carboxílico, un
20 profármaco puede comprender un éster formado remplazando el átomo de hidrógeno del grupo ácido con un grupo como alquilo C₁-C₈), alcanoiloximetilo (C₂-C₁₂), 1-(alcanoiloxi)etilo con entre 4 y 9 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcanoiloxi)-etilo con entre 5 y 10 átomos de carbono, alcoxicarboniloximetilo

con entre 3 y 6 átomos de carbono, 1-(alcoxicarboniloxi)etilo
 con entre 4 y 7 átomos de carbono, 1-metil-1-
 (alcoxicarboniloxi)etilo con entre 5 y 8 átomos de carbono,
 N-(alcoxicarbonil)aminometilo con entre 3 y 9 átomos de
 5 carbono, 1-(N-(alcoxicarbonil)amino)etilo con entre 4 y 10
 átomos de carbono, 3-ftalidilo, 4crotonolactonilo, gama-
 butirolacton-4-ilo, di-N,N-alquil (C₁-C₂) aminoalquilo (C₂-C₃)
 (tal como β-dimetilaminoetilo), carbamoil-alquilo (C₁-C₂), N,N-
 dialquil (C₁-C₂) carbamoil-alquilo (C₁-C₂) y piperidino-,
 10 pirrolidino- o morfolino alquilo (C₂-C₃).

Componentes de la combinación

GLYX-13 se puede obtener a través de métodos sintéticos o
 recombinantes conocidos, como los descritos en las patentes
 15 estadounidenses 5,763,393 y 4,086,196, que se incorporan a la
 presente mediante esta referencia. También se contemplan
 polimorfos, hidratos, homólogos, solvatos, bases libres y/o
 formas adecuadas de sales de GLYX-13 tales como, de modo no
 taxativo, la sal de acetato. El péptido puede estar en forma
 20 ciclada o no ciclada, tal como se describe adicionalmente en
 US 5,763,393. En algunas modalidades, un análogo de GLYX-13
 puede incluir una inserción o eliminación de un resto en uno
 o más de los grupos Pro o Thr, como una eliminación de un
 resto de CH₂, OH o NH₂. En otras modalidades, GLYX-13 puede

sustituirse opcionalmente con uno o más halógenos, alquilo C₁-C₃ (opcionalmente sustituido con halógeno o amino), hidroxilo y/o amino. Otros compuestos contemplados para uso en la presente incluyen agonistas parciales del punto glicina del NMDAR descritos en US 5,763,393, US 6,107,271 y Wood et ál., *Neuro. Report*, 19, 1059-1061, 2008, cuyos contenidos se incorporan a la presente en su totalidad mediante esta referencia

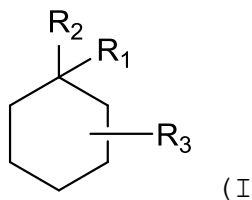
Se puede comprender que los péptidos descritos en la presente pueden incluir aminoácidos naturales y no naturales, p. ej., todos los aminoácidos naturales (o derivados de estos), todos los aminoácidos no naturales (o derivados de estos) o una mezcla de aminoácidos naturales y no naturales. Por ejemplo, cada uno de uno, dos, tres o más de los aminoácidos en GLYX-13 puede tener, de forma independiente, una configuración d- o l-.

En algunas modalidades, el antagonista del NMDAR se selecciona del grupo que consiste en quetamina, memantina, lanicemina (AZD6765), CERC-301, dextrometorfano, dextrorfano, fenciclidina, dizocilpina (MK-801), amantadina, ifenprodil, AV-101, AZD 6423 y riluzol o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de estos. También se contemplan

derivados de los antagonistas del NMDAR antedichos.

En determinadas modalidades, el antagonista del NMDAR tiene la fórmula (I):

5



en la que:

10 **R₁** es fenilo, tienilo o benzotienilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, -OH; NR^aR^b, donde cada uno de R^a y R^b se selecciona independientemente de H y alquilo C₁-C₃, alquilo C₁-C₃ y

15 alcoxi C₁-C₃,

R₂ es -NR^cR^d, donde cada uno de R^c y R^d se selecciona independientemente de H y alquilo C₁-C₆, que se sustituye opcionalmente con -OH o alcoxi C₁-C₃ o R^c y R^d junto con el átomo de nitrógeno al que se une forma un anillo de 5-7

20 miembros que se sustituye opcionalmente con entre 1 y 2 alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituidos y

R₃ es H, oxo o alquilo C₁-C₃ o una sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de estos.

En determinadas modalidades, **R₁** es fenilo que se sustituye
 opcionalmente con entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados
 independientemente del grupo que consiste en halo, -OH; NR^aR^b,
 donde cada uno de R^a y R^b se selecciona independientemente de
 5 H y alquilo C₁-C₃, alquilo C₁-C₃ y alcoxi C₁-C₃. Por ejemplo,
R₁ puede ser fenilo, 3-hidroxifenilo, 3-metoxifenilo, 3-
 aminofenilo, 3-metilfenilo, 4-fluorofenilo, 4-hidroxifenilo,
 3-metoxifenilo o 2-clorofenilo. En otras modalidades, **R₁** es
 tienilo opcionalmente sustituido o benzotienilo opcionalmente
 10 sustituido.

En determinadas modalidades, **R₂** es -NR^cR^d, donde cada uno de
 R^c y R^d se selecciona independientemente de H y alquilo C₁-C₆,
 que se sustituye opcionalmente con -OH o alcoxi C₁-C₃, p. ej.,
 15 H y alquilo C₁-C₆, p. ej., H y alquilo C₁-C₃, p. ej., uno de R^c
 y R^d es H y el otro es y alquilo C₁-C₃. Por ejemplo, **R₂** puede
 ser -NH(alquilo C₁-C₃), como -NH(CH₃). En otras modalidades,
R₂ es -NR^cR^d, donde R^c y R^d junto con el átomo de nitrógeno al
 que cada uno se encuentra unido forman un anillo de 5-7
 20 miembros que se sustituye opcionalmente con entre 1 y 2
 alquilo C₁-C₃ seleccionados de forma independiente, como
 piperidinilo.

En determinadas modalidades, **R₃** es H u oxo.

En determinadas modalidades:

R₁ es fenilo que se sustituye opcionalmente con entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, -OH; NR^aR^b, donde cada uno de R^a y R^b se selecciona independientemente de H y alquilo C₁-C₃, alquilo C₁-C₃ y alcoxi C₁-C₃ (p. ej., **R₁** es fenilo, 3-hidroxifenilo, 3-metoxifenilo, 3-aminofenilo, 3-metilfenilo, 4-fluorofenilo, 4-hidroxifenilo, 3-metoxifenilo o 2-clorofenilo),

10 **R₂** es -NR^cR^d, donde cada uno de R^c y R^d se selecciona independientemente de H y alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido con -OH o alcoxi C₁-C₃, p. ej., H y alquilo C₁-C₆, p. ej., H y alquilo C₁-C₃, p. ej., uno de R^c y R^d es H y el otro es y alquilo C₁-C₃, p. ej., **R₂** puede ser -NH(alquilo C₁-

15 C₃), como -NH(CH₃) y

R₃ es H u oxo (p. ej., oxo).

En determinadas modalidades:

R₁ es fenilo que se sustituye opcionalmente con entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, -OH; NR^aR^b, donde cada uno de R^a y R^b se selecciona independientemente de H y alquilo C₁-C₃, alquilo C₁-C₃ y alcoxi C₁-C₃ (p. ej., **R₁** es fenilo, 3-hidroxifenilo, 3-metoxifenilo, 3-aminofenilo, 3-metilfenilo, 4-fluorofenilo,

20

4-hidroxifenilo, 3-metoxifenilo o 2-clorofenilo); **R₂** es -NR^cR^d, donde R^c y R^d junto con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos forman un anillo de 5-7 miembros que se sustituye opcionalmente con entre 1 y 2 alquilo C₁-C₃ seleccionado de forma independiente, como piperidinilo y **R₃** es H u oxo (p. ej., H).

En determinadas modalidades, **R₁** es fenilo, **R₂** es piperidinilo y **R₃** es H. Por ejemplo, el compuesto puede ser fenciclidina.

10

En determinadas modalidades, **R₁** es 2-clorofenilo, **R₂** es -NH(CH₃) y **R₃** es oxo. Por ejemplo, el compuesto puede ser quetamina, p. ej., (*S*)-quetamina.

15 En determinadas modalidades, el antagonista del NMDAR es memantina o amantadina. En determinadas modalidades, el antagonista del NMDAR es dizocilpina (MK-801). En determinadas modalidades, el antagonista del NMDAR es dextrometorfán o dextrorfán. En determinadas modalidades, el antagonista del NMDAR es lanicemina (AZD6765), CERC-301 o ifenprodil. En determinadas modalidades, el antagonista del NMDAR es AV-101 o AZD 6423.

20

En algunas modalidades, el antagonista del NMDAR se

selecciona del grupo que consiste en óxido nitroso, atomoxetina, dextralorfán, difenidina, eticiclidina, gaciclidina, ibogaína, metoxetamina, nitromemantina, roliciclidina, tenociclidina, metoxidina, tiletamina, 5 neramexano, eliprodil, etoxadrol, dexoxadrol, metadona, WMS-2539, NEFA, remacemida, delucemina, 8A-PDHQ, aptiganel (Cerestat, CNS-1102), HU-211, remacemida, rincofilina, TK-40, Traxoprodil (CP-101,606), ácido 1-aminociclopropanocarboxílico (ACPC), ácido quinurénico o un 10 derivado de este, 2-carboxitetrahydroquinolina o un derivado de esta, 2-carboxiindol o un derivado de este, 4-hidroxi-2-quinolina o un derivado de esta, 4-hidroxiquinolina o un derivado de esta, quinoxalina-2,3-diona o un derivado de esta, antagonistas tricíclicos, lacosamida, L-fenilalanina, 15 midafotel y aptiganel o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de estos.

Remitirse también, p. ej., a los descritos en Kvist et. ál., *J. Biol. Chem.* **2013** 288: 33124:-33135, que se incorpora a la 20 presente en su totalidad mediante esta referencia. Remitirse también, p. ej., a los descritos en Traynelis et ál., *Pharmacological Reviews* **2010**, 62, 405, que se incorpora a la presente en su totalidad mediante esta referencia (p. ej., CGP-61594; CGP-58411; ACEA-1011 y 1021; L-701,324; (R)-AP5;

(R)-AP7; PMPA; (R)-CPP; NVP-AAM077; PPDA; (R)-a-AA; PBPB;
 UBP141; CGS-19755 (selfotel); CGP-43487; CGP-40116;
 Conantoquinas, p. ej., Br, G, Pr1, Pr2, Pr3, R y T;
 radiprodil y MK-0657).

5

En determinadas modalidades, el antagonista del NMDAR es
 ácido quinurénico o un derivado de este, 2-
 carboxitetrahydroquinolina o un derivado de esta, 2-
 carboxiindol o un derivado de este, 4-hidroxi-2-quinolina o
 10 un derivado de esta, 4-hidroxiquinolina o un derivado de
 esta, quinoxalina-2,3-diona o un derivado de esta o un
 antagonista tricíclico. Los ejemplos de dichos compuestos se
 describen en la presente y, p. ej., en Danysz et ál.,
Pharmacological Reviews **1998**, 50, 597, que se incorpora a la
 15 presente en su totalidad mediante esta referencia.

Métodos

En un aspecto se proporcionan métodos para invertir o
 prevenir de forma considerable la alteración cognitiva en un
 20 paciente al que se administra de forma aguda un antagonista
 del NMDAR, que incluyen administración de una cantidad eficaz
 de GLYX-13.

En otro aspecto, se proporcionan métodos para tratar un

trastorno de alteración cognitiva en un paciente que lo necesita, que incluyen administración de una cantidad eficaz de GLYX-13 y uno o más antagonistas del NMDAR. El trastorno de alteración cognitiva puede deberse a uno o más de: déficit
5 de capacidad cognitiva, defecto congénito, factor o factores ambientales o inducción debida a fármacos e incluyen, de modo no taxativo, trastornos de aprendizaje y/o dislexia. En algunas modalidades, la cantidad eficaz de GLYX-13 se produce antes o después de administrar de forma aguda el o
10 los antagonistas del NMDAR. En otras modalidades, la cantidad eficaz de GLYX-13 se produce de forma sustancialmente simultánea con administración aguda del o de los antagonistas del NMDAR.

15 En otro aspecto, se proporcionan métodos para tratar un trastorno, una afección o una enfermedad que incluyen, de modo no taxativo: trastornos neurológicos u otros (p. ej., apoplejía, trastorno psicótico, dolor (p. ej., dolor neuropático), depresión (p. ej., depresión de entidad),
20 enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer), una enfermedad del sistema nervioso central (p. ej., enfermedad neurodegenerativa, apoplejía, lesión cerebral por traumatismo y lesión de médula espinal), esquizofrenia y/o depresión (p. ej., depresión refractaria), que incluyen administración de

las combinaciones descritas en la presente, p. ej., una cantidad eficaz de GLYX-13 y uno o más antagonistas del NMDAR. Otros ejemplos de afecciones incluyen, de modo no taxativo, un trastorno de aprendizaje, trastorno autista, 5 trastorno de hiperactividad por déficit atencional, ansiedad, migraña, síndrome de Tourette, fobia, trastorno de estrés postraumático, demencia, déficits de memoria asociados con el envejecimiento, demencia por SIDA, enfermedad de Huntington, espasticidad, mioclonos, espasmos musculares, trastorno 10 bipolar, dolor neuropático, un trastorno de abuso de sustancias, incontinencia urinaria, isquemia, trastornos especiales del aprendizaje, ataques, convulsiones posteriores a apoplejías, isquemia cerebral, hipoglicemia, paro cardíaco y epilepsia. En algunas modalidades, el GLYX-13 y el o los 15 antagonistas del NMDAR se administran de forma sustancialmente simultánea. En otras modalidades, el GLYX-13 y el o los antagonistas del NMDAR se administran en secuencia, p. ej., el GLYX-13 se administra antes o después del o de los antagonistas del NMDAR.

20

Los métodos contemplados incluyen un método para tratar el autismo y/o un trastorno del espectro autista en un paciente que lo necesita, que incluye administrar las combinaciones descritas en la presente, p. ej., una cantidad eficaz de

- GLYX-13 y uno o más antagonistas del NMDAR. En una modalidad, se contempla un método para reducir los síntomas de autismo en un paciente que lo necesita, que comprende administrar las combinaciones descritas en la presente, p. ej., una cantidad
- 5 eficaz de GLYX-13 y uno o más antagonistas del NMDAR. Por ejemplo, tras la administración, las combinaciones pueden disminuir la incidencia de uno o más síntomas de autismo, como elusión del contacto visual, incapacidad de socializar, déficit atencional, mal estado de ánimo, hiperactividad,
- 10 sensibilidad sonora anómala, fonación inadecuada, alteración del sueño y perseverancia. Esta menor incidencia se puede medir en relación con la incidencia en los individuos sin tratamiento o en uno o más individuos sin tratamiento.
- 15 En algunas modalidades, los pacientes que padecen de autismo también padecen otra afección médica, tal como el síndrome X frágil, esclerosis tuberosa, síndrome de rubeola congénita y fenilcetonuria no tratada.
- 20 En algunas modalidades, se contemplan métodos para tratar un trastorno en un paciente que lo necesita, en los que el trastorno se selecciona del grupo que consiste en: isquemia cerebral, apoplejía, traumatismo cerebral, tumores cerebrales, dolor neuropático agudo, dolor neuropático

crónico, trastornos del sueño, adicción a fármacos, depresión, determinados trastornos de visión, abstinencia de etanol, ansiedad, problemas de memoria y aprendizaje, autismo, epilepsia, demencia por SIDA, atrofia

5 multisistémica, parálisis supranuclear progresiva, ataxia de Friedrich, síndrome de Down, síndrome X frágil, esclerosis tuberosa, atrofia olivopontocerebelosa, parálisis cerebral, neuritis óptica inducida por fármacos, neuropatía periférica, mielopatía, retinopatía isquémica, retinopatía diabética,

10 glaucoma, paro cardíaco, trastornos de comportamiento, trastornos de control de impulsos, enfermedad de Alzheimer, pérdida de memoria que acompaña etapas tempranas de la enfermedad de Alzheimer, trastorno de déficit atencional, TDAH, esquizofrenia, mejora de opioide, adicción a la

15 nicotina, adicción al etanol, lesión por traumatismo cerebral, lesión de médula espinal, síndrome de estrés postraumático y corea de Huntington, que incluyen administrar las combinaciones descritas en la presente, p. ej., una cantidad eficaz de GLYX-13 y uno o más antagonistas del

20 NMDAR.

En algunas modalidades, en la presente se contemplan métodos para tratar trastorno de déficit atencional, TDAH (trastorno de déficit atencional por hiperactividad), esquizofrenia,

ansiedad, mejora de opioide, adicción a nicotina y/o etanol (p. ej., un método para tratar dicha adicción o mejorar los efectos secundarios de la abstinencia de dicha adicción), lesión de la médula espinal, retinopatía diabética, lesión por traumatismo cerebral, síndrome de estrés postraumático y/o corea de Huntington, en un paciente que lo necesite, que incluyen administrar las combinaciones descritas en la presente, p. ej., una cantidad eficaz de GLYX-13 y uno o más antagonistas del NMDAR. Por ejemplo, los pacientes que padecen esquizofrenia, adicción (p. ej., etanol u opioides), autismo, corea de Huntington, lesión por traumatismo cerebral, lesión de la médula espinal, síndrome de estrés postraumático y retinopatía diabética pueden padecer de una alteración de las funciones o la expresión del receptor de NMDA.

Por ejemplo, en la presente se proporciona un método para tratar la depresión en un paciente que lo necesita, que comprende administrar las combinaciones descritas en la presente, p. ej., una cantidad eficaz de GLYX-13 y uno o más antagonistas del NMDAR. En determinadas modalidades, el paciente resistente al tratamiento se identifica como uno tratado previamente con al menos dos tipos de tratamientos antidepresivos antes de la administración de las

combinaciones descritas en la presente. En otras modalidades, el paciente resistente al tratamiento es uno que se identifica como sin deseo o incapaz de tolerar un efecto secundario de al menos un tipo de tratamiento antidepresivo.

5

Las afecciones más comunes de depresión incluyen trastorno depresivo de entidad y trastorno distímico. Otras afecciones depresivas se desarrollan en circunstancias únicas. Dichas afecciones depresivas incluyen, de modo no taxativo,
10 depresión sicótica, depresión posparto, trastorno afectivo estacional (TAE), trastorno del estado de ánimo, depresiones provocadas por afecciones médicas crónicas tales como cáncer o dolor crónico, quimioterapia, estrés crónico, trastornos de estrés postraumático y trastorno bipolar (o trastorno
15 maníaco-depresivo).

La depresión refractaria se produce en pacientes que padecen depresión y que son resistentes a tratamientos farmacológicos estándar, incluidos antidepresivos tricíclicos, MAOI, SSRI y
20 fármacos ansiolíticos y/o inhibidores de absorción doble y triple, así como tratamientos no farmacológicos tales como psicoterapia, terapia electroconvulsiva, estimulación del nervio vago y/o estimulación magnética transcraneana. Un paciente resistente al tratamiento se puede identificar como

uno que no experimentan alivio de uno o más síntomas de la depresión (p. ej., sentimientos persistentes de tristeza o ansiedad, sentimientos de impotencia, desesperanza, pesimismo) a pesar de someterse a uno o más tratamientos farmacológicos o no farmacológicos estándar. En determinadas modalidades, un paciente resistente al tratamiento es aquel que no experimenta alivio de uno o más síntomas de la depresión a pesar de someterse al tratamiento con dos fármacos antidepresivos distintos. En otras modalidades, un paciente resistente al tratamiento es aquel que no experimenta alivio de uno o más síntomas de la depresión a pesar de someterse al tratamiento con cuatro fármacos antidepresivos distintos. Un paciente resistente al tratamiento también puede identificarse como aquel que no desea o no puede tolerar los efectos secundarios de uno o más tratamientos farmacológicos o no farmacológicos estándar.

En aun otro aspecto, se proporciona un método para potenciar el alivio del dolor y para brindar analgesia a un animal. En algunas modalidades, se proporcionan métodos para tratar el dolor neuropático. El dolor neuropático puede ser agudo o crónico. En algunos casos, el dolor neuropático puede estar asociado a una afección tal como herpes, VIH, lesión nerviosa traumática, apoplejía, postisquemia, fibromialgia, distrofia

simpática reflexiva, síndrome de dolor regional complejo, lesión de médula espinal, ciática, dolor del miembro fantasma, neuropatía diabética y dolor neuropático inducido por la quimioterapia por cáncer. También se contemplan
5 métodos para potenciar el alivio del dolor y para brindarle analgesia a un paciente.

En determinadas modalidades, se proporcionan métodos para tratar esquizofrenia. Por ejemplo, se pueden tratar
10 esquizofrenia de tipo paranoide, esquizofrenia de tipo desorganizada (es decir, esquizofrenia hebefrénica), esquizofrenia de tipo catatónica, esquizofrenia de tipo no diferenciada, esquizofrenia de tipo residual, depresión postesquizofrénica y esquizofrenia simple, utilizando los
15 métodos y las composiciones contemplados en la presente. Los trastornos sicóticos tales como trastornos esquizoafectivos, trastornos delirantes, trastornos sicóticos breves, trastornos sicóticos compartidos y trastornos sicóticos con delirios o alucinaciones también se pueden tratar usando las
20 composiciones contempladas en la presente.

La esquizofrenia paranoide se puede caracterizar por la presencia de delirios o alucinaciones auditivas, pero no trastornos del pensamiento, comportamiento desorganizado o

aplanamiento afectivo. Los delirios pueden ser persecutorios y/o de grandeza, pero además de estos, puede haber otros temas presentes como celos, religiosidad o somatización.

- 5 La esquizofrenia de tipo desorganizada puede estar caracterizada por la presencia conjunta de trastorno del pensamiento y aplanamiento afectivo.

La esquizofrenia de tipo catatónica puede caracterizarse por
10 un sujeto casi inmóvil o que presenta movimientos agitados e sin propósito. Los síntomas pueden incluir estupor catatónico y flexibilidad cerosa.

La esquizofrenia de tipo no diferenciada se puede
15 caracterizar por presencia de síntomas sicóticos pero sin cumplir los criterios para los tipos paranoide, desorganizado o catatónico.

La esquizofrenia de tipo residual se puede caracterizar por
20 presencia de síntomas positivos solamente con baja intensidad.

La depresión postesquizofrénica se puede caracterizar por el surgimiento de un episodio depresivo como consecuencia de una

enfermedad esquizofrénica en la que aún se encuentran presentes algunos síntomas de esquizofrenia de bajo nivel.

La esquizofrenia simple se puede caracterizar por el
5 desarrollo progresivo e insidioso de síntomas negativos prominentes sin antecedentes de episodios sicóticos.

En algunas modalidades, se proporcionan métodos para tratar síntomas sicóticos que pueden estar presentes en otros
10 trastornos mentales, incluidos, de modo no taxativo, trastorno bipolar, trastorno límite de personalidad, intoxicación con fármacos y psicosis inducida por fármacos.

En otra modalidad, se proporcionan métodos para tratar
15 delirios (p. ej., «no bizarros») que puedan estar presentes, por ejemplo, en el trastorno delirantes.

También se proporcionan métodos para tratar el aislamiento social en afecciones que incluyen, de modo no taxativo,
20 trastorno de ansiedad social, trastorno de la personalidad evitante y trastorno de personalidad esquizotípica.

Además, se proporcionan métodos para tratar el trastorno obsesivo compulsivo (TOC).

También se proporciona en la presente un método para modular la expresión de un genes objetivo de autismo en una célula, que comprende poner en contacto una célula con las combinaciones descritas en la presente, p. ej., una cantidad eficaz de GLYX-13 y uno o más antagonistas del NMDAR. La expresión de genes de autismo puede ser por ejemplo, seleccionada de ABAT, APOE, CHRNA4, GABRA5, GFAP, GRIN2A, PDYN, y PENK. En otra modalidad, se proporciona un método para modular la plasticidad sináptica en un paciente que padece de un trastorno relacionado con la plasticidad sináptica, que comprende administrar al paciente las combinaciones descritas en la presente, p. ej., una cantidad eficaz de GLYX-13 y uno o más antagonistas del NMDAR.

15

En otra modalidad, se proporciona un método para tratar la enfermedad de Alzheimer o, p. ej., tratamiento de la pérdida de memoria que, p. ej., acompaña la etapa temprana de la enfermedad de Alzheimer, en un paciente que lo necesita, que comprende administración de las combinaciones descritas en la presente, p. ej., una cantidad eficaz de GLYX-13 y uno o más antagonistas del NMDAR. En la presente también se proporciona un método para modular una proteína amiloide de Alzheimer (p. ej., péptido amiloide beta, p. ej., la isoforma $A\beta_{1-42}$), in

20

vitro o in vivo (p. ej., en una célula), que comprende poner en contacto la proteína con las combinaciones descritas en la presente, p. ej., una cantidad eficaz de GLYX-13 y uno o más antagonistas del NMDAR. Por ejemplo, en algunas modalidades, 5 GLYX-13 u otro compuesto descrito puede bloquear la capacidad de dicha proteína amiloide de inhibir la potenciación a largo plazo en cortes de hipocampo y la muerte apoptótica de neuronas. En algunas modalidades, un compuesto descrito (p. ej., GLYX-13) puede brindarle propiedades neuroprotectoras a 10 un paciente de Alzheimer que lo necesita, por ejemplo, puede proporcionar un efecto terapéutico en la muerte de neuronas asociada con una etapa avanzada de Alzheimer.

En algunas modalidades, el paciente es un ser humano, por 15 ejemplo, un paciente pediátrico humano.

La presente descripción contempla una «terapia de combinación», que incluye (de modo no taxativo) administrar de forma conjunta una cantidad eficaz de GLYX-13 y uno o más 20 antagonistas del NMDAR como parte de un régimen de tratamiento específico destinado a brindar el efecto beneficioso a partir de la acción conjunta de estos agentes terapéuticos. El efecto favorable de la combinación incluye, de modo no taxativo, acción conjunta farmacocinética o

farmacodinámica que se produce a partir de la combinación de los agentes terapéuticos. La administración de estos agentes terapéuticos en combinación se lleva a cabo típicamente durante un período de tiempo definido (normalmente días, 5 semanas, meses o años, dependiendo de la combinación seleccionada). La terapia de combinación pretende incorporar la administración de múltiples agentes terapéuticos en secuencia, es decir, con cada agente terapéutico administrado en un momento distinto, así como la administración de estos 10 agentes terapéuticos, o al menos dos de los agentes terapéuticos, de forma sustancialmente simultánea. La administración sustancialmente simultánea se puede lograr, por ejemplo, administrándole al sujeto una única cápsula o comprimido con una proporción fija de cada agente terapéutico 15 o en múltiples cápsulas individuales para cada uno de los agentes terapéuticos. La administración en secuencia o sustancialmente simultánea de cada agente terapéutico puede realizarse a través de cualquier vía adecuada que incluye, de modo no taxativo, vías orales, vías intravenosas, vías 20 intramusculares y absorción directa a través de tejidos de la membrana mucosa. Los agentes terapéuticos pueden administrarse mediante la misma vía o por vías diferentes. Por ejemplo, un primer agente terapéutico de la combinación seleccionada puede administrarse mediante inyección

intravenosa, mientras que los otros agentes terapéuticos de la combinación pueden administrarse por vía oral. De manera alternativa, por ejemplo, todos los agentes terapéuticos pueden administrarse por vía oral o todos los agentes
5 terapéuticos pueden administrarse mediante inyección intravenosa.

La terapia de combinación también puede abarcar la administración de los agentes terapéuticos como se describió
10 anteriormente en combinación adicional con otros ingredientes biológicamente activos y terapias sin fármacos. Cuando la terapia de combinación comprende además un tratamiento sin fármacos, el tratamiento sin fármacos se puede llevar a cabo en cualquier momento adecuado, siempre que se logre un efecto
15 beneficioso de la acción conjunta de los agentes terapéuticos y el tratamiento sin fármacos. Por ejemplo, en casos adecuados, el efecto beneficioso se logra igualmente al retirar temporalmente el tratamiento sin fármacos de la administración de los agentes terapéuticos, tal vez durante
20 días o incluso semanas.

En algunas modalidades, uno o más de los componentes de las combinaciones descritas en la presente se pueden administrar de forma parenteral a un paciente, incluido, de modo no

taxativo, por vía subcutánea e intravenosa. En algunas modalidades, uno o más de los componentes de las combinaciones descritas en la presente también pueden administrarse mediante infusión i.v. lenta controlada o
5 mediante liberación de un dispositivo de implante. En algunas modalidades, un paciente presenta una mejora sustancial, p. ej., en la alteración cognitiva, luego de 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas, luego de 1 día, luego de 1 semana, luego de 2 días, luego de 3 días, luego de 4 días, luego de 5
10 días, luego de 6 días o incluso luego de 8 días de una (única) administración de dosis de GLYX-13.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito necesaria para uso en terapia varía según la naturaleza de la
15 afección de autismo que se trate, la extensión del tratamiento que se desee, la edad y la afección del paciente y la determina, en última instancia, el médico tratante. No obstante, en general, las dosis que se utilizan para el tratamiento de un ser humano adulto oscilan típicamente entre
20 alrededor de 0,01 mg/kg y alrededor de 1000 mg/kg por día (p. ej., alrededor de 0,01 mg/kg a alrededor de 100 mg/kg por día, alrededor de 0,01 mg/kg a alrededor de 10 mg/kg por día, alrededor de 0,1 mg/kg a alrededor de 100 mg/kg por día, alrededor de 0,1 mg/kg a alrededor de 50 mg/kg por día,

alrededor de 0,1 mg/kg a alrededor de 10 mg/kg por día) de cada componente de las combinaciones descritas en la presente. En determinadas modalidades, las dosis de GLYX-13 que se utilizan para el tratamiento de un ser humano adulto oscilan típicamente entre alrededor de 0,01 mg/kg y alrededor de 100 mg/kg por día (p. ej., alrededor de 0,01 mg/kg a alrededor de 10 mg/kg por día, alrededor de 0,1 mg/kg a alrededor de 100 mg/kg por día, alrededor de 0,1 mg/kg a alrededor de 50 mg/kg por día, alrededor de 0,1 mg/kg a alrededor de 10 mg/kg por día, alrededor de 1 mg/kg por día). En determinadas modalidades, las dosis de antagonista del NMDAR que se utilizan para el tratamiento de un ser humano adulto oscilan típicamente entre alrededor de 0,01 mg/kg y alrededor de 100 mg/kg por día (p. ej., alrededor de 0,1 mg/kg a alrededor de 100 mg/kg por día, alrededor de 0,1 mg/kg a alrededor de 50 mg/kg por día, alrededor de 10 mg/kg por día o alrededor de 30 mg/kg por día). La dosis deseada se puede administrar de forma conveniente en una única dosis o como múltiples dosis administradas en intervalos adecuados, por ejemplo, como dos, tres, cuatro o más subdosis por día.

Diversos factores pueden llevar a que cada componente de las combinaciones descritas en la presente se administren en un amplio espectro de dosificaciones. Cuando se suministra en

combinación con otros agentes terapéuticos, la dosificación de los compuestos de la presente invención se pueden suministrar en dosificaciones relativamente inferiores. En determinadas modalidades, la dosificación de GLYX-13 puede ser de alrededor de 1 ng/kg a alrededor de 100 mg/kg. La dosificación de GLYX-13 puede ser cualquier dosificación incluidas, de modo no taxativo, alrededor de 1 ug/kg, 25 ug/kg, 50 ug/kg, 75 ug/kg, 100 u ug/kg, 125 ug/kg, 150 ug/kg, 175 ug/kg, 200 ug/kg, 225 ug/kg, 250 ug/kg, 275 ug/kg, 300 ug/kg, 325 ug/kg, 350 ug/kg, 375 ug/kg, 400 ug/kg, 425 ug/kg, 450 ug/kg, 475 ug/kg, 500 ug/kg, 525 ug/kg, 550 ug/kg, 575 ug/kg, 600 ug/kg, 625 ug/kg, 650 ug/kg, 675 ug/kg, 700 ug/kg, 725 ug/kg, 750 ug/kg, 775 ug/kg, 800 ug/kg, 825 ug/kg, 850 ug/kg, 875 ug/kg, 900 ug/kg, 925 ug/kg, 950 ug/kg, 975 ug/kg, 1 mg/kg, 2.5 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg, 35 mg/kg, 40 mg/kg, 45 mg/kg, 50 mg/kg, 60 mg/kg, 70 mg/kg, 80 mg/kg, 90 mg/kg o 100 mg/kg.

En algunas modalidades, el compuesto descrito, p. ej., GLYX-13, se puede dosificar a una cantidad que invierta o prevenga la alteración cognitiva.

Los compuestos descritos pueden proporcionarse como parte de una formulación sólida o líquida, por ejemplo, soluciones,

emulsiones, jarabes, elíxires y/o suspensiones acuosas u oleosas. Las composiciones pueden formularse también como un producto seco para su constitución con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Dichas preparaciones líquidas pueden

5 contener aditivos que incluyen, de modo no taxativo, agentes de suspensión, agentes emulsionantes, conservantes y vehículos no acuosos. Los agentes de suspensión incluyen, de modo no taxativo, jarabe de sorbitol, metilcelulosa, jarabe de azúcar/glucosa, gelatina, hidroxietilcelulosa,

10 carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio y grasas comestibles hidrogenadas. Los agentes emulsionantes incluyen, de modo no taxativo, lecitina, monooleato de sorbitán y acacia. Los vehículos no acuosos incluyen, de modo no taxativo, aceites comestibles, aceite de almendras, aceite de

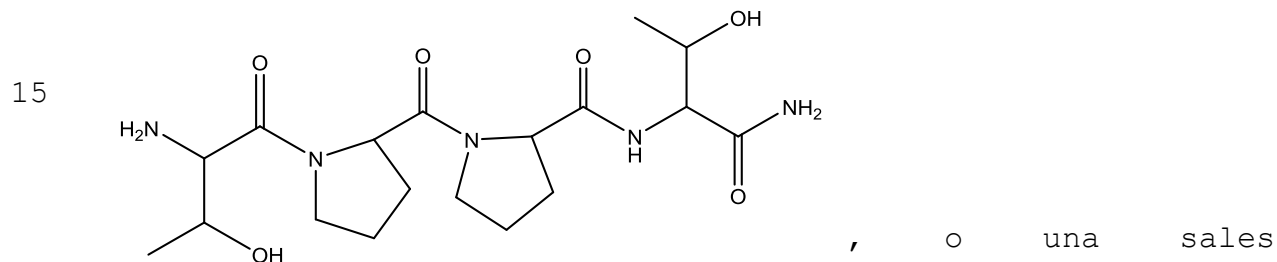
15 coco fraccionado, ésteres oleosos, propilenglicol y alcohol etílico. Los conservantes incluyen, de modo no taxativo, hidroxibenzoato de propilo o metilo y ácido sórbico. Los compuestos contemplados también pueden formularse para administración parenteral, inclusive, de modo no taxativo,

20 mediante inyección o infusión continua. Las formulaciones para inyección pueden encontrarse en la forma de suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación que incluyen, de modo no taxativo, agentes de suspensión,

estabilización y dispersión. La composición también puede proporcionarse en forma de polvo para reconstitución con un vehículo adecuado que incluye, de modo no taxativo, agua estéril sin pirógenos (p. ej., agua para inyección).

5

En algunas modalidades, los compuestos descritos, p. ej., GLYX-13, se pueden proporcionar como parte de una composición acuosa adecuada para inyección intravenosa. En determinadas modalidades, las composiciones pueden incluir: (i) 60 mg/mL a
10 alrededor de 200 mg/mL (p. ej., alrededor de 125 mg/mL a alrededor de 175 mg/mL; p. ej., alrededor de 150 mg/mL o alrededor de 75 mg/mL) de un compuesto farmacéuticamente activo con la fórmula:



farmacéuticamente aceptables de este, (ii) agua (p. ej., agua para inyección) y (iii) un ácido; donde la composición acuosa
20 estable tiene un pH de alrededor de 3,9 a alrededor de 5,5 (p. ej., de alrededor de 4,0 a alrededor de 5,0, de alrededor de 4,2 a alrededor de 5,0, de alrededor de 4,1 a alrededor de 4,7, de alrededor de 4,2 a alrededor de 4,8, alrededor de 4,0, alrededor de 4,5) a 25 °C. En determinadas modalidades,

dichas composiciones se pueden colocar en un receptáculo (p. ej., un frasco o una jeringa previamente rellenos), en el que la cantidad del compuesto se puede extraer como al menos una dosis individual. En determinadas modalidades, la única
5 dosis puede tener un volumen de alrededor de 1 mL a alrededor de 4 mL (por ejemplo, 3 mL).

En determinadas modalidades, la composición acuosa puede incluir alrededor de 200 mg a alrededor de 500 mg (p. ej.,
10 alrededor de 450 mg, alrededor de 375 o alrededor de 225 mg) del compuesto farmacéuticamente activo.

En determinadas modalidades, el ácido se puede seleccionar del grupo que consiste en ácido fumárico, ácido málico, ácido
15 láctico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido acético, ácido cítrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y ácido ascórbico. En determinadas modalidades, el ácido proporciona iones de cloruro en la composición acuosa (por ejemplo, ácido clorhídrico),

20

En determinadas modalidades, luego de administrarle a un paciente una dosis de la composición acuosa líquida que incluye alrededor de 150 mg/mL del compuesto farmacéuticamente activo y tiene un volumen de alrededor de 3

mL, se obtiene una osmolaridad fisiológica de entre alrededor de 800 mOsmol/kg y alrededor de 900 mOsmol/kg en dicho paciente. En otras modalidades, luego de administrarle a un paciente una dosis de la composición acuosa, líquida y estable que incluye alrededor de 75 mg/mL del compuesto farmacéuticamente activo y tiene un volumen de alrededor de 3 mL, se obtiene una osmolaridad fisiológica de entre alrededor de 375 mOsmol/kg y alrededor de 475 mOsmol/kg en dicho paciente.

10

EJEMPLOS

La prueba de reconocimiento de objetos nuevos («NOR», por su sigla en inglés) en ratones se adaptó de (Hashimoto K, Fujita Y, Shimizu E, Iyo M (2005). Phencyclidine-induced cognitive deficits in mice are improved by subsequent subchronic administration of clozapine, but not haloperidol. European journal of pharmacology 519(1-2): 114-117). Remitirse también, p. ej., a Rajagopal, et ál., *Current Pharmaceutical Design* **2014**, 20, 1. La caja de NOR es una caja abierta fabricada con Plexiglás (52 cm de largo, 52 cm de ancho, 31 cm de alto). Las dimensiones de la caja que se utilizó para los ratones fueron idénticas a las utilizadas para ratas. La caja se colocó aproximadamente 30 cm sobre el suelo. Las

paredes de la caja presentan un fondo blanco, a diferencia del fondo negro en los estudios de NOR en ratas. Se descubrió que los ratones C57BL/6 exploraban más en el fondo blanco en comparación con el fondo negro. Tres días antes de la prueba, los ratones se aclimataron al ámbito vacío de NOR durante una hora. La prueba de NOR en ratones es similar a la previamente utilizada para estudiar el NOR en ratas, salvo porque los ensayos de adquisición y retención tuvieron una duración de 10 min, seguidos por un intervalo entre ensayos (ITI, por su sigla en inglés) de 24 horas, durante el cual los ratones retornaron a sus jaulas habituales, mientras que en ratas los ensayos de adquisición y retención tuvieron una duración de tres minutos separados por un ITI de un minuto (Horiguchi M, Meltzer HY (2012). The role of 5-HT_{1A} receptors in phencyclidine (PCP)-induced novel object recognition (NOR) deficit in rats. *Psychopharmacology* 221(2): 205-215). Se compararon tiempos de 3, 5 y 10 minutos para las exploraciones del ensayo de adquisición y retención y se halló que 10 minutos era óptimo para la recopilación de datos confiables. Ambos ensayos se registraron para posterior valoración ciega.

Todos los datos se expresan como media $\pm$ S.E.M. Los datos de la exploración se analizaron mediante un análisis de varianza

de doble vía (ANOVA). Esto detectó el efecto principal del tratamiento con fármacos, el efecto principal de la tarea y la interacción entre el tratamiento con fármaco y la exploración del objeto. Al hallar un efecto considerable, se
5 realizó un análisis adicional mediante una prueba t de Student post hoc para comparar el tiempo transcurrido en la exploración del objeto nuevo y familiar. El criterio de valoración principal fue el índice de discriminación (ID). Los datos de ID (nuevo-familiar/nuevo+familiar) se analizaron
10 utilizando un ANOVA de doble vía, seguido por la prueba de Bonferroni al detectar un efecto significativo mediante el ANOVA.

Los datos en la figura 2 demuestran que el GLYX-13 (1 mg/kg
15 IV) invierte la alteración crónica inducida por quetamina en el reconocimiento de objetos nuevos en ratones. Los datos en la figura 3 demuestran que el GLYX-13 (1 mg/kg IV) invierte la alteración crónica inducida por penicilina en el reconocimiento de objetos nuevos en ratones. La figura 4
20 muestra una atenuación considerable con el tratamiento previo de 3 mpk y 30 mpk de GLYX-13 en la corteza somatosensorial seguido por quetamina. Los datos en la figura 5 demuestran que el GLYX-13 (3 mg/kg IV) previo al tratamiento invierte la alteración aguda inducida por quetamina (10 mg/kg sc) en el

reconocimiento de objetos nuevos en ratones. Los datos en la figura 6 demuestran que GLYX-13 (3 mg/kg iv) inhibe la estereotipia inducida por quetamina (10 mg/kg iv) en ratas.

5 Los expertos en la técnica reconocerán o podrán determinar, usando solamente la experimentación habitual, muchos equivalentes de las modalidades específicas de la invención descrita en la presente. Se pretende que dichos equivalentes queden comprendidos por las reivindicaciones que figuran a
10 continuación.

Todo el contenido de todas las patentes, solicitudes de patentes publicadas, sitios web y otras referencias citadas en la presente se incorpora de forma expresa a la presente en
15 su totalidad mediante esta referencia.

REIVINDICACIONES

1. Un método para invertir o prevenir de forma considerable
5 la alteración cognitiva en un paciente al que se administra
de forma aguda un antagonista del NMDAR, que comprende
administrar una cantidad eficaz de GLYX-13.
2. El método de la reivindicación 1, en el que la
10 administración de una cantidad eficaz de GLYX-13 se produce
antes de la administración aguda del antagonista del NMDAR.
3. El método de la reivindicación 1, en el que la
administración de una cantidad eficaz de GLYX-13 se produce
15 después de la administración aguda del antagonista del NMDAR.
4. El método de la reivindicación 1, en el que la
administración de una cantidad eficaz de GLYX-13 se produce
de forma sustancialmente simultánea a la administración aguda
20 del antagonista del NMDAR.
5. Un método para tratar un trastorno de alteración
cognitiva en un paciente que lo necesita, que comprende
administrar GLYX-13 y un antagonista del NMDAR.

6. El método de la reivindicación 5, en el que el trastorno de alteración cognitiva se debe a uno o más de: déficit de capacidad cognitiva, déficit congénito, uno o más factores ambientales o inducción por fármacos.

5

7. El método de la reivindicación 5, en el que el trastorno de alteración cognitiva es un trastorno de aprendizaje y/o dislexia.

10 8. Un método para tratar un trastorno neurológico u otro que comprende administrar GLYX-13 y un antagonista del NMDAR.

9. El método de la reivindicación 8, en el que el trastorno se selecciona del grupo que consiste en: apoplejía, trastorno
15 sicótico, dolor (dolor neuropático), depresión (depresión de entidad), enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer.

10. Un método para tratar una enfermedad del sistema nervioso central en un paciente que lo necesita, que
20 comprende administrar GLYX-13 y un antagonista del NMDAR.

11. El método de la reivindicación 10, en el que la enfermedad del sistema nervioso central se selecciona del grupo que consiste en: enfermedad neurodegenerativa,

apoplejía, lesión cerebral traumática y lesión de médula espinal.

12. Un método para tratar esquizofrenia en un paciente que
5 lo necesita, que comprende administrar GLYX-13 y un
antagonista del NMDAR.

13. Un método para tratar depresión en un paciente que lo
necesita, que comprende administrar GLYX-13 y un antagonista
10 del NMDAR.

14. El método de la reivindicación 13, en el que la
depresión es depresión refractaria.

15 15. El método de cualquiera de las reivindicaciones 5-14, en
el que el GLYX-13 y el antagonista del NMDAR se administran
de forma sustancialmente simultánea.

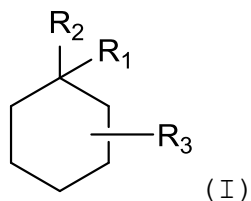
16. El método de cualquiera de las reivindicaciones 5-14, en
20 el que el GLYX-13 y el antagonista del NMDAR se administran
en secuencia.

17. El método de la reivindicación 16, en el que el GLYX-13
se administra antes que el antagonista del NMDAR.

18. El método de la reivindicación 16, en el que el GLYX-13 se administra después que el antagonista del NMDAR.

5 19. Una composición farmacéuticamente aceptable que comprende GLYX-13 y un antagonista del NMDAR.

20. Un método de cualquiera de las reivindicaciones 1-18 o la composición farmacéutica de la reivindicación 19, en los
10 que el antagonista del NMDAR tiene la fórmula (I):



15 en la que:

R₁ es fenilo, tienilo o benzotienilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, -OH; NR^aR^b, donde cada uno de R^a y R^b se selecciona independientemente de H y alquilo C₁-C₃, alquilo C₁-C₃ y alcoxi C₁-C₃,

20

R₂ es -NR^cR^d, donde cada uno de R^c y R^d se selecciona independientemente de H y alquilo C₁-C₆, que se sustituye opcionalmente con -OH o alcoxi C₁-C₃ o R^c y R^d junto con el

átomo de nitrógeno al que se une forma un anillo de 5-7 miembros que se sustituye opcionalmente con entre 1 y 2 alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituidos y

R₃ es H, oxo o alquilo C₁-C₃

5 o una sal o un profármaco farmacéuticamente aceptables de estos.

21. El método de la reivindicación 20, en el que **R₁** es fenilo que se sustituye opcionalmente con entre 1 y 3
10 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, -OH; NR^aR^b, donde cada uno de R^a y R^b se selecciona independientemente de H y alquilo C₁-C₃, alquilo C₁-C₃ y alcoxi C₁-C₃.

15 22. El método de la reivindicación 21, en el que **R₁** es fenilo, 3-hidroxifenilo, 3-metoxifenilo, 3-aminofenilo, 3-metilfenilo, 4-fluorofenilo, 4-hidroxifenilo, 3-metoxifenilo o 2-clorofenilo.

20 23. El método de la reivindicación 20, en el que **R₂** es -NH(alquilo C₁-C₃) o piperidinilo.

24. El método de la reivindicación 20, en el que **R₃** es H u oxo.

25. El método de la reivindicación 20, en el que **R₁** es fenilo, **R₂** es piperidinilo y **R₃** es H.

5 26. El método de la reivindicación 20, en el que **R₁** es 2-clorofenilo, **R₂** es -NH(CH₃) y **R₃** es oxo.

27. Un método de cualquiera de las reivindicaciones 1-18 o la composición farmacéutica de la reivindicaciones 19, en el
10 que el antagonista del NMDAR se selecciona del grupo que consiste en quetamina, memantina, lanicemina (AZD6765), CERC-301, dextrometorfano, dextroorfano, fenciclidina, dizocilpina (MK-801), amantadina, ifenprodil, AV-101, AZD 6423 y riluzol o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de estos.

15

28. El método de la reivindicación 27, en el que el antagonista del NMDAR es quetamina.

29. El método de la reivindicación 28, en el que el
20 antagonista del NMDAR es (*S*)-quetamina.

30. El método de la reivindicación 27, en el que el antagonista del NMDAR es fenciclidina.

31. El método de la reivindicación 27, en el que el antagonista del NMDAR es memantina o amantadina.

32. El método de la reivindicación 27, en el que el antagonista del NMDAR es dizocilpina (MK-801).

33. El método de la reivindicación 27, en el que el antagonista del NMDAR es dextrometorfán o dextrorfán.

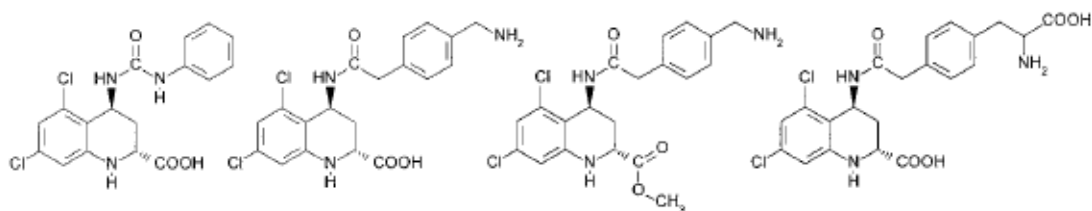
34. El método de la reivindicación 27, en el que el antagonista del NMDAR es lanicemina (AZD6765), CERC-301, AV-101, AZD 6423 o ifenprodil.

35. Un método de cualquiera de las reivindicaciones 1-18 o la composición farmacéutica de la reivindicaciones 19, en los que antagonista del NMDAR se selecciona del grupo que consiste en óxido nitroso, atomoxetina, dextralorfán, difenidina, eticiclidina, gaciclidina, ibogaína, metoxetamina, nitromemantina, roliciclidina, tenociclidina, metoxidina, tiletamina, neramexano, eliprodil, etoxadrol, dexoxadrol, metadona, WMS-2539, NEFA, remacemida, delucemina, 8A-PDHQ, aptiganel (Cerestat, CNS-1102), HU-211, remacemida, rincofilina, TK-40, Traxoprodil (CP-101,606), ácido 1-aminociclopropanocarboxílico (ACPC), ácido quinurénico o un

derivado de este, 2-carboxitetrahydroquinolina o un derivado de esta, 2-carboxiindol o un derivado de este, 4-hidroxi-2-quinolina o un derivado de esta, 4-hidroxiquinolina o un derivado de esta, quinoxalina-2,3-diona o un derivado de esta, antagonistas tricíclicos, lacosamida, L-fenilalanina, midafotel y aptiganel o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de estos.

36. El método de la reivindicación 35, en el que el antagonista del NMDAR es una 2-carboxi tetrahydroquinolina o un derivado de esta.

37. El método de la reivindicación 36, en el que el antagonista del NMDAR se selecciona del grupo que consiste en:



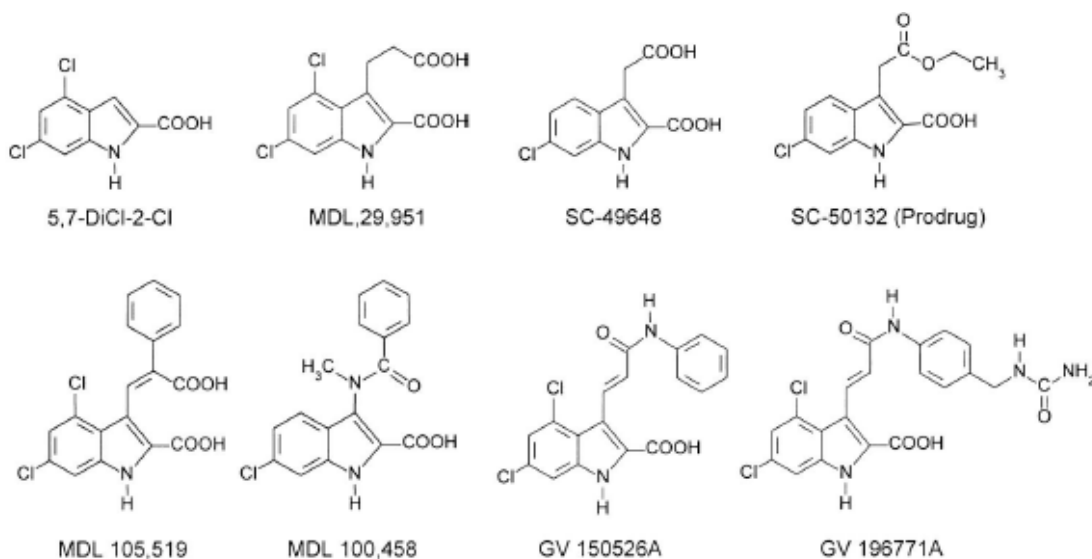
o un profármaco o una sal farmacéuticamente aceptables de estos.

38. El método de la reivindicación 35, en el que el antagonista del NMDAR es un 2-carboxiindol o un derivado de

este.

39. El método de la reivindicación 38, en el que el antagonista del NMDAR se selecciona del grupo que consiste

5 en:

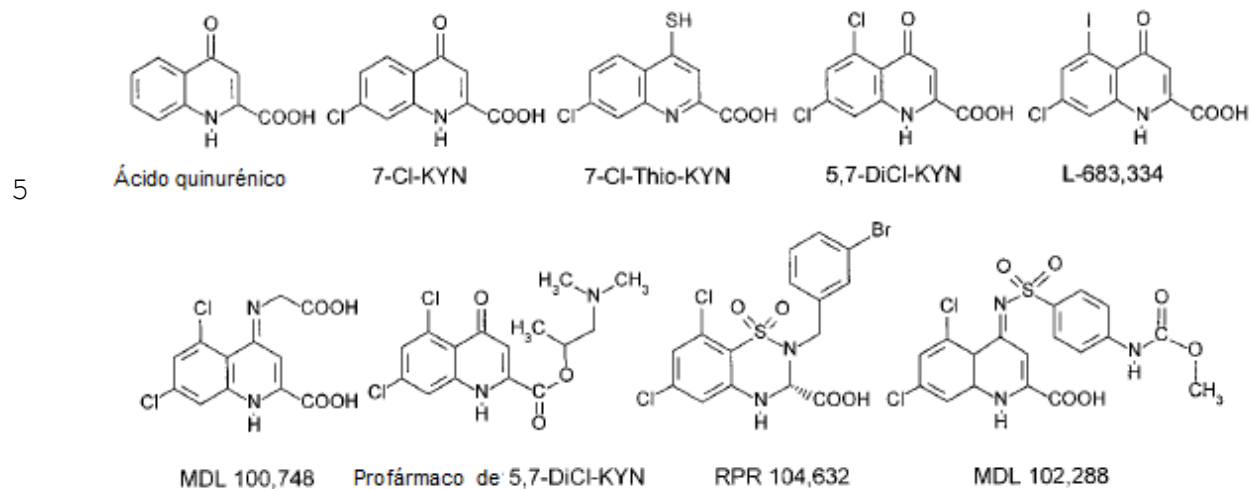


o un profármaco o una sal farmacéuticamente aceptables de estos.

40. El método de la reivindicación 35, en el que el antagonista del NMDAR es un ácido quinurénico o un derivado de este.

41. El método de la reivindicación 40, en el que el antagonista del NMDAR se selecciona del grupo que consiste

en:

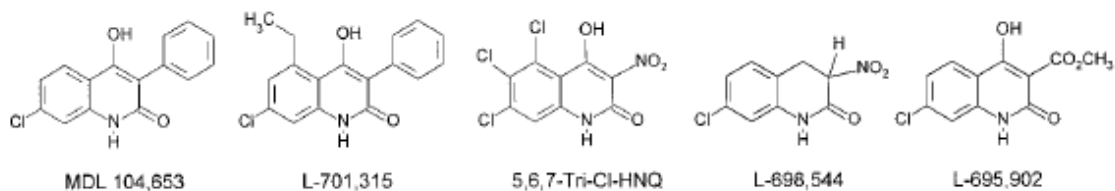


10

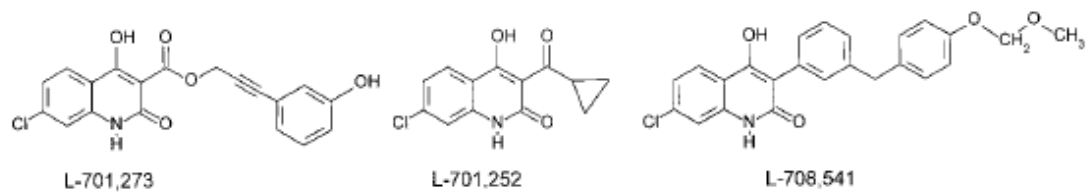
o un profármaco o una sal farmacéuticamente aceptables de estos.

42. El método de la reivindicación 35, en el que el
15 antagonista del NMDAR es una 4-hidroxiquinolina o un derivado de esta.

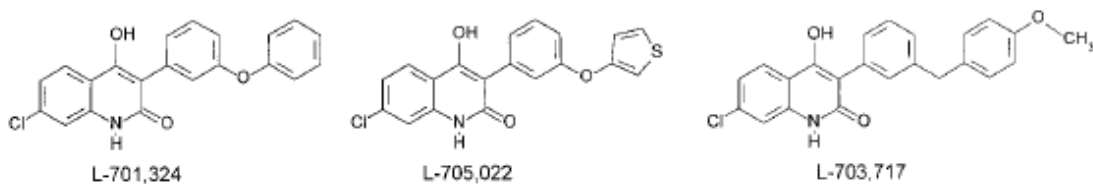
43. El método de la reivindicación 42, en el que el
antagonista del NMDAR se selecciona del grupo que consiste
20 en:



5



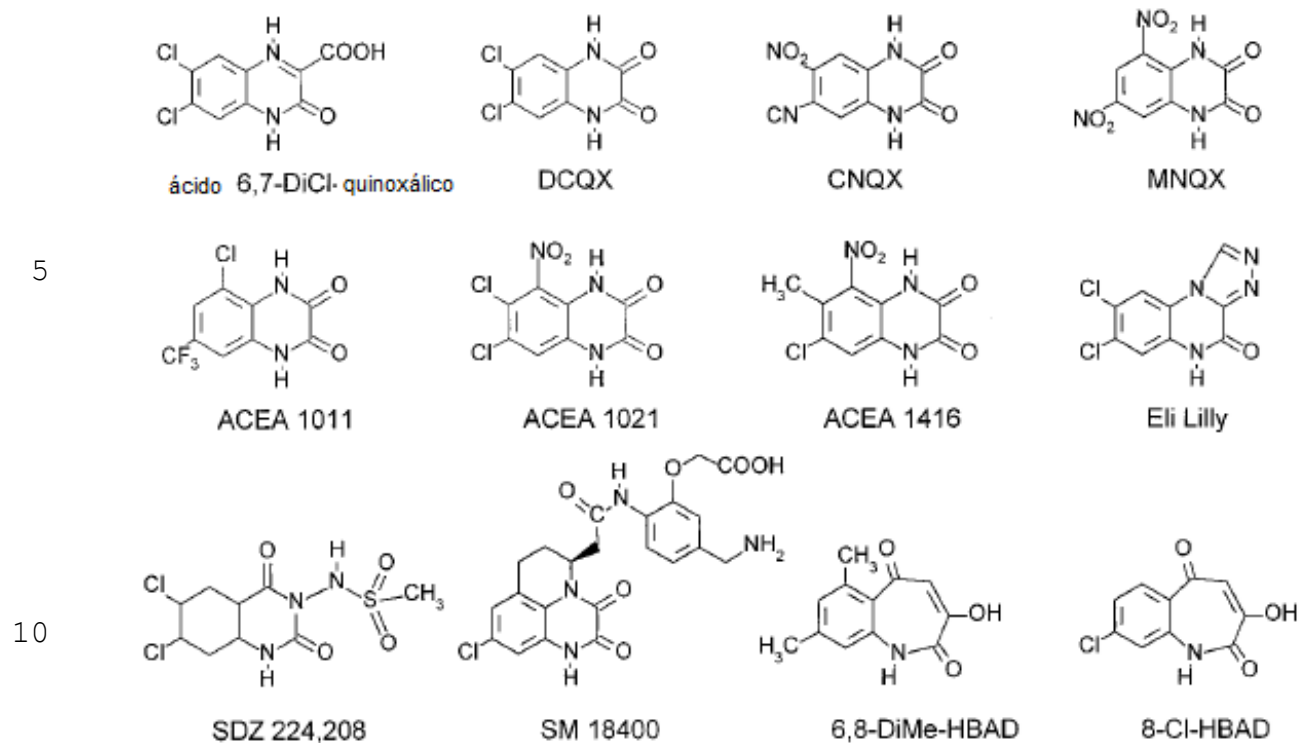
10



o un profármaco o una sal farmacéuticamente aceptables de estos.

44. El método de la reivindicación 35, en el que el
15 antagonista del NMDAR es una quinoxalina-2,3-diona o un derivado de esta.

45. El método de la reivindicación 44, en el que el
antagonista del NMDAR se selecciona del grupo que consiste
20 en:



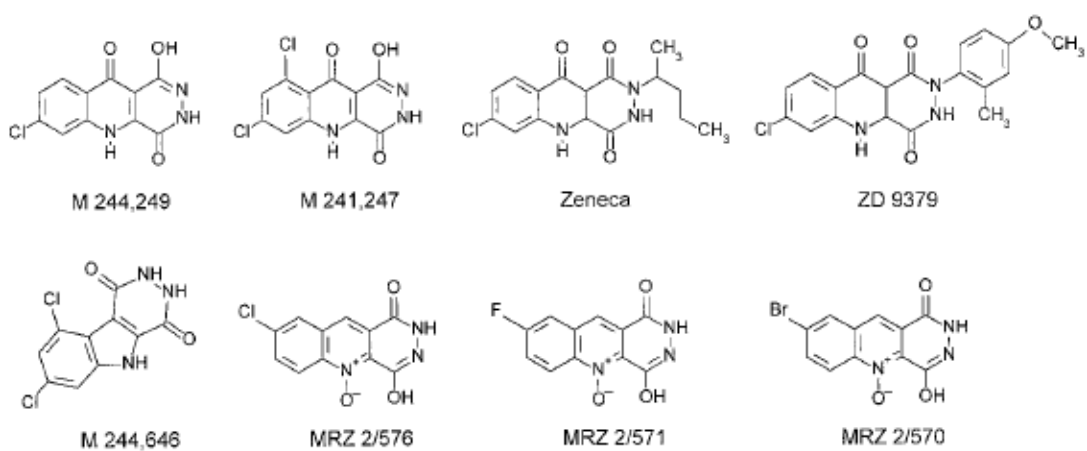
o un profármaco o una sal farmacéuticamente aceptables de estos.

15

46. El método de la reivindicación 35, en el que el antagonista del NMDAR es un antagonista tricíclico.

47. El método de la reivindicación 46, en el que el antagonista del NMDAR se selecciona del grupo que consiste en:

20



o un profármaco o una sal farmacéuticamente aceptables de
estos.

RESUMEN

La descripción presenta combinaciones de compuestos moduladores del NMDAR. La descripción presenta combinaciones que incluyen uno o más antagonistas del NMDAR y GLYX-13 (cada uno de los cuales se indica en oportunidades en la presente como un «componente»). Los efectos beneficiosos de la combinación se basan, en parte, en el hallazgo de que la administración de GLYX-13 (p. ej., como una única dosis) puede invertir y/o prevenir la alteración cognitiva inducida por el antagonista del NMDAR (p. ej., alteración inducida por antagonista del NMDAR en el reconocimiento de objetos nuevos, p. ej., inducida a través de una dosificación repetida del antagonista del NMDAR).