



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 358 288**

51 Int. Cl.:

A61K 31/192 (2006.01) **A61K 31/4045** (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01) **A61K 31/428** (2006.01)
A61K 31/429 (2006.01) **A61K 31/433** (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) **A61K 31/454** (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01) **A61K 31/496** (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) **A61K 31/5377** (2006.01)
A61K 31/63 (2006.01) **A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07384032 .4**

96 Fecha de presentación : **01.08.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2020230**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **04.02.2009**

54

Título: **Combinación de al menos dos ligandos de 5HT6.**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
09.05.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
09.05.2011

73

Titular/es: **LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.**
Avda. Mare de Déu de Montserrat, 221
08041 Barcelona, ES

72

Inventor/es: **Codony Soler, Xavier;**
Vela Hernández, José Miguel y
Buschmann, Helmut H.

74

Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 358 288 T3

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

DESCRIPCIÓN

Combinación de al menos dos ligandos de 5HT₆

La presente invención se refiere a una combinación de al menos dos ligandos de 5HT₆ de los cuales uno es un agonista parcial o total mientras que el otro es un antagonista total o un agonista inverso, a un medicamento que comprende esta combinación, al uso de la combinación en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos cerebrales cognitivos o degenerativos, trastornos de la memoria, o ADHD (Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad), o para la potenciación de la memoria, y a métodos de tratamiento que usan la combinación de sus miembros respectivos en un patrón de dosificación.

Los trastornos cerebrales cognitivos y/o degenerativos se caracterizan clínicamente por una pérdida progresiva de la memoria, cognición, razonamiento, juicio y estabilidad emocional que conduce gradualmente a un deterioro mental profundo y en última instancia a la muerte. En un ejemplo de tales trastornos, la enfermedad de Alzheimer es una causa común de insuficiencia mental progresiva (demencia) en seres humanos ancianos y se cree que representa la cuarta causa médica más común de muerte en los Estados Unidos. En particular, la enfermedad de Alzheimer está asociada con la degeneración de las neuronas colinérgicas en el prosencéfalo basal que desempeñan un papel fundamental en las funciones cognitivas, incluyendo la memoria. Se han observado trastornos cerebrales cognitivos y/o degenerativos en razas y grupos étnicos variados en todo el mundo y representan un problema de salud pública principal. Se estima que estas enfermedades afectan actualmente aproximadamente a de dos a tres millones de individuos solamente en los Estados Unidos, y la aparición aumentará en todo el mundo a medida que aumente la esperanza de vida de los seres humanos. Por otra parte, los defectos o el fallo en el uso de la memoria hasta sus capacidades totales es un problema común y por tanto necesita también a menudo atención farmacéutica.

En particular, era un objeto de la presente invención proporcionar un medicamento adecuado para la profilaxis y/o el tratamiento de los trastornos cognitivos o para la potenciación de la memoria.

Dicho objeto se ha logrado proporcionando una combinación de principios activos que comprende al menos un compuesto (A)

que se selecciona de compuestos que se unen al receptor 5HT₆ y que actúan como un agonista total o un agonista parcial, siendo dicho compuesto N-[3-(2-dimetilamino-etil)-1H-indol-5-il]-6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonamida;

y al menos un compuesto (B)

que se selecciona de compuestos que se unen al receptor 5HT₆ y que actúan como un antagonista o un agonista inverso, siendo dicho compuesto SB-271046.

Se ha demostrado ahora de manera sorprendente que una combinación de principios activos que comprende un ligando de 5HT₆ que es un agonista total o parcial, siendo N-[3-(2-dimetilamino-etil)-1H-indol-5-il]-6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonamida, y un ligando de 5HT₆ que es un antagonista total o un agonista inverso, siendo SB-271046 podía actuar de manera positiva sobre las actividades del SNC en un mamífero actuando en modelos de trastornos cognitivos, especialmente potenciando la memoria de un mamífero.

La superfamilia de los receptores de serotonina (5-HT) incluye 7 clases (5-HT₁ - 5-HT₇) que engloban 14 subclases humanas [D. Hoyer, y col., *Neuropharmacology*, 1997, 36, 419]. El receptor 5-HT₆ es un receptor de serotonina identificado mediante clonación molecular tanto en ratas [F. J. Monsma, y col., *Mol. Pharmacol.*, 1993, 43, 320; M. Ruat, y col., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1993, 193, 268] como en seres humanos [R. Kohen, y col., *J. Neurochem.*, 1996, 66, 47]. Los compuestos con afinidad por el receptor 5-HT₆ son útiles para el tratamiento de diversos trastornos del sistema nervioso central y del tracto gastrointestinal, tales como el síndrome del intestino irritable. Los compuestos con afinidad por el receptor 5-HT₆ también son útiles en el tratamiento de la ansiedad, la depresión y los trastornos de la memoria y cognitivos [M. Yoshioka, y col., *Ann. NY Acad. Sci.*, 1998, 861, 244; A. Bourson, y col., *Br. J. Pharmacol.*, 1998, 125, 1562; D. C. Rogers, y col., *Br. J. Pharmacol. Suppl.*, 1999, 127, 22P; A. Bourson, y col., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1995, 274, 173; A. J. Sleight, y col., *Behav. Brain Res.*, 1996, 73, 245; T. A. Branchek, y col., *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 2000, 40, 319; C. Routledge, y col., *Br. J. Pharmacol.*, 2000, 130, 1606]. Se ha demostrado que los fármacos antipsicóticos típicos y atípicos para el tratamiento de la esquizofrenia tienen una alta afinidad por los receptores 5-HT₆ [B. L. Roth, y col., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1994, 268, 1403; C. E. Glatt, y col., *Mol. Med.*, 1995, 1, 398; F. J. Mosma, y col., *Mol. Pharmacol.*, 1993, 43, 320; T. Shinkai, y col., *Am. J. Med. Genet.*, 1999, 88, 120]. Los compuestos con afinidad por el receptor 5-HT₆ son útiles para tratar la hiperkinesia en niños (ADHD, trastorno de hiperactividad y déficit de atención) [W. D. Hirst, y col., *Br. J. Pharmacol.*, 2000, 130, 1597; C. Gérard, y col., *Brain Research*, 1997, 746, 207; M. R. Pranzatelli, *Drugs of Today*, 1997, 33, 379]. Además, se ha demostrado que el receptor 5-HT₆ también desempeña un papel en la ingestión de alimentos [*Neuropharmacology*, 41, 2001, 210-219].

“El/los compuesto(s) que se une(n) al receptor 5HT₆” (utilizándose también “ligando de 5HT₆” en esta descripción y siendo lo mismo que “compuesto(s) que se une(n) al receptor 5HT₆”), tal como se usa(n) en esta solicitud se define(n) como que tiene(n) sobre el receptor 5HT₆ un valor de K_i ≤ 5000 nM. Más preferiblemente, “el/los compuestos que se unen al receptor 5HT₆” tienen sobre el receptor 5HT₆ un valor de K_i de ≤ 1000 nM, más

preferiblemente ≤ 500 nM. Más preferiblemente, el valor de K_i es ≤ 250 . Más preferiblemente, el valor de K_i es ≤ 100 nM. Más preferiblemente, el valor de K_i es ≤ 100 nM. Lo más preferiblemente, el valor de K_i es ≤ 50 nM. Una definición que también se ajusta es definir los compuestos por medio de sus valores de IC_{50} y por tanto “el/los compuestos que se une(n) al receptor 5HT6” tal como se usa(n) en esta solicitud también se entiende que significan compuestos que tienen sobre el receptor 5HT6 un valor de $IC_{50} \leq 5000$ nM. Más preferiblemente, “el/los compuesto(s) que se une(n) al receptor 5HT6” tienen sobre el receptor 5HT6 un valor de IC_{50} de ≤ 1000 nM, más preferiblemente de ≤ 500 nM. Más preferiblemente, el valor de IC_{50} es ≤ 250 . Más preferiblemente, el valor de IC_{50} es ≤ 100 nM. Lo más preferiblemente, el valor de CI_{50} es ≤ 50 nM. Los compuestos que se unen al receptor 5HT6 pueden ser agonistas parciales, antagonistas, agonistas totales o agonistas inversos. Los sistemas de prueba farmacológicos para determinar todas estas funcionalidades son bien conocidos en la técnica.

La combinación de principios activos según esta invención comprende preferiblemente el 1-99% en peso del componente (A) N-[3-(2-dimetilamino-etil)-1H-indol-5-il]-6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonamida y el 99-1% en peso del componente (B) SB-271046, más preferiblemente el 10-80% en peso del componente (A) N-[3-(2-dimetilamino-etil)-1H-indol-5-il]-6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonamida y el 80-20% en peso del componente (B) SB-271046, refiriéndose estos porcentajes al peso total de ambos componentes (A) y (B).

Los ensayos que pueden usarse para determinar la afinidad y selectividad de un agonista del receptor 5-HT7 y/u otras afinidades con respecto a receptores 5-HT son bien conocidos en la técnica y especialmente los que miden las afinidades con respecto a estos receptores se ofrecen por compañías de servicio. Es posible clasificar un compuesto con afinidad por el receptor 5-HT como agonista total o parcial (también como agonista inverso o antagonista) según la referencia de S. M. Stahl, *Essential Psychopharmacology, Neuroscientific basis and practical applications*, Ed. Cambridge, 1996, capítulo 3. La parte respectiva de la bibliografía se incorpora por la presente como referencia y forma parte de la descripción.

Tal como se define en el presente documento, se prefiere si la funcionalidad de los compuestos (A) N-[3-(2-dimetilamino-etil)-1H-indol-5-il]-6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonamida o (B) SB-271046 que se unen ambos al receptor 5HT6, el ligando de 5HT6, se determina con respecto al mismo grupo biológico de mamíferos. Por tanto, para seleccionar y definir un compuesto (A) N-[3-(2-dimetilamino-etil)-1H-indol-5-il]-6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonamida como un ligando de 5HT6 y que actúa como un agonista total o parcial, y para seleccionar y definir un compuesto (B) SB-271046 como un ligando de 5HT6 y que actúa como un antagonista o agonista inverso, deben emplearse los mismos sistemas de prueba, especialmente con respecto a las especies que están usándose. Así, para determinar y definir la afinidad y funcionalidad de al menos un compuesto (A) N-[3-(2-dimetilamino-etil)-1H-indol-5-il]-6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonamida y al menos un compuesto (B) SB-271046 que van a usarse en la misma combinación de principios activos según la invención, los animales u órganos (si no son de seres humanos), células, sistemas de células, ácidos nucleicos, receptores, proteínas o péptidos usados para determinar la afinidad y funcionalidad deben proceder de la misma especie, por ejemplo rata, ratón o seres humanos.

Las realizaciones especialmente preferidas de la invención engloban el uso de un compuesto con una unión muy específica al receptor 5HT6, siendo en su perfil de unión más específico en su afinidad (mostrando por tanto una K_i inferior) con respecto al receptor 5HT6 que en su afinidad con respecto a otros receptores 5HT, siendo dichos compuestos N-[3-(2-dimetilamino-etil)-1H-indol-5-il]-6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonamida y SB-271046.

Por tanto, en una realización preferida de la invención, los compuestos (A) N-[3-(2-dimetilamino-etil)-1H-indol-5-il]-6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonamida y/o (B) SB-271046, preferiblemente ambos, se unen al receptor 5HT6 con una afinidad superior (expresada como un valor de K_i inferior) al receptor 5HT6 que al receptor 5-HT1A o el receptor 5HT7; uniéndose especialmente con una afinidad al menos 10 veces superior, preferiblemente con una afinidad al menos 30 veces superior, más preferiblemente con una afinidad al menos 50 veces superior, lo más preferiblemente con una afinidad al menos 100 veces superior.

A modo de ejemplo del párrafo anterior, un compuesto X (específico para el receptor 5HT6), se supone que tiene una afinidad (expresada como un valor de K_i) de 1 nM y una afinidad para el receptor 5HT1A de un valor de K_i de 42 nM y por tanto tiene una afinidad para el receptor 5HT6 42 veces superior (con respecto al receptor 5HT1A).

En otra realización preferida de la invención, los compuestos (A) N-[3-(2-dimetilamino-etil)-1H-indol-5-il]-6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonamida y/o (B) SB-271046, preferiblemente ambos, se unen al receptor 5HT6 con un valor de K_i de ≤ 5000 nM, preferiblemente de ≤ 1000 nM, más preferiblemente de ≤ 500 nM. Preferiblemente, el valor de K_i es ≤ 250 nM o ≤ 100 nM, o lo más preferiblemente es ≤ 50 nM.

En otra realización preferida de la invención, los compuestos (A) N-[3-(2-dimetilamino-etil)-1H-indol-5-il]-6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonamida y/o (B) SB-271046, preferiblemente ambos, se unen al receptor 5HT6 con una afinidad superior al receptor 5HT6 que al receptor 5-HT1A o 5HT7; uniéndose especialmente con una afinidad al menos 10 veces superior, preferiblemente con una afinidad al menos 30 veces superior, más preferiblemente con una afinidad al menos 50 veces superior, lo más preferiblemente con una afinidad al menos 100 veces superior;

y

los compuestos (A) N-[3-(2-dimetilamino-etil)-1H-indol-5-il]-6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonamida y (B) SB-271046, preferiblemente ambos, se unen al receptor 5HT6 con un valor de K_i de ≤ 5000 nM, preferiblemente de ≤ 1000 nM, más preferiblemente de ≤ 500 nM. Preferiblemente, el valor de K_i es ≤ 250 nM o ≤ 100 nM, o lo más preferiblemente es ≤ 50 nM.

5 Un “agonista” se define como un compuesto que se une a un receptor y que tiene un efecto intrínseco, y por tanto, aumenta la actividad basal de un receptor cuando se pone en contacto con el receptor. Los agonistas totales muestran el efecto máximo sobre el receptor 5-HT6, mientras que un agonista parcial da menos de la respuesta (por ejemplo el 80%) del agonista total como un máximo.

10 Un “antagonista” se define como un compuesto que compite con un agonista o agonista inverso por unirse a un receptor, bloqueando de ese modo la acción de un agonista o agonista inverso sobre el receptor. Sin embargo, un antagonista (también conocido como antagonista “neutro”) no tiene efecto sobre la actividad constitutiva del receptor.

15 Un “agonista inverso” se define como un compuesto que produce un efecto opuesto al del agonista ocupando el mismo receptor y, por tanto, disminuye la actividad basal de un receptor (es decir, señalización mediada por el receptor). Tales compuestos se conocen también como antagonistas negativos. Un agonista inverso es un ligando para un receptor que produce que el receptor adopte un estado inactivo en comparación con un estado basal que se da en ausencia de cualquier ligando. Por tanto, mientras que un antagonista (o antagonista neutro) puede inhibir la actividad de un agonista, un agonista inverso es un ligando que puede alterar la conformación del receptor en ausencia de un agonista. Un agonista inverso es un ligando que puede alterar la conformación del receptor en ausencia de agonista. SB-271046 (5-cloro-N-(4-metoxi-3-piperazin-1-il)fenil)-3-metil-2-benzotiofeno sulfonamida se describe en Bromidge y col., J.Med.Chem 48, 353-356 (1999). De este modo, un aspecto adicional de la invención es un medicamento que comprende una combinación de sustancias activas de acuerdo con la invención y opcionalmente al menos un adyuvante farmacéutico.

25 En una realización preferida el medicamento que comprende una combinación de sustancias activas comprende por lo menos un compuesto (A), donde por lo menos un compuesto (A) es N-[3-(2-dimetilamino-etil)-1H-indol-5-il]-6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonamida y por lo menos un compuesto (B) donde por lo menos un compuesto (B) es SB271046, y donde el medicamento también comprende por lo menos un adyuvante farmacéutico.

Otro aspecto adicional de la invención es por tanto también una formulación farmacéutica que comprende una combinación de principios activos según la invención y opcionalmente al menos un adyuvante farmacéutico. Esta formulación farmacéutica también puede formularse como medicamento.

30 En una realización preferida del medicamento según la invención, el medicamento es para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso periférico o trastornos del sistema nervioso central, especialmente trastornos del sistema nervioso central.

35 En otra realización preferida del medicamento según la invención, el medicamento es para el tratamiento de trastornos cognitivos, trastornos de la memoria, procesos de demencia senil, tales como enfermedad de Alzheimer, de Parkinson y/o de Huntington, trastornos de déficit de atención, tal como hipercinesia infantil (ADHD, trastorno por déficit de atención con hiperactividad), epilepsia, ansiedad, pánico, depresión, psicosis, dolor, esquizofrenia; o para la mejora/potenciación de la cognición.

40 En una realización preferida del medicamento según la invención, el medicamento es para el tratamiento de trastornos cognitivos, trastornos degenerativos, trastornos de la memoria, ADHD (trastorno por déficit de atención con hiperactividad), enfermedad de Alzheimer, proceso de demencia senil, dificultades para el aprendizaje producidas por trastornos degenerativos, dificultades para el aprendizaje producidas por trastornos no degenerativos, disfunción cognitiva o de la memoria tal como deterioro cognitivo suave, decadencia cognitiva relacionada con la edad, senilidad cerebral, demencia vascular, demencia asociada con SIDA, amnesia inducida por choque eléctrico, deterioro de la memoria asociado con depresión o ansiedad, defectos cognitivos en la enfermedad de Parkinson, síndrome de Down, accidente cerebrovascular, lesión cerebral traumática, enfermedad de Huntington y trastorno de déficit de atención, hipercinesia infantil (ADHD, trastorno por déficit de atención con hiperactividad), especialmente ADHD, o para la mejora/potenciación de la cognición.

50 Por tanto, un aspecto adicional de la invención es el uso de una combinación de sustancias activas según la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso periférico o trastornos del sistema nervioso central, especialmente trastornos del sistema nervioso central.

“Tratamiento”, tal como se usa en esta solicitud, se define como el tratamiento de una enfermedad o de un síntoma médicamente relevante, pero también incluye la prevención del síntoma o la actividad preventiva/profiláctica de la enfermedad durante o antes del desarrollo del síntoma o enfermedad.

55 En una realización preferida del uso según la invención, el medicamento fabricado es para el tratamiento de trastornos cognitivos, trastornos de la memoria, procesos de demencia senil, tales como enfermedad de Alzheimer, de Parkinson y/o de Huntington, trastornos de déficit de atención, tal como hipercinesia infantil (ADHD, trastorno por

déficit de atención con hiperactividad), epilepsia, ansiedad, pánico, depresión, psicosis, dolor, esquizofrenia; o para la mejora/potenciación de la cognición.

5 En otra realización preferida del uso según la invención, el medicamento fabricado es para el tratamiento de trastornos cognitivos, trastornos degenerativos, trastornos de la memoria, ADHD (trastorno por déficit de atención con hiperactividad), enfermedad de Alzheimer, proceso de demencia senil, dificultades para el aprendizaje producidas por trastornos degenerativos, discapacidades para el aprendizaje producidas por trastornos no degenerativos, disfunción cognitiva o de la memoria tal como deterioro cognitivo suave, decadencia cognitiva relacionada con la edad, senilidad cerebral, demencia vascular, demencia asociada con SIDA, amnesia inducida por choque eléctrico, deterioro de la memoria asociado con depresión o ansiedad, defectos cognitivos en la enfermedad de Parkinson, síndrome de Down, accidente cerebrovascular, lesión cerebral traumática, enfermedad de Huntington y trastorno de déficit de atención, hipercinesia infantil (ADHD, trastorno de por déficit de atención con hiperactividad); especialmente ADHD, o para la mejora/potenciación de la cognición.

15 El medicamento puede estar en cualquier forma adecuada para la administración a seres humanos y/o animales, preferiblemente mamíferos, y puede producirse mediante procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la técnica. La composición del medicamento puede variar dependiendo de la vía de administración.

20 El medicamento de la presente invención puede administrarse por ejemplo por vía parenteral en combinación con vehículos líquidos inyectables convencionales, tales como agua o alcoholes adecuados. Pueden incluirse en tales composiciones inyectables adyuvantes farmacéuticos convencionales para inyección, tales como agentes estabilizantes, agentes solubilizantes y tampones. Estos medicamentos pueden inyectarse preferiblemente por vía intramuscular, por vía intraperitoneal o por vía intravenosa.

25 Los medicamentos según la presente invención también pueden formularse en composiciones administrables por vía oral que contienen uno o más adyuvantes farmacéuticos fisiológicamente compatibles como vehículos o excipientes, en forma sólida o líquida. Estas composiciones pueden contener componentes convencionales tales como agentes ligantes, cargas, lubricantes y agentes humectantes aceptables. Las composiciones pueden tomar cualquier forma conveniente, tal como comprimidos, grageas, cápsulas, pastillas para chupar, disoluciones acuosas u oleaginosas, suspensiones, emulsiones o formas en polvo seco adecuadas para su reconstitución con agua u otro medio líquido adecuado antes de su uso, para liberación inmediata o controlada.

30 Las formas orales líquidas para la administración también pueden contener otros adyuvantes farmacéuticos determinados, como aditivos tales como agentes edulcorantes, saborizantes, conservantes y emulsionantes. También pueden formularse composiciones líquidas no acuosas para administración oral, que contienen por ejemplo aceites comestibles. Tales composiciones líquidas pueden encapsularse de manera conveniente en por ejemplo cápsulas de gelatina en dosis unitarias.

35 Las composiciones (o medicamentos) de la presente invención también pueden administrarse por vía tópica o mediante un supositorio.

Las composiciones (o medicamentos) mencionadas anteriormente incluyen preferiblemente del 1 al 60% en peso de la combinación de principios activos según la invención, y del 40 al 99% en peso del/de los vehículo(s) farmacéutico(s) apropiado(s).

40 La dosis diaria aplicada a un paciente/mamífero de la combinación de principios activos según la invención y también de cada uno de sus compuestos respectivos (A) N-[3-(2-dimetilamino-etil)-1H-indol-5-il]-6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonamida o (B) SB-271046 que son ligandos de 5HT6 puede variar dependiendo de factores que se basan en la especie respectiva u otros factores, tales como la edad, el peso o el grado de enfermedad, etc. La dosis diaria para mamíferos incluyendo seres humanos de la combinación de principios activos según la invención y también de cada uno de sus compuestos respectivos (A) N-[3-(2-dimetilamino-etil)-1H-indol-5-il]-6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonamida o (B) SB-271046 oscila normalmente desde 1 miligramo hasta 2000 miligramos, preferiblemente de 1 a 1500 mg, más preferiblemente de 1 a 1000 mg de sustancia que va a administrarse durante una o varias tomas.

50 Como un aspecto adicional, la invención también proporciona un método de tratamiento de trastornos cognitivos, trastornos de la memoria o trastornos cerebrales degenerativos aplicando a un mamífero o paciente que lo necesita una cantidad adecuada de un ligando de 5HT6 que actúa como un agonista total o parcial siendo N-[3-(2-dimetilamino-etil)-1H-indol-5-il]-6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonamida y de un ligando de 5HT6 que actúa como un antagonista total o un agonista inverso siendo SB-271046 en la forma de combinación de sustancias activas de acuerdo con la invención. O en una realización futura en la que se aplica un ligando de 5HT6 que actúa como un agonista total o parcial siendo N-[3-(2-dimetilamino-etil)-1H-indol-5-il]-6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonamida al mismo tiempo que el ligando de 5HT6 que actúa como un antagonista total o un agonista inverso siendo SB-271046 se aplica, aunque que esto puede lograrse mediante la misma vía farmacéutica o incluso el mismo medicamento (como una combinación de los principios activos según la invención).

55 Las siguientes figuras y ejemplos se proporcionan para ilustrar la invención reivindicada.

Figuras:

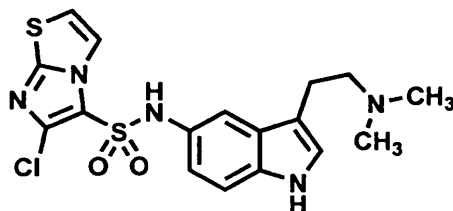
Figura 1: Efecto de la coadministración del COMPUESTO 1, un ligando de 5HT6 que actúa como agonista sobre el receptor 5HT6 y el ligando de 5HT6 SB-271046 que actúa como antagonista sobre el receptor 5HT6. Tal como puede observarse claramente, el tratamiento combinado del COMPUESTO 1 y SB-271046 dio como resultado un efecto bastante pronunciado, incluso un efecto sinérgico, sobre el uso de cada una de las sustancias solas, que a estas dosis o bien no eran eficaces o bien eran poco eficaces en otros estudios de respuesta a la dosis (véase a continuación). * $p < 0,05$ y ** $p < 0,01$. Prueba t de Student para datos emparejados a partir del objeto novedoso dentro del mismo tratamiento.

Figura 2: Ensayos de respuesta a la dosis usando o bien A) COMPUESTO 1 (a 1,25, 2,5, 5 ó 10 mg/kg i.p.) o B) SB-271046 (a 5 ó 10 mg/kg i.p.), el efecto máximo se logró con el COMPUESTO 1 a 5 mg/kg y para SB-271046 a 10 mg/kg, no siendo el COMPUESTO 1 a 1 mg/kg ni SB-271046 a 5 mg/kg eficaces de manera significativa. * $p < 0,05$ y ** $p < 0,01$. Prueba t de Student para datos emparejados a partir del objeto novedoso dentro del mismo tratamiento.

Ejemplos:

Para mostrar a modo de ejemplo la combinación, se usó SB-271046. El SB-271046 es un compuesto bien conocido que se une al receptor 5HT6 y actúa como un antagonista.

El otro compuesto usado fue [3-(2-dimetilamino-etil)-1H-indol-5-il]-amida del ácido 6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfónico (denominado en lo sucesivo en el presente documento COMPUESTO 1):



Este compuesto se conoce por el documento WO 03/42175 A1 y es un agonista con una K_i muy baja en la unión al receptor 5HT6.

Ejemplo 1 (Prueba de discriminación del objeto novedoso):**Métodos**

Se alojaron ratas Lister Hooded machos adultas (Charles River, RU) que pesaban 200-350 g al comienzo del experimento en grupos de cuatro en un ciclo de luz:oscuridad de 12:12 h (las luces se encendían a las 7:00 h). Estaban disponibles agua y alimentos a voluntad durante todo el estudio, y la temperatura ambiente ($21 \pm 2^\circ\text{C}$) y la humedad relativa (45-65%) se mantuvieron constantes. Un grupo de ratas ($n = 12$ cada uno) recibió una inyección de dosis subeficaz del COMPUESTO 1 (1 mg/kg i.p.) o del vehículo (metilcelulosa al 0,5% en solución salina, 2 ml/kg), bien solo o bien combinado con SB-271046 (5 mg/kg). Se administró cada combinación de fármacos a todas las ratas del grupo durante un periodo de 4 semanas en un orden aleatorio usando un intervalo de prueba de comportamiento de siete días.

El paradigma de discriminación del objeto novedoso de dos ensayos utilizado, fue tal como se describe por Ennaceur y Delacour, (1998) con una modificación menor (King y col., 2004b; Woolley y col., 2003). Los doce espacios de prueba de campo abierto usados para la discriminación del objeto fueron cajas acrílicas transparentes (de 39 x 23,5 cm con paredes de 24,5 cm de altura) a las que se habituó a cada rata durante 60 minutos el día anterior a los días de la prueba. En el día de la prueba, se administró el primer fármaco -40 minutos y el segundo fármaco -20 minutos antes del ensayo de familiarización. Por tanto, 20 minutos después de la inyección, cada rata recibió 3 minutos de aclimatación a la caja acrílica en ausencia de objetos a lo que siguió el ensayo de familiarización de 3 minutos y un segundo ensayo de elección de 3 minutos tras un intervalo entre los ensayos de 4 horas. Durante ambos ensayos, se definió la exploración de cada objeto como el tiempo gastado (s) olfateando (en 1 cm alrededor del objeto con vibración activa), lamiendo, mordiendo o tocando el objeto con la nariz.

Tal como puede observarse claramente en la figura 1, el tratamiento combinado del COMPUESTO 1 y SB-271046 dio como resultado un efecto bastante pronunciado, incluso un efecto sinérgico, sobre el uso de cada uno de las sustancias solas.

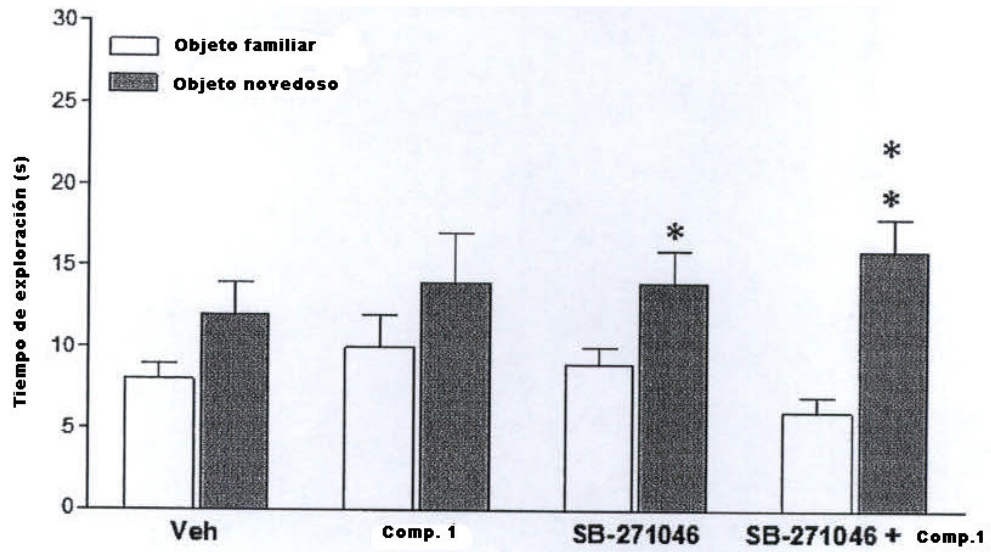
En ensayos de respuesta a la dosis previos según la descripción anterior (en el día de la prueba se administró el fármaco respectivo -20 minutos antes del ensayo de familiarización) que usan o bien el COMPUESTO 1 (a 1,25, 2,5, 5 ó 10 mg/kg i.p.) o bien SB-271046 (a 5 ó 10 mg/kg i.p.), se logró el efecto máximo con el COMPUESTO 1 a 5 mg/kg y para SB-271046 a 10 mg/kg, no siendo el COMPUESTO 1 a 1 mg/kg ni SB-271046 a 5 mg/kg eficaces de manera significativa (véase la figura 2A) y B)).

REIVINDICACIONES

1. Un medicamento que comprende una combinación de sustancias activas que comprende al menos un compuesto (A), en el que dicho compuesto (A) es N-[3-(2-dimetilamino-etil)-1H-indol-5-il]-6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonamida
- 5 y al menos un compuesto (B), en el que al menos un compuesto (B) es SB-271046, y en el que el medicamento opcionalmente comprende también al menos un adyuvante farmacéutico.
2. Un medicamento según la reivindicación 1 para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso periférico o trastornos del sistema nervioso central, especialmente trastornos del sistema nervioso central.
- 10 3. Un medicamento según la reivindicación 1 o 2 para el tratamiento de trastornos cognitivos, trastornos de la memoria, procesos de demencia senil tales como enfermedad de Alzheimer, Parkinson y/o Huntington, trastorno de déficit de atención, tal como hipercinesia infantil (ADHD, trastorno de déficit de atención e hiperactividad), epilepsia, ansiedad, pánico, depresión, psicosis, dolor, esquizofrenia; o para la mejora/potenciación de la cognición.
- 15 4. Un medicamento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para el tratamiento de trastornos cognitivos, trastornos degenerativos, trastornos de la memoria, ADHD (trastorno de hiperactividad y déficit de atención), enfermedad de Alzheimer, proceso de demencia senil, discapacidades del aprendizaje producidas por trastornos degenerativos, discapacidades del aprendizaje producidas por trastornos no degenerativos, disfunción cognitiva o de la memoria tal como deterioro cognitivo leve, decadencia cognitiva relacionada con la edad, senilidad cerebral, demencia vascular, demencia asociada con SIDA, amnesia inducida por choque eléctrico, deterioro de la memoria asociado con depresión o ansiedad, defectos cognitivos en la enfermedad de Parkinson, síndrome de Down,
- 20 accidente cerebrovascular, lesión cerebral traumática, enfermedad de Huntington y trastorno de déficit de atención, hipercinesia infantil (ADHD, trastorno de hiperactividad y déficit de atención); especialmente ADHD, o para la mejora/potenciación de la cognición.

Figura 1

Ensayo de discriminación con el COMPUESTO 1 (1 mg/kg) y SB-271046 (5 mg/kg)



* $p < 0,05$ y ** $p < 0,01$ Prueba t de Student para datos apareados a partir del objeto novedoso dentro del mismo tratamiento

5

Figura 2

