

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 379 948**

51 Int. Cl.:
A61K 31/381 (2006.01)
A61K 31/122 (2006.01)
A61K 31/21 (2006.01)
A61K 31/397 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61K 31/473 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03760132 .5**
96 Fecha de presentación: **03.04.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1514542**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.03.2005**

54 Título: **Composición medicinal que comprende Tacrine o Donepezil para mejorar la función cerebral**

30 Prioridad:
14.06.2002 JP 2002173483

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
07.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
07.05.2012

73 Titular/es:
TOYAMA CHEMICAL CO., LTD.
2-5, 3-CHOME, NISHISHINJUKU, SHINJUKU-KU
TOKYO 160-0023, JP

72 Inventor/es:
NAKADA, Yasushi;
NAKAGAWA, Masaya y
ONO, Satoshi

74 Agente/Representante:
Ungría López, Javier

ES 2 379 948 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

Composición medicinal que comprende Tacrine o Donepezil para mejorar la función cerebral

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para mejorar la función cerebral que contiene un derivado de éter de alquilo y un compuesto que presenta actividad inhibitoria de esterasa de acetilcolina.

10 Técnica anterior

De manera general se sabe que, en las secuelas de los trastornos cerebrovasculares o de diferentes enfermedades neurodegenerativas, la disfunción de las neuronas cerebrales y la muerte neuronal cerebral se encuentran en estrecha relación. En particular, en las secuelas de la demencia cerebrovascular, demencia senil, enfermedad de Alzheimer, daños cerebrales isquémicos y en la apoplejía cerebral, aparece deficiencia de memoria provocada por la disfunción de las neuronas de acetilcolina del interior del cerebro o la muerte neuronal selectiva.

Como fármacos para el tratamiento sintomático de esta deficiencia de memoria, por ejemplo, se usan los compuestos que presentan actividad inhibitoria de esterasa de acetilcolina tal como Tacrine, Donepezil y similares.

Por otra parte, la actividad anti-hipóxica se usa para evaluar la actividad neurodegenerativa in vitro, y se informa de que, en los experimentos in vivo, los compuestos que presentan actividad neuroprotectora muestran el mismo efecto que los anteriores [Ann. N. Y. Acad. Sci., Vol 890, páginas 406-420 1999]. Además, también se presentado que la actividad anti-hipóxica es mostrada por parte de los compuestos que activan las neuronas de acetilcolina en el interior del cerebro y por parte de Tacrine (hidrocloruro de 1,2,3,4-tetrahidro-9-acridinamina), que muestran actividad inhibitoria de esterasa de acetilcolina [Jpn. J. Pharmacol, Vol 62, páginas 81-86, 1993].

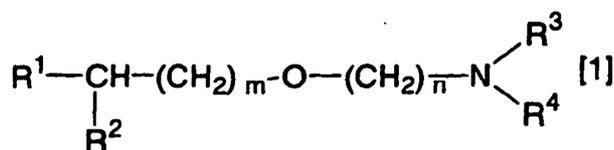
Por consiguiente, se hace referencia a un trabajo para el estudio de la actividad anti-hipóxica in vivo en forma de método para evaluar los compuestos que presentan uno de los efectos neuroprotectores y el efecto activador de las neuronas de acetilcolina del interior del cerebro o ambos de estos efectos.

Los derivados de 1,2-etanol o sus sales descritas en el documento JP-3-232830A y en el documento JP-4-95070A son compuestos útiles como agente de mejora de la función cerebral, y en particular hidrocloruro de (R)-1-{benzo[b]tiofen-5-il}-2-[2-(N,N-dietilamino)etoxi]etanol (en lo sucesivo, denominado T-588) es un compuesto preferido. Se ha presentado que T-588 presenta actividad anti-hipóxica y actividad anti-amnésica y favorece la eliminación de acetilcolina en el interior del cerebro (SOCIETY FOR NEUROSCIENCE, Abstracts, Vol. 21, página 947, 1995). También se sabe que T-588 exhibe un efecto protector de la muerte neuronal provocado por la proteína amiloide-beta (SOCIETY FOR NEUROSCIENCE, Abstracts, Vol. 24, Parte 1, página 228, 1998) y que T-588 exhibe un efecto de incremento de la acción del factor de desarrollo de los nervios (WO 96/12717). No obstante, no se ha informado nada acerca de la acción de mejora de la función cerebral de T-588 y en particular debido a sustancias químicas y a su método de mejora de la acción anti-hipóxica.

En la actualidad, los compuestos que presentan actividad neuroprotectora están siendo estudiados desde el punto de vista de la prevención de la disfunción de las neuronas de acetilcolina en el interior del cerebro o de la muerte neuronal selectiva en las secuelas de demencia cerebrovascular, demencia senil, enfermedad de Alzheimer y daños cerebrales isquémicos así como apoplejía cerebral. No obstante, el efecto terapéutico de estos compuestos todavía no se conoce bien. Aunque los fármacos inhibidores de esterasa de acetilcolina tales como Tacrine, Donepezil, Galanthamine y similares se encuentran comercialmente disponibles como fármacos de mejora de la función cerebral incluyendo fármacos para curar la enfermedad de Alzheimer, dichos fármacos presentan problemas desde el punto de vista de reacciones secundarias debido a que algunos de ellos presentan toxicidad hepática y algunos otros presentan reacciones secundarias acompañadas de la activación de las neuronas de acetilcolina diferentes de las del sistema nervioso central. De este modo, con el fin de aclarar la reacción secundaria de los fármacos que inhiben la esterasa de acetilcolina, por ejemplo, se ha probado una combinación de mejorador de metabolismo de circulación cerebral tal como ldebenone y un inhibidor de esterasa de acetilcolina (JP 10-259126 A) o una combinación de un compuesto que presenta actividad similar a la del factor de desarrollo de nervios (SR57746A) y un inhibidor de esterasa de acetilcolina (WO 99/25363), etc.

Divulgación de la invención

Tras estudios intensos, los presentes inventores han encontrado que se puede mejorar de forma sinérgica la actividad anti-hipóxica usando Tacrine o Donepezil como compuesto que presenta una actividad inhibitoria de esterasa de acetilcolina en combinación con un derivado de éter alquílico representado por medio de la fórmula [1]:



en la que R¹; R²; R³ y R⁴ m y n se definen en la reivindicación 1; o una de sus sales. Basado en el conocimiento de que la combinación del derivado de éter alquílico de fórmula [1] o una de sus sales y Tacrine o Donepezil como compuesto que presenta actividad inhibitoria de esterasa de acetilcolina resulta útil como método para mejorar la función cerebral, se ha conseguido la presente invención.

A continuación, se explica con detalle la presente invención.

A menos que se haga referencia a lo contrario, los términos técnicos usados en la memoria descriptiva presentan los siguientes significados. Átomos de halógeno significa átomos de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo o átomo de yodo; grupo alquilo significa un grupo alquilo-C₁₋₁₂ de cadena lineal o ramificada tal como un grupo metilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo y similares; grupo alquilo inferior significa un grupo alquilo C₁₋₆ de cadena lineal o ramificada tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, hexilo y similares; grupo alcoxi significa un grupo alcoxi C₁₋₁₂ de cadena lineal o ramificada tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, heptiloxi, octiloxi y similares; grupo alquilo inferior significa un grupo alquilo C₁₋₆ de cadena lineal o ramificada tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, pentiloxi, hexiloxi y similares; grupo cicloalquilo significa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo; grupo alquilo ar-inferior significa grupos alquilo-ar-C₁₋₆ tal como bencilo, difenilmetilo, fenilto y similares; grupo acilo inferior significa grupos acilo C₁₋₆ tales como formilo, acetilo, etilcarbonilo y similares; El grupo amino cíclico que forman R³ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos puede estar sustituido con al menos un grupo que se escoge entre átomo de halógeno, grupo hidroxilo protegido de manera opcional, grupo carboxilo protegido de manera opcional, grupo amino protegido de manera opcional, grupo alquilo inferior, grupo alcoxi inferior, grupo acilo inferior, grupo cicloalquilo, grupo alquilo ar-inferior y similares.

El grupo protector del grupo carboxilo se escoge entre grupos alquilo inferiores, concretamente, metilo, etilo, propilo, isopropilo, 1,1-dimetilpropilo, butilo y terc-butilo y grupos arilo, concretamente fenilo, naftilo; grupos alquilo ar-inferiores, concretamente, bencilo, difenilmetilo, tritilo, p-nitrobencilo, p-metoxibencilo y bis-(p-metoxifenil)metilo; grupos acilo-alquilo inferior, concretamente acetilmetilo, benzoilmetilo, p-nitrobenzoilmetilo, p-bromobenzoilmetilo y p-metanosulfonilbenzoilmetilo; grupos heterocíclicos que contienen oxígeno, concretamente 2-tetrahidropirano y 2-tetrahidrofuranilo; grupos halógeno-alquilo inferior, concretamente 2,2,2-tricloroetilo; grupos alquilsililo inferior-alquilo inferior, concretamente 2-(trimetilsilil)etilo; grupos aciloxi-alquilo inferior, concretamente acetoximetilo, propioniloximetilo y pivaloiloximetilo; grupos heterociclo que contiene nitrógeno-alquilo inferior, concretamente ftaloimidometilo, concretamente succinimidometilo; grupos cicloalquilo, concretamente ciclohexilo; grupos alcoxi inferior-alquilo inferior, concretamente metoximetilo, metoxietoximetilo y 2-(tri-metilsilil)etoximetilo; grupos ar-alcoxi inferior-alquilo inferior, concretamente benciloximetilo; grupo alquiltio inferior-alquilo inferior, concretamente metiltiometilo y 2-metiltiometilo; grupos ariltio-alquilo inferior, concretamente feniltiometilo; grupos alqueno inferior, concretamente 1,1-dimetil-2-propenilo, 3-metil-3-butenil y alilo; grupos sililo sustituidos, concretamente trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, dietilisopropilsililo, terc-butildimetilsililo, terc-butildifenilsililo, difenilmetilsililo y terc-butilmtoxifenilsililo.

El grupo protector para los grupos hidroxilo se escoge entre grupos acilo, concretamente benciloxicarbonilo, 4-nitrobenciloxicarbonilo, 4-bromobenciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, 1,1-dimetilpropoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, difenilmetoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2,2,2-tribromoetoxicarbonilo, 2-(trimetilsilil)etoxicarbonilo, 2-(fenilsulfonil)etoxicarbonilo, 2-(trifenilfosfonio)etoxicarbonilo, 2-furfuriloxicarbonilo, 1-adamantiloxicarbonilo, viniloxicarbonilo, aliloxicarbonilo-S-benciltiocarbonilo, 4-etoxi-1-naftiloxicarbonilo, 8-quinoliloxicarbonilo, acetilo, formilo, cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo, trifluoroacetilo, metoxiacetilo, fenoxiacetilo, pivaloilo y benzoilo; grupos alquilo inferiores, concretamente metilo, terc-butilo, 2,2,2-tricloroetilo y 2-trimetilsililetilo; grupos alqueno inferiores, concretamente alilo; grupos ar-alquilo inferior, concretamente bencilo, p-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, difenilmetilo y tritilo; grupos heterocíclicos que contiene oxígeno y que contiene azufre, concretamente tetrahydrofurilo, tetrahidropirano y tetrahydrotiopirano; grupos alquilo inferiores-alquiltio inferiores y alcoxi inferiores, concretamente metoximetilo, metiltiometilo, benciloximetilo, 2-metoxietoximetilo, 2,2,2-tricloroetoximetilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, 1-etoxietilo y 1-metil-1-metoxietilo; grupos sulfonilo-arilo y alquilo inferior, concretamente metanosulfonilo y p-toluensulfonilo; grupos sililo sustituidos, concretamente trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, dietilisopropilsililo, terc-butildimetilsililo, terc-butildifenilsililo, difenilmetilsililo y terc-butilmtoxifenilsililo;

El grupo protector para el grupo amino se escoge entre grupos acilo, concretamente tricloroetoxicarbonilo, tribromoetoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, o-bromobenciloxicarbonilo, (mono-, di- y tri-)

cloroacetilo, trifluoroacetilo, fenilacetilo, formilo, acetilo, benzoilo, terc-amiloxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, p-metoxibenciloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 4-(fenilazo)benciloxicarbonilo, 2-furfuriloxicarbonilo, difenilmetoxicarbonilo, 1,1-dimetilpropoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, ftaloilo, succinilo, alanilo, leucilo, 1-adamantiloxicarbonilo y 8-quinoliloxicarbonilo; grupos ar-alquilo inferiores, concretamente bencilo, difenilmetilo y tritilo; grupos ariltio, concretamente 2-nitrofeniltio y 2,4-dinitrofeniltio; grupos alquilo o aril-sulfonilo, concretamente metanosulfonilo y p-toluensulfonilo; grupos di-alquilamino inferior- alquilideno inferior, concretamente N,N-dimetilaminometileno; grupos ar-alquilideno inferior concretamente bencilideno, 2-hidroxibencilideno, 2-hidroxi-5-clorobencilideno y 2-hidroxi-1-naftilmetileno; grupos alquilideno-heterociclo que contienen nitrógeno, concretamente 3-hidroxi-4-piridilmetileno; grupos cicloalquilideno, concretamente ciclohexilideno, 2-etoxicarbonilciclohexilideno, 2-etoxicarbonilciclopentilideno, 2-acetilciclohexilideno y 3,3-dimetil-5-oxociclohexilideno; grupos diarilo o diar-alquilo inferior fosforilo, concretamente difenilfosforilo y dibencilfosforilo; grupos alquilo heterocíclicos que contienen oxígeno, concretamente 5-metil-2-oxo-2H-1,3-dioxol-4-il-metilo; grupos sililo sustituidos, concretamente, trimetilsililo.

Como sales de los compuestos de fórmula general [1], se puede hacer referencia a sales convencionalmente conocidas formadas en la posición del grupo básico tal como grupos amino y similares y un grupo ácido tal como un grupo hidroxilo, grupo carboxilo y similares. Como sales formadas en la posición del grupo básico, se puede hacer referencia por ejemplo a sales formadas en ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y similares; sales formadas con ácidos carboxílicos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido málico, ácido tartárico, ácido aspártico y similares; y sales formadas con ácidos sulfónicos tales como ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido metilensulfónico, ácido naftalensulfónico y similares. Como sales formadas en la posición del grupo ácido, por ejemplo, sales formadas con un metal alcalino tal como sodio, potasio y similares; sales formadas con un metal alcalinotérreo tal como calcio, magnesio y similares; sales de amonio, sales formadas con una base orgánica que contiene nitrógeno tal como trimetilamina, trietilamina, tributilamina, piridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, dietilamina, diciclohexilamina, procaína, dibencilamina, N-bencil-beta-fenetilamina, 1-efenamina, N,N'-dibenciletildiamina y similares; etc.

Algunos de los derivados de éter de alquilo de fórmula general [1] o sus sales presentan isómeros tales como isómeros ópticos, isómeros geométricos, tautómeros, etc. En dichos casos, la presente invención implica todos esos isómeros, y además incluye los solvatos hidratados y todas las formas cristalinas.

Como derivado de éter de alquilo o de su sal usado como ingrediente (A), se usan compuestos representados por medio de la fórmula general [1] en la que los sustituyentes se escogen entre las siguientes combinaciones:

(1) Derivados de éter de alquilo o sus sales en los que R¹ es un grupo benzotienilo o benzofuranilo que puede estar sustituido con un grupo que se escoge entre átomos de halógeno, grupo alquilo sustituido de manera opcional con un grupo hidroxilo, grupo alcoxi, grupo carboxilo, grupo aminocarbonilo, grupo hidroxilo, grupo alquiltio, grupo fenilo y grupo piridilo; R² es un átomo de hidrógeno; R³ es un grupo alquilo que puede estar sustituido con un grupo que se escoge entre grupo fenilo sustituido de manera opcional con un átomo de halógeno, grupo alcoxi o grupo nitro, grupo hidroxilo protegido de manera opcional, grupo alquilamino y grupo alquilino; R⁴ es un grupo alquilo que puede estar sustituido con un grupo fenilo; m es 1; y n es de 2 a 3.

Un ejemplo específico de dicho compuesto es 2-[[3-(2-benzo[b]tiofen-5-iletoksi)propil](metil)amino]-1-etanol.

(2) Derivados de éter de alquilo o sus sales en las cuales R¹ es un grupo benzotienilo o benzofuranilo que puede estar sustituido con un grupo que se escoge entre átomo de halógeno, grupo alquilo y grupo fenilo; R² es un átomo de hidrógeno; R³ o R⁴ es un grupo alquilo que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo, grupo amino protegido de manera opcional y grupo alquilamino, o R³ y R⁴ representan un anillo azetidina, un anillo pirrolidina, un anillo piperidina, un anillo piperazina o un anillo morfolina que está formado por R³ y R⁴ junto con el átomos de nitrógeno al cual se encuentran unidos; m es 1; y n es de 2 a 3.

Un ejemplo de dicho compuesto es 1-[2-[2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi]etil]-3-azetidinol.

Se pueden producir derivados de éter de alquilo de fórmula general [1] o sus sales de acuerdo con el método descrito en JP-3-47158A, JP-3-232830A, JP-4-95070A, WO 99/31056, WO 00/76857, PCT/JP02/10827, etc.

El compuesto que presenta actividad inhibidora de esterasa de acetilcolina usado en la presente invención como ingrediente (B) es Tacrine o Donepezil.

Los compuestos descritos en el documento JP 1-79151 A representados por Donepezil se describen en el mismo como que presentan actividad inhibidora de esterasa de acetilcolina.

En la preparación farmacéutica a partir de la composición que comprende el derivado de éter de alquilo de fórmula general [1] o su sal y un compuesto que presenta una actividad inhibidora de esterasa de acetilcolina o una de sus sales, se puede formar una preparación farmacéutica tal como un comprimido, cápsula, polvo, gránulo, gránulo fino, píldora, suspensión, emulsión, disolución, jarabe, inyección, gotas para ojos y similares, de manera común empleando de manera apropiada ayudantes aceptables farmacéuticamente tales como excipientes, vehículos, diluyentes, estabilizadores y similares. La preparación farmacéutica formada de este modo se puede administrar por

vía oral o no oral. Aunque el método de administración, la dosificación de administración y la frecuencia de administración se pueden escoger de forma apropiada de acuerdo con la edad, peso corporal y síntomas del paciente, resulta común en el caso de una persona adulta administrar por vía oral 0,01-500 mg de una vez o en varias partes al día.

5 Aunque las proporciones de los ingredientes (A) y (B) se pueden escoger de manera apropiada, la cantidad de ingrediente (B) es de 0,0005-1 parte en peso por cada 1 parte en peso del ingrediente (A).

10 Aunque las cantidades de los ingredientes (A) y (B) varían dependiendo de su combinación, por ejemplo, la cantidad de ingrediente (B) (el compuesto que presentan actividad inhibitoria de esterasa de acetilcolina) puede ser una cantidad con la cual no tiene lugar, de forma importante, la reacción del síntoma del nervio periférico (de forma predominante, la reacción provocada por el sistema nervioso para-simpático tal como diarrea, lagrimeo, salivación, etc.). Por ejemplo, la cantidad es de aproximadamente 0,05 mg a 10 mg al día en el caso de Donepezil, de aproximadamente 1 mg a 120 mg al día en el caso de Zanapezil, de aproximadamente 5 mg a 200 mg al día en el caso de Tacrine, de aproximadamente 10 mg a 300 mg al día en el caso de Ipidacrine y de aproximadamente 0,5 mg a 20 mg al día en el caso de Rivastigmine.

20 Aunque la cantidad de ingrediente (A) varía dependiendo del tipo de ingrediente (B), concretamente el compuesto que presenta actividad inhibitoria de esterasa de acetilcolina, es de 0,01 a 500 mg al día.

Ejemplos

25 A continuación, se mencionan las acciones de activación y protección de neuronas obtenidas por medio de combinación de un derivado de éter de alquilo de fórmula general [1] y una de sus sales y un compuesto que presenta actividad inhibitoria de esterasa de acetilcolina.

ACTIVIDAD ANTI-HIPÓXICA

30 Compuesto A1: T-588 (Referencia)
 Compuesto A2: 1/2 Fumarato de 2-[[3-(2-benzo[b]tiofen-5-il-etoxi)propil](metil)amino]-1-etanol
 Compuesto A3: Maleato de 1-[3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)-propil]-3-azetidinol
 Compuesto B1: Donepezil
 Compuesto B2: Tacrine
 35 Compuesto C1: Idebenone (Referencia)
 Compuesto C2: SR57746A (Referencia)

40 Se colocaron los compuestos de ensayo A1, A2, A3, B1 y B2 en agua destilada para su uso tras disolución. Se colocaron los compuestos de ensayo C1 y C2 en una disolución de metilcelulosa de 0,5 % para su uso tras suspender los mismos.

(Método de ensayo)

45 Se llevó a cabo el ensayo de acuerdo con el método descrito en Japanese Journal of Pharmacology, Vol. 62, página 81, 1993.

50 Se administró por vía oral un compuesto de ensayo disuelto en agua destilada o suspendido en una disolución de metil celulosa de 0,5 % a un grupo (6-10 animales) de ratones macho ddY de 4-5 semanas de edad. Treinta minutos después de la administración, se introdujeron los ratones en un recipiente de vidrio con un volumen de 300 ml, y se hizo pasar una mezcla gaseosa formada por 4 % de oxígeno y 96 % de nitrógeno a través del recipiente de vidrio con un caudal de 5 l/minuto. Se midió el período de tiempo desde el comienzo del paso de la mezcla gaseosa hasta la muerte de los ratones. Se administró por vía oral agua destilada al grupo de control.

Se calculó la actividad anti-hipóxica de cada compuesto de ensayo de acuerdo con la siguiente fórmula:

55 $(\text{Tiempo de supervivencia del ratón en el grupo al cual se administra el compuesto de ensayo} / \text{tiempo de supervivencia del ratón en el grupo de control}) \times 100 \%$

Los resultados se muestran en las Tablas 1-3.

Tabla 1 (Referencia)

| Compuesto (1) | Dosificación (mg/kg) | Compuesto (2) | Dosificación (mg/kg) | Actividad anti-hipóxica (%) |
|---------------|----------------------|---------------|----------------------|-----------------------------|
| Control | -- | -- | -- | 100 |
| Compuesto A1 | 10 | -- | -- | 137 |
| Compuesto B1 | 3 | -- | -- | 119 |
| Compuesto B2 | 10 | -- | -- | 127 |
| Compuesto A1 | 10 | Compuesto B1 | 3 | 211 |
| Compuesto A1 | 10 | Compuesto B2 | 10 | 172 |

Tabla 2

| Compuesto (1) | Dosificación (mg/kg) | Compuesto (2) | Dosificación (mg/kg) | Actividad anti-hipóxica (%) |
|---------------|----------------------|---------------|----------------------|-----------------------------|
| Control | -- | -- | -- | 100 |
| Compuesto A2 | 10 | -- | -- | 114 |
| Compuesto A3 | 10 | -- | -- | 111 |
| Compuesto B1 | 3 | -- | -- | 104 |
| Compuesto B2 | 10 | -- | -- | 107 |
| Compuesto A2 | 10 | Compuesto B1 | 3 | 168 |
| Compuesto A2 | 10 | Compuesto B2 | 10 | 172 |
| Compuesto A3 | 10 | Compuesto B1 | 3 | 190 |
| Compuesto A3 | 10 | Compuesto B2 | 10 | 149 |

5 -

Tabla 3 (Referencia)

| Compuesto (1) | Dosificación (mg/kg) | Compuesto (2) | Dosificación (mg/kg) | Actividad anti-hipóxica (%) |
|---------------|----------------------|---------------|----------------------|-----------------------------|
| Control | -- | -- | -- | 100 |
| Compuesto C1 | 100 | -- | -- | 104 |
| Compuesto C1 | 300 | -- | -- | 108 |
| Compuesto C1 | 300 | Compuesto B1 | 3 | 100 |
| Compuesto C2 | 30 | -- | -- | 100 |
| Compuesto C2 | 100 | -- | -- | 123 |
| Compuesto C2 | 100 | Compuesto B1 | 3 | 111 |

Aplicación industrial

10

Se puede mejorar de forma sinérgica la actividad anti-hipóxica mediante la combinación de un derivado de éter de alquilo de fórmula general [1] o de una de sus sales con un compuesto que presenta una actividad inhibitoria de esterasa de acetilcolina. Por consiguiente, la combinación de la presente invención resulta útil como método para mejorar la función cerebral. La composición farmacéutica que contiene el compuesto de acuerdo con la combinación

15

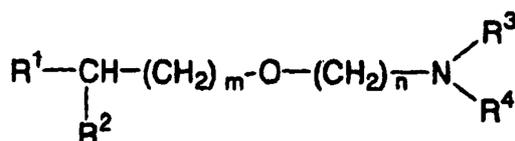
de la presente invención resulta útil para el tratamiento o la prevención de la disfunción de las neuronas de acetilcolina cerebrales en las secuelas de demencia cerebrovascular, demencia senil, enfermedad de Alzheimer y lesión cerebral isquémica y en la apoplejía cerebral o en la deficiencia de memoria provocada por la muerte neuronal selectiva.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento o la prevención de la disfunción de neuronas de acetilcolina cerebrales en las secuelas de demencia cerebrovascular, demencia senil, enfermedad de Alzheimer, lesión cerebral isquémica y apoplejía cerebral o la deficiencia de memoria provocada por la muerte neuronal selectiva, que comprende los siguientes ingredientes (A) y (B):

Ingrediente (A)

- un derivado de éter de alquilo representado por medio de la fórmula siguiente:



en la que

- (R¹ es un grupo benzotienilo o benzofuranilo que puede estar sustituido con un grupo que se escoge entre átomo de halógeno, grupo alquilo sustituido de manera opcional con un grupo hidroxilo, grupo alcoxi, grupo carboxilo, grupo aminocarbonilo, grupo hidroxilo, grupo alquilitio, grupo fenilo y grupo piridilo;
- R² representa un átomo de hidrógeno;
- R³ es un grupo alquilo que puede estar sustituido con un grupo que se escoge entre grupo fenilo sustituido de manera opcional con un átomo de halógeno, grupo alcoxi o grupo nitro, grupo hidroxilo protegido de manera opcional, grupo alquilamino y grupo alquinilo;
- R⁴ es un grupo alquilo que puede estar sustituido con un grupo fenilo;
- m es 1; y
- n representa un número entero de 2 ó 3;)
- (R¹ es un grupo benzotienilo o benzofuranilo que puede estar sustituido con un grupo que se escoge entre átomo de halógeno, grupo alquilo o grupo fenilo;
- R² representa un átomo de hidrógeno;
- R³ o R⁴ es un grupo alquilo que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo, grupo amino protegido de manera opcional y un grupo alquilamino; o
- R³ y R⁴ representa un anillo azetidina, un anillo pirrolidina, un anillo piperidina, un anillo piperazina o un anillo morfolina que está formado por R³ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno al que R³ y R⁴ se encuentran unidos, pudiendo estar sustituido dicho anillo con al menos un grupo que se escoge entre átomo de halógeno, grupo hidroxilo protegido de manera opcional, grupo carboxilo protegido de manera opcional, grupo amino protegido de manera opcional, grupo alquilo C₁₋₆ de cadena lineal o ramificada, grupo alcoxi C₁₋₆ de cadena lineal o ramificada, grupo acilo C₁₋₆, grupo cicloalquilo, grupo alquilo C₁₋₆-ar;
- m es 1; y
- n representa un número entero de 2 ó 3; en el que los grupos protectores para el grupo carboxilo se escogen entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, 1,1-dimetilpropilo, butilo, terc-butilo, fenilo, naftilo, bencilo, difenilmetilo, tritilo, p-nitrobencilo, p-metoxibencilo, bis(p-metoxifenil)metilo, acetilmetilo, benzoilmetilo, p-nitrobenzoilmetilo, p-bromobenzoilmetilo, p-metanosulfonilbenzoilmetilo, 2-tetrahidropiranilo, 2-tetrahidrofuranilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, acetoximetilo, propioniloximetilo, pivaloiloximetilo, ftalimidometilo, succinimidometilo, ciclohexilo, metoximetilo, metoxietoximetilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, benciloximetilo, metiltiometilo, 2-metiltoetilo, feniltiometilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 3-metil-3-butenilo, alilo, trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, dietilisopropilsililo, terc-butildimetilsililo, terc-butildifenilsililo, difenilmetsililo y grupos terc-butilmtoxifenilsililo;
- el grupo protector para el grupo hidroxilo se escoge entre benciloxicarbonilo, 4-nitrobenciloxicarbonilo, 4-bromobenciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, 1,1-dimetilpropoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, isobutiloxicarbonilo, difenilmtoxoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2,2,2-tribromoetoxicarbonilo, 2-(trimetilsilil)-etoxicarbonilo, 2-(fenilsulfonil)etoxicarbonilo, 2-(trifenilfosfonio)etoxicarbonilo, 2-furfuriloxicarbonilo, 1-adamantiloxicarbonilo, viniloxicarbonilo, aliloxicarbonilo, S-benciltiocarbonilo, 4-etoxi-1-naftiloxicarbonilo, 8-quinoliloxicarbonilo, acetilo, formilo, cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo, trifluoroacetilo, metoxiacetilo, fenoxiacetilo, pivaloilo, benzoilo, metilo, terc-butilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-trimetilsililetilo, alilo, bencilo, p-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, difenilmetilo, tritilo,

tetrahidrofurilo, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, metoximetilo, metiltiometilo, benciloximetilo, 2-metoxietoximetilo, 2,2,2-tricloroetoximetilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, 1-etoxietilo, 1-metil-1-metoxietilmetanosulfonilo, p-toluensulfonilo, trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, dietilisopropilsililo, terc-butildimetilsililo, terc-butildifenilsililo, difenilmetilsililo, y grupos terc-butilmtoxifenilsililo;

el grupo protector para el grupo amino se escoge entre tricloroetoxicarbonilo, tribromoetoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, o-bromobenciloxicarbonilo, (mono-, di- y tri-)cloroacetilo, trifluoroacetilo, fenilacetilo, formilo, acetilo, benzoilo, terc-amiloxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, p-metoxibenciloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 4-(fenilazo)benciloxicarbonilo, 2-furfuriloxicarbonilo, difenilmetoxicarbonilo, 1,1-dimetilpropoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, ftaloilo, succinilo, alanilo, leucilo, 1-adamantiloxicarbonilo, 8-quinoliloxicarbonilo, bencilo, difenilmetilo, tritilo, 2-nitrofeniltio, 2,4-dinitrofeniltio, metanosulfonilo, p-toluensulfonilo, N,N-dimetilaminometileno, bencilideno, 2-hidroxibencilideno, 2-hidroxi-5-clorobencilideno, 2-hidroxi-1-naftilmetileno, 3-hidroxi-4-piridilmetileno, ciclohexilideno, 2-etoxicarbonilciclohexilideno, 2-etoxicarbonilciclopentilideno, 2-acetilciclohexilideno, 3,3-dimetil-5-oxiciclohexilideno, difenilfosforilo, dibencilfosforilo, 5-metil-2-oxo-2H-1,3-dioxol-4,1-ilmetilo y grupos trimetilsililo) o una de sus sales.

Ingrediente (B):

Tacrine o
Donepezil.

2. La composición farmacéutica para su uso en el tratamiento o en la prevención de la disfunción de las neuronas de acetilcolina cerebrales en las secuelas de demencia cerebrovascular, demencia senil, enfermedad de Alzheimer, lesión cerebral isquémica y apoplejía cerebral o la deficiencia de memoria provocada por la muerte neuronal selectiva de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el ingrediente (A) es 1-[3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propil]-3-azetidínol o una de sus sales.

3. La composición farmacéutica para su uso en el tratamiento o en la prevención de la disfunción de las neuronas de acetilcolina cerebrales en las secuelas de demencia cerebrovascular, demencia senil, enfermedad de Alzheimer, lesión cerebral isquémica y apoplejía cerebral o la deficiencia de memoria provocada por la muerte neuronal selectiva de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el ingrediente (A) es 2[[3-(2-benzo[b]tiofen-5-iletoxi)propil](metil)amino]-1-etanol o una de sus sales.