

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 640 752**

51 Int. Cl.:

A61K 31/454 (2006.01)

A61P 25/14 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.02.2011 PCT/JP2011/000793**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.08.2011 WO11099305**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.02.2011 E 11742054 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.08.2017 EP 2533780**

54 Título: **Agonistas del receptor 5-HT4 para el tratamiento de la demencia**

30 Prioridad:

12.02.2010 US 282432 P

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

06.11.2017

73 Titular/es:

**ASKAT INC. (100.0%)
4-37-2 Hirojihonmachi, Showa-ku
Nagoya 466-0841, JP**

72 Inventor/es:

**OHSHIRO, HIROYUKI;
FUJIUCHI, AKIYOSHI y
TAKE, YUKINORI**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 640 752 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

Agonistas del receptor 5-HT4 para el tratamiento de la demencia

5 {Campo técnico}

10 La presente invención se refiere a N-((1-((4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)metil)piperidin-4-il)metil)-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxamida (en lo sucesivo "el compuesto") para su uso en un método para el tratamiento terapéutico del cuerpo humano. Concretamente, se refiere a un compuesto con agonismo selectivo por el receptor 5-HT4 que es útil para tratar la demencia o prevenir o retrasar la aparición o la progresión de la demencia que se asocia con el aumento del péptido beta-amiloide (Abeta) en el cerebro y/o asociado con un agotamiento de los niveles de ACh en las sinapsis cerebrales.

15 La presente invención se refiere además a una composición farmacéutica para su uso en un método para el tratamiento de la demencia que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

{Antecedentes de la técnica}

20 En general, se ha observado que los agonistas del receptor 5-HT4 son útiles para el tratamiento de una serie de enfermedades, tales como la enfermedad por reflujo gastroesofágico, enfermedad gastrointestinal, trastorno de la motilidad gástrica, dispepsia no ulcerosa, dispepsia funcional, síndrome del intestino irritable (SII), estreñimiento, dispepsia, esofagitis, enfermedad gastroesofágica, náuseas, enfermedad del sistema nervioso central, enfermedad de Alzheimer (EA), trastorno cognitivo, emesis, migrañas, enfermedad neurológica, dolor, trastornos cardiovasculares, tales como insuficiencia cardíaca y arritmia cardíaca y síndrome de apnea (véase NPL 1; NPL 2; NPL 3; NPL 4; NPL 5; NPL 6; y NPL 7).

30 La enfermedad de Alzheimer es la forma de demencia más prevalente. Su diagnóstico se describe en el *Diagnosics and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4ª ed., publicado por la American Psychiatric Association (DSMIV). Es un trastorno neurodegenerativo, caracterizado clínicamente por la pérdida progresiva de memoria y de la función cognitiva general y se caracteriza patológicamente por la deposición de placas proteicas extracelulares en las regiones corticales y asociativas cerebrales de los pacientes. En el pasado, se han postulado la hipótesis colinérgica, la hipótesis de Abeta y la hipótesis de tau y se están llevando a cabo un gran número de investigaciones con cada teoría para identificar los mecanismos causantes de la EA.

35 Durante los 20 años desde el origen de la hipótesis colinérgica, los datos de numerosos estudios han cuestionado su veracidad como explicación para el síndrome de demencia en la enfermedad de Alzheimer (NPL 8). Estos estudios, junto con el papel emergente de la acetilcolina (ACh) en el aprendizaje y la memoria, dieron lugar a la "hipótesis colinérgica de la enfermedad de Alzheimer". Por lo tanto, se propuso que la degeneración de las neuronas colinérgicas en el cerebro anterior basal y la pérdida asociada de la neurotransmisión colinérgica en la corteza cerebral y otras áreas contribuyen de manera significativa al deterioro de la función cognitiva observado en pacientes con EA. Basándose en este mecanismo de acción, los inhibidores de esterasa de acetilcolina que suprimen la degradación de la acetilcolina en las sinapsis cerebrales se comercializan como medicinas terapéuticas para la EA.

45 El Abeta se forma a partir de la proteína precursora de amiloide (APP) a través de eventos proteolíticos intracelulares que implican a las enzimas beta-secretasa y gamma-secretasa. La variabilidad en el sitio de la proteólisis mediada por gamma-secretasa da como resultado Abeta de diferentes longitudes de cadena, por ejemplo, Abeta(1-38), Abeta(1-40) y Abeta(1-42). Después de su secreción al medio extracelular, Abeta forma agregados inicialmente solubles que generalmente se cree que son los agentes neurotóxicos clave en la EA (véase NPL 9) y que en última instancia da como resultado los depósitos insolubles y las densas placas neuríticas que son características patológicas de la EA (NPL 10). Varios candidatos a agentes terapéuticos para la EA basados en esta hipótesis se encuentran actualmente en ensayos clínicos y se ha comunicado cierta eficacia en pacientes con EA (NPL 11, NPL 12).

55 Los dos mecanismos anteriores, 1) la inducción de niveles de acetilcolina en el cerebro y 2) la supresión de la producción de Abeta después de la deposición de placas de amiloide en las regiones cerebrales corticales y asociativas, son los mecanismos prometedores para la terapia de la EA probada en seres humanos. El mecanismo 1) se ilustra por inhibidores de esterasa de acetilcolina, tales como donepezil, galantamina y rivastigmina, actualmente comercializados y el mecanismo 2) se ejemplifica por los fármacos tales como anticuerpo para Abeta e inhibidores de secretasa y se ha comunicado su eficacia en estudios clínicos para la EA.

65 Se espera que estos dos mecanismos muestren diferentes eficacias en la terapia para la EA. El mecanismo 1) restaura la memoria y las funciones cognitivas en pacientes, aunque es una terapia sintomática. Por otra parte, el mecanismo 2), basado en la supresión de la producción de Abeta, debería tener una función neuroprotectora, lo que proporciona una terapia modificadora de la enfermedad en pacientes de EA. Por lo tanto, un medicamento que tenga ambos mecanismos de acción sería un medicamento atractivo para el tratamiento de la EA. Hasta donde alcanza el

conocimiento de los presentes inventores, la presente invención es el primer ejemplo de un compuesto que ha mostrado ambos mecanismos 1) y 2) de manera clara en animales.

5 Particularmente en la EA, en las referencias bibliográficas se ha descrito que el agonismo de 5-HT4 proporciona ambos mecanismos de tratamiento mencionados anteriormente. Por lo tanto, se han sintetizado algunos agonistas de 5-HT4 y se han iniciado estudios clínicos y no clínicos usando agonistas. Sin embargo, no se han identificado ejemplos funcionales en estudios para reducir Abeta en animales. Por ejemplo, PRX-03140, que está desarrollado hasta el estadio clínico, ha demostrado una tendencia a la reducción de Abeta aunque esta eficacia no ha sido una supresión significativa en modelos animales (NPL 13). RS67333 se ha ensayado para la inhibición de la secreción de Abeta usando cultivo celular, pero no se ha probado en animales (NPL 14). Por lo tanto, la presente invención es el primer ejemplo de un compuesto que ha demostrado claramente los dos mecanismos anteriores en animales.

{Lista de citas}

15 {Bibliografía no de patente}

{NPL1}

Bockaert J. et al., TiPs 13;141-45, 1992

{NPL2}

20 Ford A. P et al., Med. Res. Rev. 13: 633-62, 1993

{NPL3}

Gullikson G. W. et al., Drug Dev. Res. 26; 405-17, 1992

{NPL 4}

Richard M. Eglén et al., TiPs 16; 391-98, 1995

25

{NPL 5}

Bockaert J. et al., CNS Drugs 1; 6-15, 1994

{NPL 6}

Romanelli M. N. et al., Arzheim Forsch./Drug Res., 43; 913-18, 1993

{NPL 7}

30 Kaumann A. J. et al., Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmacol., 344; 150-59, 1991

{NPL 8}

Francis P et al., JNeurol Neurosurg Psychiatry 66; 137-147, 1999

{NPL 9}

Gong Y et al., PNAS 100; 10417-22, 2003

35

{NPL 10}

Hardy J et al., Science 297; 353-356, 2002

{NPL 11}

Mount C et al., Nature Medicine 12;780-784, 2006

{NPL 12}

40

Siemers ER et al., Clinical Neuropharmacology 30; 317-325, 2007

{NPL 13}

Shacham S et al., 10th ICAD 03-05-03, 2006

{NPL 14}

Cho, S et al., Experimental Neurology 203;274-278, 2007

45

{Sumario de la invención}

{Problema técnico}

50 Un objetivo de la presente invención es proporcionar un compuesto para su uso en un método para el tratamiento terapéutico en el cuerpo humano. Concretamente, un objetivo de la presente invención es proporcionar un compuesto con agonismo selectivo por el receptor 5-HT4 que es útil en un método para tratar la demencia o prevenir o retrasar la aparición o la progresión de la demencia que se asocia con el aumento del Abeta en el cerebro y/o asociado con un agotamiento de los niveles de ACh en las sinapsis cerebrales.

55

Además, un objetivo de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica para su uso en un método para el tratamiento de la demencia que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

60 {Solución al problema}

La esencia de la presente invención es la siguiente:

65 [1] N-((1-((4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)metil)piperidin-4-il)metil)-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma útil para su uso en un método de tratamiento de la demencia para reducir el péptido beta amiloide (Abeta) total en un sujeto animal,

incluyendo un sujeto humano;

[2] El compuesto para el uso de [1], en donde la demencia se selecciona entre el grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, demencia asociada con la enfermedad de Parkinson, demencia relacionada con cuerpos de Lewy difusos, demencia relacionada con el VIH y demencia asociada con la depresión;

[3] El compuesto para el uso de [1], en donde la N-(((1-((4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)metil)piperidin-4-il)metil)-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxamida o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma se usa en combinación con uno o más compuestos adicionales que se sabe que son útiles en el tratamiento o la prevención de la demencia o los síntomas de la misma;

[4] El compuesto para el uso de [1], en donde el Abeta es Abeta 1-40 o Abeta 1-42;

[5] Una composición farmacéutica para su uso en un método para el tratamiento de la demencia para reducir el péptido beta-amiloide (Abeta) total que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de N-(((1-((4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)metil)piperidin-4-il)metil)-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;

[6] N-(((1-((4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)metil)piperidin-4-il)metil)-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma útil para su uso en un método de tratamiento de la demencia para reducir el péptido beta amiloide (Abeta) total en un sujeto animal, incluyendo un sujeto humano, que comprende administrar al sujeto animal, incluyendo un sujeto mamífero, N-(((1-((4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)metil)piperidin-4-il)metil)-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxamida;

[7] El compuesto para el uso de [6], en donde la demencia se selecciona entre el grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, demencia asociada con la enfermedad de Parkinson, demencia relacionada con cuerpos de Lewy difusos, demencia relacionada con el VIH y demencia asociada con la depresión;

[8] El compuesto para el uso de [6], en donde dicho método comprende además administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos adicionales que se sabe que son útiles para el tratamiento o la prevención de la demencia; y

[9] El compuesto para el uso de [6], en donde el Abeta es Abeta 1-40 o Abeta 1-42.

{Efectos ventajosos de la invención}

Sorprendentemente, se ha descubierto que el compuesto usado en la presente invención, que tiene una fuerte afinidad por el receptor de 5-HT4, es útil para el tratamiento de la demencia.

A saber, los inventores confirmaron que el compuesto anterior tiene propiedades deseables para el tratamiento de la EA usando la prueba de reconocimiento de objetos nuevos en ratas y el modelo de alteración espontánea inducida por escopolamina en ratas, basándose en el mecanismo 1) mencionado anteriormente. También se ha confirmado que el compuesto tiene propiedades deseables para el tratamiento de la EA usando cuantificación de péptidos Abeta en ratones Tg2576, basándose en el mecanismo 2) mencionado anteriormente.

Por lo tanto, el compuesto es útil para el tratamiento de la demencia.

{Breve descripción de las figuras}

{Fig. 1}
La Fig.1 es una gráfica que muestra la mejora en el índice de discriminación en la prueba de reconocimiento de objetos nuevos.

{Fig. 2}
La Fig.2 es una gráfica que muestra la restauración de la alteración espontánea.

{Fig. 3}
La Fig.3 es una gráfica que muestra la reducción de Abeta (Abeta 1-40 (parte izquierda) o 1-42 (parte izquierda)) en ratones Tg2576.

{Fig. 4}
La Fig.4 es una gráfica que muestra la concentración de ACh en el hipocampo de ratas (N=6).

{Descripción de las realizaciones}

El compuesto para su uso en un método para el tratamiento de la demencia es N-(((1-((4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)metil)piperidin-4-il)metil)-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

El compuesto se describe, por ejemplo, en el documento WO2005/21539.

{0019} El compuesto incluye solvatos, hidratos, complejos, polimorfos, profármacos, isómeros y compuestos marcados isotópicamente.

5 Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en un método para el tratamiento de la demencia en un sujeto animal, incluyendo un sujeto mamífero, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

10 Además, la presente invención también proporciona una composición farmacéutica para su uso en un método para el tratamiento de la demencia que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 La expresión "sujeto animal", tal como se usa en el presente documento, incluye un sujeto mamífero o un sujeto no mamífero. Los ejemplos de sujetos mamíferos adecuados pueden incluir, sin limitación, humanos, roedores, animales de compañía, ganado y primates. Los roedores adecuados pueden incluir, pero sin limitación, ratones, ratas, hámsteres, gerbos y cobayas. Los animales de compañía adecuados pueden incluir, pero sin limitación, gatos, perros, conejos y hurones. El ganado adecuado puede incluir, pero sin limitación, caballos, cabras, ovejas, cerdos, ganado bovino, llamas y alpacas. Los primates adecuados pueden incluir, pero sin limitación, chimpancés, lémures, macacos, titíes, monos araña, monos ardilla y cercopitecos verdes. Los ejemplos de sujetos no mamíferos adecuados pueden incluir, sin limitación, pájaros, reptiles, anfibios y peces. Los ejemplos no limitantes de aves incluyen pollos, pavos, patos y ocas.

25 El término "demencia" incluye EA y otros tipos de demencia que se asocian con el aumento de péptidos Abeta y/o el agotamiento de los niveles de ACh en el cerebro, tales como demencia vascular, demencia asociada con enfermedades neurodegenerativas, demencia asociada con la enfermedad de Parkinson, demencia frontotemporal, complejo de Pick, demencia relacionada con cuerpos de Lewy difusos, demencia asociada con lesión cerebral traumática o lesión isquémica hipóxica, demencia asociada con la depresión o con la esquizofrenia, demencia asociada con la enfermedad de Huntington, demencia relacionada con el VIH. El término "demencia" también incluye
30 los síntomas clínicos, tales como disfunción cognitiva, pérdida de memoria y cambios de comportamiento que se asocian con el aumento de los péptidos Abeta y/o el agotamiento de los niveles de ACh en el cerebro en las enfermedades mencionadas anteriormente.

35 El término "**tratar**", tal como se usa en el presente documento, se refiere a revertir, aliviar, inhibir o prevenir la aparición o la progresión del trastorno o afección al que se aplica dicho término o uno o más síntomas de dicho trastorno o afección. El término "tratamiento", tal como se usa en el presente documento, se refiere al acto de tratar, en el sentido que "tratar" se ha definido inmediatamente antes.

40 El compuesto posee un centro asimétrico. Por lo tanto, el compuesto puede existir en formas ópticamente activas (+) y (-) separadas, así como en una racémica del mismo. La presente invención incluye dentro de su alcance todas estas formas. Los isómeros individuales pueden obtenerse por métodos conocidos, tales como reacción ópticamente selectiva o separación cromatográfica en la preparación del producto final o su intermedio.

45 La presente invención también incluye compuestos isotópicamente marcados, que son idénticos al citado anteriormente, salvo por el hecho de que pueden reemplazarse uno o más átomos por un átomo que tiene una masa atómica o un número atómico diferente a la masa atómica o el número másico normalmente encontrado en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos del hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Los compuestos de la presente invención, los ésteres farmacéuticamente
50 aceptables de dichos compuestos y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, de dichos ésteres que contienen los isótopos anteriormente mencionados y/u otros isótopos de otros átomos se encuentran dentro del alcance de la presente invención. Algunos compuestos marcados con isótopos de la presente invención, por ejemplo, aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos, tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en ensayos de distribución en tejidos del fármaco o sustrato. Los isótopos de tritio del hidrógeno, es decir, ^3H y el carbono-14, es decir, ^{14}C , se prefieren particularmente por su facilidad de presentación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar una ventaja terapéutica resultante de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una semivida *in vivo* aumentada o una necesidad de dosificación reducida y, por lo tanto, pueden preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos de fórmula (I) marcados isotópicamente de la presente invención y los profármacos de los mismos pueden prepararse generalmente llevando
60 a cabo el procedimiento divulgado anteriormente en los esquemas y/o ejemplos y preparaciones más adelante y sustituyendo un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible.

La presente invención incluye formas de sal del compuesto obtenido.

65 El compuesto puede ser capaz de formar cationes no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Los cationes no tóxicos farmacéuticamente aceptables del compuesto pueden prepararse mediante técnicas convencionales, por ejemplo,

poniendo en contacto dicho compuesto con una cantidad estequiométrica de un hidróxido o alcóxido de un metal alcalino o alcalinotérreo adecuado (sodio, potasio, calcio y magnesio) en agua o un disolvente orgánico adecuado, tal como etanol, isopropanol, mezclas de los mismos o similares.

5 Las bases que se usan para preparar las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables del compuesto son aquellas que forman sales de adición de base no tóxicas, es decir, sales que contienen cationes farmacéuticamente aceptables, tales como adenina, arginina, citosina, lisina, benetamina (es decir, N-bencil-2-feniletilamina), benzatina (es decir, *N,N*-dibencil-etilendiamina), colina, diolamina (es decir, dietanolamina), sales de etilendiamina, glucosamina, glicina, guanidina, guanina, meglumina (es decir, N-metilglucamina), nicotinamida,
10 olamina (es decir, etanolamina), ornitina, procaína, prolina, piridoxina, serina, tirosina, valina y trometamina (es decir, tris(hidroximetil)aminometano). Las sales de adición de base pueden prepararse mediante procedimientos convencionales.

15 En la medida que el compuesto es un compuesto básico, es capaz de formar una gran variedad de diferentes sales con diversos ácidos orgánicos e inorgánicos.

Los ácidos que se usan para preparar las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del compuesto son aquellas que forman sales de adición de ácido no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacéuticamente aceptables, tales como cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, sulfato o bisulfato, fosfato o fosfato
20 ácido, acetato, lactato, citrato o citrato ácido, tartrato o bitartrato, succinato, malato, fumarato, gluconato, sacarato, benzoato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, adipato, aspartato, camsilato, edisilato (es decir, 1,2-etanodisulfonato), estolato (es decir, laurilsulfato), gluceptato (es decir, glucoheptonato), gluconato, 3-hidroxi-2-naftoato, xionofato (es decir, 1-hidroxi-2-naftoato), isetionato (es decir, 2-hidroxi-etanosulfonato), mucato (es decir, galactarato), 2-nafsilato (es decir, naftalenosulfonato, estearato, colato,
25 glucuronato, glutamato, hipurato, lactobionato, lisinato, maleato, mandelato, napadisilato, nicotinato, poligalacturonato, salicilato, sulfosalicilato, tannato, triptofanato, borato, carbonato, oleato, ftalato y pamoato (es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). Las sales de adición de ácido pueden prepararse mediante procedimientos convencionales.

30 Para una revisión de las sales adecuadas véase Berge et al., J. Pharm. Sci., 66, 1-19, 1977.

Para tratar o prevenir la demencia, un nivel de dosificación adecuado del compuesto es de aproximadamente 0,1 a 400 mg al día, preferentemente de aproximadamente 0,5 a 40 mg al día y más preferentemente, de
35 aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg al día, del principio activo. Los compuestos pueden administrarse en un régimen de 1 a 4 veces al día. En algunos casos, sin embargo, puede emplearse una dosis fuera de estos límites.

El compuesto puede administrarse solo o en combinación con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables a través de cualquiera de las rutas anteriores indicadas anteriormente y dicha administración puede llevarse a cabo
40 en una sola o en múltiples dosis. Más particularmente, el agente terapéutico puede administrarse en una gran variedad de diferentes formas de dosificación, es decir, puede combinarse con diversos vehículos inertes farmacéuticamente aceptables en forma de comprimidos, cápsulas, pastillas para chupar, trociscos, caramelos duros, polvos, pulverizadores, cremas, salvas, supositorios, gelatinas, geles, pastas, lociones, pomadas, suspensiones acuosas, soluciones inyectables, elixires, jarabes y similares. Dichos vehículos incluyen diluyentes sólidos o cargas, medios acuosos estériles y diversos disolventes orgánicos no tóxicos, etc. Además, las
45 composiciones farmacéuticas orales pueden endulzarse y/o aromatizarse de manera adecuada. En general, los compuestos terapéuticamente eficaces de la presente invención están presentes en dichas formas de dosificación a niveles de concentración en el intervalo del 5 % al 70 % en peso, preferentemente del 10 % al 50 % en peso.

Para administración oral, pueden emplearse comprimidos que contienen excipientes tales como celulosa microcristalina, citrato de sodio, carbonato de calcio, fosfato dipotásico y glicina junto con diversos disgregantes, tales como almidón y preferentemente, almidón de maíz, de patata o de tapioca, ácido algínico y determinados silicatos complejos, junto con aglutinantes para granulación, tales como polivinilpirrolidona, sacarosa, gelatina y goma arábiga. Adicionalmente, con frecuencia son muy útiles agentes lubricantes como estearato de magnesio, lauril sulfato sódico y talco para preparar comprimidos. También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo
50 similar como cargas para cápsulas de gelatina; los materiales preferidos a este respecto también incluyen lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de elevado peso molecular. Cuando se desean suspensiones y/o elixires acuosos para administración oral, el principio activo puede combinarse con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, materiales colorantes o tintes y, si así se desea, también agentes emulsionantes y/o de suspensión, junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y diversas combinaciones similares de los
60 mismos.

Para administración parenteral, pueden emplearse soluciones del compuesto en aceite de sésamo o de cacahuete o en propilenglicol acuoso. Las soluciones acuosas deben estar tamponadas de manera adecuada (preferentemente a pH >8) en caso necesario y hacerse isotónico en primer lugar el diluyente líquido. Estas soluciones acuosas son
65 adecuadas para aplicaciones de inyección intravenosa. Las soluciones oleosas son adecuadas para aplicaciones de inyección intraarticular, intramuscular y subcutánea. La preparación de todas estas soluciones en condiciones

estériles se logra fácilmente mediante técnicas farmacéuticas convencionales de sobra conocidas por los expertos en la materia.

5 Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en un método de tratamiento de la demencia en un sujeto animal, incluyendo un sujeto mamífero, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

10 Además, la presente invención también proporciona una composición farmacéutica para su uso en un método para el tratamiento de la demencia, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 La invención es útil en un método para tratar la demencia o prevenir o retrasar la aparición o la progresión de la demencia, mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto tal como se ha definido anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente o un sujeto animal, incluyendo un sujeto mamífero, que lo necesite, en donde la demencia se asocia con el aumento de Abeta y/o el agotamiento de los niveles de ACh en el cerebro.

20 El uso de algunos fármacos está restringido a un estadio concreto de la EA. Por ejemplo, la mementina se usa únicamente en el estadio grave de la EA, mientras que el compuesto de la presente invención puede usarse para pacientes en todos los estadios de la enfermedad (estadio leve, estadio moderado y estadio grave).

25 El compuesto puede administrarse opcionalmente en combinación con uno o más compuestos adicionales conocidos como útiles en el tratamiento o la prevención de la EA o los síntomas de la misma. Dichos compuestos adicionales incluyen fármacos potenciadores de la cognición, tales como inhibidores de acetilcolinesterasa (por ejemplo, donepezil y galantamina), antagonistas de NMDA (por ejemplo, memantina), antihistamínicos (por ejemplo, dimebon, *The Lancet*, 372 (2008) 207-215), antagonistas de 5-HT₆ (Neurotherapeutics, 5 (2008) 458-469) o inhibidores de PDE4 (por ejemplo, Ariflo™ y las clases de compuestos divulgadas en los documentos WO 03/018579, WO 01/46151, WO 02/074726 y WO 02/098878). Dichos compuestos adicionales también incluyen fármacos reductores del colesterol, tales como estatinas, por ejemplo, simvastatina. Dichos compuestos adicionales incluyen de manera similar compuestos que se sabe que modifican la producción o el procesamiento de Abeta en el cerebro ("modificadores de amiloide"), tales como los compuestos que inhiben la secreción de Abeta (incluyendo inhibidores de gamma-secretasa, inhibidores de beta-secretasa e inhibidores de GSK-3alfa), compuestos que inhiben la agregación de Abeta y anticuerpos que se unen de manera selectiva a Abeta. Dichos compuestos adicionales también incluyen secretagogos de la hormona del crecimiento, tal como se divulga en el documento WO 30 2004/110443.

{Ejemplos}

Lista de compuestos:

40 N-((1-((1-(2H-tetrazol-5-il)ciclopentil)metil)piperidin-4-il)metil)-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxamida;
3-isopropil-N-(((1-(2-metil-2-(2H-tetrazol-5-il)propil)piperidin-4-il)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxamida;

45 N-((1-((1-(2H-tetrazol-5-il)ciclopentil)metil)piperidin-4-il)metil)-2'-oxospiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-1'-carboxamida;
N-((1-((4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)metil)piperidin-4-il)metil)-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxamida (Compuesto A);
50 5-fluoro-N-(((1-((4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)metil)piperidin-4-il)metil)-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
5-cloro-N-(((1-((4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)metil)piperidin-4-il)metil)-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
N-((1-((4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)metil)piperidin-4-il)metil)-1-isopropil-5-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;

55 N-((1-((trans-1,4-dihidroxiciclohexil)metil)piperidin-4-il)metil)-1-isopropil-5-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
N-((1-((cis-1,4-dihidroxiciclohexil)metil)piperidin-4-il)metil)-1-isopropil-5-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
oxalato de 5-bromo-N-(((1-((4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)metil)piperidin-4-il)metil)-1-isopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;

60 5-cloro-N-(((1-((trans-1,4-dihidroxi-4-metilciclohexil)metil)piperidin-4-il)metil)-1-isopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
5-cloro-N-(((1-((trans-1-hidroxi-4-metoxiciclohexil)metil)piperidin-4-il)metil)-1-isopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;

65 5-cloro-N-(((1-((cis-1-hidroxi-4-metoxiciclohexil)metil)piperidin-4-il)metil)-1-isopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;

- 5-cloro-N-((1-((1-hidroxiciclohexil)metil)piperidin-4-il)metil)-1-isopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
 5-cloro-N-((1-(ciclohexilmetil)piperidin-4-il)metil)-1-isopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
 5-fluoro-N-(((1-((4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)metil)piperidin-4-il)metil)-1-isopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
 5-bromo-N-(((1-((4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)metil)piperidin-4-il)metil)-1-isopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
 N-((1-((4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)metil)piperidin-4-il)metil)-1-isopropil-5,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
 5-cloro-N-((1-((4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)metil)piperidin-4-il)metil)-1-isopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
 4-((4-(((4-((trans-4-hidroxiciclohexil)oxi)benzo[d]isoxazol-3-il)oxi)metil)piperidin-1-il)metil)tetrahidro-2H-piran-4-ol;
 4-((4-(((4-(((1S,2R)-2-hidroxiciclohexil)oxi)benzo[d]isoxazol-3-il)oxi)metil)piperidin-1-il)metil)tetrahidro-2H-piran-4-ol;
 4-((4-(((4-(((1R,3R)-3-hidroxiciclopentil)oxi)benzo[d]isoxazol-3-il)oxi)metil)piperidin-1-il)metil)tetrahidro-2H-piran-4-ol;
 4-((4-(((4-(((1S,2R)-2-Metoxiciclopentil)oxi)benzo[d]isoxazol-3-il)oxi)metil)piperidin-1-il)metil)tetrahidro-2H-piran-4-ol;
 4-((4-(((4-(((1S,2R)-2-hidroxiciclopentil)oxi)benzo[d]isoxazol-3-il)oxi)metil)piperidin-1-il)metil)tetrahidro-2H-piran-4-ol;
 4-((4-(((4-(((1R,2R)-2-Metoxiciclopentil)oxi)benzo[d]isoxazol-3-il)oxi)metil)piperidin-1-il)metil)tetrahidro-2H-piran-4-ol;
 4-((4-(((4-(((1R,2R)-2-hidroxiciclopentil)oxi)benzo[d]isoxazol-3-il)oxi)metil)piperidin-1-il)metil)tetrahidro-2H-piran-4-ol;
 4-((4-(((4-(((1-hidroxiciclopentil)metoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)oxi)metil)piperidin-1-il)metil)tetrahidro-2H-piran-4-ol;
 4-((4-(((4-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)benzo[d]isoxazol-3-il)oxi)metil)piperidin-1-il)metil)tetrahidro-2H-piran-4-ol;
 4-((4-(((4-isobutoxibenzo[d]isoxazol-3-il)oxi)metil)piperidin-1-il)metil)tetrahidro-2H-piran-4-ol;
 N-(cis-6-((4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)metil)piperidin-3-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-carboxamida;
 N-(cis-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperidin-3-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-carboxamida;
 1-ciclobutil-N-(cis-6-[(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)metil]piperidin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida;
 N-((3S,5S)-5-(2-hidroxi-2-metilpropil)pirrolidin-3-il)-1-isopropil-H-indazol-3-carboxamida;
 5-fluoro-N-((3S,5S)-5-(2-hidroxi-2-metilpropil)pirrolidin-3-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-carboxamida;
 N-((3S,5S)-5-[(1-hidroxiciclohexil)metil]pirrolidin-3-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-carboxamida;
 4-amino-5-cloro-N-((1-((1,4-dihidroxiciclohexil)metil)piperidin-4-il)metil)-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamida;
 4-amino-5-cloro-N-((1-((4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)metil)piperidin-4-il)metil)-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamida;
 4-amino-5-cloro-N-((1-((1,4-dihidroxiciclohexil)metil)piperidin-4-il)metil)-2-etoxibenzamida;
 4-amino-5-cloro-2-etoxi-N-((1-((4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)metil)piperidin-4-il)metil)benzamida;
 4-amino-5-cloro-N-((1-((1,4-dihidroxiciclohexil)metil)piperidin-4-il)metil)-2-metoxibenzamida;
 4-amino-5-cloro-N-((1-((4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)metil)piperidin-4-il)metil)-2-metoxibenzamida;
 5-amino-6-bromo-N-((1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)piperidin-4-il)metil)croman-8-carboxamida;
 4-amino-5-cloro-N-((1-((tetrahidrofuran-2-il)metil)piperidin-4-il)metil)benzofuran-7-carboxamida;
 8-amino-7-cloro-N-((1-((tetrahidrofuran-2-il)metil)piperidin-4-il)metil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-carboxamida;
 (S)-5-amino-6-cloro-N-((1-((tetrahidrofuran-2-il)metil)piperidin-4-il)metil)croman-8-carboxamida;
 (S)-4-amino-5-cloro-2-metoxi-N-((1-((tetrahidrofuran-2-il)metil)piperidin-4-il)metil)benzamida;
 (R)-4-amino-5-cloro-2-metoxi-N-((1-((tetrahidrofuran-2-il)metil)piperidin-4-il)metil)benzamida;
 (S)-4-amino-5-cloro-N-((1-((tetrahidrofuran-2-il)metil)piperidin-4-il)metil)benzofuran-7-carboxamida;
 (R)-4-amino-5-cloro-N-((1-((tetrahidrofuran-2-il)metil)piperidin-4-il)metil)benzofuran-7-carboxamida;
 (S)-5-amino-6-cloro-N-((1-((tetrahidrofuran-3-il)metil)piperidin-4-il)metil)croman-8-carboxamida;
 (R)-5-amino-6-cloro-N-((1-((tetrahidrofuran-3-il)metil)piperidin-4-il)metil)croman-8-carboxamida;
 (S)-8-amino-7-cloro-N-((1-((tetrahidrofuran-2-il)metil)piperidin-4-il)metil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-carboxamida;
 (R)-8-amino-7-cloro-N-((1-((tetrahidrofuran-2-il)metil)piperidin-4-il)metil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-carboxamida; y
 4-amino-5-cloro-N-((1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)piperidin-4-il)metil)benzofuran-7-carboxamida.

Ejemplo 1: Estudio de reconocimiento de nuevos objetos de rata (Método citado: PNAS, 101 (2003) 853-858)

- En este estudio se usaron ratas IGS macho (9 semanas de edad, Charles River Laboratories Japan, Inc.). Se administraron por vía oral el compuesto A y clorhidrato de donepezil (sustancia de referencia) 60 minutos antes del ensayo de entrenamiento y antes del ensayo de retención. El número de animales por grupo fue de 15. Para este estudio se usó una caja de campo abierto (40 x 40 x 40 cm) con serrín cubriendo el suelo. Para los ensayos de entrenamiento, se permitió a los animales explorar dos objetos idénticos (A1 y A2) durante 3 minutos. Los objetos son "piezas LEGO" de plástico de diversos tamaños, colores y formas. Se usaron una cámara superior y un grabador de DVD para monitorizar y grabar el comportamiento del animal. Los ensayos de retención se llevaron a

cabo 24 h después del ensayo de entrenamiento. Se colocaron una copia del objeto familiar (A3) y un nuevo objeto (B) en la misma ubicación que en el ensayo de entrenamiento y se permitió a los animales explorar el objeto durante 3 min. Se usaron una cámara superior y un grabador de DVD para monitorizar y grabar el comportamiento del animal.

5 La exploración de un objeto se definió como apuntar la nariz hacia el objeto a una distancia < 1 cm y/o tocarlo con la nariz. Las imágenes en DVD se analizaron por un observador que ignoraba las condiciones de tratamiento. Para evaluar el rendimiento cognitivo, se analizaron el tiempo empleado en explorar el objeto familiar (TA3) y el nuevo (TB) y el índice de discriminación (DI; $(TB-TA3)/(TB+TA3)$). Un efecto pro-cognitivo se definió con un DI aumentado y un TB aumentado y/o un TA3 reducido. Para evaluar los niveles generales del rendimiento explorador, se analizó el tiempo total empleado en analizar ambos objetos.

15 Para el compuesto A, se analizó el índice de discriminación usando la prueba de Barlett seguida de la prueba de comparaciones múltiples de Dunnett. El índice de discriminación en los grupos tratados con 0,1, 0,3 y 1 mg/kg de Compuesto A fue estadísticamente significativo en comparación con el del grupo tratado con vehículo (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$). Para donepezil, el índice de discriminación se analizó usando la prueba de la F, seguido de la prueba de la t de Student. El índice de discriminación en el grupo tratado con donepezil fue estadísticamente significativo en comparación con el grupo tratado con vehículo ($^{\#}p < 0,05$) (véase la figura 1).

20 Se probaron de manera similar los compuestos descritos en la lista de compuestos en este estudio de reconocimiento de objetos nuevos en ratas. En todos los casos se observa una mejora del índice de discriminación.

Ejemplo 2: Prueba de la alteración espontánea en ratas (Método citado: Eur. J. Pharmacol., 236 (1993) 341-345)

25 En este estudio se usaron ratas IGS macho (6 semanas de edad, Charles River Laboratories Japan, Inc.). Se administró solución de escopolamina o suero salino por vía intraperitoneal 30 minutos después de la administración de la sustancia de ensayo o de vehículo. Treinta minutos después de la inyección, se colocó a la rata en el extremo de un brazo apuntando al extremo del brazo y se le dejó moverse libremente por todo el laberinto durante los 8 min de la sesión de prueba. Se registró manualmente la secuencia de entradas en los brazos. Una alteración se definió como una entrada en los tres brazos en elecciones consecutivas. Se calculó el porcentaje de alteración como un indicador del rendimiento de la alteración espontánea como $(\text{número de alteraciones/número total de entradas en brazos menos } 2) \times 100$.

35 Se investigó el efecto del compuesto A en el deterioro inducido por escopolamina del rendimiento de alteración espontánea en ratas. En los porcentajes de alteración, los valores en los grupos tratados con suero salino y con escopolamina fueron del 75,2 % y del 53,9 %, respectivamente. El porcentaje de alteración se redujo significativamente mediante la inyección de escopolamina ($p < 0,01$). El compuesto A a dosis de 0,3 y 1 mg/kg aumentó significativamente el porcentaje de las alteraciones en comparación con el grupo tratado con vehículo ($p < 0,01$). El compuesto A a 0,1 y 3 mg/kg mostró una tendencia a mejorar sin una significación estadística (véase la figura 2).

Los compuestos descritos en la lista de compuestos se probaron de manera similar en esta prueba de alteración espontánea en ratas. Se observó la restauración de la alteración espontánea en todos los casos.

Ejemplo 3: Reducción de Abeta en ratones Tg2576 (Método citado: J. Neurosci 21 (2001) 372-381)

50 Se adquirieron ratones Tg2576 hembra que expresan el gen de la proteína precursora de amiloide humana (APP) con la mutación Swedish (APP_{swe}) de Taconic Farms (n.º de catálogo 001349-TF).

55 Se dosificó por vía oral a los ratones Tg2576 (31 semanas de edad al comienzo del experimento) dos veces al día (BID) durante 3 semanas con 0,1, 1 o 10 mg/kg de compuesto A en el vehículo que consistía en metilcelulosa al 0,5 % y Tween 80 al 0,1 %. Se eutanasió a los ratones tres horas después de la última dosis. Se recogieron y homogeneizaron los tejidos cerebrales en 5 volúmenes de tampón TBS enfriado en hielo (Tris-HCl 50 mM) que contenía CHAPS al 1 % e inhibidores de proteasas. Los homogeneizados se centrifugaron a 14.000g durante 10 minutos a 4°C y los sobrenadantes resultantes se recogieron en forma de una agrupación soluble de Abeta. Los sedimentos se disolvieron en el volumen inicial de guanidina 5 M en tampón TBS y los homogeneizados resultantes se recogieron en forma de una agrupación insoluble de Abeta. Se cuantificaron Abeta-40 y Abeta-42 usando kits de ELISA disponibles comercialmente según las instrucciones del fabricante. Las mediciones se llevaron a cabo por duplicado. Los valores finales de Abeta en el cerebro se expresaron como nanogramos por gramo de peso en húmedo de cerebro. Los niveles totales de Abeta se obtuvieron sumando los valores de los niveles de Abeta soluble e insoluble.

65 Los resultados se resumen en la figura 3. La administración del compuesto A durante tres semanas a dosis de 1 y 10 mg/kg BID redujo de manera significativa los niveles totales de Abeta-40 en el cerebro y también redujo de manera dependiente de la dosis y sustancial los niveles totales de Abeta-42 en el cerebro en ratones Tg2576.

Los compuestos descritos en la lista de compuestos se probaron de manera similar en esta reducción de Abeta en ratones Tg2576. En todos los casos se observó reducción de Abeta.

Ejemplo 4: Aumento de la liberación de ACh en el hipocampo de ratas

5 Se comprobaron los efectos del compuesto A en los niveles de ACh en el hipocampo (Hip de ratas usando microdiálisis en ratas Wistar macho. Un día antes de comenzar los experimentos, se anestesió a las ratas y se implantó una cánula de guía en el hipocampo dorsal. Un día después de la cirugía, se insertó una sonda de diálisis a través de la cánula de guía en el hipocampo y se perfundió con fluido cefalorraquídeo artificial (aCSF) que contenía NaCl 148 mM, KCl 2,7 mM, CaCl₂ 1,2 mM, MgCl₂ 0,85 mM, junto con eserina 100 nM. Después de 1 h de periodo de equilibrado, comenzó la recogida de muestras. Se recogieron fracciones de flujo saliente cada 20 min. Después de haber recogido seis fracciones basales estables, se reemplazó el perfundido a un aCSF que contenía compuesto A con eserina 100 nM durante 120 min y después se cambió nuevamente a aCSF solo con eserina 100 nM. Después, se analizaron las fracciones de diálisis usando cromatografía líquida de alto rendimiento con un sistema de detección electromecánica. Como patrón interno se usó isopropil homocolina. Se calculó la cantidad de ACh en cada dializado a partir de la relación de altura de pico de ACh/IPHC. El contenido de ACh se expresó como un porcentaje del basal calculado a partir de la media de tres muestras anteriores a la infusión de fármaco.

20 Los resultados se resumen en la figura 4. La inyección directa del compuesto A en el hipocampo de rata aumentó la concentración de ACh al 187 %.

Los compuestos descritos en la lista de compuestos se probaron de manera similar en este estudio de microdiálisis de ACh. En todos los casos se observó un aumento de los niveles de ACh.

25 (Referencia a las figuras 1 a 4)

(Figura 1)

30 El índice de discriminación se define como la diferencia en la exploración frente al tiempo para los objetos dividida entre el tiempo total de exploración.

Compuesto A: el índice de discriminación se analizó usando la prueba de Bartlett, seguido de la prueba de comparaciones múltiples de Dunnett (*p<0,05, **p<0,01 frente a vehículo).

35 Para donepezil (DPZ), el índice de discriminación se analizó usando la prueba de la F, seguido de la prueba de la t de Student ([#]p<0,05 frente a vehículo).

(Figura 2)

40 N=15, Media±D.T.M

**p<0,01; frente a control normal (prueba de la t de Student)

**p<0,01; frente a control de escopolamina (prueba de Dunnett)

No se observó un cambio significativo en el total de entradas en brazos entre cada grupo de tratamiento.

45 (Figura 3)

Brazo de vehículo, 1 y 10 mg/kg (N=10), brazo de 0,1 mg/kg (N=9), Media±D.T.M

*p<0,05; ANOVA de una vía seguida de análisis *post hoc* de Dunnett

50 (Figura 4)

El contenido de ACh se expresó como un porcentaje del basal calculado a partir de la media de tres muestras anteriores a la infusión de fármaco.

55 {Aplicabilidad industrial}

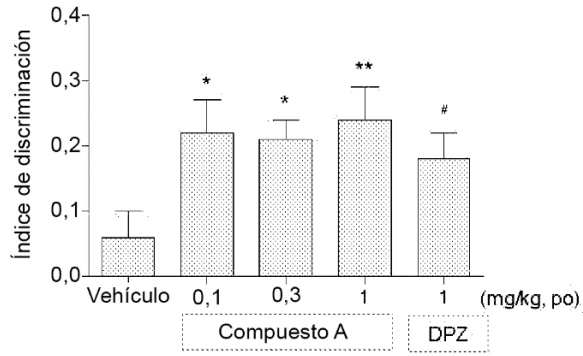
De acuerdo con la presente invención, un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es útil para el tratamiento de la demencia.

60 Aunque la invención se ha descrito anteriormente con referencia a las realizaciones divulgadas, los expertos en la materia apreciarán fácilmente que los experimentos específicos detallados son únicamente ilustrativos de la invención. Por consiguiente, la invención solo está limitada por las siguientes reivindicaciones.

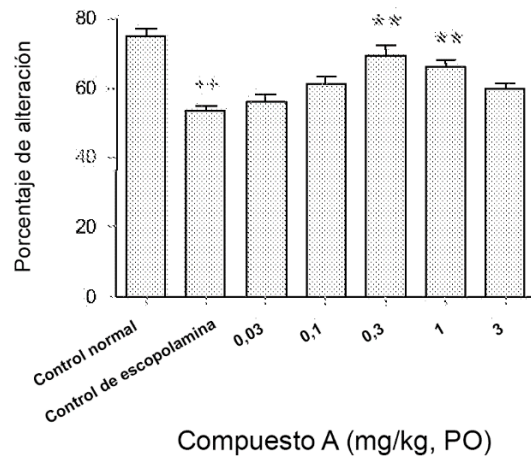
REIVINDICACIONES

- 5 1. N-((1-((4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)metil)piperidin-4-il)metil)-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en un método de tratamiento de la demencia para reducir el péptido beta amiloide total (Abeta) en un sujeto animal, incluyendo un sujeto mamífero.
- 10 2. El compuesto para el uso de la reivindicación 1, en donde la demencia se selecciona entre el grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, demencia asociada a la enfermedad de Parkinson, demencia relacionada con cuerpos de Lewy difusos, demencia relacionada con el VIH y demencia asociada a depresión.
- 15 3. El compuesto para el uso de la reivindicación 1, en donde la N-((1-((4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)metil)piperidin-4-il)metil)-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxamida o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma se usan en combinación con uno o más compuestos adicionales que se sabe que son útiles en el tratamiento o la prevención de la demencia o de los síntomas de la misma.
- 20 4. El compuesto para el uso de la reivindicación 1, en donde el Abeta es Abeta 1-40 o Abeta 1-42.
5. Una composición farmacéutica para su uso en un método para el tratamiento de la demencia para reducir el péptido beta amiloide total (Abeta), que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de N-((1-((4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)metil)piperidin-4-il)metil)-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 25 6. N-((1-((4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)metil)piperidin-4-il)metil)-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en un método de tratamiento de la demencia para reducir el péptido beta amiloide total (Abeta) en un sujeto animal, incluyendo un sujeto mamífero, que comprende administrar al sujeto animal, incluyendo un sujeto mamífero, N-((1-((4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)metil)piperidin-4-il)metil)-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxamida.
- 30 7. El compuesto para el uso de la reivindicación 6, en donde la demencia se selecciona entre el grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, demencia asociada a la enfermedad de Parkinson, demencia relacionada con cuerpos de Lewy difusos, demencia relacionada con el VIH y demencia asociada a depresión.
- 35 8. El compuesto para el uso de la reivindicación 6, en donde dicho método comprende además administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos adicionales que se sabe que son útiles en el tratamiento o la prevención de la demencia.
9. El compuesto para el uso de la reivindicación 6, en donde el Abeta es Abeta 1-40 o Abeta 1-42.

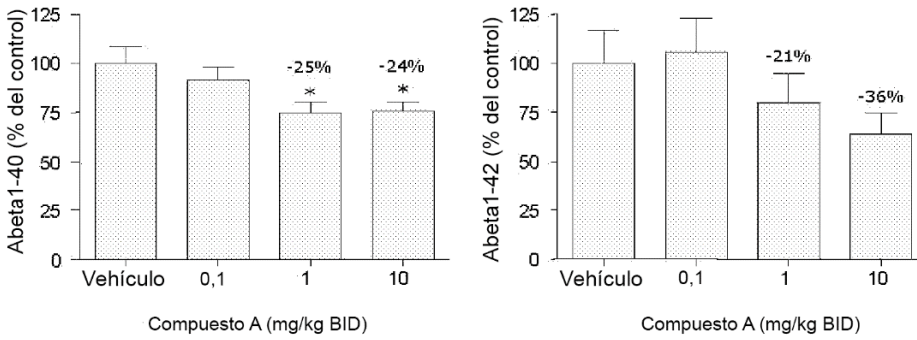
[Fig. 1]



[Fig. 2]



[Fig. 3]



[Fig. 4]

