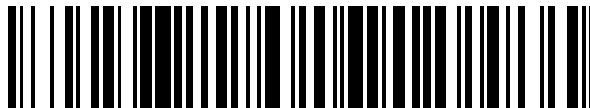


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 796 181**

51 Int. Cl.:

A61K 31/31 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.08.2016 PCT/IB2016/054673**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.11.2017 WO17199071**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.08.2016 E 16766622 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.04.2020 EP 3484467**

54 Título: **Combinación de antagonistas puros del receptor 5-HT₆ con inhibidores de acetilcolinesterasa**

30 Prioridad:

18.05.2016 IN 201641017205

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

26.11.2020

73 Titular/es:

**SUVEN LIFE SCIENCES LIMITED (100.0%)
5th Floor Serene Chambers, Road No. 5, Off
Avenue 7, Banjara Hills
Hyderabad, Telangana 500034, IN**

72 Inventor/es:

**NIROGI, RAMAKRISHNA;
SHINDE, ANIL KARBHARI;
JAYARAJAN, PRADEEP;
BHYRAPUNENI, GOPINADH;
KAMBHAMPATI, RAMASASTRI y
JASTI, VENKATESWARLU**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 796 181 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 antagonistas puros del receptor 5-HT₆ con inhibidores de acetilcolinesterasa

Campo de la invención

5 La presente invención se relaciona con antagonistas puros del receptor 5-HT₆ (5-HT₆R), o la sal o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en combinación con o como complemento de los inhibidores de acetilcolinesterasa y su uso en el tratamiento de trastornos cognitivos. La invención se relaciona además con la composición farmacéutica que contiene dicha combinación.

Antecedentes de la invención

10 La enfermedad de Alzheimer (AD) es la causa más común de demencia en todo el mundo. Se anticipa que el aumento exponencial en el número de casos de AD en el pasado y la proyección futura en las próximas décadas provocará una gran presión sobre los sistemas sociales y de salud de las economías desarrolladas y en desarrollo. La AD también impone una tremenda carga emocional y financiera para la familia y la comunidad del paciente.

15 La lista actual de fármacos potenciadores cognitivos aprobados para la AD no es larga e históricamente se ha centrado en los inhibidores de acetilcolinesterasa (donepezil, galantamina y rivastigmina). Estos fármacos actúan inhibiendo la hidrólisis de acetilcolina (ACh) en acetato y colina direccionando a la enzima acetilcolinesterasa (AChE). El aumento de los niveles de ACh en la sinapsis puede estimular los receptores colinérgicos y promover la función de la memoria. Aunque los inhibidores de acetilcolinesterasa (AChEIs) pueden retrasar temporalmente la progresión del deterioro cognitivo en la AD, los efectos son modestos. Al estar la ACh presente tanto en el sistema nervioso central como en el periférico, los AChEI producen varios efectos secundarios indeseables, como trastornos gastrointestinales, bradicardia y salivación excesiva, que están asociados con una acción sobre los receptores colinérgicos muscarínicos periféricos (Expert Opinion on Drug Safety, 3, 2004, 425-440). La limitación de la clase de fármacos inhibidores de acetilcolinesterasa es que son poco tolerados, su eficacia no es sostenida y requieren una titulación de dosis constante a medida que la enfermedad progresa (Cochrane Database Systematic Reviews, 2006, CD005593), lo que conduce a un incumplimiento del paciente significativo. La incidencia y la gravedad de estos efectos secundarios aumentan con la dosis y, en general, son más pronunciadas al inicio del tratamiento o después del aumento de la dosis. Por lo tanto, existe una necesidad insatisfecha de terapia alternativa para tratar trastornos cognitivos.

20 El receptor 5-hidroxitriptamina 6 (5-HT₆R) es un miembro de la familia GPCR y se expresa exclusivamente en el cerebro, particularmente en áreas asociadas con cognición, como el hipocampo y la corteza frontal (Molecular Pharmacology, 1993, 43, 320-327). La activación de 5-HT₆R generalmente reprime la función colinérgica (British Journal of Pharmacology, 1999, 126, 1537-1542), mientras que el bloqueo del receptor mejora las funciones cognitivas. Por lo tanto, 5-HT₆R puede ser un objetivo viable para la intervención farmacológica para mejorar la función cognitiva de los pacientes con AD. Como el 5-HT₆R está ubicado exclusivamente en el centro, se cree que los antagonistas del 5-HT₆R tendrían efectos secundarios periféricos limitados, incluidos los que comúnmente se asocian con los inhibidores de la colinesterasa. Se ha demostrado que el antagonismo de este receptor por varios compuestos en investigación mejora el aprendizaje y la memoria en modelos animales (CNS & Neurological Disorders - Drug Targets, 2004, 3, 59-79).

30 Dado que el bloqueo de 5-HT₆R modula la actividad colinérgica, uno podría esperar que los antagonistas de 5-HT₆R complementen y/o aumenten la función cognitiva a través de este mecanismo terapéutico. Esto a su vez puede ayudar a reducir los efectos secundarios con un mejor cumplimiento del paciente y, por lo tanto, puede administrarse durante un período prolongado.

35 Los compuestos de la presente invención son antagonistas puros de 5-HT₆R con alta afinidad y muy alta selectividad sobre subtipos de receptores de serotonina estrechamente relacionados y mejora el aprendizaje y la memoria en animales. Estos datos apoyan la hipótesis de que el uso de dichos compuestos en combinación con inhibidores de la acetilcolinesterasa podría potenciar la función cognitiva de los pacientes con trastornos cognitivos. Los compuestos antagonistas de 5-HT₆R mencionados aquí se describen en el documento US7875605. La preparación de estos compuestos se da en dicha patente.

En las solicitudes de patente PCT, documentos WO2014037532A1, WO2008002539A1, WO2007147883A1 y WO2007087151A2 combinación de inhibidores de acetilcolinesterasa con antagonistas de 5-HT₆R se mencionan como una opción útil en el tratamiento de la AD.

40 Jayarajan et al. ("5-HT₆ antagonist SUVN-502 potentiates the precognitive and neurochemical effects of donepezil and memantine", Alzheimer's Dementia: Journal of the Alzheimer's Association, 2015, vol. 11, número 7) proporciona una combinación de un antagonista del receptor 5-HT₆ (SUVN-502) con memantina y donepezil como un tratamiento sintomático de la enfermedad de Alzheimer.

55 El documento US 2007/167431 divulga un método para el tratamiento de un trastorno cognitivo tal como la enfermedad de Alzheimer en un paciente que lo necesita que comprende proporcionar a dicho paciente una cantidad

terapéuticamente efectiva de una combinación de un inhibidor de acetilcolinesterasa y un antagonista del receptor 5-HT₆.

5 Wicke et al. ("Investigational drugs targeting 5-HT₆ receptors for the treatment of Alzheimer's disease", Expert Opinion on Investigational Drugs, 2015, vol. 24, número 12, páginas 1515-1528) divulga diferentes antagonistas del receptor 5-HT₆ en desarrollo clínico que tienen como objetivo la enfermedad de Alzheimer y también discute los mecanismos subyacentes para los efectos procognitivos observados.

10 Como el tratamiento de la AD es de naturaleza crónica, existe una necesidad médica insatisfecha desesperada de opciones de tratamiento mejores y más seguras. Una estrategia terapéutica que se busca con entusiasmo para los pacientes con AD es tener como objetivo una mejora con un complemento de las terapias existentes que brindaría un alivio adicional para los pacientes, reduciría la carga sobre el cuidador y permitiría al paciente disfrutar de una mejor calidad de vida sin la necesidad de atención institucional y/u hospitalización.

15 La presente invención proporciona antagonistas puros de 5-HT₆R o la sal o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que pueden potenciar la función cognitiva de los pacientes en tratamiento con inhibidores de acetilcolinesterasa. La presente invención es con base en el hallazgo de que los compuestos instantáneos con afinidad 5-HT₆R pura potencian y también prolongan el efecto de los inhibidores de acetilcolinesterasa. La combinación de la invención instantánea demuestra un efecto sinérgico en su actividad farmacológica. Dicha administración combinada de antagonista puro de 5-HT₆R e inhibidor de la acetilcolinesterasa puede resultar en un efecto beneficioso para mejorar la eficacia terapéutica en humanos.

Sumario de la invención

20 El objeto de la presente invención es proporcionar una terapia combinada mejorada para el tratamiento de trastornos cognitivos, tales como la enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, demencia con cuerpo de Lewy, demencia vascular o demencia frontotemporal.

En el primer aspecto, la presente invención se relaciona con una combinación de antagonista puro del receptor 5-HT₆ e inhibidor de acetilcolinesterasa; en donde el antagonista puro de 5-HT₆R se selecciona de:

25 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol;
1-[(4-fluorofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol; y
1-[(4-isopropilfenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

30 En una realización, la presente invención se relaciona con una combinación de antagonista puro del receptor 5-HT₆ e inhibidor de la acetilcolinesterasa; en donde el antagonista puro del receptor 5-HT₆ es 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol o una sal farmacéuticamente aceptable.

En una realización, la presente invención se relaciona con una combinación de antagonista puro del receptor 5-HT₆ e inhibidor de acetilcolinesterasa; en donde el antagonista puro del receptor 5-HT₆ es 1-[(4-fluorofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 En una realización, la presente invención se relaciona con una combinación de antagonista puro del receptor 5-HT₆ e inhibidor de acetilcolinesterasa; en donde el antagonista puro del receptor 5-HT₆ es 1-[(4-isopropilfenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 En una realización, la presente invención se relaciona con una combinación de antagonista puro del receptor 5-HT₆ e inhibidor de acetilcolinesterasa; en donde el inhibidor de acetilcolinesterasa se selecciona de donepezil, galantamina y rivastigmina o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización, la presente invención se relaciona con una combinación de antagonista puro del receptor 5-HT₆ e inhibidor de acetilcolinesterasa; en donde el antagonista puro del receptor 5-HT₆ es 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol monohidrato de dimesilato.

45 En otra realización más, la presente invención se relaciona con la combinación de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con donepezil o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización más, la presente invención se relaciona con la combinación de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con rivastigmina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 En otra realización más, la presente invención se relaciona con la combinación de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con galantamina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un segundo aspecto, la presente invención se relaciona con una combinación del primer aspecto para uso en el tratamiento de trastornos cognitivos tales como la enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, demencia con cuerpos de Lewy, demencia vascular o demencia frontotemporal.

5 En un tercer aspecto, la presente invención se relaciona con un compuesto, 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en combinación con inhibidor de acetilcolinesterasa para el tratamiento complementario de la enfermedad de Alzheimer en un paciente.

10 En un cuarto aspecto, la presente invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende la combinación del primer aspecto y excipientes farmacéuticamente aceptables o combinación de estos. En una realización, el antagonista del receptor 5-HT₆ es 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el inhibidor de acetilcolinesterasa es donepezil o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, la composición farmacéutica de la presente invención es para uso en el tratamiento de trastornos cognitivos tales como enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, demencia con cuerpos de Lewy, demencia vascular o demencia frontotemporal.

Breve descripción de los dibujos

15 La Figura 1a representa los resultados del efecto de cotratamiento del compuesto 1 o compuesto 2 o compuesto 3 y donepezil sobre las propiedades de potenciación de la cognición usando el modelo de tarea de reconocimiento de objetos;

La Figura 1b representa los resultados del efecto de un cotratamiento del compuesto 1 y la rivastigmina sobre las propiedades de potenciación de la cognición utilizando el modelo de tarea de reconocimiento de objetos;

20 La Figura 1c representa los resultados del efecto de un cotratamiento del compuesto 1 y galantamina sobre las propiedades de potenciación de la cognición utilizando el modelo de tarea de reconocimiento de objetos;

La Figura 2 ilustra el efecto del compuesto 1 sobre los niveles de acetilcolina en el hipocampo ventral de ratas Wistar macho;

25 La Figura 3 ilustra el efecto del compuesto 1 solo y en combinación con donepezil sobre los niveles extracelulares de acetilcolina en el hipocampo ventral de ratas Wistar macho;

La Figura 4 ilustra el efecto del compuesto 1 solo y en combinación con rivastigmina sobre los niveles extracelulares de acetilcolina en el hipocampo ventral de ratas Wistar macho;

La Figura 5 ilustra el efecto del compuesto 1 y en combinación con donepezil sobre la modulación theta evocada en el hipocampo dorsal de ratas Wistar machos anestesiadas.

30 Descripción detallada

A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos utilizados en la especificación y reivindicaciones tienen los significados que se indican a continuación:

El término "antagonista del receptor 5-HT₆" como se usa aquí se refiere a un ligando o fármaco que tiene afinidad hacia el receptor 5-HT₆, bloquea o inhibe la función/enlace del agonista en el receptor 5-HT₆.

35 El término "antagonista puro del receptor 5-HT₆" como se usa aquí se refiere al antagonista del receptor 5-HT₆ que tiene una selectividad muy alta (> 250 veces) sobre los subtipos de serotonina estrechamente relacionados como 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₄, 5-HT_{5A} y 5-HT₇.

Los ejemplos de los antagonistas puros del receptor 5-HT₆ incluyen,

1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol;

40 1-[(4-fluorofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol; y

1-[(4-isopropilfenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Ejemplos de sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos identificados anteriormente incluyen, pero no se limitan a,

45 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol monohidrato de dimesilato;

Diclorhidrato de 1-[(4-fluorofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol; y

Diclorhidrato de 1-[(4-isopropilfenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol.

5 El término "inhibidor de acetilcolinesterasa", como se usa aquí, es un químico o fármaco que inhibe que la enzima acetilcolinesterasa se descomponga en acetilcolina, aumentando así tanto el nivel como la duración de acción del neurotransmisor acetilcolina. Ejemplos de inhibidores de acetilcolinesterasa son donepezil, galantamina y rivastigmina. Preferiblemente, el inhibidor de acetilcolinesterasa es donepezil y rivastigmina. Más preferiblemente, el inhibidor de acetilcolinesterasa es donepezil.

Donepezil es un fármaco aprobado para el tratamiento de la demencia leve, moderada y grave de la enfermedad de Alzheimer. El donepezil es un inhibidor reversible de la enzima acetilcolinesterasa y se vende bajo el nombre comercial Aricept® como sal de clorhidrato.

10 Rivastigmina es un fármaco aprobado para el tratamiento de la demencia leve, moderada y grave de la enfermedad de Alzheimer. La rivastigmina es un inhibidor reversible de la colinesterasa y se vende bajo el nombre comercial Exelon® y Parche Exelon® como sal de tartrato.

Galantamina es un fármaco aprobado para el tratamiento de la demencia leve, moderada y grave de la enfermedad de Alzheimer. La galantamina, un inhibidor de acetilcolinesterasa reversible y competitivo se vende bajo el nombre comercial de Razadyne® como sal de bromhidrato.

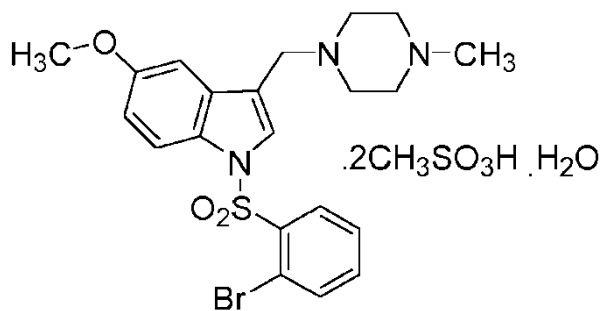
15 La expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" se define como una cantidad de un compuesto de la presente invención que (i) trata la enfermedad, afección o trastorno particular, (ii) elimina uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular y (iii) retrasa la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular descritos aquí.

20 El término "sal farmacéuticamente aceptable" como se usa aquí se refiere a sales del compuesto activo y se preparan por reacción con el ácido o derivado de ácido apropiado, dependiendo de los sustituyentes particulares encontrados en los compuestos descritos aquí.

El término "paciente" como se usa aquí se refiere a un animal. Preferiblemente, el término "paciente" se refiere a mamífero. El término mamífero incluye animales como ratones, ratas, perros, conejos, cerdos, monos, caballos y humanos. Más preferiblemente el paciente es humano.

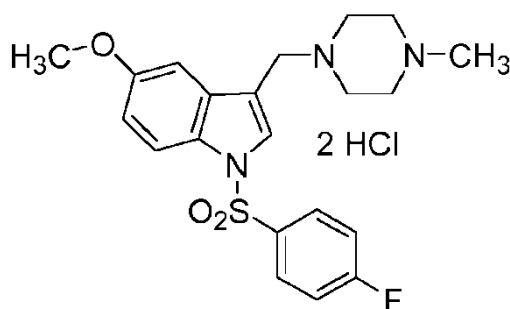
25 El término "enfermedad de Alzheimer", como se usa aquí, se refiere a una demencia que causa problemas con la memoria, pensamiento y comportamiento. La enfermedad de Alzheimer puede ser leve a severa.

El compuesto 1 como se usa aquí es 1-[(2-bromofenil)sulfonyl]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol monohidrato de dimesilato que tiene la estructura química,

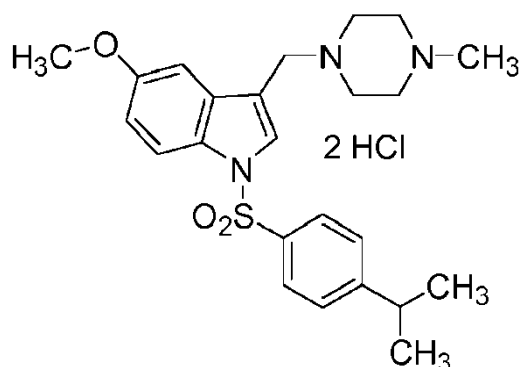


30 y el proceso para preparar este compuesto a gran escala se describe en el documento WO2015083179A1.

El compuesto 2, como se usa aquí, es clorhidrato de 1-[(4-fluorofenil)sulfonyl]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol que tiene la estructura química,



35 El compuesto 3 como se usa aquí es clorhidrato de 1-[(4-isopropilfenil)sulfonyl]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol que tiene la estructura química,



El término "tratamiento" o "tratar" como se usa aquí se refiere a cualquier tratamiento de una enfermedad en un mamífero, que incluye: (a) desacelerar o detener el desarrollo de síntomas clínicos; y/o (b) causar la regresión de síntomas clínicos.

- 5 El término "compuesto para uso" como se usa aquí abarca uno cualquiera o más de los siguientes: (1) uso de un compuesto, (2) método de uso de un compuesto, (3) uso en el tratamiento de, o (4) el uso para la fabricación de composición farmacéutica/medicamento para tratamiento/tratar.

- 10 El término "trastorno cognitivo", como se usa aquí, se refiere a un grupo de trastornos de salud mental que afectan principalmente el aprendizaje, memoria, percepción y resolución de problemas e incluyen amnesia, demencia y delirio. Los trastornos cognitivos pueden resultar debido a enfermedad, trastorno, dolencia o toxicidad. Ejemplos de trastornos cognitivos incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, demencia con cuerpo de Lewy (LBD), demencia vascular y demencia frontotemporal (FTD). Preferiblemente, el trastorno cognitivo es enfermedad de Alzheimer.

- 15 El término "complemento" o "tratamiento complementario" como se usa aquí se refiere a un tratamiento adicional para un paciente que ya ha recibido al menos una otra terapia para el trastorno cognitivo. Un fármaco utilizado como terapia complementaria se administra a un paciente para que el tratamiento primario funcione mejor.

Realizaciones

La presente invención abarca todas las combinaciones descritas aquí sin limitación, sin embargo, los aspectos y elementos preferidos de la invención se discuten aquí en la forma de las siguientes realizaciones.

- 20 En una realización, la presente invención proporciona una combinación de 1-[(2-bromofenil)sulfonyl]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol con inhibidor de acetilcolinesterasa que es más eficaz que el inhibidor de acetilcolinesterasa o 1-[(2-bromofenil)sulfonyl]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol solo.

- 25 En otra realización, la presente invención proporciona una combinación de 1-[(2-bromofenil)sulfonyl]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol monohidrato de dimesilato con inhibidor de acetilcolinesterasa que es más efectivo que el inhibidor de acetilcolinesterasa o 1-[(2-bromofenil)sulfonyl]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol monohidrato de dimesilato solo.

En otra realización, la presente invención proporciona una combinación de antagonista puro del receptor 5-HT₆ diclorhidrato de 1-[(4-fluorofenil)sulfonyl]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol e inhibidor de acetilcolinesterasa.

- 30 En otra realización, la presente invención proporciona una combinación de antagonista puro del receptor 5-HT₆ diclorhidrato de 1-[(4-isopropilfenil)sulfonyl]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol e inhibidor de acetilcolinesterasa.

En otra realización, el inhibidor de acetilcolinesterasa se selecciona del grupo que consiste en donepezil, galantamina y rivastigmina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 35 En otra realización, el inhibidor de acetilcolinesterasa es donepezil o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, el inhibidor de acetilcolinesterasa se selecciona de galantamina y rivastigmina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra realización, el inhibidor de acetilcolinesterasa en la combinación es clorhidrato de donepezil.

- 40 En otra realización, la presente invención se relaciona con la combinación de 1-[(2-bromofenil)sulfonyl]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol monohidrato de dimesilato con clorhidrato de donepezil.

- En otra realización, la presente invención se relaciona con la combinación de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol monohidrato de dimesilato con tartrato de rivastigmina.
- En otra realización, la presente invención se relaciona con la combinación de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol monohidrato de dimesilato con bromhidrato de galantamina.
- 5 En otra realización más, la presente invención se relaciona con la combinación de diclorhidrato de 1-[(4-fluorofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol con clorhidrato de donepezil.
- En otra realización más, la presente invención se relaciona con la combinación de diclorhidrato de 1-[(4-isopropilfenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol con clorhidrato de donepezil.
- 10 En otra realización, la sal farmacéuticamente aceptable del 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol es sal de diclorhidrato, sal de monohidrato de dimesilato, y similares.
- En otra realización, la sal farmacéuticamente aceptable del antagonista puro del receptor 5-HT₆ incluye, pero no se limita a, sal de monohidrato de dimesilato, sal de diclorhidrato, sal de oxalato, sal de tartrato y similares. Preferiblemente, la sal farmacéuticamente aceptable es la sal de monohidrato de dimesilato y la sal de diclorhidrato. Más preferiblemente, la sal farmacéuticamente aceptable es la sal de monohidrato de dimesilato.
- 15 En otra realización, la presente invención se relaciona con el uso de una cantidad terapéuticamente efectiva de una combinación de la invención en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.
- En otra realización, la presente invención se relaciona con el uso de una cantidad terapéuticamente efectiva de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con un inhibidor de acetilcolinesterasa en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.
- 20 En otra realización, la presente invención se relaciona con el uso de una cantidad terapéuticamente efectiva de 1-[(4-fluorofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con un inhibidor de acetilcolinesterasa en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.
- En otra realización, la presente invención se relaciona con el uso de una cantidad terapéuticamente efectiva de 1-[(4-isopropilfenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con un inhibidor de acetilcolinesterasa en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.
- 25 En otra realización, la presente invención se relaciona con el uso de una cantidad terapéuticamente efectiva de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol monohidrato de dimesilato en combinación con inhibidor de acetilcolinesterasa en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.
- 30 En otra realización, la presente invención se relaciona con el uso de una cantidad terapéuticamente efectiva de diclorhidrato de 1-[(4-fluorofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol en combinación con inhibidor de acetilcolinesterasa en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.
- En otra realización, la presente invención se relaciona con el uso de una cantidad terapéuticamente efectiva de diclorhidrato de 1-[(4-isopropilfenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol en combinación con inhibidor de acetilcolinesterasa en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.
- 35 En otra realización, la presente invención se relaciona con el uso de una cantidad terapéuticamente efectiva de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol monohidrato de dimesilato en combinación con donepezil o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.
- En otra realización, la presente invención se relaciona con el uso de una cantidad terapéuticamente efectiva de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol monohidrato de dimesilato en combinación con clorhidrato de donepezil en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.
- 40 En otra realización, la presente invención se relaciona con un compuesto, 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol monohidrato de dimesilato para uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer en combinación con inhibidor de acetilcolinesterasa.
- 45 En un ejemplo, la presente divulgación se relaciona con 1-[(4-fluorofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento complementario del trastorno cognitivo como la enfermedad de Alzheimer en un paciente en tratamiento con un inhibidor de la acetilcolinesterasa.
- En un ejemplo, la presente divulgación se relaciona con el compuesto, 1-[(4-isopropilfenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento complementario del trastorno cognitivo tal como la enfermedad de Alzheimer en un paciente en tratamiento con inhibidor de acetilcolinesterasa.
- 50

- En otra realización, la presente invención se relaciona con 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol monohidrato de dimesilato para uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer en combinación con donepezil o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 5 En otra realización, la presente invención se relaciona con 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol monohidrato de dimesilato para uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer en combinación con clorhidrato de donepezil.
- En otro ejemplo, la presente divulgación se relaciona con el uso del 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol o un sal farmacéuticamente aceptable en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer en combinación con un inhibidor de acetilcolinesterasa.
- 10 En otro ejemplo, la presente divulgación se relaciona con el uso de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer en combinación con donepezil o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 15 En otro ejemplo, la presente divulgación se relaciona con el uso de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer en combinación con clorhidrato de donepezil.
- En otro ejemplo, la presente divulgación se relaciona con el uso del 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol monohidrato de dimesilato en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer en combinación con un inhibidor de acetilcolinesterasa.
- 20 En otro ejemplo, la presente divulgación se relaciona con el uso del 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol monohidrato de dimesilato en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer en combinación con donepezil o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- En otro ejemplo, la presente divulgación se relaciona con el uso del 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol monohidrato de dimesilato en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer en combinación con clorhidrato de donepezil.
- 25 En otra realización, la presente invención se relaciona con la combinación para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, en donde la enfermedad de Alzheimer es la enfermedad de Alzheimer leve.
- En otra realización, la presente invención se relaciona con la combinación para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, en donde la enfermedad de Alzheimer es la enfermedad de Alzheimer moderada.
- 30 En otra realización, la presente invención se relaciona con la combinación para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, en donde la enfermedad de Alzheimer es la enfermedad de Alzheimer grave.
- En otra realización, la presente invención se relaciona con la combinación en donde los ingredientes activos pueden administrarse a un paciente de manera concurrente o por separado.
- 35 En otra realización más, los ingredientes activos de la combinación de la presente invención se administran normalmente formulando los ingredientes activos en una composición farmacéutica de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar.
- En otra realización más, los ingredientes activos de la combinación de la presente invención se pueden administrar en todas las vías posibles de administración.
- 40 En otra realización más, los ingredientes activos de la combinación de la presente invención pueden administrarse por vía oral, nasal, local, dérmica o parenteral.
- En otra realización más, los ingredientes activos de la combinación de la presente invención pueden administrarse por la misma o diferente vía de administración. Por ejemplo, el antagonista del receptor 5-HT₆ de la presente invención puede administrarse por vía oral y el inhibidor de acetilcolinesterasa puede administrarse por vía transdérmica.
- 45 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden formularse de manera convencional usando uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Los excipientes farmacéuticamente aceptables son diluyentes, desintegrantes, aglomerantes, lubricantes, deslizantes, polímeros, agentes de recubrimiento, disolventes, codisolventes, conservantes, agentes humectantes, agentes espesantes, agentes antiespumantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, antioxidantes, colorantes, solubilizantes, plastificantes, agentes dispersantes y similares. Los excipientes se seleccionan entre celulosa microcristalina, manitol, lactosa, almidón pregelatinizado,
- 50 glicolato de almidón de sodio, almidón de maíz o derivados de los mismos, povidona, crospovidona, estearato de calcio, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, talco, dióxido de silicona coloidal, estearato de magnesio, lauril sulfato de sodio, estearil fumarato de sodio, estearato de zinc, ácido esteárico o aceite vegetal hidrogenado, goma arábiga, magnesia, glucosa, grasas, ceras, aceites naturales o endurecidos, agua, solución

fisiológica de cloruro de sodio o alcoholes, por ejemplo, etanol, propanol o glicerol, soluciones de azúcar, tales como soluciones de glucosa o soluciones de manitol y similares o una mezcla de los diversos excipientes.

5 En otra realización más, los compuestos activos de la invención pueden formularse en forma de píldoras, comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas, polvo, gránulos, pellas, parches, implantes, películas, semisólidos, líquidos, geles, aerosoles, emulsiones, elixires y similares. Dichas composiciones farmacéuticas y procesos para prepararlos son bien conocidos en la técnica.

10 En otra realización más, la composición farmacéutica de la presente invención contiene del 1 al 90 %, del 5 al 75 % y del 10 al 60 % en peso de los compuestos de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. La cantidad de los compuestos activos o su sal farmacéuticamente aceptable en la composición o composiciones farmacéuticas puede variar de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg o de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 400 mg o de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 250 mg o de aproximadamente 7 mg a aproximadamente 150 mg o en cualquier intervalo que se encuentre dentro del intervalo más amplio de 1 mg a 500 mg.

15 En otra realización más, la composición farmacéutica de la combinación de la presente invención puede ser formulaciones convencionales tales como formulaciones de liberación inmediata, formulaciones de liberación modificada tales como formulaciones de liberación sostenida, formulaciones de liberación retardada y formulaciones de liberación prolongada o nuevos sistemas de administración tales como formulaciones de desintegración oral y parches transdérmicos.

20 La dosis de los compuestos activos puede variar dependiendo de factores como edad y peso del paciente, la naturaleza, vía de administración y gravedad de la enfermedad a tratar y otros factores. Por lo tanto, cualquier referencia con respecto a la cantidad farmacológicamente efectiva de los compuestos 1, 2 y 3 se refiere a los factores mencionados anteriormente.

25 En otra realización más, el antagonista del receptor 5-HT₆ puede coadministrarse con el inhibidor de acetilcolinesterasa a una dosis diaria de 1 mg a 300 mg; tales como 1, 5, 10, 20, 25, 30, 50, 75, 100, 150, 200 o 300 mg, preferiblemente a una dosis diaria de 10, 25, 30, 50, 75, 100 o 150 mg y lo más preferiblemente a una dosis diaria de 10, 25, 50, 75, 100 o 125 mg.

30 En otra realización más, el inhibidor de acetilcolinesterasa puede administrarse conjuntamente con el antagonista del receptor 5-HT₆ a una dosis diaria de 1 mg a 30 mg; 1, 1.5, 2, 3, 4, 4.5, 5, 6, 8, 9.5, 10, 12, 13, 13.3, 15, 16, 23, 24, 25 o 30 mg, preferiblemente a una dosis diaria de 1, 1.5, 2, 3, 4, 4.5, 5, 6, 8, 9.5, 10, 12, 13, 13.3, 16, 23, 24 o 25 mg y lo más preferiblemente a una dosis diaria de 1.5, 3, 4, 4.5, 5, 6, 8, 9.5, 10, 12, 13.3, 16, 23 o 24 mg.

En otra realización más, el inhibidor de acetilcolinesterasa, donepezil, puede coadministrarse con el antagonista del receptor 5-HT₆ a una dosis diaria de 2 mg a 30 mg; tal como 2, 5, 10, 15, 23, 25 o 30 mg, preferiblemente a una dosis diaria de 2, 5, 10, 23 o 25 mg y lo más preferiblemente a una dosis diaria de 5, 10 o 23 mg.

35 En otra realización más, el inhibidor de acetilcolinesterasa, la rivastigmina, puede coadministrarse con el antagonista del receptor 5-HT₆ y el antagonista del receptor NMDA a una dosis diaria de 0.5 mg a 15 mg; como 1, 1.5, 3, 4.5, 5, 6, 9.5, 10 o 13.3 mg, preferiblemente a una dosis diaria de 1, 1.5, 3, 4.5, 5, 6, 9.5 o 13.3 mg y lo más preferiblemente a una dosis diaria de 1.5, 3, 4.5, 6, 9.5 y 13.3 mg.

40 En otra realización más, el inhibidor de acetilcolinesterasa, galantamina, puede coadministrarse con el antagonista del receptor 5-HT₆ a una dosis diaria de 1 mg a 30 mg; tales como 1, 2, 4, 6, 8, 12, 16, 24 y 30 mg, preferiblemente a una dosis diaria de 2, 4, 6, 8, 12, 16 y 24 mg y lo más preferiblemente a una dosis diaria de 4, 8, 12, 16 y 24 mg.

En otra realización más, el tratamiento comprende administrar al paciente de 1 mg a 200 mg de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por día.

45 En otra realización más, el tratamiento comprende administrar al paciente de 1 mg a 10 mg de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por día.

En otra realización más, el tratamiento comprende administrar al paciente de 25 mg a 125 mg de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por día.

50 En otra realización más, el tratamiento comprende administrar al paciente 150 mg a 200 mg de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por día.

En otra realización más, el tratamiento comprende administrar al paciente de 10 mg a 100 mg de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por día.

5 En otra realización más, el tratamiento comprende administrar al paciente de 10 mg a 50 mg de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por día.

En otra realización más, el tratamiento comprende administrar al paciente de 25 mg a 50 mg de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por día.

10 En otra realización más, el tratamiento comprende administrar al paciente de 75 mg a 100 mg de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por día.

En otra realización más, el tratamiento comprende administrar al paciente de 1 mg a 25 mg de donepezil o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por día.

15 En otra realización más, el tratamiento comprende administrar al paciente de 5 mg a 25 mg de donepezil o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por día.

En otro aspecto más, el tratamiento comprende administrar al paciente 5 mg, 10 mg o 23 mg de donepezil o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por día.

20 En otra realización más, el tratamiento comprende administrar los compuestos activos al paciente de una a tres veces por día, de una a tres veces por semana o de una a tres veces por mes. Preferiblemente, el tratamiento comprende administrar el compuesto a un paciente una vez al día, dos veces al día o tres veces al día. Más preferiblemente, el tratamiento comprende administrar el compuesto a un paciente una vez al día.

Los ejemplos que se dan a continuación se proporcionan solo a modo de ilustración y, por lo tanto, no deben interpretarse para limitar el alcance de la invención.

25 Abreviaciones:

5-HT_{1A}: receptor de 5-hidroxitriptamina 1A

5-HT_{1B}: receptor de 5-hidroxitriptamina 1B

5-HT_{1D}: receptor de 5-hidroxitriptamina 1D

5-HT_{2A}: receptor de 5-hidroxitriptamina 2A

30 5-HT_{2C}: receptor de 5-hidroxitriptamina 2C

5-HT₄: receptor de 5-hidroxitriptamina 4

5-HT_{5A}: receptor de 5-hidroxitriptamina 5A

5-HT₆: receptor de 5-hidroxitriptamina 6

5-HT₇: receptor de 5-hidroxitriptamina 7

35 ANOVA: Análisis de varianza

AP: Anterior Posterior

aCSF: Fluido cerebroespinal

cAMP: Monofosfato de adenosina cíclico

CaCl₂ · 2H₂O: Dihidrato de cloruro de calcio

40 DV: Dorsal Ventral

EC₅₀: Concentración efectiva máxima media

EDTA: ácido etilendiaminotetraacético

EEG: Electroencefalograma

GPCR: Receptor acoplado a proteína G

G HCl: ácido clorhídrico

h: Hora (s)

i.p.: Intraperitoneal

5 KCl: Cloruro de potasio

K_b : Constante de enlace

K_i : constante de inhibición

LC-MS/MS: Cromatografía líquida-espectrometría de masas/espectrometría de masas

mg: Miligramo

10 $MgCl_2$: Cloruro de magnesio

min: Minuto (s)

ML: Medial Lateral

mM: Milimolar

NaCl: Cloruro de sodio

15 $NaH_2PO_4 \cdot 2H_2O$: dihidrógeno de sodio dihidrato de fosfato

$Na_2HPO_4 \cdot 7H_2O$: monohidrógeno de sodio heptahidrato de fosfato

nmol/L: Nanomoles por litro

nM: Nanomolar

NPO: Nucleus Pontis Oralis

20 *p.o.*: Per oral

S.E.M.: Error estándar de la media

θ : Theta

Ejemplo 1:

Determinación de valor K_b en el receptor 5-HT₆:

25 Se usó una línea celular CHO estable que expresa el receptor 5-HT₆ humano recombinante y el sistema informador pCRE-Luc para el ensayo a base de células. El ensayo ofrece una metodología no radioactiva para determinar el enlace de un compuesto a GPCR. En este ensayo específico, se mide el nivel de AMPc intracelular que se modula por activación o inhibición del receptor. Las células recombinantes albergan el gen informador de luciferasa bajo el control del elemento de respuesta de AMPc.

30 Las células anteriores se cultivaron en placas blancas de fondo transparente de 96 pozos en medio Hams F12 que contiene suero bovino fetal (FBS) al 10 %. Antes de la adición de compuestos o agonista estándar, las células se privaron de suero durante la noche. Se añadieron concentraciones crecientes de compuesto de prueba junto con 10 μ M de serotonina en medio OptiMEM a las células. La incubación continuó a 37 ° C en una incubadora con CO₂ durante 4 horas. Se retiró el medio y las células se lavaron con solución salina regulada con fosfato. Las células se lisaron y se midió la actividad de luciferasa en un luminómetro. Las unidades de luminiscencia se trazaron frente a las

35 concentraciones de compuesto usando el software Graphpad. Los valores de EC₅₀ de los compuestos se definieron como la concentración requerida para reducir la actividad de luciferasa en un 50 %. Los valores de K_b se calcularon alimentando la concentración de agonista utilizada en el ensayo y su valor de EC₅₀ en el mismo software.

Referencias: Molecular Brain Research, 2001, 90, 110-117 y British Journal of Pharmacology, 2006, 148, 1133-1143.

40 Los compuestos 1, 2 y 3 exhiben actividad antagonista en el ensayo del gen informador con base en CRE-Luc en el receptor 5-HT₆ recombinante humano sin actividad agonista detectable. Los valores de K_b tabulados a continuación son promedio de tres experimentos independientes.

Nº de M.	Ejemplo	K _b (nM)
1	Compuesto 1	4.2 ± 0.9
2	Compuesto 2	7.2 ± 1.8
3	Compuesto 3	1.6 ± 0.3

Ejemplo 2:

Determinación de valor K_i en el receptor 5-HT₆:

5 El compuesto se probó en los servicios farmacéuticos de MDS y Novascreen de acuerdo con los siguientes procedimientos.

Materiales y Métodos:

Fuente del receptor: Recombinante humano expresado en células Hela

Radioligando: [³H]-LSD (60-80 Ci/mmol)

Concentración final de ligando: [1.5 nM]

10 Ligando no específico: Serotonina 5 µM (5-HT)

Compuesto de referencia: mesilato de metiotepina

Control positivo: mesilato de metiotepina

15 Condiciones de incubación: Las reacciones se llevaron a cabo en Tris-HCl 50 mM (pH 7.4) que contiene MgCl₂ 10 mM, EDTA 0.5 mM durante 60 minutos a 37 ° C. La reacción se terminó por filtración rápida al vacío sobre los filtros de fibra de vidrio. Se determinó la radioactividad atrapada en los filtros y se comparó con los valores de control para determinar cualquier interacción del compuesto o compuestos de prueba con el sitio de enlace 5-HT₆ de serotonina clonado.

Referencia: Molecular Pharmacology, 1993, 43, 320-327.

20 Los compuestos 1, 2 y 3 se enlazan selectivamente al receptor 5-HT₆ cuando se prueban mediante la técnica de enlace de radioligando in vitro en el receptor 5-HT₆ recombinante humano. Los valores de K_i se tabulan a continuación.

Nº de M.	Ejemplo	K _i (nM)
1	Compuesto 1	2.04
2	Compuesto 2	4.96
3	Compuesto 3	3.67

Ejemplo 3:

Determinación de valor K_i en el receptor 5-HT_{2A}:

El compuesto se probó de acuerdo con los siguientes procedimientos.

25 Materiales y Métodos:

Fuente del receptor: células de mamíferos recombinantes

Radioligando: [³H]-Ketanserina (47.3 Ci/mmol)

Concentración final de ligando: [1.75 nM]

Ligando no específico: 0.1 mM 1-Naftilpiperazina (1-NP)

Compuesto de referencia: 1-Naftilpiperazina (1-NP)

Control positivo: 1-Naftilpiperazina (1-NP)

- 5 Condiciones de incubación: las reacciones se llevaron a cabo en Tris-HCl 67 mM (pH 7.4) durante 1 hora a 37 ° C. La reacción se terminó por filtración rápida al vacío sobre los filtros de fibra de vidrio. Se determinó la radioactividad atrapada en los filtros y se comparó con los valores de control para determinar cualquier interacción del compuesto o compuestos de prueba con el sitio de enlace 5-HT_{2A} de serotonina clonado.

Referencia: Methods in Molecular Biology, 2002, 190, 31 - 49

- 10 Los compuestos 1, 2 y 3 se enlazan débilmente al receptor 5-HT_{2A} cuando se prueban mediante la técnica de enlace de radioligando in vitro en el receptor 5-HT_{2A} recombinante humano. Los valores de K_i tabulados a continuación son promedio de tres experimentos independientes.

Nº de M.	Ejemplo	K _i
1	Compuesto 1	2514 ± 377 nM
2	Compuesto 2	>10 µM
3	Compuesto 3	926 ± 317 nM

Ejemplo 4:

- 15 Los compuestos de prueba también fueron evaluados por su selectividad del receptor 5-HT₆ sobre subtipos de serotonina estrechamente relacionados como 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₄, 5-HT_{5A} y 5-HT₇ en panel comercial en Novascreen.

Los compuestos 1, 2 y 3 han mostrado una selectividad de más de 250 veces sobre estos subtipos de receptores.

Ejemplo 5:

Modelo de tarea de reconocimiento de objetos

- 20 Las propiedades de potenciación de la cognición de los compuestos de esta invención se estimaron usando este modelo.

- 25 Se usaron ratas Wistar machos (8-10 semanas de edad) como animales experimentales. Cuatro animales fueron alojados en cada jaula. Los animales se mantuvieron con un 20 % de privación de alimentos desde un día antes de la experimentación. Se proporcionó agua ad libitum durante todo el experimento. Los animales se mantuvieron en un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas a temperatura y humedad controlada. El experimento se llevó a cabo en un campo abierto compuesto de acrílico. Las ratas se habituaron a arenas individuales (campo abierto) en la ausencia de cualquier objeto el día 1.

- 30 Las ratas recibieron vehículos o compuestos de prueba o inhibidores de colinesterasa o compuestos de prueba e inhibidores de colinesterasa, antes de ensayos familiares (T₁) y de elección (T₂). Durante la fase de familiarización (T₁), las ratas se colocaron individualmente en la arena durante 3 minutos, en las que dos objetos idénticos (a₁ y a₂) se colocaron a 10 cm de la pared. 24 horas después de T₁, se evaluó el ensayo para la prueba de memoria a largo plazo. Las mismas ratas se colocaron en la misma arena que se colocaron durante el ensayo T₁. Durante la fase de elección (T₂), se permitió a las ratas explorar la arena durante 3 minutos en presencia de una copia de objeto familiar (a₃) y un objeto nuevo (b). Durante el ensayo T₁ y T₂, las exploraciones de cada objeto (definidas como olfatear, lamer, masticar o tener vibras en movimiento mientras se dirige la nariz hacia el objeto a una distancia de menos de 1 cm) se registraron utilizando un cronómetro.

T₁ es el tiempo total dedicado a explorar los objetos familiares (a₁ + a₂).

T₂ es el tiempo total dedicado a explorar el objeto familiar y el objeto nuevo (a₃ + b).

- 40 El grupo tratado con vehículo no mostró una preferencia significativa por el objeto nuevo, lo que indica falta de memoria para el objeto familiar. Del mismo modo, ni los inhibidores de la colinesterasa ni los grupos tratados solo con los compuestos de prueba mostraron preferencia por el nuevo objeto, lo que nuevamente indica falta de memoria para el objeto familiar. Sin embargo, el grupo tratado con una combinación de inhibidores de colinesterasa y compuestos de

prueba mostró preferencia por el nuevo objeto lo que indica una mejora significativa en la memoria. Los resultados de este estudio se proporcionan en las figuras 1a a 1c.

La prueba de reconocimiento de objeto se realizó como se describe en Behavioural Brain Research, 1988, 31, 47-59.

Ejemplo 6:

- 5 Evaluación del compuesto de prueba sobre la modulación de acetilcolina en el hipocampo ventral de ratas Wistar macho

Procedimiento Experimental

- 10 Se implantaron estereotáxicamente ratas Wistar macho (240-300 g de peso corporal) con una cánula guía de microdiálisis en el hipocampo ventral (AP: -5.2 mm, ML: +5.0 mm, DV: -3.8 mm) bajo anestesia con isoflurano. Las coordenadas se tomaron de acuerdo con el atlas para el cerebro de la rata (Paxinos y Watson 2004) con puntos de referencia tomados de bregma y vertical del cráneo. Se permitió que las ratas se recuperaran individualmente durante cuatro-cinco días en un cuenco de plexiglás de fondo redondo con acceso libre a alimento y agua.

- 15 Un día antes del experimento de microdiálisis, las ratas se conectaron a un dispositivo giratorio líquido de dos canales con doble cuarzo (Instech, Reino Unido) en un brazo de palanca de contrapeso, lo que permitió movimientos irrestrictos del animal. Dieciséis horas antes del comienzo del estudio, se insertó una sonda de microdiálisis preequilibrada (membrana de diálisis de 4 mm) en el hipocampo ventral a través de la cánula guía y se perfundió durante la noche con líquido cefalorraquídeo artificial (aCSF; NaCl 147 mM, KCl 3 mM, MgCl₂ 1 mM, CaCl₂·2H₂O 1.3 mM, NaH₂PO₄·2H₂O 0.2 mM y Na₂HPO₄·7H₂O 1 mM, pH 7.2) que contiene bromuro de neostigmina 0.3 µM a una rata de flujo de 0.2 µL/min. El día del experimento, la rata de perfusión se cambió a 1.2 µL/min y se mantuvo el período de estabilización de al menos 2 horas. Después del período de estabilización, se recogieron cinco muestras basales a intervalos de 20 minutos antes de la administración del compuesto 1 (1 o 3 mg/kg, p.o.). Las muestras de dializado se recolectaron durante un período adicional de 6 horas utilizando un colector de fracción refrigerada CMA/170.

- 20 La acetilcolina en el dializado se cuantificó en el intervalo de calibración de 1.36 nmol a 547.7 nmol/L utilizando el método LC-MS/MS.

- 25 Todos los datos de microdiálisis se representaron como el cambio porcentual de las concentraciones basales medias de dializado con un 100 % definido como el promedio de cinco valores predosis. El AUC se calculó por regla trapezoidal utilizando WinNonlin® (versión 5.0.1, Pharsight Corp. CA). La significación estadística entre los valores medios de AUC del grupo de tratamiento con vehículo se calculó utilizando la prueba de comparación múltiple de Dunnett. Para cada grupo de tratamiento, el aumento porcentual en los niveles de acetilcolina se comparó con el grupo del vehículo utilizando un análisis de varianza de dos vías (tiempo y tratamiento), seguido de la postprueba de Bonferroni. La significación estadística se consideró con un valor p inferior a 0.05.

- 30 La colocación incorrecta de la sonda se consideró como criterio para rechazar los datos del animal.

Resultados:

- 35 El compuesto 1 produjo un aumento de aproximadamente 172 % en los niveles de acetilcolina del hipocampo a la dosis probada de 3 mg/kg, p.o. El área bajo el valor de la curva calculada para evaluar el efecto global del compuesto 1 fue significativamente mayor que el tratamiento con vehículo (Figura 2).

Referencia: Paxinos G and Watson C (2004) Rat brain in stereotaxic coordinates. Academic Press, New York

Ejemplo 7:

- 40 Evaluación del tratamiento de combinación sobre la modulación de acetilcolina en el hipocampo ventral de ratas Wistar macho

Procedimiento Experimental:

- El procedimiento para la cirugía estereotáxica fue similar al descrito en el Ejemplo 6. Sin embargo, hubo modificaciones menores en el experimento de microdiálisis.

- 45 Después de una recuperación quirúrgica de 4-5 días, las ratas Wistar macho se conectaron a un dispositivo giratorio líquido de dos canales con recubrimiento doble de cuarzo (Instech, Reino Unido) en un brazo de palanca de contrapeso, lo que permitió movimientos irrestrictos del animal. Dieciséis horas antes del comienzo del estudio, se insertó una sonda de microdiálisis preequilibrada (membrana de diálisis de 4 mm) en el hipocampo ventral a través de la cánula guía. El día del estudio, la sonda se perfundió con aCSF a una rata de flujo de 1.5 µL/min y se mantuvo un período de estabilización de 2 horas. Se recolectaron cinco muestras basales a intervalos de 20 minutos antes del tratamiento del compuesto 1 (3 mg/kg, p.o.) o vehículo. Se administró donepezil (1 mg/kg, s.c.) o rivastigmina (0.5 mg/kg, s.c.) 30 minutos después de la administración del compuesto 1. Se recolectaron muestras de dializado durante

un período adicional de 4 horas posttratamiento del compuesto 1. Los dializados se almacenaron a menos de -50 ° C antes del análisis.

La acetilcolina en el dializado se cuantificó usando el método LC-MS/MS en el intervalo de calibración de 0.103 a 103.491 nmol/L.

- 5 Todos los datos de microdialísis para acetilcolina se representaron como un cambio porcentual de las concentraciones basales medias de dializado con un 100 % definido como el promedio de cinco valores predosis. El cambio porcentual en los niveles de acetilcolina después del tratamiento combinado se comparó con donepezil mediante análisis de varianza de dos vías (tiempo y tratamiento), seguido de la postprueba de Bonferroni. Se calcularon los valores del área bajo la curva (AUC) para el cambio porcentual en los niveles de acetilcolina y la significación estadística entre el valor medio de AUC después del tratamiento combinado se comparó con los valores de AUC después del tratamiento con donepezil usando ANOVA de una vía seguido de la prueba de Dunnett. La significación estadística se consideró con un valor p inferior a 0.05. La colocación incorrecta de la sonda se consideró como criterio para rechazar los datos del animal.

Resultados:

- 15 El tratamiento con donepezil (1 mg/kg, s.c.) produjo un aumento significativo en los niveles de acetilcolina del hipocampo y alcanzó el máximo de 703 ± 134 % de niveles basales. El compuesto 1 en combinación con donepezil (1 mg/kg, s.c.) produjo un aumento significativo en los niveles de acetilcolina y los niveles máximos alcanzaron hasta 1363 ± 242 % de los niveles predosis después de 3 mg/kg, p.o., (Figura 3).

- 20 Tratamiento con rivastigmina (0.5 mg/kg, s.c.) produjo un aumento de aproximadamente 3 veces en el nivel de acetilcolina del hipocampo. El compuesto 1 en combinación con rivastigmina (0.5 mg/kg, s.c.) produjo un aumento significativo en los niveles de acetilcolina y los niveles máximos alcanzaron hasta 747 ± 54 % de los niveles predosis después de 3 mg/kg, p.o. (Figura 4).

- 25 El área media bajo los valores de la curva (AUC) calculados después del tratamiento combinado del compuesto 1 (3 mg/kg, p.o.) y donepezil, y el compuesto 1 (3 mg/kg, p.o.) y rivastigmina fueron significativamente más altos en comparación con donepezil (1 mg/kg, s.c.) y rivastigmina (0.5 mg/kg, s.c.) solo respectivamente (Figuras 3 y 4).

Referencia: Paxinos G. and Watson C. (2004) Rat brain in stereotaxic coordinates. Academic Press, New York

Ejemplo 8:

Evaluación de la modulación theta en el hipocampo dorsal de ratas Wistar machos anestesiadas

- 30 La actividad EEG sincrónica del hipocampo que ocurre en un ritmo θ (intervalo de frecuencia de 4 a 8 Hz) se ha asociado con procesos mnemónicos in vivo. Procedimiento Experimental:

- 35 Se anestesiaron ratas Wistar machos (240-320 g) con 1.2 a 1.5 g/kg de uretano por vía intraperitoneal, bajo anestesia se implantó quirúrgicamente un catéter en la vena femoral izquierda para la administración de fármacos. Después de la canulación, el animal se colocó en un marco estereotáxico para implantar un electrodo (alambre de acero inoxidable, Plastics One) en el hipocampo dorsal (AP, -3.8 mm; ML, +2.2 mm; DV, -1.5 mm; Paxinos y Watson, 1994) y el electrodo de estimulación bipolar (cables de acero inoxidable sin retorcer, separados por 0.75-1.0 mm en sus puntas, Plastics One) se implantó en el Nucleus Pontis Oral (NPO; AP, -7.8 mm; ML, \pm 1.8 mm; DV, - 6.0 mm; Paxinos y Watson, 1994). Además, se implantó un electrodo en el cerebelo que sirvió como una referencia. El ritmo del hipocampo θ se evocó a través de un tren de estimulación eléctrica de 6 s (20-160 μ A, duración de pulso de 0.3 ms, 250 Hz) administrado al NPO a una tasa de 0.01 trenes/s con un estimulador Grass S88 y una unidad de aislamiento de estímulo PSIU6 (Grass Medical Instruments, Quincy, MA). El EEG se registró a una tasa de 1000 Hz usando el software Ponemah (Versión 5.2) y se almacenó para el análisis fuera de línea usando NeuroScore™ (Versión 3.0). El nivel de amplitud de línea base se logró mediante el uso de la corriente requerida para obtener el ritmo θ al 50 % de la amplitud máxima bajo condiciones de control. Después del período de estabilización de 1 hora, se realizó un registro de línea base durante 30 minutos seguido del tratamiento del vehículo o compuesto 1 (1 mg/kg, i.v.). Se administró donepezil (0.3 mg/kg, i.v.) 30 minutos después del tratamiento con el compuesto 1 y se continuó el registro durante 1 hora adicional.

- 45 Se calculó la potencia en la frecuencia de ritmo θ en el período de estimulación durante el período de línea base de 30 minutos y se calcularon los cambios porcentuales en estas medidas posttratamiento. El cambio porcentual en la potencia theta relativa después del tratamiento combinado se comparó con donepezil mediante el análisis de varianza de dos vías (tiempo y tratamiento), seguido de la postprueba de Bonferroni. La significación estadística se consideró con un valor p inferior a 0.05.

Resultados:

El tratamiento con donepezil (0.3 mg/kg, i.v.) produjo un aumento moderado en el poder theta del hipocampo. El compuesto 1 (1 mg/kg, i.v.) en combinación con donepezil (0.3 mg/kg, i.v.) produjo un aumento significativo en los niveles de potencia theta y los niveles máximos alcanzaron hasta 196 ± 10 % de los niveles predosis (Figura 5).

Referencia: Paxinos G. and Watson C. (2004) Rat brain in stereotaxic coordinates. Academic Press, New York.

5 Ejemplo 9:

Estudio farmacocinético de roedores para la evaluación de la interacción farmacológica:

Se utilizaron ratas Wistar machos (260 ± 50 gramos) como animales experimentales. Los animales se alojaron individualmente en jaulas de polipropileno y se aclimataron durante tres días antes del estudio. Las ratas se dividieron aleatoriamente en los siguientes grupos antes de la administración del compuesto 1 o el cotratamiento de donepezil y el compuesto 1.

10

Grupo 1: Compuesto 1 (3 mg/kg, p.o.) + Vehículo (2 mL/kg, s.c.)

Grupo 2: Vehículo (5 mL/kg, p.o.) + Donepezil (1 mg/kg, s.c.)

Grupo 3: compuesto 1 (3 mg/kg, p.o.) + Donepezil (1 mg/kg, s.c.)

15

Se usó agua como un vehículo para disolver el compuesto 1 y donepezil. Se administró donepezil o vehículo para donepezil por vía subcutánea 30 minutos después de la administración oral del compuesto 1 o vehículo para el compuesto 1.

20

Se recolectó sangre a través del plexo orbitario retro bajo anestesia con isoflurano. La sangre recolectada se transfirió a un tubo eppendorf premarcado que contenía 10 μ L de heparina de sodio como anticoagulante. Se recolectaron muestras de sangre en los siguientes puntos de tiempo: 0.33, 0.66, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8 y 24 horas postdosis. La sangre se centrifugó a 4000 rpm durante 10 minutos. El plasma se separó y se almacenó congelado a -80° C hasta el análisis. Las concentraciones del compuesto 1 y donepezil se cuantificaron en plasma mediante un método calificado de LC-MS/MS usando una técnica de extracción adecuada. Los compuestos de prueba se cuantificaron en el intervalo de calibración alrededor de 0.05-100 ng/ml en plasma. Las muestras de estudio se analizaron utilizando muestras de calibración en el lote y muestras de control de calidad distribuidas por todo el lote.

25

Los parámetros farmacocinéticos C_{max} , T_{max} y $AUC_{\text{último}}$ se calcularon por modelo no compartimental utilizando el paquete de software Phoenix WinNonlin versión 6.4.0.

Nº de M.	Grupo	Analito	C_{max} (ng/mL)	t_{max} # (hr)	$AUC_{\text{último}}$ (ng*hr/mL)
1	Grupo 1	Compuesto 1	2.97 ± 1.33	0.33 (0.33-0.66)	6.07 ± 1.78
2	Grupo 2	Donepezil	44.6 ± 9.26	0.50 (0.50-1.00)	163 ± 28.4
3	Grupo 3	Compuesto 1	1.98 ± 1.25	0.33 (0.33-0.66)	4.80 ± 2.08
		Donepezil	52.1 ± 8.21	1.00 (0.50-1.00)	187 ± 27.6

N = 8-10 animales por grupo, los valores medios \pm SD y # valores se representan como mediana (min-max).

Resultados:

30

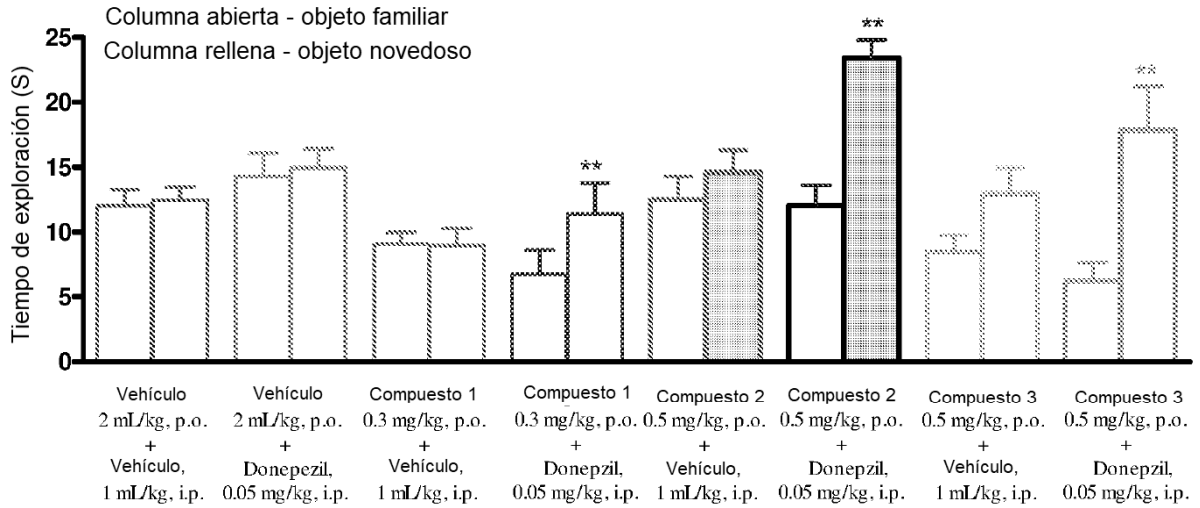
No hay diferencias significativas en las exposiciones plasmáticas del compuesto 1 o donepezil administrado solo o en combinación.

REIVINDICACIONES

1. Una combinación que comprende antagonista puro del receptor 5-HT₆ e inhibidor de la acetilcolinesterasa;
en donde:
el antagonista puro del receptor 5-HT₆ se selecciona de,
- 5 1-[(2-bromofenil) sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol;
1-[(4-fluorofenil) sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol; y
1-[(4-isopropilfenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 2. La combinación como se reivindica en la reivindicación 1, en donde el antagonista puro del receptor 5-HT₆ es, 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 15 3. La combinación como se reivindica en la reivindicación 1 o reivindicación 2, en donde la sal farmacéuticamente aceptable del antagonista puro del receptor 5-HT₆ se selecciona de, 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol monohidrato de dimesilato; diclorhidrato de 1-[(4-fluorofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol; y diclorhidrato de 1-[(4-isopropilfenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol.
4. La combinación como se reivindica en la reivindicación 1, en donde el inhibidor de acetilcolinesterasa se selecciona de donepezil, galantamina y rivastigmina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20 5. La combinación como se reivindica en la reivindicación 1 o reivindicación 4, en donde el inhibidor de acetilcolinesterasa se selecciona de donepezil y rivastigmina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o en donde el inhibidor de acetilcolinesterasa o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es clorhidrato de donepezil.
6. La combinación como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para usar en el tratamiento de trastornos cognitivos en un paciente, preferiblemente en donde el trastorno cognitivo se selecciona de la enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, demencia con cuerpos de Lewy, demencia vascular y demencia frontotemporal.
- 25 7. Un compuesto, 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en combinación con un inhibidor de acetilcolinesterasa para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer en un paciente.
- 30 8. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 7, como un tratamiento complementario en un paciente en tratamiento estable con un inhibidor de acetilcolinesterasa.
9. El compuesto para uso como se reivindica en la reivindicación 7 o reivindicación 8, en donde el inhibidor de acetilcolinesterasa se selecciona de donepezil, galantamina y rivastigmina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o en donde el inhibidor de acetilcolinesterasa es donepezil y rivastigmina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 35 10. El compuesto para uso como se reivindica en la reivindicación 7 o reivindicación 8, en donde el 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol o un su sal farmacéuticamente aceptable es 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol monohidrato de dimesilato.
11. El compuesto para uso como se reivindica en la reivindicación 9, en donde el tratamiento comprende administrar al paciente:
- 40 (a) 1 mg a 200 mg de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo por día; o
- (b) en donde el tratamiento comprende administrar al paciente 1 mg a 10 mg de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo por día, o
- 45 (c) en donde el tratamiento comprende administrar al paciente de 25 mg a 125 mg de 1-[(2-bromofenil) sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo por día o
- (d) en donde el tratamiento comprende administrar al paciente 150 mg a 200 mg de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo por día, o

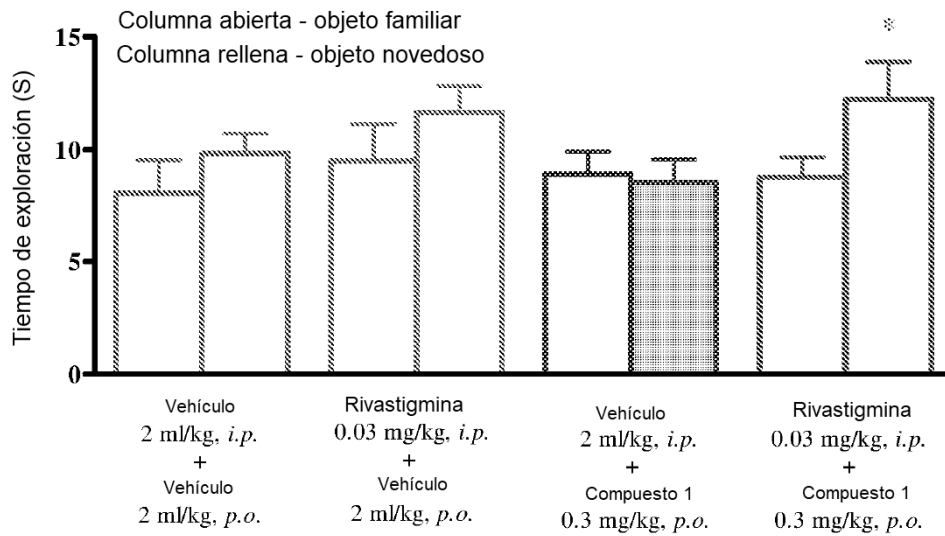
- (e) en donde el tratamiento comprende administrar al paciente de 25 mg a 75 mg de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol o sal farmacéuticamente aceptable por día o
- (f) en donde el tratamiento comprende administrar al paciente de 75 mg a 150 mg de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo por día, o
- 5 (g) en donde el tratamiento comprende administrar al paciente de 1 mg a 30 mg de donepezil o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo por día, o
- (h) en donde el tratamiento comprende administrar al paciente de 5 mg a 25 mg de donepezil o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo por día, o
- 10 (i) en donde el tratamiento comprende administrar al paciente de 10 mg a 25 mg de donepezil o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo por día.
12. Una composición farmacéutica que comprende la combinación como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, y excipientes farmacéuticamente aceptables o combinación de estos.
13. La composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 12, para uso en el tratamiento de trastornos cognitivos seleccionados de la enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, demencia con cuerpos de Lewy, demencia vascular y demencia frontotemporal.
- 15 14. La composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 12 o la reivindicación 13, en donde el 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo está presente:
- (a) en una cantidad de 1 mg a 300 mg, o
- 20 (b) en una cantidad de 35 mg a 200 mg, o
- (c) en una cantidad de 200 mg a 300 mg, o
- (d) en una cantidad de 75 mg o 150 mg.
15. La composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 12 o reivindicación 13, en donde el donepezil o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo está presente en una cantidad de:
- 25 (a) 2 mg a 30 mg, o
- (b) una cantidad de 5 mg a 25 mg, o
- (c) en una cantidad de 5 mg, o
- (d) en una cantidad de 10 mg, o
- (e) en una cantidad de 23 mg.
- 30 16. El compuesto para uso como se reivindica en la reivindicación 7, en donde el tratamiento comprende administrar 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el paciente por vía oral, nasal, local, dérmica o parenteral.
- 35 17. El compuesto para uso como se reivindica en la reivindicación 7, en donde el tratamiento comprende administrar 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el paciente una a tres veces por día, una a tres veces por semana o una a tres veces por mes.

Figura 1a



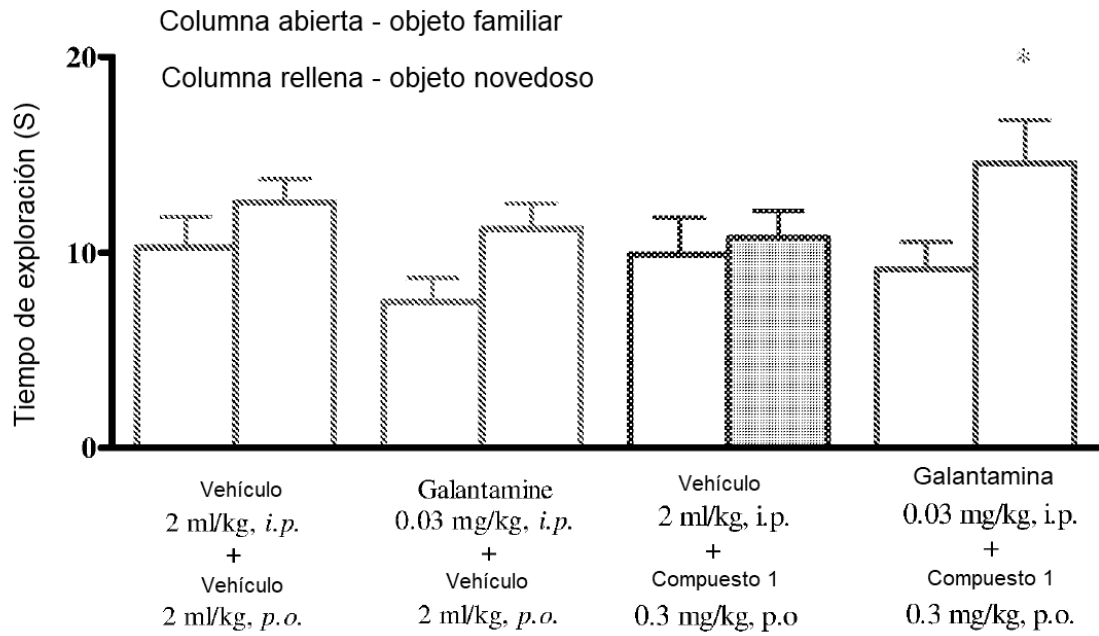
Los datos representan la media \pm SEM de Tiempo de Exploración
 ** $p < 0.01$ Vs objeto familiar (Prueba "t" pareada). N=6-33

Figura 1b



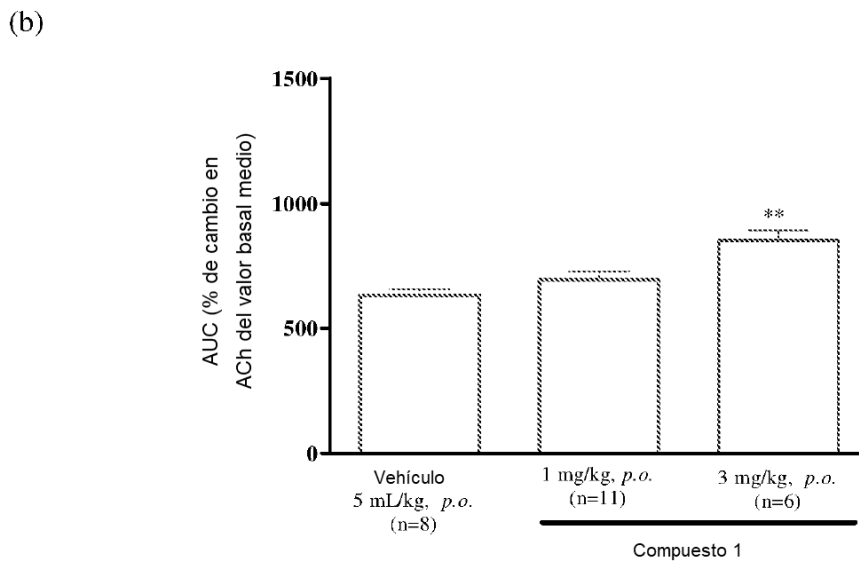
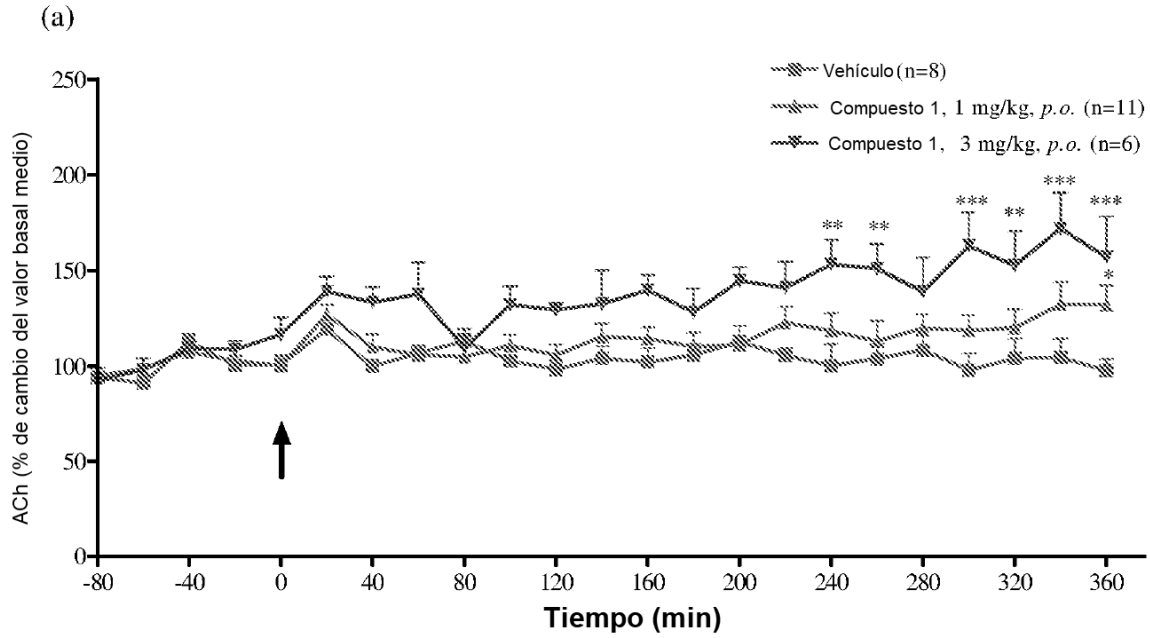
Los datos representan la media \pm SEM de Tiempo de Exploración
 * $p < 0.05$ Vs objeto familiar (Prueba "t" de Student pareada). N=8-11

Figura 1c



Los datos representan la media \pm SEM de Tiempo de Exploración
* $p < 0.05$ Vs objeto familiar (Prueba "t" de Student pareada). N=8-10

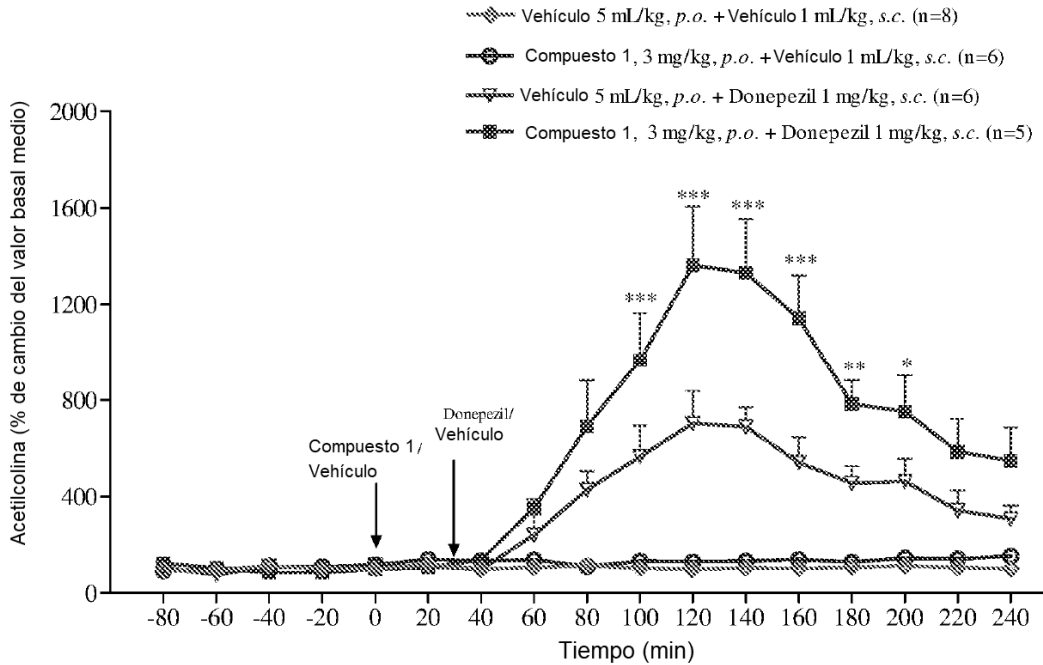
Figura 2



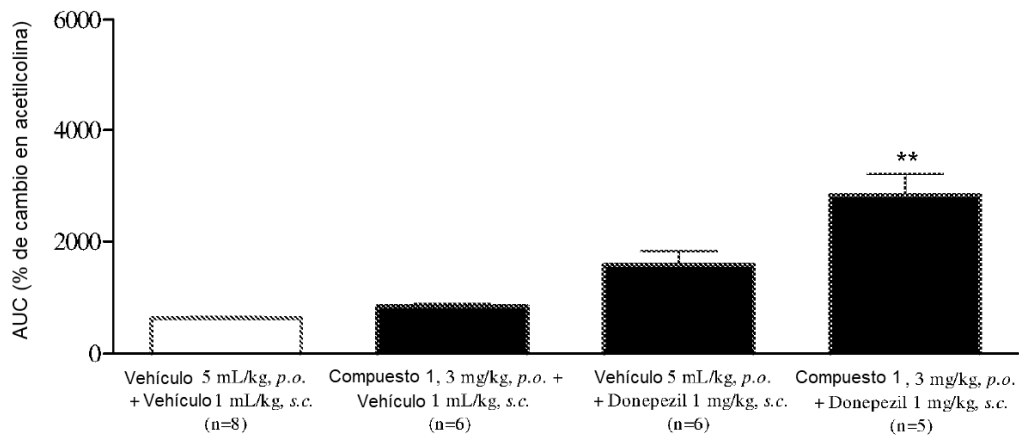
(a) Los valores son expresados como la media \pm S.E.M. ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ (Postprueba Bonferroni) (b) Aumentos acumulativos en neurotransmisor por encima de la línea base expresado como un porcentaje del área bajo la curva \pm S.E.M. ** $p < 0.01$ (Prueba de Comparación Múltiple de Dunnett).

Figura 3

(a)



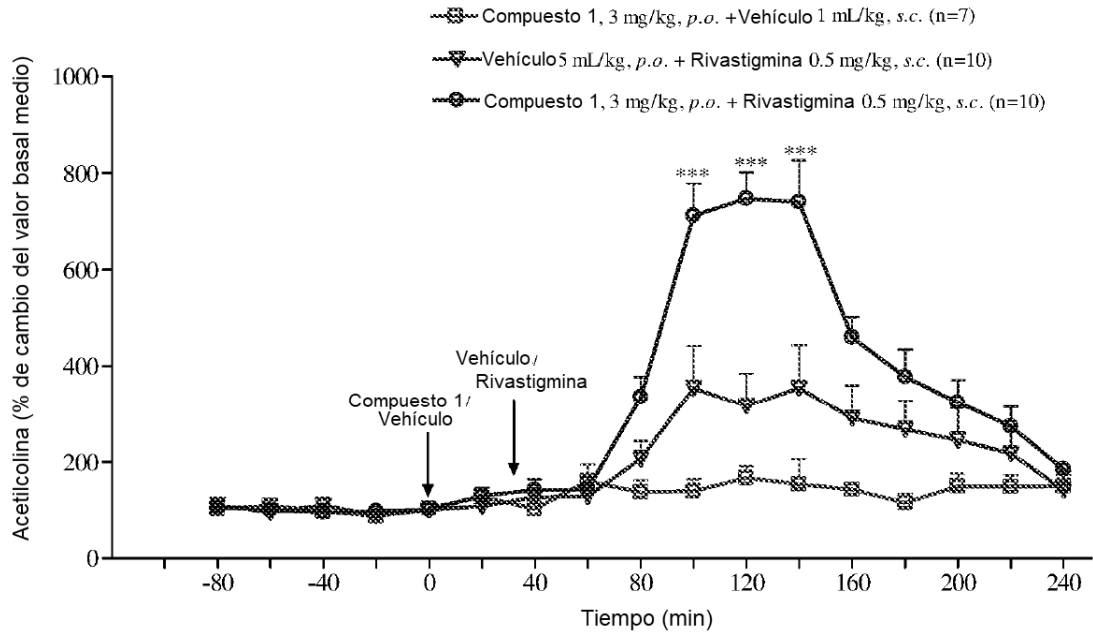
(b)



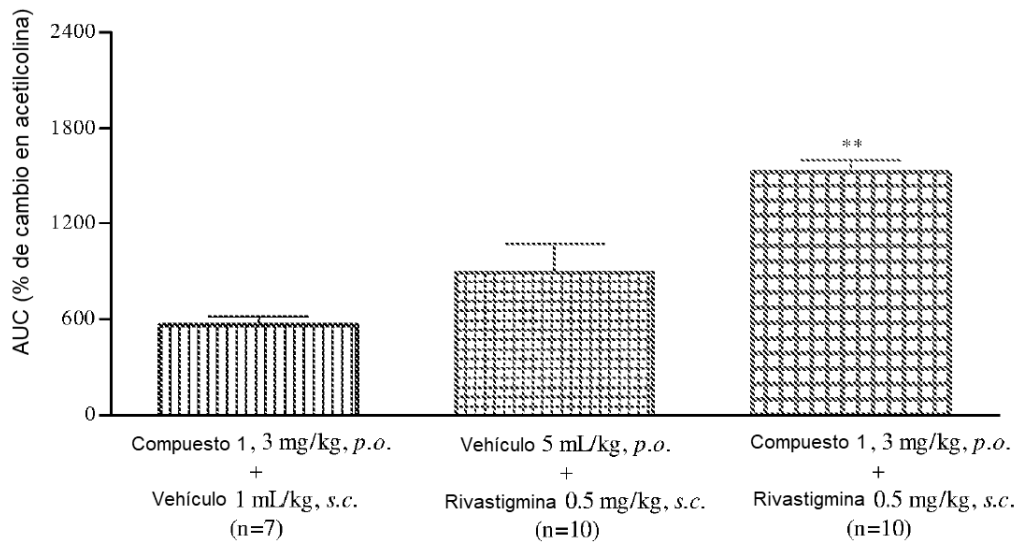
(a) Datos expresados como la media \pm S.E.M. * p <0.05, ** p <0.01, *** p <0.001 Vs. Donepezil solo (Postprueba Bonferroni) (b) Aumentos acumulativos en el neurotransmisor por encima de la línea base expresado como un porcentaje del área bajo la curva \pm S.E.M. ** p <0.01 Vs Donepezil solo (Prueba de Comparación Múltiple de Dunnett).

Figura 4

(a)

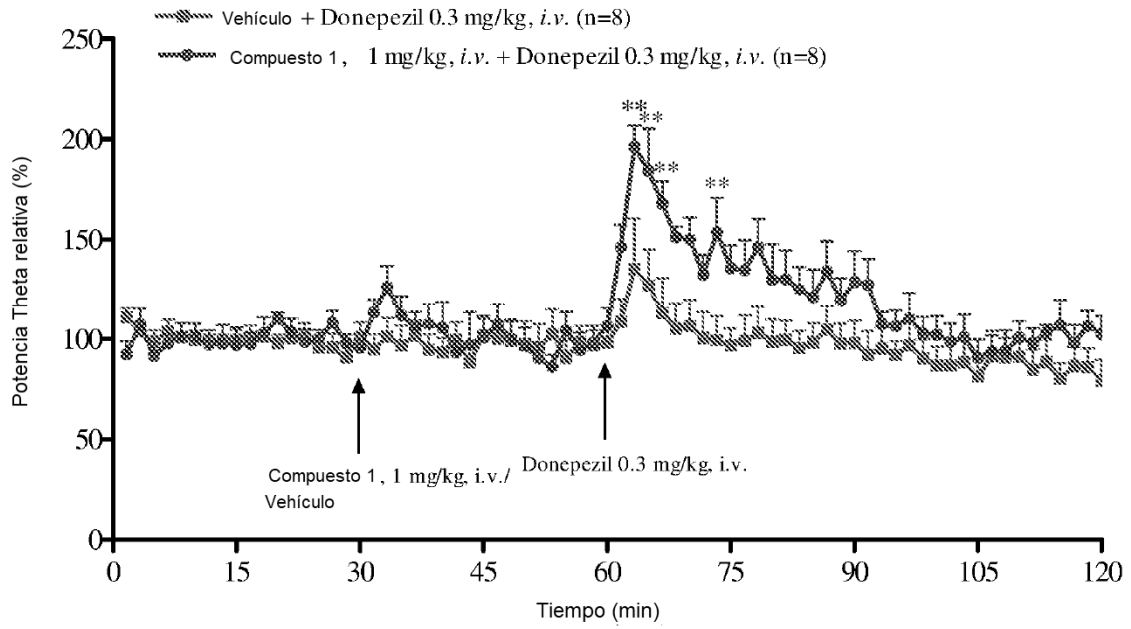


(b)



(a) Datos expresados como la media \pm S.E.M. *** $p < 0.001$ Vs. Rivastigmina sola (Postprueba Bonferroni) (b) Aumentos acumulativos en el neurotransmisor por encima de la línea base expresado como un porcentaje del área bajo la curva \pm S.E.M. ** $p < 0.01$ Vs. Rivastigmina sola (Prueba de Comparación Múltiple de Dunnett).

Figura 5



Datos expresados como la media \pm S.E.M. ** $p < 0.01$ Vs. Donepezil solo (Postprueba Bonferroni)