

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 815 555**

51 Int. Cl.:

A61K 31/13 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.08.2016 PCT/IB2016/054672**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.11.2017 WO17199070**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.08.2016 E 16763575 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.07.2020 EP 3458039**

54 Título: **Triple combinación de antagonistas del receptor 5-HT6 puros, inhibidores de la acetilcolinesterasa y antagonista del receptor NMDA**

30 Prioridad:

18.05.2016 IN 201641017204

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

30.03.2021

73 Titular/es:

**SUVEN LIFE SCIENCES LIMITED (100.0%)
Serene Chambers, Road - 5 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

ES 2 815 555 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

Triple combinación de antagonistas del receptor 5-HT₆ puros, inhibidores de la acetilcolinesterasa y antagonista del receptor NMDA

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a antagonistas puros del receptor 5-HT₆ (5-HT₆R) o la(s) sal (es) farmacéuticamente aceptable (s) de los mismos en combinación con o como complemento de inhibidores de acetilcolinesterasa y antagonista del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA). La presente invención se refiere además al uso de la combinación y la composición farmacéutica que contiene dicha combinación en el tratamiento de trastornos cognitivos.

Antecedentes de la invención

- 10 La enfermedad de Alzheimer (AD) es la causa más común de demencia en todo el mundo. Se prevé que el aumento exponencial del número de casos de AD en el pasado y la proyección futura durante las próximas décadas generarán una gran presión sobre los sistemas sociales y de salud de las economías desarrolladas y en desarrollo por igual. La AD también impone una enorme carga emocional y financiera a 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 la acetilcolinesterasa (donepezilo, rivastigmina y galantamina). Estos fármacos actúan inhibiendo la hidrólisis de acetilcolina (ACh) en acetato y colina al dirigirse 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 la acetilcolinesterasa (AChEI) pueden retrasar temporalmente la progresión del deterioro cognitivo en la AD, sus efectos son modestos. Al estar presente la ACh tanto en el sistema nervioso central como en el periférico, los AChEI producen varios efectos secundarios indeseables, tales como alteraciones gastrointestinales, bradicardia y salivación excesiva, que se asocian 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 AChEI es que se toleran mal, su eficacia no se mantiene y requieren una titulación constante de la dosis a medida que avanza la enfermedad (*Cochrane Database Systematic Reviews*, 2006, CD005593), lo que conduce a un incumplimiento significativo del paciente. La incidencia y la gravedad de estos efectos secundarios aumentan con la cantidad de dosis y, en general, son más pronunciados al inicio del tratamiento o después del aumento de la dosis. Por consiguiente, existe una necesidad insatisfecha de terapia alternativa para el tratamiento de trastornos cognitivos.

- 20 El receptor de 5-hidroxitriptamina 6 (5-HT₆R), un miembro de la familia GPCR, se expresa exclusivamente en el cerebro, particularmente en áreas asociadas con la cognición, tal como el hipocampo y la corteza frontal (*Molecular Pharmacology*, 1993, 43, 320-327). La activación de 5-HT₆R normalmente reprime la función colinérgica (*British Journal of Pharmacology*, 1999, 126, 1537-1542), mientras que el bloqueo del receptor mejora las funciones cognitivas. De este modo, el 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 se localiza exclusivamente en el centro, se cree que los antagonistas de 5-HT₆R tendrían efectos secundarios periféricos limitados, incluidos los que se asocian comúnmente con los inhibidores de 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).

- 25 Dado que el bloqueo de 5-HT₆R modula la actividad colinérgica, se 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, de este modo, se puede administrar durante un período más largo.

- 30 El sistema glutamatérgico también participa en el aprendizaje y la memoria y es un objetivo para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. La memantina es otro tratamiento aprobado para la enfermedad de Alzheimer, que actúa sobre el sistema glutamatérgico inhibiendo el receptor de NMDA en condiciones de exceso de estimulación. Puede actuar para proteger las neuronas de glutamato de la estimulación excesiva de glutamato, al tiempo que aumenta la proporción señal a ruido. Se sabe que las neuronas de glutamato tienen conexiones sinápticas en neuronas colinérgicas en áreas del cerebro asociadas con el aprendizaje y la memoria.

- 35 Se ha demostrado que los antagonistas de 5-HT₆R aumentan los niveles de glutamato extracelular además de acetilcolina. De este modo, es posible que los efectos cognitivos de los antagonistas de 5-HT₆R y otros tratamientos para la AD puedan ser el resultado de interacciones con tanto los sistemas colinérgico como glutamatérgico implicados en el aprendizaje y la memoria.

- 40 Dado que la causa y el desarrollo de la demencia dependen de los diferentes mecanismos, puede resultar ventajoso utilizar la combinación de fármacos que actúan a través de diferentes mecanismos para el tratamiento de la AD. El tratamiento actualmente aprobado para la AD incluye la combinación de un inhibidor de la acetilcolinesterasa, donepezilo y un antagonista del receptor de NMDA, memantina. Sin embargo, sigue existiendo la necesidad de nuevos fármacos/combinaciones para tratar a los pacientes con AD.

Los compuestos de la presente divulgación son antagonistas de 5-HT₆R puros con alta afinidad y muy alta selectividad sobre subtipos de receptores de serotonina estrechamente relacionados y mejoran el aprendizaje y la memoria en animales. Los compuestos antagonistas de 5-HT₆R mencionados aquí se describen en el documento US7875605. La preparación de estos compuestos se da en dicha patente.

5 Jayarajan Pradeep et. al., (Alzheimer's & Dementia. 2015 Jul; 11(7), P472) describe efectos precognitivos y neuroquímicos del antagonista de 5-HT₆ SUVN-502 solo y en combinación con donepezilo y memantina.

Jang Chiu et al., ("Combothrapy and current concepts as well as future strategies for the treatment of enfermedad de Alzheimer", Neuropsychiatr Dis Treat. 2014 Mar 11;10:439-51) analiza la importancia de la combinación de inhibidores de colinesterasa y memantina en pacientes con AD de moderada a grave. El documento WO2003/101458 describe una combinación de antagonista de NMDA e inhibidores de acetilcolina esterasa para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

El documento WO 2011/083487 describe nuevos compuestos de sulfona como ligandos del receptor 5-HT₆ útiles en el tratamiento/prevención de diversos trastornos que están relacionados con las funciones del receptor 5-HT₆.

15 El documento WO 2015/158313 describe un antagonista del receptor 5-HT₆ para controlar o tratar la enfermedad de Alzheimer.

Karsten Wicke et al., ("Investigational drugs targeting 5-HT₆ receptors for the treatment of enfermedad de Alzheimer", Expert Opin Investig Drugs. 2015;24(12):1515-28) es un artículo de revisión que analiza el reciente desarrollos en el campo de los antagonistas del receptor 5-HT₆ para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

20 Nirogi. R. et al. (Alzheimer's & Dementia. 2011 Jul; 7 (4), S659) describe el antagonista de 5-HT₆ SUVN-502 como un compuesto potente y selectivo para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

El documento WO2015083179A1 describe un procedimiento para la producción a gran escala del compuesto antagonista del receptor 5-HT₆, monohidrato de 1-[(2-bromofenil) sulfonil]-5-metoxi-3-[(4- metil-1-piperazinil) metil]-1H-indol dimesilato.

25 El documento WO2004048330A1 describe compuestos antagonistas del receptor 5-HT₆ de la presente divulgación para el tratamiento de diversos trastornos del CNS.

Como el tratamiento de la AD es de naturaleza crónica, existe una necesidad médica desesperada no satisfecha de opciones de tratamiento mejores y más seguras. Una estrategia terapéutica que se busca con entusiasmo para los pacientes con AD es apuntar a una mejora con un complemento de las terapias existentes que brindaría un alivio adicional a los pacientes, reduciría la carga para el cuidador y permitiría que el paciente disfrute de una mejor calidad de vida sin la necesidad de atención institucional y/u hospitalización.

30 La presente divulgación proporciona antagonistas de 5-HT₆R puros o la (s) sal (es) farmacéuticamente aceptable (s) de los mismos, que potencian la función cognitiva de los pacientes en tratamiento en combinación con AChEI y antagonistas del receptor NMDA. La presente divulgación se basa en el hallazgo inusual de que la combinación de compuestos con actividad antagonista de 5-HT₆R pura, los compuestos que actúan como AChEI (por ejemplo, donepezilo) y los compuestos que actúan como antagonistas del receptor de NMDA (por ejemplo, memantina), demuestran efecto sinérgico en su actividad farmacológica. La memantina actúa bloqueando las neurotransmisiones glutamatérgicas en el cerebro. Se ha demostrado que los antagonistas de 5-HT₆R aumentan los niveles de glutamato extracelular además de acetilcolina. Por consiguiente, no se prevé que la combinación de un antagonista puro de 5-HT₆R + donepezilo + memantina dé como resultado efectos procognitivos sinérgicos. Sin embargo, sorprendentemente, la combinación de antagonistas de 5-HT₆R puros + AChEIs + antagonista del receptor NMDA (combinación triple) mostró efectos sinérgicos en modelos animales, y también aumentó los niveles de acetilcolina, un neurotransmisor que juega un papel vital en la mejora cognitiva. Basándose en estos resultados, se puede inferir que tal administración combinada y/o cotratamiento de antagonistas de 5-HT₆R puros + AChEIs + antagonista del receptor de NMDA, puede resultar en un efecto beneficioso para mejorar la eficacia terapéutica en humanos. Además, los antagonistas de 5-HT₆R puros o la (s) sal (es) farmacéuticamente aceptable (s) de los mismos de la presente divulgación potencian el efecto de los AChEI y el antagonista del receptor de NMDA en el tratamiento de trastornos cognitivos.

Sumario de la invención

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

En el primer aspecto, la presente invención se refiere a una combinación de un antagonista del receptor 5-HT₆ puro, un inhibidor de la acetilcolinesterasa y un antagonista del receptor NMDA

en la que el antagonista del receptor 5-HT₆ puro se selecciona de:

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.

- 5 En las realizaciones, el antagonista del receptor 5-HT₆ puro es 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi- 3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En las realizaciones, el antagonista del receptor 5-HT₆ puro es 1-[(4-fluorofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 10 En las realizaciones, el antagonista del receptor 5-HT₆ puro es 1-[(4-isopropilfenil)sulfonil]-5-metoxi- 3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En las realizaciones, el inhibidor de acetilcolinesterasa se selecciona de donepezilo, galantamina y rivastigmina o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En las realizaciones, el antagonista del receptor de NMDA es memantina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

- 15 En las realizaciones, la presente invención se refiere a una combinación de 1-[(2-bromofenil) sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil) metil]-1H-indol, donepezilo y memantina o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En las realizaciones, la presente invención se refiere a la dicha combinación para su uso en el tratamiento de trastornos cognitivos en un paciente, en la que el trastorno cognitivo se selecciona de enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, demencia con cuerpos de Lewy, demencia vascular o demencia frontotemporal.

- 20 En otro aspecto más, la presente invención se refiere al compuesto, 1-[(2-bromofenil) sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil) metil]-1H-indol o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos para su uso en el tratamiento adjunto de trastornos cognitivos tales como enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, demencia con cuerpos de Lewy, demencia vascular o demencia frontotemporal en pacientes en tratamiento con donepezilo y memantina.

- 25 En otro aspecto más, la presente invención se refiere al compuesto, 1-[(2-bromofenil) sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil) metil]-1H-indol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en combinación con o adjunto a un inhibidor de acetilcolinesterasa y un antagonista del receptor de NMDA para el tratamiento de trastornos cognitivos tales como enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, demencia con cuerpos de Lewy, demencia vascular o demencia frontotemporal.

- 30 En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende la combinación de la invención y excipientes farmacéuticamente aceptables o combinaciones de los mismos.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende la combinación de la invención y excipientes farmacéuticamente aceptables o una combinación de los mismos para su 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.

- 35

Breve descripción de los diagramas

La figura 1a representa los resultados del efecto de un cotratamiento del compuesto 1 con donepezilo y memantina sobre las propiedades de mejora de la cognición usando el modelo de tareas de reconocimiento de objetos.

- 40 La figura 1b representa los resultados del efecto de un cotratamiento del compuesto 2 con donepezilo y memantina sobre las propiedades de mejora de la cognición usando el modelo de tareas de reconocimiento de objetos.

La figura 1c representa los resultados del efecto de un cotratamiento del compuesto 3 con donepezilo y memantina sobre las propiedades de mejora de la cognición usando el modelo de tareas de reconocimiento de objetos.

La figura 2 representa el efecto del compuesto 1 solo y en combinación con donepezilo y memantina sobre los niveles extracelulares de acetilcolina en el hipocampo ventral de ratas Wistar macho.

- 45 La figura 3 representa el efecto del compuesto 2, combinación de donepezilo y memantina sobre los niveles extracelulares de acetilcolina en el hipocampo ventral de ratas Wistar macho.

La figura 4 representa el efecto del compuesto 3, la combinación de donepezilo y memantina sobre los niveles extracelulares de acetilcolina en el hipocampo ventral de ratas Wistar macho.

La figura 5 representa el efecto del compuesto 1, combinación de donepezilo y memantina sobre la modulación theta evocada en el hipocampo dorsal de ratas Wistar macho anestesiadas.

Descripción detallada

5 A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos usados en la especificación y las reivindicaciones tienen los significados que se dan a continuación:

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

10 El término "antagonista del receptor 5-HT₆ puro" como se usa en este documento se refiere a un 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;

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

15 1-[(4-Isopropilfenil) sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil) metil]-1H-indol; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

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

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

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

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

25 El término "inhibidor de acetilcolinesterasa", como se usa en este documento, es una sustancia química o fármaco que inhibe que la enzima acetilcolinesterasa descomponga la acetilcolina, aumentando así tanto el nivel como la duración de la acción del neurotransmisor, acetilcolina. Ejemplos de inhibidores de la acetilcolinesterasa son donepezilo, rivastigmina y galantamina. Preferiblemente, el inhibidor de la acetilcolinesterasa es donepezilo y rivastigmina. Más preferiblemente, el inhibidor de la acetilcolinesterasa es donepezilo.

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

30 La 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 de la colinesterasa reversible y se vende bajo el nombre comercial Exelon® y Exelon Patch® como sal tartrato.

La 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 la acetilcolinesterasa competitivo, reversible y se vende bajo el nombre comercial Razadyne® como sal bromhidrato.

35 El término "antagonista del receptor de NMDA" como se usa en este documento se refiere a una clase de compuestos que actúan sobre el sistema glutamatergico inhibiendo el receptor de NMDA. Un ejemplo de antagonista del receptor de NMDA es la memantina. La memantina es un fármaco aprobado para el tratamiento de la demencia moderada a grave de la enfermedad de Alzheimer. La memantina es un antagonista del receptor de NMDA y se vende con el nombre comercial Namenda® y Namenda XR® como sal clorhidrato.

40 La combinación de memantina y donepezilo está aprobada para el tratamiento de la demencia moderada a grave de la enfermedad de Alzheimer y se vende con el nombre comercial Namzaric® como sal de clorhidrato de memantina y sal de clorhidrato de donepezilo.

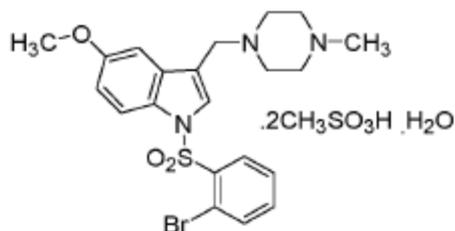
45 La frase "cantidad terapéuticamente eficaz" se define como una cantidad de un compuesto de la presente invención que (i) trata la enfermedad, afección o trastorno particular, (ii) elimina uno o más síntomas de la enfermedad o afección particular o trastorno y (iii) retrasa la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular descrito en este documento.

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

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

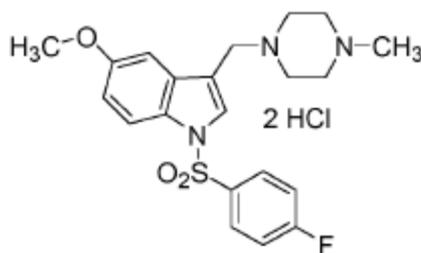
5 El término "enfermedad de Alzheimer", como se usa en este documento, se refiere a una demencia que causa problemas con la memoria, el pensamiento y el comportamiento. La enfermedad de Alzheimer puede ser de leve a grave.

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

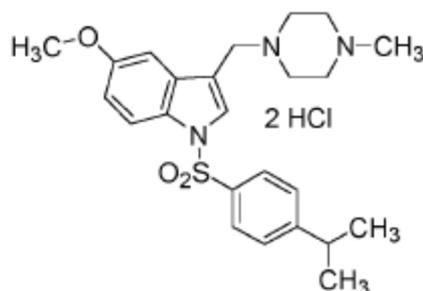


10 y el procedimiento de preparación de este compuesto a mayor escala se describe en el documento WO2015083179A1.

El compuesto 2, como se usa en este documento, es diclorhidrato de 1-[(4-fluorofenil) sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil) metil]-1H-indol que tiene la estructura química,



15 El compuesto 3, como se usa en este documento, es diclorhidrato de 1-[(4-isopropilfenil) sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil) metil]-1H-indol que tiene la estructura química,



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

20 El término "compuesto para su uso" como se usa en este documento 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.

25 El término "trastorno cognitivo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo de trastornos de salud mental que afectan principalmente al aprendizaje, la memoria, la percepción y la resolución de problemas, e incluyen amnesia, demencia y delirio. Los trastornos cognitivos se pueden deber a una enfermedad, trastorno, dolencia o toxicidad. Los ejemplos de trastornos cognitivos incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, enfermedad

de Parkinson, demencia con cuerpos de Lewy (LBD), demencia vascular o demencia frontotemporal (FTD). Preferiblemente, el trastorno cognitivo es enfermedad de Alzheimer.

- 5 El término "adyuvante" o "tratamiento adyuvante" como se usa en este documento se refiere a un tratamiento adicional para un paciente que ya ha recibido al menos una otra terapia para trastornos cognitivos. Se administra a un paciente un fármaco usado como terapia complementaria para que el tratamiento primario funcione mejor.

Realizaciones

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

- 10 En una realización, la presente invención se refiere a la combinación de un antagonista del receptor 5-HT₆ puro, un inhibidor de la acetilcolinesterasa y un antagonista del receptor NMDA; en la que el antagonista del receptor 5-HT₆ puro es monohidrato de 1-[(2-bromofenil) sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil) metil]-1H-indol dimesilato.
- En otra realización, la presente invención se refiere a la combinación de un antagonista del receptor 5-HT₆ puro, un inhibidor de la acetilcolinesterasa y un antagonista del receptor NMDA; en la que el antagonista del receptor 5-HT₆ puro es diclorhidrato de 1-[(4-fluorofenil) sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil) metil]-1H-indol.
- 15 En otra realización, la presente invención se refiere a la combinación de un antagonista del receptor 5-HT₆ puro, un inhibidor de la acetilcolinesterasa y un antagonista del receptor NMDA; en la que el antagonista del receptor 5-HT₆ puro es diclorhidrato de 1-[(4-isopropilfenil) sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil) metil]-1H-indol.
- En otra realización, la presente invención se refiere a la combinación de 1-[(2-bromofenil) sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil) metil]-1H-indol, donepezilo y memantina o la sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 20 En otra realización, la presente invención se refiere a la combinación de 1-[(2-bromofenil) sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil) metil]-1H-indol, rivastigmina y memantina o la sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- En otra realización, la presente invención se refiere a la combinación de 1-[(2-Bromofenil) sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil) metil]-1H-indol, galantamina y memantina o la sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 25 En otra realización, la presente invención se refiere a la combinación de 1-[(4-fluorofenil) sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil) metil]-1H-indol, donepezilo y memantina o la sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- En otra realización, la presente invención se refiere a la combinación de 1-[(4-fluorofenil) sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil) metil]-1H-indol, rivastigmina y memantina o la sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 30 En otra realización, la presente invención se refiere a la combinación de 1-[(4-fluorofenil) sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil) metil]-1H-indol, galantamina y memantina o la sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- En otra realización, la presente invención se refiere a la combinación de 1-[(4-isopropilfenil) sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil) metil]-1H-indol, donepezilo y memantina o la sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- En otra realización, la presente invención se refiere a la combinación de 1-[(4-isopropilfenil) sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil) metil]-1H-indol, rivastigmina y memantina o la sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 35 En otra realización, la presente invención se refiere a la combinación de 1-[(4-isopropilfenil) sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil) metil]-1H-indol, galantamina y memantina o la sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- En otra realización, la presente invención se refiere a la combinación de monohidrato de 1-[(2-bromofenil) sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil) metil]-1H-indol dimesilato, clorhidrato de donepezilo y clorhidrato de memantina.
- 40 En otra realización, la presente invención se refiere a la combinación de monohidrato de 1-[(2-bromofenil) sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil) metil]-1H-indol dimesilato, tartrato de rivastigmina y clorhidrato de memantina.
- En otra realización, la presente invención se refiere a la combinación de monohidrato de 1-[(2-bromofenil) sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil) metil]-1H-indol dimesilato, bromhidrato de galantamina y clorhidrato de memantina.
- En otra realización, la presente invención se refiere a la combinación de diclorhidrato de 1-[(4-fluorofenil) sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil) metil]-1H-indol, clorhidrato de donepezilo y clorhidrato de memantina.
- 45 En otra realización, la presente invención se refiere a la combinación de diclorhidrato de 1-[(4-fluorofenil) sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil) metil]-1H-indol, tartrato de rivastigmina y clorhidrato de memantina.
- En otra realización, la presente invención se refiere a la combinación de diclorhidrato 1-[(4-fluorofenil) sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil) metil]-1H-indol, bromhidrato de galantamina y clorhidrato de memantina.

- En otra realización, la presente invención se refiere a la combinación de diclorhidrato de 1-[(4-isopropilfenil) sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil) metil]-1H-indol, clorhidrato de donepezilo y clorhidrato de memantina.
- En otra realización, la presente invención se refiere a la combinación de diclorhidrato de 1-[(4-isopropilfenil) sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil) metil]-1H-indol, tartrato de rivastigmina y clorhidrato de memantina.
- 5 En otra realización, la presente invención se refiere a la combinación de diclorhidrato de 1-[(4-isopropilfenil) sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil) metil]-1H-indol, bromhidrato de galantamina y clorhidrato de memantina.
- En otra realización, la presente invención proporciona la combinación de antagonista del receptor 5-HT₆ puro, inhibidor de acetilcolinesterasa y antagonista del receptor NMDA que es más eficaz que la combinación de antagonista del receptor 5-HT₆ puro e inhibidor de acetilcolinesterasa, inhibidor de acetilcolinesterasa y antagonista del receptor NMDA o antagonista del receptor 5-HT₆ puro y antagonista del receptor NMDA.
- 10 En otra realización, la presente invención proporciona la combinación del antagonista del receptor 5-HT₆ puro, el inhibidor de la acetilcolinesterasa y el antagonista del receptor NMDA que es más eficaz que el antagonista del receptor 5-HT₆ puro, el inhibidor de la acetilcolinesterasa y el antagonista del receptor NMDA solos.
- 15 En otra realización, la presente invención proporciona la combinación de monohidrato de (2-bromofenil) sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil) metil]-1H-indol dimesilato, clorhidrato de donepezilo y clorhidrato de memantina, que es más eficaz que la combinación de monohidrato de 1-[(2-bromofenil) sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil) metil]-1H-indol dimesilato y clorhidrato de donepezilo, clorhidrato de donepezilo y clorhidrato de memantina o monohidrato de 1-[(2-bromofenil) sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil) metil]-1H-indol dimesilato y clorhidrato de memantina.
- 20 En otra realización, la presente invención proporciona la combinación de monohidrato de 1-[(2-bromofenil) sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil) metil]-1H-indol dimesilato, clorhidrato de donepezilo y clorhidrato de memantina, que es más eficaz que el monohidrato de 1-[(2-bromofenil) sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil) metil]-1H-indol dimesilato, clorhidrato de donepezilo y clorhidrato de memantina solos.
- 25 En otra realización, la sal farmacéuticamente aceptable del antagonista del receptor 5-HT₆ puro incluye, pero no se limita a, sal monohidrato de dimesilato, sal diclorhidrato, sal oxalato, sal tartrato y similares. Preferiblemente, la sal farmacéuticamente aceptable es la sal monohidrato de dimesilato y la sal diclorhidrato. Más preferiblemente, la sal farmacéuticamente aceptable es la sal monohidrato de dimesilato.
- En otra realización, la presente invención se refiere a la combinación de monohidrato de 1-[(2-bromofenil) sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil) metil]-1H-indol dimesilato, inhibidor de la acetilcolinesterasa y antagonista del receptor de NMDA para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.
- 30 En otro aspecto más, la presente invención se refiere a 1-[(2-bromofenil) sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil) metil]-1H-indol o un producto farmacéuticamente aceptable sal del mismo para su uso en combinación con inhibidor de acetilcolinesterasa y antagonista del receptor NMDA en el tratamiento adjunto de la enfermedad de Alzheimer en un paciente en tratamiento con inhibidor de acetilcolinesterasa y antagonista del receptor NMDA.
- 35 En otro aspecto más, la presente divulgación se refiere a 1-[(4-fluorofenil) sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil) metil]-1H-indol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento adjunto de la enfermedad de Alzheimer en un paciente en tratamiento con inhibidor de acetilcolinesterasa y antagonista del receptor de NMDA.
- 40 En otro aspecto más, la presente divulgación se refiere a 1-[(4-isopropilfenil) sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil) metil]-1H-indol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento adjunto de la enfermedad de Alzheimer en un paciente en tratamiento con inhibidor de acetilcolinesterasa y antagonista del receptor de NMDA.
- En otra realización, la presente divulgación se refiere a monohidrato de 1-[(2-bromofenil) sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil) metil]-1H-indol dimesilato para su uso en el tratamiento adjunto de la enfermedad de Alzheimer en un paciente en tratamiento con donepezilo y memantina o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 45 En otra realización, la presente divulgación se refiere a diclorhidrato 1-[(4-fluorofenil) sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil) metil]-1H-indol para su uso en el tratamiento adjunto de la enfermedad de Alzheimer en un paciente en tratamiento con donepezilo y memantina o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 50 En otra realización, la presente divulgación se refiere a diclorhidrato de 1-[(4-isopropilfenil) sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil) metil]-1H-indol para su uso en el tratamiento adjunto de la enfermedad de Alzheimer en un paciente en tratamiento con donepezilo y memantina o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otra realización, la presente divulgación se refiere al uso de la combinación de un antagonista del receptor 5-HT₆ puro, un inhibidor de acetilcolinesterasa y un antagonista del receptor NMDA en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

5 En otra realización, la presente divulgación se refiere al uso de un antagonista del receptor 5-HT₆ puro en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer en combinación con un inhibidor de acetilcolinesterasa y un antagonista del receptor de NMDA.

En otra realización, la presente divulgación se refiere al uso de un antagonista del receptor 5-HT₆ puro en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer como complemento del inhibidor de acetilcolinesterasa y antagonista del receptor de NMDA.

10 En otra realización, la presente divulgación se refiere al uso del 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 donepezilo o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y memantina o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15 En otra realización, la presente divulgación se refiere al uso del monohidrato de 1-[(2-bromofenil) sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil) metil]-1H-indol dimesilato en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer en combinación con donepezilo o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y memantina o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

20 En otra realización, la presente divulgación se refiere al uso del monohidrato de 1-[(2-bromofenil) sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil) metil]-1H-indol dimesilato en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer en combinación con clorhidrato de donepezilo y clorhidrato de memantina.

En otra realización, la presente divulgación se refiere a un antagonista del receptor 5-HT₆ puro para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer en combinación con Namzaric®.

En otra realización, la presente divulgación se refiere a la combinación para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, en la que la enfermedad de Alzheimer es una enfermedad de Alzheimer leve.

25 En otra realización, la presente divulgación se refiere a la combinación para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, en la que la enfermedad de Alzheimer es una enfermedad de Alzheimer moderada.

En otra realización, la presente divulgación se refiere a la combinación para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, en la que la enfermedad de Alzheimer es una enfermedad de Alzheimer grave.

30 En otra realización, la presente divulgación se refiere a la combinación en la que los ingredientes activos se pueden administrar a un paciente al mismo tiempo o por separado.

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.

35 En otra realización más, los ingredientes activos de la combinación de la presente invención se pueden administrar por vía oral, nasal, local, dérmica o parenteral.

En otra realización más, los ingredientes activos de la combinación de la presente invención se pueden administrar mediante la misma vía de administración o diferente. Por ejemplo, el antagonista del receptor 5-HT₆ de la presente invención se puede administrar por vía oral, el inhibidor de acetilcolinesterasa se puede administrar por vía transdérmica y el antagonista del receptor de NMDA se puede administrar localmente.

40 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden formular de una manera convencional usando uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Los excipientes farmacéuticamente aceptables son diluyentes, desintegrantes, aglutinantes, lubricantes, deslizantes, polímeros, agentes de revestimiento, disolventes, codisolventes, conservantes, agentes humectantes, agentes espesantes, agentes antiespumantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, antioxidantes, colorantes, solubilizantes, plastificantes, agentes dispersantes y similares. Los
45 excipientes se seleccionan entre celulosa microcristalina, manitol, lactosa, almidón pregelatinizado, almidón glicolato sódico, almidón de maíz o derivados de los mismos, povidona, crospovidona, estearato cálcico, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, talco, dióxido de silicón coloidal, estearato de magnesio, lauril sulfato de sodio, estearilfumarato de sodio, estearato de zinc, ácido esteárico o aceite vegetal hidrogenado, goma arábica, magnesia, glucosa, grasas, ceras, aceites naturales o endurecidos, agua, solución fisiológica de cloruro de sodio o alcoholes, por
50 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.

En otra realización más, los compuestos activos de la invención se pueden formular en forma de píldoras, comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas, polvo, gránulos, pellas, parches, implantes, películas, líquidos, semisólidos, geles,

aerosoles, emulsiones, elixires y similares. Tales composiciones farmacéuticas y procedimientos de preparación de las mismas son bien conocidos en la técnica.

- 5 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 (s) composición (es) farmacéutica (s) puede variar desde aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg o desde aproximadamente 5 mg a aproximadamente 400 mg o desde aproximadamente 5 mg a aproximadamente 250 mg o desde 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.
- 10 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 desintegrantes orales y parches transdérmicos.
- 15 La dosis de los compuestos activos puede variar dependiendo de factores tales como la edad y el peso del paciente, la naturaleza, la vía de administración y la gravedad de la enfermedad que se va a tratar y otros factores similares. Por lo tanto, cualquier referencia con respecto a la cantidad farmacológicamente eficaz de los compuestos 1, 2 y 3 se refiere a los factores mencionados anteriormente.
- 20 En otra realización más, el antagonista del receptor 5-HT₆ se puede coadministrar con un inhibidor de acetilcolinesterasa y un antagonista del receptor NMDA 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, 125 o 150 mg y más preferiblemente a una dosis diaria de 10, 25, 50, 75, 100 o 125 mg.
- 25 En otra realización más, el inhibidor de acetilcolinesterasa se puede coadministrar con un antagonista del receptor 5-HT₆ y un antagonista del receptor NMDA a una dosis diaria de 1 mg a 30 mg; tales como 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 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.
- 30 En otra realización más, el antagonista del receptor de NMDA, memantina, se puede coadministrar con un antagonista del receptor 5-HT₆ y un inhibidor de la acetilcolinesterasa a una dosis diaria de 1 mg a 40 mg; tales como 5, 10, 14, 20, 28 o 40 mg, preferiblemente en una dosis diaria de 5, 10, 14, 20 o 28 mg y más preferiblemente a una dosis diaria de 5, 7, 10, 14, 20 o 28 mg.
- 35 En otra realización más, el inhibidor de la acetilcolinesterasa, donepezilo, se puede coadministrar con un antagonista del receptor 5-HT₆ y un antagonista del receptor NMDA en una dosis diaria de 2 mg a 30 mg; tales como 2, 5, 10, 15, 23, 25 o 30 mg, preferiblemente a una dosis diaria de 2, 5, 10, 23 o 25 mg y más preferiblemente a una dosis diaria de 5, 10 o 23 mg.
- En otra realización más, el inhibidor de la acetilcolinesterasa, rivastigmina, se puede coadministrar con un antagonista del receptor 5-HT₆ y un antagonista del receptor NMDA a una dosis diaria de 0.5 mg a 15 mg; tal 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 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, se puede coadministrar con un antagonista del receptor 5-HT₆ y un antagonista del receptor NMDA 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 más preferiblemente a una dosis diaria de 4, 8, 12, 16 y 24 mg.
- 45 En otra realización más, el tratamiento comprende la administración 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.
- En otra realización más, el tratamiento comprende la administración 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 la administración 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 la administración al paciente de 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 la administración 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.

En otra realización más, el tratamiento comprende la administración 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 la administración 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.

- 5 En otra realización más, el tratamiento comprende la administración 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 la administración al paciente de 1 mg a 25 mg de donepezilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por día.

- 10 En otra realización más, el tratamiento comprende la administración al paciente de 5 mg a 25 mg de donepezilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por día.

En otra realización más, el tratamiento comprende la administración al paciente de, 5, 10 o 23 mg de donepezilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por día.

En otra realización más, el tratamiento comprende la administración al paciente de 1 mg a 40 mg de memantina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por día.

- 15 En otra realización más, el tratamiento comprende la administración al paciente de 5 mg a 30 mg de memantina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por día.

En otra realización más, el tratamiento comprende la administración al paciente de 5, 10, 14, 20 o 28 mg de memantina 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 al día, de una a tres veces a la semana o de una a tres veces al 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.

Ejemplos

- 25 Los ejemplos que se dan a continuación se proporcionan únicamente a modo de ilustración y, por lo tanto, no se deben interpretar como limitantes del alcance de la invención.

Abreviaturas:

- 5-HT_{1A} : receptor 5-hidroxitriptamina 1A
 5-HT_{1B} : receptor de 5-hidroxitriptamina 1B
 5-HT_{1D} : receptor de 5-hidroxitriptamina 1D
 30 5-HT_{2A} : receptor 5-hidroxitriptamina 2A
 5-HT_{2C} : receptor de 5-hidroxitriptamina 2C
 5-HT₄ : receptor de 5-hidroxitriptamina 4
 5-HT_{5A} : receptor 5-hidroxitriptamina 5A
 5-HT₆ : receptor de 5-hidroxitriptamina 6
 35 5-HT₇ : receptor de 5-hidroxitriptamina 7
 ANOVA : análisis de varianza
 AP : Anterior Posterior
 aCSF : líquido cefalorraquídeo artificial
 AMPc : monofosfato de adenosina cíclico
 40 CaCl₂ · 2H₂O : Cloruro de calcio deshidratado
 DV : Ventral dorsal
 EC₅₀ : Concentración eficaz media máxima

	EDTA	: Ácido etilendiaminotetraacético
	EEG	: Electroencefalograma
	GPCR	: Receptor acoplado a proteína G
	HCl	: Ácido clorhídrico
5	h	: Hora (s)
	<i>i.p.</i>	: Intraperitoneal
	<i>i.v.</i>	: Intravenoso
	KCl	: Cloruro de potasio
	K_b	: Constante de enlace
10	K_i	: Constante inhibitoria
	LC-MS/MS	: Cromatografía líquida-Espectrometría de masas/Espectrometría de masas
	Mg	: Miligramo
	$MgCl_2$: Cloruro de magnesio
	Min	: Minuto (s)
15	ML	: Lateral medial
	mM	: Milimolar
	nmol/L	: Nanomoles por litro
	NaCl	: Cloruro de sodio
	$NaH_2PO_4 \cdot 2H_2O$: Dihidrogenofosfato de sodio dihidrato
20	$Na_2HPO_4 \cdot 7H_2O$: Fosfato monohidrónico de sodio heptahidrato
	NPO	: Puente del núcleo oral
	nM	: Nanomolar
	<i>p.o.</i>	: Por oral
	<i>s.c.</i>	: Subcutáneo
25	S.E.M.	: Error estándar de la media
	μM	: Micromolar
	θ	: Theta

Ejemplo 1:

Determinación de los valores de K_b en el receptor 5-HT₆:

- 30 Se usó una línea celular CHO estable que expresa el receptor 5-HT₆ humano recombinante y el sistema indicador pCRE-Luc para el ensayo basado en células. El ensayo ofrece un enfoque no radiactivo para determinar la unión de un compuesto a los GPCR. En este ensayo específico, se mide el nivel de AMPc intracelular que se modula mediante la activación o inhibición del receptor. Las células recombinantes albergan el gen indicador de luciferasa bajo el control del elemento de respuesta a AMPc.
- 35 Las células anteriores se cultivaron en placas blancas de fondo transparente de 96 pocillos en medio Hams F12 que contenía suero bovino fetal (FBS) al 10%. Antes de la adición de compuestos o agonistas estándar, las células se privaron de suero durante la noche. Se agregaron a las células concentraciones crecientes de compuesto de prueba junto con 10 μM de serotonina en medio OptiMEM. Se continuó la incubación a 37 °C en una incubadora de CO₂ durante 4 horas. Se eliminó el medio y se lavaron las células con solución salina regulada con fosfato. Las células se lisaron y se midió la actividad luciferasa en un luminómetro. Las unidades de luminiscencia se representaron frente a las concentraciones del compuesto usando el software Graphpad. Los valores de EC₅₀ de los compuestos se
- 40

definieron como la concentración requerida para reducir la actividad luciferasa en un 50%. Los valores de K_b se calcularon alimentando la concentración de agonista usada en el ensayo y su valor de EC_{50} en el mismo software.

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

Resultados:

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

S. No	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 del valor de K_i en el receptor 5-HT₆

- 10 El compuesto se probó en los servicios farmacéuticos de MDS y Novascreen según 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]

- 15 Ligando no específico: serotonina 5 μM (5-HT)

Compuesto de referencia: mesilato de metiotepina

Control positivo: mesilato de metiotepina

- 20 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 mediante una rápida filtración al vacío sobre los filtros de fibra de vidrio. Se determinó la radiactividad atrapada en los filtros y se comparó con los valores de control con el fin de determinar cualquier interacción del (los) compuesto (s) de prueba con el sitio de unión de 5-HT₆ de serotonina clonado.

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

Resultados:

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

S. No	Ejemplo	K_i (nM)
1	Compuesto 1	2.04
2	Compuesto 2	4.96
3	Compuesto 3	3.67

Ejemplo 3:

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

El compuesto se ensayó de acuerdo con los siguientes procedimientos.

- 30 Materiales y métodos:

Fuente del receptor: células de mamíferos recombinantes

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

Concentración final de ligando - [1.75 nM]

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

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 mediante una rápida filtración al vacío sobre los filtros de fibra de vidrio. Se determinó la radiactividad atrapada en los filtros y se comparó con los valores de control con el fin de determinar cualquier interacción del compuesto o compuestos de prueba con el sitio de unión de serotonina 5-HT_{2A} clonado.

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

10 Resultados:

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

S. No	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 se evaluaron en cuanto a 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:

20 Modelo de tareas de reconocimiento de objetos

Las propiedades de mejora de la cognición de los compuestos de esta invención se estimaron usando este modelo.

- 25 Se usaron ratas Wistar macho (de 8 a 10 semanas de edad) como animales de experimentación. Se alojaron cuatro animales en cada jaula. Los animales se mantuvieron con un 20% de privación de alimento 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 en una habitación con temperatura y humedad controladas. El experimento se llevó a cabo en un campo abierto de acrílico. Las ratas se habituaron a arenas individuales (campo abierto) en ausencia de objetos el día 1.

- 30 Las ratas recibieron vehículo o donepezilo y memantina o compuestos de prueba, donepezilo y memantina el día de la habituación, antes de los 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 los que dos objetos idénticos (a₁ y a₂) se colocaron a 10 cm de la pared. 24 horas después de T₁, se evaluó la prueba de la memoria a largo plazo. Las mismas ratas se colocaron en la misma arena en la que se colocaron en la prueba T₁. Durante la fase de elección (T₂) se permitió a las ratas explorar la arena durante 3 minutos en presencia de una copia del objeto familiar (a₃) y un objeto nuevo (b).
 35 Durante la prueba T₁ y T₂, las exploraciones de cada objeto (definido como olfatear, lamer, masticar o tener vibraciones en movimiento mientras se dirige la nariz hacia el objeto a una distancia de menos de 1 cm) se registraron usando 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 índice discriminativo es la proporción del tiempo dedicado a explorar el objeto nuevo dividido por la suma del tiempo dedicado a explorar el objeto nuevo y el objeto familiar en la prueba de elección (T₂).

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

Resultados:

No se observó ningún aumento significativo en el índice discriminativo en el grupo tratado con donepezilo y memantina en comparación con el tratamiento con vehículo. Sin embargo, el grupo tratado conjuntamente con los compuestos de prueba, donepezilo y memantina, mostró una mejora significativa en el punto final de la memoria (índice discriminativo).
5 Los resultados de este estudio se proporcionan en la figura 1a-1c.

Ejemplo 6:

Evaluación de la modulación de acetilcolina en 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 del cerebro de rata (Paxinos and Watson 2004) con puntos de referencia tomados de bregma y vertical del cráneo. Se permitió que las ratas se recuperaran individualmente durante cuatro días en un cuenco de plexiglás de fondo redondo con acceso libre al alimento y al agua.

15 Después de la recuperación quirúrgica de 4-5 días, las ratas Wistar macho se conectaron a un eslabón giratorio líquido de dos canales revestido de cuarzo dual (Instech, Reino Unido) en un brazo de palanca de contrapeso, lo que permitió movimientos sin restricciones del animal. Dieciséis horas antes del inicio 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 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) a una velocidad de flujo de 1.5 µL/min y se mantuvo un período de estabilización de 2 h. Se recogieron cinco muestras basales a intervalos de 20 minutos antes del tratamiento de los compuestos de prueba (1 o 3 mg/kg, *p.o.*) o vehículo. Se administraron donepezilo (1 mg/kg, *s.c.*) y memantina (1 mg/kg, *s.c.*) 30 minutos después de la administración de los compuestos de prueba. Se recogieron muestras de dializado durante un período adicional de 4 horas después del tratamiento de los compuestos de prueba. Los dializados se almacenaron por debajo de -50 °C antes del análisis.

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

Todos los datos de microdiálisis para acetilcolina se representaron gráficamente como cambio porcentual de las concentraciones basales medias de dializado con 100% definido como el promedio de cinco valores previos a la dosis. El cambio porcentual en los niveles de acetilcolina se comparó con la combinación de donepezilo y memantina usando un análisis de varianza de dos vías (tiempo y tratamiento), seguido de la prueba post de Bonferroni. Se calcularon los valores del área bajo la curva (AUC) para el cambio porcentual en los niveles de acetilcolina y se comparó la significación estadística entre el valor medio del AUC con el tratamiento con donepezilo y memantina usando ANOVA de una vía seguida de la prueba de Dunnett. La significación estadística se consideró con un valor de *p* menor de 0.05. La colocación incorrecta de la sonda se consideró un criterio para rechazar los datos del animal. Referencia: Paxinos G. and Watson C. (2004) Rat brain in stereotaxic coordinates. Academic Press, New York
35

Resultados:

Compuesto 1

40 El tratamiento con donepezilo (1 mg/kg, *s.c.*) y memantina (1 mg/kg, *s.c.*) produjo un aumento en los niveles de acetilcolina hipocampal hasta el máximo de 1204 ± 106% de los niveles basales. El compuesto 1 produjo un aumento dependiente de la dosis de acetilcolina en combinación con donepezilo (1 mg/kg, *s.c.*) y memantina (1 mg/kg, *s.c.*). El aumento de acetilcolina después de la combinación del compuesto 1, donepezilo y memantina fue significativamente mayor en comparación con la combinación de donepezilo y memantina. Se observó que el aumento máximo medio de acetilcolina fue de 1383 ± 194 y 2136 ± 288% de los niveles previos a la dosis después de combinaciones de 1 y 3 mg/kg, *p.o.*, respectivamente (Figura 2 (a)).

45 Los valores medios del área bajo la curva (AUC) calculados después del tratamiento del compuesto 1 (3 mg/kg, *p.o.*), donepezilo (1 mg/kg, *s.c.*) y memantina (1 mg/kg, *s.c.*) fueron significativamente mayores en comparación a la combinación de donepezilo (1 mg/kg, *s.c.*) y memantina (1 mg/kg, *s.c.*) (Figura 2 (b)).

Compuesto 2

50 El tratamiento con donepezilo (1 mg/kg, *s.c.*) y memantina (1 mg/kg, *s.c.*) produjo un aumento en los niveles de acetilcolina hipocampal hasta el máximo de 691 ± 148% de los niveles basales. El aumento de acetilcolina después de la combinación del compuesto 2 (3 mg/kg, *p.o.*), donepezilo (1 mg/kg, *s.c.*) y memantina (1 mg/kg, *s.c.*) fue significativamente mayor en comparación con la combinación de donepezilo y memantina con un aumento máximo medio de 1776 ± 365% por encima de los niveles previos a la dosis (Figura 3 (a)).

El valor medio del área bajo la curva (AUC) calculado después del tratamiento de la combinación del compuesto 2 (3 mg/kg, *p.o.*), donepezilo (1 mg/kg, *s.c.*) y memantina (1 mg/kg, *s.c.*) fue significativamente mayor en comparación con la combinación de donepezilo (1 mg/kg, *s.c.*) y memantina (1 mg/kg, *s.c.*) (Figura 3 (b)).

Compuesto 3

- 5 El tratamiento con donepezilo (1 mg/kg, *s.c.*) y memantina (1 mg/kg, *s.c.*) produjo un aumento en los niveles de acetilcolina hipocámpal hasta el máximo de $691 \pm 148\%$ de los niveles basales. El aumento de acetilcolina después de la combinación del compuesto 3 (3 mg/kg, *p.o.*), donepezilo (1 mg/kg, *s.c.*) y memantina (1 mg/kg, *sc*) fue significativamente mayor en comparación con la combinación de donepezilo y memantina con un aumento máximo medio de $1141 \pm 258\%$ por encima de los niveles previos a la dosis (Figura 4 (a)).
- 10 El valor medio del área bajo la curva (AUC) calculado después del tratamiento de la combinación del compuesto 3 (3 mg/kg, *p.o.*), donepezilo (1 mg/kg, *s.c.*) y memantina (1 mg/kg, *s.c.*) fue significativamente mayor en comparación con la combinación de donepezilo (1 mg/kg, *s.c.*) y memantina (1 mg/kg, *s.c.*) (Figura 4 (b)).

Ejemplo 7:

Evaluación de la modulación theta en hipocampo dorsal de ratas Wistar macho anestesiadas

- 15 La actividad de EEG del hipocampo sincrónico que se produce en el ritmo θ (rango de frecuencia de 4 a 8 Hz) se ha asociado con procedimientos mnemónicos in vivo.

Procedimiento experimental

- 20 Se anestesiaron ratas Wistar macho (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, se colocó al animal 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 de dura; Paxinos and Watson, 1994) y electrodo de estimulación bipolar (alambres de acero inoxidable sin trenzar, separados por 0.75-1.0 mm en sus puntas, Plastics One) se implantó en el NPO (AP, -7.8 mm; ML, ± 1.8 mm; DV, -6.0 mm; Paxinos and Watson, 1994). Además, se implantó un electrodo en el cerebelo que sirvió como 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) entregado al NPO a una velocidad 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 frecuencia 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 referencia se logró usando la corriente requerida para provocar un ritmo θ al 50% de la amplitud máxima en condiciones de control. Después del período de estabilización de una hora, se realizó el registro de referencia durante 30 minutos seguido del tratamiento del vehículo o compuesto 1 (1 mg/kg, *i.v.*). Se administraron donepezilo (0.3 mg/kg, *i.v.*) y memantina (0.3 mg/kg, *i.v.*) 30 minutos después del tratamiento con el compuesto 1 y se continuó el registro durante 1 hora adicional.

- 35 Se calculó la potencia en la frecuencia θ en el período de estimulación durante el período de referencia de 30 minutos y se calcularon los cambios porcentuales en estas medidas después del tratamiento. El cambio porcentual en la potencia relativa θ después del tratamiento combinado del compuesto 1, donepezilo y memantina se comparó con donepezilo y memantina mediante un análisis de varianza de dos factores (tiempo y tratamiento), seguido de la prueba post de Bonferroni. La significación estadística se consideró con un valor de *p* menor de 0.05.

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

- 40 Resultados:

El tratamiento con la combinación de donepezilo (0.3 mg/kg, *i.v.*) y memantina (0.3 mg/kg, *i.v.*) produjo aumentos de aproximadamente $176 \pm 25\%$ en la potencia θ del hipocampo. El compuesto 1 (1 mg/kg, *i.v.*) en combinación con donepezilo (0.3 mg/kg, *i.v.*) y memantina (0.3 mg/kg, *i.v.*) produjo un aumento significativo en los niveles de potencia θ y los niveles máximos alcanzaron hasta $221 \pm 25\%$ de niveles previos a la dosis (Figura 5).

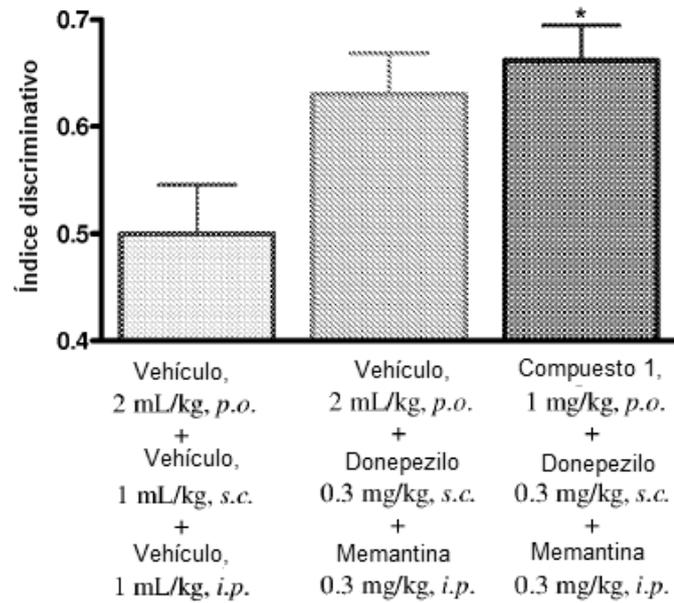
- 45

REIVINDICACIONES

1. Una combinación que comprende un antagonista del receptor 5-HT₆ puro, un inhibidor de la acetilcolinesterasa y un antagonista del receptor NMDA, en el que el antagonista del receptor 5-HT₆ puro se selecciona del grupo que consiste en:
- 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 según la reivindicación 1, en la que el inhibidor de acetilcolinesterasa se selecciona del grupo que consiste en donepezilo, rivastigmina y galantamina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
3. La combinación según la reivindicación 1, en la que el antagonista del receptor de NMDA es memantina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; en la que opcionalmente el antagonista del receptor de NMDA es clorhidrato de memantina.
- 15 4. La combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el antagonista del receptor 5-HT₆ puro es 1-[(2-bromofenil) sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil) metil]-1H-indol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
5. La combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la sal farmacéuticamente aceptable del antagonista del receptor 5-HT₆ puro se selecciona de:
- Monohidrato de 1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil) metil]-1H-indol dimesilato;
- 20 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.
6. La combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el antagonista del receptor 5-HT₆ puro es monohidrato de 1-[(2-bromofenil) sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil) metil]-1H-indol dimesilato.
- 25 7. La combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en la que el inhibidor de la acetilcolinesterasa es donepezilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; opcionalmente en la que el inhibidor de la acetilcolinesterasa es clorhidrato de donepezilo.
8. Una combinación que comprende monohidrato de 1-[(2-bromofenil) sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil) metil]-1H-indol dimesilato, clorhidrato de donepezilo y clorhidrato de memantina.
- 30 9. La combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para su uso en el tratamiento de trastornos cognitivos en un paciente; en la que el trastorno cognitivo se selecciona de enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, demencia con cuerpos de Lewy, demencia vascular y demencia frontotemporal.
- 35 10. Un compuesto, 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en combinación con inhibidor de la acetilcolinesterasa y antagonista del receptor de NMDA para su uso en un método de tratamiento de la enfermedad de Alzheimer en un paciente.
11. El compuesto para su uso según la reivindicación 10, como tratamiento adjunto en un paciente en tratamiento estable con inhibidor de acetilcolinesterasa y antagonista del receptor de NMDA.
- 40 12. El compuesto para su uso según la reivindicación 10 o la reivindicación 11, en el que el inhibidor de acetilcolinesterasa se selecciona de donepezilo, rivastigmina y galantamina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
13. El compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, en el que el antagonista del receptor de NMDA es memantina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
14. Compuesto para su uso según la reivindicación 10:
- 45 (a) en el que el tratamiento comprende la administración 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, o
(b) en el que el tratamiento comprende la administración 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, o

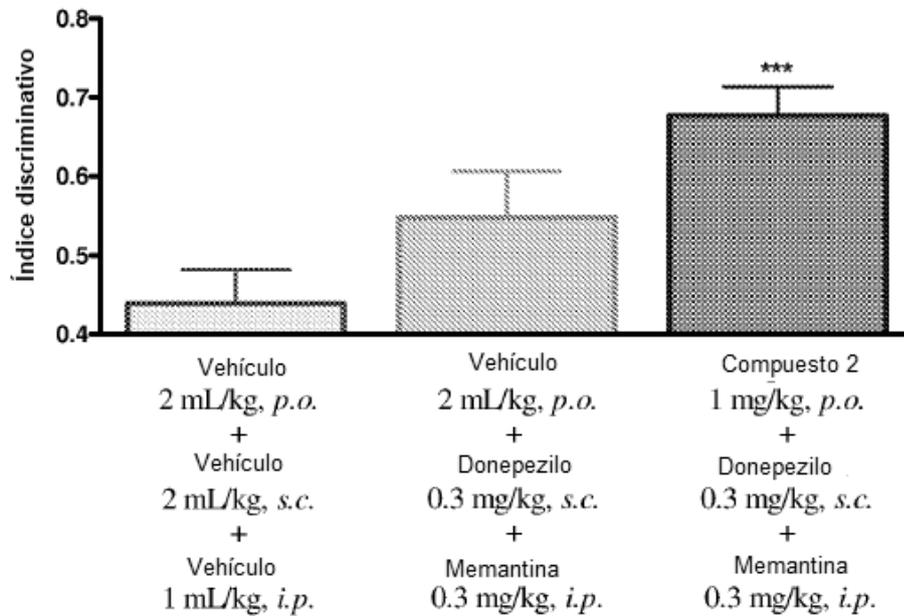
- (c) en el que el tratamiento comprende la administración al paciente de 25 mg a 125 mg de 1-[(2-bromofenil) sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil) metil]-1H-indol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo por día, o
- (d) en el que el tratamiento comprende la administración al paciente de 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
- 5 (e) en el que el tratamiento comprende la administración al paciente de 25 mg a 75 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
- (f) en el que el tratamiento comprende la administración 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; y
- 10 (g) en el que el tratamiento comprende administrar al paciente; 1 mg a 30 mg de donepezilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo por día; y
- (h) en el que el tratamiento comprende la administración al paciente de 1 mg a 40 mg de memantina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma por día.
15. Una composición farmacéutica que comprende la combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, y excipientes farmacéuticamente aceptables o combinaciones de los mismos.
- 15 16. La composición farmacéutica según la reivindicación 15, para su uso en el tratamiento de trastornos cognitivos seleccionados entre enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, enfermedades de Parkinson, demencia con cuerpos de Lewy, demencia vascular y demencia frontotemporal.
17. Composición farmacéutica según la reivindicación 15 o la reivindicación 16:
- 20 (a) en el que el 1-[(2-bromofenil) sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil) metil]-1H-indol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo está presente en una cantidad de 1 mg a 300 mg, o
- (b) en el que el 1-[(2-bromofenil) sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil) metil]-1H-indol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo está presente en una cantidad de 35 mg a 200 mg, o
- (c) en la que el 1-[(2-bromofenil) sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil) metil]-1H-indol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo está presente en una cantidad de 200 mg a 300 mg, o
- 25 (d) en el que el 1-[(2-bromofenil) sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil) metil]-1H-indol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo está presente en una cantidad de 75 mg o 150 mg; y
- (e) en el que el donepezilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo está presente en una cantidad de 2 mg a 30 mg; y
- 30 (f) en el que la memantina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma está presente en una cantidad de 1 mg a 40 mg.
18. El compuesto para su uso según la reivindicación 10, en el que 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 19. El compuesto para su uso según la reivindicación 10, en el que 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 de una a tres veces al día, de una a tres veces a la semana o de una a tres veces al mes.

Figura 1a



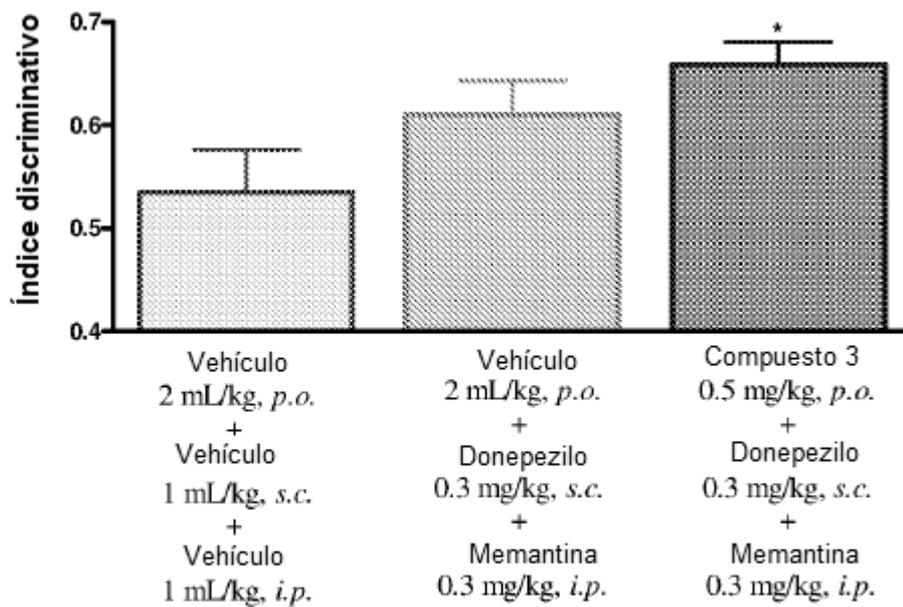
Los datos representan la media \pm SEM del índice discriminativo. * $p < 0.05$ Vs vehículo (Kruskal-Wallis seguido de la prueba de comparación múltiple de Dunn) N = 11-12

Figura 1b



Los datos representan la media \pm SEM del índice discriminativo. * $p < 0.001$ Vs vehículo (Kruskal-Wallis seguido de la prueba de comparación múltiple de Dunn) N = 11-14

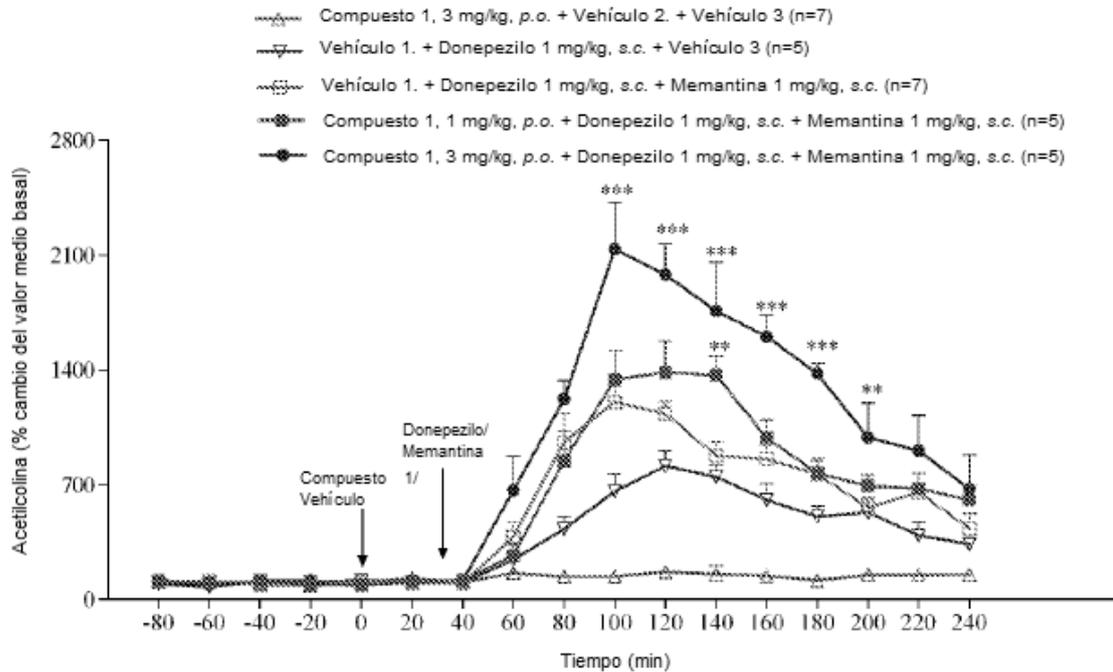
Figura 1c



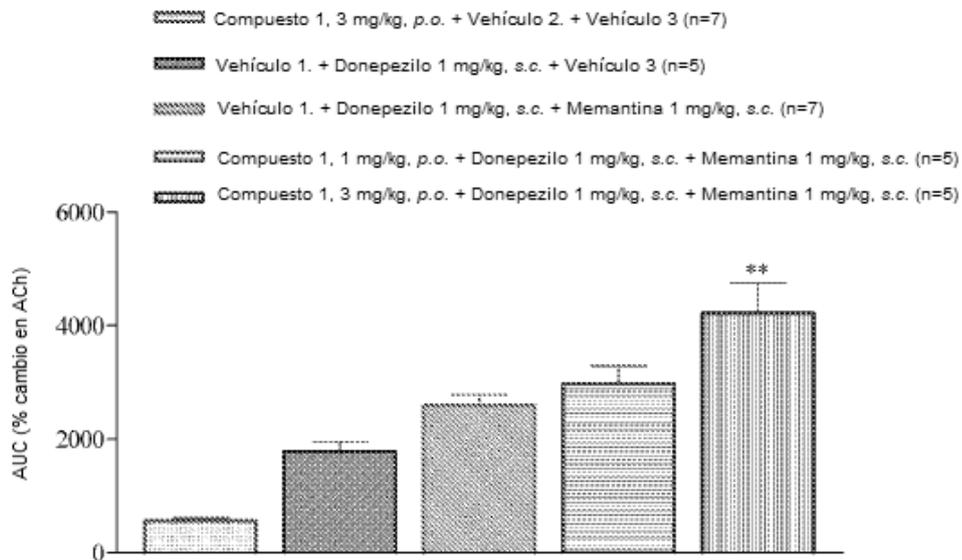
Los datos representan la media \pm SEM del índice discriminativo. * $p < 0.05$ Vs vehículo (Kruskal-Wallis seguido de la prueba de comparación múltiple de Dunn) N = 17-21

Figura 2

(a)



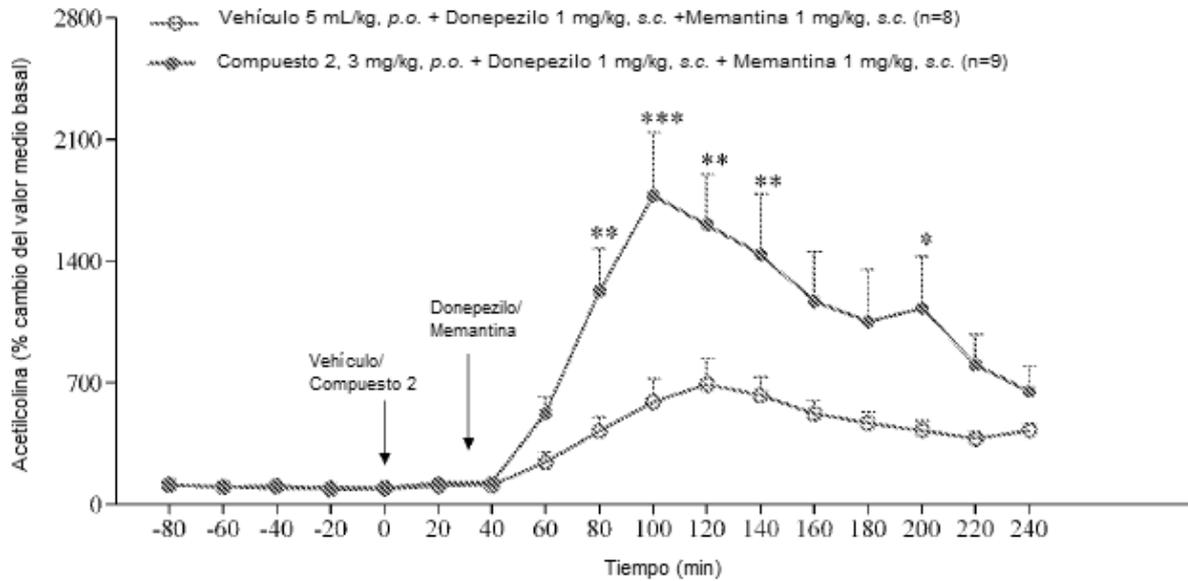
(b)



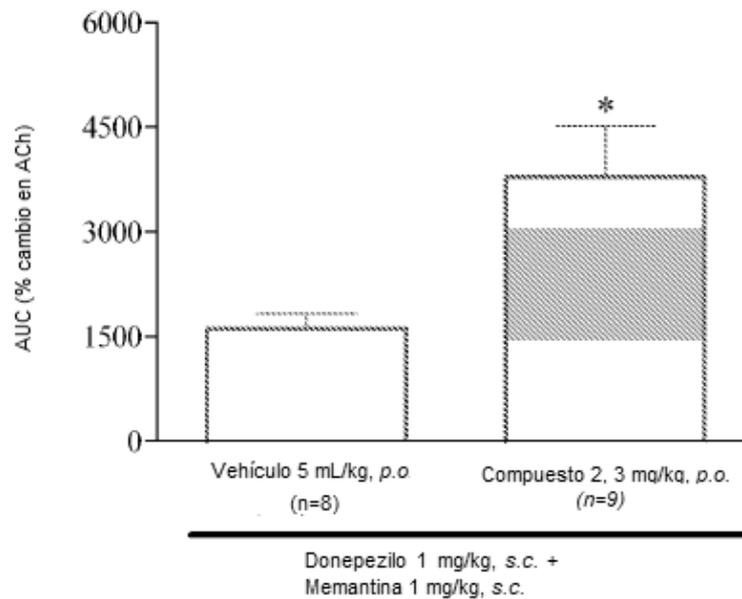
(a) Cambio porcentual de los niveles basales medios expresados como Media \pm SEM. ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ Vs combinación de donepezilo + memantina (prueba post de Bonferroni).
 (b) Cambios acumulativos en los niveles de acetilcolina expresados como área media bajo la curva (AUC) \pm S.E.M. ** $p < 0.01$ (Prueba de comparación múltiple de Dunnett).

Figura 3

(a)



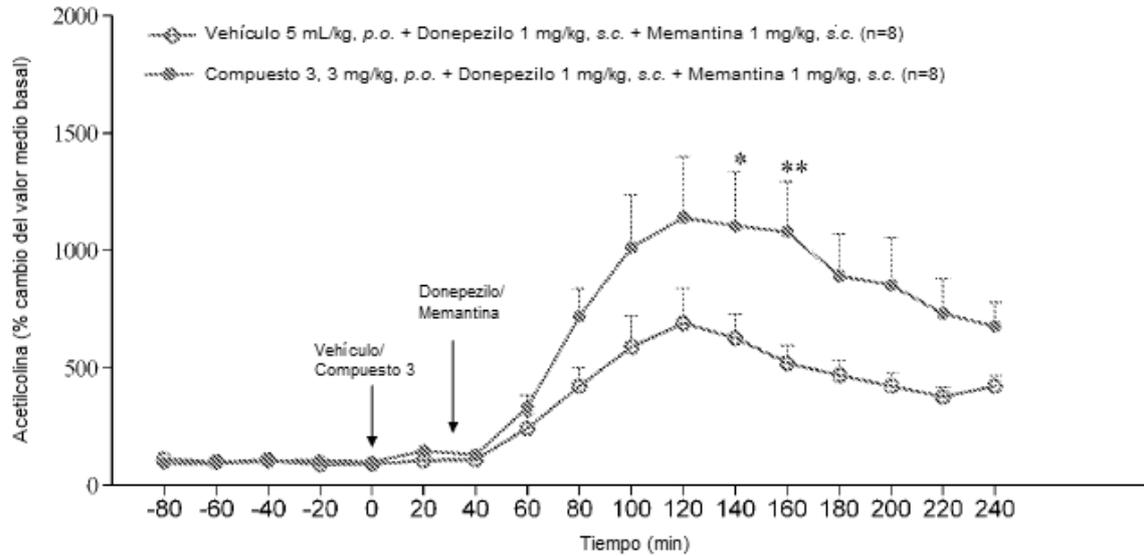
(b)



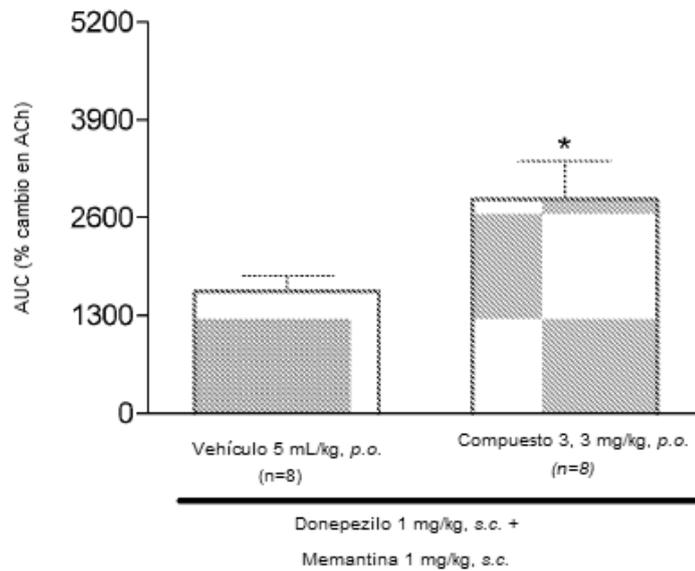
(a) Cambio porcentual de los niveles basales medios expresados como Media \pm SEM. * p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001 Vs combinación de donepezilo + memantina (prueba post de Bonferroni). (b) Cambios acumulativos en los niveles de acetilcolina expresados como área media bajo la curva (AUC) \pm S.E.M. ** p < 0.05 (Prueba de comparación múltiple de Dunnett).

Figura 4

(a)



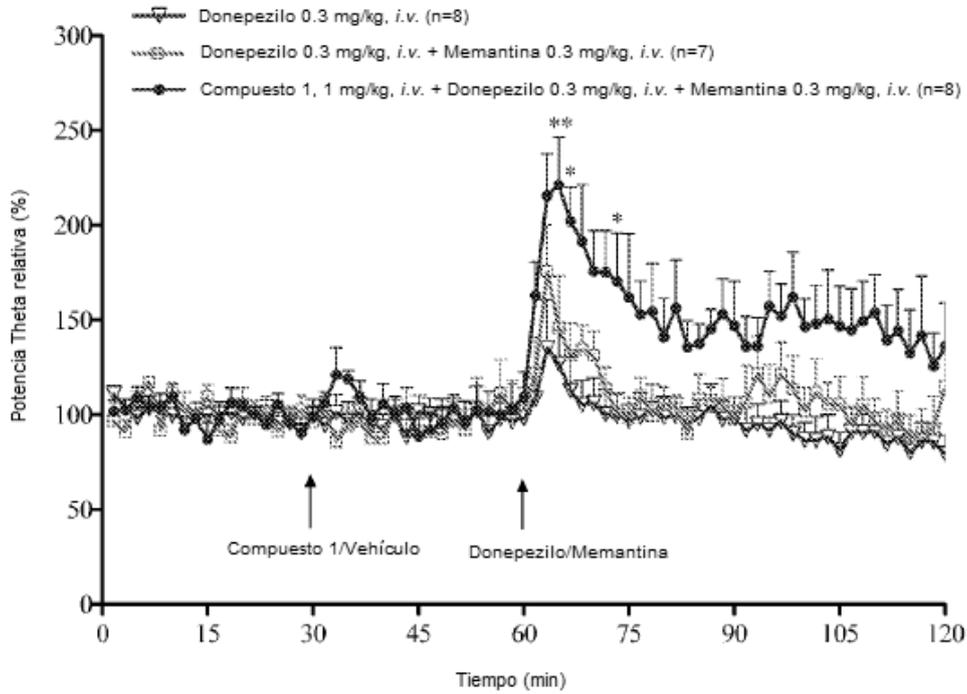
(b)



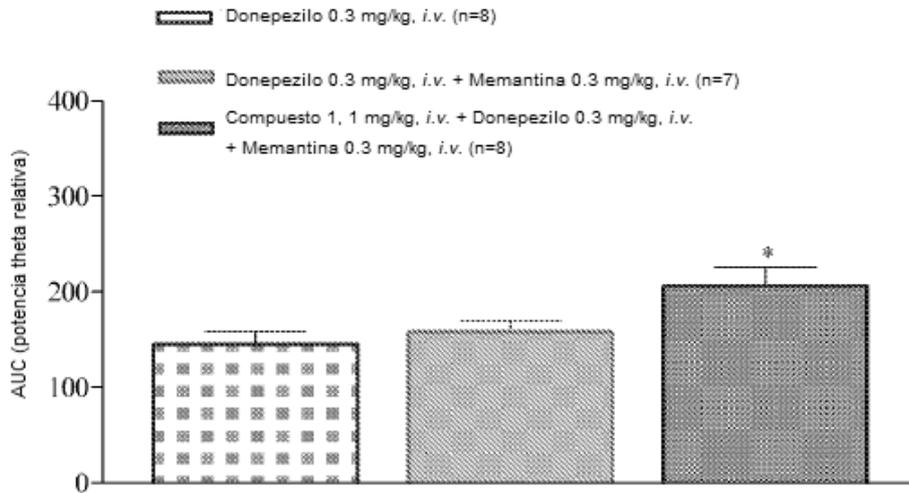
(a) Cambio porcentual de los niveles basales medios expresados como Media \pm SEM. * $p < 0.05$, ** $p < 0.001$ Vs combinación de donepezilo + memantina (prueba post de Bonferroni). (b) Cambios acumulativos en los niveles de acetilcolina expresados como área media bajo la curva (AUC) \pm S.E.M. * $p < 0.05$ (Prueba de comparación múltiple de Dunnett).

Figura 5

(a)



(b)



(a) Cambio porcentual de los niveles basales medios expresados como Media \pm SEM. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ Vs combinación de donepezilo + memantina (prueba post de Bonferroni). (b) Valor del área bajo la curva \pm S.E.M. * $p < 0.05$ Vs combinación de donepezilo + memantina (Prueba post de Dunnett)