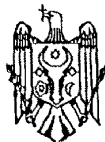




MD/EP 3458039 T2 2020.10.31

REPUBLICA MOLDOVA

(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3458039 (13) T2

(51) Int. Cl.: A61K 31/13 (2006.01.01)
A61K 31/445 (2006.01.01)
A61K 31/496 (2006.01.01)
A61P 25/28 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2019 0349 (22) Data de depozit: 2016.08.03 (96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 16763575.4, 2016.08.03 (97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 3458039, 2019.03.27 (31) Numărul cererii prioritare: 201641017204 (32) Data de depozit a cererii prioritare: 2016.05.18 (33) Țara cererii prioritare: IN	(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 10/2020, 2020.10.31 (80) Data publicării mențiunii acordării de către OEB: EPB nr. 29/2020, 2020.07.15 (82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 04/2019, 2019.04.30
(71) Solicitant: Suven Life Sciences Limited, IN (72) Inventatori: NIROGI Ramakrishna, IN; SHINDE Anil Karbhari, IN; JAYARAJAN Pradeep, IN; BHYRAPUNENI Gopinadh, IN; KAMBHAMPATI Ramasastri, IN; JASTI Venkateswarlu, IN (73) Titular: Suven Life Sciences Limited, IN (74) Mandatar autorizat: FOCȘA Valentin	

(54) Combinație triplă de antagoniști ai receptorilor 5-HT₆ puri, inhibitori ai acetilcolinesterazei și antagonistul receptorului NMDA

(57) Rezumat:

1

Prezenta invenție se referă la o combinație triplă de antagoniști ai receptorilor 5-HT₆, puri, inhibitori ai acetilcolinesterazei și antagonistul receptorului NMDA. De asemenea, prezenta invenție furnizează antagoniști ai receptorului 5-HT₆ pur (5-HT₆R), sau sarea (lor) acceptabilă farmaceutic a acestora în combinație cu sau ca adjuvant la inhibitorul acetilcolinesterazei și antagonist al

2

receptorului N-metil-D-aspartat (NMDA) și utilizarea lor în tratamentul tulburărilor cognitive. Prezenta invenție furnizează în plus compoziția farmaceutică care conține combinația menționată.

Revendicări: 19

Figuri: 5

MD/EP 3458039 T2 2020.10.31

(54) Triple combination of pure 5-HT6 receptor antagonists, acetylcholinesterase inhibitors and NMDA receptor antagonist

(57) Abstract:

1
The present invention relates to a combination of pure 5-HT6 receptor antagonist, acetylcholinesterase inhibitor and NMDA receptor antagonist. Also, the present invention provides pure 5-HT6 receptor (5-HT6R) antagonists, or the pharmaceutically acceptable salt(s) thereof in combination with or as adjunct to acetylcholinesterase inhibitor

2
and N- Methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist and their use in the treatment of cognitive disorders. The present invention further provides the pharmaceutical composition containing the said combination.

Claims: 19

Fig.: 5

Descriere:**(Descrierea se publică în redacția solicitantului)****DOMENIUL INVENȚIEI**

5 Prezenta invenție se referă la antagoniști ai receptorilor 5-HT₆ puri (5-HT₆R) sau la sărurile lor acceptabile farmaceutic în combinație cu sau pe lângă inhibitori ai acetilcolinesterazei și antagonistul receptorului N-Metil-D-aspartat (NMDA). Prezenta invenție se referă de asemenea la utilizarea combinației și a compoziției farmaceutice care conține combinația respectivă în tratamentul tulburărilor cognitive.

10 BAZA INVENȚIEI

Boala Alzheimer (AD) este cauza cea mai comună a demenței la nivel global. Se estimează că o creștere exponențială a numărului de cazuri AD în trecut și în următoarele câteva decenii va crea o mare presiune pe sistemele sociale și sanitare atât din economiile dezvoltate, cât și cele în curs de dezvoltare. AD cauzează de asemenea o povară emoțională și financiară imensă

15 pentru familia pacientului și pentru comunitate.
 Lista curentă a medicamentelor de îmbunătățire cognitivă autorizate pentru AD nu este lungă și, din perspectivă istorică, s-a concentrat pe inhibitorii acetilcolinesterazei (donepezil, rivastigmina și galantamina). Aceste medicamente inhibă hidroliza acetilcolinei (ACh) în acetat și colină ținând enzima acetilcolinesteraza (AChE). Creșterea nivelurilor ACh în sinapsă poate
 20 stimula receptorii colinergici, favorizând funcția memoriei. Deși inhibitorii acetilcolinesterazei (AChEI) pot întârzia temporar avansarea declinului cognitiv în AD, efectele sunt modeste. ACh fiind prezentă în sistemul nervos atât central, cât și periferic, AChEI produc mai multe efecte secundare nedorite cum ar fi tulburări gastrointestinale, bradicardie și salivare în exces, asociate cu o acțiune asupra receptorilor colinergici muscarinici periferici (Expert Opinion on Drug Safety, 3, 2004, 425-440). Limitările clasei de medicamente AChE sunt tolerabilitatea redusă, eficiența pe termen scurt și necesitatea titrării constante a dozei pe măsură ce boala înaintează (*Cochrane Database Systematic Reviews*, 2006, CD005593), ducând la nerespectarea tratamentului de către pacienți. Incidența și gravitatea acestor efecte secundare cresc odată cu doza și în general sunt mai pronunțate la debutul tratamentului sau după creșterea dozei. Prin urmare este încă nevoie de
 30 terapie alternativă pentru tratarea bolilor cognitive.

Receptorul 5-hidroxitriptaminei 6 (5-HT₆R), un membru al familiei GPCR, este exprimat exclusiv în creier, în special în zone asociate cu cogniția, cum ar fi hipocamp și cortexul frontal (*Molecular Pharmacology*, 1993, 43, 320-327). Activarea 5-HT₆R reprimă de obicei funcția colinergică (*British Journal of Pharmacology*, 1999, 126, 1537-1542), iar blocarea receptorului
 35 îmbunătățește funcțiile cognitive. Astfel, 5-HT₆R poate fi o țintă viabilă pentru intervenție farmacologică în vederea îmbunătățirii funcției cognitive a pacienților cu AD. 5-HT₆R fiind situat exclusiv central, se crede că antagoniștii 5-HT₆R ar avea efecte secundare periferice limitate, inclusiv cele asociate de obicei cu inhibitorii colinesterazei. S-a arătat că antagonismul acestui receptor de către mai mulți compuși cercetați îmbunătățește învățarea și memoria în modele animale (*CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*, 2004, 3, 59-79).

Fiindcă blocarea 5-HT₆R modulează activitatea colinergică, ar fi de așteptat ca antagoniștii 5-HT₆R să suplimenteze și/sau să crească funcția cognitivă prin acest mecanism terapeutic. Aceasta ar putea ajuta de asemenea la reducerea efectelor secundare cu o mai bună tolerabilitate a pacienților și astfel se pot administra pe o perioadă îndelungată.

45 Sistemul glutamatergic este de asemenea implicat în învățare și memorie și este o țintă pentru tratamentul bolii Alzheimer. Memantina este un alt tratament aprobat pentru boala Alzheimer, care acționează asupra sistemului glutamatergic prin inhibarea receptorului NMDA în condiții de stimulare în exces. Poate acționa să protejeze neuronii de stimulare excesivă cu glutamat, crescând în același timp raportul semnal zgomot. Se știe că neuronii cu glutamat au conexiuni sinaptice pe neuronii colinergici în zonele creierului asociate cu învățarea și memoria.

50 S-a arătat că antagoniștii 5-HT₆R cresc nivelurile de glutamat extracelular pe lângă acetilcolina. Este posibil așadar ca efectele cognitive ale antagoniștilor 5-HT₆R și ale altor tratamente pentru AD să fie rezultatul interacțiunilor cu sistemele colinergic și glutamatergic implicate în învățare și memorie.

55 Deoarece cauza și dezvoltarea demenței depind de mecanisme diferite, poate fi avantajoasă folosirea combinației de medicamente care acționează prin mecanisme diferite pentru tratamentul AD. Tratamentul actual aprobat pentru AD include combinația de inhibitor al acetilcolinesterazei, donepezil și antagonistul receptorului NMDA, memantina. Totuși, este încă nevoie de medicamente/combinații noi pentru tratarea pacienților cu AD.

Compușii din prezenta invenție sunt antagoniști 5-HT₆R puri cu afinitate mare și selectivitate foarte ridicată față de subtipurile receptorilor serotoninei strâns înrudiți și îmbunătățesc învățarea și memoria la animale. Compușii antagoniști 5-HT₆R menționați aici sunt descriși în US7875605. Prepararea acestor compuși este indicată în brevetul respectiv.

Jayarajan Pradeep e. al., (Alzheimer's & Dementia. 2015 Jul; 11(7), P472) descrie efectele precognitive și neurochimice ale antagonistului 5-HT₆ SUVN-502 individual și în combinație cu donepezil și memantina.

Jang Chiu et al., ("Combothrapy and current concepts as well as future strategies for the treatment of Alzheimer's disease", Neuropsychiatr Dis Treat. 2014 Mar 11;10:439-51) discută importanța combinației de inhibitori ai colinesterazei și memantină la pacienți cu AD moderată până la severă. WO2003/101458 descrie o combinație de antagonist NMDA și inhibitori ai acetilcolin esterazei pentru tratamentul bolii Alzheimer.

WO 2011/083487 descrie noi compuși de sulfonă ca liganzi ai receptorilor 5-HT₆ utili în tratarea/prevenirea diferitelor afecțiuni legate de funcțiile receptorilor 5-HT₆.

WO 2015/158313 descrie un antagonist al receptorului 5-HT₆ pentru gestionarea sau tratarea bolii Alzheimer.

Karsten Wicke et al., ("Investigational drugs targeting 5-HT₆ receptors for the treatment of Alzheimer's disease", Expert Opin Investig Drugs. 2015;24(12):1515-28) este un articol care discută dezvoltările recente în domeniul antagoniștilor receptorilor 5-HT₆ pentru tratamentul bolii Alzheimer.

Nirogi. R. et al. (Alzheimer's & Dementia. 2011 Jul; 7(4), S659) descrie antagonistul 5-HT₆ SUVN-502 ca un compus potent și selectiv pentru tratamentul bolii Alzheimer.

WO2015083179A1 descrie un proces de producere la scară mare a compusului antagonist al receptorului 5-HT₆, 1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol dimesilat monohidrat.

WO2004048330A1 descrie compuși antagoniști ai receptorilor 5-HT₆ din prezenta invenție pentru tratarea diferitelor tulburări SNC.

Tratamentul bolii AD fiind cronic, este nevoie disperată de opțiuni de tratament mai bune și mai sigure. O strategie terapeutică pentru pacienții AD este vizarea unei îmbunătățiri cu un adjuvant al terapiilor existente, care ar aduce o ameliorare suplimentară pentru pacienți, ar reduce povara îngrijitorilor și ar permite pacienților să se bucure de o mai bună calitate a vieții fără a fi necesară îngrijire instituțională și/sau spitalizare.

Prezenta invenție prevede antagoniști 5-HT₆R puri sau sărurile lor acceptabile farmaceutic, care cresc funcția cognitivă a pacienților care urmează un tratament în combinație cu AChEI și antagonistul receptorului NMDA. Prezenta invenție se bazează pe descoperirea neobișnuită că această combinație de compuși cu activitate de antagonist 5-HT₆R pur, compuși care acționează ca AChEI (de exemplu donepezil) și compuși care acționează ca antagoniști ai receptorilor NMDA (de exemplu memantina) demonstrează efect sinergetic în activitatea farmacologică. Memantina acționează prin blocarea neurotransmișorilor glutamatergici în creier. S-a arătat că antagoniștii 5-HT₆R cresc nivelurile de glutamat extracelular pe lângă acetilcolină. Prin urmare nu se anticipează că o combinație de antagonist 5-HT₆R pur + donepezil + memantina ar crea efecte procognitive sinergetice. Totuși, în mod surprinzător, combinația de antagoniști 5-HT₆R puri + AChEI + antagonistul receptorului NMDA (combinație triplă) a prezentat efecte sinergetice în modele animale și a crescut de asemenea nivelurile de acetilcolină, un neurotransmițător care are un rol esențial în îmbunătățirea cognitivă. Pe baza acestor rezultate se poate presupune că o astfel de administrare combinată și/sau co-tratament cu antagoniști 5-HT₆R puri + AChEI + antagonistul receptorului NMDA poate duce la un efect benefic de îmbunătățire a eficienței terapeutice la om. De asemenea, antagoniștii 5-HT₆R puri sau sărurile lor acceptabile farmaceutic din prezenta invenție măresc efectul AChEI și al antagonistului receptorului NMDA în tratamentul tulburărilor cognitive.

REZUMATUL INVENȚIEI

Obiectivul prezentei invenții este prevederea unei terapii combinate îmbunătățite pentru tratarea bolilor cognitive, cum ar fi boala Alzheimer, schizofrenia, boala Parkinson, demența cu corpi Lewy, demența vasculară sau demența fronto-temporală.

În primul aspect, prezenta invenție se referă la o combinație de antagonist al receptorului 5-HT₆ pur, un inhibitor al acetilcolinesterazei și un antagonist al receptorului NMDA, unde antagonistul receptorului 5-HT₆ pur este selectat dintre:

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; și

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

o sare acceptabilă farmaceutic a acestora.

În unele aplicări, antagonistul receptorului 5-HT₆ pur este 1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

În unele aplicări, antagonistul receptorului 5-HT₆ pur este 1-[(4-Fluorofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

În unele aplicări, antagonistul receptorului 5-HT₆ pur este 1-[(4-Izopropilfenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

În unele aplicări, inhibitorul acetilcolinesterazei este selectat dintre donepezil, galantamina și rivastigmina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora.

În unele aplicări, antagonistul receptorului NMDA este memantina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia.

În unele aplicări, prezenta invenție se referă la o combinație de 1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol, donepezil și memantina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora.

În unele aplicări, prezenta invenție se referă la combinația respectivă pentru utilizare în tratarea bolilor cognitive la un pacient, unde boala cognitivă este selectată dintre boala Alzheimer, schizofrenia, boala Parkinson, demența cu corpi Lewy, demența vasculară sau demența fronto-temporală.

Intr-un alt aspect, prezenta invenție se referă la compusul 1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia pentru utilizare în tratamentul adjuvant al bolilor cognitive cum ar fi boala Alzheimer, schizofrenia, boala Parkinson, demența cu corpi Lewy, demența vasculară sau demența fronto-temporală la pacienți care urmează tratament cu donepezil și memantina.

Intr-un alt aspect, prezenta invenție se referă la compusul 1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia pentru utilizare în combinație cu sau pe lângă un inhibitor al acetilcolinesterazei și antagonistul receptorului NMDA pentru tratamentul bolilor cognitive cum ar fi boala Alzheimer, schizofrenia, boala Parkinson, demența cu corpi Lewy, demența vasculară sau demența fronto-temporală.

Intr-un alt aspect, prezenta invenție se referă la compoziția farmaceutică ce conține combinația din invenție și excipienți acceptabili farmaceutic sau o combinație a acestora.

Intr-un alt aspect, prezenta invenție se referă la compoziția farmaceutică ce conține combinația din invenție și excipienți acceptabili farmaceutic sau o combinație a acestora pentru utilizare în tratamentul bolilor cognitive cum ar fi boala Alzheimer, schizofrenia, boala Parkinson, demența cu corpi Lewy, demența vasculară sau demența fronto-temporală.

SCURTĂ DESCRIERE A DIAGRAMELOR

Figura 1a indică rezultatele efectului unui co-tratament cu compus 1, donepezil și memantină asupra proprietăților de creștere a cogniției folosind modelul de recunoaștere a obiectelor.

Figura 1b indică rezultatele efectului unui co-tratament cu compus 2, donepezil și memantină asupra proprietăților de creștere a cogniției folosind modelul de recunoaștere a obiectelor.

Figura 1c indică rezultatele efectului unui co-tratament cu compus 3, donepezil și memantină asupra proprietăților de creștere a cogniției folosind modelul de recunoaștere a obiectelor.

Figura 2 indică efectul compusului 1 individual și în combinație cu donepezil și memantină asupra nivelurilor extracelulare ale acetilcolinei în hipocampus ventral al șobolanilor Wistar masculi.

Figura 3 indică efectul combinației de compus 2, donepezil și memantină asupra nivelurilor extracelulare ale acetilcolinei în hipocampus ventral al șobolanilor Wistar masculi.

Figura 4 indică efectul combinației de compus 3, donepezil și memantină asupra nivelurilor extracelulare ale acetilcolinei în hipocampus ventral al șobolanilor Wistar masculi.

Figura 5 indică efectul combinației de compus 1, donepezil și memantină asupra modulării theta provocate în hipocampus dorsal al șobolanilor Wistar masculi anesteziați.

DESCRIERE DETALIATĂ

Dacă nu se indică altceva, următorii termeni folosiți în specificație și în revendicări au înțelesurile indicate mai jos:

Termenul "antagonist al receptorului 5-HT₆", în sensul folosit în prezenta, se referă la un ligand sau medicament având afinitate față de receptorul 5-HT₆, care blochează sau inhibă funcția/legarea agonistului la receptorul 5-HT₆.

Termenul "antagonist al receptorului 5-HT₆ pur", în sensul folosit în prezenta, se referă la antagonistul receptorului 5-HT₆ având selectivitate foarte mare (>250 de ori) față de subtipurile serotoninice strans înrudite precum 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₄, 5-HT_{5A} și 5-HT₇.

Exemplele de antagoniști ai receptorului 5-HT₆ puri includ:

- 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; și
 5 1-[(4-Izopropilfenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol;
 sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora.

Exemplele de sare acceptabilă farmaceutic a compușilor identificați mai sus includ, nelimitativ:

- 10 1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol dimesilat monohidrat;

1-[(4-Fluorofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol diclorhidrat; și
 1-[(4-Izopropilfenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol diclorhidrat.

- 15 Termenul "inhibitor al acetilcolinesterazei", în sensul folosit în prezenta, înseamnă un compus chimic sau un medicament care inhibă descompunerea enzimei acetilcolinesteraza în acetilcolină, crescând nivelul și durata de acțiune a neurotransmițătorului acetilcolina. Exemplele de inhibitori ai acetilcolinesterazei sunt donepezil, rivastigmina și galantamina. De preferință, inhibitorul acetilcolinesterazei este donepezil și rivastigmina. Mai preferabil inhibitorul acetilcolinesterazei este donepezil.

Donepezil este un medicament aprobat pentru tratarea demenței ușoare, moderate și severe a bolii Alzheimer. Donepezil este un inhibitor reversibil al enzimei acetilcolinesteraza și este comercializat sub marca Aricept® ca sare clorhidrat.

- 25 Rivastigmina este un medicament aprobat pentru tratarea demenței ușoare, moderate și severe a bolii Alzheimer. Rivastigmina este un inhibitor reversibil al colinesterazei și este comercializat sub marca Exelon® și Exelon Patch® ca sare tartrat.

Galantamina este un medicament aprobat pentru tratarea demenței ușoare, moderate și severe a bolii Alzheimer. Galantamina este un inhibitor reversibil, competitiv al acetilcolinesterazei și este comercializat sub marca Razadyne® ca sare bromhidrat.

- 30 Termenul "antagonist al receptorului NMDA", în sensul folosit în prezenta, se referă la clasa de compuși care acționează asupra sistemului glutamatergic prin inhibarea receptorului NMDA. Un exemplu de antagonist al receptorului NMDA este memantina. Memantina este un medicament aprobat pentru tratarea demenței moderate până la severe a bolii Alzheimer. Memantina este un antagonist al receptorului NMDA și este comercializat sub marca Namenda® și Namenda XR® ca sare clorhidrat.

Combinatia de memantină și donepezil este aprobată pentru tratamentul demenței moderate până la severe a bolii Alzheimer și este comercializată sub marca Namzaric® ca sare clorhidrat a memantinei și sare clorhidrat a donepezilului.

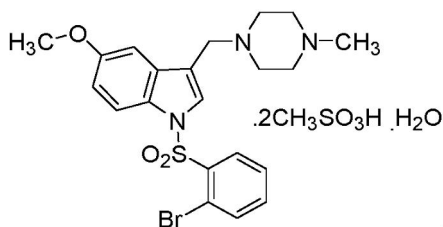
- 40 Termenul "cantitate eficientă terapeutică" înseamnă o cantitate a unui compus din prezenta invenție care (i) tratează boala, afecțiunea sau tulburarea specifică, (ii) elimină unul sau mai multe simptome ale bolii, afecțiunii sau tulburării specifice și (iii) întârzie declanșarea unuia sau mai multor simptome ale bolii, afecțiunii sau tulburării specifice descrise în prezenta.

- Termenul "sare acceptabilă farmaceutică", în sensul folosit în prezenta, se referă la sărurile compusului activ, care se prepară prin reacție cu acidul organic sau anorganic sau derivatul acid corespunzător, în funcție de substituenții specifici care se găsesc pe compușii descriși în prezenta.

Termenul "pacient", în sensul folosit în prezenta, se referă la un animal. De preferință termenul "pacient" se referă la un mamifer. Termenul mamifer include animale cum ar fi șoareci, șobolani, câini, iepuri, porci, maimuțe, cai și oameni. Mai preferabil pacientul este uman.

- 50 Termenul "boala Alzheimer", în sensul folosit în prezenta, se referă la o demență care cauzează probleme de memorie, gândire și comportament. Boala Alzheimer poate fi ușoară până la severă.

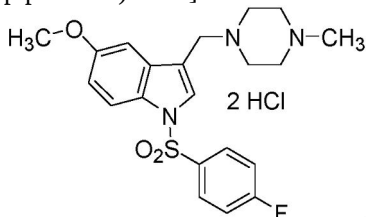
Compusul 1 folosit în prezenta este 1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol dimesilat monohidrat având structura chimică:



și procesul de preparare a acestui compus la scară mai mare este descris în WO2015083179A1.

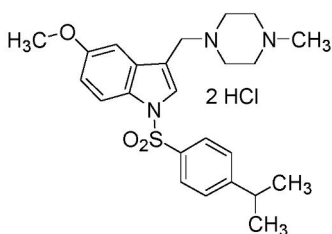
5

Compusul 2 folosit în prezenta este 1-[(4-fluorofenil)sulfonyl]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil) metil]-1H-indol diclorhidrat având structura chimică:



10

Compusul 3 folosit în prezenta este 1-[(4-izopropilfenil)sulfonyl]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil) metil]-1H-indol diclorhidrat având structura chimică:



15

Termenul "tratament" sau "tratare", în sensul folosit în prezenta, se referă la orice tratament al unei boli la un mamifer, inclusiv: (a) încetinirea sau oprirea dezvoltării simptomelor clinice; și/sau (b) determinarea regresiei simptomelor clinice.

Termenul "compus pentru utilizare", în sensul folosit în prezenta, include una sau mai multe dintre următoarele: (1) utilizarea unui compus, (2) metodă de utilizare a unui compus, (3) utilizare în tratament sau (4) utilizare în prepararea compoziției farmaceutice / medicamentului pentru tratament.

20

Termenul "boală cognitivă", în sensul folosit în prezenta, se referă la un grup de tulburări de sănătate mintală care afectează în principal învățarea, memoria, percepția și rezolvarea problemelor și includ amnezie, demență și delir. Tulburările cognitive pot fi cauzate de boală, tulburare sau toxicitate. Exemplele de boli cognitive includ, nelimitativ, boala Alzheimer, schizofrenia, boala Parkinson, demența cu corpi Lewy (LBD), demența vasculară sau demența fronto-temporală (FTD). De preferință tulburarea cognitivă este boala Alzheimer.

25

Termenul "adjuvant" sau "terapie adjuvantă", în sensul folosit în prezenta, se referă la un tratament suplimentar al unui pacient care a primit deja cel puțin o altă terapie pentru boli cognitive. Un medicament folosit ca terapie adjuvantă se administrează unui pacient pentru a îmbunătăți acțiunea tratamentului primar.

30

Aplicări

Prezenta invenție include nelimitativ toate combinațiile descrise în prezenta, însă aspectele preferate și elementele invenției sunt discutate în prezenta sub forma următoarelor aplicări.

35

Intr-o aplicare, prezenta invenție se referă la combinația de antagonist al receptorului 5-HT₆ pur, inhibitor al acetilcolinesterazei și antagonistul receptorului NMDA; unde antagonistul receptorului 5-HT₆ pur este 1-[(2-bromofenil)sulfonyl]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol dimesilat monohidrat.

40

Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la combinația de antagonist al receptorului 5-HT₆ pur, inhibitor al acetilcolinesterazei și antagonistul receptorului NMDA; unde antagonistul

receptorului 5-HT₆ pur este 1-[(4-Fluorofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol diclorhidrat.

Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la combinația de antagonist al receptorului 5-HT₆ pur, inhibitor al acetilcolinesterazei și antagonistul receptorului NMDA; unde antagonistul receptorului 5-HT₆ pur este

1-[(4-Izopropilfenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol diclorhidrat.

Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la combinația de 1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol, donepezil și memantină sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestora.

Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la combinația de 1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol, rivastigmină și memantină sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestora.

Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la combinația de 1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol, galantamină și memantină sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestora.

Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la combinația de 1-[(4-Fluorofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol, donepezil și memantină sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestora.

Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la combinația de 1-[(4-Fluorofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol, rivastigmină și memantină sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestora.

Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la combinația de 1-[(4-Fluorofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol, galantamină și memantină sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestora.

Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la combinația de 1-[(4-Izopropilfenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol, donepezil și memantină sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestora.

Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la combinația de 1-[(4-Izopropilfenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol, rivastigmină și memantină sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestora.

Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la combinația de 1-[(4-Izopropilfenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol, galantamină și memantină sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestora.

Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la combinația de 1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol dimesilat monohidrat, donepezil clorhidrat și memantina clorhidrat.

Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la combinația de 1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol dimesilat monohidrat, rivastigmina tartrat și memantina clorhidrat.

Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la combinația de 1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol dimesilat monohidrat, galantamina bromhidrat și memantina clorhidrat.

Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la combinația de 1-[(4-Fluorofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol diclorhidrat, donepezil clorhidrat și memantina clorhidrat.

Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la combinația de 1-[(4-Fluorofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol diclorhidrat, rivastigmina tartrat și memantina clorhidrat.

Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la combinația de 1-[(4-Fluorofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol diclorhidrat, galantamina bromhidrat și memantina clorhidrat.

Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la combinația de 1-[(4-Izopropilfenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol diclorhidrat, donepezil clorhidrat și memantina clorhidrat.

Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la combinația de 1-[(4-Izopropilfenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol diclorhidrat, rivastigmina tartrat și memantina clorhidrat.

Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la combinația de 1-[(4-Izopropilfenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol diclorhidrat, galantamina bromhidrat și memantina clorhidrat.

Intr-o altă aplicare, prezenta invenție prevede combinația de antagonist al receptorului

5-HT₆ pur, inhibitor al acetilcolinesterazei și antagonistul receptorului NMDA, care este mai eficientă decât combinația de antagonist al receptorului 5-HT₆ pur și inhibitor al acetilcolinesterazei, inhibitor al acetilcolinesterazei și antagonistul receptorului NMDA sau antagonist al receptorului 5-HT₆ pur și antagonistul receptorului NMDA.

5 Intr-o altă aplicare, prezenta invenție prevede combinația de antagonist al receptorului 5-HT₆ pur, inhibitor al acetilcolinesterazei și antagonistul receptorului NMDA, care este mai eficientă decât antagonistul receptorului 5-HT₆ pur, inhibitorul acetilcolinesterazei și antagonistul receptorului NMDA individual.

10 Intr-o altă aplicare, prezenta invenție prevede combinația de (2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol dimesilat monohidrat, donepezil clorhidrat și memantina clorhidrat, care este mai eficientă decât combinația de 1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol dimesilat monohidrat și donepezil clorhidrat, donepezil clorhidrat și memantina clorhidrat sau 1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol dimesilat monohidrat și memantina clorhidrat.

15 Intr-o altă aplicare, prezenta invenție prevede combinația de 1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol dimesilat monohidrat, donepezil clorhidrat și memantina clorhidrat, care este mai eficientă decât 1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol dimesilat monohidrat, donepezil clorhidrat și memantina clorhidrat individual.

20 Intr-o altă aplicare, sarea acceptabilă farmaceutic a antagonistului receptorului 5-HT₆ pur include, nelimitativ, sare dimesilat monohidrat, diclorhidrat, oxalat, tartrat etc.. De preferință, sarea acceptabilă farmaceutic este dimesilat monohidrat și diclorhidrat. Mai preferabil, sarea acceptabilă farmaceutic este dimesilat monohidrat.

25 Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la combinația de 1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol dimesilat monohidrat, inhibitor al acetilcolinesterazei și antagonistul receptorului NMDA pentru utilizare în tratamentul bolii Alzheimer.

30 Intr-un alt aspect, prezenta invenție se referă la 1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia pentru utilizare în combinație cu inhibitorul acetilcolinesterazei și antagonistul receptorului NMDA în tratamentul adjuvant al bolii Alzheimer la un pacient care urmează tratament cu inhibitorul acetilcolinesterazei și antagonistul receptorului NMDA.

35 Intr-un alt aspect, prezenta invenție se referă la 1-[(4-Fluorofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia pentru utilizare în tratamentul adjuvant al bolii Alzheimer la un pacient care urmează tratament cu inhibitorul acetilcolinesterazei și antagonistul receptorului NMDA.

40 Intr-un alt aspect, prezenta invenție se referă la 1-[(4-Izopropilfenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia pentru utilizare în tratamentul adjuvant al bolii Alzheimer la un pacient care urmează tratament cu inhibitorul acetilcolinesterazei și antagonistul receptorului NMDA.

45 Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la 1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol dimesilat monohidrat pentru utilizare în tratamentul adjuvant al bolii Alzheimer la un pacient care urmează tratament cu donepezil și memantină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora.

50 Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la 1-[(4-Fluorofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol diclorhidrat pentru utilizare în tratamentul adjuvant al bolii Alzheimer la un pacient care urmează tratament cu donepezil și memantină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora.

55 Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la 1-[(4-Izopropilfenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol diclorhidrat pentru utilizare în tratamentul adjuvant al bolii Alzheimer la un pacient care urmează tratament cu donepezil și memantină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora.

60 Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la utilizarea combinației de antagonist al receptorului 5-HT₆ pur, inhibitor al acetilcolinesterazei și antagonistul receptorului NMDA în prepararea unui medicament pentru tratamentul bolii Alzheimer.

Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la utilizarea antagonistului receptorului 5-HT₆ pur în prepararea unui medicament pentru tratamentul bolii Alzheimer în combinație cu inhibitorul acetilcolinesterazei și antagonistul receptorului NMDA.

Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la utilizarea antagonistului receptorului 5-HT₆ pur în prepararea unui medicament pentru tratamentul bolii Alzheimer ca adjuvant al inhibitorului acetilcolinesterazei și antagonistului receptorului NMDA.

Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la utilizarea 1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indolului sau a unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia în prepararea unui medicament pentru tratamentul bolii Alzheimer în combinație cu donepezil sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia și memantina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia.

Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la utilizarea 1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol dimesilat monohidratului în prepararea unui medicament pentru tratamentul bolii Alzheimer în combinație cu donepezil sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia și memantina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia.

Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la utilizarea 1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol dimesilat monohidratului în prepararea unui medicament pentru tratamentul bolii Alzheimer în combinație cu donepezil clorhidrat și memantina clorhidrat.

Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la antagonistul receptorului 5-HT₆ pur pentru utilizare în tratamentul bolii Alzheimer în combinație cu Namzaric®.

Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la combinația pentru tratamentul bolii Alzheimer, unde boala Alzheimer este boala Alzheimer ușoară.

Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la combinația pentru tratamentul bolii Alzheimer, unde boala Alzheimer este boala Alzheimer moderată.

Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la combinația pentru tratamentul bolii Alzheimer, unde boala Alzheimer este boala Alzheimer severă.

Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la combinația în care ingredientele active se pot administra unui pacient concomitent sau separat.

Intr-o altă aplicare, ingredientele active ale combinației din prezenta invenție se administrează în mod normal prin prepararea ingredientelor active într-o compoziție farmaceutică în conformitate cu practica farmaceutică standard.

Intr-o altă aplicare, ingredientele active ale combinației din prezenta invenție se pot administra pe cale orală, nazală, locală, dermică sau parenterală.

Intr-o altă aplicare, ingredientele active ale combinației din prezenta invenție se pot administra pe aceeași cale de administrare sau una diferită. De exemplu, antagonistul receptorului 5-HT₆ din prezenta invenție se poate administra oral, inhibitorul acetilcolinesterazei se poate administra transdermic și antagonistul receptorului NMDA se poate administra local.

Compozițiile farmaceutice din prezenta invenție se pot prepara într-un mod convențional folosind unul sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutic. Excipienții acceptabili farmaceutic sunt solvenți, agenți de descompunere, lianți, lubrifianți, agenți de îmbunătățire a curgerii, polimeri, agenți de acoperire, solvenți, co-solvenți, conservanți, umectanți, agenți de îngroșare, agenți antispumanți, îndulcitori, aromatizanti, antioxidanți, coloranți, solubilizatori, plastifianți, dispersanți etc.. Excipienții sunt selectați dintre celuloză microcristalină, manitol, lactoză, amidon pre-gelatinizat, amidonglicolat de sodiu, amidon de porumb sau derivați ai acestuia, povidonă, crosopovidonă, stearat de calciu, monostearat de gliceril, palmitostearat de gliceril, talc, dioxid de siliciu coloidal, stearat de magneziu, sodiu lauril sulfat, sodiu stearil fumarat, stearat de zinc, acid stearic sau ulei vegetal hidrogenat, gumă arabică, magnezie, glucoză, grăsimi, ceruri, uleiuri naturale sau întărite, apă, soluție de clorură de sodiu fiziologică sau alcooli, de exemplu, etanol, propanol sau glicerol, soluții de zahăr, cum ar fi soluții de glucoză sau soluții de manitol etc. sau un amestec al diferiților excipienți.

Intr-o altă aplicare, compușii activi din invenție pot fi preparați sub formă de pilule, tablete, tablete cu înveliș, capsule, pulbere, granule, pelete, plasturi, implanturi, pelicule, lichide, semi-solide, geluri, aerosoli, emulsii, elixire etc.. Aceste compoziții farmaceutice și procesele de preparare a acestora sunt bine cunoscute în domeniu.

Intr-o altă aplicare, compoziția farmaceutică din prezenta invenție conține 1 până la 90%, 5 până la 75% și 10 până la 60% din greutate compuși din prezenta invenție sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestora. Cantitatea de compuși activi sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestora în compozițiile farmaceutice poate varia de la circa 1 mg până la circa 500 mg sau de la circa 5 mg până la circa 400 mg sau de la circa 5 mg până la circa 250 mg sau de la circa 7 mg până la circa 150 mg sau în orice interval mai larg cuprins între 1 mg și 500 mg.

Intr-o altă aplicare, compoziția farmaceutică a combinației din prezenta invenție poate fi o formă convențională, cum ar fi forme cu eliberare imediată, forme cu eliberare modificată, cum ar fi forme cu eliberare prelungită, forme cu eliberare întârziată și forme cu eliberare de durată, sau sisteme de administrare noi, cum ar fi forme cu descompunere orală și plasturi transdermici.

Doza compușilor activi poate varia în funcție de factori cum ar fi vârsta și greutatea pacientului, natura, calea de administrare și gravitatea bolii tratate, precum și alți factori. Prin

urmare, orice referire la cantitatea eficientă farmacologică a compușilor 1, 2 și 3 se referă la factorii menționați mai sus.

Intr-o altă aplicare, antagonistul receptorului 5-HT₆ se poate co-administra cu inhibitorul acetilcolinesterazei și antagonistul receptorului NMDA la o doză zilnică de 1 mg până la 300 mg; cum ar fi 1, 5, 10, 20, 25, 30, 50, 75, 100, 150, 200 sau 300 mg, de preferință la o doză zilnică de 10, 25, 30, 50, 75, 100, 125 sau 150 mg și cel mai preferabil la o doză zilnică de 10, 25, 50, 75, 100 sau 125 mg.

Intr-o altă aplicare, inhibitorul acetilcolinesterazei se poate co-administra cu antagonistul receptorului 5-HT₆ și antagonistul receptorului NMDA la o doză zilnică de 1 mg până la 30 mg; cum ar fi 1, 1.5, 2, 3, 4, 4.5, 5, 6, 8, 9.5, 10, 12, 13, 13.3, 15, 16, 23, 24, 25 sau 30 mg, de preferință la o doză zilnică de 1, 1.5, 2, 3, 4, 4.5, 5, 6, 8, 9.5, 10, 12, 13, 13.3, 16, 23, 24 sau 25 mg și cel mai preferabil la o doză zilnică de 1.5, 3, 4, 4.5, 5, 6, 8, 9.5, 10, 12, 13.3, 16, 23 sau 24 mg.

Intr-o altă aplicare, antagonistul receptorului NMDA, memantina, se poate co-administra cu antagonistul receptorului 5-HT₆ și inhibitorul acetilcolinesterazei la o doză zilnică de 1 mg până la 40 mg; cum ar fi 5, 10, 14, 20, 28 sau 40 mg, de preferință la o doză zilnică de 5, 10, 14, 20 sau 28 mg și cel mai preferabil la o doză zilnică de 5, 7, 10, 14, 20 sau 28 mg.

Intr-o altă aplicare, inhibitorul acetilcolinesterazei, donepezil, se poate co-administra cu antagonistul receptorului 5-HT₆ și antagonistul receptorului NMDA la o doză zilnică de 2 mg până la 30 mg; cum ar fi 2, 5, 10, 15, 23, 25 sau 30 mg, de preferință la o doză zilnică de 2, 5, 10, 23 sau 25 mg și cel mai preferabil la o doză zilnică de 5, 10 sau 23 mg.

Intr-o altă aplicare, inhibitorul acetilcolinesterazei, rivastigmina, se poate co-administra cu antagonistul receptorului 5-HT₆ și antagonistul receptorului NMDA la o doză zilnică de 0.5 mg până la 15 mg; cum ar fi 1, 1.5, 3, 4.5, 5, 6, 9.5, 10 sau 13.3 mg, de preferință la o doză zilnică de 1, 1.5, 3, 4.5, 5, 6, 9.5 sau 13.3 mg și cel mai preferabil la o doză zilnică de 1.5, 3, 4.5, 6, 9.5 și 13.3 mg.

Intr-o altă aplicare, inhibitorul acetilcolinesterazei, galantamina, se poate co-administra cu antagonistul receptorului 5-HT₆ și antagonistul receptorului NMDA la o doză zilnică de 1 mg până la 30 mg; cum ar fi 1, 2, 4, 6, 8, 12, 16, 24 și 30 mg, de preferință la o doză zilnică de 2, 4, 6, 8, 12, 16 și 24 mg și cel mai preferabil la o doză zilnică de 4, 8, 12, 16 și 24 mg.

Intr-o altă aplicare, tratamentul cuprinde administrarea la pacient a 1 mg până la 200 mg de 1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia, pe zi.

Intr-o altă aplicare, tratamentul cuprinde administrarea la pacient a 1 mg până la 10 mg de 1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia, pe zi.

Intr-o altă aplicare, tratamentul cuprinde administrarea la pacient a 25 mg până la 125 mg de 1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia, pe zi.

Intr-o altă aplicare, tratamentul cuprinde administrarea la pacient a 150 mg până la 200 mg de 1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia, pe zi.

Intr-o altă aplicare, tratamentul cuprinde administrarea la pacient a 10 mg până la 100 mg de 1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia, pe zi.

Intr-o altă aplicare, tratamentul cuprinde administrarea la pacient a 10 mg până la 50 mg de 1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia, pe zi.

Intr-o altă aplicare, tratamentul cuprinde administrarea la pacient a 25 mg până la 50 mg de 1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia, pe zi.

Intr-o altă aplicare, tratamentul cuprinde administrarea la pacient a 75 mg până la 100 mg de 1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia, pe zi.

Intr-o altă aplicare, tratamentul cuprinde administrarea la pacient a 1 mg până la 25 mg de donepezil sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia, pe zi.

Intr-o altă aplicare, tratamentul cuprinde administrarea la pacient a 5 mg până la 25 mg de donepezil sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia, pe zi.

Intr-o altă aplicare, tratamentul cuprinde administrarea la pacient a 5, 10 sau 23 mg de donepezil sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia, pe zi.

Intr-o altă aplicare, tratamentul cuprinde administrarea la pacient a 1 mg până la 40 mg de memantină sau o sare acceptabilă farmaceutică a acesteia, pe zi.

Intr-o altă aplicare, tratamentul cuprinde administrarea la pacient a 5 mg până la 30 mg de memantină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, pe zi.

Intr-o altă aplicare, tratamentul cuprinde administrarea la pacient a 5, 10, 14, 20 sau 28 mg de memantină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, pe zi.

5 Intr-o altă aplicare, tratamentul cuprinde administrarea compușilor activi la pacient o dată până la de trei ori pe zi, o dată până la de trei ori pe săptămână sau o dată până la de trei ori pe lună. De preferință, tratamentul cuprinde administrarea compusului la un pacient o dată pe zi, de două ori pe zi sau de trei ori pe zi. Mai preferabil, tratamentul cuprinde administrarea compusului la un pacient o dată pe zi.

10 **Exemple**

Exemplele indicate mai jos sunt prezentate exclusiv ilustrativ și prin urmare nu vor fi interpretate ca limitand domeniul de aplicare al invenției.

Abrevieri:

15

5-HT_{1A}: receptor 1A al 5-hidroxitriptaminei

5-HT_{1B}: receptor 1B al 5-hidroxitriptaminei

5-HT_{1D}: receptor 1D al 5-hidroxitriptaminei

5-HT_{2A}: receptor 2A al 5-hidroxitriptaminei

20 5-HT_{2C}: receptor 2C al 5-hidroxitriptaminei

5-HT₄: receptor 4 al 5-hidroxitriptaminei

5-HT_{5A}: receptor 5A al 5-hidroxitriptaminei

5-HT₆: receptor 6 al 5-hidroxitriptaminei

5-HT₇: receptor 7 al 5-hidroxitriptaminei

25 ANOVA: analiza varianței

AP: anterior posterior

aCSF: lichid cefalorahidian artificial

cAMP: adenzin monofosfat ciclic

CaCl₂·2H₂O: clorură de calciu dihidrat

30 DV: dorsal ventral

EC₅₀: concentrație eficientă semi-maximă

EDTA: acid etilendiaminotetraacetic

EEG: electroencefalogramă

GPCR: receptor cuplat cu proteina G

35 HCl: acid clorhidric

h: oră(e)

i.p.: intraperitoneal

i.v.: intravenos

KCl: clorură de potasiu

40 K_b: constanta de legare

K_i: constanta inhibitorie

LC-MS/MS: cromatografie lichidă-spectrometrie de masă/spectrometrie de masă

mg: miligram

MgCl₂: clorură de magneziu

45 min: minut(e)

ML: median lateral

mM: milimolar

nmol/L: nanomoli per litru

NaCl: clorură de sodiu

50 NaH₂PO₄·2H₂O: sodiu dihidrogen fosfat dihidrat

Na₂HPO₄·7H₂O: sodiu monohidrogen fosfat heptahidrat

NPO: nucleu pontis oralis

nM: nanomolar

p.o.: per oral

55 *s.c.*: subcutanat

S.E.M.: eroare standard a mediei

μM: micromolar

θ: theta

Exemplul 1:

60 **Determinarea valorilor K_b la receptorul 5-HT₆:**

S-a folosit o linie celulară CHO stabilă care exprimă receptor 5-HT₆ uman recombinant și sistem reporter pCRE-Luc pentru testul pe bază de celule. Testul oferă o metodă non-radioactivă de determinare a legării unui compus de GPCR. În acest test specific, se măsoară nivelul cAMP intracelular modulat de activarea sau inhibarea receptorului. Celulele recombinante cuprind gena reporter luciferaza sub controlul elementului de răspuns cAMP.

Celulele de mai sus au fost crescute în plăci albe, cu fund transparent, cu 96 de godeuri în mediu Hams F12 conținând 10% ser bovin fetal (FBS). Înaintea adăugării compușilor sau agonistului standard, celulele au fost private de ser peste noapte. În celule s-au adăugat concentrații în creștere ale compusului testat împreună cu 10 μM serotonină în mediu OptiMEM. Incubarea a continuat la 37°C în incubator CO₂ timp de 4 ore. Mediul s-a îndepărtat și celulele s-au spălat cu ser fiziologic tamponat cu fosfat. Celulele au fost lizate și s-a măsurat activitatea luciferazei într-un luminometru. Unitățile de luminescență au fost reprezentate în raport cu concentrațiile compusului folosind software Graphpad. Valorile EC₅₀ ale compușilor au fost definite ca acele concentrații necesare pentru reducerea activității luciferazei cu 50%. Valorile K_b s-au calculat prin introducerea concentrației de agonist folosite în test și valoarea sa EC₅₀ în același software.

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

Rezultate:

Compușii 1, 2 și 3 prezintă activitate antagonistică în testul genei reporter pe bază de CRE-Luc pe receptor 5-HT₆ uman recombinant fără activitate agonistă detectabilă. Valorile K_b indicate mai jos reprezintă media a trei experimente independente.

Nr.	Exemplu	K _b (nM)
1	Compus 1	4.2 ± 0.9
2	Compus 2	7.2 ± 1.8
3	Compus 3	1.6 ± 0.3

Exemplul 2:

Determinarea valorii K_i la receptorul 5-HT₆

Compusul a fost testat la MDS pharma services și Novascreen conform următoarelor proceduri.

Materiale și metode:

Sursă receptori: uman recombinant exprimat în celule Hela

Radioligand: [³H]-LSD (60-80 Ci/mmol)

Concentrație finală ligand - [1.5 nM]

Ligand nespecific: 5 μM serotonină (5-HT)

Compus de referință: metiotepin mesilat

Control pozitiv: metiotepin mesilat

Condiții de incubare: reacțiile s-au efectuat în 50 mM Tris-HCl (pH 7.4) conținând 10 mM MgCl₂, 0.5 mM EDTA timp de 60 de minute la 37°C. Reacția s-a încheiat prin filtrare rapidă în vid pe filtre din fibră de sticlă. S-a determinat radioactivitatea captată pe filtre și s-a comparat cu valorile de control pentru a determina orice interacțiuni ale compușilor testați cu situsul de legare a 5-HT₆ serotoninic clonat.

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

Rezultate:

Compușii 1, 2 și 3 se leagă selectiv de receptorul 5-HT₆ la testare prin tehnica de legare a radioligandului *in-vitro* pe receptor 5-HT₆ uman recombinant. Valorile K_i sunt indicate mai jos.

Nr.	Exemplu	K _i (nM)
1	Compus 1	2.04
2	Compus 2	4.96
3	Compus 3	3.67

Exemplul 3:

Determinarea valorii K_i la receptorul 5-HT_{2A}

Compusul a fost testat conform următoarelor proceduri.

Materiale și metode :

Sursă receptori: celule de mamifere recombinante

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

Concentrație finală ligand - [1.75 nM]

Ligand nespecific: 0.1 mM 1-Naftilpiperazina (1-NP)

5 Compus de referință: 1-Naftilpiperazina (1-NP)

Control pozitiv: 1-Naftilpiperazina (1-NP)

Condiții de incubare: reacțiile s-au efectuat în 67 mM Tris-HCl (pH 7.4) 1 oră la 37°C. Reacția s-a încheiat prin filtrare rapidă în vid pe filtre din fibră de sticlă. S-a determinat radioactivitatea captată pe filtre și s-a comparat cu valorile de control pentru a determina orice interacțiuni ale compuşilor testați cu situsul de legare a 5-HT_{2A} serotoninic clonat.

10 Referință: Methods in Molecular Biology, 2002, 190, 31 - 49

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

Rezultate:

Compușii 1, 2 și 3 se leagă slab de receptorul 5-HT_{2A} la testare prin tehnica de legare a radioligandului in-vitro pe receptor 5-HT_{2A} uman recombinant. Valorile K_i indicate mai jos reprezintă media a trei experimente independente.

15

Nr.	Exemplu	K _i
1	Compus 1	2514 ± 377 nM
2	Compus 2	>10 μM
3	Compus 3	926 ± 317 nM

Exemplul 4:

Compușii au fost evaluați și cu privire la selectivitatea pentru receptor 5-HT₆ față de subtipurile serotoninice strans înrudite precum 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₄, 5-HT_{5A} și 5-HT₇ în testul de la Novascreen.

20

Compușii 1, 2 și 3 au prezentat selectivitate de peste 250 de ori mai mare față de aceste subtipuri de receptori.

Exemplul 5:

Modelul de recunoaștere a obiectelor

25 Proprietățile de îmbunătățire a cogniției ale compușilor din prezenta invenție au fost estimate folosind acest model.

Ca animale experimentale s-au folosit șobolani Wistar masculi (în vârstă de 8-10 săptămâni). În fiecare cușcă au fost incluse patru animale. Animalele au avut un regim alimentar cu privire de 20% începând cu o zi înaintea experimentului. Apa a fost disponibilă la discreție pe durata experimentului. Animalele au fost ținute la un ciclu lumină/întuneric de 12 ore într-o cameră cu temperatură și umiditate controlate. Experimentul s-a efectuat într-un camp deschis realizat din acrilic. Șobolani au fost obișnuiți cu arene individuale (câmp deschis) în absența oricăror obiecte în ziua 1.

30

Șobolani au primit vehicul sau donepezil și memantină sau compuși testați, donepezil și memantină în ziua acomodării, înaintea testelor de familiarizare (T₁) și alegere (T₂). În faza de familiarizare (T₁), șobolani au fost amplasați individual în arenă timp de 3 minute, în care au fost poziționate două obiecte identice (a₁ și a₂) la 10 cm de la perete. La 24 de ore după T₁ s-a efectuat proba de memorie pe termen lung. Aceiași șobolani au fost amplasați în aceeași arenă precum în testul T₁. În timpul fazei de alegere (T₂), șobolani au fost lăsați să exploreze arena timp de 3 minute în prezența unei copii a obiectului familiar (a₃) și a unui obiect nou (b). În timpul testului T₁ și T₂, explorările fiecărui obiect (definite ca adulmecare, lins, ros sau mișcarea mustăților cu nasul orientat către obiect la o distanță mai mică de 1 cm) au fost înregistrate cu un cronometru.

35

T₁ este timpul total de explorare a obiectelor familiare (a₁ + a₂).

T₂ este timpul total de explorare a obiectului familiar și a obiectului nou (a₃ + b).

45 Indicele discriminant este raportul dintre timpul petrecut explorând obiectul nou împărțit la suma timpului petrecut explorând obiectul nou și obiectul familiar în testul de alegere (T₂).

Testul de recunoaștere a obiectelor a fost efectuat conform descrierii din Behavioural Brain Research, 1988, 31, 47-59.

Rezultate:

50 Nu s-a observat creștere semnificativă a indicelui discriminant în grupul tratat cu donepezil și memantină în comparație cu tratamentul cu vehicul. Totuși, grupul co-tratat cu compuși testați, donepezil și memantină a prezentat îmbunătățire semnificativă a memoriei (indice discriminant). Rezultatele acestui studiu sunt prevăzute în figura 1a-1c.

Exemplul 6:

Evaluarea modulării acetilcolinei în hipocampus ventral al șobolanilor Wistar masculi**Procedura experimentală**

Șobolanii Wistar masculi (greutate corporală de 240 - 300 g) au primit stereotaxic un implant cu o canulă de microdializă în hipocampus ventral (AP: -5.2 mm, ML: + 5.0 mm, DV: -3.8 mm) sub anestezie cu izofluran. S-au luat coordonatele conform atlasului pentru creierul șobolanilor (Paxinos & Watson 2004) cu puncte de referință luate de la bregmă și vertical de la craniu. Șobolanii au fost lăsați să se recupereze individual patru zile într-un recipient din plexiglas cu fund rotund, cu acces liber la hrană și apă.

După recuperare 4-5 zile, șobolanii Wistar masculi au fost conectați la un centru rotativ dual cu două canale acoperite cu cuarț (Instech, UK) pe un balansier, care a permis mișcarea nerestricționată a animalului. Cu 16 ore înaintea debutului studiului, s-a introdus o sondă de microdializă pre-echilibrată (membrană de dializă de 4 mm) în hipocampus ventral prin canula de ghidare. În ziua studiului, s-a efectuat o perfuzie cu lichid cefalorahidian artificial ((aCSF; NaCl 147 mM, KCl 3 mM, MgCl₂ 1 mM, CaCl₂ 2H₂O 1.3 mM, NaH₂PO₄·2H₂O 0.2 mM și Na₂HPO₄·7H₂O 1 mM, pH 7.2) la un debit de 1.5 μL/min și s-a menținut o perioadă de stabilizare de 2 h. S-au colectat cinci probe bazale la intervale de 20 min înainte de tratamentul cu compuși testați (1 sau 3 mg/kg, *p.o.*) sau vehicul. Donepezil (1 mg/kg, *s.c.*) și memantina (1 mg/kg, *s.c.*) s-au administrat la 30 min după administrarea compușilor testați. Probele de dializat s-au colectat o perioadă suplimentară de 4 ore post tratament cu compuși testați. Probele de dializat s-au depozitat la sub -50°C înaintea analizei.

Acetilcolina în dializat s-a cuantificat prin metoda LC-MS/MS în intervalul de calibrare de 0.103 - 103.491 nmol/L.

Toate datele de microdializă pentru acetilcolină s-au reprezentat ca modificare procentuală față de concentrațiile bazale medii de dializat, 100% fiind definit ca medie a cinci valori pre-doză. Modificarea procentuală a nivelurilor de acetilcolină s-a comparat cu combinația de donepezil și memantină folosind analiza bifactorială a varianței (timp și tratament), urmată de post-test Bonferroni. S-au calculat valorile zonei de sub curbă (AUC) pentru modificarea procentuală a nivelurilor de acetilcolină și semnificația statistică între valoarea AUC medie s-a comparat față de tratamentul cu donepezil și memantină prin ANOVA unifactorială, urmată de testul Dunnett. Semnificația statistică a fost considerată la o valoare *p* mai mică decât 0.05. Amplasarea incorectă a sondei a fost considerată criteriu de respingere a datelor de la animal.

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

Rezultate:**Compus 1**

Tratamentul cu donepezil (1 mg/kg, *s.c.*) și memantină (1 mg/kg, *s.c.*) a produs o creștere a nivelurilor de acetilcolină în hipocampus la maxim $1204 \pm 106\%$ din nivelurile de bază. Compusul 1 a produs o creștere dependentă de doză a acetilcolinei în combinație cu donepezil (1 mg/kg, *s.c.*) și memantină (1 mg/kg, *s.c.*). Creșterea acetilcolinei după combinația de compus 1, donepezil și memantină a fost semnificativ mai mare față de combinația de donepezil și memantină. S-a observat creștere medie maximă a acetilcolinei de 1383 ± 194 și $2136 \pm 288\%$ din nivelurile pre-doză după combinații de 1 și 3 mg/kg, *p.o.* (Figura 2 (a)).

Valorile medii ale zonei sub curbă (AUC) calculate după tratament cu compus 1 (3 mg/kg, *p.o.*), donepezil (1 mg/kg, *s.c.*) și memantină (1 mg/kg, *s.c.*) au fost semnificativ mai mari decât combinația de donepezil (1 mg/kg, *s.c.*) și memantină (1 mg/kg, *s.c.*) (Figura 2 (b)).

Compus 2

Tratamentul cu donepezil (1 mg/kg, *s.c.*) și memantină (1 mg/kg, *s.c.*) a produs o creștere a nivelurilor de acetilcolină în hipocampus la maxim $691 \pm 148\%$ din nivelurile de bază. Creșterea acetilcolinei după combinația de compus 2 (3 mg/kg, *p.o.*), donepezil (1 mg/kg, *s.c.*) și memantină (1 mg/kg, *s.c.*) a fost semnificativ mai mare față de combinația de donepezil și memantină cu creștere medie maximă de $1776 \pm 365\%$ peste nivelurile pre-doză (Figura 3 (a)).

Valoarea medie a zonei de sub curbă (AUC) calculată după tratament cu combinație de compus 2 (3 mg/kg, *p.o.*), donepezil (1 mg/kg, *s.c.*) și memantină (1 mg/kg, *s.c.*) a fost semnificativ mai mare decât combinația de donepezil (1 mg/kg, *s.c.*) și memantină (1 mg/kg, *s.c.*) (Figura 3 (b)).

Compus 3

Tratamentul cu donepezil (1 mg/kg, *s.c.*) și memantină (1 mg/kg, *s.c.*) a produs o creștere a nivelurilor de acetilcolină în hipocampus la maxim $691 \pm 148\%$ din nivelurile de bază. Creșterea acetilcolinei după combinația de compus 3 (3 mg/kg, *p.o.*), donepezil (1 mg/kg, *s.c.*) și memantină (1 mg/kg, *s.c.*) a fost semnificativ mai mare decât combinația de donepezil și memantină cu creștere medie maximă de $1141 \pm 258\%$ peste nivelurile pre-doză (Figura 4 (a)).

Valoarea medie a zonei de sub curbă (AUC) calculată după tratament cu combinația de compus 3 (3 mg/kg, *p.o.*), donepezil (1 mg/kg, *s.c.*) și memantină (1 mg/kg, *s.c.*) a fost semnificativ mai mare decât combinația de donepezil (1 mg/kg, *s.c.*) și memantină (1 mg/kg, *s.c.*) (Figura 4 (b)).

5 **Exemplul 7:**

Evaluarea modului theta în hipocampul dorsal al șobolanilor Wistar masculi anesteziati

Activitatea EEG sincronă în hipocamp la un ritm θ (interval frecvență de 4 până la 8 Hz) a fost asociată cu procese mnemonice *in vivo*.

Procedura experimentală

10 Șobolanii Wistar masculi (240-320 g) au fost anesteziati cu 1.2 până la 1.5 g/kg uretan intraperitoneal. Sub anestezie s-a introdus chirurgical un cateter în vena femurală stânga pentru administrarea medicamentelor. După canulare, animalul a fost așezat într-un cadru stereotaxic pentru implantul unui electrod (oțel inoxidabil, Plastics One) în hipocampul dorsal (AP, -3.8 mm; ML, +2.2 mm; DV, -1.5 mm de la dura mater; Paxinos & Watson, 1994) și s-a implantat un
15 electrod stimulant bipolar (fire de oțel inoxidabil nerăsucite, separate de 0.75-1.0 mm la varfuri, Plastics One) în NPO (AP, -7.8 mm; ML, ± 1.8 mm; DV, -6.0 mm; Paxinos & Watson, 1994). În plus, s-a implantat un electrod în cerebel, având rol de referință. Ritmul θ al hipocampului a fost evocat printr-o serie de stimulări electrice 6-s (20-160 μ A, durată impuls 0.3-ms, 250 Hz) furnizate la NPO la o viteză de 0.01 serii/s cu un stimulator Grass S88 și unitate de izolare a stimulilor PSIU6 (Grass Medical Instruments, Quincy, MA). EEG s-a înregistrat la o viteză de 1000Hz folosind software Ponemah (versiune 5.2) și s-a memorat pentru analiză off-line folosind NeuroScore (versiune 3.0). Nivelul de referință al amplitudinii a fost atins folosind curentul necesar pentru a provoca ritmul θ la 50% din amplitudinea maximă în condiții de control. După
20 perioada de stabilizare de 1 oră, s-a efectuat înregistrarea de referință 30 min, urmată de tratament cu vehicul sau compus 1 (1 mg/kg, *i.v.*). Donepezil (0.3 mg/kg, *i.v.*) și memantina (0.3 mg/kg, *i.v.*) s-a administrat 30 min după tratamentul cu compus 1 și înregistrarea a continuat încă 1 oră.

S-a calculat puterea în frecvența ritmului θ în perioada de stimulare în timpul perioadei de referință de 30 min și s-au calculat modificările procentuale ale acestor măsurători post tratament. Modificarea procentuală a puterii θ relative după tratamentul combinat cu compus 1, donepezil și memantină s-a comparat cu donepezil și memantină folosind analiza bifactorială a varianței (timp și tratament), urmată de post-test Bonferroni. Semnificația statistică a fost considerată la o valoare *p* mai mică decât 0.05.

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

35 **Rezultate:**

Tratamentul cu combinație de donepezil (0.3 mg/kg, *i.v.*) și memantină (0.3 mg/kg, *i.v.*) a produs creșteri de circa $176 \pm 25\%$ ale puterii θ în hipocamp. Compusul 1 (1 mg/kg, *i.v.*) în combinație cu donepezil (0.3 mg/kg, *i.v.*) și memantină (0.3 mg/kg, *i.v.*) a produs creștere semnificativă a nivelurilor de putere θ și nivelurile de vârf au atins până la $221 \pm 25\%$ din nivelurile pre-doză (Figura 5).

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- JAYARAJAN PRADEEP ET AL: "5-HT₆ antagonist SUVN-502 potentiates the procognitive and neurochemical effects of donepezil and memantine", ALZHEIMER'S & DEMENTIA: THE JOURNAL OF THE ALZHEIMER'S ASSOCIATION, vol. 11, no. 7, 1 July 2015 (2015-07-01), XP029353767, ISSN: 1552-5260, DOI: 10.1016/J.JALZ.2015.06.517
- WO-A1-03/101458
- MING-JANG CHIU ET AL: "Combination therapy and current concepts as well as future strategies for the treatment of Alzheimer's disease", NEUROPSYCHIATRIC DISEASE AND TREATMENT, 1 March 2014 (2014-03-01), page 439, XP055335454, DOI: 10.2147/NDT.S45143
- WO-A1-2004/048330
- KARSTEN WICKE ET AL: "Investigational drugs targeting 5-HT₆ receptors for the treatment of Alzheimer's disease", EXPERT OPINION ON INVESTIGATIONAL DRUGS, vol. 24, no. 12, 7 November 2015 (2015-11-07), pages 1515-1528, XP055335464, UK ISSN: 1354-3784, DOI: 10.1517/13543784.2015.1102884
- WO-A1-2011/083487
- WO-A1-2015/083179
- Nirogi Ramakrishna: "SUVN-502: A potent and selective 5-HT₆ antagonist, potential drug for the treatment of Alzheimer's disease", Alzheimer and Dementia; The journal of the Alzheimer's association, 1 July 2011 (2011-07-01), page S659, XP055335504, Retrieved from the Internet: URL: <http://www.alzheimersanddementia.com/article/S1552-5260%2811%2902038-3/abstract> [retrieved on 2017-01-16]
- WO-A1-2015/158313

(57) Revendicări:

1. O combinație cuprinzând un antagonist al receptorului 5-HT₆ pur, un inhibitor al acetilcolinesterazei și un antagonist al receptorului NMDA, unde antagonistul receptorului 5-HT₆ pur este selectat din grupul constând din:

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; și
 1-[(4-Izopropilfenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol;
 sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora.

2. Combinația conform revendicării 1, unde inhibitorul acetilcolinesterazei este selectat din grupul constând din donepezil, rivastigmina și galantamina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora.

3. Combinația conform revendicării 1, unde antagonistul receptorului NMDA este memantina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia; opțional unde antagonistul receptorului NMDA este memantina clorhidrat.

4. Combinația conform oricăreia din revendicările de la 1 la 3, unde antagonistul receptorului 5-HT₆ pur este 1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

5. Combinația conform oricăreia din revendicările de la 1 la 4, unde sarea acceptabilă farmaceutic a antagonistului receptorului 5-HT₆ pur este selectată dintre:

1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol dimesilat monohidrat;
 1-[(4-Fluorofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol diclorhidrat;
 și
 1-[(4-Izopropilfenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol diclorhidrat.

6. Combinația conform oricăreia din revendicările de la 1 la 5, unde antagonistul receptorului 5-HT₆ pur este 1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol dimesilat monohidrat.

7. Combinația conform oricăreia din revendicările 1 sau 2, unde inhibitorul acetilcolinesterazei este donepezil sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia; opțional unde inhibitorul acetilcolinesterazei este donepezil clorhidrat.

8. O combinație cuprinzând 1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol dimesilat monohidrat, donepezil clorhidrat și memantina clorhidrat.

9. Combinația conform oricăreia din revendicările de la 1 la 8, pentru utilizare în tratamentul bolilor cognitive la un pacient; unde boala cognitivă este selectată dintre boala Alzheimer, schizofrenie, boala Parkinson, demența cu corpi Lewy, demența vasculară și demența fronto-temporală.

10. Un compus, 1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia pentru utilizare în combinație cu un inhibitor al acetilcolinesterazei și antagonistul receptorului NMDA pentru utilizare într-o metodă de tratare a bolii Alzheimer la un pacient.

11. Compusul pentru utilizare conform revendicării 10 ca un tratament adjuvant la un pacient care urmează tratament stabil cu un inhibitor al acetilcolinesterazei și antagonistul receptorului NMDA.

12. Compusul pentru utilizare conform revendicării 10 sau 11, unde inhibitorul acetilcolinesterazei este selectat dintre donepezil, rivastigmina și galantamina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora.

13. Compusul pentru utilizare conform oricăreia din revendicările de la 10 la 12, unde antagonistul receptorului NMDA este memantina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia.

14. Compusul pentru utilizare conform revendicării 10:

(a) unde tratamentul cuprinde administrarea la pacient a 1 mg până la 200 mg de 1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia pe zi sau

(b) unde tratamentul cuprinde administrarea la pacient a 1 mg până la 10 mg de 1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia pe zi sau

(c) unde tratamentul cuprinde administrarea la pacient a 25 mg până la 125 mg de 1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia pe zi sau

(d) unde tratamentul cuprinde administrarea la pacient a 150 mg până la 200 mg de 1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia pe zi sau

(e) unde tratamentul cuprinde administrarea la pacient a 25 mg până la 75 mg de 1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia pe zi sau

(f) unde tratamentul cuprinde administrarea la pacient a 75 mg până la 150 mg de 1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia pe zi; și

(g) unde tratamentul cuprinde administrarea la pacient a 1 mg până la 30 mg de donepezil sau

o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia pe zi; și

(h) unde tratamentul cuprinde administrarea la pacient a 1 mg până la 40 mg de memantină sau

o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia pe zi.

15. O compoziție farmaceutică ce conține combinația conform oricăreia din revendicările de la 1 la 8 și excipienți acceptabili farmaceutic sau o combinație a acestora.

16. Compoziția farmaceutică conform revendicării 15, pentru utilizare în tratamentul bolilor cognitive selectate dintre boala Alzheimer, schizofrenie, boala Parkinsons, demența cu corpi Lewy, demența vasculară și demența fronto-temporală.

17. Compoziția farmaceutică conform revendicării 15 sau 16:

(a) unde 1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol sau o

sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este prezent(ă) într-o cantitate de 1 mg până la 300 mg sau

(b) unde 1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este prezent(ă) într-o cantitate de 35 mg până la 200 mg sau

(c) unde 1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol sau o

sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este prezent(ă) într-o cantitate de 200 mg până la 300 mg sau

(d) unde 1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol sau o

sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este prezent(ă) într-o cantitate de 75 mg sau 150 mg; și

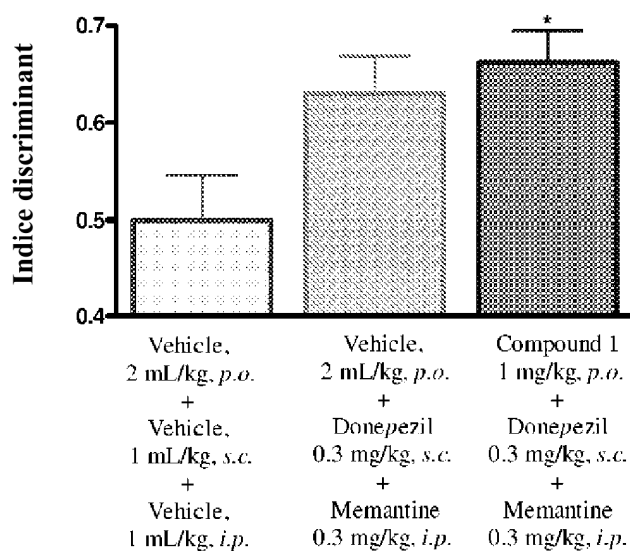
(e) unde donepezil sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este prezent(ă) într-o cantitate de 2 mg până la 30 mg; și

(f) unde memantina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia este prezentă într-o cantitate de 1 mg până la 40 mg.

18. Compusul pentru utilizare conform revendicării 10, unde tratamentul cuprinde administrarea 1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indolului sau a unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia la pacient pe cale orală, nazală, locală, dermică sau parenterală.

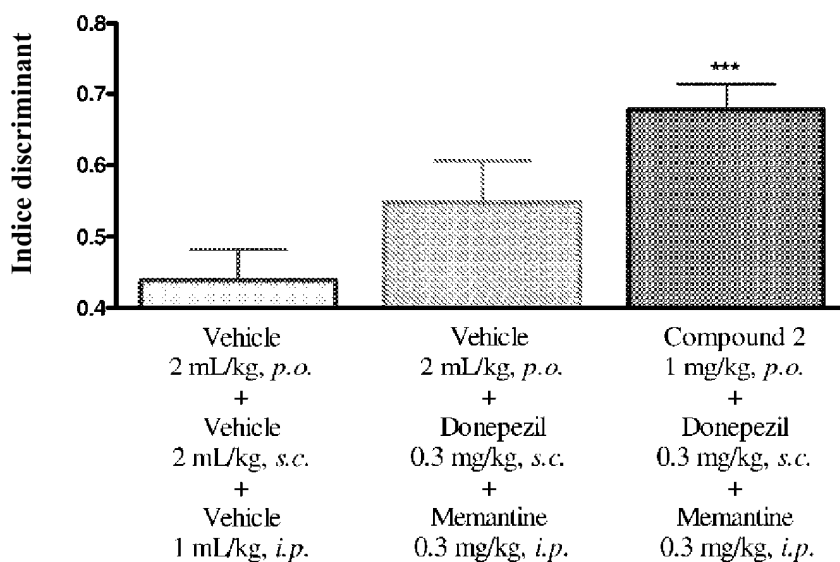
19. Compusul pentru utilizare conform revendicării 10, unde tratamentul cuprinde administrarea 1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indolului sau a unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia la pacient o dată până la de trei ori pe zi, o dată până la de trei ori pe săptămână sau o dată până la de trei ori pe lună.

Fig. 1a



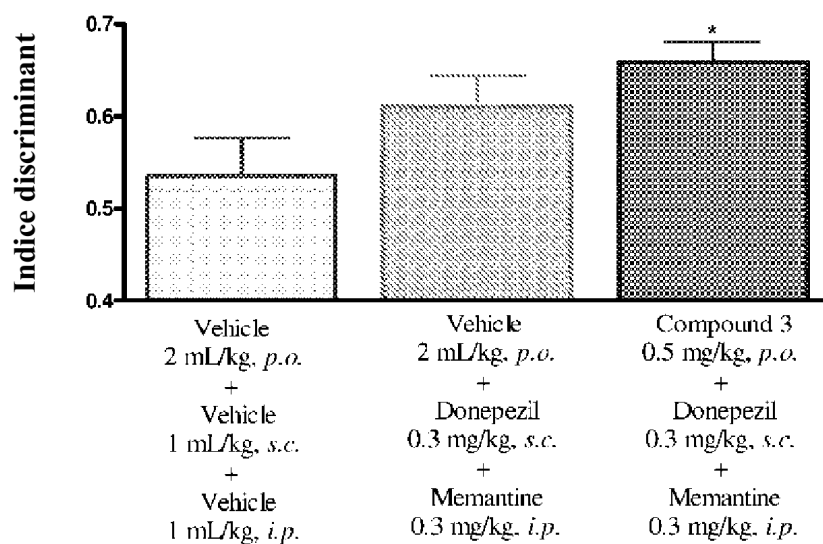
Datele reprezintă medie $\pm$ SEM din indicele discriminant. * $p < 0,05$ vs. vehicul (Kruskal-Wallis urmat de test de comparație multiplă Dunn). N = 11-12

Fig. 1b



Datele reprezintă medie $\pm$ SEM din indicele discriminant. *** $p < 0,001$ vs. vehicul (Kruskal-Wallis urmat de test de comparație multiplă Dunn). N = 11-14

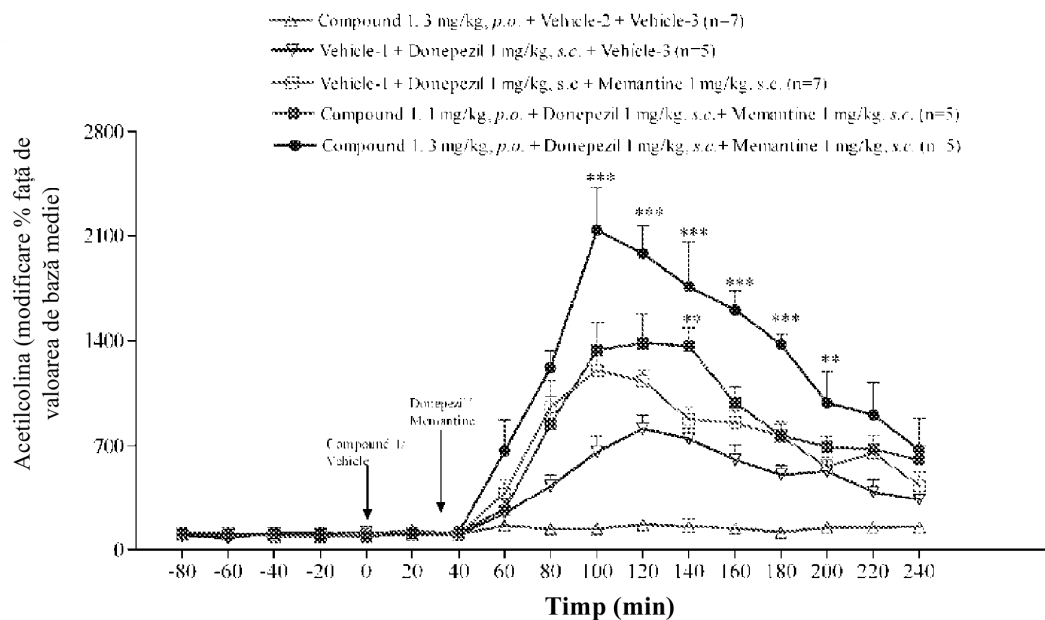
Fig. 1c



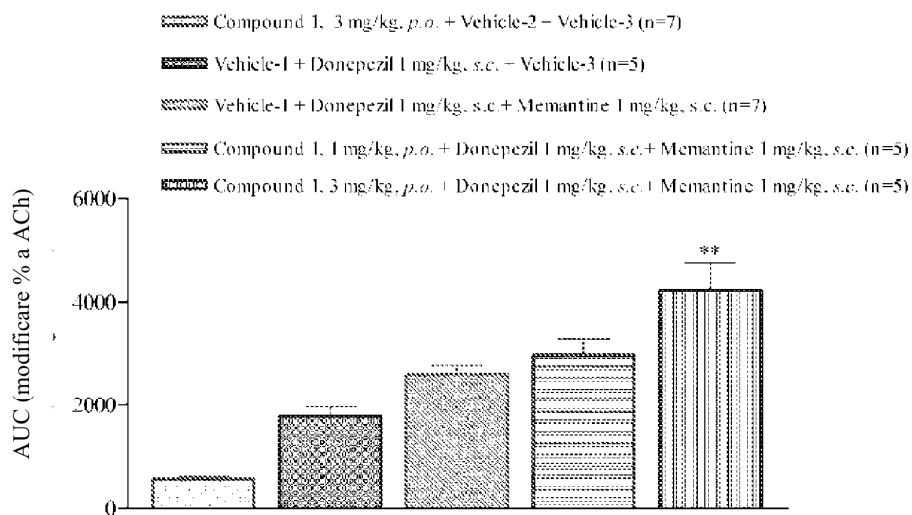
Datele reprezintă medie $\pm$ SEM din indicele discriminant. * $p < 0,05$ vs. vehicul (Kruskal-Wallis urmat de test de comparație multiplă Dunn). N = 17-21

Fig. 2

(a)



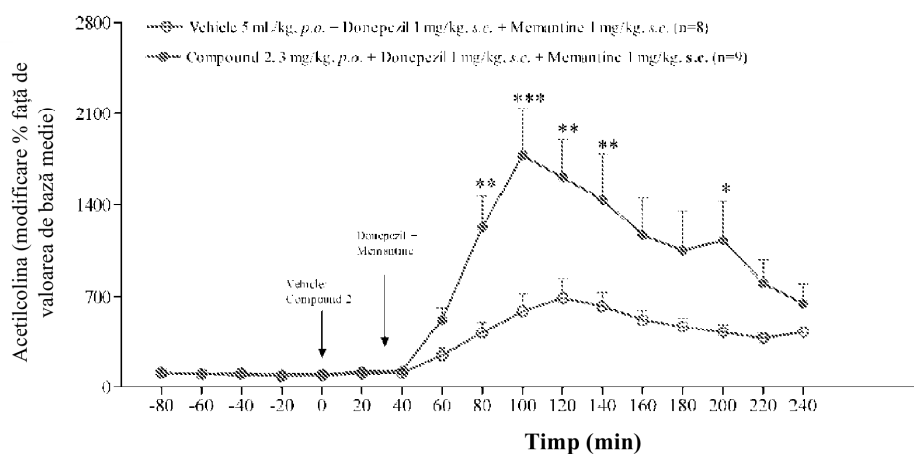
(b)



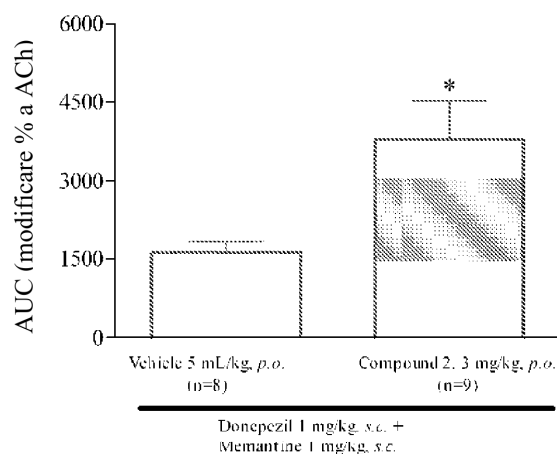
(a) Modificare procentuală de la nivelurile medii de bază exprimată ca medie $\pm$ SEM. ** $p<0,01$, *** $p<0,001$ vs. combinație de donepezil + memantină (post-test Bonferroni) (b) Modificări cumulative ale nivelurilor de acetilcolină exprimate ca zona sub curbă medie (AUC) $\pm$ SEM. ** $p<0,01$ (test comparativ multiplu Dunnett)

Fig. 3

(a)

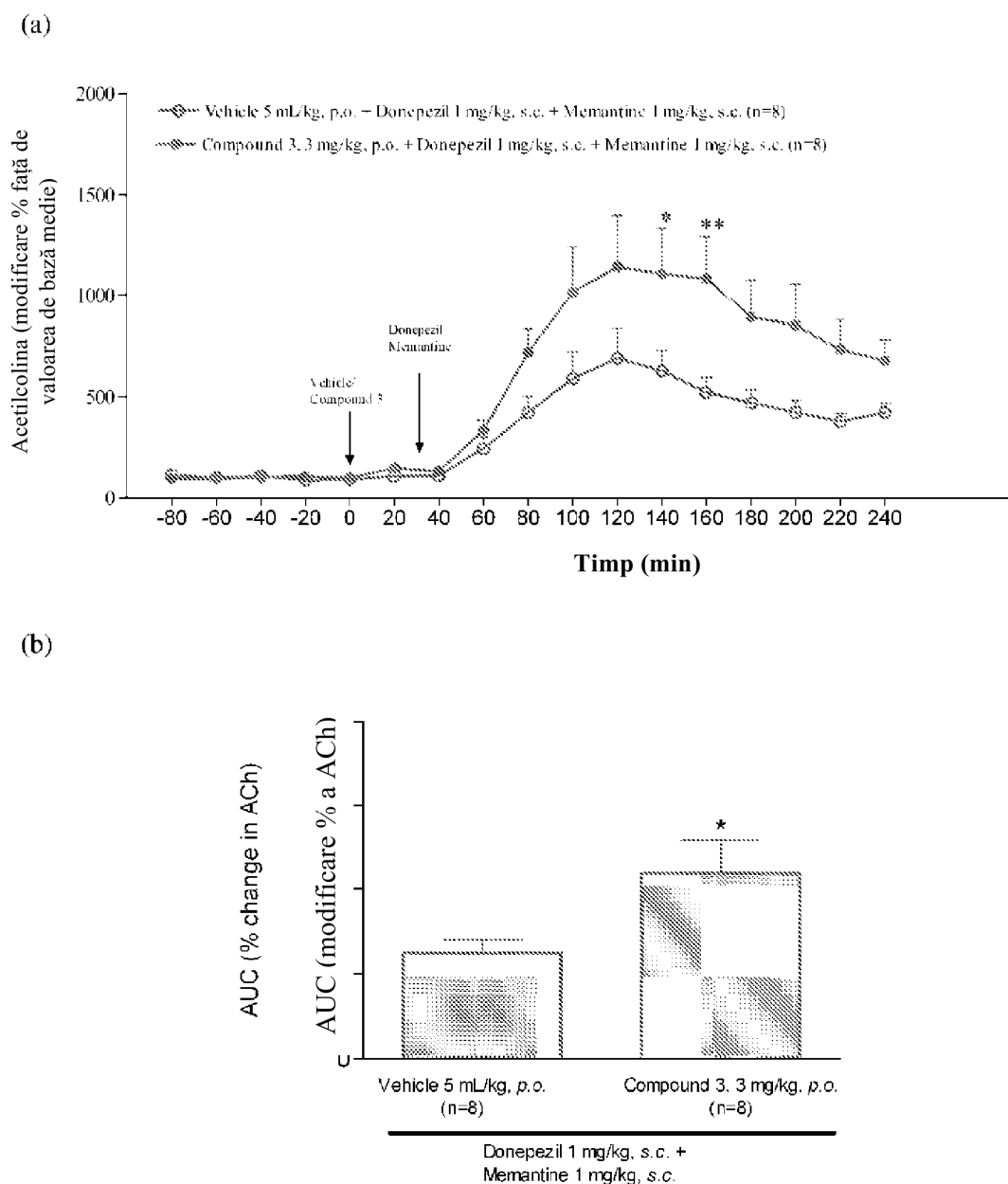


(b)



- (a) Modificare procentuală de la nivelurile medii de bază exprimată ca medie $\pm$ SEM. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ vs. combinație de donepezil + memantină (post-test Bonferroni) (b) Modificări cumulative ale nivelurilor de acetilcolină exprimate ca zona sub curbă medie (AUC) $\pm$ SEM. * $p < 0,05$ (test comparativ multiplu Dunnett).

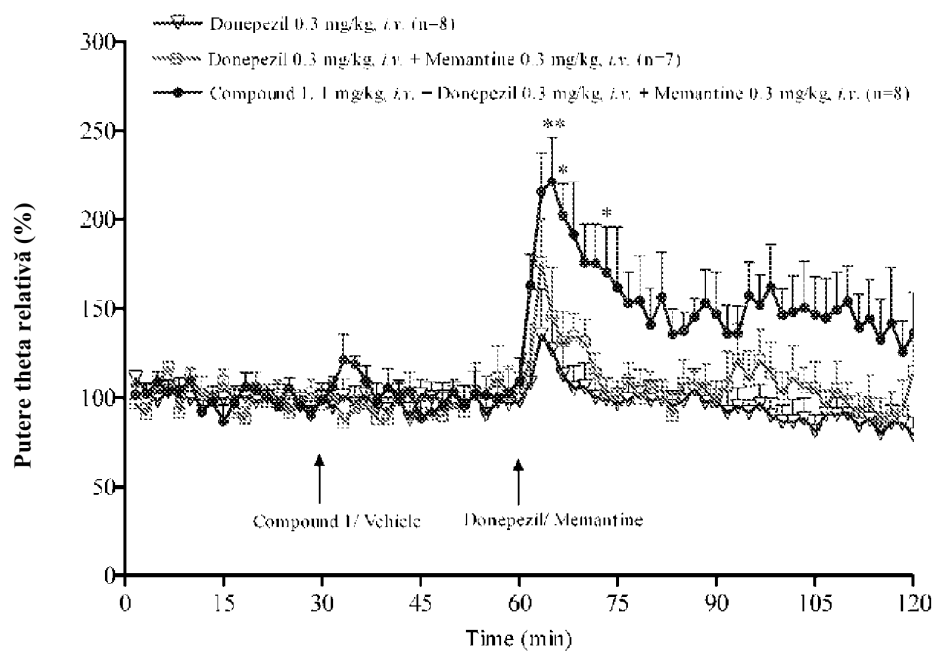
Fig. 4



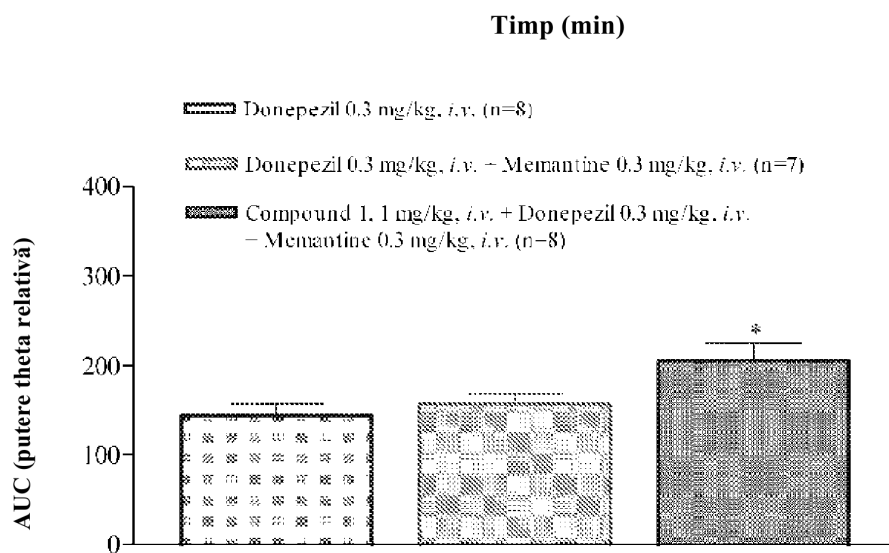
(a) Modificare procentuală de la nivelurile medii de bază exprimată ca medie $\pm$ SEM. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ vs. combinație de donepezil + memantină (post-test Bonferroni) (b) Modificări cumulative ale nivelurilor de acetilcolină exprimate ca zona sub curbă medie (AUC) $\pm$ SEM. * $p < 0,05$ (test comparativ multiplu Dunnett).

Fig. 5

(a)



(b)



(a) Date exprimate ca medie $\pm$ SEM. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ vs. combinație de donepezil și memantină (post-test Bonferroni) (b) Valoarea zonei sub curbă $\pm$ SEM. * $p < 0,05$ vs. combinație de donepezil + memantină (post test Dunnett).