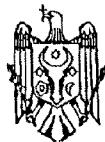




MD/EP 3484467 T2 2020.06.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3484467 (13) T2

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

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

<p>(21) Numărul de depozit: e 2019 0594</p> <p>(22) Data de depozit: 2016.08.03</p> <p>(96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 16766622.1, 2016.08.03</p> <p>(97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 3484467, 2020.04.29</p> <p>(31) Numărul cererii prioritare: 201641017205</p> <p>(32) Data de depozit a cererii prioritare: 2016.05.18</p> <p>(33) Țara cererii prioritare: IN</p>	<p>(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 06/2020, 2020.06.30</p> <p>(80) Data publicării mențiunii eliberării de către OEB: EPB nr. 18/2020, 2020.04.29</p> <p>(82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 06/2019, 2019.06.30</p>
<p>(71) Solicitant: Suven Life Sciences Limited, IN</p> <p>(72) Inventatori: NIROGI Ramakrishna, IN; SHINDE Anil Karbhari, IN; JAYARAJAN Pradeep, IN; BHYRAPUNENI Gopinadh, IN; KAMBHAMPATI Ramasastri, IN; JASTI Venkateswarlu, IN</p> <p>(73) Titular: Suven Life Sciences Limited, IN</p> <p>(74) Mandatar autorizat: FOCȘA Valentin</p>	

(54) Combinație de antagoniști ai receptorilor 5-HT₆ puri cu inhibitori ai acetilcolinesterazei

(57) Rezumat:

1
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 inhibitorii acetilcolinesterazei și la utilizarea acestora în tratarea bolilor cognitive. Invenția se referă de

2
asemenea la compoziția farmaceutică ce conține combinația respectivă.

Revendicări: 16

Figuri: 5

MD/EP 3484467 T2 2020.06.30

(54) Combination of pure 5-HT₆ receptor antagonists with acetylcholinesterase inhibitors

(57) Abstract:

1
The present invention relates to pure 5-HT₆ receptor antagonists, or the pharmaceutically acceptable salt(s) thereof in combination with or as adjunct to acetylcholinesterase inhibitors and their use in

2
the treatment of cognitive disorders. The invention further provides the pharmaceutical composition containing the said combination.

Claims: 16

Fig.: 5

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

5 Prezentă invenție se referă la antagoniști ai receptorilor 5-HT₆ puri (5-HT₆R) sau la sărurile lor acceptabile farmaceutic în combinație cu sau pe lângă inhibitorii acetilcolinesterazei și la utilizarea acestora în tratarea bolilor cognitive. Invenția se referă de asemenea la compoziția farmaceutică ce conține combinația respectivă.

BAZA INVENȚIEI

10 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 pentru familia pacientului și pentru comunitate.

15 Lista curentă a medicamentelor de îmbunătățire cognitivă autorizate pentru AD nu este lungă și, din perspectivă istorică, s-a concentrat pe inhibitorii acetilcolinesterazei (donepezil, galantamina și rivastigmina). Aceste medicamente inhibă hidroliza acetilcolinei (ACh) în acetat și colină ținând enzima acetilcolinesteraza (AChE). Creșterea nivelurilor ACh în sinapsă poate 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 a inhibitorilor acetilcolinesterazei 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 terapie alternativă pentru tratarea bolilor cognitive.

30 Receptorul 5-hidroxitriptaminei 6 (5-HT₆R) este un membru al familiei GPCR și 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 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).

40 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 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. Aceste date susțin ipoteza că utilizarea acestor compuși în combinație cu inhibitorii acetilcolinesterazei poate crește funcția cognitivă a pacienților cu tulburări cognitive. Compușii antagoniști 5-HT₆R menționați aici sunt descriși în US7875605. Prepararea acestor compuși este indicată în brevetul respectiv.

50 În cererile de brevet PCT, WO2014037532A1, WO2008002539A1, WO2007147883A1 și WO2007087151A2, se menționează combinația inhibitorilor acetilcolinesterazei cu antagoniști 5-HT₆R ca o opțiune utilă în tratamentul AD.

55 Jayarajan et al. ("5-HT₆ antagonist SUVN-502 potentiates the precognitive and neurochemical effects of donepezil and memantine", Alzheimer's Dementia: Journal of the Alzheimer's Association, 2015, vol. 11, ed. 7) descrie o combinație de un antagonist al receptorului 5-HT₆ (SUVN-502) cu memantina și donepezil ca un tratament simptomatic al bolii Alzheimer. o metodă de tratare a unei tulburări cognitive, cum ar fi boala Alzheimer.

60 US 2007/167431 descrie o metodă de administrare la acel pacient a unei cantități eficiente terapeutic dintr-o combinație de inhibitor al acetilcolinesterazei și un antagonist al receptorului 5-HT₆.

Wicke et al. ("Investigational drugs targeting 5-HT₆ receptors for the treatment of Alzheimer's disease", Expert Opinion on Investigational Drugs, 2015, vol. 24, ed. 12, pag. 1515-1528) descrie diferiți antagoniști ai receptorilor 5-HT₆ în dezvoltarea clinică pentru țintirea bolii Alzheimer și discută de asemenea mecanismele de bază ale efectelor procognitive observate.

5 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.

10 Prezenta invenție prevede antagoniști 5-HT₆R puri sau sărurile lor acceptabile farmaceutic, care pot crește funcția cognitivă a pacienților care urmează un tratament cu inhibitorii acetilcolinesterazei. Prezenta invenție se bazează pe descoperirea că acești compuși cu afinitate 5-HT₆R pură cresc și prelungesc efectul inhibitorilor acetilcolinesterazei. Combinația din prezenta invenție demonstrează un efect sinergetic în activitatea farmacologică. Această administrare

15 combinată a antagonistului 5-HT₆R pur și a inhibitorului acetilcolinesterazei poate duce la un efect benefic pentru îmbunătățirea eficienței terapeutice a oamenilor.

REZUMATUL INVENȚIEI

20 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.

 In primul aspect, prezenta invenție se referă la combinația de antagonist al receptorului 5-HT₆ pur și inhibitor al acetilcolinesterazei; unde antagonistul 5-HT₆R pur este selectat dintre:

25 1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol;
1-[(4-Fluorofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol; și
1-[(4-Izopropilfenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol; sau
o sare acceptabilă farmaceutic.

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

30

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

35

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

40

 Intr-o aplicare, prezenta invenție se referă la combinația de antagonist al receptorului 5-HT₆ pur și inhibitor al acetilcolinesterazei; unde inhibitorul acetilcolinesterazei este selectat dintre donepezil, galantamina și rivastigmina sau o sare acceptabilă farmaceutic.

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

45

 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 sau o sare acceptabilă farmaceutic cu donepezil sau o sare acceptabilă farmaceutic.

 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 sau o sare acceptabilă farmaceutic cu rivastigmina sau o sare acceptabilă farmaceutic.

50

 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 sau o sare acceptabilă farmaceutic cu galantamina sau o sare acceptabilă farmaceutic.

55 Intr-un al doilea aspect, prezenta invenție se referă la o combinație din primul aspect pentru utilizare în tratarea bolilor cognitive cum ar fi boala Alzheimer, schizofrenia, boala Parkinson, demența cu corpi Lewy, demența vasculară sau demența fronto-temporală.

 Intr-un al treilea aspect, prezenta invenție se referă la un compus, 1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol, sau o sare acceptabilă farmaceutic, pentru utilizare în combinație cu inhibitorul acetilcolinesterazei

60 în tratamentul adjuvant al bolii Alzheimer la un pacient.

Intr-un al patrulea aspect, prezenta invenție se referă la compoziția farmaceutică ce conține combinația din primul aspect și excipienți acceptabili farmaceutic sau combinația acestora. Intr-o aplicare, antagonistul receptorului 5-HT₆ este 1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperaziril)metil]-1H-indol sau o sare acceptabilă farmaceutic și inhibitorul acetilcolinesterazei este donepezil sau o sare acceptabilă farmaceutic. Într-o aplicare, compoziția farmaceutică din prezenta invenție este utilizabilă în tratamentul tulburărilor cognitive precum boala Alzheimer, schizofrenia, boala Parkinson, demența cu corpi Lewy, demența vasculară sau demența fronto-temporală.

SCURTĂ DESCRIERE A FIGURILOR

10

Figura 1a indică rezultatele efectului co-tratamentului cu compus 1 sau compus 2 sau compus 3 și donepezil asupra proprietăților de creștere a cogniției folosind modelul de recunoaștere a obiectelor;

15

Figura 1b indică rezultatele efectului unui co-tratament cu compus 1 și rivastigmina asupra proprietăților de creștere a cogniției folosind modelul de recunoaștere a obiectelor;

Figura 1c indică rezultatele efectului unui co-tratament cu compus 1 și galantamina asupra proprietăților de creștere a cogniției folosind modelul de recunoaștere a obiectelor;

20

Figura 2 ilustrează efectul compusului 1 asupra nivelurilor de acetilcolină în hipocampusul ventral al șobolanilor Wistar masculi;

Figura 3 ilustrează efectul compusului 1 individual și în combinație cu donepezil asupra nivelurilor extracelulare ale acetilcolinei în hipocampusul ventral al șobolanilor Wistar masculi;

Figura 4 ilustrează efectul compusului 1 individual și în combinație cu rivastigmina asupra nivelurilor extracelulare ale acetilcolinei în hipocampusul ventral al șobolanilor Wistar masculi;

25

Figura 5 ilustrează efectul compusului 1 și în combinație cu donepezil asupra modulării theta provocate în hipocampusul 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:

30

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.

35

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 inrudite 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:

40

1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperaziril)metil]-1H-indol;
1-[(4-Fluorofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperaziril)metil]-1H-indol; și
1-[(4-Izopropilfenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperaziril)metil]-1H-indol;
sau o sare acceptabilă farmaceutic.

45

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

50

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

55

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 acționare ale neurotransmițătorului acetilcolina. Exemplele de inhibitori ai acetilcolinesterazei sunt donepezil, galantamina și rivastigmina. De preferință, inhibitorul acetilcolinesterazei este donepezil și rivastigmina. Mai preferabil inhibitorul acetilcolinesterazei este donepezil.

60

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.

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.

5 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.

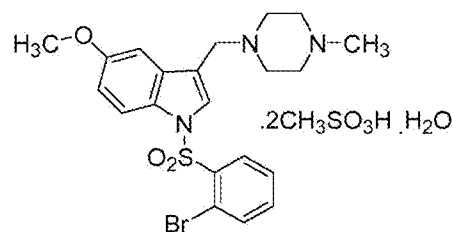
10 Termenul "cantitate eficientă terapeutică" înseamnă o cantitate a unui compus din prezenta invenție care (i) tratează boala, afecțiunea sau tulburarea specifică, (ii) elimină unul sau mai multe simptome ale bolii, afecțiunii sau tulburării specifice și (iii) întârzie declanșarea unuia sau mai multor 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 sau derivatul acid corespunzător, în funcție de substituenții specifici care se găsesc pe compușii descriși în prezenta.

15 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.

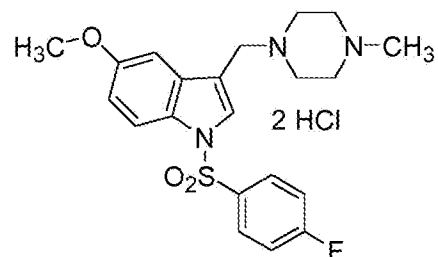
Termenul "boala Alzheimer", în sensul folosit în prezenta, se referă la o demență care cauzează probleme de memorie, gândire și comportament. Boala Alzheimer poate fi ușoară până la severă.

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



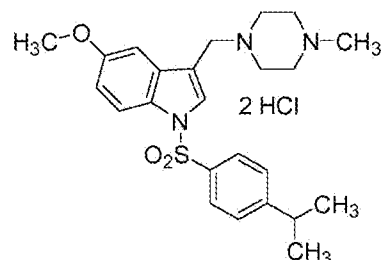
25 și procesul de preparare a acestui compus la scară mare este descris în WO2015083179A1.

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



30

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



35

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 in tratament sau (4) utilizare in prepararea compoziției farmaceutice / medicamentului pentru tratament.

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 și demența fronto-temporală (FTD). De preferință tulburarea cognitivă este boala Alzheimer.

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 tulburarea cognitivă. Un medicament folosit ca terapie adjuvantă se administrează unui pacient pentru a îmbunătăți acțiunea tratamentului primar.

Aplicări

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

Intr-o aplicare, prezenta invenție prevede o combinație de 1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazini)metil]-1H-indol cu inhibitorul acetilcolinesterazei care este mai eficientă decât inhibitorul acetilcolinesterazei sau 1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazini) metil]-1H-indol individual.

Intr-o altă aplicare, prezenta invenție prevede o combinație de 1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazini)metil]-1H-indoldimesilat-monohidrat cu inhibitorul acetilcolinesterazei care este mai eficientă decât inhibitorul acetilcolinesterazei sau 1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazini)metil]-1H-indol dimesilat monohidrat individual.

Intr-o altă aplicare, prezenta invenție prevede o combinație de antagonist al receptorului 5-HT₆ pur 1-[(4-Fluorofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazini)metil]-1H-indol-diclorhidrat și inhibitor al acetilcolinesterazei.

Intr-o altă aplicare, prezenta invenție prevede o combinație de antagonist al receptorului 5-HT₆ pur 1-[(4-Izopropilfenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazini)metil]-1H-indol diclorhidrat și inhibitor al acetilcolinesterazei.

Intr-o altă aplicare, inhibitorul acetilcolinesterazei este selectat din grupul constând din donepezil, galantamina și rivastigmina sau o sare acceptabilă farmaceutic.

Intr-o altă aplicare, inhibitorul acetilcolinesterazei este donepezil sau o sare acceptabilă farmaceutic.

Intr-o altă aplicare, inhibitorul acetilcolinesterazei este selectat dintre galantamina și rivastigmina sau o sare acceptabilă farmaceutic.

Intr-o altă aplicare, inhibitorul acetilcolinesterazei din combinație este donepezil clorhidrat.

Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la combinația de 1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazini)metil]-1H-indoldimesilat-monohidrat cu donepezil clorhidrat.

Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la combinația de 1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazini)metil]-1H-indoldimesilat-monohidrat cu rivastigmină tartrat.

Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la combinația de 1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazini)metil]-1H-indoldimesilat-monohidrat cu galantamină bromhidrat.

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

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

Intr-o altă aplicare sarea acceptabilă farmaceutic a 1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazini)metil]-1H-indolului este sare diclorhidrat, sare dimesilat monohidrat etc..

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

Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la utilizarea unei cantități eficiente terapeutic dintr-o combinație din invenție în tratamentul bolii Alzheimer.

5 Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la utilizarea unei cantități eficiente terapeutic de 1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazininil)metil]-1H-indol sau o sare acceptabilă farmaceutic în combinație cu inhibitorul acetilcolinesterazei în tratamentul bolii Alzheimer.

10 Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la utilizarea unei cantități eficiente terapeutic de 1-[(4-Fluorofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazininil)metil]-1H-indol sau o sare acceptabilă farmaceutic în combinație cu inhibitorul acetilcolinesterazei în tratamentul bolii Alzheimer.

Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la utilizarea unei cantități eficiente terapeutic de 1-[(4-Izopropilfenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazininil)metil]-1H-indol sau o sare acceptabilă farmaceutic în combinație cu inhibitorul acetilcolinesterazei în tratamentul bolii Alzheimer.

15 Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la utilizarea unei cantități eficiente terapeutic de 1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazininil)metil]-1H-indol dimesilat monohidrat în combinație cu inhibitorul acetilcolinesterazei în tratamentul bolii Alzheimer.

20 Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la utilizarea unei cantități eficiente terapeutic de 1-[(4-Fluorofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazininil)metil]-1H-indol diclorhidrat în combinație cu inhibitorul acetilcolinesterazei în tratamentul bolii Alzheimer.

Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la utilizarea unei cantități eficiente terapeutic de 1-[(4-Izopropilfenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazininil)metil]-1H-indol diclorhidrat în combinație cu inhibitorul acetilcolinesterazei în tratamentul bolii Alzheimer.

25 Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la utilizarea unei cantități eficiente terapeutic de 1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazininil)metil]-1H-indol dimesilat monohidrat în combinație cu donepezil sau o sare acceptabilă farmaceutic în tratamentul bolii Alzheimer.

30 Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la utilizarea unei cantități eficiente terapeutic de 1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazininil)metil]-1H-indol dimesilat monohidrat în combinație cu donepezil clorhidrat în tratamentul bolii Alzheimer.

Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la un compus, 1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazininil)metil]-1H-indoldimesilat monohidrat, pentru utilizare în tratamentul bolii Alzheimer în combinație cu inhibitorul acetilcolinesterazei.

35 Intr-un exemplu, prezenta invenție se referă la 1-[(4-Fluorofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazininil)metil]-1H-indol sau o sare acceptabilă farmaceutic pentru utilizare în tratamentul adjuvant al tulburării cognitive cum ar fi boala Alzheimer la un pacient care urmează tratament cu un inhibitor al acetilcolinesterazei.

40 Intr-un exemplu, prezenta invenție se referă la compusul 1-[(4-Izopropilfenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazininil)metil]-1H-indol sau o sare acceptabilă farmaceutic pentru utilizare în tratamentul adjuvant al tulburării cognitive cum ar fi boala Alzheimer la un pacient care urmează tratament cu inhibitorul acetilcolinesterazei.

45 Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la 1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazininil)metil]-1H-indol dimesilat monohidrat pentru utilizare în tratamentul bolii Alzheimer în combinație cu donepezil sau sarea sa acceptabilă farmaceutic.

Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la 1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazininil)metil]-1H-indol dimesilat monohidrat pentru utilizare în tratamentul bolii Alzheimer în combinație cu donepezil clorhidrat.

50 Intr-un alt exemplu, prezenta invenție se referă la utilizarea 1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazininil)metil]-1H-indolului sau a unei sări acceptabile farmaceutic în prepararea unui medicament pentru tratamentul bolii Alzheimer în combinație cu inhibitorul acetilcolinesterazei.

55 Intr-un alt exemplu, prezenta invenție se referă la utilizarea 1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazininil)metil]-1H-indolului sau a unei sări acceptabile farmaceutic în prepararea unui medicament pentru tratamentul bolii Alzheimer în combinație cu donepezil sau o sare acceptabilă farmaceutic.

60 Intr-un alt exemplu, prezenta invenție se referă la utilizarea 1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazininil)metil]-1H-indolului sau a unei sări acceptabile farmaceutic în prepararea unui medicament pentru tratamentul bolii Alzheimer în combinație cu donepezil clorhidrat.

Intr-un alt exemplu, prezenta invenție se referă la utilizarea 1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazini)metil]-1H-indoldimesilat- monohidratului în prepararea unui medicament pentru tratamentul bolii Alzheimer în combinație cu inhibitorul acetilcolinesterazei.

5 Intr-un alt exemplu, prezenta invenție se referă la utilizarea 1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazini)metil]-1H-indoldimesilat- monohidratului în prepararea unui medicament pentru tratamentul bolii Alzheimer în combinație cu donepezil sau o sare acceptabilă farmaceutic.

10 Intr-un alt exemplu, prezenta invenție se referă la utilizarea 1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazini)metil]-1H-indoldimesilat-monohidratului în prepararea unui medicament pentru tratamentul bolii Alzheimer în combinație cu donepezil clorhidrat.

Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la combinația de tratament al bolii Alzheimer, unde boala Alzheimer este boala Alzheimer ușoară.

Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la combinația de tratament al bolii Alzheimer, unde boala Alzheimer este boala Alzheimer moderată.

15 Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la combinația de tratament al 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.

20 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 toate căile posibile de administrare.

25 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 cale identică sau diferită. De exemplu, antagonistul receptorului 5-HT₆ din prezenta invenție se poate administra oral, iar inhibitorul acetilcolinesterazei se poate administra transdermic.

30 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, lubrifianti, agenți de îmbunătățire a curgerii, polimeri, agenți de acoperire, solvenți, co-solvenți, conservanți, umectanți, agenți de îngroșare, agenți antispumanti, 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, cros-povidonă, 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 alcoolii, 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.

45 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, semi-solide, lichide, geluri, aerosoli, emulsii, elixire etc.. Aceste compoziții farmaceutice și procesele de preparare a acestora sunt bine cunoscute în domeniu.

50 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.

55 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.

60 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.

5 Intr-o altă aplicare, antagonistul receptorului 5-HT₆ se poate co-administra cu inhibitorul acetilcolinesterazei 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 sau 150 mg și cel mai preferabil la o doză zilnică de 10, 25, 50, 75, 100 sau 125 mg.

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

15 Intr-o altă aplicare, inhibitorul acetilcolinesterazei, donepezil, se poate co-administra cu antagonistul receptorului 5-HT₆ 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.

20 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.

25 Intr-o altă aplicare, inhibitorul acetilcolinesterazei, galantamina, se poate co-administra cu antagonistul receptorului 5-HT₆ 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 farmaceutic pe zi.

30 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 farmaceutic 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 farmaceutic pe zi.

35 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 farmaceutic 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 farmaceutic pe zi.

40 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 farmaceutic pe zi.

45 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 farmaceutic 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 farmaceutic pe zi.

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

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

Intr-un alt aspect, tratamentul cuprinde administrarea la pacient a 5 mg, 10 mg sau 23 mg de donepezil sau o sare acceptabilă farmaceutic pe zi.

55 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.

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

Abrevieri:

- 5-HT_{1A}: receptor 1A al 5-hidroxitriptaminei
 5-HT_{1B}: receptor 1B al 5-hidroxitriptaminei
 5 5-HT_{1D}: receptor 1D al 5-hidroxitriptaminei
 5-HT_{2A}: receptor 2A al 5-hidroxitriptaminei
 5-HT_{2C}: receptor 2C al 5-hidroxitriptaminei
 5-HT₄: receptor 4 al 5-hidroxitriptaminei
 5-HT_{5A}: receptor 5A al 5-hidroxitriptaminei
 10 5-HT₆: receptor 6 al 5-hidroxitriptaminei
 5-HT₇: receptor 7 al 5-hidroxitriptaminei
 ANOVA: analiza varianței
 AP: anterior posterior
 Acsf: lichid cefalorahidian
 15 cAMP: adenzin monofosfat ciclic
 CaCl₂·2H₂O: clorură de calciu dihidrat
 DV: dorsal ventral
 EC₅₀: concentrație eficientă semi-maximă
 EDTA: acid etilendiaminotetraacetic
 20 EEG: electroencefalogramă
 GPCR: receptor cuplat cu proteina G
 HCl: acid clorhidric
 h: oră(e)
i.p.: intraperitoneal
 25 KCl: clorură de potasiu
 K_b: constanta de legare
 K_i: constanta inhibitorie
 LC-MS/MS: cromatografie lichidă-spectrometrie de masă/spectrometrie de masă
 mg: miligram
 30 MgCl₂: clorură de magneziu
 min: minut(e)
 ML: median lateral
 mM: milimolar
 NaCl: clorură de sodiu
 35 NaH₂PO₄·2H₂O: sodiu dihidrogen fosfat dihidrat
 Na₂HPO₄·7H₂O: sodiu monohidrogen fosfat heptahidrat
 nmol/L: nanomoli per litru
 nM: nanomolar
 NPO: nucleus pontis oralis
 40 *p.o.*: per oral
 S.E.M.: eroare standard a mediei
 θ: theta

Exemplul 1:**Determinarea valorilor K_b la receptorul 5-HT₆:**

- 45 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.
- 50 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 serotonina în mediu OptiMEM. Incubarea a continuat la 37°C în incubator CO₂ timp de 4 ore. Mediu s-a îndepărtat și celulele s-au
- 55 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
- 60 software.

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

5 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

10 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]

15 Ligand nespecific: 5 μM serotonină (5-HT)

Compus de referință: metiotepin mesilat

Control pozitiv: metiotepin mesilat

20 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.

25 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}

30 Compusul a fost testat conform următoarelor proceduri.

Materiale și metode:

Sursă receptori: celule de mamifere recombinante

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

35 Concentrație finală ligand - [1.75 nM]

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

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

Control pozitiv: 1-Naftilpiperazina (1-NP)

40 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 compușilor testați cu situsul de legare a 5-HT_{2A} serotoninic clonat.

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

45 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.

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 Novascreeen.

- 5 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**

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

- 15 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 câmp deschis realizat din acrilic. Șobolanii au fost obișnuiți cu arene individuale (câmp deschis) în absența oricăror obiecte în ziua 1.

- 20 Șobolanii au primit vehicul sau compuși testați sau inhibitori ai colinesterazei sau compus testat și inhibitori ai colinesterazei înainte testelor de familiarizare (T₁) și alegere (T₂). În faza de familiarizare (T₁), șobolanii 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), șobolanii 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
- 25 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.

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

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

- 35 Grupul tratat cu vehicul nu a prezentat preferință semnificativă pentru obiectul nou, indicând lipsă de memorie pentru obiectul familiar. În mod similar, nici grupurile tratate cu inhibitori ai colinesterazei și cu compuși individual nu au prezentat preferință pentru obiectul nou, indicând din nou lipsa memoriei pentru obiectul familiar. Totuși, grupul tratat cu o combinație de inhibitori ai colinesterazei și compuși testați a prezentat preferință pentru obiectul nou, indicând îmbunătățire semnificativă a memoriei. Rezultatele acestui studiu sunt indicate în figurile 1a până la 1c.

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

Exemplul 6:**Evaluarea compusului testat asupra modulării acetilcolinei în hipocampus ventral al șobolanilor Wistar masculi****Procedura experimentală**

- 45 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-cinci zile într-un recipient din plexiglas cu fund rotund, cu acces liber la hrană și apă.
- 50

Cu o zi înaintea experimentului de microdializă, șobolanii 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 și s-a efectuat peste noapte 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) conținând 0.3 μM bromură de neostigmină la un debit de 0.2 μL/min. În ziua experimentului, debitul s-a schimbat la 1.2 μL/min și s-a menținut o perioadă de stabilizare de cel puțin 2 ore. După perioada de stabilizare, s-au colectat cinci probe bazale la intervale de 20 min înainte de administrarea compusului 1 (1 sau 3 mg/kg, *p.o.*). Probele de dializat s-au colectat o perioadă suplimentară de 6 h folosind colectorul frigorific CMA/170.

Acetilcolina în dializat s-a cuantificat în intervalul de calibrare de 1.36 nmol până la 547.7 nmol/L prin metoda LC-MS/MS.

Toate datele de microdializă s-au reprezentat ca modificare procentuală față de concentrațiile bazale medii de dializat, 100% fiind definit ca medie a cinci valori pre-doză. AUC s-a calculat prin regula trapezoidală folosind WinNonlin® (versiunea 5.0.1, Pharsight Corp. CA). Semnificația statistică între valorile AUC medii ale grupului de tratament cu vehicul s-a calculat prin testul de comparație multiplă Dunnett. Pentru fiecare grup de tratament, creșterea procentuală a nivelurilor de acetilcolină s-a comparat cu grupul de vehicul prin analiza bifactorială a varianței (timp și tratament), urmată de testul Bonferroni. 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.

Rezultate:

Compusul 1 a produs o creștere de circa 172% a nivelurilor de acetilcolină în hipocamp la doza testată de 3 mg/kg, *p.o.*. Valoarea zonei sub curbă calculată pentru a evalua efectul general al compusului 1 a fost semnificativ mai mare decât tratamentul cu vehicul (Figura. 2).

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

Exemplul 7:

Evaluarea tratamentului combinat asupra modulării acetilcolinei în hipocampul ventral al șobolanilor Wistar masculi

Procedura experimentală:

Procedura pentru intervenția stereotaxică a fost similară celei descrise în Exemplul 6. Au existat însă modificări minore ale experimentului de microdializă.

După recuperare chirurgicală 4-5 zile, șobolanii Wistar masculi au fost conectați la centrul 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 hipocampul ventral prin canula de ghidare. În ziua studiului, s-a efectuat o perfuzie cu aCSF 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 compus 1 (3 mg/kg, *p.o.*) sau vehicul. Donepezil (1 mg/kg, *s.c.*) sau rivastigmina (0.5 mg/kg, *s.c.*) s-a administrat la 30 min după administrarea compusului 1. Probele de dializat s-au colectat o perioadă suplimentară de 4 ore post tratament cu compus 1. Dializatul s-a depozitat la sub -50°C înainte de analiză.

Acetilcolina în dializat s-a cuantificat folosind metoda LC-MS/MS în intervalul de calibrare de 0.103 până la 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 după tratamentul combinat s-a comparat cu donepezil prin analiza bifactorială a varianței (timp și tratament), urmată de testul Bonferroni. S-au calculat valorile zonei sub curbă (AUC) pentru modificarea procentuală a nivelurilor de acetilcolină și semnificația statistică între valoarea AUC medie după tratamentul combinat s-a comparat cu valorile AUC după tratamentul cu donepezil folosind 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.

Rezultate:

Tratamentul cu donepezil (1 mg/kg, *s.c.*) a produs creștere semnificativă a nivelurilor de acetilcolină în hipocamp și a atins maxim 703 ± 134% din nivelurile de bază. Compusul 1 în combinație cu donepezil (1 mg/kg, *s.c.*) a produs creștere semnificativă a nivelurilor de acetilcolină și nivelurile de vârf au atins până la 1363 ± 242% din nivelurile pre-doză după 3 mg/kg, *p.o.*, (Figura 3).

Tratamentul cu rivastigmină (0.5 mg/kg, *s.c.*) a produs o creștere de circa 3 ori a nivelurilor de acetilcolină în hipocamp. Compusul 1 în combinație cu rivastigmina (0.5

mg/kg, s.c.) a produs creștere semnificativă a nivelurilor de acetilcolină și nivelurile de vârf au atins până la $747 \pm 54\%$ din nivelurile pre-doză după 3 mg/kg, *p.o.* (Figura 4).

5 Valori medii ale zonei sub curbă (AUC) calculate după tratamentul combinat cu compus 1 (3 mg/kg, *p.o.*) și donepezil și cu compus 1 (3 mg/kg, *p.o.*) și rivastigmină au fost semnificativ mai mari în comparație cu donepezil (1 mg/kg, s.c.) și rivastigmina (0.5 mg/kg, s.c.) individual (Figurile 3 și 4).

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

Exemplul 8:

10 **Evaluarea modulării theta în hipocampul dorsal al șobolanilor Wistar masculi anesteziați**

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*.

15 Procedura experimentală: șobolanii Wistar masculi (240-320 g) au fost anesteziați 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; Paxinos & Watson, 1994). S-a implantat un electrod stimulant bipolar (fire de oțel inoxidabil nerăsucite, separate de 0.75-1.0 mm la varfuri, Plastics One) în nucleul pontis oralis (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 0.3-20 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 perioada de stabilizare de 1 h, 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.) s-a administrat 30 min după tratamentul cu compus 1 și înregistrarea a continuat încă 1 h.

30 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 theta relative după tratamentul combinat s-a comparat cu donepezil 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.

35

Rezultate:

Tratamentul cu donepezil (0.3 mg/kg, i.v.) a produs creștere moderată a puterii theta în hipocamp. Compusul 1 (1 mg/kg, i.v.) în combinație cu donepezil (0.3 mg/kg, i.v.) a produs creștere semnificativă a nivelurilor de putere theta și nivelurile de vârf au atins până la $196 \pm 10\%$ din nivelurile pre-doză (Figura 5).

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

Exemplul 9:

45 **Studiul farmacocinetic pe rozătoare pentru evaluarea interacțiunii cu medicamentul:**

Ca animale experimentale s-au folosit șobolani Wistar masculi (260 ± 50 grame). Animalele au fost adăpostite individual în cuști de polipropilenă și au fost lăsate să se acomodeze trei zile înaintea studiului. Șobolanii au fost împărțiți aleatoriu în următoarele grupuri înaintea administrării compusului 1 sau co-tratamentului cu donepezil și compus 1.

50 Grup 1: compus 1 (3 mg/kg, *p.o.*) + vehicul (2 mL/kg, s.c.)

Grup 2: vehicul (5 mL/kg, *p.o.*) + donepezil (1 mg/kg, s.c.)

Grup 3: compus 1 (3 mg/kg, *p.o.*) + donepezil (1 mg/kg, s.c.)

S-a folosit apă ca vehicul de dizolvare a compusului 1 și donepezil. Donepezil sau vehiculul pentru donepezil s-a administrat subcutanat la 30 de minute după administrarea orală a compusului 1 sau a vehiculului pentru compusul 1.

55 S-a colectat sange prin plexul retro-orbital sub anestezie cu izofluran. Sângele colectat a fost transferat într-un tub eppendorf pre-marcant conținând 10 μ L de anticoagulant heparină sodică. Probele de sânge s-au colectat la următoarele intervale: 0.33, 0.66, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8 și 24 ore post doză. Sângele a fost centrifugat la 4000 rpm 10 minute. Plasma a fost separată și depozitată la -80°C până la analiză. Concentrațiile de compus 1 și donepezil s-au cuantificat în plasmă prin metoda LC-MS/MS folosind tehnică de extracție corespunzătoare. Compușii testați au

60

fost cuantificați în intervalul de calibrare de circa 0.05-100 ng/mL în plasmă. Probele au fost analizate folosind probe de calibrare în lot și probe de control al calității răspândite în lot.

Parametrii farmacocinetici C_{max} , T_{max} și AUC_{last} s-au calculat prin modelul non-compartimental folosind pachetul software Phoenix WinNonlin, versiunea 6.4.0.

5

Nr.	Grup	Analit	C_{max} (ng/mL)	t_{max} # (hr)	AUC_{last} (ng*hr/mL)
1	Grup 1	Compus 1	2.97 ± 1.33	0.33 (0.33 - 0.66)	6.07 ± 1.78
2	Grup 2	Donepezil	44.6 ± 9.26	0.50 (0.50 - 1.00)	163 ± 28.4
3	Grup 3	Compus 1	1.98 ± 1.25	0.33 (0.33 - 0.66)	4.80 ± 2.08
		Donepezil	52.1 ± 8.21	1.00 (0.50 - 1.00)	187 ± 27.6

N = 8-10 animale per grup, valori medie ± SD și valorile # sunt reprezentate ca medie (min - max).

Rezultate:

10

Fără diferență semnificativă în expunerile plasmatice ale compusului 1 sau donepezil administrate individual sau în combinație.

(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-A1-2004/048330
- 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-A1-2015/083179
- US-A1-2007 167 431
- 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]

(57) Revendicări:

1. O combinație cuprinzând antagonistul receptorului 5-HT₆ pur și inhibitorul acetilcolinesterazei; unde:

antagonistul receptorului 5-HT₆ pur este selectat dintre:

- 1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazini)metil]-1H-indol;
 - 1-[(4-Fluorofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazini)metil]-1H-indol; și
 - 1-[(4-Izopropilfenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazini)metil]-1H-indol;
- sau o sare acceptabilă farmaceutic.

2. Combinația conform revendicării 1, unde antagonistul receptorului 5-HT₆ pur este 1-[(2-Bromofenil) sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazini)metil]-1H-indol sau o sare acceptabilă farmaceutic.

3. Combinația conform revendicării 1 sau 2, unde sarea acceptabilă farmaceutic a antagonistului receptorului 5-HT₆ pur este selectată dintre 1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazini)metil]-1H-indol dimesilat monohidrat;

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

4. Combinația conform revendicării 1, unde inhibitorul acetilcolinesterazei este selectat dintre donepezil, galantamina și rivastigmina sau o sare acceptabilă farmaceutic.

5. Combinația conform revendicării 1 sau 4, unde inhibitorul acetilcolinesterazei este selectat dintre donepezil și rivastigmina sau o sare acceptabilă farmaceutic sau unde inhibitorul acetilcolinesterazei sau o sare acceptabilă farmaceutic este donepezil clorhidrat.

6. Combinația conform oricăreia dintre revendicările de la 1 la 5 pentru utilizare în tratarea tulburărilor cognitive la un pacient, de preferință unde tulburarea cognitivă este selectată dintre boala Alzheimer, schizofrenia, boala Parkinson, demența cu corpi Lewy, demența vasculară și demența fronto-temporală.

7. Un compus, 1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazini)metil]-1H-indol, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia pentru utilizare în combinație cu inhibitorul acetilcolinesterazei pentru tratamentul bolii Alzheimer la un pacient.

8. Compusul pentru utilizare conform revendicării 7 ca un tratament adjuvant la un pacient care urmează un tratament stabil cu un inhibitor al acetilcolinesterazei.

9. Compusul pentru utilizare conform revendicării 7 sau 8, unde inhibitorul acetilcolinesterazei este selectat dintre donepezil, galantamina și rivastigmina sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau unde inhibitorul acetilcolinesterazei este donepezil și rivastigmina sau o sare acceptabilă farmaceutic.

10. Compusul pentru utilizare conform revendicării 7 sau 8, unde 1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazini)metil]-1H-indol sau o sare acceptabilă farmaceutic este 1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazini)metil]-1H-indol dimesilat monohidrat.

11. Compusul pentru utilizare conform revendicării 9, unde tratamentul cuprinde administrarea la pacient a:

(a) 1 mg până la 200 mg de 1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazini)metil]-1H-indol sau o sare acceptabilă farmaceutic 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-piperazini)metil]-1H-indol sau o sare acceptabilă farmaceutic 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-piperazini)metil]-1H-indol sau o sare acceptabilă farmaceutic 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-piperazini)metil]-1H-indol sau o sare acceptabilă farmaceutic 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-piperazini)metil]-1H-indol sau o sare acceptabilă farmaceutic 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-piperazini)metil]-1H-indol sau o sare acceptabilă farmaceutic pe zi sau

(g) unde tratamentul cuprinde administrarea la pacient a 1 mg până la 30 mg de donepezil sau o sare acceptabilă farmaceutic pe zi sau

(h) unde tratamentul cuprinde administrarea la pacient a 5 mg până la 25 mg de donepezil sau o sare acceptabilă farmaceutic pe zi sau

(i) unde tratamentul cuprinde administrarea la pacient a 10 mg până la 25 mg de donepezil sau o sare acceptabilă farmaceutic pe zi.

12. O compoziție farmaceutică ce conține combinația conform oricăreia dintre revendicările de la 1 la 5 și excipienți acceptabili farmaceutic sau o combinație a acestora.

13. Compoziția farmaceutică în conformitate cu revendicarea 12 pentru utilizare în tratarea tulburărilor cognitive selectate dintre boala Alzheimer, schizofrenia, boala Parkinson, demența cu corpi Lewy, demența vasculară și demența fronto-temporală.

14. Compoziția farmaceutică în conformitate cu revendicarea 12 sau 13, unde 1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazini)metil]-1H-indol sau o sare acceptabilă farmaceutic este prezent(ă):

- (a) într-o cantitate de 1 mg până la 300 mg sau
- (b) într-o cantitate de 35 mg până la 200 mg sau
- (c) într-o cantitate de 200 mg până la 300 mg sau
- (d) într-o cantitate de 75 mg sau 150 mg.

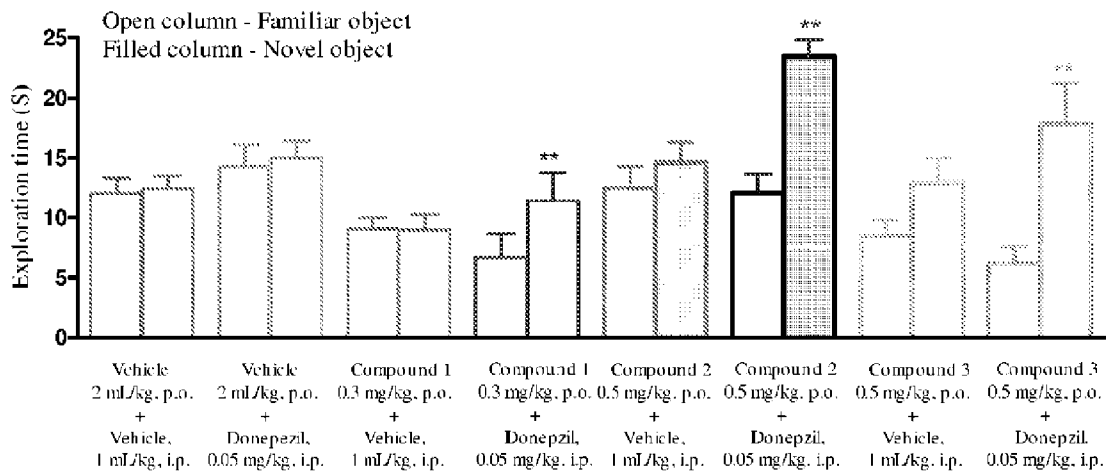
15. Compoziția farmaceutică în conformitate cu revendicarea 12 sau 13, unde donepezil sau o sare acceptabilă farmaceutic este prezent(ă) într-o cantitate de:

- (a) 2 mg până la 30 mg sau
- (b) într-o cantitate de 5 mg până la 25 mg sau
- (c) într-o cantitate de 5 mg sau
- (d) într-o cantitate de 10 mg sau
- (e) într-o cantitate de 23 mg.

16. Compusul pentru utilizare conform revendicării 7, unde tratamentul cuprinde administrarea 1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazini)metil]-1H-indolului sau a unei sări acceptabile farmaceutic la pacient pe cale orală, nazală, locală, dermică sau parenterală.

17. Compusul pentru utilizare conform revendicării 7, unde tratamentul cuprinde administrarea 1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazini)metil]-1H-indolului sau a unei sări acceptabile farmaceutic 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.

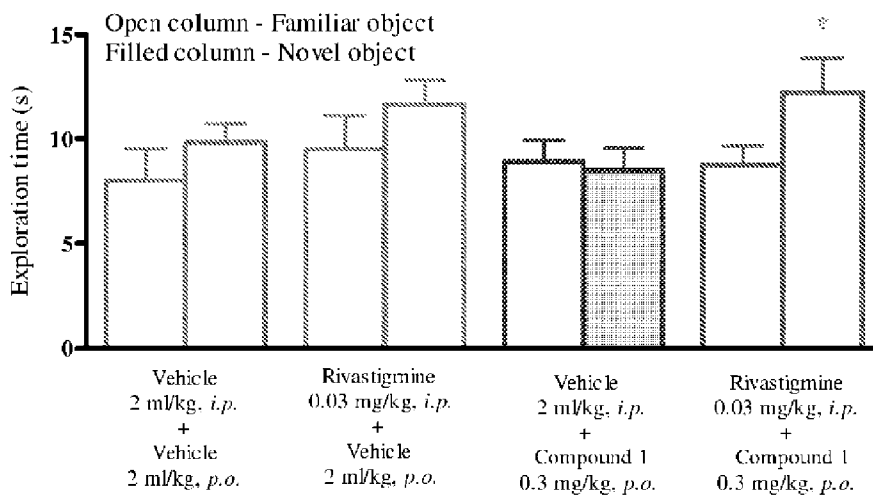
Figure 1a



Data represents Mean ± SEM of Exploration Time

**p<0.01 Vs familiar object (Paired 't' test). N=6-33

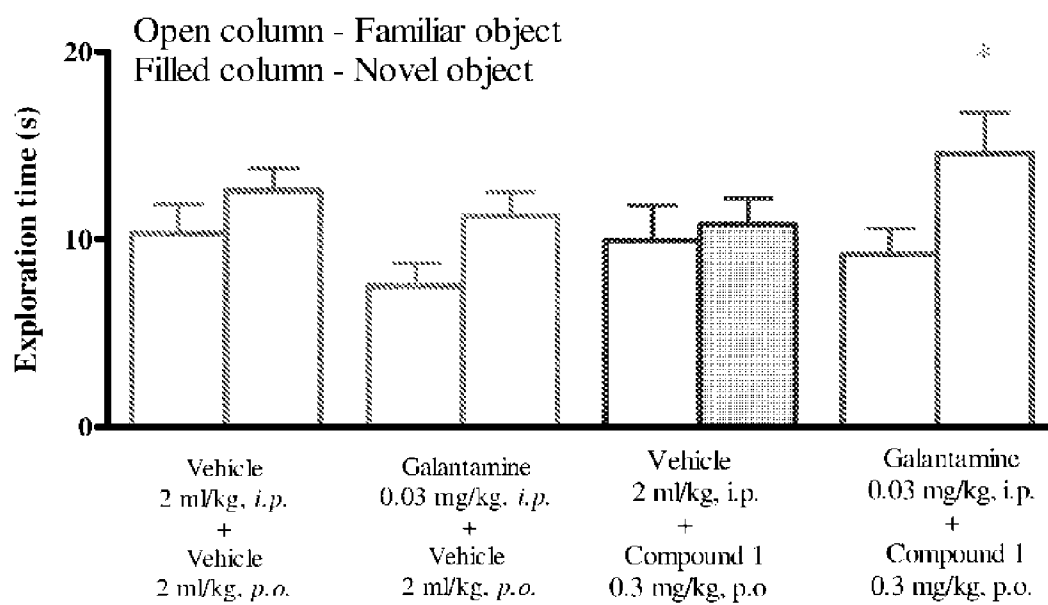
Figure 1b



Data represents Mean ± SEM of Exploration Time

*p<0.05 Vs familiar object (Students paired 't' test). N=8-11

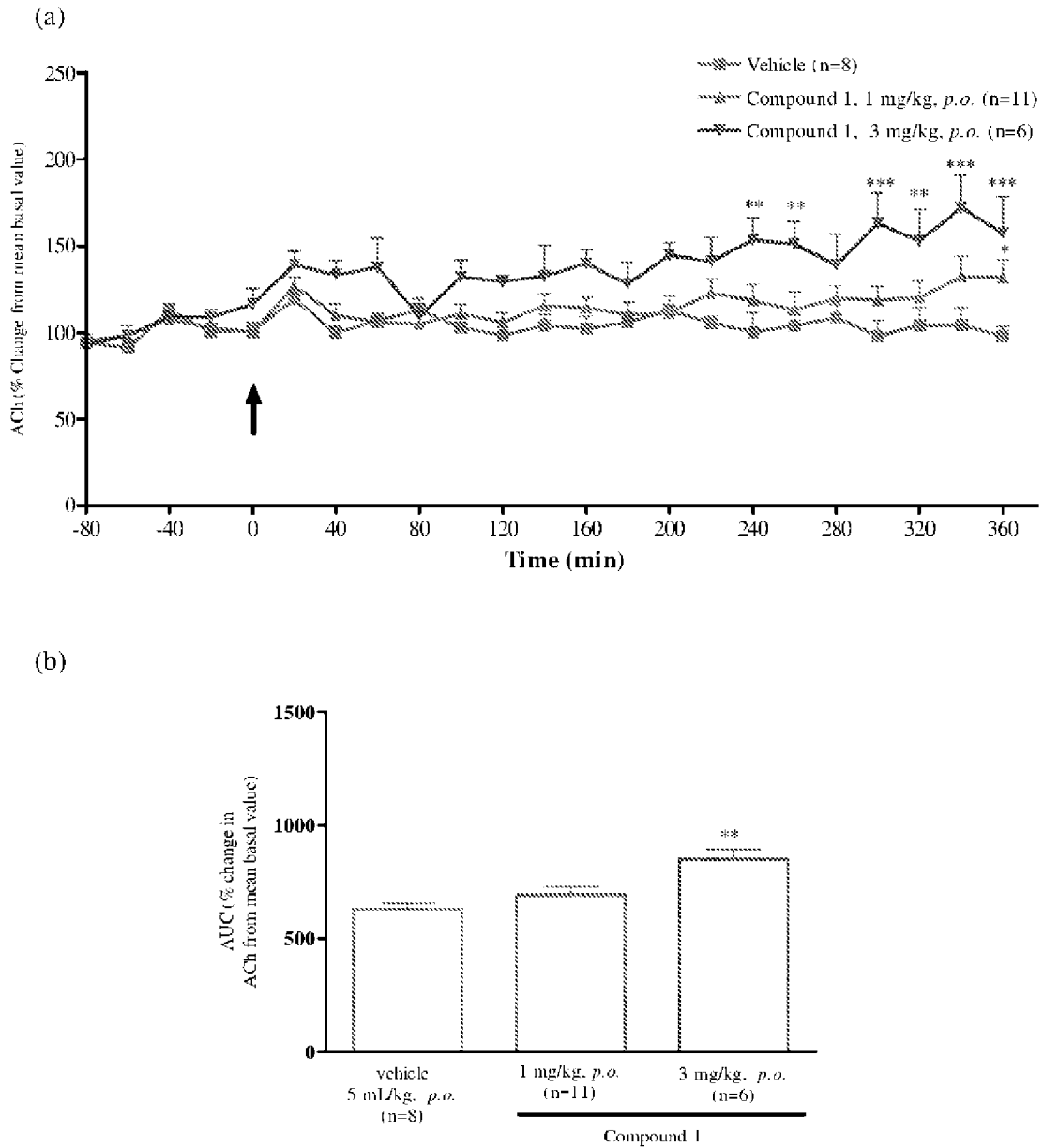
Figure 1c



Data represents Mean \pm SEM of Exploration Time

* $p < 0.05$ Vs familiar object (Students paired 't' test). N=8-10

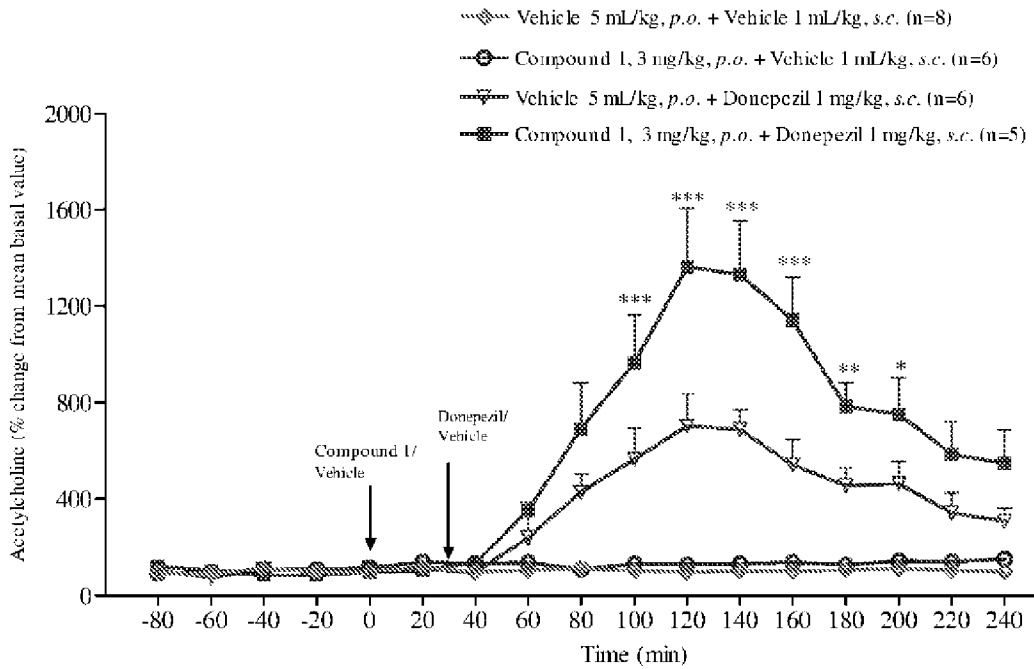
Figure 2



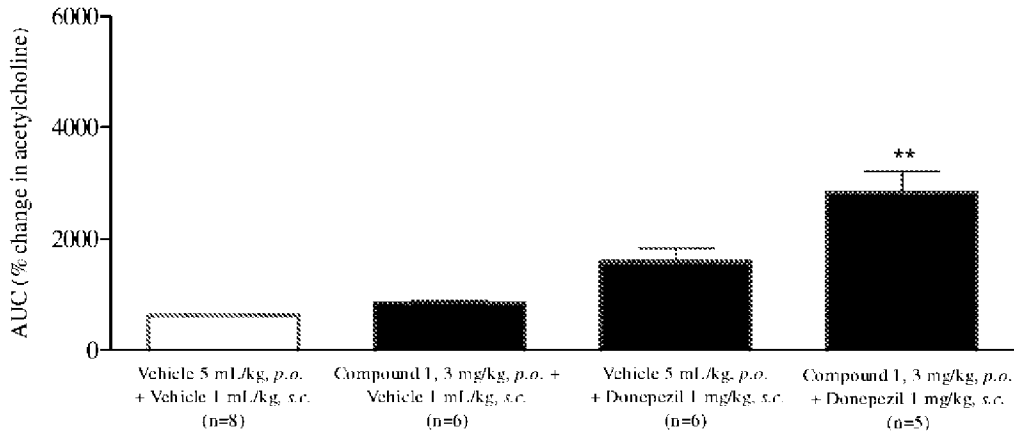
(a) Values are expressed as mean \pm S.E.M. $**p < 0.01$, $***p < 0.001$ (Bonferroni post test) (b) Cumulative increases in neurotransmitter above baseline expressed as a percentage of the area under the curve \pm S.E.M. $**p < 0.01$ (Dunnett's Multiple Comparison Test).

Figure 3

(a)



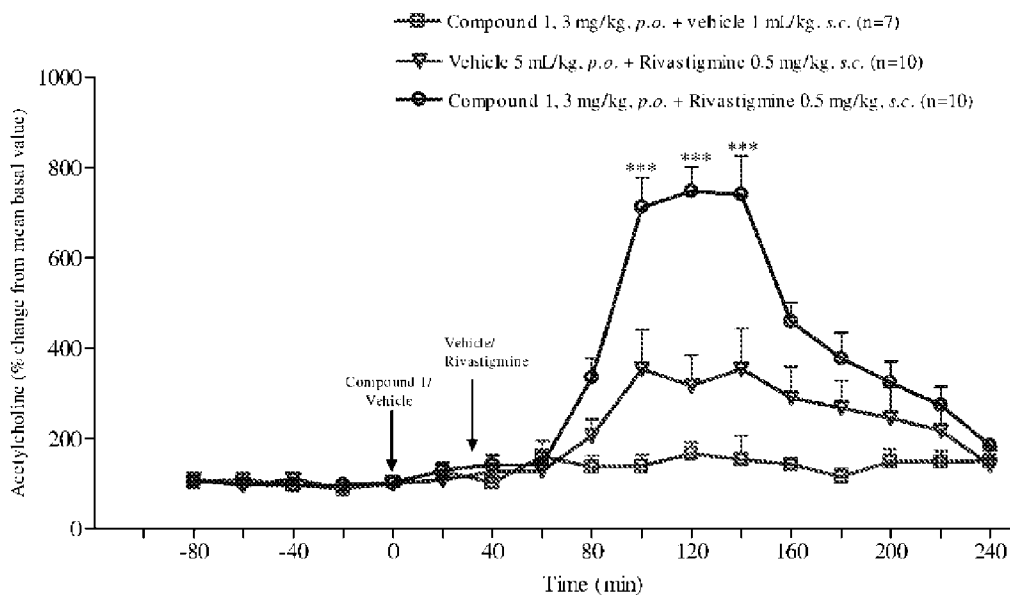
(b)



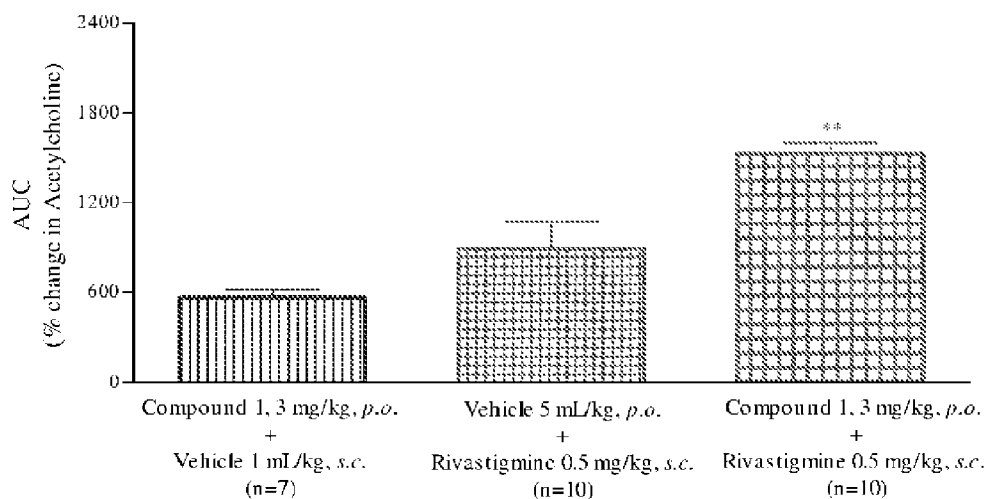
(a) Data expressed as Mean \pm S.E.M. * p <0.05, ** p <0.01, *** p <0.001 Vs Donepezil alone (Bonferroni posttest) (b) Cumulative increases in neurotransmitter above baseline expressed as a percentage of the area under the curve \pm S.E.M. ** p <0.01 Vs Donepezil alone (Dunnett's Multiple Comparison Test)

Figure 4

(a)

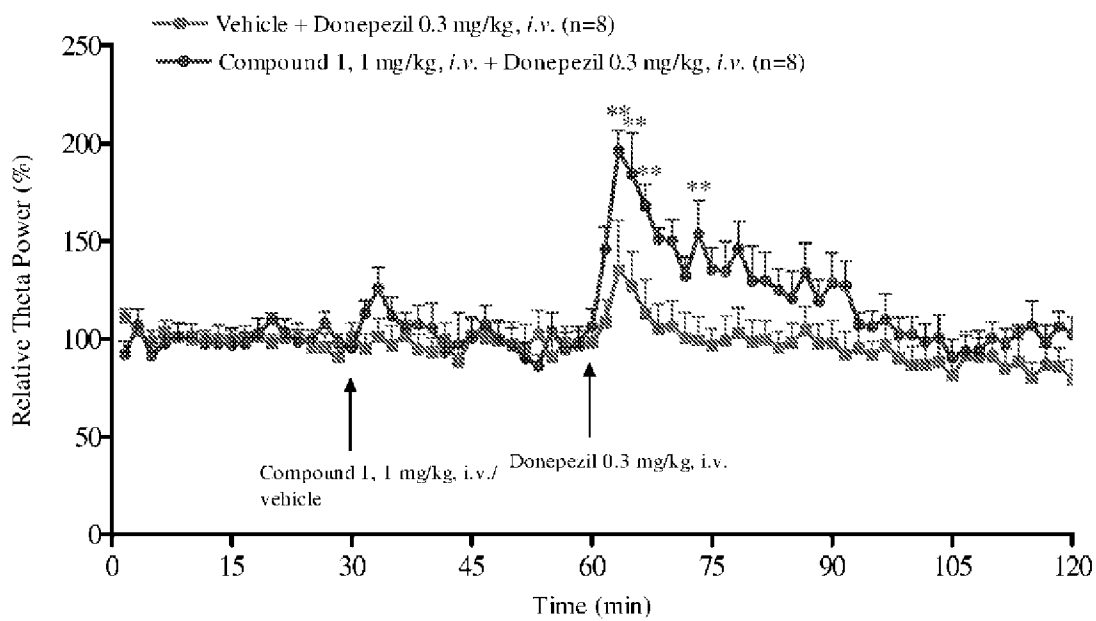


(b)



(a) Data expressed as Mean \pm S.E.M. *** p <0.001 Vs Rivastigmine alone (Bonferroni posttest) (b) Cumulative increases in neurotransmitter above baseline expressed as a percentage of the area under the curve \pm S.E.M. ** p <0.01 Vs Rivastigmine alone (Dunnett's Multiple Comparison Test)

Figure 5



Data expressed as Mean \pm S.E.M. ** $p < 0.01$ Vs Donepezil alone (Bonferroni posttest)