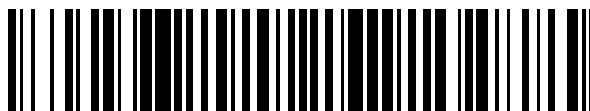


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 426 008**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4453 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA
TRAS OPOSICIÓN

T5

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.03.2006 PCT/IB2006/000739**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **05.10.2006 WO06103546**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.03.2006 E 06744466 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea modificada tras oposición: **17.07.2019 EP 1863487**

54 Título: **Tratamiento de síntomas de la enfermedad de Parkinson con ligandos del receptor de histamina H3 de alquilaminas no imidazólicas**

30 Prioridad:

01.04.2005 EP 05290727
06.04.2005 US 668618 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente modificada:
20.03.2020

73 Titular/es:

BIOPROJET (100.0%)
30, rue des Francs-Bourgeois
75003 Paris, FR

72 Inventor/es:

SCHWARTZ, JEAN-CHARLES y
LECOMTE, JEANNE-MARIE

74 Agente/Representante:

SALVÀ FERRER, Joan

ES 2 426 008 T5

DESCRIPCIÓN

Tratamiento de síntomas de la enfermedad de Parkinson con ligandos del receptor de histamina H3 de alquilaminas no imidazólicas

5 **[0001]** La presente invención se refiere a la aplicación terapéutica de un compuesto seleccionado entre 3-(4-clorofenil)propil-3-piperidino-propiléter, o sus sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, o sales hidratadas, o las estructuras cristalinas polimórficas de este compuesto o sus isómeros ópticos, racematos, diastereoisómeros o enantiómeros para el tratamiento del exceso de somnolencia diurna relacionado con la enfermedad de Parkinson o
10 la apnea obstructiva del sueño.

[0002] Se sabe que los antagonistas del receptor de histamina H3, especialmente, aumentan la síntesis y la liberación de histamina cerebral. Mediante este mecanismo, inducen una vigilia prolongada, mejoran los procesos cognitivos, se reduce la ingesta de alimentos y se normalizan los reflejos vestibulares (Schwartz y col., *Physiol.*
15 *Rev.*, 1991, 71:1-51).

[0003] Se sabe que los agonistas del receptor de histamina H3 inhiben la liberación de varios neurotransmisores, entre ellos: histamina, monoaminas y neuropéptidos; y, de ese modo, producen efectos sedantes y somníferos en el cerebro. En tejidos periféricos, los agonistas del receptor H3 presentan una acción
20 antiinflamatoria, antinociceptiva y antisecretora por la relajación del músculo liso gastrointestinal.

[0004] Los compuestos agonistas o antagonistas del receptor H3 conocidos hasta el momento se asemejan a la histamina porque cuentan con un anillo imidazólico generalmente monosustituido en la posición 4(5)- (Ganellin y col., *Ars Pharmaceutica*, 1995, 36:3, 455-468; Stark y col., *Drug of the Future*, 1996, 21(5), 507-520).

25 **[0005]** Existen numerosas patentes y solicitudes de patente dedicadas a compuestos antagonistas y/o agonistas que poseen dicha estructura, en particular los documentos: EP 197 840, EP 494 010, WO 93/14070, WO 96/29315, WO 92/15567, WO 93/20061, WO 93/20062, WO 95/11894, US 5 486 526, WO 93/12017, WO 93/12108, WO 95/14007, WO 95/06037, WO 97/29092, EP 680 960, WO 96/38141, WO 96/38142 Y WO 96/40126.

30 **[0006]** En la bibliografía también se pueden citar a este respecto: Plazzi y col., *Eur. J. Med. Chem.* 1995, 30, 881; Clitherow y col., *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* 6 (7), 833-838 (1996) o Wolin y col., *Bioorg & Med. Chem. Lett.*; 8, 2157 (1998).

35 **[0007]** No obstante, dichos derivados imidazólicos pueden presentar inconvenientes como, por ejemplo, una escasa penetración en la barrera hematoencefálica, interacción con proteínas citocromo P-450 y/o ciertas toxicidades hepáticas y oculares.

[0008] Se ha sugerido que algunos compuestos neuroactivos no imidazólicos conocidos, tales como: 40 betahistina (J-M. Arrang y col., *Eur. J. Pharmacol.* 1985, 111: 72-84), fenciclidina (J-M. Arrang y col., *Eur. J. Pharmacol.* 1988, 157: 31-35), dimaprit (J-C. Schwartz y col., *Agents Actions*, 1990, 30: 13-23), clozapina (M. Kathmann y col., *Psychopharmacology*, 1994, 116:464-468) y sesquiterpenos (M. Takigawa y col., JP 06 345 642 (20 de dic. de 1994)) presentan antagonismo respecto al receptor H₃, pero todos estos compuestos tienen una potencia muy reducida.

45 **[0009]** Estos compuestos ya eran conocidos como agentes terapéuticos antes del descubrimiento y caracterización del receptor de histamina H₃, en particular como agentes neuroactivos, por ejemplo, neurolépticos (clozapina) o agentes psicotomiméticos (fenciclidina).

50 **[0010]** Cuando se realizaron ensayos en el receptor H₃, estos compuestos mostraron una potencia mucho menor que los compuestos que contenían imidazol, descritos en las solicitudes de patente citadas anteriormente.

[0011] A diferencia de lo ocurrido en intentos previos, los inventores desarrollaron con éxito unos potentes ligandos para el receptor H₃ carentes de anillo imidazólico, lo cual redujo los inconvenientes mencionados
55 anteriormente. Estos compuestos, su preparación y sus aplicaciones terapéuticas se han descrito en la solicitud de patente WO 00/06254.

[0012] Nunca antes se había dado a conocer el papel que desempeña la histamina, particularmente cuando actúa a través de su receptor H3 (H3R), en la etiología o sintomatología de la enfermedad de Parkinson (EP), apnea del
60 sueño (AOS), demencia con cuerpos de Lewy (DCL) o demencia vascular (DV).

[0013] La EP se asocia principalmente con una degeneración de las neuronas dopaminérgicas en el tracto nigro-estriatal, a la cual se deben el deterioro de la capacidad motriz y los trastornos neuropsiquiátricos característicos de la enfermedad. Mientras que otras clases de neuronas aminérgicas pueden resultar afectadas en el cerebro
65 parkinsoniano, los estudios neuroquímicos e inmunohistoquímicos post mórtem han demostrado que las neuronas histaminérgicas se ven completamente excluidas del proceso degenerativo (Garbarg y col., *Lancet*, 1983, 1, 74;

Nakamura y col., *Neurology*, 1996, 4, 1693). Además, en un modelo de rata «parkinsoniana», en la que las neuronas dopaminérgicas nigro-estriales han sido destruidas previamente mediante la administración unilateral de la neurotoxina 6-hidroxidopamina, el efecto del fármaco antiparkinsoniano levodopa sobre el comportamiento rotatorio, un reflejo de su actividad antiparkinsoniana, no fue modificado por la coadministración de tioperamida, un antagonista/agonista inverso de H3R prototípico (Huotary y col., *Parkinsonism Relat. Disord.*, 2000, 6, 159). Esta ausencia de efecto no se puede atribuir ni a una ausencia de sitios H3R en el complejo nigro-estriatal, ya que, por el contrario, abundan (Pillot y col., *Neuroscience* 2002, 114, 176), ni a una desaparición de sitios H3R a consecuencia del proceso de degeneración neuronal, ya que, al contrario, el número de estos sitios es elevado en el mismo modelo animal (Ryu y col., *Neurosci. Letters*, 1994, 178, 19). En conjunto, estos hallazgos sugirieron la falta de interés terapéutico de esta clase de fármacos para la gestión de la EP.

[0014] Además de los principales signos de EP en el inicio y el control del movimiento que constituyen el núcleo de la enfermedad, durante las últimas décadas se ha puesto de manifiesto que una gran proporción (de hasta 74-81%) de los pacientes de EP presentan trastornos del sueño y de la vigilancia (García-Borreguero y col., *Sleep Med. Rev.*, 2003, 7, 115). Entre ellos, se incluyen trastornos del inicio y mantenimiento del sueño, sueño fragmentado, parasomnias (incluidas las alucinaciones nocturnas), alteraciones respiratorias durante el sueño y excesiva somnolencia diurna (incluida la narcolepsia o «ataques de sueño», es decir, episodios de sueño involuntarios e inoportunos durante la actividad diurna). No está del todo claro si este grupo de trastornos está puramente relacionado con la propia EP o si también desempeña algún papel el tratamiento mediante agonistas dopaminérgicos directos o indirectos. La eficiencia del tratamiento de esta clase de trastornos, que pueden deberse todos ellos a la pérdida del ritmo circadiano, es muy escasa, por ejemplo: se ensayó el tratamiento con modafinilo del exceso de somnolencia diurna con un éxito limitado y las autoridades sanitarias no han reconocido la indicación de este fármaco estimulante cuyo mecanismo de acción es prácticamente desconocido.

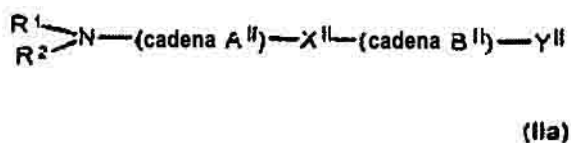
[0015] La demencia con cuerpos de Lewy (DCL) se produce a consecuencia de la acumulación de dichos cuerpos en la corteza (mientras que su acumulación en el complejo nigro-estriatal se observa en la EP, una enfermedad degenerativa afín). Se caracteriza por el deterioro cognitivo, alteraciones de la atención, alucinaciones, depresión y trastornos del sueño.

[0016] La demencia vascular, la segunda causa más frecuente de demencia tras la enfermedad de Alzheimer, se caracteriza por una pérdida aguda de memoria, orientación y funciones ejecutivas y a menudo se relaciona con lesiones cerebrovasculares demostrables en pacientes aquejados de hipertensión, diabetes, hiperlipidemia o apnea del sueño durante varios años.

[0017] Ahora los inventores han demostrado de manera inesperada que algunos antagonistas/agonistas inversos del H3R pueden mejorar de forma notable el exceso de somnolencia diurna relacionado con la enfermedad de Parkinson o la apnea obstructiva del sueño.

Alquilaminas antagonistas del receptor H₃

[0018] La presente invención se refiere a un compuesto:



seleccionado entre 3-(4-clorofenil)propil-3-piperidino-propiléter, o sus sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, o sales hidratadas, o las estructuras cristalinas polimórficas de este compuesto o sus isómeros ópticos, racematos, diastereoisómeros o enantiómeros para uso en el tratamiento del exceso de somnolencia diurna relacionado con la enfermedad de Parkinson o la apnea obstructiva del sueño.

[0019] También se describen sales de adición que forman los compuestos con ácidos farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables comprenden la sal no tóxica de ácidos inorgánicos u orgánicos. Entre los ejemplos de estas sales se incluyen: el clorhidrato, el bromhidrato o el hidrógeno maleato o hidrógeno oxalato.

[0020] La presente solicitud también describe los hidratos de los compuestos, las sales hidratadas de estos compuestos y las estructuras cristalinas polimórficas.

[0021] Cuando los compuestos pueden existir en una o varias formas isoméricas según el número de centros asimétricos de la molécula, la invención se refiere a todos los isómeros ópticos, así como a sus variaciones racémicas y los correspondientes diastereoisómeros. La separación de los diastereoisómeros y/o los isómeros ópticos se puede llevar a cabo de acuerdo con procedimientos conocidos de por sí.

[0022] La presente solicitud también describe todas las posibles formas tautoméricas de los compuestos, ya aparezcan estos tautómeros en forma aislada o bien en forma de mezclas.

5 **[0023]** Preferentemente, los compuestos se presentan en forma de sal farmacéuticamente aceptable y dicha sal se escoge entre el grupo formado por: clorhidrato, bromhidrato, hidrógeno maleato o hidrógeno oxalato. Se prefiere la sal clorhidrato de 3-(4-clorofenil)propil-3-piperidinopropiléter.

10 **[0024]** Tratamiento de la excesiva somnolencia diurna relacionada con la enfermedad de Parkinson o la apnea obstructiva del sueño.

[0025] Los compuestos de acuerdo con la invención poseen propiedades antagónicas y/o agonísticas en los receptores H₃ de histamina. Afectan a la síntesis y la liberación de neuropéptidos o monoaminas histamínicas en el cerebro y los tejidos periféricos.

15 **[0026]** Ahora los inventores han demostrado que los antagonistas/agonistas inversos del receptor H₃ descritos en el presente documento son capaces de tratar la excesiva somnolencia diurna relacionada con la enfermedad de Parkinson o la apnea obstructiva del sueño.

20 **[0027]** De este modo, la invención también se refiere a un procedimiento para tratar la excesiva somnolencia diurna relacionada con la enfermedad de Parkinson o la apnea obstructiva del sueño, que comprende la administración a un paciente que lo necesite de una cantidad eficaz de un compuesto, tal como se describe anteriormente, combinada opcionalmente con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

25 **[0028]** La invención también está relacionada con el uso de un compuesto, tal como se describe anteriormente, para la elaboración de un medicamento destinado al tratamiento de la excesiva somnolencia diurna relacionada con la enfermedad de Parkinson o la apnea obstructiva del sueño.

30 **[0029]** La invención también se refiere a una combinación con un compuesto, según la definición anterior, con un fármaco antiparkinsoniano.

[0030] De acuerdo con una forma de realización preferida, el procedimiento de tratamiento descrito en la solicitud comprende la administración a un paciente que lo necesite de una cantidad eficaz de un 3-(4-clorofenil)propil-3-piperidinopropiléter, combinada opcionalmente con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

35 **[0031]** La invención también se refiere al uso de 3-(4-clorofenil)propil-3-piperidinopropiléter para la elaboración de un medicamento destinado al tratamiento de la excesiva somnolencia diurna relacionada con la enfermedad de Parkinson o la apnea obstructiva del sueño.

40 **[0032]** Según se usa en la presente memoria descriptiva, la expresión «apnea obstructiva del sueño» (también denominada «AOS» en la presente memoria descriptiva) indica un trastorno respiratorio que tiene lugar principalmente durante el sueño con consecuencias que pueden persistir en las horas de vigilia en forma de somnolencia. Esta enfermedad que cada vez es más reconocida, se caracteriza por el colapso periódico de la vía aérea superior durante el sueño con apneas (cese periódico de la respiración), hipopneas (reducción repetitiva de la respiración) o una reducción continua o sostenida en la ventilación y excesiva somnolencia diurna, defectos neurocognitivos y depresión. Afecta casi a todos los sistemas del organismo y, concretamente, da lugar un aumento en la incidencia de trastornos cardiovasculares (Qureshi y Ballard, J. Allergy and Clin. Immunol., 2003, 112, 643). No existe ningún tratamiento farmacológico conocido para la AOS.

50 **[0033]** La expresión «enfermedad de Parkinson» («EP») se refiere a la EP idiopática o parkinsonismo idiopático descritos por James Parkinson en 1817. La tétrada clínica de la EP incluye: temblor en reposo, bradicinesia (lentitud del movimiento voluntario) o acinesia (movimiento reducido o ausente), rigidez en rueda dentada o de tubo de plomo y problemas posturales que provocan dificultades al girarse y una postura encorvada. El distintivo patológico consiste en la presencia de inclusiones eosinófilas intracitoplásmicas (cuerpos de Lewy) además de la pérdida de
55 neuronas en la sustancia negra pars compacta. Además de los principales signos de EP en el inicio y control del movimiento que constituyen el núcleo de la enfermedad, una gran proporción de pacientes de EP presentan trastornos del sueño y la vigilancia. Estos «trastornos del sueño y la vigilancia relacionados con la EP» incluyen, en particular: insomnio, trastornos del inicio y mantenimiento del sueño, fragmentación del sueño, parasomnias, trastornos en la respiración durante el sueño, excesiva somnolencia diurna (incluidos los «ataques de sueño») y
60 disritmia circadiana (inversión del ritmo sueño-vigilia).

[0034] La demencia con cuerpos de Lewy se produce a consecuencia de la acumulación de dichos cuerpos en la corteza (mientras que su acumulación en el complejo nigro-estriatal se observa en la EP, una enfermedad degenerativa afín). Se caracteriza por problemas cognitivos, alteraciones en la atención, alucinaciones, depresión y
65 trastornos del sueño.

[0035] «La demencia vascular, la segunda causa más frecuente de demencia tras la enfermedad de Alzheimer, se caracteriza por una pérdida aguda de memoria, orientación y las funciones ejecutivas y a menudo se relaciona con lesiones cerebrovasculares demostrables en pacientes aquejados de hipertensión, diabetes, hiperlipidemia o apnea del sueño durante varios años».

5

[0036] Las expresiones «farmacéuticamente» o «farmacéuticamente aceptable» se refieren a entidades moleculares y composiciones que no producen una reacción adversa, alérgica u otra reacción perjudicial cuando se administran a un animal o a un humano, según sea el caso.

10 **[0037]** Según se usa en la presente memoria descriptiva, el «vehículo farmacéuticamente aceptable» incluye cualquier diluyente, adyuvante, excipiente o vehículo, tales como: agentes conservantes, de relleno, desintegradores, humectantes, emulsionantes, de suspensión, disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y de retardo de la absorción y similares. El uso de dichos medios y agentes para las sustancias farmacéuticas activas es muy conocido en la técnica. Excepto en la medida en
15 que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas. En las composiciones también se pueden incorporar ingredientes activos complementarios.

20 **[0038]** En el contexto de la invención, los términos «tratar» o «tratamiento», según se usan en la presente memoria descriptiva, hacen referencia a la inversión del curso, el alivio, la inhibición del avance o la prevención del trastorno o afección a los que se aplican dichos términos, o uno o más síntomas de dicho trastorno o afección.

[0039] La expresión «cantidad terapéuticamente eficaz» significa una cantidad de un compuesto/medicamento de acuerdo con la presente invención que resulta eficaz para producir el efecto terapéutico deseado.

25

[0040] De acuerdo con la invención, el término «paciente» o la expresión «paciente que lo necesite» están destinados a un humano o un mamífero no humano afectados o que probablemente estén afectados por un trastorno neuropsicológico. Preferentemente, el paciente es un humano.

30 **[0041]** La expresión «fármaco antiparkinsoniano» se refiere a cualquier agente que se suele utilizar y administrar para tratar, prevenir o minimizar los efectos de la enfermedad de Parkinson. Entre los fármacos antiparkinsonianos comunes se incluyen: levodopa, ropinirol, lisurida, bromocriptina o pramipexol.

35 **[0042]** Las «combinaciones» de la invención se refieren a la combinación de dos ingredientes activos que se administran de manera simultánea, por separado o en secuencia.

[0043] El compuesto o medicamento de acuerdo con la invención se puede administrar por vía oral, parenteral o tópica y el ingrediente activo se combina con un excipiente o vehículo terapéuticamente adecuado.

40 **[0044]** De acuerdo con la invención, la administración oral del compuesto o medicamento en una formulación apropiada, como por ejemplo, cápsulas, sellos o comprimidos, cada uno de los cuales contiene una cantidad predeterminada del compuesto de fórmula (IIa); también incluyen un polvo o gránulos; una solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o en forma de una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite.

45

[0045] Se pueden variar los niveles concretos de dosificación de los compuestos de la invención, según la definición anterior, a fin de obtener una cantidad de ingrediente activo que resulte eficaz para obtener una respuesta terapéutica deseada para una composición y un procedimiento de administración particulares.

50 **[0046]** La dosis diaria total de los compuestos que resultan útiles de acuerdo con la presente invención, administrada a un paciente en dosis únicas o divididas puede presentarse en cantidades, por ejemplo, de entre aproximadamente 0,001 hasta aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día y preferentemente de 0,01 a 10 mg/kg/día. Una dosis eficaz adecuada se encontrará generalmente dentro del intervalo de 10 a 500 mg al día y de 1 a 10 mg/día para compuestos particularmente activos.

55

[0047] Un ejemplo del régimen de dosis puede ser una administración única de antagonistas/agonistas inversos de H3, tal como se describe en el presente documento (por ejemplo, 3-(4-clorofenil)propil-3-piperidinpropiléter) una vez al día, por las mañanas, con una dosis oral de 30 a 50 mg para acompañar el tratamiento habitual con agentes dopaminérgicos.

60

[0048] Las composiciones para la unidad de dosificación pueden contener las cantidades de dichos submúltiplos de las mismas que se puedan usar para completar la dosis diaria. No obstante, se entenderá que el nivel de dosis específico para cualquier paciente en particular dependerá de diversos factores, incluido el peso corporal, estado de salud general, sexo, dieta, tiempo y vía de administración, índices de absorción y excreción, combinación con otros
65 fármacos y la gravedad de la enfermedad específica que se esté tratando.

[0049] Estas dosis se dan en función del compuesto y se deben adaptar para sus sales, hidratos o sales hidratadas.

[0050] La cantidad de cada componente administrado la determinan los médicos que atiendan al paciente, teniendo en cuenta la etiología y la gravedad de la enfermedad, el estado y la edad del paciente, la potencia de cada componente y otros factores.

[0051] Ahora se ilustrará la invención mediante los siguientes ejemplos.

10 **Ejemplo 1: tratamiento de los trastornos de vigilia/sueño de la EP con antagonistas/agonistas inversos del H3 histamínico.**

[0052] Se indujo experimentalmente el parkinsonismo en un grupo de gatos mediante tratamiento con la neurotoxina química MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina) que destruye selectivamente las neuronas dopaminérgicas y reproduce los problemas motrices de la EP humana. El grupo de gatos presentó una acusada desorganización de sus patrones de sueño y vigilia.

[0053] Según los datos obtenidos por electromiografía y EEG, el tratamiento con BF 2.-649 (3-(4-clorofenil)propil-3-piperidinpropiléter), un potente y selectivo antagonista del H3, a una dosis oral de 10 mg/kg, normalizó dichos patrones de sueño y vigilia. Particularmente, los largos periodos de sueño que sustituyen, en este modelo animal de la EP, a la sucesión de periodos de sueño y vigilia, un cambio que probablemente corresponde a la excesiva somnolencia diurna experimentada por una elevada proporción de pacientes humanos, se suprimieron en gran medida tras la administración de este fármaco.

[0054] Estos datos, obtenidos en un modelo de EP muy fiable, muestran que el tratamiento con antagonistas/agonistas inversos del H3 histamínico no solo es capaz de tratar la excesiva somnolencia diurna que resulta tan perjudicial para la vida cotidiana de los pacientes de EP, sino que también restablece la arquitectura normal del sueño.

30 **Ejemplo 2: tratamiento de la apnea obstructiva del sueño con antagonistas/agonistas inversos del H3 histamínico**

[0055] En un grupo de 10 pacientes varones con un diagnóstico de AOS, confirmado mediante polisomnografía realizada durante una noche en un entorno hospitalario, con una puntuación en la escala de Epworth por encima de 12 y un índice de masa corporal inferior a 35, se evaluó el efecto de un tratamiento de tres días con BF 2.649 (3-(4-clorofenil)propil-3-piperidinpropiléter) en un ensayo simple ciego frente a un placebo, a una dosis oral fija de 40 mg una vez al día.

[0056] Este tratamiento produjo en todos los sujetos una clara disminución (de más del 60%) en el número de episodios de somnolencia diurna y una prevención total de la aparición de episodios de sueño diurno. Además, la duración del sueño nocturno no disminuyó y se mejoró su calidad. Este ensayo clínico establece por primera vez la utilidad de los antagonistas/agonistas inversos del H3 en la AOS.

45 **Ejemplo de referencia 3: tratamiento de la demencia con cuerpos de Lewy con antagonistas/agonistas inversos del H3 histamínico**

[0057] Generalmente, la demencia con cuerpos de Lewy se trata con inhibidores de la acetilcolinesterasa tales como donepezilo, rivastigmina o galantamina. Estos agentes aumentan la concentración de acetilcolina en el espacio extracelular del cerebro. Se ensayaron combinaciones de un compuesto de la invención y uno de estos agentes en ratas. El fármaco se escogió entre donepezilo, rivastigmina o galantamina y se administró en ratas combinado con 3-(4-clorofenil)propil-3-piperidinpropiléter. El análisis de los cerebros de las ratas mediante microdiálisis mostró que el aumento de la concentración de acetilcolina se potenciaba con la coadministración del compuesto de la invención. Las ratas toleraron muy bien las combinaciones, en particular en lo que respecta a los parámetros cardiovasculares.

55 **Ejemplo 4: tratamiento de la EP con antagonistas/agonistas inversos del H3 histamínico en combinación con un fármaco antiparkinsoniano**

[0058] Se ensayaron combinaciones de un compuesto de la invención y un fármaco antiparkinsoniano en ratas y humanos aquejados de Parkinson. El fármaco antiparkinsoniano se escogió entre ropinirol, bromocriptina, levodopa y pramipexol y se administró en combinación con 3-(4-clorofenil)propil-3-piperidinpropiléter a una dosis de 40 mg por vía oral. Los síntomas motores mejoraron de manera considerable. La combinación de la invención permitió administrar dosis más bajas del fármaco antiparkinsoniano.

65 **Ejemplo 5: tratamiento de la narcolepsia con antagonistas/agonistas inversos del H3 histamínico**

[0059] Se llevaron a cabo dos estudios clínicos en pacientes aquejados de apnea obstructiva del sueño (AOS), en un ensayo simple ciego o doble ciego frente a un placebo y se realizó una prueba polisomnográfica a los pacientes.

[0060] En ambos estudios, se administró a los pacientes 3-(4-clorofenil)propil-3-piperidinpropiléter a una dosis de 5 40 mg por vía oral una vez al día durante 3 y 7 días.

[0061] En ambos estudios, se mejoró la somnolencia diurna según la prueba de Epworth o según la frecuencia de siestas o episodios de somnolencia diurna. La somnolencia diurna media se podría reducir hasta en un 50%.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto para su uso en el tratamiento del exceso de somnolencia diurna relacionado con la enfermedad de Parkinson o la apnea obstructiva del sueño, en el que el compuesto se selecciona entre 3-(4-clorofenil)propil-3-
5 piperidino-propiléter, o sus sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, o sales hidratadas, o las estructuras cristalinas polimórficas de este compuesto o sus isómeros ópticos, racematos, diastereoisómeros o enantiómeros.
2. Compuesto para su uso, de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto se presenta en forma de sal farmacéuticamente aceptable y dicha sal se escoge entre el grupo que consiste en clorhidrato, bromhidrato,
10 hidrógeno maleato o hidrógeno oxalato.
3. Combinación que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 con un fármaco antiparkinsoniano.
- 15 4. Combinación de acuerdo con la reivindicación 3, en la que el fármaco antiparkinsoniano se escoge entre levodopa, ropinirol, lisurida, bromocriptina y pramipexol.