

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201892583 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2019.04.30

(51) Int. Cl. *A61K 31/13* (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2016.08.03

(54) КОМБИНАЦИЯ ЧИСТЫХ АНТАГОНИСТОВ 5-НТ₆ РЕЦЕПТОРА С АНТАГОНИСТОМ NMDA РЕЦЕПТОРА

(31) 201641017203

(32) 2016.05.18

(33) IN

(86) PCT/IB2016/054674

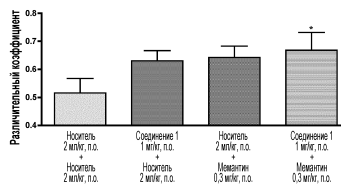
(87) WO 2017/199072 2017.11.23

(71) Заявитель:
СУВЕН ЛАЙФ САЙЕНСИЗ
ЛИМИТЕД (IN)

(72) Изобретатель:
Нироджи Рамакришна, Схинде Анил
Карбхари, Джаяраджан Прадип,
Бхирапунени Гопинадх, Камбхампати
Рамасастри, Джасти Венкатесварлу
(IN)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Данное изобретение относится к чистому антагонисту 5-НТ₆рецептора или его фармацевтически приемлемой соли(солям) в комбинации с или в дополнение к антагонисту NMDA рецептора и их применению при лечении когнитивных расстройств. Изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей указанную комбинацию.



Данные представляют среднее±СОС различительного коэффициента. *p<0,05 к носителю (Крускал-Уоллис, затем критерий множественного сравнения Данна) N=8-11

A1

201892583

201892583

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-553320EA/19

КОМБИНАЦИЯ ЧИСТЫХ АНТАГОНИСТОВ 5-НТ₆ РЕЦЕПТОРА С АНТАГОНИСТОМ NMDA РЕЦЕПТОРА

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к чистым антагонистам 5-НТ₆ рецептора (5-НТ₆R) или фармацевтически приемлемым солям в комбинации с или в качестве вспомогательного средства к антагонисту рецептора N-Метил-D-аспартата (NMDA) и их применению при лечении когнитивных расстройств. Изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей указанную комбинацию.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Болезнь Альцгеймера (БА) является наиболее частой причиной слабоумия по всему миру. Ожидается, что экспоненциальный рост числа случаев БА в прошлом и будущий прогноз на следующие несколько десятилетий приведут к сильному давлению на социальные и медицинские системы развитых и развивающихся стран. БА также является огромным эмоциональным и финансовым бременем для семьи пациента и общества.

Известно, что глутаматные нейроны имеют синаптические связи на холинергических нейронах в областях мозга, связанных с обучением и памятью. Блокада глутаматергических NMDA рецепторов стимулирует синаптическое высвобождение ацетилхолина. Антагонисты 5-НТ₆ рецептора также повышают глутаматергическую нейротрансмиссию (*British Journal of Pharmacology*, 2000, 130, 23-26), которая важна для долговременного потенцирования, обучения и памяти. Современное лечение основано на лечении когнитивных проявлений БА ингибиторами NMDA рецептора. Мемантин, антагонист NMDA рецептора, является умеренно эффективным при лечении болезни Альцгеймера от умеренной до тяжелой стадии. Его действие на начальных стадиях БА неизвестно (*The Cochrane Library*, 2004, 4, 1-68) и не изменяет когнитивную способность и не откладывает наступление БА (*Archives of Neurology*, 2011, 68(8), 991-998).

5-Гидрокситриптамин 6 рецептор (5-НТ₆R), член семейства GPCR, экспрессируется исключительно в мозге, в частности, в

областях, связанных с познавательной способностью, таких как гиппокамп и лобная доля (*Molecular Pharmacology*, 1993, 43, 320-327). Активация 5-HT₆R обычно подавляет холинергическую функцию (*British Journal of Pharmacology*, 1999, 126, 1537-1542), в то время как блокада рецептора улучшает когнитивные функции. Таким образом, 5-HT₆R может быть реальной целью для фармакологического вмешательства для улучшения когнитивной функции пациентов с БА. Так как 5-HT₆R расположен исключительно в центре, полагают, что антагонисты 5-HT₆R будут вызывать ограниченные периферические побочные эффекты, включая такие, которые обычно связаны с ингибиторами холинэстеразы. Было показано, что антагонизм этого рецептора несколькими исследуемыми соединениями улучшает обучаемость и память в животных моделях (*CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*, 2004, 3, 59-79).

Было показано, что антагонисты 5-HT₆R повышают внеклеточные уровни глутамата в дополнение к ацетилхолину. Поэтому возможно, что когнитивное действие антагонистов 5-HT₆R и других методов лечения когнитивных расстройств может быть результатом взаимодействий с обеими, холинергической и глутаматергической, системами, вовлеченными в обучение и память.

Мемантин является другим одобренным лечением БА, которое действует на глутаматергическую систему через ингибирование NMDA рецепторов в условиях избыточного стимулирования. Он защищает глутаматные нейроны от избыточного глутаматного стимулирования.

Соединения в соответствии с данным изобретением являются чистыми антагонистами 5-HT₆R с высоким сродством и очень высокой селективностью по сравнению с близкородственными подтипами рецептора серотонина, и улучшают обучаемость и память у животных. Соединения антагонисты 5-HT₆R, указанные здесь, описаны в US7875605, который включен сюда в качестве ссылки. Получение этих соединений описано в указанном патенте.

В заявке на патент WO2008034815A1 описана комбинация мемантина, лиганда NMDA рецептора и соединения с 5-HT₆R сродством и их применение при лечении когнитивных расстройств.

Так как лечение БА является постоянным по своей природе, существует крайне сильная неудовлетворенная медицинская

потребность в лучших и более безопасных методах лечения. Терапевтическая стратегия, крайне необходимая для пациентов с БА, заключается в том, чтобы улучшить и дополнить существующие способы лечения, которые принесут дополнительное облегчение пациентам, снизят нагрузку на сиделку и позволят пациенту наслаждаться лучшим качеством жизни без потребности в специализированных медицинских учреждениях и/или госпитализации.

В данном изобретении представлены чистые антагонисты 5-HT₆R или их фармацевтически приемлемые соли, которые улучшают когнитивную функцию пациентов при лечении в комбинации с антагонистом NMDA рецептора. Данное изобретение основано на необычном открытии, что комбинация соединений с чистым антагонистическим действием в отношении 5-HT₆R и соединений, которые действуют как антагонисты NMDA рецептора (например, мемантин), демонстрирует синергетический эффект в фармакологическом действии. Мемантин блокирует глутаматергические нейротрансмиссии в мозге. Было показано, что антагонисты 5-HT₆R повышают внеклеточные уровни глутамата в дополнение к ацетилхолину. Следовательно, не ожидается, что комбинация чистого антагониста 5-HT₆R и мемантина даст синергетическое прокогнитивное действие. Однако неожиданно, комбинация чистых антагонистов 5-HT₆R и антагониста NMDA рецептора показала синергетическое действие в животных моделях, а также увеличила уровни ацетилхолина, нейротрансмиттера, который играет жизненно важную роль в когнитивном улучшении. Основываясь на этих результатах, был сделан вывод, что такое комбинированное введение и/или совместное лечение чистым антагонистом 5-HT₆R и антагонистом NMDA рецептора может приводить к благоприятному эффекту улучшения терапевтической эффективности у человека. Также чистые антагонисты 5-HT₆R или их фармацевтически приемлемые соли в соответствии с данным изобретением усиливают действие антагониста NMDA рецептора при лечении когнитивных расстройств.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Объектом настоящего изобретения является предоставление улучшенной комбинированной терапии для лечения когнитивных

расстройств, таких как болезнь Альцгеймера, шизофрения, болезнь Паркинсона, деменция с тельцами Леви, сосудистая деменция или лобно-височная деменция.

В первом аспекте настоящее изобретение относится к комбинации чистого антагониста 5-HT₆ рецептора и антагониста NMDA рецептора; где чистый антагонист 5-HT₆ рецептора выбирают из:

1-[(2-Бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индола;

1-[(4-Фторфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индола; и

1-[(4-Изопропилфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индола; или их фармацевтически приемлемых солей.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к комбинации чистого антагониста 5-HT₆ рецептора и антагониста NMDA рецептора; где чистым антагонистом 5-HT₆ рецептора является 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индол или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к комбинации чистого антагониста 5-HT₆ рецептора и антагониста NMDA рецептора; где чистым антагонистом 5-HT₆ рецептора является 1-[(4-фторфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индол или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к комбинации чистого антагониста 5-HT₆ рецептора и антагониста NMDA рецептора; где чистым антагонистом 5-HT₆ рецептора является 1-[(4-изопропилфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индол или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к комбинации чистого антагониста 5-HT₆ рецептора и антагониста NMDA рецептора; где антагонистом NMDA рецептора является мемантин или его фармацевтически приемлемая соль.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к

комбинации 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индола или его фармацевтически приемлемой соли и мемантина или его фармацевтически приемлемой соли.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к комбинации димезилата моногидрата 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индола и гидрохлорида мемантина.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к указанной комбинации для применения при лечении когнитивных расстройств, таких как болезнь Альцгеймера, шизофрения, болезнь Паркинсона, деменция с тельцами Леви, сосудистая деменция или лобно-височная деменция.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения когнитивных расстройств, таких как болезнь Альцгеймера, шизофрения, болезнь Паркинсона, деменция с тельцами Леви, сосудистая деменция или лобно-височная деменция, включающему введение пациенту, нуждающемуся в таковом, терапевтически эффективного количества указанной комбинации.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к указанной комбинации при производстве лекарственного средства для лечения когнитивных расстройств, таких как болезнь Альцгеймера, шизофрения, болезнь Паркинсона, деменция с тельцами Леви, сосудистая деменция или лобно-височная деменция.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индолу или его фармацевтически приемлемой соли для применения при вспомогательном лечении когнитивных расстройств, таких как болезнь Альцгеймера, шизофрения, болезнь Паркинсона, деменция с тельцами Леви, сосудистая деменция или лобно-височная деменция, у пациента, лечаемого антагонистом NMDA рецептора или его фармацевтически приемлемой солью.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к 1-[(4-фторфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индолу или его фармацевтически приемлемой соли для применения при вспомогательном лечении когнитивных расстройств, таких как болезнь Альцгеймера, шизофрения, болезнь

Паркинсона, деменция с тельцами Леви, сосудистая деменция или лобно-височная деменция, у пациента, лечащегося антагонистом NMDA рецептора или его фармацевтически приемлемой солью.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к 1- [(4-изопропилфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индолу или его фармацевтически приемлемой соли для применения при вспомогательном лечении когнитивных расстройств, таких как болезнь Альцгеймера, шизофрения, болезнь Паркинсона, деменция с тельцами Леви, сосудистая деменция или лобно-височная деменция, у пациента, лечащегося антагонистом NMDA рецептора или его фармацевтически приемлемой солью.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к 1- [(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индолу его фармацевтически приемлемой соли для применения в комбинации с, или дополнительно к антагонисту NMDA рецептора или его фармацевтически приемлемой соли для лечения когнитивных расстройств, таких как болезнь Альцгеймера, шизофрения, болезнь Паркинсона, деменция с тельцами Леви, сосудистая деменция или лобно-височная деменция.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения когнитивных расстройств, включающему введение пациенту, нуждающемуся в таковом, терапевтически эффективного количества 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с или в дополнение к мемантину или его фармацевтически приемлемой соли.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к применению комбинации 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола или его фармацевтически приемлемой соли и мемантина или его фармацевтически приемлемой соли для лечения когнитивных расстройств, таких как болезнь Альцгеймера, шизофрения, болезнь Паркинсона, деменция с тельцами Леви, сосудистая деменция или лобно-височная деменция.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей указанную комбинацию и фармацевтически приемлемые эксципиенты или их комбинацию.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол или его фармацевтически приемлемую соль и мемантин или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемые эксципиенты или их комбинацию для применения при лечении когнитивных расстройств, таких как болезнь Альцгеймера, шизофрения, болезнь Паркинсона, деменция с тельцами Леви, сосудистая деменция или лобно-височная деменция.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ДИАГРАММ

На **фигуре 1a** изображены результаты действия совместного лечения соединением 1 и мемантином на улучшение когнитивных свойств с применением модели выполнения задачи распознавания объекта.

На **фигуре 1b** изображены результаты действия совместного лечения соединением 2 и мемантином на улучшение когнитивных свойств с применением модели выполнения задачи распознавания объекта.

На **фигуре 1c** изображены результаты действия совместного лечения соединением 3 и мемантином на улучшение когнитивных свойств с применением модели выполнения задачи распознавания объекта.

На **фигуре 2** изображено действие комбинации соединения 1 и мемантина на индуцированную тэта модуляцию в дорсальном гиппокампе анестезированных самцов мышей Wistar.

На **фигуре 3** изображено действие комбинации соединения 1 и мемантина на внеклеточные уровни ацетилхолина в вентральном гиппокампе самцов мышей Wistar

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Если не указано иначе, следующие термины, применяемые в описании и формуле изобретения, имеют указанные ниже значения:

Термин "антагонист 5-НТ₆ рецептора" в данном описании относится к лиганду или лекарственному средству, которое имеет сродство к 5-НТ₆ рецептору, блокирует или ингибирует функцию/связывание агониста на 5-НТ₆ рецепторе.

Термин "чистый антагонист 5-НТ₆ рецептора" в данном описании относится к антагонисту 5-НТ₆ рецептора, который имеет очень высокую селективность (> 250-кратную) по сравнению с близкородственными подтипами серотонина, такими как 5-НТ_{1А}, 5-НТ_{1В}, 5-НТ_{1D}, 5-НТ_{2А}, 5-НТ_{2С}, 5-НТ₄, 5-НТ_{5А} и 5-НТ₇.

Примеры чистых антагонистов 5-НТ₆ рецептора включают,

1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол;

1-[(4-фторфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол; и

1-[(4-изопропилфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол;

или их фармацевтически приемлемые соли.

Примеры фармацевтически приемлемой соли указанных выше соединений включают, но не ограничены ими,

димезилат моногидрат 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола;

дигидрохлорид 1-[(4-фторфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола; и

дигидрохлорид 1-[(4-изопропилфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола.

Термин "антагонист NMDA рецептора" в данном описании относится к классу соединений, которые действуют на глутаматергическую систему через ингибирование NMDA рецептора. Примером антагониста NMDA рецептора является мемантин. Мемантин является лекарственным средством, одобренным для лечения умеренного-тяжелого слабоумия при болезни Альцгеймера. Мемантин является антагонистом NMDA рецептора и продается под торговым наименованием Namenda® и Namenda XR® в виде гидрохлорида.

Фраза "терапевтически эффективное количество" определена как количество соединения в соответствии с данным изобретением, которое (i) лечит конкретное заболевание, состояние или расстройство, (ii) убирает один или более симптомов конкретного заболевания, состояния или расстройства, и (iii) замедляет наступление одного или более симптомов конкретного заболевания,

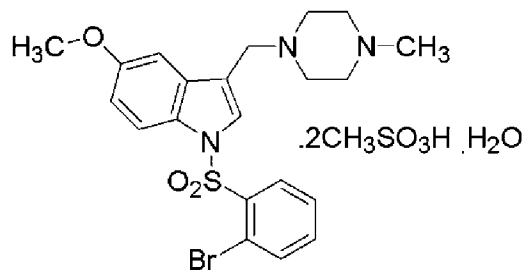
состояния или расстройства, описанных здесь.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" в данном описании относится к солям активного соединения, которые получают реакцией с подходящей кислотой или производным кислоты, в зависимости от конкретных заместителей, имеющих в описанных здесь соединениях.

Термин "пациент" в данном описании относится к животному. Предпочтительно, термин "пациент" относится к млекопитающему. Термин млекопитающее включает животных, таких как мыши, крысы, собаки, кролики, свиньи, обезьяны, лошади и человек. Более предпочтительно, пациентом является человек.

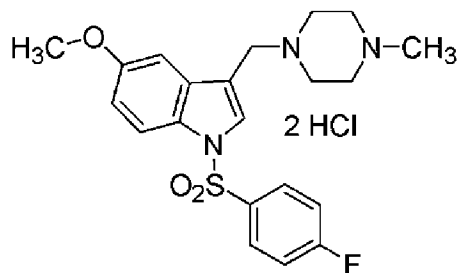
Термин "болезнь Альцгеймера" в данном описании относится к слабоумию, которое вызывает проблемы с памятью, мышлением и поведением. Болезнь Альцгеймера может иметь степень от слабой до тяжелой.

Соединением 1 в данном описании является димезилат моногидрат 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индола, который имеет химическую структуру



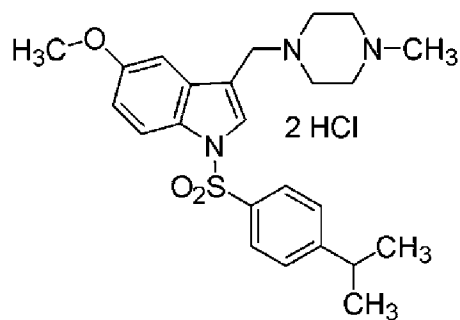
и способ получения этого соединения в промышленном масштабе описан в WO2015083179A1.

Соединением 2 в данном описании является дигидрохлорид 1-[(4-фторфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индола, который имеет химическую структуру



Соединением 3 в данном описании является дигидрохлорид 1-

[(4-изопропилфенил) сульфонил] -5-метокси-3- [(4-метил-1-пиперазинил) метил] -1Н-индола, который имеет химическую структуру



Термин "лечение" или "лечить" в данном описании относится к любому лечению заболевания у млекопитающего, включающему: (а) замедление или остановку развития клинических симптомов; и/или (b) регрессию клинических симптомов.

Термин "соединение для применения" в данном описании охватывает любое или более из следующих: (1) применение соединения, (2) способ применения соединения, (3) применение при лечении, (4) применение для производства фармацевтической композиции/лекарственного средства для лечения/обработки или (5) способ лечения/обработки/профилактики/снижения/ингибирования, включающий введение эффективного количества активного соединения пациенту, нуждающемуся в таковом.

Термин "когнитивное расстройство" в данном описании относится к группе расстройств психического здоровья, которые в основном поражают обучаемость, память, осознание и решение проблем, и включают амнезию, деменцию и делирий. Когнитивные расстройства могут возникнуть из-за болезни, расстройства, состояния или токсичности. Примеры когнитивного расстройства включают, но не ограничены ими, болезнь Альцгеймера, шизофрению, болезнь Паркинсона, деменцию с тельцами Леви (ДТЛ), сосудистую деменцию и лобно-височную деменцию (ЛВД). Предпочтительно, когнитивным расстройством является болезнь Альцгеймера.

Термин "вспомогательное средство" или "вспомогательное лечение" в данном описании относится к дополнительному лечению пациента, который уже получает, по крайней мере, одну другую терапию когнитивного расстройства. Лекарственное средство, применяемое в качестве вспомогательной терапии, вводят пациенту

для улучшения работы такого первичного лечения.

Варианты

Данное изобретение охватывает все комбинации, описанные здесь, без ограничений, однако, предпочтительные аспекты и элементы изобретения описываются здесь в форме следующих вариантов.

В одном варианте настоящее изобретение относится к комбинации чистого антагониста 5-HT₆ рецептора и антагониста NMDA рецептора; где чистым антагонистом 5-HT₆ рецептора является димезилат моногидрат 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индола.

В одном варианте настоящее изобретение относится к комбинации чистого антагониста 5-HT₆ рецептора и антагониста NMDA рецептора; где чистым антагонистом 5-HT₆ рецептор является дигидрохлорид 1-[(4-фторфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индола.

В одном варианте настоящее изобретение относится к комбинации чистого антагониста 5-HT₆ рецептора и антагониста NMDA рецептора; где чистым антагонистом 5-HT₆ рецептора является дигидрохлорид 1-[(4-изопропилфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индола.

В другом варианте в настоящем изобретении представлена комбинация 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индола или его фармацевтически приемлемой соли и антагониста NMDA рецептора или его фармацевтически приемлемой соли, которая является более эффективной, чем антагонист NMDA рецептора или его фармацевтически приемлемая соль, или 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индол или его фармацевтически приемлемая соль по отдельности.

В другом варианте в настоящем изобретении представлена комбинация димезилата моногидрата 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индола и антагониста NMDA рецептора или фармацевтически приемлемой соли, которая более эффективна, чем антагонист NMDA рецептора или фармацевтически приемлемая соль или димезилат моногидрат 1-[(2-

бромфенил) сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола по отдельности.

В другом варианте в настоящем изобретении представлена комбинация дигидрохлорида 1-[(4-фторфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола и антагониста NMDA рецептора или фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте в настоящем изобретении представлена комбинация дигидрохлорида 1-[(4-изопропилфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола и антагониста NMDA рецептора или фармацевтически приемлемой соли.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к комбинации 1-[(4-фторфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола или его фармацевтически приемлемой соли и мемантина или его фармацевтически приемлемой соли.

В еще одном аспекте, настоящее изобретение относится к комбинации 1-[(4-изопропилфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола или его фармацевтически приемлемой соли и мемантина или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте настоящее изобретение относится к комбинации, в которой антагонистом NMDA рецептора является гидрохлорид мемантина.

В еще одном варианте настоящее изобретение относится к комбинации дигидрохлорида 1-[(4-фторфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола и гидрохлорида мемантина.

В еще одном варианте настоящее изобретение относится к комбинации дигидрохлорида 1-[(4-изопропилфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола и гидрохлорида мемантина.

В другом варианте фармацевтически приемлемая соль чистого антагониста 5-НТ₆ рецептора включает, но не ограничена ими, димезилат моногидрат, дигидрохлорид, оксалат, тартрат и подобные. Предпочтительно, фармацевтически приемлемыми солями являются димезилат моногидрат и дигидрохлорид. Более предпочтительно, фармацевтически приемлемой солью является

димезилат моногидрат.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения болезни Альцгеймера, включающему введение пациенту, нуждающемуся в таковом, терапевтически эффективного количества указанной комбинации.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к соединению, 1-[(4-фторфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индолу или его фармацевтически приемлемой соли, для применения при вспомогательном лечении когнитивных расстройств, таких как болезнь Альцгеймера, шизофрения, болезнь Паркинсона, деменция с тельцами Леви, сосудистая деменция или лобно-височная деменция, у пациента, лечащегося антагонистом NMDA рецептора.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к соединению, 1-[(4-изопропилфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индолу или его фармацевтически приемлемой соли, для применения при вспомогательном лечении когнитивных расстройств, таких как болезнь Альцгеймера, шизофрения, болезнь Паркинсона, деменция с тельцами Леви, сосудистая деменция или лобно-височная деменция, у пациента, лечащегося антагонистом NMDA рецептора.

В другом варианте настоящее изобретение относится к способу лечения болезни Альцгеймера, включающему введение пациенту, нуждающемуся в таковом, терапевтически эффективного количества 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с антагонистом NMDA рецептора или его фармацевтически приемлемой солью.

В другом варианте настоящее изобретение относится к способу лечения болезни Альцгеймера, включающему введение пациенту, нуждающемуся в таковом, терапевтически эффективного количества 1-[(4-фторфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с антагонистом NMDA рецептора или его фармацевтически приемлемой солью.

В другом варианте настоящее изобретение относится к способу

лечения болезни Альцгеймера, включающему введение пациенту, нуждающемуся в таковом, терапевтически эффективного количества 1-[(4-изопропилфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с антагонистом NMDA рецептора или его фармацевтически приемлемой солью.

В другом варианте настоящее изобретение относится к способу лечения болезни Альцгеймера, включающему введение пациенту, нуждающемуся в таковом, терапевтически эффективного количества димезилата моногидрата 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола в комбинации с антагонистом NMDA рецептора или его фармацевтически приемлемой солью.

В другом варианте настоящее изобретение относится к способу лечения болезни Альцгеймера, включающему введение пациенту, нуждающемуся в таковом, терапевтически эффективного количества дигидрохлорида 1-[(4-фторфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола в комбинации с антагонистом NMDA рецептора или его фармацевтически приемлемой солью.

В другом варианте настоящее изобретение относится к способу лечения болезни Альцгеймера, включающему введение пациенту, нуждающемуся в таковом, терапевтически эффективного количества дигидрохлорид 1-[(4-изопропилфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола в комбинации с антагонистом NMDA рецептора или его фармацевтически приемлемой солью.

В другом варианте настоящее изобретение относится к способу лечения болезни Альцгеймера, включающему введение пациенту, нуждающемуся в таковом, терапевтически эффективного количества димезилата моногидрата 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола в комбинации с мемантином или его фармацевтически приемлемой солью.

В другом варианте настоящее изобретение относится к способу лечения болезни Альцгеймера, включающему введение пациенту, нуждающемуся в таковом, терапевтически эффективного количества дигидрохлорида 1-[(4-фторфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол в комбинации с мемантином или его

фармацевтически приемлемой солью.

В другом варианте настоящее изобретение относится к способу лечения болезни Альцгеймера, включающему введение пациенту, нуждающемуся в таковом, терапевтически эффективного количества дигидрохлорида 1-[(4-изопропилфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола в комбинации с мемантином или его фармацевтически приемлемой солью.

В другом варианте настоящее изобретение относится к способу лечения болезни Альцгеймера, включающему введение пациенту, нуждающемуся в таковом, терапевтически эффективного количества димезилата моногидрата 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола в комбинации с гидрохлоридом мемантина.

В другом варианте настоящее изобретение относится к способу лечения болезни Альцгеймера, включающему введение пациенту, нуждающемуся в таковом, терапевтически эффективного количества дигидрохлорида 1-[(4-фторфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола в комбинации с гидрохлоридом мемантина.

В другом варианте настоящее изобретение относится к способу лечения болезни Альцгеймера, включающему введение пациенту, нуждающемуся в таковом, терапевтически эффективного количества дигидрохлорида 1-[(4-изопропилфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола в комбинации с гидрохлоридом мемантина.

В другом варианте настоящее изобретение относится к димезилату моногидрату 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола для применения при лечении болезни Альцгеймера в комбинации с мемантином или его фармацевтически приемлемой солью.

В другом варианте настоящее изобретение относится к дигидрохлориду 1-[(4-фторфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола для применения при лечении болезни Альцгеймера в комбинации с мемантином или его фармацевтически приемлемой солью.

В другом варианте настоящее изобретение относится к

дигидрохлориду 1-[(4-изопропилфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол для применения при лечении болезни Альцгеймера в комбинации с мемантином или его фармацевтически приемлемой солью.

В другом варианте настоящее изобретение относится к димезилату моногидрату 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола для применения при лечении болезни Альцгеймера в комбинации с гидрохлоридом мемантина.

В другом варианте настоящее изобретение относится к дигидрохлориду 1-[(4-фторфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола для применения при лечении болезни Альцгеймера в комбинации с гидрохлоридом мемантина.

В другом варианте настоящее изобретение относится к дигидрохлориду 1-[(4-изопропилфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола для применения при лечении болезни Альцгеймера в комбинации с гидрохлоридом мемантина.

В другом варианте настоящее изобретение относится к применению 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола или фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для лечения болезни Альцгеймера в комбинации с мемантином или его фармацевтически приемлемой солью.

В другом варианте настоящее изобретение относится к применению 1-[(4-фторфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для лечения болезни Альцгеймера в комбинации с мемантином или его фармацевтически приемлемой солью.

В другом варианте настоящее изобретение относится к применению 1-[(4-изопропилфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для лечения болезни Альцгеймера в комбинации с мемантином или его фармацевтически приемлемой солью.

В другом варианте настоящее изобретение относится к

применению 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для лечения болезни Альцгеймера в комбинации с гидрохлоридом мемантина.

В другом варианте настоящее изобретение относится к применению 1-[(4-фторфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для лечения болезни Альцгеймера в комбинации с гидрохлоридом мемантина.

В другом варианте настоящее изобретение относится к применению 1-[(4-изопропилфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для лечения болезни Альцгеймера в комбинации с гидрохлоридом мемантина.

В другом варианте настоящее изобретение относится к применению димезилата моногидрата 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола в производстве лекарственного средства для лечения болезни Альцгеймера в комбинации с гидрохлоридом мемантина.

В другом варианте настоящее изобретение относится к применению дигидрохлорида 1-[(4-фторфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол в производстве лекарственного средства для лечения болезни Альцгеймера в комбинации с гидрохлоридом мемантина.

В другом варианте настоящее изобретение относится к применению дигидрохлорида 1-[(4-изопропилфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола в производстве лекарственного средства для лечения болезни Альцгеймера в комбинации с гидрохлоридом мемантина.

В другом варианте настоящее изобретение относится к комбинации для лечения болезни Альцгеймера; где болезнью Альцгеймера является слабая болезнь Альцгеймера.

В другом варианте настоящее изобретение относится к комбинации для лечения болезни Альцгеймера; где болезнью Альцгеймера является умеренная болезнь Альцгеймера.

В другом варианте настоящее изобретение относится к комбинации для лечения болезни Альцгеймера; где болезнью Альцгеймера является тяжелая болезнь Альцгеймера.

В другом варианте настоящее изобретение относится к указанной комбинации, где активные ингредиенты могут быть введены пациенту одновременно или отдельно.

В еще одном аспекте активные ингредиенты комбинации в соответствии с данным изобретением обычно вводят формулированием активных ингредиентов в фармацевтическую композицию в соответствии со стандартной фармацевтической практикой.

В еще одном аспекте активные ингредиенты указанной комбинации в соответствии с данным изобретением могут вводиться всеми возможными путями введения.

В еще одном аспекте активные ингредиенты указанной комбинации в соответствии с данным изобретением могут вводиться пероральным, назальным, локальным, дермальным или парентеральным путями.

В еще одном аспекте активные ингредиенты указанной комбинации в соответствии с данным изобретением могут вводиться одинаковыми или разными путями введения. Например, антагонист 5-HT₆ рецептора в соответствии с данным изобретением может вводиться перорально, и антагонист NMDA рецептора может вводиться через кожу.

Фармацевтические композиции в соответствии с данным изобретением могут быть составлены обычным методом с применением одного или более фармацевтически приемлемых эксципиентов. Фармацевтически приемлемыми эксципиентами являются разбавители, разрыхлители, связующие агенты, смазывающие агенты, глиданты, полимеры, покрытия, растворители, соразтворители, консерванты, смачивающие агенты, загустители, антивспениватели, подсластители, вкусовые добавки, антиоксиданты, красители, солюбилизаторы, пластификаторы, диспергаторы и подобные. Эксципиенты выбирают из микрокристаллической целлюлозы, маннита, лактозы, прежелатинизированного крахмала, гликолята крахмала натрия, кукурузного крахмала или его производных, повидона, кросповидона, стеарата кальция, глицерилмоностеарата,

глицерилпальмитостеарата, талька, коллоидной двуокиси кремния, стеарата магния, лаурилсульфата натрия, стеарилфумарата натрия, стеарата цинка, стеариновой кислоты или гидрированного растительного масла, аравийской камеди, окиси магния, глюкозы, жиров, восков, природных или отвержденных масел, воды, физиологического раствора хлорида натрия или спиртов, например, этанола, пропанола или глицерина, сахарных растворов, таких как растворы глюкозы или растворы маннита, и подобных, или смесей различных эксципиентов.

В еще одном аспекте активные соединения в соответствии с данным изобретением могут быть составлены в форме пилюль, таблеток, таблеток в оболочке, капсул, порошка, гранул, лепешек, пластырей, имплантатов, пленок, жидкостей, полутвердых веществ, гелей, аэрозолей, эмульсий, эликсиров и подобных. Такие фармацевтические композиции и способы их получения хорошо известны в данной области техники.

В еще одном аспекте фармацевтические композиции в соответствии с данным изобретением содержат 1-90%, 5-75% и 10-60% массовых соединений в соответствии с данным изобретением или их фармацевтически приемлемых солей. Количество активных соединений или их фармацевтически приемлемых солей в фармацевтических композициях может варьироваться от около 1 мг до около 500 мг или от около 5 мг до около 400 мг или от около 5 мг до около 250 мг или от около 7 мг до около 150 мг или в любом интервале, попадающем в самый широкий интервал от 1 мг до 500 мг.

В еще одном аспекте фармацевтической композицией комбинации в соответствии с настоящим изобретением могут быть обычные составы, такие как составы с немедленным высвобождением, составы с модифицированным высвобождением, такие как составы с замедленным высвобождением, составы с отложенным высвобождением и составы с продленным высвобождением, или новые системы доставки, такие как пероральные рассасываемые композиции и трансдермальные пластыри.

Доза активного соединения может варьироваться в зависимости от таких факторов, как возраст и масса тела пациента, природа,

способ введения и тяжесть лечимого заболевания и других подобных факторов. Поэтому любые ссылки, касающиеся фармакологически эффективного количества соединений 1, 2 и 3, относятся к указанным выше факторам.

В еще одном аспекте антагонист 5-НТ₆ рецептора может вводиться совместно с антагонистом NMDA рецептора в суточной дозе от 1 мг до 300 мг; например, 1, 5, 10, 20, 25, 30, 50, 75, 100, 150, 200 или 300 мг, предпочтительно, в суточной дозе 10, 25, 30, 50, 75, 100 или 150 мг, и наиболее предпочтительно, в суточной дозе 10, 25, 50, 75, 100 или 125 мг.

В еще одном аспекте мемантин может совместно вводиться с антагонистом 5-НТ₆ рецептора в суточной дозе от 1 мг до 40 мг; например, 5, 10, 14, 20, 28 или 40 мг, предпочтительно, в суточной дозе 5, 10, 14, 20 или 28 мг, и наиболее предпочтительно, в суточной дозе 5, 7, 10, 14, 20 или 28 мг.

В еще одном аспекте лечение включает введение пациенту от 1 мг до 200 мг 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола или его фармацевтически приемлемой соли в сутки.

В еще одном аспекте лечение включает введение пациенту от 1 мг до 10 мг 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола или его фармацевтически приемлемой соли в сутки.

В еще одном аспекте лечение включает введение пациенту от 25 мг до 125 мг 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола или его фармацевтически приемлемой соли в сутки.

В еще одном аспекте лечение включает введение пациенту от 150 мг до 200 мг 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола или его фармацевтически приемлемой соли в сутки.

В еще одном аспекте лечение включает введение пациенту от 10 мг до 100 мг 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола или его фармацевтически приемлемой соли в сутки.

В еще одном аспекте лечение включает введение пациенту от

10 мг до 50 мг 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индола или его фармацевтически приемлемой соли в сутки.

В еще одном аспекте лечение включает введение пациенту от 25 мг до 50 мг 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индола или его фармацевтически приемлемой соли в сутки.

В еще одном аспекте лечение включает введение пациенту от 75 мг до 100 мг 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индола или его фармацевтически приемлемой соли в сутки.

В еще одном аспекте лечение включает введение пациенту от 1 мг до 30 мг мемантина или его фармацевтически приемлемой соли в сутки.

В еще одном аспекте лечение включает введение пациенту от 5 мг до 25 мг мемантина или его фармацевтически приемлемой соли в сутки.

В еще одном аспекте лечение включает введение пациенту 5 мг, 10 мг, 25 мг или 30 мг мемантина или его фармацевтически приемлемой соли в сутки.

В еще одном аспекте лечение включает введение активных соединений пациенту от одного до трех раз в сутки, от одного до трех раз в неделю или от одного до трех раз в месяц. Предпочтительно, лечение включает введение соединения пациенту один раз в сутки, два раза в сутки или три раза в сутки. Более предпочтительно, лечение включает введение соединения пациенту один раз в сутки.

Представленные ниже примеры даны только для иллюстрации и поэтому не должны рассматриваться как ограничивающие объем изобретения.

Аббревиатуры:

5-HT _{1A}	:	5-Гидрокситриптамин 1A рецептор
5-HT _{1B}	:	5-Гидрокситриптамин 1B рецептор
5-HT _{1D}	:	5-Гидрокситриптамин 1D рецептор
5-HT _{2A}	:	5-Гидрокситриптамин 2A рецептор

5-НТ _{2C}	:	5-Гидрокситриптамин 2С рецептор
5-НТ ₄	:	5-Гидрокситриптамин 4 рецептор
5-НТ _{5A}	:	5-Гидрокситриптамин 5А рецептор
5-НТ ₆	:	5-Гидрокситриптамин 6 рецептор
5-НТ ₇	:	5-Гидрокситриптамин 7 рецептор
ANOVA	:	Дисперсионный анализ
ПЗ	:	Передне-задний
иСМЖ	:	Искусственная спинномозговая жидкость
цАМФ	:	Циклический аденозинмонофосфат
CaCl ₂ · 2H ₂ O	:	Дигидрат хлорида кальция
ВН	:	Верхний-нижний
EC ₅₀	:	Половина максимальной эффективной концентрации
ЭДТК	:	Этилендиаминтетрауксусная кислота
ЭЭГ	:	Электроэнцефалограмма
GPCR	:	G-белок сопряженный рецептор
HCl	:	Хлористоводородная кислота
ч	:	час (ы)
в.б.	:	Внутрибрюшинно
в.в.	:	Внутривенно
KCl	:	Хлорид калия
K _b	:	Константа связывания
K _i	:	Константа ингибирования
ЖХ-МС/МС	:	Жидкостная хроматография-Масс-спектрометрия/Масс-спектрометрия
мг	:	Миллиграммы
MgCl ₂	:	Хлорид магния
мин	:	Минуты
СБ	:	Срединная-боковая
мМ	:	Миллимоль
NaCl	:	Хлорид натрия
NaH ₂ PO ₄ · 2H ₂ O	:	Дигидрат дигидрофосфата натрия
Na ₂ HPO ₄ · 7H ₂ O	:	Гептагидрат моногидрофосфата натрия
нМ	:	Наномоль
нмоль/л	:	Наномолей на литр

РЯМ	: Ротовое ядро моста
п.о.	: Перорально
мкМ	: Микромоль
п.к.	: Подкожно
С.О.С.	: Стандартная ошибка среднего
θ	: Тэта

Пример 1:

Определение значений K_b на 5-HT₆ рецепторе:

Стабильную колонию клеток СНО, экспрессирующих рекомбинантный человеческий 5-HT₆ рецептор, и рCRE-Luc систему репортеров применяют для клеточного анализа. Анализ представляет собой нерадиоактивный подход к определению связывания соединения с GPCR. В этом конкретном анализе измеряют уровень внутриклеточного цАМФ, который модулируется активацией или ингибированием рецептора. Рекомбинантные клетки скрывают ген-репортер люциферазы под контролем элемента ответа цАМФ.

Указанные выше клетки выращивают в 96-луночном белом планшете с прозрачным дном в среде Ham's F12, содержащей 10% фетальную телячью сыворотку (ФТС). До добавления соединений или стандартного агониста, клетки выдерживают в бессывороточной среде в течение ночи. Повышенные концентрации тестируемого соединения добавляют в клетки вместе с 10 мкМ серотонина в среде OptiMEM. Инкубирование продолжают при 37°C в CO₂ инкубаторе в течение 4 часов. Среду удаляют, и клетки промывают физиологическим раствором с фосфатным буфером. Клетки лизируют, и активность люциферазы измеряют на Люминометре. Строят график единиц люминесценции к концентрациям соединения с помощью программы Graphpad. Значения EC₅₀ соединений определяют как концентрацию, требуемую для снижения активности люциферазы на 50%. Значения K_b рассчитывают введением концентрации агониста, применяемого в анализе, и его значения EC₅₀ в ту же программу.

Ссылки: *Molecular Brain Research*, 2001, 90, 110-117 и *British Journal of Pharmacology*, 2006, 148, 1133-1143.

Результаты:

Соединения 1, 2 и 3 демонстрируют антагонистическое

действие в анализе гена-репортера на основе CRE-Luc на человеческом рекомбинантном 5-HT₆ рецепторе без определяемого агонистического действия. Значения K_b, представленные в таблице ниже, являются средними для трех независимых экспериментов.

№	Пример	K _b (нМ)
1	Соединение 1	4,2±0,9
2	Соединение 2	7,2±1,8
3	Соединение 3	1,6±0,3

Пример 2:

Определение значения K_i на 5-HT₆ рецепторе

Соединение тестируют на MDS pharma services и Novascreen согласно следующим методикам.

Материалы и методы:

Источник рецептора: Человеческий рекомбинантный, экспрессируемый в клетках Hela

Радиолиганд: [³H]-LSD (60-80 Ки/ммоль)

Конечная концентрация лиганда - [1,5 нМ]

Неспецифический лиганд: 5 мкМ серотонин (5-HT)

Ссылочное соединение: Метиотепин мезилат

Положительный контроль: Метиотепин мезилат

Условия инкубирования: реакции проводят в 50 мМ Tris-HCl (pH 7,4), содержащем 10 мМ MgCl₂, 0,5 мМ ЭДТК в течение 60 минут при 37°C. Реакции останавливают быстрой вакуумной фильтрацией в фильтры из стекловолна. Радиоактивность, уловленную в фильтры, определяют и сравнивают с контрольными значениями для оценки взаимодействий тестируемого соединения(ий) с местом связывания клонированного серотонина 5-HT₆.

Ссылка: *Molecular Pharmacology*, 1993, 43, 320-327.

Результаты:

Соединения 1, 2 и 3 селективно связываются с 5-HT₆ рецептором при тестировании *in-vitro* по методике радиолигандного связывания на человеческом рекомбинантном 5-HT₆ рецепторе. Значения K_i представлены в таблице ниже.

№	Пример	K _i (нМ)
1	Соединение 1	2,04

2	Соединение 2	4,96
3	Соединение 3	3,67

Пример 3:**Определение значения K_i на 5-HT_{2A} рецепторе**

Соединение тестируют по следующей методике.

Материалы и методы:

Источник рецептора: рекомбинантные клетки млекопитающих

Радиолиганд: [³H]-Кетансерин (47,3 Ки/ммоль)

Конечная концентрация лиганда - [1,75 нМ]

Неспецифический лиганд: 0,1 мМ 1-Нафтилпиперазин (1-NP)

Ссылочное соединение: 1-Нафтилпиперазин (1-NP)

Положительный контроль: 1-Нафтилпиперазин (1-NP)

Условия инкубирования: Реакции проводят в 67 мМ Tris-HCl (pH 7,4) в течение 4 часов при 37°C. Реакцию останавливают быстрой вакуумной фильтрацией в фильтры из стекловолокна. Радиоактивность, уловленную в фильтры, определяют и сравнивают с контрольными значениями для оценки взаимодействий тестируемого соединения(ий) с местом связывания клонированного серотонина 5-HT_{2A}.

Ссылка: *Methods in Molecular Biology*, 2002, 190, 31-49

Результаты:

Соединения 1, 2 и 3 слабо связываются с 5-HT_{2A} рецептором при тестировании *in-vitro* по методике радиолигандного связывания на человеческом рекомбинантном 5-HT_{2A} рецепторе. Значения K_i , представленные в таблице ниже, являются средними для трех независимых экспериментов.

№	Пример	K_i
1	Соединение 1	2514±377 нМ
2	Соединение 2	>10 мкМ
3	Соединение 3	926±317 нМ

Пример 4:

Также оценивают селективность тестируемых соединений к 5-HT₆ рецептору по сравнению с близкородственными подтипами серотонина, такими как 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₄, 5-HT_{5A} и 5-HT₇ в коммерческой панели на Novascreen.

Соединения 1, 2 и 3 продемонстрировали селективность более чем в 250 раз по сравнению с этими подтипами рецептора.

Пример 5:

Модель задачи распознавания объекта

Улучшение когнитивных свойств соединениями в соответствии с данным изобретением оценивают с применением этой модели.

Самцов крыс Wistar (возраст 8-10 недель) применяют в качестве экспериментальных животных. В каждую клетку помещают 4 животных. Животных выдерживают в условиях 20% пищевой депривации за день до начала эксперимента. Воду предоставляют без ограничений в течение всего эксперимента. Животных выдерживают в 12-часовом цикле свет/темнота в комнате с контролируемой температурой и влажностью. Эксперимент проводят в открытом пространстве из акрила. Крыс адаптируют к отдельным аренам (открытом пространстве) при отсутствии каких-либо объектов в 1 день.

Крысы получают носитель или тестируемое соединение или мемантин или тестируемое соединение и мемантин, до испытаний ознакомления (T_1) и выбора (T_2). Во время фазы ознакомления (T_1) крыс отдельно размещают на 3 минуты в арене, в которой расположены два идентичных объекта (a_1 и a_2) на расстоянии 10 см от стенки. Через 24 часа после T_1 , оценивают тестирование долговременной памяти. Тех же крыс помещают в ту же арену, в которой они находились во время испытания T_1 . В течение фазы выбора (T_2) крысы находятся в арене в течение 3 минут в присутствии копии знакомого объекта (a_3) и одного нового объекта (b). Во время испытаний T_1 и T_2 , исследования каждого объекта (определенное как обнюхивание, лизание, жевание или движение вибрисс при направлении носа к объекту на расстоянии менее 1 см) записывают с применением секундомера.

T_1 является общим временем, потраченным на исследование знакомых объектов (a_1+a_2).

T_2 является общим временем, потраченным на исследование знакомого объекта и нового объекта (a_3+b).

Различительный коэффициент является отношением времени, потраченного на изучение нового объекта, деленным на сумму

времени, потраченного на изучение нового объекта и знакомого объекта на стадии выбора (T_2).

Тест распознавания объекта проводят, как описано в *Behavioural Brain Research*, 1988, 31, 47-59.

Результаты:

Никакого значительного увеличения различительного коэффициента не наблюдали в группе, подвергшейся обработке мемантином, по сравнению с обработкой носителем. Однако группа, подвергшаяся совместной обработке тестируемыми соединениями и мемантином, показала значительное улучшение конечной точки памяти (различительного коэффициента). Результаты этого исследования представлены на фигурах 1a, 1b и 1c.

Пример 6:

Оценка тэта модулирования в дорсальном гиппокампе анестезированных самцов крыс Wistar

Синхронную ЭЭГ активность гиппокампа в θ ритме (частота от 4 до 8 Гц) связывают с мнемоническими процессами *in vivo*.

Методика эксперимента

Самцов крыс Wistar (240-320 г) анестезируют 1,2-1,5 г/кг уретана внутривенно, под анестезией хирургически имплантируют катетер в левую бедренную вену для введения лекарственных средств. После канюлирования животных помещают в стереотаксическую рамку для имплантации электрода (проволока из нержавеющей стали, Plastics One) в дорсальный гиппокамп (ПЗ, -3,8 мм; СВ, +2,2 мм; ВН, -1,5 мм от пахименинка; Paxinos and Watson, 1994) и биполярный стимулирующий электрод (нескрученные проволоки из нержавеющей стали, разделенные на 0,75-1,0 мм на концах, Plastics One) имплантируют в ротовое ядро моста (РЯМ), (ПЗ, -7,8 мм; СВ, $\pm 1,8$ мм; ВН, -6,0 мм; Paxinos and Watson, 1994). Дополнительно, в мозжечок имплантируют один электрод, который служит в качестве ссылки. Гиппокампальный θ ритм индуцируют через 6-с последовательность электрических стимулов (20-160 мкА, 0,3-мс длительность импульса, 250 Гц), подаваемых в РЯМ со скоростью 0,01 последовательность/сек стимулятором Grass S88 и изолятором стимула PSIU6 (Grass Medical Instruments,

Quincy, MA). ЭЭГ записывают со скоростью 1000 Гц с применением программы Ponemah (версия 5.2) и сохраняют для лабораторного анализа с применением NeuroScore (версия 3.0). Базового уровня амплитуды достигают с применением тока, требуемого индукции θ ритма до 50% от максимальной амплитуды в контрольных условиях. После периода стабилизации в течение одного часа проводят запись базовой линии в течение 30 мин, затем обрабатывают носителем или соединением 1 (1 мг/кг, в.в.). Мемантин (1 мг/кг, в.в.) вводят через 30 мин после обработки носителем или соединением 1, и запись продолжают в течение еще 1 часа.

Рассчитывают мощность в частоте θ ритма в периоде стимулирования в течение 30 мин базового периода, и рассчитывают процент этих измерений после обработки. Процент изменений в относительной θ -мощности после комбинированной обработки соединением 1 и мемантином сравнивают с чистым мемантином с применением двухфакторного дисперсионного анализа (время и обработка) с последующим заключительным тестом Бонферрони. Статистическую значимость считают при значении p менее 0,05.

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

Результаты:

Обработка чистым мемантином (1 мг/кг, в.в.) не вызывает изменения в гиппокампальной θ -мощности. Соединение 1 (1 мг/кг, в.в.) в комбинации с мемантином (1 мг/кг, в.в.) вызывает значительное повышение уровней θ -мощности, и пиковые уровни достигают $153 \pm 15\%$ от уровней до введения (фигура 2).

Пример 7:

Оценка модулирования ацетилхолина в вентральном гиппокампе самцов крыс Wistar

Методика эксперимента:

Самцам крыс Wistar (масса тела 240–300 г) стереотаксически имплантируют направляющую канюлю для микродиализа в вентральный гиппокамп (ПЗ: -5,2 мм, СБ: +5,0 мм, ВН: -3,8 мм) при анестезией изофлураном. Координаты берут согласно атласу мозга крысы (Paxinos and Watson 2004) со ссылочными точками, взятыми брегмы и

вертикалью из черепа. Крысам позволяют восстановиться индивидуально в течение четырех-пяти дней в круглодонных чашах из плексигласа со свободным доступом к пище и воде.

После послеоперационного восстановления в течение 4-5 дней самцов крыс Wistar подключают к двухканальному жидкостному вертлюгу на двойной кварцевой подкладке (Instech, UK) на рычаге с противовесом, который позволяет животным двигаться без ограничений. За шестнадцать часов до начала исследования, предварительно уравновешенный датчик микродиализа (4 мм диализная мембрана) вставляют в вентральный гиппокамп через направляющую канюлю. В день исследования датчик заливают искусственной спинномозговой жидкостью (исМЖ; NaCl 147 мМ, KCl 3 мМ, MgCl₂ 1 мМ, CaCl₂·2H₂O 1,3 мМ, NaH₂PO₄·2H₂O 0,2 мМ и Na₂HPO₄·7H₂O 1 мМ, рН 7,2) со скоростью потока 1,5 мкл/мин и выдерживают период стабилизации 2 ч. Пять базовых образцов собирают с интервалами 20 мин до обработки соединением 1 (3 мг/кг, п.о.) или носителем. Мемантин (1 мг/кг, п.к.) вводят через 30 минут после введения соединения 1. Образцы диализата собирают в течение еще 4 ч после обработки соединением 1. Диализаты хранят при температуре ниже -50°C до анализа.

Ацетилхолин в диализате количественно оценивают с применением метода ЖХ-МС/МС в диапазоне значений 0,099 нмоль/л-70,171 нмоль/л.

Все данные микродиализа для ацетилхолина вводят как процентное изменение от средних базовых концентраций диализата, где 100% определены как среднее для пяти значений до введения. Процентное изменение уровней ацетилхолина сравнивают с мемантином с помощью двухфакторного дисперсионного анализа using (время и обработка) с последующим заключительным тестом Бонферрони. Значения площади под кривой (ППК) для процентного изменения уровней ацетилхолина рассчитывают, и статистическую значимость средних значений ППК сравнивают с обработкой мемантином с помощью однофакторного ANOVA с последующим тестом Даннетта. Статистическую значимость считают при значении p менее 0,05. Некорректное размещение датчика считается критерием для

отмены данных животного.

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

Результаты:

Обработка чистым мемантином (1 мг/кг, п.к.) вызывает умеренные изменения уровней ацетилхолина в гиппокампе; повышение ацетилхолина после комбинации соединения 1 (3 мг/кг, п.о.) и мемантина (1 мг/кг, п.к.) было значительно выше, чем для чистого мемантина, с максимальным средним повышением $162 \pm 13\%$ от уровней до введения (фигура 3 (a)).

Средние значения площади под кривой (ППК), рассчитанные после комбинированного введения соединения 1 (1 мг/кг, п.о.) и мемантина (1 мг/кг, п.к.) были значительно выше по сравнению с чистым мемантином (1 мг/кг, п.к.) (фигура (3b)).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Комбинация, содержащая чистый антагонист 5-HT₆ рецептора и антагонист NMDA рецептора, где чистый антагонист 5-HT₆ рецептора выбирают из

1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индола;

1-[(4-фторфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индола; и

1-[(4-изопропилфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индола;

или его фармацевтически приемлемой соли.

2. Комбинация по пункту 1, где чистым антагонистом 5-HT₆ рецептора является 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индол или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Комбинация по пункту 1 или пункту 2, где фармацевтически приемлемой солью чистого антагониста 5-HT₆ рецептора является

димезилат моногидрат 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индола;

дигидрохлорид 1-[(4-фторфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индола; и

дигидрохлорид 1-[(4-изопропилфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индола.

4. Комбинация по любому из пунктов 1-3, где антагонистом NMDA рецептора является мемантин или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Комбинация по любому из пунктов 1-4, где фармацевтически приемлемой солью мемантина является гидрохлорид мемантина.

6. Комбинация димезилата моногидрата 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индола и гидрохлорида мемантина.

7. Комбинация по любому из пунктов 1-6 для применения при лечении когнитивных расстройств у пациента.

8. Применение по пункту 7, где когнитивное расстройство выбирают из болезни Альцгеймера, шизофрении, болезни Паркинсона, деменции с тельцами Леви, сосудистой деменции и лобно-височной

деменции.

9. Способ лечения когнитивных расстройств, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таковом, терапевтически эффективного количества комбинации по любому из пунктов 1-6.

10. Способ лечения по пункту 9, где когнитивное расстройство выбирают из болезни Альцгеймера, шизофрении, болезни Паркинсона, деменции с тельцами Леви, сосудистой деменции и лобно-височной деменции.

11. Соединение 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол или его фармацевтически приемлемая соль для применения в комбинации с антагонистом NMDA рецептора или его фармацевтически приемлемой солью для лечения болезни Альцгеймера у пациента.

12. Соединение для применения по пункту 11 в качестве вспомогательного лечения болезни Альцгеймера у пациента при стабильном лечении антагонистом NMDA рецептора или его фармацевтически приемлемой солью.

13. Соединение для применения по пункту 12 или пункту 13, где антагонистом NMDA рецептора является мемантин или его фармацевтически приемлемая соль.

14. Соединение для применения по пункту 11, где 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индолом или его фармацевтически приемлемой солью является димезилат моногидрат 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола.

15. Способ лечения болезни Альцгеймера у пациента, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола или его фармацевтически приемлемой соли и антагониста NMDA рецептора или его фармацевтически приемлемой соли.

16. Способ лечения болезни Альцгеймера у пациента при стабильном лечении антагонистом NMDA рецептора, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола или его фармацевтически приемлемой

соли.

17. Способ по пункту 15 или пункту 16, где фармацевтически приемлемой солью 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола является димезилат моногидрат 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола.

18. Способ по пункту 15 или пункту 16, где антагонистом NMDA рецептора является мемантин или его фармацевтически приемлемая соль.

19. Способ лечения болезни Альцгеймера по пункту 15 или пункту 16, где пациенту вводят от 1 мг до 200 мг 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола или его фармацевтически приемлемой соли в сутки.

20. Способ лечения болезни Альцгеймера по пункту 15 или пункту 16, где пациенту вводят от 1 мг до 10 мг 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола или его фармацевтически приемлемой соли в сутки.

21. Способ лечения болезни Альцгеймера по пункту 15 или пункту 16, где пациенту вводят от 25 мг до 125 мг 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола или его фармацевтически приемлемой соли в сутки.

22. Способ лечения болезни Альцгеймера по пункту 15 или пункту 16, где пациенту вводят от 150 мг до 200 мг 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола или его фармацевтически приемлемой соли в сутки.

23. Способ лечения болезни Альцгеймера по пункту 15 или пункту 16, где пациенту вводят от 25 мг до 75 мг 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола или его фармацевтически приемлемой соли в сутки.

24. Способ лечения болезни Альцгеймера по пункту 15 или пункту 16, где пациенту вводят от 75 мг до 150 мг 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола или его фармацевтически приемлемой соли в сутки.

25. Способ лечения болезни Альцгеймера по пункту 15 или пункту 16, где пациенту вводят от 1 мг до 40 мг мемантина или его фармацевтически приемлемой соли в сутки.

26. Способ лечения болезни Альцгеймера по пункту 15 или пункту 16, где пациенту вводят от 5 мг до 28 мг мемантина или его фармацевтически приемлемой соли в сутки.

27. Фармацевтическая композиция, содержащая комбинацию по любому из пунктов 1-6 и фармацевтически приемлемые эксципиенты или их комбинацию.

28. Фармацевтическая композиция по пункту 27 для применения при лечении когнитивного расстройства, выбранного из болезни Альцгеймера, шизофрении, болезни Паркинсона, деменции с тельцами Леви, сосудистой деменции и лобно-височной деменции.

29. Фармацевтическая композиция по пункту 27 или пункту 28, где 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индол или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве от 1 мг до 300 мг.

30. Фармацевтическая композиция по пункту 27 или пункту 28, где 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индол или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве от 35 мг до 200 мг.

31. Фармацевтическая композиция по пункту 27 или пункту 28, где 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индол или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве от 200 мг до 300 мг.

32. Фармацевтическая композиция по пункту 27 или пункту 28, где 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индол или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве от 75 мг до 125 мг.

33. Фармацевтическая композиция по пункту 27 или пункту 28, где мемантин или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве от 5 мг до 40 мг.

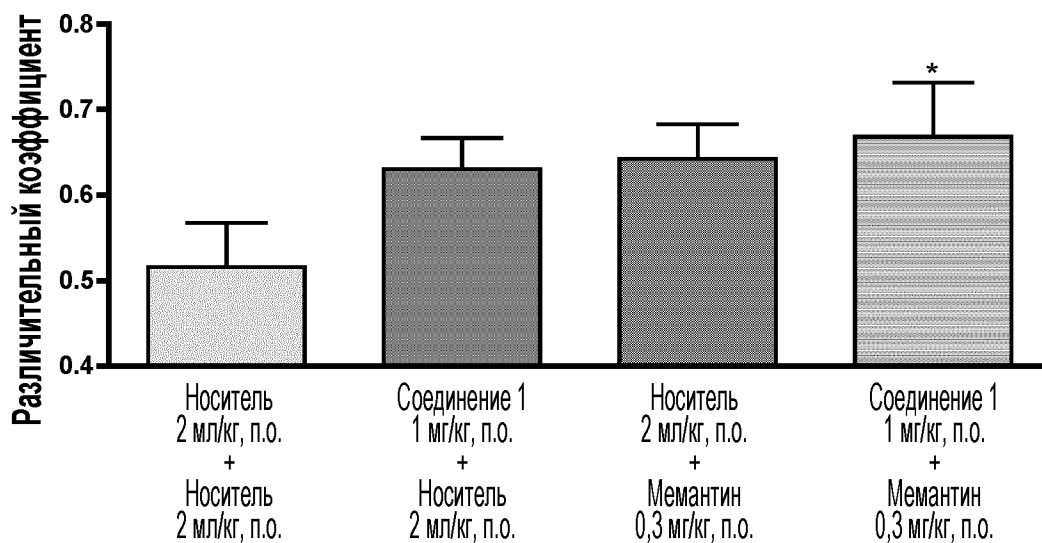
34. Способ лечения болезни Альцгеймера по пункту 15 или пункту 16, где 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индол или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту пероральным, назальным, локальным, дермальным или парентеральным путем.

35. Способ лечения болезни Альцгеймера пункту 14, где 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-

пиперазинил)метил]-1H-индол или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту от одного до трех раз в сутки, от одного до трех раз в неделю или от одного до трех раз в месяц.

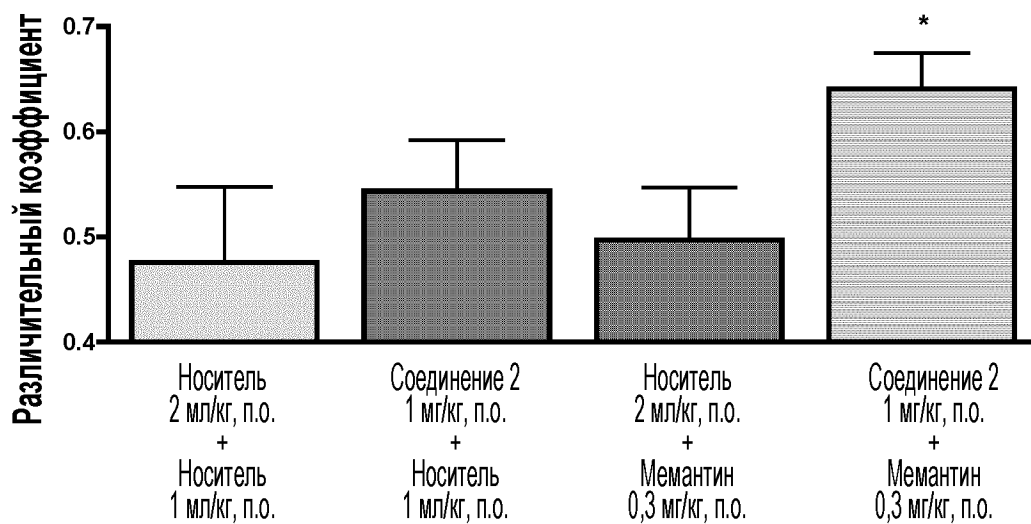
По доверенности

ФИГ. 1а



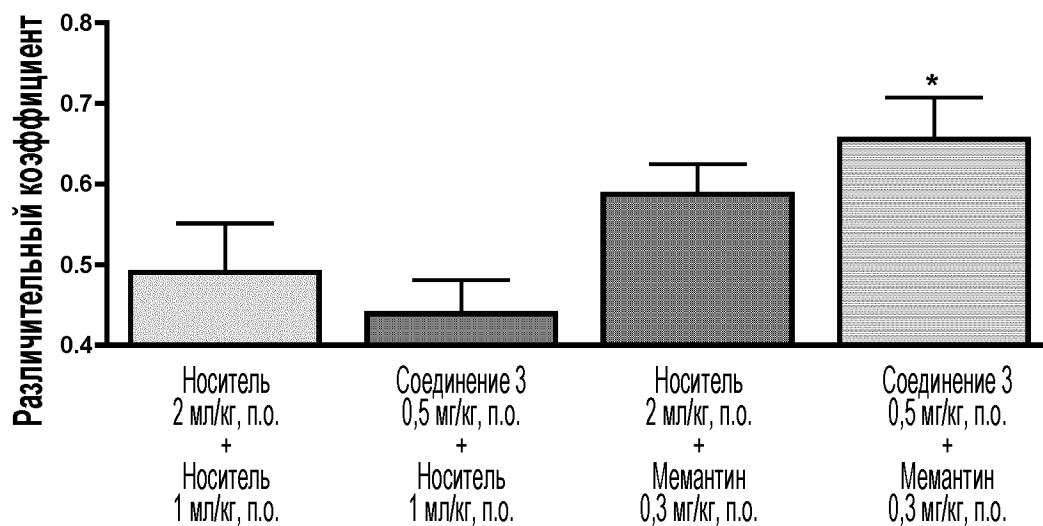
Данные представляют среднее ± СОС различительного коэффициента. * $p < 0,05$ к носителю (Крускал-Уоллис, затем критерий множественного сравнения Данна) $N=8-11$

ФИГ. 1b



Данные представляют среднее ± СОС различительного коэффициента. * $p < 0,05$ к носителю (Крускал-Уоллис, затем критерий множественного сравнения Данна) $N = 6-11$

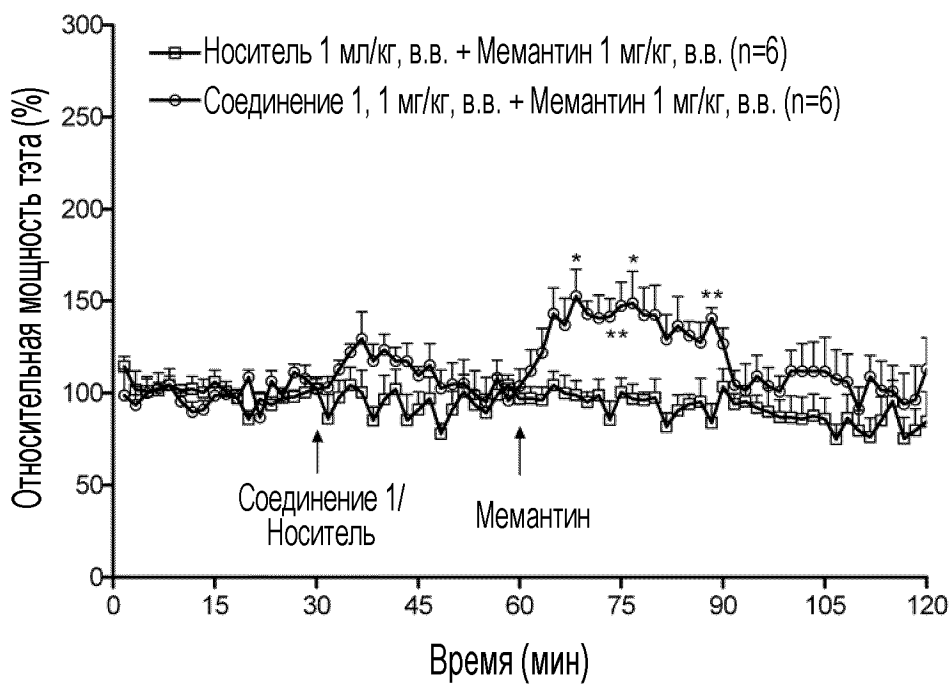
ФИГ. 1с



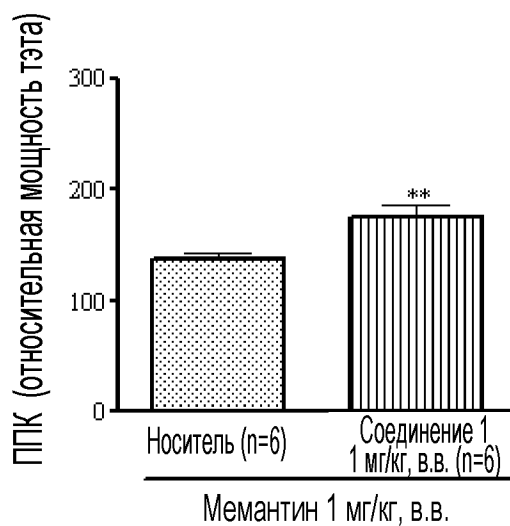
Данные представляют среднее ± СОС различительного коэффициента. * $p < 0,05$ к носителю (Крускал-Уоллис, затем критерий множественного сравнения Данна) $N=9-11$

ФИГ. 2

(a)

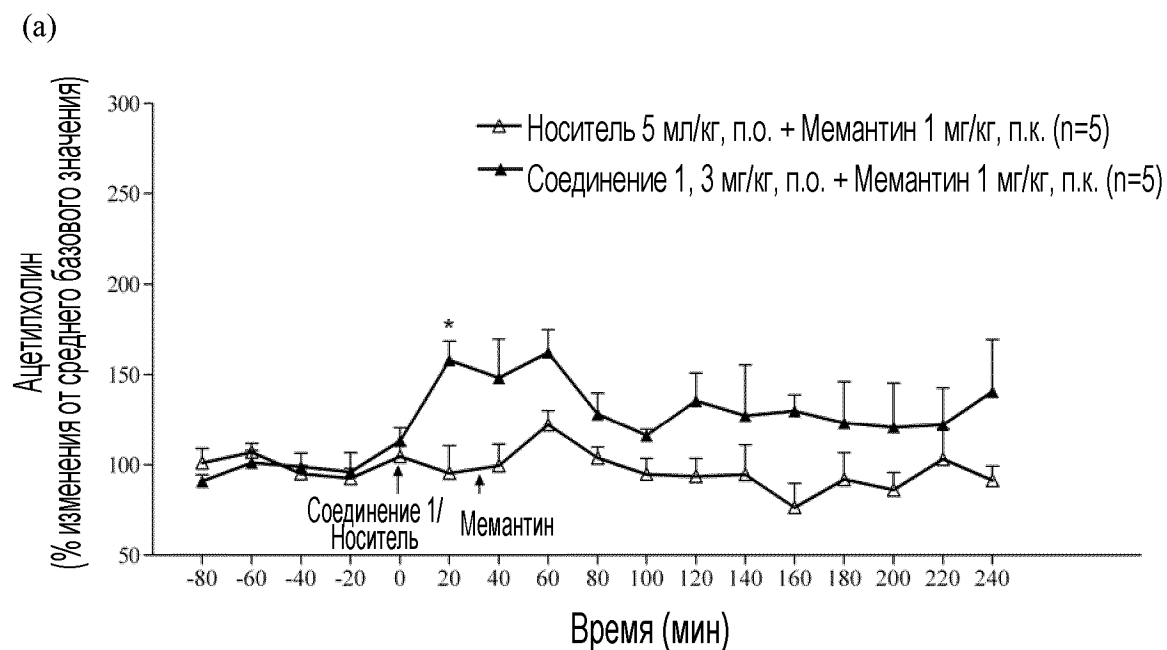


(b)

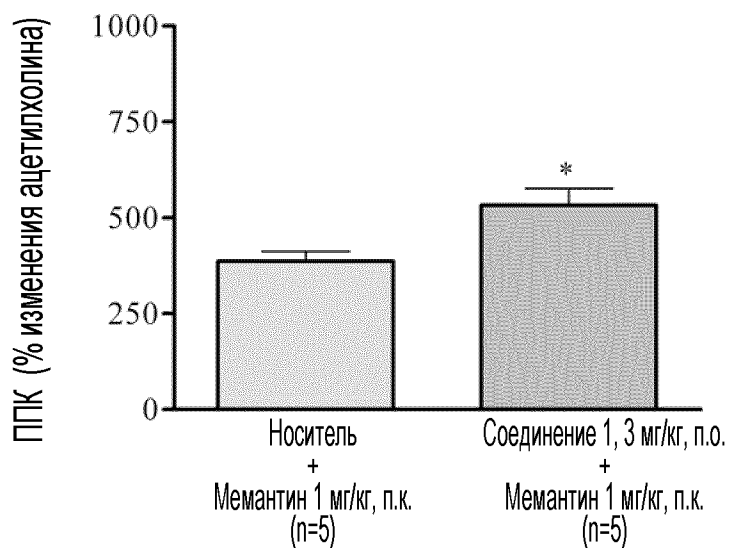


(a) Данные представляют среднее \pm СС. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ к чистому мемантину (заключительный тест Бонферрони). (b) Значение площади под кривой \pm СС. ** $p < 0,01$ к чистому мемантину (критерий Стьюдента для одной выборки)

ФИГ. 3



(b)



(a) Процент изменения от средних базовых уровней представлен как среднее \pm С.О.С. * $p < 0,05$ к чистому мемантину (заключительный тест Бонферрони). (b) Суммарные изменения уровней ацетилхолина представлены как средняя площадь под кривой (ППК) \pm С.О.С. * $p < 0,05$ (критерий множественного сравнения Данна)