

PETITORIO



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-071259- -00000-0000

Fecha: 2008-07-10 16:09:31 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE IYII Eje: 378 FASE NACIONAL
Act 411 PRESENTACION Folios: 67

ción

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE :

☒ X

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒ X

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: WYETH

Dirección: Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940, Estados Unidos de América

Nacionalidad o Domicilio: Nueva Jersey, Estados Unidos de América

Lugar de Constitución: Delaware, Estados Unidos de América

Teléfono:

Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

☐

☐

C.C.

NIT

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

Dirección: Avenida 82 No.10-62 Piso 6

Teléfono: 634 1500

Fax: 376 2211

E-Mail: office.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

☒ X

NIT

☐

C.C.

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

79.143.366 de

Número

Usaquén

TP 20.281

④

INVENTOR (ES)

Nombre: COMERY, Thomas, Anthony y SCHECHTER, Lee, Erwin

Dirección: 219 Flowers Avenue, Langhorne, Pennsylvania 19047, stados Unidos de América y 855 Royal Lane, Toms River, New Jersey 08753, Estados Unidos de América, respectivamente

(72)

Nacionalidad o Domicilio: Canadiense y Estadounidense, respectivamente

⑤

PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US2007/000354

Fecha 09-ENE-07

Publicación Internacional No. WO/2007/087151

Fecha 02-AGO-07

⑥

Título (54)

COMBINACIÓN DE UN INHIBIDOR DE ACETILCOLINESTERASA Y UN ANTAGONISTA DE 5-HT6 PARA EL TRATAMIENTO DE LA DISFUNCIÓN COGNITIVA

⑦

Clasificación Internacional (51)

A61K 31/416, A61K 31/496, A61K 45/06, A61P 25/28

⑧

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI

☒ X

NO

☐

US

13-ENE-06

60/758,841

⑨

Comprobante de pago No.

08-45816

Fecha 09-JUN-08

12

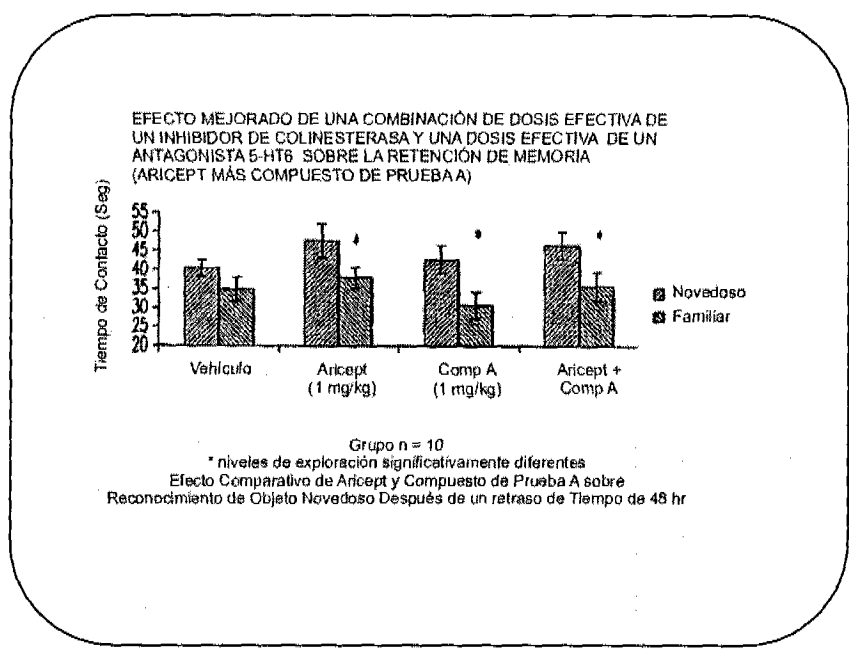
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☐ Otros:

11

FIGURA CARATERISTICA



12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE:

ALVARO CORREA ORDÓÑEZ

FIRMA:

C.C. 79.143.366

T.P. 20.281

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página

3/3

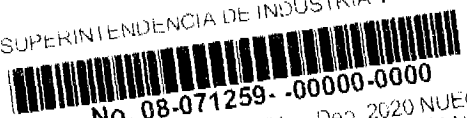
2008/011

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 45,816
FECHA : JUNIO 9 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-071259- -00000-0000

Fecha: 2008-07-10 16:09:31 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eje: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 67

***** CONSIGNACION *****

POSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Wr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	287210	09/06/2008	37,859,400.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 390/08 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 9 de julio de 2008 por la Sra. María Teresa Lara, c.c. 41.568.055 de Bogotá, Traductora Oficial según Resolución No. 01016 del 2 de octubre de 1998, expedida por el Ministerio de Justicia.

= = = = =

Poder otorgado por WYETH respecto de la solicitud de patente titulada "COMBINACIÓN DE UN INHIBIDOR DE ACETILCOLINESTERASA Y UN ANTAGONISTA DE 5-HT6 PARA EL TRATAMIENTO DE LA DISFUNCIÓN COGNITIVA". Certificación notarial suscrita por Michelle McGowan, Notario Público del estado de Nueva Jersey, y legalizaciones subsiguientes.

EL PODER Y LA CERTIFICACIÓN NOTARIAL NO SE TRADUCEN POR ENCONTRARSE EN INGLÉS Y ESPAÑOL EN EL DOCUMENTO ORIGINAL.

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE MINISTERIO DE JUSTICIA

MICHELLE L. MCGOWAN
Notario Público, Estado de Nueva Jersey
No. 2108903
Habilitada en el Condado de Morris
La comisión expira el 9 de febrero de 2011

(Sello notarial en relieve)

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- 1. País: Estados Unidos de América
- 2. Este documento público ha sido firmado por: Michelle L. McGowan
- 3. actuando en calidad de: Notario Público de Nueva Jersey
- 4. lleva el sello/timbre de: Michelle L. McGowan, Notario

8
5

CERTIFICADO

- 5. en Trenton, Nueva Jersey
- 6. el día 18 de junio de 2008
- 7. por R. David Rousseau, TESORERO DE NUEVA JERSEY
- 8. No. A330548
- 9. Sello/Timbre:
- 10. Firma

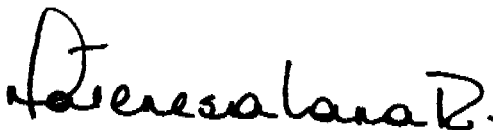
(Sello del Estado
de Nueva Jersey)

(Fdo.) R. David Rousseau

=====

La anterior es traducción fiel y completa del documento en referencia, de la cual se deja copia en este archivo para su confrontación.

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE MINISTERIO DE JUSTICIA


María Teresa Lara R.
c.c. 41.568.055 de Bogotá
Traductora Oficial según
Resolución No. 01016 del
2 de octubre de 1998, del
Ministerio de Justicia

6
6

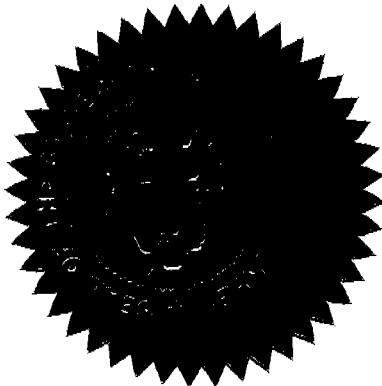
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MICHELLE L MC GOWAN
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MICHELLE L MC GOWAN, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 18TH DAY OF JUNE 2008
7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A330548
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Terresalana P.

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION 24.978
DE MINISTERIO

390/08

Raisbeck, Lara, Rodríguez & Rueda
Av. 82 No. 10 - 62 6th Floor
Bogotá, Colombia

NIT: 860.068.840-3
Tel: +57 1 634 1500
Fax: +57 1 376 2211
www.bakernet.com

POWER OF ATTORNEY

The undersigned.

WYETH

with offices at

Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
United States of America

declares that it hereby grants to

**ALVARO CORREA-ORDOÑEZ and/or
OLGA GEORGETTE OTERO and/or
RICARDO METKE and/or
JUAN PABLO CONCHA**

All members of the law firm Raisbeck, Lara, Rodríguez & Rueda, with domicile at Av. 82 No. 10 - 62, 6th floor, of Bogotá D. C., Colombia, and for so long as they remain members of the law firm, a full and sufficient power of attorney with respect to Colombian patent application(s) based on PCT/US2007/000354

and entitled "COMBINATION OF ACHE INHIBITOR AND 5-HT6 ANTAGONIST FOR THE TREATMENT OF COGNITIVE DYSFUNCTION"

and to obtain patent protection thereof, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following:
a) Obtainment of a patent(s) based upon said patent application(s), including filing of assignments, change of name or address, voluntary cancellation; and defending oppositions, cancellations, nullity, writ mandamus, and in general the civil, penal, an administrative processes relating to those rights.

I hereby ratify all lawful actions previously taken on behalf of this company by the aforementioned attorneys with respect to the mentioned matters.

Done and subscribed in

On the 12th day of June 2008

Signature of the person issuing the Power

WYETH

Gale F. Matthews
Assistant Secretary

PODER DE ABOGADO

La abajo firmada,

WYETH

con oficinas en

Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
Estados Unidos de América

declara por el presente que otorga a

**ALVARO CORREA-ORDOÑEZ y/o
OLGA GEORGETTE OTERO y/o
RICARDO METKE y/o
JUAN PABLO CONCHA**

Todos miembros de la firma de abogados Raisbeck, Lara, Rodríguez & Rueda, con domicilio en la Av. 82 No. 10 - 62 Piso 6 en Bogotá D. C., Colombia, y hasta tanto ellos continúen siendo miembros de la firma, poder especial amplio y suficiente con respecto a la solicitud(es) de patente en Colombia basada(s) en PCT/US2007/000354

y titulada
"COMBINACIÓN DE UN INHIBIDOR DE ACETILCO-
LINESTERASA Y UN ANTAGONISTA DE 5-HT6
PARA EL TRATAMIENTO DE LA DISEFUCION COGNITIVA"

y para obtener la protección de patente de la misma, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera autoridades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de la(s) patente(s) de invención basada(s) en la mencionada solicitud de patente, incluyendo presentación de traspasos, cambio de nombre o dirección, cancelación voluntaria; y defensa en oposiciones, cancelaciones, nulidades, la tutela, y en general procesos civiles, penales, administrativos relacionados con estos derechos.

Igualmente, ratifico todo lo actuado en derecho hasta el momento en nombre de esta compañía por cualquiera de los mencionados apoderados en los casos mencionados.

Dado y firmado en

A los 12 días del mes de junio de 2008

Firma de la persona que firma el Poder

NOTARIAL CERTIFICATION

On this 12th day of June
2008, the undersigned Notary

CERTIFIES

1. That **Gale F. Matthews**

set his hand on the foregoing document.

2. That the grantor is to me personally known and that he/she has legal capacity to execute the instrument.

3. That the grantor has executed the foregoing document as

Assistant Secretary

of the judicial person **WYETH**

4. That the judicial person **WYETH**
having its home office in
Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
United States of America

is duly organized, has present legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

5. That the grantor has in fact the referred to authority and that his/her representation is legal.

6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic documents for such purpose exhibited to me and which I mention specifically, giving their dates and their origin or source:

Minutes of the Board of Directors Meeting held on April 24, 2008

CERTIFICACION NOTARIAL

A los 12 días del mes de junio
de 2007 8, el suscrito Notario

DA FE

1 Que **Gale F. Matthews**

suscribió de su puño y letra el documento que antecede.

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.

3 Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

Subsecretaría

de la persona jurídica **WYETH**

4 Que la persona jurídica **WYETH**
con sede en
Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
Estados Unidos de América

está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se otorga el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

5 Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta y que ésta es legítima.

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

Actas de la reunión de la Junta Directiva celebrada el 24 de abril de 2008.

Michelle L. McGowan
Notary Public
MICHELLE L. MCGOWAN
Notary Public, State of New Jersey
No. 2108903
Qualified in Morris County
Commission Expires Feb. 9, 2011

El Notario Público

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 391/08 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 9 de julio de 2008 por la Sra. María Teresa Lara, c.c. 41.568.055 de Bogotá, Traductora Oficial según Resolución No. 01016 del 2 de octubre de 1998, expedida por el Ministerio de Justicia.

=====

Cesión a WYETH del invento titulado "MÉTODO PARA EL TRATAMIENTO DE LA DISFUNCIÓN COGNITIVA". Certificación notarial suscrita por Michelle L. McGowan, Notario Público del estado de Nueva Jersey, y legalizaciones subsiguientes.

AM102118

DECLARACIÓN JURAMENTADA

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE MINISTERIO DE JUSTICIA

Yo, Jerilyn Fleming, Asociada Senior para Registros Internacionales de Wyeth, certifico por la presente que la copia adjunta ha sido comparada con la Cesión original (para la U.S.S.N. 60/758,841 y cualquier equivalente legal de la misma en un país extranjero, para el invento titulado: "MÉTODO PARA EL TRATAMIENTO DE LA DISFUNCIÓN COGNITIVA"), fechada el 13 de enero de 2006 de Thomas Anthony COMERY y fechada el 17 de enero de 2006 de Lee Edwin SCHECHTER a Wyeth y que la citada copia es fiel copia del original.

Dado a los 13 días del mes de junio de 2008, en Madison, Nueva Jersey, Estados Unidos de América.

Wyeth

(Fdo.) Jerilyn Fleming
Jerilyn Fleming
Asociada Senior para Registros
Internacionales

PARA USO EN COLOMBIA

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva Jersey)
)
 Condado de Morris)

A los 13 días del mes de junio de 2008, ante mi personalmente compareció Jerilyn Fleming, Asociada Senior para Registros Internacionales de Wyeth, a quien conozco y de quien me consta que es la persona descrita en el instrumento anterior y quien lo suscribió, y reconoció ante mi haber suscrito el mismo.

(Fdo.) Michelle L. McGowan
Notario Público

(Sello notarial
en relieve)

[Sello] MICHELLE L. McGOWAN
Notario Público, Estado de Nueva Jersey
No. 2108903
Habilitada en el Condado de Morris
La comisión expira el 9 de febrero de 2011

Cesión de Inventario

En virtud del pago por la CESIONARIA al CEDENTE de contraprestación válida y valiosa, el recibo de la cual se reconoce por la presente, el CEDENTE:

- (1) Nombre Completo del Inventor: Thomas Anthony COMERY
Residencia: 219 Flowers Avenue, Langhorne, PA 19047
Ciudadanía: Canadá

- (2) Nombre Completo del Inventor: Lee Erwin SCHECHTER
Residencia: 855 Royal Lane, Toms River, NJ 08753
Ciudadanía: Estados Unidos de América

por la presente vende, cede y traspasa a la CESIONARIA:

Wyeth
Five Giralda Farms
Madison, New Jersey 07940

y a los sucesores, cesionarios y representantes legales de la CESIONARIA, todo derecho, título e interés para los Estados Unidos y sus posesiones territoriales y en todos los países extranjeros, incluidos todos los derechos a reclamar prioridad, en y sobre el invento titulado:

MÉTODO PARA EL TRATAMIENTO DE LA DISFUNCIÓN COGNITIVA

e inventado por el CEDENTE y los siguientes inventores adicionales, en caso de haberlos:

y el cual se encuentra en la Solicitud Provisional de los E.U. No. 60/758,841 presentada el: 13 de enero de 2006

[X] Yo, el suscrito CEDENTE, por la presente autorizo y solicito la inserción anterior del número de solicitud y la fecha de presentación, una vez se conozcan,

[marcar también si se están cediendo solicitud(es) extranjera(s)]

[X] y cualquier equivalente legal de las mismas en un país extranjero,

incluyendo el derecho a reclamar prioridad, incluidas todas y cada una de las mejoras allí divulgadas, y en y sobre todas las Patentes que hayan de obtenerse para dicho invento en virtud de la solicitud anterior o cualquier solicitud provisional, no provisional, de continuación, divisional, de renovación o sustituta de la misma posteriormente presentada, y respecto de Patentes, cualquier reemisión o reexamen de las mismas.

12
12

El CEDENTE pacta por el presente que no se ha hecho ni se hará ni se realizará ninguna cesión, venta, acuerdo o gravamen que pudiese entrar en conflicto con esta cesión.

El CEDENTE autoriza a la CESIONARIA a presentar solicitudes y recibir Patentes para dicho invento en cualquiera de dichos países en su propio nombre, o en nombre del CEDENTE, a su elección.

El CEDENTE pacta y acuerda suscribir u obtener cualquier garantía adicional necesaria del título sobre dicho invento y cualquier Patente que pueda expedirse para el mismo y, en cualquier momento, a solicitud y por cuenta de la CESIONARIA, entregar cualquier testimonio en cualquier interferencia, litigio o proceso relacionado con el mismo y otorgar todos los documentos que puedan ser necesarios o convenientes para perfeccionar el título sobre dicho invento o cualquier Patente que pueda otorgarse para el mismo a la CESIONARIA, sus sucesores, cesionarios u otros representantes legales y, en cualquier momento, a solicitud y por cuenta de la CESIONARIA, suscribir cualquier continuación, continuación en parte, solicitud divisional, de renovación o sustituta de la misma, y en cuanto a Patentes y reemisión o reexamen de las mismas, o cualquier otra solicitud adicional de Patente para dicho invento o cualquier parte del mismo, todas las cuales solicitudes y cualesquiera Patentes que se expidan sobre las mismas son por la presente cedidas a la CESIONARIA, y hará todos los juramentos o declaraciones lícitos, y realizará todo los actos lícitos requeridos para adquirir las mismas, sin otra compensación, pero por cuenta de la CESIONARIA, sus sucesores, cesionarios u otros representantes legales.

El CEDENTE autoriza y solicita al Comisionado de Patentes expedir todas y cada una de las Patentes de los Estados Unidos para dicho invento, resultantes de cualquiera de las anteriores solicitudes a su CESIONARIA.

LA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 07/08
DE MINJUTRABA

Enero 13 de 2006
Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva Jersey }
Condado de Middlesex } ss:

A los 13 días del mes de enero de 2006, compareció personalmente ante mí Thomas Anthony COMERY, a quien conozco como la misma persona descrita en el instrumento anterior y quien lo otorgó, y reconoció haber otorgado el mismo, por su propia voluntad y para los propósitos allí señalados.

(Fdo.) Karolina Piorek
Notario Público

[Sello]

KAROLINA PIOREK
NOTARIO PÚBLICO DE NUEVA JERSEY
La comisión expira el 8/22/2010

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01810
DE MINISTERIO

(Fdo.) Lee Erwin Schechter
Lee Erwin SCHECHTER

Enero 17 de 2006
Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva Jersey }
Condado de Middlesex } ss:

A los 17 días del mes de enero de 2006, compareció personalmente ante mí Lee Erwin SCHECHTER, a quien conozco como la misma persona descrita en el instrumento anterior y quien lo otorgó, y reconoció haber otorgado el mismo, por su propia voluntad y para los propósitos allí señalados.

(Fdo.) Karolina Piorek
Notario Público

14
10

[Sello] KAROLINA PIOREK
NOTARIO PÚBLICO DE NUEVA JERSEY
La comisión expira el 8/22/2010

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por: Michelle L. McGowan
3. actuando en calidad de: Notario Público de Nueva Jersey
4. lleva el sello/timbre de: Michelle L. McGowan, Notario

CERTIFICADO

5. en Trenton, Nueva Jersey
6. el día 18 de junio de 2008
7. por R. David Rousseau, TESORERO DE NUEVA JERSEY
8. No. A330549
9. Sello/Timbre:
10. Firma

(Sello del Estado
de Nueva Jersey)

(Fdo.) R. David Rousseau

= = = = =
La anterior es traducción fiel y completa del documento en referencia, de la cual se deja copia en este archivo para su confrontación.


María Teresa Lara R.
c.c. 41.568.055 de Bogotá
Traductora Oficial según
Resolución No. 01016 del
2 de octubre de 1998, del
Ministerio de Justicia

LA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE MINISTERIO DE JUSTICIA

15

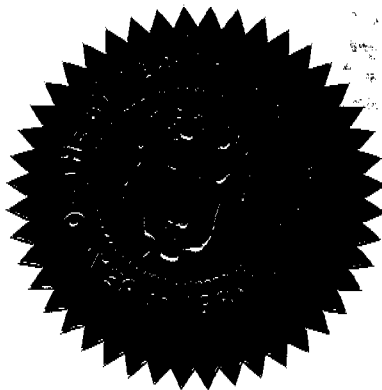
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MICHELLE L MC GOWAN
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MICHELLE L MC GOWAN, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 18TH DAY OF JUNE 2008
7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A330549
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Maria Teresa Lara R.

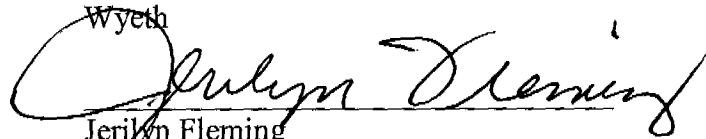
MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01218
DE MINJUSTICIA

391/08

AFFIDAVIT

I, Jerilyn Fleming, Sr. International Filing Associate of Wyeth, do hereby certify that the attached copy has been compared with the original Assignment (for U.S.S.N. 60/758,841 and any legal equivalent thereof in a foreign country, for the invention entitled: "METHOD FOR THE TREATMENT OF COGNITIVE DYSFUNCTION") dated January 13, 2006 from Thomas Anthony COMERY and dated January 17, 2006 and from Lee Erwin SCHECHTER to Wyeth and that the said copy is a true copy of the original.

Dated this 13th day of June 2008, at Madison, New Jersey, United States of America.

Wyeth

 Jerilyn Fleming
 Sr. International Filing Associate

TO BE USED IN COLUMBIA

ACKNOWLEDGMENT

State of New Jersey)
)
 County of Morris)

On this 13th day of June 2008, before me personally appeared Jerilyn Fleming, Sr. International Filing Associate of Wyeth, to me known and known to me to be the individual described in and who executed the foregoing instrument, and she acknowledged to me that she executed the same.


 Notary Public

MICHELLE L. McGOWAN
Notary Public, State of New Jersey
No. 2108903
Qualified in Morris County
Commission Expires Feb. 9, 2011

17

Assignment of Invention

In consideration of the payment by ASSIGNEE to ASSIGNOR of good and valuable consideration, the receipt of which is hereby acknowledged,
ASSIGNOR:

(1) Full Name of Inventor: Thomas Anthony COMERY
Residence: 219 Flowers Avenue, Langhorne, PA 19047
Citizenship: Canada

(2) Full Name of Inventor: Lee Erwin SCHECHTER
Residence: 855 Royal Lane, Toms River, NJ 08753
Citizenship: United States of America

hereby sells, assigns and transfers to ASSIGNEE:

Wyeth
Five Giralda Farms
Madison, New Jersey 07940

and the successors, assigns and legal representatives of the ASSIGNEE the entire right, title and interest for the United States and its territorial possessions and in all foreign countries, including all rights to claim priority, in and to the invention entitled:

METHOD FOR THE TREATMENT OF COGNITIVE DYSFUNCTION

and invented by ASSIGNOR and the following additional inventors, if any:

and which is found in U.S. Provisional Application No. 60/758,841 filed on: January 13, 2006

☒ I/we the ASSIGNOR signing below, hereby authorize and request insertion above of the application number and filing date, when they become known,

[also check if foreign application(s) is(are) also being assigned]

☒ and any legal equivalent thereof in a foreign country,

including the right to claim priority, including any and all improvements disclosed therein, and in and to all Letters Patent to be obtained for said invention by the above application or any subsequently filed provisional, nonprovisional, continuation, divisional, renewal, or substitute thereof, and as to Letters Patent any reissue or re-examination thereof.

ASSIGNOR hereby covenants that no assignment, sale, agreement or encumbrance has been or will be made or entered into which would conflict with this assignment.

ASSIGNOR authorizes ASSIGNEE to make applications for and to receive Letters patent for said invention in any of said countries in its own name, or in ASSIGNOR's name, at its election.

XA
19

Lee Erwin SCHECHTER
Lee Erwin SCHECHTER

January 17, 2006
Date

ACKNOWLEDGMENT

State of New Jersey }
County of Middlesex } ss:

On the 17th day of January 2006, Lee Erwin SCHECHTER personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

Karolina Piorok
Notary Public
KAROLINA PIOREK
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
~~~~~~~Commission Expires 8/22/2011~~~~~~~

28  
20

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
2 August 2007 (02.08.2007)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 2007/087151 A3

(51) International Patent Classification:

A61K 31/416 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)  
A61K 31/496 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2007/000354

(22) International Filing Date: 9 January 2007 (09.01.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/758,841 13 January 2006 (13.01.2006) US

(71) Applicant (for all designated States except US): WYETH  
[US/US]; Five Giralda Farms, Madison, New Jersey 07940  
(US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): COMERY,  
Thomas, Anthony [CA/US]; 219 Flowers Avenue,  
Langhorne, Pennsylvania 19047 (US). SCHECHTER,  
Lee, Erwin [US/US]; 855 Royal Lane, Toms River, New  
Jersey 08753 (US).

(74) Agent: LENCES, Barbara, L.; Wyeth, Patent Law  
Department, Five Giralda Farms, Madison, New Jersey  
07940, (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every  
kind of national protection available): AE, AG, AI, AM,

AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,  
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,  
GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS,  
JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS,  
LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY,  
MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS,  
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN,  
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every  
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,  
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,  
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,  
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,  
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a  
patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the  
earlier application (Rule 4.17(iii))

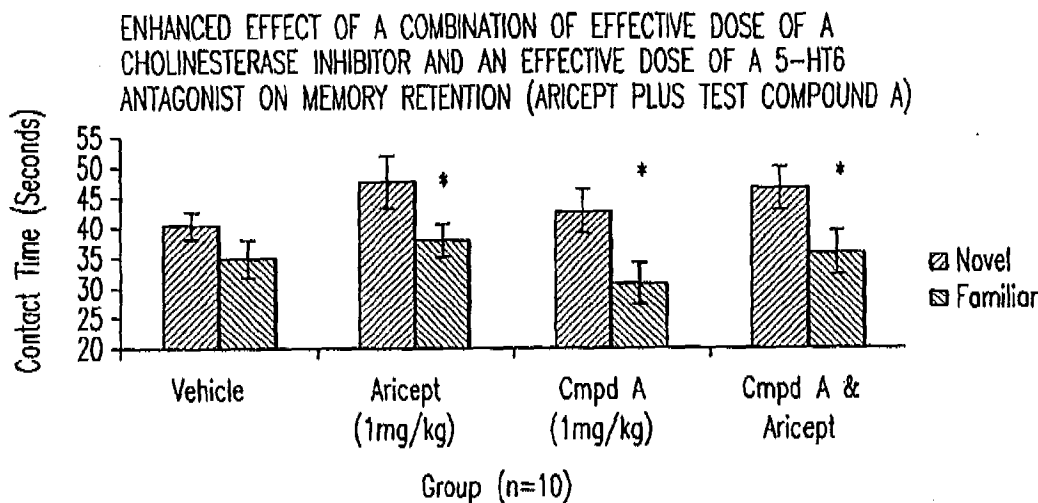
Published:

- with international search report

(88) Date of publication of the international search report:  
15 November 2007

[Continued on next page]

(54) Title: COMBINATION OF ACHE INHIBITOR AND 5-HT<sub>6</sub> ANTAGONIST FOR THE TREATMENT OF COGNITIVE  
DYSFUNCTION



\* significantly different levels of exploration

Comparative Effect of Aricept and Test Compound A on  
Novel Object Recognition After a 48hr Time Delay

(57) Abstract: The present invention provides a method for the treatment of a cognitive disorder such as Alzheimer's disease in a patient in need thereof which comprises providing to said patient a therapeutically effective amount of a combination of an acetylcholinesterase inhibitor and a 5-hydroxytryptamine-6 antagonist.

WO 2007/087151 A3

21

WO 2007/087151 A3



*For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.*

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
2 August 2007 (02.08.2007)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 2007/087151 A2

(51) International Patent Classification:

A61K 31/416 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)  
A61K 31/496 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2007/000354

(22) International Filing Date: 9 January 2007 (09.01.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/758,841 13 January 2006 (13.01.2006) US

(71) Applicant (for all designated States except US): WYETH  
[US/US]; Five Giralda Farms, Madison, New Jersey 07940  
(US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): COMERY,  
Thomas, Anthony [CA/US]; 219 Flowers Avenue,  
Langhorne, Pennsylvania 19047 (US). SCHECHTER,  
Lee, Erwin [US/US]; 855 Royal Lane, Toms River, New  
Jersey 08753 (US).

(74) Agent: LENCES, Barbara, L.; Wyeth, Patent Law  
Department, Five Giralda Farms, Madison, New Jersey  
07940, (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every  
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,

AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,  
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,  
GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS,  
JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS,  
LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY,  
MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS,  
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN,  
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every  
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,  
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,  
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,  
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,  
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a  
patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the  
earlier application (Rule 4.17(iii))

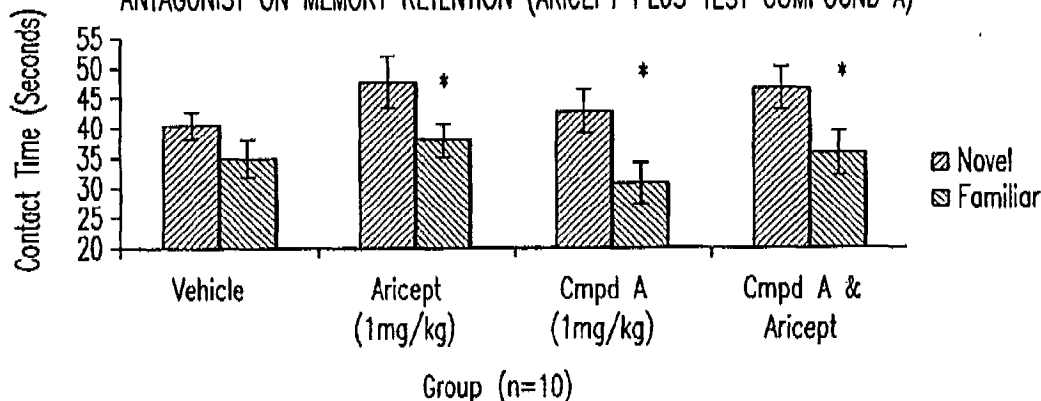
Published:

- without international search report and to be republished  
upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-  
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-  
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: METHOD FOR THE TREATMENT OF COGNITIVE DYSFUNCTION

ENHANCED EFFECT OF A COMBINATION OF EFFECTIVE DOSE OF A  
CHOLINESTERASE INHIBITOR AND AN EFFECTIVE DOSE OF A 5-HT6  
ANTAGONIST ON MEMORY RETENTION (ARICEPT PLUS TEST COMPOUND A)



\* significantly different levels of exploration

Comparative Effect of Aricept and Test Compound A on  
Novel Object Recognition After a 48hr Time Delay

(57) Abstract: The present invention provides a method for the treatment of a cognitive disorder such as Alzheimer's disease in a patient in need thereof which comprises providing to said patient a therapeutically effective amount of a combination of an acetylcholinesterase inhibitor and a 5-hydroxytryptamine-6 antagonist.

COMBINACIÓN DE UN INHIBIDOR DE ACETILCOLINESTERASA Y UN  
ANTAGONISTA DE 5-HT6 PARA EL TRATAMIENTO DE LA DISFUNCIÓN  
COGNITIVA

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La clase más grande de terapias actuales para el tratamiento de trastornos de la cognición, tales como la Enfermedad de Alzheimer, actúan directamente sobre el sistema colinérgico mediante la inhibición de la acetilcolinesterasa (Ibach B. and Haen E., *Current Pharmaceutical Design*, 2004, 10(3):231-51). Sin embargo, ha sido evidente de manera incremental que las terapias que objetivan el sistema colinérgico solo no son suficientes para revertir completamente el déficit de cognición en un trastorno cognitivo, tal como la Enfermedad de Alzheimer. Adicionalmente, tales terapias están limitadas generalmente debido a los efectos colaterales indeseados tales como temblores o náusea. Hay una clara necesidad de una terapia para tratar los trastornos cognitivos que actúan sobre un objetivo en lugar de, o en adición a, el sistema colinérgico.

Estudios recientes han demostrado que el receptor de 5-hidroxitriptamina-6 (5-HT6) tiene un papel en la función cognitiva (Foley A. G., et al, *Neuropsychopharmacology*, 2004; 29(1):93-100; Woolley M. L., et al, *Neuropharmacology*, 2001; 41(2):210-9; Woolley M. L., et al; *Psychopharmacology*, 2003; 170:358-67 and Rogers D. C., and Hagan J. J., *Psychopharmacology*, 2001; 158(2):114-9). Específicamente, el receptor de 5-HT6 está localizado en las regiones clave del cerebro asociadas con la

cognición y se ha mostrado que modula múltiples sistemas neurotransmisores involucrados en la cognición. Más aún, el receptor 5-HT<sub>6</sub> se ha mostrado que media eventos asociados con la plasticidad sináptica y mejora el desempeño cognitivo en modelos de animales.

Es un objeto de la presente invención suministrar un método para el tratamiento de un trastorno cognitivo, tal como la Enfermedad de Alzheimer, que es una terapia mejorada sobre aquellas terapias que actúan únicamente sobre el sistema colinérgico mediante la inhibición de la acetilcolinesterasa.

Otro objetivo de esta invención es suministrar una fuente de agentes terapéuticos útiles para el tratamiento de trastornos cognitivos.

Un rasgo de esta invención es que el método para el tratamiento de un trastorno cognitivo tiene un perfil de efecto colateral mejorado.

Objetivos adicionales y rasgos de la invención serán más evidentes luego de la lectura de la descripción detallada que sigue de aquí en adelante.

#### DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Figura 1. La Figura 1 es una representación esquemática del efecto de una combinación de dosis inefectiva de un inhibidor de acetilcolinesterasa y un antagonista de 5-HT<sub>6</sub> sobre la retención

25  
25

de memoria (Ensayo aricept plus del Compuesto A), según se determinó *in vivo* por un ensayo de reconocimiento de objeto novedoso.

Figura 2. La Figura 2 es una representación esquemática del efecto de una combinación de una dosis inefectiva de un inhibidor de acetilcolinesterasa y una dosis efectiva de un antagonista 5-HT6 sobre la retención de memoria (Ensayo aricept plus del Compuesto A), según se determinó *in vivo* por un ensayo de reconocimiento de objeto novedoso.

Figura 3. La Figura 3 es una representación esquemática del efecto mejorado de una combinación de una dosis efectiva de un inhibidor de acetilcolinesterasa y una dosis efectiva de un antagonista de 5-HT6 sobre la retención de memoria (Ensayo aricept plus del Compuesto A), según se determinó *in vivo* por un ensayo de reconocimiento de objeto novedoso.

Figura 4. La Figura 4 es una representación esquemática del efecto de una combinación de dosis inefectiva de un inhibidor de acetilcolinesterasa y un antagonista de 5-HT6 sobre la retención de memoria (Ensayo aricept plus del Compuesto B), según se determinó *in vivo* por un ensayo de reconocimiento de objeto novedoso.

Figura 5. La Figura 5 es una representación esquemática del efecto de una combinación de dosis inefectiva de un inhibidor de acetilcolinesterasa y un antagonista de 5-HT6 sobre la retención de memoria (Ensayo Razadyne plus del Compuesto B), según se

26

determinó *in vivo* por un ensayo de reconocimiento de objeto novedoso.

Figura 6. La Figura 6 es una representación gráfica del efecto de una combinación de un inhibidor de acetilcolinesterasa y un antagonista de 5-HT6 sobre la liberación de acetilcolina (Ensayo aricept plus del Compuesto B), en el hipocampo dorsal de la rata usando análisis de microdiálisis.

### RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención suministra un método de tratamiento de un trastorno cognitivo en un paciente que lo necesita que comprende suministrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una combinación de un inhibidor de acetilcolinesterasa y un antagonista 5-hidroxitriptamina-6.

También se ha suministrado una composición farmacéutica, para uso en el tratamiento de un trastorno cognitivo, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad efectiva de una combinación de un inhibidor de acetilcolinesterasa y un antagonista 5-hidroxitriptamina-6.

### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Los trastornos cognitivos, tal como la Enfermedad de Alzheimer, son caracterizados generalmente por numerosos déficit en funciones neurotrasmisoras. La mayoría de los tratamientos terapéuticos actuales para el tratamiento de un trastorno

cognitivo, tal como la Enfermedad de Alzheimer, objetivan el sistema colinérgico exclusivamente. Sin embargo, se ha hecho muy evidente últimamente que objetivar el sistema colinérgico solo, mediante la inhibición de la enzima acetilcolinesterasa, no es suficiente para invertir completamente los déficit cognitivos asociados con dicho trastorno y pueden en algún grado estar limitados por un perfil de efectos colaterales indeseables, incluyendo temblores y náusea. Los inhibidores de acetilcolinesterasa son descritos frecuentemente como los únicos moderadamente efectivos y que tienen una duración limitada de eficacia durante el curso de la enfermedad. Adicionalmente, los inhibidores de acetilcolinesterasa están limitados por efectos colaterales periféricos asociados con la CNS. De preocupación particular, cuando se usan inhibidores de acetilcolinesterasa, es la ventana limitada entre la eficacia y la producción de los efectos colaterales.

Estudios farmacológicos han revelado que un número de agentes antisicóticos tienen una alta afinidad por el receptor 5-HT<sub>6</sub>, sugiriendo que el receptor 5-HT<sub>6</sub> puede ser de interés como un objetivo terapéutico para el tratamiento de enfermedades psiquiátricas. (Roth, B. L., et al, Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics, 1994, 268(3).1403-1410). La investigación ha indicado que los antagonistas de 5-HT<sub>6</sub> pueden mejorar la retención, pero no la adquisición de tareas cognitivas, por ejemplo, se ha informado que un antagonista de 5-HT<sub>6</sub> mejoró la retención de memoria en modelos animales. (Rogers, D. C. and Hagan, J. J. Psychopharmacology, 2001, 158(2), 114-119

28

and Foley, A. G., et al, Neuropsychopharmacology, 2004, 29(1), 93-100).

Sorprendentemente, se ha encontrado ahora que una combinación de un inhibidor de acetilcolinesterasa y un antagonista de 5-hidroxitriptamina-6 produce efectos sinérgicos y puede ser usada para suministrar un tratamiento mejorado para los trastornos cognitivos tales como la Enfermedad de Alzheimer. De acuerdo a lo anterior, la presente invención suministra un método para el tratamiento de un trastorno cognitivo que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de una combinación de un inhibidor de colinesterasa y un antagonista de 5-hidroxitriptamina-6. Ventajosamente, el uso de una combinación de un inhibidor de acetilcolinesterasa y un antagonista de 5-hidroxitriptamina-6 para el tratamiento de un trastorno cognitivo puede reducir efectos colaterales indeseados. El efecto sinérgico de la combinación de la invención permite el uso de una dosis menor, aún una dosis inefectiva, del inhibidor de acetilcolinesterasa, disminuyendo así de manera significativa la producción de efectos colaterales causados por dicho inhibidor. Más aún, debido a la localización exclusiva del receptor del 5-HT6 en el cerebro, los sistemas de órganos periféricos tales como el sistema cardiovascular no se verían afectados por un antagonista de 5-HT6. Adicionalmente para disminuir la posibilidad de un perfil de efecto colateral indeseable, la especificidad del antagonista de 5-HT6 puede llevar a un establecimiento agudo de acción y a eficacia terapéutica mejorada.

24  
29

El sinergismo se entiende que significa la acción reforzada mutua de dos o más sustancias. En el presente caso, el uso combinado de los dos agentes terapéuticos, un inhibidor de acetilcolinesterasa y un antagonista de 5-HT<sub>6</sub>, hace posible que las ratas de dosis de cada agente terapéutico puedan ser reducidas y a pesar de esto la misma acción terapéutica es lograda, o que con las mismas ratas de dosis de cada agente terapéutico individual una acción mayor que la esperada de los agentes terapéuticos empleados individualmente es lograda (efecto sinérgico).

Un inhibidor de acetilcolinesterasa es definido aquí como cualquier compuesto que es capaz de inhibir la producción de acetilcolina mediante la enzima de acetilcolinesterasa.

Los inhibidores de acetilcolinesterasa adecuados para uso en el método de la invención incluyen donepezil (es decir, Aricept, fabricado por Pfizer), galantamina (es decir, Razadyne, fabricado por Jonson & Jonson), rivastigmina (es decir, Exelon, fabricado por Novartis), o cualquier compuesto conocido para inhibir la acetilcolinesterasa.

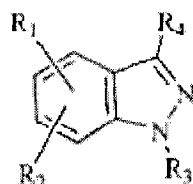
Un antagonista de 5-HT<sub>6</sub> se define aquí como cualquier compuesto que es capaz de ligar con el receptor de 5-HT<sub>6</sub>, según se determinó por los métodos de ensayo de ligado convencional bien conocidos en la técnica, y que demuestran una disminución en la acumulación de monofosfato de adenosina 3'5'-cíclico (cAMP) en el sitio del receptor 5-HT<sub>6</sub> de 25% o mayor, preferiblemente 50% o

mayor, más preferiblemente 70% o mayor, particularmente 90% o mayor, según se comparó con la serotonina.

Entre los antagonistas 5-HT<sub>6</sub> adecuados para uso en el método de la invención están aquellos compuestos descritos en la WO 98/27081, WO 99/47516, GB 2,341,549, US 6,770,642, US 6,767,912, US 6,800,640, US 6,727,246, US 6,825,212, US 2004-0167122A y las Solicitudes de Patente Estadounidenses copendientes Números Serie 60/708315 y 60/708317 (correspondiente a las Solicitudes de Patente Internacionales No. PCT/US2006/030965 y PCT/US2006/030837). US2004-0167122A, las Solicitudes de Patente Estadounidenses copendientes Serie Número 60/708315 y las Serie Número 60/708317 y las Solicitudes de Patente Internacionales No. PCT/US2006/030965 y PCT/US2006/030837 que se incorporan aquí como referencia.

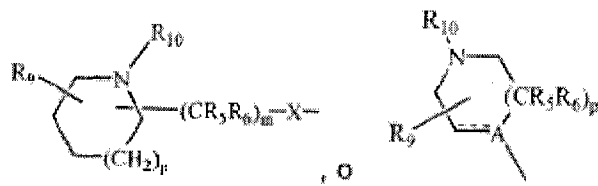
Los métodos para preparar los antagonistas 5-HT<sub>6</sub> adecuados para uso en el método de la invención están descritos en las patentes anteriormente mencionadas y solicitudes de patente y también en la US 4,940,710.

Los antagonistas preferidos de 5-HT<sub>6</sub> adecuados para uso en el método de la invención incluyen aquellos compuestos descritos en la US2004-0167122A y en las Solicitudes de Patente Estadounidenses Números Serie 60/708315 y la Número Serie 60/708317 (y las Solicitudes de Patente Internacionales No. PCT/US2006/030965 y PCT/US2006/030837) y que tienen la estructura de la fórmula I



(I)

en donde



$R_1$  es  $-W(CR_5R_6)_nNR_7R_8$

$W$  es O, S, NR,  $CH_2$ , CO,  $CH_2Y$ ,  $CH_2CO$ , CONR o NRCO;

$X$  es O, S, NR,  $CH_2$ , CO,  $CH_2Y$ ,  $CH_2CO$ , CONR o NRCO;

$Y$  es O, S o NR;

$A$  es C,  $CR_{11}$ , o N;

$n$  es 0 o un entero de 1, 2, 3, 4, 5, o 6 cuando  $W$  es  $CH_2$ ;

$n$  es un entero de 1, 2, 3, 4, 5, o 6 cuando  $W$  es  $CH_2CO$ , CO, o NRCO;

$n$  es un entero de 2, 3, 4, 5, o 6 cuando  $W$  es O, S, NR,  $CH_2Y$  o CONR;

$m$  es 0 o un entero de 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

$p$  es 0 o un entero de 1 o 2;

$R$  es H o un grupo alquilo opcionalmente sustituido;

$R_2$  es H, halógeno, CN,  $OR_{12}$ ,  $CO_2R_{17}$ ,  $CONR_{13}R_{14}$ , o un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo cada uno sustituido opcionalmente;

$R_3$  es H,  $SO_2R_{18}$  o un grupo alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido;

32  
32

$R_4$  es H o  $SO_2R_{18}$  con la condición que cuando  $R_3$  es  $SO_2R_{18}$  entonces  $R_4$  debe ser H;

$R_5$  y  $R_6$  son cada uno independientemente H o un grupo alquilo opcionalmente sustituido;

$R_7$  y  $R_8$  son cada uno independientemente H o un grupo alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido, o  $R_7$  y  $R_8$  pueden ser tomados juntos con el átomo al cual ellos están sujetos para formar un anillo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, N o S;

$R_9$  es H o un grupo alquilo  $C_1-C_6$  o cicloalquilo  $C_3-C_7$  cada uno opcionalmente sustituido;

$R_{10}$  es H,  $COR_{15}$  o un grupo alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido;

$R_{11}$  es H, OH o un grupo alcoxi  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido;

$R_{12}$  es H,  $COR_{16}$  o un grupo alquilo, alqueno, alquino, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido;

$R_{13}$  y  $R_{14}$  son cada uno independientemente H o un grupo alquilo opcionalmente sustituido;

$R_{15}$  y  $R_{16}$  son cada uno independientemente un grupo alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_7$ , cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido;

$R_{17}$  es H o un grupo alquilo  $C_1-C_6$ , arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido; y

25/33

$R_{18}$  es un grupo arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo o un sistema de anillo bicíclico o tricíclico de 8 a 13 miembros que tiene un átomo N en el frente de puente y opcionalmente contiene 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O o S;

o

Un estereoisómero de ellos o una sal farmacéuticamente aceptable de ellos.

Los compuestos de fórmula I pueden ser preparados de acuerdo con los métodos descritos en la US2004-0167122A, US2004-0192749A1 y en las Solicitudes de Patente Estadounidense copendientes Serie Número 60/708315 y Serie Número 60/708317 (y las Solicitudes de Patente Internacionales No. PCT/US2006/030965 y PCT/US2006/030837).

Antagonistas de 5-HT<sub>6</sub> más preferidos adecuados para el uso en el método de la invención son aquellos compuestos de fórmula I en donde  $R_1$  es  $O(CH_2)_3NH_2$ ,  $O(CH_2)_3N(CH_3)_2$  o piperazinil y  $R_{18}$  es un grupo arilo opcionalmente sustituido. Otro grupo más preferido de antagonistas 5-HT<sub>6</sub> adecuados para el uso del método de la invención son aquellos compuestos de fórmula I en donde  $R_2$  y  $R_3$  son H;  $R_4$  es  $SO_2R_{18}$  y  $R_{18}$  es naftilo. Un grupo adicional de antagonistas 5-HT<sub>6</sub> más preferidos adecuados para uso en el método de la invención son aquellos compuestos de fórmula I en donde  $R_2$  y  $R_4$  son H;  $R_3$  es  $SO_2R_{18}$  y  $R_{18}$  es naftilo.

Entre los compuestos del antagonista 5-HT<sub>6</sub> adecuado para uso en el método de la invención están: 3-(1-naftilsulfonil)-5-

34  
34

piperazin-1-il-1H-indazol; N,N-dimetil-3-([3-(1-naftilsulfonil)-1H-indazol-5-il]oxi)propan-1-amina; (2-([3-(1-naftilsulfonil)-1H-indazol-7-il]oxi)etil)amina; 1-(fenilsulfonil)-4-(1-piperazinil)-1H-indazol; 5-cloro-N-[4-metoxi-3-(1-piperazinil)fenil]-3-metilbenzo(b)tiofeno-2-sulfonamida (SB-271046); 4-amino-N-[2,6-bis(metilamino)pirimidin-4-il]benzenosulfonamida (Ro 04-6790); 4-amino-N-[2,6-bis(metilamino)piridin-4-il]benzenosulfonamida (Ro 63-0563); SB-357134; SB-399885-T; GSK-742457; LY-4833518/SGS-518; Ro43-68554; PRX-07034;

Las sales farmacéuticamente aceptables de ellos; o los estereoisómeros de ellos.

Los compuestos que exhiben inhibición de acetilcolinesterasa y los compuestos que exhibe la actividad antagonista del receptor de 5-HT<sub>6</sub> pueden formar sales de adición ácida con ácidos, tales como ácidos farmacéuticamente aceptables convencionales, por ejemplo, acético, fosfórico, sulfúrico, clorhídrico, bromhídrico, cítrico, maléico, malónico, mandélico, succínico, fumárico, acético, láctico, tartárico, salicílico, nítrico, sulfónico, p-tolueno, sulfónico, metano sulfónico o similares. Las sales de los inhibidores de acetilcolinesterasa y las sales de los antagonistas del receptor de 5-HT<sub>6</sub> son por lo tanto involucradas o forman parte del método de la invención.

35  
35

El método de la invención incluye ésteres, carbamatos u otras formas de pro-drogas convencionales de un compuesto inhibidor de acetilcolinesterasa o de un compuesto de antagonista de 5-HT6, que en general, son derivados funcionales de dichos compuestos y que son convertidos fácilmente en la porción activa *in vivo*. Correspondientemente, el método de la invención involucra el tratamiento de un trastorno cognitivo con una combinación de inhibidor de acetilcolinesterasa y un antagonista de 5-HT6, tal como un compuesto de fórmula I, o con un compuesto que no este específicamente descrito pero que, luego de la administración, se convierte o en un inhibidor de acetilcolinesterasa o en un antagonista de 5-HT6 *in vivo*. También se incluyen metabolitos de dichos compuestos definidos como especies activas producidas luego de la introducción de dicho inhibidor o antagonista en un sistema biológico.

Los compuestos que exhiben la actividad antagonista del receptor 5-HT6 pueden existir como uno o más estereoisómeros. Los diversos estereoisómeros incluyen enantiómeros, diaestereómeros, atropisómeros e isómeros geométricos. Aquellos versados en la técnica podrán darse cuenta que un estereoisómero puede ser más activo o puede exhibir efectos benéficos cuando es enriquecido con relación a otro u otros estereoisómeros o cuando esta separado de otro u otros estereoisómeros. Adicionalmente, el artesano versado conoce la manera de separar, enriquecer o preparar de manera selectiva dichos estereoisómeros. De acuerdo a lo anterior, el método de la invención involucra compuestos de antagonista de 5-HT6, sus estereoisómeros y sus sales

36

farmacéuticamente aceptables. Dichos compuestos antagonistas pueden estar presentes como una mezcla de estereoisómeros, estereoisómeros individuales, o como una forma pura enantioméricamente u ópticamente activa.

De acuerdo a lo anterior, la presente invención suministra un método efectivo para el tratamiento y prevención de un trastorno cognitivo en un paciente que lo necesita que comprende suministrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una combinación de un inhibidor de acetilcolinesterasa y un antagonista de 5-HT<sub>6</sub> según se describió aquí anteriormente. Dicha combinación puede ser suministrada por administración oral o parenteral o por cualquier manera conocida en que se efectúe la administración de un agente terapéutico a un paciente que lo necesita.

Una cantidad terapéuticamente efectiva, como se usa aquí, es una cantidad suficiente para tratar, prevenir o mejorar los síntomas asociados con un trastorno cognitivo tal como la Enfermedad de Alzheimer.

La cantidad terapéuticamente efectiva suministrada en el tratamiento de un trastorno cognitivo puede variar de acuerdo con el tamaño, edad y patrón de respuesta del paciente, la severidad del trastorno, el juicio del médico y similares. En general, las cantidades efectivas para la administración diaria oral puede ser de aproximadamente 0.01 a 1,000 mg/kg, preferiblemente de 0.5 a 500 mg/kg y cantidades efectivas para administración parenteral

37

pueden estar entre 0.1 a 100 mg/kg, preferiblemente cerca de 0.5 a 50 mg/kg.

En la práctica actual, la combinación de un inhibidor de acetilcolinesterasa y un antagonista de 5-HT6 es suministrado por medio de administrar la combinación o un precursor de ellos en forma sólida o líquida, sea nítida o en combinación con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticos convencionales. De acuerdo a lo anterior, la presente invención suministra una composición farmacéutica para uso en el tratamiento y prevención de un trastorno cognitivo que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad efectiva de una combinación de un inhibidor de acetilcolinesterasa y un antagonista de 5-HT6.

La invención también suministra un producto que contiene un inhibidor de acetilcolinesterasa y un antagonista de 5-HT6 como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en la terapia de un trastorno cognitivo.

Los vehículos sólidos adecuados para uso en la composición de la invención incluyen una o más sustancias que también pueden actuar como agentes saborizantes, lubricantes, solubilizadores, agentes de suspensión, rellenos, deslizantes, auxiliares de compresión, aglomeradores, agentes de desintegración de tableta o materiales de encapsulación. En polvos, el vehículo puede ser un sólido finamente dividido que es una mezcla con un compuesto inhibidor de acetilcolinesterasa finamente dividido y un compuesto de antagonista de 5-HT6 finamente dividido. En tabletas, dicho compuesto de inhibidor de acetilcolinesterasa y

38

el compuesto de antagonista de 5-HT6 pueden ser mezclados con un vehículo que tiene las propiedades de compresión necesarias en proporciones adecuadas y ser compactado en la forma y tamaño deseados. Dichos polvos y tabletas pueden contener hasta 99% en peso de la combinación de los compuestos. Los vehículos sólidos adecuados para uso en la composición de la invención incluyen fosfato de calcio, estearato de magnesio, talco, azúcares, lactosa, dextrina, almidón, gelatina, celulosa, metil celulosa, celulosa de carboximetilo de sodio, polivinilpirrolidina, ceras de baja fusión y resinas de intercambio iónico.

Cualquier vehículo líquido farmacéuticamente aceptable adecuado para preparar soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes y elixires se pueden emplear en la composición de la invención. El compuesto inhibidor de acetilcolinesterasa y el compuesto antagonista de 5-HT6 combinados se pueden disolver o suspender en un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable tal como agua, un solvente orgánico, o un aceite o grasa farmacéuticamente aceptable, o una mezcla de ellos. Dicha composición líquida puede contener otros aditivos farmacéuticos adecuados tales como solubilizadores, emulsificadores, amortiguadores, preservativos, endulzantes, agentes de sabor, agentes de suspensión, agentes espesantes, agentes colorantes, reguladores de viscosidad, estabilizadores, osmo-reguladores, o similares. Ejemplos de vehículos líquidos adecuados para administración oral o parenteral incluyen agua (particularmente aditivos que contiene lo anterior, por ejemplo, derivados de celulosa, preferiblemente solución de celulosa de carboximetilo de sodio), alcoholes (que incluyen alcoholes monohídricos y

39  
39

alcoholes polihídricos, por ejemplo, glicoles) o sus derivados o aceites (por ejemplo, aceite de coco fraccionado y aceite de araquís). Para la administración parenteral el vehículo también puede ser un éster aceitosos tal como oleato de etilo o miristato de isopropilo.

Las composiciones de la invención que son soluciones estériles o suspensiones son adecuadas para inyección intramuscular, intraperitoneal o subcutánea. Las soluciones estériles también pueden ser administradas intravenosamente. Las composiciones de la invención adecuadas para administración oral pueden estar en forma de composición líquida o sólida.

La invención también suministra el uso de un inhibidor de acetilcolinesterasa y un antagonista de 5-HT<sub>6</sub> en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno cognitivo; el uso de un antagonista de 5-HT<sub>6</sub> en la fabricación de un medicamento, para uso con un inhibidor de acetilcolinesterasa, para el tratamiento de un trastorno cognitivo; y el uso de un inhibidor de acetilcolinesterasa en la fabricación de un medicamento, para uso con un antagonista de 5-HT<sub>6</sub>, para el tratamiento de un trastorno cognitivo.

Para un entendimiento más claro, y con el fin de ilustrar la invención más claramente, se dan enseguida ejemplos específicos. Los siguientes ejemplos son meramente ilustrativos y no debe entenderse que sean limitativos del alcance y de los principios subyacentes de la invención de ninguna manera.

EJEMPLO 1Determinación de la Afinidad de Unión del 5-HT6 y Producción  
de cAMP de una Variedad de Ligandos 5-HT6A) Evaluación de la Afinidad de Unión del 5-HT6 de los Compuestos  
de Ensayo

La afinidad de los compuestos de ensayo del receptor de serotonina 5-HT6 es evaluado de la siguiente manera. Las células Hela cultivadas que expresan los receptores de 5-HT6 humanos clonados son cosechadas y centrifugadas a baja velocidad (1,000 x g) durante 10.0 min para remover el medio de cultivo. Las células cosechadas son suspendidas en la mitad de volumen de una solución salina amortiguada con fosfato fisiológico fresca y recentrifugada a la misma velocidad. Esta operación es repetida. Las células recolectadas son entonces homogeneizadas en diez volúmenes de 5 mM de Tris. HCl (pH 7.4) y 0.5 mM de EDTA. El homogenato es centrifugado a 40,000 x g durante 30.0 min y el precipitado es recolectado. Los gránulos obtenidos se suspenden en diez volúmenes de amortiguador Tris. HCl y recentrifugados a la misma velocidad. Los gránulos finales son suspendidos en un volumen pequeño de amortiguador Tris. HCl y el contenido de tejido de proteína es determinado en alícuotas de 10-25  $\mu$ l volúmenes. La Albúmina de Suero Bovino es usada como el estándar en la determinación de proteína de acuerdo con el método descrito en Lowry et al., J. Biol. Chem., 193:265(1951). El volumen de las membranas de célula suspendidas es ajustado para dar una

41

concentración de proteína de tejido de 1.0 mg/ml de suspensión. La suspensión de membrana preparada (concentrada 10 veces) se toman alícuotas de 1.0 ml volúmenes y se almacena a  $-70^{\circ}\text{C}$  hasta ser usada en experimentos de ligado subsecuentes.

Los experimentos de ligado se llevan a cabo en un formato de placas microtítulo de 96 pozos, en un volumen total de 200  $\mu\text{l}$ . A cada pozo se le agrega la mezcla siguiente: 80.0  $\mu\text{l}$  de amortiguador de incubación hecho en 50 mM de amortiguador Tris. HCl (pH 7.4) que contiene 10.0 mM de  $\text{MgCl}_2$  y 0.5 mM de EDTA y 20  $\mu\text{l}$  de [ $^3\text{H}$ ]-LSD (S.A., 86.0 Ci/mmol, disponible de Amersham Life Science), 3.0 nM. La constante disociación,  $K_D$  del [ $^3\text{H}$ ]LSD en la el receptor de serotonina de 5-HT6 humana es 2.9 nM, según se determino por saturación de ligado con concentraciones incrementales de [ $^3\text{H}$ ]LSD. La reacción es iniciada por la adición final de 100.0  $\mu\text{l}$  de suspensión de tejido. El ligado no específico es medido en la presencia de 10.0  $\mu\text{M}$  de metiotepina. Los compuestos de ensayo se agregaron en 20.0  $\mu\text{l}$  en volumen.

A la reacción se le permite proceder en oscuridad durante 120 min a temperatura ambiente, en cuyo tiempo, la unión del complejo ligado-receptor se filtra sobre un unifiltro de 96 pozos con un Packard Filtermate® 196 Harvester. El complejo de unión capturado sobre el disco de filtro se le permite secarse al aire y la radioactividad es medida en un Packard TopCount® equipado con seis detectores fotomultiplicadores, luego de la adición de 40.0  $\mu\text{l}$  Microscint® -20 centelleo a cada pozo pando. La placa

42  
42

unitítulo es sellada y calentada y contado en un PackardTopCount® con una eficiencia de tritio de 31.0%

El ligado específico del receptor de 5-HT6 es definido como la unión de radioactividad total menor a la cantidad de unión en la presencia de 10.0  $\mu\text{M}$  de metiotepina no marcada. El ligado en la presencia de concentraciones varias del compuesto de ensayo es expresado como un porcentaje del ligado específico en la ausencia del compuesto de ensayo. Los resultados son graficados como logaritmo en % de unión contra el logaritmo de concentración del compuesto de ensayo. El análisis no lineal de regresión de los puntos de datos con un programa asistido por computador Prism® produjo los valores tanto del  $\text{IC}_{50}$  como el  $K_i$  de los compuestos de ensayo con 95% de límites de confiabilidad. Una línea de regresión lineal de puntos de datos es graficada, desde la cual el valor  $\text{IC}_{50}$  es determinado y el valor  $K_i$  es determinado con base en la siguiente ecuación:

$$K_i = \text{IC}_{50} / (1 + L/K_D)$$

En donde L es la concentración del ligando radioactivo usado y  $K_D$  es la constante disociación del ligando para el receptor, ambos expresados en nM.

Usando este ensayo, los valores  $K_i$  son determinados y se muestran en la Tabla 1 enseguida.

**B) Determinación de la Actividad Antagonista del 5-HT<sub>6</sub> Usando**  
**Acumulación cAMP**

Los niveles intracelulares de cAMP son medidos utilizando placas de 96 pozos que contienen el receptor de 5-HT<sub>6</sub> humano transfectado de manera estable en células HELA. Luego de la iniciación del ensayo, el medio del mantenimiento celular es aspirado y las células son incubadas a 37°C durante 15 minutos en el amortiguador KREBS. Luego de esta incubación primaria, el amortiguador es aspirado y una incubación adicional se lleva a cabo a 37°C durante 5 minutos en amortiguador KREBS que contiene 500  $\mu$ M de IBMX (3-isobutil-1-metilxantina). Subsecuentemente las células son incubadas con el compuesto de ensayo en concentraciones que varían entre  $10^{-5}$  a  $10^{-10}$ M durante 10 minutos a 37°C. se agregó serotonina (100nM) a las células tratadas y se incubó durante 10 minutos adicionales a 37°C. El ensayo es terminado por la adición de 0.5M de ácido perclórico. Los niveles intracelulares de cAMP son determinados por radioinmunoensayo mediante el kit de tamizado de cAMP SPA. Los datos son analizados gráficamente con GraphPadPrism (GraphPad Software, San Diego, CA). Un antagonista de 5-HT<sub>6</sub> es definido aquí por lo tanto como un compuesto que demuestra una disminución de aproximadamente  $\geq$  25% de la actividad relativa a los niveles de cAMP medidos por la adición de serotonina (100nM). El valor es registrado como I<sub>max</sub> (%) y mostrado en la Tabla I. (100% de I<sub>max</sub> indica 0% de actividad intrínseca.)

44  
44

Tabla 1

| Compuesto de Ensayo                                                        | 5-HT6   |       |
|----------------------------------------------------------------------------|---------|-------|
|                                                                            | Ki (nM) | %Imax |
| A: 3-(1-naftilsulfonil)-5-piperazin-1-il-1H-indazol                        | 1.1     | 100   |
| B: N,N-dimetil-3-{[3-(1-naftilsulfonil)-1H-indazol-5-il]oxi}propan-1-amina | 1.5     | 100   |
| C: (2-{[3-(1-naftilsulfonil)-1H-indazol-7-il]oxi}etil)amina                | 1.9     | 100   |
| D: 1-(penilsulfonil)-4-(1-piperazinil)-1H-indazol                          | 0.6     | 100   |

EJEMPLO 2

Evaluación del Efecto de una Combinación de Dosis Inefectiva de un Inhibidor de Acetilcolinesterasa y un Antagonista de 5-HT6 en la Retención de Memoria

En esta evaluación, se uso donepezil (Aricept) como el componente inhibidor de acetilcolinesterasa y 3-(1-naftilsulfonil)-5-piperazin-1-il-1H-indazol (Compuesto de Ensayo A) se uso como el componente 5-HT6. El reconocimiento del objeto novedoso es un paradigma de aprendizaje de ensayo no aversivo que utiliza la tendencia natural de los roedores a explorar un objeto no familiar más que un objeto familiar. La fase de aprendizaje del paradigma consiste en registrar la cantidad de tiempo en que una rata explora dos objetos idénticos que nunca ha visto antes durante un período de 5 minutos. Seguido un intervalo de 48 horas, durante el cual el animal es regresado a su jaula, y el animal es colocado de nuevo en el mismo ambiente que ahora

48  
45

contiene uno de los objetos originales (familiar) y uno de los que nunca había experimentado (novedoso). La memoria de reconocimiento es reflejada en un incremento en el tiempo gastado en explorar el objeto novedoso con relación al gastado explorando el familiar. La cantidad de tiempo que cada animal gasta explorando los dos objetos durante el ensayo de memoria es analizado usando medidas repetitivas de ANOVA. El intervalo de 48 horas entre la exposición inicial a los dos objetos idénticos y el estado de memoria resulta en la pérdida de memoria de reconocimiento (olvido) en animales de control cuando se compara con la memoria de reconocimiento vista en un retardo de 1 hora. Todos los tratamientos fueron administrados antes del primer ensayo sea oralmente (Compuesto de Ensayo A) o parenteralmente (Aricept).

#### Resultados y Discusión:

En la figura 1, se presentan los datos como la media  $\pm$  SEM, con asteriscos que indican diferencias significativas ( $p < 0.05$ ) entre la exploración de los dos objetos. Como se muestra en la figura 1, ni el Aricept (0.5 mg/kg) ni el Compuesto de Ensayo A (1 mg/kg, po) solos mejoraron la retención de los objetos familiares. Sin embargo, la combinación de los dos compuestos produjo una retención significativa en la memoria como es evidente por la diferencia significativa entre el tiempo promedio que gastó en la exploración de los objetos novedoso y familiar.

EJEMPLO 3

Evaluación del Efecto de una Combinación de una Dosis Inefectiva de un Inhibidor de Acetilcolinesterasa y una Dosis Efectiva de un Antagonista 5-HT6 en la Retención de Memoria

Utilizando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 2 y empleando una dosis de inyección de 0.5 mg/kg de donepezil (Aricept) como el inhibidor de acetilcolinesterasa y una dosis oral de 3 mg/kg de 3-(1-naftilsulfonil)-5-piperazin-1-il-1H-indazol (Compuesto de Ensayo A) como el componente 5-HT6, los resultados se muestran en la figura 2 así obtenidos.

Resultados y Discusión:

En la figura 2, se presentan los datos como la media +/-SEM, con asteriscos que indican diferencias significativas ( $p < 0.05$ ) entre la exploración de los dos objetos. Como se puede ver en la figura 2, el Aricept (0.5 mg/kg, intraperitoneal) solo no produjo un mejoramiento de la memoria de reconocimiento. El Compuesto de Ensayo A (3 mg/kg, oral) solo produjo una retención para los objetos familiares. Sin embargo, la combinación de los dos compuestos produjo una retención significativa de la memoria como se hace evidente por la diferencia significativa entre los tiempos promedio de exploración de los objetos nuevo y familiar. La combinación de la dosis efectiva del antagonista de 5-HT6 y la dosis inefectiva del inhibidor de acetilcolinesterasa no deterioró el desempeño como hubiera sido lo esperado si efectos secundarios no específicos se hubieran producido.

47  
47EJEMPLO 4Evaluación del Efecto de una Combinación de una Dosis Efectiva de un Inhibidor de Acetilcolinesterasa y una Dosis Efectiva de un Antagonista 5-HT6 en la Retención de Memoria

Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 2 y empleando 1 mg/kg de dosis intraperitoneal de donepezil (Aricept) como el componente inhibidor de acetilcolinesterasa y una dosis oral de 3 mg/kg de 3-(1-naftilsulfonil)-5-piperazin-1-il-1H-indazol (Compuesto de Ensayo A) como el componente 5-HT6, los resultados se muestran en la figura 3 así obtenidos.

Resultados y Discusión:

En la figura 3, se presentan los datos como la media +/-SEM, con asteriscos que indican diferencias significativas ( $p < 0.05$ ) entre la exploración de los dos objetos. Como se puede ver en la figura 3, tanto el Aricept (1 mg/kg, intraperitoneal) solo y el Compuesto de Ensayo A (3 mg/kg, oral) solo mejoraron la retención para los objetos familiares cuando se comparó con el desempeño de animales tratados con un vehículo. La combinación de los dos compuestos también produjo una retención significativa de la memoria según se hace evidente por la diferencia significativa entre el tiempo promedio de exploración de los objetos nuevo y familiar. La combinación de la dosis efectiva del antagonista de 5-HT6 y el inhibidor de acetilcolinesterasa no deterioró el

48  
48

desempeño como hubiera sido lo esperado si efectos los secundarios no específicos se hubieran producido.

#### EJEMPLO 5

#### Evaluación del Efecto de una Combinación de Dosis Inefectivas de un Inhibidor de Acetilcolinesterasa y un Antagonista de 5-HT6 en la Retención de Memoria

Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 2 y empleando una dosis intraperitoneal de 0.5 mg/kg de donepezil (Aricept) como el componente inhibidor de acetilcolinesterasa y una dosis oral de 1.0 mg/kg de N,N-dimetil-3-[[3-(1-naftil-sulfonil)-1H-indazol-5-il]oxi]propan-1-amina (Compuesto de Ensayo B) como el componente de 5-HT6, los resultados obtenidos se muestran en la figura 4.

#### Resultados y Discusión:

En la figura 4, se presentan los datos como la media +/-SEM, con asteriscos que indican diferencias significativas ( $p < 0.05$ ) entre la exploración de los dos objetos. Como se muestra en la figura 4, el Aricept (0.5 mg/kg, intraperitoneal) solo ni el Compuesto de Ensayo B (1 mg/kg, oral) solo mejoraron la retención para los objetos familiares. Sin embargo, la combinación de los dos compuestos, en estas dosis inefectivas, produjo una retención significativa de la memoria como se hace evidente por las diferencias significativas entre el tiempo de exploración medio de los objetos nuevo y familiar.

49  
49EJEMPLO 6Evaluación del Efecto de una Combinación de Dosis Inefectivas de un Inhibidor de Acetilcolinesterasa y un Antagonista 5-HT<sub>6</sub> en la Retención de Memoria

Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 2 y empleando una dosis intraperitoneal de 0.1 mg/kg de galantamina (Razadyne) como el componente inhibidor de acetilcolinesterasa y una dosis oral de 1.0 mg/kg de N,N-dimetil-3-[[3-(1-naftil-sulfonil)-1H-indazol-5-il]oxi]propan-1-amina (Compuesto de Ensayo B) como el componente de 5-HT<sub>6</sub>, los resultados obtenidos se muestran en la figura 5.

Resultados y Discusión:

En la figura 5, se presentan los datos como la media  $\pm$  SEM, con los asteriscos que indican diferencias significativas ( $p < 0.05$ ) entre la exploración de los dos objetos. Como puede verse en la figura 5, ni Razadyne (0.1 mg/kg, intraperitoneal) sola ni el Compuesto de Ensayo B (1 mg/kg, oral) solo mejoraron la retención para los objetos familiares. Sin embargo, la combinación de los dos compuestos, en estas dosis inefectivas, produjo una retención significativa de la memoria como se hace evidente por las diferencias significativas entre el tiempo medio de exploración de los objetos nuevo y familiar.

EJEMPLO 7Evaluación del Efecto de una Combinación de un Inhibidor de Acetilcolinesterasa y una Antagonista de 5-HT<sub>6</sub> sobre Liberación de Acetilcolina en el hipocampo del Dorso en las Ratas

En esta evaluación, se uso donepezil (Aricept) como el componente inhibidor de acetilcolinesterasa y N,N-dimetil-3-([3-(1-naftil-sulfonil)-1H-indazol-5-il]oxi)propan-1-amina (Compuesto de Ensayo B) como el componente de 5-HT<sub>6</sub>. Ratas macho Sprague Dawley fueron anestesiadas con halotano y aseguradas en una estructura estereotáxica para permitir la implantación de una cánula de guía de microdiálisis por encima del hipocampo dorsal (coordenadas XXX; Paxinos & Watson 1986). La cánula de guía fue asegurada usando acrílico dental y dos pequeños tornillos para esqueletos. Luego de la cirugía, los animales fueron encerrados individualmente en jaulas de microdiálisis con acceso libre a alimentación y agua. El primer día una probeta de microdiálisis fue insertada mediante la cánula de guía en el hipocampo. Las probetas fueron cebadas con fluido cerebroespinal artificial a una velocidad de flujo de 0.5 µl/min. los dialisatos fueron recolectados cada 40 minutos y se colocaron sobre hielo seco inmediatamente después de la recolección para el análisis subsecuente. Un período de estabilización de 3 h se le permitió luego de la inserción de la probeta después de cuyo tiempo las muestras de la línea base fueron recolectadas durante 120 min. Las ratas fueron entonces dosificadas con Aricept (0.5 mg/kg intraperitoneal) o vehículo (salina, 1 ml/kg intraperitoneal). 30 minutos después, las ratas fueron dosificadas con el Compuesto de Ensayo B (1 mg/kg oral) o vehículo (2% de tween, 0.5% de metil

4/51

celulosa, 1 ml/kg oral). Luego de la dosificación, las muestras de diálisis fueron recolectadas durante 200 minutos. Al final del experimento, los animales fueron eutanizados y la colocación de las probetas se verificó histológicamente. Los datos de los animales con colocación de probeta incorrecta fueron desechados. Los dialisatos fueron analizados en cuanto al contenido de ACh usando LC/MS/MS. Los resultados se muestran en la Figura 6.

#### Resultados y Discusión:

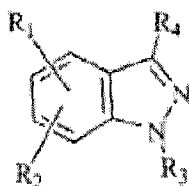
Los datos son la concentración media  $\pm$  sem de acetilcolina expresada como un cambio en % de la línea base. Las flechas indican los tiempos de inyección. Como puede verse en la Figura 6, el Compuesto de Ensayo B solo no afectó la acetilcolina mientras que el Aricept causó un incremento del 50%. La combinación del Compuesto de Ensayo B y del Aricept produjo un incremento 3 veces mayor en acetilcolina.

52  
52REIVINDICACIONES:

X 1. Un método de tratamiento para un trastorno cognitivo en un paciente que lo necesita que comprende suministrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una combinación de un inhibidor de acetilcolinesterasa y un antagonista de 5-hidroxitriptamina-6.

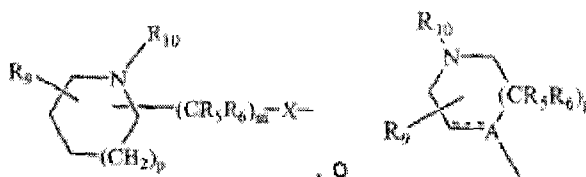
X 2. El método de acuerdo con la reivindicación 1 en donde el inhibidor de acetilcolinesterasa se selecciona del grupo que consiste esencialmente de: donepezil; galantamina; rivastigmina; y una sal farmacéuticamente aceptable de ellos.

X 3. El método de acuerdo a la reivindicación 1 o 2 en donde el antagonista 5-hidroxitriptamina-6 es un compuesto de fórmula I



(I)

En donde



R<sub>1</sub> es -W(CR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>

W es O, S, NR, CH<sub>2</sub>, CO, CH<sub>2</sub>Y, CH<sub>2</sub>CO, CONR o NRCO;

53

X es O, S, NR, CH<sub>2</sub>, CO, CH<sub>2</sub>Y, CH<sub>2</sub>CO, CONR o NRCO;

Y es O, S o NR;

A es C, CR<sub>11</sub>, o N;

n es 0 o un entero de 1, 2, 3, 4, 5, o 6 cuando W es CH<sub>2</sub>;

n es un entero de 1, 2, 3, 4, 5, o 6 cuando W es CH<sub>2</sub>CO, CO, o NRCO;

n es un entero de 2, 3, 4, 5, o 6 cuando W es O, S, NR, CH<sub>2</sub>Y o CONR;

m es 0 o un entero de 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

p es 0 o un entero de 1 o 2;

R es H o un grupo alquilo opcionalmente sustituido;

R<sub>2</sub> es H, halógeno, CN, OR<sub>12</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>17</sub>, CONR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, o un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo cada uno sustituido opcionalmente;

R<sub>3</sub> es H, SO<sub>2</sub>R<sub>18</sub> o un grupo alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido;

R<sub>4</sub> es H o SO<sub>2</sub>R<sub>18</sub> con la condición que cuando R<sub>3</sub> es SO<sub>2</sub>R<sub>18</sub> entonces R<sub>4</sub> debe ser H;

R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son cada uno independientemente H o un grupo alquilo opcionalmente sustituido;

R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son cada uno independientemente H o un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido, o R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> pueden ser tomados juntos con el átomo al cual ellos están sujetos para formar un anillo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, N o S;

54  
54

R<sub>9</sub> es H o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cada uno opcionalmente sustituido;

R<sub>10</sub> es H, COR<sub>15</sub> o un grupo alquilo, alquenoilo, alquinoilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido;

R<sub>11</sub> es H, OH o un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido;

R<sub>12</sub> es H, COR<sub>16</sub> o un grupo alquilo, alquenoilo, alquinoilo, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido;

R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> son cada uno independientemente H o un grupo alquilo opcionalmente sustituido;

R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub> son cada uno independientemente un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido;

R<sub>17</sub> es H o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido; y

R<sub>18</sub> es un grupo arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo o un sistema de anillo bicíclico o tricíclico de 8 a 13 miembros que tiene un átomo N en el frente de puente y opcionalmente contiene 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O o S;

o

Un estereoisómero de ellos o una sal farmacéuticamente aceptable de ellos.

4. El método de acuerdo con la reivindicación 3 en donde el antagonista 5-HT<sub>6</sub> se selecciona del grupo que consiste de:

3-(1-naftilsulfonil)-5-piperazin-1-il-1H-indazol;

45

N,N-dimetil-3-{[3-(1-naftilsulfonil)-1H-indazol-5-il]oxi}propan-1-amina; 1-(fenilsulfonil)-4-(1-piperazinil)-1H-indazol;  
(2-{[3-(1-naftilsulfonil)-1H-indazol-7-il]oxi}etil)amina;  
5-cloro-N-[4-metoxi-3-(1-piperazinil)fenil]-3-metilbenzo(b)tiofeno-2-sulfonamida;  
4-amino-N-[2,6-bis(metilamino)pirimidin-4-il]benzenosulfonamida;  
4-amino-N-[2,6-bis(metilamino)piridin-4-il]benzenosulfonamida;  
una sal farmacéuticamente aceptable de ellos; y  
un estereoisómero de ellos.

X 5. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en donde dicho trastorno es la Enfermedad de Alzheimer.

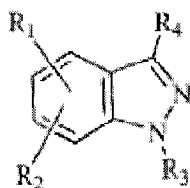
✓ 6. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad efectiva de una combinación de un inhibidor de acetilcolinesterasa y un antagonista de 5-hidroxitriptamina-6.

→ *grupo de inhibidores*

7. La composición de acuerdo con la reivindicación 6 en donde el inhibidor de acetilcolinesterasa se selecciona del grupo que consiste de: donepezil; galantamina; rivastigmina; y una sal farmacéuticamente aceptable de ellos.

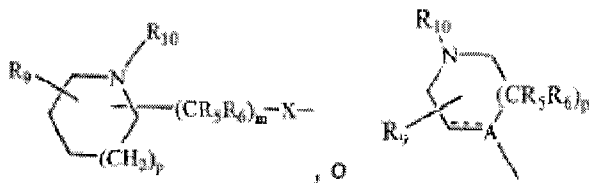
56

8. La composición de acuerdo con las reivindicaciones 6 o 7 en donde dicho antagonista de 5-HT<sub>6</sub> es un compuesto de fórmula I



(I)

En donde



$R_1$  es  $-W(CR_5R_6)_nNR_7R_8$

W es O, S, NR, CH<sub>2</sub>, CO, CH<sub>2</sub>Y, CH<sub>2</sub>CO, CONR o NRCO;

X es O, S, NR, CH<sub>2</sub>, CO, CH<sub>2</sub>Y, CH<sub>2</sub>CO, CONR o NRCO;

Y es O, S o NR;

A es C, CR<sub>11</sub>, o N;

n es 0 o un entero de 1, 2, 3, 4, 5, o 6 cuando W es CH<sub>2</sub>;

n es un entero de 1, 2, 3, 4, 5, o 6 cuando W es CH<sub>2</sub>CO, CO, o NRCO;

n es un entero de 2, 3, 4, 5, o 6 cuando W es O, S, NR, CH<sub>2</sub>Y o CONR;

m es 0 o un entero de 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

p es 0 o un entero de 1 o 2;

R es H o un grupo alquilo opcionalmente sustituido;

$R_2$  es H, halógeno, CN, OR<sub>12</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>17</sub>, CONR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, o un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo,

57

- cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo cada uno sustituido opcionalmente;
- R<sub>3</sub> es H o un grupo alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido;
- R<sub>4</sub> es un arilo, heteroarilo opcionalmente sustituido, o un sistema de anillo bicíclico o tricíclico de 8 a 13 miembros que tiene un átomo N en el cabezal de puente y opcionalmente contiene 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O o S;
- R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son cada uno independientemente H o un grupo alquilo opcionalmente sustituido;
- R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son cada uno independientemente H o un grupo alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido, o R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> pueden ser tomados juntos con el átomo al cual ellos están sujetos para formar un anillo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, N o S;
- R<sub>9</sub> es H o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cada uno opcionalmente sustituido;
- R<sub>10</sub> es H, COR<sub>15</sub> o un grupo alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido;
- R<sub>11</sub> es H, OH o un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido;
- R<sub>12</sub> es H, COR<sub>16</sub> o un grupo alquilo, alqueno, alquino, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido;
- R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> son cada uno independientemente H o un grupo alquilo opcionalmente sustituido; y

48  
58

$R_{15}$  y  $R_{16}$  son cada uno independientemente un grupo alquilo  $C_1$ - $C_6$ , cicloalquilo  $C_3$ - $C_7$ , cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido;

$R_{17}$  es H o un grupo alquilo  $C_1$ - $C_6$ , arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido;

o

Un estereoisómero de ellos o una sal farmacéuticamente aceptable de ellos.

9. La composición de acuerdo a la reivindicación 8 que tiene el compuesto de la fórmula I en donde  $R_1$  es  $O(CH_2)_3NH_2$ ,  $O(CH_2)_3N(CH_3)_2$  o piperazinilo y  $R_{18}$  es un grupo arilo opcionalmente sustituido.

10. La composición de acuerdo con la reivindicación 9 que tiene el compuesto de la fórmula I en donde  $R_2$  y  $R_3$  son H;  $R_4$  es  $SO_2R_{18}$  y  $R_{18}$  es naftilo.

11. La composición de acuerdo con la reivindicación 9 que tiene el compuesto de la fórmula I en donde  $R_2$  y  $R_4$  son H;  $R_3$  es  $SO_2R_{18}$  y  $R_{18}$  es fenilo.

12. La composición de acuerdo a la reivindicación 8 en donde el antagonista 5-HT<sub>6</sub> se selecciona del grupo que consiste esencialmente de:

3-(1-naftilsulfonil)-5-piperazin-1-il-1H-indazol;

N,N-dimetil-3-{[3-(1-naftilsulfonil)-1H-indazol-5-il]oxi}propan-1-amina;

SA  
59

1-(fenilsulfonil)-4-(1-piperazinil)-1H-indazol;  
(2-([3-(1-naftilsulfonil)-1H-indazol-7-il]oxi)etil)amina;  
5-cloro-N-[4-metoxi-3-(1-piperazinil)fenil]-3-  
metilbenzo(b)tiofeno-2-sulfonamida;  
4-amino-N-[2,6-bis(metilamino)pirimidin-4-  
il]benzenosulfonamida;  
4-amino-N-[2,6-bis(metilamino)piridin-4-  
il]benzenosulfonamida;  
una sal farmacéuticamente aceptable de ellos; y  
un estereoisómero de ellos.

✓  
13. La composición de acuerdo a la reivindicación 7 en donde  
el antagonista 5-HT6 es 3-(1-naftilsulfonil)-5-  
piperazin-1-il-1H-indazol o una sal farmacéuticamente  
aceptable de él.

✓  
14. La composición de acuerdo a la reivindicación 7 en donde  
el antagonista 5-HT6 es N,N-dimetil-3-([3-(1-  
naftilsulfonil)-1H-indazol-5-il]oxi)propan-1-amina o una  
sal farmacéuticamente aceptable de él.

✓  
15. La composición de acuerdo a la reivindicación 7 en donde  
el antagonista 5-HT6 es 1-(fenilsulfonil)-4-(1-  
piperazinil)-1H-indazol o una sal farmacéuticamente  
aceptable de él.

7  
16. Un producto que contiene un inhibidor de  
acetilcolinesterasa y un antagonista de 5-HT6 como una

60

preparación combinada para uso simultáneo, separado o  
secuencial en la terapia de un trastorno cognitivo.

17. El uso de un inhibidor de acetilcolinesterasa y un antagonista de 5-HT6 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno cognitivo.
18. El uso de un antagonista de 5-HT6 en la fabricación de un medicamento, para el tratamiento de un trastorno cognitivo en un régimen que comprende adicionalmente el tratamiento con un inhibidor de acetilcolinesterasa.
19. El uso de un inhibidor de acetilcolinesterasa en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno cognitivo en un régimen que comprende adicionalmente el tratamiento con un antagonista de 5-HT6.

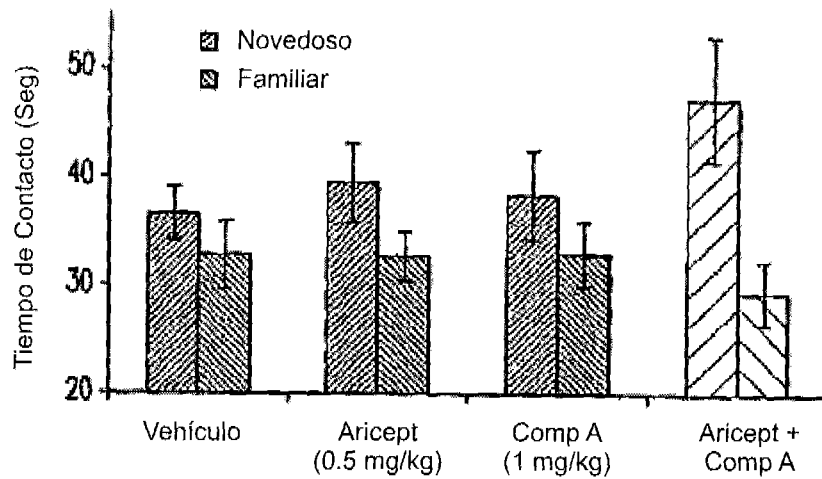
6X  
61MÉTODO PARA EL TRATAMIENTO DE LA DISFUNCIÓN COGNITIVARESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención suministra un método para el tratamiento de un trastorno cognitivo tal como la enfermedad de Alzheimer en un paciente que lo necesita que comprende suministrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una combinación de un inhibidor de acetilcolinesterasa y un antagonista 5-hidroxitriptamina-6.

82

1/3

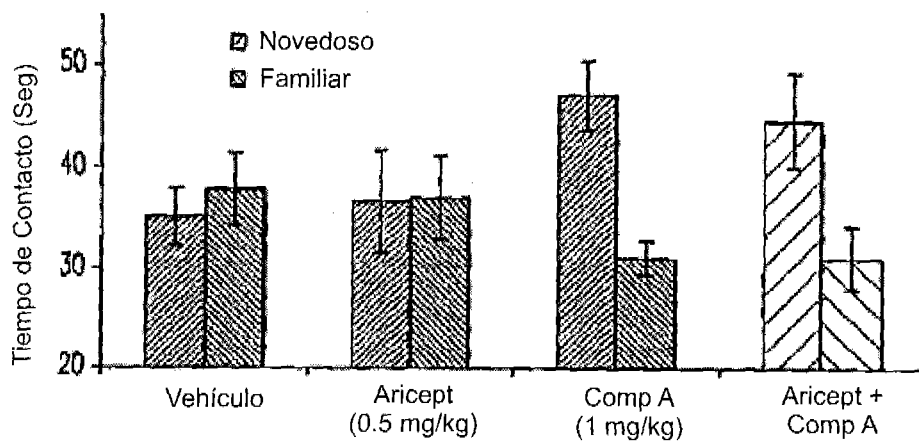
EFFECTO DE UNA COMBINACIÓN DE DOSIS INEFECTIVA DE UN INHIBIDOR DE COLINESTERASA Y UN ANTAGONISTA 5-HT6 SOBRE LA RETENCIÓN DE MEMORIA (ARICEPT MÁS COMPUESTO DE PRUEBA A)



Aricept (i.p.) MED = 1 mg/kg  
Compuesto de Prueba A (p.o.) MED = 3 mg/kg  
\* Niveles de exploración significativamente diferentes

FIG. 1

EFFECTO DE UNA COMBINACIÓN DE DOSIS INEFECTIVA DE UN INHIBIDOR DE COLINESTERASA Y UNA DOSIS EFECTIVA DE UN ANTAGONISTA 5-HT6 SOBRE LA RETENCIÓN DE MEMORIA (ARICEPT MÁS COMPUESTO DE PRUEBA A)

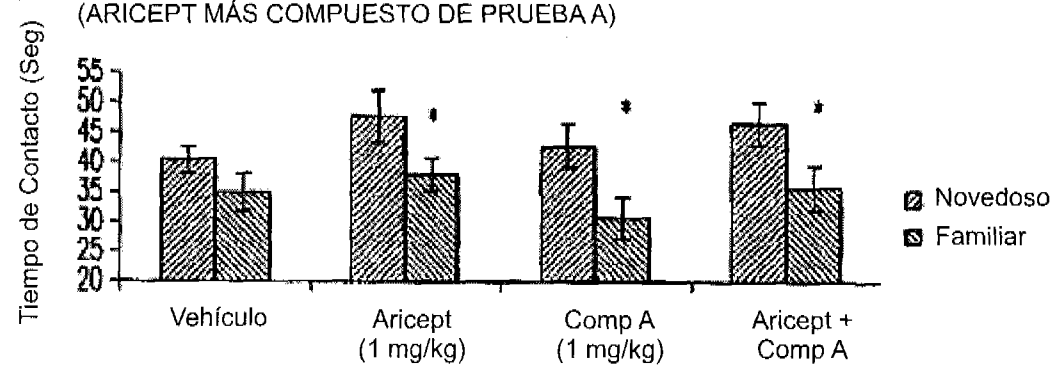


⊙ Una dosis efectiva de Compuesto de Prueba A y una dosis efectiva de Aricept en combinación mejora la Retención de Memoria en más de 48 horas  
\* niveles de exploración significativamente diferentes

FIG. 2

HOJA SUSTITUTA (REGLA 26)

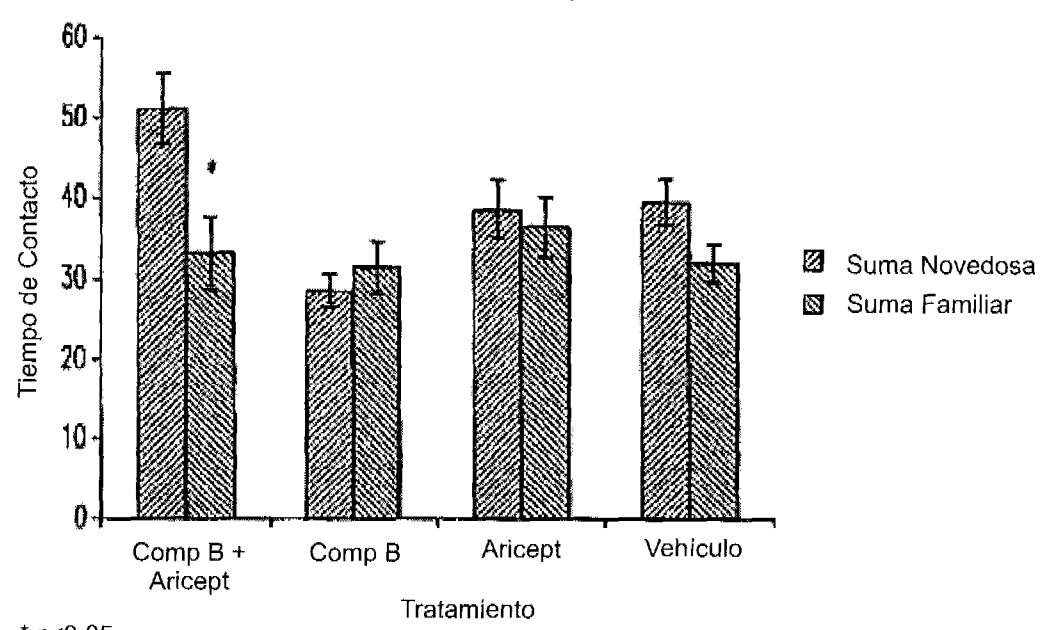
EFFECTO MEJORADO DE UNA COMBINACIÓN DE DOSIS EFECTIVA DE UN INHIBIDOR DE COLINESTERASA Y UNA DOSIS EFECTIVA DE UN ANTAGONISTA 5-HT6 SOBRE LA RETENCIÓN DE MEMORIA (ARICEPT MÁS COMPUESTO DE PRUEBA A)



Grupo n = 10  
\* niveles de exploración significativamente diferentes  
Efecto Comparativo de Aricept y Compuesto de Prueba A sobre Reconocimiento de Objeto Novedoso Después de un retraso de Tiempo de 48 hr

FIG. 3

EFFECTO DE UNA COMBINACIÓN DE DOSIS INEFECTIVA DE UN INHIBIDOR DE COLINESTERASA Y UN ANTAGONISTA 5-HT6 SOBRE LA RETENCIÓN DE MEMORIA (ARICEPT MÁS COMPUESTO DE PRUEBA B)



\* p<0.05  
Aricept- 0.5 mg/kg IP, 30 min pretxt  
Compuesto de Prueba B- 1.0 mg/kg PO, 3 horas pretxt

FIG. 4  
HOJA SUSTITUTA (REGLA 26)

64

3/3

EFFECTO DE UNA COMBINACIÓN DE DOSIS INEFECTIVA DE UN INHIBIDOR DE COLINESTERASA Y UN ANTAGONISTA 5-HT6 SOBRE LA RETENCIÓN DE MEMORIA (RAZADYNE MÁS COMPUESTO DE PRUEBA B)

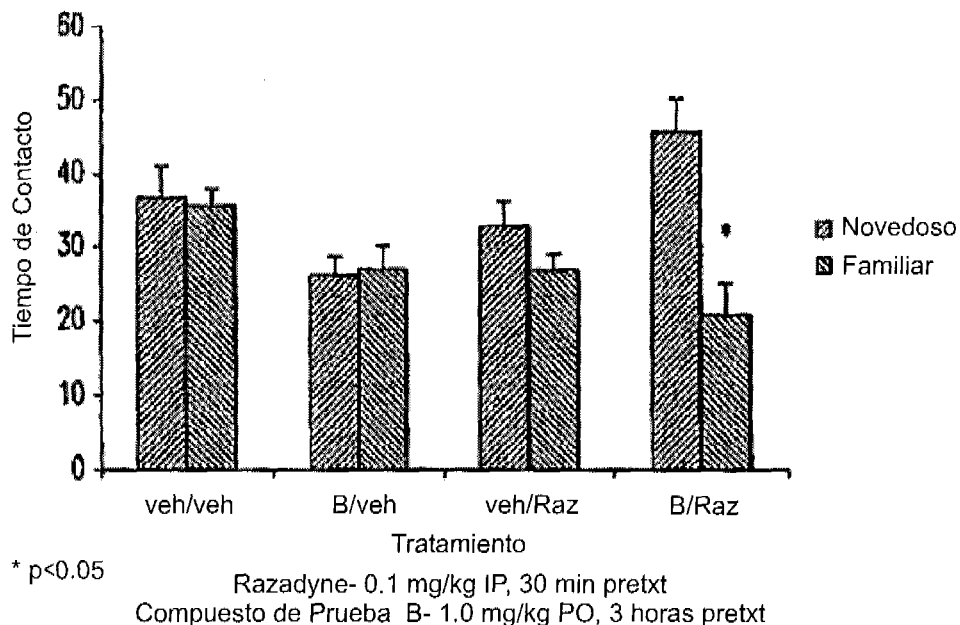


FIG. 5

EFFECTO DE UNA COMBINACIÓN DE UN INHIBIDOR DE COLINESTERASA Y UN ANTAGONISTA 5-HT6 SOBRE LA LIBERACIÓN DE ACETILCOLINA EN HIPOCAMPO DORSAL DE RATA (ARICEPT MÁS COMPUESTO DE PRUEBA B)

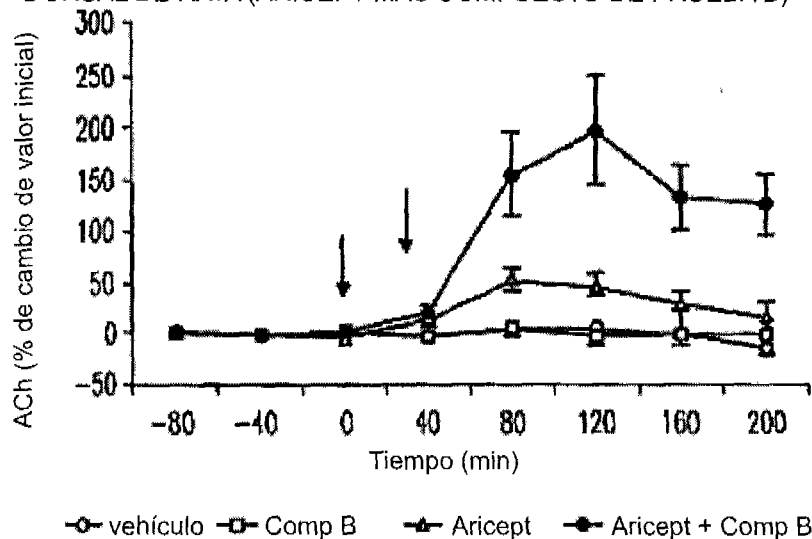


FIG. 6

HOJA SUSTITUTA (REGLA 26)

|                                                                                                                                          |                                                       |                                                                                                                                                               |                 |                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <br><b>Industria y Comercio</b><br>SUPERINTENDENCIA     |                                                       | <b>SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO</b><br><b>DIVISION DE NUEVAS CREACIONES</b><br>EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN<br>SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT |                 |  |
| (21) N° de solicitud:                                                                                                                    |                                                       | (51) Int Cl: A61K 31/416, A61K 31/496, A61K 45/06, A61P 25/28                                                                                                 |                 |                                                                                     |
| 22) Fecha de solicitud:                                                                                                                  |                                                       | (71) Solicitante(s) WYETH                                                                                                                                     |                 |                                                                                     |
| (30) Prioridad                                                                                                                           | (31) No.<br>60/758,841                                | 32) Fecha<br>13/01/06                                                                                                                                         | (33) País<br>US | (72) Inventor(es) COMERY, Thomas, Anthony<br>SCHECHTER, Lee, Erwin                  |
|                                                                                                                                          |                                                       |                                                                                                                                                               |                 | (74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ                                               |
| (85)                                                                                                                                     | Fecha limite inicio fase nacional: 13/08/08           |                                                                                                                                                               |                 | (87) Publicación internacional                                                      |
| (86)                                                                                                                                     | Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT |                                                                                                                                                               |                 | Fecha: 02/08/07                                                                     |
|                                                                                                                                          | Fecha de presentación de la solicitud: 09/01/07       |                                                                                                                                                               |                 | N° publicación: WO/2007/087151                                                      |
|                                                                                                                                          | No. de solicitud PCT/US2007/000354                    |                                                                                                                                                               |                 |                                                                                     |
| (54) Título: COMBINACIÓN DE UN INHIBIDOR DE ACETILCOLINESTERASA Y UN ANTAGONISTA DE 5-HT6 PARA EL TRATAMIENTO DE LA DISFUNCIÓN COGNITIVA |                                                       |                                                                                                                                                               |                 |                                                                                     |

Reivindicaciones:

6. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad efectiva de una combinación de un inhibidor de acetilcolinesterasa y un antagonista de 5-hidroxitriptamina-6.

  
**Industria y Comercio**

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

**TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS**

**SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCION** ☐ **PCT** ☒ **MODELO DE UTILIDAD** ☐ **DISEÑO INDUSTRIAL** ☐

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional: A61K 31/416, A61K 31/496, A61K 45/06, A61P 25/28

(71) Solicitante(s)

**WYETH**

(72) Inventor(es) COMERY, Thomas, Anthony y SCHECHTER, Lee, Erwin

(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

(30) Prioridad

(31) No. Prioridad

(32)

Fecha

(33) País

60/758,841

13/01/06

US

(85) Fecha inicio fase nacional: 13/08/08

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: 02/08/07

Fecha de presentación de la solicitud: 09/01/07

N° publicación: WO/2007/087151

No. de solicitud

PCT/US2007/000354

(54) Título:

**COMBINACIÓN DE UN INHIBIDOR DE ACETILCOLINESTERASA Y UN ANTAGONISTA DE 5-HT6 PARA EL TRATAMIENTO DE LA DISFUNCIÓN COGNITIVA**



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCION \_\_\_\_\_ PCT X MODELO DE UTILIDAD \_\_\_\_\_ DISEÑO INDUSTRIAL \_\_\_\_\_

(1) N° de solicitud: \_\_\_\_\_ (22) Fecha de solicitud: \_\_\_\_\_

(51) Clasificación Internacional : A61K 31/416, A61K 31/496, A61K 45/06, A61P 25/28

(71) Solicitante(s)

WYETH

(72) Inventor(es) COMERY, Thomas, Anthony y SCHECHTER, Lee, Erwin

(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

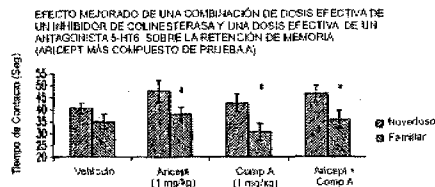
(30) Prioridad (31) No. Prioridad 32) Fecha (33) País  
60/758,841 13/01/06 US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 13/08/08

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT  
Fecha de presentación de la solicitud: 09/01/07  
No. de solicitud PCT/US2007/000354

(87) Publicación internacional:

Fecha: 02/08/07  
No. Publicación : WO/2007/087151



(54) Título: COMBINACIÓN DE UN INHIBIDOR DE ACETILCOLINESTERASA Y UN ANTAGONISTA DE 5-HT<sub>6</sub> PARA EL TRATAMIENTO DE LA DISFUNCIÓN COGNITIVA

(57) Resumen: La presente invención suministra un método para el tratamiento de un trastorno cognitivo tal como la enfermedad de Alzheimer en un paciente que lo necesita que comprende suministrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una combinación de un inhibidor de acetilcolinesterasa y un antagonista 5-hidroxitriptamina-6.



No. 08-071259- -00000-0000

Fecha: 2008-07-10 16:09:31 Dep. 2020 NUECREACION  
 Ira 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI  
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 67



# Industria y Comercio

## SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial  
 División de Nuevas Creaciones

### REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

|                                                                                                             | USUARIO | RADICADOR |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|-----------|
| PATENTE DE INVENCION <input checked="" type="checkbox"/> MODELO DE UTILIDAD ( )                             | ( )     | ( )       |
| -Indicación de que se solicita la concesión de una patente.                                                 | (X)     | (X)       |
| -Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.                      | (X)     | (X)       |
| -Descripción de la invención.                                                                               | (X)     | (X)       |
| -Dibujos de ser estos pertinentes.                                                                          | (X)     | (X)       |
| -Comprobante de Pago de las tasas establecidas.                                                             | (X)     | (X)       |
| COMPLETA <input checked="" type="checkbox"/> INCOMPLETA                                                     | ( )     | ( )       |
| DISEÑO INDUSTRIAL ( )                                                                                       |         |           |
| -Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.                                            | ( )     | ( )       |
| -Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.                      | ( )     | ( )       |
| -Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño. | ( )     | ( )       |
| -Comprobante de Pago de las tasas establecidas.                                                             | ( )     | ( )       |
| COMPLETA ( ) INCOMPLETA                                                                                     | ( )     | ( )       |
| ESQUEMA DE TRAZADO ( )                                                                                      |         |           |
| -Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.                                            | ( )     | ( )       |
| -Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.                      | ( )     | ( )       |
| -Representación gráfica del Esquema Trazado.                                                                | ( )     | ( )       |
| -Comprobante de Pago de las tasas establecidas.                                                             | ( )     | ( )       |
| COMPLETA ( ) INCOMPLETA                                                                                     | ( )     | ( )       |

Firma Responsable:

Fecha: