

## **RESUMO**

### **"NOVOS MÉTODOS UTILIZANDO INIBIDORES DE COLINESTERASE"**

A presente invenção descreve novos métodos para tratar e prevenir a demência causada por doenças vasculares; demência associada com a doença de Parkinson; demência de corpos de Lewy; demência da SIDA; deficiências cognitivas leves; deficiências de memória relacionadas com a idade; deficiências cognitivas e/ou demência associada com condições neurológicas e/ou psiquiátricas, incluindo epilepsia, tumores cerebrais, lesões cerebrais, esclerose múltipla, síndrome de Down, síndrome de Rett, paralisia supranuclear progressiva, síndrome do lobo frontal e esquizofrenia e distúrbios psiquiátricos relacionados; deficiências cognitivas causadas por lesão cerebral traumática, pós-cirurgia de enxerto de bypass da artéria coronária, terapia de choque electroconvulsivo e quimioterapia, por administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de, pelo menos, um dos compostos inibidores de colinesterase aqui descritos. A presente invenção também descreve novos métodos para tratar e prevenir o delírio, síndrome de Tourette, miastenia gravis, distúrbio de hiperactividade com défice de atenção, autismo, dislexia, mania, depressão, apatia e miopatia associada com diabetes diabetes, por administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de, pelo menos, um dos compostos inibidores de colinesterase aqui descritos. A presente invenção também descreve novos métodos para atrasar o início da doença de Alzheimer, para melhorar as funções cognitivas, para tratar e prevenir a apneia do sono, para aliviar a síndrome de privação de tabaco e para tratar as

## **DESCRIÇÃO**

### **"NOVOS MÉTODOS UTILIZANDO INIBIDORES DE COLINESTERASE"**

#### Campo da invenção

A presente invenção descreve novos métodos para tratar e prevenir a demência causada por doenças vasculares; demência associada com a doença de Parkinson; demência de corpos de Lewy; demência da SIDA; deficiências cognitivas leves; deficiências de memória associadas com a idade; deficiências cognitivas e/ou demência associada com condições neurológicas e/ou psiquiátricas, incluindo epilepsia, tumores cerebrais, lesões cerebrais, esclerose múltipla, síndrome de Down, síndrome de Rett, paralisia supranuclear progressiva, síndrome do lobo frontal e esquizofrenia e distúrbios psiquiátricos relacionados; deficiências cognitivas causadas por lesão cerebral traumática, pós-cirurgia de enxerto de bypass da artéria coronária, terapia de choque electroconvulsivo e quimioterapia, por administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de, pelo menos, um dos compostos inibidores de colinesterase aqui descritos. A presente invenção também descreve novos métodos para tratar e prevenir o delírio, síndrome de Tourette, miastenia gravis, distúrbio de hiperactividade com défice de atenção, autismo, dislexia, mania, depressão, apatia e miopatia associada ou causada por diabetes, por administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de, pelo menos, um dos compostos inibidores de colinesterase aqui descritos. A presente invenção também descreve novos métodos para atrasar o início da doença de Alzheimer, para melhorar funções cognitivas, para tratar e prevenir a apneia do sono,

para aliviar a síndrome de privação de tabaco e para tratar as disfunções da doença de Huntington, por administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de, pelo menos, um dos compostos inibidores de colinesterase aqui descritos. Um inibidor de colinesterase preferido para utilização nos métodos da presente invenção é o cloridrato de donepezil, ou ARICEPT®.

#### Antecedentes da invenção

Estão descritos novos inibidores de colinesterase na patente US N° 4895841 e no documento WO98/39000, cujas descrições são aqui incorporadas como referência, na sua totalidade. Os inibidores de colinesterase descritos na patente US N° 4895841 incluem cloridrato de donepezil ou ARICEPT® que provou ser um fármaco de grande sucesso para o tratamento da doença de Alzheimer.

Mendez et al. no Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences, Vol. 11, N° 2, 1999, páginas 268 - 270, descrevem uma avaliação da utilização de donepezil, um inibidor de acetilcolinesterase, para a demência vascular. Oito doentes externos com lesões subcorticais e deficiência cognitiva leve a moderada receberam donepezil durante seis meses.

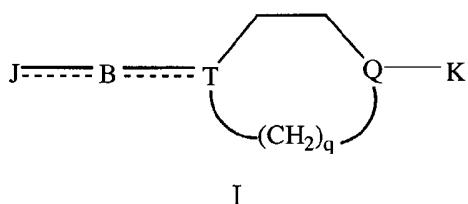
Há a necessidade na técnica de tratamentos novos e melhorados para outras doenças, distúrbios e síndromes que se caracterizam por sintomas de demência e/ou deficiências cognitivas. A presente invenção refere-se a estas, bem como a outras finalidades importantes.

## Sumário da invenção

A presente invenção refere-se à utilização de uma quantidade terapeuticamente eficaz de donepezil, de um seu sal farmaceuticamente aceitável e/ou dos seus estereoisómeros, para a preparação de um medicamento para o tratamento de demência causada por uma doença cerebrovascular, num doente necessitado.

Numa forma de realização preferida da presente invenção, o sal farmaceuticamente aceitável é cloridrato de donepezil.

A invenção refere-se também à utilização de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula I, ou de um seu sal farmaceuticamente aceitável, para a preparação de um medicamento para o tratamento de demência causada por uma doença cerebrovascular, num doente necessitado,



em que J é

(a) um grupo substituído ou não substituído seleccionado do grupo constituído por (1) fenilo, (2) piridilo, (3) pirazilo, (4) quinolilo; (5) ciclo-hexilo, (6) quinoxalilo e (7) furilo;

(b) um grupo monovalente ou divalente, em que o fenilo pode ter um ou mais substituintes seleccionados de entre (1) indanilo, (2) indanonilo, (3) indenilo, (4) indenonilo, (5)

indanodionilo, (6) tetralonilo, (7) benzossuberonilo, (8) indanolilo e (9)  $C_6H_5-CO-CH(CH_3)-$ ;

(c) um grupo monovalente derivado de um composto amida cíclico;

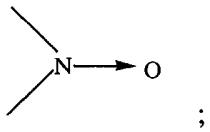
(d) um grupo alquilo inferior; ou

(e) um grupo de  $R^{21}-CH=CH-$ , em que  $R^{21}$  é hidrogénio ou um grupo alcoxcarbonilo inferior; B é  $-(CHR^{22})_r-$ ,  
 $-CO-(CHR^{22})_r-$ ,  $-NR^4-(CHR^{22})_r-$ ,  $-CO-NR^5-(CHR^{22})_r-$ ,  
 $-CH=CH-(CHR^{22})_r-$ ,  $-OCOO-(CHR^{22})_r-$ ,  $-OOC-NH-(CHR^{22})_r-$ ,  
 $-NH-CO-(CHR^{22})_r-$ ,  $-CH_2-CO-NH-(CHR^{22})_r-$ ,  $-(CH_2)_2-NH-(CHR^{22})_r-$ ,  
 $-CH(OH)-(CHR^{22})_r-$ ,  $=CH-CH=CH_b-$ ,  $=CH-(CH_2)_c-$ ,  $=(CH-CH)_d=$ ,  
 $-CO-CH=CH-CH_2-$ ,  $-CO-CH_2-CH(OH)-CH_2-$ ,  $-CH(CH_3)-CO-NH-CH_2-$ ,  
 $-CH=CH=CO-NH-(CH_2)_2-$ ,  $-NH-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ , um  
dialquilaminoalquilcarbonilo ou um alcoxcarbonilo inferior;

em que  $R^4$  é hidrogénio, alquilo inferior, acilo, alquilsulfonilo inferior, fenilo, fenilo substituído, benzilo, ou benzilo substituído;  $R^5$  é hidrogénio, alquilo inferior ou fenilo; r é zero ou um inteiro de cerca de 1 a cerca de 10;  $R^{22}$  é hidrogénio ou metilo, de modo que um grupo alcíleno pode não ter nenhuma ramificação metilo, ou uma ou mais ramificações metilo; b é um inteiro de cerca de 1 a cerca de 3; c é zero, ou um inteiro de cerca de 1 a cerca de 9; d é zero, ou um inteiro de cerca de 1 a cerca de 5;

T é azoto ou carbono;

Q é azoto, carbono ou

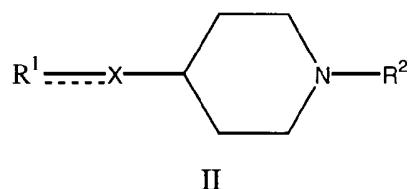


q é um inteiro de cerca de 1 a cerca de 3;

K é hidrogénio, fenilo, fenilo substituído, arilalquilo em que o fenilo pode ter um substituinte, cinamilo, um alquilo inferior, piridilmetilo, cicloalquilalquilo, adamantanometilo, furilmetilo, cicloalquilo, alcoxcarbonilo inferior ou um acilo;

e ----- é uma ligação simples ou uma ligação dupla.

Noutra forma de realização preferida, a presente invenção refere-se à utilização como acima, em que o referido composto ou o referido sal é um composto de fórmula II, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável,



em que R<sup>1</sup> é (1) um grupo fenilo substituído ou não substituído; (2) um grupo piridilo substituído ou não substituído; (3) um grupo pirazilo substituído ou não substituído; (4) um grupo quinolílio substituído ou não substituído; (5) um grupo indanílio substituído ou não substituído; (6) um grupo ciclo-hexílio substituído ou não substituído; (7) um grupo quinoxalílio substituído ou não substituído; (8) um grupo furílio substituído ou não substituído; (9) um grupo monovalente ou divalente

derivado de uma indanona com um anel fenilo substituído ou não substituído; (10) um grupo monovalente derivado de um composto amida cílico; (11) um grupo alquilo inferior; ou (12) um grupo de fórmula  $R^3\text{-CH=C-}$ , em que  $R^3$  é um átomo de hidrogénio ou um grupo alcoxicarbonilo inferior;

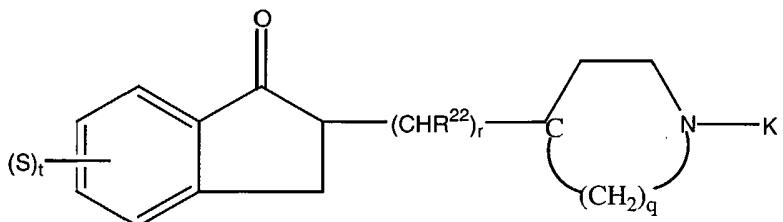
X é  $-(\text{CH}_2)_n-$ ,  $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-$ ,  $-\text{N}(R^4)-(\text{CH}_2)_n-$ ,  $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(R^5)-(\text{CH}_2)_n-$ ,  
 $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_n-$ ,  $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-$ ,  $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-$ ,  
 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CO}-$ ,  $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-$ ,  
 $-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-$ ,  $-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_n-$ ,  $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ ,  
 $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$   
 $(\text{CH}_2)_2-$ , um grupo dialquilaminoalquilcarbonilo, um grupo alcoxicarbonilo inferior;

em que n é um inteiro de 0 a 6;  $R^4$  é um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo inferior, um grupo acilo, um grupo alquilsulfonilo inferior, um grupo fenilo substituído ou não substituído, ou um grupo benzilo substituído ou não substituído; e  $R^5$  é um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo inferior ou um grupo fenilo;

$R^2$  é um grupo fenilo substituído ou não substituído; um grupo arilalquilo substituído ou não substituído; um grupo cinamilo; um grupo alquilo inferior; um grupo piridilmetilo; um grupo cicloalquilalquilo; um grupo adamantanometilo; ou um grupo furilmetilo; e

----- é uma ligação simples ou uma ligação dupla.

Noutra forma de realização preferida da presente invenção, o composto de fórmula II é um composto de fórmula III, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável:



### III

em que r é um inteiro de cerca de 1 a cerca de 10; cada R<sup>22</sup> é, independentemente, hidrogénio ou metilo; K é um fenalquilo ou fenalquilo com um substituinte no anel fenilo; cada S é, independentemente, um hidrogénio, um grupo alquilo inferior com 1 a 6 átomos de carbono, ou um grupo alcoxilo inferior com 1 a 6 átomos de carbono; t é um inteiro de 1 a 4; q é um inteiro de cerca de 1 a cerca de 3; com a condição de que (S)<sub>t</sub> pode ser um grupo metilenodioxilo ou um grupo etilenodioxilo ligado a dois átomos de carbono adjacentes do anel fenilo.

Noutra forma de realização preferida da presente invenção, o composto de fórmula III é:

1-benzil-4-((5,6-dimetoxi-1-indanon)-2-il)metilpiperidina,  
 1-benzil-4-((5,6-dimetoxi-1-indanon)-2-  
 ilidenil)metilpiperidina, 1-benzil-4-((5-metoxi-1-indanon)-  
 2-il)metilpiperidina,  
 1-benzil-4-((5,6-dietoxi-1-indanon)-2-il)metilpiperidina,  
 1-benzil-4-((5,6-metiledioxo-1-indanon)-2-  
 il)metilpiperidina, 1-(m-nitrobenzil)-4-((5,6-dimetoxi-1-  
 indanon)-2-il)metilpiperidina,  
 1-ciclo-hexilmethyl-4-((5,6-dimetoxi-1-indanon)-2-  
 il)metilpiperidina,  
 1-(m-fluorobenzil)-4-((5,6-dimetoxi-1-indanon)-2-  
 il)metilpiperidina,  
 1-benzil-4-((5,6-dimetoxi-1-indanon)-2-il)propilpiperidina,

1-benzil-4-((5-isopropoxi-6-metoxi-1-indanon)-2-il)metilpiperidina,

1-benzil-4-((5,6-dimetoxi-1-oxoindanon)-2-il)propenilpiperidina, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Noutra forma de realização da presente invenção, o composto de fórmula III é 1-benzil-4-((5,6-dimetoxi-1-indanon)-2-il)metilpiperidina ou um seu sal farmaceuticamente aceitável; em particular em que a 1-benzil-4-((5,6-dimetoxi-1-indanon)-2-il)metilpiperidina ou o seu sal farmaceuticamente aceitável é cloridrato de donepezil.

Noutra forma de realização preferida, a quantidade terapeuticamente eficaz do referido composto ou do referido sal que é para ser administrada é numa quantidade de cerca de 1 milígrama a cerca de 100 miligramas por dia; em particular em que o composto de fórmula I é administrado numa quantidade de 5 miligramas a cerca de 10 miligramas por dia; mais em particular em que o composto de fórmula I é administrado oralmente; e muito particularmente em que o composto de fórmula I é administrado oralmente na forma de um comprimido.

A presente invenção descreve métodos novos para tratar e prevenir a demência associada ou causada por doenças vasculares, por administração a um doente de uma quantidade terapeuticamente eficaz de, pelo menos, um dos compostos inibidores de colinesterase aqui descritos.

A presente invenção descreve métodos novos para tratar e prevenir a demência associada ou causada por doença de Parkinson, por administração a um doente de uma quantidade

terapeuticamente eficaz de, pelo menos, um dos compostos inibidores de colinesterase aqui descritos.

A presente invenção descreve métodos novos para tratar e prevenir a demência associada ou causada por demência de corpos de Lewy, por administração a um doente de uma quantidade terapeuticamente eficaz de, pelo menos, um dos compostos inibidores de colinesterase aqui descritos.

A presente invenção descreve métodos novos para tratar e prevenir a demência da SIDA, por administração a um doente de uma quantidade terapeuticamente eficaz de, pelo menos, um dos compostos inibidores de colinesterase aqui descritos.

A presente invenção descreve métodos novos para tratar e prevenir deficiências cognitivas leves (menores), deficiências de memória associadas com a idade e/ou para atrasar o início da doença de Alzheimer, por administração a um doente de uma quantidade terapeuticamente eficaz de, pelo menos, um dos compostos inibidores de colinesterase aqui descritos.

A presente invenção descreve métodos novos para tratar e prevenir deficiências cognitivas e/ou demência associada com condições neurológicas e/ou psiquiátricas, por administração a um doente de uma quantidade terapeuticamente eficaz de, pelo menos, um dos compostos inibidores de colinesterase aqui descritos.

A presente invenção descreve métodos novos para tratar e prevenir deficiências cognitivas e/ou demência associada com epilepsia (incluindo deficiências cognitivas e/ou demência causada por, ou associada com os tratamentos para epilepsia),

por administração a um doente de uma quantidade terapeuticamente eficaz de, pelo menos, um dos compostos inibidores de colinesterase aqui descritos.

A presente invenção descreve métodos novos para tratar e prevenir deficiências cognitivas e/ou demência associada ou causadas por tumores cerebrais, por administração a um doente de uma quantidade terapeuticamente eficaz de, pelo menos, um dos compostos inibidores de colinesterase aqui descritos.

A presente invenção descreve métodos novos para tratar e prevenir deficiências cognitivas e/ou demência associada ou causada por lesões cerebrais ou outras doenças cerebrais inflamatórias, por administração a um doente de uma quantidade terapeuticamente eficaz de, pelo menos, um dos compostos inibidores de colinesterase aqui descritos.

A presente invenção descreve métodos novos para tratar e prevenir deficiências cognitivas e/ou demência associada ou causada por esclerose múltipla, por administração a um doente de uma quantidade terapeuticamente eficaz de, pelo menos, um dos compostos inibidores de colinesterase aqui descritos.

A presente invenção descreve métodos novos para tratar e prevenir deficiências cognitivas e/ou demência associada ou causada pelo síndrome de Down, por administração a um doente de uma quantidade terapeuticamente eficaz de, pelo menos, um dos compostos inibidores de colinesterase aqui descritos.

A presente invenção descreve métodos novos para tratar e prevenir deficiências cognitivas e/ou demência associada ou causada pela síndrome de Rett, por administração a um doente de

uma quantidade terapeuticamente eficaz de, pelo menos, um dos compostos inibidores de colinesterase aqui descritos.

A presente invenção descreve métodos novos para tratar e prevenir deficiências cognitivas e/ou demência associada ou causada por paralisia supranuclear progressiva, por administração a um doente de uma quantidade terapeuticamente eficaz de, pelo menos, um dos compostos inibidores de colinesterase aqui descritos.

A presente invenção descreve métodos novos para tratar e prevenir deficiências cognitivas e/ou demência associada ou causada pela síndrome do lobo frontal, por administração a um doente de uma quantidade terapeuticamente eficaz de, pelo menos, um dos compostos inibidores de colinesterase aqui descritos.

A presente invenção descreve métodos novos para tratar e prevenir deficiências cognitivas e/ou demência associada ou causada por esquizofrenia e distúrbios psiquiátricos relacionados, por administração a um doente de uma quantidade terapeuticamente eficaz de, pelo menos, um dos compostos inibidores aqui descritos.

A presente invenção descreve métodos novos para tratar e prevenir deficiências cognitivas e/ou demência causada por medicamentos antipsicóticos, por administração a um doente de uma quantidade terapeuticamente eficaz de, pelo menos, um dos compostos inibidores de colinesterase aqui descritos.

A presente invenção descreve métodos novos para tratar e prevenir deficiências cognitivas causadas por lesão cerebral traumática (e. g. após traumatismo da cabeça), por administração

a um doente de uma quantidade terapeuticamente eficaz de, pelo menos, um dos compostos inibidores de colinesterase aqui descritos.

A presente invenção descreve métodos novos para tratar e prevenir deficiências cognitivas causadas após cirurgia de enxerto de *bypass* da artéria coronária, ou por doença vascular isquémica, por administração a um doente de uma quantidade terapeuticamente eficaz de, pelo menos, um dos compostos inibidores de colinesterase aqui descritos.

A presente invenção descreve métodos novos para tratar e prevenir deficiências cognitivas associadas ou causadas por terapia de choque electroconvulsivo (incluindo deficiências cognitivas causadas por ataques epilépticos que podem ser um efeito secundário da terapia de choque electroconvulsivo), por administração a um doente de uma quantidade terapeuticamente eficaz de, pelo menos, um dos compostos inibidores de colinesterase aqui descritos.

A presente invenção descreve métodos novos para tratar e prevenir deficiências cognitivas associadas ou causadas por quimioterapia, por administração a um doente de uma quantidade terapeuticamente eficaz de, pelo menos, um dos compostos inibidores de colinesterase aqui descritos.

A presente invenção descreve métodos novos para tratar e prevenir o delírio, por administração a um doente de uma quantidade terapeuticamente eficaz de, pelo menos, um dos compostos inibidores de colinesterase aqui descritos.

A presente invenção descreve métodos novos para tratar e prevenir a síndrome de Tourette, por administração a um doente de uma quantidade terapeuticamente eficaz de, pelo menos, um dos compostos inibidores de colinesterase aqui descritos.

A presente invenção descreve métodos novos para tratar e prevenir a miastenia gravis (incluindo a síndrome de Lambert-Eaton), por administração a um doente de uma quantidade terapeuticamente eficaz de, pelo menos, um dos compostos inibidores de colinesterase aqui descritos.

A presente invenção descreve métodos novos para tratar e prevenir as deficiências cognitivas e/ou sintomas relacionados com a atenção associados ou causados pelo distúrbio de hiperactividade e défice de atenção (ADHD), por administração a um doente de uma quantidade terapeuticamente eficaz de, pelo menos, um dos compostos inibidores de colinesterase aqui descritos.

A presente invenção descreve métodos novos para tratar e prevenir o autismo, por administração a um doente de uma quantidade terapeuticamente eficaz de, pelo menos, um dos compostos inibidores de colinesterase aqui descritos.

A presente invenção descreve métodos novos para tratar e prevenir a dislexia, por administração a um doente de uma quantidade terapeuticamente eficaz de, pelo menos, um dos compostos inibidores de colinesterase aqui descritos.

A presente invenção descreve métodos novos para tratar e prevenir a mania e/ou depressão em doentes, por administração a um doente de uma quantidade terapeuticamente eficaz de, pelo

menos, um dos compostos inibidores de colinesterase aqui descritos.

A presente invenção descreve métodos novos para tratar e prevenir a apatia, por administração a um doente de uma quantidade terapeuticamente eficaz de, pelo menos, um dos compostos inibidores de colinesterase aqui descritos.

A presente invenção descreve métodos novos para tratar e prevenir a miopatia associada ou causada por diabetes, por administração a um doente de uma quantidade terapeuticamente eficaz de, pelo menos, um dos compostos inibidores de colinesterase aqui descritos.

A presente invenção descreve também métodos novos para melhorar as funções cognitivas, por administração a um doente de uma quantidade terapeuticamente eficaz de, pelo menos, um dos compostos inibidores de colinesterase aqui descritos.

A presente invenção descreve também métodos novos para tratar e prevenir a apneia do sono, por administração a um doente de uma quantidade terapeuticamente eficaz de, pelo menos, um dos compostos inibidores de colinesterase aqui descritos.

A presente invenção descreve também métodos novos para aliviar a síndrome de privação de tabaco, por administração a um doente de uma quantidade terapeuticamente eficaz de, pelo menos, um dos compostos inibidores de colinesterase aqui descritos.

A presente invenção descreve também métodos novos para tratar as disfunções cognitivas e/ou comportamentais na doença de Huntington, por administração a um doente de uma quantidade

terapeuticamente eficaz de, pelo menos, um dos compostos inibidores de colinesterase aqui descritos.

A presente invenção é descrita em maior detalhe a seguir.

#### Descrição detalhada da invenção

"Doente" refere-se a animais, de um modo preferido mamíferos, de um modo mais preferido humanos. O termo "doente" inclui adultos e crianças e inclui homens e mulheres. Crianças incluem recém-nascidos, lactentes e adolescentes.

"Deficiência cognitiva" refere-se a um défice adquirido num ou mais de entre função de memória, resolução de problemas, orientação e/ou abstracção, que influencia a capacidade de um indivíduo funcionar de forma independente.

"Demência" refere-se a uma deterioração global do funcionamento intelectual em consciência clara e caracteriza-se por um ou mais sintomas de desorientação, deficiência de memória, julgamento deficiente e/ou intelecto deficiente. Os sintomas de "demência" são geralmente piores do que, e podem acompanhar, os sintomas de "deficiência cognitiva".

"Demência associada ou causada por doenças vasculares" também designada por demência vascular, refere-se geralmente a doenças cerebrovasculares (e. g. enfartes dos hemisférios cerebrais) que geralmente têm um curso flutuante com períodos de melhoria e deterioração gradual. "Demência vascular" pode incluir um ou mais sintomas de desorientação, memória deficiente e/ou julgamento deficiente. Os marcadores precoces de demência

vascular podem incluir disfunção urinária e/ou distúrbios da marcha. A demência vascular pode ser causada por enfartes múltiplos discretos, ou outras causas vasculares incluindo, por exemplo, vasculite autoimune, tal como a encontrada no lupus eritematoso sistémico; vasculite infecciosa, tal como doença de Lyme; hemorragias intracerebrais recorrentes; e/ou AVC. "Demência vascular" pode também ser designada por demência cerebrovascular.

"Doença de Parkinson" é uma síndrome neurológica normalmente resultante da deficiência do neurotransmissor dopamina como consequência de alterações degenerativas, vasculares ou inflamatórias nos gânglios basais e caracteriza-se por tremores musculares rítmicos, rigidez dos movimentos, festinação, postura caída e/ou fácies de máscara. Em formas de realização preferidas, a presente invenção refere-se a métodos para tratar e prevenir a demência, como aqui definido, que é causada por, ou associada com a doença de Parkinson.

A "demência de corpos de Lewy" caracteriza-se por um ou mais sintomas do desenvolvimento de demência com características que se sobrepõem às da doença de Alzheimer; desenvolvimento de características da doença de Parkinson; e/ou desenvolvimento precoce de alucinações. A demência de corpos de Lewy caracteriza-se geralmente por flutuações de dia para dia na gravidade dos sintomas. O nome da doença provém da presença de inchaços anormais que se desenvolvem dentro de células nervosas, designados por corpos de Lewy.

"A demência da SIDA" é provocada por complicações associadas com a doença por HIV ou SIDA. Os sintomas associados com a demência da SIDA podem incluir um ou mais dos seguintes: dores

de cabeça, dor retro-orbital, fotofobia, depressão, mania, irritabilidade, psicose, atraso mental, desatenção, apatia, concentração reduzida, esquecimento, anomalias motoras, anomalias da marcha (ataxia), personalidade alterada, desorientação, memória deficiente, julgamento deficiente e/ou intelecto deficiente.

"Deficiências cognitivas leves" refere-se a um ou mais sintomas menores de desorientação, memória deficiente, julgamento deficiente e/ou intelecto deficiente. Os idosos sofrem muitas vezes de deficiências cognitivas leves, normalmente deficiências de memória, que não aumentam até ao nível de um diagnóstico de doença de Alzheimer. A presente invenção também descreve métodos para atrasar o início da doença de Alzheimer (incluindo prevenir o início da doença de Alzheimer), por administração a um doente dos compostos inibidores de colinesterase aqui descritos, de um modo preferido administrando os compostos inibidores de colinesterase a um doente que sofre de deficiências de memória associadas com a idade.

"Deficiências cognitivas e/ou demência associada com epilepsia" refere-se a deficiências cognitivas, como aqui definido, e/ou demência, como aqui definido, que estão associadas com, ou são causadas por epilepsia. Os inibidores de colinesterase aqui descritos também são úteis em métodos para tratar os efeitos secundários (e. g., deficiências cognitivas e/ou demência) que são causados pelos fármacos que são utilizados para tratar a epilepsia.

"Deficiências cognitivas associadas com tumores cerebrais" refere-se a deficiências cognitivas, como aqui definido, que são causadas por, ou estão associadas com tumores cerebrais.

"Deficiências cognitivas associadas com lesões cerebrais" refere-se a deficiências cognitivas, como aqui definido, que são causadas por, ou estão associadas com lesões cerebrais ou doenças inflamatórias do cérebro.

"Esclerose múltipla" é uma doença causada pela ocorrência de porções de esclerose (e. g. placas) no cérebro e espinal-medula e caracteriza-se por algum grau de paralisia, tremor, nistagmo e/ou distúrbios da fala. Os sintomas de esclerose múltipla dependem da localização das lesões no cérebro. A presente invenção refere-se, de um modo preferido, a métodos para tratar e prevenir deficiências cognitivas, como aqui definido e/ou demência, como aqui definido, que estão associados com, ou são causados por esclerose múltipla.

"Síndrome de Down" é uma síndrome de atraso mental associada com um conjunto de anomalias causadas por representação do cromossoma 21 (ou uma sua porção crítica) três vezes, em vez de duas, algumas ou em todas as células. Em formas de realização preferidas, a presente invenção refere-se a métodos para tratar e prevenir deficiências cognitivas, como aqui definido, e/ou demência, como aqui definido, que estão associados com, ou são causados pela síndrome de Down.

"Síndrome de Rett" ou hiperamonemia cerebroatrófica é uma síndrome progressiva caracterizada por sintomas de autismo, demência, deficiência cognitiva, ataxia e/ou movimentos da mão não intencionais. Em formas de realização preferidas, a presente

invenção refere-se a métodos para tratar e prevenir deficiências cognitivas, como aqui definido e/ou demência, como aqui definido, que estão relacionadas com, ou são causadas pela síndrome de Rett.

“Paralisia supranuclear progressiva”, também conhecida por síndrome de Steele-Richardson-Olszewksi, é um distúrbio cerebral raro caracterizado por problemas com o controlo da marcha e/ou equilíbrio. O sinal mais óbvio da doença é uma incapacidade de apontar os olhos de forma adequada, o que ocorre devido a lesões na área do cérebro que coordena os movimentos do olho. Outros sintomas de paralisia supranuclear progressiva incluem alterações de humor e comportamento (e. g. depressão, apatia, deficiências cognitivas e/ou demência leve progressiva). Em formas de realização preferidas, a presente invenção refere-se a métodos para tratar e prevenir deficiências cognitivas, tal como aqui definido, e/ou demência, como aqui definido, que estão associados com, ou são causados por paralisia supranuclear progressiva.

A “síndrome do lobo frontal” pode resultar de uma variedade de causas, incluindo, por exemplo, AVC, lesão cerebral, demência por multi-enfarte, tumores que afectam o lobo frontal e/ou síndrome pós-encefalite. Os sintomas da síndrome do lobo frontal incluem variação do humor, diminuição ou perda de julgamento e discernimento, comportamento inapropriado ou desinibido, défice de memória, diminuição no intervalo de atenção, incapacidade de mudar a orientação do pensamento, dificuldades em planear e executar tarefas e/ou deficiências motoras ou sensoriais específicas de outras áreas do cérebro que possam estar concomitantemente afectadas. Em formas de realização preferidas, a presente invenção refere-se a métodos para tratar e prevenir

deficiências cognitivas, como aqui definido e/ou demência, como aqui definido, que estão associadas com, ou são causadas pela síndrome do lobo frontal.

"Esquizofrenia" é uma psicose caracterizada por um distúrbio nos processos do pensamento, tal como desilusão e alucinação e grande falta de interesse do doente por outras pessoas e pelo mundo exterior e o investimento desse interesse nele próprio. Os doentes diagnosticados com esquizofrenia têm muitas vezes deficiências cognitivas e/ou demência causada pelo processo de doença subjacente e/ou como um efeito secundário dos tratamentos com medicamentos antipsicóticos. Em formas de realização preferidas, a presente invenção refere-se a métodos para tratar e prevenir deficiências cognitivas, como aqui definido e/ou demência, como aqui definido, que estão associadas com, ou são causadas por esquizofrenia e distúrbios psiquiátrico/psicológicos relacionados (incluindo, por exemplo, distúrbios esquizoafectivos). Em formas de realização alternativas, a presente invenção refere-se a métodos para tratar e prevenir deficiências cognitivas, como aqui definido, e/ou demência, como aqui definido, que são um efeito secundário de medicamentos antipsicóticos. Tal como aqui utilizado, o termo "esquizofrenia" refere-se a esquizofrenias reactivas e de processo, incluindo, por exemplo, esquizofrenia crónica, esquizofrenia ambulatória, esquizofrenia catatónica, esquizofrenia desorganizada, esquizofrenia latente, esquizofrenia paranóica, esquizofrenia pseudoneurótica, esquizofrenia residual e esquizofrenia simples.

"Deficiências cognitivas causadas por lesão cerebral traumática" referem-se a deficiências cognitivas, como aqui definido, que estão associadas com, ou são causadas por lesão

cerebral traumática, incluindo pós-traumatismo da cabeça e outros traumatismos da cabeça, tais como, por exemplo, traumatismos causados por acidentes e/ou lesões desportivas. "Deficiências cognitivas causadas por lesão cerebral traumática" incluem demência pugilística que é um dano cerebral grave causado por golpes repetidos na cabeça (e. g. do boxe). A demência pugilística é uma síndrome clínica crónica e progressiva caracterizada por evidências neurológicas de dano nos sistemas piramidal, extrapiramidal e cerebelar, com psicose, demência, alteração de personalidade e deficiência no funcionamento social e/ou sinais/sintomas evidentes de Parkinsonismo (e. g., tremores, disartria, rigidez, bradiquinesia, outros sinais extrapiramidais) associados.

"Deficiências cognitivas causadas por pós-cirurgia de enxerto de bypass da artéria coronária" refere-se a deficiências cognitivas, como aqui definido, que são causadas por, ou estão associadas com a pós-cirurgia de enxerto de bypass da artéria coronária, ou doença vascular isquémica.

"Deficiências cognitivas associadas com terapia de choque electroconvulsivo" refere-se a deficiências cognitivas, como aqui definido, que são causadas por, ou estão associadas com terapia de choque electroconvulsivo. Noutras formas de realização, a presente invenção refere-se a aliviar (e. g., reduzir ou eliminar) as deficiências cognitivas provocadas por ataques epilépticos que se seguem a uma terapia de choque electroconvulsivo, por administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de, pelo menos, um dos compostos inibidores de colinesterase aqui descritos.

"Deficiências cognitivas associadas com quimioterapia" refere-se a deficiências cognitivas, como aqui definido, que são causadas ou estão associadas com quimioterapia. Noutras formas de realização, a presente invenção refere-se a aliviar (e. g. reduzir ou eliminar) as deficiências cognitivas que estão associadas com quimioterapia, por administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de, pelo menos, um dos compostos inibidores de colinesterase aqui descritos. Numa forma de realização preferida, a presente invenção descreve novos métodos para tratar ou prevenir deficiências cognitivas em doentes com cancro da mama que são submetidos a quimioterapia, por administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de, pelo menos, um dos compostos inibidores de colinesterase aqui descritos.

"Delírio" refere-se a um estado nebuloso de consciência e de confusão que é marcado pela dificuldade em manter a atenção a estímulos, pensamento desordenado, percepção deficiente, ilusões, alucinações, ciclos de sono-vigília desordenados e/ou distúrbios motores. Há várias categorias de delírio que são abrangidas pela presente invenção, incluindo, por exemplo, delírio pós-operatório (em que o início do delírio ocorre após uma operação), delírio ansioso (em que o sintoma predominante é uma apreensão ou ansiedade incoerente); delírio de colapso (causado por depressão física extrema induzida por um choque, hemorragia profusa, trabalho exaustivo e semelhantes); delírio fraco (em que há pouca excitação, quer mental, quer motora, estando as ideias confusas e incoerentes mas ocorrendo umas a seguir às outras, lentamente); delírio murmurante (comum em febres baixas em que o doente está inconsciente mas murmura constantemente de forma incoerente); delírio pós-traumático (um distúrbio neuropsicológico pós-traumático do cérebro com

perturbação da consciência, agitação, alucinações, desilusões e/ou desorientação); delírio tóxico (causado por um veneno) e *delirium tremens* (uma forma de síndrome cerebral orgânica aguda, devido a privação de álcool e marcada por sudação, tremor, dispepsia atónica, inquietação, ansiedade, angústia precordial, confusão mental e alucinações).

A "síndrome de Tourette" caracteriza-se por descoordenação motora, ecolalia (*i. e.*, repetição do que é dito por outra pessoa) e/ou coprolalia (*i. e.* pronunciação involuntária de palavras vulgares ou obscenas). A síndrome de Tourette é uma forma de tique.

"Miastenia gravis" refere-se a qualquer enfraquecimento muscular progressivo, crónico. A miastenia gravis inclui a doença de Goldflam ou Hoppe-Goldflam. Pensa-se que a miastenia gravis é causada por um defeito na condução mioneural. Tal como aqui utilizado, "miastenia gravis" inclui a síndrome de Lambert-Eaton ou miopatia carcinomatosa que é uma fraqueza muscular proximal, progressiva, em doentes com carcinoma, geralmente na ausência de dermatomiosite ou poliomiosite. Pensa-se que a síndrome de Lambert-Eaton é causada por anticorpos dirigidos contra terminais de axónios de nervos motores.

O "distúrbio de hiperactividade e défice de atenção" (ADHD) é uma condição neurológica em que o doente, incluindo adultos e crianças, tem uma capacidade reduzida de manter a atenção sem se distrair, tem uma capacidade reduzida para controlar o que faz ou diz devido à impulsividade, tem falta de planeamento adequado e/ou é inquieto. Em formas de realização preferidas, a presente invenção refere-se a métodos para tratar e prevenir distúrbios

cognitivos, tal como aqui definido, que estão associados com, ou são causados pelo distúrbio de hiperactividade e défice de atenção. Em formas de realização alternativas, a presente invenção refere-se a métodos para tratar os sintomas relacionados com a atenção associados ou causados pelo distúrbio de hiperactividade e défice de atenção.

O "autismo" é uma incapacidade de desenvolvimento complexa que afecta o funcionamento do cérebro e surge tipicamente num doente pelos três anos de idade. O autismo tem impacto no desenvolvimento normal do cérebro nas áreas de interacção social e capacidades de comunicação. Os doentes com autismo têm tipicamente dificuldades na comunicação verbal e não verbal, interacções sociais e/ou actividades de lazer ou brincadeira. O distúrbio torna difícil a sua comunicação com outros e a relação com o mundo exterior. Nalguns casos, poderá estar presente um comportamento agressivo e/ou de auto-dano. Os doentes com autismo podem ter sensibilidade nos sentidos, exibir movimentos corporais repetidos (e. g. agitação das mãos, balanço do corpo) ter respostas invulgares a pessoas ou ligação a objectos e/ou resistência a alterações nas rotinas.

A "dislexia" caracteriza-se por um ou mais dos seguintes: uma instabilidade da memória para letras, palavras ou números; tendência para passar por cima de, ou misturar letras, palavras e frases, fraca capacidade de leitura; fraca concentração, distração, fotofobia; túnel; visão, processamento visual e fonético atrasado; fraca caligrafia propensa a erros de tamanho, espaçamento e sequência de letras; instabilidade de memória para soletração, gramática, matemática, nomes, datas e listas; distúrbios da fala, tais como arrastamento, gaguez, erros de articulação menores, fraca memória de palavras e lapsos de fala

de *input* auditivo e *output* motor; deficiência de atenção, distracção, hiperactividade ou supra-actividade, dificuldades nas funções de equilíbrio e coordenação; dores de cabeça, náusea, tonturas, vómitos, enjoos de movimento, queixas abdominais, sudação excessiva e enurese e/ou baixa autoestima.

A "mania" é um distúrbio emocional caracterizado por sintomas de euforia, actividade psicomotora aumentada, fala rápida, rapidez de ideias, diminuição da necessidade de dormir, distracção, irritabilidade, aumento do desejo sexual, energia aumentada, grandiosidade e/ou fraco julgamento. A "hipomania" refere-se a uma forma leve de mania. A mania e a hipomania ocorrem muitas vezes na doença bipolar.

"Depressão refere-se a, e inclui depressão major, distimia e distúrbio bipolar. A depressão major caracteriza-se por um estado de tristeza, ansiedade e/ou de vazio persistente; sentimentos de desespero, pessimismo, culpa, inutilidade e/ou desamparo; uma perda de interesse ou prazer em *hobbies* e actividades, incluindo sexo; menor energia ou fadiga; dificuldade de concentração, lembrança e/ou de tomada de decisões; insónia, despertar de madrugada e dormir em excesso; aumento ou diminuição de apetite; pensamentos de suicídio ou morte; tentativas de suicídio; inquietação e/ou irritabilidade; e/ou sintomas físicos persistentes que não respondem a tratamento, tais como dores de cabeça, distúrbios digestivos e/ou dor crónica. A depressão major pode ser caracterizada por alguns ou muitos sintomas que podem variar ao longo do tempo. A distimia refere-se a uma forma menos grave (por vezes crónica) de depressão major. O distúrbio bipolar, também designado por doença maníaco-depressiva, caracteriza-se por alterações de

humor cíclicas, de altos (e. g. mania) a baixos (e. g. depressão maior ou distimia).

"Apatia" refere-se a um retardamento de processos cognitivos e/ou à ausência de motivação, tal como manifestado por um ou mais dos seguintes: ausência de produtividade, ausência de iniciativa, ausência de perseverança, sociabilização ou recreação diminuída, ausência de interesse em aprender coisas novas, ausência de interesse em novas experiências, ausência de resposta emocional a fenómenos positivos ou negativos, afecto inalterado ou insípido e/ou ausência de excitação ou intensidade emocional.

"Melhorar as funções cognitivas" refere-se a aumentar ou melhorar o nível normal do funcionamento cognitivo de um doente, incluindo, por exemplo, aprender e recordar informação aprendida de novo. Nos métodos para aumentar as funções cognitivas aqui descritos, administra-se ao doente pelo menos um dos inibidores de colinesterase aqui descritos durante cerca de 1 a cerca de 7 dias, antes da altura em que é necessária ou desejada uma função cognitiva melhorada.

A "apneia do sono" pode caracterizar-se por sintomas durante o sono e sintomas durante o dia. Os sintomas durante o sono incluem, por exemplo, ressonar, sono inquieto, interrupções do sono, sufocação, refluxo esofágico, noctúria, sudação elevada e semelhantes. Os sintomas durante o dia podem incluir, por exemplo, hiperssonolência, dores de cabeça matinais, alterações de humor, disfunções sexuais, perda de audição, comportamento automático, perda de memória de curto prazo e alucinações hipnogénicas. A "apneia do sono" inclui a síndrome de apneia do sono obstrutiva e apneia do sono central, sendo ambas

caracterizadas por episódios repetitivos de obstrução das vias aéreas superiores, que ocorrem durante o sono.

"Alívio da síndrome de privação do tabaco" refere-se a reduzir ou eliminar pelo menos um sintoma que ocorre quando uma pessoa para de utilizar um produto que contém nicotina. Os sintomas que ocorrem geralmente na síndrome de privação de tabaco incluem um ou mais desejos de tabaco ou nicotina, irritabilidade, insónia, impaciência, inquietação, dificuldade de concentração, aumento do apetite (que pode incluir ganho de peso) e/ou diminuição da frequência cardíaca. A frase "parar de utilizar um produto contendo nicotina" refere-se a um doente que cessa ou tenta cessar, quer de forma permanente, quer temporária, de fumar, cigarros, charuto, cachimbo, outras formas de tabaco e/ou produtos que contêm nicotina e/ou que utiliza tabaco de mascar ou outros produtos contendo nicotina.

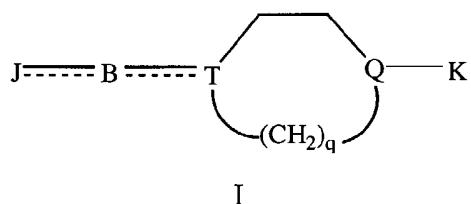
A doença de Huntington é um distúrbio cerebral degenerativo, genético. As "disfunções comportamentais na doença de Huntington" incluem um ou mais sintomas de explosões de agressividade, impulsividade, alterações de humor e/ou afastamento social. As "disfunções cognitivas na doença de Huntington" incluem um ou mais sintomas das "deficiências cognitivas" aqui definidas. Os inibidores de colinesterase da presente invenção podem também ser utilizados para tratar as disfunções motoras na doença de Huntington, incluindo, por exemplo, actividade nervosa, impaciência, contracção, inquietação excessiva, coordenação reduzida e semelhantes. Os inibidores de colinesterase da presente invenção também podem ser utilizados para tratar as disfunções emocionais na doença de Huntington, incluindo, por exemplo, depressão, irritabilidade, ansiedade, apatia e semelhantes.

Noutra forma de realização, os inibidores de colinesterase da presente invenção são utilizados para tratar as disfunções causadas pela doença de Huntington juvenil, também conhecida como variante de Westphal, que afecta crianças. Os sintomas da doença de Huntington juvenil incluem um andar e falar lento, perro e estranho, sufocação, falta de coordenação e quedas e inclui também as "deficiências cognitivas" aqui definidas.

Em cada um dos métodos aqui descritos, os inibidores de colinesterase da invenção aliviam (e. g. reduzem ou eliminam) pelo menos um (de um modo preferido dois, três ou todos) dos sintomas da doença, distúrbio ou síndrome a ser tratado. De um modo preferido, os inibidores de colinesterase aliviam os sintomas de deficiências cognitivas e/ou demência.

Como descrito e definido aqui, a presente invenção refere-se a novos métodos para tratar e prevenir a demência causada por doenças vasculares; demência associada com a doença de Parkinson; demência de corpos de Lewy; demência da SIDA; deficiências cognitivas leves; deficiências de memória associadas com a idade; deficiências cognitivas e/ou demência associada com condições neurológicas e/ou psiquiátricas, incluindo epilepsia, tumores cerebrais, lesões cerebrais, esclerose múltipla, síndrome de Down, síndrome de Rett, paralisia supranuclear progressiva, síndrome do lobo frontal e esquizofrenia e distúrbios psiquiátricos relacionados; deficiências cognitivas causadas por dano cerebral traumático; pós-cirurgia de enxerto de bypass da artéria coronária, terapia de choque electroconvulsivo e quimioterapia; e os novos métodos para tratar e prevenir o delírio, síndrome de Tourette, miastenia gravis, distúrbio de hiperactividade e défice de

atenção, autismo, dislexia, mania, depressão, apatia e miopatia associada com diabetes e a novos métodos para atrasar o início da doença de Alzheimer; para aumentar as funções cognitivas; para tratar e prevenir a apneia do sono e para aliviar a síndrome de privação de tabaco e para tratar as disfunções da doença de Huntington, por administração a um doente necessitado de uma quantidade terapeuticamente eficaz de, pelo menos, um inibidor de colinesterase de fórmula I, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.



em que J é

- (a) um grupo substituído ou não substituído seleccionado do grupo constituído por (1) fenilo, (2) piridilo, (3) pirazilo, (4) quinolilo; (5) ciclo-hexilo, (6) quinoxalilo e (7) furilo;
- (b) um grupo monovalente ou divalente, em que o fenilo pode ter um ou mais substituintes seleccionados de entre (1) indanilo, (2) indanonilo, (3) indenilo, (4) indenonilo, (5) indanodionilo, (6) tetralonilo, (7) benzossuberonilo, (8) indanolilo e (9)  $C_6H_5-CO-CH(CH_3)-$ ;
- (c) um grupo monovalente derivado de um composto amida cíclico;
- (d) um grupo alquilo inferior; ou

(e) um grupo de  $R^{21}-CH=CH-$ , em que  $R^{21}$  é hidrogénio ou um grupo alcoxicarbonilo inferior;

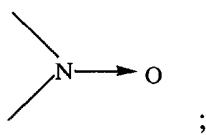
B é  $-(CHR^{22})_r-$ ,  $-CO-(CHR^{22})_r-$ ,  $-NR^4-(CHR^{22})_r-$ ,  $-CO-NR^5-(CHR^{22})_r-$ ,  
 $-CH=CH-(CHR^{22})_r-$ ,  $-OCOO-(CHR^{22})_r-$ ,  $-OOC-NH-(CHR^{22})_r-$ ,  
 $-NH-CO-(CHR^{22})_r-$ ,  $-CH_2-CO-NH-(CHR^{22})_r-$ ,  $-(CH_2)_2-NH-(CHR^{22})_r-$ ,  
 $-CH(OH)-(CHR^{22})_r-$ ,  $=CH-CH=CH_b-$ ,  $=CH-(CH_2)_c-$ ,  $=CH-CH_d-$ ,  
 $-CO-CH=CH-CH_2-$ ,  $-CO-CH_2-CH(OH)-CH_2-$ ,  $-CH(CH_3)-CO-NH-CH_2-$ ,  
 $-CH=CH=CO-NH-(CH_2)_2-$ ,  $-NH-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ , um  
dialquilaminoalquilcarbonilo ou um alcoxicarbonilo inferior;

em que  $R^4$  é hidrogénio, alquilo inferior, acilo, alquilsulfonilo inferior, fenilo, fenilo substituído, benzilo, ou benzilo substituído;

$R^5$  é hidrogénio, alquilo inferior ou fenilo; r é zero ou um inteiro de cerca de 1 a cerca de 10;  $R^{22}$  é hidrogénio ou metilo, de modo que um grupo alcíleno pode não ter nenhuma ramificação metilo, ou uma ou mais ramificações metilo; b é um inteiro de cerca de 1 a cerca de 3; c é zero ou um inteiro de cerca de 1 a cerca de 9; d é zero ou um inteiro de cerca de 1 a cerca de 5;

T é azoto ou carbono;

Q é azoto, carbono ou

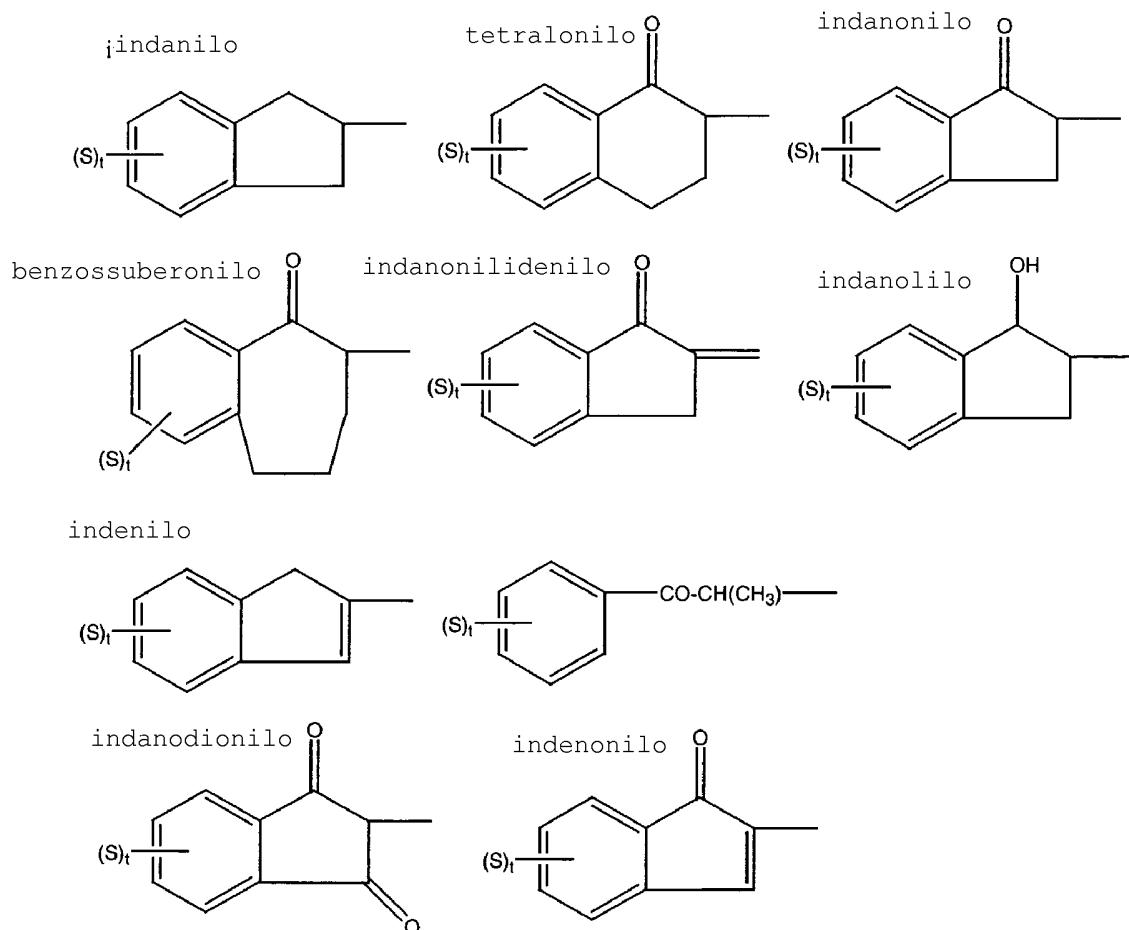


q é um inteiro de cerca de 1 a cerca de 3;

K é hidrogénio, fenilo, fenilo substituído, arilalquilo em que o fenilo pode ter um substituinte, cinamilo, um alquilo inferior, piridilmetilo, cicloalquilalquilo, adamantanometilo, furilmetilo, cicloalquilo, alcoxcarbonilo inferior ou um acilo;

e ----- é uma ligação simples ou uma ligação dupla.

No composto de fórmula I, J é de um modo preferido (a) ou (b), de um modo mais preferido (b). Na definição de (b), é preferido um grupo monovalente (2), (3) e (5) e um grupo divalente (2). O grupo (b) inclui, de um modo preferido, por exemplo, os grupos que têm as fórmulas apresentadas a seguir:



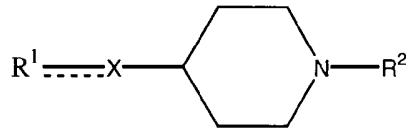
em que t é um número inteiro de cerca de 1 a cerca de 4 e cada S é, independentemente, hidrogénio ou um substituinte, tal como um alquilo inferior com 1 a 6 átomos de carbono, ou um alcoxilo inferior com 1 a 6 átomos de carbono. Entre os substituintes, o metoxilo é particularmente preferido. É particularmente preferido que o fenilo tenha 1 a 3 grupos metoxilo. (S) pode formar grupos metilenodioxilo ou etilenodioxilo em dois átomos de carbono adjacentes do grupo fenilo. Dos grupos acima, são particularmente preferidos o indanonilo, indanodionilo e indenilo, tendo opcionalmente substituintes no fenilo.

Na definição de B,  $-(CHR^{22})_r-$ ,  $-CO-(CHR^{22})_r-$ ,  $=(CH-CH=CH)_b-$ ,  $=CH-(CH_2)_c-$  e  $=(CH-CH)_d=$  são preferidos. O grupo de  $-(CHR^{22})_r-$  em que R<sup>22</sup> é hidrogénio e r é um inteiro de 1 a 3 e o grupo de  $=CH-(CH_2)_c-$  são particularmente preferidos. Os grupos preferidos de B podem ser ligados com (b) de J, em particular (b) (2).

O anel que contém T e Q na fórmula I pode ter 5-, 6- ou 7-membros. É preferido que Q seja azoto, T seja carbono ou azoto e q seja 2; ou que Q seja azoto, T seja carbono e q seja 1 ou 3; ou que Q seja carbono, T seja azoto e q seja 2.

É preferido que K seja um fenilo, arilalquilo, cinamilo, fenilalquilo ou um fenilalquilo com um substituinte(s) no fenilo.

Em formas de realização preferidas, os compostos amina cílicos de fórmula I são os compostos de piperidina de fórmula II, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável:



II

em que  $R^1$  é (1) um grupo fenilo substituído ou não substituído; (2) um grupo piridilo substituído ou não substituído; (3) um grupo pirazilo substituído ou não substituído; (4) um grupo quinolilico substituído ou não substituído; (5) um grupo indanilico substituído ou não substituído; (6) um grupo ciclo-hexilico substituído ou não substituído; (7) um grupo quinoxalilico substituído ou não substituído; (8) um grupo furilico substituído ou não substituído; (9) um grupo monovalente ou divalente derivado de uma indanona com um anel fenilo substituído ou não substituído; (10) um grupo monovalente derivado de um composto amida cílico; (11) um grupo alquilo inferior; ou (12) um grupo de fórmula  $R^3\text{-CH=C-}$ , em que  $R^3$  é um átomo de hidrogénio ou um grupo alcoxicarbonilo inferior;

X é  $-(\text{CH}_2)_n-$ ,  $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)-(\text{CH}_2)_n-$ ,  $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^5)-(\text{CH}_2)_n-$ ,  
 $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_n-$ ,  $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-$ ,  $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-$ ,  
 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CO}-$ ,  $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-$ ,  
 $- (\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{O})-\text{NH}- (\text{CH}_2)_n-$ ,  $-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_n-$ ,  $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ ,  
 $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$   
 $(\text{CH}_2)_2-$ , um grupo dialquilaminoalquilcarbonilo, um grupo alcoxicarbonilo inferior;

em que n é um inteiro de 0 a 6;  $\text{R}^4$  é um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo inferior, um grupo acilo, um grupo alquilsulfonilo inferior, um grupo fenilo substituído ou não substituído, ou um grupo benzilo substituído ou não substituído; e  $\text{R}^5$  é um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo inferior ou um grupo fenilo;

$R^2$  é um grupo fenilo substituído ou não substituído; um grupo arilalquilo substituído ou não substituído; um grupo cinamilo; um grupo alquilo inferior; um grupo piridilmetilo; um grupo cicloalquilalquilo; um grupo adamantanometilo; ou um grupo furilmetilo; e

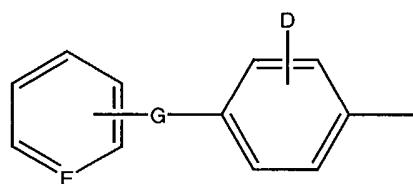
----- é uma ligação simples ou uma ligação dupla.

O termo "grupo alquilo inferior", tal como aqui utilizado, significa um grupo alquilo linear ou ramificado, tendo 1 a 6 átomos de carbono. Exemplos de "grupos alquilo inferior" incluem metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo (amilo), isopentilo, neopentilo, terc-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 1,2-dimetilpropilo, hexilo, iso-hexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, e semelhantes. O grupo alquilo inferior é, de um modo preferido, metilo, etilo, propilo ou isopropilo; de um modo mais preferido metilo.

Exemplos específicos dos substituintes para os grupos fenilo, piridilo, pirazilo, quinolilo, indanilo, ciclo-hexilo, quinoxalilo e furilo substituídos ou não substituídos, na definição de  $R^1$ , incluem grupos alquilo inferior tendo 1 a 6 átomos de carbono, tais como grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, e terc-butilo; grupos alcoxilo inferior correspondentes aos grupos alquilo inferior acima descritos, tais como grupos metoxilo e etoxilo; um grupo nitro; átomos de halogéneo, tais como cloro, flúor e bromo; um grupo

carboxilo, grupos alcoxicarbonilo inferior correspondentes aos grupos alcoxilo inferior acima descritos, tais como grupos metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo e n-butiloxicarbonilo; um grupo amino; um grupo monoalquilamino inferior; um grupo dialquilamino inferior; um grupo carbamoilo; grupos acilamino derivados de ácidos monocarboxílicos saturados, alifáticos, tendo 1 a 6 átomos de carbono, tais como acetilamino, propionilamino, butirilamino, isobutirilamino, valerilamino, e grupos pivaloilamino; grupos cicloalquiloxicarbonilo, tais como um grupo ciclohexiloxicarbonilo; grupos alquilaminocarbonilo inferior, tais como metilaminocarbonilo e etilaminocarbonilo; grupos alquilcarboniloxilo inferior correspondentes aos grupos alquilo inferior acima definidos, tais como grupos metilcarboniloxilo, etilcarboniloxilo e n-propilcarboniloxilo; grupos alquilo inferior halogenados, tais como um grupo trifluorometilo; um grupo hidroxilo; um grupo formilo; e grupos alcoxilo inferior alquilo inferior, tais como grupos etoximetilo, metoximetilo e metoxietilo. Os "grupos alquilo inferior" e "grupos alcoxilo inferior" na descrição acima do substituinte incluem todos os grupos derivados dos grupos acima mencionados. O substituinte pode ser um a três destes, que podem ser o mesmo ou diferentes.

Quando o substituinte é um grupo fenilo, o grupo seguinte está no âmbito do grupo fenilo substituído:



em que G é  $-C(O)-$ ,  $-O-C(O)-$ ,  $-O-$ ,  $-CH_2-NH-C(O)-$ ,  $-CH_2-O-$ ,  $-CH_2-SO_2-$ ,  $-CH(OH)-$ , ou  $-CH_2-S(\rightarrow O)-$ ; E é um átomo de carbono ou azoto; e D é um substituinte.

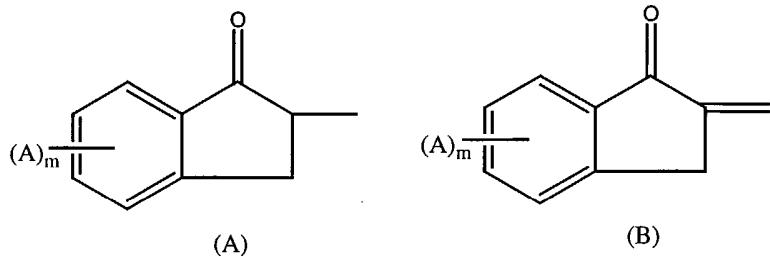
Exemplos preferidos dos substituintes (*i. e.* "D") para o grupo fenilo incluem alquilo inferior, alcoxilo inferior, nitro, alquilo inferior halogenado, alcoxicarbonilo inferior, formilo, hidroxilo e grupos alcoxilo inferior alquilo inferior, átomos de halogéneo e grupos benzilo e benzilsulfonilo. O substituinte pode ser dois ou mais destes, que podem ser o mesmo ou diferentes.

Exemplos preferidos do substituinte para o grupo piridilo incluem grupos alquilo inferior e amino e átomos de halogéneo.

Exemplos preferidos do substituinte para o grupo pirazilo incluem grupos alcoxicarbonilo inferior, carboxilo, acilamino, carbamoilo e cicloalquiloxicarbonilo.

Em relação a R<sup>1</sup>, o grupo piridilo é, de um modo preferido, um grupo 2-piridilo, 3-piridilo, ou 4-piridilo; o grupo pirazilo é, de um modo preferido, um grupo 2-pirazinilo; o grupo quinolilo é, de um modo preferido, um grupo 2-quinolilo ou 3-quinolilo; o grupo quinoxalinilo é, de um modo preferido, um grupo 2-quinoxalinilo ou 3-quinoxalinilo; e o grupo furilo é, de um modo preferido, um grupo 2-furilo.

Exemplos específicos de grupos monovalentes ou divalentes preferidos derivados de uma indanona tendo um anel fenilo não substituído ou substituído, incluem os representados pelas fórmulas (A) e (B) :

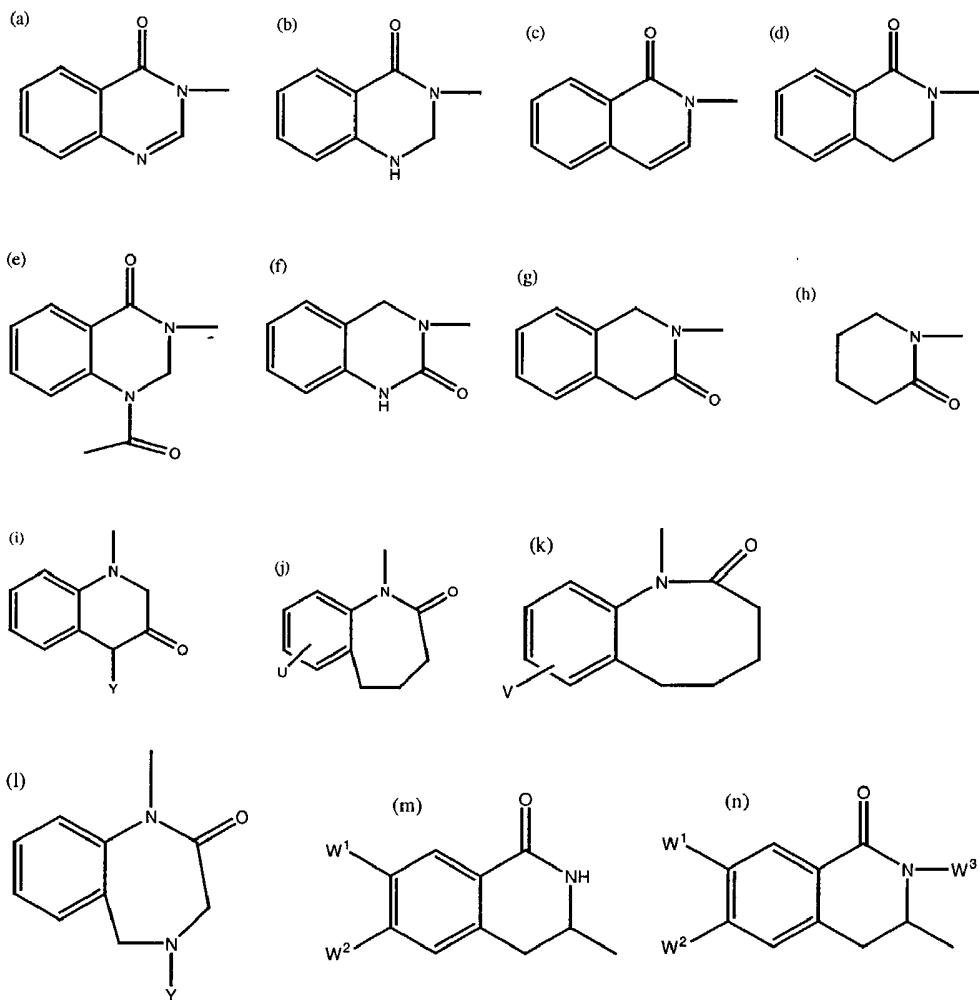


em que m é um inteiro de 1 a 4 e cada A é, independentemente, um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo inferior, um grupo alcoxilo inferior, um grupo nitro, um átomo de halogéneo, um grupo carboxilo, um grupo alcoxicarbonilo inferior, um grupo amino, um grupo monoalquilamino inferior, um grupo dialquilamino inferior, um grupo carbamoilo, um grupo acilamino derivado de ácidos monocarboxílicos saturados, alifáticos, tendo 1 a 6 átomos de carbono, um grupo cicloalquiloxicarbonilo, um grupo alquilaminocarbonilo inferior, um grupo alquilcarboniloxilo inferior, um grupo alquilo inferior halogenado, um grupo hidroxilo, um grupo formilo, ou um grupo alcoxilo inferior alquilo inferior; de um modo preferido um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo inferior ou um grupo alcoxilo inferior; de um modo particularmente preferido, o grupo indanona é não substituído ou substituído com 1 a 3 grupos metoxilo.

Exemplos do grupo monovalente derivado de um composto amida cílico incluem quinazolona, tetra-hidroisoquinolinona, tetra-hidrobenzodiazepinona e hexa-hidrobenzazocinona. No entanto, o grupo monovalente pode ser qualquer um tendo um grupo amida cílico na sua fórmula estrutural e não se limita aos exemplos específicos acima descritos. O grupo amida cílico pode ser um derivado de um anel monocíclico ou heterocíclico condensado. O anel heterocíclico condensado é, de um modo preferido, formado por condensação com um anel fenilo. Neste caso, o anel fenilo

pode ser substituído com um grupo alquilo inferior tendo 1 a 6 átomos de carbono, de um modo preferido um grupo metilo, ou um grupo alcoxilo inferior tendo 1 a 6 átomos de carbono, de um modo preferido um grupo metoxilo.

Exemplos preferidos do grupo monovalente incluem os seguintes:



Nas fórmulas acima, Y é um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior; V e U são, cada um, um átomo de hidrogénio ou

um grupo alcoxilo inferior (de um modo preferido dimetoxilo);  $W^1$  e  $W^2$  são cada um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo inferior, ou um grupo alcoxilo inferior; e  $W^3$  é um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior. O anel do lado direito na fórmula (j) e (1) é um anel de 7-membros, enquanto que o anel do lado direito na fórmula (k) é um anel de 8-membros.

Os exemplos particularmente preferidos de  $R^1$  acima definido incluem um grupo monovalente derivado de uma indanona com um grupo fenilo não substituído ou substituído e um grupo monovalente derivado de um composto amida cíclico.

Os exemplos particularmente preferidos de  $X$  acima definido incluem  $-(CH_2)_n-$ , um grupo amida, ou grupos representados pelas fórmulas acima, em que  $n$  é 2. Assim, é particularmente preferido que qualquer porção de um grupo representado pela fórmula

$R^1$  -----  $X-$  tenha um grupo carbonilo ou amida.

Os substituintes envolvidos nas expressões "um grupo fenilo substituído ou não substituído" e "um grupo arilalquilo substituído ou não substituído" na definição acima de  $R^2$  são os mesmos substituintes que os descritos para as definições acima de um grupo fenilo, um grupo piridilo, um grupo pirazilo, um grupo quinolílo, um grupo indanílo, um grupo ciclo-hexílo, um grupo quinoxalílo ou um grupo furílo na definição de  $R^1$ .

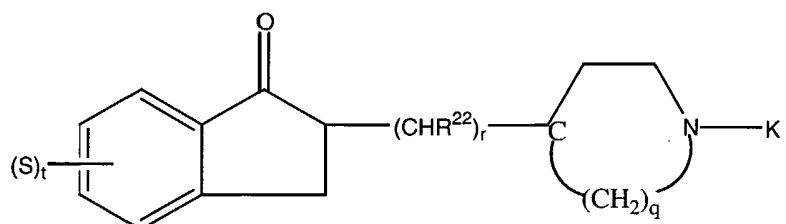
O termo "grupo arilalquilo" pretende significar um grupo benzílo ou fenetílo não substituído, ou semelhante.

Exemplos específicos do grupo piridilmetílo incluem os grupos 2-piridilmetílo, 3-piridilmetílo, e 4-piridilmetílo.

Exemplos preferidos de R<sup>2</sup> incluem grupos benzilo e fenetilo.

O símbolo ----- significa uma ligação dupla ou simples. A ligação é uma ligação dupla apenas quando R<sup>1</sup> é o grupo divalente (B) derivado de uma indanona com um anel fenilo não substituído ou substituído, enquanto que é uma ligação simples noutras casos.

Em formas de realização preferidas, o composto de fórmula II é um composto de fórmula III, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável:



III

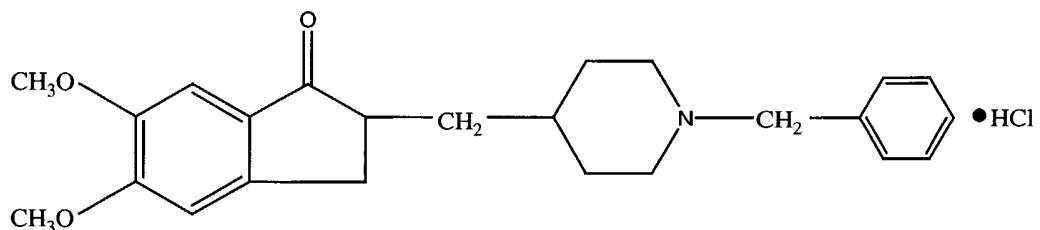
em que r é um inteiro de cerca de 1 a cerca de 10; cada R<sup>22</sup> é independentemente hidrogénio ou metilo; K é um fenalquilo ou fenalquilo com um substituinte no anel fenilo; cada S é independentemente um hidrogénio, um grupo alquilo inferior tendo 1 a 6 átomos de carbono, ou um grupo alcoxilo inferior tendo 1 a 6 átomos de carbono; t é um inteiro de 1 a 4; q é um inteiro de cerca de 1 a cerca de 3; com a condição de que (S) pode ser um grupo metilenodioxilo ou um grupo etilenodioxilo ligado a dois átomos de carbono adjacentes do anel fenilo.

Em formas de realização preferidas, o composto de fórmula III é

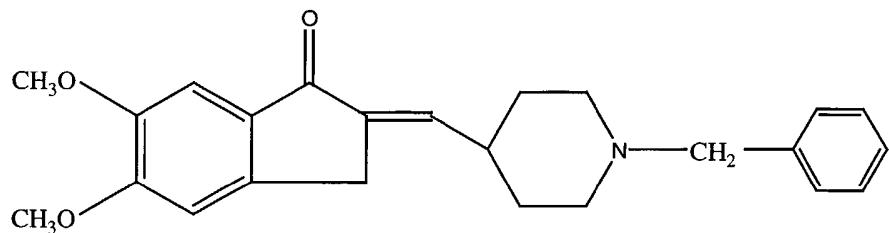
1-benzil-4-((5,6-dimetoxi-1-indanon)-2-il)metilpiperidina,

1-benzil-4-((5,6-dimetoxi-1-indanon)-2-ilidenil)metilpiperidina, 1-benzil-4-((5-metoxi-1-indanon)-2-il)metilpiperidina,  
 1-benzil-4-((5,6-dietoxi-1-indanon)-2-il)metilpiperidina,  
 1-benzil-4-((5,6-metilenedioxi-1-indanon)-2-il)metilpiperidina, 1-(m-nitrobenzil)-4-((5,6-dimetoxi-1-indanon)-2-il)metilpiperidina,  
 1-ciclo-hexilmetyl-4-((5,6-dimetoxi-1-indanon)-2-il)metilpiperidina,  
 1-(m-fluorobenzil)-4-((5,6-dimetoxi-1-indanon)-2-il)metilpiperidina,  
 1-benzil-4-((5,6-dimetoxi-1-indanon)-2-il)propilpiperidina,  
 1-benzil-4-((5-isopropoxi-6-metoxi-1-indanon)-2-il)metilpiperidina,  
 1-benzil-4-((5,6-dimetoxi-1-oxoindanon)-2-il)propenilpiperidina, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

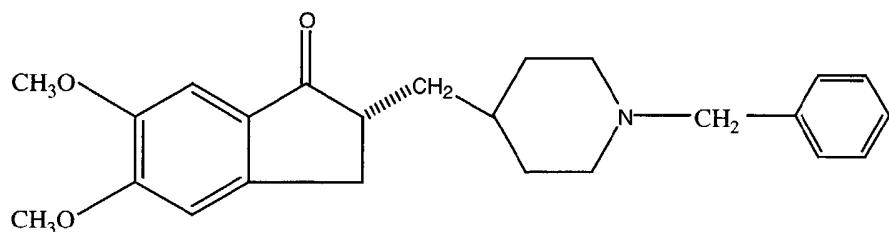
Em formas de realização mais preferidas, o composto de fórmula III é 1-benzil-4-((5,6-dimetoxi-1-indanon)-2-il)metilpiperidina ou um seu sal farmaceuticamente aceitável. Na forma de realização mais preferida, o composto de fórmula III é 1-benzil-4-((5,6-dimetoxi-1-indanon)-2-il)metilpiperidina que também é conhecido como cloridrato de donepezil ou ARICEPT® (Eisai Inc., Teaneck, NJ) e que tem a fórmula:



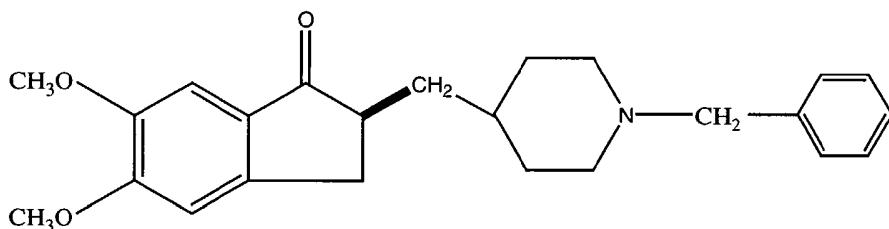
Os compostos da presente invenção podem ter um átomo(s) de carbono assimétrico, dependendo dos substituintes e podem ter estereoisómeros que estão no âmbito da invenção. Por exemplo, o cloridrato de donepezil pode estar nas formas descritas nos pedidos de patente japonesa N° 4187674 e 421670, cujas descrições são aqui incorporadas como referência, na sua totalidade. O pedido de patente japonesa N° 4187674 descreve um composto com a fórmula:



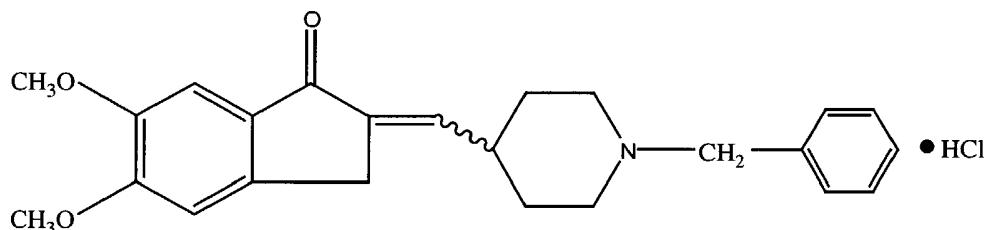
que pode estar na forma de um sal farmaceuticamente aceitável, tal como um sal cloridrato. O pedido de patente japonesa N° 421670 descreve compostos com a fórmula:



que podem estar na forma de um sal farmaceuticamente aceitável, tal como um sal cloridrato e compostos de fórmula:



que podem estar na forma de um sal farmaceuticamente aceitável, tal como um sal cloridrato; e compostos de fórmula:



Como descrito acima, os compostos da presente invenção podem ser administrados na forma de um sal farmaceuticamente aceitável. Sais farmaceuticamente aceitáveis são conhecidos na técnica e incluem os de ácidos inorgânicos, tais como cloridrato, sulfato, bromidrato e fosfato; e os de ácidos orgânicos, tais como formato, acetato, trifluoroacetato, metanossulfonato, benzenossulfonato e toluenossulfonato. Quando alguns substituintes são seleccionados, os compostos da presente invenção podem formar, por exemplo, sais de metais alcalinos, tais como sais de sódio ou potássio; sais de metais alcalino-terrosos, tais como sais de cálcio ou magnésio; sais de aminas orgânicas, tais como um sal com trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, diciclo-hexilamina ou N,N'-dibenziletlenodiamina. Um especialista na técnica irá reconhecer que os compostos da presente invenção podem ser produzidos na forma de qualquer outro sal farmaceuticamente aceitável.

Os compostos da presente invenção podem ser preparados por processos que são conhecidos na técnica e descritos, por exemplo, na patente US N° 4895841, documento WO98/39000, e pedidos de patente japonesa N° 4187674 e 421670, sendo a descrição de cada um aqui incorporada como referência, na sua

totalidade. O cloridrato de donepezil, um inibidor de colinesterase preferido para utilização nos métodos aqui descritos, está disponível comercialmente como ARICEPT® da Eisai Inc., Teaneck, NJ.

O regime de dosagem para tratar as doenças aqui descritas com os inibidores de colinesterase aqui descritos é seleccionado de acordo com uma variedade de factores, incluindo a idade, peso, sexo e condição médica do doente, a gravidade da doença, a via de administração, considerações farmacológicas, tais como a actividade, eficácia, perfis farmacocinéticos e toxicológicos do inibidor de colinesterase particular utilizado, do facto de se utilizar ou não um sistema de fornecimento do fármaco e do facto de o inibidor de colinesterase ser ou não administrado como parte de uma combinação de fármacos. Assim, o regime de dosagem efectivamente utilizado pode variar bastante e pode desviarse do regime de dosagem preferido aqui descrito.

Em formas de realização preferidas, os inibidores de colinesterase da presente invenção são administrados para tratar as doenças aqui descritas em doses de cerca de 0,1 miligramas a cerca de 300 miligramas por dia, de um modo preferido cerca de 1 milígrama a cerca de 100 miligramas por dia, de um modo mais preferido cerca de 5 miligramas a cerca de 10 miligramas por dia. As doses podem ser administradas numa a quatro porções ao longo de um dia, de um modo preferido uma vez por dia. Um especialista na técnica reconhecerá que quando os inibidores de colinesterase da presente invenção são administrados a crianças, a dose poderá ser menor do que a dose administrada a adultos e a dose pode depender do tamanho e peso do doente. Em formas de realização preferidas, podem-se administrar a uma criança os inibidores de colinesterase da presente invenção em doses de

cerca de 0,5 miligramas a cerca de 10 miligramas por dia, de um modo preferido cerca de 1 milígramo a cerca de 3 miligramas por dia.

Em formas de realização preferidas dos métodos aqui descritos, um médico pode administrar aos doentes cloridrato de donepezil que está disponível comercialmente como ARICEPT® (Eisai Inc., Teaneck, NJ), na forma de comprimidos revestidos por película, contendo 5 miligramas de cloridrato de donepezil ou 10 miligramas de cloridrato de donepezil. Os comprimidos podem ser administrados uma a quatro vezes por dia. Em formas de realização preferidas, administra-se um comprimido de 5 miligramas ou um de 10 miligramas de ARICEPT® uma vez por dia, para os métodos aqui descritos. Um especialista na técnica terá em conta que quando se administra cloridrato de donepezil a uma criança, a dose pode ser menor do que a dose que é administrada aos adultos. Em formas de realização preferidas, pode-se administrar a uma criança cloridrato de donepezil em doses de cerca de 0,5 miligramas a cerca de 10 miligramas por dia, de um modo preferido cerca de 1 milígramo a cerca de 3 miligramas por dia.

Os inibidores de colinesterase da presente invenção podem ser administrados oral, tópica, parentericamente, por inalação (nasal ou oral), ou rectalmente, em formulações de dosagem unitária contendo transportadores, adjuvantes e veículos farmaceuticamente aceitáveis, não tóxicos, convencionais, como desejado. O termo parentérico, tal como aqui utilizado, inclui injecção subcutânea, intravenosa, intramuscular, intra-esternal, ou técnicas de infusão. De um modo preferido, os inibidores de colinesterase da presente invenção são administrados oralmente na forma de comprimidos. Quando administrados a crianças, os

inibidores de colinesterase da invenção são, de um modo preferido, administrados oralmente numa forma de dosagem líquida. Também é preferido administrar oralmente os inibidores de colinesterase numa forma de dosagem líquida a doentes, tais como os que estão a ser tratados para esquizofrenia ou distúrbios psiquiátricos relacionados, que são incapazes de tomar a forma de dosagem sólida. Nos métodos para aliviar a síndrome de privação de tabaco aqui descritos, os inibidores de colinesterase podem, de um modo preferido, ser administrados topicamente, de um modo muito preferido na forma de um sistema transdérmico.

As preparações injectáveis, por exemplo, suspensões aquosas ou oleaginosas injectáveis, estéreis, podem ser formuladas de acordo com a técnica conhecida, utilizando agentes de dispersão ou humectantes, agentes de suspensão (e. g. metilcelulose, polissorbato 80, hidroxietilcelulose, acácia, tragacante em pó, carboximetilcelulose sódica, monolaurato de polioxietileno sorbitano e semelhantes), modificadores de pH, tampões, agentes solubilizantes (e. g. óleo de rícino hidrogenado de polioxietileno, polissorbato 80, nicotinamida, monolaurato de polioxietileno sorbitano, Macrogol, um éster de etilo de ácido gordo de óleo de rícino e semelhantes) e conservantes, adequados. A preparação injectável, estéril, pode também ser uma solução ou suspensão injectável, estéril, num diluente ou solvente parentericamente aceitável, não tóxico, por exemplo, como uma solução em 1,3-butanodiol. Entre os veículos e solventes aceitáveis que podem ser utilizados referem-se a água, solução de Ringer e solução de cloreto de sódio isotónica. Além disso, os óleos fixos, estéreis, são convencionalmente utilizados como solvente ou meio de suspensão. Para este fim, qualquer óleo fixo suave pode ser utilizado, incluindo mono-

diglicéridos sintéticos, adicionalmente os ácidos gordos como o ácido oleico têm utilidade na preparação de injectáveis. As preparações podem ser liofilizadas por métodos conhecidos na técnica.

As formas de dosagem sólida para administração oral podem incluir pastilha elástica, cápsulas, comprimidos, comprimidos sublinguais, pós, grânulos e geles; de um modo particularmente preferido comprimidos. Nestas formas de dosagem sólidas, o composto activo pode ser misturado com um ou mais diluentes inertes, tais como lactose ou amido. Tal como é prática normal, estas formas de dosagem podem também compreender outras substâncias, incluindo agentes lubrificantes, tais como estearato de magnésio. No caso de cápsulas, comprimidos e pílulas, as formas de dosagem podem também compreender agentes tamponantes. Os comprimidos podem ser preparados com revestimentos entéricos ou por película, de um modo preferido com revestimentos por película.

Além do ingrediente activo, os comprimidos compreendem, de um modo preferido, lactose mono-hidratada, amido de milho, celulose microcristalina, hidroxipropilcelulose e estearato de magnésio; enquanto que o revestimento por película no comprimido compreende, de um modo preferido, talco, polietilenoglicol, hidroxipropilmetylcelulose, dióxido de titânio e, opcionalmente, outros agentes corantes, tais como óxido de ferro amarelo.

As formas de dosagem líquida para administração oral podem incluir emulsões, soluções, suspensões e xaropes farmaceuticamente aceitáveis, contendo diluentes inertes normalmente utilizados na técnica, tal como água. Estas composições podem também compreender adjuvantes, tais como

agentes humectantes, agentes emulsionantes e de suspensão e agentes adoçantes, aromatizantes e perfumantes.

Para administração por inalação, as composições da invenção podem ser fornecidas a partir de um insuflador, um nebulizador ou uma embalagem pressurizada, ou por outro modo conveniente de fornecimento de um aerossol para pulverização. As embalagens pressurizadas podem incluir um propelsores adequados. Alternativamente, para administração por inalação, as composições podem ser administradas na forma de uma composição em pó seca, ou na forma de um líquido para pulverização.

Os supositórios para administração rectal podem ser preparados misturando os compostos activos com excipientes não irritantes adequados, tais como manteiga de cacau e polietilenoglicóis que são sólidos à temperatura ambiente e líquidos à temperatura corporal.

Para administração tópica na epiderme, os inibidores de colinesterase da invenção podem ser formulados como pomadas, cremes ou loções, ou como o ingrediente activo de um sistema transdérmico. As pomadas e cremes podem, por exemplo, ser formulados com uma base aquosa ou oleosa com a adição de agentes espessantes e/ou gelificantes adequados. As loções podem ser formuladas com uma base aquosa ou oleosa e podem também conter geralmente um ou mais agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes de dispersão, agentes de suspensão, agentes espessantes e/ou agentes corantes. Os inibidores de colinesterase também podem ser administrados por iontopforese.

Apesar dos inibidores de colinesterase da invenção poderem ser administrados como o único agente farmacêutico activo nos

métodos aqui descritos, eles também podem ser utilizados em combinação com um ou mais compostos que são conhecidos como sendo terapeuticamente eficazes contra a doença específica que se pretende tratar.

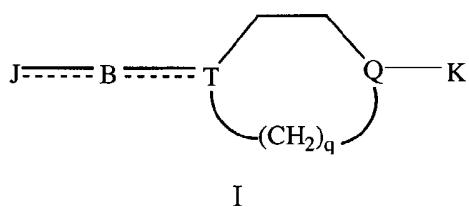
Cada uma das patentes e publicações aqui citadas é aqui incorporada como referência, na sua totalidade.

O especialista na técnica reconhecerá que se podem fazer várias modificações à invenção, sem que as mesmas se afastem do âmbito das reivindicações anexas.

Lisboa, 6 de Fevereiro de 2007

## REIVINDICAÇÕES

1. Utilização de uma quantidade terapeuticamente eficaz de donepezil, um seu sal farmaceuticamente aceitável e/ou os seus estereoisómeros, para a preparação de um medicamento para o tratamento de demência causada por uma doença cerebrovascular, num doente necessitado.
2. Utilização da reivindicação 1, em que o sal farmaceuticamente aceitável é cloridrato de donepezil.
3. Utilização de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula I, ou de um seu sal farmaceuticamente aceitável, para a preparação de um medicamento para o tratamento de demência causada por uma doença cerebrovascular, num doente necessitado,



em que J é

- (a) um grupo substituído ou não substituído seleccionado do grupo constituído por (1) fenilo, (2) piridilo, (3) pirazilo, (4) quinolilo; (5) ciclo-hexilo, (6) quinoxalilo e (7) furilo;
- (b) um grupo monovalente ou divalente, em que o fenilo pode ter um ou mais substituintes seleccionados de

entre (1) indanilo, (2) indanonilo, (3) indenilo, (4) indenonilo, (5) indanodionilo, (6) tetralonilo, (7) benzossuberonilo, (8) indanolilo e (9)  $C_6H_5-CO-CH(CH_3)-$ ;

(c) um grupo monovalente derivado de um composto amida cíclico;

(d) um grupo alquilo inferior; ou

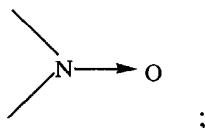
(e) um grupo de  $R^{21}-CH=CH-$ , em que  $R^{21}$  é hidrogénio ou um grupo alcoxcarbonilo inferior;

B é  $-(CHR^{22})_r-$ ,  $-CO-(CHR^{22})_r-$ ,  $-NR^4-(CHR^{22})_r-$ ,  $-CO-NR^5-(CHR^{22})_r-$ ,  $-CH=CH-(CHR^{22})_r-$ ,  $-OCOO-(CHR^{22})_r-$ ,  $-OOC-NH-(CHR^{22})_r-$ ,  $-NH-CO-(CHR^{22})_r-$ ,  $-CH_2-CO-NH-(CHR^{22})_r-$ ,  $-(CH_2)_2-NH-(CHR^{22})_r-$ ,  $-CH(OH)-(CHR^{22})_r-$ ,  $=-(CH-CH=CH)_b-$ ,  $=CH-(CH_2)_c-$ ,  $=(CH-CH)_d=$ ,  $-CO-CH=CH-CH_2-$ ,  $-CO-CH_2-CH(OH)-CH_2-$ ,  $-CH(CH_3)-CO-NH-CH_2-$ ,  $-CH=CH-CO-NH-(CH_2)_2-$ ,  $-NH-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ , um dialquilaminoalquilcarbonilo ou um alcoxcarbonilo inferior;

em que  $R^4$  é hidrogénio, alquilo inferior, acilo, alquilsulfônico inferior, fenilo, fenilo substituído, benzilo, ou benzilo substituído;  $R^5$  é hidrogénio, alquilo inferior ou fenilo;  $r$  é zero ou um inteiro de cerca de 1 a cerca de 10;  $R^{22}$  é hidrogénio ou metilo, de modo que um grupo alcíleno pode não ter nenhuma ramificação metilo ou uma ou mais ramificações metilo;  $b$  é um inteiro de cerca de 1 a cerca de 3;  $c$  é zero ou um inteiro de cerca de 1 a cerca de 9;  $d$  é zero ou um inteiro de cerca de 1 a cerca de 5;

T é azoto ou carbono;

Q é azoto, carbono ou

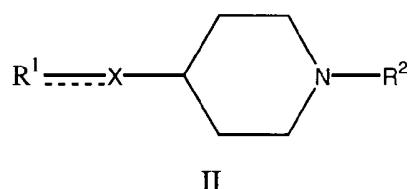


q é um inteiro de cerca de 1 a cerca de 3;

K é hidrogénio, fenilo, fenilo substituído, arilalquilo em que o fenilo pode ter um substituinte, cinamilo, um alquilo inferior, piridilmetilo, cicloalquilalquilo, adamantanometilo, furilmetilo, cicloalquilo, alcoxicarbonilo inferior ou um acílo; e

----- é uma ligação simples ou uma ligação dupla.

4. Utilização da reivindicação 3, em que o referido composto ou referido sal é um composto de fórmula II ou um seu sal farmaceuticamente aceitável,



em que R<sup>1</sup> é (1) um grupo fenilo substituído ou não substituído; (2) um grupo piridilo substituído ou não substituído; (3) um grupo pirazilo substituído ou não substituído; (4) um grupo quinolilo substituído ou não substituído; (5) um grupo indanilo substituído ou não

substituído; (6) um grupo ciclo-hexilo substituído ou não substituído; (7) um grupo quinoxalilo substituído ou não substituído; (8) um grupo furilo substituído ou não substituído; (9) um grupo monovalente ou divalente derivado de uma indanona com um anel fenilo substituído ou não substituído; (10) um grupo monovalente derivado de um composto amida cíclico; (11) um grupo alquilo inferior; ou (12) um grupo de fórmula  $R^3\text{-CH=C-}$ , em que  $R^3$  é um átomo de hidrogénio ou um grupo alcoxcarbonilo inferior;

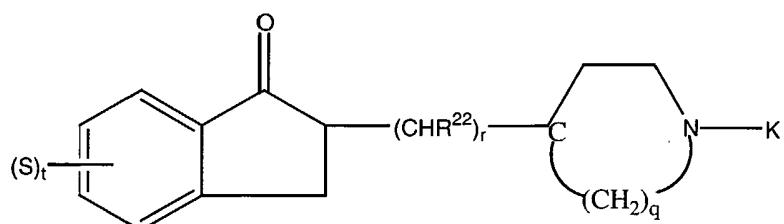
X is  $-(\text{CH}_2)_n-$ ,  $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)-(\text{CH}_2)_n-$ ,  
 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^5)-(\text{CH}_2)_n-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_n-$ ,  $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}- (\text{CH}_2)_n-$ ,  
 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}- (\text{CH}_2)_n-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CO}-$ ,  $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-$ ,  
 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{NH}- (\text{CH}_2)_n-$ ,  $-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{O})-\text{NH}- (\text{CH}_2)_n-$ ,  
 $-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_n-$ ,  $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$ ,  
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}- (\text{CH}_2)_2-$ , um grupo dialquilaminoalquilcarbonilo, um grupo alcoxcarbonilo inferior;

em que n é um inteiro de 0 a 6;  $\text{R}^4$  é um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo inferior, um grupo acilo, um grupo alquilsulfônico inferior, um grupo fenilo substituído ou não substituído, ou um grupo benzilo substituído ou não substituído; e  $\text{R}^5$  é um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo inferior ou um grupo fenilo;

$\text{R}^2$  é um grupo fenilo substituído ou não substituído; um grupo arilalquilo substituído ou não substituído; um grupo cinamilo; um grupo alquilo inferior; um grupo piridilmetilo; um grupo cicloalquilalquilo; um grupo adamantanometilo; ou um grupo furilmetilo; e

----- é uma ligação simples ou uma ligação dupla.

5. Utilização de acordo com a reivindicação 4, em que o composto de fórmula II é um composto de fórmula III ou um seu sal farmaceuticamente aceitável:



III

em que r é um inteiro de cerca de 1 a cerca de 10; cada R<sup>22</sup> é, independentemente, hidrogénio ou metilo; K é um fenalquilo ou fenalquilo com um substituinte no anel fenilo; cada S é, independentemente, um grupo hidrogénio, um grupo alquilo inferior com 1 a 6 átomos de carbono, ou um grupo alcoxilo inferior com 1 a 6 átomos de carbono; t é um inteiro de 1 a 4; q é um inteiro de cerca de 1 a cerca de 3; com a condição de que (S)<sub>t</sub> pode ser um grupo metilenodioxilo ou um grupo etilenodioxilo ligado a dois átomos de carbono adjacentes do anel fenilo.

6. Utilização da reivindicação 5, em que o composto de fórmula III é:

1-benzil-4-((5,6-dimetoxi-1-indanon)-2-il)metilpiperidina,  
1-benzil-4-((5,6-dimetoxi-1-indanon)-2-ilidenil)metilpiperidina,  
1-benzil-4-((5-metoxi-1-indanon)-2-il)metilpiperidina,

1-benzil-4-((5,6-dietoxi-1-indanon)-2-il)metilpiperidina,  
1-benzil-4-((5,6-metilenedioxi-1-indanon)-2-il)metilpiperidina,  
1-(m-nitrobenzil)-4-((5,6-dimetoxi-1-indanon)-2-il)metilpiperidina,  
1-ciclo-hexilmetyl-4-((5,6-dimetoxi-1-indanon)-2-il)metilpiperidina,  
1-(m-fluorobenzil)-4-((5,6-dimetoxi-1-indanon)-2-il)metilpiperidina,  
1-benzil-4-((5,6-dimetoxi-1-indanon)-2-il)propilpiperidina,            1-benzil-4-((5-isopropoxi-6-metoxi-1-indanon)-2-il)metilpiperidina,  
1-benzil-4-((5,6-dimetoxi-1-oxoindanon)-2-il)propenilpiperidina, ou

um seu sal farmaceuticamente aceitável.

7. Utilização da reivindicação 5, em que o composto de fórmula III é 1-benzil-4-((5,6-dimetoxi-1-indanon)-2-il)metilpiperidina ou um seu sal farmaceuticamente aceitável; em particular em que a 1-benzil-4-((5,6-dimetoxi-1-indanon)-2-il)metilpiperidina ou o seu sal farmaceuticamente aceitável é cloridrato de donepezil.
8. Utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 3 a 7, em que a referida quantidade terapeuticamente eficaz do referido composto ou referido sal é para ser administrada numa quantidade de cerca de 1 milígrama a cerca de 100 miligramas por dia; em particular em que o composto de fórmula I é administrado numa quantidade de 5 miligramas a cerca de 10 miligramas por dia; de um modo

mais particular em que o composto de fórmula I é administrado oralmente; e de um modo muito particular em que o composto de fórmula I é administrado oralmente na forma de um comprimido.

Lisboa, 6 de Fevereiro de 2007

disfunções da doença de Huntington, por administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de, pelo menos, um dos compostos inibidores de colinesterase aqui descritos. Um inibidor de colinesterase preferido para utilização nos métodos da presente invenção é o cloridrato de donepezil, ou ARICEPT®.