

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) **PI0706515-9 A2**

(22) Data de Depósito: 09/01/2007
(43) Data da Publicação: 29/03/2011
(RPI 2099)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 31/416
A61K 31/496
A61K 45/06
A61P 25/28

(54) Título: **MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE UM TRANSTORNO COGNITIVO EM UM PACIENTE NECESSITADO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, PRODUTO E USO**

(30) Prioridade Unionista: 13/01/2006 US 60/758,841

(73) Titular(es): Wyeth

(72) Inventor(es): Lee Erwin Schechter, Thomas Anthony Comery

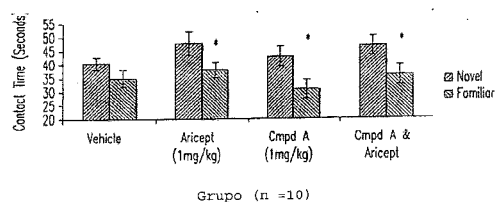
(74) Procurador(es): Trench, Rossi e Watanabe
Advogados

(86) Pedido Internacional: PCT US2007000354 de 09/01/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/087151 de 02/08/2007

(57) Resumo: METODO PARA O TRATAMENTO DE UM TRANSTORNO COGNITIVO EM UM PACIENTE NECESSITADO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, PRODUTO E USO. A presente invenção apresenta um método para o tratamento de um transtorno cognitivo, como a Doença de Alzheimer, em um paciente necessitado, que compreende o fornecimento ao dito paciente de uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma combinação de um inibidor de acetilcolinesterase e um antagonista de 5- hidroxitriptamina-6.

EFEITO INTENSIFICADO DE UMA COMBINAÇÃO DE DOSE EFICAZ
DE UM INIBIDOR DE COLINESTERASE E UMA DOSE EFICAZ DE UM
ANTAGONISTA DE 5-HT₆ SOBRE A RETENÇÃO DA MEMÓRIA
(ARICEPT MAIS COMPOSTO DE TESTE A)



*níveis de exploração significativamente diferentes

Efeito comparativo de Aricept e Composto de Teste A
sobre o reconhecimento de objetos novos após um retardo
de tempo de 48 h

Contact Time (sec) = Tempo de Contato (s)

Vehicle = veículo

Novel = novo



"MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE UM TRANSTORNO
COGNITIVO EM UM PACIENTE NECESSITADO, COMPOSIÇÃO FARMA-
CÊUTICA, PRODUTO E USO"

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

5 A maior classe das atuais terapias para o
tratamento de transtornos cognitivos, como a Doença de
Alzheimer, age diretamente sobre o sistema colinérgico
mediante inibição da acetilcolinesterase (Ibach B. e
Haen E., Current Pharmaceutical Design, 2004,
10 10(3):231-51). Entretanto, está cada vez mais claro que
as terapias cujo alvo é apenas o sistema colinérgico
não são suficientes para reverter completamente os dé-
ficits cognitivos em um transtorno cognitivo, como a
Doença de Alzheimer. Além disso, essas terapias em ge-
15 ral são limitadas devido a efeitos colaterais indesejá-
veis, como tremores ou náusea. Há uma clara necessidade
de uma terapia para o tratamento de transtornos cogni-
tivos que aja sobre um alvo diferente do, ou além do,
sistema colinérgico.

20 Estudos recentes demonstraram que o receptor
da 5-hidroxitriptamina-6 (5-HT₆) tem um papel na função
cognitiva (Foley A. G., et al, *Neuropsychopharmacology*,
2004; 29(1):93-100; Woolley M. L., et al, *Neuropharma-
cology*, 2001; 41(2):210-9; Woolley M. L., et al; *Psy-*

chopharmacology, 2003; 170:358-67 e Rogers D. C., e Hagan J. J., *Psychopharmacology*, 2001; 158(2):114-9). Especificamente, o receptor de 5-HT₆ está localizado em regiões chave do cérebro associadas à cognição, e se
5 demonstrou que modula múltiplos sistemas de neurotransmissores envolvidos na cognição. Além disso, demonstrou-se que o receptor de 5-HT₆ media eventos associados à plasticidade sináptica e melhoram o desempenho cognitivo em modelos animais.

10 É um objetivo da present invenção apresentar um método para o tratamento de um transtorno cognitivo, como Doença de Alzheimer, que seja uma terapia aperfeiçoada com relação àquelas que agem unicamente sobre o sistema colinérgico mediante inibição de acetilcolinesterase.
15

 É outro objetivo desta invenção apresentar uma fonte uma fonte de agentes terapêuticos utilizáveis no tratamento de transtornos cognitivos.

 É uma característica desta invenção que o método para o tratamento de um transtorno cognitivo tenha
20 um perfil de efeitos colaterais aperfeiçoado.

 Objetivos e características adicionais da invenção ficarão claros com a descrição detalhada apresentada abaixo.

DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

Figura 1. A Figura 1 é uma representação esquemática do efeito de uma combinação de doses ineficazes de um inibidor de acetilcolinesterase e um antagonista de 5-HT6 sobre a retenção da memória (Aricept mais Composto de Teste A), conforme determinado *in vivo* por um novo ensaio de reconhecimento de objetos.

Figura 2. A Figura 2 é uma representação esquemática do efeito de uma combinação de uma dose ineficaz de um inibidor de acetilcolinesterase e uma dose eficaz de um antagonista de 5-HT6 sobre a retenção da memória (Aricept mais Composto de Teste A), conforme determinado *in vivo* por um novo ensaio de reconhecimento de objetos.

Figura 3. A Figura 3 é uma representação esquemática do efeito intensificado de uma combinação de uma dose eficaz de um inibidor de acetilcolinesterase e uma dose eficaz de um antagonista de 5-HT6 sobre a retenção da memória (Aricept mais Composto de Teste A), conforme determinado *in vivo* por um novo ensaio de reconhecimento de objetos.

Figura 4. A Figura 4 é uma representação esquemática do efeito de uma combinação de doses ineficazes de um inibidor de acetilcolinesterase e um antago-

nista de 5-HT6 sobre a retenção da memória (Aricept mais Composto de Teste B), conforme determinado *in vivo* por um novo ensaio de reconhecimento de objetos.

Figura 5. A Figura 5 é uma representação esquemática do efeito de uma combinação de doses ineficazes de um inibidor de acetilcolinesterase e um antagonista de 5-HT6 sobre a retenção da memória (Razadyne mais Composto de Teste B), conforme determinado *in vivo* por um novo ensaio de reconhecimento de objetos.

Figura 6. A Figura 6 é uma representação gráfica do efeito de uma combinação de um inibidor de acetilcolinesterase e um antagonista de 5-HT6 sobre a liberação de acetilcolina (Aricept mais Composto de Teste B) no hipocampo dorsal de ratos usando análise de microdiálise.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção apresenta um método para o tratamento de um transtorno cognitivo em um paciente necessitado, que compreende o fornecimento ao dito paciente de uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma combinação de um inibidor de acetilcolinesterase e um antagonista de 5-hidroxitriptamina-6.

Também se apresenta uma composição farmacêutica para uso no tratamento de um transtorno cognitivo,

compreendendo um veículo farmacologicamente aceitável e uma quantidade eficaz de uma combinação de um inibidor de acetilcolinesterase e um antagonista de 5-hidroxitriptamina-6.

5

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Transtornos cognitivos, como a Doença de Alzheimer, se caracterizam genericamente por inúmeros déficits na função neurotransmissora. A maioria das atuais abordagens terapêuticas para o tratamento de um transtorno cognitivo, como a Doença de Alzheimer, têm como alvo exclusivamente o sistema colinérgico. Entretanto, tornou-se cada vez mais claro que ter como alvo apenas o sistema colinérgico, mediante inibição da enzima acetilcolinesterase, não é suficiente para reverter completamente os déficits cognitivos associados ao dito transtorno e pode ser de alguma forma limitado por um perfil de efeitos colaterais indesejáveis, incluindo tremores e náusea. Os inibidores de acetilcolinesterase são freqüentemente descritos como sendo moderadamente eficazes e como possuindo uma duração limitada de eficácia no decorrer da doença. Além disso, inibidores de acetilcolinesterase são prejudicados por efeitos colaterais associados ao SNC. Particularmente preocupante, quando se usam inibidores de acetilcolinesterase, é a

limitada janela entre a eficácia e a produção de efeitos colaterais.

Estudos farmacológicos revelaram que inúmeros agentes antipsicóticos têm uma alta afinidade pelo receptor de 5-HT₆, sugerindo que o receptor de 5-HT₆ pode ser interessante como um alvo terapêutico para o tratamento de doenças psiquiátricas. (Roth, B. L., et al, Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics, 1994, 268(3). 1403-1410). Pesquisas indicaram que antagonistas de 5-HT₆ podem intensificar a retenção, mas não a aquisição, de tarefas cognitivas, por exemplo, relatou-se que um antagonista de 5-HT₆ intensificava a retenção de memória em modelos animais. (Rogers, D. C. e Hagan, J. J., Psychopharmacology, 2001, 158(2), 114-119 e Foley, A. G., et al, Neuropsychopharmacology, 2004, 29(1), 93-100).

Surpreendentemente, descobriu-se agora que uma combinação de um inibidor de acetilcolinesterase e um antagonista de 5-hidroxitriptamina-6 produz um efeito sinérgico e pode ser usada para proporcionar um tratamento intensificado para transtornos cognitivos, como a Doença de Alzheimer. Portanto, a presente invenção apresenta um método para o tratamento de um transtorno cognitivo que compreende a administração a um paciente

necessitado de uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma combinação de a cholinesterase inibitor e um antagonista de 5-hidroxitriptamina-6. Vantajosamente, o uso de uma combinação de um inibidor de acetilcolinesterase e um antagonista de 5-hidroxitriptamina-6 para o tratamento de um transtorno cognitivo pode reduzir efeitos colaterais indesejáveis. O efeito sinérgico da combinação da invenção permite o uso de uma menor dose, mesmo uma dose ineficaz, do inibidor de acetilcolinesterase, diminuindo, dessa forma, significativamente a produção de efeitos colaterais causados pelo dito inibidor. Além disso, devido à localização exclusiva do receptor de 5-HT6 no cérebro, sistemas de órgãos periféricos, como o sistema cardiovascular, não seriam afetados por um antagonista de 5-HT6. Além de diminuir a possibilidade de um perfil de efeitos colaterais indesejáveis, a especificidade do antagonista de 5-HT6 pode levar a um início de ação agudo e eficácia terapêutica intensificada.

20 A sinergia é entendida como significando a ação de reforço mútuo de duas ou mais substâncias. No presente caso, o uso combinado dos dois agentes terapêuticos, um inibidor de acetilcolinesterase e um antagonista de 5-HT6, torna possível que as taxas de doses

de cada agente terapêutico sejam reduzidas e, a despeito disso, que a mesma ação terapêutica seja conseguida, ou que, com as mesmas taxas de dose de cada agente terapêutico individual, uma ação maior que a esperada dos
5 agentes terapêuticos individualmente empregados seja conseguida (efeito sinérgico).

Um inibidor de acetilcolinesterase é aqui definido como qualquer composto que seja capaz de inibir a produção de acetilcolina pela enzima acetilcolinesterase.
10 rase.

Inibidores de acetilcolinesterase adequados para uso no método da invenção incluem donepezil (isto é, Aricept, fabricado pela Pfizer), galantamina (isto é, Razadyne, fabricada pela Jonson & Johnson), rivastigmina (isto é, Exelon, fabricada pela Novartis) ou
15 qualquer composto conhecido por inibir acetilcolinesterase.

Um antagonista de 5-HT₆ é aqui definido como qualquer composto que seja capaz de se ligar ao receptor de 5-HT₆, conforme determinado por métodos de ensaio de ligação convencionais bem conhecidos na técnica, e que demonstre uma diminuição no acúmulo de 3',5'-monofosfato cíclico de adenosina (cAMP) no sítio do receptor de 5-HT₆ de 25% ou mais, de preferência 50% ou
20

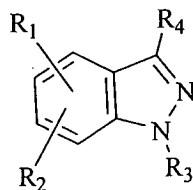
mais, mais preferivelmente 70% ou mais, particularmente 90% ou mais, em comparação com a serotonina.

Entre os antagonistas de 5-HT₆ adequados para uso no método da invenção estão aqueles compostos descritos no 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, US2004-0167122A e Pedidos de Patentes Norte-americanas Co-pendentes Número de Série 60/708315 e Número de Série 60/708317 (correspondendo aos Pedidos de Patentes Internacionais nº PCT/US2006/030965 e PCT/US2006/030837). US2004-0167122A, Pedidos de Patentes Norte-americanas Co-pendentes Número de Série 60/708315 e Número de Série 60/708317 e Pedidos de Patentes Internacionais nº PCT/US2006/030965 e PCT/US2006/030837 são aqui incorporados por referência a eles.

Métodos para preparar antagonistas de 5-HT₆ suitable para uso no método da invenção são descritos nas patentes e pedidos de patentes acima mencionados e também na US 4.940.710.

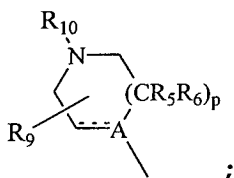
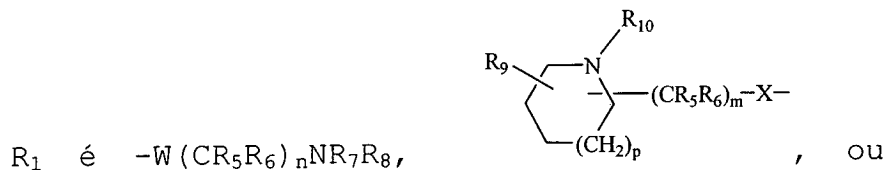
Antagonistas preferidos de 5-HT₆ adequados para uso no método da invenção incluem aqueles compostos apresentados no US2004-0167122A e nos Pedidos de Patentes Norte-americanas Co-pendentes Número de Série

60/708315 e Número de Série 60/708317 (e Pedidos de Patentes Internacionais nº PCT/US2006/030965 e PCT/US2006/030837) e com a estrutura de fórmula I:



(I)

em que:



W é O, S, NR, CH_2 , CO, CH_2Y , CH_2CO , CONR ou

10 NRCO;

X é O, S, NR, CH_2 , CO, CH_2Y , CH_2CO , CONR ou

NRCO;

Y é O, S ou NR;

A é C, CR_{11} ou N;

15 n é 0 ou um inteiro de 1, 2, 3, 4, 5 ou 6,

quando W é CH_2 ;

n é um inteiro de 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, quando
W é CH_2CO , CO ou NRCO ;

n é um inteiro de 2, 3, 4, 5 ou 6, quando W é
O, S, NR, CH_2Y ou CONR ;

5 m é 0 ou um inteiro de 1, 2, 3, 4, 5 ou 6;

p é 0 ou um inteiro de 1 ou 2;

R é H ou um grupo alquila opcionalmente substitu-
tido;

10 R_2 é H, halogênio, CN, OR_{12} , CO_2R_{17} , $\text{CONR}_{13}\text{R}_{14}$,
ou um grupo alquila, alcenila, alcinila, cicloalquila,
cicloeteroalquila, arila ou heteroarila, cada um opcio-
nalmente substituído;

R_3 é H, SO_2R_{18} ou um grupo alquila, cicloal-
quila, arila ou heteroarila, cada um opcionalmente
15 substituído;

R_4 é H ou SO_2R_{18} , contanto que, quando R_3 é
 SO_2R_{18} , então, R_4 tem de ser H;

R_5 e R_6 são, cada um independentemente, H ou
um grupo alquila opcionalmente substituído;

20 R_7 e R_8 são, cada um independentemente, H ou
um grupo alquila, alcenila, alcinila, cicloalquila, ci-
cloeteroalquila, arila ou heteroarila, cada um opcio-
nalmente substituído, ou R_7 e R_8 podem ser tomados jun-
tamente com o átomo ao qual estão ligados para formar

um anel de 3 a 7 elementos opcionalmente substituído contendo um heteroátomo adicional selecionado de O, N ou S;

R_9 é H ou um grupo C_1-C_6 alquila ou C_3-C_7 cicloal-
5 quila, cada um opcionalmente substituído;

R_{10} é H, COR_{15} ou um grupo alquila, alcenila, alcinila, cicloalquila, cicloeteroalquila, arila ou heteroarila, cada um opcionalmente substituído;

R_{11} é H, OH ou um grupo C_1-C_6 alcóxi opcional-
10 mente substituído;

R_{12} é H, COR_{16} ou um grupo alquila, alcenila, alcinila, arila ou heteroarila, cada um opcionalmente substituído;

R_{13} e R_{14} são, cada um independentemente, H ou
15 um grupo alquila opcionalmente substituído;

R_{15} e R_{16} são, cada um independentemente, um grupo C_1-C_6 alquila, C_3-C_7 cicloalquila, cicloeteroalquila, arila ou heteroarila, cada um opcionalmente substituído;

20 R_{17} é H ou um grupo C_1-C_6 alquila, arila ou heteroarila, cada um opcionalmente substituído; e

R_{18} é uma arila opcionalmente substituída, heteroarila ou um sistema de anel bicíclico ou tricíclico de 8 a 13 elementos com um átomo de N na ponte e

opcionalmente contendo 1, 2 ou 3 heteroátomos adicionais selecionados de N, O ou S; ou

seu estereoisômero ou seu sal farmacêuticamente aceitável.

5 Compostos de fórmula I podem ser preparados de acordo com os métodos descritos no US2004-0167122A, US2004-0192749A1 e nos Pedidos de Patentes Norte-americanas Co-pendentes Número de Série 60/708315 e Número de Série 60/708317 (e Pedidos de Patentes Internacionais n° PCT/US2006/030965 e PCT/US2006/030837).

Antagonistas mais preferidos de 5-HT6 adequados para uso no método da invenção são aqueles compostos de fórmula I em que R_1 é $O(CH_2)_3NH_2$, $O(CH_2)_3N(CH_3)_2$ ou piperazinila, e R_{18} é um grupo arila opcionalmente substituído. Outro grupo de antagonistas mais preferidos de 5-HT6 adequados para uso no método da invenção são aqueles compostos de fórmula I em que R_2 e R_3 são H; R_4 é SO_2R_{18} , e R_{18} é naftila. Um grupo adicional de antagonistas mais preferidos de 5-HT6 adequados para uso no método da invenção são aqueles compostos de fórmula I em que R_2 e R_4 são H; R_3 é SO_2R_{18} , e R_{18} é fenila.

Entre os compostos antagonistas de 5-HT6 adequados para uso no método da invenção estão:

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

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

5 (2-([3-(1-naftilsulfonil)-1H-indazol-7-il]óxi)etil)amina;

1-(fenilsulfonil)-4-(1-piperazinil)-1H-indazol;

5-cloro-N-[4-metóxi-3-(1-piperazinil)fenil]-
10 3-metilbenzo(b)tiofeno-2-sulfonamida (SB-271046);

4-amino-N-[2,6-bis(metilamino)pirimidin-4-il]benzenossulfonamida (Ro 04-6790);

4-amino-N-[2,6-bis(metilamino)piridin-4-il]benzenossulfonamida (Ro 63-0563);

15 SB-357134;

SB-399885-T;

GSK-742457;

LY-4833518/SGS-518;

Ro43-68554;

20 PRX-07034;

seus sais farmaceuticamente aceitáveis; ou
seus estereoisômeros.

Compostos que exibem inibição de acetilcolinesterase e compostos que exibem atividade antagonista

do receptor de 5-HT₆ podem formar sais de adição de ácido com ácidos, como ácidos farmacologicamente aceitáveis convencionais, por exemplo, ácido acético, fosfórico, sulfúrico, clorídrico, bromídrico, cítrico, málico, malônico, mandélico, succínico, sumárico, acético, láctico, tartárico, salicílico, nítrico, sulfônico, p-tolueno sulfônico, metano sulfônico ou outros. Sais de inibidores de acetilcolinesterase e sais de antagonistas do receptor de 5-HT₆ são, portanto, englobados pelo método da invenção.

O método da invenção inclui ésteres, carbamatos ou outras formas de pró-fármaco convencionais de um composto inibidor de acetilcolinesterase ou de um composto antagonista de 5-HT₆, que, em geral, são derivados funcionais dos ditos compostos e que são prontamente convertidos na fração ativa *in vivo*. Correspondentemente, o método da invenção engloba o tratamento de um transtorno cognitivo com uma combinação de um inibidor de acetilcolinesterase e a antagonista de 5-HT₆, como um composto de fórmula I, ou com um composto que não seja especificamente apresentado, mas que, com a administração, converta-se em um inibidor de acetilcolinesterase ou um antagonista de 5-HT₆ *in vivo*. Também estão incluídos metabólitos do dito composto, definidos como

espécies ativas produzidas por introdução do dito inibidor ou antagonista em um sistema biológico.

Compostos que exibem atividade antagonista do receptor de 5-HT₆ podem existir como um ou mais estereoisômeros. Os vários estereoisômeros incluem enantiômeros, diastereômeros, atropisômeros e isômeros geométricos. Aqueles versados na técnica perceberão que um estereoisômero pode ser mais ativo ou pode exibir efeitos benéficos quando enriquecido com relação ao outro(s) estereoisômero(s). Além disso, aqueles versados na técnica sabem como separar, enriquecer ou preparar seletivamente os ditos estereoisômeros. Portanto, o método da invenção engloba compostos antagonistas de 5-HT₆, seus estereoisômeros e seus sais farmacologicamente aceitáveis. Os ditos compostos antagonistas podem estar presentes como uma mistura de estereoisômeros, estereoisômeros individuais ou como uma forma opticamente ativa ou enantiomericamente pura.

Portanto, a presente invenção apresenta um método eficaz para o tratamento e prevenção de um transtorno cognitivo em um paciente necessitado que compreende o fornecimento ao dito paciente de uma quantidade terapêuticamente eficaz de uma combinação de um inibidor de acetilcolinesterase e um antagonista de 5-

HT6 conforme acima descrito. A dita combinação pode ser fornecida por administração oral ou parenteral ou por qualquer maneira comum conhecida como uma administração eficaz de um agente terapêutico a um paciente necessi-
5 tado.

Uma quantidade terapeuticamente eficaz , conforme aqui usado, é uma quantidade suficiente para tratar, prevenir ou melhorar os sintomas associados a um transtorno cognitivo como a Doença de Alzheimer.

10 A quantidade terapeuticamente eficaz fornecida no tratamento de um transtorno cognitivo pode variar de acordo com o tamanho, idade e padrão de resposta do paciente, a gravidade do transtorno, o julgamento do médico encarregado e outros. Em geral, quantidades efí-
15 cazes para administração oral diária podem ser de cerca de 0,01 a 1.000 mg/kg, de preferência de cerca de 0,5 a 500 mg/kg, e quantidades eficazes para administração parenteral podem ser de cerca de 0,1 a 100 mg/kg, de preferência de cerca de 0,5 a 50 mg/kg.

20 Na prática real, a combinação de um inibidor de acetilcolinesterase e um antagonista de 5-HT6 é fornecida pela administração da combinação ou seu precursor em uma forma sólida ou líquida, pura ou em combinação com um ou mais veículos ou excipientes farmacêuti-

cos convencionais. Portanto, a presente invenção apresenta uma composição farmacêutica para uso no tratamento e prevenção de um transtorno cognitivo, que compreende um veículo farmaceuticamente aceitável e uma quantidade eficaz de uma combinação de um inibidor de acetilcolinesterase e a antagonista de 5-HT6. A invenção também apresenta um produto contendo um inibidor de acetilcolinesterase e um antagonista de 5-HT6 como uma preparação combinada para uso simultâneo, separado ou sequencial na terapia de um transtorno cognitivo.

Veículos sólidos adequados para uso na composição da invenção incluem uma ou mais substâncias que também podem agir como agentes de sabor, lubrificantes, solubilizadores, agentes de suspensão, cargas, agentes de deslizamento, auxiliares de compressão, aglutinantes, agentes de desintegração de comprimidos ou materiais de encapsulação. Em pós, o veículo pode ser um sólido finamente dividido que esteja em mistura com um composto inibidor de acetilcolinesterase finamente dividido e um composto antagonista de 5-HT6 finamente dividido. Em comprimidos, os ditos composto inibidor de acetilcolinesterase e composto antagonista de 5-HT6 podem ser misturados com um veículo com as propriedades de compressão necessárias em proporções adequadas e

compactados no formato e tamanho desejados. Os ditos pós e comprimidos podem conter até 99% em peso de uma combinação de compostos. Veículos sólidos adequados para uso na composição da invenção incluem fosfato de cálcio, estearato de magnésio, talco, açúcares, lactose, dextrina, amido, gelatina, celulose, metil celulose, carboximetil celulose sódica, polivinilpirrolidina, ceras de baixo ponto de fusão e resinas de troca de íons.

10 Qualquer veículo líquido farmacêuticamente aceitável adequado para a preparação de soluções, suspensões, emulsões, xaropes e elixires pode ser empregado na composição da invenção. O composto inibidor de acetilcolinesterase e composto antagonista de 5-HT₆

15 combinados podem ser dissolvidos ou postos em suspensão em um veículo líquido farmacêuticamente aceitável, como água, um solvente orgânico ou um óleo ou gordura farmacêuticamente aceitável, ou uma mistura desses. A dita composição líquida pode conter outros aditivos farmacêuticos adequados, como solubilizadores, emulsificadores, tampões, preservativos, adoçantes, agentes de sabor, agentes de suspensão, agentes espessantes, agentes corantes, reguladores de viscosidade, estabilizadores,

20 osmo-reguladores ou outros. Exemplos de veículos líqui-

dos adequados para administração oral e parenteral incluem água (particularmente contendo aditivos como acima, por exemplo, derivados de celulose, de preferência solução de carboximetil celulose sódica), álcoois (incluindo álcoois monoídricos e álcoois poliídricos, por exemplo, glicóis) ou seus derivados, ou óleos (por exemplo, óleo de coco fracionado e óleo de amendoim). Para administração parenteral, o veículo também pode ser um éster oleoso, como oleato de etila ou miristato de isopropila.

Composições da invenção que sejam soluções ou suspensões estéreis são adequadas para injeção intramuscular, intraperitoneal ou subcutânea. Soluções estéreis também podem ser administradas por via intravenosa. Composições da invenção adequadas para administração oral podem estar em forma de composição líquida ou sólida.

A invenção também apresenta o uso de um inibidor de acetilcolinesterase e um antagonista de 5-HT₆ na fabricação de um medicamento para o tratamento de um transtorno cognitivo; o uso de um antagonista de 5-HT₆ na fabricação de um medicamento, para uso com um inibidor de acetilcolinesterase, para o tratamento de um transtorno cognitivo; e uso de um inibidor de acetilco-

linesterase na fabricação de um medicamento, para uso com um antagonista de 5-HT₆, para o tratamento de um transtorno cognitivo.

Para um entendimento mais claro, e para ilustrar a invenção mais claramente, seus exemplos específicos são apresentados abaixo. Os exemplos a seguir são apenas ilustrativos e não devem ser entendidos como limitativos do âmbito e princípios subjacentes da invenção de forma alguma.

10 EXEMPLO 1

Determinação da afinidade de ligação a 5-HT₆ e produção de cAMP de vários ligantes de 5-HT₆

A) Avaliação da Afinidade de Ligação a 5-HT₆ de Compostos de Teste

15 A afinidade de compostos de teste pelo receptor de serotonina 5-HT₆ é avaliada da seguinte maneira. Células Hela cultivadas, que expressam receptores de 5-HT₆ humanos clonados são colhidas e centrifugadas a baixa velocidade (1.000 x g) durante 10,0 min para re-
20 mover os meios de cultura. As células colhidas são postas em suspensão em metade do volume de solução salina tamponada com fosfato fisiológica fresca e novamente centrifugadas à mesma velocidade. Essa operação é repetida. As células coletadas são, então, homogeneizadas

em dez volumes de Tris.HCl a 50 mM (pH 7,4) e EDTA a 0,5 mM. O homogeneizado é centrifugado a 40.000 x g durante 30,0 min, e o precipitado é coletado. A pelota obtida é posta novamente em suspensão em 10 volumes de tampão Tris.HCl e novamente centrifugada à mesma velocidade. A pelota final é posta em suspensão em um pequeno volume de tampão Tris.HCl, e o teor de proteína do tecido é determinado em alíquotas de 10 - 25 µL de volume. Usa-se Albumina Sérica Bovina como o padrão na determinação de proteínas, de acordo com o método descrito em Lowry et al., J. Biol. Chem., 193:265 (1951). O volume das membranas celulares em suspensão é ajustado para fornecer uma concentração de proteína tissular de 1,0 mg/mL de suspensão. A suspensão de membranas preparada (concentrada 10 vezes) é dividida em alíquotas de 1,0 mL de volume e armazenada a -70°C até o uso em experimentos de ligação subseqüentes.

Os experimentos de ligação são realizados em um formato de placa de microtitulação de 96 poços, em um volume total de 200 µL. A cada poço, adiciona-se a seguinte mistura: 80,0 µL de tampão de incubação, preparado em tampão Tris.HCl a 50 mM (pH 7,4) contendo 10,0 mM de MgCl₂ e 0,5 mM de EDTA e 20 µL de [³H]-LSD (S.A., 86,0 Ci/mmol, disponível na Amersham Life Scien-

ce), 3,0 nM. A constante de dissociação, K_D do [^3H]LSD no receptor humano de serotonina 5-HT₆ é de 2,9 nM, conforme determinado por ligação de saturação com concentrações crescentes de [^3H]LSD. A reação é iniciada
5 pela adição final de 100,0 μ L de suspensão de tecido. A ligação não específica é medida na presença de 10,0 μ M de metiotepina. Os compostos de teste são adicionados em volumes de 20,0 μ L.

Deixa-se a reação prosseguir no escuro durante
10 te 120 min à temperatura ambiente, quando o complexo de ligante-receptor ligado é filtrado em um unifiltro de 96 poços com uma colheitadeira Packard Filtermate[®] 196. O complexo ligado aprisionado no disco de filtro é deixado secar ao ar, e a radioatividade é medida em um
15 Packard TopCount[®] equipado com seis detetores fotomultiplicadores, após a adição de 40,0 μ L de cintilante Microscint[®]-20 a cada poço raso. A placa de unifiltro é termicamente lacrada e contada em um PackardTopCount[®] com uma eficiência de trítio de 31,0%.

20 A ligação específica ao receptor de 5-HT₆ é definida como a radioatividade total ligada menos a quantidade ligada na presença de 10,0 μ M de metiotepina não marcada. A ligação na presença de concentrações variáveis de composto de teste é expressa como uma por-

centagem da ligação específica na ausência do composto de teste. Os resultados são traçados como log % de ligado versus log da concentração de composto de teste. A análise de regressão não linear dos pontos de dados com um programa de computador Prism[®] forneceu tanto o valor de IC₅₀, quanto o de K_i dos compostos de teste, com limites de confiança de 95%. Traça-se uma linha de regressão linear dos pontos de dados, da qual o valor de IC₅₀ é determinado, e o valor de K_i é determinado com base na seguinte equação:

$$K_i = IC_{50} / (1 + L/K_D)$$

em que L é a concentração do ligante radioativo usado, e K_D é a constante de dissociação do ligante para o receptor, ambos expressos em nM.

Usando-se esse ensaio, os valores de K_i são determinados e são mostrados na Tabela I abaixo.

B) Determinação da Atividade Antagonista de 5-HT₆ Usando o Acúmulo de cAMP

Os níveis de cAMP intracelular são medidos usando-se placas de 96 poços contendo o receptor humano de 5-HT₆ transfectado de maneira estável em células HE-LA. Com o início do ensaio, os meios de manutenção de células são aspirados, e as células são pré-incubadas a 37°C durante 15 min em tampão KREBS. Após essa incuba-

ção primária, o tampão é aspirado, e se realiza uma incubação adicional a 37°C durante 5 min tampão KREBS contendo 500 µM de IBMX (3-isobutil-1-metilxantina). Subseqüentemente, as células são incubadas com concentrações de compostos de teste variando de 10⁻⁵ a 10⁻¹⁰ M durante 10 minutos a 37°C. Adiciona-se serotonina (100 nM) às células tratadas, que são incubadas durante mais 10 minutos a 37°C. O ensaio é terminado pela adição de ácido perclórico a 0,5 M. Os níveis de cAMP intracelular são determinados por radioimunoensaio com o kit de triagem cAMP SPA. Os dados são analisados graficamente com GraphPad Prism (GraphPad Software, San Diego, CA). Um antagonista de 5-HT₆ é aqui definido como um composto que demonstra uma diminuição de > 25% da atividade com relação aos níveis de cAMP medidos pela adição de serotonina (100 nM). O valor é registrado como I_{max} (%) e mostrado na Tabela I. (100% de I_{max} indica 0% de atividade intrínseca.)

Tabela I

Test Compound	5-HT ₆ K _i (nM)	%I _{max}
A: 3-(1-naftilsulfonil)-5-piperazin-1-il-1H-indazol	1,1	100
B: N,N-dimetil-3-{[3-(1-	1,5	100

naftilsulfonil)-1H-indazol-5-

il]óxi}propan-1-amina

C: (2-([3-(1-naftilsulfonil)-1H-indazol-7-il]óxi)etil)amina 1,9 100

D: 1-(fenilsulfonil)-4-(1-piperazinil)-1H-indazol 0,6 100

EXEMPLO 2

Avaliação do efeito de uma combinação de doses ineficazes de um inibidor de acetilcolinesterase e um antagonista de 5-HT6 sobre a retenção de memória

Nesta avaliação, usa-se donepezil (Aricept) como o componente inibidor de acetilcolinesterase, e se usa 3-(1-naftilsulfonil)-5-piperazin-1-il-1H-indazol (Composto de Teste A) como o componente de 5-HT6. O reconhecimento de objetos novos é um paradigma de aprendizado não relutante de ensaio único, que utiliza a tendência natural do roedor de explorar um objeto não familiar mais do que um familiar. A fase de aprendizado do paradigma consiste no registro da quantidade de tempo que um rato explora dois objetos idênticos que nunca tenha visto antes durante um período de 5 minutos. Após um intervalo de 48 horas, durante as quais o animal é devolvido a sua gaiola, o animal é colocado de volta no

mesmo ambiente, agora contendo um dos objetos originais (familiar) e um nunca experimentado antes (novo). A memória de reconhecimento se reflete como um aumento no tempo gasto explorando o objeto novo com relação ao
5 gasto na exploração do familiar. A quantidade de tempo que cada animal gasta explorando os dois objetos durante o ensaio de memória é analisada usando-se uma ANOVA de medidas repetidas. O intervalo de 48 horas entre a exposição inicial aos dois objetos idênticos e o estágio
10 de memória resulta na perda (esquecimento) da memória de reconhecimento em animais de controle, quando comparada com a memória de reconhecimento observada após um retardo de 1 hora. Todos os tratamentos foram administrados antes do primeiro ensaio por via oral
15 (Composto de Teste A) ou i.p. (Aricept).

Resultados e Discussão:

Na figura 1, os dados são apresentados como média +/- EMP, com asteriscos indicando diferenças significativas ($p < 0,05$) entre a exploração dos dois ob-
20 jetos. Conforme mostrado na figura 1, nem Aricept (0,5 mg/kg, ip) nem Composto de Teste A (1 mg/kg, po) isoladamente aumenta a retenção para objetos familiares. Entretanto, a combinação dos dois compostos produziu uma retenção significativa da memória, conforme evidenciado

pela diferença significativa entre o tempo médio explorando os objetos novos e familiares.

EXEMPLO 3

Avaliação do efeito de uma combinação de uma
5 dose ineficaz de um inibidor de acetilcolinesterase e
uma dose eficaz de um antagonista de 5-HT₆ sobre a retenção de memória

Usando-se essencialmente o mesmo procedimento
descrito no Exemplo 2 e empregando-se uma dose de 0,5
10 mg/kg ip de donepezil (Aricept) como o componente inibidor de acetilcolinesterase e uma dose oral de 3 mg/kg de
3-(1-naftilsulfonil)-5-piperazin-1-il-1H-indazol
(Composto de Teste A) como o componente de 5-HT₆, obtêm-se os resultados mostrados na figura 2.

15 Resultados e Discussão:

Na figura 2, os dados são apresentados como
média +/- EMP, com asteriscos indicando diferenças significativas ($p < 0,05$) entre a exploração dos dois objetos. Como se pode observar na figura 2, Aricept (0,5
20 mg/kg, ip) isoladamente não produziu aumento da memória de reconhecimento. O Composto de Teste A (3 mg/kg, po) isoladamente aumentou a retenção para os objetos familiares. Entretanto, a combinação dos dois compostos produziu uma retenção significativa da memória, confor-

me evidenciado pela diferença significativa entre os tempos médios explorando os objetos novos e familiares. A combinação da dose eficaz do antagonista de 5-HT₆ e a dose ineficaz do inibidor de acetilcolinesterase não prejudicou o desempenho, como se poderia esperar se efeitos secundários não específicos fossem produzidos.

EXEMPLO 4

Avaliação do efeito de uma combinação de uma dose eficaz de um inibidor de acetilcolinesterase e uma dose eficaz de um antagonista de 5-HT₆ sobre a retenção de memória

Usando-se essencialmente o mesmo procedimento descrito no Exemplo 2, e empregando-se uma dose de 1 mg/kg ip de donepezil (Aricept) como o componente inibidor de acetilcolinesterase e uma dose oral de 3 mg/kg (po) de 3-(1-naftilsulfonil)-5-piperazin-1-il-1H-indazol (Composto de Teste A) como o componente de 5-HT₆, obtêm-se os resultados mostrados na figura 3.

Resultados e Discussão:

Na figura 3, os dados são apresentados como média +/- EMP, com asteriscos indicando diferenças significativas ($p < 0,05$) entre a exploração dos dois objetos. Como se pode observar na figura 3, tanto Aricept (1 mg/kg, ip) isoladamente, quanto o Composto de Teste

A (3 mg/kg, po) isoladamente aumentou a retenção para os objetos familiares quando comparado com o desempenho de animais tratados com veículo. A combinação dos dois compostos também produziu uma retenção significativa da
 5 memória, conforme evidenciado pela diferença significativa entre os tempos médios explorando os objetos novos e familiares. A combinação da dose eficaz do antagonista de 5-HT₆ e o inibidor de acetilcolinesterase não prejudicou o desempenho, como se poderia esperar se e-
 10 feitos secundários não específicos fossem produzidos.

EXEMPLO 5

Avaliação do efeito de uma combinação de doses ineficazes de um inibidor de acetilcolinesterase e um antagonista de 5-HT₆ sobre a retenção da memória

15 Usando-se essencialmente o mesmo procedimento descrito no Exemplo 2, e empregando-se uma dose de 0,5 mg/kg ip de donepezil (Aricept) como o componente inibidor de acetilcolinesterase e uma dose de 1,0 mg/kg po de N,N-dimetil-3-{[3-(1-naphthyl-sulfonil)-1H-indazol-
 20 5-il]óxi}propan-1-amina (Composto de Teste B) como o componente de 5-HT₆, obtêm-se os resultados mostrados na figura 4.

Resultados e Discussão:

Na figura 4, os dados são apresentados como média +/- EMP, com asteriscos indicando diferenças significativas ($p < 0,05$) entre a exploração dos dois objetos. Conforme mostrado na figura 4, nem Aricept (0,5 mg/kg, ip) isoladamente nem Composto de Teste B (1 mg/kg, po) isoladamente aumentou a retenção para os objetos familiares. Entretanto, a combinação dos dois compostos, a essas doses ineficazes, produziu uma retenção significativa da memória, conforme evidenciado pela diferença significativa entre os tempos médios explorando os objetos novos e familiares.

EXEMPLO 6

Avaliação do efeito de uma combinação de doses ineficazes de um inibidor de acetilcolinesterase e um antagonista de 5-HT₆ sobre a retenção da memória

Usando-se essencialmente o mesmo procedimento descrito no Exemplo 2, e empregando-se uma dose de 0,1 mg/kg ip de galantamina (Razadyne) como o componente inibidor de acetilcolinesterase e uma dose de 1,0 mg/kg po de N,N-dimetil-3-[[3-(1-naftilsulfonil)-1H-indazol-5-il]óxi]propan-1-amina (Composto de Teste B) como o componente de 5-HT₆, obtêm-se os resultados mostrados na figura 5.

Resultados e Discussão:

Na figura 5, os dados são apresentados como média +/- EMP, com asteriscos indicando diferenças significativas ($p < 0,05$) entre a exploração dos dois objetos. Como se pode observar na figura 5, nem Razadyne (0,1 mg/kg, ip) isoladamente nem Composto de Teste B (1 mg/kg, po) isoladamente aumentou a retenção para os objetos familiares. Entretanto, a combinação dos dois compostos, a essas doses ineficazes, produziu uma retenção significativa da memória, conforme evidenciado pela diferença significativa entre os tempos médios explorando os objetos novos e familiares.

EXEMPLO 7

Avaliação do efeito de uma combinação de um inibidor de acetilcolinesterase e um antagonista de 5-HT6 sobre a liberação de acetilcolina no hipocampo dorsal de ratos

Nesta avaliação, usa-se donepezil (Aricept) como o componente inibidor de acetilcolinesterase, e se usa N,N-dimetil-3-([3-(1-naftilsulfonil)-1H-indazol-5-il]óxi)propan-1-amina (Composto de Teste B) como o componente de 5-HT6. Ratos Sprague Dawley machos foram anestesiados com halotano e presos em uma armação este-reotáxica para permitir a implantação de uma cânula guia de microdiálise acima do hipocampo dorsal (coorden-

nadas XXX; Paxinos & Watson 1986). A cânula guia foi presa usando-se acrílico odontológico e dois pequenos parafusos de crânio. Após a cirurgia, os animais foram individualmente alojados em gaiolas de microdiálise com
5 acesso livre a comida e água. No dia seguinte, uma sonda de microdiálise foi inserida pela cânula guia no hipocampo. As sondas foram perfundidas com fluido cerebrospinal artificial a uma taxa de fluxo de 0,5 $\mu\text{L}/\text{min}$. Os dialisados foram coletados a cada 40 min e
10 foram colocados em gelo seco imediatamente após a coleta para análise subsequente. Permitiu-se um período de estabilização de 3 h após a inserção da sonda, após o que amostras de linha basal de tempo foram coletadas durante 120 min. Os ratos foram, então, dosados com A-
15 ricept (0,5 mg/kg i.p.) ou veículo (salina, 1 mL/kg i.p.). 30 min depois, os ratos foram dosados com Composto de Teste B (1 mg/kg p.o.) ou veículo (2% de Tween, 0,5% de metil celulose, 1 mL/kg p.o.). Após a dosagem, amostras de diálise foram coletadas durante 200
20 min. Ao término do experimento, os animais foram sacrificados, e a posição da sonda foi verificada histologicamente. Dados de animais com posicionamento incorreto da sonda foram descartados. Os dialisados foram anali-

sados quanto ao teor de ACh usando-se LC/MS/MS. Os resultados são mostrados na figura 6

Resultados e Discussão:

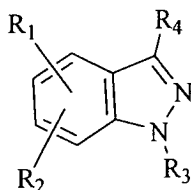
Os dados estão em média $\pm$ EPM da concentração
5 de acetilcolina, expressa como % de alteração com relação à linha basal. As setas indicam os tempos das injeções. Como se pode observar na Figura 6, Composto de Teste B isoladamente não afetou a acetilcolina, ao passo que Aricept causou um aumento de 50%. A combinação
10 de Composto de Teste B e Aricept produziu um aumento de 3 vezes na acetilcolina.

REIVINDICAÇÕES

1. Método para o tratamento de um transtorno cognitivo em um paciente necessitado, **caracterizado** pelo fato de que compreende o fornecimento ao dito paciente de uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma
5 combinação de um inibidor de acetilcolinesterase e um antagonista de 5-hidroxitriptamina-6.

2. Método, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o inibidor de acetilcolinesterase é selecionado do grupo que consiste essencialmente em: donepezil; galantamina; rivastigmina; e seu sal farmaceuticamente aceitável.
10

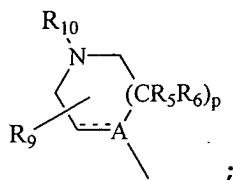
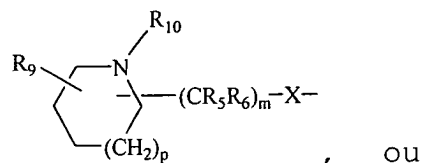
3. Método, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **caracterizado** pelo fato de que o antagonista de
15 5-hidroxitriptamina-6 é um composto de fórmula I



(I)

em que:

R_1 é $-W(CR_5R_6)_nNR_7R_8$,



W é O, S, NR, CH_2 , CO, CH_2Y , CH_2CO , CONR ou NRCO;

5 X é O, S, NR, CH_2 , CO, CH_2Y , CH_2CO , CONR ou NRCO;

Y é O, S ou NR;

A é C, CR_{11} ou N;

10 n é 0 ou um inteiro de 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, quando W é CH_2 ;

n é um inteiro de 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, quando W é CH_2CO , CO ou NRCO;

n é um inteiro de 2, 3, 4, 5 ou 6, quando W é O, S, NR, CH_2Y ou CONR;

15 m é 0 ou um inteiro de 1, 2, 3, 4, 5 ou 6;

p é 0 ou um inteiro de 1 ou 2;

R é H ou um grupo alquila opcionalmente substituído;

20 R_2 é H, halogênio, CN, OR_{12} , CO_2R_{17} , $CONR_{13}R_{14}$, ou um grupo alquila, alcenila, alcinila, cicloalquila,

cicloeteroalquila, arila ou heteroarila, cada um opcionalmente substituído;

R_3 é H, SO_2R_{18} ou um grupo alquila, cicloalquila, arila ou heteroarila, cada um opcionalmente substituído;

R_4 é H ou SO_2R_{18} , contanto que, quando R_3 é SO_2R_{18} , então, R_4 tem de ser H;

R_5 e R_6 são, cada um independentemente, H ou um grupo alquila opcionalmente substituído;

R_7 e R_8 são, cada um independentemente, H, ou um grupo alquila, alcenila, alcinila, cicloalquila, cicloeteroalquila, arila ou heteroarila, cada um opcionalmente substituído, ou R_7 e R_8 podem ser tomados juntamente com o átomo ao qual estão ligados para formar um anel de 3 a 7 elementos opcionalmente substituído contendo um heteroátomo adicional selecionado de O, N ou S;

R_9 é H ou um grupo C_1-C_6 alquila ou C_3-C_7 cicloalquila, cada um opcionalmente substituído;

R_{10} é H, COR_{15} ou um grupo alquila, alcenila, alcinila, cicloalquila, cicloeteroalquila, arila ou heteroarila, cada um opcionalmente substituído;

R_{11} é H, OH ou um grupo C_1-C_6 alcóxi opcionalmente substituído;

R_{12} é H, COR_{16} ou um grupo alquila, alcenila, alcinila, arila ou heteroarila, cada um opcionalmente substituído;

R_{13} e R_{14} são, cada um independentemente, H ou
5 um grupo alquila opcionalmente substituído;

R_{15} e R_{16} são, cada um independentemente, um grupo C_1-C_6 alquila, C_3-C_7 cicloalquila, cicloeteroalquila, arila ou heteroarila, cada um opcionalmente substituído;

10 R_{17} é H ou um grupo C_1-C_6 alquila, arila ou heteroarila, cada um opcionalmente substituído; e

R_{18} é uma arila opcionalmente substituída, heteroarila ou um sistema de anel bicíclico ou tricíclico de 8 a 13 elementos com um átomo de N na ponte e
15 opcionalmente contendo 1, 2 ou 3 heteroátomos adicionais selecionados de N, O ou S; ou

seu estereoisômero ou seu sal farmacêuticamente aceitável.

4. Método, de acordo com a reivindicação 3,
20 **caracterizado** pelo fato de que o antagonista de 5-HT₆ é selecionado do grupo que consiste essencialmente em:

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

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

1-(fenilsulfonil)-4-(1-piperazinil)-1H-indazol;

5 (2-{[3-(1-naftilsulfonil)-1H-indazol-7-il]óxi}etil)amina;

5-cloro-N-[4-metóxi-3-(1-piperazinil)fenil]-3-metilbenzo(b)tiofeno-2-sulfonamida;

4-amino-N-[2,6-bis(metilamino)pirimidin-4-il]benzenossulfonamida;

4-amino-N-[2,6-bis(metilamino)piridin-4-il]benzenossulfonamida;

seu sal farmaceuticamente aceitável; e seu estereoisômero.

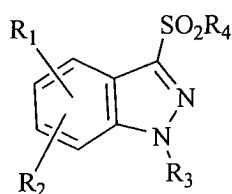
15 5. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 4, **caracterizado** pelo fato de que o dito transtorno é doença de Alzheimer.

6. Composição farmacêutica, **caracterizada** pelo fato de que compreende um veículo farmaceuticamente aceitável e uma quantidade eficaz de uma combinação de um inibidor de acetilcolinesterase e um antagonista de 5-hidroxitriptamina-6.

7. Composição, de acordo com a reivindicação 6, **caracterizada** pelo fato de que o inibidor de a-

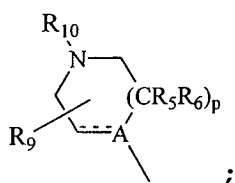
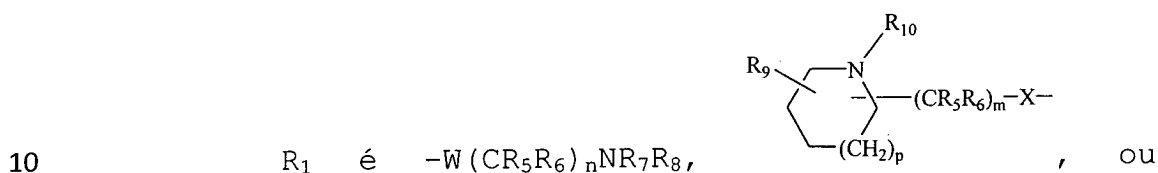
cetilcolinesterase é selecionado do grupo que consiste essencialmente em: donepezil; galantamina; rivastigmina; e seu sal farmacêuticamente aceitável.

8. Composição, de acordo com a reivindicação 6 ou 7, **caracterizada** pelo fato de que o dito antagonista de 5-HT₆ é um composto de fórmula I



(I)

em que:



W é O, S, NR, CH₂, CO, CH₂Y, CH₂CO, CONR ou NRCO;

X é O, S, NR, CH₂, CO, CH₂Y, CH₂CO, CONR ou NRCO;

Y é O, S ou NR;

A é C, CR₁₁ ou N;

n é 0 ou um inteiro de 1, 2, 3, 4, 5 ou 6,
quando W é CH₂;

n é um inteiro de 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, quando
W é CH₂CO, CO ou NRCO;

5 n é um inteiro de 2, 3, 4, 5 ou 6, quando W é
O, S, NR, CH₂Y ou CONR;

m é 0 ou um inteiro de 1, 2, 3, 4, 5 ou 6;

p é 0 ou um inteiro de 1 ou 2;

R é H ou um grupo alquila opcionalmente subs-
10 tituído;

R₂ é H, halogênio, CN, OR₁₂, CO₂R₁₇, CONR₁₃R₁₄,
ou um grupo alquila, alcenila, alcinila, cicloalquila,
cicloeteroalquila, arila ou heteroarila, cada um opcio-
nalmente substituído;

15 R₃ é H ou um grupo alquila, cicloalquila, a-
rila ou heteroarila, cada um opcionalmente substituído;

R₄ é uma arila opcionalmente substituída, he-
teroarila ou um sistema de anel bicíclico ou tricíclico
de 8 a 13 elementos com um átomo de N na ponte e opcio-
20 nalmente contendo 1, 2 ou 3 heteroátomos adicionais se-
lecionados de N, O ou S;

R₅ e R₆ são, cada um independentemente, H ou
um grupo alquila opcionalmente substituído;

R₇ e R₈ são, cada um independentemente, H, ou um grupo alquila, alcenila, alcinila, cicloalquila, cicloeteroalquila, arila ou heteroarila, cada um opcionalmente substituído, ou R₇ e R₈ podem ser tomados juntamente com o átomo ao qual estão ligados para formar um anel de 3 a 7 elementos opcionalmente substituído contendo um heteroátomo adicional selecionado de O, N ou S;

R₉ é H ou um grupo C₁-C₆ alquila ou C₃-C₇ cicloalquila, cada um opcionalmente substituído;

R₁₀ é H, COR₁₅ ou um grupo alquila, alcenila, alcinila, cicloalquila, cicloeteroalquila, arila ou heteroarila, cada um opcionalmente substituído;

R₁₁ é H, OH ou um grupo C₁-C₆ alcóxi opcionalmente substituído;

R₁₂ é H, COR₁₆ ou um grupo alquila, alcenila, alcinila, arila ou heteroarila, cada um opcionalmente substituído;

R₁₃ e R₁₄ são, cada um independentemente, H ou um grupo alquila opcionalmente substituído; e

R₁₅ e R₁₆ são, cada um independentemente, um grupo C₁-C₆ alquila, C₃-C₇ cicloalquila, cicloeteroalquila, arila ou heteroarila, cada um opcionalmente substituído;

R_{17} é H ou um grupo C_1-C_6 alquila, arila ou heteroarila, cada um opcionalmente substituído; ou

seu estereoisômero ou seu sal farmacêuticamente aceitável.

5 9. Composição, de acordo com a reivindicação 8, **caracterizada** pelo fato de que tem o composto de fórmula I em que R_1 é $O(CH_2)_3NH_2$, $O(CH_2)_3N(CH_3)_2$ ou piperazinila, e R_{18} é um grupo arila opcionalmente substituído.

10 10. Composição, de acordo com a reivindicação 9, **caracterizada** pelo fato de que tem o composto de fórmula I em que R_2 e R_3 são H; R_4 é SO_2R_{18} , e R_{18} é naftila.

15 11. Composição, de acordo com a reivindicação 9, **caracterizada** pelo fato de que tem o composto de fórmula I em que R_2 e R_4 são H; R_3 é SO_2R_{18} , e R_{18} é fenila.

 12. Composição, de acordo com a reivindicação 8, **caracterizada** pelo fato de que o antagonista de
20 5-HT₆ é selecionado do grupo que consiste essencialmente em:

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

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

1-(fenilsulfonil)-4-(1-piperazinil)-1H-indazol;

5 (2-{[3-(1-naftilsulfonil)-1H-indazol-7-il]óxi}etil)amina;

5-cloro-N-[4-metóxi-3-(1-piperazinil)fenil]-3-metilbenzo(b)tiofeno-2-sulfonamida;

4-amino-N-[2,6-bis(metilamino)pirimidin-4-il]benzenossulfonamida;

4-amino-N-[2,6-bis(metilamino)piridin-4-il]benzenossulfonamida;

seu sal farmacêuticamente aceitável; e seu estereoisômero.

15 13. Composição, de acordo com a reivindicação 7, **caracterizada** pelo fato de que o antagonista de 5-HT₆ é 3-(1-naftilsulfonil)-5-piperazin-1-il-1H-indazol ou seu sal farmacêuticamente aceitável.

20 14. Composição, de acordo com a reivindicação 7, **caracterizada** pelo fato de que o antagonista de 5-HT₆ é N,N-dimetil-3-{[3-(1-naftilsulfonil)-1H-indazol-5-il]óxi}propan-1-amina ou seu sal farmacêuticamente aceitável.

15. Composição, de acordo com a reivindicação 7, **caracterizada** pelo fato de que o antagonista de 5-HT6 é 1-(fenilsulfonil)-4-(1-piperazinil)-1H-indazol ou seu sal farmaceuticamente aceitável.

5 16. Produto, **caracterizado** pelo fato de que contém um inibidor de acetilcolinesterase e um antagonista de 5-HT6 como uma preparação combinada para uso simultâneo, separado ou sequencial na terapia de um transtorno cognitivo.

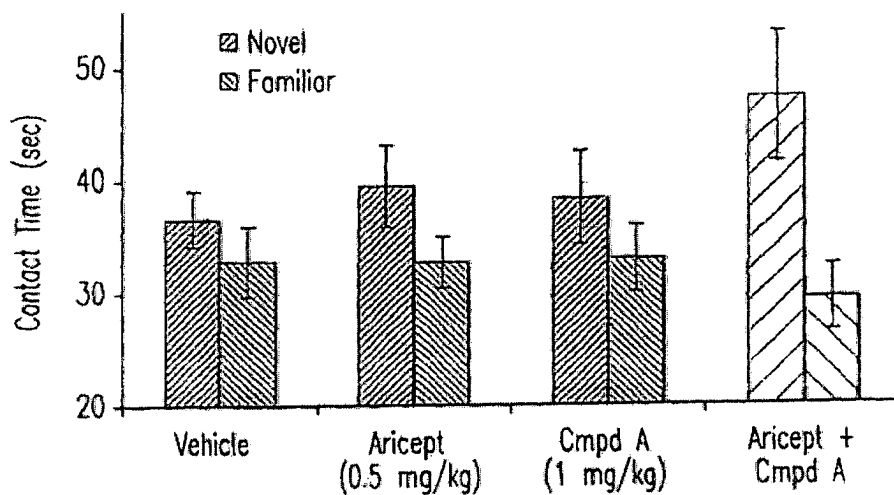
10 17. Uso de um inibidor de acetilcolinesterase e um antagonista de 5-HT6, **caracterizado** pelo fato de que é para a fabricação de um medicamento para o tratamento de um transtorno cognitivo.

15 18. Uso de um antagonista de 5-HT6 na fabricação de um medicamento, **caracterizado** pelo fato de que é para o tratamento de um transtorno cognitivo em um regime que, além disso, compreende o tratamento com um inibidor de acetilcolinesterase.

20 19. Uso de um inibidor de acetilcolinesterase na fabricação de um medicamento, **caracterizado** pelo fato de que é para o tratamento de um transtorno cognitivo em um regime que, além disso, compreende o tratamento com um antagonista de 5-HT6.

FIGURA 1

EFEITO DE UMA COMBINAÇÃO DE DOSES INEFICAZES DE UM
INIBIDOR DE COLINESTERASE E UM ANTAGONISTA DE 5-HT₆
SOBRE A RETENÇÃO DA MEMÓRIA (ARICEPT MAIS COMPOSTO DE
TESTE A)



Aricept (i.p.) MED = 1 mg/kg

Composto de Teste A (p.o.) MED = 3 mg/kg

*níveis de exploração significativamente diferentes

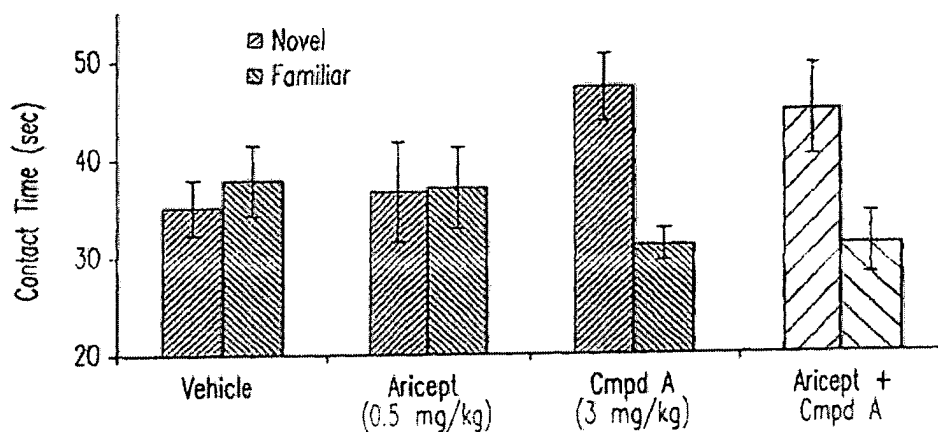
Contact Time (sec) = Tempo de Contato (s)

Vehicle = veículo

Novel = novo

FIGURA 2

EFEITO DE UMA COMBINAÇÃO DE DOSE INEFICAZ DE UM
INIBIDOR DE COLINESTERASE E UMA DOSE EFICAZ DE UM
ANTAGONISTA DE 5-HT₆ SOBRE A RETENÇÃO DA MEMÓRIA
(ARICEPT MAIS COMPOSTO DE TESTE A)



Uma dose eficaz de Composto de Teste A e uma dose
ineficaz de Aricept em combinação melhoram a retenção
da memória durante 48 horas

*níveis de exploração significativamente diferentes

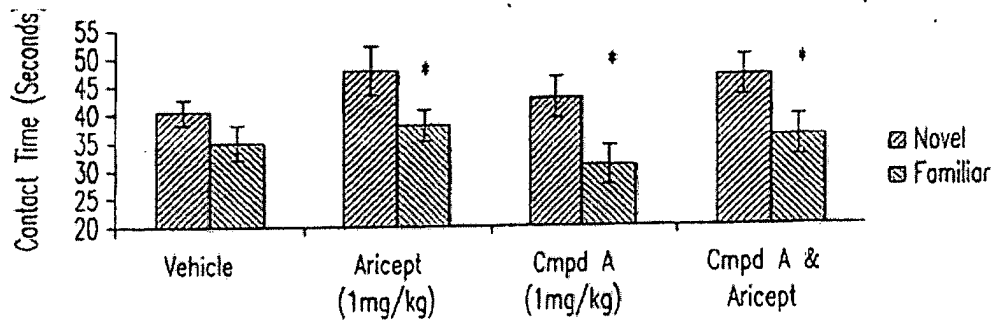
Contact Time (sec) = Tempo de Contato (s)

Vehicle = veículo

Novel = novo

FIGURA 3

EFEITO INTENSIFICADO DE UMA COMBINAÇÃO DE DOSE EFICAZ
DE UM INIBIDOR DE COLINESTERASE E UMA DOSE EFICAZ DE UM
ANTAGONISTA DE 5-HT₆ SOBRE A RETENÇÃO DA MEMÓRIA
(ARICEPT MAIS COMPOSTO DE TESTE A)



Grupo (n =10)

*níveis de exploração significativamente diferentes

Efeito comparativo de Aricept e Composto de Teste A
sobre o reconhecimento de objetos novos após um retardo
de tempo de 48 h

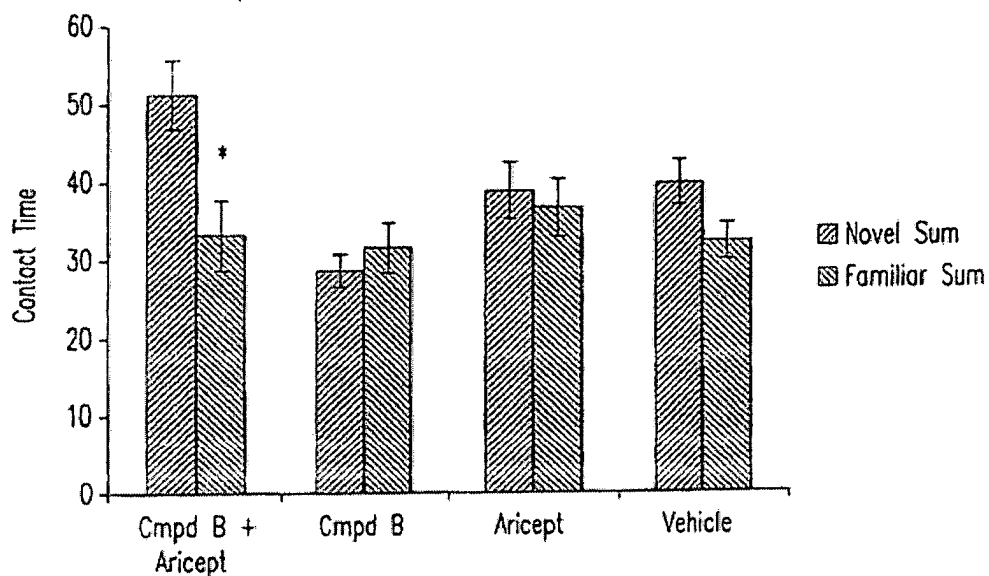
Contact Time (sec) = Tempo de Contato (s)

Vehicle = veículo

Novel = novo

FIGURA 4

EFEITO DE UMA COMBINAÇÃO DE DOSES INEFICAZES DE UM
INIBIDOR DE COLINESTERASE E UM ANTAGONISTA DE 5-HT₆
SOBRE A RETENÇÃO DA MEMÓRIA (ARICEPT MAIS COMPOSTO DE
TESTE B)



Tratamento

Aricept - 0,5 mg/kg IP, 30 min pré-teste

Composto de Teste B - 1,0 mg/kg PO, 3 horas pré-
tratamento

*p < 0,05

Contact Time = Tempo de Contato

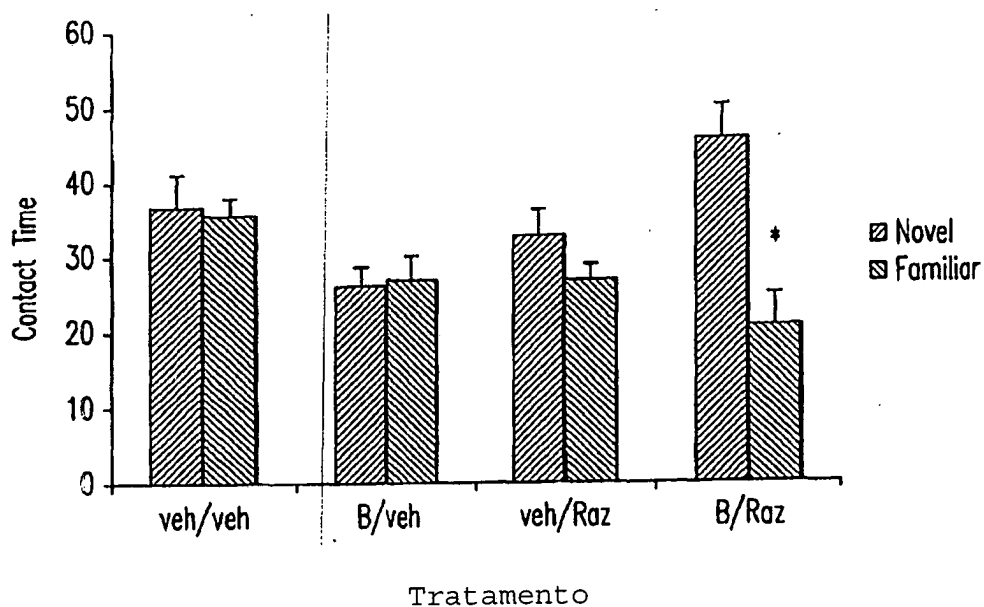
Vehicle = veículo

Novel sum = nova soma

Familiar sum = soma familiar

FIGURA 5

EFEITO DE UMA COMBINAÇÃO DE DOSES INEFICAZES DE UM INIBIDOR DE COLINESTERASE E UM ANTAGONISTA DE 5-HT₆ SOBRE A RETENÇÃO DA MEMÓRIA (RAZADYNE MAIS COMPOSTO DE TESTE B)



Razadyne - 0,1 mg/kg IP, 30 min pré-teste

Composto de Teste B - 1,0 mg/kg PO, 3 horas pré-tratamento

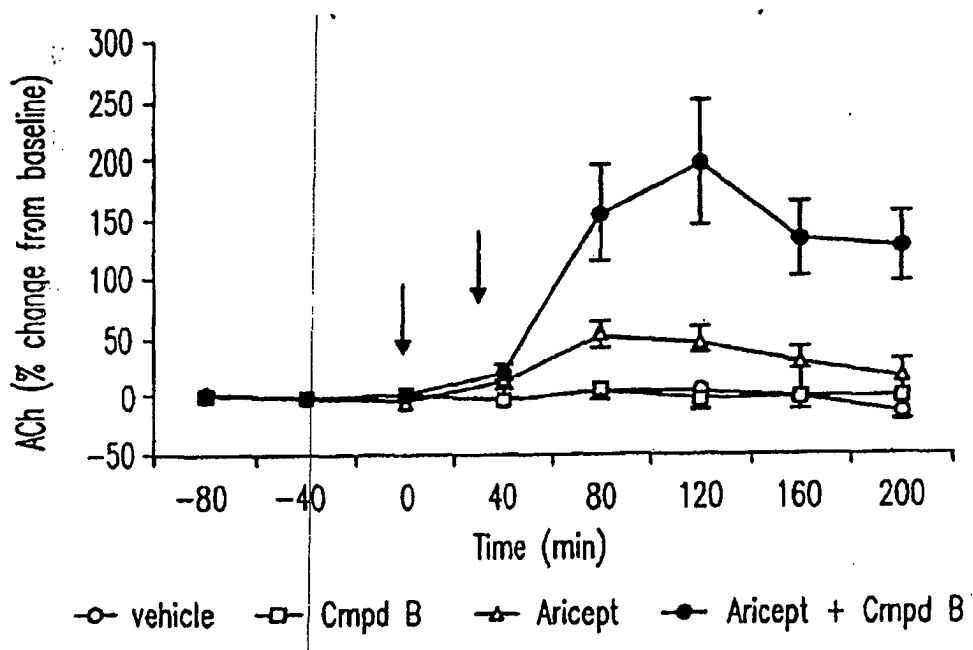
*p < 0,05

Contact Time = Tempo de Contato

Novel = novo

FIGURA 6

EFEITO DE UMA COMBINAÇÃO DE UM INIBIDOR DE COLINESTERASE E UM ANTAGONISTA DE 5-HT₆ SOBRE A LIBERAÇÃO DE ACETILCOLINA NO HIPOCAMPO DORSAL DE RATOS (ARICEPT MAIS COMPOSTO DE TESTE B)



ACh (% change from baseline) = ACh (% de alteração com relação à linha basal)

Time (min) = Tempo (min)

vehicle = veículo

RESUMO

"MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE UM TRANSTORNO
COGNITIVO EM UM PACIENTE NECESSITADO, COMPOSIÇÃO FARMA-
CÊUTICA, PRODUTO E USO"

5 A presente invenção apresenta um método para
o tratamento de um transtorno cognitivo, como a Doença
de Alzheimer, em um paciente necessitado, que compreen-
de o fornecimento ao dito paciente de uma quantidade
terapeuticamente eficaz de uma combinação de um inibi-
10 dor de acetilcolinesterase e um antagonista de 5-
hidroxitriptamina-6.