



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

(21) **PI 1001988-0 A2**

(22) Data de Depósito: 20/01/2010
(43) Data da Publicação: 22/05/2012
(RPI 2159)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 31/473
A61P 25/28

(54) Título: USO DE PELO MENOS UM COMPOSTO ISOQUINOLÍNICO DE FÓRMULA I, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA PARA TRATAR OU PREVENIR DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS E MÉTODO PARA TRATAMENTO OU PREVENÇÃO DE DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS

(73) Titular(es): JAN A. GLINSKI, JOÃO BATISTA CALIXTO, LUIZ FRANCISCO PIANOWSKI

(72) Inventor(es): JAN A. GLINSKI, JOÃO BATISTA CALIXTO, LUIZ FRANCISCO PIANOWSKI

(57) Resumo: USO DE PELO MENOS UM COMPOSTO ISOQUINOLÍNICO DE FÓRMULA I, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA PARA TRATAR OU PREVENIR DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS E MÉTODO PARA TRATAMENTO OU PREVENÇÃO DE DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS. A presente invenção refere-se ao uso de compostos alcalóides isoquinolínico de fórmula 1 na preparação de composições farmacêuticas destinadas ao tratamento de doenças neurodegenerativas, particularmente Doença de Alzheimer, bem como composições farmacêuticas contendo os referidos compostos e método de tratamento de doenças neurodegenerativas, em que R₁ é selecionado de -OH ou -OCH₃, e X é inexistente, HC1 ou HBr, assim como seus isômeros.

**"USO DE PELO MENOS UM COMPOSTO ISOQUINOLÍNICO DE FÓRMULA I,
COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA PARA TRATAR OU PREVENIR DOENÇAS
NEURODEGENERATIVAS E MÉTODO PARA TRATAMENTO OU PREVENÇÃO DE
DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS"**

5

Campo da Invenção

A presente invenção refere-se ao uso de compostos isoquinolínicos específicos na preparação de composições farmacêuticas destinadas ao tratamento de doenças neurodegenerativas, particularmente Doença de Alzheimer, bem como composições farmacêuticas contendo os referidos compostos e método de tratamento de doenças neurodegenerativas.

Fundamentos da invenção

Com o notório envelhecimento da população mundial, a demência passou a ser um problema sério de saúde pública, uma vez que sua prevalência tende a aumentar após 65 anos e a dobrar a cada cinco anos posteriores. De acordo com a Organização Mundial de Saúde, estima-se que 37 milhões de pessoas no mundo são portadoras de demência, sendo de 18 milhões delas sofrem de Mal de Alzheimer (Mount & Downton: Nat Med, 12:780-784, 2006).

A demência é um termo geral utilizado para designar várias doenças neurodegenerativas, que são caracterizadas quando um indivíduo, que teve o desenvolvimento intelectual normal, perde ou diminui sua capacidade cognitiva, de forma parcial ou completa, permanente ou momentânea e esporádica. Esse declínio geral na cognição resulta em prejuízo progressivo funcional,

social e profissional.

As demências podem incluir: o Mal de Alzheimer, a demência vascular, a demência com corpos de Lewy, a demência fronto-temporal e a demência de Korsakoff, entre
5 outras.

As demências podem ter diversas origens. Entre os quadros de demência, o mais comum é a doença de Alzheimer. A base histopatológica da doença foi descrita pela primeira vez pelo neuropatologista alemão Alois Alzheimer, que
10 identificou placas senis (agregados de proteína beta-amilóide) e emaranhados neurofibrilares (associados a mutações e conseqüente hiperfosforilação da proteína tau no interior dos microtúbulos do citoesqueleto dos neurônios). Estes dois achados patológicos, num doente com severas
15 perturbações neurocognitivas, e na ausência de evidência de compromisso ou lesão intravascular, permitiram caracterizar este quadro clínico como distinto de outras patologias orgânicas do cérebro.

A doença de Alzheimer instala-se quando o
20 processamento de certas proteínas do sistema nervoso central começa a dar errado. Surgem, então, fragmentos de proteínas mal cortadas, tóxicas, dentro dos neurônios e nos espaços que existem entre eles. Como conseqüência dessa toxicidade, ocorre perda progressiva de neurônios em certas
25 regiões do cérebro, como o hipocampo, que controla a memória, e o córtex cerebral, essencial para a linguagem e o arrazoamento, memória, reconhecimento de estímulos sensoriais e pensamento abstrato.

A proteína beta-amilóide se deposita em placas, também conhecidas como placas neuríticas, que têm aspecto esférico e no centro há denso acúmulo de proteína beta-amilóide A β 1-40, que é circundada por um anel formado de 5 partículas de neurônios anormais. Essas placas causam destruição de neurônios por criar processo inflamatório crônico nas regiões afetadas, interferir com a regulação de cálcio, essencial para a condução dos estímulos nervosos, e aumentar a produção de radicais livres, tóxicos para as 10 células nervosas.

A doença de Alzheimer costuma evoluir de forma lenta e inexorável. A partir do diagnóstico, a sobrevida média oscila entre 8 e 10 anos. Os pacientes apresentam alterações na memória, personalidade e habilidades visuais e espaciais, dificuldade para falar, realizar tarefas 15 simples e coordenar movimentos, apresentam agitação e insônia, resistência à execução de tarefas diárias, incontinência urinária e fecal, dificuldade para comer, deficiência motora progressiva, restrição ao leito, 20 mutismo, dor à deglutição, infecções intercorrentes, dentre outros sintomas.

Atualmente, o principal tratamento oferecido para as demências baseia-se nas medicações inibidoras da colinesterase (por exemplo, donepezil, rivastigmina ou 25 galantamina), que oferecem relativa ajuda na perda cognitiva, característica das demências, porém, com uma melhora muito pequena. O tratamento atual visa dar conforto ao paciente e retardar o máximo possível a evolução da

doença.

Assim, resta a necessidade de alternativas, que possam de maneira segura e eficaz, prevenir ou tratar as doenças neurodegenerativas e não apenas minimizar seus
5 sintomas.

Descrição dos desenhos

A presente invenção é ilustrada pelos seguintes desenhos anexos:

A figura 1 apresenta gráfico comparativo de
10 perfil de latência de escape em animais que receberam veículo (controle), β -amilóide₁₋₄₀ ($A\beta_{1-40}$), ou β -amilóide₄₀₋₁ ($A\beta_{40-1}$).

A figura 2 apresenta gráfico comparativo de porcentagem de tempo gasto no quadrante direito em animais
15 que receberam veículo (controle), β -amilóide₁₋₄₀ ($A\beta_{1-40}$), ou β -amilóide₄₀₋₁ ($A\beta_{40-1}$).

A figura 3 apresenta gráfico comparativo dos resultados dos testes de treino em plataforma realizados com e sem o uso dos compostos alcalóides isoquinolínico de
20 fórmula I de acordo com a presente invenção.

A figura 4 apresenta gráfico comparativo dos resultados dos testes de treino sem plataforma, em relação ao tempo no quadrante correto, realizados com e sem o uso dos compostos alcalóides isoquinolínico de fórmula I de
25 acordo com a presente invenção.

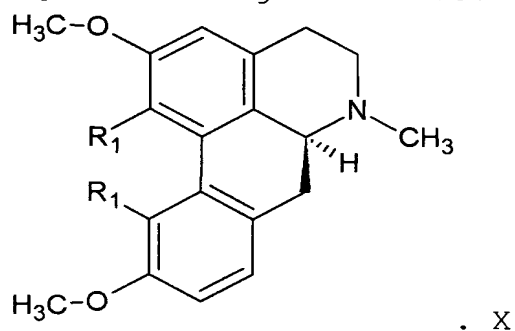
A figura 5 apresenta gráfico comparativo dos resultados dos testes de treino sem plataforma, em relação à distância percorrida (metros), realizados com e sem o uso

dos compostos alcalóides isoquinolínico de fórmula I de acordo com a presente invenção.

A figura 6 apresenta gráfico comparativo dos resultados dos testes de treino sem plataforma, em relação à velocidade média (metros/segundo), realizados com e sem o dos compostos alcalóides isoquinolínico de fórmula I de acordo com a presente invenção.

Descrição da Invenção

A presente invenção tem por objeto o uso de pelo menos um composto isoquinolínico de fórmula I abaixo na preparação de composições farmacêuticas destinadas ao tratamento de doenças neurodegenerativas.



em que R_1 é selecionado entre $-OH$ e $-OCH_3$,

X pode se inexistente, HCl ou HBr , assim como seus isômeros.

Os Depositantes verificaram que compostos de fórmula I, por exemplo a coridina e isocoridina, agem diretamente sobre as placas beta-amilóide, reduzindo seus depósitos. Além disso, referidos compostos estimulam a ação de outras áreas do cérebro, o que resulta em eficácia no tratamento como um.

As doenças neurodegenerativas de acordo com a

presente invenção incluem aquelas relacionadas à ação das placas beta-amilóides, particularmente a doença de Alzheimer, a demência vascular, a demência com corpos de Lewy, a demência fronto-temporal e a demência de Korsakoff, mais particularmente Doença de Alzheimer. Em um segundo aspecto, a presente invenção diz respeito a composições farmacêuticas para tratar ou prevenir doenças neurodegenerativas contendo, como princípio ativo, pelo menos um composto alcalóide isoquinolínico de fórmula I de acordo com a presente invenção e excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

A presente invenção também se refere a misturas de pelo menos dois compostos isoquinolínicos, por exemplo, misturas de coridina e isocoridina, particularmente em proporções de 1:100 a 100:1.

Os excipientes farmacêuticamente aceitáveis de acordo com a presente invenção, sem qualquer limitação, podem ser selecionados dentre aqueles citados na seguinte literatura: Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing, Farmacopéia Européia ou Brasileira e novos excipientes a serem desenvolvidos.

As composições farmacêuticas de acordo com a presente invenção são formuladas para administração oral na forma de sólidos, líquidos ou semi-sólidos, por exemplo, comprimidos, cápsulas, pílulas, pós, grânulos, suspensões, emulsões, dispersões ou outras formas conhecidas da técnica.

Em um terceiro aspecto, a presente invenção diz

respeito a um método para tratamento ou prevenção de doenças neurodegenerativas que compreende administrar a um paciente necessitado uma quantidade farmacologicamente eficaz de pelo menos um composto alcalóide isoquinolínico de fórmula I de acordo com a presente invenção.

As doses adequadas de acordo com a presente invenção podem variar de 0,01 a 1.000 mg/kg de peso do paciente de pelo menos um composto isoquinolínico de fórmula I, uma ou mais vezes ao dia, de acordo com a necessidade do paciente.

Os exemplos a seguir servem para ilustrar aspectos da presente invenção sem possuir, porém, qualquer caráter limitativo.

Exemplos

15 Exemplo 1 - Avaliação do efeito em doença neurodegenerativa

Modelo animal de doença de Alzheimer induzida por A β ₁₋₄₀

O teste foi realizado em camundongos, por meio de injeção intracerebrovascular (icv), à mão livre, no ventrículo lateral, de solução salina contendo fosfato (PBS), β -amilóide₁₋₄₀ (A β , 400 pmol) e β -amilóide₄₀₋₁ (revA β , 400 pmol), conforme método descrito por Haley & McCormic (Br J Pharmacol, 12:12-15, 1957) e Laursen & Belknap (J Pharmacol Methods, 16:355-357, 1986), aqui incorporados como referência.

25 Modelo animal de doença de Alzheimer induzida por A β ₁₋₄₀

O gráfico apresentado na figura 1, segundo Medeiros et al. (J Neurosci, 27:5394-5404, 2007), também incorporado aqui como referência, mostra que animais que

receberam β -amilóide $_{1-40}$ ($A\beta_{1-40}$) ou β -amilóide $_{40-1}$ ($A\beta_{40-1}$) apresentam latência de escape menor do que aqueles que receberam veículo (controle).

O gráfico apresentado na figura 2, também segundo Medeiros et al., demonstram que animais que receberam β -amilóide $_{1-40}$ ($A\beta_{1-40}$) apresentam menor porcentagem de tempo gasto no quadrante correto em relação àqueles que receberam veículo (controle) ou β -amilóide $_{40-1}$ ($A\beta_{40-1}$).

Os resultados revelam que $A\beta_{1-40}$ interrompe o progresso de aprendizado e memória dos animais.

Efeito do X no déficit cognitivo induzido por $A\beta_{1-40}$

O gráfico da figura 3 mostra os resultados dos testes de treino em plataforma realizados com e sem o uso dos compostos de acordo com a presente invenção (50 mg/kg, v.o., 1 vez ao dia de 0-6 dia), após 7 dias de tratamento.

Os animais foram divididos em quatro grupos:

- O grupo 1 recebeu PBS e veículo (controle).
- O grupo 2 recebeu PBS e o composto de acordo com a presente invenção (mistura de coridina e isocoridina, na proporção 1:1).
- O grupo 3 recebeu $A\beta$ e veículo.
- O grupo 4 recebeu $A\beta$ e o composto de acordo com a presente invenção.

Os resultados revelam que o uso do composto de acordo com a presente invenção reduz significativamente a latência para encontrar a plataforma em 10 sessões de treino.

Efeito do X no déficit cognitivo induzido por A β ₁₋₄₀

O gráfico das figuras 4 a 6 mostram os resultados dos testes de treino sem plataforma realizados com e sem o uso dos compostos de acordo com a presente invenção (50 mg/kg, v.o., 1 vez ao dia de 0-6 dia), após 8 dias de tratamento.

Os animais foram divididos em quatro grupos:

- O grupo 1 recebeu PBS e veículo (controle).
- O grupo 2 recebeu PBS e o composto de acordo com a presente invenção (mistura de coridina e isocoridina, na proporção 1:1).
- O grupo 3 recebeu A β e veículo.
- O grupo 4 recebeu A β e o composto de acordo com a presente invenção.

Os resultados revelam que os animais que receberam o composto de acordo com a presente invenção apresentaram rendimentos significativamente melhores em todos os testes realizados.

Caracterização Comportamental Visual do Composto

Os animais que receberam o composto de acordo com a presente invenção (50 mg/kg, v.o.) foram avaliados durante 24 horas.

Verificou-se que os animais apresentaram resposta ao toque, aperto da cauda, reflexo corneal e tônus corporal. Não foi observado aumento da frequência cardíaca ou da frequência respiratória, contorção, tremores, convulsões, sinal de straub, ptose (lacrimação) ou piloereção.

Resultados

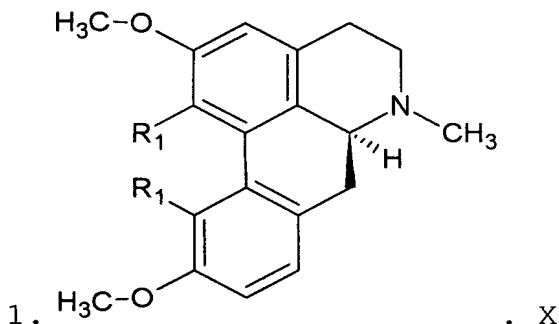
De acordo com os resultados dos testes realizados comprovou-se que o composto de acordo com a presente invenção é capaz de prevenir o dano cognitivo induzido pela $A\beta_{1-40}$ em dose atóxica.

Portanto, os compostos de acordo com a presente invenção podem ser utilizados na preparação de medicamentos destinados à prevenção e tratamento de doenças neurodegenerativas, particularmente Doença de Alzheimer.

Deve-se compreender que as realizações descritas acima são meramente ilustrativas e que qualquer modificação ao longo delas pode ocorrer para um técnico no assunto. Conseqüentemente, a presente invenção não deve ser considerada limitada às realizações descritas no presente.

REIVINDICAÇÕES

1. USO DE PELO MENOS UM COMPOSTO ISOQUINOLÍNICO DE FÓRMULA I:



5 em que

R_1 é selecionado entre -OH e -OCH₃,

X é inexistente, HCl ou HBr, assim como seus isômeros,

caracterizado pelo fato de ser na preparação de composições farmacêuticas destinadas ao tratamento ou prevenção de

10 doenças neurodegenerativas.

2. USO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que os compostos de fórmula I são coridina, isocoridina ou suas misturas.

3. USO, de acordo com uma das reivindicações 1 ou 15 2, caracterizada pelo fato de ser uma mistura de coridina ou isocoridina nas proporções de 1:100 até 100:1.

4. USO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que as doenças degenerativas incluem uma ou mais dentre Doença de Alzheimer, demência vascular, demência com corpos de Lewy, demência fronto-temporal e demência de Korsakoff.

20

5. USO, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que a doença degenerativa é a

Doença de Alzheimer.

6. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA PARA TRATAR OU PREVENIR DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS caracterizada pelo fato de conter pelo menos um composto isoquinolínico de acordo com uma das reivindicações 1 a 3, e excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

7. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que as doenças degenerativas incluem uma ou mais dentre Doença de Alzheimer, demência vascular, demência com corpos de Lewy, demência fronto-temporal e demência de Korsakoff.

8. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo fato de que a doença degenerativa é a Doença de Alzheimer.

9. MÉTODO PARA TRATAMENTO OU PREVENÇÃO DE DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS caracterizado pelo fato de compreender a administração a um paciente necessitado de tratamento de pelo menos um composto isoquinolínico de acordo com uma das reivindicações 1 a 3.

10. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que as doenças degenerativas incluem uma ou mais dentre Doença de Alzheimer, demência vascular, demência com corpos de Lewy, demência fronto-temporal e demência de Korsakoff.

11. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que a doença degenerativa é a Doença de Alzheimer.

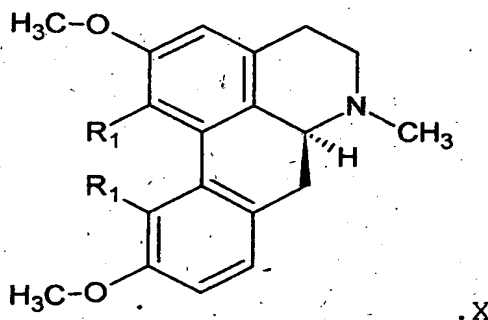
12. MÉTODO, de acordo com uma das reivindicações

9 a 11, caracterizado pelo fato de que compreende administrar de 0,01 a 1.000 mg/kg de peso do paciente de pelo menos um composto isoquinolínico de fórmula I, uma ou mais vezes ao dia.

RESUMO

"USO DE PELO MENOS UM COMPOSTO ISOQUINOLÍNICO DE FÓRMULA I,
 COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA PARA TRATAR OU PREVENIR DOENÇAS
 NEURODEGENERATIVAS E MÉTODO PARA TRATAMENTO OU PREVENÇÃO DE
 5 DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS"

A presente invenção refere-se ao uso de compostos
 alcalóides isoquinolínico de fórmula I na preparação de
 composições farmacêuticas destinadas ao tratamento de
 doenças neurodegenerativas, particularmente Doença de
 10 Alzheimer, bem como composições farmacêuticas contendo os
 referidos compostos e método de tratamento de doenças
 neurodegenerativas.



em que R_1 é selecionado de $-OH$ ou $-OCH_3$, e X é inexistente,
 15 HCl ou HBr , assim como seus isômeros.