



Industria y Comercio

Organización CSA Ltda

SUPERINTENDENCIA



Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

DVN
Nov

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

07-104245

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

AGENTE PROFILACTICO O TERAPEUTICO PARA TRASTORNO DE
CONDUCTA NOCTURNO ASOCIADO CON DEMENCIA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K 31/343 ; 31/15 ; 31/165

71. SOLICITANTE

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

DOMICILIO

OSAKA, JAPON

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

381

S.S.-

EXAMEN TÉCNICO DE FONDO			
Nº Radicación	27. 104745	Fecha de presentación	04-10-03
Nº Prioridad	SP 2005 (07677)	Fecha de Prioridad	04-04-03
Palabras clave			
Pameton			
Donezepilo			
facilina			

CLASIFICACIONES INTERNACIONALES DE BÚSQUEDA			
A61K 31/343			

DOCUMENTOS CORRESPONDIENTES EN OTROS PAÍSES			
US 06 (07073)			
Patente Original			

BASES DE DATOS CONSULTADAS			
USPA 004			
epoline			

NFORMES DE EXAMENES EN OTRAS OFICINAS		
Oficina	Fecha	Rev. afectadas

ANTERIORIDADES ENCONTRADAS		
Documento	Relevancia	Rev. afectadas
ES 2125310		

LITERATURA NO PATENTES		
Documento	Relevancia	Rev. afectadas
Stroke 2003 (34)		
J Am Ger Soc. (18)		

Observaciones

Fecha del examen
09. 08. 11



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-104245- -00000-0000

Fecha: 2007-10-04 16:39:15 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 59

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL 4/11

1

☒ Patente de Invención.
☒ Capítulo I.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: TAKEDA PHARMACEUTICAL
COMPANY LIMITED
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Japón.

Dirección: 1-1, Doshomachi, 4-chome,
Chuo-ku, Osaka-shi,
Osaka 5410045,
Japón

Domicilio: Osaka 5410045,
Japón

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: EMILIO FERRERO
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____

Número 438.019 T.P 31.929

4

INVENTOR (ES)
(72)

1. Keisuke HIRAI
c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited
17-85 Jusohonmachi 2-chome,
Yodogawa-ku,
Osaka-shi,
Osaka 5328686,
Japón

2. Masāomi MIYAMOTO
c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited
1-1, Doshomachi 4-chome,
Chuo-ku,
Osaka-shi,
Osaka 5328686,
Japón

5

PCT (86)
Solicitud Internacional No. PCT/JP2006/307055
Publicación Internacional No. WO 2006/107027

Fecha: 3 de abril de 2006
Fecha: 12 de octubre de 2006

6

Título (54) AGENTE PROFILACTICO O TERAPEUTICO PARA TRANSTORNO DE CONDUCTA NOCTURNO ASOCIADO CON DEMENCIA

7

Clasificación Internacional (51) C07D 307/077
A61K 31/343; 31/13; 31/16T

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen
JP

(32) Fecha
4 de abril de 2006

(31) Número de Solicitud
2005-107673

9

Comprobante de pago No.: 07-74,960

Fecha: 17 de septiembre de 2007

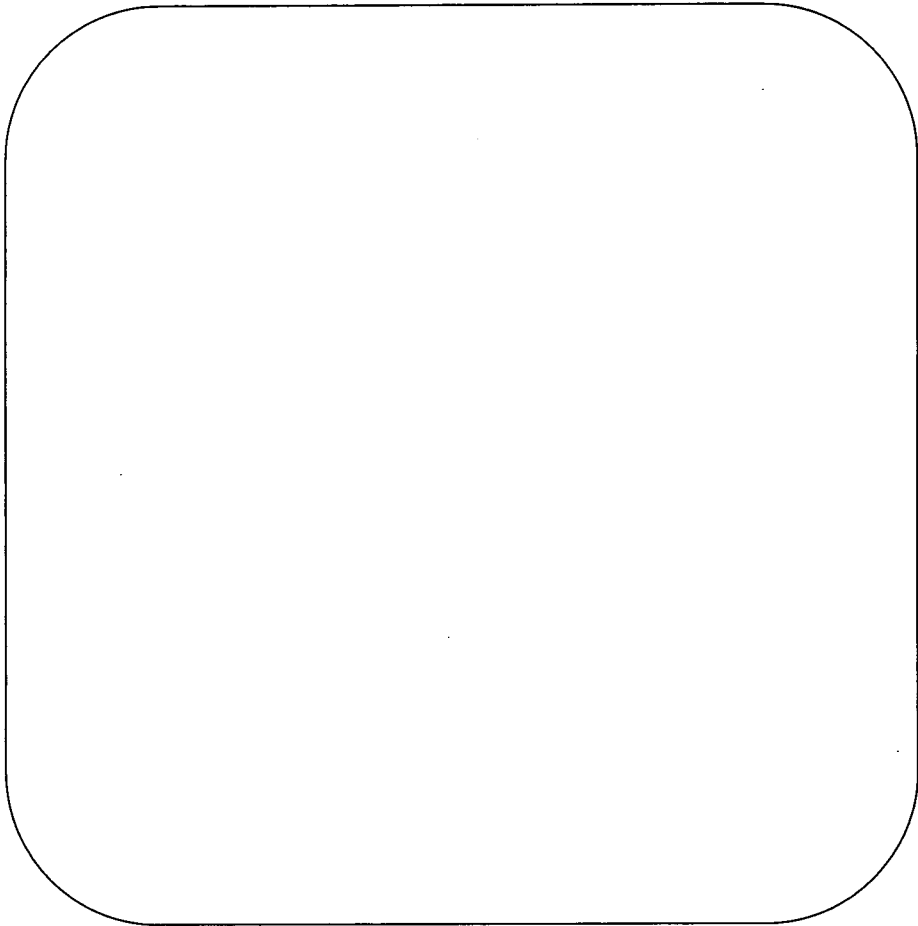
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 482.000.oo.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

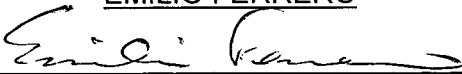
FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA : 
C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2006/107027 A1

Descripción:

Páginas 17 en el idioma original

Páginas 15 en español

Reivindicaciones: Número (s) 9

Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE
INTERNACIONAL**

4

ee

CAVELIER

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, D. C. - COLOMBIA

179

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of- Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY

Fe

C

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

domiciliado (s) en/of **1-1, Doshomachi 4-chome,**

Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka Japan

14656
08085

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, consumer protection, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit

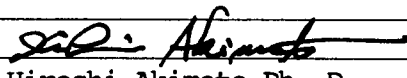
promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir, este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

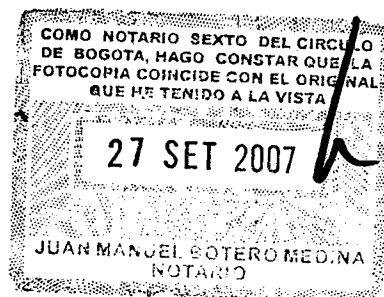
the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 14th day of December, 2004

en/in Osaka, Japan

por/by


Firma Hiroshi Akimoto Ph. D. Signature
Executive Director
Member of the Board, General Manager,
Intellectual Property Dept.
Authorized Signing Officer





APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: **JAPAN**

This public document

2. has been signed by **Kiyoomi FUJITA**

3. acting in the capacity of **Notary Public of the Osaka
Legal Affairs Bureau**

4. bears the seal/stamp of **Kiyoomi FUJITA, Notary Public**

Certified

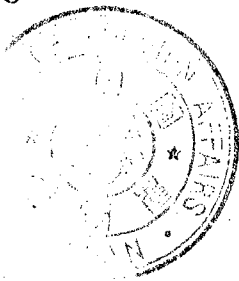
5. at **Osaka**

6. **DEC. 17. 2004**

7. by the **Ministry of Foreign Affairs**

8. No. **04149**

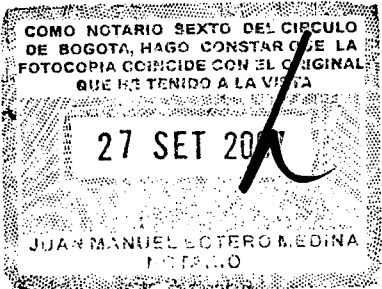
9. Seal/stamp:



10. Signature:

Tsutomu HIGUCHI

For the Minister for Foreign Affairs





大阪法務局所属 公証人役場

認証登簿 平成16年 第 334 号

嘱託人 武田薬品工業株式会社 常務取締役 知的財産部長 秋元浩
は、本職の面前でこの証書に署名した。

よって、その署名が本人の自筆であることを証する。

平成 16 年 12 月 14 日

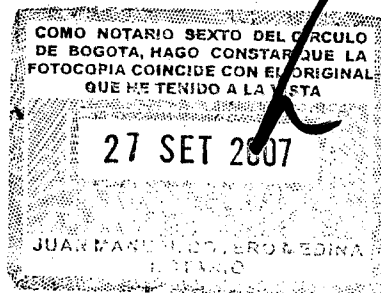
大阪市西区江戸堀1丁目10番8号（帝人殖産ビル内）

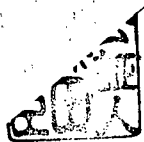
公証人 藤田清臣 役場において

大阪法務局所属

公 証 人

藤田清臣





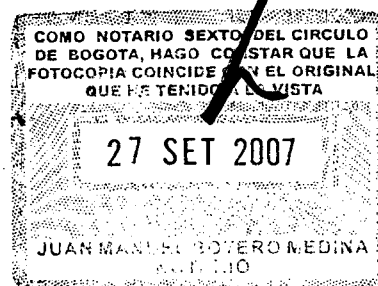
REGISTER NUMBER 334 / 2004

I hereby certify that this document was signed before me and that the signature appearing on the same is the true signature of Hiroshi Akimoto, Ph. D., Executive Director, Member of the Board, General Manager, Intellectual Property Department of Takeda Pharmaceutical Company Limited.

Dated this 14th day of December, 2004

10-8, Edobori 1-chome,
Nishi-ku, Osaka, Japan.

Kiyoomi Fujita
Kiyoomi Fujita
Notary attached
to The Osaka Legal
Affairs Bureau





THE OSAKA CHAMBER OF COMMERCE & INDUSTRY

2-8 HOMMACHIBASHI, CHUO-KU, OSAKA 540-0029, JAPAN.

FAX : (06) 6944-6248 TEL : (06) 6944-~~8412~~ 6411

URL : <http://www.osaka.cci.or.jp/>

November 17, 2004

To whom it may concern:

CERTIFICATE OF MEMBERSHIP

This is to certify that the undermentioned company is registered as a member of this Chamber.

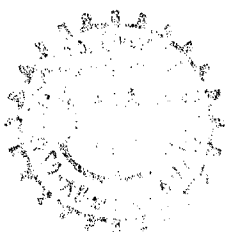
Company name: Takeda Pharmaceutical Company Limited

(The former company name in English was
Takeda Chemical Industries, Ltd.
until June 29, 2004.)

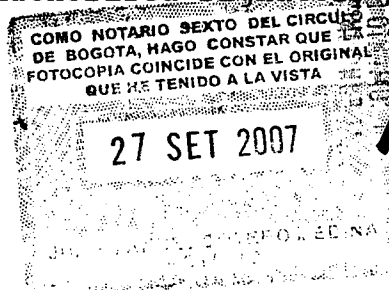
Address: 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka, Japan

Membership Number: KT-01-00080

The Osaka Chamber of Commerce & Industry



YK
Yoshinobu Kobayashi
Authorized Signatory



OSAKA J-837
TEL: 06-6944-6411
FAX: 06-6944-6248
URL: http://www.osaka.cci.or.jp/

082110
224010418301
234008

A №009149



THE OSAKA CHAMBER OF COMMERCE & INDUSTRY

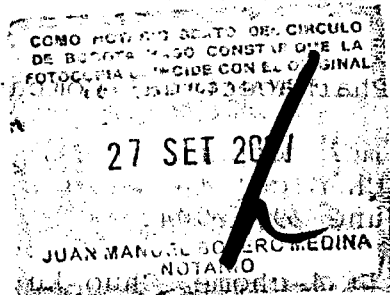
OSAKA CHAMBER OF COMMERCE & INDUSTRY
FAX: 06-6544-1111
E-MAIL: osaka@osaka-chamber.or.jp

OSAKA CHAMBER OF COMMERCE & INDUSTRY

OSAKA CHAMBER OF COMMERCE & INDUSTRY

OSAKA CHAMBER OF COMMERCE & INDUSTRY

OSAKA CHAMBER OF COMMERCE & INDUSTRY



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 FEB -4 A 2:33

Jefe de Legalizaciones
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

DE RELACIONES
EXTERIORES

085749

COPIA HA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

EMBAJADA DE COLOMBIA - SECCION CONSULAR

Tokio, Japón, DICIEMBRE 20, 2004
No. 299

El encargado de las funciones consulares de Colombia

CERTIFICA:

Que el (la) Señor(a) YOSHINOBU KOBAYASHI, quien autoriza el presente documento, es la persona legalmente facultada para representar en la fecha señalada al (a la) CAMARA DE COMERCIO E INDUSTRIA, OSAKA y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son las que usa y acostumbra para sus actos oficiales.

El Encargado de Funciones Consulares no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.

Firma del Encargado de Funciones Consulares

Derechos: US\$23.00

RAFAEL RICARDO OROZCO
Segundo Secretario



総第 3603 号



証明

大阪法務局所属公証人

藤田清臣

平成 16 年 12 月 14 日付

平成 16 年 登簿 第 334 号

この認証の付与は、在職中の公証人が
その権限に基づいてしたものであり、
かつ、その押印は、真実のものであること
を証明する。

平成 16 年 12 月 17 日

平成 年 月 日

大阪法務局長 梅津和宏

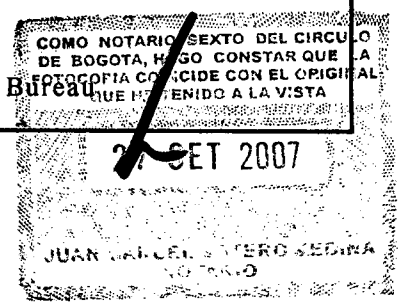


CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Certificate has
been executed by Notary, duly authorized and practising in Osaka,
Japan, and that the Official seal appearing on the same is genuine.

Date 04.12.17

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau



11
TRADUCCIÓN OFICIAL No. 02.04/05b realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia y registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento por medio del cual **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED** domiciliado en el 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, Japón, otorga derechos de Representación y Poder a los Doctores EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ, tpa. 23555; y GERMÁN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia.
Dado y firmado el 14 de diciembre de 2004 en Osaka, Japón.

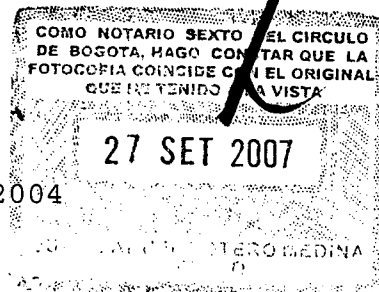
Firma Ilegible

Firma Hiroshi Akimoto Ph. D.
Director Ejecutivo
Miembro de la Junta, Gerente General,
Departamento de Propiedad Intelectual
Signatario Autorizado

REGISTRO NÚMERO 334 / 2004

Por el presente certifico que este documento fue firmado ante mí y que la firma que aparece en el mismo es la firma auténtica de Hiroshi Akimoto, Ph. D., Director Ejecutivo, Miembro de la Junta, Gerente General, Departamento de Propiedad Intelectual de Takeda Pharmaceutical Company Limited.

Expedido hoy 14 de diciembre de 2004



10-8, Edobori 1-chome

12
Nishi-ku, Osaka, Japón

Firma ilegible

Kiyoomi Fujita
Notario adjunto a la
Oficina de Asuntos Legales de Osaka

DOCUMENTO ANTERIOR EN JAPONÉS

(Anexo)

Texto en Japonés

CERTIFICADO

El presente es para certificar que el Certificado Notarial anexo ha sido suscrito por un notario debidamente autorizado y en ejercicio en Osaka, Japón, y que el sello oficial que aparece en el mismo es auténtico.

Fecha: 04.12.17

Director de la Oficina de Asuntos Legales de Tokio

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

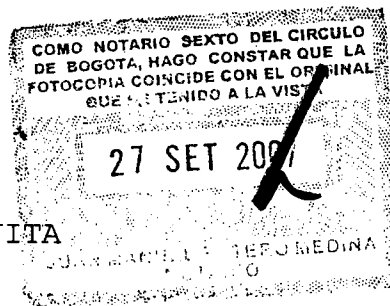
1. País: **JAPÓN**

Este documento público

2. ha sido firmado por **Kiyoomi FUJITA**

3. actuando en calidad de **Director de la Oficina de Asuntos Legales de Tokio**

4. lleva el sello/estampilla de **Kiyoomi FUJITA, Notario Público**



La Cámara de Comercio e Industria de Osaka

Firma Ilegible

Yoshinobu Kobayashi

Signatario Autorizado

(Respaldo)

Certificado No. 299 del 20 de diciembre de 2004 expedido por la EMBAJADA DE COLOMBIA en Tokio, Japón, en donde se certifica que YOSHINOBU KOBAYASHI está legalmente facultado para firmar a nombre de la Cámara de Comercio e Industria de Osaka y que su firma en el anterior documento es auténtica.

Firmado por RAFAEL RICARDO OROZCO, Segundo Secretario.

Pagados los derechos consulares.

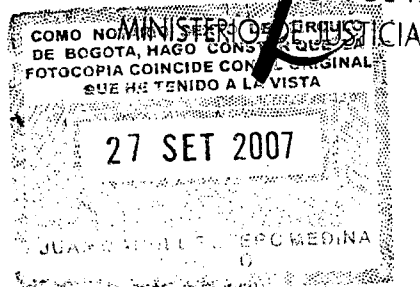
Legalización de la firma anterior con el No. 085749 expedida por el Jefe de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores en Santafe de Bogotá el 4 de febrero de 2005.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

DVZ/ID-6472/WPCL002G/COLO 14656-845-001-0

Diego F. Vargas
DIEGO F. VARGAS Z.

TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES - INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999



COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S), DE

Diego Velez

COINCIDEN CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA

SANTAFE DE BOGOTA, 08 FEB 2005

 CODEX JURIS CIVILIS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 FEB -8 P 2:40

uc
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

313395

Diego Velez
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE SE TENIO A LA VISTA

27 SET 2007

JUAN MANUEL ALERO MEDINA
NOTARIO

14

Certificado

5. en Osaka 6. DIC 17 DE 2004
7. por el Ministerio de Relaciones Exteriores
8. No. 04149

Diego F. Varga
DIEGO F. VARGA

TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS - INGLÉS - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999

9. Sello/estampilla

10. Firma: MINISTERIO DE JUSTICIA



Firma Ilegible

Tsutomu HIGUCHI

Por el Ministro de Relaciones Exteriores

LA CÁMARA DE COMERCIO E INDUSTRIA DE OSAKA

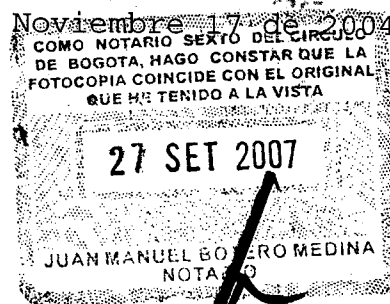
2-8 HOMMACHIBASHI, CHUO-KU, OSAKA 540-0029, JAPÓN

FAX: (06) 6944-6248 TEL: 6944-5412 6411

URL: <http://www.osaka.cci.or.jp/>

A quién pueda interesar:

CERTIFICADO DE MEMBRESÍA



El presente es para certificar que la siguiente compañía está registrada como miembro de esta Cámara.

Nombre de la compañía: Takeda Pharmaceutical Company Limited

(El nombre anterior de la compañía en inglés fue Takeda Chemical Industries, Ltd. hasta el 29 de junio de 2004.)

Dirección: 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka, Japón

Número de Membresía: KT-01-00080

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 FEB -8 P 2:39

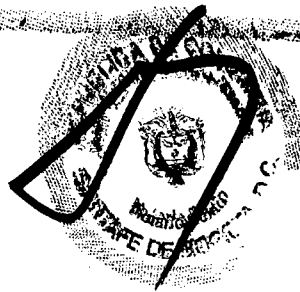
ucs
Jefe de LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

3133911

D. J. P. Varas
Cuya FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE
D. J. P. Varas
COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR
EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA
SANTAFE DE BOGOTA, 08 FEB 2005
CODEX JURIS CIVILIS



COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
27 SET 2007
JUAN MANUEL SOTERO MED
NOTARIO

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2006 年 10 月 12 日 (12.10.2006)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/107027 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 307/77 (2006.01) A61K 31/55 (2006.01)
A61K 31/343 (2006.01) A61K 45/00 (2006.01)
A61K 31/13 (2006.01) A61P 25/20 (2006.01)
A61K 31/165 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61K 31/473 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2006/307055

(22) 国際出願日: 2006 年 4 月 3 日 (03.04.2006)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:

特願 2005-107673 2005 年 4 月 4 日 (04.04.2005) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目 1 番 1 号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 平井 圭介 (HIRAI, Keisuke) [JP/JP]; 〒5328686 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目 1 7 番 8 5 号 武田薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 宮本 政臣 (MIYAMOTO, Masaomi) [JP/JP]; 〒5328686 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目 1 7 番 8 5 号 武田薬品工業株式会社内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 河宮 治, 外 (KAWAMIYA, Osamu et al.); 〒5400001 大阪府大阪市中央区城見 1 丁目 3 番 7 号 IMP ビル 青山特許事務所 Osaka (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: AGENT FOR PREVENTION OR TREATMENT OF NOCTURNAL BEHAVIORAL DISORDER ASSOCIATED WITH DEMENTIA

(54) 発明の名称: 認知症に伴う夜間の行動障害の予防または治療剤

(57) Abstract: An agent for the prevention or treatment of a nocturnal behavioral disorder associated with dementia, comprising (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethyl]propionamide.

(57) 要約: (S)-N-[2-(1,6,7,8-テトラヒドロ-2H-インデノ[5,4-b]フラン-8-イル)エチル]プロピオンアミドを含有する、認知症に伴う夜間の行動障害の予防または治療剤の提供。

WO 2006/107027 A1

DESCRIPTION

PROPHYLACTIC OR THERAPEUTIC AGENT FOR NOCTURNAL CONDUCT
DISORDER ASSOCIATED WITH DEMENTIA

5 Technical Field.

The present invention relates to an inhibitor for nocturnal conduct disorder associated with dementia.

Background Art

10 Dementia is a so-called mental deterioration, and is a condition or symptom interfered with social life and occupational function by cognitive impairment. Here, 'cognition' is a concept generalizing intellectual function such as learn, see, hear, talk, think, and the like.

15 Patients with dementia have a core symptom such as aphasia (language disorder), apraxia (unable to execute motor activity in spite of normal motor function), agnosia (unable to recognize and identify an object in spite of normal sensory function), executive dysfunction (unable to

20 plan and execute), and the like in addition to memory hypofunction. Further, the core symptom such as dysmnnesia causes psychoneurosis such as disorder of emotion and motivation, and conduct disorder such as hallucinations, delusions, wandering, and resistance to care. Furthermore,

25 it is reported that in the patients with dementia, a sleep

17

disorder is occasionally developed (for example, see non-patent document 1, non-patent document 2, etc.). Since family members burdened with caring are often bothered with rather peripheral symptoms such as late-night wandering than core symptoms, development of medicines for preventing or treating conduct disorders is desired.

[patent document 1] US Patent No. 6,034,239

[non-patent document 1] Vitiello MV, Borson S. CNS Drugs. 2001; 15: 777-96, Sleep disturbances in patients with Alzheimer's disease: epidemiology, pathophysiology and treatment

[non-patent document 2] Bliwise DL Clin Cornerstone. 2004; 6: S16-28, Sleep disorders in Alzheimer's disease and other dementias

Disclosure of Invention

Problems to be Solved by the Invention

The object of the present invention is to provide a prophylactic or therapeutic agent for nocturnal conduct disorders associated with dementia.

Means of Solving the Problems

In the patients with dementia, melatonin levels are reduced (for example, see Luboshitzky R, Shen-Orr Z, Tzischichinsky O, Maldonado M, Herer P, Lavie P. Chronobiol Int. 2001; 18: 513-24, Actigraphic sleep-wake patterns and

urinary 6-sulfatoxymelatonin excretion in patients with Alzheimer's disease, Mishima K, Tozawa T, Satoh K, Matsumoto Y, Hishikawa Y, Okawa M, Biol Psychiatry. 1999; 45: 417-21, Melatonin secretion rhythm disorders in patients with senile dementia of Alzheimer's type with disturbed sleep-waking, etc.). The present inventors have considered that this is the cause of conduct disorders (in particular, at night), and found out that nocturnal conduct disorders can be inhibited by administering (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethyl]propionamide (hereinafter, sometimes referred to as compound A) which is a melatonin agonist, and finally completed the present invention.

That is, the present invention provides:

[1] A pharmaceutical composition for prevention or treatment of nocturnal conduct disorders associated with dementia, which comprises (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethyl]propionamide;

[2] A pharmaceutical composition for prevention or treatment of dementia, which comprises (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethyl]propionamide in combination with one or more drugs selected from an acetylcholinesterase inhibitor and a N-methyl-D-aspartic acid receptor antagonist;

[3] A pharmaceutical composition for prevention or

treatment of dementia, which comprises (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethyl]propionamide in combination with one or more drugs selected from donepezil, galantamine, rivastigmine, tacrine, and memantine;

5 [4] A method for preventing or treating nocturnal conduct disorders associated with dementia, which comprises administering (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethyl]propionamide;

10 [5] A method for preventing or treating dementia, which comprises administering (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethyl]propionamide in combination with one or more drugs selected from an acetylcholinesterase inhibitor and a N-methyl-D-aspartic acid receptor antagonist;

15 [6] A method for preventing or treating dementia, which comprises administering (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethyl]propionamide in combination with one or more drugs selected from donepezil, galantamine, rivastigmine, tacrine, and memantine;

20 [7] Use of (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethyl]propionamide for manufacturing a pharmaceutical composition for prevention or treatment of nocturnal conduct disorders associated with dementia;

25 [8] Use of (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethyl]propionamide in combination with one or

more drugs selected from an acetylcholinesterase inhibitor and a N-methyl-D-aspartic acid receptor antagonist for manufacturing a pharmaceutical composition for prevention or treatment of dementia; and

5 [9] Use of (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethyl]propionamide in combination with one or more drugs selected from donepezil, galantamine, rivastigmine, tacrine, and memantine for manufacturing a pharmaceutical composition for prevention or treatment of
10 dementia; and the like.

Best Mode for Carrying Out the Invention

(S)-N-[2-(1,6,7,8-Tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethyl]propionamide, of which generic name is Ramelteon,
15 and which may be hereinafter referred to as compound A, to be used in the present invention is a known therapeutic agent for sleep disorders disclosed in US 6,034,239 etc., and can be produced by a known method such as that disclosed in the reference.

20 Compound A has a melatonin agonistic action. Therefore, compound A can be used for preventing or treating conduct disorders associated with dementia. In particular, since compound A has a therapeutic effect on sleep disorders, it is effective for the inhibition of nocturnal conduct
25 disorders such as late-night wandering and the like.

In addition, compound A is extremely low toxic and has no influence on learning activities, and, thus, it can be used for a prevention or treatment of dementia by combining with an antidementia drug. The prevention or treatment of dementia includes a prevention or treatment of nocturnal conduct disorders. Further, as used herein, the dementia includes Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and senile dementia.

Examples of such antidementia drug include acetylcholinesterase inhibitors such as Donepezil, Galantamine, Rivastigmine, and Tacrine, N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) receptor antagonists such as Memantine, PPAR γ agonists such as rosiglitazone, γ -secretase inhibitors such as LY-450139, 5HT $1A$ receptor agonists having neurotrophic factor activity such as Xaliproden, 5HT 4 partial agonists such as SL-650155, MAO-B inhibitor such as SR-57667, Ab aggregation inhibitors such as alzhemed, β -secretase inhibitors such as (R)-(+)-6-(4-biphenyl)methoxy-2-[2-(N,N-dimethylamino)ethyl]tetralin hydrochloride $\cdot$ 1H $_2$ O, and the like.

These antidementia drugs may be a free form or a pharmaceutically acceptable salt. Examples of the salts include, in case that the antidementia drugs have an acidic functional group, inorganic salts such as alkali metal salts (e.g., sodium salt, potassium salt, etc.), alkaline

earth metal salts (e.g., calcium salt, magnesium salt, barium salt, etc.), ammonium salt, and the like. In addition, in case that the antidementia drugs have a basic functional group, examples of the salts include salts with inorganic acid such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, nitric acid, sulfuric acid, phosphoric acid, and the like, and salts with organic acid such as acetic acid, phthalic acid, fumaric acid, oxalic acid, tartaric acid, maleic acid, citric acid, succinic acid, methanesulfonic acid, p-toluenesulfonic acid, and the like. The known antidementia drugs exemplified here can be commercially available with ease, or can be produced according to a known method.

Among the antidementia drugs, some have an adverse effect of sleep disorder (e.g., donepezil). Since compound A has a therapeutic effect on sleep disorders, it can preferably be used in combination with such antidementia drugs. The antidementia drugs include acetylcholinesterase inhibitors and N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) receptor antagonists.

Furthermore, compound A can also be used in combination with a therapeutic agent for diseases associated with sleep disorders.

When compound A is used in combination with antidementia drugs, examples of administration forms include (1) administration of a single preparation obtained

by formulating compound A and an antidementia drug simultaneously, (2) simultaneous administration of two preparations obtained by formulating compound A and an antidementia drug separately, via an identical route, (3) sequential and intermittent administration of two preparations obtained by formulating compound A and an antidementia drug separately, via an identical route, (4) simultaneous administration of two preparations obtained by formulating compound A and an antidementia drug separately, via different routes, (5) sequential and intermittent administration of two preparations obtained by formulating compound A and an antidementia drug separately, via different routes (e.g. administration in the order of compound A → antidementia drug, or in the inverse order) and the like. From a viewpoint of convenience of patients, preferred is an administration of a single preparation obtained by formulating compound A and an antidementia drug simultaneously.

The dosage of the combined drug can be appropriately selected based on a clinically used dose. In addition, the blending ratio of compound A and antidementia drug can be appropriately selected depending on administration subject, administration route, target disease, symptom, antidementia drug to be used and the like. Usually, the ratio may be decided based on the general dose of the antidementia drug

to be used. When the administration subject is human, for example, 0.01-100 parts by weight of the antidementia drug is used relative to 1 part by weight of compound A.

Compound A can be safely administered orally or parenterally (e.g. topically, rectally, intravenously etc.) as it is or as a pharmaceutical composition mixed with pharmacologically acceptable carriers according to a conventional method (e.g., method described in Japanese Pharmacopoeia, etc.), such as tablets (including sugar-coated tablets, film-coated tablets), powders, granules, capsules, solutions, emulsions, suspensions, injectables, suppositories, sustained-release agents, adhesive preparations, and the like.

The content of compound A is usually about 0.01 to 100% by weight based on total weight of the composition.

The dose of compound A differs depending on an administration subject, administration route, and disease. For example, as a therapeutic agent for sleep disorders, the dosage is about 0.0005 to 2 mg/kg body weight, preferably about 0.001 to 1 mg/kg body weight, more preferably about 0.001 to 0.5 mg/kg body weight in terms of compound (I) as active ingredient for an adult. The pharmaceutical composition may be administered once to several times in divided doses per day.

[Examples]

The present invention will be described in detail through the following Preparation Examples and Experiments. However, these are just an example, and the present invention is not limited by the examples, and may be changed without departing from the scope of the present invention.

Preparation Example 1

Compound A (160 g), lactose (4064 g), and corn starch (640 g) are mixed uniformly in a fluidized bed granulation dryer, and the mixture is granulated with spraying a solution of hydroxypropyl cellulose (160 g) in water in the dryer, followed by drying in said drier. The resulting granulated material is crushed by 1.5 mm ϕ punching screen using a power mill apparatus to obtain uniform granules. To the uniform granules (3894 g) are added corn starch (124 g) and magnesium stearate (12.4 g), and the mixture is mixed to give granules for tableting. These granules are tableted in a weight of 130 mg per tablet with a 7.0 mm ϕ die using a tableting machine to prepare bare tablets. The obtained bare tablets are sprayed with a solution of hydroxypropylmethylcellulose 2910 and copolividone wherein titanium oxide and yellow ferric oxide are dispersed, in a film coating machine, to give about 25000 tablets which are film-coated tablets each containing 4 mg of compound A per tablet and having a prescription shown in Table 1.

26

[Table 1]

Composition		Blending Quantity (mg)
Compound A		4.0
5	Lactose	101.6
	Corn Starch	20.0
	Hydroxypropyl Cellulose	4.0
	Magnesium stearate	0.4
Bare Tablet		130.0
	Hydroxypropylmethylcellulose 2910	3.74
10	Copolividone	0.75
	Titanium Oxide	0.5
	Yellow Ferric Oxide	0.01
Total		135.0

Preparation Example 2

15 Compound A (160 g), Donepezil (160 g), lactose (4064 g), and corn starch (640 g) are mixed uniformly in a fluidized bed granulation dryer, and the mixture is granulated with spraying a solution of hydroxypropyl cellulose (160 g) in water in the dryer, followed by drying
20 in said drier. The resulting granulated material is crushed by 1.5 mmφ punching screen using a power mill apparatus to obtain uniform granules. To the uniform granules (3894 g) are added corn starch (124 g) and magnesium stearate (12.4

g), and the mixture is mixed to give granules for tableting. These granules are tableted using a tableting machine to prepare bare tablets. The obtained bare tablets are sprayed with a solution of hydroxypropylmethylcellulose 2910 and copolividone wherein titanium oxide and yellow ferric oxide are dispersed, in a film coating machine, to give film-coated tablets each containing 4 mg of compound A and 4 mg of Donepezil per tablet and having a prescription shown in Table 2.

10 [Table 2]

Composition	Blending Quantity (mg)
Compound A	4.0
Donepezil	4.0
Lactose	101.6
Corn Starch	20.0
15 Hydroxypropyl Cellulose	4.0
Magnesium stearate	0.4
Bare Tablet	134.0
Hydroxypropylmethylcellulose 2910	3.74
Copolividone	0.75
Titanium Oxide	0.5
20 Yellow Ferric Oxide	0.01
Total	139.0

Experiment 1

1) Measurement of rotational motor activity in mouse

Animals: SAMP8/Ta Slc mice (16 weeks old), and SAMR1/Ta Slc mice (16 weeks old) as control mouse were used. After breeding in a rearing room, they were used after the age of 6-month-old to 8-month-old. A sole isolation breeding was conducted during the breeding.

AB system of Neuroscience Co. was used for measurement. The mice were put in separate cages, and the turning wheel's rotation number for every minute by mouse was measured, and the data was analyzed as a motor activity for every hour. A turning wheel was equipped in the cage for measurement. The number in which the mouse rotated the turning wheel was automatically counted every minute with AB system (Neuroscience Co.), and recorded with time course as an amount of movement (motor activity).

2) Used Drug and Administration Method

Experiment was carried out according to the following schedule.

Using the total value of turning wheel's rotation number in habituation stage, each group was evenly grouped. Compound A was dissolved in water for injection, and water for injection was used as a vehicle. The solution and vehicle were administered as drinking water, respectively. The drinking water was replaced with new one every week.

Pre: Habituation period (1 week)

First week: Vehicle/Compound A 0.1-0.2 mg/kg/day

Second week: Vehicle/Compound A 0.1-0.2 mg/kg/day

Third week: Vehicle/Compound A 1-2 mg/kg/day

Fourth week: Vehicle/Compound A 1-2 mg/kg/day

Fifth week: Vehicle/Compound A 1-2 mg/kg/day

5 3) Data Analysis

The number of rotational movement which was automatically counted every minute by AB system (Neuroscience Co.) was tallied for every hour.

10 Calculation was carried out according to the following sequences.

(i) By calculating according to the following mathematical formula:

(rotational motor activity in light period of a day)/(rotational motor activity in light period of a day +
15 rotational motor activity in dark period of a day) x 100,
motor activity % in light period was determined.

(ii) The mean value of motor activity % in light period was calculated for every week, and was made a representative value for every week.

20 (iii) In addition, in case that the value of Pre was made 100%, rate of change of motor activity % in light period after administration was shown as % of Pre value.

4) Statistical Analysis

25 Statistical analysis was performed with t-test or Paired t-test for vehicle administration group and compound

A administration group of SAMP8.

5) Result

The test results were shown in Table 3.

5 [Table 3] Effect of Compound A on increase of motor activity in light period in SAMP8

Motor Activity in light period, %

	Pre	1st week	2nd week	3rd week	4th week	5th week
SAMR1						
Vehicle	3.90	7.91	5.75	6.56	7.08	4.96
SAMP8						
Vehicle	25.73	27.36	25.06	26.27	24.70	24.53
Compound A	31.29	30.95	24.58	22.82	23.75	21.18
				*	*	**

Motor Activity in light period, % of Pre

	Pre	1st week	2nd week	3rd week	4th week	5th week
SAMP8						
Vehicle	100.00	98.54	88.98	98.05	95.70	103.62
Compound A	100.00	97.67	79.60	70.25	74.77	71.64
				**	*	*

Paired t test *: p<0.05, **: p<0.01

Administration dose: 1st week: Compound A 0.1-0.2 mg/kg

10 2nd week: Compound A 0.1-0.2 mg/kg

3rd week: Compound A 1-2 mg/kg

4th week: Compound A 1-2 mg/kg

5th week: Compound A 1-2 mg/kg

n=9

15

It is known that when an age-related change of circadian rhythm for spontaneous motor activity of SAMP8

mouse in 12-hour/12-hour light-dark cycle is studied in comparison with SAMR1 as control, SAMR1 shows a typical circadian rhythm which is high in dark period and low in light period like other rodents, but SAMP8 shows apparently an abnormality of rhythm, that is, shows a high spontaneous motor activity after light period. In the present experiment, such difference between SAMR1 and SAMP8 was also observed. In order to check whether administration of drinking water containing compound A has a decreasing effect on the increase of rotational motor activity in light period of SAMP8, data analysis was conducted on the basis of the ratio of motor activity in light period in a day.

Administration by free drinking of water containing compound A was started at a dose of 0.1-0.2 mg/kg/day in terms of compound A, and the data was analyzed every week, and then, the dose was appropriately escalated referring to the course of the drug efficacy. In the first and second week after commencing administration of drinking water to SAMP8, there was not observed a change of the motor activity % in light period and the % of Pre value that is a rate of change to the Pre value, compared to the vehicle administered group, and the change was considered to be within the margin of error. When the dose was increased to 1-2 mg/kg/day in terms of compound A from the third week to

the fifth week, it was confirmed that the motor activity % in light period and the % of Pre value that is a rate of change to the Pre value were decreased, compared to the vehicle-administered group. It became apparent in the Paired t test that the rate of change of motor activity % in light period and % of Pre is significantly decreased in the compound A-administered group. Therefore, it was made obvious that compound A can inhibit dose-dependently the abnormal behavior in light period of SAMP8. On the other hand, it was confirmed that SAMR1 used as control mouse has a rhythm of nocturnal increase and diurnal decrease of rotational motor activity. In addition, changes of motor activity before and after administration of drinking water (dark period, light period, all day) were not observed.

Industrial Applicability

According to the present invention, there are provided a prophylactic or therapeutic agent for nocturnal problematic behaviors associated with dementia, and the like.

CLAIMS

1. A pharmaceutical composition for prevention or treatment of nocturnal conduct disorders associated with dementia, which comprises (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethyl]propionamide.
5
2. A pharmaceutical composition for prevention or treatment of dementia, which comprises (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethyl]propionamide in combination with one or more drugs selected from an
10 acetylcholinesterase inhibitor and a N-methyl-D-aspartic acid receptor antagonist.
3. A pharmaceutical composition for prevention or treatment of dementia, which comprises (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethyl]propionamide in
15 combination with one or more drugs selected from donepezil, galantamine, rivastigmine, tacrine, and memantine.
4. A method for preventing or treating nocturnal conduct disorders associated with dementia, which comprises administering (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-
20 b]furan-8-yl)ethyl]propionamide.
5. A method for preventing or treating dementia, which comprises administering (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethyl]propionamide in combination with one or more drugs selected from an
25 acetylcholinesterase inhibitor and a N-methyl-D-aspartic

acid receptor antagonist.

6. A method for preventing or treating dementia, which comprises administering (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethyl]propionamide in combination
5 with one or more drugs selected from donepezil, galantamine, rivastigmine, tacrine, and memantine.

7. Use of (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethyl]propionamide for manufacturing a pharmaceutical composition for prevention or treatment of
10 nocturnal conduct disorders associated with dementia.

8. Use of (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethyl]propionamide in combination with one or more drugs selected from an acetylcholinesterase inhibitor and a N-methyl-D-aspartic acid receptor antagonist for
15 manufacturing a pharmaceutical composition for prevention or treatment of dementia.

9. Use of (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethyl]propionamide in combination with one or more drugs selected from donepezil, galantamine,
20 rivastigmine, tacrine, and memantine for manufacturing a pharmaceutical composition for prevention or treatment of dementia.

ABSTRACT

The present invention provides a prophylactic or therapeutic agent for nocturnal conduct disorders associated with dementia, comprising (S)-N-[2-(1,6,7,8-
5 tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethyl]propionamide.

AGENTE PROFILACTICO O TERAPEUTICO PARA TRASTORNO DE CONDUCTA
NOCTURNO ASOCIADO CON DEMENCIA

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a un inhibidor
para trastorno de conducta nocturno asociado con la demencia.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La demencia es denominada como un deterioro mental,
y es una condición o síntoma que interfiere con la vida
10 social y la función profesional por el deterioro
cognoscitivo. Aquí, "cognición" es un concepto que generaliza
la función intelectual tal como aprender, ver, oír, hablar,
pensar, y lo similar. Los pacientes con demencia tienen un
síntoma central como afasia (trastorno del lenguaje), apraxia
15 (incapacidad de ejecutar una actividad motora a pesar de una
función motora normal), agnosia (incapacidad de reconocer e
identificar un objeto a pesar de una función sensorial
normal), trastorno ejecutivo (incapacidad de planear y
ejecutar), y similar además de hipofunción de la memoria.
20 Adicionalmente, el síntoma central como dismnesia que causa
psiconeurosis tal como trastorno de emoción y motivación, y
trastorno de conducta tal como alucinaciones, engaños,
vagabundeo, y resistencia a cuidados. Además, se informa que
en los pacientes con demencia, es desarrollado un trastorno
25 del sueño de vez en cuando (por ejemplo, ver documento no de
patente 1, documento no de patente 2, etc.). Debido a que los
miembros de la familia cargan con el cuidado a menudo se
molestan con más bien síntomas periféricos tales como
vagabundeo durante noche en vez de los síntomas centrales, se
desea el desarrollo de medicinas para prevenir o tratar los
trastornos de conducta.

[documento de patente 1) Patente de E.U.A. No. 6,034,239

[documento no de patente 1) Vitiello MV, Borson S. "CNS Drugs" 2001; 15: 777-96, Sleep disturbances en patients
5 with Alzheimer's disease: epidemiology, pathophysiology and treatment.

[documento no de patente 2] Bliwise DL Clin Cornerstone. 2004; 6: S16-28, Sleep disorders in Alzheimer's disease and other dementias.

10 BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

Problemas a ser resueltos por la invención

El objeto de la presente invención es proveer un agente para profilaxis o terapia de los trastornos de la conducta nocturnos asociados con demencia.

15 Medios para resolver los problemas

En los pacientes con demencia, los niveles de melatonina están reducidos (por ejemplo, ver Luboshitzky R, Shen-Orr Z, Tzischichinsky O, Maldonado M, Herer P, Lavie P. "Chronobiol Int." 2001; 18: 513-24, "Actigraphic sleep-awake
20 patterns and urinary 6-sulfatoxymelatonin excretion en patients with Alzheimer's disease", Mishima K, Tozawa T, Satoh K, Matsumoto Y, Hishikawa Y, Okawa M, "Biol. Psychiatry." 1999; 45: 417-21, "Melatonin secretion rhythm disorders in patients with senile dementia of Alzheimer's
25 type with disturbed sleep-walking", etc.). Los presentes inventores han considerado que esta es la causa de trastornos de conducta (en particular, por la noche), y averiguaron que los trastornos de conducta nocturnos pueden ser inhibidos administrando (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida (más adelante en la presente, a veces denominado el compuesto A) el cual es un agonista de

melatonina, y finalmente completaron la presente invención.

Es decir, la presente invención provee:

[1] Una composición farmacéutica para la prevención o tratamiento de trastornos de conducta nocturnos asociados con demencia que comprende (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida;

[2] Una composición farmacéutica para la prevención o tratamiento de demencia que comprende (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida en combinación con uno o más fármacos seleccionadas de un inhibidor de acetilcolinesterasa y un antagonista de receptor de ácido N-metil-D-aspartico;

[3] Una composición farmacéutica para la prevención o tratamiento de demencia que comprende (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida en combinación con uno o más fármacos seleccionadas de donepezilo, galantamina, rivastigmina, tacrina, y memantina;

[4] Un método para prevenir o tratar los trastornos de conducta nocturnos asociados con demencia que comprende administrar (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida;

[5] Un método por prevenir o tratar demencia que comprende administrar (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida en combinación con uno o más fármacos seleccionadas de un inhibidor de acetilcolinesterasa y un antagonista del receptor de ácido N-metil-D-aspartico;

[6] Un método para prevenir o tratar demencia que comprende administrar (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida en combinación con uno o más fármacos seleccionadas de donepezilo, galantamina,

rivastigmina, tacrina, y memantina;

[7] Utilización de (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida para fabricar una composición farmacéutica para prevención o tratamiento de trastornos de conducta nocturnos asociados con demencia;

[8] Utilización de una combinación de (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida y uno o más fármacos seleccionadas de un inhibidor del acetilcolinesterasa y un antagonista del receptor de ácido N-metil-D-aspartico para la fabricación de una composición farmacéutica consiguientemente para la prevención o tratamiento de la demencia; y

[9] Utilización de una combinación de (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida y uno o más fármacos seleccionadas de donepezilo, galantamina, rivastigmina, tacrina, y memantina para la fabricación de una composición farmacéutica para la prevención o tratamiento de demencia; y similares.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

(S)-N-[2-(1,6,7,8-Tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida, cuyo nombre genérico es Ramelteon, y que puede ser denominado en adelante como el compuesto A para ser usado en la presente invención es un agente terapéutico conocido para trastornos del sueño descrito en la patente Estadounidense 6,034,239 etc., y puede ser producido por un método conocido tal como el descrito en la referencia.

El compuesto A tiene una acción agonal de la melatonina. Por consiguiente, el compuesto A puede ser usado para prevenir o tratar los trastornos de conducta asociados con demencia. En particular, debido a que el compuesto A tiene un efecto terapéutico en los trastornos del sueño, es

eficaz en la inhibición de trastornos de conducta nocturnos tales como vagabundeo en la noche lo similar.

Adicionalmente, el compuesto A es sumamente bajo en toxicidad y no tiene influencia en las actividades de aprendizaje, y así, puede ser usado para prevención o tratamiento de demencia combinado con un fármaco anti-demencia. La prevención o tratamiento de demencia incluyen una prevención o tratamiento de los trastornos de conducta nocturnos. Además, la demencia incluye la enfermedad de Alzheimer, leve deterioro cognoscitivo, y demencia senil.

Los ejemplos de tal fármaco anti-demencia incluyen los inhibidores de acetilcolinesterasa tales como Donepezilo, Galantamina, Rivastigmina, y Tacrina, antagonistas del receptor de ácido N-metil-D-aspartico (NMDA) tal como Memantina, agonista de PPAR γ tal como rosiglitazona, los inhibidores de γ -secretasa tal como LY-450139, agonistas del receptor 5HT $1A$ que tienen actividad de factor neurotrófico tal como Xaliproden, agonistas parciales de 5HT 4 como SL-650155, inhibidor de MAO-B tal como SR-57667, inhibidores de agregación Ab tal como alzhemed, inhibidores de β -secretasa tales como clorhidrato de (R)-(+)-6-(4-bifenilil)metoxi-2-[2(n,n-dimetilamino)etil]tetralina $\cdot$ 1H $_2$ O, y lo similar.

Estos fármacos anti-demencia pueden estar en forma libre o una sal farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de estas sales incluyen, en caso que los fármacos anti-demencia tengan un grupo funcional ácido, sales inorgánicas tales como sales de metal alcalino (por ejemplo, sal de sodio, sal de potasio, etc.), sal de metal alcalino-térreo (por ejemplo, sal de calcio, sal de magnesio, sal de bario, etc.), sal de amonio, y lo similar. Adicionalmente, en caso en donde los fármacos anti-demencia tengan un grupo funcional básico, los

ejemplos de las sales incluyen sales con ácido inorgánico tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y lo similar, y sales con ácido orgánico tales como ácido acético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido metansulfónico, ácido p-toluensulfónico, y lo similar. Los fármacos anti-demencia conocidas ejemplificadas en la presente pueden estar disponibles comercialmente con facilidad, o pueden ser producidas de acuerdo con un método conocido.

Entre los fármacos anti-demencia, algunos tienen un efecto adverso de trastorno del sueño (por ejemplo, donepezilo). Debido a que el compuesto A tiene un efecto terapéutico en los trastornos del sueño, puede ser usado preferentemente en combinación con tales fármacos anti-demencia. Los fármacos anti-demencia incluyen inhibidores de acetilcolinesterasa y antagonistas del receptor ácido N-metil-D-aspartico (NMDA).

Adicionalmente, el compuesto A también puede ser usado en combinación con un agente terapéutico para enfermedades asociadas con los trastornos del sueño.

Cuando el compuesto A es usado en combinación con fármaco anti-demencia, los ejemplos de formas de administración incluyen (1) administración de una sola preparación obtenida por formulación del compuesto A y un fármaco anti-demencia simultáneamente, (2) administración simultánea de dos preparaciones obtenidas por formulación del compuesto A y un fármaco anti-demencia separadamente, por medio de una vía idéntica, (3) administración secuencial e intermitente de dos preparaciones obtenidas por formulación

del compuesto A y un fármaco anti-demencia separadamente, por medio de una ruta idéntica, (4) administración simultánea de dos preparaciones obtenidas por formulación del compuesto A y un fármaco anti-demencia separadamente, por medio de rutas diferentes, (5) administración secuencial e intermitente de dos preparaciones obtenidas por formulación del compuesto A y un fármaco anti-demencia separadamente, por medio de vías diferentes (por ejemplo administración en el orden del compuesto A → fármaco anti-demencia, o en orden inverso) y lo similar. Desde un punto de vista de conveniencia para pacientes, es preferible una administración de una sola preparación obtenida formulando el compuesto A y un fármaco anti-demencia simultáneamente.

La dosificación del fármaco combinado puede ser seleccionada apropiadamente basándose en una dosis clínicamente usada. Adicionalmente, la proporción de mezcla del compuesto A y el fármaco anti-demencia puede ser seleccionada dependiendo apropiadamente del sujeto de administración, vía de administración, enfermedad objetivo, síntoma, fármaco anti-demencia a ser usado y lo similar. Normalmente, la proporción puede evaluarse basándose en la dosis general del fármaco anti-demencia a ser usada. Cuando el sujeto de administración es un ser humano, por ejemplo, se usan 0.01-100 partes en peso del fármaco anti-demencia en relación a 1 parte en peso de compuesto A.

El compuesto A puede ser administrado de manera segura oralmente o parenteralmente (por ejemplo tópicamente, rectalmente, intravenosamente etc.) tal como está o como una composición farmacéutica mezclada con portadores farmacológicamente aceptables según un método convencional (por ejemplo, el método descrito en la Farmacopea Japonesa,

etc.), tal como tabletas (incluyendo tabletas almibaradas, tabletas recubiertas con película), polvos, gránulos, cápsulas, soluciones, emulsiones, suspensiones, inyectables, supositorios, agentes de liberación controlada, preparaciones
5 adhesivas, y lo similar.

El contenido de compuesto A es normalmente aproximadamente de 0.01 a 100% en peso basado en el peso total de la composición.

La dosis de compuesto A difiere dependiendo del
10 sujeto de administración, vía de administración, y enfermedad. Por ejemplo, como agente terapéutico para los trastornos del sueño, la dosificación es aproximadamente de 0.0005 a 2 mg/kg de peso de cuerpo, preferentemente aproximadamente 0.001 a 1 mg/kg de peso de cuerpo, más
15 preferentemente aproximadamente 0.001 a 0.5 mg/kg de peso de cuerpo en lo que se refiere al compuesto (I) como ingrediente activo para un adulto. La composición farmacéutica puede ser administrada una vez a varios tiempos en las dosis divididas por día.

20 [Ejemplos]

La presente invención será descrita en detalle a través de los Ejemplos de preparación y Experimentos siguientes. Sin embargo, éstos son simplemente un ejemplo, y la presente invención no está limitada por los ejemplos, y
25 puede ser cambiada sin apartarse del alcance de la presente invención.

Ejemplo de preparación 1

El compuesto A (160 g), lactosa (4.064 g), y almidón de maíz (640 g) fueron mezclados uniformemente en un secador de granulación de lecho fluido, y la mezcla fue granulada con aspersion una solución de hidroxipropilcelulosa

(160 g) en agua en el secador, seguido por secado en dicho secador. El material granulado resultante fue triturado por una malla perforada de 1.5 mmφ usando un aparato de molino de potencia para obtener gránulos uniformes. A los gránulos uniformes
5 (3.894 g) les fue agregado almidón de maíz (124 g) y estearato de magnesio (12.4 g), y la mezcla fue mezclada para dar los gránulos para la formación de tabletas. Estos gránulos son formados en tabletas con un peso de 130 mg por tableta con una matriz de 7.0 mmφ usando una máquina de formación de tabletas para preparar tabletas sin recubrir.
10 Las tabletas sin recubrir obtenidas fueron rociados con una solución de hidroxipropilmetilcelulosa 2910 y copolividona en donde el óxido de titanio y el óxido de hierro amarillo son dispersado, en una máquina de revestimiento por película, para dar aproximadamente 25,000 tabletas que son tabletas recubiertas con película conteniendo cada una 4 mg de
15 compuesto A por tableta y teniendo una prescripción ilustrada en la Tabla 1.

[Tabla 1]

	Composición	Cantidad de mezcla (mg)
20	Compuesto A	4.0
	Lactosa	101.6
	Almidón de maíz	20.0
	Hidroxipropil celulosa	4.0
	Estearato de magnesio	0.4
25	Tableta sin recubrir	130.0
	Hidroxipropilmetilcelulosa 2910	3.74
	Copolividona	0.75
	Oxido de titanio	0.5
	Oxido férrico amarillo	0.01
	Total	135.0

Ejemplo de preparación 2

El compuesto A (160 g), Donepezilo (160 g), lactosa (4.064 g), y almidón de maíz (640 g) fueron mezclados uniformemente en un secador de granulaci3n de lecho fluido, y la mezcla fue granulada con rociado de una soluci3n de hidroxipropil celulosa (160 g) en agua en el secador, seguido por secado en dicho secador. El material granulado resultante fue triturado por una malla perforada de 1.5 mmφ usando un aparato de molino de potencia para obtener gránulos uniformes. A los gránulos uniformes (3.894 g) les fue agregado almid3n de maÍz (124 g) y estearato de magnesio (12.4 g), y la mezcla fue mezclada para dar gránulos para formaci3n de tabletas. Estos gránulos fueron formados en tabletas usando una máquina de formaci3n de tabletas para preparar tabletas sin recubrir. Las tabletas sin recubrir obtenidas fueron rociados con una soluci3n de hidroxipropilmetilcelulosa 2910 y copolividona en donde el óxido de titanio y el óxido férrico amarillo fueron dispersados, en una máquina de recubrimiento por película, para dar tabletas recubiertas con película conteniendo 4 mg de compuesto A y 4 mg de Donepezilo por tableta y teniendo una prescripci3n ilustrada en la Tabla 2.

[Tabla 2]

Composici3n	Cantidad de mezcla (mg)
Compuesto A	4.0
Donepezilo	4.0
Lactosa	101.6
Almid3n de maÍz	20.0
Hidroxipropil celulosa	4.0
Estearato de magnesio	0.4

	Tableta sin recubrir	134.0
	Hidroxiopropilmetilcelulosa 2910	3.74
	Copolividona	0.75
	Oxido de titanio	0.5
5	Oxido férrico amarillo	0.01
	Total	139.0

Experimento 1

1) Medición de actividad motora giratoria en ratón

10 Animales: fueron usados ratones Slc SAMP8/Ta (16
semanas de edad), y los ratones Slc SAMR1/Ta (16 semanas de
edad) como ratones de control. Después de engendrar en un
cuarto de cría los mismos fueron usados después de los 6
meses de edad, a 8 meses de edad. Fue realizado durante la
15 cría un solo aislamiento durante la cría.

 El sistema AB de Neuroscience Co. fue usado para la
medición. Los ratones fueron colocados en jaulas separadas, y
el número de giros de rueda giratoria durante cada minuto por
ratón fue medido, y los datos fueron analizados como
20 actividad motora para todas las horas. Una rueda giratoria
estaba provista en la jaula para la medición. El número de
veces que el ratón hizo girar la rueda giratoria fue contado
a cada minuto automáticamente con el sistema AB (Neuroscience
Co.), y fue registrado con el transcurso del tiempo como una
25 cantidad de movimiento (actividad motora).

2) Fármaco usado y Método de administración

El experimento fue realizado según la programación
siguiente.

Usando el valor total de número de vueltas de la
rueda giratoria en la etapa de habituación, cada grupo fue

agrupado uniformemente. El compuesto A fue disuelto en agua para inyección, y fue usada agua para inyección como vehículo, cada uno fue administrado como agua para beber para cada grupo. El agua para beber fue reemplazada con una nueva
5 todas las semanas.

Pre: Período de habituación (1 semana)

Primera semana: Vehículo/Compuesto A 0,1-0,2
mg/kg/día

Segunda semana: Vehículo/Compuesto A 0,1-0,2
10 mg/kg/día

Tercera semana: Vehículo/Compuesto A 1-2 mg/kg/día

Cuarta semana: Vehículo/Compuesto A 1-2 mg/kg/día

Quinta semana: Vehículo/Compuesto A 1-2 mg/kg/día

3) Análisis de los datos

15 El número de movimientos giratorios que fueron contados automáticamente a cada minuto por el sistema AB (Neuroscience Co.) fueron contados durante todas las horas.

El cálculo fue realizado según las siguientes secuencias.

20 (i) Por el cálculo según la fórmula matemática siguiente:

(actividad motora giratoria en el período de iluminación de un día)/(actividad motora giratoria en el período de iluminación de un día + actividad motora giratoria
25 en el período de oscuridad de un día) x 100, fue determinada la actividad motora en el período de iluminación en %.

(ii) El valor medio del % de actividad motora en el período de iluminación fue calculado durante todas las semanas, y fue tomado como un valor representativo para todas las semanas.

(iii) Adicionalmente, en caso de que el valor de

Pre fuera hecho 100%, la proporción de cambio del % de actividad motora en el período de iluminación después de la administración fue ilustrada como % de valor Pre.

5 4) Análisis estadístico

El análisis estadístico fue realizado con la prueba T o prueba T adaptada para el grupo de administración de vehículo y grupo de administración compuesto A de SAMP8.

5) Resultado

10 Los resultados de prueba se ilustran en Tabla 3.

[Tabla 3] Efecto del compuesto A en el aumento de actividad motora en período de iluminación en SAMP8

Actividad motora en período de iluminación, %						
	Pre	1a semana	2a semana	3a semana	4a semana	5a semana
SAMR1						
Vehículo	3.90	7.91	5.75	6.56	7.08	4.96
SAMP8						
Vehículo	25.73	27.36	25.06	26.27	24.70	24.53
Compuesto A	31.29	30.95	24.58	22.82	23.75	21.18
			*	*	**	
Actividad motora en período de iluminación, % de Pre						
	Pre	1a semana	2a semana	3a semana	4a semana	5a semana
SAMP8						
Vehículo	100.00	98.54	88.98	98.05	95.70	103.62
Compuesto A	100.00	97.67	79.60	70.25	74.77	71.64
			**	*	*	

25 Prueba T adaptada *: p <0,05, **: p <0,01

Dosis de Administración: 1º semana: Compuesto A 0.1-0.2 mg/kg
2º Semana: Compuesto A 0.1-0.2 mg/kg

3° Semana: Compuesto A 1-2 mg/kg

4° Semana: Compuesto A 1-2 mg/kg

5° Semana: Compuesto A 1-2 mg/kg

n=9

5 Se sabe que cuando un cambio relacionado con la
edad del ritmo circadiano para actividad motora espontánea
del ratón SAMP8 en el ciclo luz-oscuridad de 12-horas/12-
horas es estudiado en comparación con SAMR1 como control, el
SAMR1 muestra un ritmo circadiano típico que es elevado en el
10 período de oscuridad y bajo en el período de iluminación como
otros roedores, pero SAM28 muestra aparentemente una
anormalidad de ritmo, es decir, muestra una actividad motora
elevada espontánea después del período de iluminación. En el
presente experimento, tal diferencia entre SAMR1 y SAMP8 fue
15 observada también. Con la finalidad de verificar si la
administración de agua potable que contiene compuesto A tiene
un efecto decreciente en el aumento de actividad motora
giratoria en el período de iluminación de SAMP8, fue
realizado el análisis de los datos sobre la base de la
20 proporción de período de iluminación en la actividad motora
de un día.

La administración al dejar beber libremente agua
que contiene compuesto A fue comenzada a una dosis de 0.1-0.2
mg/kg/día en lo que se refiere al compuesto A, y los datos
25 fueron analizados todas las semanas, y entonces, la dosis fue
apropiadamente escalada con referencia al desempeño de
eficacia de fármaco. En la primera y segunda semana después
de comenzar la administración de agua potable a SAMP8, no fue
observado cambio de actividad motora en % período de
iluminación y % de valor Pre lo cual es una proporción de
cambio respecto al valor Pre, en comparación al grupo

administrado con vehículo, y fue considerado que el cambio estaba dentro del margen de error. Cuando la dosis fue aumentada a 1-2 mg/kg/día en lo que se refiere al compuesto A de la tercera semana a la quinta semana, fue confirmado que disminuyó el % de la actividad motora en el período de iluminación y % de valor Pre lo cual es una proporción de cambio respecto el valor Pre, en comparación al grupo administrado con vehículo. Se hizo evidente en la prueba adaptada que la actividad motora en % período de iluminación y la proporción de cambio % Pre disminuye significativamente en el grupo administrado con compuesto A. Por consiguiente, es obvio que el compuesto A puede inhibir la conducta anormal dependientemente de dosis en el período de iluminación de SAMP8. Por otra parte, fue confirmado que SAMR1 usado como ratón de control tiene un ritmo de incremento nocturno y decremento diurno de la actividad motora giratoria. Adicionalmente, los cambios de actividad motora antes y después de la administración de agua potable (período de oscuridad, período de iluminación, todo el día) no fueron observados.

Aplicabilidad industrial

De acuerdo con la presente invención, se provee un agente para profiláctico o terapéutico para comportamientos problemáticos nocturnos asociados con demencia, y lo similar.

REIVINDICACIONES

1.- Una composición farmacéutica para prevención o tratamiento de trastornos de conducta nocturnos asociados con demencia, caracterizada porque comprende (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethyl]propionamide.

2.- Una composición farmacéutica para prevención o tratamiento de demencia, caracterizada porque comprende combinar (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethyl]propionamide y uno o más fármacos seleccionadas de un inhibidor de acetilcolinesterasa y un antagonista del receptor ácido N-metil-D-aspartico.

3.- Una composición farmacéutica para prevención o tratamiento de demencia, caracterizada porque comprende combinar (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethyl]propionamide y uno o más fármacos seleccionadas del donepezilo, galantamina, rivastigmina, tacrina, y memantina.

4.- Un método para prevenir o tratar trastornos de conducta nocturnos asociados con demencia, caracterizado porque comprende administrar (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethyl]propionamide.

5.- Un método para prevenir o tratar demencia, caracterizado porque comprende administrar (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethyl]propionamide en combinación con uno o más fármacos seleccionadas de un inhibidor de acetilcolinesterasa y un antagonista del receptor ácido N-metil-D-aspartico.

6.- Un método para prevenir o tratar demencia, caracterizado porque comprende administrar (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethyl]propionamide en combinación con uno o más fármacos seleccionadas de

donepezilo, galantamina, rivastigmina, tacrina, y memantina.

7.- Uso de (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida para fabricar una composición farmacéutica para prevención o tratamiento de
5 trastornos de conducta nocturnos asociados con demencia.

8.- Uso de una combinación de (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida y uno o más fármacos seleccionadas de un inhibidor de acetilcolinesterasa y un antagonista del receptor ácido N-
10 metil-D-aspartico para fabricar una composición farmacéutica para prevención o tratamiento de demencia.

9.- Uso de una combinación de (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida y uno o más fármacos seleccionados de donepezilo, galantamina,
15 rivastigmina, tacrina, y memantina para fabricar una composición farmacéutica para prevención o tratamiento de demencia.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención provee un agente para profilaxis o terapia de los trastornos de conducta nocturnos asociados con demencia, que comprende (S)-N-[2-(1,6,7,8-
5 tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida.

54

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/JP2006/307055
--

Box No. II	Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)
This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons: 1. ☒ Claims Nos.: 4 - 6 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: The inventions as set forth in claims 4 to 6 pertain to methods for treatment of the human body by therapy. 2. ☐ Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically: 3. ☐ Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).	
Box No. III	Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows: 1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims. 2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee. 3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.: 4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: Remark on Protest the ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee.. ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation. ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.	

55

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/JP2006/307055
--

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D307/77(2006.01), A61K31/343(2006.01), A61K31/13(2006.01), A61K31/165(2006.01), A61K31/445(2006.01), A61K31/473(2006.01), A61K31/55(2006.01), A61K45/00(2006.01), A61P25/20(2006.01), A61P25/28(2006.01), According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC												
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K31/13, A61K31/165, A61K31/343, A61K31/445, A61K31/473, A61K31/55, A61K45/00, A61P25/20, A61P25/28, A61P43/00, C07D307/77 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2006 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2006 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2006 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) BIOSIS (STN), CAlplus (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN), REGISTRY (STN), JSTPlus (JDream2)												
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y</td> <td>UCHIKAWA, O. et al., "Synthesis of a novel series of tricyclic indan derivatives as melatonin receptor agonists", Journal of Medicinal Chemistry, 2002, Vol.45, No.12, pages 4222 to 4239</td> <td>1-3, 7-9</td> </tr> <tr> <td>Y A</td> <td>Yasuo HISHIKAWA et al., 'Koreisha no Seitai Rhythm Ijo to Lifestyle ni Kansuru Kenkyu Alzheimer-gata Jakunen Chiho no Suimin· Kodo Shogai ni Taisuru Melatonin Hoju Ryoho no Kaihatsu ni Kansuru Kenkyu (Koseisho S)', Chouju Kagaku Sogo Kenkyu, 1997, Vol.1996(3), pages 73 to 76</td> <td>1, 7 2-3, 8-9</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	Y	UCHIKAWA, O. et al., "Synthesis of a novel series of tricyclic indan derivatives as melatonin receptor agonists", Journal of Medicinal Chemistry, 2002, Vol.45, No.12, pages 4222 to 4239	1-3, 7-9	Y A	Yasuo HISHIKAWA et al., 'Koreisha no Seitai Rhythm Ijo to Lifestyle ni Kansuru Kenkyu Alzheimer-gata Jakunen Chiho no Suimin· Kodo Shogai ni Taisuru Melatonin Hoju Ryoho no Kaihatsu ni Kansuru Kenkyu (Koseisho S)', Chouju Kagaku Sogo Kenkyu, 1997, Vol.1996(3), pages 73 to 76	1, 7 2-3, 8-9	
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.										
Y	UCHIKAWA, O. et al., "Synthesis of a novel series of tricyclic indan derivatives as melatonin receptor agonists", Journal of Medicinal Chemistry, 2002, Vol.45, No.12, pages 4222 to 4239	1-3, 7-9										
Y A	Yasuo HISHIKAWA et al., 'Koreisha no Seitai Rhythm Ijo to Lifestyle ni Kansuru Kenkyu Alzheimer-gata Jakunen Chiho no Suimin· Kodo Shogai ni Taisuru Melatonin Hoju Ryoho no Kaihatsu ni Kansuru Kenkyu (Koseisho S)', Chouju Kagaku Sogo Kenkyu, 1997, Vol.1996(3), pages 73 to 76	1, 7 2-3, 8-9										
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.												
* Special categories of cited documents: <table border="0"> <tr> <td>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</td> <td>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</td> </tr> <tr> <td>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</td> <td>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</td> </tr> <tr> <td>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</td> <td>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</td> </tr> <tr> <td>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</td> <td>"&" document member of the same patent family</td> </tr> <tr> <td>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</td> <td></td> </tr> </table>			"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone	"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art	"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family	"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention											
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone											
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art											
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family											
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed												
Date of the actual completion of the international search 08 May, 2006 (08.05.06)		Date of mailing of the international search report 16 May, 2006 (16.05.06)										
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer										
Facsimile No.		Telephone No.										

56

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2006/307055

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	JP 10-287665 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 27 October, 1998 (27.10.98), Particularly, Par. Nos. [0136], [0137] & WO 1997/032871 A1 & EP 885210 B1 & US 6034239 A	2-3, 8-9 1, 7
Y A	Toru YAMAGUCHI et al., "Kyo no Chiryo Hoshin 2004 Nenban (Volume 46)", Igaku-Shoin Ltd., 2004, pages 1576 to 1577	2-3, 8-9 1, 7

57

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2006/307055

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

A61P43/00(2006.01)

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

59

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 74,960
FECHA : SEPTIEMBRE 17 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-104245-00000-0000

Fecha: 2007-10-04 16:39:15 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 59

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	63769923	17/09/2007	38,934,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
		TOTAL :	\$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Obb 14656-841-0253



No. 07-104245-00000-0000

Fecha: 2007-10-04 16:39:15 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 59

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD

☐

Indicación de que se solicita la concesión de una patente

☒

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☒

◆ Descripción de la invención

☒

Dibujos de ser estos pertinentes

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

☒

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica del esquema trazado

☐

◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas

☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Edgar Navarro

Firma Responsable

Fecha Oct-4/07

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia