

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 980 131**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4745 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.05.2018 PCT/JP2018/020638**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.12.2018 WO18221545**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.05.2018 E 18810578 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.03.2024 EP 3632439**

54 Título: **Agente terapéutico para la demencia que combina derivado de pirazoloquinolina y donepezilo**

30 Prioridad:

01.06.2017 US 201762513692 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

30.09.2024

73 Titular/es:

**EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD. (100.0%)
4-6-10 Koishikawa Bunkyo-ku
Tokyo 112-8088, JP**

72 Inventor/es:

**MIYAMOTO, MAI y
KOTANI, SADA HARU**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 980 131 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

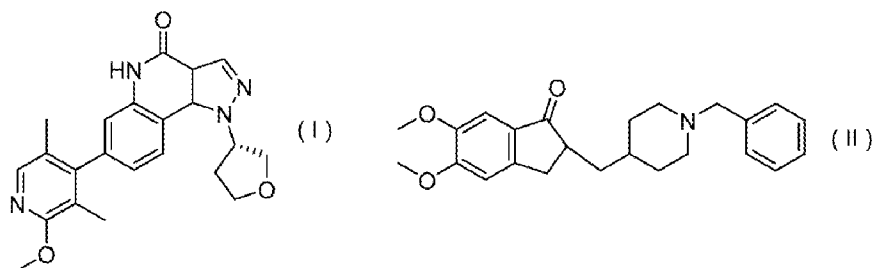
DESCRIPCIÓN

Agente terapéutico para la demencia que combina derivado de pirazoloquinolina y donepezilo

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un agente terapéutico para la demencia que combina un derivado de pirazoloquinolina que tiene una acción inhibitoria de la fosfodiesterasa 9 (PDE9), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y donepezilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Antecedentes de la técnica



10 Los derivados de pirazoloquinolina representados por la fórmula (I) (en lo sucesivo denominados "compuesto (I)") tienen una acción inhibitoria de la fosfodiesterasa 9 (PDE9), y se considera que tienen efectos de mejora prometedores sobre la función cognitiva en la enfermedad de Alzheimer (PTL 1).

El donepezilo, representado por la fórmula (II) (en lo sucesivo denominado "compuesto (II)") tiene una acción inhibitoria de la acetilcolina esterasa, y se ha informado que exhibe un efecto contra la enfermedad de Alzheimer y la demencia con cuerpos de Lewy (véanse NPL 1, 2 y 3).

15 Además, los inhibidores de acetilcolina esterasa galantamina y rivastigmina y el antagonista del receptor de NMDA memantina han sido aprobados como agentes terapéuticos para la enfermedad de Alzheimer. El donepezilo está indicado para la enfermedad de Alzheimer de leve a grave, y se ha informado que tiene, además de un efecto de mejora de la función cognitiva, también un efecto contra síntomas periféricos tales como agitación, ansiedad, apatía, delirio, depresión, desinhibición, alucinación, irritabilidad, comportamiento motor aberrante y apatía (BPSD: síntomas conductuales y psicológicos de la demencia) (véanse NPL 4 y 5). La galantamina y la rivastigmina están indicadas para la enfermedad de Alzheimer de leve a moderada (véanse NPL 6 y 7). Se ha informado que la memantina tiene eficacia para mejorar la función cognitiva y para los BPSD (agitación, irritabilidad, agresión y trastorno del comportamiento) en la enfermedad de Alzheimer de moderada a grave (véanse NPL 8 y 9). El uso combinado de diferentes inhibidores de acetilcolina esterasa está contraindicado, pero cualquier inhibidor de acetilcolina esterasa puede usarse en combinación con memantina. Según las Pautas de Tratamiento de la Enfermedad de Demencia de 2010, los inhibidores de acetilcolina esterasa se recomiendan para los síntomas centrales de la enfermedad de Alzheimer, seleccionándose primero uno de donepezilo, galantamina o rivastigmina, y luego cambiando a otro inhibidor de acetilcolina esterasa si surge un problema en términos de efecto o tolerancia. Cuando el efecto del inhibidor de la acetilcolina esterasa es inadecuado o surge un problema en términos de tolerancia, se puede considerar la combinación con memantina o el cambio a memantina.

30 Sin embargo, se ha informado que los inhibidores de acetilcolina esterasa tienen efectos secundarios en el sistema digestivo y agravan los síntomas del Parkinson (véase NPL 10). En los casos en que los inhibidores de la acetilcolina esterasa no se pueden usar debido a los efectos secundarios o la tolerancia, se puede seleccionar memantina si el paciente tiene enfermedad de Alzheimer de moderada a grave, pero en la actualidad no existe un método eficaz de tratamiento para otros pacientes. El uso combinado de inhibidores de acetilcolina esterasa con memantina es posible en pacientes que experimentan efectos inadecuados, pero las opiniones están divididas ya que algunos informes han indicado un efecto por su uso combinado (véase NPL 11) mientras que otros informes no han indicado ningún efecto (véase NPL 12).

Lista de citas

40 Bibliografía de patentes

[PTL 1] Patente de EE.UU. N.º 8563565

Bibliografía no relacionada con patentes

[NPL 1] Homma et al., Dement. Geriatr. Cogn. Disord., 2000, vol.11, pág. 299

[NPL 2] Homma et al., Dement. Geriatr. Cogn. Disord., 2008, vol.25, pág. 399

- [NPL3] Mori et al., Ann. Neurol, vol.72, pág. 41 2012
- [NPL4] Holmes et al., Neurology, 2004, vol.63, pág. 214
- [NPL 5] Gauthier et al., Int Psychogeriatr, 2002, vol.14, pág. 389
- [NPL 6] Raskind et al., Neurology, 2000, vol.54, pág. 226
- 5 [NPL 7] Wmblad et al., Neurology, 2007, vol.69, pág. S14
- [NPL 8] Mecocci et al., Int J Geriatr Psychiatry, vol.24, pág. 532
- [NPL 9] Grossberg et al., Dement Geriatr Cogn Disord, 2009, vol.27, pág. 164
- [NPL 10] Bourke et al., Ann. Pharmacother., 1998, vol.32, pág. 610
- [NPL 11] Lopez et al., J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2009, vol.80, pág. 600
- 10 [NPL 12] Howard et al., New Eng J. Med., 2012, vol.366, pág. 893

Sumario de la invención

Problema técnico

Actualmente se da el caso de que no existe un método de tratamiento satisfactorio para la enfermedad de Alzheimer o la demencia con cuerpos de Lewy, mientras que aún no se ha desarrollado un agente eficaz contra la demencia.

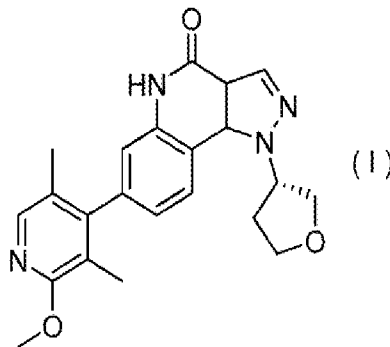
15 Solución al Problema

Para resolver este problema, los presentes inventores han realizado una investigación entusiasta utilizando un modelo de rata de deterioro cognitivo inducido por escopolamina, y como resultado se ha completado esta invención al encontrar que el uso combinado del compuesto (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con el compuesto (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, exhibe sorprendentemente un efecto de inhibición del deterioro cognitivo inducido por escopolamina, en dosis que son ineficaces con cada uno en solitario.

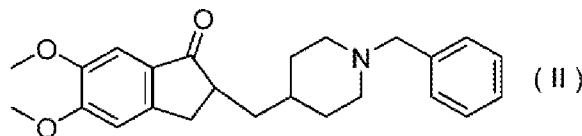
20

Específicamente, la invención se refiere a los siguientes puntos <1> a <19.3>.

<1> Un agente terapéutico para enfermedad de Alzheimer o demencia con cuerpos de Lewy, para el uso combinado de (S)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona representada por la fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y donepezilo representado por la fórmula (II):



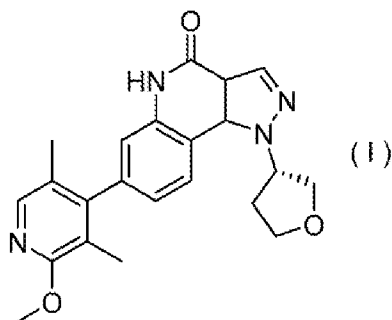
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

<2> El agente terapéutico para uso según <1>, en el que el donepezilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es hidrocloreuro de donepezilo.

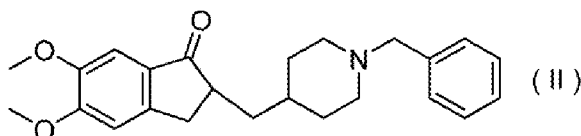
<3> El agente terapéutico para uso según <1> o <2>, en el que la (S)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, es maleato de (S)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona.

5 <4> El agente terapéutico para uso según uno cualquiera de <1> a <3>, en el que la enfermedad de Alzheimer es enfermedad de Alzheimer leve, moderada o grave.

<5> Un agente terapéutico para enfermedad de Alzheimer o demencia con cuerpos de Lewy para la administración simultánea o separada de (S)-7-{2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona representada por la fórmula (I):



10 o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y donepezilo representado por la fórmula (II):



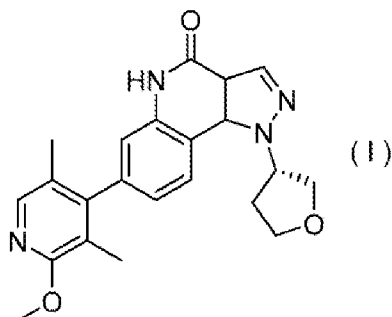
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

<6> El agente terapéutico para uso según <5>, en el que el donepezilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es hidrocloreuro de donepezilo.

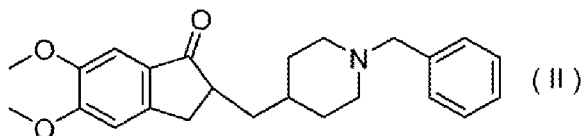
15 <7> El agente terapéutico para uso según <5> o <6>, en el que la (S)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, es maleato de (S)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona.

<8> El agente terapéutico para uso según uno cualquiera de <5> a <7>, en el que la enfermedad de Alzheimer es enfermedad de Alzheimer leve, moderada o grave.

20 <9> Un agente terapéutico para uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer o demencia con cuerpos de Lewy, que comprende (S)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona representada por la fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y donepezilo representado por la fórmula (II):



25

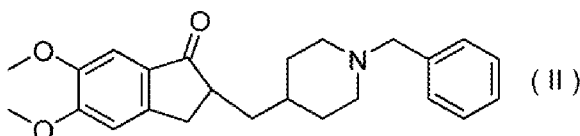
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

<10> El agente terapéutico para uso según <9>, en el que el donepezilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es hidrocloreto de donepezilo.

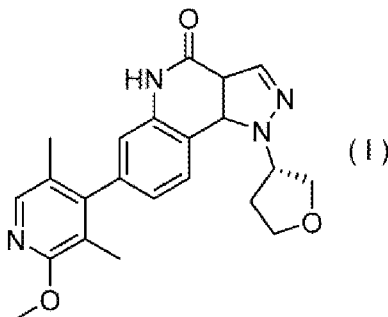
5 <11> El agente terapéutico para uso según <9> o <10>, en el que la (S)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahydrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, es maleato de (S)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahydrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona.

<12> El agente terapéutico para uso según uno cualquiera de <9> a <11>, en el que la enfermedad de Alzheimer es enfermedad de Alzheimer leve, moderada o grave.

<13> Donepezilo representado por la fórmula (II):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de enfermedad de Alzheimer o demencia con cuerpos de Lewy mediante el uso en combinación con (S)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahydrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona representada por la fórmula (I):



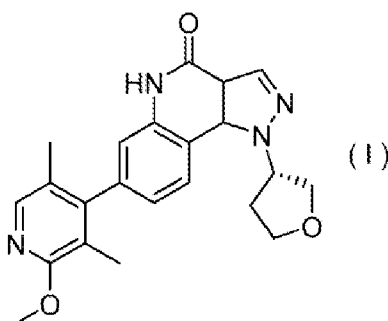
o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

<13.1> Donepezilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso según <13>, en el que el donepezilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es hidrocloreto de donepezilo.

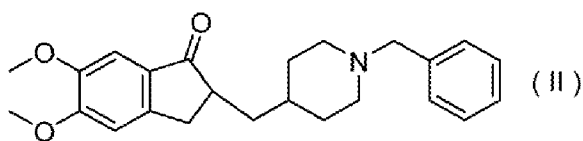
20 <13.2> Donepezilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso según <13> o <13.1>, en el que la (S)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahydrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, es maleato de (S)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahydrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona.

<13.3> Donepezilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso según uno cualquiera de <13> a <13.2>, en el que la enfermedad de Alzheimer es enfermedad de Alzheimer leve, moderada o grave.

25 <14> (S)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahydrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona representada por la fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para uso en el tratamiento de enfermedad de Alzheimer o demencia con cuerpos de Lewy mediante el uso en combinación con donepezilo representado por la fórmula (II):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5

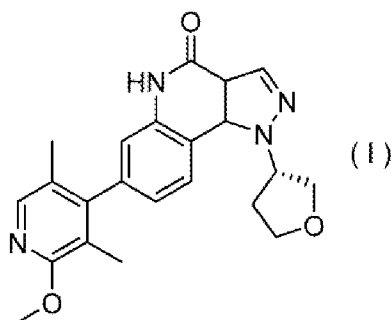
<14.1> Un compuesto representado por la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según <14>, en el que el donepezilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es hidrocloreto de donepezilo.

<14.2> Un compuesto representado por la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según <14> o <14.1>, en el que la (S)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, es maleato de (S)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona.

10

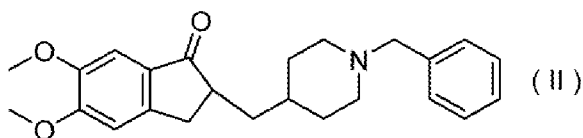
<14.3> Un compuesto representado por la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según uno cualquiera de <14> a <14.2>, en el que la enfermedad de Alzheimer es enfermedad de Alzheimer leve, moderada o grave.

<15> (S)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona representada por la fórmula (I):



15

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y donepezilo representado por la fórmula (II):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso combinado en un método para tratar la enfermedad de Alzheimer o la demencia con cuerpos de Lewy.

20

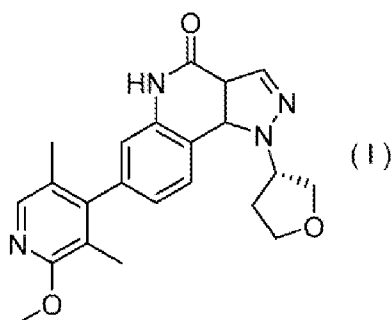
<15.1> Los compuestos para uso según <15>, en los que el donepezilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es hidrocloreto de donepezilo.

<15.2> Los compuestos para uso según <15> o <15.1>, en los que la (S)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, es maleato de (S)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona.

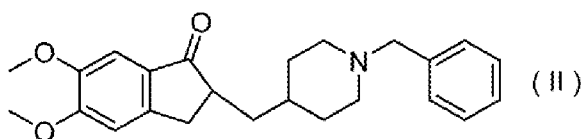
25

<15.3> Los compuestos para uso según <15> a <15.2>, en los que la enfermedad de Alzheimer es enfermedad de Alzheimer leve, moderada o grave.

<16> Una composición farmacéutica para uso como se reivindica, que comprende (S)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona representada por la fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, donepezilo representado por la fórmula (II):



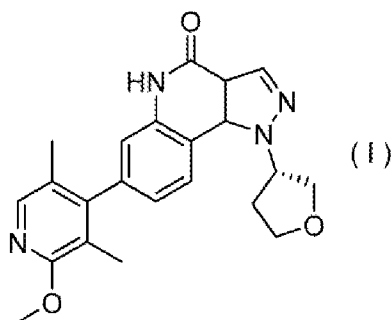
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente.

5 <16.1> La composición farmacéutica para uso según <16>, en la que el donepezilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es hidrocloreuro de donepezilo.

<16.2> La composición farmacéutica según <16> o <16.1>, en la que la (S)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, es maleato de (S)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona.

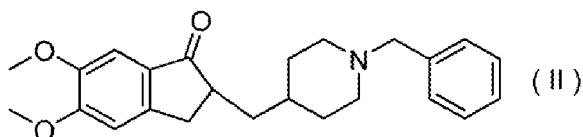
10 <17> Un kit para uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer o la demencia con cuerpos de Lewy, que comprende:

una composición farmacéutica que comprende (S)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona representada por la fórmula (I):



15 o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un excipiente, y

una composición farmacéutica que comprende donepezilo representado por la fórmula (II):

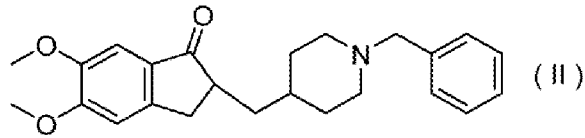


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente.

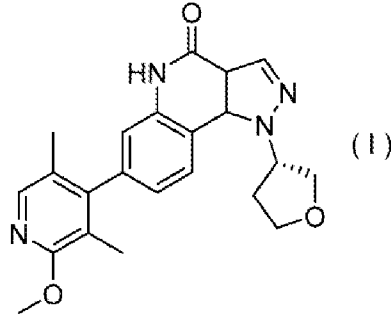
20 <17.1> El kit para uso según <17>, en el que el donepezilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es hidrocloreuro de donepezilo.

<17.2> El kit para uso según <17> o <17.1>, en el que la (S)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, es maleato de (S)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-e]quinolin-4(5H)-ona.

<18> Donepezilo representado por la fórmula (II):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en combinación con (S)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona representada por la fórmula (I):



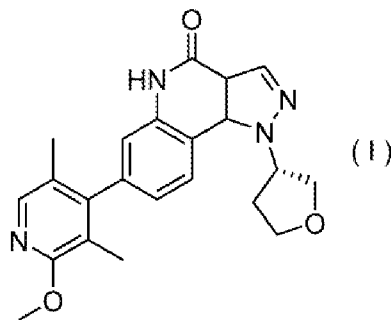
5 o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para el uso combinado en un método para tratar la enfermedad de Alzheimer o la demencia con cuerpos de Lewy. J

<18.1> Donepezilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso según <18>, en el que el donepezilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es hidrocloreuro de donepezilo.

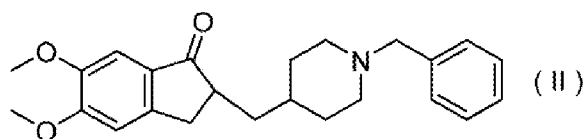
10 <18.2> Donepezilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso según <18> o <18.1>, en el que la (S)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, es maleato de (S)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona.

<18.3> Donepezilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso según uno cualquiera de <18> a <18.2>, en el que la enfermedad de Alzheimer es enfermedad de Alzheimer leve, moderada o grave.

15 <19> (S)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona representada por la fórmula (I):



20 o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para uso como un agente terapéutico para tratar la enfermedad de Alzheimer o la demencia con cuerpos de Lewy mediante el uso en combinación con donepezilo representado por la fórmula (II):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 <19.1> El compuesto representado por la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso según <19>, en el que el donepezilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es hidrocloreuro de donepezilo.

<19.2> El compuesto representado por la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso según <19> o <19.1>, en el que la (S)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, es maleato de (S)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona.

- 5 <19.3> El compuesto representado por la fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso según uno cualquiera de <19> a <19.2>, en el que la enfermedad de Alzheimer es enfermedad de Alzheimer leve, moderada o grave.

Efectos favorables de la invención

- 10 La presente invención proporciona un agente terapéutico para la enfermedad de Alzheimer y la demencia con cuerpos de Lewy, combinando un derivado de pirazoloquinolina representado por la fórmula (I) que tiene acción inhibitoria de PDE9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y donepezilo que tiene acción inhibitoria de la acetilcolina esterasa, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El agente terapéutico que usa esta combinación exhibe un efecto de mejora más notable sobre la función cognitiva en modelos animales en comparación con sus usos en solitario, y tiene potencial para su uso como agente terapéutico para la enfermedad de
- 15 Alzheimer y la demencia con cuerpos de Lewy. El alcance de la invención está definido por las reivindicaciones. Las referencias a métodos de tratamiento en el sumario y descripción detallada de la invención en esta descripción deben interpretarse como referencias a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) por terapia.

Descripción de las realizaciones

- 20 La presente invención se explicará ahora en detalle.

Una "sal farmacéuticamente aceptable" a la que se hace referencia en toda la presente memoria descriptiva no está particularmente limitada siempre que sea una sal formada con el compuesto de la invención, y ejemplos específicos incluyen sales de adición de ácidos tales como sales de ácidos inorgánicos, sales de ácidos orgánico o sales de aminoácidos ácidos.

- 25 A menos que se especifique de otro modo, en el contexto de "sal farmacéuticamente aceptable" como se usa en el presente documento, el número de moléculas de ácido por molécula del compuesto en una sal formada no está particularmente limitado siempre que la sal se forme en una relación apropiada. En una realización, el número de moléculas de ácido por molécula del compuesto es de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 5; en otra realización, el número de moléculas de ácido por molécula del compuesto es de aproximadamente 0.5 a
- 30 aproximadamente 2; y en otra realización más, el número de moléculas de ácido por molécula del compuesto es aproximadamente 0.5, aproximadamente 1 o aproximadamente 2.

Los ejemplos específicos de una sal de ácido inorgánico incluyen hidrocloreuro, hidrobromuro, sulfato, nitrato y fosfato, y los ejemplos específicos de una sal de ácido orgánico incluyen acetato, succinato, fumarato, maleato, tartrato, citrato, lactato, estearato, benzoato, metanosulfonato, p-toluenosulfonato y bencenosulfonato.

- 35 Los ejemplos específicos de una sal de aminoácido ácido incluyen aspartato y glutamato.

[Formulación]

- La composición farmacéutica de la invención se puede producir mezclando un aditivo farmacéuticamente aceptable con el compuesto (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o el compuesto (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La composición farmacéutica de la invención se puede producir mediante
- 40 un método conocido, tal como el método descrito en General Rules for Preparations of the Japanese Pharmacopoeia, 16ª edición.

La composición farmacéutica de la invención se puede administrar apropiadamente a un paciente según la forma de dosificación.

- 45 La dosis del compuesto (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el compuesto (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la invención variará dependiendo de la gravedad de los síntomas, la edad del paciente, el sexo y el peso corporal, la forma de administración y tipo de sal, y el tipo específico de enfermedad, y similares; pero usualmente, en adultos, se administran de aproximadamente 30 µg a 10 g, en una realización de 100 µg a 5 g, y en otra realización, de 100 µg a 1 g por vía oral al día, en una dosis única o en varias dosis divididas; o se administran de aproximadamente 30 µg a 1 g, en una realización de 100 µg a 500 mg, y en otra
- 50 realización, de 100 µg a 300 mg por inyección al día, en una dosis única o en varias dosis divididas.

EJEMPLOS

El compuesto (I) se puede producir mediante el método descrito en PTL 1, por ejemplo.

(Ejemplos de pruebas farmacológicas)

Los presentes inventores confirmaron los efectos combinados del compuesto (I) y hidrocloreuro de donepezilo usando el siguiente modelo animal.

[Ejemplo 1 de prueba] Prueba de reconocimiento de objeto nuevo usando ratas con deterioro cognitivo inducido por escopolamina

5 Se ha informado un trastorno del sistema nervioso de acetilcolina en la enfermedad de Alzheimer y la demencia con cuerpos de Lewy (Whitehouse et al., Science, 1982, vol.215, pág. 1237, Shimada et al., Neurology, vol.73, pág. 273, 2009, Tiraboschi et al., Neurology 54(2000) 407-411, Perry et. al., NeuroReport, vol.5, págs. 747-749(1994)), y los animales a los que se les administra escopolamina son útiles como modelo animal para la enfermedad de Alzheimer y demencia con cuerpos de Lewy. La escopolamina es un inhibidor del receptor muscarínico que bloquea la transmisión del sistema nervioso de la acetilcolina. El sistema nervioso de la acetilcolina está involucrado en la memoria y la atención, y los seres humanos o animales sanos a los que se les administró escopolamina exhiben síntomas de amnesia de tipo demencia, que se atenúan por los fármacos utilizados para el tratamiento del deterioro cognitivo en la enfermedad de Alzheimer y la demencia con cuerpos de Lewy (Snyder et al., Alzheimer's & Dementia 1(2005)126-135, Sambeth et al., European Journal of Pharmacology, vol.572(2007) págs. 151-159).

15 **Materiales y métodos**

Se sometieron a la prueba ratas macho Long Evans de 6 semanas de edad (Institute for Animal Reproduction). Se realizó un proceso de habituación al procedimiento experimental una vez al día durante 2 días antes de la prueba. En el proceso de habituación, se administró un vehículo a las ratas, y luego las ratas se colocaron en un aparato de prueba vacío (40 cm x 30 cm x 45 cm de altura) y se les dejó explorar durante 3 minutos, y después de colocarlas en una cámara de espera (13 cm x 30 cm x 45 cm de altura) durante aproximadamente 1 minuto, se devolvieron nuevamente al aparato de prueba vacío y se dejaron durante 5 minutos.

El día de la prueba se realizó un ensayo de adquisición (II). El compuesto (I) se administró por vía oral 2 horas antes de T1. El hidrocloreuro de donepezilo se administró por vía oral 1 hora antes de T1. La escopolamina (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) se administró por vía subcutánea 30 minutos antes de T1 a una dosis de 0.7 mg/kg. En T1, las ratas se habituaron al aparato de prueba vacío durante 3 minutos, y después se colocaron en la cámara de espera. Después de colocar dos objetos idénticos en el aparato de prueba, las ratas se devolvieron nuevamente al aparato de prueba y se les permitió explorar libremente los dos objetos idénticos durante 5 minutos. Después, las ratas se devolvieron a sus jaulas de cría. Después de 2 horas, se realizó un ensayo de retención (T2). Las ratas se colocaron en el aparato de prueba vacío durante 3 minutos para su habituación y después se transfirieron a la cámara de espera. Después de colocar un objeto usado en T1 (objeto "familiar") y un objeto no usado en T1 (objeto "nuevo") en el aparato de prueba, las ratas fueron devueltas de nuevo al aparato de prueba y se les permitió explorar libremente estos objetos durante 3 minutos. Los objetos se limpiaron con una toallita húmeda impregnada con etanol después de cada experimento para no dejar rastros de olor. Los comportamientos de las ratas durante T1 y T2 se grabaron por una cámara de video digital y el tiempo total de exploración para cada objeto se midió manualmente usando un cronómetro. El comportamiento exploratorio se definió como el comportamiento en el que la rata acerca su nariz a menos de 2 cm del objeto y dirige su nariz hacia el objeto.

En la prueba de reconocimiento de objeto nuevo, el porcentaje de exploración del objeto nuevo en T2 se considera un índice de amnesia, lo que refleja la discriminación entre el objeto familiar y el objeto nuevo. El porcentaje de exploración del nuevo objeto se calculó mediante la siguiente fórmula.

40 El porcentaje de exploración del nuevo objeto (%) = $N/(N + F) \times 100$

F: tiempo dedicado a explorar el objeto familiar

N: tiempo dedicado a explorar el objeto nuevo

Las ratas cuyo tiempo total dedicado a explorar los objetos durante T1 o T2 fue de 10 segundos o menos o ratas cuyo porcentaje del tiempo dedicado a explorar cualquiera de los objetos durante T1 no fue inferior al 70 % o no superior al 30 % del tiempo de exploración total se excluyeron del análisis de datos.

Los resultados se expresaron como media ± error estándar. La diferencia entre el grupo de control normal no tratado con escopolamina y el grupo de control de enfermedad tratado con escopolamina se analizó mediante una prueba de la t no pareada (diferencia significativa: *). La diferencia entre el grupo de control de la enfermedad y el grupo tratado con un solo fármaco se analizó mediante la prueba de comparación múltiple de tipo Dunnett (diferencia significativa: #). La diferencia entre el grupo de tratamiento combinado y el grupo tratado con un solo fármaco se analizó mediante la prueba de comparación múltiple de tipo Dunnett (diferencia significativa: ✖). Se consideró que un valor de p <0.05 era una diferencia estadísticamente significativa. El análisis estadístico se realizó utilizando GraphPad Prism versión 5.04 o 6.02. Los resultados se muestran en las Tablas 1 a 5.

[Tabla 1]

Grupo de control normal	Grupo administrado con escopolamina		
	Grupo de control de la enfermedad	Compuesto (I) 0.3 mg/kg	Compuesto (I) 1 mg/kg
71.3 ±3.1	54.4 ±2.8*	58.7 ±3.2	59.9 ±3.4

[Tabla 2]

Grupo de control normal	Grupo administrado con escopolamina		
	Grupo de control de la enfermedad	Compuesto (I) 3.3 mg/kg	Compuesto (I) 10 mg/kg
73.8 ±3.0	53.3 ±2.2*	68.5 ±2.0#	68.5 ±1.6#

5

[Tabla 3]

Grupo de control normal	Grupo administrado con escopolamina	
	Grupo de control de la enfermedad	Donepezilo 0.03 mg/kg
71.1 ±3.3	55.0 ±2.3*	62.7 ±3.6

[Tabla 4]

Grupo de control normal	Grupo administrado con escopolamina		
	Grupo de control de la enfermedad	Donepezilo 0.1 mg/kg	Donepezilo 0.3 mg/kg
71.5 ±4.8	53.9 ±2.7*	66.2 ±4.0	70.4 ±4.8#

[Tabla 5]

Grupo de control normal	Grupo administrado con escopolamina			
	Grupo de control de la enfermedad	Donepezilo 0.03 mg/kg	Compuesto (I) 1 mg/kg	Donepezilo 0.03 mg/kg y Compuesto (I) 1 mg/kg
76.4 ±2.3	54.8 ±3.8*	57.8 ±4.0	84.9 ±2.2	73.1 ±2.3 ※

10

Resultados

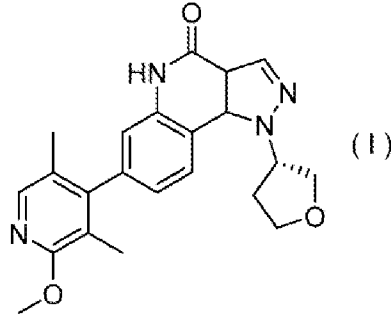
En T2, las ratas del grupo control de la enfermedad exhibieron un porcentaje significativamente menor de exploración del nuevo objeto que las ratas del grupo control normal. Esto significa que la escopolamina indujo un deterioro de la memoria en las ratas.

15 El compuesto (I) exhibió un efecto de mejora significativo en el porcentaje de exploración del objeto nuevo a 3.3 mg/kg (Tabla 2), pero no exhibió un efecto significativo a 1 mg/kg (Tabla 1). El hidroclicloruro de donepezilo exhibió un efecto de mejora significativo en el porcentaje de exploración del objeto nuevo a 0.3 mg/kg (Tabla 4), pero no exhibió un efecto significativo a 0.03 mg/kg (Tabla 3). Cuando se compararon los efectos del compuesto (I) y el hidroclicloruro de donepezilo en solitario con el efecto de su uso en combinación, en dosis que no son eficaces con cada uno en solitario, se encontró que el grupo de tratamiento combinado con el compuesto (I) (1 mg/kg) y el hidroclicloruro de donepezilo (0.03 mg/kg) exhibió un porcentaje significativamente mayor de exploración del objeto nuevo que el grupo tratado con un solo fármaco de hidroclicloruro de donepezilo (0.03 mg/kg) (Tabla 5). Este resultado indica un efecto de aumento sobre la función cognitiva por el compuesto (I) cuando se combina con hidroclicloruro de donepezilo.

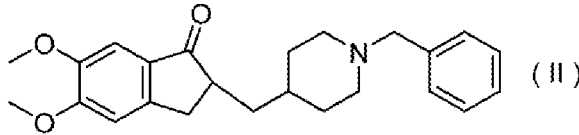
20

REIVINDICACIONES

1. Un agente terapéutico que comprende (S)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolina-4(5H)-ona representada por la fórmula (I):



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y donepezilo representado por la fórmula (II):



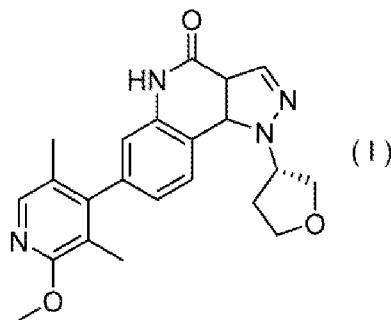
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso combinado en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer o la demencia con cuerpos de Lewy.

10 2. El agente terapéutico para uso según la reivindicación 1, en el que el donepezilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es hidrocloreto de donepezilo.

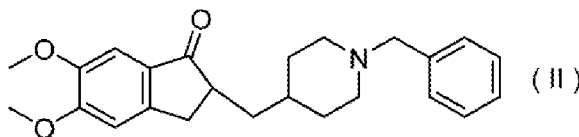
3. El agente terapéutico para uso según la reivindicación 1 o 2, en el que la (S)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolina-4(5H)-ona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es maleato de (S)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolina-4(5H)-ona.

15 4. El agente terapéutico para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la enfermedad de Alzheimer es enfermedad de Alzheimer leve, moderada o grave.

5. Un agente terapéutico que comprende (S)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolina-4(5H)-ona representada por la fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y donepezilo representado por la fórmula (II):



20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer o demencia con cuerpos de Lewy, en el que

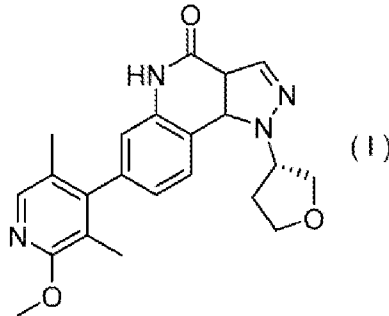
25 (S)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y donepezilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administran simultáneamente o por separado.

6. El agente terapéutico para uso según la reivindicación 5, en el que el donepezilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es hidrocloreto de donepezilo.

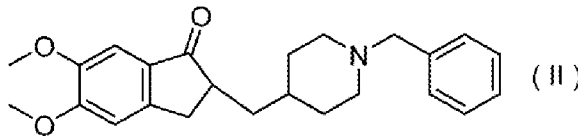
5 7. El agente terapéutico para uso según la reivindicación 5 o 6, en el que la (S)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolina-4(5H)-ona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es maleato de (S)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolina-4(5H)-ona.

8. El agente terapéutico para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, en el que la enfermedad de Alzheimer es enfermedad de Alzheimer leve, moderada o grave.

9. Un agente terapéutico, que comprende (S)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolina-4(5H)-ona representada por la fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y donepezilo representado por la fórmula (II):



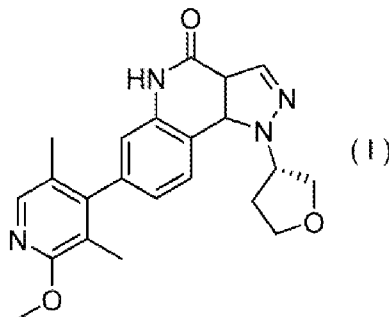
o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer o la demencia con cuerpos de Lewy.

15 10. El agente terapéutico para uso según la reivindicación 9, en el que el donepezilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es hidrocloreto de donepezilo.

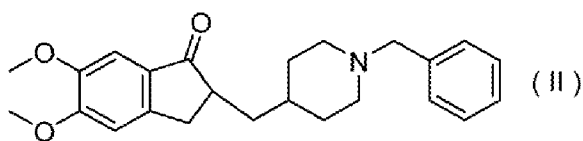
11. El agente terapéutico para uso según la reivindicación 9 o 10, en el que la (S)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolina-4(5H)-ona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es maleato de (S)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolina-4(5H)-ona.

20 12. El agente terapéutico para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, en el que la enfermedad de Alzheimer es enfermedad de Alzheimer leve, moderada o grave.

13. (S)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolina-4(5H)-ona representada por la fórmula (I):



25 o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer o la demencia con cuerpos de Lewy, en el que (S)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolina-4(5H)-ona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se usa en combinación con donepezilo representado por la fórmula (II):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 14. El compuesto representado por la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según la reivindicación 13, en el que el donepezilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es hidrocloreto de donepezilo.
15. El compuesto representado por la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según la reivindicación 13 o 14, en el que la (S)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es maleato de (S)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona.
- 10 16. El compuesto representado por la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15, en el que la enfermedad de Alzheimer es enfermedad de Alzheimer leve, moderada o grave.