

## (12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 45002 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/13; A61P 25/28; A61K 31/496; A61K 31/445**
- (43) Date de publication : **28.10.2020**

- 
- (21) N° Dépôt : **45002**
- (22) Date de Dépôt : **03.08.2016**
- (30) Données de Priorité : **18.05.2016 IN 201641017204**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/IB2016/054672 03.08.2016**
- (71) Demandeur(s) : **Suven Life Sciences Limited, Serene Chambers Road - 5 Avenue - 7 Banjara Hills Hyderabad, Telangana 500034 (IN)**
- (72) Inventeur(s) : **NIROGI, Ramakrishna ; SHINDE, Anil Karbhari ; JAYARAJAN, Pradeep ; BHYRAPUNENI, Gopinadh ; JASTI, Venkateswarlu ; KAMBHAMPATI, Ramasastrri**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP16763575.4**
- (74) Mandataire : **MOROCCO INTELLECTUAL PROPERTY SERVICES**

- 
- (54) Titre : **TRIPLE COMBINAISON D'ANTAGONISTES PURS DU RÉCEPTEURS 5-HT6, D'INHIBITEURS DE L'ACÉTYLCHOLINESTÉRISE ET D'ANTAGONISTES DU RÉCEPTEUR NMDA**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne une combinaison d'un antagoniste pur du récepteur 5-HT6, d'un inhibiteur de l'acétylcholinestérase et d'un antagoniste du récepteur NMDA. La présente invention concerne également des antagonistes purs du récepteur 5-HT6 (5-HT6R), ou un ou plusieurs sels pharmaceutiquement acceptables de ceux-ci, en combinaison avec ou comme adjuvant à un inhibiteur de l'acétylcholinestérase et un antagoniste du récepteur de N-méthyl-D-aspartate (NMDA), et leur utilisation dans le traitement de troubles cognitifs. La présente invention concerne en outre une composition pharmaceutique contenant ladite combinaison.

**REVENDEICATIONS**

1. Combinaison comprenant un antagoniste pur du récepteur 5-HT<sub>6</sub>, un inhibiteur de l'acétylcholinestérase et un antagoniste du récepteur NMDA, ledit antagoniste pur du récepteur 5-HT<sub>6</sub> étant choisi dans le groupe constitué par :

le 1-[(2-bromophényl)sulfonyl]-5-méthoxy-3-[(4-méthyl-1-pipérazinyl)méthyl]-1H-indole ;

le 1-[(4-fluorophényl)sulfonyl]-5-méthoxy-3-[(4-méthyl-1-pipérazinyl)méthyl]-1H-indole ; et

le 1-[(4-isopropylphényl)sulfonyl]-5-méthoxy-3-[(4-méthyl-1-pipérazinyl)méthyl]-1H-indole ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ceux-ci.

2. Combinaison selon la revendication 1, ledit inhibiteur de l'acétylcholinestérase étant choisi dans le groupe constitué par le donépézil, la rivastigmine et la galantamine ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ceux-ci.

3. Combinaison selon la revendication 1, ledit antagoniste du récepteur NMDA étant la mémantine ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci ; éventuellement ledit antagoniste du récepteur NMDA étant le chlorhydrate de mémantine.

4. Combinaison selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, ledit antagoniste pur du récepteur 5-HT<sub>6</sub> étant le 1-[(2-bromophényl)sulfonyl]-5-méthoxy-3-[(4-méthyl-1-pipérazinyl)méthyl]-1H-indole ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

5. Combinaison selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, ledit sel pharmaceutiquement acceptable de l'antagoniste pur du récepteur 5-HT<sub>6</sub> étant choisi parmi :

le monohydrate de 1-[(2-bromophényl)sulfonyl]-5-méthoxy-3-[(4-méthyl-1-pipérazinyl)méthyl]-1H-indole dimésylate ;

le dichlorhydrate de 1-[(4-fluorophényl)sulfonyl]-5-méthoxy-3-[(4-méthyl-1-pipérazinyl)méthyl]-1H-indole ; et

le dichlorhydrate de 1-[(4-isopropylphényl)sulfonyl]-5-méthoxy-3-[(4-méthyl-1-pipérazinyl)méthyl]-1H-indole.

6. Combinaison selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, ledit antagoniste pur du récepteur 5-HT<sub>6</sub> étant le monohydrate de 1-[(2-bromophényl)sulfonyl]-5-méthoxy-3-[(4-méthyl-1-pipérazinyl)méthyl]-1H-indole dimésylate.

7. Combinaison selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, ledit inhibiteur de l'acétylcholinestérase étant le donépézil ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci ; éventuellement ledit inhibiteur de l'acétylcholinestérase étant le chlorhydrate de donépézil.
8. Combinaison comprenant le monohydrate de 1-[(2-bromophényl)sulfonyl]-5-méthoxy-3-[(4-méthyl-1-pipérazinyl)méthyl]-1H-indole dimésylate, le chlorhydrate de donépézil et le chlorhydrate de mémantine.
9. Combinaison selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, pour utilisation dans le traitement des troubles cognitifs chez un patient ; ledit trouble cognitif étant choisi parmi la maladie d'Alzheimer, la schizophrénie, la maladie de Parkinson, la démence à corps de Lewy, la démence vasculaire et la démence frontotemporale.
10. Composé, 1-[(2-bromophényl)sulfonyl]-5-méthoxy-3-[(4-méthyl-1-pipérazinyl)méthyl]-1H-indole ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci pour utilisation en combinaison avec un inhibiteur de l'acétylcholinestérase et un antagoniste du récepteur NMDA pour utilisation dans une méthode de traitement de la maladie d'Alzheimer chez un patient.
11. Composé pour utilisation selon la revendication 10, en tant que traitement d'appoint chez un patient sous traitement stable avec un inhibiteur de l'acétylcholinestérase et un antagoniste du récepteur NMDA.
12. Composé pour utilisation selon la revendication 10 ou la revendication 11, ledit inhibiteur de l'acétylcholinestérase étant choisi parmi le donépézil, la rivastigmine et la galantamine ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ceux-ci.
13. Composé pour utilisation selon l'une quelconque des revendications 10 à 12, ledit antagoniste du récepteur NMDA étant la mémantine ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci.
14. Composé pour utilisation selon la revendication 10 :

(a) ledit traitement comprenant l'administration au patient de 1 mg à 200 mg de 1-[(2-bromophényl)sulfonyl]-5-méthoxy-3-[(4-méthyl-1-pipérazinyl)méthyl]-1H-indole ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci par jour ; ou

(b) ledit traitement comprenant l'administration au patient de 1 mg à 10 mg de 1-[(2-bromophényl)sulfonyl]-5-méthoxy-3-[(4-méthyl-1-pipérazinyl)méthyl]-1H-indole ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci par jour ; ou

(c) ledit traitement comprenant l'administration au patient de 25 mg à 125 mg de 1-[(2-bromophényl)sulfonyl]-5-méthoxy-3-[(4-méthyl-1-pipérazinyl)méthyl]-1H-indole ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci par jour ; ou

(d) ledit traitement comprenant l'administration au patient de 150 mg à 200 mg de 1-[(2-bromophényl)sulfonyl]-5-méthoxy-3-[(4-méthyl-1-pipérazinyl)méthyl]-1H-indole ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci par jour ; ou

(e) ledit traitement comprenant l'administration au patient de 25 mg à 75 mg de 1-[(2-bromophényl)sulfonyl]-5-méthoxy-3-[(4-méthyl-1-pipérazinyl)méthyl]-1H-indole ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci par jour ; ou

(f) ledit traitement comprenant l'administration au patient de 75 mg à 150 mg de 1-[(2-bromophényl)sulfonyl]-5-méthoxy-3-[(4-méthyl-1-pipérazinyl)méthyl]-1H-indole ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci par jour ; et

(g) ledit traitement comprenant l'administration au patient de 1 mg à 30 mg de donépézil ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci par jour ; et

(h) ledit traitement comprenant l'administration au patient de 1 mg à 40 mg de mémantine ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci par jour.

15. Composition pharmaceutique comprenant la combinaison selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, et des excipients ou une combinaison de ceux-ci pharmaceutiquement acceptables.

16. Composition pharmaceutique selon la revendication 15, pour utilisation dans le traitement de troubles cognitifs choisis parmi la maladie d'Alzheimer, la schizophrénie, la maladie de Parkinson, la démence à corps de Lewy, la démence vasculaire et la démence frontotemporale.

17. Composition pharmaceutique selon la revendication 15 ou la revendication 16 :

(a) ledit 1-[(2-bromophényl)sulfonyl]-5-méthoxy-3-[(4-méthyl-1-pipérazinyl)méthyl]-1H-indole ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci étant présent en une quantité de 1 mg à 300 mg ; ou

(b) ledit 1-[(2-bromophényl)sulfonyl]-5-méthoxy-3-[(4-méthyl-1-pipérazinyl)méthyl]-1H-indole ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci étant présent en une quantité de 35 mg à 200 mg ; ou

(c) ledit 1-[(2-bromophényl)sulfonyl]-5-méthoxy-3-[(4-méthyl-1-pipérazinyl)méthyl]-1H-indole ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci étant présent en une quantité de 200 mg à 300 mg ; ou

(d) ledit 1-[(2-bromophényl)sulfonyl]-5-méthoxy-3-[(4-méthyl-1-pipérazinyl)méthyl]-1H-indole ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci étant présent en une quantité de 75 mg à 150 mg ; et

(e) ledit donépézil ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci étant présent en une quantité de 2 mg à 30 mg ; et

(f) ladite mémantine ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci étant présent en une quantité de 1 mg à 40 mg.

18. Composé pour utilisation selon la revendication 10, ledit traitement comprenant l'administration de 1-[(2-bromophényl)sulfonyl]-5-méthoxy-3-[(4-méthyl-1-pipérazinyl)méthyl]-1H-indole ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci au patient par voie orale, nasale, locale, cutanée ou parentérale.

19. Composé pour utilisation selon la revendication 10, ledit traitement comprenant l'administration de 1-[(2-bromophényl)sulfonyl]-5-méthoxy-3-[(4-méthyl-1-pipérazinyl)méthyl]-1H-indole ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci au patient une à trois fois par jour, une à trois fois par semaine ou une à trois fois par mois.