

## (12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 45639 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/31; A61P 25/28; A61K 31/496; A61K 31/445**
- (43) Date de publication : **30.06.2020**

- 
- (21) N° Dépôt : **45639**
- (22) Date de Dépôt : **03.08.2016**
- (30) Données de Priorité : **18.05.2016 IN 201641017205**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/IB2016/054673 03.08.2016**
- (71) Demandeur(s) : **Suven Life Sciences Limited, 5th Floor Serene Chambers Road No. 5 Off Avenue 7 Banjara Hills Hyderabad, Telangana 500034 (IN)**
- (72) Inventeur(s) : **NIROGI, Ramakrishna ; SHINDE, Anil Karbhari ; JAYARAJAN, Pradeep ; BHYRAPUNENI, Gopinadh ; JASTI, Venkateswarlu ; KAMBHAMPATI, Ramasastry**
- (74) Mandataire : **MOROCCO INTELLECTUAL PROPERTY SERVICES**

- 
- (54) Titre : **COMBINAISON D'ANTAGONISTES PURS DU RÉCEPTEUR 5-HT6 AVEC DES INHIBITEURS D'ACÉTYLCHOLINESTÉRISE**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne des antagonistes purs du récepteur 5-HT6, ou un/des sel(s) pharmaceutiquement acceptable(s) de ceux-ci en combinaison avec ou en tant qu'adjuvants d'inhibiteurs d'acétylcholinestérase et leur utilisation dans le traitement de troubles cognitifs. L'invention concerne en outre la composition pharmaceutique contenant ladite combinaison.

**Revendications :**

1. Combinaison comprenant un antagoniste du récepteur 5-HT<sub>6</sub> pur et un inhibiteur de l'acétylcholinestérase ;  
dans laquelle :  
l'antagoniste du récepteur 5-HT<sub>6</sub> pur est choisi parmi 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, dans laquelle l'antagoniste du récepteur 5-HT<sub>6</sub> pur est le 1-[(2-bromophényl)sulfonyl]-5-méthoxy-3-[(4-méthyl-1-pipérazinyl)méthyl]-1H-indole ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.
3. Combinaison selon la revendication 1 ou la revendication 2, dans laquelle le sel pharmaceutiquement acceptable de l'antagoniste du récepteur 5-HT<sub>6</sub> pur est choisi parmi le dimésylate monohydraté de  
1-[(2-bromophényl)sulfonyl]-5-méthoxy-3-[(4-méthyl-1-pipérazinyl)méthyl]-1H-indole ;  
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.
4. Combinaison selon la revendication 1, dans laquelle l'inhibiteur de l'acétylcholinestérase est choisi parmi le donépézil, la galantamine et la rivastigmine ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ceux-ci.
5. Combinaison selon la revendication 1 ou la revendication 4, dans laquelle l'inhibiteur de l'acétylcholinestérase est choisi parmi le donépézil et la rivastigmine ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ceux-ci ou dans laquelle l'inhibiteur de l'acétylcholinestérase ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci est le chlorhydrate de donépézil.
6. Combinaison selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, destinée à être utilisée dans

le traitement de troubles cognitifs chez un patient, de préférence dans laquelle le trouble cognitif est choisi parmi la maladie d'Alzheimer, la schizophrénie, la maladie de Parkinson, la démence du corps de Lewy, la démence vasculaire et la démence fronto-temporale.

7. Composé, 1-[(2-bromophényl)sulfonyl]-5-méthoxy-3-[(4-méthyl-1-pipérazinyl)méthyl]-1H-indole ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci destiné à être utilisé en combinaison avec l'inhibiteur de l'acétylcholinestérase pour le traitement de la maladie d'Alzheimer chez un patient.

8. Composé destiné à être utilisé selon la revendication 7, en tant que traitement annexe chez un patient en traitement stable avec un inhibiteur de l'acétylcholinestérase.

9. Composé destiné à être utilisé selon la revendication 7 ou la revendication 8, dans lequel l'inhibiteur de l'acétylcholinestérase est choisi parmi le donépézil, la galantamine et la rivastigmine ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ceux-ci, ou dans lequel l'inhibiteur de l'acétylcholinestérase est le donépézil et la rivastigmine ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ceux-ci.

10. Composé destiné à être utilisé selon la revendication 7 ou la revendication 8, dans lequel le 1-[(2-bromophényl)sulfonyl]-5-méthoxy-3-[(4-méthyl-1-pipérazinyl)méthyl]-1H-indole ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci est le dimésylate monohydraté de 1-[(2-bromophényl)sulfonyl]-5-méthoxy-3-[(4-méthyl-1-pipérazinyl)méthyl]-1H-indole.

11. Composé destiné à être utilisé selon la revendication 9, dans lequel le traitement comprend l'administration au patient :

(a) 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) dans lequel le traitement comprend 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) dans lequel le traitement comprend 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) dans lequel le traitement comprend 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) dans lequel le traitement comprend 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 par jour ou

(f) dans lequel le traitement comprend 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, ou

(g) dans lequel le traitement comprend l'administration au patient de 1 mg à 30 mg de donépézil ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci par jour, ou

(h) dans lequel le traitement comprend l'administration au patient de 5 mg à 25 mg de donépézil ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci par jour, ou

(i) dans lequel le traitement comprend l'administration au patient de 10 mg à 25 mg de donépézil ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci par jour.

12. Composition pharmaceutique comprenant la combinaison telle que revendiquée dans l'une quelconque des revendications 1 à 5, et des excipients ou une combinaison de celle-ci pharmaceutiquement acceptables.

13. Composition pharmaceutique selon la revendication 12, destinée à être utilisée dans le traitement de troubles cognitifs choisis parmi la maladie d'Alzheimer, la schizophrénie, la maladie de Parkinson, la démence du corps de Lewy, la démence vasculaire et la démence fronto-temporale.

14. Composition pharmaceutique selon la revendication 12 ou la revendication 13, dans laquelle le 1-[(2-bromophényl)sulfonyl]-5-méthoxy-3-[(4-méthyl-1-pipérazinyl)méthyl]-1H-indole ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci est présent :

- (a) en une quantité allant de 1 mg à 300 mg, ou
- (b) en une quantité allant de 35 mg à 200 mg, ou
- (c) en une quantité allant de 200 mg à 300 mg, ou
- (d) en une quantité allant de 75 mg ou 150 mg.

15. Composition pharmaceutique selon la revendication 12 ou la revendication 13, dans laquelle le donépézil ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci est présent en une quantité allant de :

- (a) 2 mg à 30 mg, ou
- (b) une quantité allant de 5 mg à 25 mg, ou
- (c) en une quantité de 5 mg, ou
- (d) en une quantité de 10 mg, ou
- (e) en une quantité de 23 mg.

16. Composé destiné à être utilisé selon la revendication 7, dans lequel le traitement comprend 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, dermique ou parentérale.

17. Composé destiné à être utilisé selon la revendication 7, dans lequel le traitement comprend 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.