

## (12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 45988 B1**
- (43) Date de publication : **28.10.2020**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/13; A61K 31/27;  
A61K 31/445; A61P 25/28;  
A61K 31/55; A61K 45/06;  
A61K 31/5377**
- 
- (21) N° Dépôt : **45988**
- (22) Date de Dépôt : **14.08.2017**
- (30) Données de Priorité : **18.08.2016 IN 201641028165**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/IB2017/054939 14.08.2017**
- (71) Demandeur(s) : **Suven Life Sciences Limited, Serene Chambers Road No. 5 Avenue 7 Banjara Hills Hyderabad 500034 (IN)**
- (72) Inventeur(s) : **NIROGI, Ramakrishna ; SHINDE, Anil Karbhari ; MOHAMMED, Abdul Rasheed ; JAYARAJAN, Pradeep ; BHYRAPUNENI, Gopinadh ; JASTI, Venkateswarlu**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP17764658.5**
- (74) Mandataire : **MOROCCO INTELLECTUAL PROPERTY SERVICES**

---

(54) Titre : **TRIPLE COMBINAISON D'AGONISTES INVERSES DU RÉCEPTEUR D'HISTAMINE-3, D'INHIBITEURS DE L'ACÉTYLCHOLINESTÉRISE ET D'ANTAGONISTES DU RÉCEPTEURS NMDA**

(57) Abrégé : L'invention concerne une combinaison d'un agoniste inverse du récepteur de l'histamine-3, d'un inhibiteur de l'acétylcholinestérase et d'un antagoniste du récepteur NMDA. L'invention concerne également un agoniste inverse du récepteur de l'histamine-3 (H3R) ou les 10 sels pharmaceutiquement acceptables de celui-ci, en combinaison avec un inhibiteur de l'acétylcholinestérase et un antagoniste du récepteur de N-méthyl-D-aspartate (NMDA) ou comme adjuvant à ceux-ci, ainsi que leur utilisation dans le traitement des troubles cognitifs. L'invention concerne encore une composition pharmaceutique contenant ladite combinaison.

**REVENDEICATIONS :**

1. Combinaison comprenant un agoniste inverse du récepteur de l'histamine 3, un inhibiteur de l'acétylcholinestérase et un antagoniste du récepteur de NMDA ; dans laquelle l'agoniste inverse du récepteur de l'histamine 3 est choisi parmi le N-[4-(1-cyclobutylpipéridin-4-yloxy)phényl]-2-(morpholin-4-yl)acétamide ; le N-[4-(1-cyclopropylpipéridin-4-yloxy)phényl]-2-(morpholin-4-yl)acétamide ; et le N-[4-(1-isopropylpipéridin-4-yloxy)phényl]-2-(morpholin-4-yl)acétamide ; ou un sel de ceux-ci acceptable sur le plan pharmaceutique.
2. Combinaison selon la revendication 1, dans laquelle l'inhibiteur de l'acétylcholinestérase est choisi dans le groupe constitué du donépézil, de la rivastigmine et de la galantamine ou d'un sel de ceux-ci acceptable sur le plan pharmaceutique, et de préférence dans laquelle l'inhibiteur de l'acétylcholinestérase est le donépézil ou un sel de celui-ci acceptable sur le plan pharmaceutique, plus préférentiellement est le chlorhydrate de donépézil.
3. Combinaison selon la revendication 1, dans laquelle l'antagoniste du récepteur de NMDA est la mémantine ou un sel de celle-ci acceptable sur le plan pharmaceutique et de préférence l'antagoniste du récepteur de NMDA est le chlorhydrate de mémantine.
4. Combinaison selon la revendication 1, dans laquelle l'agoniste inverse du récepteur de l'histamine 3 est le N-[4-(1-cyclobutylpipéridin-4-yloxy)phényl]-2-(morpholin-4-yl)acétamide ou un sel de celui-ci acceptable sur le plan pharmaceutique, et de préférence est le N-[4-(1-cyclopropylpipéridin-4-yloxy)phényl]-2-(morpholin-4-yl)acétamide le dichlorhydrate de N-[4-(1-cyclobutylpipéridin-4-yloxy)phényl]-2-(morpholin-4-yl)acétamide ; ou le tartrate de N-[4-(1-cyclopropylpipéridin-4-yloxy)phényl]-2-(morpholin-4-yl)acétamide ; ou dans laquelle l'agoniste inverse du récepteur de l'histamine 3 est le tartrate de N-[4-(1-isopropylpipéridin-4-yloxy)phényl]-2-(morpholin-4-yl)acétamide.
5. Combinaison selon la revendication 1 ou la revendication 4, dans laquelle l'agoniste inverse du récepteur de l'histamine 3 est le dichlorhydrate de N-[4-(1-cyclobutylpipéridin-4-yloxy)phényl]-2-(morpholin-4-yl)acétamide.
6. Combinaison comprenant le dichlorhydrate de N-[4-(1-cyclobutylpipéridin-4-yloxy)phényl]-2-(morpholin-4-yl)acétamide, le chlorhydrate de donépézil et le chlorhydrate de mémantine.

7. Combinaison selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, 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, la démence fronto-temporale, le syndrome de Down et le syndrome de Gilles de la Tourette.
8. Composé, le N-[4-(1-cyclobutylpipéridin-4-yloxy)phényl]-2-(morpholin-4-yl)acétamide ou un sel de celui-ci acceptable sur le plan pharmaceutique destiné à être utilisé en combinaison avec l'inhibiteur de l'acétylcholinestérase et l'antagoniste du récepteur de NDMA pour le traitement de la maladie d'Alzheimer chez un patient, et de préférence dans lequel l'utilisation est un traitement annexe pour la maladie d'Alzheimer chez un patient sous traitement stable avec l'inhibiteur de l'acétylcholinestérase et l'antagoniste du récepteur de NDMA.
9. Composé destiné à être utilisé selon la revendication 8, dans lequel l'inhibiteur de l'acétylcholinestérase est choisi parmi le donépézil, la rivastigmine et la galantamine ou un sel de ceux-ci acceptable sur le plan pharmaceutique.
10. Composé destiné à être utilisé selon la revendication 8, dans lequel l'antagoniste du récepteur de NMDA est la mémantine ou un sel de celle-ci acceptable sur le plan pharmaceutique.
11. Composé destiné à être utilisé selon la revendication 8, dans lequel le traitement comprend l'administration au patient de N-[4-(1-cyclobutylpipéridin-4-yloxy)phényl]-2-(morpholin-4-yl)acétamide ou d'un sel acceptable sur le plan pharmaceutique en une quantité allant de 0,1 mg à 100 mg par jour, et de préférence en une quantité allant de 0,1 mg à 60 mg par jour, et plus préférentiellement en une quantité allant de 0,1 mg à 30 mg par jour.
12. Composé destiné à être utilisé selon la revendication 8, dans lequel le traitement comprend l'administration au patient de 1 mg à 30 mg de donépézil ou d'un sel de celui-ci acceptable sur le plan pharmaceutique par jour.
13. Composé destiné à être utilisé selon la revendication 8, dans lequel le traitement comprend l'administration au patient de 1 mg à 40 mg de mémantine ou d'un sel de celle-ci acceptable sur le plan pharmaceutique par jour.
14. Composition pharmaceutique comprenant la combinaison selon l'une quelconque des

revendications 1 à 6, et des excipients acceptables sur le plan pharmaceutique ou une combinaison de ceux-ci.

15. Composition pharmaceutique selon la revendication 14, 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.

16. Composition pharmaceutique selon la revendication 14, dans laquelle le N-[4-(1-cyclobutylpipéridin-4-yloxy)phényl]-2-(morpholin-4-yl)acétamide ou un sel de celui-ci acceptable sur le plan pharmaceutique est présent en une quantité allant de 0,1 mg à 100 mg, de préférence en une quantité allant de 0,1 mg à 60 mg, et plus préférablement en une quantité allant de 0,1 mg à 30 mg, et/ou , dans laquelle le donépézil ou un sel de celui-ci acceptable sur le plan pharmaceutique est présent en une quantité allant de 2 mg à 30 mg, et/ou dans laquelle la mémantine ou un sel de celle-ci acceptable sur le plan pharmaceutique est présente en une quantité allant de 1 mg à 40 mg.

17. Composé destiné à être utilisé selon la revendication 8, dans lequel le traitement comprend l'administration de N-[4-(1-cyclobutylpipéridin-4-yloxy)phényl]-2-(morpholin-4-yl)acétamide ou d'un sel de celui-ci acceptable sur le plan pharmaceutique au patient par voie orale, nasale, locale, dermique ou parentérale.

18. Composé destiné à être utilisé selon la revendication 8, dans lequel le traitement comprend l'administration de N-[4-(1-cyclobutylpipéridin-4-yloxy)phényl]-2-(morpholin-4-yl)acétamide ou d'un sel de celui-ci acceptable sur le plan pharmaceutique au patient une à trois fois par jour, une à trois fois par semaine ou une à trois fois par mois.