

## (12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 45990 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/27; A61K 31/445;  
A61P 25/28; A61K 31/55;  
A61K 31/5377**
- (43) Date de publication : **31.08.2020**
- 
- (21) N° Dépôt : **45990**
- (22) Date de Dépôt : **14.08.2017**
- (30) Données de Priorité : **18.08.2016 IN 201641028166**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/IB2017/054938 14.08.2017**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP17768234.1**
- (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 ; MOHAMMED, Abdul  
Rasheed ; JAYARAJAN, Pradeep ; BHYRAPUNENI, Gopinadh ; JASTI, Venkateswarlu**
- (74) Mandataire : **MOROCCO INTELLECTUAL PROPERTY SERVICES**
- 
- (54) Titre : **COMBINAISON D'AGONISTES INVERSES DU RÉCEPTEUR DE L'HISTAMINE-3  
AVEC DES INHIBITEURS DE L'ACÉTYLCHOLINESTÉrase**
- (57) Abrégé : L'invention concerne la combinaison d'un agoniste inverse du récepteur de l'histamine-3 et d'un inhibiteur de l'acétylcholinestérase. L'invention concerne également un agoniste inverse du récepteur d'histamine-3 (H3R) ou un/des sel(s) pharmaceutiquement acceptable(s) de celui-ci, en combinaison avec, ou comme adjuvant à, un inhibiteur de l'acétylcholinestérase, ainsi que leur utilisation dans le traitement des troubles cognitifs. L'invention concerne encore la composition pharmaceutique contenant ladite combinaison.

**REVENDECATIONS**

1. Combinaison comprenant un agoniste inverse du récepteur de l'histamine 3 et un inhibiteur de l'acétylcholinestérase ; dans laquelle l'agoniste inverse du récepteur de l'histamine 3 est choisi dans le groupe constitué du :  
N-[4-(1-cyclobutylpipéridin-4-yloxy)phényl]-2-(morpholin-4-yl)acétamide ;  
N-[4-(1-cyclopropylpipéridin-4-yloxy)phényl]-2-(morpholin-4-yl)acétamide ; et  
N-[4-(1-isopropylpipéridin-4-yloxy)phényl]-2-(morpholin-4-yl)acétamide ;  
ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de ceux-ci.
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 pharmaceutiquement acceptable de ceux-ci.
3. 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 pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.
4. Combinaison selon la revendication 1 ou claim 3, dans laquelle le sel pharmaceutiquement acceptable de l'agoniste inverse du récepteur de l'histamine 3 est choisi parmi le dichlorhydrate de N-[4-(1-cyclobutylpipéridin-4-yloxy)phényl]-2-(morpholin-4-yl)acétamide ;  
le tartrate de N-[4-(1-cyclopropylpipéridin-4-yloxy)phényl]-2-(morpholin-4-yl)acétamide ; et  
le tartrate de N-[4-(1-isopropylpipéridin-4-yloxy)phényl]-2-(morpholin-4-yl)acétamide.
5. Combinaison selon la revendication 1, 3 ou 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 selon la revendication 1 ou la revendication 2, dans laquelle l'inhibiteur de l'acétylcholinestérase est le donépézil ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci ou dans laquelle l'inhibiteur de l'acétylcholinestérase est le chlorhydrate de donépézil.
7. Combinaison comprenant le dichlorhydrate de N-[4-(1-cyclobutylpipéridin-4-yloxy)phényl]-2-(morpholin-4-yl)acétamide et le chlorhydrate de donépézil.

8. Combinaison selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, destinée à être utilisée dans le traitement de troubles cognitifs chez un patient.
9. Combinaison destinée à être utilisée selon la revendication 8, 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.
10. Composé, le N-[4-(1-cyclobutylpipéridin-4-yloxy)phényl]-2-(morpholin-4-yl)acétamide ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci destiné à être utilisé en combinaison avec un inhibiteur de l'acétylcholinestérase pour le traitement de la maladie d'Alzheimer chez un patient.
11. Composé destiné à être utilisé selon la revendication 10, en tant que traitement auxiliaire chez un patient dans le cadre d'un traitement stable avec un inhibiteur de l'acétylcholinestérase.
12. Composé destiné à être utilisé selon la revendication 10 ou la revendication 11, dans lequel l'inhibiteur de l'acétylcholinestérase est choisi parmi le donépézil, la rivastigmine et la galantamine ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ceux-ci.
13. Composé destiné à être utilisé selon la revendication 10 ou la revendication 11, (a) dans lequel le traitement comprend l'administration au patient de 0,1 mg à 100 mg de N-[4-(1-cyclobutylpipéridin-4-yloxy)phényl]-2-(morpholin-4-yl)acétamide ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci par jour, ou
  - (b) dans lequel le traitement comprend l'administration au patient de 0,1 mg à 60 mg de N-[4-(1-cyclobutylpipéridin-4-yloxy)phényl]-2-(morpholin-4-yl)acétamide ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci par jour, ou
  - (c) dans lequel le traitement comprend l'administration au patient de 0,1 mg à 30 mg de N-[4-(1-cyclobutylpipéridin-4-yloxy)phényl]-2-(morpholin-4-yl)acétamide ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci par jour ; ou
  - (d) 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.
14. Composition pharmaceutique comprenant la combinaison selon quelconque des revendications 1 à 7, et des excipients pharmaceutiquement acceptables 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 ou la revendication 15, (a) dans laquelle le N-[4-(1-cyclobutylpipéridin-4-yloxy)phényl]-2-(morpholin-4-yl)acétamide ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci est présent en une quantité allant de 0,1 mg à 100 mg, ou
- (b) dans laquelle le N-[4-(1-cyclobutylpipéridin-4-yloxy)phényl]-2-(morpholin-4-yl)acétamide ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci est présent en une quantité allant de 0,1 mg à 60 mg, ou
- (c) dans laquelle le N-[4-(1-cyclobutylpipéridin-4-yloxy)phényl]-2-(morpholin-4-yl)acétamide ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci est présent en une quantité allant de 0,1 mg à 30 mg ; ou
- (d) dans laquelle the donépézil ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci est présent en une quantité allant de 2 mg à 30 mg.
17. Composé destiné à être utilisé selon la revendication 10, dans lequel le traitement comprend l'administration de N-[4-(1-cyclobutylpipéridin-4-yloxy)phényl]-2-(morpholin-4-yl)acétamide ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci au patient par voie orale, nasale, locale, dermique ou parentérale.
18. Composé destiné à être utilisé selon la revendication 10, dans lequel le traitement comprend l'administration de N-[4-(1-cyclobutylpipéridin-4-yloxy)phényl]-2-(morpholin-4-yl)acétamide 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.