



MD 4348 B1 2015.05.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat  
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4348** (13) **B1**  
(51) Int.Cl: *A61K 31/403* (2006.01)  
*A61K 31/13* (2006.01)  
*A61P 25/00* (2006.01)  
*A61P 25/28* (2006.01)  
*C07D 209/52* (2006.01)  
*C07C 13/615* (2006.01)

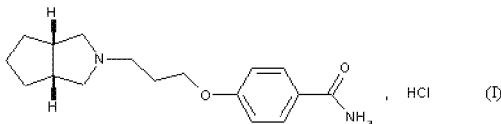
(12) BREVET DE INVENȚIE

<p>In termen de 6 luni de la data publicării mențiunii privind hotărârea de acordare a brevetului de invenție, orice persoană poate face opoziție la acordarea brevetului</p>	
<p>(21) Nr. depozit: a 2012 0119 (22) Data depozit: 2012.12.03 (31) Nr.: 11/03777; 61/568,831 (32) Data: 2011.12.09; 2011.12.09 (33) Țara: FR; US (41) Data publicării cererii: 2013.06.30</p>	<p>(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2015.05.31, BOPI nr. 5/2015</p>
<p>(71) Solicitant: LES LABORATOIRES SERVIER, FR (72) Inventatori: SORS Aurore, FR; TROCME-THIBIERGE Caryn, FR; MERDES Annette, DE (73) Titular: LES LABORATOIRES SERVIER, FR (74) Mandatar autorizat: SIMANENKOVA Tatiana</p>	

(54) Combinație între 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamidă și un antagonist al receptorului NMDA, și compoziții farmaceutice care o conțin

(57) Rezumat:

Prezenta invenție se referă la o combinație nouă între 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamidă cu formula (I):



sau o sare de adiție a acesteia cu un acid sau o bază acceptabile farmaceutic, și un antagonist al receptorilor glutamatergici NMDA (N-metil-D-aspartat), și anume memantina, pentru obținerea compozițiilor farmaceutice cu scopul utilizării lor în tratamentul tulburărilor cognitive asociate cu îmbătrânirea cerebrală și bolile neurodegenerative.

In special pentru tratament sunt vizate tulburările cognitive asociate cu boala Alzheimer.

Acțiunea antagonistului receptorilor glutamatergici NMDA este sporită de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamidă sau de sărurile de adiție ale acesteia cu un acid sau o bază acceptabile farmaceutic. Coadministrarea acestor compuși permite de a micșora dozele terapeutice ale memantinei și a îmbunătăți activitatea cognitivă a pacienților fără a spori reacțiile adverse ale antagonistului receptorilor NMDA.

Revendicări: 11

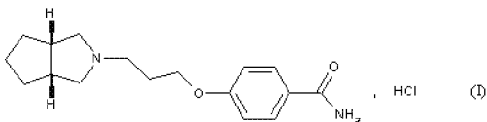
Figuri: 2

MD 4348 B1 2015.05.31

**(54) Combination between 4-{3-[*cis*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]propoxy}benzamide and an NMDA receptor antagonist, and pharmaceutical compositions containing it**

**(57) Abstract:**

1  
The present invention relates to a new combination between 4-{3-[*cis*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]propoxy}benzamide of formula (I):



or an addition salt thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base, and an NMDA (N-methyl-D-aspartate) glutamatergic receptor antagonist, especially memantine, for obtaining pharmaceutical compositions for use in the treatment of

2  
cognitive disturbances associated with cerebral ageing and with neurodegenerative diseases.

For treatment are mainly intended cognitive disturbances associated with Alzheimer's disease.

The effects of NMDA glutamatergic receptor antagonist are potentiated by those of 4-{3-[*cis*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]propoxy}benzamide or addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base. Co-administration of these compounds makes it possible to lower the therapeutic doses of memantine and to improve the cognitive performances of patients without increasing the adverse effects of NMDA receptor antagonist.

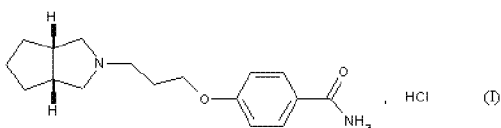
Claims: 11

Fig.: 2

**(54) Комбинация между 4-{3-[*цис*-гексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-ил]пропокси}бензамидом и антагонистом NMDA-рецептора, и содержащие ее фармацевтические композиции**

**(57) Реферат:**

1  
Настоящее изобретение относится к новой комбинации 4-{3-[*цис*-гексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-ил]пропокси}бензамида формулы (I):



или его соли присоединения с фармацевтически приемлемыми кислотой или основанием, и антагониста глутаматных NMDA (N-метил-D-аспарат) рецепторов, а именно мемантина, для получения фармацевтических композиций с целью применения их для лечения когнитивных нарушений, связанных с церебральным старением и нейродегенеративными болезнями.

2  
Применение для лечения в первую очередь направлено на когнитивные нарушения, связанные с болезнью Альцгеймера.

Действие антагониста глутаматных NMDA-рецепторов усиливается 4-{3-[*цис*-гексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-ил]пропокси}бензамидом или его солями присоединения с фармацевтически приемлемыми кислотой или основанием. Совместное введение этих соединений позволяет уменьшить терапевтические дозы мемантина и улучшить когнитивную деятельность пациентов без усиления побочного действия антагониста NMDA-рецепторов.

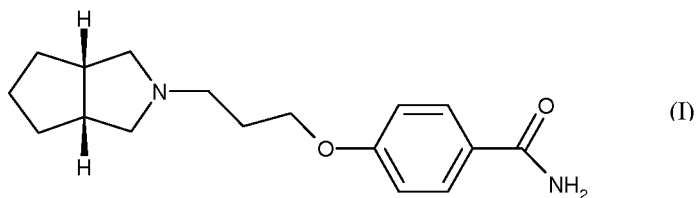
П. формулы: 11

Фиг.: 2

**Descriere:**

Prezenta invenție se referă la o nouă combinație între 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamidă cu formula (I):

5



10 sau o sare de adiție a acesteia cu un acid sau o bază acceptabile farmaceutic, și un antagonist al receptorilor glutamatergici NMDA (N-metil-D-aspartat), pentru obținerea compozițiilor farmaceutice cu scopul utilizării lor în tratamentul tulburărilor cognitive asociate cu îmbătrânirea cerebrală și bolile neurodegenerative.

15 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamidă are caracteristica de a interacționa cu sistemele histaminergice centrale *in vivo*, ceea ce îi asigură activitatea în sistemul nervos central și, îndeosebi, în tratamentul deficiențelor cognitive asociate cu îmbătrânirea cerebrală și bolile neurodegenerative. 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(1*H*)-il]propoxi} benzamidă, prepararea și utilizarea terapeutică a ei au fost descrise în cererea de brevet [1].

20 Solicitantul a descoperit că 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamidă cu formula (I), sau o sare de adiție a acesteia cu un acid sau o bază acceptabilă farmaceutic, utilizată în combinație cu un antagonist al receptorilor glutamatergici NMDA, posedă proprietăți valoroase pentru tratamentul deficiențelor cognitive asociate cu îmbătrânirea cerebrală și bolile neurodegenerative. Bolile neurodegenerative legate de îmbătrânirea cerebrală, precum boala Alzheimer, se caracterizează prin tulburări ale memoriei și disfuncție cognitivă. Tulburările cognitive se asociază de obicei cu diminuarea capacității neuronilor de a sintetiza și elibera anumiți neurotransmițători. Pe lângă aceasta, se observă o pierdere progresivă a plasticității sinaptice și a proceselor neuronale, această pierdere neuronală fiind accelerată în anumite regiuni specifice ale creierului. Printre diverși neurotransmițători, histamina și acetilcolina centrală joacă un rol crucial în controlul funcțiilor cognitive (Witkin and Nelson, *Pharmacol. & Therap.*, 2004, 103, 1-20) și s-a demonstrat că nivelele acestora se reduc considerabil în creierul pacienților ce suferă de boala Alzheimer în comparație cu nivelele observate la persoanele în vârstă sănătoase (Panula *et al.*, *Neuroscience*, 1998, 82(4), 993-997).

30 Receptorii histaminergici de tip H<sub>3</sub>, care îndeosebi se află în număr mare în sistemul nervos central, reprezintă în principal modulatori presinaptici ai transmisiei neuronale și sunt prezenți în diverse circuite neuronale care sunt relevante pentru capacitatea cognitivă (Blandina *et al.*, *Learn Mem.*, 2004, 11(1): 1-8). Aceștia acționează prin reglarea negativă a eliberării neurotransmițătorilor precum histamina, acetilcolina, serotonina, noradrenalina și dopamina. Datorită faptului că neuronii histaminergici par a fi foarte puțini în boala Alzheimer, compușii care sunt antagoniști sau agoniști inversi ai receptorilor H<sub>3</sub> ar putea deschide calea spre noi tratamente ale tulburărilor cognitive legate de îmbătrânirea cerebrală.

40 Pe de altă parte, pe parcursul bolii Alzheimer se observă o degenerare progresivă a neuronilor colinergici și o disfuncție a neurotransmisiei glutamatergice. Având ca țintă sistemul glutamatergic, în special receptorii NMDA, se oferă o abordare alternativă de tratament pentru acele medicamente care vizează doar sistemul colinergic (adică inhibitorii acetilcolinesterazei). Memantina este un antagonist necompetitiv al receptorului NMDA, al receptorilor nicotinici și al receptorului serotoninergic 5HT<sub>3</sub> și are, de asemenea, un component dopaminergic (Lipton, *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2006, 5(2), 160-170; Aracava *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2005, 312(3), 1195-1205; Rammes *et al.*, *Neurosci. Lett.*, 2001, 306, 81-84). În prezent memantina este utilizată în tratamentul simptomatic al formelor moderate până la severe ale bolii Alzheimer. Pe lângă aceasta, s-a demonstrat că memantina, ca și antagoniștii/agoniștii inversi ai receptorilor H<sub>3</sub>, permite îmbunătățirea proceselor cognitive în diverse modele de animale ale memoriei episodice și memoriei de lucru Yuede *et al.*, *Behav. Pharmacol.*, 2007, 18(5-6), 347-363). De aceea, îmbunătățirea funcțiilor cognitive poate fi bazată pe câteva tipuri de strategii vizând, în special, histamina sau sistemul glutamatergic.

50 Prezenta invenție a demonstrat, în mod surprinzător, că acțiunea antagoniștilor receptorilor glutamatergici NMDA este sporită de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(1*H*)-

il]propoxi}benzamidă sau de sărurile sale de adiție cu un acid sau o bază acceptabilă farmaceutic. În mod corespunzător, coadministrarea acestor compuși ar putea permite îmbunătățirea proceselor cognitive ale pacienților în comparație cu administrarea simplă a antagonistului receptorilor glutamatergici NMDA fără a spori, totuși, reacțiile adverse legate de tratamentul cu antagoniștii receptorilor glutamatergici NMDA (în special somnolență, dureri de cap, senzații de amețeală, hipertensiune, dispnee sau constipație). Cu alte cuvinte, datorită acestui fapt în prezent pot fi prevăzute tratamente asociate cu 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamidă în doze terapeutice de antagoniști ai receptorilor NMDA, care sunt mai joase decât dozele utilizate în mod obișnuit în monoterapie, cu procese cognitive echivalente sau chiar mai mari și mai puține reacții adverse.

Această acțiune imprevizibilă permite de a prevedea utilizarea unei combinații între 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamidă, sau o sare de adiție a acesteia, și un antagonist al receptorilor NMDA în tratamentul tulburărilor cognitive asociate cu îmbătrânirea cerebrală și bolile neurodegenerative. În special sunt vizate tulburările cognitive asociate cu boala Alzheimer.

În contextul prezentei invenții 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamidă este, de preferință, utilizată în formă de oxalat sau clorhidrat.

Printre antagoniștii receptorilor NMDA conform invenției pot fi menționați memantina, L-4-clor-chinurena, 1-(2,2-difeniltetrahydrofuran-3-il)-*N,N*-dimetilmetanamina (ANAVEX 2-73) și (5*R*,9*R*,11*E*)-5-amino-11-etiliden-7-metil-5,6,9,10-tetrahidro-5,9-metanocicloocta[*b*]piridin-2(1*H*)-ona (huperzina A). Se preferă în special memantina. Memantina este, de preferință, utilizată în formă de clorhidrat.

În mod corespunzător invenția se referă la utilizarea unei combinații între 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamidă, sau sărurile de adiție ale acesteia cu un acid sau o bază acceptabilă farmaceutic, și un antagonist al receptorilor NMDA în obținerea compozițiilor farmaceutice destinate tratamentului tulburărilor cognitive asociate cu îmbătrânirea cerebrală și bolile neurodegenerative. În mod mai special, combinația de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamidă și memantina se utilizează în tratamentul tulburărilor cognitive asociate cu boala Alzheimer.

Invenția se referă, de asemenea, la compoziții farmaceutice care cuprind o combinație între 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamidă, sau sărurile de adiție ale acesteia cu un acid sau o bază acceptabilă farmaceutic, și un antagonist al receptorilor NMDA în combinație cu unul sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutic.

Invenția se explică prin figurile 1 și 2 care reprezintă:

- fig. 1, Metoda de testare, modificată după Tronche *et al.*, 2010 cu legenda termenilor traduși din figură;

- fig. 2, Nivelul memoriei contextuale cu legenda termenilor traduși din figură.

În compozițiile farmaceutice conform invenției, fracția masică a ingredientelor active (masa ingredientelor active în raport cu masa totală a compoziției) este cuprinsă între 5 și 50%. Printre compozițiile farmaceutice conform invenției se vor utiliza în mod mai special cele care se potrivesc administrării pe cale orală, parenterală și în special intravenoasă, subcutanată sau transcutanată, nazală, rectală, perlinguală, oculară sau respiratorie, mai exact comprimate, drajeuri, comprimate sublinguale, capsule gelatinoase solide, tablete glazurate, capsule, tablete, preparate injectabile, aerosoli, picături oftalmice sau nazale, supozitoare, creme, unguente, geluri dermice, etc.

Pe lângă 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamidă și compusul antagonist al receptorilor NMDA, compozițiile farmaceutice conform invenției conțin unul sau mai mulți excipienți sau purtători selectați din diluanți, lubrifianți, lianți, agenți de dezintegrare, stabilizatori, conservanți, agenți de absorbție, coloranți, îndulcitori, substanțe aromatizate, etc.

În calitate de exemplu nelimitativ pot fi menționate:

- ♦ în calitate de diluanți: lactoză, dextroză, zaharoză, manitol, sorbitol, celuloză, glicerină,
- ♦ în calitate de lubrifianți: bioxid de siliciu, talc, acid stearic și sărurile sale de magneziu și calciu, polietilenglicol,

- ♦ în calitate de lianți: silicat de aluminiu și de magneziu, amidon, gelatină, tragacant, metilceluloză, carboximetilceluloză de sodiu și polivinilpirolidonă,

- ♦ în calitate de agenți de dezintegrare: agar, acid alginic și sarea sa de sodiu, amestecuri efervescente.

Compușii combinației pot fi administrați în mod simultan sau consecutiv. Calea de administrare este, de preferință, cea orală, iar compozițiile farmaceutice corespunzătoare pot permite eliberarea instantanee sau întârziată a ingredientelor active. În plus, compușii combinației pot fi administrați în

formă de două compoziții farmaceutice separate, fiecare conținând unul din ingredientele active, sau în formă de o singură compoziție farmaceutică, în care ingredientele active sunt amestecate.

Se dă preferință compozițiilor farmaceutice în formă de comprimate.

Regimul util de dozare diferă în funcție de sex, vârstă și greutatea pacientului, modul de administrare, natura tulburării și de orice tratamente asociate, și variază între 0,5 mg și 100 mg de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamidă pentru un interval de 24 de ore, mai preferabil 2 mg, 5 mg sau 20 mg (exprimat în formă de echivalent bazic) pe zi. Doza antagonistului receptorilor NMDA va fi aceeași sau mai mică decât doza utilizată când acesta se administrează de sine stătător. În cazul memantinei, regimul de dozare este cuprins între 1 mg și 20 mg pe zi, dozele zilnice preferate fiind de 10 și 20 mg pentru clorhidratul de memantină.

În variantele preferențiale de executare a invenției, combinația între 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamidă (compusul S) și memantină este administrată în următoarele doze:

	Compoziția 1	Compoziția 2	Compoziția 3
Clorhidrat al compusului S	2,25 mg (sau 2 mg de echivalent bazic)	5,63 mg (sau 5 mg de echivalent bazic)	22,52 mg (sau 20 mg de echivalent bazic)
Clorhidrat de memantină	10 mg	10 mg	10 mg

15

	Compoziția 4	Compoziția 5	Compoziția 6
Clorhidrat al compusului S	2,25 mg (sau 2 mg de echivalent bazic)	5,63 mg (sau 5 mg de echivalent bazic)	22,52 mg (sau 20 mg de echivalent bazic)
Clorhidrat de memantină	20 mg	20 mg	20 mg

#### Compoziție farmaceutică

20 Formulă de preparare a 1000 de comprimate fiecare conținând 5,63 mg de clorhidrat de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamidă (ce corespunde unei cantități de 5 mg de echivalent bazic) și 10 mg de clorhidrat de memantină

25	Clorhidrat de 4-{3-[ <i>cis</i> -hexahidrociclopenta[ <i>c</i> ]pirol-2(1 <i>H</i> )-il]propoxi}benzamidă	5,63 g
	Clorhidrat de memantină	10 g
	Amidon de porumb	20 g
	Maltodextrină	7,5 g
	Bioxid de siliciu coloidal	0,2 g
	Glicolat de amidon de sodiu	3 g
30	Stearat de magneziu	1 g
	Lactoză	55 g

#### EXEMPLUL A

35 Experiment într-un model de memorie episodică, test de deosebire contextuală în serie

Acțiunile 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamidei și memantinei (ambele în formă de clorhidrat), administrate de sine stătător sau în combinație, au fost studiate cu ajutorul unui test de deosebire contextuală la șoarecii de vârstă medie (14...15 luni) C57B16 (n=12 în grupă) (Célérier *et al.*, *Learn Mem.*, 2004, 11(2), 196-204; Tronche *et al.*, *Behav. Brain Res.*, 2010, 215(2), 255-260). În acest model, șoarecii de vârstă medie, spre deosebire de șoarecii tineri, au o disfuncție specifică a memoriei contextuale episodice, fără deficiențe în memoria spațială. Modelul dat este relevant pentru evaluarea acțiunii preparatelor în cazul bolii Alzheimer, deoarece pacienții ce suferă de această formă de demență, de asemenea, au tulburări ale memoriei contextuale episodice, și aceasta are loc la o etapă foarte timpurie (Gold and Budson, *Expert Rev. Neurother.*, 2008, 8(12), 1879-1891).

Șoarecii, plasați într-o cutie cu marginile ridicate, învață două tipuri de deosebiri spațiale consecutive (D1: podea albă, apoi D2: podea neagră) pe o podea cu patru găuri, în care doar în una din găuri se află momeala, amplasarea acestora fiind opusă în D1 și în D2. Culoarea podelei (neagră sau

albă) constituie contextul intern specific fiecărei deosebiri. 24 de ore după etapa de învățare, șoarecii sunt readuși pe podeaua contextuală albă, și sunt luate următoarele măriri:

- procentajul răspunsurilor corecte (adică % aplecării capului în gaura cu momeală în timpul exercițiului de învățare pe podeaua albă),

5 - procentajul răspunsurilor ce se suprapun (adică % aplecării capului în gaura cu momeală în timpul exercițiului de învățare pe podeaua neagră, ultimul context prezentat șoarecilor),

- și procentajul erorilor (adică % aplecării capului în cele două găuri în care nu se afla momeală în timpul exercițiului de învățare, fie pe podeaua albă, fie pe cea neagră) (a se vedea figura 1).

10 Nivelul memoriei contextuale este definit ca fiind diferența dintre procentajul răspunsurilor corecte și procentajul răspunsurilor ce se suprapun.

In modelul dat s-a demonstrat că șoarecii de vârstă medie, în comparație cu șoarecii tineri, prezintă un deficit al memoriei contextuale din cauza că ultimul context, în care ei au învățat amplasarea găurii cu momeală (adică, podeaua neagră), interferează considerabil în memorie cu gaura cu momeală din primul context prezentat în timpul învățării (adică podeaua albă). Din cauza acestui  
15 fapt, șoarecii în vârstă au valori negative ale nivelului memoriei contextuale, deoarece procentajul răspunsurilor ce se suprapun este mai mare decât procentajul răspunsurilor corecte. Și invers, șoarecii tineri au un nivel pozitiv al memoriei contextuale (Tronche *et al.*, *Behav. Brain Res.*, 2010, 215(2), 255-260).

Rezultatele studiului dat confirmă deficitul memoriei contextuale la șoarecii de vârstă medie, șoarecii tratați cu purtătorul din acest experiment demonstrând un nivel negativ al memoriei  
20 contextuale -34%. În urma tratamentului timp de 9 zile cu clorhidrat de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamidă (0,1 mg/kg de bază pe cale perorală, compusul care este numit compusul S în figura 2), nu se observă o creștere semnificativă a nivelului memoriei contextuale în comparație cu purtătorul (-15% în comparație cu -34%), procentajul  
25 răspunsurilor ce se suprapun rămânând mai mare decât procentajul răspunsurilor corecte. Pe lângă aceasta, nivelul memoriei contextuale sporește ușor, în comparație cu purtătorul, în urma tratamentului timp de 9 zile cu clorhidrat de memantină în doză de 1 mg/kg de bază pe cale perorală (-2% în comparație cu -34%), însă rămâne totuși negativ (% răspunsurilor ce se suprapun este mai mare ca % răspunsurilor corecte), ceea ce permite de a considera că doza de 1 mg/kg de clorhidrat de memantină este o doză subactivă. Pe de altă parte, administrarea combinației de 4-{3-[*cis*-  
30 hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamidă (0,1 mg/kg de bază pe cale perorală) cu memantină (doză subactivă de 1 mg/kg de bază pe cale perorală) duce la o creștere substanțială și semnificativă a nivelului memoriei contextuale în comparație cu valoarea obținută cu purtătorul de sine stătător, nivelul memoriei contextuale fiind atunci pozitiv (% răspunsurilor corecte este mai mare  
35 ca % răspunsurilor ce se suprapun). Aceste rezultate arată o potențializare clară a acțiunii dozei subactive de memantină în prezența unei doze inactice de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamidă. Această potențializare este, de asemenea, confirmată atunci când memantina (1 mg/kg de bază pe cale perorală) este combinată cu o doză activă de 4-{3-[*cis*-  
40 hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamidă (1 mg/kg de bază pe cale perorală): atunci se observă o creștere substanțială în activitatea memoriei șoarecilor tratați în comparație cu șoarecii tratați doar cu memantină, ceea ce este semnificativ din punct de vedere statistic (nivelul memoriei contextuale de +40%: combinația oferă o reacție foarte pozitivă în comparație cu reacția negativă de  
45 -2% pentru memantină de sine stătător). Această creștere în activitatea memoriei șoarecilor tratați cu combinația dată este, de asemenea, confirmată în comparație cu 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamidă, administrată de sine stătător (1 mg/kg de bază pe cale perorală) (nivelul memoriei contextuale de +40% pentru combinație în comparație cu +14% pentru 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamidă), acest fapt fiind, de asemenea, semnificativ din punct de vedere statistic. Creșterea nivelului memoriei contextuale observată în privința ambelor  
50 combinații nu poate fi explicată prin simpla adăugare a acțiunii compușilor administrați de sine stătător, și demonstrează o activitate sinergică a celor doi compuși când sunt administrați împreună.

Rezultatele demonstrează clar că administrarea acestor doi compuși în combinație permite de a obține o acțiune sinergică semnificativă, ceea ce este absolut neașteptat. Pe lângă aceasta, analizele farmacocinetice au demonstrat că nu a existat o interacțiune de tip farmacocinetic între cele două tratamente, care ar putea justifica sau interfera cu acțiunea sinergică descrisă mai sus.

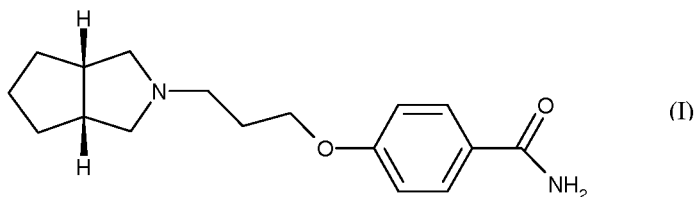
55 În concluzie, rezultatele prezentate mai sus demonstrează activitatea sinergică între 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamidă și memantină în ce privește procesele cognitive, fapt ce are loc fără o interacțiune farmacocinetică.

**(56) Referințe bibliografice citate în descriere:**

1. WO 2005089747 A1 2005.09.29

**(57) Revendicări:**

1. Combinație între 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamidă cu formula (I):



sau o sare de adiție a acesteia cu un acid sau o bază acceptabilă farmaceutic, și memantină.

2. Combinație conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că** 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamidă este utilizată în formă de oxalat sau hidroclorură.

3. Combinație conform uneia din revendicările 1 – 2, în care memantina este utilizată în formă de hidroclorură.

4. Combinație conform uneia din revendicările 1 – 3 pentru utilizarea în calitate de medicament, în care: (i) 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamidă este administrată în doză zilnică de 2 mg, 5 mg sau 20 mg (exprimată în echivalent bazic) în formă de clorhidrat, și (ii) hidroclorura de memantină este administrată în doză zilnică de 10 mg sau 20 mg.

5. Compoziție farmaceutică ce conține în calitate de ingredient activ 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamidă, sau o sare de adiție a acesteia cu un acid sau o bază acceptabile farmaceutic, în combinație cu memantina, conform uneia din revendicările 1 – 3, în combinație cu unul sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutic.

6. Compoziție farmaceutică conform revendicării 5 pentru utilizare în tratamentul tulburărilor cognitive asociate cu îmbătrânirea cerebrală și bolile neurodegenerative.

7. Compoziție farmaceutică pentru utilizare conform revendicării 6 în tratamentul tulburărilor cognitive asociate cu boala Alzheimer.

8. Compoziție farmaceutică conform revendicării 7, **caracterizată prin aceea că** conține 2 mg, 5 mg sau 20 mg (exprimată în echivalent bazic) de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamidă în formă de hidroclorură, și 10 mg sau 20 mg de hidroclorură de memantină.

9. Utilizare a unei combinații conform uneia din revendicările 1 – 4 în tratamentul tulburărilor cognitive asociate cu îmbătrânirea cerebrală și bolile neurodegenerative.

10. Utilizare, conform revendicării 9, a unei combinații definite în revendicările 1 – 4, în tratamentul tulburărilor cognitive asociate cu boala Alzheimer.

11. Combinație, conform uneia din revendicările 1 – 4, pentru utilizare în tratamentul tulburărilor cognitive asociate cu boala Alzheimer.

Șef Secție:

IUSTIN Viorel

Examinator:

JOVMIR Tudor

Redactor:

CANȚER Svetlana

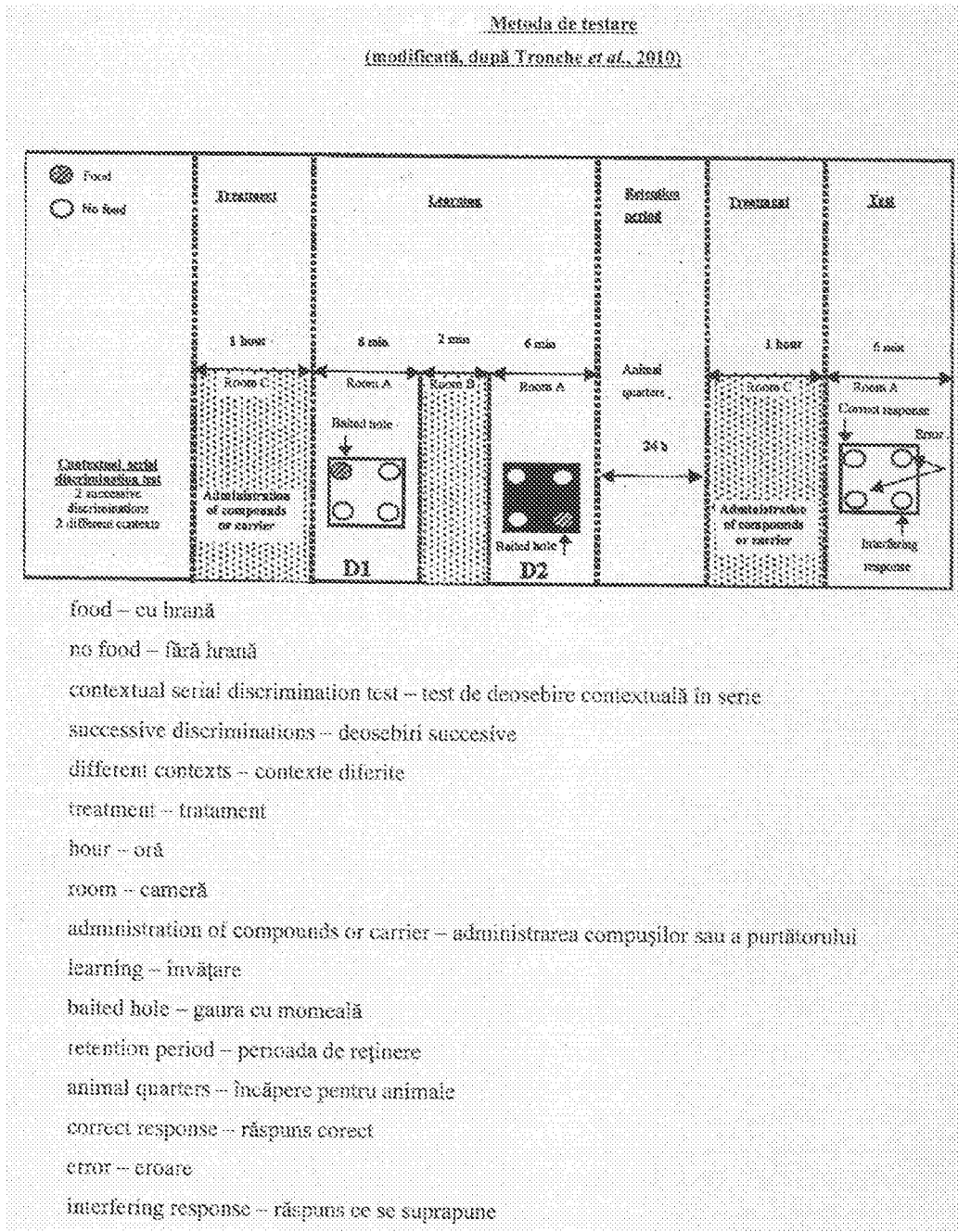


Fig. 1

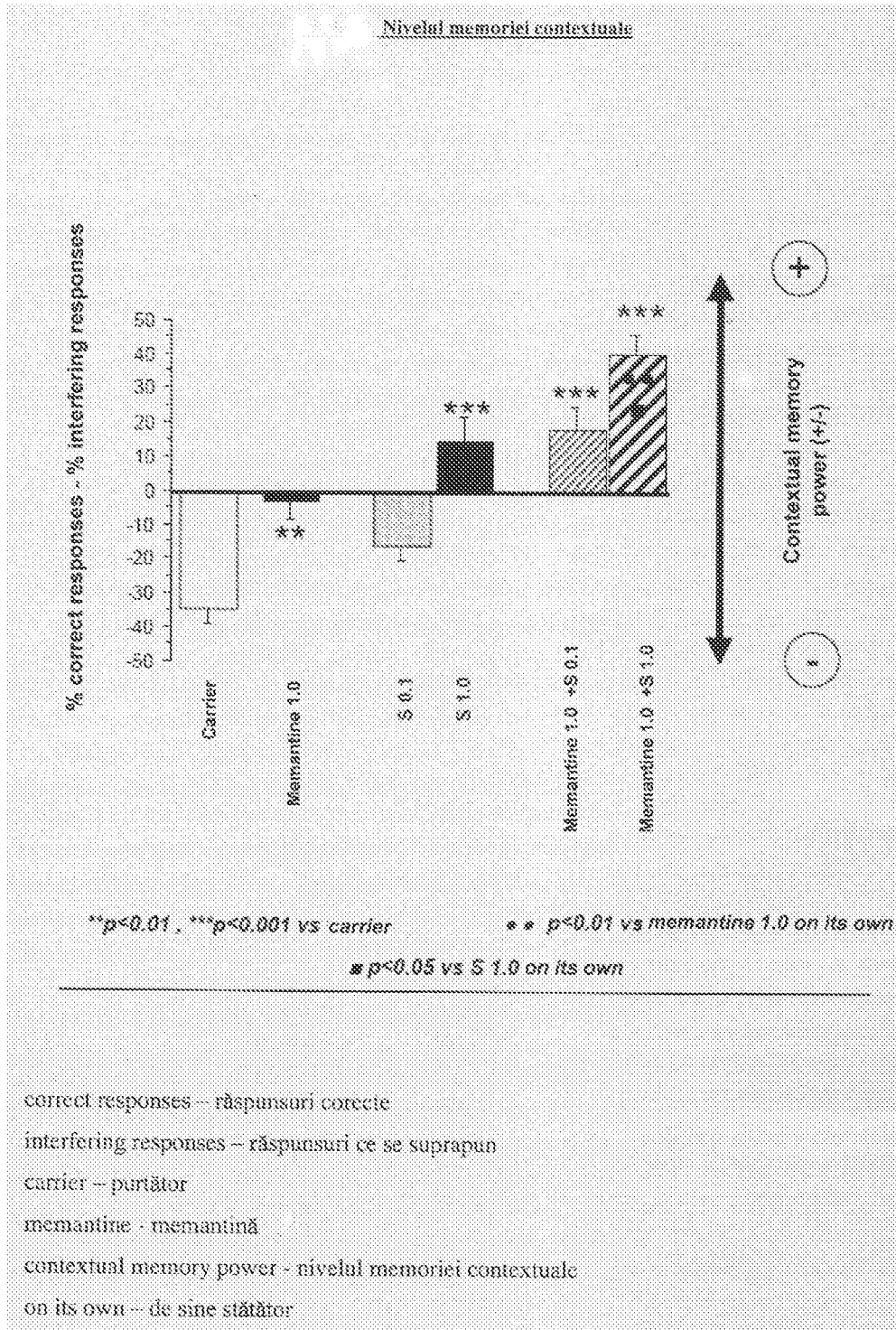


Fig. 2

**RAPORT DE DOCUMENTARE**

I. Datele de identificare a cererii

(21) Nr. depozit: a 2012 0119 (32) Data de prioritate recunoscută: 2011.12.09  
 (22) Data depozit: 2012.12.03 Raport de documentare internațională: **Nu**  
 (71) Solicitant: **LES LABORATOIRES SERVIER, FR**  
 (54) **Titlul: Combinație între 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamidă și un antagonist al receptorului NMDA, și compoziții farmaceutice care o conțin**

II. Clasificarea obiectului invenției:

(51) **Int.Cl:** **C07D 209/52** (2006.01) **A61K 31/166** (2006.01)  
**C07C 235/44** (2006.01) **A61K 31/085** (2006.01)  
**C07C 13/615** (2006.01) **A61K 31/015** (2006.01)  
**C07C 211/38** (2006.01) **A61K 31/13** (2006.01)  
**A61K 31/4035** (2006.01) **A61P 25/28** (2006.01)

III. Colecții și Baze de date de brevete cercetate (denumirea, termeni caracteristici, concepte, ecuații de căutare reprezentative, dacă este cazul). Dacă nu este specificat - câmpurile de căutare respective se referă la Title/Abstracts și IPC.

**MD - Intern « Documentare Invenții »** (inclusiv cereri nepublicate; trunchiere automată stanga/dreapta):

**Full-text (DSC):** memantin ; NMDA ; adamantan ; hexahidrociclopenta\* ; C07D 209/52 ;

**"Worldwide" (Espacenet):**

Alzheimer ; cognitive ; CNS ; «nervous system» ; behavioral ; neurodegenerative ; dementia ; propoxybenzamide ; «propoxy benzamide» ;  
 (hexahydrocyclopenta OR azabicyclo OR histaminergic) AND (memantine OR NMDA OR adamantane OR dimethyladamantane OR aminocyclohexane) ;  
 (memantine OR NMDA OR adamantane OR dimethyladamantane OR aminocyclohexane)  
 AND IPC=C07D209/52 ;  
 C07C13/615 AND C07D209 ;

**EA, CIS (Eapatis):**

(мемантин OR NMDA OR адамантан) AND (азабицикло\* OR гексагидроциклопента\*) ;  
 (мемантин OR NMDA OR адамантан) AND («пропоксид бензамид») ;

Alte BD – **PatentScope :**

EN\_CL:(memantine OR NMDA OR adamantane OR dimethyladamantane OR aminocyclohexane)  
 AND ICI:C07D209/52 ;  
 EN\_CL:(«propoxy benzamide ») AND EN\_CL:(memantine OR NMDA OR adamantane OR dimethyladamantane OR aminocyclohexane) ;

IV. Baze de date și colecții de literatură nonbrevet cercetate

GoogleScholar; Google  
 PubMed  
 MERCK INDEX

--

**V. Documente considerate a fi relevante**

Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate si, unde este cazul, indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
Y	WO 2011070251 A1 2011-06-11 vezi intregul document	1,2, 6-8, 10, 11
Y	WO 2005067908 A2 2005-07-28 vezi Revendications	1 ,2, 6-8, 10,11
Y	WO 2005084655 A1 2005-09-15 vezi Claims 2, 3, 9-12, 16, 19-20 &: EA200601611 A1 2007-02-27	1-13
Y	NMDA receptor antagonist, ( 29.11.2011 version). WikipediA, The Free Encyclopedia. Vizitat la 2014.12.01, url: <a href="https://en.wikipedia.org/wiki/NMDA_receptor_antagonist">https://en.wikipedia.org/wiki/NMDA_receptor_antagonist</a> vezi "Potential for treatment of exitotoxicity"	1,2, 6-8, 10, 11
A, D	WO 2005089747 A1 2005-09-29 vezi Revendications	1-13
A	WO 2010043787 A1 2010-04-22 vezi Revendications	1-13
A	5872. Memantine. THE MERCK INDEX, Twelfth Edition, MERCK & CO., Inc., N.Y., 1996. pag. 993-994	3, 4, 9, 12,13

**\* categoriile speciale ale documentelor citate:**

<b>A</b> – document care definește stadiul anterior general	<b>T</b> – document publicat după data depozitului sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidența principiul sau teoria pe care se bazează invenția
<b>X</b> – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă când documentul este luat în considerație de unul singur	<b>E</b> – document anterior dar publicat la data depozit național reglementar sau după aceasta dată
<b>Y</b> – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe documente de aceeași categorie	<b>D</b> – document menționat în descrierea cererii de brevet
<b>O</b> - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expoziție sau la orice alte mijloace de divulgare	<b>C</b> – document considerat ca cea mai apropiată soluție
	<b>&amp;</b> – document, care face parte din aceeași familie de brevete
<b>P</b> - document publicat înainte de data de depozit, dar după data priorității invocate	<b>L</b> – document citat cu alte scopuri

Data finalizării documentării 2014.12.09

Examinator JOVMIR Tudor