

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication : **MA 37795 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/403; C07D 209/52; A61P 25/00**
(43) Date de publication : **30.11.2016**

(21) N° Dépôt : **37795**

(22) Date de Dépôt : **12.07.2013**

(30) Données de Priorité : **17.07.2012 EP 12176662.0**

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
N° Dépôt international Date D'entrée en phase nationale
PCT/EP2013/064747 20.01.2015

(71) Demandeur(s) :
• **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG, Grenzacherstrasse 124 CH-4070 Basel (CH)**
• **HOFFMANN-LA ROCHE INC., 340 Kingsland Street Nutley, NJ 07110 (US)**

(72) Inventeur(s) :
STADLER, Heinz ; VIEIRA, Eric ; JAESCHKE, Georg ; LINDEMANN, Lothar

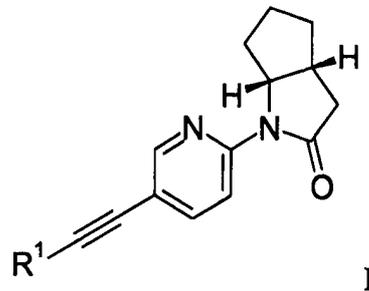
(74) Mandataire :
SABA&CO

(54) Titre : **DÉRIVÉS D'ARYLÉTHYNYLE**

(57) Abrégé : La présente invention concerne des dérivés d'éthynyle de formule (I) dans laquelle R

Abrégé

La présente invention concerne des dérivés éthynylés de formule (I)

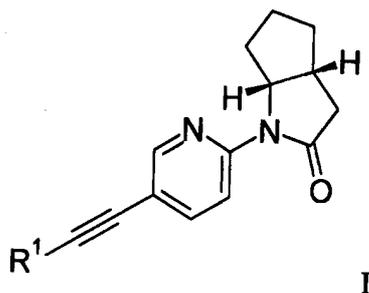


5 où

R¹ est phényle, qui est éventuellement substitué par 1-2 atomes d'halogène; choisis parmi le fluor et le chlore; ou un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable sous forme énantiomériquement pure. Il a été trouvé que les composés de formule générale (I) sont des modulateurs allostériques du sous-type 5 de récepteur au glutamate métabotrope (mGluR5).

DERIVES ARYLÉTHYNYLÉS

La présente invention concerne des dérivés éthynylés de formule I



5 où

R¹ est phényle, qui est éventuellement substitué par 1-2 atomes d'halogène, choisis parmi le fluor et le chlore;

ou un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable, sous forme énantiomériquement pure avec la configuration absolue comme montré dans la formule I.

10 On a maintenant trouvé de manière surprenante que les composés de formule générale I sont des modulateurs allostériques du sous-type 5 de récepteur au glutamate métabotrope (mGluR5) qui présentent des propriétés biochimiques, physicochimiques et pharmacodynamiques avantageuses comparés aux composés de l'état de la technique.

Dans le système nerveux central (SNC), la transmission des stimuli a lieu par l'interaction d'un neurotransmetteur, qui est émis par un neurone, avec un neurorécepteur.

15 Le glutamate est le principal neurotransmetteur excitateur dans le cerveau et joue un rôle unique dans différentes fonctions du système nerveux central (SNC). Les récepteurs de stimulus dépendants du glutamate sont divisés en deux groupes principaux. Le premier groupe principal, à savoir les récepteurs ionotropes, forme des canaux ioniques commandés par des ligands. Les récepteurs au glutamate métabotropes (mGluR) appartiennent au second groupe principal et, en outre, appartiennent à la famille des récepteurs couplés à des protéines G.

20 Actuellement, huit membres différents de ces mGluR sont connus et certains de ceux-ci ont même des sous-types. Selon leur homologie de séquences, leurs mécanismes de transduction de signaux et leur sélectivité à l'égard des agonistes, ces huit récepteurs peuvent être subdivisés en trois sous-groupes :

25

mGluR1 et mGluR5 appartiennent au groupe I, mGluR2 et mGluR3 appartiennent au groupe II et mGluR4, mGluR6, mGluR7 et mGluR8 appartiennent au groupe III.

Les ligands des récepteurs au glutamate métabotropes appartenant au premier groupe peuvent être utilisés pour le traitement ou la prévention des troubles neurologiques aigus et/ou chroniques comme la psychose, l'épilepsie, la schizophrénie, la maladie d'Alzheimer, les troubles cognitifs et les déficits de la mémoire, ainsi que la douleur chronique et aiguë.

D'autres indications qui peuvent être traitées à ce sujet sont la fonction cérébrale limitée causée par des opérations de pontage ou des transplantations, un médiocre apport sanguin au cerveau, les lésions de la moelle épinière, les lésions crâniennes, l'hypoxie causée par la grossesse, l'arrêt cardiaque et l'hypoglycémie. D'autres indications qui peuvent être traitées sont l'ischémie, la chorée de Huntington, la sclérose latérale amyotrophique (ALS), la sclérose tubéreuse (TSC), la démence causée par le SIDA, les lésions des yeux, la rétinopathie, le parkinsonisme idiopathique ou le parkinsonisme causé par des médicaments ainsi que les affections qui conduisent à des fonctions avec carence en glutamate, comme, par exemple, les spasmes musculaires, les convulsions, la migraine, l'incontinence urinaire, la dépendance à la nicotine, la dépendance aux opiacés, l'anxiété, les vomissements, la dyskinésie et les dépressions.

Les troubles médiés en totalité ou en partie par mGluR5 sont, par exemple, les processus dégénératifs aigus, traumatiques et chroniques du système nerveux, comme la maladie d'Alzheimer, la démence sénile, la maladie de Parkinson, la chorée de Huntington, la sclérose latérale amyotrophique et la sclérose en plaques, les maladies psychiatriques comme la schizophrénie et l'anxiété, la dépression, la douleur et la dépendance aux drogues (*Expert Opin. Ther. Patents (2002), 12, (12)*).

Une nouvelle voie pour développer des modulateurs sélectifs consiste à identifier des composés qui agissent par le biais d'un mécanisme allostérique, en modulant le récepteur en se liant à un site différent du site de liaison orthostérique hautement conservé. Les modulateurs allostériques de mGluR5 ont émergé récemment en tant que nouvelles entités pharmaceutiques offrant cette alternative attractive. Des modulateurs allostériques ont été décrits, par exemple, dans *WO2008/151184*, *WO2006/048771*, *WO2006/129199*, *WO2005/044797* et en particulier *WO2011/128279* et dans *Molecular Pharmacology, 40, 333 - 336, 1991; The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Vol 313, No. 1, 199-206, 2005; Nature, 480 (7375), 63-68, 2012*;

Des modulateurs allostériques positifs sont décrits dans la littérature. Ce sont des composés qui n'activent pas directement les récepteurs par eux-mêmes, mais qui potentialisent de manière

marquée les réponses stimulées par des agonistes, augmentent l'activité et le maximum d'efficacité. La liaison de ces composés augmente l'affinité d'un agoniste de site du glutamate au niveau de son site de liaison N-terminal extracellulaire. La modulation allostérique est donc un mécanisme attractif pour augmenter l'activation de récepteurs physiologiques appropriés. Il existe peu de modulateurs allostériques sélectifs pour le récepteur mGluR5. Les modulateurs de récepteur mGluR5 conventionnels manquent typiquement d'innocuité du médicament, ce qui conduit à des effets secondaires du médicament plus nombreux.

De ce fait, il subsiste un besoin de composés qui surmontent ces défauts et qui fournissent efficacement des modulateurs allostériques sélectifs pour le récepteur mGluR5. La présente invention a résolu ce problème, comme on le voit ci-dessous:

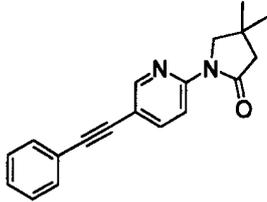
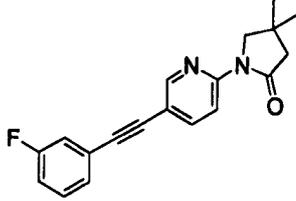
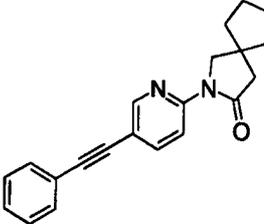
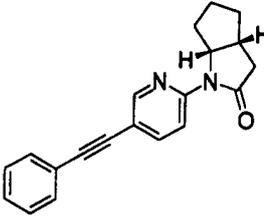
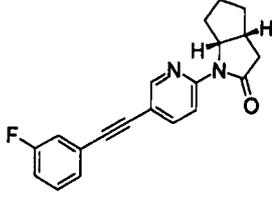
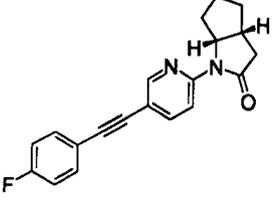
Comparaison de composés de l'invention avec des composés similaires de l'état de la technique:

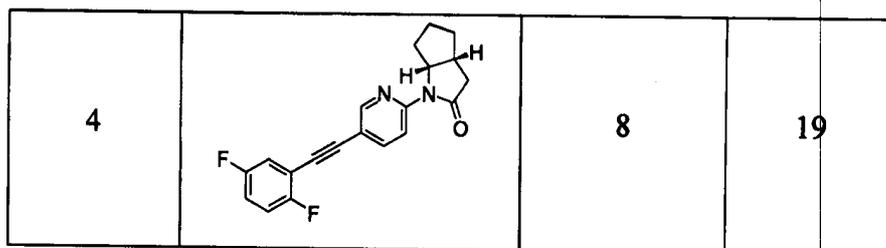
Des composés structurellement similaires de l'état de la technique ont été décrits dans WO2011128279 (= Ref. 1, Hoffmann-La Roche) et les composés de ce brevet (exemples 13, 40 et 59) les plus similaires structurellement sont montrés pour la comparaison.

Comparaison de composés de l'invention avec les composés de référence ex. 13, 40 et 59:

Les composés de l'invention ont tous des activités similaires comparés aux composés de référence. De plus, ils présentent tous des efficacités bien en dessous de 60 % comparés aux valeurs bien plus élevées des composés de référence (au-dessus de 80 %) ce qui est un critère concernant les problèmes de tolérabilité des modulateurs allostériques positifs de mGluR5. Les composés ayant des valeurs d'efficacité élevées supérieures à 60% présentent de graves effets secondaires liés au SNC après administration orale (crises) à des doses proches de celles auxquelles les effets thérapeutiques souhaités sont observés (fenêtre thérapeutique basse). Les composés ayant des efficacités inférieures à 60 % sont bien tolérés à des doses qui peuvent être 30 à 1000 fois plus élevées que la dose thérapeutique tout en maintenant leurs effets thérapeutiques souhaités. En termes généraux, les composés de la présente invention ont donc un net avantage concernant l'innocuité du médicament du fait de leurs valeurs d'efficacité inférieures à 60 % qui sont corrélées avec l'absence de possibilités de graves effets secondaires sur le SNC comparés aux composés structurellement similaires de l'état de la technique.

Liste d'exemples:

Exemple	Structure	EC ₅₀ (nM) MAP de mGlu5	Efficacité [%]
Ref.1 Ex.13		37	129
Ref.1 Ex.40		15	100
Ref.1 Ex.59		16	81
1		10	45
2		10	48
3		10	44



Les composés de formule I se distinguent par le fait qu'ils ont des propriétés thérapeutiques intéressantes. Ils peuvent être utilisés dans le traitement ou la prévention de troubles, en rapport avec les modulateurs allostériques pour le récepteur mGluR5.

5 Les indications particulièrement préférées pour les composés qui sont des modulateurs allostériques sont la schizophrénie et la cognition.

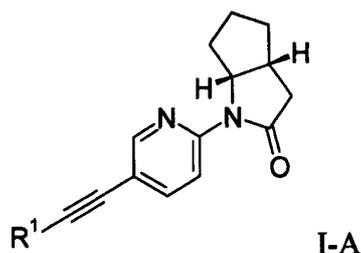
La présente invention concerne des composés de formule I et leurs sels pharmaceutiquement acceptables, ces composés comme substances pharmaceutiquement actives, les procédés pour leur production ainsi que l'utilisation dans le traitement ou la prévention de
10 troubles, en rapport avec les modulateurs allostériques pour le récepteur mGluR5, comme la schizophrénie et la cognition et des compositions pharmaceutiques contenant les composés de formule I.

Les définitions suivantes des termes généraux utilisés dans la présente description s'appliquent, que les termes en question apparaissent seuls ou en combinaison.

15 Tel qu'il est utilisé ici, le terme "halogène" désigne le chlore ou le fluor.

Le terme "sel pharmaceutiquement acceptable" ou "sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable" englobe les sels avec des acides inorganiques et organiques, comme l'acide chlorhydrique, l'acide nitrique, l'acide sulfurique, l'acide phosphorique, l'acide citrique, l'acide formique, l'acide fumarique, l'acide maléique, l'acide acétique, l'acide
20 succinique, l'acide tartrique, l'acide méthanesulfonique, l'acide p-toluènesulfonique et analogues.

Un mode de réalisation de l'invention sont des composés de formule I-A



où

R¹ est phényle qui est éventuellement substitué par 1-2 atomes de fluor;

ou un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable, sous forme énantiomériquement

5 pure avec la configuration absolue comme montré dans la formule I.

Des composés de formule I-A sont les suivants:

la (3aR,6aR)-1-(5-(phényléthynyl)pyridin-2-yl)hexahydrocyclopenta[b]pyrrol-2(1H)-one

la (3aR,6aR)-1-(5-((3-fluorophényl)éthynyl)pyridin-2-yl)hexahydrocyclopenta[b]pyrrol-2(1H)-
one

10 la (3aR,6aR)-1-(5-((4-fluorophényl)éthynyl)pyridin-2-yl)hexahydrocyclopenta[b]pyrrol-2(1H)-
one ou

la (3aR,6aR)-1-(5-((2,5-difluorophényl)éthynyl)pyridin-2-yl)hexahydrocyclopenta[b]pyrrol-
2(1H)-one.

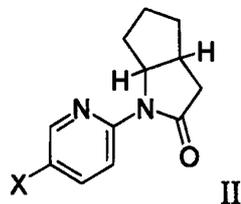
15 La préparation de composés de formule I de la présente invention peut être réalisée dans
des voies de synthèse successives ou convergentes. Des synthèses des composés de l'invention
sont montrées dans les schémas 1 à 2 suivants. Les compétences nécessaires pour conduire la
réaction et la purification des produits résultants sont connues de l'homme du métier. Les
substituants et indices utilisés dans la description suivante des procédés ont la signification
donnée ci-dessus.

20 Les composés de formule I peuvent être fabriqués par les procédés donnés ci-dessous, par
les procédés donnés dans les exemples ou par des procédés analogues. Les conditions
réactionnelles appropriées pour les étapes réactionnelles individuelles sont connues de l'homme
du métier. La suite de réactions n'est pas limitée à celle présentée dans les schémas, toutefois,
selon les produits de départ et leur réactivité respective, la suite d'étapes réactionnelles peut être
25 modifiée librement. Les produits de départ sont disponibles dans le commerce ou peuvent être
préparés par des procédés analogues aux procédés donnés ci-dessous, par les procédés décrits
dans les références citées dans la description ou dans les exemples, ou par des procédés connus
dans la technique.

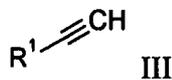
Les présents composés de formule I et leurs sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être préparés par des procédés, connus dans la technique, par exemple par la variante de procédé décrite ci-dessous, lequel procédé comprend

a) la réaction d'un composé de formule II

5

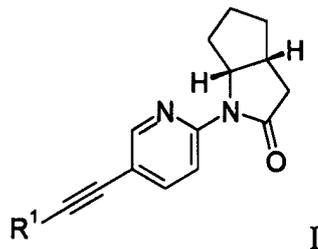


où X est un atome d'halogène choisi parmi le brome et l'iode, et quand le composé de formule II est un mélange racémique ou sous forme énantiomériquement pure avec un aryl-acétylène approprié de formule III



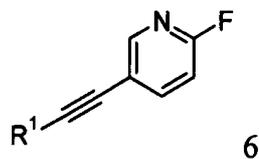
10

pour former un composé de formule I

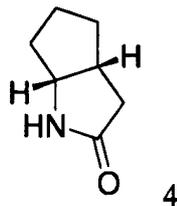


où les substituants sont décrits ci-dessus, ou si on le souhaite, la conversion des composés obtenus en sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables ou

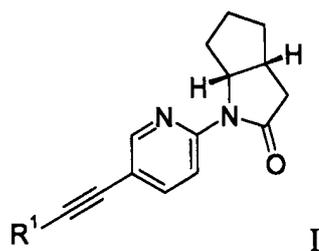
15 b) la réaction d'un composé de formule



avec un composé de formule



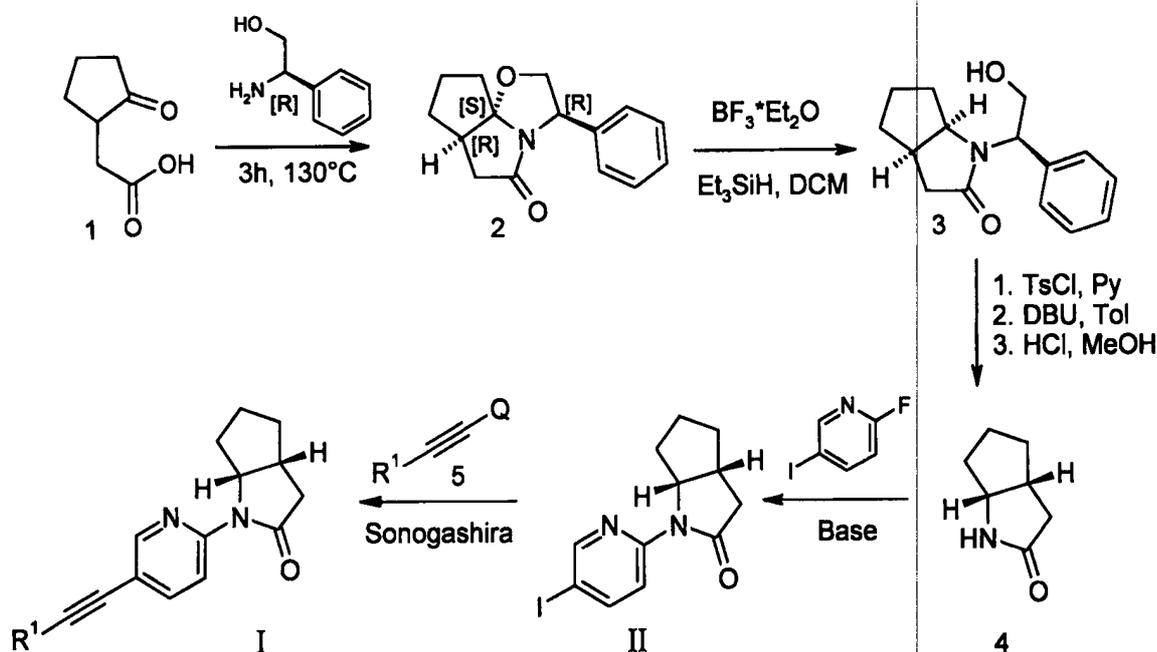
en un composé de formule



où les substituants sont décrits dans la revendication 1, ou si on le souhaite, la conversion des composés obtenus en sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables.

La préparation de composés de formule I est décrite de manière plus détaillée dans les 5 schémas 1 et 2 et dans les exemples 1-4.

Schéma 1

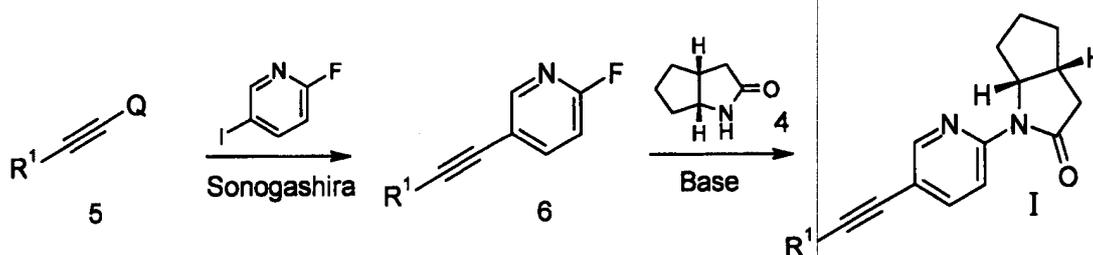


Un composé halo-pyridine de formule II peut être obtenu par une réaction catalysée par une base d'une pyridine di-halogénée appropriée comme la 2-fluoro-5-iodo-pyridine et d'une urée bicyclique appropriée de formule 4 (schéma 1). Le composé de formule 4 peut être obtenu à partir d'un céto-acide racémique de formule 1 par réaction avec le (R)-phénylalaninol énantiomériquement pur pour former l'intermédiaire tricyclique 2 optiquement pur où tous les stéréocentres sont formés sous stéréocontrôle total au moyen d'un procédé de M. Jida & al., Green Chem. 12, 961(2010). L'intermédiaire tricyclique 2 est transformé en 4 au moyen d'un processus analogue à celui décrit par Dubuffet & Lecouve dans EP1354875 pour un analogue cyclique carbocyclique à 6 chaînons. Le composé 2 est traité avec l'éthérate de trifluorure de bore dans des conditions réductrices pour former le composé 3 (un dérivé N-benzyl-protégé de 4) qui est déprotégé via une séquence de chloration-élimination suivie par une hydrolyse de

l'énamine formée pour produire l'amide bicyclique 4 énantiomériquement pur. D'autres processus de synthèse conduisant à 4 racémique ou énantiomériquement pur ont aussi été publiés (J. Boivin & al., *Tetrahedron*, 51(23), 6517(1995); S. Knapp; A. Levorse, *J. Org. Chem.* 53(17) 4006 (1988); Ishibashi, & al. *Tet. Asym.* 7(9), 2531 (1996)). Le lactame 4 est ensuite condensé avec une dihalopyridine comme la 2-fluoro-5-iodopyridine dans des conditions catalysées par une base (NaH/DMF; ou Cs₂CO₃/Toluène) pour former un composé de formule II où X est l'iode. La réaction du lactame 4 avec une dihalopyridine comme la 2-iodo-5-bromopyridine au moyen de conditions d'une réaction catalysée par le palladium (Buchwald) peut aussi former un composé de formule II où X est le brome. Le composé II est ensuite mis à réagir avec un dérivé d'arylacétylène substitué de manière appropriée 5 (où Q est l'hydrogène ou un groupe protecteur clivable in situ comme un groupe trialkylsilyyle ou aryldialkylsilyyle, de préférence l'hydrogène ou triméthylsilyyle) dans des conditions de couplage catalysé par le palladium (réaction de Sonogashira) pour former des composés de formule I. Dans le cas où 4 racémique est utilisé, les énantiomères peuvent être séparés à un stade donné quelconque pendant la synthèse de composés de formule I au moyen de processus connus de l'homme du métier.

Il est possible aussi d'inverser la suite de réactions conduisant aux composés de formule I (schéma 2). Dans ce cas, la réaction de Sonogashira entre le dérivé d'arylacétylène 5 et la dihalopyridine est accomplie d'abord pour donner un composé arylacétylène-pyridine de formule 6 qui est ensuite condensé avec le lactame bicyclique 4 pour donner les composés de formule I.

Schéma 2



Le composé de formule I comme décrit ici ainsi que son sel pharmaceutiquement acceptable est utilisé dans le traitement ou la prévention de la psychose, de l'épilepsie, de la schizophrénie, de la maladie d'Alzheimer, des troubles cognitifs et des déficits de la mémoire, de la douleur chronique et aiguë, de la fonction cérébrale limitée causée par des opérations de pontage ou des greffes, du médiocre apport de sang au cerveau, des lésions de la moelle épinière, des lésions de la tête, de l'hypoxie causée par la grossesse, de l'arrêt cardiaque et de

l'hypoglycémie, de l'ischémie, de la chorée de Huntington, de la sclérose latérale amyotrophique (ALS), de la démence causée par le SIDA, des lésions des yeux, de la rétinopathie, du parkinsonisme idiopathique ou du parkinsonisme causé par des médicaments, des spasmes musculaires, des convulsions, de la migraine, de l'incontinence urinaire, du trouble de reflux gastro-intestinal, d'une lésion ou détérioration hépatique, qu'elle soit induite par un médicament ou une maladie, du syndrome de l'X fragile, du syndrome de Down, de l'autisme, de la dépendance à la nicotine, de la dépendance aux opiacés, de l'anxiété, des vomissements, de la dyskinésie, des troubles de l'alimentation, en particulier de la boulimie ou de l'anorexie nerveuse, et des dépressions, en particulier pour le traitement et la prévention des troubles neurologiques aigus et/ou chroniques, de l'anxiété, pour le traitement de la douleur chronique ou aiguë, de l'incontinence urinaire et de l'obésité.

Les indications préférées sont la schizophrénie et les troubles cognitifs.

La présente invention concerne en outre l'utilisation d'un composé de formule I tel que décrit ici, ainsi que de son sel pharmaceutiquement acceptable, pour la fabrication d'un médicament, de préférence pour le traitement et la prévention des troubles mentionnés ci-dessus.

Tests biologiques et données :

Test de mobilisation de Ca^{2+} intracellulaire

Une lignée cellulaire HEK-93 monoclonale transfectée de manière stable avec un ADNc codant le récepteur mGlu5a humain a été formée ; pour le travail avec des modulateurs allostériques positifs (MAP) de mGlu5, une lignée cellulaire ayant de faibles niveaux d'expression de récepteur et une faible activité de récepteur constitutive a été choisie pour permettre la différenciation entre l'activité agoniste et l'activité MAP. Les cellules ont été cultivées selon des protocoles standard (Freshney, 2000) dans du milieu de Eagle modifié par Dulbecco ayant une haute teneur en glucose additionné de 1 mM de glutamine, 10 % (vol/vol) de sérum foetal bovin inactivé à la chaleur, de pénicilline/streptomycine, 50 µg/ml d'hygromycine et 15 µg/ml de blasticidine (tous les réactifs de culture cellulaire et les antibiotiques proviennent de Invitrogen, Bâle, Suisse).

Environ 24 h avant une expérience, 5×10^4 cellules/puits ont été semées dans des plaques à 96 puits à fond noir/transparent recouvertes de poly-D-lysine. Les cellules ont été chargées avec 2,5 µM de Fluo-4AM dans du tampon de chargement (1xHBSS, 20 mM de HEPES) pendant 1 h à 37°C et lavées cinq fois avec du tampon de chargement. Les cellules ont été transférées dans un Functional Drug Screening System 7000 (Hamamatsu, Paris, France), et 11 dilutions en série

semi-logarithmiques de composé test à 37°C ont été ajoutées et les cellules ont été incubées pendant 10-30 min avec enregistrement de la fluorescence en ligne. Après cette étape de pré-incubation, l'agoniste L-glutamate a été ajouté aux cellules à une concentration correspondant à EC₂₀ (typiquement environ 80 µM) avec enregistrement de la fluorescence en ligne; pour tenir

5 compte des variations d'un jour à l'autre de la réactivité des cellules. La EC₂₀ du glutamate a été déterminée immédiatement avant chaque expérience en enregistrant une courbe dose-réponse du glutamate complète.

Les réponses ont été mesurées sous forme de l'augmentation maximale de la fluorescence moins la valeur initiale de base (c'est-à-dire la fluorescence sans addition de L-glutamate),

10 normalisées à l'effet stimulant maximal obtenu avec des concentrations saturantes de L-glutamate. Les graphiques ont été tracés avec le % stimulant maximal en utilisant XLfit, un programme de lissage de courbes qui représente graphiquement de manière itérative les données en utilisant l'algorithme de Levenburg Marquardt. L'équation d'analyse de compétition à un seul site utilisée était $y = A + ((B-A)/(1+((x/C)^D)))$, où y est l'effet stimulant maximal en %, A est le

15 y minimum, B est le y maximum, C est la EC₅₀, x est le log₁₀ de la concentration du composé en compétition et D est la pente de la courbe (le coefficient de Hill). La EC₅₀ (concentration à laquelle une stimulation semi-maximale était obtenue), le coefficient de Hill ainsi que la réponse maximale en % de l'effet stimulant maximal obtenu avec des concentrations saturantes de L-glutamate ont été calculés d'après ces courbes.

20 Les signaux positifs obtenus pendant la pré-incubation avec les composés test MAP (c'est-à-dire avant l'application d'une concentration EC₂₀ de L-glutamate) indiquaient une activité agoniste, l'absence de tels signaux montrait le manque d'activités agonistes. Une diminution du signal observée après l'addition de la concentration EC₂₀ de L-glutamate indiquait une activité inhibitrice du composé test.

25 Dans la liste d'exemples ci-dessous sont montrés les résultats correspondants pour des composés qui ont tous des valeurs EC₅₀ inférieures ou égales à 10 nM.

Exemple	EC ₅₀ (nM) MAP de mGlu5
1	10
2	10
3	10
4	8

Les composés de formule (I) et leurs sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être utilisés comme médicaments, par exemple sous forme de préparations pharmaceutiques. Les préparations pharmaceutiques peuvent être administrées oralement, par exemple sous forme de comprimés, de comprimés enrobés, de dragées, de capsules de gélatine dure et molle, de solutions, d'émulsions ou de suspensions. L'administration peut cependant être accomplie aussi par voie rectale, par exemple sous forme de suppositoires, ou parentérale, par exemple sous forme de solutions pour injection.

Les composés de formule (I) et leurs sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être mis en œuvre avec des vecteurs inorganiques ou organiques pharmaceutiquement inertes pour la production de préparations pharmaceutiques. Le lactose, l'amidon de maïs ou ses dérivés, le talc, l'acide stéarique ou ses sels et analogues peuvent être utilisés, par exemple, comme vecteurs de ce type pour comprimés, comprimés enrobés, dragées et capsules de gélatine dure. Des vecteurs appropriés pour les capsules de gélatine molle sont, par exemple, les huiles végétales, les cires, les graisses, les polyols semi-solides et liquides et analogues ; cependant, selon la nature de la substance active aucun vecteur n'est habituellement nécessaire dans le cas des capsules de gélatine molle. Des vecteurs appropriés pour la production de solutions et de sirops sont, par exemple, l'eau, les polyols, le saccharose, le sucre inverti, le glucose et analogues. Des adjuvants comme les alcools, les polyols, le glycérol, les huiles végétales et analogues, peuvent être utilisés pour les solutions aqueuses pour injection de sels solubles dans l'eau de composés de formule (I), mais ne sont pas nécessaires en règle générale. Des vecteurs appropriés pour les suppositoires sont, par exemple, les huiles naturelles ou durcies, les cires, les graisses, les polyols semi-liquides ou liquides et analogues.

Les préparations pharmaceutiques peuvent contenir en outre des conservateurs, des solubilisants, des stabilisants, des agents mouillants, des émulsifiants, des édulcorants, des colorants, des arômes, des sels pour faire varier la pression osmotique, des tampons, des agents de masquage ou des antioxydants. Elles peuvent contenir aussi encore d'autres substances thérapeutiquement intéressantes.

Comme mentionné précédemment, des médicaments contenant un composé de formule (I) ou des sels pharmaceutiquement acceptables de celui-ci et un excipient thérapeutiquement inerte sont aussi un objet de la présente invention, de même qu'un procédé pour la production de tels médicaments, qui comprend l'incorporation d'un ou plusieurs composés de formule I ou de sels pharmaceutiquement acceptables de ceux-ci et, si on le souhaite, d'une ou plusieurs autres

substances thérapeutiquement intéressantes dans une forme d'administration galénique avec un ou plusieurs vecteurs thérapeutiquement inertes.

Comme mentionné en outre précédemment, l'utilisation des composés de formule (I) pour la préparation de médicaments utiles dans la prévention et/ou le traitement des maladies évoquées ci-dessus est aussi un objet de la présente invention.

La posologie peut varier dans des limites étendues et devra, bien entendu, être ajustée aux exigences individuelles dans chaque cas particulier. En général, la posologie efficace pour l'administration orale ou parentérale est entre 0,01-20 mg/kg/jour, une posologie de 0,1-10 mg/kg/jour étant préférée pour toutes les indications décrites. La posologie journalière pour un humain adulte pesant 70 kg est ainsi située entre 0,7-1400 mg par jour, de préférence entre 7 et 700 mg par jour.

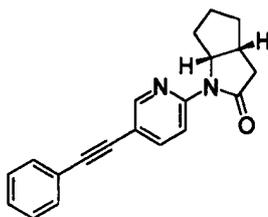
Préparation de compositions pharmaceutiques comprenant des composés de l'invention:

Des comprimés de composition suivante sont produits d'une manière conventionnelle :

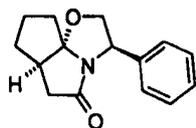
15	<u>mg/comprimé</u>	
	Ingrédient actif	100
	Lactose pulvérulent	95
	Amidon de maïs blanc	35
	Polyvinylpyrrolidone	8
20	Carboxyméthylamidon sodique	10
	Stéarate de magnésium	2
	Poids d'un comprimé	250

Exemple 1

25 (3aR,6aR)-1-(5-(phényléthynyl)pyridin-2-yl)hexahydrocyclopenta[b]pyrrol-2(1H)-one



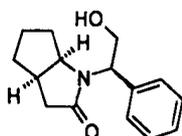
Étape 1: (1S,5aR)-(R)-3-phényl-hexahydro-1-oxa-3a-aza-cyclopenta[c]pentalén-4-one:



Un mélange d'acide (rac)-2-(2-oxocyclopentyl)acétique (1030 mg, 7,25 mmol) et de (R)-2-amino-2-phényléthanol (994 mg, 7,25 mmol) dans un tube fermé de 20 ml a été chauffé pendant 3h à 130°C et mis à refroidir à la température ambiante. Le résidu a été repris dans 50 ml de dichlorométhane. La phase organique a été lavée une fois avec 10 ml de solution de HCl 1 N et une fois avec 10 ml de solution de NaHCO₃ saturée. Après séchage sur sulfate de magnésium et concentration sous vide, on obtient 1,6 g (91%) de composé du titre sensiblement pur sous forme d'une huile brun clair qui a été utilisée directement dans l'étape suivante MS: m/e = 244,0 (M+H⁺).

10

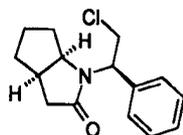
Étape 2: (R)-1-((R)-Hydroxy-1-(R)-phényéthyl)-hexahydro-cyclopenta[b]pyrrol-2-one:



À une solution de (1S,5aR)-(R)-3-phényl-hexahydro-1-oxa-3a-aza-cyclopenta[c]pentalén-4-one (1,6 g, 6,58 mmol) dans le dichlorométhane (10 ml) ont été ajoutés de l'éthérate de trifluorure de bore (5,6 g, 5,00 ml, 39,5 mmol, 6,0 équiv.) et du triéthylsilane (1,53 g, 2,1 ml, 13,2 mmol, 2,0 équiv.). Après agitation pendant 20h à 50°C la réaction a été mise à chauffer à la température ambiante et le pH a été ajusté à 7 par addition d'une solution de NaHCO₃ à 5 %. Après extraction avec du dichlorométhane, de l'eau, séchage et concentration sous vide, on obtient le composé du titre sensiblement pur, (1,6 g, 99%), sous forme d'une huile brun clair qui a été utilisée directement dans l'étape suivante MS: m/e = 246,2 (M+H⁺).

20

Étape 3: (R)-1-((R)-chloro-1-(R)-phényéthyl)-hexahydro-cyclopenta[b]pyrrol-2-one:



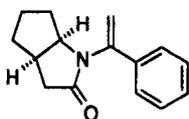
À une solution de (3aR,6aR)-1-((R)-2-hydroxy-1-phényléthyl)hexahydrocyclopenta[b]pyrrol-2(1H)-one (1,6 g, 6,52 mmol) dans le dichlorométhane (10 ml) a été ajoutée de la pyridine (929 mg, 950 µl, 11,7 mmol). La solution a ensuite été refroidie à 0°C et du chlorure de p-toluènesulfonyl (1,49 g, 7,83 mmol, 1,2 équiv.) a été ajouté par portions sur une durée de 5 min. Après agitation pendant 30 min à 5°C la réaction a été mise à chauffer à la température ambiante

25

et agitée pendant encore 20 min. Après extraction avec du dichlorométhane/eau, traitement standard et concentration sous vide, on obtient 1,59 g de produit brut qui a ensuite été dissous dans 50 ml de dichlorométhane auxquels environ 15 g de gel de silice ont été ajoutés. Après agitation pendant 5 min, le solvant a été évaporé. Le résidu a été mis en suspension dans le

5 dichlorométhane. Les solides ont été isolés par filtration et lavés trois fois avec 20 ml d'un mélange 1:1 de dichlorométhane et d'acétate d'éthyle. Le filtrat a été concentré sous vide pour donner 1,45 g (84%) de composé du titre sensiblement pur sous forme d'une huile brun clair qui a été utilisée directement dans l'étape suivante MS: $m/e = 264,1, 266,2 (M+H^+)$.

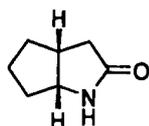
10 Étape 4: (3aR,6aR)-1-(1-phénylvinyl)hexahydrocyclopenta[b]pyrrol-2(1H)-one:



Une solution de (R)-1-((R)-chloro-1-(R)-phénéthyl)-hexahydro-cyclopenta[b]pyrrol-2-one (1,4 g, 5,31 mmol) dans 20 ml de toluène a été traitée avec DBU (1,01 g, 1,00 ml, 6,63 mmol, 1,25 équiv.) La réaction a été chauffée à reflux pendant 2h, concentrée sous vide, extraite avec de

15 l'acétate d'éthyle/eau, séchée et concentrée sous vide pour donner 1,19 g (99%) de composé du titre sous forme d'une huile brun clair, MS: $m/e = 228,3 (M+H^+)$, qui a été utilisée directement dans l'étape suivante.

Étape 5: (-)-(R)-hexahydro-cyclopenta[b]pyrrol-2-one:



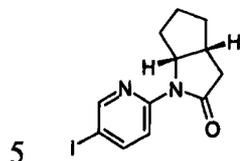
20 À une solution de (3aR,6aR)-1-(1-phénylvinyl)hexahydrocyclopenta[b]pyrrol-2(1H)-one (1,2 g, 5,28 mmol) dans 5 ml de méthanol a été ajoutée une solution 4M de HCl (7,92 ml, 31,7 mmol, 6,0 équiv.) et la réaction a été agitée pendant 1h à la température ambiante. Le pH de la réaction a été ajusté à 7 par addition d'une solution de NaOH 4 M (environ 8 ml), de l'éther (20 ml) a été

25 ajouté et la phase aqueuse a été saturée avec du chlorure de sodium et extraite deux fois avec de l'acétate d'éthyle. Après séchage sur sulfate de magnésium et concentration sous vide, on obtient 1,0 g d'une huile jaune clair contenant du produit et de l'acétophénone. Après purification par chromatographie flash sur gel de silice (20 g) en utilisant un gradient de 20% à 100% d'acétate d'éthyle dans l'heptane puis en éluant avec MeOH à 2% dans l'acétate d'éthyle on a obtenu 0,66

30 g (53%) de composé du titre sous forme d'un solide jaune clair, dont les données de RMN

correspondaient exactement à celles indiquées dans la littérature. Le produit a été utilisé directement dans l'étape suivante.

Étape 6: (3aR,6aR)-1-(5-iodopyridin-2-yl)hexahydrocyclopenta[b]pyrrol-2(1H)-one:



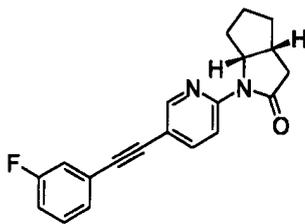
À une solution de (3aR,6aR)-hexahydrocyclopenta[b]pyrrol-2(1H)-one (210mg, 1,68 mmol) et de 2-fluoro-5-iodopyridine (412 mg, 1,85 mmol, 1,1 équiv.) dans le toluène (1,1 ml) a été ajouté Cs₂CO₃ (656 mg, 2,01 mmol, 1,2 équiv.) La réaction a été agitée pendant 16h à 105°C. Le résidu a été repris dans l'acétate d'éthyle, les solides ont été isolés par filtration et lavés avec de l'acétate d'éthyle. Le filtrat a été concentré sous vide et le résidu a été purifié par chromatographie flash (SiO₂, 20g) en utilisant un gradient de 0% à 60% d'acétate d'éthyle dans l'heptane. On obtient le composé du titre, (300 mg 55%), sous forme d'une huile incolore, MS: m/e = 329,4 (M+H⁺).

Étape 7: (-)-(3aR,6aR)-1-(5-(phényléthynyl)pyridin-2-yl)hexahydrocyclopenta[b]pyrrol-2(1H)-one

15 Dans un tube en Pyrex de 10 ml a été dissoute de la (3aR,6aR)-1-(5-iodopyridin-2-yl)hexahydrocyclopenta[b]pyrrol-2(1H)-one (107 mg, 326 μmol) dans 2 ml de THF. De l'argon a été mis à barboter dans la solution. De l'éthynylbenzène (59,9 mg, 64,5 μl, 587 μmol, 1,8 équiv.), de la triéthylamine (99,0 mg, 136 μl, 978 μmol, 3,0 équiv.), du chlorure de bis(triphénylphosphine)-palladium (II) (13,7 mg, 19,6 μmol, 0,06 équiv.), de la triphénylphosphine (1,71 mg, 6,52 μmol, 0,02 équiv.), et de l'iodure de cuivre (I) (1,86 mg, 9,78 μmol, 0,03 équiv.) ont été ajoutés. La solution brun foncé a été agitée à 50°C pendant 2h. Le résidu a été repris dans l'acétate d'éthyle, les solides ont été isolés par filtration et lavés avec de l'acétate d'éthyle. Le filtrat a été concentré sous vide et le résidu a été purifié par chromatographie flash (SiO₂, 20 g) en utilisant un gradient de 0% à 60% d'acétate d'éthyle dans l'heptane. On a obtenu 95 mg (96%) de composé du titre sous forme d'une huile jaune visqueuse, MS: m/e = 303,2 (M+H⁺).

Exemple 2

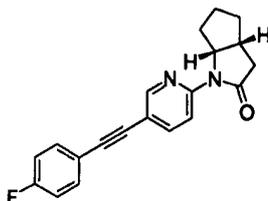
(3aR,6aR)-1-(5-((3-fluorophényl)éthynyl)pyridin-2-yl)hexahydrocyclopenta[b]pyrrol-2(1H)-one



Le composé du titre a été préparé selon le procédé général de l'exemple 1, étape 7 en utilisant la (3aR,6aR)-1-(5-iodopyridin-2-yl)hexahydro-cyclopenta[b]pyrrol-2(1H)-one (107 mg, 0,326 mmol) (*exemple 1, étape 6*) et le 1-éthynyl-3-fluorobenzène pour donner 100 mg (96%) de composé du titre sous forme d'une huile jaune visqueuse; MS: m/e = 321,2 (M+H⁺).

Exemple 3

(3aR,6aR)-1-(5-((4-fluorophényl)éthynyl)pyridin-2-yl)hexahydrocyclopenta[b]pyrrol-2(1H)-one



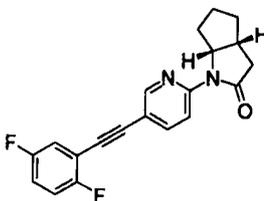
10

Le composé du titre a été préparé selon le procédé général de l'exemple 1, étape 7 en utilisant la (3aR,6aR)-1-(5-iodopyridin-2-yl)hexahydro-cyclopenta[b]pyrrol-2(1H)-one (100 mg, 0,305 mmol) (*exemple 1, étape 6*) et le 1-éthynyl-4-fluorobenzène pour donner 75 mg (77%) de composé du titre sous forme d'une huile jaune visqueuse; MS: m/e = 321,2 (M+H⁺).

15

Exemple 4

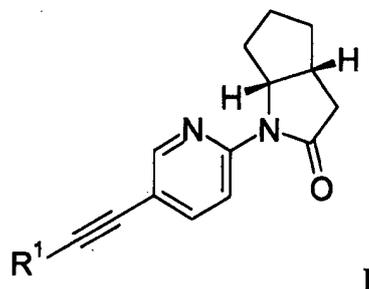
(3aR,6aR)-1-(5-((2,5-difluorophényl)éthynyl)pyridin-2-yl)hexahydrocyclopenta[b]pyrrol-2(1H)-one



20 Le composé du titre a été préparé selon le procédé général de l'exemple 1, étape 7 en utilisant la (3aR,6aR)-1-(5-iodopyridin-2-yl)hexahydro-cyclopenta[b]pyrrol-2(1H)-one (140 mg, 0,427 mmol) (*exemple 1, étape 6*) et le 1-éthynyl-2,5-difluorobenzène pour donner 142 mg (98%) de composé du titre sous forme d'une huile brun clair visqueuse; MS: m/e = 339,5 (M+H⁺).

Revendications

1. Dérivés éthylnylés de formule I

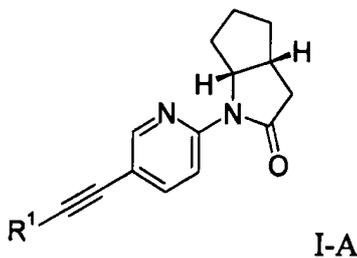


où

5 R^1 est phényle, qui est éventuellement substitué par 1-2 atomes d'halogène, choisis parmi le fluor et le chlore;

ou un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable sous forme énantiomériquement pure.

10 2. Dérivés éthylnylés de formule I-A selon la revendication



où

R^1 est phényle qui est éventuellement substitué par 1-2 atomes de fluor;

15 ou un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable sous forme énantiomériquement pure.

3. Composés de formule I ou I-A selon l'une quelconque des revendications 1 et 2, où les composés sont

la (3aR,6aR)-1-(5-(phényléthylnyl)pyridin-2-yl)hexahydrocyclopenta[b]pyrrol-2(1H)-one

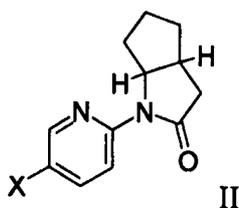
20 la (3aR,6aR)-1-(5-((3-fluorophényl)éthynyl)pyridin-2-yl)hexahydrocyclopenta[b]pyrrol-2(1H)-one

la (3aR,6aR)-1-(5-((4-fluorophényl)éthynyl)pyridin-2-yl)hexahydrocyclopenta[b]pyrrol-2(1H)-one ou

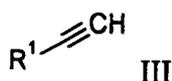
la (3aR,6aR)-1-(5-((2,5-difluorophényl)éthynyl)pyridin-2-yl)hexahydrocyclopenta[b]pyrrol-2(1H)-one.

4. Procédé pour la préparation d'un composé de formule I comme décrit dans la
5 revendication 1, comprenant les variantes

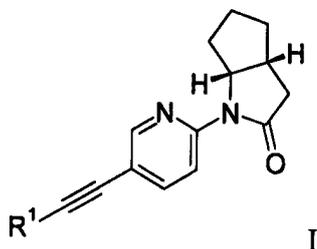
a) réaction d'un composé de formule II



où X est un atome d'halogène choisi parmi le brome et l'iode, et où le composé de formule II est
un mélange racémique ou sous forme énantiomériquement pure avec un aryl-acétylène approprié
10 de formule III

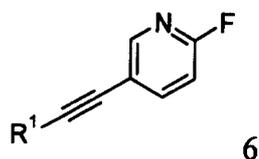


pour former un composé de formule I

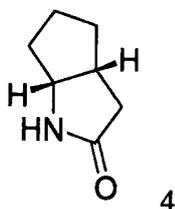


15 où les substituants sont décrits ci-dessus, ou si on le souhaite, conversion des composés obtenus
en sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables ou

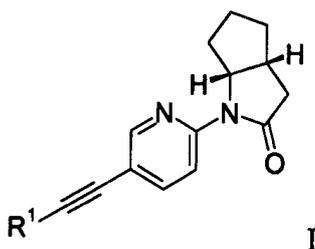
b) réaction d'un composé de formule



avec un composé de formule



en un composé de formule



où les substituants sont décrits dans la revendication 1, ou si on le souhaite, conversion des composés obtenus en sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables.

5

5. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 destiné à être utilisé comme substance thérapeutiquement active.

6. Composition pharmaceutique comprenant au moins l'un des composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 ainsi que son sel pharmaceutiquement acceptable.

10 7. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, quand cela est applicable sous forme de mélanges d'énantiomères, de diastéréoisomères, ou sous forme énantiomériquement pure; ainsi que son sel pharmaceutiquement acceptable, destiné à être utilisé comme médicament.

15 8. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 ainsi que de son sel pharmaceutiquement acceptable pour la fabrication d'un médicament pour le traitement ou la prévention de maladies liées à des modulateurs allostériques de récepteurs mGluR⁵.

9. Utilisation d'un composé selon la revendication 8 pour le traitement ou la prévention de la schizophrénie, des maladies cognitives, du syndrome de l'X fragile ou de l'autisme.

20 10. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 pour le traitement ou la prévention de la schizophrénie, des maladies cognitives, du syndrome de l'X fragile ou de l'autisme.

11. Procédé pour le traitement de la schizophrénie, des maladies cognitives, du syndrome de l'X fragile ou de l'autisme, lequel procédé comprend l'administration d'une quantité efficace d'un composé tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 3.

25 12. L'invention telle que décrite précédemment.



**RAPPORT DE RECHERCHE PRELIMINAIRE AVEC
OPINION SUR LA BREVETABILITE**

Renseignements relatifs à la demande	
N° de la demande : 37795	Date de dépôt : 20/01/2015
Déposant : F. HOFFMANN-LA ROCHE AG	Date de Priorité : 17/07/2012
Intitulé de l'invention : DÉRIVÉS D'ARYLÉTHYNYLE	
<p>Le présent document est le rapport de recherche préliminaire avec opinion écrite sur la brevetabilité établi par l'OMPIC conformément à l'article 43 et notifié au déposant conformément à l'article 43.1 de la loi 17/97 relative à la protection de la propriété industrielle.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le présent rapport est constitué de 4 pages (la présente page incluse) - Les documents cités par l'examineur dans la partie Rapport de recherche sont joints au présent document 	
<p>Le présent rapport contient des indications relatives aux éléments suivants :</p> <p>Partie 1 : Considérations générales</p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="checkbox"/> Cadre 1 : Base du présent rapport <input type="checkbox"/> Cadre 2 : Priorité <input type="checkbox"/> Cadre 3 : Titre et/ou Abrégé tel qu'ils sont définitivement arrêtés <p>Partie 2 : Rapport de recherche</p> <p>Partie 3 : Opinion sur la brevetabilité</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Cadre 4 : Remarques de clarté <input checked="" type="checkbox"/> Cadre 5 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle <input checked="" type="checkbox"/> Cadre 6 : Observations à propos de certaines revendications dont aucune recherche significative n'a pu être effectuée <input type="checkbox"/> Cadre 7 : Défaut d'unité d'invention 	
Examineur: Mouna Bendaoud	Date d'établissement du rapport : 24/03/2015
Téléphone: 0522586400	

Partie 1 : Considérations générales

Cadre 1 : base du présent rapport

Les pièces suivantes de la demande servent de base à l'établissement du présent rapport :

- Description
Pages 1-17
- Revendications
1-12

Partie 2 : Rapport de recherche

Classement de l'objet de la demande :

CIB : A61K31/403, A61P25/00, C07D209/52

CPC : A61K31/403, A61P25/00, C07D209/52

Bases de données électroniques consultées au cours de la recherche :

EPOQUE, Espacenet, Orbit

Catégorie*	Documents cités avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	N° des revendications visées
A	WO2011128279 ; 20/10/2011 ; HOFFMANN LA ROCHE [CH]	1-12
A	WO2011015343 ; 10/02/2011; MERZ PHARMA GMBH & CO KGAA [DE];	1-12
A	WO0116121 ; 08/03/2001 ; MERCK & CO INC [US];	1-12

***Catégories spéciales de documents cités :**

-« X » document particulièrement pertinent ; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
 -« Y » document particulièrement pertinent ; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
 -« A » document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
 -« P » documents intercalaires ; Les documents dont la date de publication est située entre la date de dépôt de la demande examinée et la date de priorité revendiquée ou la priorité la plus ancienne s'il y en a plusieurs
 -« E » Éventuelles demandes de brevet interférentes. Tout document de brevet ayant une date de dépôt ou de priorité antérieure à la date de dépôt de la demande faisant l'objet de la recherche (et non à la date de priorité), mais publié postérieurement à cette date et dont le contenu constituerait un état de la technique pertinent pour la nouveauté

Partie 3 : Opinion sur la brevetabilité*Cadre 4 : Remarques de clarté*

Le terme « quantité efficace » employé dans la revendication 11 est vague et imprécis, et laisse subsister un doute quant à la signification de la caractéristique technique à laquelle il se rapporte, au point que l'objet de ladite revendication n'est pas clairement défini.

Cadre 5 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle

Nouveauté (N)	Revendications 1-12 Revendications aucune	Oui Non
Activité inventive (AI)	Revendications 1-12 Revendications aucune	Oui Non
Possibilité d'application Industrielle (PAI)	Revendications 1-12 Revendications aucune	Oui Non

Il est fait référence aux documents suivants. Les numéros d'ordre qui leur sont attribués ci-après seront utilisés dans toute la suite de la procédure

D1 : WO2011128279 ; 2011/10/20 ; HOFFMANN LA ROCHE [CH]
 D2 : WO2011015343 ; 2011/02/10 ; MERZ PHARMA GMBH & CO KGAA [DE];
 D3 : WO0116121 ; 2001/03/08 ; MERCK & CO INC [US];

1. Nouveauté (N) :

La présente invention concerne des dérivés d'éthynyle de formule (I) dans laquelle R1 représente un radical phényle, éventuellement substitué par 1 à 2 atomes d'halogène, choisis parmi le fluor ou le chlore ; ou un sel d'addition acide pharmaceutiquement acceptable se présentant sous une forme énantiomériquement pure. On s'est aperçu que les composés de formule générale (I) sont des modulateurs allostériques du récepteur métabotrope du glutamate de type 5 (mGluR5).

La structure des composés revendiqués diffère en raison des fusions cyclopenta-pyrrole. Il représente une invention de sélection au sein D1.

Aucun des documents mentionnés ci-dessus ne décrit l'utilisation des dérivés d'éthynyle de formule comme modulateurs allostériques du récepteur métabotrope du glutamate de type 5 (mGluR5), d'où l'objet de la revendication 1 est nouveau. Par la suite toutes les revendications dépendantes le sont.

2. Activité inventive (AI) :

Le document D1 qui est considéré comme l'état de la technique le plus proche de l'objet de la revendication 1 décrit des dérivés d'éthynyle de formule I en tant que modulateurs allostériques des

récepteurs métabotropiques de glutamate de sous-type 5 (mGluR5). Les variables dans la formule I sont définies dans la description par conséquent l'objet de la revendication 1-12 diffère de D1.

La demande a montré que les composés de l'invention ont la même puissance par rapport aux composés de référence (composés pyrrole dans D1). En outre, ils montrent des efficacités AL1 bien en dessous de 60% par rapport à des valeurs beaucoup plus élevées des composés de référence. Tous les composés ont été les plus proches D1 rapport (par exemple, même inclus système de spiro-bicycliques: 2-azaspiro [4,4] nonan-3-one) et l'effet est obtenu cadre revendiqué ensemble. Cet effet bénéficie de moins d'effets secondaires liés au système nerveux central (voir p.3).

L'invention D2 porte sur des dérivés hétérocycliques ainsi que sur leurs sels pharmaceutiquement acceptables. L'invention porte en outre sur un procédé pour la préparation de tels composés. Les composés de l'invention sont des modulateurs de mGluR5 et sont par conséquent utiles pour la lutte contre des troubles neurologiques aigus et/ou chroniques et la prévention de ceux-ci.

D3 décrit des procédés de modulation de récepteurs métabotropiques du glutamate. L'invention concerne aussi des méthodes de traitement de maladies à l'aide des composés hétérocycliques.

Le problème technique sous-jacent est considéré comme la fourniture de modulateurs allostériques mGluR5 avec moins d'effets secondaires liés au système nerveux central.

Aucun des documents cités ne fait allusion au choix du système bicyclique spécifique (par rapport aux systèmes similaires déjà essayé en D1) conduirait à une diminution des effets secondaires liés au système nerveux central, par conséquent, les composés revendiqués, leurs utilisations et leurs méthodes de préparation sont inventives. Les revendications 1-12 vérifient l'activité inventive puisqu'elles sont non évidentes à l'égard de l'art antérieur.

3. Possibilité d'application industrielle (PAI) :

L'objet de la présente invention présente une utilité déterminée probante et crédible au sens de l'article 29 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée la loi 23-13.