

## (12) BREVET D'INVENTION

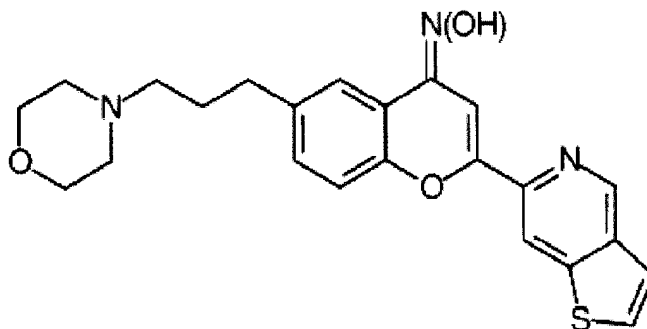
- (11) N° de publication : **MA 42700 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/407; C07D 495/04; A61P 25/16**
- (43) Date de publication : **31.12.2019**

- 
- (21) N° Dépôt : **42700**
- (22) Date de Dépôt : **26.08.2016**
- (30) Données de Priorité : **27.08.2015 WO PCT/EP2015/069601**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2016/070175 26.08.2016**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: EP16769872.9□
- (71) Demandeur(s) : **Prexton Therapeutics SA, 14 Chemin des Aulx 1228 Plan les Ouates, Geneva (CH)**
- (72) Inventeur(s) : **CHARVIN, Delphine ; CONQUET, François**
- (74) Mandataire : **SABA & CO.TMP**

- 
- (54) Titre : **DÉRIVÉ D'OXIME DE CHROMONE ET SON UTILISATION COMME MODULATEUR ALLOSTÉRIQUE DE RÉCEPTEURS MÉTABOTROPIQUES DU GLUTAMATE**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne un dérivé de chromone oxime de formule (I), qui est un modulateur des récepteurs du système nerveux sensible au glutamate acide aminé neuro-excitateur et qui présente une exposition au cerveau avantageusement élevée à l'issue de l'administration par voie buccale, pour le traitement ou la prévention de la dyskinésie induite par la lévodopa. La présente invention décrit également une thérapie améliorée de la maladie de Parkinson, en utilisant le dérivé de chromone oxime de formule (I) en combinaison avec la lévodopa.

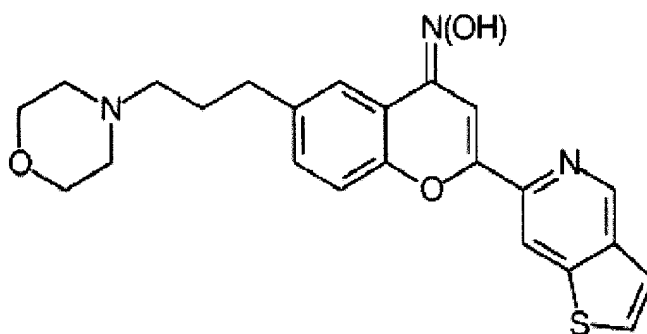
REVENDICATIONS

1. Composé de formule (I) suivante :



(I)

- 5           ou un sel ou solvate pharmaceutiquement acceptable de celui-ci,  
          pour une utilisation dans le traitement ou la prévention d'une dyskinésie induite  
          par la lévodopa.
2.       Composé pour une utilisation selon la revendication 1, dans lequel ledit composé  
10       présente la configuration (E) au niveau du groupe oxime compris dans la formule (I).
3.       Composé pour une utilisation selon la revendication 1 ou 2, dans lequel ledit  
          composé est sous la forme d'un sel de chlorhydrate.
- 15       4.       Composition pharmaceutique comprenant un composé tel que défini dans l'une  
          quelconque des revendications 1 à 3 et un excipient pharmaceutiquement acceptable  
          pour une utilisation dans le traitement ou la prévention d'une dyskinésie induite par la  
          lévodopa.
- 20       5.       Composé pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 ou  
          la composition pharmaceutique pour une utilisation selon la revendication 4, dans  
          lesquelles ledit composée ou ladite composition pharmaceutique doit être administré par  
          voie orale.
- 25       6.       Composé de formule (I) suivante :



(I)

ou un sel ou solvate pharmaceutiquement acceptable de celui-ci,  
pour une utilisation dans le traitement ou la prévention de la maladie de Parkinson,  
dans lequel ledit composé doit être administré en combinaison avec la lévodopa ou  
5 un sel ou solvate pharmaceutiquement acceptable de celle-ci.

7. Composé pour une utilisation selon la revendication 6, dans lequel le composé de  
formule (I) présente la configuration (E) au niveau du groupe oxime compris dans la  
formule (I).

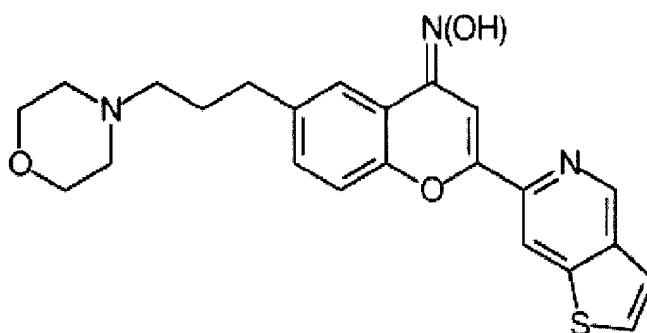
10

8. Composé pour une utilisation selon la revendication 6 ou 7, dans lequel ledit  
composé de formule (I) est sous la forme d'un sel de chlorhydrate.

9. Composition pharmaceutique comprenant un composé de formule (I) ou un sel ou  
15 solvate pharmaceutiquement acceptable de celui-ci tel que défini dans l'une quelconque  
des revendications 6 à 8, et un excipient pharmaceutiquement acceptable, pour une  
utilisation dans le traitement ou la prévention de la maladie de Parkinson, dans laquelle  
la composition pharmaceutique doit être administrée en combinaison avec la lévodopa  
ou un sel ou solvate pharmaceutiquement acceptable de celle-ci.

20

10. Lévodopa ou un sel ou solvate pharmaceutiquement acceptable de celle-ci pour  
une utilisation dans le traitement ou la prévention de la maladie de Parkinson, dans  
laquelle ladite lévodopa ou le sel ou solvate pharmaceutiquement acceptable de celle-ci  
doit être administré en combinaison avec un composé de formule (I) suivante :



(I)

ou un sel ou solvate pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

11. Composition pharmaceutique comprenant de la lévodopa ou un sel ou solvate pharmaceutiquement acceptable de celle-ci, et un excipient pharmaceutiquement acceptable, pour une utilisation dans le traitement ou la prévention de la maladie de Parkinson, dans laquelle la composition pharmaceutique doit être administrée en combinaison avec un composé de formule (I) ou un sel ou solvate pharmaceutiquement acceptable de celui-ci tel que défini dans la revendication 10.

10

12. Composé pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 6 à 8 ou la lévodopa pour une utilisation selon la revendication 10 ou la composition pharmaceutique pour une utilisation selon la revendication 9 ou 11, dans lequel ledit composé de formule (I) ou le sel ou solvate pharmaceutiquement acceptable de celui-ci et ladite lévodopa ou le sel ou solvate pharmaceutiquement acceptable de celle-ci doivent être administrés simultanément ; et dans lequel ledit composé de formule (I) ou le sel ou solvate pharmaceutiquement acceptable de celui-ci et ladite lévodopa ou le sel ou solvate pharmaceutiquement acceptable de celle-ci sont fournis dans une seule composition pharmaceutique ou dans des compositions pharmaceutiques séparées.

20

13. Composé pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 6 à 8 ou la lévodopa pour une utilisation selon la revendication 10 ou la composition pharmaceutique pour une utilisation selon la revendication 9 ou 11, dans lequel ledit composé de formule (I) ou le sel ou solvate pharmaceutiquement acceptable de celui-ci et ladite lévodopa ou le sel ou solvate pharmaceutiquement acceptable de celle-ci doivent être administrés séquentiellement.

25

14. Composé pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 6 à 8, 12 et 13 ou la lévodopa pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 10, 12 et 13 ou la composition pharmaceutique pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 9 et 11 à 13, dans lequel ledit composé de formule (I) ou le sel ou solvate pharmaceutiquement acceptable de celui-ci et ladite lévodopa ou le sel ou solvate pharmaceutiquement acceptable de celle-ci doivent être administrés par voie orale.

15. Composé pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 6 à 8 et 12 à 14 ou la lévodopa pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 10 et 12 à 14 ou la composition pharmaceutique pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 9 et 11 à 14, dans lequel ledit composé de formule (I) ou le sel ou solvate pharmaceutiquement acceptable de celui-ci et ladite lévodopa ou le sel ou solvate pharmaceutiquement acceptable de celle-ci doivent être administrés en combinaison avec un inhibiteur de lévodopa décarboxylase et/ou un inhibiteur de catéchol-O-méthyl transférase (COMT) ;

dans lequel il est préféré qu'à la fois un inhibiteur de lévodopa décarboxylase et un inhibiteur de COMT soient administrés ;

dans lequel l'inhibiteur de lévodopa décarboxylase est de préférence la carbidopa, le bensérazide, l' $\alpha$ -métyldopa, l' $\alpha$ -difluorométyldopa, ou un sel ou solvate pharmaceutiquement acceptable de l'un quelconque de ces agents ; et

dans lequel l'inhibiteur de COMT est de préférence l'entacapone, la tolcapone, la nitécapone, l'opicapone, ou un sel ou solvate pharmaceutiquement acceptable de l'un quelconque de ces agents.

16. Composé pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, 5 à 8, 12 à 15 ou la lévodopa pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 10, et 12 à 15 ou la composition pharmaceutique pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 4, 5, 9 et 11 à 15, dans lequel le sujet à traiter est un humain.