

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 43159 B1**
- (43) Date de publication : **31.08.2020**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/506; A61P 25/08; A61P 25/16; A61P 25/18; A61P 25/22; C07D 471/04; A61P 25/28; A61P 25/32; A61P 25/36; C07D 401/14; C07D 403/14; A61P 25/24**

-
- (21) N° Dépôt : **43159**
- (22) Date de Dépôt : **02.11.2016**
- (30) Données de Priorité : **06.11.2015 EP 15193342**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2016/076332 02.11.2016**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation:EP16788705.8
- (71) Demandeur(s) : **F. Hoffmann-La Roche AG, Grenzacherstrasse 124 4070 Basel (CH)**
- (72) Inventeur(s) : **KOLCZEWSKI, Sabine ; STOLL, Theodor ; PLANCHER, Jean-Marc ; GAUFRETEAU, Delphine ; HALM, Remy**
- (74) Mandataire : **SABA & CO.,TMP**

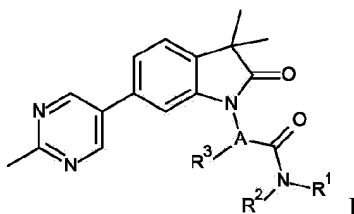
-
- (54) Titre : **DÉRIVÉS D'INDOLINE-2-ONE**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne des dérivés d'indoline-2-one de formule générale (I), les substituants étant définis dans la revendication 1. Les composés peuvent être utilisés dans le traitement de maladies du système nerveux central associées à des symptômes positifs (psychose) et négatifs de la schizophrénie, de l'abus de substances, de la dépendance à l'alcool et aux drogues, de troubles obsessionnels-compulsifs, de troubles cognitifs, de troubles bipolaires, de troubles de l'humeur, de la dépression majeure, de la dépression résistante au traitement, de troubles de l'anxiété, de la maladie d'Alzheimer, de l'autisme, de la maladie de Parkinson, de douleurs chroniques, de troubles de la personnalité limite, de maladies neurodégénératives, de troubles du sommeil, du syndrome de fatigue chronique, de la crispation, de maladies inflammatoires, de l'asthme, de la chorée de Huntington, du TDAH, de la sclérose latérale amyotrophique, des effets de l'arthrite, de maladies auto-immunes, d'infections virales et fongiques, de maladies cardio-vasculaires,

de maladies ophtalmologiques et de maladies inflammatoires de la rétine, de problèmes d'équilibre, de l'épilepsie et de troubles neurodéveloppementaux avec épilepsie comorbide.

DÉRIVÉS D'INDOLINE-2-ONE

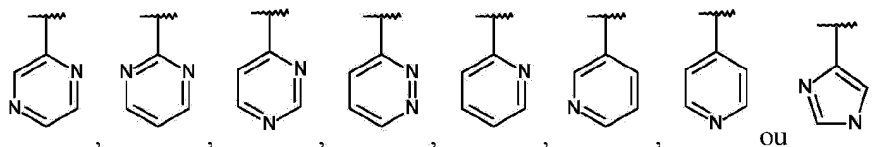
Revendications

1. Composé de formule

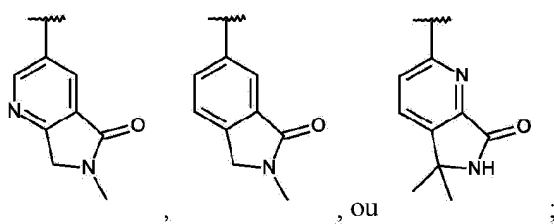


5 dans laquelle

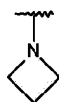
A représente un phényle ou un groupe hétéroaryle à cinq ou six chaînons, contenant un ou deux atomes N, choisi parmi



10 ou le groupe amide $-C(O)-NR¹R²$ peut former conjointement avec les deux atomes de carbone adjacents du groupe A un cycle condensé supplémentaire, choisi parmi

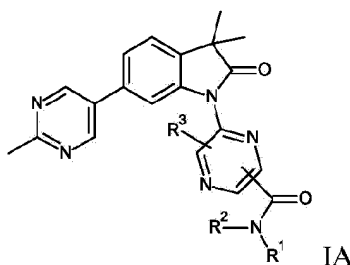


15 $R¹/R²$ représentent indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, un alkyle en $C₁-C₇$, un alkyle en $C₁-C₇$ substitué par un halogène, un alkyle en $C₁-C₇$ substitué par un hydroxy, $-(CH₂)₂$ -alcoxy en $C₁-C₇$, un oxétanyle, un cycloalkyle, $CH₂$ -cycloalkyle, lesquels cycles cycloalkyle sont éventuellement substitués par un halogène ;
ou $R¹$ et $R²$ peuvent former conjointement avec l'atome N auquel ils sont liés le groupe



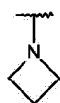
R^3 représente un hydrogène ou un alkyle en C_1-C_7 ;
ainsi qu'avec un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, avec un mélange racémique,
ou avec son énantiomère et/ou isomère optique et/ou stéréoisomère correspondant.

5 2. Composé de formule IA selon la revendication 1,



dans laquelle

R^1/R^2 représentent indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, un alkyle en C_1-C_7 , un
alkyle en C_1-C_7 substitué par un halogène, un alkyle en C_1-C_7 substitué par un
10 hydroxy, $-(CH_2)_2$ -alcoxy en C_1-C_7 , un oxétanyle, un cycloalkyle, CH_2 -cycloalkyle,
lesquels cycles cycloalkyle sont éventuellement substitués par un halogène ;
ou R^1 et R^2 peuvent former conjointement avec l'atome N auquel ils sont liés le
groupe

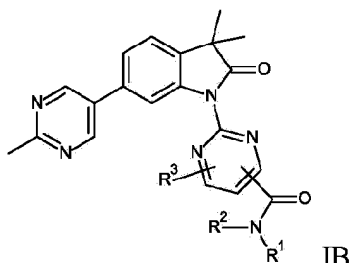


15 R^3 représente un hydrogène ou un alkyle en C_1-C_7 ;
ainsi qu'avec un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, avec un mélange racémique,
ou avec son énantiomère et/ou isomère optique et/ou stéréoisomère correspondant.

3. Composé de formule IA selon la revendication 2, lequel composé est
le 6-(3,3-diméthyl-6-(2-méthylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N,N-diméthylpyrazine-2-
20 carboxamide
le 6-(3,3-diméthyl-6-(2-méthylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N-méthylpyrazine-2-
carboxamide

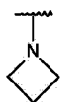
- la 1-(6-(azétidine-1-carbonyl)pyrazin-2-yl)-3,3-diméthyl-6-(2-méthylpyrimidin-5-yl)indolin-2-one
- le 6-(3,3-diméthyl-6-(2-méthylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N-méthyl-N-(2,2,2-trifluoroéthyl)pyrazine-2-carboxamide
- 5 le 6-(3,3-diméthyl-6-(2-méthylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N-(2-méthoxyéthyl)-N-méthylpyrazine-2-carboxamide
- le 6-(3,3-diméthyl-6-(2-méthylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N-(2-hydroxyéthyl)pyrazine-2-carboxamide
- le 6-(3,3-diméthyl-6-(2-méthylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N-(2-méthoxyéthyl)pyrazine-2-carboxamide
- 10 le 6-(3,3-diméthyl-6-(2-méthylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N-(2,2,2-trifluoroéthyl)pyrazine-2-carboxamide
- le 6-(3,3-diméthyl-6-(2-méthylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N-isopropylpyrazine-2-carboxamide
- 15 le 6-(3,3-diméthyl-6-(2-méthylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)pyrazine-2-carboxamide
- le 5-[3,3-diméthyl-6-(2-méthylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindol-1-yl]-diméthylpyrazine-2-carboxamide
- le N-(tert-butyl)-5-(3,3-diméthyl-6-(2-méthylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N-méthylpyrazine-2-carboxamide
- 20 la 1-(5-(azétidine-1-carbonyl)pyrazin-2-yl)-3,3-diméthyl-6-(2-méthylpyrimidin-5-yl)indolin-2-one
- le 5-(3,3-diméthyl-6-(2-méthylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N-(2-méthoxyéthyl)-N-méthylpyrazine-2-carboxamide
- le 5-(3,3-diméthyl-6-(2-méthylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)pyrazine-2-carboxamide
- 25 le N-cyclopropyl-6-(3,3-diméthyl-6-(2-méthylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)pyrazine-2-carboxamide
- le N-(3,3-difluorocyclobutyl)-6-(3,3-diméthyl-6-(2-méthylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)pyrazine-2-carboxamide
- le N-cyclobutyl-6-(3,3-diméthyl-6-(2-méthylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)pyrazine-2-carboxamide
- 30 le 6-(3,3-diméthyl-6-(2-méthylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N-(oxétan-3-yl)pyrazine-2-carboxamide ou
- le N-(tert-butyl)-6-(3,3-diméthyl-6-(2-méthylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)pyrazine-2-carboxamide.

4. Composé de formule IB selon la revendication 1,



dans laquelle

- 5 R^1/R^2 représentent indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, un alkyle en C_1-C_7 , un alkyle en C_1-C_7 substitué par un halogène, un alkyle en C_1-C_7 substitué par un hydroxy, $-(CH_2)_2$ -alcoxy en C_1-C_7 , un oxétanyle, un cycloalkyle, CH_2 -cycloalkyle, lesquels cycles cycloalkyle sont éventuellement substitués par un halogène ;
ou R^1 et R^2 peuvent former conjointement avec l'atome N auquel ils sont liés le groupe



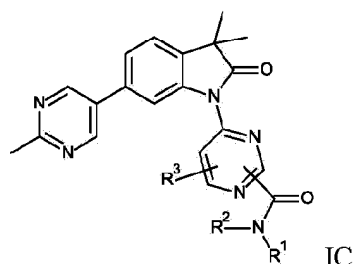
10

- R^3 représente un hydrogène ou un alkyle en C_1-C_7 ;
ainsi qu'avec un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, avec un mélange racémique, ou avec son énantiomère et/ou isomère optique et/ou stéréoisomère correspondant.

5. Composé de formule IB selon la revendication 4, lequel composé est
- 15 le 2-(3,3-diméthyl-6-(2-méthylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N-méthylpyrimidine-4-carboxamide
le 2-(3,3-diméthyl-6-(2-méthylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N,N-diméthylpyrimidine-4-carboxamide ou
le 2-(3,3-diméthyl-6-(2-méthylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N,5-diméthylpyrimidine-4-
20 carboxamide.

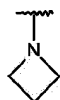
6. Composé de formule IC selon la revendication 1,

5



dans laquelle

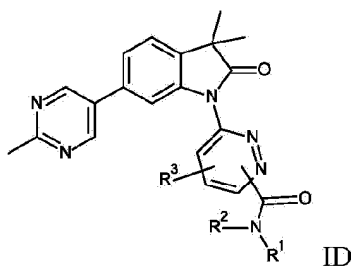
- 5 R^1/R^2 représentent indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, un alkyle en C_1-C_7 , un alkyle en C_1-C_7 substitué par un halogène, un alkyle en C_1-C_7 substitué par un hydroxy, $-(CH_2)_2$ -alcoxy en C_1-C_7 , un oxétanyle, un cycloalkyle, CH_2 -cycloalkyle, lesquels cycles cycloalkyle sont éventuellement substitués par un halogène ;
ou R^1 et R^2 peuvent former conjointement avec l'atome N auquel ils sont liés le groupe



- 10 R^3 représente un hydrogène ou un alkyle en C_1-C_7 ;
ainsi qu'avec un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, avec un mélange racémique, ou avec son énantiomère et/ou isomère optique et/ou stéréoisomère correspondant.

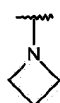
7. Composé de formule IC selon la revendication 6, lequel composé est
le 4-(3,3-diméthyl-6-(2-méthylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N,N-diméthylpyrimidine-2-carboxamide ou
15 le 4-(3,3-diméthyl-6-(2-méthylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N-méthylpyrimidine-2-carboxamide.

8. Composé de formule ID selon la revendication 1,



dans laquelle

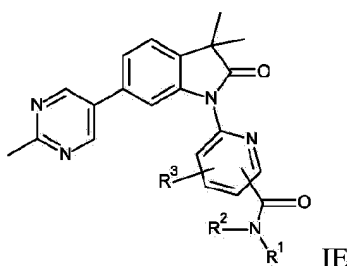
- R^1/R^2 représentent indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, un alkyle en C_1-C_7 , un alkyle en C_1-C_7 substitué par un halogène, un alkyle en C_1-C_7 substitué par un hydroxy, $-(CH_2)_2$ -alcoxy en C_1-C_7 , un oxétanyle, un cycloalkyle, CH_2 -cycloalkyle, lesquels cycles cycloalkyle sont éventuellement substitués par un halogène ;
- 5 ou R^1 et R^2 peuvent former conjointement avec l'atome N auquel ils sont liés le groupe



- R^3 représente un hydrogène ou un alkyle en C_1-C_7 ;
- 10 ainsi qu'avec un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, avec un mélange racémique, ou avec son énantiomère et/ou isomère optique et/ou stéréoisomère correspondant.

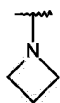
9. Composé de formule ID selon la revendication 8, lequel composé est le 6-(3,3-diméthyl-6-(2-méthylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N,N-diméthylpyridazine-3-carboxamide.

- 15 10. Composé de formule IE selon la revendication 1



dans laquelle

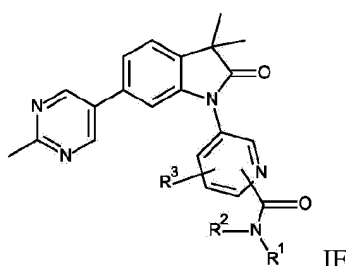
- R^1/R^2 représentent indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, un alkyle en C_1-C_7 , un alkyle en C_1-C_7 substitué par un halogène, un alkyle en C_1-C_7 substitué par un hydroxy, $-(CH_2)_2$ -alcoxy en C_1-C_7 , un oxétanyle, un cycloalkyle, CH_2 -cycloalkyle, lesquels cycles cycloalkyle sont éventuellement substitués par un halogène ;
- 20 ou R^1 et R^2 peuvent former conjointement avec l'atome N auquel ils sont liés le groupe



R^3 représente un hydrogène ou un alkyle en C_1-C_7 ;
ainsi qu'avec un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, avec un mélange racémique,
ou avec son énantiomère et/ou isomère optique et/ou stéréoisomère correspondant.

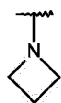
- 5 11. Composé de formule IE selon la revendication 10, lequel composé est
le 6-(3,3-diméthyl-6-(2-méthylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N-méthylpicolinamide
le 6-(3,3-diméthyl-6-(2-méthylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N,N-diméthylpicolinamide
le N-cyclopropyl-6-(3,3-diméthyl-6-(2-méthylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)picolinamide
le N-(cyclopropylméthyl)-6-(3,3-diméthyl-6-(2-méthylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)picolinamide
10 le 6-(3,3-diméthyl-6-(2-méthylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)picolinamide
le 6-(3,3-diméthyl-6-(2-méthylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N,3-diméthylpicolinamide
le 6-(3,3-diméthyl-6-(2-méthylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N,N,3-triméthylpicolinamide
15 ou
le 6-(3,3-diméthyl-6-(2-méthylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N,N-diméthylnicotinamide.

12. Composé de formule IF selon la revendication 1



dans laquelle

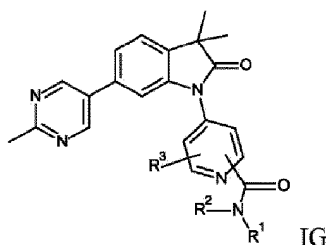
- 20 R^1/R^2 représentent indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, un alkyle en C_1-C_7 , un
alkyle en C_1-C_7 substitué par un halogène, un alkyle en C_1-C_7 substitué par un
hydroxy, $-(CH_2)_2$ -alcoxy en C_1-C_7 , un oxétanyle, un cycloalkyle, CH_2 -cycloalkyle,
lesquels cycles cycloalkyle sont éventuellement substitués par un halogène ;
ou R^1 et R^2 peuvent former conjointement avec l'atome N auquel ils sont liés le
25 groupe



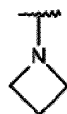
R^3 représente un hydrogène ou un alkyle en C_1-C_7 ;
ainsi qu'avec un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, avec un mélange racémique,
ou avec son énantiomère et/ou isomère optique et/ou stéréoisomère correspondant.

- 5 13. Composé de formule IF selon la revendication 12, lequel composé est
le 5-(3,3-diméthyl-6-(2-méthylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N,N-diméthylnicotinamide
la 1-(5-(azétidine-1-carbonyl)pyridin-3-yl)-3,3-diméthyl-6-(2-méthylpyrimidin-5-yl)indolin-
2-one
le 5-(3,3-diméthyl-6-(2-méthylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N-(2,2,2-
10 trifluoroéthyl)nicotinamide
le 5-(3,3-diméthyl-6-(2-méthylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N-méthylnicotinamide ou
le 5-(3,3-diméthyl-6-(2-méthylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N,2-diméthylnicotinamide.

14. Composé de formule IG selon la revendication 1



- 15 dans laquelle
 R^1/R^2 représentent indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, un alkyle en C_1-C_7 , un
alkyle en C_1-C_7 substitué par un halogène, un alkyle en C_1-C_7 substitué par un
hydroxy, $-(CH_2)_2$ -alcoxy en C_1-C_7 , un oxétanyle, un cycloalkyle, CH_2 -cycloalkyle,
lesquels cycles cycloalkyle sont éventuellement substitués par un halogène ;
20 ou R^1 et R^2 peuvent former conjointement avec l'atome N auquel ils sont liés le
groupe

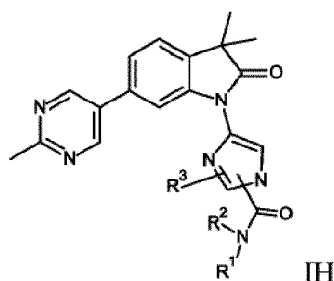


R^3 représente un hydrogène ou un alkyle en C_1-C_7 ;

ainsi qu'avec un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, avec un mélange racémique, ou avec son énantiomère et/ou isomère optique et/ou stéréoisomère correspondant.

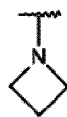
15. Composé de formule IG selon la revendication 1, lequel composé est le 4-(3,3-diméthyl-6-(2-méthylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N,6-diméthylpicolinamide ou le 4-(3,3-diméthyl-6-(2-méthylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N-méthylpicolinamide.

16. Composé de formule IH selon la revendication 1



dans laquelle

10 R^1/R^2 représentent indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, un alkyle en C_1-C_7 , un alkyle en C_1-C_7 substitué par un halogène, un alkyle en C_1-C_7 substitué par un hydroxy, $-(CH_2)_2$ -alcoxy en C_1-C_7 , un oxétanyle, un cycloalkyle, CH_2 -cycloalkyle, lesquels cycles cycloalkyle sont éventuellement substitués par un halogène ; ou R^1 et R^2 peuvent former conjointement avec l'atome N auquel ils sont liés le groupe



15

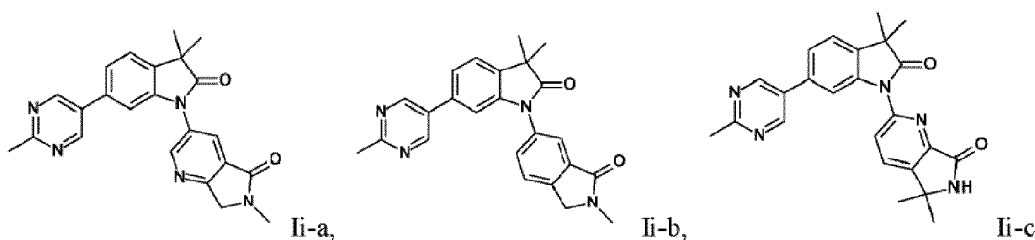
R^3 représente un hydrogène ou un alkyle en C_1-C_7 ;

ainsi qu'avec un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, avec un mélange racémique, ou avec son énantiomère et/ou isomère optique et/ou stéréoisomère correspondant.

17. Composé de formule IH selon la revendication 16, lequel composé est le 4-(3,3-diméthyl-6-(2-méthylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N,1-diméthyl-1H-imidazole-2-carboxamide ou le 4-(3,3-diméthyl-6-(2-méthylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N,N,1-triméthyl-1H-imidazole-2-carboxamide.

18. Composé de formules Ii selon la revendication 1,
 dans lequel A représente un phényle ou un groupe hétéroaryle à cinq ou six chaînons,
 contenant un ou deux atomes N,
 et le groupe amide $-C(O)-NR^1R^2$ forme conjointement avec les deux atomes de carbone
 5 adjacents du groupe A un cycle condensé supplémentaire.

19. Composé de formule Ii selon la revendication 1, lequel composé est



20. Association d'un composé de formule I selon l'une quelconque des revendications 1
 à 19 ensemble avec un antipsychotique, un antidépresseur, un anxiolytique ou un
 10 psychorégulateur commercialisé connu.

21. Association selon la revendication 20, dans laquelle le médicament antipsychotique
 commercialisé est l'olanzapine, la clozapine, la rispéridone, l'aripiprazole ou la ziprasidone.

22. Association selon la revendication 20, dans laquelle le médicament antidépresseur
 commercialisé est le citalopram, l'escitalopram, la paroxétine, la fluoxétine, la sertraline, la
 15 duloxétine, le milnacipran, la venlafaxine ou la mirtazapine.

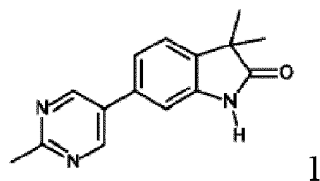
23. Association selon la revendication 20, dans laquelle le médicament anxiolytique
 commercialisé est l'alprazolam, le chlordiazépoxyde, le clonazépam, le diazépam, l'estazolam,
 l'eszopiclone, le zaleplon, le zolpidem, la prégabaline ou la gabapentine.

24. Association selon la revendication 20, dans laquelle le psychorégulateur
 20 commercialisé est la carbamazépine, la lamotrigine, le lithium et l'acide valproïque.

25. Procédé de préparation d'un composé de formule I tel que décrit dans l'une
 quelconque des revendications 1 à 19, comprenant

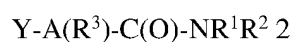
a) la réaction d'un composé de formule

11

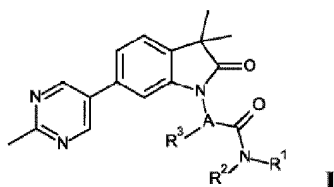


1

avec un composé de formule



pour obtenir un composé de formule



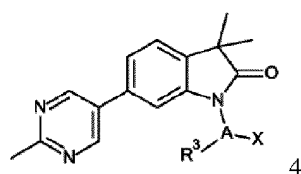
5

I

dans lesquelles Y représente Cl, Br ou I et les autres groupes ont la signification telle que décrite ci-dessus et,

si souhaité, la conversion des composés obtenus en des sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables ; ou

10 b) la réaction d'un composé de formule



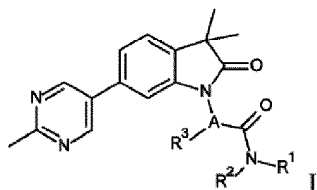
4

avec HNR^1R^2

par aminocarbonylation en présence d'un catalyseur au ferrocène-palladium, avec une source de monoxyde de carbone, de préférence du molybdène-hexacarbonyle ou avec du CO gazeux

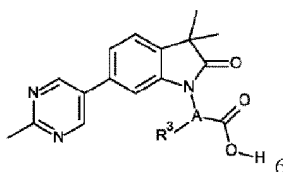
15 (50 bar) pour obtenir un composé de formule

12



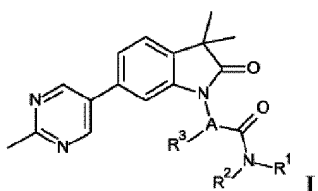
dans laquelle X représente Cl ou Br et les autres groupes ont la signification telle que décrite ci-dessus, et, si souhaité, la conversion des composés obtenus en des sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables ; ou

5 c) l'amidation d'un composé de formule



avec HNR^1R^2

en utilisant un agent d'activation, qui est de préférence le HATU ou le TBTU, pour obtenir les composés de formule I



10

dans laquelle les groupes ont la signification telle que décrite ci-dessus, et, si souhaité, la conversion des composés obtenus en des sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables.

15 26. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 19 pour une utilisation comme substance thérapeutiquement active.

27. Composition pharmaceutique comprenant un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 19 et un véhicule thérapeutiquement actif pour le traitement de maladies du SNC associées aux symptômes positifs (psychose) et négatifs de la schizophrénie, de la toxicomanie, de l'alcoolisme et de la dépendance aux médicaments, de troubles obsessionnels

compulsifs, de troubles cognitifs, de troubles bipolaires, de troubles de l'humeur, de la
dépression majeure, de la dépression résistante au traitement, de troubles de l'anxiété, de la
maladie d'Alzheimer, de l'autisme, de la maladie de Parkinson, de la douleur chronique, du
trouble de la personnalité limite, d'une maladie neurodégénérative, de troubles du sommeil,
5 du syndrome de fatigue chronique, de raideurs, d'une maladie inflammatoire, de l'asthme, de
la maladie de Huntington, du TDAH, de la sclérose latérale amyotrophique, des effets de
l'arthrite, d'une maladie auto-immune, d'infections virales et fongiques, de maladies
cardiovasculaires, de maladies rétinienne ophtalmologiques et inflammatoires et de
problèmes d'équilibre, de l'épilepsie et de troubles neurodéveloppementaux avec une
10 épilepsie comorbide.

28. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 19 pour une utilisation dans
le traitement de maladies du SNC associées aux symptômes positifs (psychose) et négatifs de
la schizophrénie, de la toxicomanie, de l'alcoolisme et de la dépendance aux médicaments, de
troubles obsessionnels compulsifs, de troubles cognitifs, de troubles bipolaires, de troubles de
15 l'humeur, de la dépression majeure, de la dépression résistante au traitement, de troubles de
l'anxiété, de la maladie d'Alzheimer, de l'autisme, de la maladie de Parkinson, de la douleur
chronique, du trouble de la personnalité limite, d'une maladie neurodégénérative, de troubles
du sommeil, du syndrome de fatigue chronique, de raideurs, d'une maladie inflammatoire, de
l'asthme, de la maladie de Huntington, du TDAH, de la sclérose latérale amyotrophique, des
20 effets de l'arthrite, d'une maladie auto-immune, d'infections virales et fongiques, de maladies
cardiovasculaires, de maladies rétinienne ophtalmologiques et inflammatoires et de
problèmes d'équilibre, de l'épilepsie et de troubles neurodéveloppementaux avec une
épilepsie comorbide.