

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la  
Propriété Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
15 octobre 2015 (15.10.2015)

WIPO | PCT

(10) Numéro de publication internationale  
WO 2015/155451 A1

(51) Classification internationale des brevets :

A61K 45/06 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)  
A61K 31/445 (2006.01) A61K 31/27 (2006.01)  
A61K 31/5365 (2006.01) A61K 31/55 (2006.01)  
A61P 25/28 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2015/050879

(22) Date de dépôt international :

3 avril 2015 (03.04.2015)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

1453046 7 avril 2014 (07.04.2014) FR

(71) Déposant : LES LABORATOIRES SERVIER [FR/FR];  
35 rue de Verdun, F-92284 Suresnes (FR).

(72) Inventeurs : BRETIN, Sylvie; 37 rue Pierre et Marie Cu-  
rie, F-92160 Antony (FR). PUEYO, Maria; 2, Boulevard  
Arago, F-75013 Paris (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre  
de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM,

AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY,  
BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,  
DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,  
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR,  
KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG,  
MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM,  
PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC,  
SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN,  
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

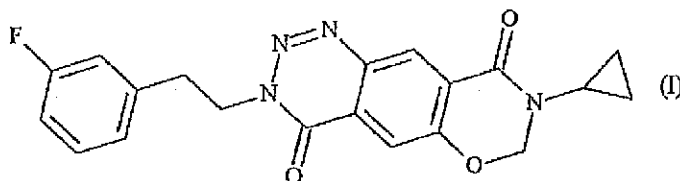
(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre  
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,  
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ,  
TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU,  
TJ, TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,  
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU,  
LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK,  
SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,  
GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))

(54) Title : NOVEL COMBINATION BETWEEN 8-CYCLOPROPYL-3-[2-(3-FLUOROPHENYL) ETHYL]-7,8-DIHYDRO-3H-[1,3]OXAZINO[6,5-G][1,2,3]BENZOTRIAZINE-4,9-DIONE AND AN ACETYLCHOLINESTERASE INHIBITOR, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAME

(54) Titre : NOUVELLE ASSOCIATION ENTRE LE 8-CYCLOPROPYL-3-[2-(3-FLUOROPHENYL) ETHYL]-7,8-DIHYDRO-3H-[1,3]OXA-  
ZINO[6,5-G][1,2,3]BENZOTRIAZINE-4,9-DIONE ET UN INHIBITEUR DE L'ACÉTYLCHOLINESTERASE, ET COMPOSITIONS PHARMA-  
CEUTIQUES CONTENANT CELLE-CI



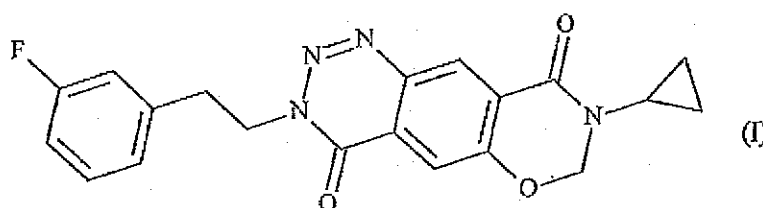
(57) Abstract : Combination between 8-cyclopropyl-3-[2-(3-fluorophenyl)ethyl]-7,8- dihydro-3H-[1,3] oxazino[6,5-g][1,2,3]benzo-  
triazine-4,9-dione of formula (I) or an addition salt thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base, and an acetylcholineste-  
rase inhibitor.

(57) Abrégé : Association entre le 8-cyclopropyl-3-[2-(3-fluoiPhényl)éthyl]-7,8-dihydro-3H-[1,3] oxazino[6,5-g][1,2,3]benzotria-  
zine-4,9-dione de formule (I) ou un de ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, et un inhibiteur  
de l'acétylcholinestérase.

WO 2015/155451 A1

NOUVELLE ASSOCIATION ENTRE LE 8-CYCLOPROPYL-3-[2-(3-FLUOROPHENYL)ETHYL]-7,8-DIHYDRO-3H-[1,3]OXAZINO[6,5-G][1,2,3]BENZOTRIAZINE-4,9-DIONE ET UN INHIBITEUR DE L'ACÉTYLCHOLINESTÉRASE, ET COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES CONTENANT CELLE-CI

La présente invention concerne une nouvelle association entre le 8-cyclopropyl-3-[2-(3-fluorophényl)éthyl]-7,8-dihydro-3H-[1,3]oxazino[6,5-g][1,2,3]benzotriazine-4,9-dione de formule (I) :



- 5 ou un de ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, et un inhibiteur de l'acétylcholinestérase pour l'obtention de compositions pharmaceutiques utiles dans le traitement des troubles cognitifs associés au vieillissement cérébral et aux maladies neurodégénératives.
- 10 Le 8-cyclopropyl-3-[2-(3-fluorophényl)éthyl]-7,8-dihydro-3H-[1,3]oxazino[6,5-g][1,2,3]benzotriazine-4,9-dione est un modulateur allostérique positif des récepteurs glutamatergiques AMPA décrit dans la demande de brevet WO 2008/085506. Plus précisément, le composé de formule (I) possède des propriétés procognitives, améliore la plasticité synaptique et démontre des propriétés neuroprotectrices, lui conférant une activité intéressante dans le traitement des désordres du système nerveux central et, plus
- 15 particulièrement, dans le traitement des déficits cognitifs associés au vieillissement cérébral et aux maladies neurodégénératives.

- La présente invention concerne l'association entre le 8-cyclopropyl-3-[2-(3-fluorophényl)éthyl]-7,8-dihydro-3H-[1,3]oxazino[6,5-g][1,2,3]benzotriazine-4,9-dione de formule (I) ou ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement
- 20 acceptable, et un inhibiteur de l'acétylcholinestérase, ainsi que ses propriétés intéressantes pour le traitement des troubles cognitifs associés au vieillissement cérébral et aux maladies neurodégénératives.

Les maladies neurodégénératives liées au vieillissement cérébral telles que la maladie

d'Alzheimer sont caractérisées par des troubles de la mémoire et des dysfonctionnements cognitifs. Les troubles cognitifs sont généralement associés à une diminution de la capacité des neurones à synthétiser et à libérer certains neurotransmetteurs tels que, par exemple, le glutamate et l'acétylcholine (Robbins et al., *Trends in Pharmacol. Sci.* 2006(3), 27, 141-148). De plus, on observe une perte progressive de la plasticité synaptique et des processus 5 neuronaux, cette perte neuronale étant accélérée dans certaines régions spécifiques du cerveau. Des études pathophysiologiques ont indiqué clairement qu'un déficit de la neurotransmission glutamatergique est associé étroitement avec le développement de la maladie d'Alzheimer (Advokat et al., *Neuroscience & Biobehav. Rev.* 1992, 16, 13-24 ; Francis et al., *Progress in Neurobiology* 1992, 39(5), 517-545).

Dans le système glutamatergique, le récepteur à l'AMPA ("α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid") apparaît être le plus impliqué dans les phénomènes d'excitabilité neuronale physiologique et, notamment, dans ceux impliqués dans les processus de mémorisation. Pour exemple, l'apprentissage a été montré comme étant 15 associé à l'augmentation de la liaison de l'AMPA à son récepteur dans l'hippocampe, l'une des zones cérébrales essentielles aux processus cognitifs.

En parallèle, on observe une dégénérescence progressive des neurones cholinergiques au cours de la maladie d'Alzheimer. Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase tels que le donépézil sont couramment utilisés dans le traitement symptomatique de la maladie 20 d'Alzheimer afin de limiter la diminution des taux d'acétylcholine dans le cerveau en bloquant l'action de l'acétylcholinestérase. Il a été montré que les inhibiteurs d'acétylcholinestérase, tout comme les modulateurs allostériques positifs des récepteurs AMPA, permettaient d'améliorer les propriétés cognitives dans différents modèles animaux de mémoire épisodique et de mémoire de travail (Black, *Psychopharmacol.* 2005, 25 179, 154-163 ; O'Neill et al., *IDrugs* 2007, 10(3), 185-192 ; Yuede et al., *Behav. Pharmacol.*, 2007, 18(5-6), 347-363). L'amélioration des fonctions cognitives peut donc reposer sur deux types de stratégie, ciblant soit les récepteurs AMPA ou le glutamate, soit l'acétylcholine.

De façon surprenante, la présente invention a montré que les effets des inhibiteurs de 30 l'acétylcholinestérase sont potentialisés par ceux du 8-cyclopropyl-3-[2-(3-fluorophényl)éthyl]-7,8-dihydro-3H-[1,3]oxazino[6,5-g][1,2,3]benzotriazine-4,9-dione ou de ses sels

- 3 -

- d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable. Ainsi, la coadministration de ces composés pourrait permettre d'améliorer les performances cognitives des patients par rapport à la simple administration d'un inhibiteur de l'acétylcholinestérase sans toutefois observer ou augmenter les effets délétères associés au traitement (en particulier, les troubles gastro-intestinaux tels que la nausée ou la diarrhée, les céphalées ou la fatigue). Autrement dit, des traitements utilisant des doses thérapeutiques d'inhibiteur de l'acétylcholinestérase inférieures à celles classiquement utilisées en mono-administration deviennent donc envisageables, avec des performances cognitives équivalentes voire supérieures et des effets délétères moindres.
- 5 Plus surprenant, l'association entre le 8-cyclopropyl-3-[2-(3-fluorophényl)éthyl]-7,8-dihydro-3*H*-[1,3]oxazino[6,5-*g*][1,2,3]benzotriazine-4,9-dione, ou un de ses sels d'addition, administré à une dose subactive et un inhibiteur de l'acétylcholinestérase lui aussi administré à une dose subactive provoque un effet synergique avec de bonnes performances sur la cognition.
- 15 Ces effets, non prévisibles, permettent d'envisager l'utilisation des associations entre le 8-cyclopropyl-3-[2-(3-fluorophényl)éthyl]-7,8-dihydro-3*H*-[1,3]oxazino[6,5-*g*][1,2,3]benzotriazine-4,9-dione, ou un de ses sels d'addition, et un inhibiteur de l'acétylcholinestérase dans le traitement des troubles cognitifs associés au vieillissement cérébral et aux maladies neurodégénératives. Les troubles cognitifs associés à la maladie
- 20 d'Alzheimer sont particulièrement visés. Plus particulièrement, les troubles cognitifs associés à la maladie d'Alzheimer chez les patients ayant des symptômes dépressifs sont visés.

Préférentiellement, le 8-cyclopropyl-3-[2-(3-fluorophényl)éthyl]-7,8-dihydro-3*H*-[1,3]oxazino[6,5-*g*][1,2,3]benzotriazine-4,9-dione est utilisé sous la forme de base dans le cadre

25 de l'invention.

Parmi les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase selon l'invention, on choisira parmi physostigmine, rivastigmine, galantamine, donépézil, tacrine ou huperzine A. Selon un mode de réalisation préféré, l'inhibiteur de l'acétylcholinestérase est choisi parmi le donépézil, la rivastigmine ou la galantamine. Le donépézil est préférentiellement utilisé

- 4 -

sous la forme d'un chlorhydrate, la rivastigmine sous la forme d'un hydrogénotartrate et la galantamine sous la forme d'un bromhydrate. Avantageusement, l'inhibiteur de l'acétylcholinestérase est le donépézil.

Plus particulièrement, l'association du 8-cyclopropyl-3-[2-(3-fluorophényl)éthyl]-7,8-dihydro-3*H*-[1,3]oxazino[6,5-*g*][1,2,3]benzotriazine-4,9-dione et un inhibiteur de l'acétylcholinestérase choisi parmi donépézil, rivastigmine ou galantamine, est utilisée dans le traitement des troubles cognitifs associés à la maladie d'Alzheimer et, plus particulièrement, les troubles cognitifs associés à la maladie d'Alzheimer chez les patients ayant des symptômes dépressifs.

10 L'invention concerne aussi l'utilisation de l'association entre le 8-cyclopropyl-3-[2-(3-fluorophényl)éthyl]-7,8-dihydro-3*H*-[1,3]oxazino[6,5-*g*][1,2,3]benzotriazine-4,9-dione ou ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, et un inhibiteur de l'acétylcholinestérase, pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées au traitement des troubles cognitifs associés au vieillissement cérébral et aux  
15 maladies neurodégénératives.

Plus particulièrement, l'invention concerne l'utilisation de l'association entre le 8-cyclopropyl-3-[2-(3-fluorophényl)éthyl]-7,8-dihydro-3*H*-[1,3]oxazino[6,5-*g*][1,2,3]benzotriazine-4,9-dione ou ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, et un inhibiteur de l'acétylcholinestérase choisi parmi  
20 donépézil, rivastigmine ou galantamine, pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées au traitement des troubles cognitifs associés à la maladie d'Alzheimer et, plus particulièrement, les troubles cognitifs associés à la maladie d'Alzheimer chez les patients ayant des symptômes dépressifs.

L'invention concerne également les compositions pharmaceutiques contenant l'association  
25 entre le 8-cyclopropyl-3-[2-(3-fluorophényl)éthyl]-7,8-dihydro-3*H*-[1,3]oxazino[6,5-*g*][1,2,3]benzotriazine-4,9-dione ou ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, et un inhibiteur de l'acétylcholinestérase en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

- 5 -

Avantageusement, l'invention concerne les compositions pharmaceutiques contenant l'association entre le 8-cyclopropyl-3-[2-(3-fluorophényl)éthyl]-7,8-dihydro-3H-[1,3]oxazino[6,5-g][1,2,3]benzotriazine-4,9-dione ou ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, et un inhibiteur de l'acétylcholinestérase choisi  
5 parmi donépézil, rivastigmine ou galantamine, en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

Dans les compositions pharmaceutiques selon l'invention, la fraction massique en principes actifs (masse des principes actifs sur la masse totale de la composition) est comprise entre 5 et 50 %.

10 Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on retiendra plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration par voie orale, parentérale et notamment intraveineuse, per ou transcutanée, nasale, rectale, perlinguale, oculaire, respiratoire et plus spécifiquement les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les glossettes, les capsules, les tablettes, les préparations  
15 injectables, les aérosols, les gouttes oculaires ou nasales, les suppositoires, les crèmes, pommades, gels dermiques, les patchs transdermiques, etc...

Outre le 8-cyclopropyl-3-[2-(3-fluorophényl)éthyl]-7,8-dihydro-3H-[1,3]oxazino[6,5-g][1,2,3]benzotriazine-4,9-dione et le composé inhibiteur de l'acétylcholinestérase, les compositions pharmaceutiques selon l'invention contiennent un ou plusieurs excipients ou  
20 véhicules choisis parmi des diluants, des lubrifiants, des liants, des agents de désintégration, les stabilisants, les conservateurs, des absorbants, des colorants, des édulcorants, les aromatisants, etc...

A titre d'exemple et de manière non limitative, on peut citer :

- pour les diluants : le lactose, le dextrose, le sucrose, le mannitol, le sorbitol, la cellulose, la glycérine ;  
25
- pour les lubrifiants : la silice, le talc, l'acide stéarique et ses sels de magnésium et de calcium, le polyéthylène glycol ;

- 6 -

- pour les liants : le silicate d'aluminium et de magnésium, l'amidon, la gélatine, la tragacanthé, la méthylcellulose, la carboxyméthylcellulose de sodium et la polyvinylpyrrolidone ;
- pour les désintégrants : l'agar, l'acide alginique et son sel de sodium, les mélanges effervescents.

5

Les composés de l'association peuvent être administrés de manière simultanée ou séquentielle. La voie d'administration préférée est la voie orale. Une autre voie d'administration avantageuse est le patch transdermique. Les compositions pharmaceutiques correspondantes peuvent permettre la libération instantanée ou différée des principes actifs. Par ailleurs, les composés de l'association peuvent être administrés sous la forme de deux compositions pharmaceutiques distinctes, contenant chacune l'un des principes actifs, ou bien sous la forme d'une seule composition pharmaceutique, dans laquelle les principes actifs sont mélangés.

10

Les compositions pharmaceutiques préférées sont les comprimés.

- 15 La posologie utile varie selon le sexe, l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la nature de l'affection et des traitements éventuellement associés et s'échelonne entre 1 et 200 mg de 8-cyclopropyl-3-[2-(3-fluorophényl)éthyl]-7,8-dihydro-3H-[1,3]oxazino[6,5-g][1,2,3]benzotriazine-4,9-dione en équivalent base par 24 heures, et plus préférentiellement 5 à 50 mg par jour. La dose de l'inhibiteur de l'acétylcholinestérase sera égale ou inférieure à celle utilisée lorsqu'il est administré seul. Dans le cas du donépézil, la posologie est comprise entre 0,5 et 30 mg par jour, les doses quotidiennes préférées étant de 5 et 10 mg. Dans le cas de la rivastigmine, la posologie est comprise entre 0,5 et 20 mg par jour, les doses quotidiennes préférées étant de 1,5 et 14 mg. Dans le cas de la galantamine, la posologie est comprise entre 1 et 30 mg par jour, les doses quotidiennes préférées étant de 8 et 24 mg.

20

25

## ETUDE PHARMACOLOGIQUE

**EXEMPLE A : Expérience dans un modèle de mémoire épisodique, le test de discrimination contextuelle en série**

- Les effets du 8-cyclopropyl-3-[2-(3-fluorophényl)éthyl]-7,8-dihydro-3H-[1,3]oxazino  
5 [6,5-g][1,2,3]benzotriazine-4,9-dione et du donépézil (ce dernier utilisé sous la forme d'un chlorhydrate), administrés seuls ou en combinaison, ont été étudiés en utilisant un test de discrimination contextuelle en série chez la souris C57BL/6 d'âge moyen 14-15 mois (n = 12 par groupe) (Célérier et al., *Learn Mem.* 2004, 11(2), 196-204 ; Tronche et al., *Behav. Brain Res.* 2010, 215(2), 255-260). Dans ce modèle, les souris d'âge moyen  
10 présentent par rapport aux souris jeunes un dysfonctionnement spécifique de la mémoire contextuelle, sans déficit de mémoire spatiale. Ce modèle est pertinent pour évaluer les effets des produits dans la maladie d'Alzheimer car les patients atteints de cette démence présentent également, et ce de manière très précoce, des troubles de mémoire épisodique contextuelle (Gold et al., *Expert Rev. Neurother.* 2008, 8(12), 1879-1891).
- 15 Les souris, placées dans une boîte à bords élevés, apprennent deux types de discriminations spatiales consécutives (D1 : plancher blanc puis D2 : plancher noir) sur un plancher à quatre trous, dans lequel seul un des trous est appâté, et ce de manière opposée entre D1 et D2. Chaque discrimination est réalisée sur un plancher spécifique (blanc ou noir), qui constitue le contexte interne spécifique à chaque discrimination. Vingt-quatre heures après  
20 l'étape d'apprentissage, les souris sont replacées sur le plancher contextuel blanc et les paramètres suivants sont mesurés :
- le pourcentage de réponses correctes (i.e. % d'inclinaisons de la tête dans le trou ayant été appâté pendant l'exercice d'acquisition sur le plancher blanc),
  - le pourcentage de réponses interférentes (i.e. % d'inclinaisons de la tête dans le trou  
25 ayant été appâté pendant l'exercice d'acquisition sur le plancher noir, le dernier contexte présenté aux souris),
  - et le pourcentage d'erreurs (i.e. % d'inclinaisons de la tête dans les deux trous n'ayant pas été appâtés pendant l'acquisition, ni sur le plancher blanc, ni sur le plancher noir) (voir Figure 1).

- 8 -

Les résultats montrent que ces souris d'âge moyen traitées avec le véhicule présentent un pourcentage de réponses correctes proche du niveau de la chance dans ce test sur plaques à 4 trous ( $\approx 25\%$ ). Après un traitement chronique de 9 jours de chlorhydrate de donépézil (0,1 mg/kg de base *per os*), une légère augmentation non significative du pourcentage de

5 réponses correctes est observée par rapport au véhicule (35,5 % versus 26,4 % voir Figure 2). En revanche, le taux de réponses correctes augmente significativement de plus de 40 % par rapport au véhicule après un traitement chronique de 9 jours de 8-cyclopropyl-3-[2-(3-fluorophényl)éthyl]-7,8-dihydro-3*H*-[1,3]oxazino[6,5-*g*][1,2,3]benzotriazine-4,9-

10 dione aux doses de 0,1 et 0,3 mg/kg *per os* (43,7 % à 0,1 mg/kg et 48 % à 0,3 mg/kg de réponses correctes) (composé appelé S sur la Figure 2). Enfin, l'administration de l'association du 8-cyclopropyl-3-[2-(3-fluorophényl)éthyl]-7,8-dihydro-3*H*-[1,3]oxazino[6,5-*g*][1,2,3]benzotriazine-4,9-dione (0,1 mg/kg de base *per os*) avec le donépézil (0,1 mg/kg de base *per os*) conduit à une augmentation significative du taux de réponses

15 correctes puisque ces réponses sont supérieures à 100 % par rapport au véhicule seul (61,1 % de réponses correctes avec cette association versus 26,4 % véhicule seul). Ces résultats montrent une potentialisation nette des effets du donépézil en présence du 8-cyclopropyl-3-[2-(3-fluorophényl)éthyl]-7,8-dihydro-3*H*-[1,3]oxazino[6,5-*g*][1,2,3]benzotriazine-4,9-dione.

De plus, on a observé une très bonne corrélation entre l'augmentation du taux de réponses

20 correctes et la diminution du taux de réponses interférentes, confirmant ainsi l'effet spécifique de chaque composé et de leur association sur la mémoire contextuelle. Ainsi, l'administration de l'association du 8-cyclopropyl-3-[2-(3-fluorophényl)éthyl]-7,8-dihydro-3*H*-[1,3]oxazino[6,5-*g*][1,2,3]benzotriazine-4,9-dione (0,1 mg/kg de base *per os*) avec le donépézil (0,1 mg/kg de base *per os*) augmente significativement la force de la

25 mémoire contextuelle (réponses correctes – réponses interférentes) par rapport à celle observée avec les composés seuls. Cette augmentation observée pour l'association ne peut s'expliquer par une simple additivité des effets des composés administrés seuls et montre une synergie d'activité des deux composés lorsqu'ils sont coadministrés (voir Figure 3).

Les résultats mettent clairement en évidence que l'administration de 8-cyclopropyl-3-[2-

30 (3-fluorophényl)éthyl]-7,8-dihydro-3*H*-[1,3]oxazino[6,5-*g*][1,2,3]benzotriazine-4,9-dione

- 9 -

et de donépézil en association permet d'obtenir un effet synergique important tout à fait inattendu. Par ailleurs, les analyses pharmacocinétiques ont montré qu'il n'y avait aucune interaction de type pharmacocinétique entre les deux traitements qui pourrait justifier ou interférer avec l'effet synergique décrit ci-dessus.

#### 5 **EXEMPLE B: Test d'observation primaire d'Irwin**

Les effets en terme de sécurité du 8-cyclopropyl-3-[2-(3-fluorophényl)éthyl]-7,8-dihydro-3H-[1,3]oxazino[6,5-g][1,2,3]benzotriazine-4,9-dione et du donépézil (ce dernier sous la forme d'un chlorhydrate), administrés seuls ou en association, ont été étudiés en utilisant le test d'observation primaire d'Irwin chez la souris C57BL/6 (n = 4 individus par groupe).

- 10 Les changements comportementaux, les symptômes physiologiques et neurotoxiques, la température rectale, ainsi que le diamètre de la pupille ont été enregistrés suivant une grille d'observation standardisée, dérivée de celle d'Irwin.

- Il a été observé que le 8-cyclopropyl-3-[2-(3-fluorophényl)éthyl]-7,8-dihydro-3H-[1,3]oxazino[6,5-g][1,2,3]benzotriazine-4,9-dione (de 3 à 100 mg/kg de base *per os*) et le
- 15 donépézil (à 0,3 et 1 mg/kg de base *per os*) donnés seuls ou en coadministration en aiguë n'induisent aucun changement chez la souris suivant la grille d'observation standardisée. A plus forte dose (3 et 10 mg/kg de base *per os*), le donépézil administré seul induit des tremblements, une sédation légère à modérée, une diminution du tonus musculaire et une diminution de la réactivité au toucher. Aucune potentialisation des effets observés sous
- 20 donépézil à 3 et à 10 mg/kg n'a été observée lorsqu'il est coadministré avec le 8-cyclopropyl-3-[2-(3-fluorophényl)éthyl]-7,8-dihydro-3H-[1,3]oxazino[6,5-g][1,2,3]benzotriazine-4,9-dione (de 3 à 100 mg/kg de base *per os*). De plus, dans cette étude les analyses pharmacocinétiques ont montré qu'il n'y avait aucune interaction de type pharmacocinétique entre les deux traitements qui pourrait justifier ou interférer avec les
- 25 observations décrites ci-dessus.

En conclusion, les résultats présentés ci-dessus mettent en évidence une synergie d'activité entre le 8-cyclopropyl-3-[2-(3-fluorophényl)éthyl]-7,8-dihydro-3H-[1,3]oxazino[6,5-g]

- 10 -

[1,2,3]benzotriazine-4,9-dione et le donépézil en terme de performances cognitives, et ce avec un bon profil de sécurité et sans interaction pharmacocinétique.

**EXEMPLE C: Etude des potentiels excitateurs post-synaptiques (EPSP) induits par stimulation électrique chez la souris éveillée**

- 5 Le 8-cyclopropyl-3-[2-(3-fluorophényl)éthyl]-7,8-dihydro-3H-[1,3]oxazino[6,5-g][1,2,3] benzotriazine-4,9-dione et la rivastigmine ont été évalués en électrophysiologie sur animal éveillé seul après administration orale unique et en coadministration à des doses subactives des deux composés afin d'étudier un potentiel synergique entre ces deux composés au niveau de l'hippocampe. L'étude des EPSP induits par stimulation électrique chez la souris
- 10 éveillée permet d'étudier de manière physiologique un phénomène électrophysiologique à la base de l'activité neuronale et en lien avec les processus de mémorisation et d'apprentissage. En effet, l'apprentissage et la mémoire nécessitent des changements dans les circuits neuronaux. Aussi, la facilitation des réponses synaptiques par un produit ou une association de produit en agissant sur les potentiels excitateurs post-synaptiques permettrait
- 15 de faciliter l'apprentissage ou de contrecarrer des déficits mnésiques liés à l'âge ou survenant lors de maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer (Shapiro, *Arch. Neurol.* 2001, 58, 874-881).

Les études ont été effectuées comme ci-après :

- Des souris C57BL/6 âgées de 3 mois sont anesthésiées avec 0,8-3 % d'halothane délivré à
- 20 l'aide d'un masque. Une fois anesthésiées, des électrodes de stimulation et d'enregistrement sont insérées respectivement dans la voie perforante et le gyrus dentelé de l'hippocampe des animaux. Suite à l'implantation des électrodes, les souris sont maintenues entre 5 à 7 jours dans des cages avec libre accès à la nourriture et à l'eau afin de permettre une récupération complète. Chaque animal implanté est seul par cage jusqu'à
- 25 la fin de l'expérience.

Après récupération, une ligne de base stable de réponses évoquées est induite en utilisant des impulsions par paire (durée d'impulsion de 100 µs, négatif-positif) administrées à 3 impulsions/minute à l'électrode de stimulation située dans la voie perforante. Les

- 11 -

intervalles entre impulsions sont fixés à 40 ms (Gruart et al., *J. Neurosci.* 2006, 24, 1077-1087). Les EPSP de champ sont surveillés jusqu'à ce qu'une ligne de base stable soit obtenue (pendant 30 minutes). Ensuite, les produits ou le véhicule sont administrés et les potentiels de champ évoqués sont enregistrés. Les composés sont administrés *per os* seuls ou en coadministration aux doses suivantes : rivastigmine (0,03 mg/kg, p.o.) ; 8-cyclopropyl-3-[2-(3-fluorophényl)éthyl]-7,8-dihydro-3*H*-[1,3]oxazino[6,5-*g*][1,2,3]benzotriazine-4,9-dione (composé appelé S sur la Figure 4 ; 3 mg/kg, p.o.) ; véhicule (1 % (w/v) hydroxyéthylcellulose et 1 % (v/v) polysorbate 80 dans de l'eau distillée). Pour des raisons de cinétique en lien avec le  $t_{max}$  de chacun des produits, l'administration des composés a été réalisée comme suit : le 8-cyclopropyl-3-[2-(3-fluorophényl)éthyl]-7,8-dihydro-3*H*-[1,3]oxazino[6,5-*g*][1,2,3]benzotriazine-4,9-dione et la rivastigmine ont été administrés par gavage, respectivement, 45 minutes et 30 minutes avant l'induction des impulsions par paire telles que décrites ci-dessus. Afin que les groupes d'animaux soient homogènes, les animaux recevant qu'un seul des deux produits, reçoivent du véhicule lors de la deuxième administration. Puis, les potentiels évoqués sont enregistrés pendant approximativement 2,5 heures après la dernière administration de composé ou de véhicule.

Les résultats indiquent qu'au niveau de la ligne de base, tous les groupes sont identiques (différence non significative) (cf. Figure 4, « baseline »). Suite à l'administration des différents composés, les résultats sont statistiquement significatifs (ANOVA deux facteurs entre les traitements et les sessions ;  $p < 0,001$ ). Les analyses *post hoc* montrent :

- qu'administré seul à la dose unique de 3 mg/kg p.o., le 8-cyclopropyl-3-[2-(3-fluorophényl)éthyl]-7,8-dihydro-3*H*-[1,3]oxazino[6,5-*g*][1,2,3]benzotriazine-4,9-dione n'induit pas de modification significative des amplitudes des EPSP de champ par rapport au groupe véhicule, excepté à 3 temps isolés (à 45, à 115 et à 120 minutes après l'induction des impulsions par paire), indiquant qu'il s'agit d'une dose subactive (cf. Figure 4, courbe avec triangles et Tableau 1) ;

- qu'administrée seule à la dose unique de 0,03 mg/kg, la rivastigmine n'induit pas de modification significative des amplitudes des EPSP de champ par rapport au groupe véhicule, excepté à 3 temps isolés (à 45, à 65 et à 115 minutes après l'induction des impulsions par paire), indiquant qu'il s'agit d'une dose subactive (cf. Figure 4, courbe avec carrés et Tableau 1) ;

5 - l'association des deux composés, le 8-cyclopropyl-3-[2-(3-fluorophényl)éthyl]-7,8-dihydro-3H-[1,3]oxazino[6,5-g][1,2,3]benzotriazine-4,9-dione à la dose unique de 3 mg/kg p.o. et la rivastigmine à la dose unique de 0,03 mg/kg p.o. induit une augmentation significative des amplitudes des EPSP de champ par rapport au groupe véhicule sur la quasi-totalité de la période d'enregistrement (en particulier de 25 à 80 minutes puis de 90 à 95 minutes, puis de 105 à 130 minutes et de 140 à 150 minutes après l'administration de la rivastigmine ;  $p < 0,05$ ) (cf. Figure 4, courbe avec croix et Tableau 1).

Tableau 1 : Résultats des analyses *post hoc*

| Temps       | VEHICULE                   |                        |                                                  |
|-------------|----------------------------|------------------------|--------------------------------------------------|
|             | 0,03 mg/kg<br>rivastigmine | 3.0 mg/kg<br>Composé S | 0,03 mg/kg rivastigmine<br>+ 3.0 mg/kg Composé S |
| Baseline-30 | 0,681                      | 0,621                  | 0,625                                            |
| Baseline-25 | 0,987                      | 0,997                  | 0,997                                            |
| Baseline-20 | 0,985                      | 1,000                  | 0,977                                            |
| Baseline-15 | 0,135                      | 0,399                  | 0,348                                            |
| Baseline-10 | 0,869                      | 0,989                  | 0,992                                            |
| Baseline-5  | 0,705                      | 0,886                  | 0,921                                            |
| 5 minutes   | 0,725                      | 0,277                  | 0,183                                            |
| 10 minutes  | 0,939                      | 0,954                  | 0,449                                            |
| 15 minutes  | 0,833                      | 0,549                  | 0,265                                            |
| 20 minutes  | 0,861                      | 0,960                  | 0,633                                            |
| 25 minutes  | 0,639                      | 0,205                  | <u>0,015</u>                                     |
| 30 minutes  | 0,853                      | 0,424                  | <u>0,032</u>                                     |
| 35 minutes  | 0,894                      | 0,738                  | <u>0,081</u>                                     |
| 40 minutes  | 0,241                      | 0,229                  | <u>0,003</u>                                     |
| 45 minutes  | <u>0,028</u>               | <u>0,007</u>           | <u>&lt; 0,001</u>                                |
| 50 minutes  | 0,660                      | 0,244                  | <u>0,034</u>                                     |
| 55 minutes  | 0,230                      | 0,310                  | <u>&lt; 0,001</u>                                |
| 60 minutes  | 0,225                      | 0,243                  | <u>0,002</u>                                     |
| 65 minutes  | <u>0,014</u>               | 0,118                  | <u>0,002</u>                                     |
| 70 minutes  | 0,530                      | 0,584                  | <u>0,024</u>                                     |
| 75 minutes  | 0,254                      | 0,284                  | <u>0,005</u>                                     |
| 80 minutes  | 0,904                      | 0,856                  | <u>0,003</u>                                     |
| 85 minutes  | 0,972                      | 0,980                  | 0,156                                            |
| 90 minutes  | 0,356                      | 0,596                  | <u>0,014</u>                                     |
| 95 minutes  | 0,526                      | 0,197                  | <u>0,043</u>                                     |
| 100 minutes | 0,971                      | 0,592                  | 0,161                                            |
| 105 minutes | 0,558                      | 0,688                  | <u>0,011</u>                                     |
| 110 minutes | 0,632                      | 0,601                  | <u>0,056</u>                                     |
| 115 minutes | <u>0,007</u>               | <u>0,002</u>           | <u>&lt; 0,001</u>                                |
| 120 minutes | 0,163                      | <u>0,007</u>           | <u>&lt; 0,001</u>                                |

| Temps       | VEHICULE                   |                        |                                                  |
|-------------|----------------------------|------------------------|--------------------------------------------------|
|             | 0,03 mg/kg<br>rivastigmine | 3.0 mg/kg<br>Composé S | 0,03 mg/kg rivastigmine<br>+ 3.0 mg/kg Composé S |
| 125 minutes | 0,251                      | 0,243                  | <u>0,006</u>                                     |
| 130 minutes | 0,311                      | 0,521                  | <u>0,016</u>                                     |
| 135 minutes | 0,536                      | 0,979                  | 0,103                                            |
| 140 minutes | 0,323                      | 0,337                  | <u>0,001</u>                                     |
| 145 minutes | 0,810                      | 0,810                  | <u>0,007</u>                                     |
| 150 minutes | 0,413                      | 0,362                  | <u>&lt; 0,001</u>                                |

Les résultats mettent clairement en évidence que l’administration de 8-cyclopropyl-3-[2-(3-fluorophényl)éthyl]-7,8-dihydro-3*H*-[1,3]oxazino[6,5-*g*][1,2,3]benzotriazine-4,9-dione et de rivastigmine en association permet d’obtenir un effet synergique important tout à fait inattendu.

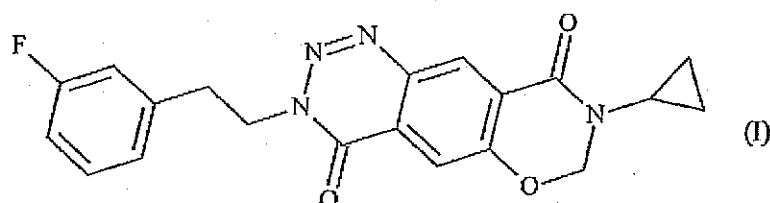
5 **EXEMPLE D : Composition pharmaceutique**

Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 5 mg en 8-cyclopropyl-3-[2-(3-fluorophényl)éthyl]-7,8-dihydro-3*H*-[1,3]oxazino[6,5-*g*][1,2,3]benzotriazine-4,9-dione et 10 mg d’un inhibiteur de l’acétylcholinestérase choisi parmi donépézil, rivastigmine ou galantamine :

- 10 8-cyclopropyl-3-[2-(3-fluorophényl)éthyl]-7,8-dihydro-3*H*-[1,3]oxazino[6,5-*g*][1,2,3]benzotriazine-4,9-dione.....5 g
- Inhibiteur de l’acétylcholinestérase.....10 g
- Amidon de maïs .....20 g
- Maltodextrine .....7,5 g
- 15 Silice colloïdale.....0,2 g
- Glycolate d’amidon de sodium .....3 g
- Stéarate de magnésium.....1 g
- Lactose .....55 g

## REVENDICATIONS

1. Association entre le 8-cyclopropyl-3-[2-(3-fluorophényl)éthyl]-7,8-dihydro-3H-[1,3]oxazino[6,5-g][1,2,3]benzotriazine-4,9-dione de formule (I) :



- 5 ou un de ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, et un inhibiteur de l'acétylcholinestérase.
2. Association selon la revendication 1 caractérisée en ce que le 8-cyclopropyl-3-[2-(3-fluorophényl)éthyl]-7,8-dihydro-3H-[1,3]oxazino[6,5-g][1,2,3]benzotriazine-4,9-dione est utilisé sous la forme de base.
- 10 3. Association selon la revendication 1 ou 2 caractérisée en ce que l'inhibiteur de l'acétylcholinestérase est le donépézil, la rivastigmine ou la galantamine.
4. Association selon la revendication 3 caractérisée en ce que le donépézil est utilisé sous forme d'un chlorhydrate.
- 15 5. Association selon l'une des revendications 1 à 4 caractérisée en ce que le 8-cyclopropyl-3-[2-(3-fluorophényl)éthyl]-7,8-dihydro-3H-[1,3]oxazino[6,5-g][1,2,3]benzotriazine-4,9-dione est administré à la dose journalière comprise entre 1 et 200 mg en équivalent base.
6. Composition pharmaceutique contenant comme principe actif le 8-cyclopropyl-3-[2-(3-fluorophényl)éthyl]-7,8-dihydro-3H-[1,3]oxazino[6,5-g][1,2,3]benzotriazine-4,9-

- 15 -

dione, ou un de ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, en association avec un inhibiteur de l'acétylcholinestérase selon l'une des revendications 1 à 5 en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

- 5 7. Composition pharmaceutique selon la revendication 6 pour son utilisation dans le traitement des troubles cognitifs associés au vieillissement cérébral et aux maladies neurodégénératives.
8. Composition pharmaceutique selon la revendication 7 pour son utilisation dans le traitement des troubles cognitifs associés à la maladie d'Alzheimer.
- 10 9. Composition pharmaceutique selon la revendication 8 pour son utilisation dans le traitement des troubles cognitifs associés à la maladie d'Alzheimer chez les patients ayant des symptômes dépressifs.
- 15 10. Utilisation d'une association selon l'une des revendications 1 à 5 pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement des troubles cognitifs associés au vieillissement cérébral et aux maladies neurodégénératives.
11. Utilisation d'une association selon la revendication 10 pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement des troubles cognitifs associés à la maladie d'Alzheimer.
- 20 12. Utilisation d'une association selon la revendication 11 pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement des troubles cognitifs associés à la maladie d'Alzheimer chez les patients ayant des symptômes dépressifs.
13. Association selon l'une des revendications 1 à 5 pour le traitement des troubles cognitifs associés au vieillissement cérébral et aux maladies neurodégénératives.

- 16 -

14. Association selon la revendication 13 pour le traitement des troubles cognitifs associés à la maladie d'Alzheimer.
15. Association selon la revendication 14 pour le traitement des troubles cognitifs associés à la maladie d'Alzheimer chez les patients ayant des symptômes dépressifs.

**Figure 1 : Procédure expérimentale**  
(modifiée ; d'après Tronche et al., 2010)

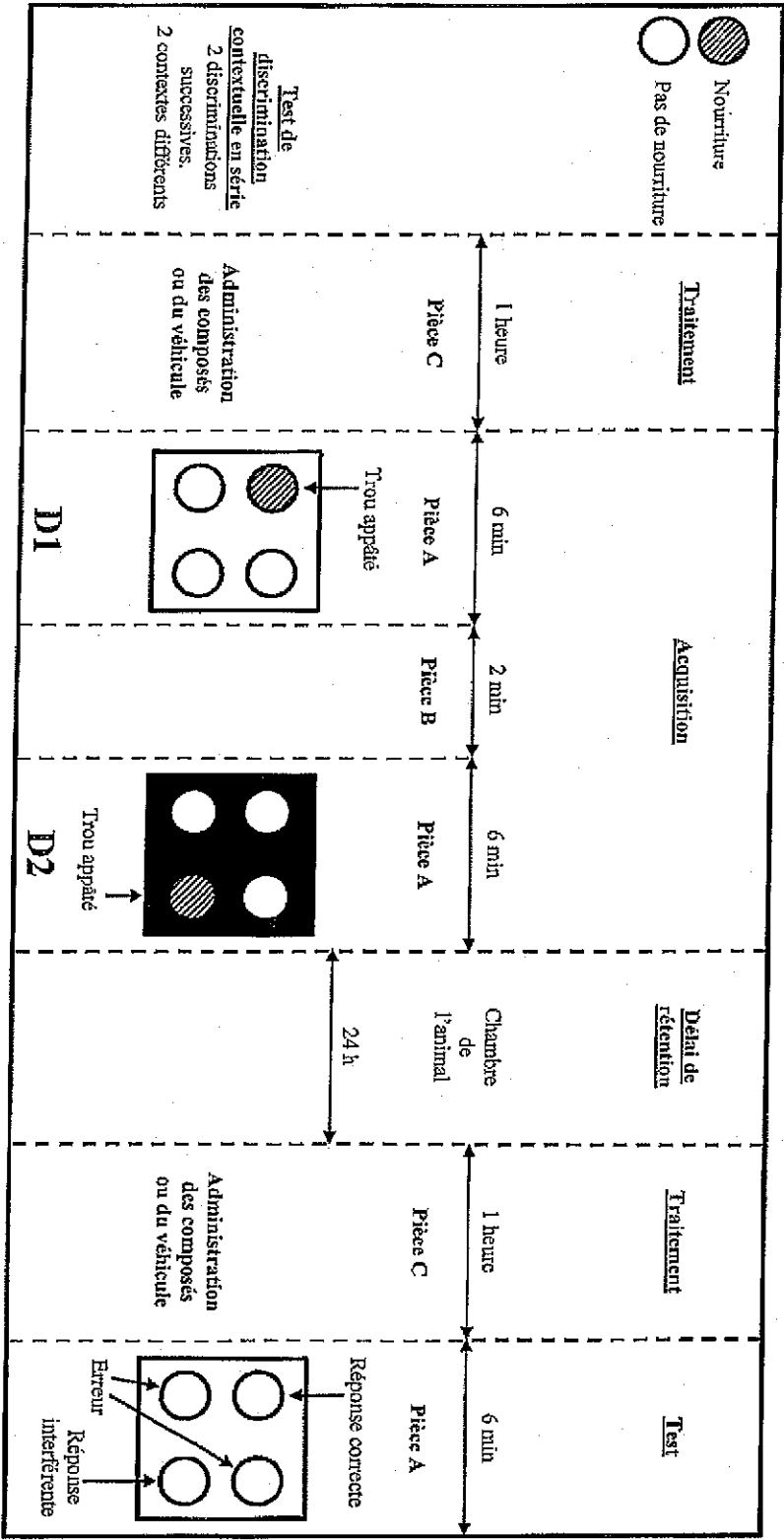
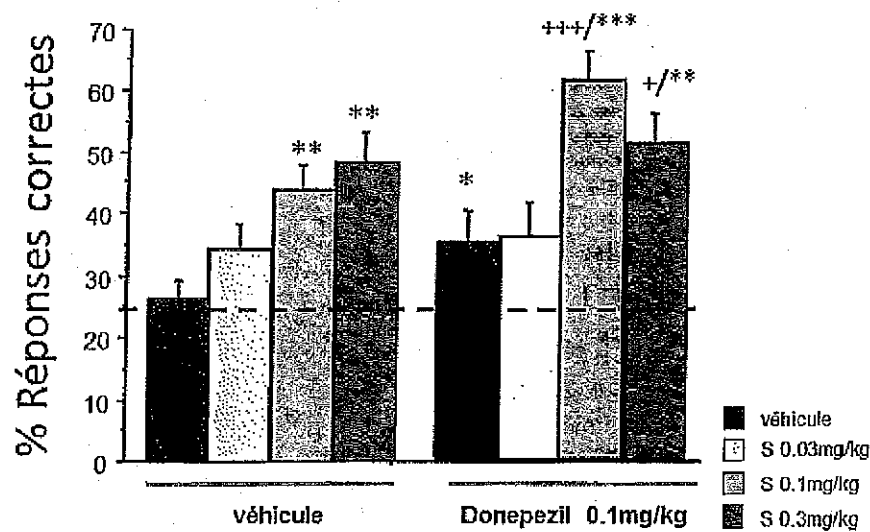
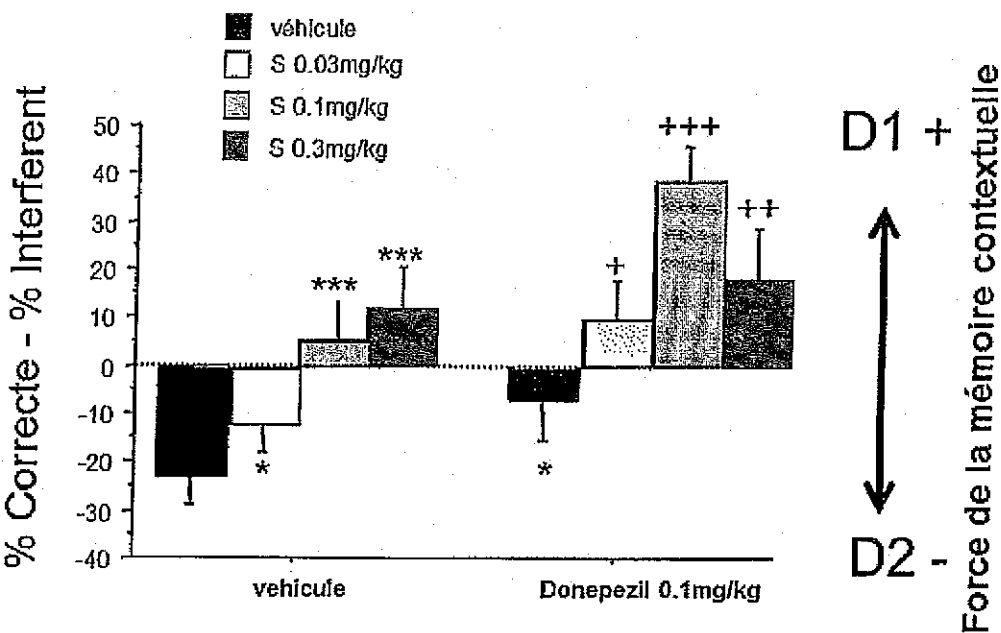


Figure 2



\*, \*\*et \*\*\* : p < 0,05 ; p < 0,01 et p < 0,001 respectivement vs. véhicule-véhicule ;  
+ et +++ : p < 0,05 et p < 0,001 vs. donépézil.

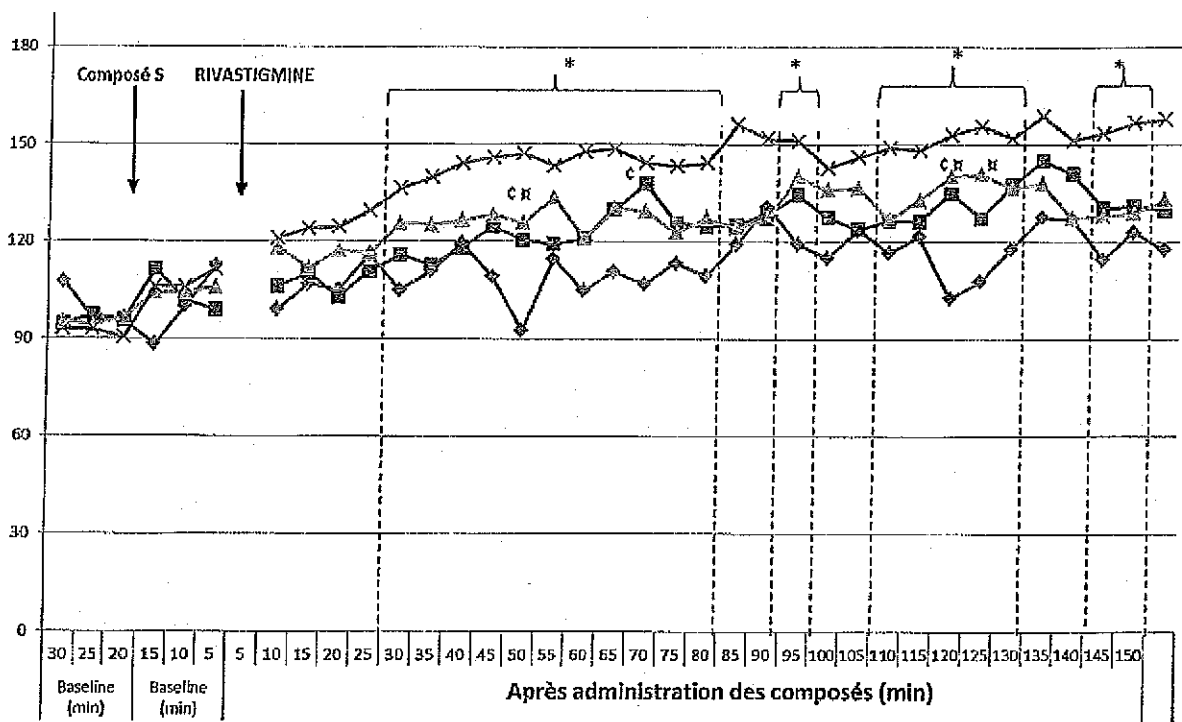
Figure 3



\*, \*\* et \*\*\* :  $p < 0,05$  ;  $p < 0,01$  et  $p < 0,001$  respectivement vs. véhicule-véhicule ;

+ et +++ :  $p < 0,05$  et  $p < 0,001$  vs. donépézil.

**Figure 4 :** Etude des EPSP induits par stimulation électrique chez la souris éveillée après administration de rivastigmine (0.03 mg/kg p.o., courbe avec carrés) ; de 8-cyclopropyl-3-[2-(3-fluorophényl)éthyl]-7,8-dihydro-3H-[1,3]oxazino[6,5-g][1,2,3]benzotriazine-4,9-dione (Composé S, 3 mg/kg p.o., courbe avec triangles) ; de l'association des deux composés aux mêmes doses (courbe courbe avec croix) ; et du véhicule (courbe avec losanges)



\* :  $p < 0,05$  : rivastigmine + Composé S versus véhicule ;  
c :  $p < 0,05$  rivastigmine versus véhicule ;  
□ :  $p < 0,05$  Composé S versus véhicule.

- ◆ Véhicule
- 0.03 mg/kg rivastigmine
- ▲ 3 mg/kg composé S
- × Combinaison : 3 mg/kg composé S + 0,03mg/kg rivastigmine

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/FR2015/050879

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K45/06 A61K31/445 A61K31/5365 A61P25/28 A61K9/00  
A61K31/27 A61K31/55

ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                   | Relevant to claim No. |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Y         | WO 2005/072345 A2 (CORTEX PHARMA INC [US];<br>UNIV CALIFORNIA [US]; STAUBLI URSULA [US];<br>LYN) 11 August 2005 (2005-08-11)<br>paragraph [0017] - paragraph [0019];<br>claims; figures; examples<br>paragraph [0048]<br>paragraph [0063] - paragraph [0070]<br>paragraph [0072]<br>paragraph [0091] | 1-15                  |
| Y         | WO 2009/038752 A2 (CORTEX PHARMA INC [US];<br>MUELLER RUDOLF [US]; STREET LESLIE J [US];<br>RAC) 26 March 2009 (2009-03-26)<br>page 5, line 20 - page 6, line 10; claim<br>27                                                                                                                        | 1-15                  |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

### \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 June 2015

Date of mailing of the international search report

24/06/2015

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Blott, Catherine

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/FR2015/050879

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Relevant to claim No. |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Y         | WO 2008/085506 A1 (CORTEX PHARMA INC [US];<br>SERVIER LAB [FR]; CORDI ALEXIS [FR];<br>ROGERS GA) 17 July 2008 (2008-07-17)<br>cited in the application<br>claims                                                                                                                                                                                                                                                                         | 1-15                  |
| Y         | -----<br>SIMON J. A. GROVE ET AL: "Positive<br>Allosteric Modulators of the<br>[alpha]-Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazo<br>lepropionic Acid (AMPA) Receptor",<br>JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY,<br>vol. 53, no. 20,<br>28 October 2010 (2010-10-28), pages<br>7271-7279, XP055141406,<br>ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm1000419<br>page 7271, column 2, line 11<br>page 7274, column 2, paragraph 1<br>table 1; compound 12<br>----- | 1-15                  |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2015/050879

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 2005072345 A2                          | 11-08-2005          | AT 556710 T                | 15-05-2012          |
|                                           |                     | AU 2005208871 A1           | 11-08-2005          |
|                                           |                     | CA 2554600 A1              | 11-08-2005          |
|                                           |                     | EP 1715863 A2              | 02-11-2006          |
|                                           |                     | JP 2007519733 A            | 19-07-2007          |
|                                           |                     | US 2005228019 A1           | 13-10-2005          |
|                                           |                     | WO 2005072345 A2           | 11-08-2005          |
| WO 2009038752 A2                          | 26-03-2009          | AU 2008301884 A1           | 26-03-2009          |
|                                           |                     | CA 2700158 A1              | 26-03-2009          |
|                                           |                     | CN 101801939 A             | 11-08-2010          |
|                                           |                     | EA 201000516 A1            | 29-10-2010          |
|                                           |                     | EP 2195303 A2              | 16-06-2010          |
|                                           |                     | JP 2010540436 A            | 24-12-2010          |
|                                           |                     | KR 20100063087 A           | 10-06-2010          |
|                                           |                     | NZ 584098 A                | 25-05-2012          |
|                                           |                     | US 2010267728 A1           | 21-10-2010          |
|                                           |                     | WO 2009038752 A2           | 26-03-2009          |
| WO 2008085506 A1                          | 17-07-2008          | AP 2502 A                  | 23-10-2012          |
|                                           |                     | AR 064740 A1               | 22-04-2009          |
|                                           |                     | AT 527269 T                | 15-10-2011          |
|                                           |                     | AU 2007342365 A1           | 17-07-2008          |
|                                           |                     | BR PI0720749 A2            | 14-01-2014          |
|                                           |                     | CA 2674460 A1              | 17-07-2008          |
|                                           |                     | CN 101616592 A             | 30-12-2009          |
|                                           |                     | CR 10906 A                 | 23-10-2009          |
|                                           |                     | CU 20090117 A7             | 05-10-2011          |
|                                           |                     | DK 2144506 T3              | 05-03-2012          |
|                                           |                     | EA 200900925 A1            | 30-12-2009          |
|                                           |                     | EC SP099499 A              | 30-10-2009          |
|                                           |                     | EP 2144506 A1              | 20-01-2010          |
|                                           |                     | ES 2374995 T3              | 23-02-2012          |
|                                           |                     | GE P20125438 B             | 26-03-2012          |
|                                           |                     | GT 200900189 A             | 02-08-2011          |
|                                           |                     | HK 1140105 A1              | 14-03-2014          |
|                                           |                     | HN 2009001268 A            | 27-12-2011          |
|                                           |                     | HR P20110970 T1            | 31-01-2012          |
|                                           |                     | JP 5139446 B2              | 06-02-2013          |
|                                           |                     | JP 2010514838 A            | 06-05-2010          |
|                                           |                     | MA 31160 B1                | 01-02-2010          |
|                                           |                     | NZ 578293 A                | 12-01-2012          |
|                                           |                     | PT 2144506 E               | 21-12-2011          |
|                                           |                     | RS 52108 B                 | 31-08-2012          |
|                                           |                     | SG 163545 A1               | 30-08-2010          |
|                                           |                     | SI 2144506 T1              | 31-01-2012          |
|                                           |                     | SV 2009003322 A            | 05-02-2010          |
|                                           |                     | US 2010137295 A1           | 03-06-2010          |
|                                           |                     | WO 2008085506 A1           | 17-07-2008          |
|                                           |                     | ZA 200904826 A             | 29-09-2010          |

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°  
PCT/FR2015/050879

|                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |           |                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-------------------------------|
| A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |           |                               |
| INV.                                                                                                                                                                                                  | A61K45/06<br>A61K31/27                                                                                                                                                                                                                                                                | A61K31/445<br>A61K31/55 | A61K31/5365                                                                                                                                                                                                                                                                      | A61P25/28 | A61K9/00                      |
| ADD.                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |           |                               |
| Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |           |                               |
| B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |           |                               |
| Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)<br>A61K                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |           |                               |
| Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |           |                               |
| Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)<br>EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS |                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |           |                               |
| C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |           |                               |
| Catégorie*                                                                                                                                                                                            | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents                                                                                                                                                                                        |                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |           | no. des revendications visées |
| Y                                                                                                                                                                                                     | WO 2005/072345 A2 (CORTEX PHARMA INC [US];<br>UNIV CALIFORNIA [US]; STAUBLI URSULA [US];<br>LYN) 11 août 2005 (2005-08-11)<br>alinéa [0017] - alinéa [0019];<br>revendications; figures; exemples<br>alinéa [0048]<br>alinéa [0063] - alinéa [0070]<br>alinéa [0072]<br>alinéa [0091] |                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |           | 1-15                          |
| Y                                                                                                                                                                                                     | WO 2009/038752 A2 (CORTEX PHARMA INC [US];<br>MUELLER RUDOLF [US]; STREET LESLIE J [US];<br>RAC) 26 mars 2009 (2009-03-26)<br>page 5, ligne 20 - page 6, ligne 10;<br>revendication 27<br>-----<br>-/--                                                                               |                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |           | 1-15                          |
| <input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |           |                               |
| <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |           |                               |
| * Catégories spéciales de documents cités:                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |           |                               |
| "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                         | "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention                                        |           |                               |
| "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                         | "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                                                                                   |           |                               |
| "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)             |                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                         | "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 |           |                               |
| "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                         | "Z" document qui fait partie de la même famille de brevets                                                                                                                                                                                                                       |           |                               |
| "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |           |                               |
| Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                         | Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale                                                                                                                                                                                                                 |           |                               |
| 16 juin 2015                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                         | 24/06/2015                                                                                                                                                                                                                                                                       |           |                               |
| Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                         | Fonctionnaire autorisé                                                                                                                                                                                                                                                           |           |                               |
| Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040,<br>Fax: (+31-70) 340-3016                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                         | Blott, Catherine                                                                                                                                                                                                                                                                 |           |                               |

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°  
PCT/FR2015/050879

| C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                               |
|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| Catégorie*                                      | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | no. des revendications visées |
| Y                                               | WO 2008/085506 A1 (CORTEX PHARMA INC [US];<br>SERVIER LAB [FR]; CORDI ALEXIS [FR];<br>ROGERS GA) 17 juillet 2008 (2008-07-17)<br>cité dans la demande<br>revendications<br>-----                                                                                                                                                                                                                                                 | 1-15                          |
| Y                                               | SIMON J. A. GROVE ET AL: "Positive<br>Allosteric Modulators of the<br>[alpha]-Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazo<br>lepropionic Acid (AMPA) Receptor",<br>JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY,<br>vol. 53, no. 20,<br>28 octobre 2010 (2010-10-28), pages<br>7271-7279, XP055141406,<br>ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm1000419<br>page 7271, colonne 2, ligne 11<br>page 7274, colonne 2, alinéa 1<br>tableau 1; composé 12<br>----- | 1-15                          |

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2015/050879

| Document brevet cité<br>au rapport de recherche |    | Date de<br>publication | Membre(s) de la<br>famille de brevet(s) | Date de<br>publication |
|-------------------------------------------------|----|------------------------|-----------------------------------------|------------------------|
| WO 2005072345                                   | A2 | 11-08-2005             | AT 556710 T                             | 15-05-2012             |
|                                                 |    |                        | AU 2005208871 A1                        | 11-08-2005             |
|                                                 |    |                        | CA 2554600 A1                           | 11-08-2005             |
|                                                 |    |                        | EP 1715863 A2                           | 02-11-2006             |
|                                                 |    |                        | JP 2007519733 A                         | 19-07-2007             |
|                                                 |    |                        | US 2005228019 A1                        | 13-10-2005             |
|                                                 |    |                        | WO 2005072345 A2                        | 11-08-2005             |
| -----                                           |    |                        |                                         |                        |
| WO 2009038752                                   | A2 | 26-03-2009             | AU 2008301884 A1                        | 26-03-2009             |
|                                                 |    |                        | CA 2700158 A1                           | 26-03-2009             |
|                                                 |    |                        | CN 101801939 A                          | 11-08-2010             |
|                                                 |    |                        | EA 201000516 A1                         | 29-10-2010             |
|                                                 |    |                        | EP 2195303 A2                           | 16-06-2010             |
|                                                 |    |                        | JP 2010540436 A                         | 24-12-2010             |
|                                                 |    |                        | KR 20100063087 A                        | 10-06-2010             |
|                                                 |    |                        | NZ 584098 A                             | 25-05-2012             |
|                                                 |    |                        | US 2010267728 A1                        | 21-10-2010             |
|                                                 |    |                        | WO 2009038752 A2                        | 26-03-2009             |
| -----                                           |    |                        |                                         |                        |
| WO 2008085506                                   | A1 | 17-07-2008             | AP 2502 A                               | 23-10-2012             |
|                                                 |    |                        | AR 064740 A1                            | 22-04-2009             |
|                                                 |    |                        | AT 527269 T                             | 15-10-2011             |
|                                                 |    |                        | AU 2007342365 A1                        | 17-07-2008             |
|                                                 |    |                        | BR PI0720749 A2                         | 14-01-2014             |
|                                                 |    |                        | CA 2674460 A1                           | 17-07-2008             |
|                                                 |    |                        | CN 101616592 A                          | 30-12-2009             |
|                                                 |    |                        | CR 10906 A                              | 23-10-2009             |
|                                                 |    |                        | CU 20090117 A7                          | 05-10-2011             |
|                                                 |    |                        | DK 2144506 T3                           | 05-03-2012             |
|                                                 |    |                        | EA 200900925 A1                         | 30-12-2009             |
|                                                 |    |                        | EC SP099499 A                           | 30-10-2009             |
|                                                 |    |                        | EP 2144506 A1                           | 20-01-2010             |
|                                                 |    |                        | ES 2374995 T3                           | 23-02-2012             |
|                                                 |    |                        | GE P20125438 B                          | 26-03-2012             |
|                                                 |    |                        | GT 200900189 A                          | 02-08-2011             |
|                                                 |    |                        | HK 1140105 A1                           | 14-03-2014             |
|                                                 |    |                        | HN 2009001268 A                         | 27-12-2011             |
|                                                 |    |                        | HR P20110970 T1                         | 31-01-2012             |
|                                                 |    |                        | JP 5139446 B2                           | 06-02-2013             |
|                                                 |    |                        | JP 2010514838 A                         | 06-05-2010             |
|                                                 |    |                        | MA 31160 B1                             | 01-02-2010             |
|                                                 |    |                        | NZ 578293 A                             | 12-01-2012             |
|                                                 |    |                        | PT 2144506 E                            | 21-12-2011             |
|                                                 |    |                        | RS 52108 B                              | 31-08-2012             |
|                                                 |    |                        | SG 163545 A1                            | 30-08-2010             |
|                                                 |    |                        | SI 2144506 T1                           | 31-01-2012             |
|                                                 |    |                        | SV 2009003322 A                         | 05-02-2010             |
|                                                 |    |                        | US 2010137295 A1                        | 03-06-2010             |
|                                                 |    |                        | WO 2008085506 A1                        | 17-07-2008             |
|                                                 |    |                        | ZA 200904826 A                          | 29-09-2010             |
| -----                                           |    |                        |                                         |                        |



(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la  
Propiedad Intelectual  
Oficina Internacional



(10) Número de publicación internacional

(43) Fecha de publicación internacional  
8 Octubre 2015 (08.10.2015)

**WO 2015/155451 A1**

(51) Clasificación Internacional de Patentes:

A61K 45/06 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)  
A61K 31/445 (2006.01) A61K 31/27 (2006.01)  
A61K 31/5365 (2006.01) A61K 31/55 (2006.01)  
A61P 25/28 (2006.01)

(21) Número de solicitud internacional:

PCT/FR2015/050879

(22) Fecha de presentación internacional:

3 Abril 2015 (03.04.2015)

(25) Idioma de la presentación:

Francés

(26) Idioma de la publicación:

Francés

(30) Datos de prioridad:

1453046 7 Abril 2014 (07.04.2014) FR

(71) Solicitante: LES LABORATOIRES SERVIER [FR/FR];  
35 rue de Verdum, F-92284 Suresnes (FR).

(72) Inventores: BRETIN, Sylvie; 37 rue Pierre et marie  
Curie, F-92160 Antony (FR). PUEYO, Maria; 2  
Boulevard Arago, F-75013 Paris (FR).

(81) Estados Designados (a menos que se indique otra  
cosa, para todo tipo de protección nacional disponible):

AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH,  
BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ,  
DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD,  
GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP,  
KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU,  
LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA,  
NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA,  
RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM,  
ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,  
UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (a menos que se indique otra  
cosa, para todo tipo de protección regional disponible):

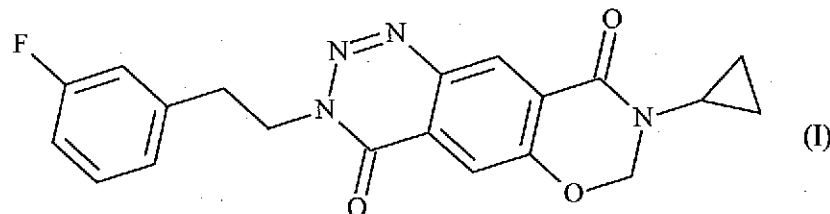
ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW,  
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ,  
BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europea (AL, AT, BE, BG,  
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU,  
IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT,  
RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD,  
TG)

Publicada:

--- con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))

WO 2015/155451 A1

(54) Título: NUEVA ASOCIACIÓN ENTRE LA 8-CICLOPROPIL-3-[2-(3-FLUOROFENIL)ETIL]-7,8-DIHI-DRO-3H-[1,3]OXAZINO[6,5-g][1,2,3]BENZOTRIAZINA-4,9-DIONA Y UN INHIBIDOR DE LA ACETILCOLINESTERASA Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LA CONTIENEN



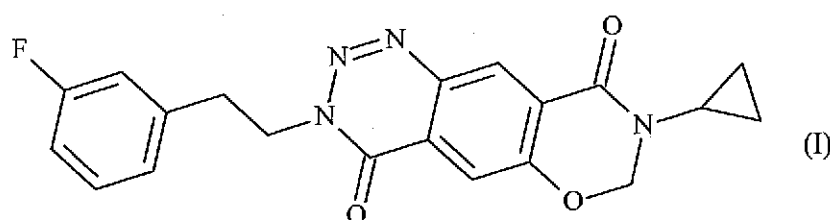
(57) Resumen: Asociación entre la 8-ciclopropil-3-[2-(3-fluorofenil)etil]-7,8-dihidro-3H-[1,3]oxazino[6,5-g][1,2,3]benzotriazina-4,9-diona de fórmula (I) o una de sus sales de adición a un ácido o a una base farmacéuticamente aceptable, y un inhibidor de la acetilcolinesterasa.



NUEVA ASOCIACIÓN ENTRE LA 8-CICLOPROPIL-3-[2-(3-FLUOROFENIL)ETIL]-  
7,8-DIHIDRO-3H-[1,3]OXAZINO[6,5-g][1,2,3]BENZOTRIAZINA-4,9-DIONA Y UN  
INHIBIDOR DE LA ACETILCOLINESTERASA Y LAS COMPOSICIONES  
FARMACÉUTICAS QUE LA CONTIENEN

5

La presente invención se refiere a una nueva asociación entre la 8-ciclopropil-3-[2-(3-fluorofenil)etil]-7,8-dihidro-3H-[1,3]oxazino[6,5-g][1,2,3]benzotriazina-4,9-diona de fórmula (I):



10 o una de sus sales de adición a un ácido o a una base farmacéuticamente aceptable, y un inhibidor de la acetilcolinesterasa para la obtención de composiciones farmacéuticas útiles en el tratamiento de los trastornos cognitivos asociados con el envejecimiento cerebral y con las enfermedades neurodegenerativas.

La 8-ciclopropil-3-[2-(3-fluorofenil)etil]-7,8-dihidro-3H-[1,3]oxazino[6,5-g][1,2,3]  
15 benzotriazina-4,9-diona es un modulador alostérico positivo de los receptores glutamatérgicos AMPA descrito en la solicitud de patente WO 2008/085506. Más precisamente, el compuesto de fórmula (I) posee propiedades procognitivas, mejora la plasticidad sináptica y demuestra propiedades neuroprotectoras, lo que le confiere una actividad interesante en el tratamiento de los trastornos del sistema nervioso central y, más  
20 particularmente, en el tratamiento de los déficits cognitivos asociados con el envejecimiento cerebral y con las enfermedades neurodegenerativas.

La presente invención se refiere a la asociación entre la 8-ciclopropil-3-[2-(3-fluorofenil)etil]-7,8-dihidro-3H-[1,3]oxazino[6,5-g][1,2,3]benzotriazina-4,9-diona de fórmula (I) o sus sales de adición a un ácido o a una base farmacéuticamente aceptable,

y un inhibidor de la acetilcolinesterasa, así como a sus propiedades interesantes para el tratamiento de los trastornos cognitivos asociados con el envejecimiento cerebral y con las enfermedades neurodegenerativas.

Las enfermedades neurodegenerativas ligadas al envejecimiento cerebral tales como la enfermedad de Alzheimer se caracterizan por trastornos de la memoria y disfunciones cognitivas. Los trastornos cognitivos están asociados generalmente con una disminución de la capacidad de las neuronas de sintetizar y liberar determinados neurotransmisores tales como, por ejemplo, glutamato y acetilcolina (Robbins et al., *Trends in Pharmacol. Sci.* 2006(3), 27, 141-148). Además, se observa una pérdida progresiva de la plasticidad sináptica y de los procesos neuronales, acelerándose esta pérdida neuronal en determinadas regiones específicas del cerebro. Los estudios patofisiológicos han indicado claramente que un déficit de la neurotransmisión glutamatérgica está asociado estrechamente con el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer (Advokat et al., *Neuroscience & Biobehav. Rev.* 1992, 16, 13-24; Francis et al., *Progress in Neurobiology* 1992, 39(5), 517-545).

En el sistema glutamatérgico, el receptor de AMPA ("ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propiónico") parece ser el más implicado en los fenómenos de excitabilidad neuronal fisiológica y, principalmente, en aquellos implicados en los procesos de memorización. Por ejemplo, se ha mostrado que el aprendizaje está asociado al aumento de la unión del AMPA a su receptor en el hipocampo, una de las zonas cerebrales esenciales para los procesos cognitivos.

En paralelo, se observa una degeneración progresiva de las neuronas colinérgicas durante el transcurso de la enfermedad de Alzheimer. Los inhibidores de la acetilcolinesterasa tales como donepezil se utilizan habitualmente en el tratamiento sintomático de la enfermedad de Alzheimer con el fin de limitar la disminución de las tasas de acetilcolina en el cerebro bloqueando la acción de la acetilcolinesterasa. Se ha mostrado que los inhibidores de la acetilcolinesterasa, así como los moduladores alostéricos positivos de los receptores de AMPA, permitían mejorar las propiedades cognitivas en diferentes modelos animales de memoria episódica y de memoria de trabajo (Black, *Psychopharmacol.* 2005, 179, 154-163; O'Neill et al., *IDrugs* 2007, 10(3), 185-192; Yuede et al., *Behav. Pharmacol.*, 2007, 18(5-6), 347-363). La mejora de las funciones cognitivas puede basarse, por lo tanto, en

dos tipos de estrategias, dirigidas bien a los receptores AMPA o glutamato, bien acetilcolina.

- De forma sorprendente, la presente invención ha mostrado que los efectos de los inhibidores de la acetilcolinesterasa se potencian por los de la 8-ciclopropil-3-[2-(3-fluorofenil)etil]-7,8-dihidro-3*H*-[1,3]oxazino[6,5-*g*][1,2,3]benzotriazina-4,9-diona o de sus sales de adición a un ácido o a una base farmacéuticamente aceptable. Así, la coadministración de estos compuestos podría permitir mejorar los rendimientos cognitivos de los pacientes respecto a la simple administración de un inhibidor de acetilcolinesterasa sin observar o aumentar sin embargo los efectos perjudiciales asociados con el tratamiento (en particular, los trastornos gastro-intestinales tales como náusea o diarrea, las cefaleas o la fatiga). Dicho de otra manera, los tratamientos que utilizan dosis terapéuticas de inhibidor de acetilcolinesterasa inferiores a las utilizadas clásicamente en mono-administración se vuelven por lo tanto factibles, con rendimientos cognitivos equivalentes incluso superiores y efectos perjudiciales menores.
- Más sorprendentemente, la asociación entre la 8-ciclopropil-3-[2-(3-fluorofenil)etil]-7,8-dihidro-3*H*-[1,3]oxazino[6,5-*g*][1,2,3]benzotriazina-4,9-diona, o una de sus sales de adición, administrada a una dosis subactiva y un inhibidor de la acetilcolinesterasa éste también administrado a una dosis subactiva provoca un efecto sinérgico con buenos rendimientos sobre la cognición.
- Estos efectos, no previsibles, permiten considerar la utilización de las asociaciones entre la 8-ciclopropil-3-[2-(3-fluorofenil)etil]-7,8-dihidro-3*H*-[1,3]oxazino[6,5-*g*][1,2,3]benzotriazina-4,9-diona, o una de sus sales de adición, y un inhibidor de la acetilcolinesterasa en el tratamiento de los trastornos cognitivos asociados con el envejecimiento cerebral y con las enfermedades neurodegenerativas. Se consideran particularmente los trastornos cognitivos asociados con la enfermedad de Alzheimer. Más particularmente, se consideran los trastornos cognitivos asociados con la enfermedad de Alzheimer en los pacientes que tienen síntomas depresivos.

Preferentemente, la 8-ciclopropil-3-[2-(3-fluorofenil)etil]-7,8-dihidro-3*H*-[1,3]oxazino[6,5-*g*][1,2,3]benzotriazina-4,9-diona se utiliza en la forma de base en el marco de

la invención.

Entre los inhibidores de la acetilcolinesterasa según la invención, se elegirá entre fisostigmina, rivastigmina, galantamina, donepezil, tacrina o huperzina A. Según un modo de realización preferido, el inhibidor de la acetilcolinesterasa se elige entre donepezil, 5 rivastigmina o galantamina. El donepezil se utiliza preferentemente en la forma de un hidrocloreuro, la rivastigmina en la forma de un hidrógenotartrato y la galantamina en la forma de un hidrobromuro. Ventajosamente, el inhibidor de la acetilcolinesterasa es el donepezil.

Más particularmente, la asociación de la 8-ciclopropil-3-[2-(3-fluorofenil)etil]-7,8-dihidro- 10 3H-[1,3]oxazino[6,5-g][1,2,3]benzotriazina-4,9-diona y un inhibidor de la acetilcolinesterasa elegido entre donepezil, rivastigmina o galantamina, se utiliza en el tratamiento de los trastornos cognitivos asociados con la enfermedad de Alzheimer y, más particularmente los trastornos cognitivos asociados con la enfermedad de Alzheimer en los pacientes que tienen síntomas depresivos.

15 La invención también se refiere a la utilización de la asociación entre la 8-ciclopropil-3-[2-(3-fluorofenil)etil]-7,8-dihidro-3H-[1,3]oxazino[6,5-g][1,2,3]benzotriazina-4,9-diona o sus sales de adición a un ácido o a una base farmacéuticamente aceptable, y un inhibidor de la acetilcolinesterasa, para la obtención de composiciones farmacéuticas destinadas al tratamiento de los trastornos cognitivos asociados con el envejecimiento cerebral y con las 20 enfermedades neurodegenerativas.

Más particularmente, la invención se refiere a la utilización de la asociación entre la 8-ciclopropil-3-[2-(3-fluorofenil)etil]-7,8-dihidro-3H-[1,3]oxazino[6,5-g][1,2,3] 25 benzotriazina-4,9-diona o sus sales de adición a un ácido o a una base farmacéuticamente aceptable, y un inhibidor de la acetilcolinesterasa elegido entre donepezil, rivastigmina o galantamina, para la obtención de composiciones farmacéuticas destinadas al tratamiento de los trastornos cognitivos asociados con la enfermedad de Alzheimer y, más particularmente, los trastornos cognitivos asociados con la enfermedad de Alzheimer en los pacientes que tienen síntomas depresivos.

La invención se refiere igualmente a las composiciones farmacéuticas que contienen la asociación entre la 8-ciclopropil-3-[2-(3-fluorofenil)etil]-7,8-dihidro-3*H*-[1,3]oxazino [6,5-*g*][1,2,3]benzotriazina-4,9-diona o sus sales de adición a un ácido o a una base farmacéuticamente aceptable, y un inhibidor de la acetilcolinesterasa en combinación con  
5 uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

Ventajosamente, la invención se refiere a las composiciones farmacéuticas que contienen la asociación entre la 8-ciclopropil-3-[2-(3-fluorofenil)etil]-7,8-dihidro-3*H*-[1,3]oxazino[6,5-*g*][1,2,3]benzotriazina-4,9-diona o sus sales de adición a un ácido o a una base farmacéuticamente aceptable, y un inhibidor de la acetilcolinesterasa elegido entre  
10 donezepil, rivastigmina o galantamina, en combinación con uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

En las composiciones farmacéuticas según la invención, la fracción másica en principios activos (masa de los principios activos sobre la masa total de la composición) está comprendida entre 5 y 50%.

15 Entre las composiciones farmacéuticas según la invención, se escogerán más particularmente las que convienen para la administración por vía oral, parenteral y principalmente intravenosa, per o transcutánea, nasal, rectal, perlingual, ocular, respiratoria y más específicamente los comprimidos simples o grageados, comprimidos sublinguales, cápsulas duras, comprimidos sublinguales, cápsulas, tabletas, preparaciones inyectables,  
20 aerosoles, gotas oculares o nasales, supositorios, cremas, pomadas, geles dérmicos, parches transdérmicos, etc...

Además de la 8-ciclopropil-3-[2-(3-fluorofenil)etil]-7,8-dihidro-3*H*-[1,3]oxazino[6,5-*g*][1,2,3]benzotriazina-4,9-diona y el compuesto inhibidor de la acetilcolinesterasa, las composiciones farmacéuticas según la invención contienen uno o varios excipientes o  
25 vehículos elegidos entre diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes de disgregación, estabilizantes, conservantes, absorbentes, colorantes, edulcorantes, aromatizantes, etc...

A título de ejemplo y de manera no limitativa, se pueden citar:

- para los diluyentes: lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa, glicerina;
  - para los lubricantes: sílice, talco, ácido esteárico y sus sales de magnesio y de calcio, polietilen glicol;
  - para los aglutinantes: silicato de aluminio y de magnesio, almidón, gelatina, goma tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y polivinilpirrolidona;
  - para los disgregantes: agar, ácido algínico y su sal de sodio, las mezclas efervescentes.
- 10 Los compuestos de la asociación pueden administrarse de manera simultánea o secuencial. La vía de administración preferida es la vía oral. Otra vía de administración ventajosa es el parche transdérmico. Las composiciones farmacéuticas correspondientes pueden permitir la liberación instantánea o diferida de los principios activos. Por otra parte, los compuestos de la asociación pueden administrarse en la forma de dos composiciones farmacéuticas
- 15 distintas, conteniendo cada una uno de los principios activos, o bien en la forma de una única composición farmacéutica, en la que los principios activos están mezclados.

Las composiciones farmacéuticas preferidas son los comprimidos.

- La posología útil varía según el sexo, la edad y el peso del paciente, la vía de administración, la naturaleza de la afección y los tratamientos eventualmente asociados y se escalona entre 1 y 200 mg de 8-ciclopropil-3-[2-(3-fluorofenil)etil]-7,8-dihidro-3H-[1,3]oxazino[6,5-g][1,2,3]benzotriazina-4,9-diona en equivalente base cada 24 horas, y más preferentemente 5 a 50 mg al día. La dosis de inhibidor de la acetilcolinesterasa será igual o inferior a la utilizada cuando se administra solo. En el caso del donepezil, la posología está comprendida entre 0,5 y 30 mg al día, siendo las dosis diarias preferidas de
- 20 5 y 10 mg. En el caso de la rivastigmina, la posología está comprendida entre 0,5 y 20 mg al día, siendo las dosis diarias preferidas de 1,5 y 14 mg. En el caso de la galantamina, la posología está comprendida entre 1 y 30 mg al día, siendo las dosis diarias preferidas de 8 y 24 mg.



## ESTUDIO FARMACOLÓGICO

### **EJEMPLO A: Experimento en un modelo de memoria episódica, el ensayo de discriminación contextual en serie**

- Los efectos de la 8-ciclopropil-3-[2-(3-fluorofenil)etil]-7,8-dihidro-3*H*-[1,3]oxazino  
5 [6,5-*g*][1,2,3]benzotriazina-4,9-diona y del donepezil (este último utilizado en la forma de un hidrocloreuro), administrados solos o en combinación, se estudiaron utilizando un ensayo de discriminación contextual en serie en el ratón C57BL/6 de edad media 14-15 meses ( $n = 12$  por grupo) (Célérrier et al., *Learn Mem.* 2004, 11(2), 196-204; Tronche et al., *Behav. Brain Res.* 2010, 215(2), 255-260). En este modelo, los ratones de edad media  
10 presentan respecto a los ratones jóvenes una disfunción específica de la memoria contextual, sin déficit de memoria espacial. Este modelo es pertinente para evaluar los efectos de los productos en el enfermedad de Alzheimer porque los pacientes que padecen esta demencia presentan igualmente, y de manera muy precoz, trastornos de memoria episódica contextual (Gold et al., *Expert Rev. Neurother.* 2008, 8(12), 1879-1891).
- 15 Los ratones, puestos en una caja con bordes elevados, aprenden dos tipos de discriminaciones espaciales consecutivas (D1: suelo blanco y D2: suelo negro) sobre un suelo con cuatro agujeros, en el que sólo uno de los agujeros tiene cebo, y esto de manera opuesta entre D1 y D2. Cada discriminación se realiza sobre un suelo específico (blanco o negro), que constituye el contexto interno específico para cada discriminación.
- 20 Veinticuatro horas después de la etapa de aprendizaje, los ratones se vuelven a poner sobre el suelo contextual blanco y se miden los parámetros siguientes:
- el porcentaje de respuestas correctas (es decir, % de inclinaciones de la cabeza en el agujero en el que se ha puesto cebo durante el ejercicio de adquisición sobre el suelo blanco),
  - 25 - el porcentaje de respuestas interferentes (es decir, % de inclinaciones de la cabeza en el agujero en el que se ha puesto cebo durante el ejercicio de adquisición sobre el suelo negro, el último contexto presentado a los ratones),

- y el porcentaje de errores (es decir, % de inclinaciones de la cabeza en los dos agujeros en los que no se ha puesto cebo durante la adquisición, ni sobre el suelo blanco, ni sobre el suelo negro) (véase la Figura 1).

Los resultados muestran que estos ratones de edad media tratados con el vehículo presentan un porcentaje de respuestas correctas cercano al nivel de la casualidad en este ensayo sobre placas con 4 agujeros ( $\approx 25\%$ ). Después de un tratamiento crónico de 9 días de hidrocloreuro de donepezil (0,1 mg/kg de base por vía oral), se observa un ligero aumento no significativo del porcentaje de respuestas correctas respecto al vehículo (35,5% frente a 26,4% véase la Figura 2). En cambio, la tasa de respuestas correctas aumenta significativamente más de 40% respecto al vehículo después de un tratamiento crónico de 9 días de 8-ciclopropil-3-[2-(3-fluorofenil)etil]-7,8-dihidro-3*H*-[1,3]oxazino[6,5-*g*][1,2,3]benzotriazina-4,9-diona a las dosis de 0,1 y 0,3 mg/kg por vía oral (43,7% a 0,1 mg/kg y et 48% a 0,3 mg/kg de respuestas correctas) (compuesto denominado S en la Figura 2). Finalmente, la administración de la asociación de la 8-ciclopropil-3-[2-(3-fluorofenil)etil]-7,8-dihidro-3*H*-[1,3]oxazino[6,5-*g*][1,2,3] benzotriazina-4,9-diona (0,1 mg/kg de base por vía oral) con donepezil (0,1 mg/kg de base por vía oral) da lugar a un aumento significativo de la tasa de respuestas correctas ya que estas respuestas son superiores a 100% respecto al vehículo solo (61,1% de respuestas correctas con esta asociación frente a 26,4% vehículo solo). Estos resultados muestran una potenciación neta de los efectos del donepezil en presencia de la 8-ciclopropil-3-[2-(3-fluorofenil)etil]-7,8-dihidro-3*H*-[1,3]oxazino[6,5-*g*][1,2,3] benzotriazina-4,9-diona.

Además, se ha observado una muy buena correlación entre el aumento de la tasa de respuestas correctas y la disminución de la tasa de respuestas interferentes, confirmando así el efecto específico de cada compuesto y de su asociación sobre la memoria contextual. Así, la administración de la asociación de la 8-ciclopropil-3-[2-(3-fluorofenil)etil]-7,8-dihidro-3*H*-[1,3]oxazino[6,5-*g*][1,2,3]benzotriazina-4,9-diona (0,1 mg/kg de base por vía oral) con el donepezil (0,1 mg/kg de base por vía oral) aumenta significativamente la fuerza de la memoria contextual (respuestas correctas – respuestas interferentes) respecto a la observada con los compuestos solos. Este aumento observado para la asociación no puede explicarse por una simple aditividad de los efectos de los compuestos administrados.

solos y muestra una sinergia de actividad de los dos compuestos cuando se coadministran (véase la Figura 3).

- Los resultados ponen claramente de manifiesto que la administración de 8-ciclopropil-3-[2-(3-fluorofenil)etil]-7,8-dihidro-3*H*-[1,3]oxazino[6,5-*g*][1,2,3]benzotriazina-4,9-diona y de donepezil en asociación permite obtener un efecto sinérgico importante completamente inesperado. Por otra parte, los análisis farmacocinéticos han mostrado que no había ninguna interacción de tipo farmacocinético entre los dos tratamientos que pudiera justificar o interferir con el efecto sinérgico descrito anteriormente.

**EJEMPLO B: Ensayo de observación primaria de Irwin**

- Los efectos en términos de seguridad de la 8-ciclopropil-3-[2-(3-fluorofenil)etil]-7,8-dihidro-3*H*-[1,3]oxazino[6,5-*g*][1,2,3]benzotriazina-4,9-diona y del donepezil (este último en la forma de un hidrocloreuro), administrados solos o en asociación, se han estudiado utilizando el ensayo de observación primaria de Irwin en el ratón C57BL/6 (*n* = 4 individuos por grupo).
- Los cambios comportamentales, los síntomas fisiológicos y neurotóxicos, la temperatura rectal, así como el diámetro de la pupila se registraron según una rejilla de observación estandarizada, derivada de la de Irwin.
- Se ha observado que la 8-ciclopropil-3-[2-(3-fluorofenil)etil]-7,8-dihidro-3*H*-[1,3]oxazino[6,5-*g*][1,2,3]benzotriazina-4,9-diona (de 3 a 100 mg/kg de base por vía oral) y el donepezil (a 0,3 y 1 mg/kg de base por vía oral) proporcionados solos o en coadministración en agudo no inducían ningún cambio en el ratón según la rejilla de observación estandarizada. A una dosis más alta (3 y 10 mg/kg de base por vía oral), el donepezil administrado solo induce temblores, una sedación ligera a moderada, una disminución del tono muscular y una disminución de la reactividad al tacto. No se observó ninguna potenciación de los efectos observados bajo donepezil a 3 y a 10 mg/kg cuando se coadministra con la 8-ciclopropil-3-[2-(3-fluorofenil)etil]-7,8-dihidro-3*H*-[1,3]oxazino[6,5-*g*][1,2,3]benzotriazina-4,9-diona (de 3 a 100 mg/kg de base por vía oral). Además, en este estudio los análisis farmacocinéticos han mostrado que no había ninguna interacción

de tipo farmacocinético entre los dos tratamientos que pudiera justificar o interferir con las observaciones descritas anteriormente.

En conclusión, los resultados presentados anteriormente ponen de manifiesto una sinergia de actividad entre la 8-ciclopropil-3-[2-(3-fluorofenil)etil]-7,8-dihidro-3H-[1,3]oxazino  
5 [6,5-g][1,2,3]benzotriazina-4,9-diona y el donepezil en términos de rendimientos cognitivos, y esto con un buen perfil de seguridad y sin interacción farmacocinética.

**EJEMPLO C: Estudio de los potenciales excitadores post-sinápticos (EPSP)  
inducidos por estimulación eléctrica en el ratón despierto**

La 8-ciclopropil-3-[2-(3-fluorofenil)etil]-7,8-dihidro-3H-[1,3]oxazino[6,5-g][1,2,3]  
10 benzotriazina-4,9-diona y la rivastigmina se han evaluado en electrofisiología sobre animal despierto solo después de administración oral única y en coadministración a dosis subactivas de los dos compuestos con el fin de estudiar un potencial sinérgico entre estos dos compuestos a nivel del hipocampo. El estudio de los EPSP inducidos por estimulación eléctrica en el ratón despierto permite estudiar de manera fisiológica un fenómeno  
15 electrofisiológico en la base de la actividad neuronal y vinculado con los procesos de memorización y aprendizaje. En efecto, el aprendizaje y la memoria necesitan cambios en los circuitos neuronales. También, la facilitación de las respuestas sinápticas por un producto o una asociación de producto que actúan sobre los potenciales excitadores post-sinápticos permitiría facilitar el aprendizaje o contrarrestar los déficits mnésicos ligados a  
20 la edad o que aparecen durante enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer (Shapiro, *Arch. Neurol.* 2001, 58, 874-881).

Los estudios se han efectuado como sigue:

Se anestesian ratones C57BL/6 de 3 meses de edad con 0,8-3% de halotano administrado mediante una máscara. Una vez anestesiados, se insertan electrodos de estimulación y de  
25 registro respectivamente en la vía perforante y el gyrus dentado del hipocampo de los animales. Después de la implantación de los electrodos, los ratones se mantienen entre 5 a 7 días en las jaulas con acceso libre al alimento y al agua con el fin de permitir una

recuperación completa. Cada animal implantado está solo en cada jaula hasta el final del experimento.

Después de la recuperación, se induce una línea base estable de respuestas evocadas utilizando impulsos pares (duración del impulso 100  $\mu$ s, negativo-positivo) administrados a 3 impulsos/minuto con el electrodo de estimulación situado en la vía perforante. Los intervalos entre impulsos se fijan a 40 ms (Gruart et al., *J. Neurosci.* 2006, 24, 1077-1087).

Los EPSP de campo se supervisan hasta que se obtiene una línea base estable (durante 30 minutos). A continuación, se administran los productos o el vehículo y se registran los potenciales de campo evocados. Los compuestos se administran por vía oral solos o en

coadministración a las dosis siguientes: rivastigmina (0,03 mg/kg, p.o.); 8-ciclopropil-3-[2-(3-fluorofenil)etil]-7,8-dihidro-3*H*-[1,3]oxazino[6,5-*g*][1,2,3]

benzotriazina-4,9-diona (compuesto denominado S en la Figura 4; 3 mg/kg, p.o.); vehículo (1% (p/v) hidroxietilcelulosa y 1% (v/v) polisorbato 80 en agua destilada). Por razones de cinética en relación con el  $t_{max}$  de cada uno de los productos, la administración de los

compuestos se realizó como sigue: la 8-ciclopropil-3-[2-(3-fluorofenil)etil]-7,8-dihidro-3*H*-[1,3]oxazino[6,5-*g*][1,2,3]benzotriazina-4,9-diona y la rivastigmina se administraron por sonda oral, respectivamente, 45 minutos y 30 minutos antes de la inducción de los impulsos pares tales como se han descrito anteriormente. Con el fin de que los grupos de animales sean homogéneos, los animales que reciben uno solo de los dos productos, reciben vehículo durante la segunda administración. Después, los potenciales evocados se registran durante aproximadamente 2,5 horas después de la última administración de compuesto o de vehículo.

Los resultados indican que a nivel de la línea base, todos los grupos son idénticos (diferencia no significativa) (véase la Figura 4, «línea base»). Después de la administración de los diferentes compuestos, los resultados son estadísticamente significativos (ANOVA dos factores entre los tratamientos y las sesiones;  $p < 0,001$ ). Los análisis *post hoc* muestran:

- que administrado solo a la dosis única de 3 mg/kg p.o., la 8-ciclopropil-3-[2-(3-fluorofenil)etil]-7,8-dihidro-3*H*-[1,3]oxazino[6,5-*g*][1,2,3]benzotriazina-4,9-diona no induce modificación significativa de las amplitudes de los EPSP de campo respecto al grupo vehículo, excepto a 3 tiempos aislados (a 45, a 115 y a 120 minutos después de

la inducción de los impulsos pares), lo que indica que se trata de una dosis subactiva (véase la Figura 4, curva con triángulos y la Tabla 1);

- que administrado solo a la dosis única de 0,03 mg/kg, la rivastigmina no induce modificación significativa de las amplitudes de los EPSP de campo respecto al grupo vehículo, excepto a 3 tiempos aislados (a 45, a 65 y a 115 minutos después de la inducción de los impulsos pares), lo que indica que se trata de una dosis subactiva (véase la Figura 4, curva con cuadrados y la Tabla 1);

- la asociación de los dos compuestos, la 8-ciclopropil-3-[2-(3-fluorofenil)etil]-7,8-dihidro-3H-[1,3]oxazino[6,5-g][1,2,3]benzotriazina-4,9-diona a la dosis única de 3 mg/kg p.o. y la rivastigmina a la dosis única de 0,03 mg/kg p.o. induce un aumento significativo de las amplitudes de los EPSP de campo respecto al grupo vehículo sobre la casi totalidad del periodo de registro (en particular de 25 a 80 minutos y de 90 a 95 minutos, y de 105 a 130 minutos y de 140 a 150 minutos después de la administración de la rivastigmina;  $p < 0,05$ ) (véase la Figura 4, curva con cruces y la Tabla 1).

**Tabla 1: Resultados de los análisis *post hoc***

| Tiempo        | VEHÍCULO                   |                          |                                                    |
|---------------|----------------------------|--------------------------|----------------------------------------------------|
|               | 0,03 mg/kg<br>rivastigmina | 3,0 mg/kg<br>Compuesto S | 0,03 mg/kg rivastigmina<br>+ 3,0 mg/kg Compuesto S |
| Línea base-30 | 0,681                      | 0,621                    | 0,625                                              |
| Línea base-25 | 0,987                      | 0,997                    | 0,997                                              |
| Línea base-20 | 0,985                      | 1,000                    | 0,977                                              |
| Línea base-15 | 0,135                      | 0,399                    | 0,348                                              |
| Línea base-10 | 0,869                      | 0,989                    | 0,992                                              |
| Línea base-5  | 0,705                      | 0,886                    | 0,921                                              |
| 5 minutos     | 0,725                      | 0,277                    | 0,183                                              |
| 10 minutos    | 0,939                      | 0,954                    | 0,449                                              |
| 15 minutos    | 0,833                      | 0,549                    | 0,265                                              |
| 20 minutos    | 0,861                      | 0,960                    | 0,633                                              |
| 25 minutos    | 0,639                      | 0,205                    | <u>0,015</u>                                       |
| 30 minutos    | 0,853                      | 0,424                    | <u>0,032</u>                                       |
| 35 minutos    | 0,894                      | 0,738                    | <u>0,081</u>                                       |
| 40 minutos    | 0,241                      | 0,229                    | <u>0,003</u>                                       |
| 45 minutos    | <u>0,028</u>               | <u>0,007</u>             | <u>&lt; 0,001</u>                                  |
| 50 minutos    | 0,660                      | 0,244                    | <u>0,034</u>                                       |
| 55 minutos    | 0,230                      | 0,310                    | <u>&lt; 0,001</u>                                  |
| 60 minutos    | 0,225                      | 0,243                    | <u>0,002</u>                                       |
| 65 minutos    | <u>0,014</u>               | 0,118                    | <u>0,002</u>                                       |
| 70 minutos    | 0,530                      | 0,584                    | <u>0,024</u>                                       |

| Tiempo      | VEHÍCULO                   |                          |                                                    |
|-------------|----------------------------|--------------------------|----------------------------------------------------|
|             | 0,03 mg/kg<br>rivastigmina | 3,0 mg/kg<br>Compuesto S | 0,03 mg/kg rivastigmina<br>+ 3,0 mg/kg Compuesto S |
| 75 minutos  | 0,254                      | 0,284                    | <u>0,005</u>                                       |
| 80 minutos  | 0,904                      | 0,856                    | <u>0,003</u>                                       |
| 85 minutos  | 0,972                      | 0,980                    | 0,156                                              |
| 90 minutos  | 0,356                      | 0,596                    | <u>0,014</u>                                       |
| 95 minutos  | 0,526                      | 0,197                    | <u>0,043</u>                                       |
| 100 minutos | 0,971                      | 0,592                    | 0,161                                              |
| 105 minutos | 0,558                      | 0,688                    | <u>0,011</u>                                       |
| 110 minutos | 0,632                      | 0,601                    | <u>0,056</u>                                       |
| 115 minutos | <u>0,007</u>               | <u>0,002</u>             | <u>&lt; 0,001</u>                                  |
| 120 minutos | 0,163                      | <u>0,007</u>             | <u>&lt; 0,001</u>                                  |
| 125 minutos | 0,251                      | 0,243                    | <u>0,006</u>                                       |
| 130 minutos | 0,311                      | 0,521                    | <u>0,016</u>                                       |
| 135 minutos | 0,536                      | 0,979                    | 0,103                                              |
| 140 minutos | 0,323                      | 0,337                    | <u>0,001</u>                                       |
| 145 minutos | 0,810                      | 0,810                    | <u>0,007</u>                                       |
| 150 minutos | 0,413                      | 0,362                    | <u>&lt; 0,001</u>                                  |

Los resultados ponen claramente de manifiesto que la administración de 8-ciclopropil-3-[2-(3-fluorofenil)etil]-7,8-dihidro-3*H*-[1,3]oxazino[6,5-*g*][1,2,3]benzotriazina-4,9-diona y de rivastigmina en asociación permite obtener un efecto sinérgico importante completamente inesperado.

5 **EJEMPLO D:** Composición farmacéutica

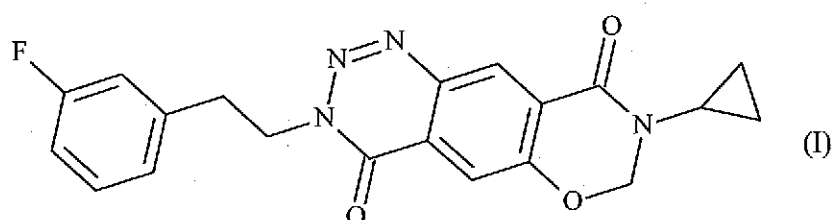
Fórmula de preparación para 1.000 comprimidos con dosis de 5 mg de 8-ciclopropil-3-[2-(3-fluorofenil)etil]-7,8-dihidro-3*H*-[1,3]oxazino[6,5-*g*][1,2,3]benzotriazina-4,9-diona y 10 mg de un inhibidor de la acetilcolinesterasa elegido entre donepezil, rivastigmina o galantamina:

- 10
- 8-ciclopropil-3-[2-(3-fluorofenil)etil]-7,8-dihidro-3*H*-[1,3]oxazino[6,5-*g*][1,2,3]benzotriazina-4,9-diona.....5 g
- Inhibidor de la acetilcolinesterasa .....10 g
- Almidón de maíz ..... 20 g
- Maltodextrina .....7,5 g

|                                   |       |
|-----------------------------------|-------|
| Sílice coloidal .....             | 0,2 g |
| Glicolato sódico de almidón ..... | 3 g   |
| Estearato de magnesio .....       | 1 g   |
| Lactosa .....                     | 55 g  |

## REIVINDICACIONES

1. Asociación entre la 8-ciclopropil-3-[2-(3-fluorofenil)etil]-7,8-dihidro-3*H*-[1,3]oxazino[6,5-*g*][1,2,3]benzotriazina-4,9-diona de fórmula (I):



- 5 o una de sus sales de adición a un ácido o a una base farmacéuticamente aceptable, y un inhibidor de la acetilcolinesterasa.
2. Asociación según la reivindicación 1 caracterizada porque la 8-ciclopropil-3-[2-(3-fluorofenil)etil]-7,8-dihidro-3*H*-[1,3]oxazino[6,5-*g*][1,2,3]benzotriazina-4,9-diona se utiliza en la forma de base.
- 10 3. Asociación según la reivindicación 1 ó 2 caracterizada porque el inhibidor de la acetilcolinesterasa es donepezil, rivastigmina o galantamina.
4. Asociación según la reivindicación 3 caracterizada porque el donepezil se utiliza en forma de un hidrocloreuro.
- 15 5. Asociación según una de las reivindicaciones 1 a 4 caracterizada porque la 8-ciclopropil-3-[2-(3-fluorofenil)etil]-7,8-dihidro-3*H*-[1,3]oxazino[6,5-*g*][1,2,3]benzotriazina-4,9-diona se administra a la dosis diaria comprendida entre 1 y 200 mg en equivalente base.

6. Composición farmacéutica que contiene como principio activo la 8-ciclopropil-3-[2-(3-fluorofenil)etil]-7,8-dihidro-3*H*-[1,3]oxazino[6,5-*g*][1,2,3]benzotriazina-4,9-diona, o una de sus sales de adición a un ácido o a una base farmacéuticamente aceptable, en asociación con un inhibidor de la acetilcolinesterasa según una de las reivindicaciones 1 a 5 en combinación con uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.
7. Composición farmacéutica según la reivindicación 6 para su utilización en el tratamiento de los trastornos cognitivos asociados con el envejecimiento cerebral y con las enfermedades neurodegenerativas.
8. Composición farmacéutica según la reivindicación 7 para su utilización en el tratamiento de los trastornos cognitivos asociados con la enfermedad de Alzheimer.
9. Composición farmacéutica según la reivindicación 8 para su utilización en el tratamiento de los trastornos cognitivos asociados con la enfermedad de Alzheimer en los pacientes que tienen síntomas depresivos.
10. Utilización de una asociación según una de las reivindicaciones 1 a 5 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de los trastornos cognitivos asociados con el envejecimiento cerebral y con las enfermedades neurodegenerativas.
11. Utilización de una asociación según la reivindicación 10 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de los trastornos cognitivos asociados con la enfermedad de Alzheimer.
12. Utilización de una asociación según la reivindicación 11 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de los trastornos cognitivos asociados con la enfermedad de Alzheimer en los pacientes que tienen síntomas depresivos.
13. Asociación según una de las reivindicaciones 1 a 5 para el tratamiento de los trastornos cognitivos asociados con el envejecimiento cerebral y con las enfermedades neurodegenerativas.

14. Asociación según la reivindicación 13 para el tratamiento de los trastornos cognitivos asociados con la enfermedad de Alzheimer.
  15. Asociación según la reivindicación 14 para el tratamiento de los trastornos cognitivos asociados con la enfermedad de Alzheimer en los pacientes que tienen síntomas depresivos.
- 5

**Figura 1: Procedimiento experimental**  
**(modificado; según Tronche et al., 2010)**

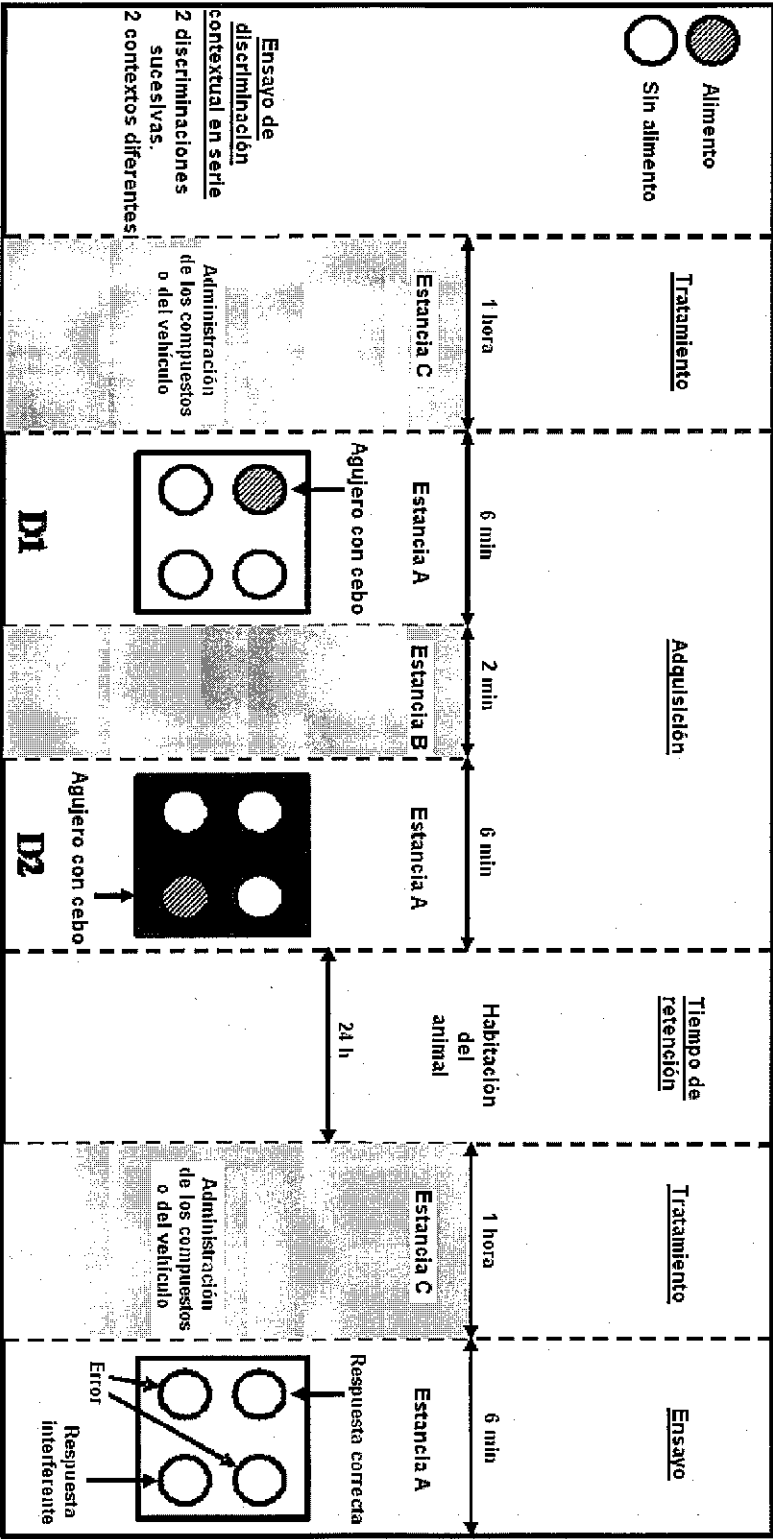
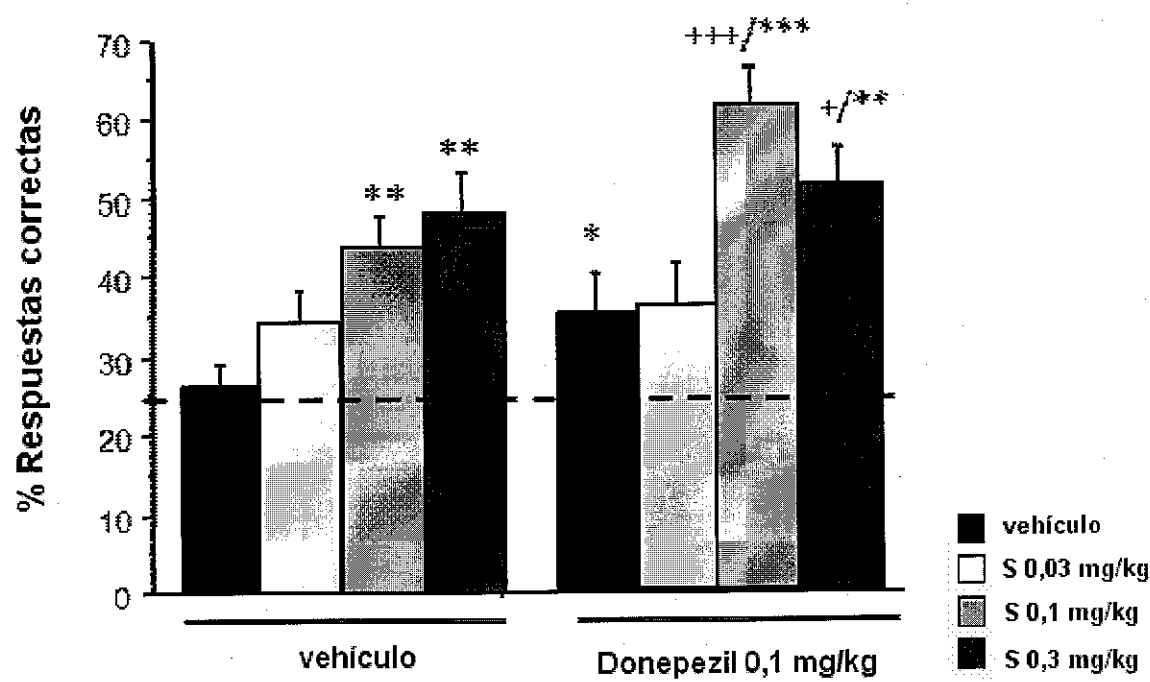
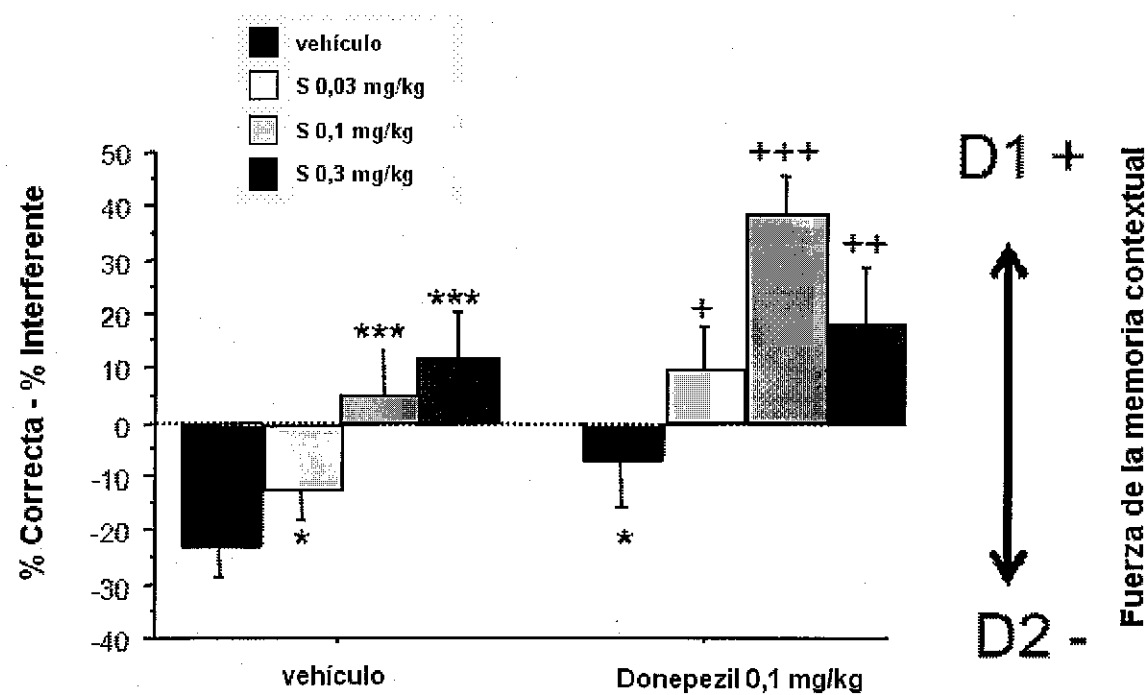


**Figura 2**



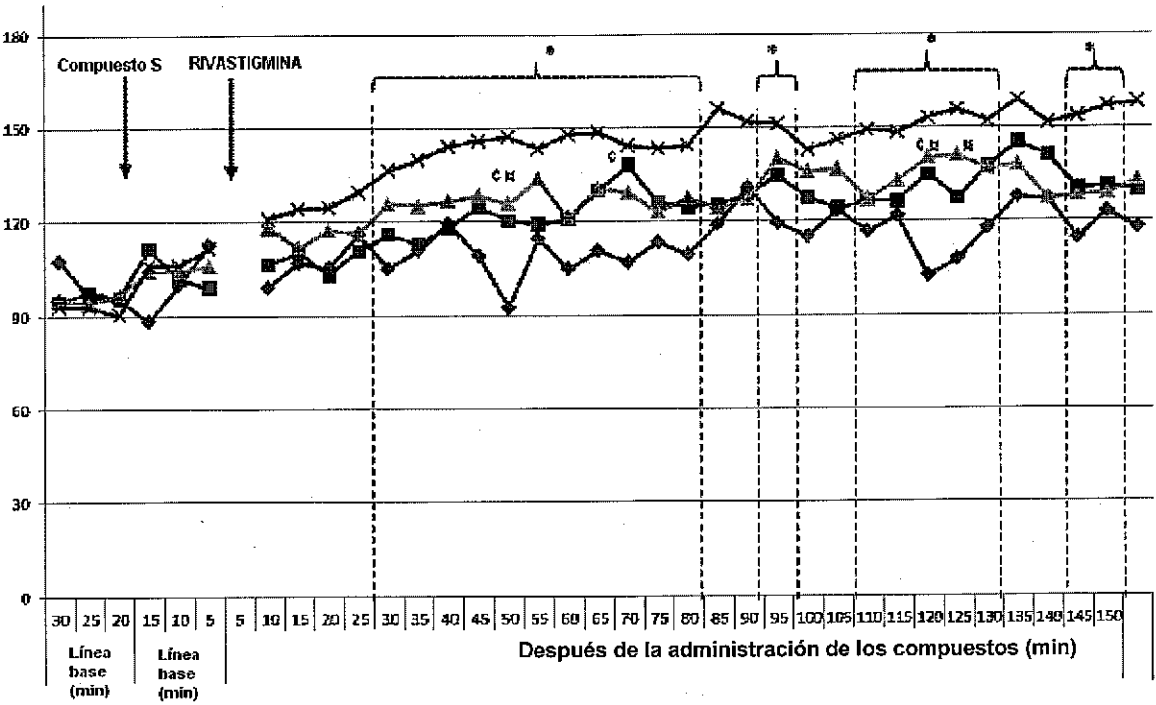
\*, \*\*y \*\*\* :  $p < 0,05$  ;  $p < 0,01$  y  $p < 0,001$  respectivamente frente a vehiculo-vehiculo;  
+ y +++ :  $p < 0,05$  y  $p < 0,001$  frente a donepezil.

Figura 3



\*, \*\*y \*\*\* : p < 0,05 ; p < 0,01 y p < 0,001 respectivamente frente a vehículo-vehículo;  
+ y +++ : p < 0,05 y p < 0,001 frente a donepezil.

**Figura 4:** Estudio de los EPSP inducidos por estimulación eléctrica en el ratón despierto después de la administración de rivastigmina (0,03 mg/kg p.o., curva con cuadrados); de 8-ciclopropil-3-[2-(3-fluorofenil)etil]-7,8-dihidro-3*H*-[1,3]oxazino[6,5-*g*] [1,2,3]benzotriazina-4,9-diona (Compuesto S, 3 mg/kg p.o., curva con triángulos); de asociación de los dos compuestos a las mismas dosis (curva con cruces); y del vehículo (curva con rombos)



\* :  $p < 0,05$  : rivastigmina + Compuesto S frente a vehículo;  
c :  $p < 0,05$  rivastigmina frente a vehículo;  
o :  $p < 0,05$  Compuesto S frente a vehículo.

- ◆ Vehículo
- 0,03 mg/kg rivastigmina
- ▲ 3 mg/kg compuesto S
- × Combinación: 3 mg/kg compuesto S + 0,03mg/kg rivastigmina

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

N° de solicitud internacional  
PCT/FR2015/050879

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                           |
| INV.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | A61K45/06    A61K31/445    A61K31/5365    A61P25/28    A61K9/00<br>A61K31/27    A61K31/55                                                                                                                                                                               |                                                           |
| ADD.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                           |
| De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                           |
| B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                           |
| Documentación mínima consultada (sistema de clasificación, seguido de los símbolos de la clasificación)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                           |
| A61K                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                           |
| Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                           |
| Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                           |
| EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                           |
| C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                           |
| Categoría *                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes                                                                                                                                                                                                | Relevante para las reivindicaciones N°                    |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | WO 2005/072345 A2 (CORTEX PHARMA INC [US]; UNIV CALIFORNIA [US]; STAUBLI URSULA [US] LYN) 11 Agosto 2005 (11-08-2005) párrafo [0017] - párrafo [0019]; reivindicaciones; figuras; ejemplos párrafo [0048] párrafo [0063] - párrafo [0070] párrafo [0072] párrafo [0091] | 1-15                                                      |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | WO 2009/038752 A2 (CORTEX PHARMA INC [US]; MUELLER RUDOLF [US]; STREET LESLIE J [US]; RAC) 26 Marzo 2009 (26-3-2009) página 5, línea 20 - página 6 - línea 10: Reivindicación 27                                                                                        | 1-15                                                      |
| <div><input checked="" type="checkbox"/> En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos.</div> <div><input checked="" type="checkbox"/> Los documentos de familia de patentes se indican en el anexo.</div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                           |
| <div>* Categorías especiales de los documentos citados:</div> <div><div>"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante</div><div>"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior</div><div>"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada)</div><div>"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio</div><div>"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada</div><div>"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención</div><div>"X" documento particularmente relevante: la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado</div><div>"Y" documento particularmente relevante: la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.</div><div>"Z" documento que forma parte de la misma familia de patentes</div></div> |                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                           |
| Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                         | Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional |
| 16 Junio 2015                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                         | 24/06/2015                                                |
| Nombre y dirección postal de la ISA<br>Oficina Europea de Patentes, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HL Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040,<br>Fax. (+31-70) 340-3016                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                         | Funcionario autorizado<br><br>Blott, Catherine            |

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Nº de solicitud internacional  
PCT/FR2015/050879

| G. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                        |
|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| Categoría *                                          | Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Relevante para las reivindicaciones N° |
| Y                                                    | WO 2008/085506 A1 (CORTEX PHARMA INC [US];<br>SERVIER LAB [FR]; CORDI ALEXIS [FR];<br>ROGERS GA) 17 Julio 2008 (17-07-2008)<br>citado en la solicitud<br>reivindicaciones                                                                                                                                                                                                                                                       | 1-15                                   |
| Y                                                    | SIMON J. A. GROVE ET AL: "Positive<br>Allosteric Modulators of the<br>[alpha]-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazo<br>lepropionic Acid (AMPA) Receptor",<br>JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY<br>vol. 53, nº 20,<br>28 de Octubre 2010 (28-10-2010), páginas<br>7271-7279, XP055141406,<br>ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm1000419<br>página 7271, columna 2, línea 11<br>página 7274, columna 2, párrafo 1<br>tabla 1, compuesto 12 | 1-15                                   |

# INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información relativa a miembros de familia de patentes

No. de solicitud internacional

PCT/FR2015/050879

| Documento de patente citado en el informe de búsqueda | Fecha de publicación | Miembro(s) de la familia de patentes | Fecha de publicación        |
|-------------------------------------------------------|----------------------|--------------------------------------|-----------------------------|
| WO 2005072345                                         | A2                   | 11-08-2005                           | AT 556710 T 15-05-2012      |
|                                                       |                      |                                      | AU 2005208871 A1 11-08-2005 |
|                                                       |                      |                                      | CA 2554600 A1 11-08-2005    |
|                                                       |                      |                                      | EP 1715863 A2 02-11-2006    |
|                                                       |                      |                                      | JP 2007519733 A 19-07-2007  |
|                                                       |                      |                                      | US 2005228019 A1 13-10-2005 |
|                                                       |                      |                                      | WO 2005072345 A2 11-08-2005 |
| WO 2009038752                                         | A2                   | 26-03-2009                           | AU 2008301884 A1 26-03-2009 |
|                                                       |                      |                                      | CA 2700158 A1 26-03-2009    |
|                                                       |                      |                                      | CN 101801939 A 11-08-2010   |
|                                                       |                      |                                      | EA 201000516 A1 29-10-2010  |
|                                                       |                      |                                      | EP 2195303 A2 16-06-2010    |
|                                                       |                      |                                      | JP 2010540436 A 24-12-2010  |
|                                                       |                      |                                      | KR 20100063087 A 10-06-2010 |
|                                                       |                      |                                      | NZ 584098 A 25-05-2012      |
|                                                       |                      |                                      | US 2010267728 A1 21-10-2010 |
|                                                       |                      |                                      | WO 2009038752 A2 26-03-2009 |
| WO 2008085506                                         | A1                   | 17-07-2008                           | AP 2502 A 23-10-2012        |
|                                                       |                      |                                      | AR 064740 A1 22-04-2009     |
|                                                       |                      |                                      | AT 527269 T 15-10-2011      |
|                                                       |                      |                                      | AU 2007342365 A1 17-07-2008 |
|                                                       |                      |                                      | BR P10720749 A2 14-01-2014  |
|                                                       |                      |                                      | CA 2674460 A1 17-07-2008    |
|                                                       |                      |                                      | CN 101616592 A 30-12-2009   |
|                                                       |                      |                                      | CR 10906 A 23-10-2009       |
|                                                       |                      |                                      | CU 20090117 A7 05-10-2011   |
|                                                       |                      |                                      | DK 2144506 T3 05-03-2012    |
|                                                       |                      |                                      | EA 200900925 A1 30-12-2009  |
|                                                       |                      |                                      | EC SP099499 A 30-10-2009    |
|                                                       |                      |                                      | EP 2144506 A1 20-01-2010    |
|                                                       |                      |                                      | ES 2374995 T3 23-02-2012    |
|                                                       |                      |                                      | GE P20125438 B 26-03-2012   |
|                                                       |                      |                                      | GT 200900189 A 02-08-2011   |
|                                                       |                      |                                      | HK 1140105 A1 14-03-2014    |
|                                                       |                      |                                      | HN 2009001268 A 27-12-2011  |
|                                                       |                      |                                      | HR P20110970 T1 31-01-2012  |
|                                                       |                      |                                      | JP 5139446 B2 06-02-2013    |
|                                                       |                      |                                      | JP 2010514838 A 06-05-2010  |
|                                                       |                      |                                      | MA 31160 B1 01-02-2010      |
|                                                       |                      |                                      | NZ 578293 A 12-01-2012      |
|                                                       |                      |                                      | PT 2144506 E 21-12-2011     |
|                                                       |                      |                                      | RS 52108 B 31-08-2012       |
|                                                       |                      |                                      | SG 163545 A1 30-08-2010     |
|                                                       |                      |                                      | SI 2144506 T1 31-01-2012    |
|                                                       |                      |                                      | SV 2009003322 A 05-02-2010  |
|                                                       |                      |                                      | US 2010137295 A1 03-06-2010 |
|                                                       |                      |                                      | WO 2008085506 A1 17-07-2008 |
|                                                       |                      |                                      | ZA 200904826 A 29-09-2010   |



REQUÊTE PCT

Imprimé (original sous forme électronique)

|       |                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0     | Réservé à l'office récepteur                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                            |
| 0-1   | Demande internationale n°                                                                                                                         | PCT/FR2015/050879                                                                                                                                                                                                                          |
| 0-2   | Date du dépôt international                                                                                                                       | 03 Avril 2015 (03.04.2015)                                                                                                                                                                                                                 |
| 0-3   | Nom de l'office récepteur et "Demande internationale PCT"                                                                                         | RO/FR                                                                                                                                                                                                                                      |
| 0-4   | Formulaire PCT/RO/101 - Requête PCT                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                            |
| 0-4-1 | Préparée avec                                                                                                                                     | PCT Online Filing<br>Version 3.5.000.241e MT/FOP<br>20141031/0.20.5.20                                                                                                                                                                     |
| 0-5   | Pétition<br>Le soussigné requiert que la présente demande internationale soit traitée conformément au Traité de coopération en matière de brevets |                                                                                                                                                                                                                                            |
| 0-6   | Office récepteur (choisi par le déposant)                                                                                                         | Institut national de la propriété industrielle (France) (RO/FR)                                                                                                                                                                            |
| 0-7   | Référence du dossier du déposant ou du mandataire                                                                                                 | 47445+Ach                                                                                                                                                                                                                                  |
| I     | Titre de l'invention                                                                                                                              | NOUVELLE ASSOCIATION ENTRE LE 8-CYCLOPROPYL-3-[2-(3-FLUOROPHENYL)ETHYL]-7,8-DIHYDRO-3H-[1,3]OXAZINO[6,5-g][1,2,3]BENZOTRIAZINE-4,9-DIONE ET UN INHIBITEUR DE L'ACETYLCHOLINESTERASE ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LA CONTIENNENT |
| II    | Déposant                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                            |
| II-1  | Cette personne est :                                                                                                                              | Déposant seulement                                                                                                                                                                                                                         |
| II-2  | Déposant pour :                                                                                                                                   | Tous les Etats désignés                                                                                                                                                                                                                    |
| II-4  | Nom :                                                                                                                                             | LES LABORATOIRES SERVIER                                                                                                                                                                                                                   |
| II-5  | Adresse :                                                                                                                                         | 35 rue de Verdun<br>92284 SURESNES<br>France                                                                                                                                                                                               |
| II-6  | Nationalité (nom de l'État) :                                                                                                                     | FR                                                                                                                                                                                                                                         |
| II-7  | Domicile (nom de l'État) :                                                                                                                        | FR                                                                                                                                                                                                                                         |
| II-8  | n° de téléphone :                                                                                                                                 | 01 55 72 60 00                                                                                                                                                                                                                             |
| II-9  | n° de télécopieur :                                                                                                                               | 01 55 72 57 72                                                                                                                                                                                                                             |
| II-10 | Courrier électronique :                                                                                                                           | marie.thomas@fr.netgrs.com                                                                                                                                                                                                                 |

REQUÊTE PCT

Imprimé (original sous forme électronique)

|         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                        |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| III-1   | Déposant et/ou inventeur                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                        |
| III-1-1 | Cette personne est :                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Inventeur seulement                                    |
| III-1-3 | Inventeur pour :                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Tous les Etats désignés                                |
| III-1-4 | Nom (NOM DE FAMILLE, prénom) :                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | BRETIN, Sylvie                                         |
| III-1-5 | Adresse :                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 37 rue Pierre et Marie Curie<br>92160 ANTONY<br>France |
| III-2   | Déposant et/ou inventeur                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                        |
| III-2-1 | Cette personne est :                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Inventeur seulement                                    |
| III-2-3 | Inventeur pour :                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Tous les Etats désignés                                |
| III-2-4 | Nom (NOM DE FAMILLE, prénom) :                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | PUEYO, Maria                                           |
| III-2-5 | Adresse :                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 2, boulevard Arago<br>75013 PARIS<br>France            |
| V       | DÉSIGNATIONS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                        |
| V-1     | Le dépôt de la présente requête vaut, selon la règle 4.9.a), désignation de tous les États contractants liés par le PCT à la date du dépôt international, aux fins de la délivrance de tout titre de protection disponible et, le cas échéant, aux fins de la délivrance à la fois de brevets régionaux et nationaux.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                        |
| VI-1    | Revendication de priorité d'une demande nationale antérieure                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                        |
| VI-1-1  | Date de dépôt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 07 Avril 2014 (07.04.2014)                             |
| VI-1-2  | Numéro                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 1453046                                                |
| VI-1-3  | Pays                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | FR                                                     |
| VI-2    | Demande de document de priorité<br><br>L'office récepteur est prié de préparer et de transmettre au Bureau international une copie certifiée conforme de la ou des demandes antérieures mentionnées ci-dessus sous la/les rubriques :                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | VI-1                                                   |
| VI-3    | Incorporation par renvoi :<br><br>lorsqu'un élément de la demande internationale visé à l'article 11.1)iii) d) ou e) ou une partie de la description, des revendications ou des dessins visée à la règle 20.5.a) n'est pas contenu ailleurs dans cette demande internationale mais est intégralement contenu dans une demande antérieure dont la priorité est revendiquée à la date à laquelle un ou plusieurs des éléments visés à l'article 11.1)iii) ont été initialement reçus par l'office récepteur, cet élément ou cette partie est, sous réserve de la confirmation selon la règle 20.6, incorporé par renvoi dans cette demande internationale aux fins de la règle 20.6. |                                                        |

REQUÊTE PCT

Imprimé (original sous forme électronique)

|         |                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                           |                                     |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| VII-1   | Administration chargée de la recherche internationale choisie                                                                          | Office européen des brevets (OEB) (ISA/EP)                                                                                                                                |                                     |
| VII-2   | Demande d'utilisation des résultats d'une recherche antérieure; référence à cette recherche                                            |                                                                                                                                                                           |                                     |
| VII-2-1 | Date de dépôt                                                                                                                          | 07 Avril 2014 (07.04.2014)                                                                                                                                                |                                     |
| VII-2-2 | Numéro de dépôt                                                                                                                        | 1453046                                                                                                                                                                   |                                     |
| VII-2-3 | Pays (ou office régional)                                                                                                              | FR                                                                                                                                                                        |                                     |
| VII-2-6 | L'office récepteur est prié de préparer et de transmettre à l'administration chargée de la recherche internationale (règle 12bis.1.c): | Une copie des résultats de la recherche antérieure<br>Une copie de la demande antérieure<br>Une copie de tout document cité dans les résultats de la recherche antérieure |                                     |
| VIII    | Déclarations                                                                                                                           | Nombre de déclarations                                                                                                                                                    |                                     |
| VIII-1  | Déclaration relative à l'identité de l'inventeur                                                                                       | -                                                                                                                                                                         |                                     |
| VIII-2  | Déclaration relative au droit du déposant, à la date du dépôt international, de demander et d'obtenir un brevet                        | -                                                                                                                                                                         |                                     |
| VIII-3  | Déclaration relative au droit du déposant, à la date du dépôt international, de revendiquer la priorité de la demande antérieure       | -                                                                                                                                                                         |                                     |
| VIII-4  | Déclaration relative à la qualité d'inventeur (seulement aux fins de la désignation des États-Unis d'Amérique)                         | -                                                                                                                                                                         |                                     |
| VIII-5  | Déclaration relative à des divulgations non opposables ou à des exceptions au défaut de nouveauté                                      | -                                                                                                                                                                         |                                     |
| IX      | Bordereau                                                                                                                              | Nombre de feuilles                                                                                                                                                        | Fichier(s) électronique(s) joint(s) |
| IX-1    | Requête (y compris les feuilles pour déclaration)                                                                                      | 4                                                                                                                                                                         | ✓                                   |
| IX-2    | Description                                                                                                                            | 13                                                                                                                                                                        | ✓                                   |
| IX-3    | Revendications                                                                                                                         | 3                                                                                                                                                                         | ✓                                   |
| IX-4    | Abrégé                                                                                                                                 | 1                                                                                                                                                                         | ✓                                   |
| IX-5    | Dessins                                                                                                                                | 4                                                                                                                                                                         | ✓                                   |
| IX-7    | TOTAL                                                                                                                                  | 25                                                                                                                                                                        |                                     |
|         | Éléments joints                                                                                                                        | Document(s) papier joint(s)                                                                                                                                               | Fichier(s) électronique(s) joint(s) |
| IX-8    | Feuille de calcul des taxes                                                                                                            | -                                                                                                                                                                         | ✓                                   |
| IX-20   | Figure des dessins qui doit accompagner l'abrégé                                                                                       |                                                                                                                                                                           |                                     |
| IX-21   | Langue de dépôt de la demande internationale                                                                                           | français                                                                                                                                                                  |                                     |

REQUÊTE PCT

Imprimé (original sous forme électronique)

|       |                                                                        |                                            |
|-------|------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| X-1   | Signature du déposant, du mandataire ou du représentant commun         | (PKCS7 Signature Digital)                  |
| X-1-1 | Nom :                                                                  | LES LABORATOIRES SERVIER                   |
| X-1-2 | Nom du signataire                                                      | FR, LES LABORATOIRES SERVIER, Marie THOMAS |
| X-1-3 | Qualité (si cela n'apparaît pas clairement à la lecture de la requête) | (Demandeur)                                |

RÉSERVÉ À L'OFFICE RÉCEPTEUR

|        |                                                                                                                                                                                                    |                            |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| 10-1   | Date effective de réception des pièces supposées constituer la demande internationale                                                                                                              | 03 Avril 2015 (03.04.2015) |
| 10-2   | Dessins :                                                                                                                                                                                          |                            |
| 10-2-1 | Reçus                                                                                                                                                                                              |                            |
| 10-2-2 | Non reçus                                                                                                                                                                                          |                            |
| 10-3   | Date effective de réception, rectifiée en raison de la réception ultérieure, mais dans les délais, de documents ou de dessins complétant ce qui est supposé constituer la demande internationale : |                            |
| 10-4   | Date de réception, dans les délais, des corrections demandées selon l'article 11.2) du PCT                                                                                                         |                            |
| 10-5   | Administration chargée de la recherche internationale                                                                                                                                              | ISA/EP                     |
| 10-6   | Transmission de la copie de recherche différée jusqu'au paiement de la taxe de recherche                                                                                                           |                            |

RÉSERVÉ AU BUREAU INTERNATIONAL

|      |                                                                        |  |
|------|------------------------------------------------------------------------|--|
| 11-1 | Date de réception de l'exemplaire original par le Bureau international |  |
|------|------------------------------------------------------------------------|--|



Expéditeur : le BUREAU INTERNATIONAL

# PCT

PREMIER AVIS INFORMANT LE DÉPOSANT  
DE LA COMMUNICATION DE LA DEMANDE  
INTERNATIONALE (AUX OFFICES DÉSIGNÉS  
QUI N'APPLIQUENT PAS LE DÉLAI DE  
30 MOIS SELON L'ARTICLE 22.1))

(règle 47.1.c) du PCT)

Destinataire :

Reçu le

17 NOV. 2015

LES LABORATOIRES SERVIER  
35 rue de Verdun  
F-92284 Suresnes  
FRANCE

Date d'expédition (jour/mois/année)

12 novembre 2015 (12.11.2015)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire

47445+Ach

AVIS IMPORTANT

Demande internationale n°

PCT/FR2015/050879

Date du dépôt international (jour/mois/année)

03 avril 2015 (03.04.2015)

Date de priorité (jour/mois/année)

07 avril 2014 (07.04.2014)

Déposant

LES LABORATOIRES SERVIER

1. **ATTENTION** : Pour tout office désigné auquel le délai selon l'article 22.1) tel qu'il est en vigueur depuis le 1<sup>er</sup> avril 2002 (30 mois à compter de la date de priorité) **s'applique**, se reporter au formulaire PCT/IB/308(Deuxième avis supplémentaire) (qui sera émis à bref délai après l'expiration du délai de 28 mois à compter de la date de priorité).

2. Il est notifié par la présente que l'office ou les offices désignés suivants – auxquels le délai selon l'article 22.1) tel qu'il est en vigueur depuis le 1<sup>er</sup> avril 2002 **ne s'applique pas** – ont demandé que la communication de la demande internationale, prévue à l'article 20, soit effectuée conformément à la règle 93bis.1. Le Bureau international a adressé cette communication à la date indiquée ci-dessous :

15 octobre 2015 (15.10.2015)

Aucun

Conformément à la règle 47.1.c-bis)i), ces offices accepteront le présent avis comme preuve déterminante du fait que la communication de la demande internationale a bien été effectuée à la date d'expédition indiquée ci-dessus et il ne sera pas exigé du déposant qu'il fournisse une copie de la demande internationale à l'office ou aux offices désignés.

3. Les offices désignés suivants, auxquels le délai selon l'article 22.1) tel qu'il est en vigueur depuis le 1<sup>er</sup> avril 2002 **ne s'applique pas**, n'ont pas demandé, à la date d'expédition du présent avis, que la communication de la demande internationale soit effectuée conformément à la règle 93bis.1 :

LU, TZ, UG

Conformément à la règle 47.1.c-bis)ii), ces offices accepteront le présent avis comme preuve déterminante du fait que l'État contractant pour lequel cet office agit en tant qu'office désigné n'exige pas du déposant qu'il fournisse en vertu de l'article 22 une copie de la demande internationale.

## 4. DÉLAIS pour l'ouverture de la phase nationale

Pour le ou les offices désignés mentionnés ci-dessus et à moins qu'une demande d'examen préliminaire international ait été présentée avant l'expiration du délai de **19 mois** à compter de la date de priorité (voir l'article 39.1)), le délai applicable pour l'ouverture de la phase nationale sera, **sous réserve de ce qui est dit au paragraphe suivant, de 20 MOIS** à compter de la date de priorité.

En pratique, **des délais autres que celui de 20 mois** continueront de s'appliquer, pour des durées diverses, en ce qui concerne certains offices désignés mentionnés ci-dessus. Pour obtenir **les mises à jour régulières relatives aux délais applicables** (20 ou 21 mois, ou autre délai), office par office, on se reportera à la *Gazette du PCT*, au bulletin *PCT Newsletter* ainsi qu'aux chapitres nationaux pertinents dans le volume II du *Guide du déposant du PCT*, accessibles sur le site Internet de l'OMPI à l'adresse suivante : <http://www.wipo.int/pct/fr/index.html>.

Le déposant est **seul responsable** du respect de tous les délais visés ci-dessus.

Bureau international de l'OMPI  
34, chemin des Colombettes  
1211 Genève 20, Suisse

Fonctionnaire autorisé

Simin Baharlou

n° de télécopieur +41 22 338 82 70

courriel : [pt09.pct@wipo.int](mailto:pt09.pct@wipo.int)

\_\_\_\_\_

1

2

3

Expéditeur : le BUREAU INTERNATIONAL

# PCT

DEUXIÈME AVIS SUPPLÉMENTAIRE INFORMANT  
LE DÉPOSANT DE LA COMMUNICATION DE LA  
DEMANDE INTERNATIONALE (AUX OFFICES  
DÉSIGNÉS QUI APPLIQUENT LE DÉLAI DE  
30 MOIS SELON L'ARTICLE 22.1))

(règle 47.1.c) du PCT)

Destinataire :

Reçu le

18 AOÛT 2016

LES LABORATOIRES SERVIER  
35 rue de Verdun  
F-92284 Suresnes  
FRANCE

Date d'expédition (jour/mois/année)  
11 août 2016 (11.08.2016)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire  
47445+Ach

AVIS IMPORTANT

Demande internationale n°  
PCT/FR2015/050879

Date du dépôt international (jour/mois/année)  
03 avril 2015 (03.04.2015)

Date de priorité (jour/mois/année)  
07 avril 2014 (07.04.2014)

Déposant

LES LABORATOIRES SERVIER

- ATTENTION** : Pour tout office désigné auquel le délai selon l'article 22.1) tel qu'il est en vigueur depuis le 1er avril 2002 (30 mois à compter de la date de priorité) **ne s'applique pas**, se reporter au formulaire PCT/IB/308(Premier avis) émis antérieurement.
- Il est notifié par la présente que l'office ou les offices désignés suivants – auxquels le délai selon l'article 22.1) tel qu'il est en vigueur depuis le 1er avril 2002 **s'applique** – ont demandé que la communication de la demande internationale, prévue à l'article 20, soit effectuée conformément à la règle 93bis.1. Le Bureau international a adressé cette communication à la date indiquée ci-dessous : 15 octobre 2015 (15.10.2015)

AZ, BY, CN, EP, HU, KG, KP, KR, MD, MK, MZ, NA, NG, PG, RU, SY, TM

Conformément à la règle 47.1.c-bis)i), ces offices accepteront le présent avis comme preuve déterminante du fait que la communication de la demande internationale a bien été effectuée à la date d'expédition indiquée ci-dessus et il ne sera pas exigé du déposant qu'il fournisse une copie de la demande internationale à l'office ou aux offices désignés.

- Les offices désignés suivants, auxquels le délai selon l'article 22.1) tel qu'il est en vigueur depuis le 1er avril 2002 **s'applique**, n'ont pas demandé, à la date d'expédition du présent avis, que la communication de la demande internationale soit effectuée conformément à la règle 93bis.1 :

AE, AG, AL, AM, AO, AP, AT, AU, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BZ, CA, CH, CL, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EA, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KN, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LY, MA, ME, MG, MN, MW, MX, MY, NI, NO, NZ, OA, OM, PA, PE, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, TH, TJ, TN, TR, TT, UA, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

Conformément à la règle 47.1.c-bis)ii), ces offices accepteront le présent avis comme preuve déterminante du fait que l'État contractant pour lequel cet office agit en tant qu'office désigné n'exige pas du déposant qu'il fournisse en vertu de l'article 22 une copie de la demande internationale.

## 4. DÉLAIS pour l'ouverture de la phase nationale

Pour le ou les offices désignés ou élus mentionnés ci-dessus, le délai applicable pour l'ouverture de la phase nationale sera, **sous réserve de ce qui est dit au paragraphe suivant**, de **30 MOIS** à compter de la date de priorité.

En pratique, **des délais autres que celui de 30 mois** continueront de s'appliquer, pour des durées diverses, en ce qui concerne certains offices désignés ou élus mentionnés ci-dessus. Pour obtenir **les mises à jour régulières relatives aux délais applicables** (30 ou 31 mois, ou autre délai), office par office, on se reportera à la *Gazette du PCT*, au bulletin *PCT Newsletter* ainsi qu'aux chapitres nationaux pertinents dans le volume II du *Guide du déposant du PCT*, accessibles sur le site Internet de l'OMPI à l'adresse suivante : <http://www.wipo.int/pct/fr/index.html>.

Le déposant est **seul responsable** du respect de tous les délais visés ci-dessus.

Bureau international de l'OMPI  
34, chemin des Colombettes  
1211 Genève 20, Suisse

Fonctionnaire autorisé

Simin Baharlou

n° de télécopieur +41 22 338 82 70

courriel : [pt09.pct@wipo.int](mailto:pt09.pct@wipo.int)



Emisor : la OFICINA INTERNACIONAL

PCT

PRIMERA NOTIFICACIÓN INFORMANDO AL SOLICITANTE DE LA COMUNICACIÓN DE LA SOLICITUD INTERNACIONAL (A LAS OFICINAS DESIGNADAS A LAS QUE NO APLICA EL PLAZO DE 30 MESES SEGÚN EL ARTÍCULO 22.1)

(regla 47.1.c) del PCT)

Destinatario :

LES LABORATOIRES SERVIER  
35 rue de Verdun  
F-92284 Suresnes  
FRANCIA

Fecha de emisión (día/mes/año)

12 de noviembre de 2015 (12.11.2015)

Referencia del expediente del solicitante o del representante  
47445+Ach

NOTIFICACIÓN IMPORTANTE

Solicitud internacional nº

PCT/ FR2015/050879

Fecha de la solicitud internacional (día/mes/año)

03 de abril de 2015 (03.04.2015)

Fecha de prioridad (día/mes/año)

07 de abril de 2014 (07.04.2014)

Solicitante

LES LABORATOIRES SERVIER

1. **ATENCIÓN:** Para cualquier oficina designada a la que **aplique** el plazo según el artículo 22.1) tal como está en vigor desde el 1 de abril de 2002 (30 meses a contar desde la fecha de prioridad), se ruega referirse al formulario PCT/IB/308 (Segunda notificación suplementaria) suc se emitirá en un breve plazo después de expirar el plazo de 28 meses a contar desde la fecha de prioridad).

2. Por la presente se notifica que la oficina o las oficinas designadas siguientes – a las que **no aplica** el plazo según el artículo 22.1) tal como está en vigor desde el 1 de abril de 2002 – han solicitado que la comunicación de la solicitud internacional, prevista en el artículo 20, se efectúe conforme a la regla 93bis.1. La Oficina internacional ha dirigido esta comunicación en la fecha indicada a continuación:  
15 de octubre de 2015 (15.10.2015)

Ninguna

Conforme a la regla 47.1.c-bis)i), estas oficinas aceptarán la presente notificación como prueba determinante del hecho de que se ha efectuado correctamente la comunicación de la solicitud internacional en la fecha de emisión indicada anteriormente y no se exigirá al solicitante que proporcione una copia de la solicitud internacional a la oficina o a las oficinas designadas.

3. Las siguientes oficinas designadas, a las que **no aplica** el plazo según el artículo 22.1) tal como está en vigor desde el 1 de abril de 2002, no han solicitado, en la fecha de emisión de la presente notificación, que se efectúe la comunicación de la solicitud internacional conforme a la regla 93bis.1:

LU, TZ, UG

Conforme a la regla 47.1.c-bis)ii), estas oficinas aceptarán la presente notificación como prueba determinante del hecho de que el Estado contratante para el que esta oficina actúa como oficina designada no exige al solicitante que proporcione una copia de la solicitud internacional en virtud del artículo 22.

4. **PLAZO para el comienzo de la fase nacional**

Para la o las oficinas designadas anteriormente mencionadas y a menos que se haya presentado una solicitud de examen preliminar internacional antes de que expire el plazo de **19 meses** a contar desde la fecha de prioridad ( véase el artículo 39.1), el plazo aplicable para el comienzo de la fase nacional será, con la salvedad de lo que se dice en el párrafo siguiente, de **20 MESES** a contar desde la fecha de prioridad.

En la práctica, continuarán aplicándose los **plazos distintos de aquel de 20 meses**, con duraciones diversas, en lo que se refiere a algunas oficinas designadas mencionadas anteriormente. Para obtener las **actualizaciones regulares relativas a los plazos aplicables** (20 ó 21 meses, u otro plazo), oficina por oficina, se ruega referirse a la *Gaceta del PCT*, al boletín *PCT Newsletter*, así como a los capítulos nacionales pertinentes en el volumen II de la *Guía del Solicitante del PCT*, accesibles en la página de Internet de la OMPI en la siguiente dirección: <http://www.wipo.int/pct/fr/index.html>.

El solicitante es el **único responsable** de respetar todos los plazos contemplados anteriormente.

Oficina internacional de la OMPI  
34, chemin des Colombettes  
1211 Ginebra 20, Suiza

Funcionario autorizado

Simin Baharlou

no de fax +41 22 338 82 70

Correo electrónico: [pt09.pct@wipo.int](mailto:pt09.pct@wipo.int)



Emissor : la OFICINA INTERNACIONAL

PCT

SEGUNDA NOTIFICACIÓN INFORMANDO AL SOLICITANTE DE LA COMUNICACIÓN DE LA COMUNICACIÓN DE LA SOLICITUD INTERNACIONAL (A LAS OFICINAS DESIGNADAS A LAS QUE APLICA EL PLAZO DE 30 MESES SEGÚN EL ARTÍCULO 22.1)

(regla 47.1.c) del PCT)

Destinatario :

LES LABORATOIRES SERVIER  
35 rue de Verdun  
F-92284 Suresnes  
FRANCIA

|                                                                            |                                                                                       |                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| Fecha de emisión (dia/mes/año)<br>11 de agosto de 2016 (11.08.2016)        |                                                                                       | NOTIFICACIÓN IMPORTANTE                                              |
| Referencia del expediente del solicitante o del representante<br>47445+Ach |                                                                                       |                                                                      |
| Solicitud internacional nº<br>PCT/ FR2015/050879                           | Fecha de la solicitud internacional (dia/mes/año)<br>03 de abril de 2015 (03.04.2015) | Fecha de prioridad (dia/mes/año)<br>07 de abril de 2014 (07.04.2014) |
| Solicitante<br>LES LABORATOIRES SERVIER                                    |                                                                                       |                                                                      |

1.

**ATENCIÓN:** Para cualquier oficina designada a la que **no aplique** el plazo según el artículo 22.1) tal como está en vigor desde el 1 de abril de 2002 (30 meses a contar desde la fecha de prioridad), se ruega referirse al formulario PCT/IB/308(Primera notificación ) emitida anteriormente.

Por la presente se notifica que la oficina o las oficinas designadas siguientes – a las que **aplica** el plazo según el artículo 22.1) tal como está en vigor desde el 1 de abril de 2002 – han solicitado que la comunicación de la solicitud internacional, prevista en el artículo 20, se efectúe conforme a la regla 93bis.1. La Oficina internacional ha dirigido esta comunicación en la fecha indicada a continuación:  
15 de octubre de 2015 (15.10.2015)

AZ, BY, CN, EP, HU, KG, KP, KR, MD, MK, MZ, NA, NG, PG, RU, SY, TM

Conforme a la regla 47.1.c-bis)i), estas oficinas aceptarán la presente notificación como prueba determinante del hecho de que se ha efectuado correctamente la comunicación de la solicitud internacional en la fecha de emisión indicada anteriormente y no se exigirá al solicitante que proporcione una copia de la solicitud internacional a la oficina o a las oficinas designadas.
3.

Las siguientes oficinas designadas, a las que **aplica** el plazo según el artículo 22.1) tal como está en vigor desde el 1 de abril de 2002, no han solicitado, en la fecha de emisión de la presente notificación, que se efectúe la comunicación de la solicitud internacional conforme a la regla 93bis.1:

AE, AG, AL, AM, AO, AP, AT, AU, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BZ, CA, CH, CL, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EA, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KN, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LY, MA, ME, MG, MN, MW, MX, MY, NI, NO, NZ, OA, OM, PA, PE, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, TH, TJ, TN, TR, TT, UA, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

Conforme a la regla 47.1.c-bis)ii), estas oficinas aceptarán la presente notificación como prueba determinante del hecho de que el Estado contratante para el que esta oficina actúa como oficina designada no exige al solicitante que proporcione una copia de la solicitud internacional en virtud del artículo 22.
4.

**PLAZO para el comienzo de la fase nacional**  
Para la o las oficinas designadas o elegidas anteriormente mencionadas el plazo aplicable para el comienzo de la fase nacional será, **con la salvedad de lo que se dice en el párrafo siguiente, de 30 MESES** a contar desde la fecha de prioridad.

En la práctica, continuarán aplicándose **los plazos distintos de aquel de 30 meses**, con duraciones diversas, en lo que se refiere a algunas oficinas designadas o elegidas anteriormente mencionadas. Para obtener **las actualizaciones regulares relativas a los plazos aplicables** (30 ó 31 meses, u otro plazo), oficina por oficina, se ruega referirse a la *Gaceta del PCT*, al boletín *PCT Newsletter*, así como a los capítulos nacionales pertinentes en el volumen II de la *Guía del Solicitante del PCT*, accesibles en la página de Internet de la OMPI en la siguiente dirección: <http://www.wipo.int/pct/fr/index.html>.

El solicitante es el **único responsable** de respetar todos los plazos contemplados anteriormente.

|                                                                                          |                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Oficina internacional de la OMPI<br>34, chemin des Colombettes<br>1211 Ginebra 20, Suiza | Funcionario autorizado<br><br>Simin Bahariou                                 |
| no de fax +41 22 338 82 70                                                               | Correo electrónico: <a href="mailto:pt09.pct@wipo.int">pt09.pct@wipo.int</a> |

