

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 33367 B1**
- (43) Date de publication : **01.06.2012**
- (51) Cl. internationale : **C07D 403/12; C07D 487/04; A61K 31/519; A61K 31/4353; A61K 31/4184; A61P 25/00**
-
- (21) N° Dépôt : **34464**
- (22) Date de Dépôt : **16.12.2011**
- (30) Données de Priorité : **19.06.2009 DK PCT/DK2009/050134**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/DK2010/050147 17.06.2010**
- (71) Demandeur(s) : **H. LUNDBECK A/S, Ottliavej 9 DK-2500 Valby (DK)**
- (72) Inventeur(s) : **RITZEN, Andreas ; KEHLER, Jan ; LANGGÅRD, Morten ; NIELSEN, Jacob ; KILBURN, John Paul ; FARAH, Mohamed M.**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**
-
- (54) Titre : **NOUVEAU DÉRIVÉ DE PHÉNYLIMIDAZOLE EN TANT QU'INHIBITEUR DE L'ENZYME PDE10A**
- (57) Abrégé : **CETTE INVENTION PORTE SUR LE COMPOSÉ 5,8-DIMÉTHYL-2-[2-(1-MÉTHYL-4-PHÉNYL-1H-IMIDAZOLE-2-YL)-ÉTHYL]-[1,2,4]THAZOLO[1,5-A] PYRAZINE ET SUR SES SELS D'ADDITION AVEC LES ACIDES PHARMACEUTIQUEMENT ACCEPTABLES.**

- أ -

(مشتق جديد لمركب فينيل إيميدازول كمثبط لإنزيم PDE10A)

الملخص

يتعلق الاختراع بمركب 5، 8- داي ميثيل -2- [2- (1- ميثيل-4- فينيل-1-H) إيميدازول-2- يل]- إيثيل- [1، 2، 4] تريازولو [1، 5-a] بيرازين، وأملاح إضافة حمض مقبولة صيدلانياً منه.

الوصف الكاملمجال الاختراع:

يتعلق الاختراع الحالي بتوفير مركب مثبط لإنزيم PDE10A ، وهو مركب يستفاد منه في علاج اضطرابات الضمور العصبي والاضطرابات النفسية. كما يوفر الاختراع أيضاً تركيبات صيدلانية تشتمل على مركب الاختراع، وطرق لعلاج الاضطرابات باستخدام ذلك المركب.

خلفية الاختراع:

5

في هذا الطلب، تمت الإشارة إلى العديد من النشرات بالكامل. وقد تم استخدام الجوانب التي تم الكشف عنها في تلك النشرات كمراجع في مجملها في هذا الاختراع لتصف بتفصيل أكثر المجال الذي يتعلق به الاختراع.

وتعمل النكليوتيدات الحلقية مثل الأدينوسين مونوفوسفات الحلقي (cAMP) والجوانوسين مونوفوسفات الحلقي (cGMP) كمرسلات بين خلوية ثانية تقوم بتنظيم مجموعة كبيرة من

10

العمليات التي تتم في الخلايا العصبية. ويتولد كل من cAMP و cGMP من خلال مركبات الأدينيل والجوانيل الحلقية، وتحلل بواسطة إنزيمات النكليوتيد فوسفو داي استريز الحلقية (PDEs). ويتم التحكم في مستويات cAMP و cGMP داخل الخلية من خلال إشارات

وتحفيزات وتثبيطات المركبات الحلقية أدينيل وجوانيل استجابة لتنشيط GPCR، وهي المسارات

المعروفة في مجال التحكم في تركيز النكليوتيدات الحلقية (Antoni, F.A. *Front.*)

15

(*Neuroendocrinol.* 2000, 21, 103-132). وبدورها، تقوم مستويات cAMP و cGMP بالتحكم

في نشاط إنزيمات الكيناز المعتمدة على cAMP و cGMP وبروتينات أخرى تحتوي على عناصر

مستجيبة للنكليوتيد الحلقي، وهي العناصر التي تعمل على فسفرة البروتينات وتؤدي عمليات

أخرى لتنظيم أداء الوظائف العصبية مثل الانتقال المشبكي والتمايز العصبي والبقاء.

ويصل عدد جينات الفوسفو داي استريز إلى 21 جين، وهذه يمكن تقسيمها إلى 11 مجموعة جينية. وتعرف PDEs بأنها فئة من الإنزيمات الخلوية التي تقوم بتنظيم مستويات كل من cAMP و cGMP من خلال عمليات التحلل المائي للنكليوتيدات الحلقية وتحويلها إلى مركبات المونو فوسفات النكليوتيدية المناظرة. وهناك بعض من إنزيمات PDEs تعمل على تحلل كل من cAMP و cGMP ، ومعظم تلك الإنزيمات تتميز بصيغة وراثية شائعة وتؤدي أدواراً رئيسية في العديد من الأنسجة، بينما يكون البعض الآخر منها ذو تخصص نوعي تجاه نسيج معين.

ويعتبر الفوسفو داي استريز - 10A (PDE10A) من إنزيمات الفوسفو داي استريز ذات التخصص النوعي الثنائي، وهذه يمكنها تحويل كل من cAMP و cGMP إلى GMP (Loughney, K. et al. *Gene* **1999**, 234, 109-117; Fujishige, K. et al. *Eur. J. Biochem.* **1999**, 266, 1118-1127 and Soderling, S. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1999**, 96, 7071-7076).

وتظهر الصيغة الوراثية لـ PDE10A بشكل أساسي في الخلايا العصبية للجسم المخطط، والأجسام المراكمة n-، وفي الدرنات الشمية (Kotera, J. et al. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* **1999**, 261, 551-557 and Seeger, T.F. et al. *Brain Research*, **2003**, 985, 113-126).

ويعتبر PDE10A الفأري العضو الأول الذي تم التعرف عليه في مجموعة PDE10A بإنزيمات الفوسفو داي استريز (Fujishige, K. et al. *J. Biol. Chem.* **1999**, 274, 18438-18445 and Loughney, K. et al. *Gene* **1999**, 234, 109-117)، كما تم التعرف على متغيرات الشطائر الموجودة عند النهاية الطرفية N- في جينات البشر والجرذان (Kotera, J. et al. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* **1999**, 261, 551-557 and Fujishige, K. et al. *Eur. J. Biochem.* **1999**, 266, 1118-1127). وهناك درجة تشابه عالية بين الأنواع. ويقع PDE10A بشكل منفرد في الثدييات نسبة إلى الأنواع الأخرى من PDE، بينما تظهر الصيغة الوراثية لـ mRNA في PDE10 في الخصية والمخ (Fujishige, K. et al. *Eur J Biochem.* **1999**, 266, 1118-1127;)

Soderling, S. *et al. Proc. Natl. Acad. Sci.* **1999**, *96*, 7071-7076 and Loughney, K. *et al. Gene* **1999**, *234*, 109-117). وتشير هذه الدراسات إلى أن الصيغة الوراثية لـ PDE10 في المخ تظهر بدرجة أعلى في كل من الأجسام المخططة، والأجسام المراكمة وفي درنات الشم. وقد تم في الآونة الأخيرة إجراء تحليل لنمط الصيغة الوراثية لـ PDE10A mRNA في مخ القوارض، (Seeger, T.F. *et al. Abst. Soc. Neurosci.* **2000**, *26*, 345.10) وأيضاً نمط الصيغة الوراثية لبروتين PDE10A (William Harvey Research Conference) Menniti, F.S. *et al.* ('Phosphodiesterase in Health and Disease', Porto, Portugal, Dec. 5-7, 2001).

وتظهر الصيغة الوراثية لـ PDE10A بمستويات عالية من خلال الخلايا العصبية الشوكية الوسطى (MSN) في النواة السفلى ونواة الجسم المراكم، وفي الخلايا العصبية المناظرة في درنات الشم، وهذه تمثل محور النظام العقدي القاعدي. ويؤدي MSN دوراً أساسياً في الحلقة القاعدية القشرية ضمن قشرة المهاد العقدية، حيث يقوم بدمج المدخلات القشرية والمهادية وإرسال المعلومات المندمجة إلى القشرة مرة أخرى. ويعبر MSN وراثياً عن اثنين من الفئات الوظيفية للخلايا العصبية، وهما فئة D₁ التي تعبر وراثياً عن مستقبلات الدوبامين - D₁ ، وفئة D₂ التي تعبر وراثياً عن مستقبلات الدوبامين - D₂. وتمثل فئة D₁ في الخلايا العصبية جزءاً من المسار "المباشر" لمخرجات الجسم المخطط، حيث تعمل بوجه عام على تسهيل الاستجابات السلوكية. أما فئة D₂ في الخلايا العصبية فتمثل جزءاً من المسار "غير المباشر" لمخرجات الجسم المخطط، حيث تعمل هنا على كبح الاستجابات السلوكية المنافسة لتلك التي تتم تهيئتها من خلال المسار "المباشر". وتعمل تلك المسارات المتنافسة بمثابة المكبح والمسارع في السيارة. وبمنظور أبسط فإن قلة الحركة عند الإصابة بمرض باركنسون تنتج عن فرط نشاط المسار "غير المباشر"، بينما تمثل الحركة الزائدة التي تحدث عند الإصابة باضطرابات معينة مثل مرض هنتنغتون نشاطاً مفرطاً للمسار "المباشر". ويعتبر تنظيم أداء cAMP و/أو cGMP بواسطة إنزيم

PDE10A في الأجزاء المتفرعة في تلك الخلايا العصبية من العوامل التي تشترك في تصفية المدخلايا القشرية / المهادية ووصولها إلى MSN. فضلاً عن ذلك، فإن إنزيمات PDE10A قد تشترك أيضاً في تنظيم عملية تحرر GABA في كل من المادة السوداء (Substantia nigra) والكرة الشاحبة (globus pallidus) (Seeger, T.F. et al. *Brain Research*, 2003, 985, 113-126).

5 وتعتبر مضادات مستقبل الدوبامين D_2 من المواد المعروفة جيداً في علاج انفصام الشخصية. ومنذ أعوام الخمسينات عرفت مضادات مستقبل الدوبامين D_2 في مجال علاج الاضطرابات النفسية كما عرفت جميع الأدوية الأخرى المضادة لمستقبلات D_2 . ويعتقد أن تأثيرات D_2 تنتج عن الفعل الوسيط الذي تقوم به الخلايا العصبية في كل من الجسم المخطط، والجسم المراكم، ودرنات الشم، على اعتبار أن تلك المناطق هي التي تستقبل التواءات المولدة للدوبامين وتتميز بأقوى صيغة وراثية لمستقبلات D_2 (Konradi, C. and Heckers, S. *Society of Biological Psychiatry*, 2001, 50, 729-742). وتؤدي مؤازرة مستقبل الدوبامين D_2 إلى زيادة مستويات cAMP في الخلايا، حيث تظهر الصيغة الوراثية هنا من خلال تثبيط نشاط إنزيم أدنينيلات سيكليز، وهذا ما يمثل واحداً من مكونات إشارة D_2 (Stoof, J. C.; Keabian J. W. *Nature* 1981, 294, 366-368 and Neve, K. A. et al. *Journal of Receptors and Signal Transduction* 2004, 24, 165-205). وعلى العكس، فإن تضاد مستقبل D_2 يؤدي بشكل فاعل إلى زيادة مستويات cAMP، وهو ما يمكن محاكاته عن طريق تثبيط نشاط إنزيمات الفوسفو داي استريز المحللة لـ cAMP.

وتظهر الصيغة الوراثية بشكل شائع لمعظم جينات الفوسفو داي استريز البالغ عددها 21، ولذلك يحتمل أن تترافق عملية التثبيط مع تأثيرات جانبية. وحيث أنه في هذا السياق يكون لإنزيمات PDE10A صيغة وراثية مقبولة تظهر بدرجة عالية وبتخصص نوعي إلى حد ما في الخلايا العصبية بالجسم المخطط، والجسم المراكم، ودرنات الشم، فإنه يحتمل هنا أن يكون

لتثبيط PDE10A تأثيرات مماثلة لتأثير التضاد مع مستقبل D_2 ومن ثم يكون لتلك الإنزيمات تأثيرات مضادة للاضطراب النفسي.

ورغم أنه من المتوقع أن يكون لتثبيط PDE10A تأثيراً محاكياً للتضاد جزئياً مع مستقبل D_2 ، إلا أنه من المتوقع أيضاً يكون لهذا الإنزيم جانب آخر مختلف. ويتميز مستقبل D_2 بوجود مكونات

إشارية إلى جانب cAMP (Neve, K. A. et al. *Journal of Receptors and Signal Transduction*) 5

ولذلك فإن التداخل مع cAMP من خلال تثبيط PDE10A قد يعمل

بشكل سلبي على تنظيم إشارة الدوبامين وليس التضاد بشكل مباشر مع تلك الإشارة من

خلال مستقبلات D_2 . وقد يؤدي ذلك إلى تقليل مخاطر التأثيرات الجانبية التي تحدث في حالة

التضاد بشدة مع D_2 . وعلى العكس، فإن تثبيط PDE10A قد يؤثر بعض الشيء على عملية

التضاد مع مستقبل D_2 . وتظهر الصيغة الوراثية لإنزيم PED10A أيضاً في مستقبلات D_1 التي 10

تعبّر وراثياً عن الخلايا العصبية المخططة (Seeger, T. F. et al. *Brain Research*, 2003, 985, 113-)

126). وحيث أن مؤازرة مستقبل D_1 تؤدي إلى تحفيز نشاط الادينيلاات سيكليز وتؤدي بالتالي

إلى زيادة مستويات cAMP ، فإنه من المحتمل هنا أن يكون لـ PDE10A أيضاً تأثيرات تحاكي

عملية التآزر مع مستقبل D_1 . وأخيراً ، فإن تثبيط PDE10A يؤدي فقط إلى زيادة cAMP في

الخلايا، ولكنه قد يزيد أيضاً من مستويات cGMP على اعتبار أن PDE10A يعد من إنزيمات 15

الفوسفو داي أستريز ذات التخصص النوعي الثنائي. ويعمل cGMP على تنشيط عدد من

البروتينات المستهدفة في الخلايا مثل cAMP ، كما أنه يتفاعل مع مسارات إشارة cAMP .

واستنتاجاً، فإن تثبيط PDE10A يمكن أن يحاكي جزئياً عملية التضاد مع مستقبل D_2 ، ولذلك

يكون لهذا الإنزيم تأثير مضاد للاضطرابات العصبية، ولكن ضمن نمط يختلف عن ذلك الذي

20 تتميز به المضادات التقليدية لمستقبل D_2 .

وقد وجد أن تثبيط PDE10A المعروف باسم بابافيرين له نشاط في عدد من النماذج المضادة للاضطرابات العصبية. ويؤدي البابافيرين إلى التأثير على مضاد مستقبل D₂ المعروف باسم الهالوبيريدول في الجرذان، غير أنه لا يحدث التخشب أو التصلد في حد ذاته (براءة الاختراع الدولية رقم 093499/03). ويعمل البابافيرين على تقليل النشاط المفرط في الجرذان والمستحث بواسطة PCP، بينما كان هذا الانخفاض غير ملموس عند حثه بواسطة الأمفيتامين (براءة الاختراع الدولية رقم 093499/03). وتقتصر تلك النماذج أن لتثبيط PDE10A دور تقليدي في عملية التضاد مع الاضطرابات العصبية أو النفسية، وذلك استناداً إلى اعتبارات نظرية. وتكشف أيضاً براءة الاختراع الدولية رقم 093499/03 عن استخدام مثبطات PDE10A الانتقائية، وذلك لعلاج الاضطرابات العصبية والنفسية. وفضلاً عن ذلك، فإن تثبيط PDE10A يعمل كعامل مضاد لنقص الانتباه والإدراك في الجرذان المستحث بواسطة PCP شبه المزمّن (Rodefer et al. *Eur. J. Neurosci.* 2005, 4, 1070-1076). ويقترح هذا النموذج أن تثبيط PDE10A قد يعمل على تخفيف حدة النقص الإدراكي المرافق لمرض انفصام الشخصية. ويشير توزيع الأنسجة الخاص بـ PDE10A إلى أن مثبطات PDE10A يمكن أن تستخدم في زيادة مستويات cAMP و/أو cGMP في الخلايا التي تظهر بها الصيغة الوراثية لـ PDE10A، وتحديدًا في الخلايا العصبية التي تحتوي على عقد قاعدية، وبالتالي يمكن أن يستفاد من مثبطات PDE10A وفق الاختراع الحالي في علاج أنواع مختلفة من الحالات النفسية والعصبية التي تدخل فيها العقد القاعدية، مثل الاضطرابات العصبية والنفسية، وانفصام الشخصية، والاضطرابات ثنائية القطب، واضطرابات الوسواس القهري، وما شابه ذلك، دون أن يترافق ذلك مع آثار جانبية غير مرغوبة، وهي الآثار التي تترتب عادة على استخدام المعالجات المتاحة حالياً بالأسواق.

وفضلاً عن ذلك، فقد اقترح في المنشورات ا لحدیثة (الطلبات الدولية أرقام،

Cantin et al, Bioorganic & Medicinal Chemistry ،2005012485 ،12514/2005

Letters 17 (2007) 2869–2873) أنه يمكن الاستفادة من مثبطات PDE10A في علاج السمنة

وأمرض السكر غير المعتمدة على الأنسولين.

5 وفيما يتعلق بمثبطات PDE10A ، تكشف براءة الاختراع الأوروبية رقم 1250923 عن

استخدام مثبطات PDE10A الانتقائية بصفة عامة، والبابافيرين بصفة خاصة، وذلك لعلاج

اضطرابات نفسية وعصبية معينة.

وفي براءة الاختراع الدولية رقم 113517/05 تم الكشف عن مركبات البترو داي أزيبين

ذات التخصص النوعي التجاسمي كمثبطات للفوسفو داي استريز، وبخاصة النوع -2 والنوع

10 -4، ومركبات للوقاية والعلاج من الحالات المرضية المشتملة على اضطرابات مركزية و/أو

سطحية. وتكشف براءة الاختراع الدولية رقم 88096 /02 عن مشتقات البترو داي أزيبين

واستخدامها كمثبطات للفوسفو داي استريز، وبخاصة النوع -4، في المجال العلاجي. وفي

براءة الاختراع الدولية رقم 41258/04 تم الكشف عن مشتقات البترو داي أزيبينون

واستخدامها كمثبطات للفوسفو داي استريز، وبخاصة النوع-2، في المجال العلاجي.

15 وقد تم الكشف عن مركبات البيريلو داي هيدرو أيزوكينولين كمثبطات لإنزيم PDE10 ،

وذلك في براءتي الاختراع الدوليتين رقم 03129/05 و 02579/05 . وفي براءة

الاختراع الدولية رقم 0582883 تم الكشف عن مركبات الكينازولين والأيزوكينولين التي

بها استبدال والتي تعمل كمثبطات لـ PDE10A . وتكشف براءة الاختراع الأمريكية رقم

20050182079 عن مشتقات مستبدلة لمركبات الكينازولين والأيزوكينولين، وهي التي

تعمل كمثبطات فعالة للفوسفو داي استريز (PDE). وعلى وجه التحديد، تتعلق براءة

الاختراع الأمريكية رقم 20050182079 بالمركبات المذكورة التي تمثل مثبطات انتقائية

لإنزيم PDE10 . وعلى نحو مماثل، تكشف براءة الاختراع الأمريكية رقم 20060019975 عن مشتقات البيريدين لمركبات الكينازولين والأيزوكينولين والتي تعمل كمثبطات انتقائية للفوسفو داي استريز (PDE). وتتعلق أيضاً براءة الاختراع الأمريكية 20060019975 بمركبات تعمل كمثبطات انتقائية لـ PDE10. وفي براءة الاختراع الدولية رقم 028957/06 تم الكشف عن مشتقات السينولين كمثبطات للفوسفو داي استريز من النوع 10-، وذلك لعلاج المتلازمات العصبية والنفسية. ومع ذلك، فإن تلك المنشورات التي تم الكشف عنها ليست لها علاقة بمركبات الاختراع، وهي المركبات التي لا تتشابه هيكلياً مع أي من مثبطات PDE10 المعروفة (Kehler, J. et al. *Expert Opin. Ther. Patents* 2007, 17, 147-). (158).

10 تم الكشف لأول مرة عن مركب الاختراع في الطلب الدولي رقم 152825/09 والذي يستند هذا الطلب في الأسبقية إليه. أثبت مركب الاختراع فاعلية كمثبط لإنزيم PDE10 وكمركب نشط في الكائن الحي والذي يعمل على عكس فرط النشاط المستحث بواسطة PCP بنسبة 99% مما يعمل على توفير بدائل للمواد المتاحة حالياً في الأسواق والتي تستخدم لعلاج الاضطرابات العصبية و/أو النفسية، والتي لا تبدي فعالية لكافة المرضى. لذلك تبقى الحاجة الآن إلى طرق بديلة للعلاج. 15

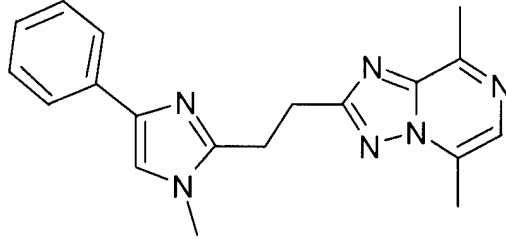
الكشف عن الاختراع:

يهدف الاختراع الحالي إلى توفير مركبات تعمل كمثبطات انتقائية لإنزيم PDE10A . ويهدف الاختراع أيضاً إلى توفير مركبات لها هذا النشاط وتتميز بدرجة إذابة محسنة و/أو ثبات أيضي محسن و/أو إتاحة حيوية محسنة مقارنة بمركبات الفن السابق.

وهناك هدف آخر للاختراع وهو توفير علاج فعال، وتحديدًا علاج طويل المفعول، لمريض بشري دون حدوث تأثيرات جانبية مثل تلك التي تترافق مع العلاجات الحالية للاضطرابات العصبية والنفسية.

وهناك أهداف أخرى للاختراع سوف تبدو جلية من خلال مطالعة المواصفة الحالية.

5 وعلى ذلك، يتعلق الاختراع بمركب 5، 8- داي ميثيل-2- [2- (1- ميثيل-4- فينيل-H1- إيميدازول-2- يل)- إيثيل]- [1، 2، 4] تريازولو [1، 5-a] بيرازين له الصيغة I:



الصيغة I - مركب الاختراع

10 في سياق الطلب الحالي يحتوي المصطلح "مركب الاختراع" على 5، 8- داي ميثيل-2- [2- (1- ميثيل-4- فينيل-H1- إيميدازول-2- يل)- إيثيل]- [1، 2، 4] تريازولو [1، 5-a] بيرازين له الصيغة I، وأملاح إضافة حمض من ذلك.

كما يعرض الاختراع أيضاً مركب الاختراع، أو ملح إضافة حمض مقبول صيدلانياً منه، للاستخدام كدواء.

15 وفي جانب آخر، يعرض الاختراع الحالي تركيبة صيدلانية تحتوي على مركب الاختراع و مادة حاملة أو مادة مخففة أو سواغ مقبولة صيدلانياً.

كما يوفر الاختراع أيضاً استخدام مركب الاختراع وذلك لتحضير دواء لعلاج اضطرابات الضمور العصبي أو الاضطرابات النفسية.

كما يوفر الاختراع أيضاً مركباً للاستخدام كدواء.

يوفر الاختراع أيضاً مركب الاختراع لعلاج اضطرابات نفسي مختار من المجموعة المكونة من

الفصام، على سبيل المثال مثل نظير البارانونيا، أو الفصام غير المرتب، أو الانفصام الجامودي، 5

أو الفصام غير المتميز، أو الفصام السلفي، واضطراب الفصام العقلي، واضطراب الفصام

العاطفي من النوع التوهمي أو الاكتئابي، والاضطراب التوهمي، واضطراب ذو اتجاهين، على

سبيل المثال اضطراب ذو اتجاهين 1، و اضطراب ذو اتجاهين 2، واضطراب دوروية المزاج،

والاضطراب النفسي المستحث بالمواد الكحولية، على سبيل المثال الذهان المستحث بالمواد

الكحولية، والأمفيتامين، و القنب، و الفنسيكليدين، واضطرابات الشخصية من النوع نظير 10

البارانونيا، واضطراب الشخصية من النوع الفصامي.

وفضلاً عن ذلك، يوفر الاختراع الحالي طريقة لعلاج مريض يعاني من اضطراب الضمور

العصبي. وتشتمل هذه الطريقة على إعطاء المريض مركب الاختراع . وفي جانب آخر أيضاً،

يعرض الاختراع الحالي طريقة لعلاج مريض يعاني من اضطراب نفسي، وتشتمل هذه الطريقة

على إعطاء المريض مركب الاختراع. وفي نموذج آخر، يوفر الاختراع طريقة لعلاج مريض 15

يعاني من إدمان المخدرات، مثل الكحول، أو الأمفيتامين أو الكوكايين أو الأفيون وتشتمل

هذه الطريقة على إعطاء المريض مركب الاختراع.

الوصف التفصيلي:

A

في هذا الطلب يتم استخدام التعبيرات إنزيم PDE 10 ، و PDE 10A ، و PDE 10A بصورة متبادلة.

ويكون المركب الاختراع، عند اختبارها كما تم الوصف في قسم اختبار تثبيط إنزيم PDE10A ، قيمة IC₅₀ تقل عن حوالي 2.2 نانو مولار مما يجعله مركباً نافعاً في تثبيط فاعلية إنزيم PDE 10A . 5

علاوة على ذلك، تم اختبار قدرة المركب على عكس البنسيلدين (PCP). بما في ذلك نشاطه المفرط. يتم قياس تأثير PCP العكسي كما تم الوصف في قسم " Phencyclidine (PCP) induced hyperactivity ". اوضحت التجارب أن مركب الاختراع يكون عبارة عن مركب فعال في الكائن الحي والذي يعمل على عكس فرط نشاط مستحث بواسطة PCP بنسبة 99%. 10

الأملاح المقبولة صيدلانياً:

يشتمل الاختراع الحالي أيضاً على أملاح المركبات، ونظيماً، تلك الأملاح المقبولة من الناحية الدوائية. وتشتمل تلك الأملاح على أملاح إضافة الحمض، وهذه تشتمل بدورها على أملاح الأحماض غير العضوية والأحماض العضوية.

15 وهناك أمثلة قياسية على الأحماض غير العضوية المناسبة، وهذه تشتمل على حامض الهيدروكلوريك، وحامض الهيدروبروميك، وحامض الهيدروبيرويك، وحامض الفوسفوريك، وحامض الكبريتيك، وحامض السلفاميك، وحامض النتريك، وما شابه. ومن أمثلة الأحماض العضوية المناسبة نذكر هنا حامض الفورميك، وحامض الأسيتيك، وحامض التراي كلورو أسيتيك، وحامض التراي فلورو أسيتيك، وحامض البروبيونيك، وحامض البترويك، وحامض السيناميك، وحامض الستريك، وحامض الفيوماريك، وحامض الجليكوليك، وحامض 20

الأتاكونيك، وحامض اللاكتيك، وحامض الميثان سلفونيك، وحامض الماليك، وحامض المالونيك، وحامض الماندليك، وحامض الأوكساليك، وحامض الكبريك، وحامض البيروفيك، وحامض السلسليك، وحامض السكسينيك، وحامض الطرطريك، وحامض الأسكوربيك، وحامض البامويك، وحامض بيس مثيلين سلسليك، وحامض الجلوكونيك، وحامض الستراكونيك، وحامض الأسبارتيك، وحامض الأستريك، وحامض البالميتيك، و EDTA، 5
وحامض الجليكوليك، وحامض P- أمينو بترويك، وحامض الجلوتاميك، وحامض البترين سلفونيك، وحامض P- تولوين سلفونيك، وحامض ثيوفيلين أسيتيك، وأيضاً 8- هالو ثيوفيلين مثل 8- بروموثيوفيلين وما شابه. وهناك أمثلة أخرى على الأحماض غير العضوية والأحماض العضوية المقبولة دوائياً، وهذه ذكرت في المرجع Berge, S.M. et al., *J. Pharm. Sci.* 1977, 66, 2 10
المستخدم هنا كمرجع فني لهذا الاختراع.

وفضلاً عن ذلك، فإن مركبات هذا الاختراع قد توجد في أشكال ذوابة وأيضاً في أشكال غير ذوابة، مع مذيبات مقبولة من الناحية الدوائية مثل الماء والإيثانول وما شابه. وبصفة عامة، تعتبر الأشكال الذوابة مكافئة للأشكال غير الذوابة لأغراض هذا الاختراع.

التركيبات الدوائية:

15 يعرض الاختراع الحالي أيضاً تركيبة دوائية تشتمل على مركب الاختراع مع مادة حاملة أو مادة مخففة مقبولة صيدلانية. كما يعرض الاختراع الحالي تركيبة صيدلانية تشتمل على مركب الاختراع، مع مادة حاملة أو مادة مخففة مقبولة صيدلانية.

ويمكن إعطاء مركب الاختراع إما بمفرده أو بالترافق مع مواد حاملة أو مواد مخففة أو مواد سواغة مقبولة دوائياً، سواء كان ذلك في جرعة واحدة أو جرعات متعددة. ووفقاً لهذا 20
الاختراع، قد تتم صياغة التركيبات الدوائية مع مواد حاملة مقبولة دوائياً أو مواد مخففة، ومع

أية مواد مساعدة أو مواد سواغة معروفة، وفقاً للطرق التقليدية التي تم الكشف عنها - مثلاً -
 في المرجع: Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th Edition, Gennaro, Ed.,
 Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

وقد تتم بشكل محدد صياغة التركيبات الدوائية لتعطي بأي مسار مناسب، أي مثلاً عن طريق
 الفم، أو في المستقيم، أو في الأنف، أو في الرئة، أو موضعياً (بما في ذلك الإعطاء عن طريق 5
 الشدق أو تحت اللسان)، أو عبر الجلد، أو في الحوض، أو في الغشاء البريتوني، أو في المهبل، أو
 عن غير طريق القناة الهضمية (بما في ذلك التعاطي تحت الجلد أو في العضل أو في الغمد أو في
 الوريد أو في الجلد). ويجب أن ندرك هنا أن المسار الذي تعطي من خلاله التركيبة يعتمد على
 الحالة العامة وعمر المريض المراد علاجه، وأيضاً طبيعة الحالة المرضية المراد علاجها، والمكون
 الفعال. 10

وتشتمل التركيبات الصيدلانية التي تعطي عن طريق الفم على صور للجرعات الصلبة مثل
 الكبسولات، والأقراص، والحبيبات الصغيرة، والبرشامات، والمساحيق، والحزرات. وقد يتم
 تحضير التركيبات بحيث تغطي بأغلفة معوية، أو قد تتم صياغتها بحيث تتحرر منها العناصر
 الفعالة ببطء أو على المدى الطويل وفقاً للطرق المعروفة جيداً في هذا المجال. وتشتمل أشكال
 الجرعة السائلة التي تعطي عن طريق الفم على المحاليل، والمستحلبات، والمعلقات، والأشربة،
 والاكسيرات. 15

وبالنسبة للتركيبات الصيدلانية التي تعطي عن غير طريق القناة الهضمية، فهي تشتمل على
 المحاليل أو المشتتات أو المستحلبات أو المعلقات المائية وغير المائية المعقمة والتي تعطي عن طريق
 الحقن، أو قد تكون في شكل مساحيق معقمة يتم حلها في محاليل أو مشتتات معقمة قابلة
 للحقن، وذلك قبل الاستخدام. وهناك أشكال أخرى مناسبة تشتمل - دون حصر - على 20

التحاميل، والرذاذات، والمراهم، والكريمات، والجيلات، ومواد الاستنشاق ، واللطخات الجلدية، والمستحضرات المعدة للانغراس.

وتتراوح الجرعات النمطية التي تعطى عن طريق الفم من حوالي 0.001 إلى حوالي 100 مجم/كجم من وزن الجسم يومياً. وتتراوح أيضاً الجرعات النمطية التي تعطى عن طريق الفم من حوالي 0.01 إلى حوالي 50 مجم/كجم من وزن الجسم يومياً. ومن الممكن أيضاً أن

5

تتراوح الجرعات النمطية التي تعطى عن طريق الفم من حوالي 0.05 إلى حوالي 10 مجم/كجم من وزن الجسم يومياً. وعادة ما تعطى جرعات الفم مرة واحدة أو أكثر يومياً، ونمطياً تعطى تلك الجرعات من مرة واحدة إلى 3 مرات يومياً. ويعتمد المقدار الدقيق من الجرعة على تكرارية العلاج وطريقة إعطاء التركيبة، كما يعتمد على جنس المريض وعمره ووزنه وحالته الصحية العامة، وأيضاً نوع الحالة المرضية قيد العلاج ومدى شدتها، وأية أمراض أخرى متزامنة يراد علاجها، مع عوامل أخرى معروفة جيداً لدى المتمرسين في هذا المجال.

10

وقد تعطى الصيغ العلاجية أيضاً في جرعة واحدة وفق الطرق المعروفة للمتمرسين في هذا المجال. ولأغراض التوضيح، فإن الجرعة النمطية التي تعطى عن طريق الفم تحتوي على كمية تتراوح من حوالي 0.01 مجم إلى حوالي 1000 مجم، أو من حوالي 0.05 مجم إلى حوالي 500 مجم، أو من حوالي 0.5 مجم إلى حوالي 200 مجم من مركب الاختراع.

15

وعند الاستعمال عن غير طريق القناة الهضمية، أي مثلاً بالحقن في الوريد أو العمد أو العضل أو ما شابه ، تكون الجرعات النمطية هنا نصف الجرعة المستخدمة عن طريق الفم.

ويعرض الاختراع الحالي أيضاً عملية لتحضير تركيبة صيدلانية، وفيها يتم خلط كمية فعالة علاجياً من مركب الصيغة I مع مادة حاملة أو مادة مخففة واحدة على الأقل مقبولة صيدلانياً.

وبصفة عامة، تستخدم مركبات الاختراع الحالي في شكل مادة حرة أو ملح من أملاحها المقبولة صيدلانياً.

5 وفي حالة تناول عن غير طريق القناة الهضمية، قد تستخدم هنا محاليل مركب الاختراع في محلول مائي معقم أو في بروبيلين جليكول مائي، أو في فيتامين -هـ مائي، أو في زيت السمسم أو الفول السوداني. ويجب - عند الضرورة - أن يتم تنظيم الرقم الهيدروجيني لتلك المحاليل المائية، وأن يتم أولاً جعل المادة المخففة السائلة متساوية التوتر باستخدام كميات كافية من محلول ملحي أو من الجلوكوز. وتعتبر المحاليل المائية مناسبة بشكل خاص للتعاطي في الوريد أو في العضل أو تحت الجلد أو في الغشاء البريتوني. ويمكن دمج مركب الاختراع في وسائط مائية معقمة باستخدام الطرق القياسية المعروفة لدى الممارسين في هذا المجال.

10 وتشتمل المواد الحاملة الدوائية المناسبة على المخففات أو المواد المائلة الصلبة الحاملة، والمحاليل المائية المعقمة، والمذيبات العضوية المختلفة. وتشتمل المواد الحاملة الصلبة على اللاكتوز، ومادة التيرا ألبا، والسكروز، والسيكلودكسترين، والتالك، والجيلاتين، والآجار، والبكتين، والأكاسيا، وستييرات المغنيسيوم، وحامض الأستريك، وأثيرات السيليلوز المحتوى على مجموعات ألكيل صغيرة. ومن الأمثلة على المواد الحاملة السائلة نذكر هنا - دون حصر -

15 المركبات السائلة، وزيت الفول السوداني، وزيت الزيتون، والليبيدات الفوسفورية، والأحماض الدهنية، وأمينات الأحماض الدهنية، والبولي أوكسي إيثيلين، والماء وبالمثل، فإن المواد الحاملة أو المخففة قد تشتمل على أي من المواد التي تتحرر من التركيبة ببطء، وهي مواد معروفة في هذا المجال مثل الجلوسريل مونو ستيرات أو الجلوسريل داي ستيرات، سواء كانت منفردة أو مختلطة مع مواد شمعية. وبعد ذلك، تعطى التركيبات الدوائية المحضرة من مركب الصيغة I مع مادة

20 حاملة مقبولة دوائياً، وذلك في أشكال جرعة مختلفة تناسب طرق تناول التي تم الكشف

عنها. وعلى نحو ملائم، قد تعطى الصيغ العلاجية في شكل وحدة جرعة ووفق الطرق المعروفة في مجال الصيدلة.

وقد تعطى الصيغ العلاجية في هذا الاختراع في شكل وحدات منفصلة مثل الكبسولات أو الأقراص، وتكون كل منها محتوية على كمية محددة مسبقاً من المكون الفعال، واختيارياً مع مادة سواغة مناسبة. وفضلاً عن ذلك، فإن الصيغ التي تعطى عن طريق الفم قد تكون في شكل مسحوق أو حبيبات أو محلول أو معلق في سائل مائي أو غير مائي، أو في شكل مستحلب سائل محضر من الزيت في الماء أو من الماء في الزيت.

وعند استخدام مادة حاملة صلبة عن طريق الفم، وقد يتم هنا تشكيل المستحضر في صورة أقراص في كبسولات جيلاينية صلبة، أو في شكل مسحوق أو قرص أو برشام أو حبيبة صغيرة. وتتفاوت إلى حد كبير كمية المادة الصلبة الحاملة، ولكنها تتراوح من حوالي 25 مجم إلى حوالي 1 جرام لكل وحدة جرعة. وفي حالة استخدام مادة حاملة سائلة، فإن المستحضر يكون هنا في شكل مركز مائي، أو مستحلب أو كبسولة جيلاينية رخوة، أو في شكل سائل معقم قابل للحقن، أي في شكل محلول أو معلق سائل مائي أو غير مائي.

وقد يتم تحضير التركيبات الدوائية في هذا الاختراع باستخدام الطرق التقليدية المعروفة في هذا المجال. وعلى سبيل المثال، يمكن تحضير الأقراص عن طريق خلط المكون الفعال مع مواد مساعدة عادية و/أو مع مواد مخففة، ثم يتم ضغط الخليط في ماكينة تقليدية لتشكيل الأقراص. وهناك أمثلة على المواد المساعدة أو المخففة، وهذه تشمل على نشا الذرة، ونشا البطاطا، والتالك، وستيارات المغنسيوم، والجيلاتين، واللاكروز، والصمغ، وما شابه. وقد تستخدم لهذا الغرض أيضاً أية مواد مساعدة أو مضافات أخرى مثل المواد الملونة، والمنكهات، والمواد الحافظة، إلخ، شريطة أن تكون تلك المواد متوافقة مع المكونات الفعالة.

علاج الاضطرابات:

كما ذكرنا عاليه ، فإن مركبات الصيغة I هي عبارة عن مثبطات إنزيم PDE10A ، ويستفاد منها لعلاج الاضطرابات العصبية والنفسية.

ومن ثم فإن الاختراع يوفر مركب له الصيغة I، مركب الاختراع، مع تركيبة صيدلانية تحتوي

5 على المركب المذكور، للاستخدام في علاج اضطراب الضمور العصبي، أو الاضطرابات

النفسية، أو إدمان المخدرات في الكائنات الثديية، بما في ذلك الانسان. وتختار اضطرابات

الضمور العصبي من مجموعة تتكون من مرض الزهايمر، والعتة الاحتشائي المتعدد، والعتة الناتج

عن تناول الكحوليات أو عقاقير أخرى، والعتة الناتج عن أورام داخل الجمجمة أو عن

الإصابات الرضحية المخية، والعتة المصاحب لمرض هنتنغتون أو مرض باركنسون، والعتة ذي

10 الصلة بمرض الإيدز، والهذيان، واضطراب فقد الذاكرة، والاضطراب الاجهادي اللاحق

للإصابات الرضحية، والتخلف العقلي، واضطرابات التعلم، مثل اضطراب القراءة، أو عدم

القدرة على أداء العمليات الحسابية، أو عدم القدرة على التعبير بالكتابة، واضطراب ضعف

الانتباه/ فرط النشاط، وتناقص القدرات الإدراكية مع تقدم السن. ويختار الاضطراب النفسي

من مجموعة تتكون من انفصام الشخصية، مثل نظير البارانونيا، والفصام غير المرتب، والانفصام

15 الجامودي، والفصام غير المتميز، والفصام السلفي، واضطراب الفصام العقلي، واضطراب

الفصام العاطفي من النوع التوهمي أو الاكتئابي، والاضطراب التوهمي، والاضطراب النفسي

المستحث بالمواد الكحولية، أو الأمفيتامين، أو القنب، أو الكوماين، أو الهالوسينوجين، أو

مواد الاستنشاق، أو الأفيون أو الفنسيكليدين، واضطرابات الشخصية من النوع نظير

البارانونيا، واضطراب الشخصية من النوع الفصامي، حيث يكون إدمان العقار عبارة عن إدمان

20 الكحوليات، أو الأمفيتامين، أو الكوكاين، أو الأفيون.

يمكن استخدام مركب الاختراع بالاشتراك مع واحد أو أكثر من العقاقير المستخدمة في علاج أمراض أو حالات مرضية تفيد فيها مركبات الاختراع الحالي، وتكون توليفة الأدوية هنا أكثر أماناً وفعالية منها في حالة استخدام أي من الدوائية على انفراد. وأضافة إلى ذلك، قد تستخدم مركبات الاختراع الحالي بالترافق مع واحد أو أكثر من العقاقير المستخدمة في علاج أو منع أو مكافحة أو تخفيف أو تقليل مخاطر التأثيرات الجانبية أو سمية مركبات الاختراع. وقد تعطى تلك العقاقير الأخرى عبر المسار وبالكمية المستخدمة على نطاق شائع، وذلك بالتزامن أو بالتتابع مع مركبات الاختراع. وبناء عليه، تشتمل التركيبات الدوائية في الاختراع الحالي على تلك التي تحتوي على واحد أو أكثر من المكونات الفعالة، إلى جانب مركبات الاختراع. وقد تعطى التوليفات كجزء من منتج تجميعي يضم وحدة جرعة، أو كطاقم أو بروتوكول علاجي يعطى فيه عقار واحد أو أكثر في جرعات منفصلة كجزء من نظام العلاج.

5

10

ويعرض الاختراع الحالي طريقة لعلاج مريض يعاني من اضطراب ناتج عن الضمور العصبي، ويختار من اضطراب إدراكي مختار من اضطراب معرفة أو اضطراب حركي، وتشتمل هذه الطريقة على إعطاء المريض مركب الاختراع.

كما يوفر الاختراع طريقة لعلاج مريض يعاني من اضطراب نفسي، وتشتمل هذه الطريقة على إعطاء المريض مركب الاختراع. ومن الأمثلة على الاضطرابات النفسية التي يمكن علاجها وفق

15

الاختراع الحالي نذكر هنا - على سبيل المثال وليس الحصر - انفصام الشخصية على سبيل المثال من النوع نظير البارانونيا، أو النوع غير المرتب، أو النوع الجامودي، أو النوع غير المتمايز، أو النوع السلفي، واضطرابات الفصام العقلي، مثل الاضطراب الفصامي من النوع التوهمي أو الاكتئابي، والاضطراب التوهمي، والاضطراب النفسي المستحث بمادة على سبيل المثال الاضطراب النفسي المستحث بالمواد الكحولية أو الأمفيتامين أو القنب أو الكوكايين أو

20

الهالوسينوجين أو مواد الاستنشاق أو الأفيون أو الفنسيكليدين، واضطراب الشخصية من النوع

نظير البارانونيا، واضطراب الشخصية من النوع الفصامي، واضطرابات القلق المختارة من اضطراب الذعر، ورهاب الخلاء، والرهاب النوعي، والرهاب الاجتماعي، والوسواس القهري، والاضطراب الإجهادي الحاد بعد الإصابات الرضحية، واضطراب الاجهاد الحاد، واضطراب القلق العام.

5 وقد وجد أن مركب الاختراع يمكن أن يعطى بالترافق مع واحدة على الأقل من المواد المضادة للأزمات النفسية (والذي يعتبر عامل مضاد للذهان نمطي أو غير نمطي)، وذلك لتوفير معالجة فعالة للاضطرابات النفسية مثل انفصام الشخصية. وقد يستفاد من تلك التوليفات والاستخدامات وطرق العلاج وفق هذا الاختراع لعلاج المرضى غير المستجيبين بشكل كاف للعلاجات الأخرى المعروفة.

10 وعلى ذلك، يعرض الاختراع الحالي طريقة لعلاج مريض يعاني من اضطراب نفسي مثل انفصام الشخصية، وتشتمل هذه الطريقة على إعطاء المريض المذكور مركب الاختراع إما بمفرده أو بالترافق مع مادة واحدة على الأقل مضادة للأزمات العصبية.

15 ويشير اصطلاح "عامل مضاد للأزمات العصبية" إلى تلك الأدوية التي تؤثر على الإدراك وسلوك المادة المضادة للاضطراب النفسي، مما يقلل من درجة الارتباك أو التوهم أو الهلوسة أو الحركية النفسية لدى مرضى الاضطراب النفسي. كذلك، هناك مهدئات اساسية وأدوية

مضادة للاضطرابات النفسية وأخرى لعلاج الأزمات العصبية، وهذه تشتمل - دون حصر - على مركبات الفينوثيازين التي تنقسم بدورها إلى مركبات أليفاتية، وبريدنيات وبرازينات؛ ومركبات الثيوكسانثين (مثل السييسوردينول)، ومركبات البيوتيل فينون (مثل الهالوبيريدول)، ومركبات الداى بتروكسازيين (مثل اللوكسايين)، ومركبات الداى هيدروإندولون (مثل المولندون)، ومركبات الداى فينيل بيوتيل بريدني (مثل الليموزيد)؛ ومركبات البتروكسازول

20

(مثل الرسبيريدون)، والسرتنتول، والأولانزاين، والكتياين، والأوسانيتانت، والزربراسيدون، ويفضل من بين تلك المركبات تحديداً الرسبيريدون، والسرتنتول، والأولانزاين، والكتياين، والأوسانيتانت، والزربراسيدون.

5 تتمثل العوامل المضادة للأزمات العصبية المفضلة على وجه التحديد للاستخدام في الاختراع في سيرتيندول، وأولانزاين، وريسبيريدون، وكويتياين، وأريبييراول، وهالوبيريدول، وكلوزابين، وزياسيدون، وأوسانيتانت.

10 كما يوفر الاختراع طريقة لعلاج مريض يعاني من اضطراب إدراكي، وتشتمل هذه الطريقة على إعطاء المريض مركب الصيغة I. ومن الأمثلة على الاضطرابات الإدراكية التي يمكن علاجها وفق هذا الاختراع نذكر هنا - دون حصر - مرض الزهايمر، والعتة الاحتشائي المتعدد، والعتة الناتج عن تناول الكحولات أو عقاقير أخرى، والعتة الناتج عن أورام داخل الجمجمة أو عن الإصابات الرضحية المخية، والعتة المصاحب لمرض هنتنجتون أو مرض باركنسون، والعتة ذي الصلة بمرض الإيدز، والهذيان، واضطراب فقد الذاكرة، والاضطراب الاجهادي اللاحق للإصابات الرضحية، والتخلف العقلي، واضطرابات التعلم، مثل اضطراب القراءة، أو عدم القدرة على أداء العمليات الحسابية، أو عدم القدرة على التعبير بالكتابة، واضطراب ضعف الانتباه/ فرط النشاط، وتناقص القدرات الإدراكية مع تقدم السن.

15

ويوفر هذا الاختراع أيضاً طريقة لمعالجة اضطراب حركة، حيث تشتمل الطريقة على إعطاء الحالة المرضية مركب الاختراع. تشتمل أمثلة لاضطرابات حركة طبقاً للاختراع الحالي، على سبيل المثال وليس الحصر، على مرض هنتنجتون وخلل الحركة المرتبط بعلاج مساعد دوبامين. يوفر هذا الاختراع علاوة على ذلك طريقة لمعالجة اضطراب حركة مختار من مرض باركنسون ومتلازمة عدم راحة الساق، والتي تشتمل على إعطاء الحالة المرضية مركب الاختراع.

20

يوفر هذا الاختراع أيضاً طريقة لمعالجة اضطراب مزاج، حيث تشتمل الطريقة على إعطاء الحالة المرضية مركب الاختراع. تشتمل أمثلة لاضطرابات مزاج ونوبات المزاج التي يمكن أن تتم معالجتها بقاً لاختراع الحالي، على سبيل المثال وليس الحصر، نوبة اكتئابية رئيسية من النوع المعتدل أو المتوسط أو الخطير، ونوبة هوسية أو مختلطة، ونوبة مزاج متعلقة بالهوس الخفيف؛ ونوبة اكتئابية بملامح نمطية؛ ونوبة اكتئابية بملامح سوداوية؛ ونوبة اكتئابية بملامح جامودية؛ ونوبة مزاج مع بدء النفاس؛ واكتئاب ما بعد السكتة الدماغية؛ واضطراب اكتئابي رئيسي؛ اضطراب الاكتئاب الجزئي؛ واضطراب اكتئابي خفيف؛ واضطراب مزعج سابق للحيض؛ واضطراب اكتئابي بعد ذهاني للفصام؛ واضطراب اكتئابي رئيسي متراكب على اضطراب ذهاني مثل اضطراب وهامي أو فصام؛ واضطراب ذو اتجاهين، على سبيل المثال اضطراب ذو اتجاهين 1، و اضطراب ذو اتجاهين 2، واضطراب دورويّة المزاج. يتم الفهم أن يكون اضطراب المزاج عبارة عن اضطراب نفسي.

يوفر هذا الاختراع علاوة على ذلك طريقة لمعالجة إدمان المخدرات، على سبيل المثال كحول، أو أمفيتامين، أو كوكايين، أو إدمان أفيون، في مريض، بما في ذلك إنسان، حيث تشتمل الطريقة على إعطاء الكائن الثديي المذكور كمية من مركب الاختراع فعالة في علاج إدمان المخدرات.

يعني التعبير "إدمان المخدرات"، كما هو مستخدم في هذا الطلب، رغبة غير عادية لعقار ويتميز بصفة عامة بواسطة إجبار مثل هذا لاضطرابات دافعة لتناول العقار المرغوب ونوبات من الرغبة الملحة لعقار مكثف.

يعتبر إدمان المخدرات بصورة واسعة حالة مرضية. يتضمن اضطراب الإدمان التقدم لاستخدام العقار الحاد لنمو سلوك البحث عن عقار، وقابلية السقوط في العود، والقدرة القليلة البطيئة

على الاستجابة إلى المحفزات المكافئة طبيعياً. على سبيل المثال، فلقد صُنّف كتيب الاضطرابات العقلية التشخيصي الإحصائي، الطبعة الرابعة (DSM - IV) ثلاث مراحل للإدمان: سبق الامتلاك / توقع، حفلة سمر / السكر، والانسحاب / التأثير السلبي. يتم تميز هذه المراحل، على الترتيب، في كل مكان بواسطة الرغبات الملحة وسبق الامتلاك بالحصول على المادة؛ باستخدام أكثر من المادة عن الضروري لمعانة تأثيرات السكر؛ ومعانة التحمل، وأعراض الانسحاب،

5 وقلة الدافع لأنشطة الحياة الطبيعية.

يوفر هذا الاختراع علاوة على ذلك طريقة لمعالجة اضطراب مشتمل على عرض قصور في الانتباه و/أو المعرفة في مريض، بما في ذلك إنسان، حيث تشتمل الطريقة على إعطاء الكائن الثديي المذكور كمية من مركب الاختراع فعالة في علاج الاضطراب المذكور.

10 من الاضطرابات الأخرى التي يمكن أن تتم معالجتها طبقاً للاختراع الحالي اضطرابات وسواسية/قهرية، ومتلازمة توريت واضطرابات عُصاب أخرى.

كما هو مستخدم في هذا الطلب، وما لم يتم بيان خلاف ذلك، يشير "اضطراب أو حالة ضمور عصبي" إلى اضطراب أو حالة والتي يتم إحداثها بواسطة قصور و/أو موت العصبونات في الجهاز العصبي المركزي. يمكن أن يتم تسهيل علاج هذه الاضطرابات والحالات بواسطة إعطاء عامل الذي يمنع قصور أو موت العصبونات في خطر في هذه الاضطرابات أو الحالات

15 و/أو يقوي وظيفة العصبونات التالفة أو السليمة بطريقة مثل تعويض فقد الوظيفة المسبب بواسطة قصور أو موت العصبونات في خطر. يشير التعبير "عامل تغذوي عصبي" كما هو مستخدم في هذا الطلب، إلى مادة أو عامل والذي يكون له بعض أو كل هذه الخصائص.

تشتمل أمثلة لاضطرابات وحالات ضمور عصبي التي يمكن أن تتم معالجتها طبقاً للاختراع الحالي، على سبيل المثال وليس الحصر، مرض باركنسون؛ ومرض هنتنغتون؛ والخرف، على

20

سبيل المثال مرض الزهايمر، والخرف مُتَعَدِّدُ الاَحْتِشَاءَاتِ، والخرف المتعلق بالإيدز، والخرف الجبهي المزاجي؛ والضمور العصبي المرتبط بجرح مخي؛ والضمور العصبي المرتبط بالسكتة الدماغية، والضمور العصبي المرتبط بالاحتشاء المخي؛ والضمور العصبي المحدث بواسطة نقص سكر الدم؛ والضمور العصبي المرتبط بنوبة صرع؛ والضمور العصبي المرتبط بتسمم سم عصبي؛ وضمور متعدد الأنظمة.

5

في أحد نماذج الاختراع الحالي، يتضمن اضطراب أو حالة الضمور العصبي ضمور عصبي لعصبونات شوكية وسطى مخطئية في مريض، بما في ذلك إنسان.

في نموذج إضافي للاختراع الحالي، يكون اضطراب أو حالة الضمور العصبي عبارة عن مرض هنتجتون.

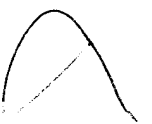
في نموذج آخر، يوفر الاختراع طريقة لمعالجة حالة مرضية لخفض دهن الجسم أو وزن الجسم، أو لمعالجة داء سكري غير طالب للإنسولين (NIDDM)، أو متلازمة أبيضية، أو عدم تحمل الجلوكوز، تشتمل على إعطاء حالة مرضية في حاجة إليها مركب الاختراع. في نماذج مفضلة، تكون الحالة المرضية عبارة عن إنسان، وتكون الحالة المرضية زائدة الوزن أو بدينة ويتم إعطاء المضاد عن طريق الفم. في نموذج مفضل آخر، تشتمل الطريقة علاوة على ذلك على إعطاء عامل علاجي ثان إلى الحالة المرضية، ومن المفضل عامل مضاد للبدانة، على سبيل المثال، ريمونابانت، أو أورليستات، أو سيبيوترامين، بروموكريبتين، أو إفيدرين، أو لبتين، أو بسيدوإفريدين، أو بتيد YY3 - 36، أو نظائرها.

10

15

يشير التعبير "متلازمة أبيضية"، كما هو مستخدم في هذا الطلب، إلى مجموعة من الحالات التي تضع الناس عرضة شديدة لخطر مرض شريان تاجي. تشتمل هذه الحالات على الداء السكري من نوع 2، والبدانة، وضغط الدم المرتفع وشكل دهن ضعيف مع ارتفاع الكوليسترول LDL

20



("سيء")، وانخفاض الكوليسترول HDL ("جيد")، وارتفاع مركبات تراي جليسريد. يتم ارتباط كل هذه الحالات بمستويات إنسولين دم عالية. يكون العيب الأساسي في متلازمة أيضية هو مقاومة الإنسولين في كل من النسيج الشحمي والعضلة.

5 يتم بذلك دمج كل المراجع، بما في ذلك النشرات وطلبات البراءة والبراءات المذكورة في هذا الطلب بكامل محتوياتها بصفة مرجع وإلى نفس المدى كما لو كان كل مرجع على حده وتحديدًا مبين أنه يتم دمج بصفة مرجع وتم بيانه بكامل محتواه (إلى المدى الأقصى المسموح بالقانون).

يتم استخدام العناوين والعناوين الفرعية في هذا الطلب للملاءمة فقط، ويجب ألا يتم تسيرها على أنها محددة للاختراع بأي طريقة.

10 يقصد من الاستخدام لأي وكل الأمثلة، أو لغة مثالية (بما في ذلك "على سبيل المثال" وما شابهها) في المواصفة الحالية لتوضيح أفضل فحسب للاختراع، ولا تضع حدود على مجال الاختراع ما لم يتم بيان خلاف ذلك.

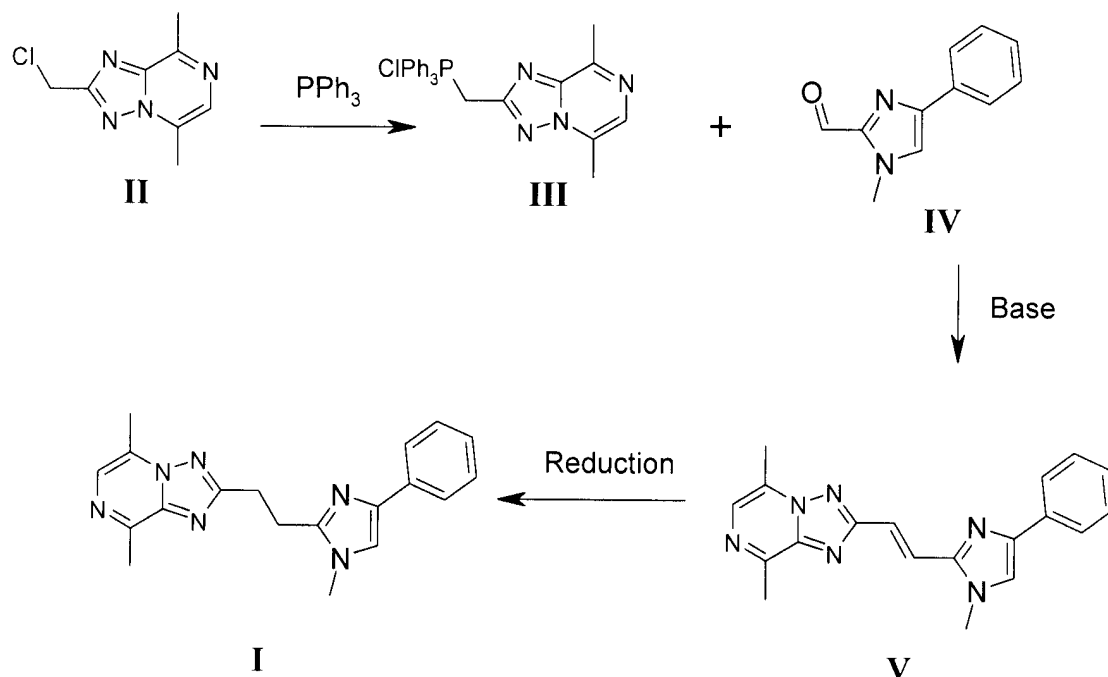
يتم ذكر ودمج وثائق البراءة في هذا الطلب للملاءمة فقط، ولا تعكس أي منظر للصلاحيات و/أو إمكانية البراءة و/أو إمكانية إجبار وثائق براءة مثل هذه.

15 يشتمل الاختراع الحالي على كل التعديلات والمكافئات للموضوع المذكور في عناصر الحماية الملحقه إليها، كما هو مسموح بواسطة القانون المطبق.

القسم التجريبي

تحضير مركبات الاختراع

يمكن تحضير مركب الاختراع كما تم الوصف في مخطط التفاعل التالي 1



على وجه التحديد، يمكن تحضير مركب الاختراع بواسطة اختزال مركب ألكين بالصيغة البنائية V بواسطة عملية هدرجة باستخدام محفز فلز انتقالي، مثل فلز البالاديوم، بالاشتراك مع مصدر هيدروجيني، مثل غاز الهيدروجين، وأمونيوم هيدروجين كربونات، وسيكلوهكسيداتين.

5

يمكن تحضير مركبات ألكين التي يكون لها الصيغة V بواسطة إجراء تفاعل Wittig بين ملح الفوسفونيوم له الصيغة III وألدهيد له الصيغة IV في مذيب مناسب، مثل تتراهيدروفيوران، في وعود قاعدة مناسبة، مثل 1، 8-داي آزا باي سيكلو [0.4.5] يونديك-7-ين.

يكون ملح فوسفونيوم الذي يكون له الصيغة III متوفرة بواسطة تفاعل مركبات يكون لها الصيغة II مع تراي فينيل فوسفين بواسطة الطرف المعروفة للكيمياء. تعد مركبات ألدهيد التي

10

يكون لها الصيغة IV المتوفرة والمعروفة في المجال كما تم الوصف في المرجع Journal of

Medicinal Chemistry (2009), 52(21), 6535-6538, or WO-2004024705 and US -

.4826833

يمكن تحضير أليف الإلكترونات II (مخطط 2) داي ميثي كلورو بيرازين التي يكون لها الصيغة

VI المعروفة في المجال كما تم الوصف في Journal of the Chemical Society, Perkin

Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry 1996, (19), 2345-2350 and urnal of

Heterocyclic Chemistry (1981), 18(3), 555-8. يمكن تحويل المركب VI إلى أمينو بيرازين

له الصيغة VII كما تم الوصف في المجال مثل مرجع -751 16 Science of Synthesis (2004), 5

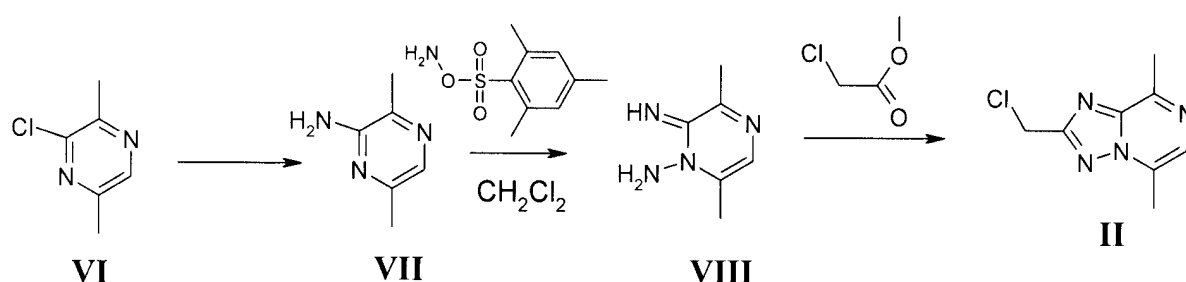
and Synthesis 1994, (9), 931-4. تعد عملية الأمانة للمركب الحلقي غير المتجانس المكون

من 6 حلقات مثل البيرازين الذي يكون له الصيغة VIII باستخدام مادة تفاعل الأمانة أليفة

الإلكترونات مثل O- ميسيتيلين سلفونيل هيدروكسيل أمين معروفة في المجال كما تم الوصف

في مرجع Organic Process Research & Development 2009, 13, 263-267 . يؤدي تفاعل

10 مركب له الصيغة VIII مع ميثيل كلورو أسيتات إلى الحصول على إلكتروليت II.



مخطط التفاعل 2.

يتم توضيح الاختراع الذي تم الكشف عنه في هذه الوثيقة مرة أخرى باستخدام الأمثلة غير

المقيدة التالية.

15 الطرق العامة

تم الحصول على بيانات LC - MS تحليلية باستخدام أحد الطرق التالية:

الطريقة (أ) :

تم استخدام جهاز PE Sciex API 150EX مجهز بتأين ضوئي لضغط جوي ونظام Shimadzu LC-8A/SLC-10A LC. العمود: عمود 30 x 4.6 مم Waters Symmetry C18 بحجم جسيم 3.5 ميكرو متر؛ درجة حرارة العمود: 60°م؛ نظام المذيب: أ = ماء / حمض تري فلورو أسيتيك (0.05 : 100) و ب = ماء / أسيتو نيتريل / حمض تري فلورو أسيتيك (5 : 95 : 0.035)؛ الطريقة: تصفية تدرج خطي مع أ : ب = 90 : 10 إلى صفر : 100 في 2.4 دقيقة وبمعدل تدفق 3.3 مل / دقيقة.

5

تم إجراء تنقية LC-MS تحضيرية على جهاز PE Sciex API 150EX بتأين كيميائي لضغط جوي. العمود : 20 x 50 مم YMC ODS-A بحجم جسيم 5 ميكرو متر؛ الطريقة : بتصفية تدرج خطي أ : ب = 80 : 20 إلى 0 : 100 في 7 دقائق وبمعدل تدفق 22.7 مل / دقيقة. تم إجراء تجميع جزء بواسطة اكتشاف MS لفصل تدفق.

10

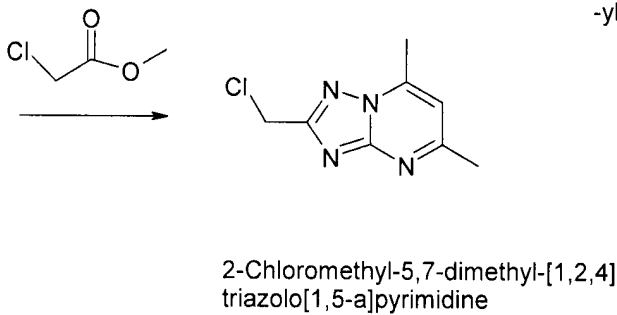
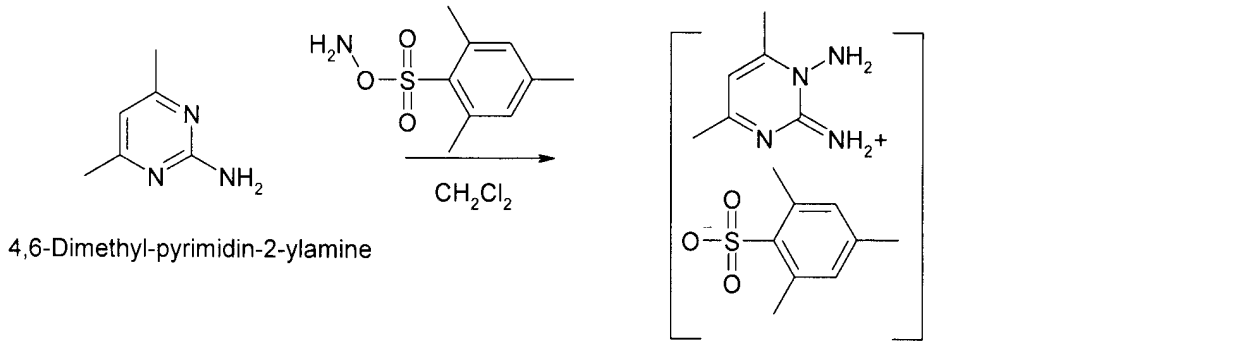
تم تسجيل طيف ¹H NMR عند 500.13 ميغا هرتز على جهاز Bruker Avance AV500 أو عند 250.13 ميغا هرتز على جهاز Bruker Avance DPX250. تم استخدام TMS كمرجع داخلي. تم التعبير عن قيم الإزاحة الكيميائية بالجزء في المليون. تم استخدام الاختصارات التالية لتعدد إشارات NMR: s = مفرد، d = مزدوج، t = ثلاثي، q = رباعي، h = سداسي، dd = مزدوج المزدوج، dt = مزدوج الثلاثي، dq = مزدوج الرباعي، tt = ثلاثيات الثلاثي، m = متعدد، s br = مفرد واسع و br = واسع.

15

تكون الاختصارات طبقاً لـ ACS Style Guide: "The ACS Styleguide – A manual for authors and editors" Janet S. Dodd, Ed. 1997, ISBN: 0841234620.

طريقة تحضير المركبات الوسيطة

2- كلورو ميثيل- 5، 7-داي ميثيل- [1، 2، 4] تريازولو [5، 1-ا] بيريميدين



إلى محلول من 4، 6-داي ميثيل- بيريميدين- 2-يل أمين (25 جم، 200 ملي مول) في 400 مل من CH_2Cl_2 تمت إضافة محلول من هيدروكسيل أمين- 2، 4، 6- تراي ميثيل- بترين سلفونات (105 جم، 488 ملي مول) بالتقطير في 300 مل من CH_2Cl_2 عند صفر م°، وتم تقليب المحلول عند صفر م° لمدة ساعة وترشيحه. ويتم تجميع المادة الصلبة وغسلها باستخدام CH_2Cl_2 (100 مل) للحصول على 1-أمينو- 4، 6-داي ميثيل- H1 - بيريميدين- 2-يل إيدين- أمونيوم 2، 4، 6- تراي ميثيل- بترين سلفونات (40 جم، بناتج : 62 %).

10 تم تقليب خليط من 1-أمينو- 4، 6-داي ميثيل- H1 - بيريميدين- 2-يل إيدين- أمونيوم 2، 4، 6- تراي ميثيل- بترين سلفونات (40 جم، 0.1 مول) و NaOH (10 جم، 0.2 مول) في 500 مل من EtOH عند 50-60 م° لمدة ساعة. بعد إضافة إستر الميثيل لحمض كلورو أسيتيك (16.6 جم، 0.15 مول)، وتم تقليب الخليط الناتج



عند درجة حرارة الإرجاع لمدة 4 ساعات. بعد التركيز تحت ضغط منخفض، تم تخفيف المادة المتبقية باستخدام الماء (1000 مل) واستخلاصه باستخدام CH_2Cl_2 (300 مل $\times 3$). تم غسل الطبقات العضوية المجمعة باستخدام محلول ملحي (200 مل)، وتخفيفها باستخدام Na_2SO_4 ، وترشيحها، وتركيزها تحت ضغط منخفض. تمت تنقية المادة المتبقية بواسطة عمود كروموتوجراف جل السيليكا (إيثر البترول / EtOAc = 1/2) للحصول على 2 جم من 2-كلورو ميثيل-5، 7-داي ميثيل- [1، 2، 4] تريازولو [1، 5-a] بيريميدين بناتج 9%.

5

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.55 (s, 1H), 6.25 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.95 (s, 3H);

LC-MS (MH^+): $m/z = 196.9$, t_R (min, method A) = 0.52

تم تحضير المركبات الوسيطة التالية بنفس الطريقة:

10

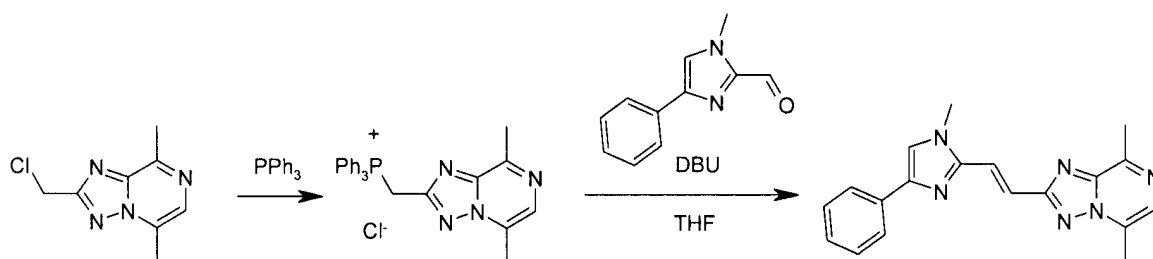
2-كلورو ميثيل-5، 8-داي ميثيل- [1، 2، 4]-تريازولو [1، 5-a] بيرازين تم الحصول عليه من 2-أمينو-3، 6-داي ميثيل بيرازين بناتج 60%.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.91 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), LC-

MS: $m/z = 196.9$ (MH^+), $t_R = 0.64$ min, method A

ترانس-5، 8-داي ميثيل-2-(E)-2-(1-ميثيل-4-فينيل-1H-إميدازول-2-يل)-فينيل- [1، 2، 4] تريازولو [1، 5-a] بيرازين

15



تم تسخين محلول من 2-كلورو ميثيل-5، 8-داي ميثيل- [1، 2، 4]-تريازولو[1، 5-a] بيرازين (1.351 جم، 6.87 ملي مول) وتراي فينيل فوسفين (1.80 جم، 6.87 ملي مول) في أسيترونيل 150 مل عند درجة حرارة الإرجاع لمدة 12 ساعة. تمت إزالة المذيبات تحت ضغط منخفض وتم تحويل المادة المتبقية إلى ملاط في إيثر، وترشيحها وتجفيفها للحصول على (5، 8-داي ميثيل- [1، 2، 4]-تريازولو[1، 5-a] بيرازين-2-يل ميثيل) - تراي فينيل - فوسفونيوم؛ كلوريد في صورة مادة صلبة لها لون ابيض (2.412 جم، 74.9%) LC-MS: m/z = 423.2 ([M-Cl]⁺), tR = 0.86 min, method A.

تمت إضافة محلول من 1-ميثيل-4-فينيل - H1- إيميدازول-2- كربالدهيد (220 مجم، 1.18 ملي مول) في THF جاف إلى (5، 8-داي ميثيل- [1، 2، 4]-تريازولو[1، 5-a] بيرازين-2-يل ميثيل) - تراي فينيل - فوسفونيوم؛ وكلوريد (500 مجم، 1.18 ملي مول) في جو من الأرجون وتمت إضافة 1، 8-داي آزا باي سيكلو [0.4.5] يونديك-7-ين (176 ميكرو لتر، 1.18 ملي مول). وتم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين والتي يتم تبخيرها بعد ذلك على جل السيليكا (2جم). يؤدي كروماتوجراف جل السيليكا (الفصل التتابعي لكمية متدرجة؛ A : B = 50:50 ← 100:0، حيث تكون A عبارة عن أسيتات إيثل وتكون B عبارة عن هبتان) إلى الحصول على

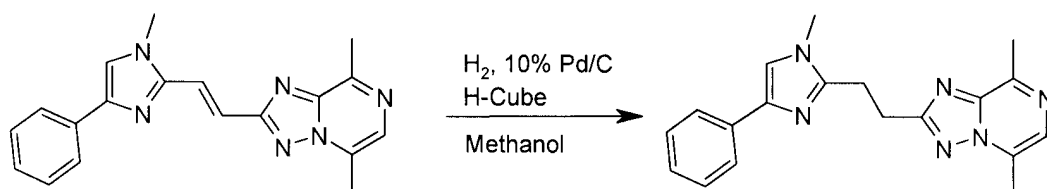
المركب المذكور في العنوان (334 مجم، 79 %) في صورة مادة صلبة لها لون ابيض باهت

.LC-MS: $m/z = 331.4$ (MH^+), $t_R = 0.65$ min, method A

طريقة تحضير مركب الاختراع:

مثال 1

5، 8-داي ميثيل-2-[2-(1-ميثيل-4-فينيل - H1 - إيميدازول-2-يل) - إيثيل]- بيرازين [4، 2، 1] تريازولو[1، 5-a] بيرازين



تم تمرير محلول من ترانس-5، 8-داي ميثيل-2-[2-(E)-1-ميثيل-4-فينيل - H1 -

إيميدازول-2-يل) - إيثيل]- إيميدازو [1، 2-a] بيرازين (330 مجم، 1.0 ملي مول) في

ميثانول (50 مل) من خلال مفاعل هدرجة مستمر التدفق (ThalesNano) H-Cube® 10

بمعدل 1 مل / دقيقة من خلال خرطوشة صغيرة من 10 % Pd / C (THS01111)

باستخدام درجة حرارة داخلية 25°م وضغط هيدروجين 1 بار. يؤدي تبخر المواد المتطايرة

إلى الحصول على المركب المذكور في العنوان (178 مجم، 51 %).

LC-MS: $m/z = 333.2$ (MH^+), $t_R = 0.57$ min, method A.

الاختبار الدوائي 15

إنزيم PDE10A

Loughney, K. et al.) PDE10A فعال بعدد من الطرق للاستخدام في تجارب PDE (Loughney, K. et al. *Gene* **1999**, 234, 109-117; Fujishige, K. et al. *Eur J Biochem.* **1999**, 266, 1118-1127
 al. *Gene* **1999**, 234, 109-117; Fujishige, K. et al. *Eur J Biochem.* **1999**, 266, 1118-1127
 and Soderling, S. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1999**, 96, 7071-7076). يمكن أن يتم تعبير
 PDE10A على هيئة بروتينات بطول كامل أو على هيئة بروتينات مقطوعة، طالما أنها تعبر
 المجال التحفيزي. يمكن أن يتم تحضير PDE10A في أنواع خلايا مختلفة، على سبيل المثال خلايا 5
 حشرة أو E.coli. يكون مثال لطريقة للحصول على PDE10A فعال تحفيزياً كما يلي: يتم
 تضخيم المجال التحفيزي لـ PDE10A بشري (أحماض أمينو 440-779 من المتواليات ذات
 رقم وصول NP 006652) من RNA كلي لمخ بشري كلي بواسطة RT-PCR قياسي ويتم
 انتساخه إلى المواقع BamH1 و Xho1 للنقل pET28a (Novagen). يتم إجراء التعبير في coli
 طبقاً لأساليب قياسية. باختصار، يتم تحويل بلازميدات التعبير إلى السلالة BL21(DE3)E.coli، 10
 وتحضين 50 مل مزارع مع إتاحة نمو الخلايا إلى OD600 من 0.4-0.6 قبل أن يتم إحداث
 تعبير البروتين مع 0.5 ملي مولار IPTG. بعد الحث، يتم تحضين الخلايا طوال الليل في درجة
 حرارة الغرفة، يتم بعده تجميع الخلايا بواسطة الطرد المركزي. يتم إعادة تعليق PDE10A المعبر
 للخلايا في 12 مل (50 ملي مولار تريس - HCl - رقم هيدروجيني 8، و 1 ملي MgCl₂)
 مولار ومثبطات بروتيينز). يتم تحليل الخلايا بواسطة الموجات فوق الصوتية، وبعد أن يتم تحليل 15
 كل الخلايا، تتم إضافة TritonX100 طبقاً لأساليب Novagen. يتم جزئياً تنقية PDE10A على
 Q sepharose وتم تجميع معظم الأجزاء الفعالة.

تجربة تثبيط PDE10A

قد يتم على سبيل المثال إجراء تجربة PDE10A، كما يلي: يتم إجراء التجربة في عينات 60
 ميكرو لتر محتوية على كمية ثابتة من إنزيم PDE ملائم (كافية لتحويل 20-25% من مادة 20
 الأساس النيوكليوتيد الحلقي) ومنظم (HEPES 7.6 ملي مولار؛ 10 ملي مولار؛

5 Tween 20 0.02) و 0.1 مجم/مل BSA و 225 بيكو كوري من مادة أساس نيوكليوتيد مرقمة بواسطة ^3H ، و cAMP مرقم بواسطة تريتيوم إلى تركيز نهائي 5 نانو مولار، وكميات متغيرة من مثبطات. يتم بدء التفاعلات بواسطة إضافة مادة أساس النيوكليوتيد الحلقي، وتتم إتاحة استمرار التفاعل لمدة ساعة واحدة في درجة حرارة الغرفة قبل أن يتم إنهاؤه خلال خلط مع 15 ميكرو لتر 8 مجم/مل خرزات SPA سيليكات يتيريوم (Amersham). تتم إتاحة استقرار الخرزات لمدة ساعة واحدة في الظلام قبل أن يتم عد الأطباق في عداد Wallac 1450 Microbeta. يمكن أن يتم تحويل الإشارة المقاسة إلى نشاط بالنسبة إلى مقارنة غير مثبطة (100%) ويمكن أن يتم حساب قيم IC_{50} باستخدام امتداد Xlift إلى EXCEL.

10 في سياق الاختراع الحالي تم إجراء التجربة في 60 ميكرو لتر منظم تجربة (HEPES) 50 ملي مولار رقم هيدروجيني 7.6؛ MgCl_2 10 ملي مولار؛ Tween 20 0.02% محتوي على PDE10A كافي لتحويل 20 - 25% ^3H -cAMP 10 نانو مولار وكميات مثبطات متغيرة. بعد تحضين ساعة واحدة تم إنهاء التفاعلات بواسطة إضافة 15 ميكرو لتر 8 مجم/مل خرزات SPA سيليكات يتيريوم (Amersham). تتم إتاحة استقرار الخرزات لمدة ساعة واحدة في الظلام قبل أن يتم عد الأطباق في عداد Wallac 1450 Microbeta. يتم حساب قيم IC_{50} باستخدام XLfit نكوص غير خطي (IDBS).

أظهرت نتائج التجارب أن مركبات الاختراع المختبرة تثبط إنزيم PDE10A بقيم IC_{50} أقل من 2.2 نانو مولار.

النشاط المفرط المحدث بواسطة فينسيكليدين (PCP)

20 تم استخدام فئران ذكور (NMRI, Charles River) وزن 20 - 25 جرام. تم استخدام ثمانية فئران في كل مجموعة تتلقي مركب الاختبار (5 مجم/كجم) مع PCP (2.3 مجم/كجم). بما في

ذلك مجموعات مقارنة موازية تتلقي ناقل مركب الاختبار مع PCP أو ناقل حقن فقط. يكون حجم الحقن عبارة عن 10 مل/كجم. يتم عمل التجربة في ظروف ضوء طبيعي في غرفة غير موزعة. يتم حقن مادة الاختبار بالفم 60 دقيقة قبل حقن PCP، والذي يتم إعطاؤه تحت الجلد.

5 بعد حقن PCP مباشرة يتم وضع الفئران كل على حده في قفص اختبار معين خاص (20 سم x 32 سم). يتم قياس النشاط بواسطة 8x5 مصدر ضوء أشعة تحت الحمراء وخلايا ضوئية متباعدة بواسطة 4 سم. تعبر أشعة الضوء القفص 1.8 سم أعلى قاع القفص. يحتاج تسجيل عد إمكانية الحركة إلى قطع أشعة الضوء المجاورة، مما يجنب بذلك العدادات المحدثة بواسطة حركات ثابتة للفئران.

10 يتم تسجيل إمكانية الحركة في فترات 5 دقائق لفترة ساعة واحدة. يتم حساب تأثير العقار على العدادات الكلية أثناء فترة الاختبار السلوكي لمدة ساعة واحدة بالطريقة التالية:

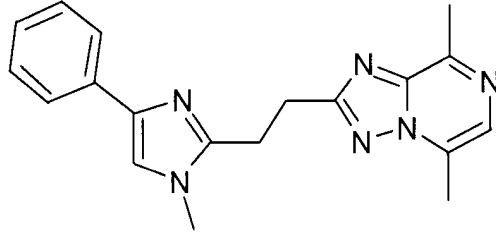
يتم استخدام متوسط الحركة المحدثة بواسطة معالجة الناقل في غياب الـ PCP كخط أساس. يتم تبعاً لذلك حساب التأثير 100% لـ PCP ليكون عدادات الحركة الكلية مطروحا منها خط الأساس. يتم بذلك تحديد الاستجابة في المجموعات المتلقية مركب اختبار بواسطة عدادات الحركة الكلية مطروحا منها خط الأساس، معبر عنها بالنسبة المئوية للنتيجة المماثلة المسجلة في مجموعة المقارنة PCP الموازية. يتم تحويل الاستجابات في المائة إلى نسبة مئوية معكوسة لفرط نشاط مستحث بواسطة PCP.

اوضحت نتائج التجارب أن مركب الاختراع يكون عبارة عن مركب نشط في الكائن الحي والذي يعمل على عكس فرط النشاط المستحث بواسطة PCP بنسبة 99%.

عناصر الحماية

1- المركب 5، 8- داي ميثيل -2- [2- (1- ميثيل-4- فينيل-H1- إيميدازول-2-

يل)- إيثيل]- [4، 2، 1] تريازولو [1، 5-a] بيرازين



4 وأملاح إضافة حمض مقبولة صيدلانياً من ذلك.

1-2 المركب وفقاً لعنصر الحماية 1 للاستخدام كدواء.

1-3 المركب وفقاً لأي من عناصر الحماية 1 أو 2 للاستخدام في علاج ضمور الأعصاب

2 أو الاضطراب النفسي، بصورة مفردة أو مشتركة مع واحد أو أكثر من العوامل المضادة

3 لاضطراب الأعصاب المختارة من المجموعة المكونة من سيرتيندول، وأولانزابين،

4 وريسبيريدون، وكويتيابين، وأريبييراول، وهالوبيريدول، وكلوزابين، وزياسيدون،

5 وأوسانيتات، حيث يكون اضطراب الضمور العصبي عبارة عن أحد الاضطرابات التي تم

6 اختيارها من مجموعة تتكون من مرض الزهايمر، والعتة الاحتشائي المتعدد، والعتة الناتج عن

7 تناول الكحولات أو عقاقير أخرى، والعتة الناتج عن أورام داخل الجمجمة أو عن

8 الإصابات الرضحية المخية، والعتة المصاحب لمرض هنتجتون أو مرض باركنسون، والعتة

9 ذي الصلة بمرض الإيدز، والهذيان، واضطراب فقد الذاكرة، والاضطراب الاجهادي

10 اللاحق للإصابات الرضحية، والتخلف العقلي، واضطرابات التعلم، مثل اضطراب القراءة،

11 أو عدم القدرة على أداء العمليات الحسابية، أو عدم القدرة على التعبير بالكتابة، واضطراب

12 ضعف الانتباه/ فرط النشاط، وتناقص القدرات الإدراكية مع تقدم السن، ويتم اختيار

13 الاضطراب النفسي من مجموعة تتكون من انفصام الشخصية، مثل نظير البارانونيا، والفصام

9

- 14 غير المرتب، والانفصام الجامودي، والفصام غير المتميز، والفصام السلفي، واضطراب
 15 الفصام العقلي، واضطراب الفصام العاطفي من النوع التوهمي أو الاكتئابي، والاضطراب
 16 التوهمي، واضطراب ذو اتجاهين، على سبيل المثال اضطراب ذو اتجاهين 1، و اضطراب ذو
 17 اتجاهين 2، واضطرابُ دَوْرَوِيَّةِ المَزاج، والاضطراب النفسي المستحث بالمواد الكحولية،
 18 والأمفيتامين، أو القنب، أو الكوكايين، أو الهالوسينوجين، أو مواد الاستنشاق، أو الأفيون
 19 أو الفنسيكليدين، واضطرابات الشخصية من النوع نظير البارانويا، واضطراب الشخصية
 من النوع الفصامي.

- 1 4- استخدام مركب وفقاً لعنصر الحماية 1 لتحضير دواء لعلاج ضمور الأعصاب أو
 2 الاضطراب النفسي، حيث يكون اضطراب الضمور العصبي عبارة عن أحد الاضطرابات
 3 التي تم اختيارها من مجموعة تتكون من مرض الزهايمر، والعتة الاحتشائي المتعدد، والعتة
 4 الناتج عن تناول الكحوليات أو عقاقير أخرى، والعتة الناتج عن أورام داخل الجمجمة أو
 5 عن الإصابات الرضحية المخية، والعتة المصاحب لمرض هنتنجتون أو مرض باركنسون،
 6 والعتة ذي الصلة بمرض الإيدز، والهذيان، واضطراب فقد الذاكرة، والاضطراب الاجهادي
 7 اللاحق للإصابات الرضحية، والتخلف العقلي، واضطرابات التعلم، مثل اضطراب القراءة،
 8 أو عدم القدرة على أداء العمليات الحسابية، أو عدم القدرة على التعبير بالكتابة، واضطراب
 9 ضعف الانتباه/ فرط النشاط، وتناقص القدرات الإدراكية مع تقدم السن، ويتم اختيار
 10 الاضطراب النفسي من مجموعة تتكون من انفصام الشخصية، مثل نظير البارانويا، والفصام
 11 غير المرتب، والانفصام الجامودي، والفصام غير المتميز، والفصام السلفي، واضطراب
 12 الفصام العقلي، واضطراب الفصام العاطفي من النوع التوهمي أو الاكتئابي، والاضطراب
 13 التوهمي، واضطراب ذو اتجاهين، على سبيل المثال اضطراب ذو اتجاهين 1، و اضطراب ذو
 14 اتجاهين 2، واضطرابُ دَوْرَوِيَّةِ المَزاج، والاضطراب النفسي المستحث بالمواد الكحولية،

- 15 والأمفيتامين، أو القنب، أو الكوكايين، أو الهالوسينوجين، أو مواد الاستنشاق، أو الأفيون
- 16 أو الفنسيكليدين، واضطرابات الشخصية من النوع نظير البارانونيا، واضطراب الشخصية من النوع الفصامي.
- 1 5- طريقة لعلاج مريض يعاني من ضمور الأعصاب أو الاضطراب النفسي، حيث يكون
- 2 اضطراب الضمور العصبي عبارة عن أحد الاضطرابات التي تم اختيارها من مجموعة تتكون
- 3 من مرض الزهايمر، والعتة الاحتشائي المتعدد، والعتة الناتج عن تناول الكحوليات أو عقاقير
- 4 أخرى، والعتة الناتج عن أورام داخل الجمجمة أو عن الإصابات الرضحية المخية، والعتة
- 5 المصاحب لمرض هنتنغتون أو مرض باركنسون، والعتة ذي الصلة بمرض الإيدز، والهذيان،
- 6 واضطراب فقد الذاكرة، والاضطراب الاجهادي اللاحق للإصابات الرضحية، والتخلف
- 7 العقلي، واضطرابات التعلم، مثل اضطراب القراءة، أو عدم القدرة على أداء العمليات
- 8 الحسابية، أو عدم القدرة على التعبير بالكتابة، واضطراب ضعف الانتباه/ فرط النشاط،
- 9 وتناقص القدرات الإدراكية مع تقدم السن، ويتم اختيار الاضطراب النفسي من مجموعة
- 10 تتكون من انفصام الشخصية، مثل نظير البارانونيا، والفصام غير المرتب، والانفصام
- 11 الجامودي، والفصام غير المتميز، والفصام السلفي، واضطراب الفصام العقلي، واضطراب
- 12 الفصام العاطفي من النوع التوهمي أو الاكتيبي، والاضطراب التوهمي، واضطراب ذو
- 13 اتجاهين، على سبيل المثال اضطراب ذو اتجاهين 1، و اضطراب ذو اتجاهين 2، واضطراب
- 14 دُورَوِيَّة المَزاج، والاضطراب النفسي المستحث بالمواد الكحولية، والأمفيتامين، أو القنب، أو
- 15 الكوكايين، أو الهالوسينوجين، أو مواد الاستنشاق، أو الأفيون أو الفنسيكليدين،
- 16 واضطرابات الشخصية من النوع نظير البارانونيا، واضطراب الشخصية من النوع الفصامي،
- 17 وتشتمل الطريقة المذكورة على إعطاء كمية فعالة من المركب المذكور في عنصر الحماية 1،
- 18 بمفرده أو بالاشتراك مع واحد أو أكثر من العوامل المضادة اضطراب الأعصاب مثل

- 19 سيرتيندول، وأولانزابين، وريسبيريدون، وكويتياين، وأريبيبراول، وهالوبيريدول، وكلوزابين، وزياسيدون، وأوسانيتات.
- 1 6- تركيبة صيدلانية تشتمل على مركب عنصر الحماية 1، وواحد أو أكثر من المواد الحاملة، أو المواد المخففة، أو السواغات المقبولة صيدلانياً.
- 1 7- استخدام مركب عنصر الحماية 1 ومركب آخر تم اختياره من المجموعة التي تتكون من سيرتيندول، وأولانزابين، وريسبيريدون، وكويتياين، وأريبيبراول، وهالوبيريدول، وكلوزابين، وزياسيدون، وأوسانيتات لتحضير دواء لعلاج ضمور الأعصاب أو الاضطراب النفسي، حيث يكون اضطراب الضمور العصبي عبارة عن أحد الاضطرابات التي تم اختيارها من مجموعة تتكون من مرض الزهايمر، والعتة الاحتشائي المتعدد، والعتة الناتج عن تناول الكحولات أو عقاقير أخرى، والعتة الناتج عن أورام داخل الجمجمة أو عن الإصابات الرضحية المخية، والعتة المصاحب لمرض هنتنجتون أو مرض باركنسون، والعتة ذي الصلة بمرض الإيدز، والهذيان، واضطراب فقد الذاكرة، والاضطراب الاجهادي اللاحق للإصابات الرضحية، والتخلف العقلي، واضطرابات التعلم، مثل اضطراب القراءة، أو عدم القدرة على أداء العمليات الحسابية، أو عدم القدرة على التعبير بالكتابة، واضطراب ضعف الانتباه/ فرط النشاط، وتناقص القدرات الإدراكية مع تقدم السن، ويتم اختيار الاضطراب النفسي من مجموعة تتكون من انفصام الشخصية، مثل نظير البارانويا، والفصام غير المرتب، والانفصام الجامودي، والفصام غير المتميز، والفصام السلفي، واضطراب الفصام العقلي، واضطراب الفصام العاطفي من النوع التوهمي أو الاكتائي، والاضطراب التوهمي، واضطراب ذو اتجاهين، على سبيل المثال اضطراب ذو اتجاهين 1، و اضطراب ذو اتجاهين 2، واضطراب دوروية المزاج، والاضطراب النفسي المستحث بالمواد الكحولية، والأمفيتامين، أو القنب، أو الكوكايين، أو الهالوسينوجين، أو مواد الاستنشاق، أو الأفيون

- 18 أو الفنسيكليدين، واضطرابات الشخصية من النوع نظير البارانونيا، واضطراب الشخصية من النوع الفصامي.
- 1 8- المركب وفقاً لعنصر الحماية 1 أو 2 ومركب آخر يتم اختيار من المجموعة التي تتكون من سيرتيندول، وأولانزاين، وريسبيريدون، وكويتياين، وأريبييراول، وهالوبيريدول، وكلوزاين، وزيباسيدون، وأوسانيتات كمستحضر مشترك للاستخدام بالتزامن أو بصورة منفصلة أو على التوالي في علاج ضمور الأعصاب أو الاضطراب النفسي، حيث يكون اضطراب الضمور العصبي عبارة عن أحد الاضطرابات التي تم اختيارها من مجموعة تتكون من مرض الزهايمر، والعتة الاحتشائي المتعدد، والعتة الناتج عن تناول الكحولات أو عقاقير أخرى، والعتة الناتج عن أورام داخل الجمجمة أو عن الإصابات الرضحية المخية، والعتة المصاحب لمرض هنتنجتون أو مرض باركنسون، والعتة ذي الصلة بمرض الإيدز، والهذيان، واضطراب فقد الذاكرة، والاضطراب الاجهادي اللاحق للإصابات الرضحية، والتخلف العقلي، واضطرابات التعلم، مثل اضطراب القراءة، أو عدم القدرة على أداء العمليات الحسابية، أو عدم القدرة على التعبير بالكتابة، واضطراب ضعف الانتباه/ فرط النشاط، وتناقص القدرات الإدراكية مع تقدم السن، ويتم اختيار الاضطراب النفسي من مجموعة تتكون من انفصام الشخصية، مثل نظير البارانونيا، والفصام غير المرتب، والانفصام الجامودي، والفصام غير المتميز، والفصام السلفي، واضطراب الفصام العقلي، واضطراب الفصام العاطفي من النوع التوهمي أو الاكتئابي، والاضطراب التوهمي، واضطراب ذو اتجاهين، على سبيل المثال اضطراب ذو اتجاهين 1، و اضطراب ذو اتجاهين 2، واضطراب دَوْرَوِيَّة المَزاج، والاضطراب النفسي المستحث بالمواد الكحولية، والأمفيتامين، أو القنب، أو الكوكايين، أو الهالوسينوجين، أو مواد الاستنشاق، أو الأفيون أو الفنسيكليدين، واضطرابات الشخصية من النوع نظير البارانونيا، واضطراب الشخصية من النوع الفصامي.

- 1 9-مركب وفقاً لعنصر الحماية 1 لعلاج اضطراب ضمور الأعصاب أو الاضطراب
 - 2 النفسي، حيث يكون اضطراب الضمور العصبي عبارة عن أحد الاضطرابات التي تم
 - 3 اختيارها من مجموعة تتكون من مرض الزهايمر، والعتة الاحتشائي المتعدد، والعتة الناتج عن
 - 4 تناول الكحولات أو عقاقير أخرى، والعتة الناتج عن أورام داخل الجمجمة أو عن
 - 5 الإصابات الرضحية المخية، والعتة المصاحب لمرض هنتجتون أو مرض باركنسون، والعتة
 - 6 ذي الصلة بمرض الإيدز، والهذيان، واضطراب فقد الذاكرة، والاضطراب الاجهادي
 - 7 اللاحق للإصابات الرضحية، والتخلف العقلي، واضطرابات التعلم، مثل اضطراب القراءة،
 - 8 أو عدم القدرة على أداء العمليات الحسابية، أو عدم القدرة على التعبير بالكتابة، واضطراب
 - 9 ضعف الانتباه/ فرط النشاط، وتناقص القدرات الإدراكية مع تقدم السن، ويتم اختيار
 - 10 الاضطراب النفسي من مجموعة تتكون من انفصام الشخصية، مثل نظير البارانويا، والفصام
 - 11 غير المرتب، والانفصام الجامودي، والفصام غير المتميز، والفصام السلفي، واضطراب
 - 12 الفصام العقلي، واضطراب الفصام العاطفي من النوع التوهمي أو الاكتثابي، والاضطراب
 - 13 التوهمي، واضطراب ذو اتجاهين، على سبيل المثال اضطراب ذو اتجاهين 1، و اضطراب ذو
 - 14 اتجاهين 2، واضطراب دُورَوِيَّة المَزاج، والاضطراب النفسي المستحث بالمواد الكحولية،
 - 15 والأمفيتامين، أو القنب، أو الكوكايين، أو الهالوسينوجين، أو مواد الاستنشاق، أو الأفيون
 - 16 أو الفنسيكليدين، واضطرابات الشخصية من النوع نظير البارانويا، واضطراب الشخصية
- من النوع الفصامي.