ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE
---

(19) OMPIC

المملكة المغربية

المكتب المغربي للملكية الصناعية و التجارية
---

(12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication :
MA 37821 A1

(51) Cl. internationale :
A61P 35/00; A61K 31/4375

(43) Date de publication :
28.02.2018

(21) N° Dépôt :
37821

(22) Date de Dépôt :
16.07.2013

(30) Données de Priorité :
17.07.2012 EP 12305866.1

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
PCT/EP2013/065029 16.07.2013

(71) Demandeur(s) :
SANOFI, 54 rue La Boétie F-75008 Paris (FR)

(72) Inventeur(s) :
ALAM, Antoine ; BLANC, Isabelle

(74) Mandataire :
CABINET AKSIMAN

(54) Titre : **UTILISATION D'INHIBITEURS DE VEGFR-3 DESTINÉS AU TRAITEMENT DU CARCINOME HÉPATOCELLULAIRE**

(57) Abrégé : La présente invention concerne l'utilisation d'inhibiteurs du récepteur 3 du facteur de croissance endothéliale vasculaire, destinés au traitement du carcinome hépatocellulaire.

-أ-

(استخدام مثبطات VEGFR-3 لعلاج كارسينوما الخلايا الكبدية)

الملخص

يتعلق الاختراع الحالي باستخدام مثبطات لمستقبل عامل نمو بطانة أوعية 3 (VEGFR-3) لعلاج كارسينوما الخلايا الكبدية.

استخدام مثبطات VEGFR-3 لعلاج كارسينوما الخلايا الكبدية

الوصف الكامل

المجال التقني

يتعلق الاختراع الحالي باستخدام مثبطات لمستقبل عامل نمو بطانة أوعية 3 لعلاج كارسينوما الخلايا الكبدية.

الخلفية التقنية

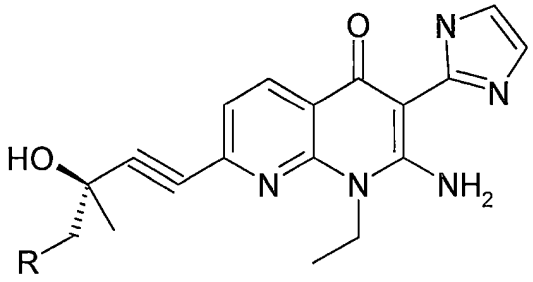
تعتبر كارسينوما الخلايا الكبدية (HCC) هي خامس ورم صلب شائع على مستوى العالم، وتتزايد معدلات الإصابة بهذا المرض بانتظام على مدار الخمس وعشرين سنة (Thomas et al. Hepatocellular carcinoma: consensus recommendations of the National Cancer Institute Clinical Trials Planning Meeting. J Clin Oncol. 2010;28(25): 3994-4005). ويعتبر HCC مرضا مميتا بمعدل وفيات سنوي حول العالم يزيد عن 600.000 شخص. وهناك حاجة كبيرة لم يتم الوفاء بها لعلاج هذا المرض، وبخاصة في منطقة شرق آسيا (Kudo et al. Asian consensus workshop report: expert consensus guideline for the management of intermediate and advanced hepatocellular carcinoma in Asia. Oncology 2011. 81: 158-64). في الصين، يتم تشخيص إصابة حوالي 400.000 حالة جديدة بالمرض كل عام. ويتم تشخيص أغلب الإصابات في مراحل متقدمة بخيارات محدودة للعلاج. وتكون 20% من الحالات هي المرشحة للجراحة فحسب بمعدل تكرار مرتفع جدا. وحتى الآن، يتم اعتماد سورافِنيب، وهو مثبط متعدد الكيناز، كعلاج وحيد لهذا المرض. وهو يعطي زيادة في إجمالي النجاة OS تبلغ 2-3 أشهر عن العقار الوهمي وأقل من 5% من المرضى مؤهلين لذلك نظرا لسمِيته العالية (Song et al. A single center experience of sorafenib in advanced

hepatocellular carcinoma patients: evaluation of prognostic factors. Eur. J. Gastroenterol .(Hepatol. 2011 (12): 1233-8

إن مستقبل عامل نمو بطانة الأوعية 3 (المعروف اختصار بـــ VEGFR-3) عبارة عن مستقبل تيروزين كيناز يتعرف على مركبين ارتباطيين هما VEGFC وVEGFD. إن تكون الأوعيـــة الليمفاوية المرتبط بالأورام في مرض HCC يرتبط بضعف التكهن بالمرض ونجـــاة المرضـــى بعـــد (Thelen et al. Tumor-Associated Lymphangiogenesis Correlates with Prognosis Resection of Human Hepatocellular Carcinoma. Ann. Surg. Oncol. (2009) 16: 1222–1230; Thelen et al. Tumor-associated angiogenesis and lymphangiogenesis correlate with progression of intrahepatic cholangiocarcinoma. Am. J. Gastroenterol. 105(5): 1123-32,10010). وعلى النقيض من عينات الكبد الطبيعية، فإن معظم عينات الأنسجة HCC كشفت عن تفاعل مناعي قوي لـــ VEGF-D (إن Thelen et al. VEGF-D يعزز نمو الـــورم والانتشار الليمفاوي في نموذج فأري لكارسينوما الخلايا الكبدية Int. J. Cancer: 122, 2471–2481 2008). بالإضافة إلى ذلك، فإن بيانات التجارب السريرية تؤكد أن مستوى مرتفع من VEGF-C عند خط القاعدة يرتبط بشكل ذي دلالة بالنجاة الإجمالية الطويلة عقب عـــلاج بسـونيتينيب (مثـــبط VEGFR شـــامل)، (Harmon et al. Mechanism-related circulating proteins as biomarkers for clinical outcome in patients with unresectable hepatocellular carcinoma receiving sunitinib J. Transl. Med. 2011 Jul 25;9: 120). علاوة على ذلك، تم وصف التعبير عن VEGFR-3 بأنه يزيد زيادة مقننة عن 75% عن عقد HCC الموجب لمولد ضد التهاب الكبد BX، (HBxAg)، ويرتبط بشكل عكسي بنجاة مريض HCC (المرجـــع: Lian et al. Hepatitis B x Antigen Up-regulates Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 3 in Hepatocarcinogenesis. HEPATOLOGY, Vol. 45, No. 6, 2007). عـــلاوة

على ذلك، يتم ربط ترشيح الخلايا الملتهمة الكبيرة التي يمكن أن تعبر عن VEGFR-3 بانتشار السرطان داخل الكبد، تكرار الورم، وضعف نجاة المريض. (المرجع Lin et al. Macrophage activation increases the invasive properties of hepatoma cells by destabilization of the adherens junction FEBS Letters 580 (2006) 3042–3050; Zhu et al). إن التعبير المرتفع عن عامل تنبيه مستعمرة خلايا ملتهمة كبيرة في أنسجة الكبد المحيطة بالورم يرتبط بضعف النجاة بعد استئصال جراحي علاجي لكارسينوما الخلايا الكبدية. (المرجع J. Clin. Oncol. 2008 Jun 1;26(16): 2707-16; Ju et al). إن الخلايا النجمية الكبدية المنشطة المحيطة بالورم تتنبأ بنتيجة سريرية ضعيفة في كارسينوما الخلايا الكبدية بعد استئصال جراحي علاجي. (Am. J. Clin Pathol. 2009 Apr;131(4): 498-510). ومع ذلك، حتى الآن، لا يوجد مثبط VEGFR-3 معين تم الإبلاغ به في الأطوار السريرية لعلاج HCC.

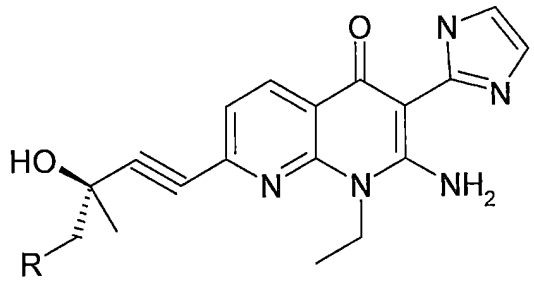
ويكشف الطلب الدولي رقم 059145/2012 [059145/EP2012/PCT] (الطلب '145)، المودع بتاريخ 16 مايو، لعام 2012، عن مركب له الصيغة (I)، حيث R عبارة عن مجموعة ميثوكسي أو هيدروكسيل، في صورة مثبطات VEGFR-3. وقد اكتُشف الآن أن المركب الذي له الصيغة (I) مفيد أيضا في علاج HCC.



(I)

الكشف عن الاختراع

يتعلق الاختراع الحالي بطريقة لعلاج كارسينوما الخلايا الكبدية حيث يشتمل على إعطاء مريض في حاجة إليه كمية فعالة صيدلانيا من مركب له الصيغة (I)،



(I)

حيث R عبارة عن مجموعة ميثوكسي أو هيدروكسيل,

أو ملح مقبول صيدلانيا منه.

يتم توجيه الاختراع الحالي أيضا إلى مركب له الصيغة (I) أعلاه, أو ملح مقبول صيدلانيا منه, للاستخدام في علاج كارسينوما الخلايا الكبدية.

يتم توجيه الاختراع الحالي أيضا إلى استخدام مركب له الصيغة (I) أعلاه, أو ملح مقبول صيدلانيا منه, لتحضير عقار للاستخدام في علاج كارسينوما الخلايا الكبدية.

وصف مختصر للرسومات

سيتم فهم السمات والخصائص والمميزات المذكورة أعلاه وغيرها وفقا للاختراع الحالي فهما أفضل من خلال الوصف التفصيلي التالي جنبا إلى جنب مع الرسومات المصاحبة، والتي يتم ذكرها على سبيل التوضيح فقط، ولا تقيد الاختراع الحالي:

الشكل 1 يبين نتائج تقييم في جسم الكائن الحي لمركب المثال 1 في نموذج طعم خارجي لكارسينوما كبدية فأرية.

الشكل 2 يبين نتائج تقييم في جسم الكائن الحي لمركب المثال 1 على كارسينوما كبدية مستحثَّة كيميائيًّا.

الوصف التفصيلي للاختراع

طبقا لما هو مبين أعلاه، وخلال الوصف الكامل للاختراع، يجب فهم المصطلحات التالية كما يلي ما لم يُنص خلاف ذلك:

يشير مصطلح "مركب وفقا للاختراع" أو "مركب الاختراع" إلى المركب ذي الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانيا منه.

يشير مصطلح "كارسينوما الخلايا الكبدية" إلى نوع واحد من سرطان الكبد ينشأ من خلايا الكبد. ويعتبر تلف الكبد، الذي يظهر على شكل تليف أو تشمع (ندوب)، بمثابة عامل خطر أولي يدل على الإصابة بسرطان الكبد. ومع ذلك، فإن HCC يشتمل أيضا على كارسينوما الكبد الصلبة في غياب تليف الكبد.

يشير مصطلح "مريض" إلى كل من كائن بشري أو ثدييات أخرى.

يشير مصطلح "أملاح مقبولة صيدلانيا" إلى أملاح إضافة لحمض عضوية وغير عضوية وغير سامة نسبيا، وأملاح إضافة لقاعدة للمركب ذي الصيغة I. ويمكن تحضير هذه الأملاح في الموضع خلال العزل الأخير للمركب ذي الصيغة I وتنقيته. انظر على سبيل المثال المرجع: (S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 66, 1-19 (1977)).

يشير مصطلح "كمية فعالة علاجيا" إلى كمية من مركب أو تركيبة وفقا للاختراع الحالي فعالة في إنتاج التأثير العلاجي المرغوب.

ويشير مصطلح "علاج" أو "معالجة" إلى تخفيف ا لأعراض، والتخلص من السبب في الأعراض، سواء بشكل مؤقت أو دائم، أو لتقليل ظهور أعراض الاضطراب أو الحالة المعنية.

يتعلق نموذج معين للاختراع بطريقة لعلاج كارسينوما الخلايا الكبدية تشتمل على إعطاء مريض في حاجة إليه كمية فعالة صيدلانيا من 2-أمينو-1-إيثيل-7-((R3)-3-هيدروكسي-4-ميثوكسي-3-ميثيل-بوت-1-ينيل)-3-(1H-إيميدازول-2-يل)-1H-[1, 8]-نافثيريدين-4-أون, أو ملح مقبول صيدلانيا منه.

يتعلق نموذج آخر للاختراع بالمركب 2-أمينو-1-إيثيل-7-((R3))-3-هيدروكسي-4-ميثوكسي-3-ميثيل-بوت-1-ينيل)-3-(H1-إيميدازول-2-يل)-H1-[1, 8]-نافثيريدين-4-أون, أو ملح مقبول صيدلانيا منه, للاستخدام في علاج كارسينوما الخلايا الكبدية.

ويتعلق نموذج محدد للاختراع بطريقة لعلاج كارسينوما الخلايا الكبدية تشتمل على إعطاء مريض في حاجة إليه كمية فعالة صيدلانيا من 2-أمينو-1-إيثيل-7-((R3))-3-هيدروكسي-4-ميثوكسي-3-ميثيل-بوت-1-ينيل)-3-(H1-إيميدازول-2-يل)-H1-[1, 8]-نافثيريدين-4-أون.

ويتعلق نموذج آخر للاختراع بالمركب 2-أمينو-1-إيثيل-7-((R3))-3-هيدروكسي-4-ميثوكسي-3-ميثيل-بوت-1-ينيل)-3-(H1-إيميدازول-2-يل)-H1-[1, 8]-نافثيريدين-4-أون للاستخدام في علاج كارسينوما الخلايا الكبدية.

يتعلق نموذج محدد آخر للاختراع بمركب له الصيغة (I), حيث R عبارة عن مجموعة ميثوكسي أو هيدروكسيل, أو ملح مقبول صيدلانيا منه, للاستخدام في تحضير دواء لعلاج كارسينوما الخلايا الكبدية.

يتعلق نموذج محدد آخر للاختراع بـ 2-أمينو-1-إيثيل-7-((R3))-3-هيدروكسي-4-ميثوكسي-3-ميثيل-بوت-1-ينيل)-3-(H1-إيميدازول-2-يل)-H1-[1, 8]-نافثيريدين-4-أون, أو ملح مقبول صيدلانيا منه, للاستخدام في تحضير دواء لعلاج كارسينوما الخلايا الكبدية.

يتعلق نموذج محدد آخر للاختراع بـ 2-أمينو-1-إيثيل-7-((R3))-3-هيدروكسي-4-ميثوكسي-3-ميثيل-بوت-1-ينيل)-3-(H1-إيميدازول-2-يل)-H1-[1, 8]-نافثيريدين-4-أون للاستخدام في تحضير دواء لعلاج كارسينوما الخلايا الكبدية.

توفر سمة محددة للاختراع مركبا للاختراع الحالي يتم إعطاؤه في صورة مركب صيدلاني.

تشتمل تركيبة صيدلانية، وفقا للاختراع الحالي، على مركب للاختراع الحالي ومادة حاملة مقبولة صيدلانيا.

وعمليا، يمكن إعطاء المركب وفقا للاختراع إلى البشر وكائنات حيوانية أخرى عن طريق الإعطاء الفموي أو الوريدي، في صورة وحدة إعطاء، في صورة خليط مع سواغات صيدلانية تقليدية.

يمكن تقديم التركيبات الصيدلانية للاختراع الحالي المناسبة للإعطاء الفموي في صورة وحدات منفصلة على سبيل المثال صورة جرعة صلبة مثل كبسولات أو برشام أو أقراص، كل منها تحتوي على كمية محددة سلفا من المكونات الفعالة، أو في صورة مسحوق أو حبيبات؛ في صورة جرعة سائلة مثل محلول أو معلق في سائل مائي أو سائل غير مائي، أو مستحلب سائل زيت في ماء أو مستحلب ماء في زيت.

يمكن صياغة التركيبات الصيدلانية للاختراع الحالي المناسبة للإعطاء الوريدي في محاليل سائلة، بشكل محدد في محاليل منظمة متوافقة فسيولوجيا مثل محلول هانك أو محلول رنجر. بالإضافة إلى ذلك، يمكن صياغة التركيبات في صورة صلبة وإعادة ذوبان أو معلق التركيبات قبل استخدامها مباشرة. يتم تضمين الصور المجفّدة. تكون الصياغات معقمة وتشتمل على مستحلبات، معلقات، محاليل حقن مائية وغير مائية، حيث يمكن أن تحتوي على عوامل معلق وعوامل تغليظ قوام ومضادات أكسدة، عوامل منظمة، عوامل مثبطة لنمو البكتيريا، ومواد مذابة حيث تجعل الصيغة متساوية التوتر، ولها رقم هيدروجيني معدل، مع دم المستقبل المقصود.

يمكن تغيير مستويات الجرعة الفعلية من المركب (المركبات) الفعالة في تركيبات الاختراع للحصول على كمية من مركب (مركبات) فعالة بمعنى تكون فعالة في الحصول على استجابة

علاجية مرغوبة لتركيبة معينة وطريقة للإعطاء لمريض. يتوقف مستوى جرعة محدد لأي مريض معين بالتالي على مجموعة مختلفة من العوامل التي تتضمن التأثير العلاجي المطلوب، مسار الإعطاء، مدة العلاج المرغوبة، أسباب المرض وشدته، حالة المريض، وزنه، نوعه، غذائه وعمره، نوع وفعالية كل مكون فعال، معدلات الامتصاص، التأيض و/أو الإخراج، وعوامل أخرى.

إن الجرعة اليومية الإجمالية لمركب الاختراع التي يتم إعطاؤها إلى مريض في جرعات مفردة أو مقسمة يمكن أن تكون بكميات، تتراوح على سبيل المثال من حوالي 0.001 إلى حوالي 100 مجم/كجم من وزن الجسم يوميا، وبشكل محدد 0.01 إلى 10 مجم/كجم/يوميا.

يمكن أن تختلف النسبة المئوية لمكون فعال في تركيبة، برغم أنها يجب أن تمثل نسبة بحيث أنه يجب الحصول على جرعة مناسبة. يمكن لتركيبات وحدة جرعة أن تحتوي على مثل تلك الكميات لمثل تلك المضاعفات الفرعية حسب الاستخدام لتكوين الجرعة اليومية. من الواضح أنه يمكن إعطاء عدة صور من وحدات الجرعة في نفس الوقت تقريبا. يمكن إعطاء جرعة وتكرارها حسب الضرورة للحصول على التأثير العلاجي المرغوب. يمكن أن يستجيب بعض المرضى بسرعة لجرعة أعلى أو أقل ويمكن أن يكتفوا بجرعات مستدامة أقل بكثير. بالنسبة لمرضى آخرين، يمكن أن يكون من الضروري الحصول على علاجات طويلة الأجل بمعدل 1 إلى 4 جرعات في اليوم، وفقا للمتطلبات الفسيولوجية لكل مريض معين. ومن نافلة القول، لمرضى آخرين، سيكون من الضروري وصف ما لا يزيد عن جرعة أو جرعتين في اليوم.

يمكن فهم الاختراع الحالي بطريقة أفضل بالإشارة إلى الأمثلة غير المقيدة التالية، حيث تعطي تمثيلا للاختراع. ومع ذلك، لا يجب تفسير هذه الأمثلة بأي حال من الأحوال على أنها مقيدة للمدى الواسع للاختراع.

المثال 1:

2-أمينو-1-إيثيل-7-((R3)-3-هيدروكسي-4-ميثوكسي-3-ميثيل-بوت-1-ينيل)-3-(1H-إيميدازول-2-يل)-1H-[1, 8]-نافثيريدين-4-أون

الخطوة 1: حمض 6-كلورو-2-إيثيل أمينو-نيكوتينيك

تم تقليب محلول عبارة عن 18.0 جم (84.4 مللي مول من حمض 2, 6-داي كلورو نيكوتينيك في 180 مللي لتر من محلول عبارة عن إيثيل أمين (70% في ماء) عند درجة حرارة الغرفة لمدة 72 ساعة. تم فصل فائض الأمين بالتبخير تحت ضغط منخفض، وتم إضافة محلول مائي عبارة عن حمض أسيتيك بمقدار 10% حتى ترسب المنتج. تم تجفيف المادة الصلبة ذات اللون الأبيض مصفر بمرشح تدويمي، وشطفها باستخدام ماء بارد وتم التجفيف في فرن. 10.5 جم من تم الحصول على المنتج المتوقع.

نقطة الانصهار = 158-160 درجة مئوية

الحصيلة = 62%.

الخطوة 2: فلوريد 6-كلورو-2-إيثيل أمينو-نيكوتينويل

تم إضافة 2 مللي لتر (24.8 مللي مول من بيريميدين و4.2 مللي لتر (49.8 مللي مول من 2، 4، 6-تراي فلورو تريازين إلى معلق عبارة عن 5.0 جم (24.8 مللي مول من حمض 6-كلورو-2-إيثيل أمينو-نيكوتينيك في 125 مللي لتر من داي كلورو ميثان. ثم ترشيح الخليط الذي تم تقليبه لمدة 3 ساعات عند درجة حرارة الغرفة. تم شطف المادة الصلبة باستخدام 50 مللي لتر من داي كلورو ميثان وتم غسل ناتج الترشيح مرتين باستخدام 60 مللي لتر من ثلج-ماء بارد. تم تجفيف الطور العضوي باستخدام Na_2SO_4 وتم فصل المذيب

بالتبخير تحت ضغط منخفض. 5.01 جم من المنتج الذي تم الحصول عليه في صورة زيت برتقالي اللون حيث تم استخدامه لاحقا بدون تنقية.

الحصيلة = 99.%

الخطوة 3: 1-(2-تراي ميثيل سيانيل-إيثوكسي ميثيل)-1H-إيميدازول-2-كربالديهيد

تم غسل معلق زيتي عبارة عن 20.8 جم هيدريد صوديوم في زيت معدني (50%، 0.52 مول)، زيت معدني حر، عن طريق التقليب باستخدام هكسان 3 مرات وتم التعليق في 400 مللي لتر DMF. تحت التقليب عند درجة حرارة الغرفة تم إضافة 50.0 جم (0.520 مول) إيميدازول-2-كربالديهيد إلى المعلق. بعد 1.5 ساعة، تم إضافة 101 مللي لتر (0.572 مول) كلوريد 2-(تراي ميثيل سيانيل)إيثوكسي ميثيل وتم تقليب التفاعل ساعة أخرى .بعدها تم إضافة ماء زائد إلى المعلق وتم استخلاص خليط التفاعل ثلاث مرات باستخدام أسيتات الإيثيل. تم تجفيف الطور العضوي باستخدام Na_2SO_4 وتم فصل المذيب بالتبخير تحت ضغط منخفض. تم بعد ذلك تنقية المادة الخام بواسطة كروماتوجراف العمود (DCM) للحصول على 85.0 جم (0.376 مول) من المركب المحمي بـــ SEM وهو إيميدازول-2-كربالديهيد.

الحصيلة = 72%

MH+ = 227.1 ($C_{10}H_{18}N_2O_2Si$, Mr=226.35)

1H NMR (DMSO-d6, 500MHz): δ 9.83 (s, 1H); 7.86 (s, 1H); 7.39 (s, 1H); 5.75 (s, 2H); 3.58 (t, 2H); 0.95 (t, 2H); 0.02 (s, 9H)

الخطوة 4: [1-(2-تراي ميثيل سيانيل-إيثوكسي ميثيل)-1H-إيميدازول-2-يل]-أسيتو نيتريل

تمت إذابة 1.73 جم (8.84 مللي مول) توسيل ميثيل أيزو سيانيد في 10 مللي لتر DME وتم التبريد إلى -60 درجة مئوية. عند درجة الحرارة هذه، أولا تم إضافة 1.98 جم t-بيوتوكسيد البوتاسيوم ثم ببطء محلول عبارة عن 2.00 جم (8.84 مللي مول) 1-(2-تراي ميثيل سيانيل-إيثوكسي ميثيل)-1H-إيميدازول-2-كربالديهيد في 5 مللي لتر DME. بعد ساعتين من التقليب عند -60 درجة مئوية تم السماح للتفاعل بالوصول إلى درجة الصفر المئوي وتم إضافة 5 مللي لتر ميثانول (123.60 مللي مول) إلى المحلول. تم تقليب التفاعل لمدة 24 ساعة أخرى عند درجة حرارة الغرفة ولمدة 2 ساعة عند 40 درجة مئوية. تم إضافة ماء زائد وتم استخلاص المحلول3 مرات باستخدام داي كلورو ميثان. تم تجفيف الطور العضوي باستخدام Na_2SO_4، بعد تبخير المذيب تحت ضغط منخفض. تمت تنقية المادة الخام بواسطة طور عكسي كروماتوجراف العمود (الماء 0.1%TFA/أسيتو نيتريل = 20/80 للحصول على 0.87 جم (0.367 مول) من المركب المحمي بـ SEM وهو إيميدازول-أسيتو نيتريل.

الحصيلة = 41%

MH+ = 238.1 ($C_{11}H_{19}N_3OSi$, Mr =237,38)

1H NMR (DMSO-d6, 500MHz): δ 7.66 (s, 1H); 7.39 (s, 1H); 5.53 (s, 2H); 4.52 (s, 2H); 3.55 (t, 2H); 0.92 (t, 2H); 0.02 (s, 9H)

الخطوة 5: 3-(6-كلورو-2-إيثيل أمينو-بيريدين-3-يل)-3-هيدروكسي-2-[1-(2-تراي ميثيل سيانيل-إيثوكسي ميثيل)-1H-إيميدازول-2-يل]-أكريلو نيتريل

تم إضافة 0.283 جم (2.53 مللي مول من t-بيوتيلات البوتاسيوم، بكميات صغيرة، إلى a درجة الصفر المئوي محلول عبارة عن 0.600 جم (2.53 مللي مول) [1-(2-تراي ميثيل سيانيل-إيثوكسي ميثيل)-1H-إيميدازول-2-يل]-أسيتو نيتريل في 10 مللي لتر من محلول غير مائي من .THF الخليط تم تقليب لمدة 45 دقيقة عند درجة الحرارة المحيطة، ثم التبريد مرة أخرى إلى درجة الصفر المئوي. تم بعد ذلك إضافة محلول عبارة عن 0.512 جم (2.53 مللي مول) 6-كلورو-2-إيثيل أمينو-نيكوتينويل فلوريد في 10 مللي لتر من THF وتم تقليب الوسط عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل، مرة أخرى تم التبريد إلى درجة الصفر المئوي وتم إضافة مذيب ثاني عبارة عن t-بيوتيلات البوتاسيوم (0.283 جم، 2.53 مللي مول). بعد ساعتين من التقليب عند درجة حرارة الغرفة، تم إضافة 50 مللي لتر محلول مائي10شبع من كلوريد الأمونيوم، تم تعديل الرقم الهيدروجيني إلى 7 باستخدام HCl بتركيز 2ع ثم تم الاستخلاص ثلاث مرات باستخدام أسيتات الإيثيل. تم تجفيف الأطوار العضوية المجمعة باستخدام $MgSO_4$ وتم تبخير المذيبات تحت ضغط منخفض. تم بعد ذلك تنقية المادة الخام بواسطة كروماتوجراف العمود (DCM/ميثانول=90: 10) مما أدى للحصول على 418 مجم (ناتج=38%) من المركب المذكور في العنوان.

MH+ = 421 ($C_{19}H_{26}ClN_5O_2Si$, Mr = 419,99)

1H NMR (DMSO-d6, 500MHz): δ 13.35 (s, 1H); 7.70 (d, 1H); 7.46 (s, 1H); 7.23 (s, 1H); 7.08 (t, 1H); 6.58 (d, 1H); 5.59 (s, 2H); 3.58 (t, 2H); 3.34 (dq, 2H); 1.13 (t, 3H);-0.03 (3s, 9H).

الخطوة 6: 2-أمينو-7-كلورو-1-إيثيل-3-[1-(2-تراي ميثيل سيانيل-إيثوكسي ميثيل)-1H-إيميدازول-2-يل]-1H-[1، 8]نافثيريدين-4-أون

تم إضافة 0.112 جم (1 مللي مول من t-بيوتيلات البوتاسيوم، بكميات صغيرة، إلى محلول بارد عند درجة الصفر المئوي عبارة عن 418 مجم (1 مللي مول من المركب الوسيط الذي تم تحضيره في ظل 1.53-(6-كلورو-2-إيثيل أمينو-بيريدين-3-يل)-3-هيدروكسي-2-[1-(2-(تراي ميثيل سيانيل-إيثوكسي ميثيل)-1H-إيميدازول-2-يل]-أكريلو نيتريل في 5 مللي لتر من محلول غير مائي من THF. الخليط تم تقليب لمدة 48 ساعة عند درجة حرارة الغرفة بعد إضافة 50 مللي لتر من محلول مائي مشبع من كلوريد الأمونيوم، تم تعديل الرقم الهيدروجيني إلى 7 باستخدام HCl بتركيز 2ع وتم استخلاص خليط التفاعل ثلاث مرات باستخدام أسيتات الإيثيل. تم تجفيف الأطوار العضوية المجمعة باستخدام $MgSO_4$ وتم تبخير المذيبات تحت ضغط منخفض مما أدى للحصول على 400 مجم من المركب المذكور في العنوان.

الحصيلة = 38%

MH+ = 421 ($C_{19}H_{26}ClN_5O_2Si$, Mr = 419,99)

1H NMR (DMSO-d6, 500MHz): δ 8.50 (d, 1H); 8.03 (s, 1H); 7.98 (s, 1H); 7.78 (s, 2H); 7.60 (s, 1H); 5.49 (s, 2H); 4.58 (q, 2H); 3.57 (t, 2H); 1.42 (t, 3H); 0.85 (t, 2H);-0.03 (3s, 9H).

الخطوة 7: (±)-2-ميثيل-بوت-3-ين-1، 2-دايول

تم تخفيف محلول متوفر تجاريا بتركيز 0.5 مولار عبارة عن كلوريد إيثيلين مغنسيوم في تترا هيدرو فيوران باستخدام 200 مللي لتر من تترا هيدرو فيوران وتبريده إلى درجة الصفر المئوي بعدها تم إضافة محلول عبارة عن هيدروكسي أسيتون في 200 مللي لتر من تترا هيدرو فيوران وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة 3 ساعات. تم تبريد خليط

التفاعل وتم إضافة محلول مائي عبارة عن NH_4Cl. تم استخلاص الخليط 3 مرات باستخدام أسيتات الإيثيل وتم جمع الطور العضوي وتجفيفه باستخدام كبريتات صوديوم وترشيحه وتركيزه تحت التفريغ (حوالي 200 مللي بار). أخيرا، تم الحصول على 20 جم من المنتج المتوقع في صورة زيت بني اللون، حيث تم استخدامه بدون تنقية لاحقة (حصيلة خام كَمّية) في صورة راسيمية ويمكن فصلها باستخدام المتشاكلات النقية بواسطة أعمدة HPLC التحضيرية وأعمدة HPLC الكيرالية. للحصول على المتشاكلات النقية ضوئيا، تم إخضاع الخليط الراسيمي المناظر لكروماتوجراف تحضيري على طور ثابت كيرالي (العمود Chiralpak AD-H، 250 x 21 مم، 5 مم) باستخدام، في صورة طور متحرك: إما CO_2/2-بروبانول (70%/30%) بمعدل تدفق يبلغ 60 مللي/دقيقة عند ضغط يبلغ 100 بار أو خليط من أيزوهكسان/إيثانول (30/70) مع 0.3% من TFA ومعدل تدفق يبلغ 120 مللي/دقيقة. بعد التصفية التتابعية والتبخير، تم عزل كل متشاكل، وتم تحديد التنقية الكيميائية والتنقية التشاكلية لكل منها بواسطة الطرق التحليلية المعروفة للمهرة في المجال.

الخطوة 8: 2-أمينو-1-إيثيل-7-((R3)-3-هيدروكسي-4-ميثوكسي-3-ميثيل-بوت-1-ينيل)-3-[1-(2-تراي ميثيل سيانيل-إيثوكسي ميثيل)-1H-إيميدازول-2-يل]-1H-[1، 8]نافثيريدين-4-أون

في دورق تفاعل ميكروويف ممتلئ بالأرجون بمقدار 500 مجم (1.2 مللي مول) تم وضع 2-أمينو-7-كلورو-1-إيثيل-3-[1-(2-تراي ميثيل سيانيل-إيثوكسي ميثيل)-1H-إيميدازول-2-يل]-1H-[1، 8]نافثيريدين-4-أون، 204 مجم (1.8 مللي مول) (R3)-1-هيدروكسي-2-ميثيل-بوت-3-ين-2-أول، 84 مجم (0.120 مللي مول) بيس(تراي فينيل فوسفين)بالاديوم (II) داي كلوريد، 30 مجم (0.16 مللي مول) نحاس (I) يوديد، 2

مللي لتر DMF (مزوع الغاز)، 2 مللي تراي إيثيل أمين (مزوع الغاز) وتعريضها للإشعاع في الميكروويف بحيث تم الاحتفاظ بخليط التفاعل عند 120 درجة مئوية لمدة 24 ساعة. تم تبخير المذيبات وإعادة تعليق المادة الصلبة في 3 مللي لتر DMFوترشيحها. تم بعد ذلك تنقية ناتج الترشيح بواسطة HPLC مما أدى للحصول على 430 مجم (0.702 مللي مول من ملحTFA5 من المركب المذكور في العنوان.

الحصيلة = 59.%

MH+ = 498.2 ($C_{25}H_{35}N_5O_4Si$, Mr =497,67).

1H NMR (DMSO-d6, 500MHz): δ 8.39 (d, 1H); 7.95 (s, 1H); 7.88 (s, 1H); 7.60 (s, 2H); 7.48 (d, 1H); 5.25 (s, 2H); 4.50 (broad signal, 2H); 3.52 – 3.40 (broad signal, water peak + 4H); 1.48 (s, 3H); 1.25 (t, 3H);-0.12 (3s, 9H).

الخطوة 9: 2-أمينو-1-إيثيل-7-((R3))-3-هيدروكسي-4-ميثوكسي-3-ميثيل-بوت-1-ينيل)-3-(1H-إيميدازول-2-يل)-1H-[1، 8]نافثيريدين-4-أون

تم إذابة 240 مجم (0.4 مللي مول) من نافثيريدينون المحمي 1.8 بـــ SEM عند درجة الصفر المئوي في 1.2 مللي لتر TFA وتم الاحتفاظ بـــ 1.2 مللي لتر من DCM. تم الاحتفاظ بالمحلول عند 3-5 درجة مئوية طوال الليل حتى أظهر HPLC التحليلي نزع حماية كامل لمركب نافثيريدينون. تم تعادل المحلول عن طريق إضافة فائض من محلول مائي عبارة عن $NaHCO_3$. تم بعد ذلك استخلاص الخليط ثلاث مرات باستخدام أسيتات الإيثيل. تم تجفيف الأطوار العضوية المجمعة باستخدام $MgSO_4$ وتم فصل المذيبات بالتبخير تحت ضغط منخفض. تمت تنقية المادة الخام الناتجة بهذه الطريقة باستخدام جل السيليكا (DCM: MeOH)

= 4: 1) مما أدى للحصول على 143 مجم (حصيلة كَمّية) من المركب المذكور في العنوان غير المحمي.

MH+ = 368.2 ($C_{19}H_{21}N_5O_3$, Mr =367,41)

1H NMR (DMSO-d6, 500MHz): δ 13.15 (s, 1H); 11.55 (b s, 1H); 8.59 (d, 1H); 8.10 (b s, 1H); 7.47 (d, 1H); 7.25 (s, 1H); 7.02 (s, 1H); 5.85 (s, 1H); 4.58 (broad signal, 2H); 3.51 – 3.370 (broad signal, water peak + 4H); 1.48 (s, 3H); 1.25 (t, 3H)

Rt (analytical HPLC): 4.806 min

المثال 2:

2-أمينو-7-((R3)3، 4-داي هيدروكسي-3-ميثيل-بوت-1-ينيل)-1-إيثيل-3-(1H)إيميدازول-2-يل)-1، 8-نافثيريدين-4(1H)-أون

الخطوة 1: 2-أمينو-1-إيثيل-7-(3، 4-داي هيدروكسي-3-ميثيل-بوت-1-ينيل)-1-إيثيل-3-[1-(2-تراي ميثيل سيانيل-إيثوكسي ميثيل)-1H-إيميدازول-2-يل]-1، 8-نافثيريدين-4(1H)-أون

باتباع الإجراء وفقا للخطوة 8 بالمثال 1، باستخدام المركب الوسيط الموصوف في الخطوة 6 بالمثال 1 (2-أمينو-7-كلورو-1-إيثيل-3-[1-(2-تراي ميثيل سيانيل-إيثوكسي ميثيل)-1H-إيميدازول-2-يل-1، 8-نافثيريدين-4(1H)-أون) والخطوة 7 بالمثال 1 ((±)-2-ميثيل-بوت-3-ين-1، 2-دايول)، تم الحصول على المركب المذكور في العنوان.

MH+ = 354.16 ($C_{18}H_{19}N_5O_3$, Mr = 353,38)

Rt (analytical HPLC): 4.48min

الخطوة 2: 2-أمينو-1-إيثيل-7-((R3)3، 4-داي هيدروكسي-3-ميثيل-بوت-1-ينيل)-1-إيثيل 3-[1-(2-تراي ميثيل سيانيل-إيثوكسي ميثيل)-1H-إيميدازول-2-يل]-1، 8-نافثيريدين-4(1H)-أون

تم إخضاع المركب الراسيمي الناتج عند الخطوة 1 إلى تنقية SFC كيرالي تحضيري، باستخدام طريقة، SFC تحضيري لـــ Berger، كشف الأشعة فوق البنفسجية عند 230 نانو متر، طور ثابت، عمود Chiralpak IC، بأبعاد 20x 250 نانو متر 5 ميكرو متر ,طور متحرك 65%/ 35% CO2/ (MeOH + à.5 % من أيزو بروبيل أمين), 50 مللي لتر/ دقيقة ,100 بار، بما أدى إلى فصل المتشاكلين R وS.

تم التحكم في التنقية الكيرالية باستخدام طرق SFC الكيرالي، SFC تحضيري لـــ Berger، كشف الأشعة فوق البنفسجية عند 230 نانو متر، طور ثابت، عمود Chiralpak AD-H، بأبعاد (250 مم × 4.6) 5 ميكرو متر، طور متحرك 65/ 35% CO2/ (أيزو بروبانول + 0.5% أيزو بروبيل أمين), 2.4 مللي لتر/ دقيقة, 100 بار.

المتشاكل R (Rt = 6.9 دقيقة، التنقية التشاكلية = 97.9 %)

الخطوة 3: 2-أمينو-7-((R3)3، 4-داي هيدروكسي-3-ميثيل-بوت-1-ينيل)-1-إيثيل-3-(1H-إيميدازول-2-يل)-1، 8-نافثيريدين-4(1H)-أون

باتباع الإجراء وفقا للخطوة 9 بالمثال 1، تم عزل المركب المبين بالمثال 2 في صورة مسحوق أصفر اللون.

MH+ = 354.16 ($C_{18}H_{19}N_5O_3$, Mr = 353,38)

Rt= 0.77 min

1H NMR (DMSO-d6, 400MHz): δ 13.15 (s, 1H); 11.55 (bs, 1H); 8.55 (d, 1H, J= 6.4Hz); 8.10 (bs, 1H); 7.47 (d, 1H, J= 6.4Hz); 7.15 (s, 1H); 7.02 (s, 1H); 5.6

(s, 1H); 5.1 (t, 1H, J= 6.4Hz) 4.53 (bd, 2H); 3.49 (dd, 1H, J= 6.4; 10.4 Hz); 3.41 (dd, 1H, J= 6.4; 10.4 Hz)1.48 (s, 3H); 1.27 (t, 3H, J= 7.2Hz).

تم التحكم في التنقية الكيرالية باستخدام طرق SFC الكيرالي، SFC تحضيري لـــ Berger، كشف الأشعة فوق البنفسجية عند 230 نانو متر، طور ثابت، عمود Chiralpak AD-H، بأبعاد (250 مم × 4.6) 5 ميكرو متر، طور متحرك 60/ 40% CO2/ (أيزو بروبانول + 0.5% أيزو بروبيل أمين)، 2.4 مللي لتر/ دقيقة، 100 بار.

المتشاكل R (Rt = 8.37 دقيقة، التنقية التشاكلية = 99.2%)

الكشف عن زمن احتجاز (Rt) الطريقة التحليلية LC/UV/MS

العمود: أداء Merk Chromolith RP 18e 100، بأبعاد 100 × 4.6 مم، 3.5 ميكرو متر

المذيب أ: TFA/H_2O (0.1/99.9)

المذيب ب: TFA/ACN (0.1/99.9)

معدل التدفق: 2 مللي لتر/دقيقة

التدرج (أ/ب): 2/98 (0 دقيقة) إلى 100/0 (8 دقيقة) إلى 2/98 (10 دقيقة)

الكشف: 254.16 نانو مولار

NMR

تم الحصول على أطياف 1H NMR باستخدام مقياس الطيف بركر 250، 300، 400، أو 600 ميجا هرتز في DMSO-d6، باستخدام ذروة DMSO-d5 كمرجع داخلي. وتم التعبير عن التحولات الكيميائية δ بوحدة جزء في المليون.

تم التعبير عن الإشارات الملحوظة كما يلي: s = مفرد; d = ثنائي; t = ثلاثي; q = رباعي; m = مضاعف أو أعلى أو مفرد كبير; br = عريض; H = بروتون.

نقطة الانصهار

تم قياس نقطة الانصهار باستخدام معيار كوفلر.

الاختبار الدوائي

1. تقييم مركب المثال 1 في المختبر

إن الطلب '145 يكشف أن مركبات المثال 1 و2 تثبط نشاط VEGFR-3 TK الناتج عن عودة الارتباط الجيني والفسفرة التلقائية في خلايا HEK بقيمة IC50 تبلغ حوالي 25 نانو مولار و47 نانو مولار على التوالي. في نفس الاختبارات، فإن مركب المثال 1 أبدى نشاطا أقل على VEGFR-2 (90 نانو مولار – 140 نانو مولار) على VEGFR-1 (أكبر من 1 ميكرو مولار). باستخدام خلايا ليمفاوية أولية، تأكدنا من أن النشاط العالي نحو VEGFR-3، نظرا لأنه يثبط التكاثر الخلوي المستحَث بواسطة VEGFC وVEGFD بقيمة IC50 حوالي 10–15 نانو مولار. وعلاوة على ذلك، أثبتنا أن مركب المثال 1 انتقائي بدرجة عالية لـ VEGFR-3 مقارنةً بإنزيمات الكيناز المختبرة الأخرى (85 كيناز مختلف) ومقارنةً بـ 107 مستقبل وإنزيم وقناة أيونية.

2. تقييم مركب المثال 1 داخل جسم الكائن الحي في نموذج طعم خارجي لكارسينوما الخلايا الكبدية في فئران

إن الفعالية المضادة للورم في جسم الكائن الحي لمركب المثال 1 في نموذج الطعم الخارجي سوي الوضع. تم حقن خلايا HepG2 في كبد فئران SCID (تم الحصول عليها من ATCC)، وتم توزيع الفئران عشوائيا إلى مجموعتين لمدة 14 يوم بعد الحقن: مجموعة مقارنة معالجة بمادة ناقلة ومجموعة معالجة بالمركب بالمثال 1. تم إجراء العلاج مرة واحدة يوميا بجرعة 100 مجم/كجم في ميثيل سيليولوز كمادة ناقلة.

تم قياس حجم الورم بوزن الفص الأيسر بالورم عند اليوم 28. يمكن أن يكون العلاج بمركب المثال 1 قد قلل بشكل ذي دلالة من متوسط وزن الفص الكبدي الحامل للورم عند اليوم 28 بعد حقن الخلايا بـــ 34% (p = 0.001، اختبار ستودنت تي). تم قياس فص الكبد الطبيعي أيضا وخصمه من فص الفئران الحاملة للورم. في تلك الحالة، عمل المركب بالمثال 1 على تقليل وزن الورم بنسبة 62%. (انظر الشكل 1).

3. تقييم داخل جسم الكائن الحي لمركب المثال 1 على كارسينوما كبدية مستحثة كيميائيا في فئران

لقد تم التحقق من نموذج فأري مستحث بـــ DEN (N–داي إيثي نيترو سامين) في صورة نموذج لمرض HCC بشري (Wu et al. J. Cancer Res. Clin. Oncol. (2009) 135. 969-981; Chuang et al. Carcinogenesis (2000) 21 ;331-335).

تم التحقق من بدء الورم بواسطة حقنة واحدة في الغشاء البريتوني بجرعة 10 مجم/كجم من DEN (N–داي إيثي نيترو سامين) في فئران C3H ذكور (Charles river laboratories France) عمرها 5 أسابيع.

لقد أصابت الفئران أورام في الكبد من الشهر السابع عقب إعطاء DEN ولكن بلغت الإصابة 100% عند الشهر 12. تم إعطاء المركب المبين بالمثال 1 يوميا في الغشاء البريتوني (فمويا) بعد التعليق في ميثيل سيليولوز توين، بين الشهر 10 و12 بعد إعطاء DEN.

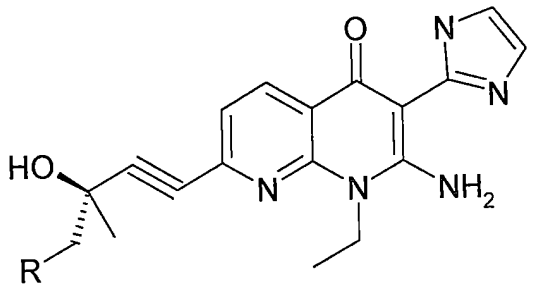
تم تقييم وزن الجسم كل أسبوع خلال الإعطاء وفي الشهر 12. تم قتل الفئران بجرعة زائدة من بنتو باربيتال الصويوم، وتم إزالة الأكباد ووزنها. تم عدّ عدد الأورام بكل كبد، وتم قياس حجم الورم باستخدام فرجار. تم قياس حجم الورم V باستخدام الصيغة الحجم $V = 0.52 \times أ^2 \times ب$، حيث (أ) تعبر عن أصغر قطر للورم، و(ب) تعبر عن أكبر قطر للورم.

إن المعالجة اللاحقة باستخدام مركب المثال 1 منعت تكوين مواقع جديدة ومنعت بالكامل تطور الورم عند مقارنته بنفس المتغيرات عند الشهر 10. فعلى النقيض من مجموعة المادة الناقلة، عمل المركب بالمثال 1 على تقليل عدد الأورام لكل كبد بنسبة 50% وتقليل إجمالي حجم الورم بنسبة 85%. كما أنه قلل من وزن الكبد ا لإجمالي وأعاده لطبيعته تقريبا.

(انظر الشكل 2).

عناصر الحماية

1. استخدام مركب له الصيغة (I)،



(I)

حيث R عبارة عن مجموعة ميثوكسي أو هيدروكسيل,

أو ملح مقبول صيدلانيا منه, لمدة تحضير عقار لعلاج كارسينوما الخلايا الكبدية.

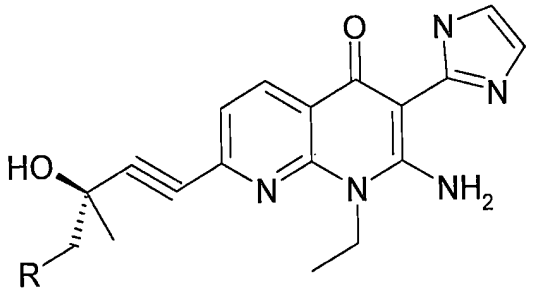
2. الاستخدام وفقا لعنصر الحماية 1, حيث R عبارة عن مجموعة ميثوكسي.

3. الاستخدام وفقا لعنصر الحماية 1, حيث R عبارة عن مجموعة هيدروكسيل.

4. الاستخدام وفقا لأي من عناصر الحماية 1 أو 2, حيث يكون عبارة عن 2-أمينو-1-إيثيل-7-((R3))-3-هيدروكسي-4-ميثوكسي-3-ميثيل-بوت-1-ينيل)-3-(1H-إيميدازول-2-يل)-1H-[1, 8]-نافثيريدين-4-أون.

5. المركب للاستخدام وفقا لأي من عناصر الحماية 1 أو 3, حيث يكون عبارة عن 2-أمينو-7-((R3))-3, 4-داي هيدروكسي-3-ميثيل-بوت-1-ينيل)-1-إيثيل-3-(1H-إيميدازول-2-يل)-1, 8-نافثيريدين-4(1H)-أون.

6. استخدام مركب له الصيغة (I)،



(I)

6 حيث R عبارة عن مجموعة ميثوكسي أو هيدروكسيل,

7 أو ملح مقبول للاستخدام في علاج كارسينوما الخلايا الكبدية.

5

1 7. المركب للاستخدام وفقا لعنصر الحماية 6, حيث R عبارة عن مجموعة ميثوكسي.

1 8. المركب للاستخدام وفقا لعنصر الحماية 6, حيث R عبارة عن مجموعة

10 هيدروكسيل.

1 9. المركب للاستخدام وفقا لأي من عناصر الحماية 6 أو 7, حيث يكون عبارة عن

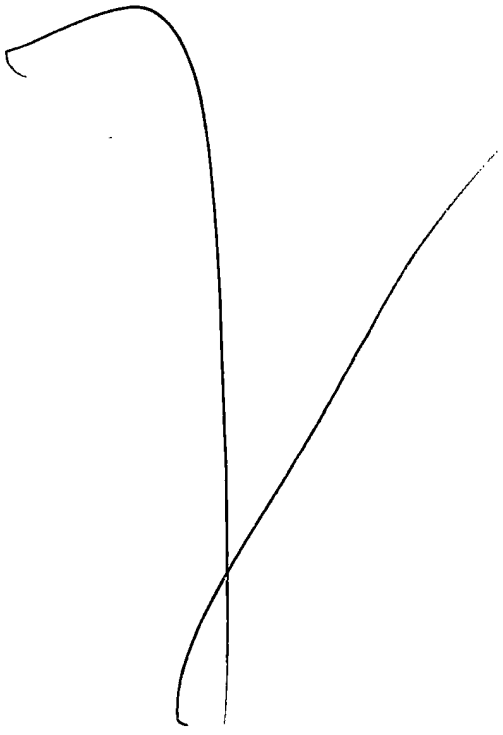
2 2-أمينو-1-إيثيل-7-((R3))-3-هيدروكسي-4-ميثوكسي-3-ميثيل-بوت-1-

3 ينيل)-3-(1H-إيميدازول-2-يل)-1H-[1, 8]-نافثيريدين-4-أون.

1 10. المركب للاستخدام وفقا لأي من عناصر الحماية 6 أو 8, حيث يكون عبارة عن

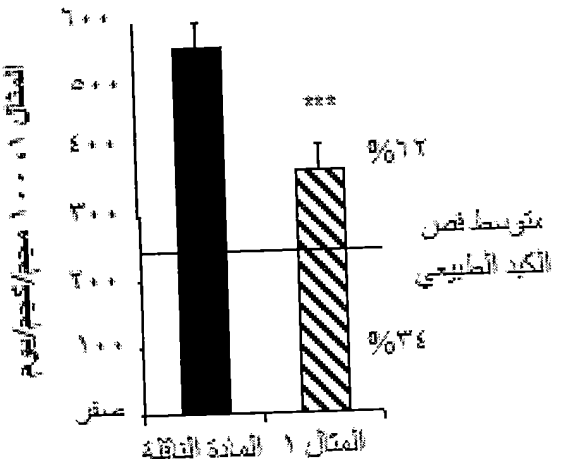
2 2-أمينو-7-((R3))3, 4-داي هيدروكسي-3-ميثيل-بوت-1-ينيل)-1-إيثيل-

3 3-(1H-إيميدازول-2-يل)-1, 8-نافثيريدين-4(1H)-أون



شكل ١

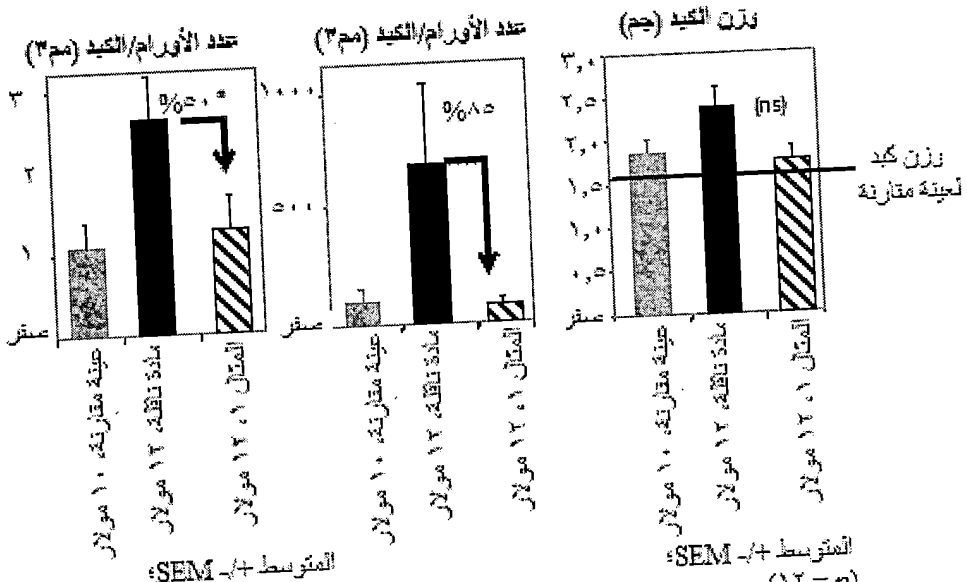
الورم+وزن فص الكبد (مجم)



المتوسط +/- SEM؛ *: p< ٠,٠٥ ؛ **: p< ٠,٠١ و***p< ٠,٠٠١
اختبار ANOVA مقارنة بمجموعة مقارنة. تحليل إحصائي على البيانات الكاملة غير المعالجة
(الورم + وزن فص الكبد)

أصل			
اسم الطالب			
عدد اللوحات	2	رقم اللوحة	1
رقم الطلب/التاريخ/الساعة			
توقيع الوكيل / الطالب			

شكل ٢



المتوسط +/- SEM؛
(n = ١٢)
*: p< ٠,٠٥؛ **: p<٠,٠١ و***p<٠,٠٠١،
اختبار ستودنت تي مقابل
مجموعة مادة ناقلة

المتوسط +/- SEM؛
(n = ١٢)
*: p< ٠,٠٥
اختبار Cochran-Mantel-Haenszel
(CMH)

أصل			
اسم الطالب			
عدد اللوحات	2	رقم اللوحة	2
رقم الطلب/التاريخ/الساعة			
توقيع الوكيل / الطالب			

MA 37821A1

ROYAUME DU MAROC
****
OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE
****

OMPIC

المملكة المغربية
المكتب المغربي للملكية الصناعية و التجارية

RAPPORT DE RECHERCHE AVEC OPINION SUR LA BREVETABILITE

(Conformément aux articles 43 et 43.2 de la loi 17-97 relative à la protection de la propriété industrielle telle que modifiée et complétée par la loi 23-13)

Renseignements relatifs à la demande	
N° de la demande : 37821	Date de dépôt : 16/07/2013 Date d'entrée en phase nationale : 28/01/2015
Déposant : SANOFI	Date de priorité: 17/07/2012

Intitulé de l'invention : UTILISATION D'INHIBITEURS DE VEGFR-3 DESTINÉS AU TRAITEMENT DU CARCINOME HÉPATOCELLULAIRE

Le présent document est le rapport de recherche avec opinion sur la brevetabilité établi par l'OMPIC conformément aux articles 43 et 43.2, et notifié au déposant conformément à l'article 43.1 de la loi 17-97 relative à la protection de la propriété industrielle telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

Les documents brevets cités dans le rapport de recherche sont téléchargeables à partir du site http://worldwide.espacenet.com, et les documents non brevets sont joints au présent document, s'il y en a lieu.

Le présent rapport contient des indications relatives aux éléments suivants :

Partie 1 : Considérations générales
- ☒ Cadre 1 : Base du présent rapport
- ☐ Cadre 2 : Priorité
- ☐ Cadre 3 : Titre et/ou Abrégé tel qu'ils sont définitivement arrêtés

Partie 2 : Rapport de recherche

Partie 3 : Opinion sur la brevetabilité
- ☐ Cadre 4 : Remarques de clarté
- ☒ Cadre 5 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle
- ☐ Cadre 6 : Observations à propos de certaines revendications dont aucune recherche significative n'a pu être effectuée
- ☐ Cadre 7 : Défaut d'unité d'invention

Examinateur: S.BENCHEKROUN	**Date d'établissement du rapport** : 08/02/2018
Téléphone: 212 5 22 58 64 14/00	ROYAUME DU MAROC OFFICE MAROCAIN de la PROPRIETE INDUSTRIELLE et COMMERCIALE CASABLANCA

Partie 1 : Considérations générales

Cadre 1 : base du présent rapport

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

- Description
  21 Pages
- Revendications
  10
- Planches de dessin
  2 Pages

Partie 2 : Rapport de recherche

Classement de l'objet de la demande :

CIB : A 61K 31/4375, A 61P 35/00

Bases de données électroniques consultées au cours de la recherche :

EPOQUE, Orbit

Catégorie*	Documents cités avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	N° des revendications visées
A	WO 2009/007535 A2 ; SANOFI AVENTIS [FR] ; ALAM ANTOINE [FR] ; BISCARRAT SANDRINE [FR]; BLANC ; 15/01/2009 Revendication 1, 17,18 tableau 1	1-10
A	WO 2010/073078 A2; ORCHID RES LAB LTD; BALASUBRAMANI AN GOPALAN; RAJAGOPAL SRIDH ; 01/07/2010 Exemple 88,89	1-10
A	WO 98139332 A1; UNIV NORTH CAROLINA [US];11/11/1998 Revendication 1, exemple 10	1-10

***Catégories spéciales de documents cités :**

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

Partie 3 : Opinion sur la brevetabilité

Cadre 4 : Remarques de clarté

La revendication 1 (type suisse) doit être reformulée comme suite "composé pour une utilisation médicale", selon l'article 26 (alinéas 4 et 5) de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

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

Nouveauté (N)	Revendications 1-10 Revendications aucune	Oui Non
Activité inventive (AI)	Revendications 1-10 Revendications aucune	Oui Non
Possibilité d'application Industrielle (PAI)	Revendications 1-10 Revendications aucune	Oui Non

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

D1 : WO 2009/007535 A2

1. Nouveauté (N) :

Aucun des documents ci-dessus ne divulgue l'ensemble des caractéristiques techniques des revendications 1-10 d'où l'objet desdites revendications est nouveau au sens de l'article 26 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

2. Activité inventive (AI) :

Le document D1 qui est considéré comme l'état de la technique le plus proche de l'objet de la revendication 1 décrit des dérivés de 7-alkynyle-1-8 naphthyridone comme VEGFR-3 et son utilisation pour le traitement du cancer hépatocellulaire (revendication 1,17 et 18, tableau 1).
Par conséquent l'objet de la revendication 1 diffère de D1 par le substituant fixé en position 3 du cycle 1,8 naphthyridone
Le problème que la présente invention se propose de résoudre peut donc être considéré comme la fourniture d'autre composé ayant la même activité pharmacologique, soit utile pour le traitement du carcinome hépatocellulaire.
La solution proposée dans la présente demande est inventive, en effet, L'état de la technique ne contient aucune suggestion ou indication permettant à l'homme du métier de remplacer le substituant -CO-NH-R, par un cycle imidazole tel que revendiqué. Ainsi les deux substituants ne sont pas non plus connus en tant que bioisostère, un tel remplacement ne serait pas évident pour l'homme du métier.
Par conséquent, l'objet des revendications 1-10 implique une activité inventive conformément à l'article 28 de la loi 17-97 modifiée et complétée par la loi 23-13.

3. Possibilité d'application industrielle (PAI) :

L'objet de la présente invention est susceptible d'application industrielle au sens de l'article 29 de la loi

17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13, parce qu'il présente une utilité déterminée, probante et crédible.