

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication : **MA 38678 A1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/7072; C07H 19/04; A61K 31/7076**
(43) Date de publication : **31.07.2017**

(21) N° Dépôt : **38678**

(22) Date de Dépôt : **15.05.2014**

(30) Données de Priorité : **16.05.2013 US 61/824,034**

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/US2014/038288 15.05.2014**

(71) Demandeur(s) : **RIBOSCIENCE LLC, 3901 Laguna Avenue Palo Alto, California 94306 (US)**

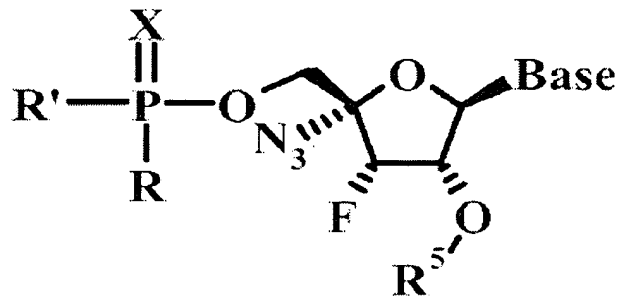
(72) Inventeur(s) : **SMITH, Mark ; KLUMPP, Klaus G.**

(74) Mandataire : **SABA&CO**

(54) Titre : **DÉRIVÉS NUCLÉOSIDIQUES 4'-AZIDO, 3'DÉSOXY-3'-FLUORO SUBSTITUÉS**

(57) Abrégé : La présente invention concerne les dérivés nucléosidiques 4'-azido, 3'désoxy-3'-fluoro substitués qui sont utiles en tant qu'inhibiteurs de la réplication d'ARN du réplicon du VHC. L'invention concerne également des compositions pharmaceutiques comprenant de tels composés et des méthodes d'utilisation desdits composés pour le traitement du VHC.

36

الملخص

يتعلق الاختراع الحالي بمشتقات من نوكلوسيد بها استبدال بـ 4-أزيدو، 3-ديوكسي-3-فلورو في صورة مثبطات تناسخ RNA من

وحدة تناسخ HCV. يتم كذلك الكشف عن تركيبات صيدلانية تشتمل على هذه المكونات وطرق استخدامها لمعالجة HCV.

5

(TRENTE SIX PAGES)

RIBOSCIENCE, LLC.

P. P. SABA & CO., Casablanca

الوصف الكاملالإسناد المرجعي للطلبات ذات الصلة

- [0001] يستند هذا الطلب في الأسبقية إلى الطلب الأمريكي المؤقت ذي الرقم التسلسلي 61/824,034، المودع في 16 مايو 2013، والذي يتم تضمين الكشف عنه في هذه الوثيقة كمرجع، والذي يتسم بخضوعه للملكية المشتركة.

المجال التقني

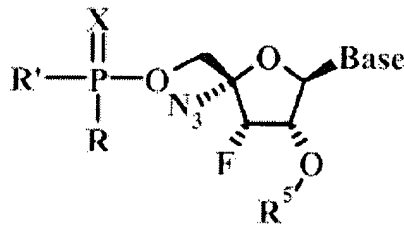
- [0002] يتعلق الاختراع بمشتقات نوكلوسيد كمثبطات استنساخ RNA لنسخة HCV. على وجه التحديد، يتعلق الاختراع باستخدام مشتقات البورين وبيريميدين نوكلوسيد كمثبطات استنساخ RNA لفيروس التهاب الكبد C (HCV) الجينومي الفرعي وتركيبات صيدلانية تحتوي على هذه المركبات.
- [0003] يمثل فيروس التهاب الكبد C السبب الرئيسي في مرض الكبد المزمن في العالم. يعاني مرضى HCV من مخاطر الإصابة بتليف الكبد وكارسينوما الخلايا الكبدية، ومن ثم يعد HCV من الأعراض الرئيسية لزراعة الكبد. يتاح حاليًا علاجان معتمدان لعدوى HCV (R. G. Gish, Sem. Liver. Dis., 1999, 19, 35) هما العلاج الأحادي بإنترفيرون- α والعلاج المشترك الأحاد بنظير نوكلوسيد، وريبافيرين (Virazole) مع إنترفيرون- α .
- [0004] إن أغلب العقاقير المعتمدة لعلاج العدوى الفيروسية هي نوكلوسيدات أو نظائر نوكلوسيد، وتثبط أغلب عقاقير نظير نوكلوسيد هذه الاستنساخ الفيروسي عقب التحول إلى مركبات تراي فوسفات المناظرة، وذلك بتثبيط إنزيمات بوليميراز الفيروسية. تسهم إنزيمات كيناز الخلوية عادة في هذا التحول إلى تراي فوسفات، وبالتالي يتم تقييم نوكلوسيدات بصورة مباشرة كمثبطات استنساخ HCV - على نحو مناسب¹ باختبار معتمد على الخلية. لا يتوفر اختبار الاستنساخ الفيروسي الفعلي المعتمد على الخلية أو النموذج الحيواني للعدواني في حالة HCV.

- [0005] ينتمي فيروس الالتهاب الكبدي C إلى عائلة الفيروسات المصفرة، وهو فيروس RNA، جينوم RNA المشفر لبولي بروتين كبير ينتج بعد المعالجة آلية الاستنساخ الضرورية لضمان تخليق سلالة RNA. يُعتقَد أن أغلب البروتينات غير البنائية المشفرة بجينوم HCV RNA تسهم في استنساخ RNA. لقد وصف Lohmann et al. [V. Lohmann et al., Science, 1999, 285, 110-113] إنشاء سلالة خلية ورم كبدي بشرية (Huh7) تم إدخال جزيئات HCV RNA جينومي فرعي إليها وظهرت استنساخًا بفعالية مرتفعة. يُعتقَد أن آلية استنساخ RNA في سلالات الخلية هذه مطابقة لاستنساخ جينوم HCV RNA كامل الطول في الخلايا الكبدية المصابة بالعدوى. لقد شكلت نسخ HCV cDNA جينومي فرعي المستخدمة في عزل سلالات الخلية هذه أساس تطور الاختبار المعتمد على الخلية لتحديد منظمات نظير النوكليوسيد لاستنساخ HCV.

الكشف عن الاختراع

- [0006] تكون المركبات التي لها الصيغة I مفيدة في علاج أمراض تنتج عن فيروس الالتهاب الكبدي C (HCV) ولاستخدامها في تركيبات صيدلانية تحتوي على هذه المركبات.

[0007] يتيح الطلب مركب له الصيغة I:



I

حيث: R تمثل O-R¹ أو NR⁴R¹؛

R' تمثل -OR³ أو N(R⁴)C(R^{2a})(R^{2b})C(=O)OR³

R^1 تمثل H أو هالو ألكيل صغير أو أريل، حيث يكون الأريل عبارة عن فينيل أو نفتيل، به استبدال اختياريًا بوحدة أو أكثر من ألكيل صغير، أو ألكينيل صغير، أو ألكينيل صغير، أو ألكوكسي صغير، أو هالو، أو هالو ألكيل صغير، أو $-N(R^{1a})_2$ ، أو أسيل أمينو، أو $-SO_2N(R^{1a})_2$ ، أو $-COR^{1b}$ ، أو $-SO_2(R^{1c})$ ، أو $-NHSO_2(R^{1c})$ ، أو نيترو، أو سيانو؛

تمثل كل R^{1a} على حدة H أو ألكيل صغير؛

5

تمثل كل R^{1b} على حدة $-OR^{1a}$ أو $-N(R^{1a})_2$ ؛

تمثل كل R^{1c} ألكيل صغير؛

تمثل كل من R^{2a} و R^{2b} - على حدة - H أو ألكيل صغير أو $-(CH_2)_rN(R^{1a})_2$ أو هيدروكسي ألكيل صغير أو $-CH_2SH$ أو $(CH_2)_pS(O)_pMe$ أو $(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ أو $(1H-إندول-3-يل)$ ميثيل أو $(1H-إندول-4-يل)$ ميثيل أو $(CH_2)_mC(=O)R^{1b}$ أو أريل أو أريل ألكيل صغير، حيث يوجد استبدال في الأريل اختياريًا بوحدة أو أكثر من هيدروكسي أو

0

ألكيل صغير، حيث قد يوجد استبدال اختياريًا في الأريل بوحدة أو أكثر من هيدروكسي أو ألكيل صغير أو هالو أو نيترو أو سيانو؛

تتراوح m من صفر إلى 3؛

تتراوح p من صفر إلى 2؛

تتراوح r من 1 إلى 6؛

أو R^{2a} تمثل H، وتكوّن R^{2b} و R^4 معًا $(CH_2)_n$ ؛

5

و n تساوي 4 أو 5؛

R^3 تمثل H أو ألكيل صغير أو هالو ألكيل صغير أو فينيل أو فينيل ألكيل صغير؛

R^4 تمثل H أو ألكيل صغير أو تكوّن R^{2b} و R^4 معًا $(CH_2)_3$ ؛

R^5 تمثل H أو $C(=O)R^{1c}$ أو $C(=O)R^{1b}$ أو $P(=O)(OR^1)(OR^{1a})$ أو $P(=O)(OR^1)(NR^4R^7)$ ؛

تكون القاعدة عبارة عن يوراسيل، أو سيتوزين، أو جوانين، أو أدينين، أو ثيرمين، أو 7-ديازا-7-فلورو أدينوزين، أو سيكلو ألكيل غير متجانس، وقد يوجد بكل منها استبدال بوحدة أو أكثر من هيدروكسي، أو ألكيل صغير، أو ألكوكسي صغير، أو هالو، أو نيترو، أو سيانو؛ و

X تمثل O أو S؛

5

أو ملح مقبول دوائياً منه.

[0008] يطرح مقدمو الطلب طريقة لعلاج عدوى فيروس التهاب الكبد الوبائي C (HCV) تتألف من إعطاء كمية فعالة علاجياً من مركب له الصيغة I إلى مريض في حاجة إليها.

[0009] يتيح الطلب تركيبة تحتوي على مركب له الصيغة I وسواغ مقبول صيدلانياً.

0

الوصف التفصيلي للاختراع

[0010] لقد ثبت أن المركبات التي لها الصيغة I تمثل مشبطات لاستئصال فيروس التهاب الكبد C جينومي فرعي في سلالة خلية الورم الكبدية. قد تكون هذه المركبات فعالة كعقاقير مضادة للفيروسات لعلاج عدوى HCV في البشر.

[0011] يشير مصطلح "ألكيل"، في هذه الوثيقة، إلى وحدة هيدروكربونية بنائية ذات سلسلة مستقيمة أو متفرعة تحتوي على ما يتراوح

5 من 1 إلى 12 ذرة كربون. يفضل أن يشير مصطلح "ألكيل" إلى وحدة هيدروكربونية بنائية ذات سلسلة مستقيمة أو متفرعة تحتوي على ما يتراوح من 1 إلى 7 ذرات كربون؛ ويفضل ميثيل، وإيثيل، وبروبيل، وأيزوبروبيل، و n-بيوتيل، وأيزوبيوتيل، و t-بيوتيل، و بنتيل. قد يوجد أو

لا يوجد استبدال في الألكيل. يتم اختيار مجموعات الاستبدال من واحدة أو أكثر من: سيكلو ألكيل، ونيتر، وأمينو، وألكيل أمينو، وداي ألكيل أمينو، وألكيل كربونيل، وسيكلو ألكيل كربونيل.

[0012] يشير مصطلح "سيكلو ألكيل"، في هذه الوثيقة، إلى مجموعة سيكلو ألكيل بما استبدال اختياريًا تحتوي على ما يتراوح من 3 إلى 7 ذرات كربون، مثل سيكلو بروبييل، أو سيكلو بيوتيل، أو سيكلو بنتيل، أو سيكلو هكسيل، أو سيكلو هبتيل.

[0013] يشير مصطلح "ألكوكسي"، في هذه الوثيقة، إلى مجموعة ألكيل-أوكسي مستقيمة أو متفرعة السلسلة بما استبدال اختياريًا، حيث يتخذ جزء "الألكيل" التعريف المحدد أعلاه، كميثوكسي أو إيثوكسي أو π -بروبييل أوكسي أو i -بروبييل أوكسي أو π -بيوتيل أوكسي أو t -بيوتيل أوكسي أو بنتيل أوكسي أو هكسيل أوكسي أو هبتيل أوكسي وأيزومراتها.

[0014] يشير مصطلح "ألكوكسي ألكيل"، في هذه الوثيقة، إلى مجموعة ألكوكسي يتم تعريفها كما هو محدد أعلاه. تضم الأمثلة على هذه المجموعة ميثوكسي، إيثيل، وميثوكسي إيثيل، وميثوكسي بروبييل، وإيثوكسي، إيثيل، وإيثوكسي إيثيل، وإيثوكسي بروبييل، وبروبييل أوكسي، وميثوكسي بيوتيل، وبروبييل أوكسي بيوتيل، وبيوتيل أوكسي بيوتيل، وبيوتيل أوكسي بيوتيل، وميثوكسي بنتيل، وبروبييل أوكسي بنتيل، وإيزومراتها.

[0015] يشير مصطلح "ألكينيل"، في هذه الوثيقة، إلى شق سلسلة هيدروكربونية به أو ليس به استبدال، يحتوي على ما يتراوح من 2 إلى 7 ذرات كربون، ويفضل ما يتراوح من 2 إلى 4 ذرات كربون، وبه رابطة أوليفينية مزدوجة أو رابطتين، والأفضل رابطة أوليفينية مزدوجة واحدة. الأمثلة على هذا الشق هي فنيل، أو 1-بروبينيل، أو 2-بروبينيل (أليل)، أو 2-بيوتينيل (كروتيل).

[0016] يشير مصطلح "ألكينيل"، في هذه الوثيقة، إلى شق سلسلة هيدروكربونية به أو ليس به استبدال، يحتوي على ما يتراوح من 2 إلى 7 ذرات كربون، ويفضل ما يتراوح من 2 إلى 4 ذرات كربون، وبه رابطة ثلاثية واحدة أو رابطتين، والأفضل رابطة ثلاثية واحدة. الأمثلة على هذا الشق هي إيثينيل، و1-بروبينيل، و2-بروبينيل، و1-بيوتينيل، و2-بيوتينيل، و3-بيوتينيل.

[0017] يشير مصطلح "هيدروكسي ألكيل"، في هذه الوثيقة، إلى مجموعة ألكيل ذات سلسلة مستقيمة أو متفرعة، كما سبق تعريفه، حيث يوجد استبدال بمجموعة هيدروكسي في 1 أو 2 أو 3 ذرات هيدروجين أو أكثر. تشمل الأمثلة على هذه المجموعة هيدروكسي ميثيل و1-هيدروكسي إيثيل و2-هيدروكسي إيثيل و1-هيدروكسي بروبييل و2-هيدروكسي بروبييل و3-هيدروكسي بروبييل وهيدروكسي أيزو بروبييل وهيدروكسي بيوتيل وما إلى ذلك.

5 [0018] يشير مصطلح "هالو ألكيل"، في هذه الوثيقة، إلى مجموعة ألكيل ذات سلسلة مستقيمة أو متفرعة، كما سبق تعريفه، حيث يوجد استبدال بهالوجين في 1 أو 2 أو 3 ذرات هيدروجين أو أكثر. تشمل الأمثلة على هذه المجموعة 1-فلورو ميثيل و1-كلورو ميثيل و1-برومو ميثيل و1-يودو ميثيل وتراي فلورو ميثيل وتراي كلورو ميثيل وتراي برومو ميثيل وتراي يودو ميثيل و1-فلورو إيثيل و1-كلورو إيثيل و1-برومو إيثيل و1-يودو إيثيل و2-فلورو إيثيل و2-كلورو إيثيل و2-برومو إيثيل و2-يودو إيثيل و2،2-داي كلورو إيثيل و3-برومو بروبييل و2،2،2-تري فلورو إيثيل وما إلى ذلك.

0 [0019] يشير مصطلح "ألكيل ثيو"، في هذه الوثيقة، إلى مجموعة (ألكيل) S- ذات سلسلة مستقيمة أو متفرعة، حيث يكون جزء "ألكيل" كما هو محدد أعلاه. تشمل الأمثلة على هذه المجموعة ميثيل ثيو أو إيثيل ثيو أو n-بروبييل ثيو أو i-بروبييل ثيو أو n-بيوتيل ثيو أو i-بيوتيل ثيو أو t-بيوتيل ثيو.

5 [0020] يشير مصطلح "أريل"، في هذه الوثيقة، إلى فينيل ونفثيل به استبدال اختياريًا (مثل 1-نفثيل أو 2-نفثيل أو 3-نفثيل). يمكن اختيار مجموعات استبدال الأريل المناسبة من مجموعات الاستبدال المذكورة لمجموعة الألكيل، بالإضافة إلى هيدروجين وهيدروكسي وألكيل به استبدال اختياريًا وهالو ألكيل وألكينيل وألكينيل وأريل أوكسي.

[0021] يشير مصطلح "سيكليل غير متجانس"، في هذه الوثيقة، إلى نظام غير متجانس الحلقات أحادي الحلقة أو ثنائي الحلقة أو ثلاثي الحلقة عطري أو مشبع به استبدال اختياريًا أو غير مشبع به استبدال جزئيًا يتم اختياره من النيتروجين والأكسجين والكبريت، ويمكن دمج حلقة كربونية أو حلقة غير متجانسة أحادية الحلقة عطرية أو مشبعة بها استبدال اختياريًا أو غير مشبعة جزئيًا.

[0022] تشمل الأمثلة على الحلقات غير المتجانسة المناسبة أوكسازوليل وأيزوكسازوليل وفيوريل وتترا هيدرو فيوريل و1، 3-داي أوكسولانيل وداي هيدرو بيرانيل و2-ثينيل و3-ثينيل وبيرازينيل وأيزوثيازوليل وداي هيدروكسازوليل وبيريميدينيل وتترازوليل و1-بيروليدينيل و2-بيروليدينيل و3-بيروليدينيل وبيروليدينونيل و(N-أكسيد)-بيريدينيل و1-بيرولييل و2-بيرولييل وترايازوليل، مثل 1، 2، 3-تريازوليل أو 1، 2، 4-تريازوليل و1-بيرازوليل و2-بيرازوليل و4-بيرازوليل وبيريدينيل ومورفولينيل (مثل 4-مورفولينيل) وثيومورفولينيل (مثل 4-ثيو مورفولينيل) وثيازوليل وبيريدينيل وداي هيدرو ثيازوليل وإيميدازوليدينيل وبيرازولينيل وبيرازينيل و1-إيميدازوليل و2-إيميدازوليل و4-إيميدازوليل و3-ثياديازوليل و4-ميثيل بيرازينيل و4-هيدروكسي بيريدين-1-يل.

[0023] يمكن اختيار مجموعات الاستبدال المناسبة للحلقة غير المتجانسة من تلك المحددة لمجموعة الألكيل، بالإضافة إلى ألكيل به استبدال اختياريًا أو ألكيل أو ألكينيل أو مجموعة أوكسو (=O) أو أمينو سلفونيل.

[0024] يشير مصطلح "أسيل" ("ألكيل كربونيل")، المستخدم في هذه الوثيقة، إلى مجموعة لها الصيغة $C(=O)R$ ، حيث R تمثل هيدروجين أو وحدة هيدروكربونية بنائية ذات سلسلة مستقيمة أو متفرعة تحتوي على ما يتراوح من 1 إلى 7 ذرات كربون أو مجموعة فينيل. 0. تتمثل أغلب مجموعات أسيل المفضلة في تلك التي تمثل فيها R أو وحدة هيدروكربونية بنائية ذات سلسلة مستقيمة أو متفرعة تحتوي على ما يتراوح من 1 إلى 4 ذرات كربون أو مجموعة فينيل.

[0025] يشير مصطلح هالوجين إلى فلور أو كلور أو بروم أو يود، ويفضل فلور أو بروم أو كلور.

[0026] في التمثيل التصويري لمركبات هذا الطلب، يشير الخط السميك مستدق الطرف (—) إلى مجموعة استبدال تقع أعلى مستوى الحلقة التي تنتمي إليها ذرة الكربون اللاتناظرية، ويشير الخط المتقطع (- - -) إلى مجموعة استبدال تقع أسفل مستوى الحلقة التي تنتمي إليها ذرة الكربون اللاتناظرية.

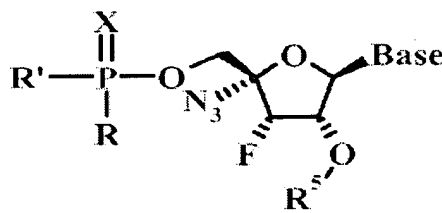
[0027] تُظهِر المركبات التي لها الصيغة I أزمرة فراغية. قد تكون هذه المركبات أي أيزومر أو خلائط أيزومرات مركب له الصيغة I. يمكن الحصول على هذه المركبات والمركبات الوسيطة وفقًا للاختراع الحالي المشتملة على ذرة كربون لاتناظرية واحدة أو أكثر كخلائط متحسسات راسيمية يمكن تحليلها.

[0028] تُظهِر المركبات التي لها الصيغة I تماثلاً تركيبياً، مما يعني إمكانية وجود مركبات هذا الاختراع في صورة مركبين كيميائيين أو أكثر قابلين للتحويل بسهولة. وفي حالات عديدة يعني ذلك تبادل ذرة الهيدروجين بين ذرتين أخريين حيث تكوّن مع واحدة منهما رابطة تساهمية. تكون المركبات المتماثلة تركيبياً متوازنة حركياً بالنسبة لبعضها البعض، ومن ثم ينتج عن محاولات فصل المواد عادة تكوّن خليط به الخواص الكيميائية والفيزيائية المتوقعة على أساس أبنية هذه المكونات.

5 [0029] أكثر أنواع تماثل التركيب شيوعاً هو ذلك الخاص بالكربونيل أو كيتو أو مركبات هيدروكسيل أو مركبات الهيدروكسيل غير المشبعة أو مركبات إنول. إن التغير البنائي هو إزاحة ذرة الهيدروجين بين ذرتي الكربون والهيدروجين مع إعادة ترتيب الروابط. على سبيل المثال، في العديد من مركبات ألديهيد وكيتون الأليفاتية، مثل أسيتالديهيد، تكون صورة الكيتو هي الصورة السائدة؛ بينما تكون صورة الإنول هي المكون الرئيسي في مركبات الإنول.

[0030] قد تكوّن مركبات الصيغة I القاعدية أملاحاً مقبولة صيدلانياً مع أحماض غير عضوية كأحماض هيدروهاليك (كحمض هيدروكلوريك وحمض هيدروبروميك) وحمض كبريتيك وحمض نيتريك وحمض فوسفوريك وما إلى ذلك، أو مع أحماض عضوية (كحمض أسيتيك وحمض طرطريك وحمض سكسينيك وحمض فيوماريك وحمض ماليك وحمض ماليك وحمض ساليسيليك وحمض سبيتريك وحمض ميثان سلفونيك وحمض p-تولوين وحمض سلفونيك وما إلى ذلك). يمكن تكوين وفصل هذه الأملاح وفقاً لطرق معروفة في المجال.

[0031] يتيح هذا الطلب مركب له الصيغة I:



I

حيث:

5

R تمثل O-R¹ أو NR⁴R¹؛

R³ تمثل $-\text{OR}^3$ أو $\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{R}^{2a})(\text{R}^{2b})\text{C}(=\text{O})\text{OR}^3$ ؛

R^{1'} تمثل $-\text{C}(\text{R}^{2a})(\text{R}^{2b})\text{C}(=\text{O})\text{OR}^3$ ؛

R¹ تمثل H أو هالو ألكيل صغير أو أريل، حيث يكون الأريل عبارة عن فينيل أو نفتيل، به استبدال اختياريًا بواحدة أو أكثر من ألكيل

صغير، أو ألكينيل صغير، أو ألكينيل صغير، أو ألكوكسي صغير، أو هالو، أو هالو ألكيل صغير، أو $-\text{N}(\text{R}^{1a})_2$ ، أو أسيل أمينو، أو -

5 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{1a})_2$ ، أو $-\text{COR}^{1b}$ ، أو $-\text{SO}_2(\text{R}^{1c})$ ، أو $-\text{NHSO}_2(\text{R}^{1c})$ ، أو نيترو، أو سيانو؛

تمثل كل R^{1a} على حدة H أو ألكيل صغير؛

تمثل كل R^{1b} على حدة $-\text{OR}^{1a}$ أو $-\text{N}(\text{R}^{1a})_2$ ؛

تمثل كل R^{1c} ألكيل صغير؛

تمثل كل من R^{2a} و R^{2b} - على حدة - H أو ألكيل صغير أو $-(\text{CH}_2)_r\text{N}(\text{R}^{1a})_2$ أو هيدروكسي ألكيل صغير أو $-\text{CH}_2\text{SH}$ - أو -

0 $(\text{CH}_2)_p\text{S}(\text{O})_p\text{Me}$ أو $(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ أو $(1H)$ -إندول-3-يل ميثيل أو $(1H)$ -إندول-4-يل ميثيل أو -

$(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{O})\text{R}^{1b}$ أو أريل أو أريل ألكيل صغير، حيث يوجد استبدال في الأريل اختياريًا بواحدة أو أكثر من هيدروكسي أو

ألكيل صغير أو ألكوكسي صغير أو هالو أو نيترو أو سيانو؛

تتراوح m من صفر إلى 3؛

تتراوح p من صفر إلى 2؛

5 تتراوح r من 1 إلى 6؛

أو R^{2a} تمثل H، وتكون R^{2b} و R⁴ معًا $(\text{CH}_2)_n$ ؛

n تساوي 4 أو 5؛

R^3 تمثل H أو ألكيل صغير أو هالو ألكيل صغير أو فينيل أو فينيل ألكيل صغير؛

R^4 تمثل H أو ألكيل صغير أو تكوّن R^{2b} و R^4 معًا $(CH_2)_3$ ؛

R^5 تمثل H أو $C(=O)R^{1c}$ أو $C(=O)R^{1b}$ أو $P(=O)(OR^1)(OR^{1a})$ أو $P(=O)(OR^1)(NR^4R^7)$ ؛

تكون القاعدة عبارة عن يوراسيل، أو سيتوزين، أو جوانين، أو أدينين، أو ثيريمين، أو 7-ديازا-7-فلورو أدينوزين، أو سيكلو ألكيل غير

متجانس، وقد يوجد بكل منها استبدال بوحدة أو أكثر من هيدروكسي، أو ألكيل صغير، أو ألكوكسي صغير، أو هالو، أو نيترو، أو

سيانو؛ و

X تمثل O أو S؛

أو ملح مقبول دوائيًا منه.

[0032] يتيح الطلب المركب المذكور أعلاه الذي له الصيغة I، حيث R تمثل $O-R^1$.

0 [0033] يتيح الطلب المركب المذكور أعلاه الذي له الصيغة I، حيث R^5 تمثل H.

[0034] يتيح الطلب المركب المذكور أعلاه الذي له الصيغة I، حيث R^1 تمثل نفثيل أو فينيل.

[0035] يتيح الطلب المركب المذكور أعلاه الذي له الصيغة I، حيث R^2 تمثل $N(R^4)C(R^{2a})(R^{2b})C(=O)OR^3$.

[0036] يتيح الطلب المركب المذكور أعلاه الذي له الصيغة I، حيث R^{2a} تمثل H، و R^{2b} تمثل ميثيل.

[0037] يتيح الطلب المركب المذكور أعلاه الذي له الصيغة I، حيث R^3 تمثل أيزوبروبيل.

5 [0038] يتيح الطلب المركب المذكور أعلاه الذي له الصيغة I، حيث R^4 تمثل H.

[0039] يتيح الطلب المركب المذكور أعلاه الذي له الصيغة I، حيث تكون القاعدة هي يوراسيل، أو سيتوزين، أو جوانين، أو أدنين، أو

ثريمين، أو 7-ديازا-7-فلورو أدنينوزين.

[0040] يتيح الطلب المركب المذكور أعلاه الذي له الصيغة I، حيث تكون يوراسيل، أو سيتوزين.

[0041] يتيح الطلب المركب المذكور أعلاه الذي له الصيغة I، حيث X تمثل O.

5 [0042] يتيح الطلب المركب المذكور أعلاه الذي له الصيغة I، حيث X تمثل S.

[0043] يتيح الطلب المركب المذكور أعلاه الذي له الصيغة I، حيث تكون القاعدة عبارة عن يوراسيل.

[0044] يتيح الطلب المركب المذكور أعلاه الذي له الصيغة I يتم اختياره من المجموعة المكونة مما يلي:

4-أزيدو-3-ديوكسي-3-فلورو يوريدين-5'-O-فينيل-N-(S)-1-(أيزو بروبووكسي كربونيل) إيثيل ثيو فوسفورو أميدات؛

4-أزيدو-3-ديوكسي-3-فلورو يوريدين-5'-O-1-نفثيل-N-(S)-1-(أيزو بروبووكسي كربونيل) إيثيل ثيو فوسفورو أميدات؛

0 4-أزيدو-3-ديوكسي-3-فلورو يوريدين-5'-O-2-نفثيل-N-(S)-1-(أيزو بروبووكسي كربونيل) إيثيل ثيو فوسفورو أميدات؛

4-أزيدو-3-ديوكسي-3-فلورو سيتيدين-5'-O-فينيل-N-(S)-1-(أيزو بروبووكسي كربونيل) إيثيل ثيو فوسفورو أميدات؛

4-أزيدو-3-ديوكسي-3-فلورو سيتيدين-5'-O-2-نفثيل-N-(S)-1-(أيزو بروبووكسي كربونيل) إيثيل ثيو فوسفورو أميدات؛

4-أزيدو-3-ديوكسي-3-فلورو يوريدين-5'-O-2-نفثيل-N-(S)-1-(أيزو بروبووكسي كربونيل) إيثيل ثيو فوسفورو أميدات؛

4-أزيدو-3-ديوكسي-3-فلورو يوريدين-5'-N, N}-بيس [S)-1-(أيزو بروبووكسي كربونيل) إيثيل] فوسفورو داي أميدات؛

5 4-أزيدو-3-ديوكسي-3-فلورو سيتيدين-5'-N, N}-بيس [S)-1-(أيزو بروبووكسي كربونيل) إيثيل] فوسفورو داي أميدات؛

4-أزيدو-3-ديوكسي-3-فلورو يوريدين-5- $\{N, N\}$ -بيس [(S)-1-(أيزو بروبووكسي كربونيل) إيثيل] ثيو فوسفورو داي أميدات؛

4-أزيدو-3-ديوكسي-3-فلورو يوريدين-5- $\{N, N\}$ -بيس [(S)-1-(بنزيل أوكسي كربونيل) إيثيل] ثيو فوسفورو داي أميدات؛

5 4-أزيدو-3-ديوكسي-3-فلورو يوريدين-5- $\{N, N\}$ -بيس [(S)-1-(2،2-داي ميثيل بروبييل أوكسي كربونيل) إيثيل] ثيو فوسفورو داي أميدات؛

4-أزيدو-3-ديوكسي-3-فلورو سيتيدين-5- $\{N, N\}$ -بيس [(S)-1-(3،3-داي ميثيل بيوتيل أوكسي كربونيل) إيثيل] فوسفورو داي أميدات؛

4-أزيدو-3-ديوكسي-3-فلورو سيتيدين-5- $\{N, N\}$ -بيس [(S)-1-(بنتيل أوكسي كربونيل) إيثيل] فوسفورو داي أميدات؛

0 4-أزيدو-3-ديوكسي-3-فلورو سيتيدين-5- $\{N, N\}$ -بيس [(S)-1-(سيكلو بنتيل أوكسي كربونيل) إيثيل] فوسفورو داي أميدات.

[0045] يتيح الطلب طريقة لعلاج عدوى فيروس التهاب C (HCV) تتألف من إعطاء كمية فعالة علاجياً من مركب له الصيغة I إلى مريض في حاجة إليها.

[0046] يتيح الطلب الطريقة المذكورة أعلاه، والتي تتألف كذلك من إعطاء معدل نظام مناعي أو عامل مضاد للفيروسات يعمل على تثبيط استنساخ HCV أو توليفة منهما.

5

[0047] يتيح الطلب الطريقة المذكورة أعلاه، حيث يكون معدل النظام المناعي عبارة عن إنترفرون أو إنترفرون مشتق كيميائياً.

[0048] على نحو بديل، يتيح الطلب الحالي الطريقة المذكورة أعلاه، حيث يتم انتقاء العامل المضاد للفيروسات من المجموعة المكونة من

منشط HCV بروتياز أو منشط HCV بوليميراز أو منشط HCV هيليكاز أو منشط HCV برعماز أو منشط اندماج HCV وتوليفة منها.

[0049] يتيح الطلب الطريقة المذكورة أعلاه لتثبيت استنساخ HCV في خلية، تتألف من إعطاء مركب له الصيغة I.

5

[0050] يتيح الطلب تركيبة تشتمل على مركب له الصيغة I.

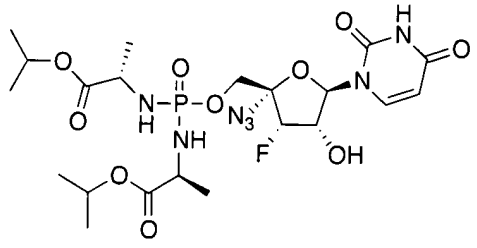
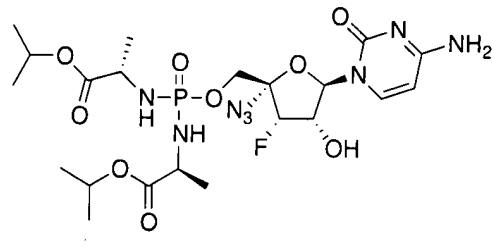
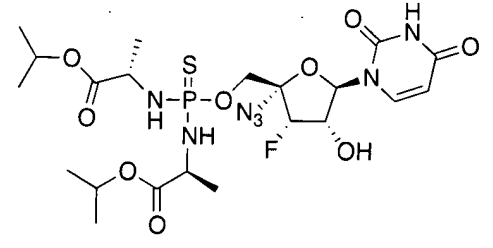
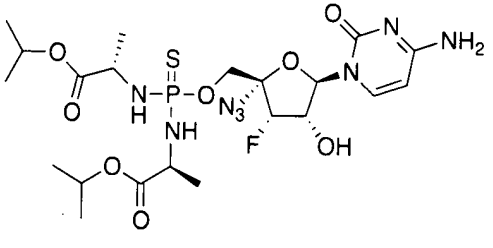
[0051] يتيح الطلب التركيبة المذكورة أعلاه مختلطة مع واحدة على الأقل من مادة حاملة أو مادة مخففة أو سواغ.

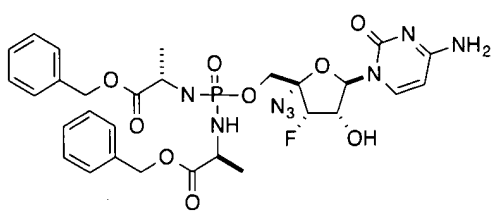
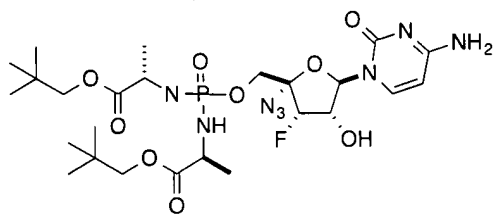
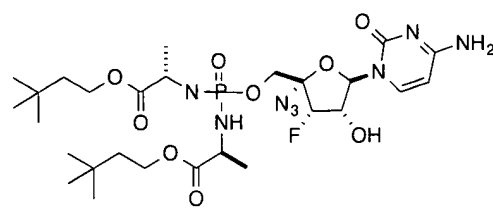
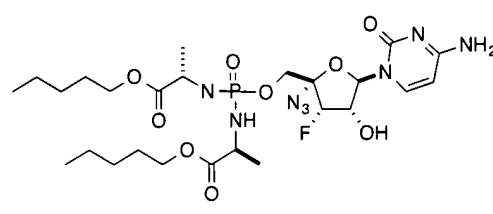
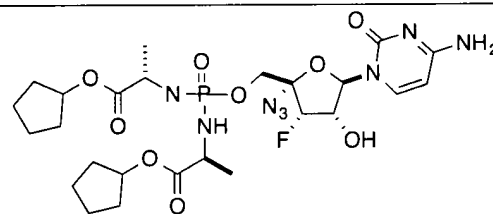
[0052] يتيح الطلب استخدام مركب له الصيغة I في تصنيع دواء لعلاج HCV.

[0053] يتيح الطلب مركباً أو تركيبة أو طريقة مذكورة في هذه الوثيقة.

جدول 1		
الاسم	الصيغة البنائية	رقم المركب
4'-أزيدو-3'-ديوكسي-3'-فلورو يوريدين-5'-O-فينيل-N-(S)- 1-(أيزو بروبوكسي كربونيل) إيثيل ثيو فوسفورو أميدات		1-I
4'-أزيدو-3'-ديوكسي-3'-فلورو يوريدين-5'-O-1-نفثيل-N- 1-(S)-1-(أيزو بروبوكسي كربونيل) إيثيل ثيو فوسفورو أميدات؛		2-I

جدول 1		
الاسم	الصيغة البنائية	رقم المركب
<p>4-أزيدو-3-ديوكسي-3-فلورو يوريدين-5-<i>O</i>-2-نفثيل-<i>N</i>- (<i>S</i>)-1-(أيزو برووكسي كربونيل) إيثيل ثيو فسفوراميدات؛</p>		3-I
<p>4-أزيدو-3-ديوكسي-3-فلورو سيتيدين-5-<i>O</i>-2-فينيل-<i>N</i>-(<i>S</i>)- 1-(أيزو برووكسي كربونيل) إيثيل ثيو فسفوراميدات؛</p>		4-I
<p>4-أزيدو-3-ديوكسي-3-فلورو سيتيدين-5-<i>O</i>-2-نفثيل-<i>N</i>- (<i>S</i>)-1-(أيزو برووكسي كربونيل) إيثيل ثيو فسفوراميدات؛</p>		5-I
<p>4-أزيدو-3-ديوكسي-3-فلورو سيتيدين-5-<i>O</i>-2-نفثيل-<i>N</i>- (<i>S</i>)-1-(أيزو برووكسي كربونيل) إيثيل ثيو فسفوراميدات؛</p>		6-I

جدول 1		
رقم المركب	الصيغة البنائية	الاسم
7- I		4-أزيدو-3-ديوكسي-3-فلورو يوريدين-5- <i>N, N</i> -بيس (S)- 1-(أيزو بروبوكسي كربونيل إيثيل) فوسفورو داي أميدات
8- I		4-أزيدو-3-ديوكسي-3-فلورو سيتيدين-5- <i>N, N</i> -بيس (S)- 1-(أيزو بروبوكسي كربونيل إيثيل) فوسفورو داي أميدات
9- I		4-أزيدو-3-ديوكسي-3-فلورو يوريدين-5- <i>N, N</i> -بيس (S)- 1-(أيزو بروبوكسي كربونيل إيثيل) ثيو فوسفورو داي أميدات
10- I		4-أزيدو-3-ديوكسي-3-فلورو سيتيدين-5- <i>N, N</i> -بيس (S)- 1-(أيزو بروبوكسي كربونيل إيثيل) فوسفورو داي أميدات

جدول 1		
رقم المركب	الصيغة البنائية	الاسم
11-I		4-أزيدو-3-ديوكسي-3-فلورو سيتيدين-5- $\{N, N\}$ -بيس (S)- 1-(بنزيل أوكسي كربونيل) إيثيل فوسفورو داي أميدات؛
12-I		4-أزيدو-3-ديوكسي-3-فلورو سيتيدين-5- $\{N, N\}$ -بيس (S)- 1-(2,2-داي ميثيل بروبيل أوكسي كربونيل) إيثيل ثيو فوسفورو داي أميدات
13-I		4-أزيدو-3-ديوكسي-3-فلورو سيتيدين-5- $\{N, N\}$ -بيس (S)- 1-(3,3-داي ميثيل بيوتيل أوكسي كربونيل) إيثيل فوسفورو داي أميدات؛
14-I		4-أزيدو-3-ديوكسي-3-فلورو سيتيدين-5- $\{N, N\}$ -بيس (S)- 1-(بنثيل أوكسي كربونيل) إيثيل فوسفورو داي أميدات
15-I		4-أزيدو-3-ديوكسي-3-فلورو سيتيدين-5- $\{N, N\}$ -بيس (S)- 1-(سيكلو بنتيل أوكسي كربونيل) إيثيل

جدول 1		
الاسم	الصيغة البنائية	رقم المركب
فوسفورو داي أميدات		

[0054] إن هذا الطلب يتعلق بطلب Smith, David B.; Kalayanov, Genadiy; Sund, Christian; Winqvist, Anna; Maltseva, Tatiana; Leveque, Vincent J.-P.; Rajyaguru, Sonal; Le Pogam, Sophie; Najera, Isabel; Benkestock, Kurt; et al Journal of Medicinal Chemistry (2009), 52(9), 2971-2978

5

مخططات عامة

[0055] توصف الطرق السابق ذكرها بمزيد من التفصيل فيما يلي:

[0056] يمكن تحضير مركب نوكلبيوسيد 3-فلورو-3-ديوكسي يوريدين (1) المتاح تجاريًا وفقًا للإجراءات المذكورة بواسطة Gosselin, G. et al, *Collect. Czech. Chem. Commun.* (2006), Vol. 71, No. 7, 991-1010

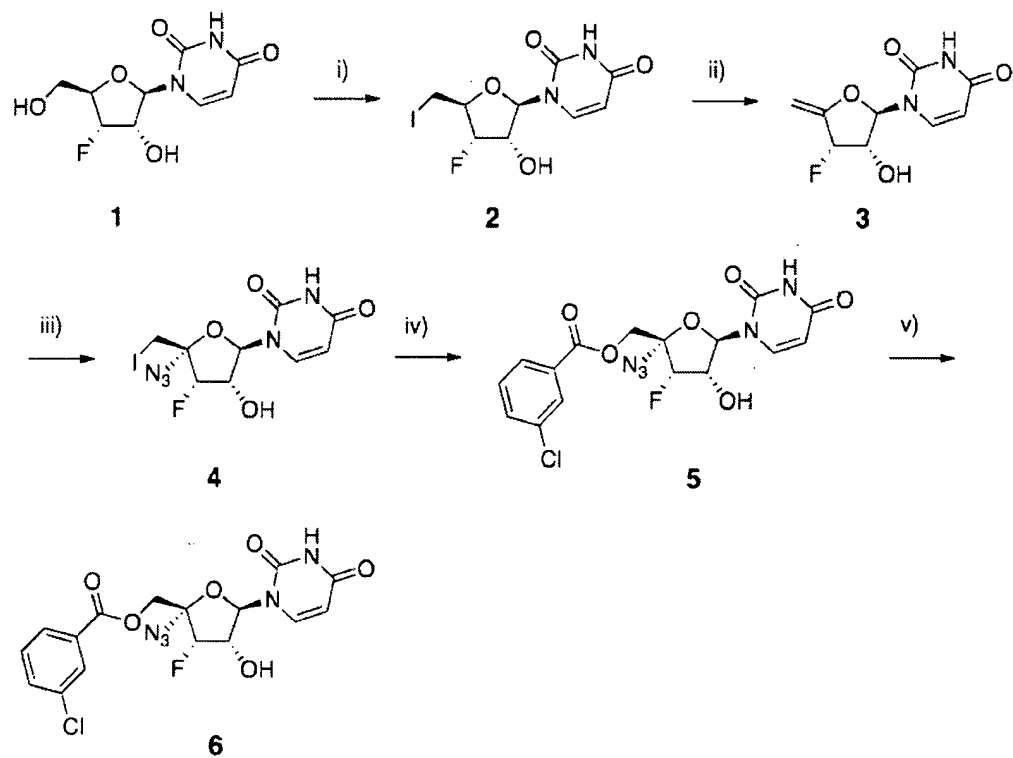
تؤدي المعالجة باليود ثم إزالة اليوديد تحت ظروف قاعدية إلى الحصول على المركب الوسيط 3. يمكن إدخال مجموعة أزيدو عند موضع 4

0 في المركب الوسيط 3 متبوعًا بالإزاحة المؤكسدة ل 5-يوديد بمحمض m-كلورو بير بنزويك في المركب الوسيط 4 للحصول على 5 وفقًا للطرق المذكورة بواسطة Smith, D. B. et al, *J. Med. Chem.* (2009), 52(9), 2971-2978. يتم الحصول على

المركب الوسيط يوريدين 6 (مخطط 1) بنزع حماية مجموعة 5-m-كلورو بير بنزويل في المركب الوسيط 5.

مخطط 1

-18-



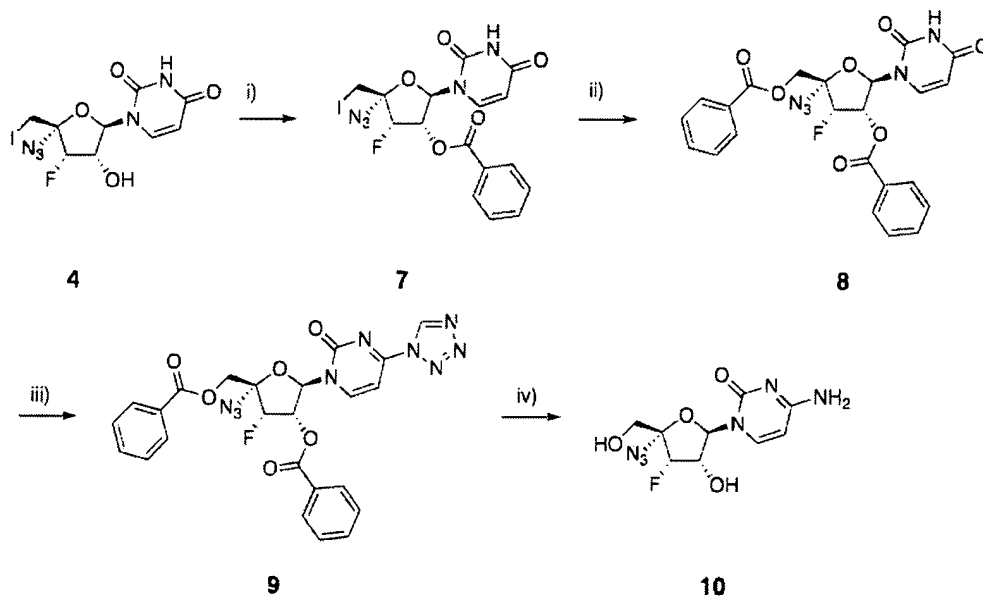
i) I_2 , PPh_3 , THF; ii) $NaOMe$, $MeOH$; iii) I_2 , $[Bn(Et)_3N]N_3$, THF, $MeCN$;
 iv) $mCPBA/mCBA$, Bu_4NHSO_4 , K_2HPO_4 ; v) NH_3 , $MeOH$

[0057] تم الكشف عن المركب الوسيط سيتيدين 10 بواسطة Smith, D. B. et al in *J. Med. Chem.* (2009),

52(9), 2971-2978. على نحو بديل، يمكن تحضير المركب 10 بفعالية بالطريقة التخليقية الموضحة في مخطط 2.

مخطط 2

-19-



i) BzCl, DMAP, CH₂Cl₂; BzONa, DMSO; 1H-tetrazole, (4-Cl-PhO)P(O)Cl₂, Pyr; iv) NH₃, MeOH

[0058] يمكن تحضير مركبات فوسفوراميدات وفقاً للاختراع الحالي بتكثيف النوكليوسيد 6 مع نظير حمض فوسفوراميدو كلوريدوثيونيك به

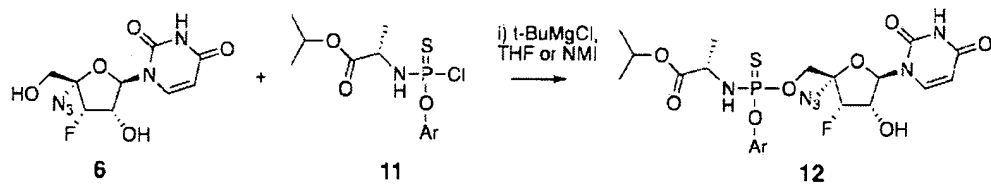
استبدال على نحو مناسب من نوع 11 في وجود قاعدة قوية (مخطط 3). يتم الحصول على المنتج المقترن 12 في الصيغة I كخليط من

مزدوجي تجاسم في تفاعل إقران مبدئيًا، ويمكن فصلهما إلى متشاكلات كيرالية مناظرة بواسطة عمود كيرالي أو HPLC كيرالي أو

5

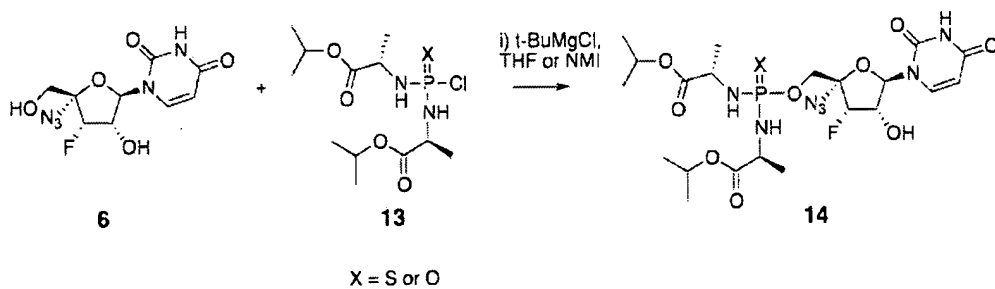
كروماتوجراف SFC كيرالي.

مخطط 3



[0059] يمكن تحضير مركبات فوسفورو داي أميدات لها الصيغة I - 7 إلى I - 5 في الاختراع الحالي بتكثيف نوكلوسيد 6 مع كلوريد فوسفورو داي أميديك به استبدال على نحو مناسب أو مع كلوريد فوسفورو داي أميدو ثيويك من النوع 13 (حيث يوجد استبدال في مجموعة إستر بكحول ذي صلة) في وجود قاعدة قوية (مخطط 4).

مخطط 4



5

أمثلة بيولوجية

- [0060] يقيس هذا الاختبار قدرة المركبات التي لها الصيغة I على تثبيط استنساخ HCV RNA وبالتالي فائدتها في علاج عدوى HCV. يستخدم الاختبار مرسل كقراءة بسيطة لمستوى RNA لنسخة HCV داخل الخلية. يتم إدخال جين رينبلا لوسيفيراز إلى إطار القراءة المفتوح الأول للجزء المنشأ من نسخة 1b من النوع الجيني NK5.1 (N. Krieger *et al.*, *J. Virol.* 2001 (75(10):4614) عقب متواليه موقع إدخال ريبوسوم الداخلي (IRES) ودمجه مع جين نيوميسين فوسفور ترانسفيراز (NPTII) من خلال بيتيد ذاتي الانشطار 2 من فيروس القدم والقم (-928(4):13 *EMBO* 1994 M.D. Ryan & J. Drew, 933). بعد الاستنساخ المعلمي، يتم التوصيل الكهربائي لـ RNA إلى خلايا الورم الكبدية Huh7 وفضل ومد المستعمرات المقاومة لـ G418. تحتوي سلالة الخلية 2209-23 المنتقاة على نحو ثابت على RNA الجينومي الفرعي لـ HCV استنساخي ويعكس نشاط رينبلا لوسيفيراز، الذي يتم التعبير عنه وراثيًا بواسطة النسخة، مستوى RNA الخاص به في الخلايا. يتم إجراء هذا الاختبار في أطباق مزدوجة: أحدهما أبيض معتم والآخر شفاف، وذلك لقياس النشاط المضاد للفيروسات والتسمم الخلوي للمركب الكيميائي مع ضمان أن النشاط الملحوظ لا يرجع إلى انخفاض التكاثر الخلوي أو الموت الخلوي.

5

[0061] يتم استنبات خلايا نسخة HCV (2209-23) التي تعبر وراثيًا عن مرسل رينبلا لوسيفيراز في Dulbecco's MEM (Invitrogen، فئة رقم 10569-010) مع 5% من مصّل جنين بقري (FBS، Invitrogen، فئة رقم 10082-147) ووضعتها في طبق مكوّن من 96 عين بمعدل 5000 خلية في كل عين، واستنباتها طول الليل. بعد 24 ساعة، أضيف تخفيفات مختلفة من المركبات الكيميائية في وسط النمو إلى الخلايا وتم تحضينها عند 37 م لمدة ثلاثة أيام. في نهاية فترة التحضين، تم حصد الخلايا في الأطباق البيضاء وقياس نشاط لوسيفيراز بنظام اختبار *R. luciferase* (Promega، فئة رقم E2820). يتم تضمين جميع المواد الكاشفة الموصوفة في الفقرة التالية في مجموعة المصنّع ويتم اتباع تعليمات المصنّع في تحضير المواد الكاشفة. يتم غسل الخلايا مرة بـ 100 ميكرو لتر من محلول ملحي منظم بالفوسفات (عند رقم هيدروجيني يساوي 7) (PBS) في كل عين وتحليلها بـ 20 ميكرو لتر من 1× المحلول المنظم لاختلال اختبار *R. luciferase* قبل تحضينها عند درجة حرارة الغرفة لمدة 20 دقيقة. تم إدراج الطبق بعدها في مقياس قراءة إضاءة الطبق الدقيق (Berthold Technologies) Centro LB 960 وحقن 100 ميكرو لتر من المحلول المنظم لاختبار *R. luciferase* في كل عين وقياس الإشارة مع تأخير زمني يبلغ ثابنتين برنامج قياس كل ثابنتين. يمكن حساب IC₅₀، أي تركيز العقار المطلوب لتقليل مستوى النسخة بنسبة 50% من قيمة الخلية غير المعالجة المقارنة من مخطط نسبة الانخفاض المثوية لنشاط لوسيفيراز مقابل تركيز العقار كما هو مذكور أعلاه.

[0062] تُستخدم المادة الكاشفة WST-1 من Roche Diagnostic (فئة رقم 1644807) في اختبار التسمم الخلوي. يضاف 10 ميكرو لتر من المادة الكاشفة WST-1 إلى كل عين من الأطباق الشفافة بما في ذلك العيون المحتوية على الوسط فقط بصفتها عيون خالية. يتم تحضين الخلايا بعدئذٍ لمدة ساعتين عند 37 م وتقاس قيمة OD بقارئ أطباق عيار دقيق من نوع MRX (Lab System) Revelation بمعدل 450 نانو متر (مرشح مرجعي عند 650 نانو متر). يمكن حساب CC₅₀، أي تركيز العقار المطلوب للحد من التكاثر الخلوي بنسبة 50% من قيمة الخلية غير المعالجة المقارنة من مخطط نسبة الانخفاض المثوية لقيمة WST-1 مقابل تركيز العقار كما هو مذكور أعلاه.

الجرعة والإعطاء

[0063] كما يتضح في الجدول المذكور أعلاه، تتسم المركبات التي لها الصيغة I بفعالية لا تقل عن العقاقير المضادة للفيروسات لعلاج

عدوى HCV في البشر، أو يتم تثبيتها بمركب يُظهِر هذا النشاط.

[0064] في نموذج آخر للاختراع، يمكن إعطاء المركب الفعال أو مشتق العقار الأولي الخاص به مع عامل آخر مضاد للفيروسات، كعامل

مضاد للالتهاب الكبدي، يشمل المركبات التي لها الصيغة I. عند إعطاء المركب الفعال أو مشتقه أو ملححه مع عامل آخر مضاد

5 للفيروسات، قد يزداد نشاطه عن نشاط المركب الأصلي. يمكن تقييم ذلك بسهولة بتحضير المشتق واختبار نشاطه المضاد لـ HCV وفقاً

للطريقة المذكورة في هذه الوثيقة.

[0065] يتراوح إعطاء المركب الفعال من الإعطاء المتواصل (بالتقطير داخل الوريد) إلى الإعطاء الفموي المتعدد يوميًا (على سبيل المثال،

بناء على إرشاد الطبيب) والذي قد يشمل الإعطاء الفموي والموضعي وغير المعوي والإعطاء في العضل وفي الوريد وتحت الجلد وفي الأدمة

(وقد يشمل عامل تحسين النفاذ) والإعطاء عبر الأشداق وفي صورة تحاميل، من بين طرق إعطاء أخرى.

0 [0066] يمكن استخدام مشتقات نوكلوسيد بها استبدال بـ 4'-أزيدو-3'-فلورو وكذلك أملاحها المقبولة صيدلانيًا كأدوية في صورة أية

صيغة صيدلانية. يمكن إعطاء الصيغة الصيدلانية داخليًا، إما فمويًا في صورة أقراص أو أقراص مغلقة أو مستحلبات أو كبسولات جيلاتين

صلبة ورخوة أو محاليل أو مستحلبات أو شراب أو معلقات أو الإعطاء في المستقيم في صورة تحاميل على سبيل المثال. يمكن كذلك إعطاء

الصيغة غير معويًا (في العضل، أو في الوريد، أو تحت الجلد، أو بالحقن داخل القص أو بتقنيات التسريب) في صورة محاليل حقن، على

سبيل المثال، أو في الأنف في صورة رشاشات أنفية، أو رشاش للاستنشاق، أو بالإعطاء الموضعي وما إلى ذلك.

5 [0067] لتصنيع المستحضرات الصيدلانية، يمكن صياغة مشتقات نوكلوسيد التي بها استبدال عند الموضع 4'، وكذلك أملاحها

المستخدمة صيدلانيًا، مع سواغ عضوي أو غير عضوي حامل علاجيًا لإنتاج أقراص أو أقراص مغلقة أو مستحلبات أو كبسولات جيلاتينية

صلبة ورخوة أو محاليل أو مستحلبات أو معلقات.

[0068] يمكن صياغة المركبات التي لها الصيغة I في صورة خليط مع مادة حاملة مقبولة صيدلانيًا. على سبيل المثال، يمكن إعطاء مركبات

الاختراع الحالي فمويًا في صورة أملاح مقبولة دوائيًا. نظرًا لتقابلية مركبات الاختراع الحالي للذوبان في الماء، فإنه يمكن إعطاؤها في الوريد في

محلول ملحي فسيولوجي (منظم إلى رقم هيدروجيني يتراوح من حوالي 7.2 إلى 7.5 على سبيل المثال). يمكن استخدام محاليل منظمة تقليدية، كالفوسفات أو البيكربونات أو السيترات لهذا الغرض. يمكن لصاحب المهارة في المجال تعديل هذه الصيغ وفقاً لإرشادات المواصفة للحصول على صيغ عديدة لطريقة إعطاء معينة دون أن يتسبب ذلك في تحول تركيبات الاختراع الحالي إلى تركيبات غير ثابتة أو التأثير على نشاطها العلاجي. على وجه التحديد، يمكن تعديل مركبات الاختراع لجعلها أكثر قابلية للذوبان في الماء أو في ناقل آخر بسهولة بإجراء تعديلات بسيطة (كتكوين الملح والأسترة وما إلى ذلك) معروفة لصاحب المهارة في المجال. يمكن كذلك لصاحب المهارة العادية في المجال 5 تعديل طريقة الإعطاء ونظام الجرعة لمركب معين لإدارة الخواص الدوائية الحركية لمركبات الاختراع للحصول على أقصى تأثير مفيد لها على المرضى.

[0069] في الصيغ المعطاة بطريق غير معوي، تحتوي المادة الحاملة عادة على ماء معقم أو محلول كلوريد صوديوم مائي، وذلك على الرغم من إمكانية تضمين مكونات أخرى كذلك التي تساعد على التشتت. بالطبع، في حالة استخدام ماء معقم والاحتفاظ به على حالته المعقمة هذه، فإنه يجب كذلك تعقيم المواد الحاملة والتركيبات. يمكن كذلك تحضير معلقات قابلة للحقن وتستخدم في هذه الحالة مواد حاملة سائلة مناسبة وعوامل تعليق وما إلى ذلك.

[0070] تتمثل السواغات المناسبة للاستخدام في الأقراص والأقراص المغلفة والمستحلبات وكبسولات الجيلاتين الصلبة، على سبيل المثال، في اللاكتوز ونشا الذرة ومشتقاتها والتلك وحمض ستباريك أو أملاحها.

[0071] يمكن تغليف الأقراص أو الكبسولات معويًا أو إطلاقها على نحو مقنن بتقنيات قياسية.

[0072] تعد الزيوت النباتية والأشماغ والدهون والكحولات عديدة الهيدروكسيل شبه الصلبة والسائلة أمثلة على السواغات المناسبة 5 لكبسولات الجيلاتين الرخوة.

[0073] يعد الماء أو المحلول الملحي أو الكحولات أو الكحولات عديدة الهيدروكسيل أو الجليسيرين أو الزيوت النباتية أمثلة على السواغات المناسبة لمحاليل الحقن.

[0074] تعد الزيوت الطبيعية والمتحمدة والأشباع والدهون والكحولات عديدة الهيدروكسيل شبه الصلبة والسائلة أمثلة على السواغات

المناسبة للتحاميل.

[0075] يعد الماء أو الكحولات عديدة الهيدروكسيل أو السكروروز أو سكر محمول أو الجلوكوز أمثلة على السواغات المناسبة للمحاليل

والشراب للاستخدام المعوي.

5 [0076] يمكن طرح المستحضرات الصيدلانية وفقًا للاختراع الحالي في صورة صيغ مقننة الإطلاق أو صيغ أخرى مناسبة.

[0077] قد تحتوي المستحضرات الصيدلانية على مواد حافظة أو مواد إذابة أو مثبتات أو عوامل ترطيب أو مستحلبات أو مواد تحلية أو

ملونات أو مكسبات نكهة أو أملاح لضبط الضغط الأسموزي والمحاليل المنظمة وعوامل الحجب أو مضادات الأكسدة.

[0078] قد تشمل المستحضرات الصيدلانية كذلك على عوامل فعالة علاجيًا معروفة في المجال.

[0079] قد تندرج الجرعة تحت نطاق متسع ويمكن ضبطها وفقًا للمتطلبات الفردية في كل جرعة محددة. في حالة الإعطاء الفموي، تتراوح

0 الجرعة اليومية المناسبة من العلاج الأحادي و/أو العلاج المشترك من حوالي 0.01 إلى حوالي 100 مجم/كجم من وزن الجسم. تتراوح

الجرعة اليومية المفضلة من حوالي 0.1 إلى حوالي 500 مجم/كجم من وزن الجسم، والأفضل أن تتراوح من 0.1 إلى حوالي 100

مجم/كجم من وزن الجسم، والأفضل أن تتراوح من 1 إلى حوالي 100 مجم/كجم من وزن الجسم يوميًا. يحتوي المستحضر النمطي على ما

يتراوح من 5% إلى حوالي 95% من المركب الفعال (وزن/وزن). يمكن إعطاء الجرعة اليومية في صورة جرعة واحدة أو جرعات مقسمة

تتراوح نمطيًا من 1 إلى 5 جرعات يوميًا.

5 [0080] في صور جرعة صيدلانية معينة، تفضل صورة العقار الأولي من المركبات خاصة تلك المشتملة على مشتقات معالجة بالأسيل

(معالجة بأسيتيل أو خلاف ذلك)، وإسترات بيريدين، وصور أملاح عديدة من مركبات الاختراع الحالي. سوف يدرك صاحب المهارة في

المجال كيفية تعديل مركبات الاختراع الحالي إلى صور العقاقير الأولية بسهولة وذلك لتيسير إعطاء المركبات الفعالة إلى الموقع المستهدف في

✓

الكائن الحي العائل أو المريض. يمكن لصاحب المهارة في المجال الاستفادة من المتغيرات الدوائية الحركية المفضلة لصور العقاقير الأولية، حيثما يتناسب، في توصيل مركبات الاختراع إلى الموقع المستهدف في الكائن الحي العائل أو المريض لزيادة تأثير المركب إلى أقصى حد.

مؤشرات وطريقة العلاج

[0081] تكون مركبات الاختراع وصورها الأيزومرية وأملاحها المقبولة صيدلانيًا مفيدة في علاج والوقاية من عدوى HCV.

5 [0082] يتيح الطلب طريقة لعلاج عدوى فيروس التهاب الكبد C (HCV) تتألف من إعطاء كمية فعالة علاجيًا من مركب له الصيغة I إلى مريض في حاجة إليها.

[0083] يتيح الطلب طريقة لتنشيط استنساخ HCV في خلية تتألف من إعطاء مركب له الصيغة I.

علاج مشترك

[0084] تتسم مركبات الاختراع وصورها الأيزومرية وأملاحها المقبولة صيدلانيًا بفائدتها في علاج والوقاية من عدوى HCV عند

0 استخدامها منفردة أو في توليفة مع مركبات أخرى تستهدف عناصر أو وظائف فيروسية أو خلوية تظهر في دورة حياة HCV. تشمل فئات المركبات المفيدة في الاختراع، على سبيل المثال لا الحصر، جميع فئات مضادات فيروسات HCV.

[0085] في طرق العلاج المشترك، تشمل الفئات الميكانيكية من العوامل المفيدة عند الجمع بينها وبين مركبات الاختراع، على سبيل

المثال، نوكلوسيد ومثبطات عدا نوكلوسيد ليوليميراز HCV، ومثبطات بروتياز، ومثبطات هيليكاز، ومثبطات NS4B وعوامل دوائية

تنشط وظيفيًا موقع الدخول الريوسومي الداخلي (IRES) وأدوية أخرى تنشط ارتباط خلية HCV أو دخول الفيروس أو ترجمة HCV

5 RNA أو استنساخ HCV RNA أو استنساخ أو نضوج HCV أو التجميع أو إطلاق الفيروس. تشمل المركبات المحددة المدرجة

تحت هذه الفئات والمفيدة في الاختراع، على سبيل المثال لا الحصر، مثبطات HCV بروتياز الخطية وكبيرة الحلقة والحلقية غير المتجانسة

مثل تيلايرفير (VX-950) وبوسيرفير (SCH-503034) ونارالبرفير (SCH-9005 18) و- (R) ITMN- 191

و (سيلوبرفير) و BI-2061 و BI-201335، MK- 7009، TMC-435350 (a.k.a. TMC-435)، 7227 و

و VX-500, ACH-1095, ACH-1625, BMS-650032 (مضبوط عامل بروتياز المشترك HCV NS4A) و
 ABT-450 EP-0 و IDX-3 16, IDX- 136, PHX2054, PHX-1766, VX-8 13
 13420 (والجوانسات) و VBY-376 ؛ وتشمل مضبوطات بوليميراز HCV نوكلوسيدي (ريبليكان) المفيدة في الاختراع، على سبيل
 المثال لا الحصر، R7128, PSI-785 1, IDX-184, IDX-102, R1479, UNX-08 189, PSI-6130, و
 5 PSI-879, PSI-938 ونظائر نوكلوسيد و نوكلوتيد عديد أخرى ومضبوطات HCV تشمل (على سبيل المثال لا الحصر) تلك المشتقة
 في صورة نوكلوسيدات (نوكلوتيدات) معدلة عند C-2 -ميثيل، ونوكلوسيدات (نوكلوتيدات) معدلة عند 4'-آزا، ونوكلوسيدات
 (نوكلوتيدات) معدلة عند 7'-ديازا. تشمل مضبوطات بوليميراز HCV غير النوكلوسيدية (ريبليكان) المفيدة في الاختراع، على سبيل المثال
 لا الحصر، HCV-796, HCV-371, VCH-759, VCH-916, VCH-222, ANA-598, و
 A- و GS-9190, BI-207127, ABT-072, PF-00868554, ABT-333, MK-3281
 0 . GL-59728 and GL-60667, JKT-109, 837093

[0086] بالإضافة إلى ذلك، يمكن استخدام مركبات الاختراع في توليفة مع مضادات فيلين حلقية وفيلين مناعي (كـمركبات DEBIO
 و NM-811 وسيكلو سبورين ومشتقاته على سبيل المثال لا الحصر) ومضبوطات كيناز ومضبوطات بروتينات الصدمة الحرارية (مثل
 HSP70 و HSP90) وعوامل معدلة للمناعة أخرى تشمل، على سبيل المثال لا الحصر، إنترفرونات (ألفا، بيتا، أوميغا، -
 جاما، -لامبادا، -أو عوامل تخليقية) مثل إنترن أ، روفرون-أ، كانفيرون-300 A، أدفايرون، إنفيرجين، هوموفرون، سوميفرون MP،
 5 ألفافيرون، IFN- β ، فيرون، وما إلى ذلك؛ مركبات إنترفرون المشتقة من بولي إيثيلين جليكول (معالجة بولي إيثيلين جليكول) مثل
 PEG إنترفرون- α -2a (Pegasys)، و PEG إنترفرون- α -2b (PEGIntron)، و IFN- α -con1 معالج بولي
 إيثيلين جليكول وما إلى ذلك؛ صيغ ممتدة التأثير ومشتقات مركبات إنترفرون مثل إنترفرون المندمج مع ألبومين، وألنوفرون، ولوكترون، وما
 إلى ذلك؛ وإنترفرونات ذات أنواع مختلفة من نظم الإعطاء المقننة (مثل ITCA-638، أوميغا-إنترفرون المنقول بنظام توصيل
 DUROS تحت الجلد)؛ مركبات محفزة لتخليق الإنترفرون في الخلايا مثل ريسيكومود وما إلى ذلك؛ إنترلوكينات؛ ومركبات تحسن تطور
 10 CpG- استجابة الخلية التائية المساعدة من النوع 1 مثل SCV-07 وما إلى ذلك؛ ومساعدات مستقبل أشبه بـ TOLL مثل CpG-

10101 (أكتيلون) وأيزوتورابين وANA773 وما إلى ذلك؛ وثيموسين α -1؛ وANA-245 وANA-246؛ وداي هيدروكلوريد هيستامين؛ وبروباجيرمانيوم؛ وتتراكلورو ديكا أكسيد؛ وأملجين، IMP-321، وKRN-7000، وأجسام مضادة مثل سيفاسير وXTL-6865 وما إلى ذلك، ولقاحات وقائية وعلاجية مثل HCV E1E2/MF59, InnoVac C وما إلى ذلك. علاوة على ذلك، يمكن تعزيز أية طريقة المذكورة أعلاه تتألف من إعطاء مثبط NS5A أو مساعد مستقبل إنترفرون من النوع I (مثل $IFN-\alpha$) ومساعد مستقبل إنترفرون من النوع II (مثل $IFN-\gamma$) بإعطاء كمية فعالة من مضاد $TNF-\alpha$. تشمل الأمثلة غير الحصرية على مضادات $TNF-\alpha$ المناسبة للاستخدام في طرق العلاج المشترك هذه ENBREL وREMICADE و

HUMIRA

[0087] بالإضافة إلى ذلك، يمكن استخدام مركبات الاختراع في توليفة مع مضادات بروتوزوان ومضادات فيروسية أخرى يُعتقَد بفعاليتها في علاج عدوى HCV كالعقار الأولي نيتازوكسانيد على سبيل المثال لا الحصر. يمكن استخدام نيتازوكسانيد كعامل في توليفة مع المركبات التي يكشف عنها هذا الاختراع وكذلك في توليفة مع عوامل أخرى مفيدة في علاج عدوى HCV مثل بيحيتيرفيرون α -2a وريبافيرين.

[0088] يمكن استخدام مركبات الاختراع كذلك مع صور إنترفرونات بديلة وإنترفرونات معالجة ببولي إيثيلين جليكول أو ريبافيرين أو نظائره (مثل تارابافارين وليفوفيرون) وmicroRNA ومركبات RNA صغيرة متداخلة (مثل SIRPLEX-140-N وما شابهه) ونظائر نوكليويتيد أو نوكلوسيد وجلوبيولينات مناعية وعوامل لحماية الكبد وعوامل مضادة للالتهابات ومثبطات NS5A أخرى. تشمل مثبطات أهداف أخرى في دورة حياة HCV مثبطات NS3 هيليكاز؛ ومثبطات العامل المشترك NS4A؛ ومثبطات أوليجونوكليوتيد المضاد للحس مثل ISIS-14803 وAVI-4065 وما إلى ذلك؛ وRNA هيبارين قصير مشفر بالناقل (shRNA)؛ وريبوزيمات نوعية لـ HCV مثل هيبازيم وRPI و13919 وما إلى ذلك؛ ومثبطات الدخول مثل HepeX-C وHuMax وHepC وما إلى ذلك؛ ومثبطات ألفا جلوكوسيداز مثل سيلجوسيفير، وUT-231B وما إلى ذلك؛ وKPE-02003002 وBIVN 401 ومثبطات IMPDH. تشمل مركبات أخرى مثبطة لـ توضيحية HCV تلك المذكورة في الطلبات: براءة الاختراع الأمريكية رقم 5,807,876، و6,498,178، و6,344,465، و6,054,472؛ وطلب نشرة براءة الاختراع الأمريكية رقم

- و ، WO03/007945، WO97/40028; WO98/4038 1; WO00/56331، WO02/04425
 و ، WO00/18231، WO00/06529، WO01/32153، WO03/000254، WO03/010141
 و ، WO03/037894، WO03/037893، WO01/85172، WO00/13708، WO00/10573
 و ، WO00/09543، WO99/01582، WO02/100846، WO02/100851، WO03/037895
 5 و ، WO99/07734، WO98/22496، WO00/056331، WO98/17679، WO02/18369
 . WO08/021927، WO05/073195 و ، WO05/073216

- [0089] بالإضافة إلى ذلك، يمكن إعطاء توليفة من ريسافيرين وإنترفيرون، على سبيل المثال، كعلاج مشترك متعدد مع أحد مركبات الاختراع على الأقل. لا يقتصر الاختراع الحالي على الفئات أو المركبات المذكورة أعلاه ولكنه يتناول مركبات وتوليفات عوامل فعالة بيولوجيًا معروفة وحديثة. الجدير بالذكر أن طرق العلاج المشترك وفقًا للاختراع الحالي تشمل توليفة متوافقة كيميائيًا من مركب المجموعة المتبكرة مع مركبات أخرى مندرجة تحت المجموعة المتبكرة أو خارجة عنها، طالما أن هذه التوليفة لا تمحو فعالية مركب المجموعة المتبكرة في مقاومة الفيروسات أو فعالية التركيبة الصيدلانية في مقاومة الفيروسات.

- [0090] قد يكون العلاج المشترك متتابعًا، أي يتم فيه إعطاء عامل علاجي أول ثم عامل علاجي ثاني (حيث تشمل كل مرة علاج على مركب اختراع مختلف أو تشمل كل مرة علاج على مركب الاختراع وتشمل مرة العلاج الثانية عامل فعال بيولوجيًا واحد أو أكثر)، وقد يكون علاجيًا بعاملين في الوقت نفسه (تزامنيًا). في العلاج التتابعي، يُترك فاصل زمني مناسب بعد إكمال العلاج الأول وقبل بدء العلاج الثاني. يمكن العلاج بالعاملين في نفس الوقت بإعطائهما في نفس الجرعة اليومية أو في جرعات منفصلة. لا يلزم أن يقتصر العلاج المشترك على عاملين فقد يشمل ثلاثة عوامل أو أكثر. تعتمد جرعات العلاج التزامني والتابعي في طرق العلاج المشترك على معدلات الامتصاص والتوزيع والتأيض وإفراز مركبات العلاج المشترك وعلى عوامل أخرى معروفة لصاحب المهارة في المجال. تتفاوت قيم الجرعة بناءً على حدة الحالة المراد تخفيفها. يمكن تعديل نظم ومواعيد الجرعات المحددة بمرور الوقت بناءً على متطلبات الفرد وتقدير صاحب المهارة في المجال المستول عن إعطاء أو متابعة إعطاء العلاج المشترك.

[0091] يتيح الاختراع طريقة لعلاج عدوى فيروس التهاب الكبدى C (HCV) تتألف من إعطاء كمية فعالة علاجياً من مركب له الصيغة I إلى مريض في حاجة إليها.

[0092] يتيح الاختراع الطريقة المذكورة أعلاه، حيث تتألف من إعطاء معدل الجهاز المناعي أو عامل مضاد للفيروسات يعمل على تثبيط استنساخ HCV أو توليفة منهما.

[0093] يتيح الاختراع الطريقة المذكورة أعلاه، حيث يكون معدل الجهاز المناعي عبارة عن إنترفرون أو إنترفرون مشتق كيميائياً. 5

[0094] يتيح الطلب الطرق المذكورة أعلاه، حيث يتم اختيار العامل المضاد للفيروسات من المجموعة المكونة من مثبط HCV بروتياز أو مثبط HCV بوليميراز أو مثبط HCV هيليكاز أو مثبط HCV بريماز أو مثبط اندماج HCV وتوليفة منها.

[0095] ينبغي العلم بأن الإشارات المذكورة في هذه الوثيقة إلى العلاج تشمل الوقاية وكذلك علاج الحالات القائمة بالفعل، وبأن علاج الحيوانات يشمل كذلك على البشر وعلاج سائر الثدييات. علاوة على ذلك، فإن علاج عدوى فيروس التهاب الكبدى C (HCV)، كما هو مذكور في هذه الوثيقة، يشمل علاج أو الوقاية من مرض أو حالة مرضية ناتجة عن أو مرتبطة بعدوى فيروس التهاب الكبدى C (HCV) أو أعراضها الإكلينيكية. 0

[0096] إن السمات المذكورة في الوصف السابق أو في عناصر الحماية التالية أو الرسومات المرفقة، والتي يتم التعبير عنها في صور محددة أو كوسائل لتحقيق الوظيفة التي يتم الكشف عنها أو كطريقة أو عملية للوصول إلى النتيجة المذكورة، حيثما يتناسب، يمكن الجمع بينها أو استغلالها كل على حدة في تطبيق الاختراع.

[0097] لقد تم وصف الاختراع السابق بالتفصيل بالاستعانة بالتوضيحات وبالمثلة، وذلك لتوضيحه والمساعدة على فهمه. سيدرك صاحب المهارة في المجال إمكانية إجراء تغييرات وتعديلات عديدة على الاختراع تحت مجال عناصر الحماية المرفقة. من ثم، ينبغي العلم بأن الوصف السابق هو وصف توضيحي وليس حصري. من ثم، فإن مجال الاختراع لا يتحدد بالوصف السابق ولكن بعناصر الحماية المرفقة مع وضع مكافئات عناصر الحماية في الاعتبار.

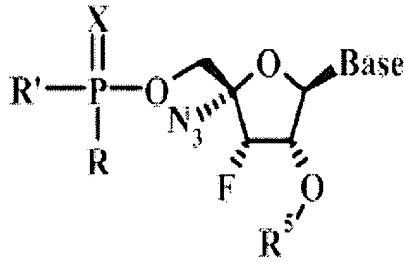
[0098] يتم تضمين جميع براءات الاختراع وطلبات براءات الاختراع والطلبات المستشهد بها في هذا الطلب بالكامل كمرجع لخدمة جميع

الأغراض، فتؤدي نفس غرض الاستشهاد كل براءة اختراع أو طلب براءة اختراع أو نشرة على حدة.

-31-

عناصر الحماية

1- مركب له الصيغة I:



I

حيث: R تمثل O-R¹ أو NR⁴R^{1'}؛R' تمثل -OR³ أو N(R⁴)C(R^{2a})(R^{2b})C(=O)OR³R¹ تمثل H أو هالو ألكيل صغير أو أريل، حيث يكون الأريل عبارة عن فينيل أو نفتيل، به استبدال اختياريًا بوحدة أو أكثر منألكيل صغير، أو ألكينيل صغير، أو ألكينيل صغير، أو ألكوكسي صغير، أو هالو، أو هالو ألكيل صغير، أو N(R^{1a})₂، أو أسيلأمينو، أو SO₂N(R^{1a})₂، أو COR^{1b}، أو SO₂(R^{1c})، أو NHCO₂(R^{1c})، أو نيترو، أو سيانو؛تمثل كل R^{1a} على حدة H أو ألكيل صغير؛تمثل كل R^{1b} على حدة OR^{1a} أو N(R^{1a})₂؛تمثل كل R^{1c} ألكيل صغير؛تمثل كل من R^{2a} و R^{2b} - على حدة- H أو ألكيل صغير أو (CH₂)_rN(R^{1a})₂ أو هيدروكسي ألكيل صغير أو -CH₂SHأو (CH₂)_pS(O)_pMe أو (CH₂)₃NHC(=NH)NH₂ أو (1H-إندول-3-يل) ميثيل أو (1H-إندول-4-يل)

25

ميثيل أو $-(CH_2)_mC(=O)R^{1b}$ أو أريل أو أريل ألكيل صغير؛ حيث يوجد استبدال في الأريل اختياريًا بوحدة أو أكثر من هيدروكسي أو ألكيل صغير، حيث قد يوجد استبدال اختياريًا في الأريل بوحدة أو أكثر من هيدروكسي أو ألكيل صغير أو هالو أو نيترو أو سيانو؛

5

تتراوح m من صفر إلى 3؛

تتراوح p من صفر إلى 2؛

تتراوح r من 1 إلى 6؛

أو R^{2a} تمثل H ، وتكوّن R^{2b} و R^4 معًا $(CH_2)_n$ ؛

و n تساوي 4 أو 5؛

R^3 تمثل H أو ألكيل صغير أو هالو ألكيل صغير أو فينيل أو فينيل ألكيل صغير؛

15

R^4 تمثل H أو ألكيل صغير أو تكوّن R^{2b} و R^4 معًا $(CH_2)_3$ ؛

R^5 تمثل H أو $C(=O)R^{1c}$ أو $C(=O)R^{1b}$ أو $P(=O)(OR^1)(OR^{1a})$ أو $P(=O)(OR^1)(NR^4R^7)$ ؛

تكون القاعدة عبارة عن يوراسيل، أو سيتوزين، أو جوانين، أو أدينين، أو ثيرمين، أو 7-ديازا-7-فلورو أدينوزين، أو سيكلو ألكيل غير متجانس، وقد يوجد بكل منها استبدال بوحدة أو أكثر من هيدروكسي، أو ألكيل صغير، أو ألكوكسي صغير، أو هالو، أو نيترو، أو سيانو؛ و

20

X تمثل O أو S ؛

أو ملح مقبول دوائيًا منه.

25

2- المركب وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث R تمثل $O-R^1$.

3- المركب وفقاً لعنصر الحماية 2، حيث R^5 تمثل H .

4- المركب وفقاً لعنصر الحماية 3، حيث R^1 تمثل نفتيل أو فينيل.

5- المركب وفقاً لعنصر الحماية 4، حيث R^3 تمثل $N(R^4)C(R^{2a})(R^{2b})C(=O)OR^3$ أو $-OR^3$.

6- المركب وفقاً لعنصر الحماية 5، حيث R^{2a} تمثل H و R^{2b} تكون عبارة عن ميثيل.

7- المركب وفقاً لعنصر الحماية 6، حيث R^3 تمثل أيزوبروبيل.

8- المركب وفقاً لعنصر الحماية 7، حيث R^4 تمثل H .

9- المركب وفقاً لعنصر الحماية 8، حيث تكون القاعدة عبارة عن يوراسيل، أو سيتوزين، أو جوانين، أو أدينين، أو ثيرمين، أو 7-

ديازا-7-فلورو أدينوزين.

10- المركب وفقاً لعنصر الحماية 9، حيث تكون القاعدة عبارة عن يوراسيل، أو سيتوزين.

11- المركب وفقاً لعنصر الحماية 10، حيث X تمثل O .

12- المركب وفقاً لعنصر الحماية 10، حيث X تمثل S .

13- المركب وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث تكون القاعدة عبارة عن يوراسيل.

14- مركب يتم اختياره من المجموعة المكونة من:

14-أزيدو-3-ديوكسي-3-فلورو يوريدين-5- O -فينيل- N -1-(S)-1-أيزو بروبوكسي كربونيل إيثيل ثيو فوسفورو أميدات؛

14-أزيدو-3-ديوكسي-3-فلورو يوريدين-5- O -1-نفتيل- N -1-(S)-1-أيزو بروبوكسي كربونيل إيثيل ثيو فوسفورو

أميدات؛

14-أزيدو-3-ديوكسي-3-فلورو يوريدين-5- O -2-نفتيل- N -1-(S)-1-أيزو بروبوكسي كربونيل إيثيل ثيو فوسفورو

أمیدات؛

4-1-أزیدو-3-دیوکسی-3-فلورو سیتیدین-5-1- (O) - فنیل- N- (S) -1- (أیزو بروبوکسی کربونیل) إیثیل ثیو فوسفورو أمیدات؛

5

4-1-أزیدو-3-دیوکسی-3-فلورو سیتیدین-5-2- (O) - نفثیل- N- (S) -1- (أیزو بروبوکسی کربونیل) إیثیل ثیو فوسفورو

أمیدات؛

4-1-أزیدو-3-دیوکسی-3-فلورو یوریدین-5-2- (O) - نفثیل- N- (S) -1- (أیزو بروبوکسی کربونیل) إیثیل ثیو فوسفورو

أمیدات؛

10

4-1-أزیدو-3-دیوکسی-3-فلورو یوریدین-5- {N, N} - بیس [(S) -1- (أیزو بروبوکسی کربونیل) إیثیل] فوسفورو دای

أمیدات؛

4-1-أزیدو-3-دیوکسی-3-فلورو سیتیدین-5- {N, N} - بیس [(S) -1- (أیزو بروبوکسی کربونیل) إیثیل] فوسفورو دای

أمیدات؛

15

4-1-أزیدو-3-دیوکسی-3-فلورو یوریدین-5- {N, N} - بیس [(S) -1- (أیزو بروبوکسی کربونیل) إیثیل] ثیو فوسفورو دای

أمیدات؛

4-1-أزیدو-3-دیوکسی-3-فلورو یوریدین-5- {N, N} - بیس [(S) -1- (بنزیل أوكسی کربونیل) إیثیل] ثیو فوسفورو دای

أمیدات؛

20

4-1-أزیدو-3-دیوکسی-3-فلورو یوریدین-5- {N, N} - بیس [(S) -1- (2,2-دای میثیل برویل أوكسی کربونیل) إیثیل] ثیو

فوسفورو دای أمیدات؛

4-1-أزیدو-3-دیوکسی-3-فلورو سیتیدین-5- {N, N} - بیس [(S) -1- (3,3-دای میثیل بیوتیل أوكسی کربونیل) إیثیل]

25

فوسفورو داي أميدات؛

14-أزيدو-3-ديوكسي-3-فلورو سيتيدين-5- $\{N, N\}$ -بيس [(S)-1-بنتيل أوكسي كربونيل] إيثيل] فوسفورو داي
5 أميدات؛

14-أزيدو-3-ديوكسي-3-فلورو سيتيدين-5- $\{N, N\}$ -بيس [(S)-1-سيكلو بنتيل أوكسي كربونيل] إيثيل] فوسفورو داي
أميدات.

15- طريقة لعلاج عدوى فيروس التهاب C (HCV) تتألف من إعطاء كمية فعالة علاجياً من المركب المذكور في عنصر الحماية
1 إلى مريض في حاجة إليها.

16- الطريقة وفقاً لعنصر الحماية 15، تتألف كذلك من إعطاء معدل نظام مناعي أو عامل مضاد للفيروسات يعمل على تثبيط
استنساخ HCV أو توليفة منهما.

17- الطريقة وفقاً لعنصر الحماية 16، حيث يكون معدل النظام المناعي عبارة عن إنترفرون أو إنترفرون مشتق كيميائياً.

18- الطريقة وفقاً لعنصر الحماية 16، حيث يتم انتقاء العامل المضاد للفيروسات من المجموعة المكونة من مشبط HCV بروتياز أو
15 مشبط HCV بوليميراز أو مشبط HCV هيليكاز أو مشبط HCV بريمراز أو مشبط اندماج HCV وتوليفة منها.

19- طريقة لتثبيط تكاثر HCV في الخلية، وتشمل على إعطاء المركب المذكور في عنصر الحماية -1.

20- تركيبة تحتوي على المركب وفقاً لعنصر الحماية 1، مختلطاً مع واحدة على الأقل من مادة حاملة أو مادة مخففة أو سواغ.

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

**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 : 38678	Date de dépôt : 15/05/2014 Date d'entrée en phase nationale : 14/12/2015
Déposant : RIBOSCIENCE LLC	Date de priorité: 16/05/2013
Intitulé de l'invention : DÉRIVÉS NUCLÉOSIDIQUES 4'-AZIDO, 3'DÉSOXY-3'-FLUORO SUBSTITUÉS	
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	
<input checked="" type="checkbox"/> Cadre 1 : Base du présent rapport	
<input type="checkbox"/> Cadre 2 : Priorité	
<input type="checkbox"/> Cadre 3 : Titre et/ou Abrégé tel qu'ils sont définitivement arrêtés	
Partie 2 : Rapport de recherche	
Partie 3 : Opinion sur la brevetabilité	
<input checked="" type="checkbox"/> Cadre 4 : Remarques de clarté	
<input checked="" type="checkbox"/> Cadre 5 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle	
<input checked="" type="checkbox"/> Cadre 6 : Observations à propos de certaines revendications dont aucune recherche significative n'a pu être effectuée	
<input type="checkbox"/> Cadre 7 : Défaut d'unité d'invention	
Examineur: A.MESLOHI	Date d'établissement du rapport: 13/06/2017
Téléphone: 212 5 22 58 64 14/00	

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
30 Pages
- Revendications
20

Partie 2 : Rapport de recherche

Classement de l'objet de la demande :

CIB : A61K31/7072, A61K31/7076, C07H19/04

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
X	WO2012040127; ALIOS BIOPHARMA INC; 29/03/2012	1-14,20
X	WO2002100415; HOFFMANN LA ROCHE; 19/12/2002	1-14,20

***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 14 est rédigée en tant que revendication indépendante, alors qu'elle reprend les mêmes caractéristiques techniques de la revendication 1. Cette revendications présentent alors un manque de concision ce qui ne satisfait pas aux exigences de clarté conformément à l'article 35 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 1-14,20 Revendications Aucune	Oui Non
Activité inventive (AI)	Revendications Aucune Revendications 1-14,20	Oui Non
Possibilité d'application Industrielle (PAI)	Revendications 1-14,20 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 : WO2012040127

D2 : WO2002100415

1. Nouveauté (N) :

Aucun des documents cités ci-dessus ne divulgue l'ensemble des caractéristiques techniques de la revendication 1, d'où l'objet de ladite revendication est nouveau au sens de l'article 26 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13. Par la suite les revendications 2-14,20 dépendantes sont aussi nouvelles.

2. Activité inventive (AI) :

Le document D1 qui est considéré comme étant l'état de la technique le plus proche de l'objet de la revendication 1 décrit des composés analogues nucléotidiques phosphorothioates pour le traitement de l'hépatite C.

La différence entre les composés de la revendication 1 et ceux du document D1 réside en la présence d'un Azide (N3) à la position 4 et d'un Fluor à la position 3 du ribose.

Le problème que la présente demande se propose de résoudre peut être considéré comme la fourniture d'autres composés pour le traitement de l'hépatite C.

Sachant qu'aucun effet surprenant associé à cette différence n'a été divulgué dans la présente demande, la solution proposée n'implique pas une activité inventive, en effet, l'homme du métier arriverait également à l'objet de la présente revendication, en prenant en compte les documents D1 et D2 sans faire preuve d'esprit inventif. Par conséquent l'objet de la revendication 1 n'implique pas une activité inventive au sens de l'article 28 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

Les revendications 2-14,20 n'apportent aucune caractéristique supplémentaire donnant un avantage technique à ladite invention. Par conséquent l'objet desdites revendications n'est pas inventif au sens de l'article 28 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

3. Possibilité d'application industrielle (PAI) :

L'objet des revendications 1-14,20 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

Cadre 6: Observations à propos de certaines revendications dont aucune recherche significative n'a pu être effectuée

Les revendications 15-19 concernent une méthode de traitement thérapeutique qui n'est pas brevetable au sens de l'article 24 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.