



## (12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 39076 A1**
- (43) Date de publication : **31.05.2017**
- (51) Cl. internationale :  
**A61K 31/136; A61K 31/16;  
A61K 31/196; A61K 31/197;  
A61K 31/36; A61P 25/28;  
A61K 31/55; A61K 38/11;  
A61P 25/00; A61P 25/18;  
A61K 31/4168**
- 
- (21) N° Dépôt :  
**39076**
- (22) Date de Dépôt :  
**12.12.2014**
- (30) Données de Priorité :  
**13.12.2013 EP 13306726.4**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:  
**PCT/EP2014/077635 12.12.2014**
- (71) Demandeur(s) :  
**PIERRE FABRE MEDICAMENT, 45, place Abel Gance F-92100 Boulogne-billancourt (FR)**
- (72) Inventeur(s) :  
**SOKOLOFF, Pierre ; AUCLAIR, Agnès ; MOSER, Paul**
- (74) Mandataire :  
**CABINET PATENTMARK SARL**
- 
- (54) Titre : **DÉRIVÉ DE CHROMONE EN TANT QU'ANTAGONISTE DOPAMINERGIQUE D3 POUR SON UTILISATION POUR LE TRAITEMENT D'UN TROUBLE DU SPECTRE AUTISTIQUE**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne un dérivé chromone et des combinaisons et compositions pharmaceutiques comprenant au moins ledit dérivé, qui est un antagoniste dopaminergique D3, pour leur utilisation dans le traitement d'un trouble du spectre autistique.

- أ -

(مشتق الكرومون كمضاد لمستقبل الدوبامين D3 واستخدامه في علاج

اضطراب طيف التوحد)

الملخص

5 يتعلق الاختراع الحالي بأحد مشتقات الكرومون والتراكيب الدوائية ومجموعات تحتوي أقل مشتق كبريت من المشتق المذكور وهو مضاد مستقبل الدوبامين D3 ، لاستخدامها لعلاج اضطراب طيف التوحد.

(مشتق الكرومون كمضاد لمستقبل الدوبامين د3 واستخدامه في علاج

اضطراب طيف التوحد)

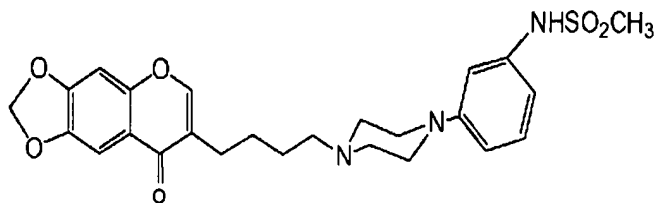
الوصف الكامل

المجال التقني:

5 يتعلق الاختراع بال N - (3) - 4} - 4] - 4) - 8) أوكسو - H8 - [1، 3] داوكسولو [4، 4]،  
5-g [كرومين -7- يل) - بيوتيل] - بربازين -1- يل) - فينيل) - ميثان سلفوناميد أو  
الأملاح المقبولة منه، لاستخدامه بمثابة دواء لعلاج اضطراب طيف التوحد.

الوصف التفصيلي

10 طلب براءة WO 2011/027289 يكشف عملية لإعداد مشتقات الكرومون وتطبيقاتها العلاجية  
من أجل علاج الأمراض العصبية أو النفسية. مشتقات الكرومون وفقا ل WO 2011/027289  
هي مضادات أو محفزات جزئية لمستقبلات الدوبامين د3. والجدير بالذكر أن WO  
2011/027289 يكشف N - (3) - 4} - 4] - 4) - 8) أوكسو - H8 - [1، 3] داوكسولو [4، 4]،  
5-g [كرومين -7- يل) - بيوتيل] - بربازين -1- يل) - فينيل) - ميثان سلفوناميد مثال  
رقم 21 من (WO 2011/027289) المناظر للصيغة 1.



15

ومن بين الأمراض التي يعالجها مشتقات الكرومون، فإن WO 25 2011/027289 تضم مرض  
باركنسون، والذهان والفصام، خلل الحركة المرتبطة بمرض باركنسون، نقص المعرفة المرتبط اختياريا

*(Handwritten signature)*

مع التقدم في السن أو المصابين بمرض الزهايمر، واضطرابات المزاج، والرعاش، والقلق، والاكتئاب ، والهوس الاكتيبي، والعجز الجنسي، سرعة القذف، وإدمان الكحول وإدمان النيكوتين والجدير بالذكر أن WO2011 / 027289 لا يكشف ولا يدعي اضطرابات النمو العصبي.

اضطرابات النمو العصبي هي مجموعة من الحالات، مع بداية النمو. وتكون هذه الاضطرابات عادة واضحة في مرحلة الطفولة و تتميز بنقص التطور الذي ينتج ضعف في الأداء الشخصي والاجتماعي، الأكاديمي، أو المهني. مدى الاعاقات يتباين من قيود محددة جدا من التعلم أو التحكم في المهام التنفيذية الى اعاقاة كلية للمهارات الاجتماعية أو العقلية.

من بين اضطرابات النمو العصبي، تم التعرف على مرض التوحد باعتباره مشكلة طفولية مختلفه عن الذهان وعلاماته وأعراضه وصفها كانر في عام 1943 ( "Autistic ) L. Kanner (Disturbances of Affective Contact", Nervous Child 2:217-50, 1943) والذي يتضمن

مشاكل مختلفة في السلوك والمهارات وشمل التوحد الطفولي النموذجي أو توحد كانر، ومتلازمة اسبرجر، الذي يحافظ على وظائف اللغة والمعرفة واضطراب النمو المتفشي، وليس محدد بغير ذلك (عادة مختصر باسم PDD-NOS)، الذي يتم تشخيصه عندما تكون مجموعة كاملة من مقاييس لمرض التوحد أو متلازمة أسبرجر لم تتحقق. التصنيفات الأخرى، مثل التصنيف الإحصائي الدولي للأمراض والمشاكل الصحية المرجع العاشر (ICD-10) من منظمة الصحة العالمية، ويشمل المزيد من الفئات الفرعية. تنوع الأعراض والعروض للتوحد بين تلك الفئات التشخيصية المختلفة جعل من الصعب فهم جهة علاج تلك الأعراض الجزئية.

في الآونة الأخيرة ومع ذلك، فإن تشخيص مرض التوحد قد تغير بشكل ملحوظ إلى الاعتراف بأن العجز الاجتماعي يميز مرض التوحد واضطرابات ذات الصلة عن الاضطرابات العصبية النمائية الأخرى ( Rapin I, Tuchman RF. Autism: Definition, neurobiology, screening, )

1129-46 (diagnosis. Pediatr Clin North Am. 2008; 55(5): 1129-46) وتوحيد التشخيص تحت اسم فريد من اضطراب طيف التوحد (ASD). وفقا للدليل التشخيصي والإحصائي للاضطرابات العقلية (DSM-5)، الجمعية الأمريكية للطب النفسي، الأمريكية للطب النفسي نشر، واشنطن العاصمة، 2013)، وتميز ASD بالعجز المستمر في التواصل الاجتماعي والتفاعل الاجتماعي عبر سياقات متعددة، بما في ذلك العجز في التبادل الاجتماعي، والسلوكيات التواصلية اللفظية غير المستخدمة في التفاعل الاجتماعي ومهارات في تطوير وصيانة وفهم العلاقات. وبالإضافة إلى العجز في التواصل الاجتماعي، وتشخيص اضطراب طيف التوحد يتطلب وجود أنماط متكررة محدودة من السلوكيات، والمصالح، أو الأنشطة.

5

ضمن تشخيص التوحد، يتم ملاحظة الخصائص السريرية الفردية من خلال محددات تصف أعراض التوحد وشدتها. وبالتالي، وفقا لـ DSM-5، يتم تشخيص هذا الاضطراب مع المعايير التشخيصية التالية:

10

أ: التواصل الاجتماعي والتفاعل عبر سياقات متعددة (كل 3 مطالب).

- العجز في التبادل الاجتماعي والعاطفي
- العجز في سلوكيات التواصل غير اللفظي المستخدمة للتفاعل الاجتماعي
- العجز في تطوير والحفاظ على العلاقات

15

ب: السلوك المقيد و المتكرر ( يتطلب أي اثنين ).

- النمطية أو الكلام المتكرر، والحركات الحركية، أو استخدام الأشياء
- الالتزام المفرط بالاجراءات، وأنماط شكلية من السلوكيات اللفظية أو غير اللفظية، أو المقاومة المفرطة للتغيير

- التقييد المفرط، تركيز الاهتمام بصورة غير طبيعية بالنسب لكثافة التركيز

20

• فرط أو قصور التفاعل للمدخلات الحسية أو اهتمام غير عادي للجانب الحسي للبيئة.

ج : الأعراض يجب أن تكون موجودة في فترة النمو المبكرة

د :الأعراض تسبب ضعف هام سريريا للمجالات الاجتماعية , المهنية، أو مناطق مهمة أخرى من الأداء الحالي.

هـ:لا يتم تفسير هذه الاضطرابات بشكل أفضل من خلال إعاقة ذهنية أو تأخر في النمو المعروف.

التوحد هو اضطراب عصبي نفسي عالي الموروث : معدل التوافق تصل الى 90% في التوائم

الزيجوت الواحدة و 10% في التوائم ثنائي الزيجوت (روجعت في Won et al., Front. Mol.

Neurosci. 2013, vol 6, art 19). ومع ذلك، ASD هو اضطراب سببي غير متجانس في أنه لا

يوجد أى طفرة جينية واحدة تسبب أكثر من 1-2% من الحالات ( Abrahams et al., Nat. 10

حتى الآن، الرابط و تحليل الجينات للمرشح، دراسات (Rev. Genet. 2008, vol 9, p341-355).

الارتباط الواسع (GWAS)، وتقييم التغيرات الكروموسومية أظهرت مجموعة واسعة من الجينات

لها ميل للطفرات و تعدد الأشكال مرتبطة مع ASD ( Persico et al., Behav. Brain Res. 2013, )

أيا من هذه الدراسات لم تعرف ال DRD3 على انها الجينات المسببة ل

ASD 15

في عام 2009، قام دي كروم وزملاؤه بدراسة الروابط الجينية من 1536 واحدة من

النكليوتيدات متعددة الأشكال (SNPs) موجودة في 132 مرشح الجينات في عينة من 144

مريضا يعانون من التوحد ASD و 404 أفراد عاديين ( de krom et al., Biol. Psychiatr., 2009, )

ووجد الباحثون 31 نوكلويد أحادي متعدده الأشكال مرتبطة بشكل

إيجابي عند قيمة P أقل من 0,01، والتي تم اختبارها في العينة الثانية من 128 مريضا يعانون

من التوحد و 124 أفراد عاديين . وجد نيكلوتيد واحد فقط متعدد الأشكال rs167771 مرتبط إيجابيا في عيني التوحد وفي التحليل الإحصائي المشترك . لم يتأكد الارتباط بعد التصحيح الإحصائي لاختبارات متعددة، ووجد أيضا بين خطر أليل rs167771 وانخفاض خطر تكرار السلوك مع مرضى التوحد، ولكن ليس في مجال أعراض التوحد الأخرى ( Stall et al., J. Autism (Dev. Disord. 2013, vol 42, p 885-888

5

النوكليوتيدات الأحادية متعددة الأشكال rs167771 موجودة في الإنترون الثاني لمستقبل الجين دوبامين د3 . يتم التعبير عن مستقبلات الدوبامين د3 بشكل حصري تقريبا في الجهاز العصبي المركزي، وخاصة في المنطقة البطنية المخططة ، منطقة الدماغ التي تلعب دورا هاما في السيطرة على المشاعر والإدراك (Sokoloff et al., Nature 1990, vol 347, p 146-151). وجود مستقبلات الدوبامين د3 في شكلين البيلين التي تم إنشاؤها بواسطة النوكليوتيد الأحادي متعدد الأشكال يسمى rs6280 (أيضا معروف ب CM033372 أو Bah متعددة الأشكال) في تسلسل التشفير، حيث يؤدي إلى تسلسل اثنين من الأحماض الأمينية التي تحتوي إما سيرين (Ser) أو الجللايسين (Gly) للوحدة البنائية عند الموضع التاسع ( Lannfelt et al., Psychiatric Genetics 1992, vol 2, p 249-256). الأليل Gly/Gly هو الأليل مكسب- للوظيفة، لأنه لديه أربعة أضعاف تجاذب للدوبامين، وهي أكثر استجابة للدوبامين من الأليل Ser/Ser ( Jeanneteau et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2006, vol 103, p 10753-10758). العلاج القائم على التدخل عند مستقبلات الدوبامين د3 يمكن تصوره إذا كان علاج الاضطراب تم ربطه إما إلى كسبان- الوظيفة (Gly/Gly allele) أو الى خسران - الوظيفة (Ser/Ser allele). على سبيل المثال، يمكن أن يكون مضادات مستقبلات الدوبامين د3 مفيد لعلاج الاضطراب المرتبط ب Gly/Gly / كسبان - الوظيفة.

20

قاعدة بياناتات e.Ensembl الجينية للجينوم البشري (متوفر في <http://www.ensembl.org>) تشير

إلى أن اثنين من النيوكليوتيدات الأحادية متعددة الأشكال rs167771 و rs6280 ينتميان إلى نفس contig NT\_005612.16 للتجمعة GRCh37.p10 و يتم الفصل ب14,540 زوجي القاعدة . تشير البيانات من جداول رابط اختلال التوازن (تتوفر أيضا في <http://www.ensembl.org>)، الى اختلال توازن الرابط بين rs167771 و rs6280، مع القيمة المربعة ل ( Pritchard et al., Am. J. Hum. Genet., 2001, vol 69, p 1-14 ) تتراوح من 0.245 ل0.610 في مختلف قطاعات السكان. وهذا يدل على أن الرابطة الجينية ل rs167771 في ASD ليست تعني ارتباط رسمي بين ASD لنوكليوتيدات وظيفية أحادية متعددة الأشكال rs6280 في مستقبل الدوبامين د3. وفقا لذلك، في دراسة أخرى على عينة صغيرة من 50 مريضا، لم يتم العثور على rs6280 لتترافق مع ASD (Martineau et al., Dev Med Child Neurol, 1994, 36: 688-697).

لا يوجد علاج ل ASD . مضادات الذهان غير التقليدية، مثل ريسبيريدون أو أريبيرازول، والتي وافقت عليها ادارة الاغذية والعقاقير الامريكية لعلاج التهيج المرتبطة باضطرابات التوحد، بما في ذلك أعراض العدوان تجاه الآخرين، تعتمد إيذاء الذات، نوبات الغضب، وتغيرات سريعة في المزاج ، التي لا تنتمي إلى الأعراض الأساسية التي تعرف ASD . المراهقين وصغار البالغين الذين يعانون من التوحد هم أيضا عرضة للقلق والاكتئاب، والتي يمكن علاجها بالأدوية المضادة للاكتئاب مثل مثبطات امتصاص السيروتونين الانتقائية. ومع ذلك، لا يوجد العلاجات المعتمدة التي تستهدف الأعراض الأساسية ل ASD ، أي عجز في التفاعلات الاجتماعية والتواصل، والاهتمامات المقيدة.

علاوة على ذلك، فإن الدراسات الجينية، ليست قاطعة ولا يعلم أحد طريقة لعلاج التوحد، خصوصا العجز في التفاعلات الاجتماعية.

المخترعين تفاجئوا بأن N- (3) -4} -4] -4) -8) أو كسو -H8 [1، 3] دايوكسولو [4،



5-g [كرومين -7- يل) - بيوتيل] - بيرازين -1- يل} - فينيل) - ميثان سلفوناميد والمفصح عنها في (WO 2011/027289) كانت ذات فائدة كبيرة في نموذج حيواني الذي يلخص الأعراض الأساسية لـ ASD، والتي تقوم على التعرض قبل الولادة لفالبروات.

حمض الفالبريك أو أملاح فالبروات خاصته، هي أدوية مضادة للتشنجات، على سبيل المثال،

5 Depakote®، وتستخدم لعلاج الصرع، ومجموعة مشتركة ومتنوعة من الاضطرابات العصبية

المزمنة التي تتميز بنوبات غير مبررة. فالبروات أيضا تستخدم في علاج الاضطراب الثنائي

القطب، وهو اضطراب المزاج النفسي يظهر مع نوبات من ارتفاع المزاج أو تحريكها المعروفة

باسم الهوس (أو هوس خفيف، اعتمادا على شدة) بالتناوب مع نوبات من الاكتئاب. التأثيرات

المشوهة للاجنة (تشوهات مرتبطة بإغلاق الأنبوب العصبي) لفالبروات يعرف لمدة 30 سنة من

10 الدراسات بأثر رجعي. تم العثور على حالات ASD أيضا في الاطفال من الأمهات الذين

استعملوا فالبروات أثناء الحمل، مما أدى إلى تحذير على فالبروات ومخاطر ASD للنساء منجبات

الأطفال. مؤخرا، تم تأكيد المخاطر المرتبطة بفالبروات من الدراسات المستقبلية، مشيرا إلى أن

هناك زيادة 10 أضعاف في خطر ASD (Tomson et al., Lancet Neurol. 2012, vol 11, p )

.(803-813; Bromley et al., J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2013, vol 85, p 637-643).

15 ومن المفترض أن فالبروات يسبب التوحد عن طريق التدخل في آلية جينية إغلاق الأنبوب

العصبي أثناء النمو داخل الرحم ( Kataoka et al., Int. J. Neuropsychopharmacol. 2013, vol )

.(16, p 91-103).

في نموذج لفئران ASD، يعطي فالبروات للإناث الحوامل، في يوم جنيني محدد، وعادة في اليوم

ال12، والذي يتوافق مع وقت إغلاق الأنبوب العصبي في هذه الأنواع، والنسل، وعندما لوحظ

20 أثناء مرحلة الطفولة والمراهقة، ظهر فيه انحرافات لسلوكية ملحوظة ومحددة، يرافقه عدد قليل من

العلامات الجسدية (روجعت في -47, p Roullet et al., Neurotoxicol. Teratol. 2013, vol 36, p )

(56). السلوكيات الناجمة عن فالبروات تشوهات تذكرنا بقوة بأعراض التوحد وتشمل:

- ضعف السلوك الاجتماعي
- أنماط متكررة نمطية السلوك
- الحسية وضعف التواصل.

5 وبالإضافة إلى ذلك، يتضمن النمط الظاهري أيضا إعادة ترتيب نموذجي شكلي ل ASD ، مثل انخفاض عدد أو كثافة العمود الفقري الشوكي الخلايا العصبية في القشرة قبل الجبهية ( Bringas et al., Neuroscience 2013, vol 241, p 170-187)، الذي يمنح نموذج فئران فالبروات مع تركيب ووجه مطابقة لنموذج حيوان مريض ب ASD

10 من أجل تقييم إمكانات - (3) -4} -4] -4) -8) أوكسو -H8 [1، 3] دايوكسولو [4، g-5] كرومين -7- يل) - بيوتيل] - بربازين -1- يل) - فينيل) - ميثان سلفوناميد هيدروكلوريد، مستقبلات الدوبامين القوية د3 (انظر مثال 1) لعلاج التوحد، قيمه المخترعون في نموذج الفئران ASD ( مثال 2). كما هو موضح في المثال 2، - (3) -4} -4] -8) أوكسو -H8 [1، 3] دايوكسولو [4، g-5] كرومين -7- يل) - بيوتيل] - بربازين -1- يل) - فينيل) - ميثان سلفوناميد كان قادرا على عكس العجز السلوك الاجتماعي في صغار الفئران المعرضة للفالبروات قبل الولادة العطاء كجرعة واحدة. وهكذا أظهر المخترعون أن المركب 15 يمكن أن يستخدم لعلاج التوحد.

كما تستخدم أعلاه، فإن مصطلح " مستقبلات دوبامين د3 "، " مستقبلات د3" أو "DRD3" ترمز الي مستقبلات الدوبامين النوع الفرعي الذي ظهر في الجهاز الطرقي ( Sokoloff P et al., Nature 1990, vol 347, p 146-151). يوصف مستقبلات الدوبامين د3 في طلب البراءة الدولي WO 91/15513 كما يستخدم أعلاه، فإن مصطلح " المؤازرات الجزئية لمستقبلات د3 " يدل 20

على المركب الذى يشكل معقد مع مستقبلات الدوبامين د3 ويعمل كموازر/ مضاد مجمع ، بمعنى أنها تستحث استجابة فسيولوجية بكثافة أقل من الوسط الطبيعي، الدوبامين في المختبر، في خلية معربة عن مستقبل الدوبامين د3 وهى المؤازرات الجزئية لمستقبلات د3 تنتج استجابة نشطة الحد الأقصى لكثافتها هي أقل من تلك التي ينتجها الدوبامين أو المؤازرات الكاملة، على سبيل المثال (ترانس (-) -R4- 4، 4، 5، 6، 8، 8، 9- أوكتا هيدرو -5- بروبييل H1- (أو 2H) بيرازولو [3، 4- g] كينولين). كما أن المؤازرات الجزئية لمستقبلات الدوبامين د3 يمكن أيضا أن تمنع الاستجابة الجزئية التي تنتجها الدوبامين أو المؤازرات الكاملة الأخرى . كما تستخدم أعلاه، فإن مصطلح "مضادات مستقبلات الدوبامين د3" يدل على الجزئي الذي يشكل معقد مع مستقبلات الدوبامين د3، وقادر على منع استجابة الناجمة عن الدوبامين أو مؤازراته في الخلية المعربة عن مستقبل الدوبامين د3 .

كما تستخدم هنا، فإن مصطلح "الأملاح" يدل على حمض غير عضوي، حمض عضوي، لقاعدة غيرعضوية أو قاعدة عضوية إضافة للأملاح لمركب الاختراع الحالي . وكمثال، يمكن الإشارة إلى أملاح مشتقة من الأحماض غير العضوية مثل الهيدروكلوريك، هيدروبرومك، الفوسفوريك، وحامض الكبريت، وتلك المشتقة من الأحماض العضوية مثل حمض الأسيتك، الترافلورواسيتك، البروبيونيك، السكسينيك، فوماريك، المالك، الطرطريك، الستريك 15 والاسكوريك ، المالتيك، الجلوتاميك، البنزويك، الصفصاف، تولينوسلفونك، ميثانسولفونك، الستريك ، والأحماض اللبنة . ويفضل، الأملاح المقبولة صيدلانيا، بمعنى ، أنها غير سامة بالنسبة للمريض الذي تعطي له .التعبير "مقبول صيدلانيا" يشير إلى الكيانات والتراكيب الجزئية التي لا تنتج أي أثر سلبي حساسية أو غيرها من رد فعل غير مرغوب فيه عندما تعطي إلى حيوان أو إنسان .عند استخدامها هنا، تعبير " سواغ مقبول صيدلانيا" يشمل أي مخفف، مساعد أو وسط، مثل المواد الحافظة، حشو محلل، عامل مبلل، مستحلب، مشتتة،

مضاد للجراثيم أو عامل مضاد للفطريات، أو أيضا العوامل التي من شأنها أن تسمح بالامتصاص في الأمعاء والجهاز الهضمي والارتشاف أن يتأخر، واستخدام تلك الوسائط أو ناقلات معروفة جيدا في هذا المجال التقني. إلا إذا كان العامل هو كيميائيا يتنافى مع المركب وفقا للاختراع، استخدامه في تركيبات الأدوية التي تحتوي على مركب وفقا للاختراع المتصور.

5 في سياق الاختراع، فإن مصطلح "العلاج" كما مستخدم يعني هنا منع أو إعاقة ظهور أو تطور الحالة التي يتم تطبيق هذا المصطلح عليها، أو واحد أو أكثر من أعراض هذه الحالة. "كمية فعالة علاجيا" يعني كمية المركب وفقا للاختراع التي هي فعالة للحصول على التأثير العلاجي المطلوب وفقا للاختراع. ووفقا للاختراع، فإن مصطلح "المريض" يشير إلى إنسان تأثر أو عرضة للتأثر بال. ASD.

10 وفقا لهذا الاختراع المقدم، المركب N- (3) -4} -4] -8) أوكسو -H8 [1، 3] دايوكسولو [4، 5-g] كرومين -7- (يل) - بيوتيل] - بيرازين -1- (يل) - فينيل) - ميثان سلفوناميد أو أملاح مقبولة صيدلانيا منه، ويفضل هيدروكلوريد، يستخدم كدواء لعلاج التوحد وأبرزها عجز التفاعل الاجتماعي.

15 ويتعلق هذا الاختراع أيضا بعلاج التوحد والتي تتضمن إعطاء المركب N- (3) -4} -4] -8) أوكسو -H8 [1، 3] دايوكسولو [4، 5-g] كرومين -7- (يل) - بيوتيل] - بيرازين -1- (يل) - فينيل) - ميثان سلفوناميد أو ملح منه مقبول صيدلانيا بكمية علاجية فعالة علاجيا لمريض بحاجة إلى علاج.

20 وعلاوة على ذلك، يتعلق الاختراع التراكيب الدوائية التي تتضمن مركب N- (3) -4} -4] -8) أوكسو -H8 [1، 3] دايوكسولو [4، 5-g] كرومين -7- (يل) - بيوتيل] - بيرازين -1- (يل) - فينيل) - ميثان سلفوناميد أو ملح منه مقبول صيدلانيا، وسواغ صيدلي مقبول

صيدليا ، لاستخدامهم كدواء لعلاج التوحد، لا سيما عجز التفاعل الاجتماعي.  
 كتجسيد آخر، يتعلق الاختراع بتركيبة دوائية تجمع بين مركب N- (3) - {4} - [4] - (8) -  
 أوكسو -H8 [1، 3] داويكسولو [4، 5-g] كرومين -7- يل) - بيوتيل] - بزازين -1-  
 يل} - فينيل) - ميثان سلفوناميد أو ملح منه مقبول صيدلانيا ، مع الأدوية الأخرى التي من  
 المعروف أن تستخدم لعلاج المرضى الذين يعانون من التوحد، وسواغ مقبول صيدليا ،  
 لاستخدامهم كأدوية لعلاج اضطراب طيف التوحد، ولا سيما العجز التفاعل الاجتماعي.  
 يفضل أن يتم تجميع المركب وفقا للاختراع مع مركب مختار من مجموعة تتألف من ميمانتين،  
 أمانتادين، باكلافين، R-باكلافين، فينوبام، أكامبروسات، البيوتيميدي، كاربامين،  
 أوكسيتوسين، فاسوبريسين ومخاليط منهم، وسواغ مقبول صيدلانيا.

5

التركيبات وفقا للاختراع يمكن أن تعطي عن طريق الفم، تحت الجلد، حقنا، وبالأنف أو فتحة  
 الشرج. يمكن إعطاء التراكيب بصفة خاصة عن طريق الفم في صيغة ملائمة. يمكن تضبيب  
 الجرعات للمركب N- (3) - {4} - [4] - (8) - أوكسو -H8 [1، 3] داويكسولو [4، 5-g]  
 كرومين -7- يل) - بيوتيل] - بزازين -1- يل) - فينيل) - ميثان سلفوناميد لتركيبات  
 الاختراع الحالى للحصول على كمية من المادة النشطة التي هي فعالة في الحصول على استجابة  
 علاجية مطلوبه للتركيبه خاصة بطريقه الأخطاء. وبالتالي فإن مستوى الجرعة المختار يعتمد على  
 التأثير العلاجي المطلوب، طريقة الأخطاء، والمدة المرغوبة للعلاج وعوامل أخرى مثل وزن الجسم  
 المريض. الجرعات يمكن أن تكون 0,001 إلى 10 ملجم لكل كيلوجرام من وزن الجسم.  
 الجرعات المفضلة هي في حدود 0,05 حتى 2 ملجم لكل كيلوجرام من وزن الجسم.

10

15

الأمثلة التالية توضح الاختراع بدون تقييد نطاقه.

مثال 1

-N (3) -4} -4 (8) أوكسو -H8 [1, 3] دايوكسولو [4, 5-g] كرومين -7-  
 (يل) - بيوتيل [ - بيرازين -1- يل - { - فينيل) - ميثان سلفوناميد الهيدروكلوريد تم تقييمه في  
 5 المختبر كرابط لمستقبلات الدوبامين د3 مستقبلات الدوبامين D3 والمعدلات لنشاط تلك  
 المستقبلات وفقا للاختراع في الخلايا المعبرة وراثيا عن مستقبلات الدوبامين د3 معادة الاتحاد  
 البشرية أو مستقبلات الدوبامين د2 معادة الاتحاد البشرية وقد تم قياس ثابت تثبيط (Ki) من  
 خلال تثبيط الرابط ل [H3] spiperone كما وصفها Cussac et al., in Naunyn-  
 Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 2000, vol 361, p569.572. أظهر المخترعين أن المركب  
 10 وفقا للاختراع يتصرف باعتباره رابط مستقبلات الدوبامين د3 قوى، مع قيم Ki من 0,17  
 نانومول لتر<sup>-1</sup>. هذا المركب نفسه يسلك الفة ملحوظة لمستقبل الدوبامين د2 التي هي أضعف  
 71 مرة.

المركب وفقا لأختراع تم تقييمه كمؤازر، مؤازر جزئي، أو مضاد لنشاط مستقبلات الدوبامين د3  
 باستخدام اختبار النشاط MAP-kinase -على مستقبلات الدوبامين د3 معادة الاتحاد البشرية  
 15 (Cussac et al., Mol. Pharmacol. 19000, vol 56, p 1025-1030). كان النشاط الجوهري لهذا  
 المركب منعما، مشيرا إلى أنه هو مضاد كامل.

مثال 2

-N (3) -4} -4 (8) أوكسو -H8 [1, 3] دايوكسولو [4, 5-g] كرومين -7-  
 (يل) - بيوتيل [ - بيرازين -1- يل - { - فينيل) - ميثان سلفوناميد الهيدروكلوريد تم اختباره  
 على التفاعل الاجتماعي لنسل إناث الفئران التي تم اعطائها حمض فالبوريك كملح صوديوم. وتم

تعديل إعدادات التجربة لحمض فالبوريك لنموذج الفئران الذين لديهم التوحد من البيانات المنشورة ( Dendrinos et al., front. Integer. Neurosci. S011, vol 5, art 68; Markram et al., Neuropsychopham. 2007, vol 33, p 901-912; Schneider et al., Neuropsychopham. 2005, vol 30, p 80-89).

5 الطريقة:

الحوامل الذين تم عزلهم (يوم 8 جنيني كحد أقصى) إناث الفئران سبراغ داول [OFA (SD) تشارلز ليون ريفر ، فرنسا] لمدة 4 أيام. كانت الحيوانات تسكن مجموعات (2 في قفص) في قفص سفلي كامل (قفص ML-H، 180x235x370 مم، الطولxالعرضxالأرتفاع، الطابق الأرضي 870 سم مربع) في غرفة متحكم فيها بيئيا (درجة حرارة  $21 \pm 1$  درجة مئوية، الرطوبة النسبية  $55 \pm 5\%$ ) تحت 12 ساعة دورة الضوء / الظلام (أضواء عند الساعة 07:00 ص) مع الطعام (A04، Safe، Augy، فرنسا) و مياه مفلتره (0.2 جرة قطر المسام) متاحة بدون قيود حتى فطام النسل، تم تغيير الحيوانات مرة واحدة فقط في الأسبوع من أجل أزعاجهم بأقل قدر ممكن. وقدم التخصيب البيئي (مواد التعشيش).

15 في الأيام الجنينية 12 و 13 (E12-E13)، تم وزن الإناث ، وتلقت ثلاث حقن داخل البريتون عبارة عن 2.4 مل / كجم من فالبروات الصوديوم (NaVPA، 200 ملجم / كجم). تم اذابة فالبروات الصوديوم في المياه المالحة 0.9% لتركيز 83.3 ملجم / مل، اس هيدروجيني 7.3. تلقت امهات التحكم ثلاث حقن داخل البريتون من محلول الملح (2.4 مل / كجم). (بعد الحقن الثالث، تم تسكن الاناث بشكل فردي في نوع أقفاص ML-H وسمح لرفع الفضلات . فطم النسل ما بين 21 إلى 23 يوما بعد الولادة.

20 تم وضع فأر واحد تعرض لفالبروات الصوديوم أو لمحلول الملح وفأر ساذج غير متعرف في

ركنين متقابلين للساحة (الساحة السوداء 70 سم × 70 سم × 30 سم،  
الطول×العرض×الارتفاع) . تم تسجيل السلوك الفردي المتعلق بالتفاعل الاجتماعي مثل  
الاستمالة ، واستنشاق أو عض الفئران الأخرى، فضلا عن تسلق الفئران الأخرى، التي بدأها  
فئران الأختبار نحو الفئران غير المتعرفة لمدة 10 دقائق.

### النتائج:

5

فاعليه الأخطاء الحاد للمركب وفقا للاختراع على سلوك التفاعل الاجتماعي في نسل الأمهات  
المعالجة بمياه مالحة أو فالبروات الصوديوم ملخصة في الشكل 1.

البيانات المقدمة هي متوسط  $\pm$  الخطأ المعياري للمتوسط لعدد 10 فئران (5 إناث و 5  
ذكور).

10 وكان المركب وفقا للاختراع ليس له فاعلية واضحة على سلوك التفاعل الاجتماعي في نسل  
الأمهات المعالجة بمحلول الملح.

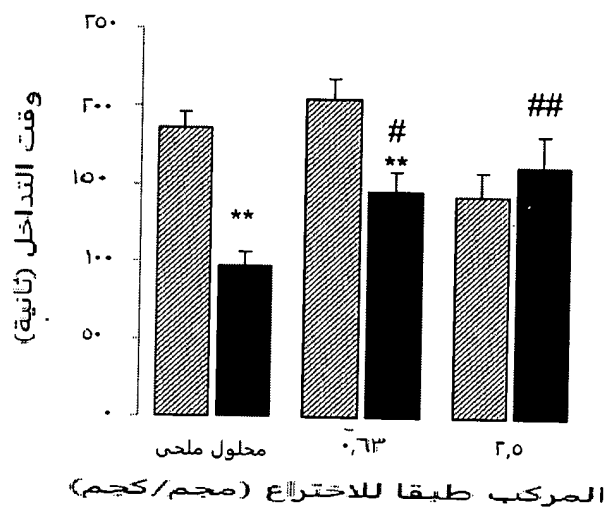
عند 0.63 ملجم / كجم المركب وفقا للاختراع اظهر تخفيض واضح للعجز في التفاعل  
الاجتماعي الناجم عن التعرض قبل البروات الصوديوم . عند 2.5 ملجم / كجم المركب وفقا  
للاختراع عكس تماما هذا العجز.

15 يعتبر المركب وفقا للاختراع منتج مثير للاهتمام لعلاج اضطرابات طيف التوحد، وعلى الأخص  
العجز في التفاعلات الاجتماعية



### عناصر الحماية

- 1 - N-1 - (3) - {4-4} - (8) - أوكسو - H8 [3، 1] دايوكسولو [4، 5-g] كرومين -
- 2 - (7-يل) - بيوتيل] - بربازين - (1-يل) - { - فينيل) - ميثان سلفوناميد أو الملح مقبول
- 3 صيدلانيا منه، لاستخدامه بمثابة دواء لعلاج اضطراب طيف التوحد
- 1 - N-2 - (3) - {4-4} - (8) - أوكسو - H8 [3، 1] دايوكسولو [4، 5-g] كرومين -
- 2 - (7-يل) - بيوتيل] - بربازين - (1-يل) - { - فينيل) - ميثان سلفوناميد للاستخدام وفقا
- 3 لعنصر الحماية 1، حيث يكون الملح مقبول صيدلانيا منه هو الهيدروكلوريد
- 1 - N-3 - (3) - {4-4} - (8) - أوكسو - H8 [3، 1] دايوكسولو [4، 5-g] كرومين -
- 2 - (7-يل) - بيوتيل] - بربازين - (1-يل) - { - فينيل) - ميثان سلفوناميد للاستخدام وفقا
- 3 لعناصر الحماية 1 أو 2، لاستخدامه كدواء لعلاج عجز التفاعل الاجتماعي
- 1 - 4 - مركب صيدلي يتضمن N- (3) - {4-4} - (8) - أوكسو - H8 [3، 1] دايوكسولو
- 2 [4، 5-g] كرومين - (7-يل) - بيوتيل] - بربازين - (1-يل) - { - فينيل) - ميثان
- 3 سلفوناميد أو الملح مقبول صيدلانيا منه و سواغ مقبول صيدلانيا لاستخدامه لعلاج اضطراب
- 4 طيف التوحد
- 1 - 5 - التركيبة الصيدلانية للاستخدام وفقا لعنصر الحماية 4، لاستخدامها لعلاج عجز التفاعل
- 2 الاجتماعي
- 1 - 6 - التركيبة الدوائية للاستخدام وفقا لعنصر الحماية 4 أو 5، جنبا إلى جنب مع مركب مختار
- 2 من مجموعة تتألف من ميمانتين، أمانتادين، باكلافين، باكلافين-R، فينوبام، الأكامبروسيت،
- 3 بيوميتاميد، كاربارامين، الأوكسيتوسين، فاسوبريسين ومخاليط منها .



- ▨ الحيوانات المعالجة بمحلول ملح
- الحيوانات المعالجة بفالبروات الصوديوم

\*\* مقابل المحلول الملحي  $p < 0,01$

# مقابل الفئران المعرضة لفالبروات الصوديوم و التي تتلقى محلول ملح  $p < 0,05$

## مقابل الفئران المعرضة لفالبروات الصوديوم و التي تتلقى محلول ملح  $p < 0,01$

شكل 1

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



**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)

<b>Renseignements relatifs à la demande</b>	
N° de la demande : 39076	Date de dépôt : 12/12/2014 Date d'entrée en phase nationale : 31/05/2016
Déposant : PIERRE FABRE MEDICAMENT	Date de priorité: 13/12/2013
Intitulé de l'invention: DÉRIVÉ DE CHROMONE EN TANT QU'ANTAGONISTE DOPAMINERGIQUE D3 POUR SON UTILISATION POUR LE TRAITEMENT D'UN TROUBLE DU SPECTRE AUTISTIQUE	
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 <a href="http://worldwide.espacenet.com">http://worldwide.espacenet.com</a> , 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 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 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: S.BENCHEKROUN	Date d'établissement du rapport: 21/04/2017
Téléphone: 212 5 22 58 64 14/00	



<b>Partie 1 : Considérations générales</b>		
<i>Cadre 1 : base du présent rapport</i>		
Les pièces suivantes de la demande servent de base à l'établissement du présent rapport :		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Description</u> 14 Pages</li> <li>• <u>Revendications</u> 6</li> </ul>		
<b>Partie 2 : Rapport de recherche</b>		
<b>Classement de l'objet de la demande :</b>		
CIB : A 61K 31/136, A 61K 31/16, A 61K 31/196, A 61K 31/197, A 61K 31/36, A 61K 31/4168, A 61K 31/55, A 61K 38/11, A 61P 25/00, A 61P 25/18, A 61P 25/28		
Bases de données électroniques consultées au cours de la recherche :		
EPOQUE, Orbit		
<b>Catégorie*</b>	<b>Documents cités avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents</b>	<b>N° des revendications visées</b>
X	FR 2 949 465 A1;PIERRE FABRE MEDICAMENT [FR] ; 04/03/2011 Page 1, ligne 1-6 Page 9, ligne 13-20 Page 13, ligne 31-32 Page 18, ligne 12-21 Page 19, ligne 24-29	1-6
X	EP 0 539 281 A1 ;INST NAT SANTE RECH MED [FR] ; BIOPROJET SOCCIV [FR] 28/04/1993 Page 3, ligne 10-14 Page 13, ligne 15-24	1-6
X	WO 00/21951 A 1; SMITHKLINE BEECHAM PLC [GB] ; HADLEY MICHAEL STEWART [GB] ; JOHNSON CHRI ; 20/04/2000 page 1, ligne 3-6 page 16, ligne 25 – page 17, ligne 14	1-6
<b>*Catégories spéciales de documents cités :</b>		
-« 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 5 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle*

Nouveauté (N)	Revendications 1-6 Revendications aucune	Oui Non
Activité inventive (AI)	Revendications aucune Revendications 1-6	Oui Non
Possibilité d'application Industrielle (PAI)	Revendications 1-6 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 : FR 2 949 465 A1

**1. Nouveauté (N) :**

Aucun des documents ci-dessus ne divulgue l'ensemble des caractéristiques techniques des revendications 1-6, 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 chromone, comme antagoniste de la dopamine D3, destiné à être utilisé dans le traitement de troubles neurologiques ou psychiatriques.

Par conséquent l'objet de la revendication 1 diffère de D1 par le composé N- (3- {4- [4- (8-oxo-8H- [1,3] dioxolo [4,5-g] chromone -7-yl) Butyle]-pipérazin-1-yl) -phényl-méthanesulfonamide pour une utilisation dans le traitement de l'autisme.

Le problème que la présente invention se propose de résoudre peut donc être considéré comme la fourniture d'autres dérivés de chromone en tant qu'antagoniste dopaminergique D3.

La solution proposée par le déposant n'est pas inventive, en effet le composé revendiqué, le N- (3- {4- [4- (8-oxo-8H- [1,3] dioxolo [4,5-g] chromone -7-yl) Butyle]-pipérazin-1-yl) -phényl-méthanesulfonamide est connu sous le nom d'antagoniste de la dopamine D3, ce dernier est testé comme agent efficace pour une utilisation dans le traitement de l'autisme.

Par conséquent, l'objet des revendications 1-6 n'implique pas une activité inventive conformément à 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 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