

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 39230 A1** (51) Cl. internationale : **C07D 519/00; A61K 31/07**
(43) Date de publication : **31.07.2017**

(21) N° Dépôt : **39230**

(22) Date de Dépôt : **06.02.2015**

(30) Données de Priorité : **07.02.2014 DK PA 2014 00069**

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2015/052492 06.02.2015**

(71) Demandeur(s) : **H. LUNDBECK A/S, Ottliavej 9 DK-2500 Valby (DK)**

(72) Inventeur(s) : **LANGGÅRD, Morten ; KEHLER, Jan ; RASMUSSEN, Lars, Kyhn**

(74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY TMP AGENTS**

(54) Titre : **HEXAHYDROFUOPYRROLES UTILISÉS COMME INHIBITEURS DE PDE1**

(57) Abrégé : La présente invention concerne des hexahydrofuopyrroles constituant des inhibiteurs de PDE1 et leur utilisation comme médicament, en particulier pour le traitement de troubles neurodégénératifs et de troubles psychiatriques.

المخلص

يتعلق الاختراع الحالي بتوفير هكسا هيدروفليوروبيرولات على هيئة مثبطات PDE1 واستخدامها على هيئة دواء، بالتحديد لمعالجة اضطرابات تنكسية عصبية والاضطرابات النفسية.



هكسا هيدروفيورويبيرولات على هيئة مثبطات PDE1

المجال التقني

يقدم الاختراع الحالي مركبات تعتبر مثبطات إنزيم PDE1 واستخدامها على هيئة دواء، بالتحديد 5 لمعالجة اضطرابات تنكسية عصبية والاضطرابات النفسية. يقدم الاختراع الحالي أيضاً تركيبات صيدلانية تتضمن مركبات وفقاً للاختراع وطرق لعلاج اضطرابات باستخدام مركبات الاختراع.

الخلفية التقنية

في جميع أنحاء ذلك الطلب، يتم الإشارة إلى المنشورات المختلفة بالكامل. وتم تضمين محتويات 10 الكشوفات الخاصة بتلك المنشورات في وثيقة الطلب هذه كمراجع لوصف أكثر اكتمالاً لحالة الفن الذي ينتمي له ذلك الاختراع.

تلعب نيوكليوتيدات حلقيّة من المرسال الثاني (cNS)، مونوفوسفات أدينوسين حلقيّة (cAMP) ومونوفوسفات جوانوسين حلقيّة (cGMP) دوراً رئيسياً في تتالي تحول الإشارة داخل الخلية، عن طريق تنظيم كينازات بروتين تعتمد على cN (PKA و PKG)، EPACs (تبادل بروتين منشط بواسطة cAMP)، فوسفاتازات بروتين فوسفوري، و/ أو قنوات كاتيون بفتحة cN. في الأعصاب، 15 فإنها تشتمل على تنشيط كينازات تعتمد على cAMP و cGMP وإدخال فوسفوريل بعد ذلك على البروتينات المشاركة في تنشيط تنظيم الانتقال المتشابك بالإضافة إلى تمايز الخلايا العصبية والبقاء على قيد الحياة. تكون تركيزات cAMP و cGMP داخل الخلية منظمة بشكل دقيق بواسطة معدل التخليق الحيوي بواسطة سيكلازات وبواسطة معدل التدهور بواسطة الفوسفو داي إسترازات (PDEs)، (EC 3.1.4.17). تكون PDEs عبارة عن أنزيمات هيدرولاز ثنائية المعدن تعمل على تعطيل 20 تركيزات cAMP/ cGMP من خلال محلات مائية حفزية لقيد '3-إستر، تشكل '5-مونوفوسفات معطلة. بما أن PDEs توفر فقط وسائل لتدهور النيوكليوتيدات الحلقيّة cAMP و cGMP في الخلايا، تلعب PDEs دوراً أساسياً في إشارات النيوكليوتيد الحلقيّة. توفر الأنشطة الحفزية لـ PDEs تكسير cNS فوق طيف من التركيزات في جميع الخلايا، ويوفر آليات التنظيمية المتغيرة تكامل وتشابك مع مسارات إشارات وفيرة. تستهدف PDEs الخاصة غرف مميزة داخل الخلايا حيث تتحكم بمستوى cN وترسم التحركات الدقيقة لمجموعة مختلفة من أجسام إشارة cN (Sharron H. 25

D. Corbin. *Physiol Rev* 2011, 91: 651– Francis, Mitsi A. Blount, and Jackie
(690).

على أساس نوعية الركيزة، يمكن تقسيم عائلات PDE إلى ثلاث مجموعات: (1) PDEs خاصة بـ cAMP، حيث تشتمل على PDE4، PDE7، و PDE8، (2) PDE5 بإنزيمات انتقائية لـ cGMP و PDE9، و (3) الركيزة المزدوجة PDEs، PDE1، PDE2، PDE3، بالإضافة إلى PDE10 و PDE11.

تكون PDE1 المسماة سابقاً بـ PDE المحفزة بواسطة كالمودولين (CaM-PDE)، فريدة في أنها تكون منظمة بشكل يعتمد على Ca^{2+} عن طريق كالمودولين (CaM)، 16 كيلو دالتون بروتين ربط Ca^{2+} معقد مع أربع Ca^{2+} (للمرجعة، Sharron H. Francis, Mitsi A. Blount, and Jackie D. Corbin. *Physiol Rev* 2011, 91: 651–690) 10
تنظيم مفيدة بين نيوكليوتيدات حلقيه و Ca^{2+} داخل الخلية. يتم تشفير عائلة PDE1 بواسطة ثلاث جينات: PDE1A (مخططة على كروموزوم بشري 2q32)، PDE1B (موقع كروموزوم بشري، hcl: 12q13) و PDE1C (hcl: 7p14.3). يكون بها معززات بديلة وتعطي زيادة بعدد وافر من البروتينات بواسطة جدل بديل يختلف عن خواصها التنظيمية، ألفات الركيزة، الأنشطة الخاصة، ثوابت التنشيط لـ CaM، توزيع نسيج والأوزان الجزيئية. تم تعريف أكثر من 10 صور بشرية متماثلة. 15
تتغير أوزانها الجزيئية من 58 إلى 86 كيلودالتون لكل مونومر. يميز نطاق التنظيم بطرف N الذي يحتوي على نطاقين ربط Ca^{2+}/CaM وموقعين إدخال فوسفوريل بروتيناتها المقابلة وتنظم وظائفها الكيميائية الحيوية. تكون PDE1 عبارة عن PDE مزدوجة الركيزة ويكون للنوع الفرعي PDE1C نشاط مساوي نحو cAMP و cGMP ($K_m \approx 1-3$ ميكرو مولار)، في حين الأنواع الفرعية PDE1A و PDE1B يكون لها تفضيل لـ cGMP ($K_m \approx 1-3$ ميكرو مولار) ولـ cAMP ($K_m \approx 10-30$ ميكرو مولار). 20

تكون الأنواع الفرعية من PDE1 غنية بشكل كبير في المخ وتوجد بصفة خاصة في المخطط (PDE1B)، قرن آمون (PDE1A) والقشرة (PDE1A) ويتم حفظ ذلك الوضع عبر الأنواع (Amy Bernard et al. *Neuron* 2012, 73, 1083–1099). في القشرة، توجد PDE1A بشكل أساسي في الطبقات القشرية العميقة 5 و 6 (طبقات مخارج)، وتستخدم على هيئة مرمر خصوصية للطبقات القشرية العميقة. تعزز مثبطات PDE1 مستويات الرسائل الثاني CNS مما يؤدي إلى سرعة إثارة عصبية معززة. 25

Q

بالتالي، يكون PDE1 عبارة عن هدف علاجي لتنظيم مسارات الإشارات داخل الخلية، بشكل مفضل في النظام العصبي ويمكن لمثبطات PDE1 أن تعزز مستويات المراسلات الثانية cAMP/cGMP مما يؤدي إلى تنظيم العمليات العصبية وللتعبير عن الجينات المتعلقة بتقويم الأعصاب، العوامل التغذوية العصبية، والجزئيات الحامية العصبية. وتجعل خواص تعزيز تقويم الأعصاب هذه بالترافق مع تنظيم الانتقال المتشابك لمثبطات PDE1 اختياراً جيداً على هيئة عوامل علاجية في كثير من الحالات المرضية العصبية والنفسية. وقد اقترح تقييم لمثبطات PDE1 في نماذج حيوانية (للمرجعة انظر على سبيل المثال Blokland et al. Expert Opinion on Therapeutic Patents Medina, A. E. Frontiers in Neuropharmacology (2012), 22(4), 349-354 و (2011), 5(Feb.), 21 احتمال الاستخدام العلاجي لمثبطات PDE1 في الاضطرابات العصبية، مثل على سبيل المثال أمراض الزهايمر، باركينسون وهونجيتون وفي الاضطرابات النفسية مثل على سبيل المثال اضطراب فرط الحركة بنقص الانتباه (ADHD)، متلازمة الساق القلقة، الاكتئاب، الخدار، الضعف الإدراكي وضعف الإدراك المرتبط بالفصام (CIAS). ويوجد أيضاً طلبات براءة اختراع تحمي أن مثبطات PDE1 تكون مفيدة في الأمراض التي يمكن تخفيفها عن طريق تعزيز إشارات البروجيستيرون مثل خلل الوظائف الجنسية عند الإناث.

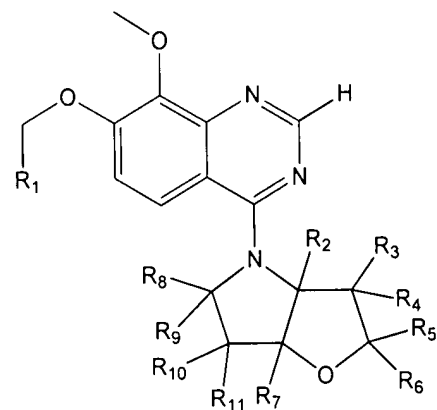
يمكن أن تقدم مركبات الاختراع بدائل للمعالجات المباعة بالأسواق الحالية للاضطرابات التنكسية العصبية و/أو النفسية، التي لم تكن فعالة في جميع المرضى. بالتالي، تبقى هناك حاجة لطرق بديلة للمعالجة.

الكشف عن الاختراع

يتم التعبير عن إنزيمات PDE1 في النظام العصبي المركزي (CNS)، مما يجعل عائلة الجين هذه مصدراً جذاباً للأهداف الجديدة لمعالجة اضطرابات عصبية وتنكسية عصبية.

يتمثل هدف الاختراع الحالي في توفير مركبات تعتبر مثبطات PDE1، وحيث تكون مفيدة لعلاج اضطرابات تنكسية عصبية والاضطرابات النفسية. في تجسيد مفضل تكون المركبات عبارة عن مثبطات PDE1 انتقائية.

وفقاً لذلك، يتعلق الاختراع الحالي بمركبات بالصيغة (I)



(I)

حيث

R_1 تكون منتقاة من المجموعة التي تشتمل على H، F، C_3-C_6 سيكلوألكيل، و C_1-C_4 ألكيل، حيث يمكن أن يتم استبدال الألكيل أو سيكلوألكيل اختياريًا بواحد، اثنين أو ثلاثة من الفلورين؛ 5

R_2 إلى R_{11} منتقاة من المجموعة التي تشتمل على H، C_1-C_3 ألكيل، C_3-C_6 سيكلوألكيل، فلورين، هيدروكسي، و C_1-C_6 ألكوكسي،

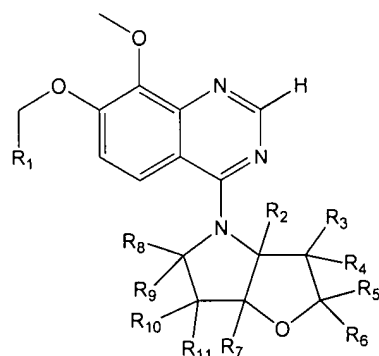
وأملح إضافة حمضية مقبولة صيدلانياً من المركب (I)، خلائط راسيمية من المركب (I)، أو المتشاكل المقابل و/أو الأيزومر الضوئي من المركب (I)، والصور متعددة الأشكال من المركب (I)،

بالإضافة إلى صور صنوية من المركب (I). 10

الوصف المفصل للاختراع

تجسيديات الاختراع

في تجسيد أول (E1) يتعلق الاختراع الحالي بمركبات بالصيغة (I) (المركب (I))



(I) المركب

حيث

R_1 تكون منتقاة من المجموعة التي تشتمل على H ، F ، C_3-C_6 سيكلو ألكيل و C_1-C_4 ألكيل.
 R_2 إلى R_{11} منتقاة من المجموعة التي تشتمل على H ، F ، OH ، C_1-C_3 ألكيل، C_3-C_6 سيكلو ألكيل و C_1-C_6 ألكوكسي.

5 في تجسيد (E2) وفقاً لـ (E1) R_1 إلى R_{11} هي H .

في تجسيد (E3) وفقاً لـ (E1) على الأقل واحدة من R_2 و R_7 هي CH_3 .

في تجسيد (E4) وفقاً لـ (E3) كل من R_2 و R_7 هي CH_3 .

في تجسيد (E5) وفقاً لـ (E1) يتم استبدال R_1 بواحد، أو اثنين أو ثلاثة من الفلورين عندما تكون R_1 هي ألكيل أو سيكلو ألكيل.

10 في تجسيد (E6) وفقاً لـ (E3) R_1 و R_3 إلى R_{11} هي H و R_2 هي CH_3 .

في تجسيد (E7) وفقاً لـ (E3) R_1 إلى R_6 و R_8 إلى R_{11} هي H و R_7 هي CH_3 .

في تجسيد (E8) وفقاً لـ (E4) R_1 ، R_3 إلى R_6 و R_8 إلى R_{11} هي H .

في تجسيد (E9) وفقاً لـ (E1) واحد أو أكثر من R_2 إلى R_{11} هي منتقاة كلا على حدى من المجموعة المتكونة من ميثوكسي، إيثوكسي، بروبوكسي، بيوتوكسي و C_3-C_6 سيكلو ألكوكسي.

15 في تجسيد (E10) وفقاً لـ (E1) واحد أو أكثر من R_2 إلى R_{11} منتقاة كلا على حدى من المجموعة المتكونة من C_1-C_3 ألكيل و C_3-C_6 سيكلو ألكيل.

في تجسيد (E11) وفقاً لـ (E10) واحد أو أكثر من R_2 إلى R_{11} مستبدلة كلا على حدى مع مستبدل تم انتقاؤه من المجموعة المتكونة من F وألكوكسي.

في تجسيد (E12) وفقاً لـ (E11) يكون مستبدل واحد أو أكثر من R_2 إلى R_{11} هو C_1-C_3 ألكوكسي. 20

في تجسيد (E13) وفقاً لأي من (E12) و (E11) يتم أيضاً استبدال C_1-C_3 ألكوكسي بواحد أو أكثر من الفلورين.

في تجسيد (E14) وفقاً لـ (E13) يتم أيضاً استبدال C_1-C_3 ألكوكسي مرة بالفلورين.

في تجسيد (E15) وفقاً لأي من (E1) إلى (E14) يكون المركب هو مثبط PDE1A.

في تجسيد (E16) وفقاً لأي من (E1) إلى (E14) يكون المركب هو مثبط PDE1B.
 في تجسيد (E17) وفقاً لأي من (E1) إلى (E14) يكون المركب هو مثبط PDE1C.
 في تجسيد (E18) وفقاً لأي من (E1) إلى (E17) يتم استخدام المركب كدواء.

5 التعريفات

إنزيمات PDE1

تشتمل عائلة إنزيمات PDE1 المماثلة على صور متماثلة من PDE1 بجذالة متغيرة متعددة. ويكون لها ثلاث أنواع فرعية، PDE1A، PDE1B و PDE1C التي تنقسم أيضاً إلى صور متماثلة مختلفة. في سياق الاختراع الحالي PDE1 وتكون إنزيمات PDE1 مترادفة وتشير إلى إنزيمات PDE1A، PDE1B و PDE1C بالإضافة إلى صورها المتماثلة. 10

مجموعات الاستبدال

طبقاً لما هو مستخدم في سياق الاختراع الحالي، يتم استخدام المصطلحين "هالو" و "هالوجين" بالتبادل ويشيران إلى فلور، كلور، بروم أو يود.

تشير التعبيرات "C₁-C₃ ألكيل"، "C₁-C₄ ألكيل"، "C₁-C₅ ألكيل" و "C₁-C₆ ألكيل" إلى هيدروكربون ذي سلسلة مشبعة مستقيمة أو متفرعة لها من واحد إلى ست ذرات كربون، بما في ذلك الرقمين واحد وست. وتشتمل أمثلة لمثل تلك المجموعات، بدون حصر، على ميثيل، إيثيل، 1-بروبيل، 2-بروبيل، 1-بيوتيل، 2-بيوتيل، 2-ميثيل-2-بروبيل، 2-ميثيل-1-بيوتيل، و n-هكسيل. يشير التعبير "C₃-C₆ سيكلو ألكيل" نمطياً إلى سيكلو بروبييل، سيكلو بيوتيل، سيكلو بنتيل، وسيكلو هكسيل.

يشير المصطلح "C₁-C₆ ألكوكسي" إلى مجموعة ألكوكسي مشبعة بسلسلة مستقيمة، متفرعة أو حلقة بها من واحدة إلى ست ذرات كربون، حصرياً، مع تكافؤ مفتوح على الأوكسجين. تشتمل أمثلة تلك المجموعات، بدون حصر، على ميثوكسي، إيثوكسي، n-بيوتوكسي، 2-ميثيل-بنتوكسي و n-هكسيل أوكسي.

يشير المصطلح "سيكلو ألكوكسي" إلى تجسيد محدد لـ "ألكوكسي" كما هو محدد مسبقاً، حيث يكون لمجموعة ألكوكسي ثلاث ذرات كربون على الأقل، بالأخص ثلاثة إلى ست ذرات كربون، حصرياً، 25

التي تكون "C₃-C₆ سيكلو ألكيل" كما هو محدد مسبقاً، مرتبطة بذرة أكسجين مع تكافؤ مفتوح على الأكسجين.

يشير التعبير "أريل" إلى حلقة فينيل، بها استبدال اختياري بالهالوجين، C₁-C₆ ألكيل، C₁-C₆ ألكوكسي أو هالو (C₁-C₆) ألكيل كما تم تعريفه أعلاه.

5 يشير التعبير "أريل غير متجانسة" إلى حلقة أحادية الحلقة أو عديدة الحلقة عطرية تتضمن ذرات كربون، ذرات هيدروجين، وواحد أو أكثر من الذرات غير المتجانسة، بشكل مفضل، 1 إلى 4 ذرات غير متجانسة، حيث 1-3 ذرات غير متجانسة، بالأخص 2 أو 1 ذرة غير متجانسة، منتقاة بشكل مستقل من نيتروجين، أكسجين، وكبريت. تشمل الأمثلة التوضيحية لمجموعات أريل غير متجانسة على، بدون حصر، بيريدينيل، بيريدازينيل، بيريميديل، بيرازيل، ترايازينيل، بيروليل، بيرازوليل، إيميدازوليل، (1، 2، 3)- و (1، 2، 4)- ترايازوليل، بيرازينيل، بيريميدينيل، تترازوليل، فيوريل، ثيانيل، إيزوكسازوليل، ثيازوليل، فينيل، وأوكسازوليل.

15 يمكن أن تكون مجموعة أريل غير متجانسة ليس بها استبدال أو بها استبدال باستخدام واحدة أو اثنتين من مجموعات الاستبدال المناسبة. على نحو مفضل، تكون الأريل غير المتجانسة من ذلك الاختراع عبارة عن أريل غير متجانسة أحادية الحلقة بها 5 أو 6 ذرات، حيث تشمل الحلقة على 2 إلى 5 ذرات كربون و 1 إلى 3 ذرات غير متجانسة، مشار لها في هذه الوثيقة "أريل غير متجانسة أحادية الحلقة بها 5 أو 6 ذرات"

الصور الأيزومرية

عندما تحتوي مركبات الاختراع الحالي على واحد أو أكثر من مراكز كيرالية سوف تغطي الإشارة إلى أي من المركبات، ما لم يحدد خلاف ذلك، المركب النقي تشاكلياً أو بشكل مزدوج التجاسم بالإضافة إلى خلائط من المتشاكلات أو مزدوجات التجاسم بأي نسبة.

ينطبق ما سبق أيضاً حيث تحتوي المركبات وفقاً للاختراع على أكثر من مركزين كيراليين.

مثبطات PDE1

25 في سياق الاختراع الحالي يتم اعتبار مركب بأنه مثبط PDE1 إذا كانت الكمية المطلوبة للوصول إلى مستوى IC₅₀ لـ PDE1B هي 5 ميكرو مولار أو أقل، بشكل مفضل أقل من 4 ميكرو مولار، مثل 3 ميكرو مولار أو أقل، بشكل مفضل أكثر 2 ميكرو مولار أو أقل، مثل 1 ميكرو مولار أو أقل، بالتحديد 500 نانو مولار أو أقل. في تجسيديات مفضلة تكون الكمية المطلوبة لمثبط PDE1

المطلوبة للوصول إلى مستوى IC_{50} لـ PDE1B هي 400 نانومولار أو أقل، مثل 300 نانومولار أو أقل، 200 نانومولار أو أقل، 100 نانومولار أو أقل، أو حتى 80 نانومولار أو أقل، مثل 50 نانومولار أو أقل، على سبيل المثال 25 نانومولار أو أقل.

الأملاح المقبولة صيدلانيا

5 يشتمل الاختراع الحالي أيضا على أملاح للمركبات، عادة، عبارة عن أملاح مقبولة صيدلانيا. وتشتمل مثل تلك الأملاح على أملاح إضافة حمضية مقبولة صيدلانيا. وتشتمل أملاح الإضافة الحمضية على أملاح لأحماض غير عضوية فضلا عن أملاح عضوية.

وتشتمل الأمثلة التمثيلية للأحماض غير العضوية المناسبة على أحماض هيدروكلوريك، هيدروبروميك، هيدروبيوديك، فوسفوريك، كبريتيك، سلفاميك، نيتريك وما شابه ذلك. وتشتمل الأمثلة التمثيلية للأحماض العضوية المناسبة على أحماض فورميك، أسيتيك، تري كلورو أسيتيك، تري

10 فلورو أسيتيك، بروبيونيك، بنزويك، سناميك، سيتريك، فيوماريك، جليكوليك، إيتاكونيك، لاكتيك، ميثان سلفونيك، ماليك، مالونيك، مندليك، أوكساليك، بيكريك، بيروفيك، ساليسيليك، سكسينيك، ميثان سلفونيك، إيثان سلفونيك، طرطريك، اسكوريك، بامويك، بيس ميثيلين ساليسيليك، إيثان داي

سلفونيك، جلوكونيك، سيتراكونيك، أسبارتيك، سيتاريك، بالميتيك، EDTA، p-أمينوبنزويك، جلوتاميك، بنزين سلفونيك، p-تولوين سلفونيك، ثيوفيلين أسيتيك، فضلا عن مركبات 8-هالو

ثيوفيلين، على سبيل المثال 8-برومو ثيوفيلين وما شابه. وهناك أمثلة أخرى للأملاح الإضافة الحمضية غير عضوي أو عضوي مقبولة صيدلانيا تشتمل على الأملاح المقبولة صيدلانيا المبينة في المرجع 2، Berge, S.M. et al., J. Pharm. Sci. 1977, 66, وقد تم تضمين محتوياته هنا كمرجع.

20 علاوة على ذلك، يمكن أن توجد مركبات هذا الاختراع في صور غير مذابة فضلا عن مذابة مع مذيبات مقبولة صيدلانيا على سبيل المثال الماء، الإيثانول وما شابه. وبصفة عامة، يتم اعتبار الصور المذابة مكافئة للصور غير المذابة لأغراض الاختراع.

الكمية الفعالة علاجيا

25 في السياق الحالي، يشير مصطلح "كمية فعالة علاجيا" لمركب إلى كمية تكفي لعلاج أو تخفيف أو جزئيا إيقاف البوادر السريرية لمرض ما ومضاعفاه عند التدخل العلاجي الذي يشتمل على إعطاء

المركب المذكور. ويتم تعريف كمية كافية لإحداث هذا التأثير بأنها "كمية فعالة علاجياً". وستتوقف الكميات الفعالة لكل غرض على شدة المرض أو الإصابة فضلاً عن وزن المريض وحالته العامة. وسيُفهم أن تحديد جرعة ملائمة يمكن أن يتحقق باستخدام التجريب الروتيني، وبناء مصفوفة من القيم، وباختبار نقاط مختلفة في تلك المصفوفة، حيث يقع ذلك كله ضمن المهارات العادية لطبيب متدرب. 5

في السياق الحالي، يشير مصطلح "علاج" و"يعالج" إلى إدارة ورعاية مريض بغرض مكافحة حالة، على سبيل المثال مرض أو اضطراب. ومن المقرر أن يشتمل المصطلح على المدى الكامل للعلاجات الخاصة بحالة ما يعاني منها المريض، مثل إعطاء المركب الفعال لتخفيف الأعراض أو المضاعفات، لتأجيل تقدم المرض، الاضطراب أو الحالة، لتخفيف أو تقليل الأعراض والمضاعفات، و/أو علاج أو القضاء على المرض، الاضطراب أو الحالة فضلاً عن منع الحالة، حيث يُفهم أن الوقاية هي إدارة ورعاية مريض بغرض مكافحة المرض، الحالة، أو الاضطراب وتشتمل إعطاء المركبات الفعالة للوقاية من بدء ظهور الأعراض أو المضاعفات. وبرغم ذلك، فإن العلاجات الوقائية (الوقائية) والعلاجية (الشفائية) عبارة عن جانبان منفصلان للاختراع. ويفضل أن يكون المريض المراد معالجته كائناً ثديياً، وبخاصة إنسان. 10

15 التركيبات الصيدلانية

يقدم الاختراع الحالي أيضاً تركيبة صيدلانية تشتمل على كمية فعالة علاجياً من مركب له الصيغة (أ) ومادة حاملة أو مخففة مقبولة صيدلانياً. ويقدم الاختراع أيضاً تركيبة صيدلانية تشتمل على كمية فعالة علاجياً لواحد من المركبات المحددة التي تم الكشف عنها في قسم التجارب هنا ومادة حاملة أو مخففة مقبولة صيدلانياً.

10 يمكن إعطاء المركبات وفقاً للاختراع بمفردها أو في توليفة مع مواد حاملة، مواد مخففة أو سواغات مقبولة صيدلانياً، في جرعات مفردة أو متعددة. ويمكن صياغة التركيبات الصيدلانية وفقاً للاختراع مع مواد حاملة أو مخففة مقبولة صيدلانياً فضلاً عن أي مساعدات وسواغات معروفة أخرى وفقاً للتقنيات التقليدية على سبيل المثال تلك التي تم الكشف عنها في المرجع Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995 25

يمكن صياغة التركيبات الصيدلانية ليتم تناولها بشكل محدد عن طريق مسار مناسب مثل عبر الفم، المستقيم، الأنف، الرئة، موضعياً (بما في ذلك شدياً وتحت اللسان)، عبر الجلد، في الحوض، في الغشاء البريتوني، عبر المهبل وعبر مسار غير فموي (بما في ذلك تحت الجلد، في العضل، في الغمد، في الوريد وفي الجلد). وسيتم إدراك أنه هذا المسار يتوقف على الحالة العامة للمريض المعالج وعمره، وطبيعة الحالة المراد علاجها والمكون الفعال. 5

تشتمل التركيبات الصيدلانية للإعطاء الفموي على صور جرعة صلبة مثل الكبسولات، الأقراص، الحبوب المسكرة، الحبوب، المستحلبات، المساحيق والحبيبات. ويمكن إذا لزم الأمر، تحضير التركيبات بأغلفة مثل أغلفة معوية أو يمكن صياغتها لتوفير إطلاق مقنن للمكون الفعال مثل إطلاق متواصل أو ممتد وفقاً للطرق المعروفة في المجال. وتشتمل صور الجرعة السائلة للإعطاء الفموي على محاليل، مستحلبات، معلقات، شرابات واليكسيرات. 10

وتشتمل التركيبات الصيدلانية للإعطاء لغير طريق الفم على محاليل، مشتتات، معاليق أو مستحلبات معقمة مائية أو غير مائية قابلة للحقن فضلاً عن مساحيق معقمة ليُعاد صياغتها في محاليل أو مشتتات معقمة قابلة للحقن قبل الاستخدام. وتشتمل صور الإعطاء المناسبة الأخرى، على سبيل المثال وليس الحصر، على تحاميل، أنواع رذاذ، مراهم، كريمات، أنواع هلام، أنواع مستنشقات، رقع جلدية وغريسات. 15

وتتراوح الجرعات الفموية الموضعية من حوالي 0.001 إلى حوالي 100 مجم/كجم من وزن الجسم في اليوم. وتتراوح الجرعات الفموية النمطية أيضاً من حوالي 0.01 إلى حوالي 50 مجم/كجم من وزن الجسم في اليوم. وتتراوح الجرعات الفموية أيضاً من حوالي 0.05 إلى حوالي 10 مجم/كجم من وزن الجسم في اليوم. وعادة ما يتم إعطاء الجرعات الفموية في واحدة أو أكثر من الجرعات، نمطياً، واحدة إلى ثلاث جرعات يومياً. وستتوقف الجرعة الدقيقة عند مرات ووضع الإعطاء، ونوع المريض المعالج، عمره، وزنه وحالته العامة، وطبيعة وشدة المرض المعالج وأي أمراض مصاحبة يُراد علاجها وعوامل أخرى تتضح لذوي المهارة في المجال. 20

يمكن أيضاً تقديم الصيغ في صورة جرعة وحدة بواسطة الطرق المعروفة لدى المهرة في المجال. لأغراض توضيحية، يمكن أن تحتوي صورة جرعة وحدة نمطية للإعطاء الفموي على من حوالي 0.01 إلى حوالي 1000 مجم، من حوالي 0.05 إلى حوالي 500 مجم، أو من حوالي 0.5 مجم إلى حوالي 200 مجم. 25

بالنسبة للمسارات غير الفموية على سبيل المثال عبر الوريد، في الغمد، في العضل ومسارات الإعطاء المشابهة، تكون الجرعات النمطية في حدود نصف الجرعة المستخدمة للإعطاء الفموي.

يقدم الاختراع الحالي أيضا عملية لتصنيع تركيبة صيدلانية تشتمل على خلط كمية فعالة علاجيا من مركب له الصيغة (I) ومادة حاملة أو مخففة مقبولة صيدلانيا واحدة على الأقل. في تجسيد، وفقاً للاختراع الحالي، فإن المركب المستخدم في العملية سالفة الذكر هو واحد من المركبات المحددة التي تم الكشف عنها في قسم التجارب هنا.

يتم استخدام مركبات الاختراع بصفة عامة في صورة المادة الحرة أو ملح مقبول صيدلانيا منه. وهناك أحد الأمثلة عبارة عن ملح إضافة حمضي وفقاً لمركب يتسم بفائدة لقاعدة حرة. وعندما يحتوي مركب له الصيغة (I) على قاعدة حرة مثل أملاح يتم إعدادا بطريقة تقليدية لمعالجة محلول أو معلق لقاعدة حرة لها الصيغة (I) بمكافئ مولاري لحمض مقبول صيدلانيا. ويتم وصف أمثلة تمثيلية للأحماض العضوية وغير العضوية المناسبة أعلاه.

بالنسبة للإعطاء غير الفموي، يمكن استخدام محاليل للمركبات التي لها الصيغة (I) في محلول مائي معقم، بروبيلين جليكول مائي، فيتامين E مائي أو زيت سمس أو زيت فول سوداني. يجب تنظيم المحاليل المائية المذكورة بشكل مناسب عند الضرورة ويُجعل مخفف السائل متساوي التوتر أولاً بكمية كافية من محلول ملحي أو جلوكوز. وتكون المحاليل المائية مناسبة بشكل محدد للإعطاء الوريدي، في العضل، تحت الجلد وفي الغشاء البريتوني. ويمكن أن يتم دمج المركبات ذات الصيغة (I) في وسائط مائية معقمة معروفة باستخدام التقنيات القياسية المعروفة للمهرة في المجال.

تشتمل المواد الحاملة الصيدلانية المناسبة على مواد مخففة أو مواد ملء صلبة خاملة، محاليل مائية معقمة ومذيبات عضوية مختلفة. وتشتمل أمثلة للمواد الحاملة الصلبة على اللاكتوز، تيرا ألبا، سكروز، سيكلو ديكسترين، تلك، جيلاتين، أجار، بكتين، أكاسيا، ستيرات مغنسيوم، حمض ستياريك وإثيرات ألكيل صغرى للسيليولوز. وتشتمل أمثلة للمواد الحاملة السائلة، بدون حصر، على شراب، زيت الفول السوداني، زيت الزيتون، مركبات فوسفوليبيد، أحماض دهنية، أمينات حمض دهني، بولي أوكسي إيثيلين وماء. وبالمثل، يمكن أن تشتمل المادة الحاملة أو المادة المخففة على أي مادة إطلاق مستمر معروفة في المجال، مثل مونو ستيرات جليسيريل أو داي ستيرات جليسيريل، بمفردها أو مخلوطة بشمع. ويتم عندئذ إعطاء التركيبات الصيدلانية المتكونة بدمج مركبات لها الصيغة (I) ومادة حاملة مقبولة صيدلانيا في مجموعة مختلفة من صور الجرعة المناسبة حسب مسارات الإعطاء

التي تم الكشف عنها. يمكن تقديم الصيغ بشكل ملائم في صورة وحدة الجرعة بالطرق المعروفة في مجال الصيدلة.

5 يمكن تقديم صيغ الاختراع الحالي المناسبة للإعطاء الفموي في صورة وحدات منفصلة على سبيل المثال كبسولات أو أقراص، وكل منها يحتوي على كمية محددة سلفاً من المكون الفعال، واختيارياً سواغ مناسب. وعلاوة على ذلك، يمكن أن تكون الصيغ المتاحة فمويًا في صورة مسحوق أو حبيبات، محلول أو معلق في سائل مائي أو غير مائي، أو مستحلب زيت في ماء أو ماء في زيت.

10 إذا تم استخدام مادة حاملة صلبة للإعطاء الفموي، يمكن أن يتم عمل أقراص من المستحضر، ووضعها في كبسولة جيلاتينية صلبة في صورة مسحوق أو حبيبات أو يمكن في صورة قرص طبي أو قرص استحلاب. وسوف تتباين كمية المادة الحاملة الصلبة بشكل واسع ولكن ستتراوح من حوالي 25 مجم إلى حوالي 1 جم لكل وحدة جرعة. إذا تم استخدام مادة حاملة سائلة، يمكن أن يكون المستحضر في صورة شراب، مستحلب، كبسولة جيلاتينية رخوة أو سائل معقم قابل للحقن مثل معلق أو محلول سائل مائي أو غير مائي.

15 يمكن تحضير التركيبات الصيدلانية وفقاً للاختراع بالطرق التقليدية في المجال. على سبيل المثال، يمكن تحضير الأقراص بخلط المكون الفعال بمساعدات و/أو مخففات عادية ثم ضغط الخليط بعد ذلك في آلة صنع أقراص تقليدية. وتشتمل أمثلة للمساعدات والمواد المخففة على ما يلي: نشا الذرة، نشا البطاطس، التلك، ستيرات المغنسيوم، الجيلاتين، اللاكتوز، الأصماغ، وما شابه. ويمكن استخدام مساعدات أو مضافات أخرى عادة ما تُستخدم لمثل تلك الأغراض مثل الملونات، مكسبات الطعم، المواد الحافظة إلخ بشرط أنها تتوافق مع المكونات الفعالة.

علاج الاضطرابات

20 طبقاً لما ذكر أعلاه، فإن المركبات ذات الصيغة (I) هي عبارة عن مثبطات لإنزيم PDE1 وعلى هذا النحو فهي مفيدة في علاج الاضطرابات العصبية والنفسية ذات الصلة.

25 ولذا يقدم الاختراع مركباً له الصيغة (I) أو ملح إضافة حمضي مقبول صيدلانياً منه، فضلاً عن تركيبة صيدلانية تحتوي على مثل هذا المركب، للاستخدام في علاج اضطراب تنكسي عصبي، اضطراب نفسي أو إدمان عقار لدى الثدييات بما في ذلك البشر؛ حيث يتم اختيار اضطراب الضموري العصبي من المجموعة التي تتكون من مرض الزهايمر، والعتة الاحتشائي المتعدد، والعتة الناتجة عن تناول الكحوليات أو عقاقير أخرى، والعتة الناتجة عن أورام داخل الجمجمة أو عن الإصابات

Q

الرضحية المخية، والعتة المصاحب لمرض هنتينجتون أو مرض باركنسون، والعتة ذي الصلة بمرض الإيدز؛ الهذيان؛ اضطراب فقد الذاكرة؛ الاضطراب الاجهادي اللاحق للإصابات الرضحية؛ التخلف العقلي؛ اضطرابات التعلم، مثل اضطراب القراءة، عدم القدرة على أداء العمليات الحسابية، أو عدم القدرة على التعبير بالكتابة؛ اضطراب ضعف الانتباه/ فرط النشاط؛ وتناقص القدرات الإدراكية مع تقدم السن؛ وحيث يتم اختيار الاضطراب النفسي من المجموعة التي تتكون من انفصام الشخصية، مثل الانفصام من النوع البارانويدي، والانفصام غير المرتب، والانفصام الجامودي، والانفصام غير المتميز، أو الانفصام السلفي؛ اضطراب الانفصام العقلي؛ اضطراب الانفصام العاطفي، على سبيل المثال من النوع التوهمي أو الاكتئابي؛ الاضطراب التوهمي؛ الاضطراب النفسي المستحث بالمواد، مثل المواد الكحولية، الأمفيتامين، الحشيش، الكوكايين، محدثات الهلوسة، مواد الاستنشاق، الأفيون، أو الفنسيكليدين؛ واضطرابات الشخصية من النوع البارانويدي؛ واضطراب الشخصية من النوع الانفصامي؛ وحيث يكون إدمان المخدرات عبارة عن إدمان للكحول، الأمفيتامين، الكوكايين، أو الأفيون.

يمكن استخدام مركبات لها الصيغة (I) أو أملاح مقبولة صيدلانيا منها في توليفة مع واحد أو أكثر من العقارات في علاج أمراض وحالات يكون لمركبات الاختراع الحالي فائدة لها، حيث تكون توليفة العقارات سوياً أكثر سلامة أو فعالية من أي عقار وحده. بالإضافة إلى ذلك، يمكن استخدام مركبات الاختراع الحالي في توليفة مع واحد أو أكثر من العقارات التي تعالج، تقي، تتحكم في، تخفف، أو تقلل خطر الآثار الجانبية أو سمية المركبات وفقاً للاختراع الحالي. يمكن إعطاء مثل تلك العقاقير الأخرى، عن طريق مسار وبكمية يشيع استخدامها، بشكل متزامن أو على التوالي مع المركبات وفقاً للاختراع. وبناء على ذلك، تشمل التركيبات الصيدلانية وفقاً للاختراع الحالي على تلك التي تحتوي على واحد أو أكثر من المكونات الفعالة الأخرى، بالإضافة إلى المركبات وفقاً للاختراع الحالي. ويمكن إعطاء التوليفات كجزء من منتج توليفة صورة وحدة جرعة، أو في صورة طقم أو بروتوكول علاجي حيث يتم إعطاء واحد أو أكثر من العقاقير الإضافية في صور جرعة منفصلة كجزء من نظام علاجي.

يوفر الاختراع الحالي طريقة لعلاج كائن ثديي، بما في ذلك إنسان، يعاني من اضطراب الضمور العصبي المنتقى من اضطراب إدراكي أو اضطراب حركي، حيث تشمل هذه الطريقة على إعطاء الخاضع كمية فعالة علاجياً من مركب مركب بالصيغة (I).

يقدم ذلك الاختراع أيضاً طريقة لعلاج اضطراب تنكس عصبي أو حالة طبية في كائن ثديي، بما في ذلك إنسان، حيث تشتمل الطريقة على إعطاء الكائن الثديي المذكور كمية من مركب بالصيغة (I) فعالة في تثبيط PDE1.

5 يوفر هذا الاختراع أيضاً طريقة لعلاج خاضع يعاني من اضطراب نفسي، حيث تشتمل الطريقة على إعطاء الخاضع كمية فعالة علاجياً من مركب بالصيغة (I). تشتمل الأمثلة الواردة على الاضطرابات النفسية التي يمكن علاجها وفقاً للاختراع الحالي، على سبيل المثال وليس الحصر، على انفصام الشخصية من نوع اضطراب فرط النشاط بنقص الانتباه (ADHD)، على سبيل مثال من النوع البارانويدي، النوع غير المرتب، النوع الجامودي، النوع غير المتميز، أو النوع السلفي؛ اضطرابات الانفصام العقلي؛ الاضطراب الانفصامي العاطفي، على سبيل المثال من النوع التوهمي أو الاكتئابي؛ 10 الاضطراب التوهمي؛ الاضطراب النفسي المستحث بالمواد، مثل المواد الكحولية، الأمفيتامين، الحشيش، الكوكايين، محدثات الهلوسة، مواد الاستنشاق، الأفيون، أو الفينسيكليدين؛ اضطراب الشخصية من النوع البارانويدي؛ اضطراب الشخصية من النوع الانفصامي؛ ويتم اختيار اضطراب الفلق من اضطراب الذعر؛ رهاب الخلاء؛ الرهاب النوعي؛ الرهاب الاجتماعي؛ الوسواس القهري؛ الاضطراب الإجهادي الحادث بعد الإصابات الرضحية؛ اضطراب الإجهاد الحاد؛ واضطراب الفلق العام. 15

تم اكتشاف أن المركبات بالصيغة (I) أو الأملاح المقبولة صيدلانياً منها يمكن إعطاؤها بشكل مميز في توليفة مع واحد على الأقل من العوامل المضادة للذهان (التي قد تكون عبارة عن عامل مضاد للذهان نمطي أو لا نمطي)، وذلك لتوفير معالجة فعالة للاضطرابات النفسية مثل انفصام الشخصية. وقد يستفاد من تلك التوليفات والاستخدامات وطرق العلاج وفق هذا الاختراع لعلاج المرضي غير 20 المستجيبين بشكل كاف للعلاجات الأخرى المعروفة.

وعلى ذلك، يوفر الاختراع الحالي طريقة لعلاج كائن ثديي يعاني من اضطراب نفسي مثل انفصام الشخصية، وتشتمل هذه الطريقة على إعطاء الكائن الثديي كمية فعالة علاجياً من مركب بالصيغة (I)، إما بمفرده أو بالتزامن مع عامل واحد على الأقل مضاد للذهان.

يشير المصطلح "عامل مُضادّ للذهان" هنا إلى عقاقير، لها تأثير على المعرفة وسلوك عقاقير تشتمل على عامل مضاد للذهان حيث تقلل من الحيرة، التوهّمات، الهلوسة، والتهيّج النفسي الحركي لدى المرضي الذين يعانون من الذهان. بالإضافة إلى ذلك فإن ما يُعرف باسم المهدئات والعقاقير المضادة للذهان، والعوامل المضادة للذهان الرئيسية تشتمل، على سبيل المثال لا الحصر على ما يلي: 25

العقاقير المضادة للذهان النمطية، بما في ذلك مركبات فينو ثيازين، ويتم تقسيمها أيضا إلى مركبات أليفاتية، مركبات بيريدين، ومركبات بيرازين، مركبات ثيوكسانثين (مثل، سيزوردينول)، مركبات بيوتيروفينون (مثل، هالو بيريدول)، مركبات داي بنزوكسا زيبين (مثل، لوكسابين)، مركبات داي هيدرو إندولون (مثل، موليندون)، مركبات داي فينيل بيوتيل بيريدين (مثل، بيموزيد)، وعقاقير مضادة للذهان لانمطية، بما في ذلك مركبات بنز أيزوكسازول (مثل، ريسبيريدون)، سرتينول، أولانزابين، كيتيابين، أوسانيتانت وزيراسيدون.

وتشتمل العوامل المضادة للذهان المفضلة على نحو خاص في هذا الاختراع على سيريندول، أولانزابين، ريسبيريدون، كيتيابين، أريبيرازول، هالو بيريدول، كلوزابين، زيراسيدون وأوسانيتانت.

يوفر الاختراع الحالي أيضاً طريقة لعلاج خاضع يعاني من اضطراب إدراكي، وتشتمل هذه الطريقة على إعطاء الخاضع كمية فعالة علاجياً من مركب بالصيغة (I). ومن الأمثلة على الاضطرابات الإدراكية التي يمكن علاجها وفق هذا الاختراع نذكر هنا، على سبيل المثال لا الحصر، مرض الزهايمر، والعتة الاحتشائي المتعدد، والعتة الناتج عن تناول الكحوليات أو عقاقير أخرى، والعتة الناتج عن أورام داخل الجمجمة أو عن الإصابات الرضحية المخية، والعتة المصاحب لمرض هنتينجتون أو مرض باركنسون، أو والعتة ذي الصلة بمرض الإيدز؛ الهذيان؛ اضطراب فقد الذاكرة؛ الاضطراب الاجهادي اللاحق للإصابات الرضحية؛ التخلف العقلي؛ اضطرابات التعلم، مثل اضطراب القراءة، عدم القدرة على أداء العمليات الحسابية، أو عدم القدرة على التعبير بالكتابة؛ اضطراب ضعف الانتباه/ فرط النشاط؛ وتناقص القدرات الإدراكية مع تقدم العمر.

يوفر هذا الاختراع أيضاً طريقة لمعالجة اضطراب حركة، حيث تشتمل الطريقة على إعطاء الخاضع كمية فعالة علاجياً من مركب بالصيغة (I). تشتمل أمثلة اضطرابات الحركة التي يمكن علاجها طبقاً للاختراع الحالي، على سبيل المثال ولا الحصر، على مرض هنتينجتون وخلل الحركة المرتبط بعلاج مساعد دوبامين. يوفر هذا الاختراع علاوة على ذلك طريقة لمعالجة اضطراب حركة مختار من مرض باركنسون ومتلازمة عدم راحة الرجل، والتي تشتمل على إعطاء الخاضع كمية فعالة علاجياً من مركب بالصيغة (I).

يوفر هذا الاختراع أيضاً طريقة لمعالجة اضطراب الحالة المزاجية، حيث تشتمل الطريقة على إعطاء الخاضع كمية فعالة علاجياً من مركب بالصيغة (I). تشتمل الأمثلة الواردة حول اضطرابات الحالة المزاجية والنوبات المزاجية التي يمكن أن تتم معالجتها طبقاً للاختراع الحالي، على سبيل المثال ولا الحصر، على نوبة اكتئابية رئيسية من النوع المعتدل، المتوسط أو الخطير، ونوبة هوسية أو

مختلطة، ونوبة مزاج متعلقة بالهوس الخفيف؛ ونوبة اكتئابية بملامح لانمطية؛ ونوبة اكتئابية بملامح سوداوية؛ ونوبة اكتئابية بملامح جامودية؛ ونوبة مزاج مع بدء النفاس؛ واكتئاب ما بعد السكتة الدماغية؛ واضطراب اكتئابي رئيسي؛ اضطراب الاكتئاب الجزئي؛ واضطراب اكتئابي خفيف؛ واضطراب مزعج سابق للحيض؛ واضطراب اكتئابي بعد ذهاني للفصام؛ واضطراب اكتئابي رئيسي متراكب على اضطراب ذهاني مثل اضطراب وهامي أو فصام؛ واضطراب ثنائي القطب، على سبيل المثال اضطراب ثنائي القطب ا، واضطراب ثنائي القطب اا، واضطرابٌ دَوْرِيَّةُ المَزاج. يجب إدراك أن اضطراب الحالة المزاجية يكون عبارة عن اضطراب نفسي.

يوفر هذا الاختراع علاوة على ذلك طريقة لمعالجة اضطراب مشتمل على عَرَضِ قصور في الانتباه و/أو المعرفة في كائن ثديي، بما في ذلك إنسان، حيث تشتمل الطريقة على إعطاء الكائن الثديي كمية من مركب بالصيغة (ا) تكون فعالة في علاج الاضطراب المذكور.

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

على النحو المستخدم في هذه الوثيقة، ما لم يشار إلى خلاف ذلك، فإن مصطلح "اضطراب أو حالة تنكسية عصبية" يشير إلى اضطراب أو حالة تنشأ عن خلل وظيفي و/أو موت العصبونات في الجهاز العصبي المركزي. يمكن علاج هذه الاضطرابات أو الحالات عن طريق إعطاء عامل يقي من هذا الخلل الوظيفي أو موت العصبونات المهددة في هذه الاضطرابات أو الحالات و/أو يحسن من وظيفة العصبونات التالفة أو المتعافية بحيث يعوض فقدان الوظيفة الناجم عن الخلل الوظيفي للعصبونات العرّضة للخطر. ويشير مصطلح "عامل تَعْدُوِي عَصْبِي" المستخدم هنا إلى مادة أو عامل له بعض أو كل تلك الخصائص.

تشتمل الأمثلة الواردة حول الاضطرابات وحالات الضمور العصبي التي يمكن أن تتم معالجتها طبقاً للاختراع الحالي، على سبيل المثال وليس الحصر، على مرض باركنسون؛ ومرض هنتينجتون؛ والعتة، على سبيل المثال مرض الزهايمر، والعتة مُتَعَدِّدُ الاَحْتِشَاءات، والعتة المتعلق بالإيدز، والعتة الجبهي المزاجي؛ والضمور العصبي المرتبط بجرح مخي؛ والضمور العصبي المرتبط بالسكتة الدماغية، والضمور العصبي المرتبط بالاحتشاء المخي؛ والضمور العصبي المحدث بواسطة نقص سكر الدم؛ والضمور العصبي المرتبط بنوبة صرع؛ والضمور العصبي المرتبط بتسمم سم عصبي؛ وضمور متعدد الأنظمة.

في أحد تجسيديات الاختراع الحالي، يتضمن اضطراب أو حالة الضمور العصبي ضمور عصبي لخلايا عصبية شوكية وسطى مخططة في كائن ثديي، بما في ذلك إنسان.

في تجسيد إضافي للاختراع الحالي، يكون اضطراب أو حالة الضمور العصبي عبارة عن مرض هنتينجتون.

5

يتم تضمين كل المراجع، بما في ذلك النشرات، ونشرات البراءات والبراءات، هنا كمراجع بأكملها وإلى نفس المدى كما لو كان قد تمت الإشارة إليها بشكل فردي وبشكل محدد ليتم دمجها كمرجع وذكرها بأكملها (إلى أقصى حد يسمح به القانون).

يتم استخدام العناوين والعناوين الفرعية هنا للملاءمة فقط، ولا يجب تفسيرها بأنها مقيدة للاختراع بأي حال.

10

من المقرر أن يكون استخدام أي وكل الأمثلة، أو اللغة التمثيلية (بما في ذلك "على سبيل المثال"، "مثل"، "مثالا على ذلك"، و"على هذا النحو") لمجرد توضيح الاختراع بشكل أفضل، ولا يمثل ذلك قيودا على مدى الاختراع ما لم يُنص خلاف ذلك.

يتم الاستشهاد والتضمين لوثائق البراءات هنا للملاءمة فقط، وهذا لا يعني أي وجهة نظر تتعلق بصحتها، قابليتها لنيل براءة و/أو قابليتها للتنفيذ.

15

يشتمل الاختراع الحالي كل التعديلات والمكافئات لموضوع الاختراع المبينة في عناصر الحماية الملحقة هنا، طبقا لما يسمح به القانون المعمول به.

مركبات الاختراع

PDE1A IC ₅₀ (نانو مولار)	PDE1B IC ₅₀ (نانو مولار)	PDE1C IC ₅₀ (نانو مولار)	المركب	رقم المركب
160	120	120	(6aS, 3aS)-4-(7,8-داي ميثوكسي كوينازولين-4-يل)هكسا هيدرو-2-بيورول	1

PDE1A IC ₅₀ (نانو مولار)	PDE1B IC ₅₀ (نانو مولار)	PDE1C IC ₅₀ (نانو مولار)	المركب	رقم المركب
3200	3700	2800	(6aR, 3aR)-4-(7,8-داي ميثوكسي كوينازولين-4-يل) هكسا هيدرو-2-فيورول[b-2, 3]بيرول	2

الجدول 1: قيم IC₅₀ للمركبات الاختراع. تم تحديد قيم IC₅₀ وفقًا للطريقة التي تم وصفها في قسم "تجربة تثبيط PDE1"

الجزء التجريبي

تحضير مركبات الاختراع

5 الطرق العامة

تم الحصول على بيانات LC-MS التحليلية باستخدام إحدى الطرق المعرفة أدناه.

الطريقة 1: تم استخدام نظام Agilent 1200 LCMS باستخدام كاشف ELS. العمود: Agilent

TC-C18 5 ميكرو مولار؛ 2.1 × 50 مم؛ درجة حرارة العمود: 50 درجة مئوية؛ نظام المذيب: A

= ماء/ حمض ترائي فلورو أسيتيك (99.9: 0.1) و B = أسيتونيتريل/ حمض ترائي فلورو أسيتيك

10 (99.95: 0.05)؛ الطريقة: تصفية بتدرج خطي باستخدام A : B = 99 : 1 إلى 100 : 0 في 4.0

دقيقة وبمعدل تدفق 0.8 مل/ دقيقة.

تم تنفيذ SFC تحضيري على معدة 80 Thar. يمكن أن تكون ظروف الممثلة هي، بدون حصر:

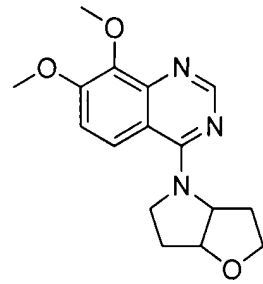
العمود AD 30 X 250 مم باستخدام 20 ميكرو مولار حجم جسيمي؛ درجة حرارة العمود: 38

درجة مئوية، الطور المتحرك: EtOH/ CO₂ فوق الحرج (0.2% NH₃H₂O) = 55/45.

15 الأمثلة

المثال 1:

2



سيس-4-(7,8-داي ميثوكسي كوينازولين-4-يل)هكساهدرو-2H-فيورو[3, 2-b]بيروول:

إلى محلول من 4-كلورو-7,8-داي ميثوكسي كوينازولين (2.0 جم، 8.9 مللي مول) في DMF (50 مل) تمت إضافة سيس-هكسا هيدرو-2H-فيورو[3, 2-b]بيروول (900 مجم، 8.10 مللي مول)، DIPEA (3.45 جم، 26.7 مللي مول) وتم التقليب عند الارتجاع لمدة 12 ساعة. تم تركيز الخليط وتنقيته بواسطة HPLC-تحضيري (العمود C18، مادة التصفية التتابعية CH₃CN/H₂O من 62/38 إلى 42/58، 0.05% محلول أمونيا) للحصول على سيس-4-(7,8-داي ميثوكسي كوينازولين-4-يل)هكساهدرو-2H-فيورو[3, 2-b]بيروول (1.31 جم، الناتج: 54.2%) كمادة صلبة بيضاء.

10 تمت تنقية المركب أيضاً بواسطة SFC، والترقيم وفقاً لترتيب التصفية التتابعية:

متجاسم 1 (التصفية الأولى بواسطة SFC): 406 مجم (31%) كمادة بيضاء صلبة،

MS-LC (m/z) 302.1 (MH⁺)، t_r (دقائق، الطريقة 1) = 1.912.

[α]_D²⁰ = 344.0 (c = 0.1 مجم/مل، CHCl₃)

15 تم تحديد المتجاسم حيث يكون (6aS, 3aS)-4-(7,8-داي ميثوكسي كوينازولين-4-يل)هكسا

هيدرو-2H-فيورو[3, 2-b]بيروول بالتبلور المشترك مع إنزيم PDE1B.

متجاسم 2 (التصفية الثانية بواسطة SFC): 414 مجم (33%) كمادة بيضاء صلبة.

MS-LC (m/z) 302.1 (MH⁺)، t_r (دقائق، الطريقة 1) = 1.913.

[α]_D²⁰ = -336.0 (c = 0.1 مجم/مل، CHCl₃) 20

إنه المتجاسم (6aR, 3aR)-4-(7,8-داي ميثوكسي كوينازولين-4-يل)هكسا هيدرو-2H-

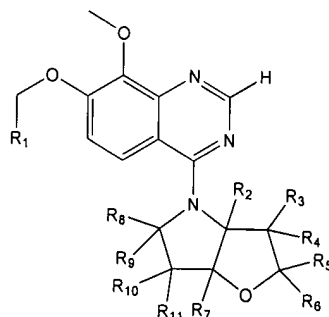
فيورو[3، 2-b]بيروول.

تجربة تثبيط PDE1

تم تنفيذ تجارب PDE1A، PDE1B و PDE1C كما يلي: تم تنفيذ التجارب في 60 ميكرو لتر من عينات تتضمن كمية ثابتة من إنزيم PDE1 1 (كافية لتحويل 20-25% من ركيزة النيوكليوتيد الحلقية)، محلول منظم (50 مللي مولار pH HEPES 7.6؛ 10 مللي مولار $MgCl_2$ ؛ 0.02% Tween20)، 0.1 مجم/مل BSA، 15 نانو مولار cAMP مرمزة بترتيوم وكميات متغيرة من المثبطات. تم بدء التفاعلات بإضافة ركيزة النيوكليوتيد الحلقية، وتم ترك التفاعلات لتتقدم لمدة 1 ساعة عند درجة حرارة الغرفة قبل التوقف عن طريق الخلط مع 20 ميكرو لتر (0.2 مجم) كريات يتريوم سيليكات SPA (PerkinElmer). تم ترك الكريات لتستقر لمدة 1 ساعة في الظلام قبل عد الكريات في عداد Wallac 1450 Microbeta. تم تحويل الإشارات المقاسة للتثبيط بالنسبة لتحكم غير مثبط (100%) وتم احتساب قيم IC_{50} باستخدام XIFit (model 205, IDBS).

عناصر الحماية

1. مركب له التركيب



(I) المركب

5 حيث

R_1 تكون منتقاة من المجموعة التي تشمل على H، F، C_3-C_6 سيكلو ألكيل و C_1-C_4 ألكيل.
 R_2 إلى R_{11} منتقاة من المجموعة التي تشمل على H، C_1-C_3 ألكيل، C_3-C_6 سيكلو ألكيل، فلورين، هيدروكسي و C_1-C_6 ألكوكسي،
 وأملاح إضافة حمضية مقبولة صيدلانياً من المركب (I)، خلائط راسيمية من المركب (I)، أو المتشاكل المقابل و/ أو الأيزومر الضوئي من المركب (I)، والصور متعددة الأشكال من المركب (I) بالإضافة إلى صور صنوية من المركب (I).

10

2. مركب عنصر الحماية 1 حيث R_1 إلى R_{11} هي H.

3. مركب عنصر الحماية 1، حيث المركب هو (6aS, 3aS)-4-(7,8)-داي ميثوكسي كوينازولين-4-يل)هكسا هيدرو-2-فيورو[3, b]-بيرول.

4. مركب عنصر الحماية 1، حيث المركب هو (6aR, 3aR)-4-(7,8)-داي ميثوكسي كوينازولين-4-يل)هكسا هيدرو-2-فيورو[3, b]-بيرول.

15

5. مركب أي من عناصر الحماية من 1 إلى 4 للاستخدام كدواء.

6. مركب أي من عناصر الحماية من 1 إلى 4 للاستخدام في معالجة الاضطرابات العصبية أو النفسية.

7. مركب أي من عناصر الحماية من 1 إلى 4 للاستخدام في معالجة انفصام الشخصية.

20

8. مركب أي من عناصر الحماية من 1 إلى 4 للاستخدام في معالجة الضعف الإدراكي المرتبط بانفصام الشخصية.
9. مركب أي من عناصر الحماية من 1 إلى 4 للاستخدام في معالجة اضطراب فرط النشاط/نقص الانتباه (ADHD).
10. 5 مركب أي من عناصر الحماية من 1 إلى 4 للاستخدام في معالجة مرض الزهايمر.
11. مركب أي من عناصر الحماية من 1 إلى 4 للاستخدام في معالجة مرض باركنسون.
12. مركب أي من عناصر الحماية من 1 إلى 4 للاستخدام في معالجة هنتينجتون.
13. تركيبة صيدلانية تشتمل على كمية فعالة علاجياً من مركب عنصر الحماية رقم 1، ومادة أو أكثر حاملة أو مخففة أو سواغات مقبولة صيدلانياً.

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE
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 : 39230	Date de dépôt : 06/02/2015 Date d'entrée en phase nationale : 26/07/2016
Déposant : H. LUNDBECK A/S	Date de priorité : 07/02/2014
Intitulé de l'invention : HEXAHYDROFUOPYRROLES UTILISÉS COMME INHIBITEURS DE PDE1	
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 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: F.LAHCHIMI	Date d'établissement du rapport : 09/06/2017
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
21 Pages
- Revendications
13

Partie 2 : Rapport de recherche

Classement de l'objet de la demande :

CIB : C07D519/00, A61K31/07

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	GONCALVES R L ET AL; The flavonoid dioclein is a selective inhibitor of cyclic nucleotide phosphodiesterase type 1 (PDE1) and a cGMP dependent protein kinase (PKG) vasorelaxant in human vascular tissue; EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, ELSEVIER SCIENCE; 15/08/2009	1-13
A	DESHMUKH R ET AL; Amelioration of intracerebroventricular streptozotocin induced cognitive dysfunction and oxidative stress by vinpocetine-a PDE1 inhibitor; EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, ELSEVIER SCIENCE; 21/09/2009.	1-13
A	FUJIMURA M ET AL: bronchoprotective effect of an intrabronchial administration of cilostazol powder and a nebulized PDE1 and PDE4 inhibitor kf19514 in guinea pigs, INTERNATIONAL ARCHIVES OF ALLERGY AND IMMUNOLOGY, KARGER AG, CH; 01/01/1998.	1-13
A	SYBERTZ E ET AL: Inhibitors of PDE1 and PDE5 cGMP phosphodiesterases : patents and therapeutic potential; EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, INFORMA HEALTHCARE, GB; 01/01/1997.	1-13

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

Nouveauté (N)	Revendications 1-13 Revendications aucune	Oui Non
Activité inventive (AI)	Revendications 1-13 Revendications aucune	Oui Non
Possibilité d'application Industrielle (PAI)	Revendications 1-13 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 : GONCALVES R L ET AL; The flavonoid dioclein is a selective inhibitor of cyclic nucleotide phosphodiesterase type 1 (PDE1) and a cGMP dependent protein kinase (PKG) vasorelaxant in human vascular tissue.
- D2 : DESHMUKH R ET AL; Amelioration of intracerebroventricular streptozotocin induced cognitive dysfunction and oxidative stress by vincocetine -a PDE1 inhibitor.
- D3 : FUJIMURA M ET AL; bronchoprotective effect of an intrabronchial administration of cilostazol powder and a nebulized PDE1 and PDE4 inhibitor kf19514 in guinea pigs.
- D4 : SYBERTZ E ET AL; Inhibitors of PDE1 and PDE5 cGMP phosphodiesterases: patents and therapeutic potential.

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 conséquent, les revendications dépendantes sont aussi nouvelles.

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 divulgue des composés hétérocycliques (8-MM-IBMX) 8-méthoxyméthyl isobutylméthylxanthine, utilisés en tant qu'inhibiteurs de la phosphodiesterase type1 (PDE1).

L'objet de la revendication 1 diffère du document D1 par la structure chimique de base, et plus particulièrement par le bicyclic hexahydrofuropyrrole.

Le problème que la présente demande se propose de résoudre peut être considéré comme la fourniture de nouveaux composés hétérocycliques utilisés comme inhibiteurs de la phosphodiesterase type1 (PDE1) pour le traitement de troubles neurodégénératifs et psychiatriques.

La solution proposée dans la présente demande n'est pas évidente pour l'homme de métier à l'égard de l'art antérieur pour les raisons suivantes :

- Compte tenu de D1, on considère que les composés de formule 1 de la présente demande ne peuvent pas être dérivés de manière évidente de l'état de la technique.
- Aucun des documents de l'art antérieur ne suggère d'introduire de telles modifications

structurelles sur les composées de l'art antérieur afin de résoudre le problème posé tout en gardant la même activité pharmacologique.

Par conséquent, l'objet des revendications 1-13 implique une activité inventive 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 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.