

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية و التجارية

(12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

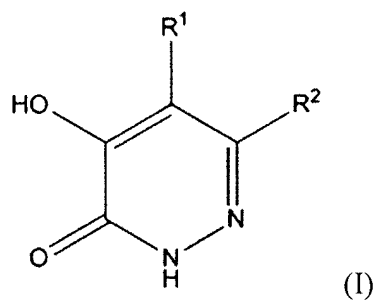
(11) N° de publication : **MA 39315 A1**
(51) Cl. internationale : **A61K 31/501; A61P 25/14; A61P 25/00**
(43) Date de publication : **29.09.2017**

(21) N° Dépôt : **39315**
(22) Date de Dépôt : **06.03.2015**
(30) Données de Priorité : **06.03.2014 GB 1403944.0**
(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/GB2015/050654 06.03.2015**
(71) Demandeur(s) : **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, 1-1, Doshomachi 4-chome Chuo-ku, Osaka-shi Osaka 541-0045 (JP)**
(72) Inventeur(s) : **ALMOND, Sarah**
(74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**

(54) Titre : **DÉRIVÉS DE PYRIDAZINE À UTILISER DANS LA PRÉVENTION OU LE TRAITEMENT D'UN TROUBLE ATAXIQUE**
(57) Abrégé : La présente invention concerne des composés de formule (I) et des sels pharmaceutiquement acceptables de ceux-ci, dans la formule (I), R1 et R2 étant tels que définis dans la description, et sont destinés à être utilisés dans la prévention ou le traitement d'un trouble ataxique.

استخدام جديد

يوفر الاختراع الحالي مركبات الصيغة (I) وأملاحها المقبولة صيدلياً،



حيث تكون R¹ و R² كما هي معرفة في الوصف، للاستخدام في الوقاية من أو علاج اضطراب

5 رنحى.

A

استخدام جديد

New Use

يتعلق الاختراع الحالى باستخدام مثبطات معينة للإنزيم أوكسيداز الحمض الأميني-D فى الوقاية من أو علاج اضطرابات رنحية، وبالأخص رنح فريدريك والرنح النخاعى مخيخى المنشأ.

5 الرنح هو اضطراب للجهاز العصبى المركزى حيث يكون المريض غير قادر على تنسيق العضلات لتنفيذ حركة طوعية. الأعراض النمطية للرنح هى اختلالات المشية، عدم التوازن، ضعف تنسيق الأطراف وتغيير الكلام. فى معظم الاضطرابات الرنحية، يكون الرنح بسبب تلف أو تنكس القشرة المخيخية وتوصيلاتها الليفية الواردة والصادرة؛ مناطق الدماغ المتضررة النمطية هى المخيخ، العمود الخلفى، السبل الهرمية والعقد القاعدية. قد يحدث التلف كنتيجة لإصابة أو مرض (كما هو الحال فى الرنح المكتسب) أو بسبب تنكسات المخيخ أو الحبل الشوكى (كما هو الحال فى الرنح الوراثى). 10

قد يكون للرنح المكتسب مجموعة كبيرة من الأسباب المحتملة، تتضمن إصابة الرأس الشديدة (على سبيل المثال، نوع الإصابة التى قد تحدث أثناء حادث سيارة أو سقوط)؛ إصابة الدماغ البكتيرية مثل التهاب السحايا أو التهاب الدماغ؛ العدوى الفيروسية؛ الحالات التى تعطل إمداد الدم إلى المخ مثل السكتة الدماغية، النزيف أو نوبة نقص التروية العابرة؛ الشلل الدماغى؛ التصلب المتعدد؛ سوء استخدام الكحول المتواصل على المدى الطويل؛ قصور الغدة الدرقية؛ والسرطان. 15

ينجم الرنح الوراثى عن الخلل الوراثى الذى قد يكون صبغى جسدى متنحى، مثل الطفرات المسؤولة عن رنح فريدريك ورنح توسع الشعيرات، أو الطفرات الصبغية الجسدية السائدة مثل الطفرات المسؤولة عن بعض حالات الرنح النخاعى المخيخى.

الترنحات النخاعية مخيخية المنشأ (SCAs) هى مجموعة ترنحات تنجم عن الضرر الذى يلحق بالمخيخ (Dueñas *et al.*, "Molecular pathogenesis of spinocerebellar ataxias", 20 *Brain*, 2006, 129, 1357-1370). يتحكم المخيخ فى التوازن والتنسيق. لهذا فإن الأفراد المتضررين من SCA غالباً ما يواجهون فقدان فى التوازن والتنسيق وغالباً ما يوجدوا أولاً بتغييرات

H. Y. Zoghbi, "Spinocerebellar ataxias", (المشية) في حركة طريقة المشى (المشية)) (Neurobiology of Disease, 2000, 7(5), 523-527).

SCAs موروثية جينياً. هناك ما لا يقل عن 31 نوع معروف من SCA. معروفة بـ SCA 1-8 و SCA 10-32 (ليس هناك حالياً حالة ترتبط بـ SCA9 ولكن تم حجز الاسم). يمكن تصنيف SCAs إلى ثلاث مجموعات رئيسية، وفقاً لنوع الطفرة في الجين. أولها هو ترنحات البولى جلوتامين الموسع (SCA 1, 2, 3, 6, 7 و SCA 17). الثانية هي الترنحات المتكررة غير المرمزة (SCA 8, 10 و SCA 12). الثالثة هي الترنح الناجم عن طفرات جينية أخرى (SCA 5, 13, 14 و SCA 27) (Soong & Paulson, "Spinocerebellar ataxias: an update", *Current Opinion in Neurology*, 2007, 20, 438-446).

10 في مجموعة الترنحات النخاعية مخيخية المنشأ من البولى جلوتامين الموسع، يتعلق الشذوذ في الجين المعيب بترميز تتابعات CAG لجلوتامين الحمض الأميني. في الجينات الطبيعية، يمكن تكرار تتابعات CAG من 6-35 مرة، ولكن في SCA، تتوسع هذه التكرارات لتتضمن 40-100 تكرار (Zoghbi, 2000). توجد هذه التكرارات في مناطق ترميز الجينات مما يؤدي إلى بروتينات تحتوي على امتدادات طويلة من جلوتامين الحمض الأميني. تظهر هذه البروتينات ذات تأثير سام. كلما زاد عدد تكرارات CAG، كلما كانت بداية SCA مبكرة وأكثر حدة (Soong & Paulson, 2007).

في مجموعة الترنحات النخاعية مخيخية المنشأ المتكررة غير المرمزة، يكون هناك تكرارات غير طبيعية في تتابعات النيوكليوتيد ولكن توجد التكرارات في المناطق غير المرمزة من الجينات ويبقى من غير الواضح كيف تسبب هذه التشوهات SCA.

20 أخيراً، في المجموعة الثالثة من الترنحات النخاعية مخيخية المنشأ التي تتضمن SCA 5, 13, 14 و 27، يحدث التشوه من قبل طفرات جينية تقليدية مثل حذف أو إدراج قاعدة نيوكليوتيد أو استبدال قاعدة نيوكليوتيد واحدة بأخرى مما يؤدي إلى إنتاج الحمض الأميني الخطأ لبروتين معين (Soong & Paulson, 2007).

وقد تمت الإشارة إلى أن مستقبلات الجلوتامات من نوع N-ميثيل-D-أسبارتات (NMDA) والإشارات الضعيفة المتوسطة بالجلوتامات متورطة في الإصابة بالرنح النخاعي مخيخي المنشأ وتقدمه في البشر وفي نماذج الحيوانات. D- سيرين هو المعدل داخلي المنشأ لمستقبلات NMDA وقد أوضح Saigoh *et al.* (The stereo-specific effect of D-serine ethylester) and the D-cycloserine in ataxic mutant mice", *Brain Research*, 1998, 808, 5 (42-47) أن مشتقات D- سيرين، D- سيرين إيثيل إيستر و D- سيكلوسيرين، لها تأثير مخفف على الرنح في الفئران التي تحمل طفرات رنحية وراثية أو مستحثة كيميائياً وأنها تتسبب في زيادة تركيز D- سيرين داخلي المنشأ في المخيخ.

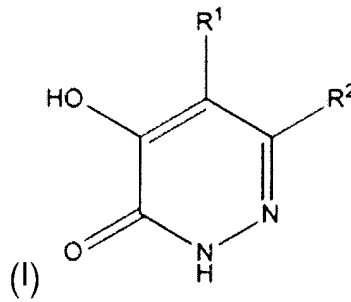
إنزيم أوكسيداز الحمض الأميني-D (DAAO) هو أحد الإنزيمات الأولى الموصوفة وتم اكتشاف الفلافوبروتين الثاني في منتصف الثلاثينات. يحول DAAO الأحماض الأمينية-D إلى أحماض كيتونية- α المقابلة. يقوم بهذا عن طريق تحفيز نزع هيدروجين الأحماض الأمينية-D إلى نظرائها الإمينية ومعقد منتج فلافين مختزل. ثم يتم (إعادة) أكسدة الفلافين المختزل عن طريق ثاني أكسجين لإنتاج FADox و H_2O_2 ، في حين يتحلل الحمض الإميني مائياً تلقائياً إلى الحمض الكيتوني و NH_4^+ .

يوجد DAAO في معظم الكائنات الحية وأنسجة الثدييات. عمل واحد لـ DAAO هو لأيض D- سيرين الناقل العصبي. وبتثبيط أعمال هذا الإنزيم، من المتوقع أن تركيز D- سيرين داخلي المنشأ سيزيد. في هذا الصدد، أظهر Hashimoto *et al.* (Mice lacking D-amino acid oxidase activity displayed marked attenuation of stereotypy and ataxia induced by MK-801", *Brain Research*, 2005, 1033(2), 210-215) أن الفئران DAAO-/- الطافرة المعالجة بـ MK-801 (مضاد مستقبل NMDA الذي يحث كيميائياً سلوك يتضمن فرط الحركة، الرتابة والترنح) تظهر ترنح مخفض مقارنة بالنوع البري من فئران DAAO +/- المعالجة بالمثل.

9

علاوة على ذلك، على الرغم من أن الطلب الدولي المنشور رقم WO 03/047558 (Genset S.A.) يشير إلى استخدام مثبطات DAAO معينة في علاج الزنج، لا يحتوى الطلب على بيانات اختبار تؤكد ما إذا كانت المثبطات التي نحن بصددنا تظهر أى فاعلية من هذا القبيل أو لا.

في أحد جوانب الاختراع الحالى، يتم توفير مركب بالصيغة (I)، أو ملح منه مقبول صيدلياً،



5

حيث

R^1 تمثل ذرة هيدروجين أو فلور أو مجموعة ثالث فلوروميثيل؛

R^2 تمثل مجموعة $-X-Y-R^3$ ؛

X و Y يمثل كل منهم على نحو مستقل رابطة، ذرة أكسجين أو مجموعة $-C(O)-$ ، -

أو ، $-NR^4$ ، $-S(O)_2NR^4$ ، $-C(O)NR^4$ ، $S(O)_n$ 10

$-CR^4R^5$ ، شريطة أن X و Y لا يمكن أن يمثل كل منهم فى نفس الوقت رابطة وشريطة أنه إذا كانت كل من X و Y ليست رابطة، فإن واحدة على الأقل من X و Y تمثل $-CR^4R^5$ ؛

n تساوى صفر، 1 أو 2؛

كل R^4 تمثل على نحو مستقل ذرة هيدروجين أو مجموعة الكيل C_1-C_6 أو هالوالكيل C_1-

؛ C_6 15

9

كل R^5 تمثل على نحو مستقل ذرة هيدروجين، مجموعة الكيل C_1-C_6 أو هالوالكيل C_1-C_6 أو $=CH-$ ؛

R^3 تمثل نظام حلقة حلقية كربونية أو حلقية مخلطة مشبعة أو غير مشبعة بها 3 إلى 10 ذرات، نظام الحلقة يكون هو نفسه مستبدل اختياريًا ببديل واحد على الأقل مختار من هالوجين، هيدروكسيل، سيانو، أوكسو، الكيل C_1-C_6 ، الكينيل C_2-C_6 ، هالوالكيل C_1-C_6 ، هيدروكسي الكيل C_2-C_6 ، الكوكسي C_1-C_6 ، هالوالكوكسي C_1-C_6 ، الكيل ثيو C_1-C_6 ، الكيل سلفينيل C_1-C_6 ، الكيل سلفونيل C_1-C_6 ، الكيل كربونيل C_1-C_6 ، الكيل كربونيلوكسي C_1-C_6 ، الكوكسي كربونيل C_1-C_6 ، أمينو $(-NH_2)$ ، $-CON(R^6)_2$ ، الكيل أمينو C_1-C_6 ، ثاني- (الكيل C_1-C_6) أمينو، الكيل حلقى C_3-C_6 ، الكيلوكسي حلقى C_3-C_6 ، الكيل حلقى ميثيل C_3-C_6 ، $-[O]_p-(CH_2)_q-O-R^7$ ، وحلقة حلقية مخلطة مشبعة أو غير مشبعة بها 4 إلى 6 ذرات (مستبدلة اختياريًا ببديل واحد على الأقل مختار من الكيل C_1-C_4 والكوكسي C_1-C_4)؛

كل R^6 تمثل على نحو مستقل ذرة هيدروجين أو مجموعة الكيل C_1-C_6 ؛

p تساوى صفر أو 1؛

q تساوى 1، 2، 3 أو 4؛ و

R^7 تمثل مجموعة الكيل C_1-C_6 ؛ 15

للاستخدام فى الوقاية من أو علاج اضطراب رنحى، بالأخص اضطراب رنحى نخاعى مخيخى المنشأ.

فى جانب آخر، يوفر الاختراع استخدام مركب الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلياً منه كما هو معرّف هنا من قبل فى تصنيع دواء للاستخدام فى الوقاية من أو علاج اضطراب رنحى.

في جانب آخر أيضاً، يوفر الاختراع الحالي طريقة لعلاج، أو خفض خطر، اضطراب رنحي يشتمل على إعطاء كمية فعالة علاجياً من مركب الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلياً منه إلى مريض بحاجة إليه كما هو معرّف هنا من قبل.

5 مركبات الصيغة (I) وأملاح مقبولة صيدلياً منها معروفة من WO 2013/027000، يتم دمج المحتويات بالكامل منها هنا على سبيل المرجعية.

تم إيجاد مركبات الصيغة (I) من مقاييس التصوير الإشعاعي ليتم تركيزه في المنطقة المخيخية في المخ و، بالتالي، لتتضح آثارها ابتداءً في المخيخ والحبل الشوكي. وبالتالي، مركبات الصيغة (I) احتمالية أن تكون مفيدة في علاج اضطرابات رنحية.

10 تتضمن أملاح مقبولة صيدلياً من مركبات الصيغة (I) أملاح إضافة حمض والى قد يتم تكوينها مع أحماض غير عضوية وأحماض عضوية، مثل الآسيتات، الآسبارتات، البنزوات، البيسيلات، البروميد/الهيدروبروميد، البيكربونات/الكربونات، البيسلفات/السلفات، الكافور سلفونات، الكلوريد/الهيدروكلوريد، الكلورثيوفيلونات، السترات، الإيثان ثنائي سلفونات، الفيوماريت، الجلوسيبيت، الجلوكونات، الهيبيوريت، الهيدروبيوديد/اليوديد، الأيزيثيونات، اللاكتات، اللاكتوبيونات، اللوريل سلفات، المالات، الماليات، المألونات، المانديلات، الميسيلات، الميثيل سلفات، النافثوات، النابسيلات، النيكوتينات، النيترات، الأوكتاديكانوات، الأوليات، الأوكسالات، البالميتات، الباموات، 15 الفوسفات/فوسفات الهيدروجين/فوسفات ثنائي الهيدروجين، عديد جالاكتيورونات، بروبيونات، ستياريت، سكسينات، سلفوساليسيلات، طرترات، أملاح التوسيلات وثالث فلوروأسيتات.

كما هو مستخدم هنا، يشير المصطلح "يعالج"، "علاج" أو "معالجة" في أي اضطراب إلى تجسيم، إلى تخفيف الاضطراب (أي، إبطاء أو إيقاف أو خفض تطور الاضطراب أو أحد الأعراض الإكلينيكية منه على الأقل). 20

في تجسيم آخر يشير "يعالج"، "علاج" أو "معالجة" إلى تحسين أو تخفيف متغير جسدي واحد على الأقل يتضمن تلك التي قد لا تكون قابلة للإدراك بواسطة المريض.

فى تجسيم آخر أيضاً، يشير "يعالج"، "علاج" أو "معالجة" إلى تعديل الاضطراب، إما جسدياً (مثلاً، تثبيت عرض قابل للإدراك)، فسيولوجياً، (مثلاً، تثبيت متغير جسدى)، أو كليهما.

وبالتالى قد يشتمل "العلاج" على انخفاض فى الأعراض المرتبطة باضطراب رنحى يتضمن، على سبيل المثال، تحسن فى المشية، الاتزان، تناسق الأطراف و/أو الكلام؛ أو زيادة الفترة الزمنية بين نوبات الاضطراب الرنحى.

5

كما هو مستخدم هنا، يشير المصطلح "وقاية" من أى اضطراب محدد إلى إعطاء مركب الاختراع الحالى إلى مريض قبل أن تتضح أى أعراض لذلك الاضطراب.

كما هو مستخدم هنا، يكون المريض "بحاجة إلى" العلاج إذا كان هذا المريض سيستفيد بيولوجياً، طبياً أو فى جودة الحياة من هذا العلاج.

يشير المصطلح "كمية فعالة علاجياً" من مركب الاختراع الحالى إلى كمية من مركب الاختراع الحالى التى ستبين الاستجابة البيولوجية أو الطبية لمريض، على سبيل المثال، خفض أو تثبيط نشاط الإنزيمات، تخفيف حالات، إبطاء أو تأخير تقدم اضطراب، أو الوقاية من اضطراب.

10

فى تجسيم فى الاختراع، يتم اختيار مركب الصيغة (I) من

4- هيدروكسى - 6 - (2- فنيل إيثيل) بيريدازين - 3 (2H) - ون؛

15 6 - [2 - (4- فلوروفنيل) إيثيل] - 4 - هيدروكسى بيريدازين - 3 (2H) - ون؛

4- هيدروكسى - 6 - [2 - (5- ثالث فلوروميثيل) بيريدين - 2 - يل] إيثيل} بيريدازين - 3 (2H) - ون؛

6 - [(4- كلورونزيل) سلفانيل] - 4 - هيدروكسى بيريدازين - 3 (2H) - ون؛

4- هيدروكسى - 6 - [2 - (6- ثالث فلوروميثيل) بيريدين - 3 - يل] إيثيل} بيريدازين - 3 (2H) - ون؛

20

9

- 6- [2- (3- فلوروفنیل) إيثيل]-4- هيدروكسي بيريدازين-3 (2H)-ون؛
- 6- [2- (2- فلوروفنیل) إيثيل]-4- هيدروكسي بيريدازين-3 (2H)-ون؛
- 6- [2- (5,3- ثاني فلوروفنیل) إيثيل]-4- هيدروكسي بيريدازين-3 (2H)-ون؛
- 6- [2- (4,3- ثاني فلوروفنیل) إيثيل]-4- هيدروكسي بيريدازين-3 (2H)-ون؛
- 5 4- هيدروكسي-6- [2- (3- (ثالث فلوروميثوكسي) فنيل) إيثيل] بيريدازين-3 (2H)-ون؛
- 4- هيدروكسي-6- [2- (3- (ثالث فلوروميثيل) فنيل) إيثيل] بيريدازين-3 (2H)-ون؛
- 4- هيدروكسي-6- [2- (3- (ثالث فلوروميثيل) بيريدين-3-يل) إيثيل] بيريدازين-3 (2H)-ون؛
- 6- (2- إيثيل هكسيل حلقى)-4- هيدروكسي بيريدازين-3 (2H)-ون؛
- 10 6- (2- إيثيل بروبييل حلقى)-4- هيدروكسي بيريدازين-3 (2H)-ون؛
- 6- (2- إيثيل بنتيل حلقى)-4- هيدروكسي بيريدازين-3 (2H)-ون؛
- 4- هيدروكسي-6- [2- (4- ميثوكسي هكسيل حلقى) إيثيل] بيريدازين-3 (2H)-ون؛
- 6- [2- (4,2- ثاني فلوروفنیل) إيثيل]-4- هيدروكسي بيريدازين-3 (2H)-ون؛
- 6- [2- (3- (ثاني فلوروميثيل) فنيل) إيثيل]-4- هيدروكسي بيريدازين-3 (2H)-ون؛
- 15 6- بنزيل-4- هيدروكسي بيريدازين-3 (2H)-ون؛
- 6- [2- (3- كلوروفنیل) إيثيل]-4- هيدروكسي بيريدازين-3 (2H)-ون؛
- 4- هيدروكسي-6- (1- فنيل بروبييل حلقى) بيريدازين-3 (2H)-ون؛

4- [2- (5- هيدروكسى - 6- اوكسو - 6,1- ثانى هيدروبيريدازين - 3- يل) ايثيل] بنزونيتريل;

6- [2- (3- فلورو - 4- ميثيل فنييل) ايثيل]- 4- هيدروكسى بيريدازين - 3 (2H) - ون;

6- [2- (4- فلورو - 3- ميثيل فنييل) ايثيل]- 4- هيدروكسى بيريدازين - 3 (2H) - ون;

6- [2- (4,3- ثانى ميثوكسى فنييل) ايثيل]- 4- هيدروكسى بيريدازين - 3 (2H) - ون;

5 6- [2- (4- كلوروفنييل) ايثيل]- 4- هيدروكسى بيريدازين - 3 (2H) - ون;

6- [2- (2- كلوروفنييل) ايثيل]- 4- هيدروكسى بيريدازين - 3 (2H) - ون;

4- هيدروكسى - 6- {2- (2- ثالث فلوروميثيل) فنييل} ايثيل} بيريدازين - 3 (2H) - ون;

6- (4- ثانى فلوروميثوكسى) فينايثيل - 4- هيدروكسى بيريدازين - 3 (2H) - ون;

6- (4- ثالث فلوروميثوكسى) فينايثيل - 4- هيدروكسى بيريدازين - 3 (2H) - ون;

10 6- (3- ثالث فلوروميثوكسى) فينايثيل - 4- هيدروكسى بيريدازين - 3 (2H) - ون;

6- [1- (4- فلوروفنييل) بروبييل حلقى]- 4- هيدروكسى بيريدازين - 3 (2H) - ون;

6- [1- (4- فلوروفنييل) ايثيل]- 4- هيدروكسى بيريدازين - 3 (2H) - ون;

4- هيدروكسى - 6- {1- (3- ثالث فلوروميثيل) فنييل} ايثيل} بيريدازين - 3 (2H) - ون;

4- هيدروكسى - 6- {2- (4- ثالث فلوروميثيل) فنييل} ايثيل} بيريدازين - 3 (2H) - ون;

15 6- ((ميثيل بروبييل حلقى) (ميثيل) أمينو) - 4- هيدروكسى بيريدازين - 3 (2H) - ون;

6- ((ميثيل هكسيل حلقى) (ميثيل) أمينو) - 4- هيدروكسى بيريدازين - 3 (2H) - ون;

- 6- (3-كلوروبنزىل)-4- هيدروكسى بيريدازين-3 (2H)-ون؛
- 6- (4-كلوروبنزىل)-4- هيدروكسى بيريدازين-3 (2H)-ون؛
- 6- (ميثيل هكسيل حلقى)-4- هيدروكسى بيريدازين-3 (2H)-ون؛
- 6- (2-كلورو-6-فلوروبنزىل)-4- هيدروكسى بيريدازين-3 (2H)-ون؛
- 5 6- (2-كلوروبنزىل)-4- هيدروكسى بيريدازين-3 (2H)-ون؛
- 6- (3-فلوروبنزىل)-4- هيدروكسى بيريدازين-3 (2H)-ون؛
- 6- (2-فلوروبنزىل)-4- هيدروكسى بيريدازين-3 (2H)-ون؛
- 6- (4-ميثيل بنزىل)-4- هيدروكسى بيريدازين-3 (2H)-ون؛
- 6- (3-ميثيل بنزىل)-4- هيدروكسى بيريدازين-3 (2H)-ون؛
- 10 4- هيدروكسى-6- (3- (ثالث فلوروميثيل) بنزىل) بيريدازين-3 (2H)-ون؛
- 4- هيدروكسى-6- (2- (أوكسان-4-يل) إيثيل) بيريدازين-3 (2H)-ون؛
- 6- (4-فلوروفنيل) [ميثيل] (ميثيل) أمينو-4- هيدروكسى بيريدازين-3 (2H)-ون؛
- 6- (2,6-ثانى فلوروفنيل) إيثيل]-4- هيدروكسى بيريدازين-3 (2H)-ون؛
- 6- (2- (2-كلورو-6-فلوروفنيل) إيثيل)-4- هيدروكسى بيريدازين-3 (2H)-ون؛
- 15 6- (5,3-ثنائى (ثالث فلوروميثيل) فنيل) [ميثيل]-4- هيدروكسى بيريدازين-3 (2H)-ون؛
- 6- (1-فنيل إيثيل)-4- هيدروكسى بيريدازين-3 (2H)-ون؛

- 6- (ميثيل بروبييل حلقى) -4- هيدروكسى -3,2- ثانى هيدروبيريدازين -3- ون;
- 4- هيدروكسى -6- {1- [4- (ثالث فلوروميثيل) فنييل] بروبييل حلقى} -3,2- ثانى هيدروبيريدازين -3- ون;
- 5 6- {2- [2- كلورو -4- (ثالث فلوروميثيل) فنييل] ايثيل} -4- هيدروكسى -3,2- ثانى هيدروبيريدازين -3- ون;
- 6- {2- [2- فلورو -4- (ثالث فلوروميثيل) فنييل] ايثيل} -4- هيدروكسى -3,2- ثانى هيدروبيريدازين -3- ون;
- 6- {2- [5,3- ثنائى (ثالث فلوروميثيل) فنييل] ايثيل} -4- هيدروكسى -3,2- ثانى هيدروبيريدازين -3- ون;
- 10 6- {2- [4,2- ثنائى (ثالث فلوروميثيل) فنييل] ايثيل} -4- هيدروكسى -3,2- ثانى هيدروبيريدازين -3- ون;
- 6- {2- [4,3- ثنائى (ثالث فلوروميثيل) فنييل] ايثيل} -4- هيدروكسى -3,2- ثانى هيدروبيريدازين -3- ون;
- 4- هيدروكسى -6- (3- ميثيل -4- (ثالث فلوروميثيل) فينايثيل) بيريدازين -3 (2H) - ون;
- 15 4,3- ثنائى (بنزيلوكسى) -6- ((3- كلورو -4- ثالث فلوروميثيل) فنييل) ايثيل - بيريدازين;
- 4- هيدروكسى -6- {2- [2- ميثيل -4- (ثالث فلوروميثيل) فنييل] ايثيل} -3,2- ثانى هيدروبيريدازين -3- ون;
- 6- {2- [5,3- ثانى فلورو -4- (ثالث فلوروميثيل) فنييل] ايثيل} -4- هيدروكسى -3,2- ثانى هيدروبيريدازين -3- ون;

6- {2- [3- فلورو - 4- (ثالث فلوروميثيل) فنييل] إيثيل} - 4- هيدروكسي - 3,2- ثاني هيدروبيريدازين - 3- ون.

في تجسيم آخر في الاختراع, يتم اختيار مركب الصيغة (I) من 6- [2- (4- فلوروفنييل) إيثيل]- 4- هيدروكسي بيريدازين - 3 (2H)- ون;

5 4- هيدروكسي - 6- {2- [4- (ثالث فلوروميثيل) فنييل] إيثيل} بيريدازين - 3 (2H)- ون;

6- (4- كلوروبنزيل) - 4- هيدروكسي بيريدازين - 3 (2H)- ون; و

6- (2- فلوروبنزيل) - 4- هيدروكسي بيريدازين - 3 (2H)- ون.

10 قد يتم استخدام مركبات الصيغة (I) وأملاح مقبولة صيدلياً منها بمفردها ولكن سيتم إعطاؤها بصفة عامة في شكل تركيبة صيدلية تكون فيها الصيغة (I) مركب/ملح (مادة فعالة) بالاتحاد مع عامل مساعد مقبولة صيدلياً, مادة تخفيف أو حامل.

وبالتالي, في جانب إضافي, يوفر الاختراع الحالي تركيبة صيدلية تشتمل على مركب الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلياً منه كما هو معرّف هنا من قبل بالاتحاد مع عامل مساعد مقبولة صيدلياً, مادة تخفيف أو حامل, للاستخدام في الوقاية من أو علاج اضطراب رنحي.

15 في جانب آخر, يوفر الاختراع الحالي استخدام تركيبة صيدلية تشتمل على مركب الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلياً منه كما هو معرّف هنا من قبل بالاتحاد مع مادة مساعدة, مادة تخفيف أو حامل مقبولين صيدلياً, في تصنيع دواء للاستخدام في الوقاية من أو علاج اضطراب رنحي.

20 في جانب آخر أيضاً, يوفر الاختراع الحالي طريقة لعلاج, أو خفض خطر, اضطراب رنحي يشتمل على إعطاء كمية فعالة علاجياً من تركيبة صيدلية تشتمل على مركب الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلياً منه كما هو معرّف هنا من قبل إلى مريض بحاجة إليه بالاتحاد مع مادة مساعدة, مادة تخفيف أو حامل مقبولين صيدلياً.

فى جانب آخر أيضاً، يوفر الاختراع الحالى أيضاً طريقة لعلاج، أو خفض خطر، الاضطراب الرنحى تشتمل على إعطاء كمية فعالة علاجياً من تركيبة صيدلية إلى مريض بحاجة إليها تشتمل على مركب الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلياً منه كما هو معرّف هنا من قبل بالاتحاد مع عامل مساعد مقبول صيدلياً، مادة تخفيف أو حامل.

5 قد يتم إعطاء مركبات الاختراع (التي هى، مركبات الصيغة (I) وأملاح مقبولة صيدلياً منها) أيضاً بالاقتران مع مركبات أخرى مستخدمة للوقاية من أو علاج اضطراب رنحى.

يتعلق الاختراع الحالى بالتالى أيضاً بعلاجات مزيجة حيث يتم إعطاء مركب الاختراع أو تركيبة صيدلية تشتمل على مركب الاختراع مع عامل علاجى آخر أو عوامل، للوقاية من أو علاج اضطراب رنحى.

10 قد يتم اختيار هذه العوامل العلاجية من D- سيرين، إيستر إيثيل D- سيرين، D- سيرين حلقى، أمانتادين أو أمانتادين هيدروكلوريد ("سيميتريل")، بسبيرون ("بوسبار")، أسيتازولاميد ("دياموكس")، توبيرامات ("توباماكس")، ثانى فالبرويكس صوديوم ("ديباكوت")، L- دوبا ("سينيمت")، بروبرانولول ("إندرال")، بريميدون ("ميسولين")، كلونازيبام ("كلونوبين")، ليفيتيراسيتام ("كيبيرا")، كاربامازيبين ("تيجريتول")، جابابنتين ("نيورونتين")، باكوفين ("ليوريسال")، أوندانسيترون ("زوفران")، تيزانيدين ("زاناڤليكس") و برامبيكسول ("ميرابيكس").

15

قد يشتمل العلاج المزيج على توليفة من جرعة ثابتة من مركب الاختراع وعامل علاجى آخر واحد أو أكثر. بدلاً من ذلك، قد يشتمل العلاج المزيج على مستحضر من مادة فعالة أولى والتي تعتبر مركب الاختراع ومستحضر من مادة فعالة ثانية (على سبيل المثال، عامل علاجى كما هو موصوف سابقاً) للإعطاء المتزامن، المتعاقب أو المنفصل إلى مريض بحاجة إليه.

20 قد يتم إعطاء التركيبات الصيدلية وتوليفات وفقاً للاختراع جهازياً، مثلاً، بواسطة الإعطاء عبر الفم فى شكل أقراص، كبسولات، أشربة، مساحيق أو حبيبات؛ أو بواسطة الإعطاء عبر الحقن فى شكل محلول معقم، معلق أو مستحلب للحقن (يتضمن عبر الوريد، تحت الجلد، فى العضل، فى الأوعية أو تنقيط)؛ أو بواسطة الإعطاء الشرجى فى شكل أقماغ.

على نحو مفضل تكون التركيبات الصيدلانية وتوليفات فى أشكال جرعة وحدة مثل أقراص, حبوب وكبسولات.

5 بالنسبة لتحضير تركيبات صلبة مثل أقراص, يتم خلط مركب الاختراع بحامل صيدلى, مثل, مواد تصنيع الأقراص التقليدية مثل نشا الذرة, اللاكتوز, السكروز, السوربيتول, التلك, حمض الستياريك, ستياريت الماغنسيوم, فوسفات ثانى الكالسيوم أو الصمغيات, ومواد تخفيف صيدلية أخرى, مثل, الماء, لتكوين تركيبية قبل التحضير صلبة تحتوى على خليط متجانس من مركب الاختراع. عند الإشارة إلى تركيبات ما قبل التحضير هذه كتركيبات متجانسة, فذلك يعنى أنه يتم انتشار مركب الاختراع (المادة الفعالة الأساسية) بالتساوى من خلال التركيبية بحيث أن التركيبية قد يتم تقسيمها فرعياً بسهولة إلى أشكال جرعة وحدة فعالة بالتساوى مثل أقراص, حبوب وكبسولات. يتم حينئذ تقسيم التركيبية قبل التحضير فرعياً إلى أشكال جرعة وحدة من النوع الموصوف أعلاه من 0.1 إلى حوالى 10 500 مجم من الاختراع. قد تكون الأقراص أو الحبوب إما مكسوة بغشاء أو مكسوة بكسوة معوية وفقاً للطرق المعروفة فى المجال.

15 تتضمن تركيبات صيدلية فى الاختراع فى شكل سائل للإعطاء عبر الفم محاليل مائية, أشربة منكهة بطريقة مناسبة, معلقات مائية أو زيتية, ومستحلبات منكهة بزيت صالحة للأكل مثل زيت بذرة القطن, زيت السمسم, زيت بذرة القطن, زيت الفول السودانى أو زيت فول الصويا. تتضمن عوامل انتشار أو تعليق مناسبة للمعلقات المائية صمغيات تركيبية وطبيعية مثل الكثيراء, الصمغ العربى, الألبينات, الدكستران, صوديوم كربوكسى ميثيل سليوز, ميثيل سليوز, بولى فينيل-بيروليدون أو الجيلاتين.

20 يتم وصف خطوات تقليدية لاختيار وتحضير مستحضرات صيدلية مناسبة فى, على سبيل المثال, " Pharmaceutics - The Science of Dosage Form Design", M. E. Aulton, 1998, Churchill Livingstone.

مما سيتم ذكره أن تلك الكميات من مركب الاختراع و, إن وجدت, سيتفاوت عامل علاجى آخر واحد أو أكثر مطلوب للاستخدام فى الوقاية من أو علاج اضطراب رنحى فقط مع المركب المحدد فى

الاختراع أو عامل (عوامل) علاجية أخرى ولكن أيضاً مع طريقة الإعطاء, طبيعة الحالة المراد علاجها, وسن وحالة المريض, وفى النهاية ستكون تحت تحرية تصرف طبيب المريض أو الصيدلى. إذا تم إعطاؤها عبر الفم, قد تكون الجرعة اليومية من مركب الاختراع فى المدى من 0.01 مكجم/كجم من وزن الجسم (مجم/كجم) إلى 100 مجم/كجم من وزن الجسم (مجم/كجم).

5 سيتم شرح الاختراع الحالى الآن أيضاً بالرجوع للمثال التوضيحي التالى.

مثال 1

اختبار الذراع المترجحة

رنح فريدريك (FRDA) عبارة عن اضطراب تنكس الأعصاب متحى جسمى, بسبب طفرة تمدد تكرار GAA داخل إنترون 1 فى جين الـ FXN, ينتج عنه مستوى منخفض من بروتين فراتاكسين. الأشخاص الطبيعيين لهم لديهم من 5 إلى 40 تتابع تكرار GAA, فى حين أن الأشخاص المتأثرين لديهم تقريباً من 70 إلى أكبر من 1000 تتابع تكرار GAA. الفراتاكسين عبارة عن بروتين ميتوكوندرى متضمن فى تجمع حديد-كبريت وتخليق الهيم. يؤدى الانخفاض فى التعبير الجينى للفراتاكسين إلى ضغط تأكسدى, تراكم للحديد فى الميتوكوندريا وبالتالي موت الخلية, ابتداءً فى أعصاب الكتلة العصبية الجذرية الظهرية والنواة المسننة للمخيخ. FRDA, الذى يعتبر أكثر أشكال الرنح وراثياً على نحو شائع يصيب 1:50000 من القوقازيين يتميز بتنكس الأعصاب, اعتلال عضلة القلب, داء السكرى وتشوهات الهيكل العظمى (Pandolfo M., "Friedreich Ataxia", *Arch Neurol.*, 2008, **10**, 1296-1303).

نموذج حيوان

لفحص آليات وعلاج مرض FRDA الجزيئى, تم إنشاء نموذج فأر معدّل وراثياً FXN YAC بشرى: YG8sR, الذى تم ولادته من YG8R (موصوف بواسطة Anjomani Virmouni, S., "Cellular, molecular and functional characterisation of YAC transgenic

استخدام مقايسة TaqMan qPCR لتحديد عدد نسخ جين الـ FXN المعدل وراثياً في خط الفئران YG8R الذى يوضح أن خط الـ YG8R له نسختين من جين الـ FXN المعدل وراثياً. وضّح خط الفئران YG8sR أقل من نسخة واحدة من جين الـ FXN المعدل وراثياً، مقترحاً إزالة محتملة لنسخة واحدة من جين الـ FXN المعدل وراثياً. تم تأكيد مواقع التكامل المنفردة لكل الجينات المعدلة وراثياً بواسطة تحليل تهجين التآلق فى موقعه (FISH) لكروموسومات الطور البيني والطور التالى (انظر Anjomani Virmouni, S., 2013, Brunel University School of Health Sciences and Social Care PhD Thesis 'Genotype and phenotype characterisation of Friedreich ataxia mouse models and cells", 10

(<http://bura.brunel.ac.uk/handle/2438/7831>)

الطريقة

تم استخدام الفئران الذكور والإناث وكانوا من عمر 4-5 شهور فى وقت الاختبار. تم إجراء اختبار الذراع المترجحة باستخدام ذراع خشبى طوله 90 سم، قطره 22 سم. تم وضع الذراع أفقياً 50 سم فوق سطح المقعد بنهاية واحدة مثبتة على مادة دعم ضيقة بمصباح 60W، بينما تم وضع صندوق هرب مظلم فى النهاية الأخرى من الذراع. تم تقدير القدرة على التناسق بواسطة قياس الزمن المأخوذ للفئران لعبور الذراع ودخول صندوق الهرب. تلقت الفئران جلستى تدريب مبدئيتين وتم تقديرها حينئذ أربع مرات على قدرتها على إعاقة الذراع (اختبار 1). تم تسجيل الكمون بالنسبة للفئران على إعاقة الذراع. تم حينئذ إعطاء الفئران عبر الفم بحمّال (محلول مائى من 1% بولى أوكسى إيثيلين سوربيتان أحادى الأوليات (المبيع تجارياً تحت الماركة المسجلة "توين 80")/0.5% ميثيل سليولوز بحجم جرعة 10 مل/كجم) أو بمثبط DAAO كمركب الصيغة (أ) المذكور أعلاه (جرعة 0.3, 1 أو 3 مجم/كجم معلقة فى الحمّال المذكور أعلاه وعند حجم جرعة 10 مل/كجم) والعودة إلى أقفاصها المنزلية. تم تقدير خمس ساعات لاحقاً مرة أخرى أربع مرات على قدرتها على إعاقة الذراع وتم تسجيل الكمون على إعاقة الذراع (اختبار 2).

9

تم اختبار أربع مجموعات, كل مجموعة تحتوى على عشرة فئران:

تم إعطاء مجموعة A الحمال منفرداً وقام بتمثيل مجموعة التحكم.

تم إعطاء مجموعة B مثبت الـ DAAO بجرعة 0.3 مجم/كجم.

تم إعطاء مجموعة C مثبت الـ DAAO بجرعة 1 مجم/كجم.

تم إعطاء مجموعة D مثبت الـ DAAO بجرعة 3 مجم/كجم.

5

النتائج التي تم الحصول عليها مبينة في جدول 1 التالي:

جدول 1

| متوسط الكمون للذراع العرضى (ثوان) | | | | رقم الجدول |
|-----------------------------------|----------|----------|----------|------------|
| مجموعة D | مجموعة C | مجموعة B | مجموعة A | |
| 6.9 | 5.5 | 6.1 | 5.7 | 1 |
| 4.5 | 4.6 | 5.1 | 5.4 | 2 |

بين التحليل الإحصائى للنتائج تحسن مهم فى أداء الفئران المعالجة بـ مثبت الـ DAAO فى الصيغة (I) مقارنةً بالفئران المعالجة بحمال منفرداً, عند 3 مجم/كجم ($p > 0.05$).

مثال 2

10

اختبار تكيف غمزة العين المتأخرة

تكيف غمز العين (EBC) هو شكل من التكيف الكلاسيكى الذى تم استخدامه لدراسة تركيبات عصبية وآليات يكمن وراءها التعلم والذاكرة.

تتكون الإجراءات من تزوج مثير سمعى أو بصرى (المثير المحدد (CS)) بمثير لا تتوافر فيه غمزة العين (US) (مثلاً, نفخ طفيف للهواء للقرنية أو صدمة طفيفة), على سبيل المثال, كما هو

15

9

Weeks, A. *et al.*, "Eye-blink classical conditioning is associated with changes in synaptic ultrastructure in the interpositus nuclei of the rabbit cerebellum", *Learning & Memory*, 2007, **14**, 385–389

تنتج الحيوانات الأصلية استجابة انعكاسية، غير مكيفة (UR) (مثل، غمز أو امتداد للغشاء الراف) الذى يلي بداية US. بعد تزاوجات CS-US كثيرة، يتم تكوين اتحاد بحيث يحدث غمز متعلم، أو استجابة مكيفة (CR) ويسبق بداية US. 5

هناك اختبارين EBC تجريبيين؛ تأخير ومسحة. فى EBC تأخير (dEBC)، تسبق بداية الـ CS بداية الـ US وتداخل المثيرين وينتهي معاً. فى الـ EBC مسحة (tEBC)، يسبق الـ CS الـ US وهناك فترة خالية من المثيرات (فاصل مسحة) بين انتهاء CS وبداية US. بينما يتطلب كل من هذه الخطوات المخيخ، تتطلب خطوة المسحة أيضاً الحصين (انظر، على سبيل المثال، Takehara, K., "Time-dependent reorganization of the brain components underlying memory retention in trace eyeblink conditioning", *J. Neurosci.*, 2003, **23**, 9896–9905 and Squire, L. R., "The medial temporal lobe", *Annu. Rev. Neurosci.*, 2004, **27**, 279–306). 10

D.A. *et al.*, "Cerebellum: دليل الأول على دور المخيخ فى EBC القادم من McCormick", "essential involvement in the classically conditioned eyelid response", *Science*, 1984, **223**, 296–299. وجدوا أن الإصابة فى المخيخ أحادية الجانب والتي تضمنت كل من CRs الملغاة بشكل دائم فى الأنوية السطحية والعميقة. 15

خلل التعلم لاستجابات الغمز المكيفة عبارة عن نتيجة مستقرة عبر جلسات متعددة فى مرضى باضطرابات مخيخية تنكسية، تتضمن رنح مخيخى شوكى من النوع 6 (SCA6)، النوع 3 (SCA3)، ورنح فريدريك (FRDA)، (انظر Timmann, D., "Eyeblink conditioning in patients with hereditary ataxia: a one-year follow-up study", *Exp Brain Res*, 2005, **162**(3), 332–45). 20

طريقة dEBC

تم زرع فئران ذكور C57Bl6, تبلغ من العمر ثلاثة شهور بأقطاب تسجيل فى عصلة العين الدويرية بأقطاب مثيرة على العصب فوق الحجاج. بالنسبة للتكييف الكلاسيكى, تم تقديم حيوانات بطبقة 350 ms كمثير مكيف (CS) فى نهايته تم استقبال نبضة كهربية فى العصب فوق الحجاج كمثير غير مكيف (US). تم تحقيق التكييف الكلاسيكى باستخدام نموذج تأخير. لهذا, تم تقديم 5 نغمة (350 ms, 2 كيلومترز, 85-90 ديسيبيل) ك CS. ال US المتكون من نبضة مقترنة ب 1 مللى ثانية فترة فاصلة بين النبضات. تأخرت كل نبضة لمدة 0.1 مللى ثانية. تم تقديم ال US فى نهاية ال CS. تم تنفيذ إجمالى جلتى تعود, عشرة جلسات تكييف, وخمس جلسات إخماد لكل حيوان. يمكن إيجاد تفاصيل إضافية لهذه الطريقة فى المقال بواسطة Gruart A., "Involvement of the CA3-CA1 synapse in the acquisition of associative learning in behaving mice", *J. Neurosci.*, 2006, 26, 1077-1087 10

تم مقارنة التأثيرات للتعلم المصاحب لمركب مثبط DAAO فى الاختراع ضد مجموعات تحكم مختلقى وتم إعطاؤها سكوبولامين. السكوبولامين عبارة عن مثبط مستقبل مسكارينى غير انتقائى اتضح أنه يقوم بإنتاج خلل باستمرار فى القوارض (انظر Klinkenberg, A., "The validity of scopolamine as a pharmacological model for cognitive impairment: A review of animal behavioral studies" *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2010, 34, 1307-1350 15

تم اختبار تسع مجموعات, كل مجموعة تحتوى على 15 فأر ماعدا مجموعة التحكم غير المعالجة التى احتوت على 14 فأر:

20 تم إعطاء مجموعة A فمياً حمّال 1 (محلول مائى من 0.5% سليولوز ميثيل)؛

تم إعطاء مجموعة B فمياً محلول من مثبط DAAO بالصيغة (A) فى حمّال 1 بجرعة 0.1 مجم/كجم (محلول 1)؛

تم إعطاء مجموعة C فمياً محلول من مثبط DAAO بالصيغة (I) (مماثل لمجموعة B) في حمّال بجرعة 0.1 مجم/كجم (محلول 2)؛

تم إعطاء مجموعة D تحت الجلد حمّال 2 (ماء مقطر)؛

تم إعطاء مجموعة E تحت الجلد محلول من سكوبولامين في حمّال 2 بجرعة 0.3 مجم/كجم (محلول 3)؛

تم إعطاء مجموعة F فمياً محلول 1 وتحت الجلد محلول 3؛

تم إعطاء مجموعة G فمياً محلول 2 وتحت الجلد محلول 3؛

تم إعطاء مجموعة H فمياً حمّال 1 وتحت الجلد حمّال 2؛

المجموعة I هي المجموعة الضابطة غير المعالجة.

10 النتائج التي تم الحصول عليها مبيّنة في جدول 2 التالي.

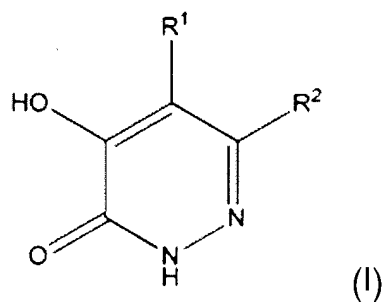
| متوسط النسبة المئوية للاستجابات المكيفة (%) | | | | | | | | | | | | | | | | | لمجموعة |
|---|-------|-------|-------|-------|---------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|-------|-------|-------|---------|
| الانطفاء | | | | | التكليف | | | | | | | | التعود | | | | |
| 45.33 | 50.33 | 52.76 | 56.43 | 60.09 | 73.79 | 74.33 | 70.92 | 67.89 | 65.67 | 59.67 | 58.89 | 59.78 | 47.00 | 37.16 | 21.94 | 24.14 | A |
| 48.67 | 50.00 | 51.60 | 54.22 | 65.50 | 77.74 | 76.78 | 68.89 | 68.89 | 66.00 | 65.56 | 63.11 | 57.89 | 51.78 | 42.60 | 24.89 | 27.56 | B |
| 46.89 | 46.78 | 52.22 | 58.33 | 63.11 | 79.20 | 80.33 | 75.78 | 76.00 | 73.44 | 74.67 | 71.00 | 65.22 | 59.56 | 48.44 | 26.22 | 19.66 | C |
| 49.33 | 49.44 | 52.56 | 54.33 | 64.78 | 76.22 | 75.78 | 75.44 | 72.14 | 66.56 | 61.44 | 61.00 | 59.67 | 49.11 | 39.33 | 24.22 | 23.33 | D |
| 43.22 | 42.00 | 43.78 | 45.78 | 51.22 | 52.56 | 51.33 | 51.56 | 48.78 | 45.98 | 45.67 | 43.33 | 73.78 | 40.33 | 37.67 | 27.44 | 26.44 | E |
| 40.11 | 44.00 | 45.33 | 45.11 | 49.56 | 58.22 | 57.89 | 58.67 | 57.67 | 55.00 | 54.89 | 52.89 | 51.22 | 45.11 | 42.22 | 32.22 | 24.66 | F |
| 43.18 | 44.33 | 49.78 | 54.56 | 61.33 | 76.11 | 71.22 | 72.89 | 73.11 | 67.74 | 60.11 | 61.11 | 58.89 | 51.33 | 47.78 | 25.67 | 26.00 | G |
| 46.56 | 50.22 | 52.44 | 59.11 | 62.33 | 81.44 | 78.67 | 76.33 | 74.11 | 70.44 | 64.00 | 61.67 | 60.33 | 51.11 | 43.33 | 29.44 | 25.22 | H |
| 47.98 | 49.64 | 53.69 | 57.98 | 67.02 | 82.50 | 81.43 | 77.14 | 77.46 | 70.55 | 64.05 | 65.00 | 61.94 | 50.12 | 44.29 | 25.60 | 26.67 | I |

تبين البيانات الواردة في جدول 2 أن تعاطى المركب المثبط DAAO بالصيغة (I) بجرعة 1 مجم/كجم (مجموعة C) حسن معدل الحصول على استجابة الجفن المكيفة بالنسبة للمجموعات الضابطة غير المعالجة والمعالجة بالحمال (المجموعات A، D، H و I). علاوة على ذلك، فإن تعاطى المثبط DAAO بالصيغة (I) بجرعة 1 مجم/كجم عكس بشكل كبير تأثيرات تعاطى السكوبولامين (0.3 مجم/كجم) على توليد استجابات الجفن المكيفة (قارن المجموعات E و G مع، على سبيل المثال، المجموعة I).

9

عناصر الحماية

1. مركب الصيغة (I)، أو ملح منه مقبول صيدلياً،



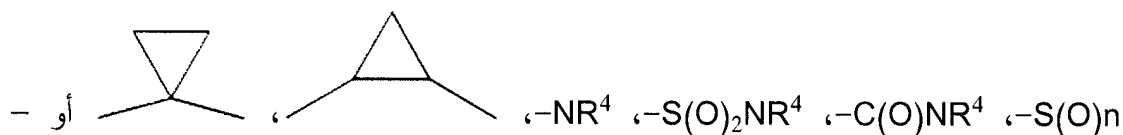
حيث

R^1 تمثل ذرة هيدروجين أو فلور أو مجموعة تراي فلوروميثيل؛

5

R^2 تمثل مجموعة $-X-Y-R^3$ ؛

X و Y يمثل كل منهم على نحو مستقل رابطة، ذرة أكسجين أو مجموعة $-C(O)$ ،



$-CR^4R^5$ ، شريطة أن X و Y لا يمكن أن يمثل كل منهم في نفس الوقت رابطة وشريطة أنه إذا

كانت كل من X و Y ليست رابطة، فإن واحدة على الأقل من X و Y تمثل $-CR^4R^5$ ؛

10

n تساوى صفر، 1 أو 2؛

9

كل R^4 تمثل على نحو مستقل ذرة هيدروجين أو مجموعة الكيل C_1-C_6 أو

هالوالكيل C_1-C_6 ؛

كل R^5 تمثل على نحو مستقل ذرة هيدروجين، مجموعة الكيل C_1-C_6 أو هالوالكيل

C_1-C_6 أو $=CH-$

R^3 تمثل نظام حلقة حلقية كربونية أو حلقية مخلطة مشبعة أو غير مشبعة بها 3

5

إلى 10 ذرات، نظام الحلقة يكون هو نفسه مستبدل اختياريًا ببديل واحد على الأقل مختار من

هالوجين، هيدروكسيل، سيانو، أوكسو، الكيل C_1-C_6 ، الكينيل C_2-C_6 ، هالوالكيل C_1-C_6 ،

هيدروكسي الكيل C_2-C_6 ، الكوكسي C_1-C_6 ، هالوالكوكسي C_1-C_6 ، الكيل ثيو C_1-C_6 ، الكيل

سلفينيل C_1-C_6 ، الكيل سلفونيل C_1-C_6 ، الكيل كربونيل C_1-C_6 ، الكيل كربونيلوكسي C_1-C_6 ،

الكوكسي كربونيل C_1-C_6 ، أمينو، $-CON(R^6)_2$ ، الكيل أمينو C_1-C_6 ، ثاني- (الكيل C_1-C_6)

10

أمينو، الكيل حلقى C_3-C_6 ، الكيلوكسي حلقى C_3-C_6 ، الكيل حلقى ميثيل C_3-C_6 ، $-[O]_p-$

$(CH_2)_q-O-R^7$ وحلقة حلقية مخلطة مشبعة أو غير مشبعة بها 4 إلى 6 ذرات (مستبدلة اختياريًا

ببديل واحد على الأقل مختار من الكيل C_1-C_4 والكوكسي C_1-C_4)؛

كل R^6 تمثل على نحو مستقل ذرة هيدروجين أو مجموعة الكيل C_1-C_6 ؛

p تساوى صفر أو 1؛

15

q تساوى 1، 2، 3 أو 4؛ و

9

R⁷ تمثل مجموعة الكيل C₁-C₆؛

للاستخدام في الوقاية من أو علاج اضطراب رنحي.

2. مركب وفقاً للعنصر 1 والذي يتم استخدامه للوقاية من أو علاج اضطراب رنحي

نخاعي مخيخي المنشأ أو رنح فريدريك.

3. مركب وفقاً للعنصر 1 أو العنصر 2 يتم اختياره من

5

4- هيدروكسي-6- (2- فنيل إيثيل) بيريدازين-3 (2H)-ون؛

6- [2- (4- فلوروفنيل) إيثيل]-4- هيدروكسي بيريدازين-3 (2H)-ون؛

4- هيدروكسي-6- [2- (5- (تراي فلوروميثيل) بيريدين-2- يل) إيثيل] بيريدازين-3 (2H)-ون؛

ون؛

10 6- [(4- كلوروبنزيل) سلفانيل]-4- هيدروكسي بيريدازين-3 (2H)-ون؛

4- هيدروكسي-6- [2- (6- (تراي فلوروميثيل) بيريدين-3- يل) إيثيل] بيريدازين-3 (2H)-ون؛

ون؛

6- [2- (3- فلوروفنيل) إيثيل]-4- هيدروكسي بيريدازين-3 (2H)-ون؛

6- [2- (2- فلوروفنيل) إيثيل]-4- هيدروكسي بيريدازين-3 (2H)-ون؛

9

6- [2, 3, 5- داي فلوروفنيل] ايثيل- 4- هيدروكسي بيريدازين- 3 (2H)- ون؛

6- [2, 3, 4- داي فلوروفنيل] ايثيل- 4- هيدروكسي بيريدازين- 3 (2H)- ون؛

4- هيدروكسي- 6- [2, 3- (تراي فلوروميثوكسي) فنيل] ايثيل} بيريدازين- 3 (2H)- ون؛

4- هيدروكسي- 6- [2, 3- (تراي فلوروميثيل) فنيل] ايثيل} بيريدازين- 3 (2H)- ون؛

5 4- هيدروكسي- 6- [2, 3- (تراي فلوروميثيل) بيريدين- 3- يل] ايثيل} بيريدازين- 3 (2H)-

ون؛

6- (2- ايثيل هكسيل حلقى)- 4- هيدروكسي بيريدازين- 3 (2H)- ون؛

6- (2- ايثيل بروبييل حلقى)- 4- هيدروكسي بيريدازين- 3 (2H)- ون؛

6- (2- ايثيل بنتيل حلقى)- 4- هيدروكسي بيريدازين- 3 (2H)- ون؛

10 4- هيدروكسي- 6- [2, 4- ميثوكسي هكسيل حلقى] ايثيل} بيريدازين- 3 (2H)- ون؛

6- [2, 2, 4- داي فلوروفنيل] ايثيل- 4- هيدروكسي بيريدازين- 3 (2H)- ون؛

6- [2, 3- (داي فلوروميثيل) فنيل] ايثيل}- 4- هيدروكسي بيريدازين- 3 (2H)- ون؛

6- بنزيل- 4- هيدروكسي بيريدازين- 3 (2H)- ون؛

6- [2, 3- (كلوروفنيل) ايثيل]- 4- هيدروكسي بيريدازين- 3 (2H)- ون؛

9

4- هیدروکسی-6- (1- فنیل بروبیل حلقی) بیریدازین-3 (2H)- ون؛

4- [2- (5- هیدروکسی-6- اؤکسو-1, 6- ثانی هیدروبریدازین-3- یل) ایئیل] بنزونیتریل؛

6- [2- (3- فلورو-4- میئیل فنیل) ایئیل]-4- هیدروکسی بیریدازین-3 (2H)- ون؛

6- [2- (4- فلورو-3- میئیل فنیل) ایئیل]-4- هیدروکسی بیریدازین-3 (2H)- ون؛

5 6- [2- (3, 4- دای میئوکسی فنیل) ایئیل]-4- هیدروکسی بیریدازین-3 (2H)- ون؛

6- [2- (4- کلوروفنیل) ایئیل]-4- هیدروکسی بیریدازین-3 (2H)- ون؛

6- [2- (2- کلوروفنیل) ایئیل]-4- هیدروکسی بیریدازین-3 (2H)- ون؛

4- هیدروکسی-6- {2- [2- (ترای فلورومیئیل) فنیل] ایئیل} بیریدازین-3 (2H)- ون؛

6- (4- دای فلورومیئوکسی) فینایئیل)-4- هیدروکسی بیریدازین-3 (2H)- ون؛

10 6- (4- (ترای فلورومیئوکسی) فینایئیل)-4- هیدروکسی بیریدازین-3 (2H)- ون؛

6- (3- (ترای فلورومیئوکسی) فینایئیل)-4- هیدروکسی بیریدازین-3 (2H)- ون؛

6- [1- (4- فلوروفنیل) بروبیل حلقی]-4- هیدروکسی بیریدازین-3 (2H)- ون؛

6- [1- (4- فلوروفنیل) ایئیل]-4- هیدروکسی بیریدازین-3 (2H)- ون؛

9

4- هیدروکسی-6-1-3- (تراي فلوروميثيل) فنيل [ايشيل } بيريدازين-3 (2H)-ون؛

4- هیدروکسی-6-2-4- (تراي فلوروميثيل) فنيل [ايشيل } بيريدازين-3 (2H)-ون؛

6- (ميثيل بروبيل حلقى) (ميثيل) أمينو-4- هیدروکسی بيريدازين-3 (2H)-ون؛

6- (ميثيل هكسيل حلقى) (ميثيل) أمينو-4- هیدروکسی بيريدازين-3 (2H)-ون؛

5 6- (3- کلوروبنزيل)-4- هیدروکسی بيريدازين-3 (2H)-ون؛

6- (4- کلوروبنزيل)-4- هیدروکسی بيريدازين-3 (2H)-ون؛

6- (ميثيل هكسيل حلقى)-4- هیدروکسی بيريدازين-3 (2H)-ون؛

6- (4- فلورو بنزيل)-4- هیدروکسی بيريدازين-3 (2H)-ون؛

6- (2- کلورو-6- فلوروبنزيل)-4- هیدروکسی بيريدازين-3 (2H)-ون؛

10 6- (2- کلوروبنزيل)-4- هیدروکسی بيريدازين-3 (2H)-ون؛

6- (3- فلوروبنزيل)-4- هیدروکسی بيريدازين-3 (2H)-ون؛

6- (2- فلوروبنزيل)-4- هیدروکسی بيريدازين-3 (2H)-ون؛

6- (4- ميثيل بنزيل)-4- هیدروکسی بيريدازين-3 (2H)-ون؛

9

6- (3- میثیل بنزیل) - 4- هیدروکسی بیریدازین - 3 (2H) - ون؛

4- هیدروکسی - 6- (3- تراي فلورومیثیل) بنزیل) بیریدازین - 3 (2H) - ون؛

4- هیدروکسی - 6- [2- (أوكسان - 4- یل) ایثیل] بیریدازین - 3 (2H) - ون؛

6- [(4- فلوروفنیل) میثیل] (میثیل) آمینو - 4- هیدروکسی بیریدازین - 3 (2H) - ون؛

5 6- [2- (2, 6- داي فلوروفنیل) ایثیل] - 4- هیدروکسی بیریدازین - 3 (2H) - ون؛

6- [2- (2- کلورو - 6- فلوروفنیل) ایثیل] - 4- هیدروکسی بیریدازین - 3 (2H) - ون؛

6- [(3, 5- بیس (تراي فلورومیثیل) فنیل] میثیل - 4- هیدروکسی بیریدازین - 3 (2H) - ون؛

6- (1- فنیل ایثیل) - 4- هیدروکسی بیریدازین - 3 (2H) - ون؛

6- (میثیل بروبیل حلقی) - 4- هیدروکسی - 2, 3- داي هیدروبیریدازین - 3 - ون؛

10 4- هیدروکسی - 6- [1- (4- تراي فلورومیثیل) فنیل] بروبیل حلقی - 2, 3- داي

هیدروبیریدازین - 3 - ون؛

6- [2- (2- کلورو - 4- تراي فلورومیثیل) فنیل] ایثیل - 4- هیدروکسی - 2, 3- داي

هیدروبیریدازین - 3 - ون؛

6- {2} -2- فلورو- 4- (ترای فلورومیثیل) فنیل [ایٹیل]- 4- هیدروکسی- 2, 3- دای هیدروبیرویدازین- 3- ون؛

6- {2} -3, 5- بیس (ترای فلورومیثیل) فنیل [ایٹیل]- 4- هیدروکسی- 2, 3- دای هیدروبیرویدازین- 3- ون؛

5 6- {2} -2, 4- بیس (ترای فلورومیثیل) فنیل [ایٹیل]- 4- هیدروکسی- 2, 3- دای هیدروبیرویدازین- 3- ون؛

6- {2} -3, 4- بیس (ترای فلورومیثیل) فنیل [ایٹیل]- 4- هیدروکسی- 2, 3- دای هیدروبیرویدازین- 3- ون؛

4- هیدروکسی- 6- (3- میٹیل- 4- (ترای فلورومیثیل) فینایٹیل) بیرویدازین- 3 (2H)- ون؛

10 4- هیدروکسی- 6- {2} -2, 4- میٹیل- 4- (ترای فلورومیثیل) فنیل [ایٹیل]- 2, 3- دای هیدروبیرویدازین- 3- ون؛

6- {2} -3, 5- دای فلورو- 4- (ترای فلورومیثیل) فنیل [ایٹیل]- 4- هیدروکسی- 2, 3- دای هیدروبیرویدازین- 3- ون؛

15 6- {2} -3- فلورو- 4- (ترای فلورومیثیل) فنیل [ایٹیل]- 4- هیدروکسی- 2, 3- دای هیدروبیرویدازین- 3- ون

وأملحها المقبولة صيدلياً.

4. مركب الصيغة (I) وفقاً لأى من العناصر 1 إلى 3 والذي هو 6-2]-4- (فلوروفنيل) إيثيل]-4- هيدروكسى بيريدازين-3(2H)- ون.
5. مركب الصيغة (I) وفقاً لأى من العناصر 1 إلى 3 والذي هو 4- هيدروكسى-6- 5 {2]-4- (تراي فلوروميثيل) فنيل] إيثيل} بيريدازين-3(2H)- ون.
6. مركب الصيغة (I) وفقاً لأى من العناصر 1 إلى 3 والذي هو 6-4- (كلوروبنزيل)-4- هيدروكسى بيريدازين-3(2H)- ون.
7. مركب الصيغة (I) وفقاً لأى من العناصر 1 إلى 3 والذي هو 6-2- (فلوروبنزيل)-4- هيدروكسى بيريدازين-3(2H)- ون.
8. استخدام مركب الصيغة (I) أو ملح منه مقبول صيدلياً كما هو معرف فى العنصر 10 1 فى تصنيع دواء للاستخدام فى الوقاية من أو علاج اضطراب رنجى.
9. تركيبة صيدلية تشتمل على مركب الصيغة (I) أو ملح منه مقبول صيدلياً كما هو معرف فى العنصر 1 بالاتحاد مع مادة مساعدة مقبولة صيدلياً، مخفف أو حامل، للاستخدام فى الوقاية من أو علاج اضطراب رنجى.
10. 15 تركيبة صيدلية وفقاً للعنصر 10 والتي تشتمل كذلك على D- سيرين، D- سيرين إيثيل إيستر، D- سيكلوسيرين، أمانتادين، هيدروكلوريد أمانتادين، بوسبيرون، أسيتازولاميد، توبرامات، ديفالبروكس صوديوم، L- دوبا، بروبرانولول، بريميديون، كلونازيبام، ليفيتيراسيتام، كاريامازيبين، جابابنتين، باكوفين، أوندانسيترين، تيزانيدين أو برامبيكسول.

11. استخدام تركيبة صيدلانية تشتمل على مركب الصيغة (I) أو ملح منه مقبول صيدلياً

كما هو معرف في العنصر 1 بالاتحاد مع مادة مساعدة مقبولة صيدلياً، مخفف أو حامل، في تصنيع دواء للاستخدام في الوقاية من أو علاج اضطراب رنحى.

12. استخدام وفقاً للعنصر 11 حيث تشتمل التركيبة الصيدلانية كذلك على D- سيرين،

5 -D سيرين إيثيل إستر، -D سيكلوسيرين، أمانتادين، هيدروكلوريد أمانتادين، بوسبيرون، أسيتازولاميد، توبيرامات، ديفالبروكس صوديوم، -L دوبا، بروبرانولول، بريميدون، كلونازيبام، ليفيتيراسيتام، كاربامازيبين، جابابنتين، باكوفين، أوندانسيترون، تيزاندين أو برامبيكسول.

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 : 39315 | Date de dépôt : 06/03/2015 Date d'entrée en phase nationale: 30/08/2016 |
| Déposant : TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED | Date de priorité: 06/03/2014 |
| Intitulé de l'invention : DÉRIVÉS DE PYRIDAZINE À UTILISER DANS LA PRÉVENTION OU LE TRAITEMENT D'UN TROUBLE ATAXIQUE | |
| 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 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: R. TELLAA | Date d'établissement du rapport: 07/09/2017 |
| Téléphone: 212 5 22 58 64 14/00 | |



| Partie 1 : Considérations générales | | |
|--|---|-------------------------------------|
| <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"> • <u>Description</u> 1 - 21 • <u>Revendications</u> 12 | | |
| Partie 2 : Rapport de recherche | | |
| Classement de l'objet de la demande : | | |
| CIB : A61K31/501, A61P25/14, A61P25/00 | | |
| Bases de données électroniques consultées au cours de la recherche : | | |
| EPOQUE, ORBIT | | |
| Catégorie* | Documents cités avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents | N° des revendications visées |
| Y | US2013052281; FARNABY WILLIAM [GB]; 28/02/2013 | 1 - 12 |
| Y | ALMOND SL et al. BEHAVIORAL AND BIOCHEMICAL CHARACTERIZATION OF A MUTANT MOUSE STRAIN LACKING D-AMINO ACID OXIDASE ACTIVITY AND ITS IMPLICATIONS FOR SCHIZOPHRENIA ; 01/09/2006 | 1 - 12 |
| Y | HASHIMOTO A et al; MICE LACKING D-AMINO ACID OXIDASE ACTIVITY DISPLAY MARKED ATTENUATION OF STEREOTYPY AND ATAXIA INDUCED BY MK-801; 08/02/2005 | 1 - 12 |
| Y | WO03047558; GENSET SA [FR]; 12/06/2003 | 1 - 12 |
| *Catégories spéciales de documents cités : | | |
| <p>-« 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</p> <p>-« 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</p> <p>-« A » document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>-« 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</p> <p>-« 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</p> | | |

Partie 3 : Opinion sur la brevetabilité*Cadre 4 : Remarques de clarté*

Les revendications 8, 11 et 12 (type suisse) doivent être reformulées dans une forme correcte "composé pour une utilisation médicale", selon l'article 26 (alinéas 4 et 5) de la loi 17-97 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 - 12 Revendications aucune | Oui Non |
| Activité inventive (AI) | Revendications aucune Revendications 1 - 12 | Oui Non |
| Possibilité d'application Industrielle (PAI) | Revendications 1 - 12 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 : US2013052281

D2 : BEHAVIORAL AND BIOCHEMICAL CHARACTERIZATION OF A MUTANT MOUSE STRAIN LACKING D-AMINO ACID OXIDASE ACTIVITY AND ITS IMPLICATIONS FOR SCHIZOPHRENIA

D3 : MICE LACKING D-AMINO ACID OXIDASE ACTIVITY DISPLAY MARKED ATTENUATION OF STEREOTYPY AND ATAXIA INDUCED BY MK-801

D4 : WO03047558

1. Nouveauté (N) :

Aucun document d'art antérieur ne décrit les composés de la présente demande pour leurs utilisations dans le traitement des troubles ataxiques tels que décrits dans la revendication 1 de la présente demande.

Par conséquent l'objet des revendications 1-12 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 est considéré comme l'état de la technique le plus proche de l'objet de la revendication 1 de la présente demande, il décrit les mêmes dérivés de pyridazine revendiqués, seuls ou en combinaison avec d'autres agents actifs, destinés à être utilisés dans le traitement ou la prévention de maladies associées à l'enzyme D-aminoacide oxydase (DAAO), telles que la schizophrénie, les troubles cognitifs, la douleur ou les troubles neurodégénératifs.

L'objet de la revendication 1 de la présente demande diffère de D1 en ce que les composés pyridazine sont utilisés pour le traitement des troubles ataxiques.

Le problème que la présente demande se propose de résoudre peut être considéré comme la fourniture de composés pour le traitement des troubles ataxiques.

La solution proposée dans la présente demande ne peut pas être considérée comme impliquant une activité inventive pour les raisons suivantes :

Les composés de pyridazine de formule (1) sont connus comme inhibiteurs de DAAO dans D1. Les inhibiteurs de DAAO sont également connus pour être utilisés dans le traitement de troubles ataxiques dans D4. Il est aussi connu des documents D2-D3, que l'inhibition de DAAO, se traduit par une augmentation de la concentration de D-serine et ainsi l'amélioration de la locomotion motrice et la réduction de l'ataxie. L'homme de métier, ayant connaissance des enseignements de D1-D4 aurait donc facilement atteint l'objet revendiqué sans faire preuve d'esprit inventive.

Par conséquent l'objet des revendications 1-12 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.

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.