

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication : **MA 39315 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/501; A61P 25/14; A61P 25/00**
(43) Date de publication : **29.06.2018**

(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

New Use

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

5 الرنج هو اضطراب للجهاز العصبى المركزى حيث يكون المريض غير قادر على تنسيق العضلات لتنفيذ حركة طوعية. الأعراض النمطية للرنج هى اختلالات المشية، عدم التوازن، ضعف تنسيق الأطراف وتغيير الكلام. فى معظم الاضطرابات الرنحية، يكون الرنج 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 الرنج المكتسب) أو بسبب تنكسات المخيخ أو الحبل الشوكى (كما هو الحال فى الرنج الوراثى). 10

قد يكون للرنج 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 الرنج الوراثى عن الخلل الوراثى الذى قد يكون صبغى جسدى متنحى، مثل الطفرات المسؤولة عن رنج فريدريك ورنج توسع الشعيرات، أو الطفرات الصبغية الجسدية السائدة مثل الطفرات المسؤولة عن بعض حالات الرنج 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

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

SCAs موروثية جينياً. هناك ما لا يقل عن 31 نوع معروف من SCA. معروفة بـ 1-8 SCA و 10-32 SCA (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 (7, 6, 3, 2, 1 SCA و 17). الثانية هي الترنحات المتكررة غير المرمزة (8, 10 SCA و 12). الثالثة هي الترنح الناجم عن طفرات جينية أخرى (14, 13, 5 SCA و 27) (Soong & Paulson, "Spinocerebellar ataxias: an update", *Current Opinion in Neurology*, 2007, 20, 438-446).

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.

أخيراً، في المجموعة الثالثة من الترنحات النخاعية مخيخية المنشأ التي تتضمن 5, 13, 14 SCA 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).

9

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.

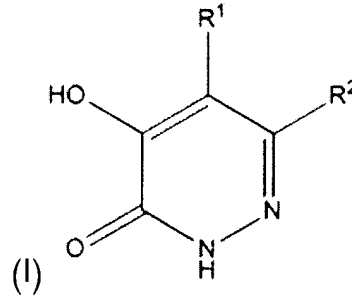
إنزيم أوكسيداز الحمض الأميني-D (DAAO) هو أحد الإنزيمات الأولى الموصوفة وتم اكتشاف الغلافوبروتين الثاني في منتصف الثلاثينات. يحول DAAO الأحماض الأمينية-D إلى أحماض كيتونية- α المقابلة. يقوم بهذا عن طريق تحفيز نزع هيدروجين الأحماض الأمينية-D إلى نظرائها الإمينية ومعقد منتج فلافين مختزل. ثم يتم (إعادة) 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

20 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.

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-

15 C_6 ؛

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 5 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 ، 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 10 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 صيدليا منه كما هو معرّف هنا من قبل فى تصنيع دواء للاستخدام فى الوقاية من أو علاج اضطراب رنحى.

9

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

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

تم إيجاد مركبات الصيغة (I) من مقاييس التصوير الإشعاعى ليتم تركيزه فى المنطقة المخيخية فى المخ و، بالتالى، لتتضح آثارها ابتداءً فى المخيخ والحبل الشوكى. وبالتالى، مركبات الصيغة (I) احتمالية أن تكون مفيدة فى علاج اضطرابات رنحية.

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

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

فى تجسيم آخر يشير "يعالج"، "علاج" أو "معالجة" إلى تحسين أو تخفيف متغير جسدى واحد على الأقل يتضمن تلك التى 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، طبيياً أو فى جودة الحياة من هذا العلاج.

10 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.

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- كلوروبنزيل) 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) ایٹیل]-4- هیدروکسی بیریدازین- 3 (2H)- ون؛
- 6- [2- (2- فلوروفنیل) ایٹیل]-4- هیدروکسی بیریدازین- 3 (2H)- ون؛
- 6- [2- (5,3- ثانی فلوروفنیل) ایٹیل]-4- هیدروکسی بیریدازین- 3 (2H)- ون؛
- 6- [2- (4,3- ثانی فلوروفنیل) ایٹیل]-4- هیدروکسی بیریدازین- 3 (2H)- ون؛
- 5 4- هیدروکسی- 6- [2- (3- ثالث فلورومیٹوکسی) فنیل] ایٹیل { بیریدازین- 3 (2H)- ون؛
- 4- هیدروکسی- 6- [2- (3- ثالث فلورومیٹیل) فنیل] ایٹیل { بیریدازین- 3 (2H)- ون؛
- 4- هیدروکسی- 6- [2- (3- ثالث فلورومیٹیل) بیریدین- 3- یل] ایٹیل { بیریدازین- 3 (2H)- ون؛
- 6- (2- ایٹیل هکسیل حلقی)-4- هیدروکسی بیریدازین- 3 (2H)- ون؛
- 10 6- (2- ایٹیل برویل حلقی)-4- هیدروکسی بیریدازین- 3 (2H)- ون؛
- 6- (2- ایٹیل بنتیل حلقی)-4- هیدروکسی بیریدازین- 3 (2H)- ون؛
- 4- هیدروکسی- 6- [2- (4- میٹوکسی هکسیل حلقی) ایٹیل] بیریدازین- 3 (2H)- ون؛
- 6- [2- (4,2- ثانی فلوروفنیل) ایٹیل]-4- هیدروکسی بیریدازین- 3 (2H)- ون؛
- 6- [2- (3- ثانی فلورومیٹیل) فنیل] ایٹیل]-4- هیدروکسی بیریدازین- 3 (2H)- ون؛
- 15 6- بنزیل- 4- هیدروکسی بیریدازین- 3 (2H)- ون؛
- 6- [2- (3- کلوروفنیل) ایٹیل]-4- هیدروکسی بیریدازین- 3 (2H)- ون؛
- 4- هیدروکسی- 6- (1- فنیل برویل حلقی) بیریدازین- 3 (2H)- ون؛



4-2] -5) هيدروكسى -6- أوكسو -6,1- ثانى هيدروبيريدازين -3- يل [إيثيل] بنزونيتريل;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4- هيدروكسى -6- -1] -3) (ثالث فلوروميثيل) فنييل [إيثيل] بيريدازين -3 (2H)- ون;

4- هيدروكسى -6- -2] -4) (ثالث فلوروميثيل) فنييل [إيثيل] بيريدازين -3 (2H)- ون;

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

6-6) (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- (6,2- 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;
- 6- {2- [2- كلورو - 4- (ثالث فلوروميثيل) فنييل] ايثيل} - 4- هيدروكسى - 3,2- ثانى هيدروبيريدازين - 3- ون; 5
- 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;
- 6- {2- [4,2- ثنائى (ثالث فلوروميثيل) فنييل] ايثيل} - 4- هيدروكسى - 3,2- ثانى هيدروبيريدازين - 3- ون; 10
- 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;
- 4,3- ثنائى (بنزيلوكسى) - 6- ((3- كلورو - 4- ثالث فلوروميثيل) فنييل) ايثيل - بيريدازين; 15
- 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; و

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.

في جانب آخر أيضاً، يوفر الاختراع الحالي أيضاً طريقة لعلاج، أو خفض خطر، الاضطراب الرنحي 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 هي، مركبات الصيغة (I) وأملاح مقبولة صيدلياً منها) أيضاً بالاتزان مع مركبات أخرى مستخدمة للوقاية من أو علاج اضطراب رنحي.

يتعلق الاختراع الحالي بالتالي أيضاً بعلاجات مزيجية حيث يتم إعطاء مركب الاختراع أو تركيبة صيدلية تشتمل على مركب الاختراع مع عامل علاجي آخر أو عوامل، للوقاية من أو علاج اضطراب رنحي.

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"), ثاني فالبرويكس صوديوم ("ديياكوت"), 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 علاجي 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 علاجي 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 في شكل أقراص، كبسولات، أشربة، مساحيق أو حبيبات؛ أو بواسطة الإعطاء عبر الحقن في شكل محلول معقم، معلق أو مستحلب للحقن (يتضمن عبر الوريد، تحت الجلد، في العضل، في الأوعية أو تنقيط)؛ أو بواسطة الإعطاء الشرجي في 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 تركيبة 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 التركيبة بحيث أن التركيبة قد يتم تقسيمها فرعياً بسهولة إلى أشكال جرعة وحدة فعالة بالتساوى مثل أقراص, حبوب وكبسولات. يتم حينئذ تقسيم التركيبة 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 سليلوز, ميثيل سليلوز, 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 متنحى 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 10 الأشخاص المتأثرين لديهم تقريباً من 70 إلى أكبر من 1000 تتابع تكرار GAA. الفراتاكسين عبارة عن بروتين ميتوكوندى 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, والذى يعتبر أكثر أشكال الرنح وراثياً على نحو شائع يصيب 1:50000 من القوقازيين يتميز بتنكس الأعصاب, 15 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 20 YAC بشرى: YG8sR, والذى 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 15 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 20 بحجم جرعة 10 مل/كجم) أو بمثبط DAAO كمركب الصيغة (I) المذكور أعلاه) بجرعة 0.3، 1 أو 3 مجم/كجم معقّفة 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 تزاوج 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 موصوف بواسطة associated with changes in synaptic ultrastructure in the interpositus nuclei .of the rabbit cerebellum", *Learning & Memory*, 2007, **14**, 385–389

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

10 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).

15 D.A. *et al.*, "Cerebellum: McCormick من القادم فى EBC على دور المخيخ فى 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.

20 خلل التعلم لاستجابات الغمز المكيفة عبارة عن نتيجة مستقرة عبر جلسات متعددة فى مرضى باضطرابات مخيخية تنكسية, تتضمن رنج مخيخى شوكى من النوع 6 (SCA6), النوع 3 (SCA3), ورنج 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).

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 ms 350 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 نغمة (ms 350, 2 كيلومترز, 85-90 ديسيل) كـ CS. الـ US المتكون من نبضة مقترنة بـ 1 مللى ثانية فترة فاصلة بين النبضات. تأخرت كل نبضة لمدة 0.1 مللى ثانية. تم تقديم الـ US فى نهاية الـ CS. تم تنفيذ إجمالى جلستى 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 5 10

تم مقارنة التأثيرات للتعلم المصاحب لمركب مثبط DAAO فى الاختراع ضد مجموعات تحكم مختلفى 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 (I) 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)؛ 5

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؛

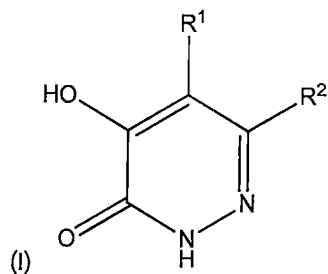
المجموعة A هي المجموعة الضابطة غير المعالجة.

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

متوسط النسبة المئوية للاستجابات المكيفة (%)																	مجموعة
الانطفاء					التكيف								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
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



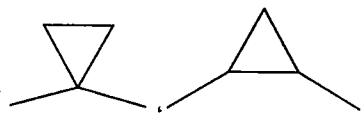
5

بحيث

R¹ تمثل ذرة هيدروجين أو فلور أو مجموعة تراي فلوروميثيل؛

R² تمثل مجموعة -R3-Y-X؛

X و Y يمثل كل منهما على نحو مستقل رابطة، ذرة أكسجين أو مجموعة -C(O)-، -S(O)n-، -NR4C(O)-،



أو -CR4R5-، 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

-CR⁴R⁵-؛

n تساوى صفر، 1 أو 2؛

كل R4 تمثل على نحو مستقل ذرة هيدروجين أو مجموعة الكيل C₆-C₁ أو هالوالكيل C₆-C₁؛

كل R⁵ تمثل على نحو مستقل ذرة هيدروجين أو مجموعة الكيل C₆-C₁ أو هالوالكيل C₆-C₁ أو -CH=؛

R³ تمثل نظام حلقة حلقية كربونية أو حلقية مخلطة مشبعة أو غير مشبعة بها 3- إلى 10- ذرات، ويكون نظام

الحلقة نفسه مستبدلاً اختيارياً ببديل واحد على الأقل مختار من هالوجين، هيدروكسيل، سيانو، أو كسو، الكيل C₁-

C₆، الكينيل C₂-C₆، هالوالكيل C₁-C₆، هيدروكسي الكيل C₁-C₆، الكوكسي C₁-C₆، هالوالكوكسي C₁-C₆، الكيل ثيو

C₆-C₁، الكيل سلفينيل C₁-C₆، الكيل سلفونيل C₁-C₆، الكيل كربونيل C₁-C₆، الكيل كربونيلوكسي C₁-C₆،

الكوكسي كربونيل C₁-C₆، أمينو، -CON(R⁶)₂، الكيل أمينو C₁-C₆، ثاني- (الكيل C₁-C₆) أمينو، الكيل حلقى C₃-C₆،

الكيلوكسي حلقى C₃-C₆، الكيل حلقى ميثيل C₃-C₆، -[O]p-(CH₂)q-O-R7 وحلقة حلقية مخلطة مشبعة أو غير

مشبعة بها 4 إلى 6 ذرات (مستبدلة اختيارياً ببديل واحد على الأقل مختار من الكيل C₁-C₄ والكوكسي C₁-C₄)؛

كل R⁶ تمثل على نحو مستقل ذرة هيدروجين أو مجموعة الكيل C₆-C₁؛

p تساوى صفر أو 1؛

q تساوى 1 أو 2 أو 3 أو 4؛ و

25

و R⁷ تمثل مجموعة C₁-C₆ ألكيل؛

2- مركب وفقاً لعنصر الحماية 1 والذي يتم استخدامه للوقاية من أو علاج اضطراب رنين نفاث مخيخي المنشأ أو رنج فريدريك.

5

3- مركب وفقاً لعنصر الحماية 1 أو 2 يتم اختياره من

4- هيدروكسي-6- (2- فنيل إيثيل) بيريدازين-3 (H2)- ون؛

6- [2- (4- فلوروفنيل) إيثيل]-4- هيدروكسي بيريدازين-3 (H2)- ون؛

4- هيدروكسي-6- (2- (تراي فلوروميثيل) بيريدين-2- يل) إيثيل} بيريدازين-3 (H2)- ون؛

10

6- [(4- كلوروبنزيل) سلفانيل]-4- هيدروكسي بيريدازين-3 (H2)- ون؛

4- هيدروكسي-6- (2- (تراي فلوروميثيل) بيريدين-3- يل) إيثيل} بيريدازين-3 (H2)- ون؛

6- [2- (3- فلوروفنيل) إيثيل]-4- هيدروكسي بيريدازين-3 (H2)- ون؛

6- [2- (2- فلوروفنيل) إيثيل]-4- هيدروكسي بيريدازين-2 (H2)- ون؛

6- [2- (3, 5- داي فلوروفنيل) إيثيل]-4- هيدروكسي بيريدازين-3 (H2)- ون؛

15

6- [2- (3, 4- داي فلوروفنيل) إيثيل]-4- هيدروكسي بيريدازين-3 (H2)- ون؛

4- هيدروكسي-6- (2- (تراي فلوروميثوكسي) فنيل) إيثيل} بيريدازين-3 (H2)- ون؛

4- هيدروكسي-6- (2- (تراي فلوروميثيل) فنيل) إيثيل} بيريدازين-3 (H2)- ون؛

4- هيدروكسي-6- (2- (تراي فلوروميثيل) بيريدين-3- يل) إيثيل} بيريدازين-3 (H2)- ون؛

6- (2- إيثيل هكسيل حلقى)-4- هيدروكسي بيريدازين-3 (H2)- ون؛

20

6- (2- إيثيل بروبيل حلقى)-4- هيدروكسي بيريدازين-3 (H2)- 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- (2, 4- داي فلوروفنيل) إيثيل]-4- هيدروكسي بيريدازين-3 (2H)- ون؛

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

25

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

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

4- هيدروكسي-6- (1- فنيل بروبيل حلقى) بيريدازين-3 (2H)- ون؛

4- [2- (5- هيدروكسي-6- أوكسو-1, 6- ثاني هيدروبيريدازين-3- يل) إيثيل] بتزونيتريل؛

6- [2- (3- فلورو-4- ميثيل فنيل) إيثيل]-4- هيدروكسي بيريدازين-3 (2H)- ون؛

30

6- [2- (4- فلورو-3- ميثيل فنيل) إيثيل]-4- هيدروكسي بيريدازين-4 (2H)- ون؛

6- [2- (3, 4- داي ميثوكسي فنيل) إيثيل]-4- هيدروكسي بيريدازين-3, 4 (2H)- ون؛

- 4- هیدروکسی-6- [2-] (ترای فلورومیتیل) فنیل [ایتیل] بیردازین-2 (2H)- ون؛
- 6- (4- دای فلورومیتوکسی) فینایٹیل)-4- هیدروکسی بیردازین-3 (2H)- ون؛
- 5 6- (4- ترای فلورومیتوکسی) فینایٹیل)-4- هیدروکسی بیردازین-3 (2H)- ون؛
- 6- (3- دای فلورومیتوکسی) فینایٹیل)-4- هیدروکسی بیردازین-3 (2H)- ون؛
- 6- [1- (4- فلوروفنیل) بروبیل حلقی]-4- هیدروکسی بیردازین-3 (2H)- ون؛
- 6- [1- (4- فلوروفنیل) ایتیل]-4- هیدروکسی بیردازین-3 (2H)- ون؛
- 4- هیدروکسی-6- [1-] (3- ترای فلورومیتیل) فنیل [ایتیل] بیردازین-3 (2H)- ون؛
- 10 4- هیدروکسی-6- [2-] (4- ترای فلورومیتیل) فنیل [ایتیل] بیردازین-3 (2H)- ون؛
- 6- (میتیل بروبیل حلقی) (میتیل) آمینو)-4- هیدروکسی بیردازین-3 (2H)- ون؛
- 6- (میتیل هکسیل حلقی) (میتیل) آمینو)-4- هیدروکسی بیردازین-3 (2H)- ون؛
- 6- (3- کلوروبنزیل)-4- هیدروکسی بیردازین-3 (2H)- ون؛
- 6- (4- کلوروبنزیل)-4- هیدروکسی بیردازین-3 (2H)- ون؛
- 15 6- (میتیل هکسیل حلقی)-4- هیدروکسی بیردازین-3 (2H)- ون؛
- 6- (4- فلورو بنزیل)-4- هیدروکسی بیردازین-3 (2H)- ون؛
- 6- (2- کلورو-6- فلوروبنزیل)-4- هیدروکسی بیردازین-3 (2H)- ون؛
- 6- (2- کلوروبنزیل)-4- هیدروکسی بیردازین-3 (2H)- ون؛
- 6- (3- فلورو بنزیل)-4- هیدروکسی بیردازین-3 (H2)- ون؛
- 20 6- (2- فلورو بنزیل)-4- هیدروکسی بیردازین-3 (2H)- ون؛
- 6- (4- میتیل بنزیل)-4- هیدروکسی بیردازین-3 (2H)- ون؛
- 6- (3- میتیل بنزیل)-4- هیدروکسی بیردازین-3 (2H)- ون؛
- 4- هیدروکسی-6- (3- ترای فلورومیتیل) بنزیل) بیردازین-3 (2H)- ون؛
- 4- هیدروکسی-6- [2-] (اؤکسان-4- یل) ایتیل] بیردازین-3 (2H)- ون؛
- 25 6- [(4- فلوروفنیل) میتیل] (میتیل) آمینو)-4- هیدروکسی بیردازین-3 (2H)- ون؛
- 6- [2- (2,6- دای فلوروفنیل) ایتیل]-4- هیدروکسی بیردازین-3 (2H)- ون؛
- 6- [2- (2- کلورو-6- فلوروفنیل) ایتیل]-4- هیدروکسی بیردازین-3 (2H)- ون؛
- 6- [3,5- بیس (ترای فلورومیتیل) فنیل] میتیل]-4- هیدروکسی بیردازین-3 (2H)- ون؛
- 6- (1- فنیل ایتیل)-4- هیدروکسی بیردازین-3 (2H)- ون؛
- 30 6- (میتیل بروبیل حلقی)-4- هیدروکسی-2,3- دای هیدروپیریدازین-3- ون؛
- 4- هیدروکسی-6- [1-] (4- ترای فلورومیتیل) فنیل [بروبیل حلقی]-2,3- دای هیدروپیریدازین-3- ون؛

- 6- {2- [2- كلورو- 4- (تراي فلوروميثيل) فنييل [إيثيل]- 4- هيدروكسى- 2,3- داي هيدروبيريدازين- 3- ون؛
6- {2- [2- فلورو- 4- (تراي فلوروميثيل) فنييل [إيثيل]- 4- هيدروكسى- 2,3- داي هيدروبيريدازين- 3- ون؛
6- {2- [3,5- بيس (تراي فلوروميثيل) فنييل [إيثيل]- 4- هيدروكسى- 2,3- داي هيدروبيريدازين- 3- ون؛
6- {2- [2,4- بيس (تراي فلوروميثيل) فنييل [إيثيل]- 4- هيدروكسى- 2,3- داي هيدروبيريدازين- 3- ون؛
5 6- {2- [3,4- بيس (تراي فلوروميثيل) فنييل [إيثيل]- 4- هيدروكسى- 2,3- داي هيدروبيريدازين- 3- ون؛
4- هيدروكسى- 6- (3- ميثيل- 4- (تراي فلوروميثيل) فينايثيل) بيريدازين- 3 (H2)- ون؛
4- هيدروكسى- 6- {2- [2- ميثيل- 4- (تراي فلوروميثيل) فنييل [إيثيل]- 2,3- داي هيدروبيريدازين- 3- ون؛
6- {2- [3,5- داي فلورو- 4- (تراي فلوروميثيل) فنييل [إيثيل]- 4- هيدروكسى- 2,3- داي هيدروبيريدازين- 3- ون؛
6- {2- [3- فلورو- 4- (تراي فلوروميثيل) فنييل [إيثيل]- 4- هيدروكسى- 2,3- داي هيدروبيريدازين- 3- ون؛
10 وأملأها المقبولة صيدلياً.

4- مركب الصيغة (I) وفقاً لأى من عناصر الحماية من 1 إلى 3 والذي هو
6- {2- [4- فلوروفنييل [إيثيل]- 4- هيدروكسى بيريدازين- 3(2H)- ون أو الملح المقبول منها صيدلياً.

5- مركب الصيغة (I) وفقاً لأى من عناصر الحماية من 1 إلى 3 والذي هو
4- هيدروكسى- 6- {2- [4- (تراي فلوروميثيل) فنييل [إيثيل] بيريدازين- 3(2H)- ون أو الملح المقبول منه صيدلياً.

6- مركب الصيغة (I) وفقاً لأى من عناصر الحماية من 1 إلى 3 والذي هو
6- (4- كلوروبنزيل)- 4- هيدروكسى بيريدازين- 3(2H)- ون. أو الملح المقبول منها صيدلياً.

7- مركب الصيغة (I) وفقاً لأى من عناصر الحماية من 1 إلى 3 والذي هو
6- (4- فلوروبنزيل)- 4- هيدروكسى بيريدازين- 3(2H)- ون. أو الملح المقبول منها صيدلياً.

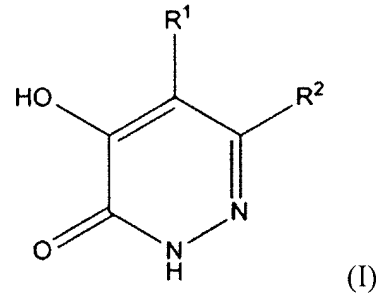
8- استخدام مركب الصيغة (I) أو ملح منه مقبول صيدلياً كما هو معرف في أي من عناصر الحماية 1 ومن 3 إلى 7
25 في تقليل خطورة الاضطراب الرنحي.

9- تركيبة صيدلية تشتمل على مركب الصيغة (I) أو ملح منه مقبول صيدلياً كما هو معرف في أي من عناصر
الحماية 1 ومن 3 إلى 7 بالاتحاد مع مادة مساعدة مقبولة صيدلياً، مخفف أو حامل، للاستخدام في الوقاية من أو
30 علاج اضطراب رنحي.

- 5
- 11- تركيبة صيدلية تشتمل على مركب الصيغة (I) أو ملح منه مقبول صيدلياً كما هو معرف في عنصر الحماية 9 أو 10 والتي يتم استخدامها للوقاية من أو علاج اضطراب رنحي نخاعي مخيخي المنشأ أو رنح فريدريك.
- 10
- 12- تركيبة صيدلية تشتمل على مركب الصيغة (I) أو ملح منه مقبول صيدلياً كما هو معرف في أي من عناصر الحماية 1 ومن 3 إلى 7 بالاتحاد مع مادة مساعدة مقبولة صيدلياً، مخفف أو حامل، للاستخدام في الوقاية من أو عفي تقليل خطورة الاضطراب الرنحي.
- 13- تركيبة صيدلية وفقاً لعنصر الحماية 12 بحيث تشتمل التركيبة الصيدلية أيضاً على D- سيرين، D- سيرين إيثيل إيستر، D- سيكلوسيرين، أمانتادين، هيدروكلوريد أمانتادين، بوسبيرون، أسيتازولاميد، توبرامات، ديفالبرويكس صوديوم، L- دوبا، بروبرانولول، بريميدون، كلونازيبام، ليفيتيراسيتام، كاربامازيبين، جابابنتين، باكوفين، أونداانسيترون، تيزانيدين أو برامبيكسول.
- 15
- 14-مركب لاستخدامه وفقاً لأي من عناصر الحماية من 1 إلى 7، أو تركيبة صيدلية لاستخدامها وفقاً لعنصر الحماية 9 أو 10، بحيث يشمل العلاج تقليل الأعراض المصاحبة للاضطراب الرنحي.
- 20
- 15-مركب أو تركيبة صيدلية لاستخدامها وفقاً لعنصر الحماية 14، بحيث يشمل العلاج على تحسين طريقة السير والتوازن والتوافق الحركي العضلي والكلام أو أي مما سبق.
- 25
- 16-مركب لاستخدامه وفقاً لأي من عناصر الحماية من 1 إلى 7، أو تركيبة صيدلية لاستخدامها وفقاً لعنصر الحماية 9 أو 10، بحيث يؤدي العلاج إلى زيادة الفترة بين نوبات الاضطراب الرنحي.

استخدام جديد

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



حيث تكون R^1 و R^2 كما هي معرفة في الوصف، للاستخدام في الوقاية من أو علاج اضطراب

5 رنحى.

A

**RAPPORT DE RECHERCHE DEFINITIF AVEC OPINION
SUR LA BREVETABILITE**

Établi conformément à l'article 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
Déposant : TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED	Date d'entrée en phase nationale : 30/08/2016
	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	
Classement de l'objet de la demande : CIB : A61K31/501, A61P25/14, A61P25/00	
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	
Partie 2 : Opinion sur la brevetabilité	
<input type="checkbox"/> Cadre 3 : Remarques de clarté <input type="checkbox"/> Cadre 4 : Observations à propos de revendications modifiées qui s'étendent au-delà du contenu de la demande telle qu'initialement déposée <input checked="" type="checkbox"/> Cadre 5 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle <input type="checkbox"/> Cadre 6 : Défaut d'unité d'invention	
Examineur: R. TELLAA	Date d'établissement du rapport : 28/05/2018
Téléphone: (+212) 5 22 58 64 14	



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

- Demande telle qu'initialement déposée
- Demande modifiée suite à la notification du rapport de recherche préliminaire :
 - Description/ Description limitée
1-21
 - Revendications
16
- Observations à l'appui des revendications maintenues
- Observations des tiers suite à la publication de la demande
- Réponses du déposant aux observations des tiers
- Nouveaux documents constituant des antériorités :
 - Suite à la recherche complémentaire (Couvrant les documents de l'état de la technique qui n'étaient pas disponibles à la date de la recherche préliminaire)
 - Suite à la recherche additionnelle (couvrant les éléments n'ayant pas fait l'objet de la recherche préliminaire)
- Observations à l'encontre de la décision de rejet

Partie 2 : Opinion sur la brevetabilité

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

Nouveauté (N)	Revendications 1 - 16 Revendications aucune	Oui Non
Activité inventive (AI)	Revendications 1 - 16 Revendications aucune	Oui Non
Possibilité d'application Industrielle (PAI)	Revendications 1 - 16 Revendications aucune	Oui Non

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 1-16 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 des 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 est considérée comme impliquant une activité inventive pour les raisons suivantes :

L'état de la technique contient aucun élément valable qui expliquerait ou suggérerait à l'homme de métier que les inhibiteurs de la DAO pourraient potentiellement être efficaces dans le traitement de troubles ataxiques. L'état de la technique se contente de décrire la mise en place d'expériences visant à tester certains inhibiteurs de la DAO et/ou de DDO, sans fournir aucun résultat qui permettrait de démontrer de manière concluante que les composés divulgués seraient efficaces pour traiter les troubles ataxiques.

Par conséquent, l'objet des revendications 1-16 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.