

ROYAUME DU MAROC  
-----  
OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE (19)  
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE  
-----



المملكة المغربية  
-----  
المكتب المغربي  
للملكية الصناعية والتجارية  
-----

## (12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication : **MA 34480 B1** (51) Cl. internationale : **C07C 235/08; A61K 31/164**

(43) Date de publication :  
**01.08.2013**

---

(21) N° Dépôt :  
**35677**

(22) Date de Dépôt :  
**20.02.2013**

(30) Données de Priorité :  
**11.08.2010 FR 1056560**

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :  
**PCT/EP2011/063854 11.08.2011**

(71) Demandeur(s) :  
**PIERRE FABRE MEDICAMENT, 45 PLACE ABEL GANCE - 92100 BOULOGNE (FR)**

(72) Inventeur(s) :  
**LANTOINE-ADAM, Frédérique ; LETIENNE, Robert ; DUPONT-PASSELAIGUE, Elisabeth**

(74) Mandataire :  
**CABINET PATENTMARK**

---

(54) Titre : **DOCOSAHEXANOATE DE PANTHÉNYLE ET SON UTILISATION POUR TRAITER ET PRÉVENIR LES MALADIES CARDIOVASCULAIRES**

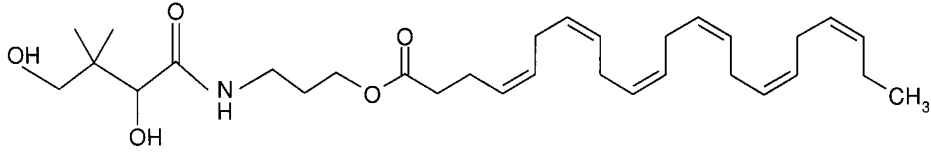
(57) Abrégé : Cette invention concerne un docosahexanoate de panthényle répondant à la formule suivante : Elle concerne également un procédé pour le préparer et une composition pharmaceutique le contenant, ainsi que son utilisation pour traiter ou prévenir les maladies cardiovasculaires, en particulier, la fibrillation atriale.

-1-

بانثيل دو كوسا هكسا إنوات واستخدامه في علاج الأمراض القلبية الوعائية والوقاية منها

### الملخص

يتعلق الاختراع الحالي بمركب بانثيل دو كوسا هكسا إنوات له الصيغة العامة التالية:



كما يتعلق بطريقة لتحضيره وتركيبه صيدلانية تشتمل عليه واستخدامها في علاج والوقاية من الأمراض القلبية الوعائية وبخاصة الرجفان الأذيني.

01 AOUT 2013

-1-

بانثييل دو كوسا هكسا إنوات واستخدامه في علاج الأمراض القلبية الوعائية والوقاية منها

### الوصف الكامل

#### المجال التقني:

يتعلق الاختراع الحالي بمونو إستر من حمض دو كوسا هكسا إنويك (DHA) مع بانثول له خصائص معينة، وبخاصة في صورة عقار لعلاج الأمراض القلبية الوعائية والوقاية منها.

#### الخلفية التقنية:

5 تُعرف الأحماض الدهنية التي بها مواضع عدم تشبع عديدة من سلسلة أوميغا-3، بشكل محدد حمض دو كوسا هكسا إنويك، بإمكانية استخدامها في علاج أمراض قلبية وعائية معينة، وتعديل عوامل الخطورة المناظرة. وبشكل محدد، تُعرف في علاج فرط الدهون في الدم، فرط الكوليسترول في الدم، وارتفاع ضغط الدم. إن التجارب الإكلينيكية التي تم إجراؤها باستخدام صيغ تتضمن تركيزا عاليا من إستر إيثيل من DHA على المرضى الذين كانوا يعانون من احتشاء عضلة القلب قد أظهرت فعالية هذه الصيغ عن طريق تقليل حالات الوفاة، 10 وبشكل محدد الوفاة المفاجأة. ويتم عزو هذه النتائج جزئيا إلى تأثير مثبت على الأغشية الخلوية لخلايا عضلة القلب البطينية التي تمنع ظهور اضطراب نظم القلب الخبيث في وجود خلايا عضلية مصابة بقصور الدم الموضعي لدى المرضى الذين عانوا من احتشاء أو في نماذج تجريبية تنتج مثل تلك الحالات.

15 علاوة على ذلك، يُعرف وفقا لطلب البراءة الدولي رقم 2004/047835 (047835/2004) أن إسترات الإيثيل من DHA يمكن استخدامها للوقاية من الرجفان الأذيني.

بالإضافة إلى ذلك، فإن طلب البراءة الدولي رقم 2007/147899 (147899/2007) يصف تحضير واستخدام إسترات معينة من DHA، بشكل محدد التأثيرات الصيدلانية لإستر

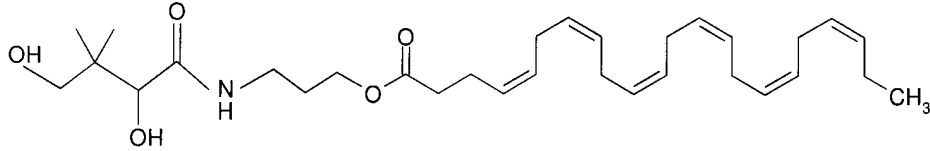
-2-

DHA معين، بيريدينيل-3-يل ميثيل دو كوسا هكسا إنوات (إستر DHA لكحول نيوكوتينيل).

ولكن، لقد اكتشف المخترعون الحاليون، بطريقة مدهشة، مونو إستر معين من DHA يتضمن بانثول له خصائص مميزة بشكل محدد في سياق علاج الأمراض القلبية الوعائية.

5 إن البانثول عبارة عن نظير كحولي من حمض بانتوثنيك، ويُعرف على نحو أكثر شيوعاً في صورة فيتامين B5. ويتم تحويل البانثول في الجسم إلى حمض بانتوثنيك والذي عندئذ يصبح جزءاً كبيراً من مركب "الإنزيم المشترك A"، والذي يحظى بأهمية خاصة في تأيض الخلايا. وبالفعل، هو يشارك في تأيض الدهون، والكربوهيدرات، والبروتين. ويشارك البانثول في تكوين أسيتيل كولين وستيرويدات الغدة الكظرية. كما أنه يتدخل في نزع سمية الأجسام الغريبة ومقاومة أنواع العدوى.

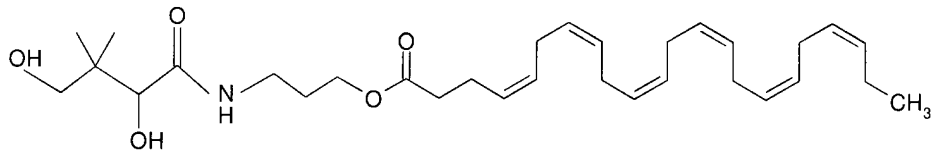
10 لقد اكتشف العلماء بطريقة مدهشة أن إعطاء الخنازير مركب بانثيل دو كوسا هكسا إنوات له الصيغة التالية:



قد جعل من الممكن بشكل كبير زيادة مدة دورة الجِران الأذيني (انظر المثال 2 وفقاً للطلب الحالي) مقارنةً بإسترات DHA أخرى وبشكل محدد مقارنةً بداي إستر من بانثول وDHA.

### الكشف عن الاختراع:

ولذا يتعلق الاختراع الحالي بإستر من حمض دو كوسا هكسا إنويك ذي بانثول أو بانثيل دو كوسا هكسا إنوات له الصيغة التالية:



فقط

أو ملح مقبول صيدلانياً أو متشاكل أو مزدوج التحاسم منه، أو خليط منه، بما في ذلك خليط راسيمي.

بعبارة أخرى، يتعلق الاختراع الحالي بمركب (2)، 4 - داي هيدروكسيل - 3، 3 - داي ميثيل بيوتان أميدو) بروبييل - دو كوسا - 4، 7، 10، 13، 16، 19-هكسانوات أو ملح مقبول صيدلانياً، متشاكل أو مزدوج التحاسم منه، أو خليط منه، بما في ذلك خليط راسيمي.

في الاختراع الحالي، يشير المصطلح "متشاكلات" إلى مركبات أيزومر ضوئية لها صيغ جزيئية متماثلة ولكن تختلف من حيث التكوين الفراغي الخاص بها والتي تعد صور مرآتية غير متراكبة لبعضها البعض. والمصطلح "مزدوجات تحاسم" يشير إلى أيزومرات ضوئية لا تمثل صوراً مرآتية لبعضها البعض. في سياق الاختراع الحالي، يشير المصطلح "خليط راسيمي" إلى خليط يشتمل على نسب متساوية من متشاكلات يسارية ويمينية الدوران لجزيء كيرالي.

في الاختراع الحالي، يشير المصطلح "مقبول صيدلانياً" إلى مركب مفيد في تحضير التركيبة الصيدلانية التي تتسم بأنها آمنة بصفة عامة، وغير سمية، وليست غير مرغوبة حيويًا ولا خلاف ذلك وتكون مقبولة بالنسبة للاستخدام البيطري فضلاً عن الاستخدام في المستحضرات البشرية.

يشير المصطلح "أملاح مقبولة صيدلانياً" من مركب إلى أملاح مقبولة صيدلانياً، طبقاً لما هو محدد هنا، وتتسم هذه الأملاح بأنها ذات نشاط دوائي مرغوب للمركب الأم. وتشتمل مثل هذه الأملاح على:

(1) أملاح إضافة لحمض يتم تكوينها بأملاح معدنية مثل حمض هيدروكلوريك حمض هيدروبروميك، حمض كبريتيك، حمض نيتريك، حمض فوسفوريك، وما شابه ذلك؛ أو يتم تكوينها بالأحماض العضوية مثل حمض أسيتيك، حمض بترين سلفونيك، حمض بتزويك،

-4-

حمض كمفورسلفونيك، حمض ستريك ، حمض إيثان-سلفونيك، حمض فوماريك، حمض جلوكوهبتونيك ، حمض جلوكونيك ، حمض جلوتاميك، حمض جليكوليك، حمض هيدروكسي نفتويك، حمض 2-هيدروكسي إيثان سلفونيك ، حمض لاكتيك، حمض ماليك، حمض ماليك، حمض مندليك، حمض ميثان سلفونيك، حمض ميوكونيك ، حمض 2-نفتالين سلفونيك، حمض برويونيك، حمض ساليسيليك، حمض سكسينيك، داي بتزويل- L - حمض طرطريك ، حمض P-طولوين سلفونيك، حمض تراي ميثيل أسيتيك، حمض تراي فلورو أسيتيك، وماشابه ذلك؛ أو،

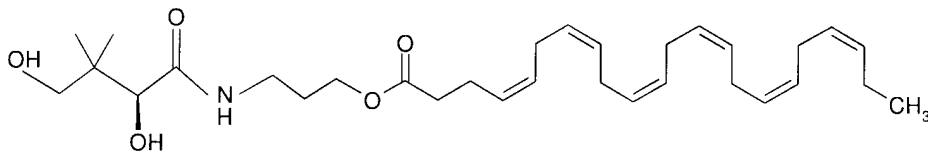
(2) أملاح يتم تكوينها عندما يتم استبدال بروتون حمضي موجود في المركب الأم بواسطة أيون فلز على سبيل المثال أيون فلز قلوي أو أيون فلز قلوي أرضي أو أيون ألومنيوم؛ أو يتسق مع قاعدة عضوية أو غير عضوية. تشتمل القواعد العضوية المقبولة على داي إيثان أولامين، إيثانول أمين، N-ميثيل جلوكامين، تراي إيثانول أمين، تروميثامين، وما شابه. وتشتمل القواعد غير العضوية المقبولة على هيدروكسيد ألومنيوم، هيدروكسيد كالسيوم، هيدروكسيد بوتاسيوم، كربونات صوديوم، وهيدروكسيد صوديوم.

إن الأملاح المقبولة صيدلانيا المقبولة هي أملاح يتم تكوينها من حمض هيدروكلوريك، حمض تراي فلورو أسيتيك، حمض داي بتزويل-L-طرطريك، وحمض فوسفوريك.

يجب فهم أن كل الإشارات إلى الأملاح المقبولة صيدلانيا تشتمل على صور إضافة لمذيب (ذوابات) أو صور متبلرة (عديداً أشكال) طبقاً لما هو محدد هنا، فضلاً عن أملاح إضافة لحمض.

في نموذج محدد، يكون الإستر المتكرر عبارة عن بانثنيل دوكوسا هكسا إنوات أو إستر

DHA به D-بانثنول ، له الصيغة التالية A:



*[Handwritten signature]*

-5-

أو ملح مقبول صيدلانياً، أو متشاكل، أو مزدوج تجاسم منه، أو خليط منه، بما في ذلك خليط راسيمي.

يتم تقديم طريقة لتخليق هذا المركب المحدد في المثال 1 وفقاً للطلب الحالي.

يتعلق الاختراع الحالي بطريقة لتقديم إستر بانثنول وفقاً للاختراع الحالي، عن طريق أسترة

5 حمض دو كوسا هكسا إنويك ذي بانثنول، على سبيل المثال D-بانثنول، تتضمن الخطوات التالية:

أ) الحماية الانتقائية لمجموعتين وظيفيتين OH لبانثنول، وتحديدًا لـ D-بانثنول، بواسطة مجموعة حماية O، وبشكل مفيد تراي ميثيل كلورو سيلان،

ب) أسترة المجموعة الوظيفية OH غير المحمية بواسطة DHA في وجود 1- [H-1-إيميدازول-

10 1-يل) كربونيل] - H1-إيميدازول و N، N-داي ميثيل بيريدين-4-أمين،

ج) نزع الحماية عن المجموعتين الوظيفيتين الاثنتين OH المحميتين.

إن خطوة نزع الحماية المبينة في الخطوة (ج) معروفة لدى المتمرسين في المجال، وبمجن

تنفيذها، على سبيل المثال، في ميثانول وحمض P-طولوين سلفونيك عندما تكون مجموعة

الحماية O عبارة عن تراي ميثيل كلورو سيلان.

15 في سياق الاختراع الحالي، يشير مصطلح "مجموعة الحماية O" إلى أي مجموعة استبدال تحمي

مجموعة الهيدروكسيل من التفاعلات غير المرغوبة خلال تحضير المونو إستر، مثل المجموعات

الحامية O التي تم وصفها في المرجعين "Protective Groups in Organic Synthesis" Greene,

(1981) John Wiley & Sons, New York، و "Compendium of Synthetic

Harrison et al. "Organic Methods", Vols. 1 to 8 (J. Wiley & Sons, 1971 to 1996).

-6-

يتعلق الاختراع الحالي أيضا بتركيبة صيدلانية تشتمل على إستر DHA ذات بانثول وفقا للاختراع الحالي، على سبيل المثال إستر DHA به D-بانثول له الصيغة A وفقا للاختراع الحالي وسواغ واحد على الأقل مقبول صيدلانيا.

- يمكن صياغة التركيبات الصيدلانية وفقا للاختراع الحالي لدى الثدييات، بما في ذلك الإنسان.
- 5 تختلف الجرعات وفقا للعلاج والمرض قيد البحث. ويتم تحضير مثل تلك التركيبات بحيث يتم إعطاؤها عبر الفم، تحت اللسان، تحت الجلد، في العضل، في الوريد، عبر الجلد، عبر المسار الموضعي أو المستقيم. في هذه الحالة، يمكن إعطاء المكون الفعال في صورة جرعة وحدة، في خليط مع سواغات صيدلانية تقليدية، على الحيوانات أو البشر. إن الإعطاء المناسب لجرعة الوحدة يشتمل على صور عبر المسار الفمي مثل الأقراص، كبسولات جيلاتين، مساحيق،
- 10 حبيبات، ومحاليل فموية أو معلقات، صور إعطاء تحت اللسان، وعبر الشدق، تحت الجلد، موضعيا، في العضل، داخل الوريد، في الأنف، أو في العين، وصور إعطاء عبر المستقيم.
- عندما يتم تحضير تركيبة صلبة في صورة قرص، فإنه يتم خلط المكون الفعال الرئيسي مع مادة صيدلانية مثل جيلاتين، نشا، لاكتوز، ستيرات مغنسيوم، تلك، الصمغ العربي، السيليكات أو نظائر. يمكن تغليف الأقراص بالسركوز أو مواد أخرى مناسبة أو يمكن معالجتها بحيث تكون
- 15 ذات نشاط مؤجل أو ممتد وتطلق باستمرار كمية محددة مسبقا من المكون الفعال.
- يتم الحصول على مستحضر لكبسولة جيلاتينية عن طريق خلط المكون الفعال مع مادة مخففة ثم صب الخليط الذي تم الحصول عليه في كبسولات جيلاتينية لينة أو صلبة.
- يمكن لمستحضر في صورة شراب أو إلكسير أن يحتوي على المكون الفعال جنبا إلى جنب مادة تحلية، مطهر، فضلا عن عامل مكسب للنكهة وعامل تلوين مناسب.



-7-

إن المساحيق أو الحبيبات التي يمكن توزيعها في الماء يمكن أن تحتوي على المكون الفعال في خليط مع عوامل تشتيت، عوامل ترطيب أو عوامل تعليق، فضلا عن مصححات مذاق أو محليات.

5 يتم استخدام النحاميل، التي يتم تحضيرها مع روابط التي تذوب عند درجة حرارة المستقيم، مثل زبدة الكاكاو أو بولي إيثيلين جليكول على سبيل المثال، وذلك للإعطاء عبر المستقيم.

يمكن استخدام معلقات مائية، محاليل محلول ملحي متساوي التوتر أو محاليل معقمة قابلة للحقن تحتوي على عوامل تشتيت و/أو عوامل ترطيب متوافقة دوائيا، وذلك من أجل الإعطاء بالحقن (في الوريد، في العضل، إلخ)، أو في الأنف أو في العين.

10 يمكن صياغة المكون الفعال أيضا في صورة كبسولات دقيقة، اختياريا مع مادة مضافة واحدة أو أكثر.

من المفيد أنه من المقرر أن تكون التركيبة الصيدلانية وفقا للاختراع الحالي للإعطاء عن طريق الفم أو الوريد، وبشكل مفيد عن طريق الوريد في حالة علاج ما بعد الإصابة بالاحتشاء.

في هذه الحالة، تحتوي التركيبة الصيدلانية بشكل مفيد على حمض دهني بولي أوكسي إيثيلين، مثل Solutol HS 15، ومادة مشتقة واحدة على الأقل من دهن فوسفوري مثل تلك الموصوفة في الطلب FR0955612.

15 يمكن للتركيبة الصيدلانية وفقا للاختراع الحالي أن تشمل على مكونات أخرى فعالة تؤدي إلى تأثير تآزري مكمل أو ممكن.

يتعلق الاختراع الحالي أيضا بإستر حمض دو كوسا هكسا إنويك وفقا للاختراع الحالي، بمعنى بانثيل دو كوسا هكسا إنوات، وبشكل محدد بانثيل دو كوسا هكسا إنوات له الصيغة A، أو

20 تركيبة صيدلانية وفقا للاختراع الحالي لاستخدامه في صورة عقار.

يتعلق الاختراع الحالي أيضا بإستر حمض دو كوسا هكسا إنويك وفقا للاختراع الحالي، بمعنى أكثر تحديدا بانثنيل دو كوسا هكسا إنوات وبشكل محدد بانثنيل دو كوسا هكسا إنوات له الصيغة A، أو التركيبة الصيدلانية وفقا للاختراع الحالي لاستخدامه في صورة عقار من المقرر لعلاج و/أو الوقاية مرض قلبي وعائي، وبشكل مفيد يتم اختياره من اضطراب إيقاع القلب الأذيني و/أو البطيني، إسراع القلب و/أو الرجفان؛ لعلاج و/أو الوقاية من الأمراض المتمثلة في عيوب في التوصيل الكهربائي في خلايا عضلة القلب؛ لعلاج و/أو الوقاية من عوامل الخطر المتعددة لمرض قلبي وعائي، بشكل مفيد يتم اختياره من فرط الجلوسيريدات الثلاثية في الدم، فرط الكوليسترول في الدم، ارتفاع ضغط الدم، وبخاصة ارتفاع ضغط الدم الشرياني، ولا سيما ارتفاع ضغط الدم الشرياني المستعصى، فرط الدهون في الدم، خلل الدهون في الدم، بشكل مفيد خلل الدهون المختلط في الدم، و/أو فرط نشاط العامل VII في تجلط الدم؛ لعلاج و/أو الوقاية الرئيسية أو الثانوية من مرض القلب الوعائي المستمد من اضطراب إيقاع القلب الأذيني و/أو البطيني، إسراع القلب، الرجفان، و/أو عيوب التوصيل الكهربائي المستحثة بواسطة احتشاء عضلة القلب، وبشكل مفيد الموت الفجائي؛ و/أو علاج ما بعد الاحتشاء.

بعبارة أخرى، يتعلق الاختراع الحالي بإستر من حمض دو كوسا هكسا إنويك وفقا للاختراع الحالي، بمعنى أكثر تحديدا بانثنيل دو كوسا هكسا إنوات له الصيغة A، أو التركيبة الصيدلانية وفقا للاختراع، لاستخدامه في علاج و/أو الوقاية من الأمراض المذكورة أعلاه. من المفيد أن الاختراع الحالي يتعلق بإستر من حمض دو كوسا هكسا إنويك وفقا للاختراع الحالي، بمعنى أكثر تحديدا بانثنيل دو كوسا هكسا إنوات له الصيغة A، أو التركيبة الصيدلانية وفقا للاختراع، لاستخدامه كعقار في علاج و/أو الوقاية من الرجفان الأذيني.

وصف مختصر للأشكال والرسومات:

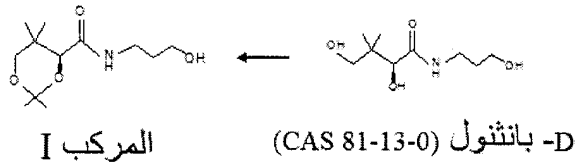
-9-

سيتم بشكل أفضل فهم الاختراع بالإشارة إلى الشكل والأمثلة التالية. يقدم الشكل 1 التغييرات في فترات الحِران في جسم الكائن الحي بعد إعطاء المادة الحاملة، أو إستر إيثيل من DHA، مقابل بانثنيل دو كوسا هكسا إنوات وفقا للاختراع، داي إستر من بانثنول وDHA، وداي إستر من أيزو سوربيد وDHA، وفقا للبروتوكول الموصوف في المثال 2 أدناه.

### الوصف التفصيلي للاختراع:

يتم تقديم الأمثلة التالية لأغراض التوضيح وهي أمثلة غير مقيدة. المثال 1: تخليق بانثنيل دو كوسا هكسا إنوات وفقا للصيغة A

10 1. تخليق المركب الوسيط I المشتق من بانثنول (حماية المجموعات الوظيفية للكحول على الجانب الأيسر من بانثنول)



تم استخدام ورق سعة 2000 مل بثلاث أعناق، تم تطهيره وحفظه في ظل جو من النيتروجين، وذلك لتخليق هذا المركب.

15 تمت إضافة 120 مل من تراي ميثيل كلورو سيلان (TMCS) بالتنقيط مع التقليب عند درجة حرارة تبلغ 10-15 درجة مئوية إلى محلول من (R2)-2، 4-داي هيدروكسي-N-(3-هيدروكسيل بروبيل)-3، 3-داي ميثيل بيوتاناميد (D-بانثنول، 100 جم، 0.488 مول، 1.00 مكافئ) في أسيتون (1 لتر).

fy

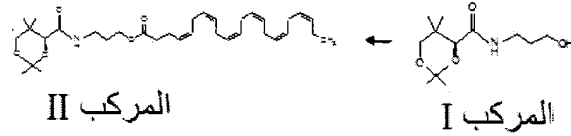
-10-

تم بعد ذلك تقليب المحلول الناتج لمدة 3 ساعات عند درجة حرارة الغرفة، وتم تعديل الرقم الهيدروجيني للمحلول إلى 7 باستخدام تراي إيثيل أمين. وتم بعد ذلك تركيز المحلول الناتج تحت التفريغ، وتم وضع المادة المتبقية على عمود جل السيليكا مع خليط من إيثر بترولي وأسيتون (1 : 5.5).

5 تم الحصول على 65 جم (54%) من (R4)-N-(3-هيدروكسي بروبيل)-2،2،5،5-تترا ميثيل-3،1-داي أوكسان-4-كربوكساميد (المركب I) في صورة مادة صلبة بيضاء.

LC-MS of compound I: (ES, m/z):268 [M+Na]<sup>+</sup>, 513 [2M+Na]<sup>+</sup>

2. تخليق المركب الوسيط II = إستر DHA من المركب I



10

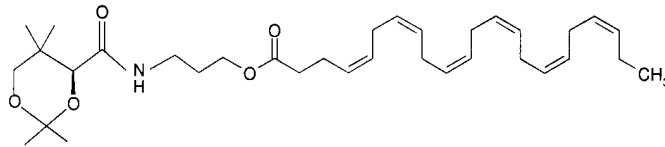
لتخليق هذا المركب، تم استخدام دورق بثلاث أعناق (1 لتر) تم تطهيره وحفظه في ظل جو من النيتروجين الخامل، حيث وضع داخله محلول من حمض (z4، z7، z10، z13، z16، z19)-دوكوسا-4،7،10،13،16،19-هكسا إنويك (CAS 6217-54-5) (70 جم، 0.213 مول، 1.00 مكافئ)، 1،1- [H 1]-إيميدازول - 15 (1-يل) كربونيل-[H 1]-إيميدازول (51.9، 0.320 مول، 1.50 مكافئ)، N،N-داي ميثيل بيريدين-4-أمين (31.2 جم، 0.256 مول، 1.2 مكافئ) و (R 4)-N-هيدروكسي بروبيل - 2،2،5،5-تترا ميثيل - 1،3-داي أوكسان-4-كروكساميد (المركب I) (62.7 جم، 0.256 مول، 1.20 مكافئ) في كلورو ميثان (600 مل).

تم تقليب المحلول الناتج طوال الليل عند درجة حرارة الغرفة ثم تخفيفه باستخدام 200 مل من داي كلورو ميثان. وتم عندئذ غسل المحلول الناتج باستخدام 2×100 مل من الماء. وتم 20

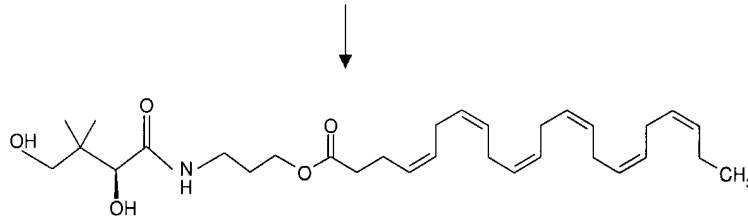
-11-

تجفيف الطور العضوي باستخدام كبريتات صوديوم غير مائي وتم التركيز تحت التفريغ. وتم وضع المادة المتبقية على عمود جل السيليكا ثم تخفيفها باستخدام خليط من إيثر برتول وأستون (1 : 40 - 1 : 20) للحصول على 71.0 جم (60%) من 3 { [2-(R 4)]، 2، 5، 5-تترا ميثيل - 1، 3 - داي أوكسان -4- يل] فورماميدو { بروبييل (z4)، 5، 7، z10، z13، z16، z19}-دوكوسا - 4، 7، 10، 13، 16، 19- هكسا إنوات (المركب II) في صورة مادة صلبة بلا لون.

3. تخليق بانثنيل دو كوسا هكسا إنوات وفقا للاختراع (نزع الحماية عن المجموعات الوظيفية للكحول)



10 المركب II



المركب ذو الصيغة A وفقا للاختراع

15 لتخليق المركب وفقا للاختراع، تم استخدام دورق بثلاث أعناق سعة 1 لتر تم تطهيره وحفظه في جو من الأرجون الخامل، حيث تم فيه وضع محلول عبارة عن 3 { [2-(R 4)]، 2، 5، 5-تترا ميثيل - 1، 3 - داي أوكسان -4- يل] فورماميدو { بروبييل (z4)، 5، 7، z10، z13، z16، z19}-دوكوسا - 4، 7، 10، 13، 16، 19- هكسا إنوات (المركب II) (71 جم، 0.128 مول، 1.00 مكافئ) في ميثانول (710 مل) وحمض p-طولوين سلفونيك (0.972 جم، 5.12 ملي مول، 0.04 مكافئ).

-12-

تم عندئذ تقليب المحلول الناتج طوال الليل عند درجة حرارة الغرفة. تم تركيز الخليط الناتج تحت التفريغ. وتم وضع المادة المتبقية في عمود جل السيليكا مع هكسان : أسيتون ( 8 : 1 - 3 : 1).

تم الحصول على 51.9 جم ( 79% ) من 3 - [ (R2) - 2 ، 4 - داي هيدروكسي - 3 ، 3 - داي ميثيل بيوتان أميدو ] بروبييل (z4 ، z7 ، z10 ، z13 ، z16 ، z19) - دوكوسا - 4 ، 7 ، 10 ، 13 ، 16 ، 19 - هكسا إنوات (المركب ذو الصيغة A) في صورة زيت لونه أصفر.

LC-MS of the compound of formula A: (ES, m/z): 516 [M+H]<sup>+</sup>, 538 [M+Na]<sup>+</sup>

UPLC للمركب ذي الصيغة A:

- 10 - العمود: Waters X-bridge C18، 3.5 ميكرو متر، 2.1\*50 مم
- الطور المتحرك B : ميثانول
- الطور المتحرك A : ماء / 0.05% من TFA
- المكون : من 15% حتى 100% من B لمدة 2.3 دقيقة، 100% من B لمدة 1.2 دقيقة، من 100 حتى 15% من B لمدة 0.1 دقيقة، ثم الإيقاف.
- 15 - معدل التدفق: 1.0 مل/دقيقة
- HPLC كيرالي من المركب ذي الصيغة A: زيادة تشاكلية (%) = 98.1%
- الطور المتحرك: هكسان : إيثان ( 96 : 4 )
- معدل التدفق 1.5 مل/دقيقة

HNMR of the compound of formula A: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 0.92-0.,99 (m, 9H),

1.83-1.90 (m, 2H), 2.07-2.09 (m, 2H), 2.39-2.4 (m, 4H), 2.82-2.85 (m, 10H), 3.31-3.41 20

(m, 2H), 3.49-3.56 (m, 2H), 4.04 (s, 1H), 4.14-4.17 (t, J=6.0 Hz, 2H), 5.29-5.42 (m, 12H), 7.02 (s, 1H).

المثال 2: تأثير بانثنيل دو كوسا هكسا إنوات ذي الصيغة A وفقا للاختراع على فترة الحِران في الخنازير

5 تم بيان التأثير المفيد لبانثنيل دو كوسا هكسا إنوات ذي الصيغة A على المرض القلبي الوعائي عن طريق قياس دور الحِران الأذيني حيث أنه من المعروف أن زيادة مدة هذا المتغير هي حدث هام لتقليل بدء ودوام اضطراب إيقاع القلب، بشكل محدد الرجفان الأذيني ( Attuel et al., 1982; Wijffels et al., 1995).

10 تم إجراء الدراسة على ذكور خنازير Landrace (20-25 كجم). تم التحدير باستخدام أيزو فلوران (0.5-3% من الحجم الرئوي المدّي). تم تعديل عدد مرات التنفس والحجم المدّي للاحتفاظ بغازات الدم ضمن الحدود السيكولوجية.

تم إجراء شق صدر جانبي من الناحية الأيسرى في الحيز الوربي الرابع وتم فتح التأمور. تم إدخال قسطرة ممتلئة بالبولي إيثيلين في أقرب شريان صدري لقياس الضغط الشرياني خلال التجربة وفي الوريد الصافن الأيسر لإعطاء المنتجات الفعالة أو مادة حاملة مقارنة.

15 تم تسجيل مخطط القلب الأذيني ECG باستمرار، مع وضع ثلاث إلكترودات ودرزها في غلاف القلب والطبقة الرابعة ككتلة ووضعها في العضلات الصدرية. وبالتالي فإن ECG قد وفر معلومات حول النشاط الأذيني. تم وضع اثنين من الإلكترودات ثنائية القطب في الأذين الأيسر عند مسافة 0.3 سم سم وتم الاحتفاظ بهما بواسطة خطافات صيد سمك. تم إجراء عمليات تنبيه كهربائي بواسطة وسيلة تنبيه (DS 8000, WPI).

وبعد فترة كافية لتعافي الحيوانات من العملية (متغيرات حركية دموية وغازات دموية مستقرة وعادية)، تم البدء في تحديد فترة الحِران للحيوانات التي تم علاجها باستخدام العامل الفعال أو المادة الحاملة المقارنة.

5 تم بدء سلسلة من المنبهات المستمرة (S1) عند جهد منخفض نوعا ما (0.1 فولط)، حيث كان غير كافٍ لتنبيه القلب، ثم تمت زيادة الجهد تدريجيا بـ 0.1 فولط من الخطوات للوصول إلى القيمة الحدية للتنبيه والتي جعلت من الممكن متابعة التردد المسلط. تم إجراء البحث عن تلك القيمة الحدية عند كل تردد للتنبيه.

10 تم استخدام مدتين دوريين أساسيين (BCL) من 400 ملي ثانية و500 ملي ثانية. بمجرد أن تم بلوغ القيمة الحدية، كان التنبيه S1 (سلسلة من 10 منبهات) مساويا لضعف القيمة الحدية للجهد وكان المنبه الإضافي S2 مساويا أربع مرات للقيمة الحدية. وكل 10 S1، تم بدء منبه إضافي S2 خلال فترة الحِران (بمعنى 80 ملي ثانية بعد آخر S1، يجب أن يدوم فترة الحِران نظريا 100 ملي ثانية على الأقل)، ثم عند كل 10 منبهات S1، تم بدء منبه إضافي من آخر S1 (زيادات 5 × 5 ملي ثانية) حتى الحث على دقة.

أطول فترة بدون استجابة محددة لـ S2 تحدد فترة الحِران الأذيني (Wirth et al., 2003).

15 تمت إذابة بانثنيل دو كوسا هكسا إنوات له الصيغة A في داي ميثيل أسيتاميد (DMA) و Cremophor® ELP (70/30) مخفف ¼ في جلو كوز (5%) . اختياريا، تمت إضافة محلول جلو كوز بنسبة 5% بعد التعرض للموجات فوق الصوتية.

تم إعطاء بانثنيل دو كوسا هكسا إنوات له الصيغة A (الكمية : 10+10 مجم/كجم، n=4) في صورة بُلعة على مدار دقيقة واحدة ثم السماح بانتشارها لمدة 40 دقيقة).

20 تتكون المادة الحاملة من داي ميثيل أسيتاميد (DMA) و Cremophor® ELP (70/30) مخفف ¼ في جلو كوز (5%).

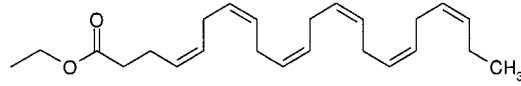


-15-

تم إعطاء المادة الحاملة بنفس طريقة العامل الفعال.

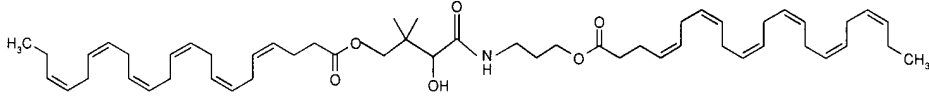
تمت صياغة داي إستر بانثنول، داي إستر أيزو سوربيد وإستر الإيثيل وإعطائها بنفس طريقة بانثنيل دو كوسا هكسا إنوات له الصيغة A.

يكون إستر الإيثيل عبارة عن إستر إيثيل DHA له الصيغة التالية:



5

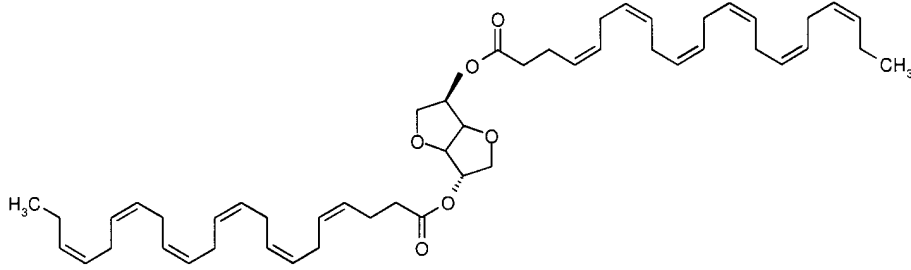
يكون للداي إستر بانثنول الصيغة التالية:



*Handwritten signature*

-16-

يكون لداي إستر أيزو سوربيد الصيغة التالية:



تم تقديم النتائج في الشكل 1. ويعبر هذا الشكل عن تنوعات في الأدوار الحران في جسم الكائن الحي بعد إعطاء المادة الحاملة مقابل بانثنيل دو كوسا هكسا إنوات له الصيغة A وفقا للروتوكول الموصوف أعلاه. 5

إن النتائج التي تم تقديمها في الشكل 1 تبين أن بانثنيل دو كوسا هكسا إنوات له الصيغة A قد زاد بشكل كبير من أدوار الحران الأذينية (ARPs) في الحيوانات المعالجة. إن الإعطاء في الوريد لـ 10 مجم/كجم + 10 مجم/كجم من بانثنيل دو كوسا هكسا إنوات له الصيغة A قد زاد بالفعل من ARPs بنسبة  $19 \pm 2$  ملي ثانية ( $n = 4, P > 0.001$ )، بينما لم يكن للدواء الإرضائي أي تأثير كان ( $-4 \pm 3$  ملي ثانية،  $n = 10, NS$ ). 10

بالإضافة إلى ذلك، لوحظ بطريقة مدهشة أن بانثنيل دو كوسا هكسا إنوات له الصيغة A أكثر فعالية بكثير من داي إستر بانثنول (برغم وجود جزئيين DHA لكل جزيء داي إستر)، وهو ما يؤكد أهمية مركب الاختراع الحالي.

ولذا، فإن إعطاء بانثنيل دو كوسا هكسا إنوات له الصيغة A يطيل من فترة الحران الأذيني في حيوانات النموذج، ولذا يمكن استخدامه لتقليل اضطراب إيقاع القلب، على سبيل المثال مدة و/أو حدوث الرجفان الأذيني (Attuel et al., 1982; Wijffels et al., 1995).

المراجع

Attuel et al., Failure in the rate adaptation of the atrial refractory period: its relationship to vulnerability, Int J Cardiol. 1982; 2(2): 179-97.

Harrison et al. "Compendium of Synthetic Organic Methods", Vols. 1 to 8 (J. Wiley & Sons, 1971 to 1996).

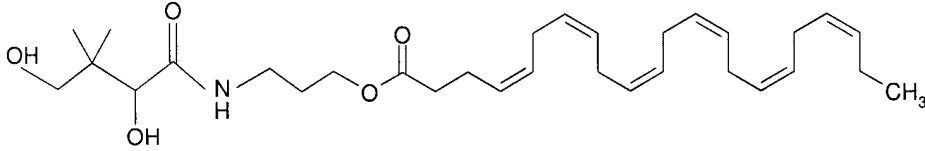
5

Wijffels et al., Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. Circulation. 1995 Oct. 1; 92(7): 1954-68.

Wirth KJ et al.; Atrial effects of the novel K(+)-channel-blocker AVE0118 in anesthetized pigs. Cardiovasc Res. 2003 Nov. 1; 60(2): 298-306.

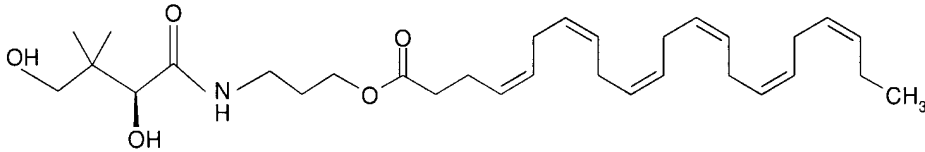
عناصر الحماية

1. إستر من حمض دو كوسا هكسا إنويك ذي بانثنول، وفقاً للصيغة التالية:



3 أو ملح مقبول صيدلانياً منه، أو متشاكل، أو مزدوج التحاسم منه، أو خليط منه، بما في ذلك خليط راسيمي.

2. الإستر وفقاً لعنصر الحماية 1، وفقاً للصيغة التالية A:



3. الإستر وفقاً لعنصر الحماية 1 أو 2، لاستخدامه في صورة عقار.

4. تركيبة صيدلانية تشتمل على إستر وفقاً لعنصر الحماية 1 أو 2 وسواغ مقبول صيدلانياً.

5. الإستر وفقاً لعنصر الحماية 1 أو 2 أو التركيبة وفقاً لعنصر الحماية 4، للاستخدام في علاج و/أو الوقاية من الأمراض القلبية الوعائية التي يتم اختيارها من: اضطراب إيقاع القلب الأذيني و/أو البطيني، إسراع القلب و/أو الرجفان؛ لعلاج و/أو الوقاية من الأمراض المتمثلة في عيوب التوصيل الكهربائي في خلايا عضلة القلب؛ لعلاج و/أو الوقاية من عدة عوامل خطورة لمرض قلبي وعائي يتم اختياره من: فرط

-2-

الجليسيريدات الثلاثية في الدم، فرط الكوليسترول في الدم، ارتفاع ضغط الدم،	6
وبخاصة ارتفاع ضغط الدم الشرياني المستعصى، فرط الدهون في الدم، خلل الدهون	7
في الدم، وبخاصة خلل الدهون المختلط في الدم؛ أو علاج و/أو الوقاية الرئيسية أو	8
الثانوية من مرض قلبي وعائي مستمد من اضطراب إيقاع القلب الأذيني و/أو البطيني،	9
إسراع القلب، الرجفان و/أو عيوب التوصيل الكهربائي المستحث بواسطة احتشاء	10
عضلة القلب، وبخاصة الموت الفجائي وعلاج ما بعد الاحتشاء.	11

1 6. الإستر وفقا لعنصر الحماية 5، لاستخدامه في علاج و/أو الوقاية من الرجفان الأذيني.

1 7. طريقة لتحضير الإستر وفقا لعنصر الحماية 1 أو 2، حيث تشمل على الخطوات

2 التالية:

3 أ) الحماية الانتقائية لمجموعتين وظيفيتين OH لبانثنول، أو لـ D-بانثنول، بواسطة مجموعة

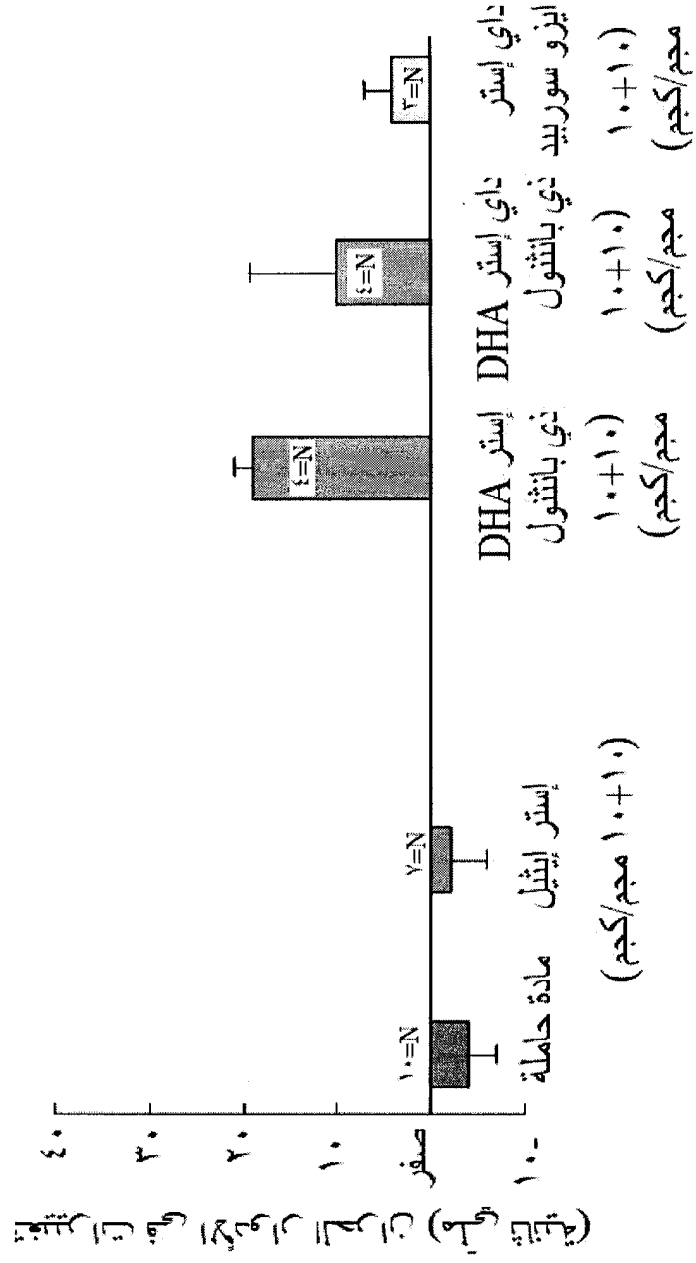
4 حماية O، وبشكل مفيد تراي ميثيل كلورو سيلان،

5 ب) أسترة المجموعة الوظيفية OH غير المحمية بواسطة DHA في وجود 1-[(1)H-

6 إيميدازول-1-يل] كربونيل [H1-إيميدازول وN، N-داي ميثيل بيريدين-4-أمين،

7 ج) نزع الحماية عن المجموعتين الوظيفيتين الاثنتين OH المحميتين.

# الشكل ١



*Handwritten signature*