مدينة الملك عبدالعزيز
للعلوم والتقنية KACST

[19] المملكة العربية السعودية SA
مدينة الملك عبدالعزيز للعلوم والتقنية

[11] رقم البراءة: ٣٤٨٠
[45] تاريخ المنح: ١٤٣٥/٠٨/٢٧ هـ
الموافـــق: ٢٠١٤/٠٦/٢٥ م

[12] براءة اختراع

[72] اسم المخترع: جيان - لويس بيجليون، ايمي ديزينجيس

[73] مالك البراءة : لي لابوراتوريز سيرفير
عنوانه: ١٢، بليس دي لا ديفنينس، اف- ٩٢٤١٥ ، كوربيفوا سيدكس، فرنسا
جنسيته: فرنسية

[74] الوكيل: سليمان ابراهيم العمار

[21] رقم الطلب: ١١٢٣٣٠٢٧٢

[22] تاريخ الإيداع : ١٤٣٣/٠٣/٢١ هـ
الموافق : ٢٠١٢/٠٢/١٣ م

[30] بيانات الأسبقية:

FR	١١/٠٠٤٤٦	٢٠١١/٠٢/١٤م

[51] التصنيف الدولي (IPC^8) :
C07D 223/016 ، C07C 211/000

[56] المراجع:

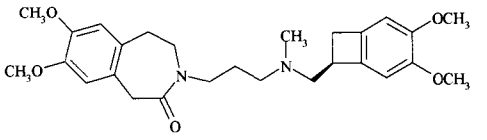
WO	٢٠٠٥/١١٠٩٩٣	٢٠٠٥/١١/٢٤م
EP	٢٢٠٢٢٢٥	٢٠١٠/٠٦/٣٠م
WO	٢٠١٠/٠٧٢٤٠٩	٢٠١٠/٠٧/٠١م
EP	٢٢٤١٥٥٣	٢٠١٠/١٠/٢٠م

اسم الفاحص: منير بن محمد الرويلي

[54] اسم الاختراع: عملية جديدة لتصنيع الإيفابرادين وأملاح الإضافة الخاصة به مع حامض منه مقبول دوائياً

New process for the synthesis of ivabradine and addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid

[57] الملخص: يتعلق الاختراع بعملية لتصنيع ivabradine ذو الصيغة (I):



(I)

وأملاح الإضافة الخاصة به، مع حامض منه مقبول دوائياً.

عدد عناصر الحماية (١٧)

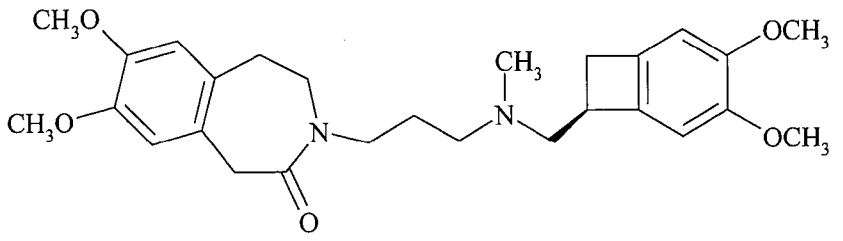
عملية جديدة لتصنيع الإيفابرادين وأملاح الإضافة الخاصة به مع حامض منه مقبول دوائياً

New process for the synthesis of ivabradine and addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid

الوصف الكامل

خلفية الاختراع

يتعلق الاختراع الحالي بعملية لتصنيع إيفابرادين process for the synthesis of ivabradine له الصيغة:



(I),

أو :

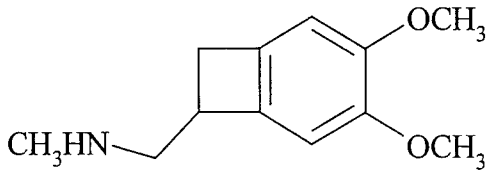
3-{3-[{[(7S)-3,4-dimethoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl]methyl}(methyl)amino]-propyl}-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-3-benzazepin-2-one

وأملاح الإضافة الخاصة به مع حامض منه مقبول دوائياً، وأيضاً hydrates هذا المركب.

يعتبر ivabradine ، وأملاح الإضافة الخاصة به، وأحماضه المقبولة دوائياً، وتحديداً حامض hydrochloride ، من المركبات ذات الخصائص الدوائية والعلاجية القيمة جداً، وبخاصة الخصائص المتعلقة بانخفاض معدل ضربات القلب، مما يجعل تلك المركبات مفيدة في العلاج أو الوقاية من حالات سريرية مختلفة تتعلق بضعف الدورة الدموية في عضلة القلب مثل حالات الذبحة

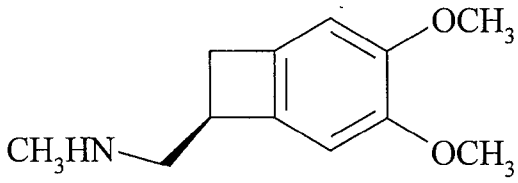
الصدرية angina pectoris ، واحتشاء عضلة القلب myocardial infarct ، والاضطرابات النظامية ذات الصلة associated rhythm disturbances ، وأيضاً الحالات المرضية المختلفة التي تشتمل على اضطراب نظامية القلب rhythm disturbances، وتحديداً الاضطرابات النظامية في أذين القلب supraventricular rhythm disturbances ، وقصور عضلة القلب heart failure.

وفي براءة الاختراع الأوروبية رقم ٠٥٣٤٨٥٩ تم وصف تحضير واستخدام ivabradine وأملاح الإضافة الخاصة به مع أحماضه المقبولة دوائياً، وتحديداً حامض hydrochloride . وفي هذه المواصفة، تم وصف عملية تصنيع ivabradine hydrochloride بدءاً من مركب الصيغة (II):



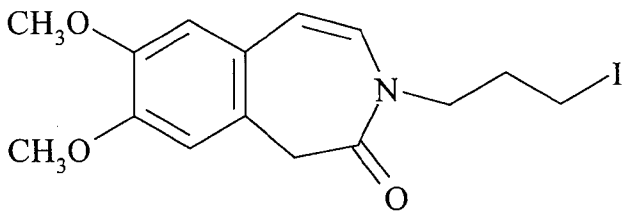
(II),

وهو المركب الذي تتم إذابته لإنتاج مركب الصيغة (III):



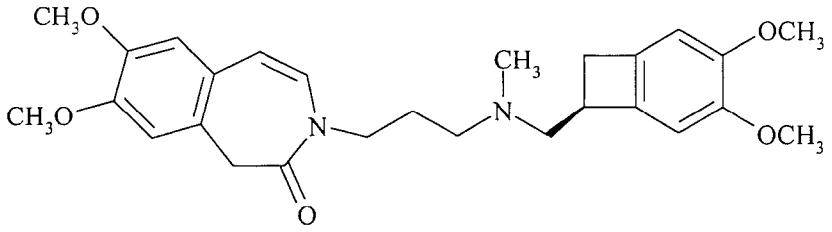
(III),

ثم يتفاعل هذا المركب مع مركب الصيغة (IV):



(IV)

للحصول بذلك على مركب الصيغة (V):

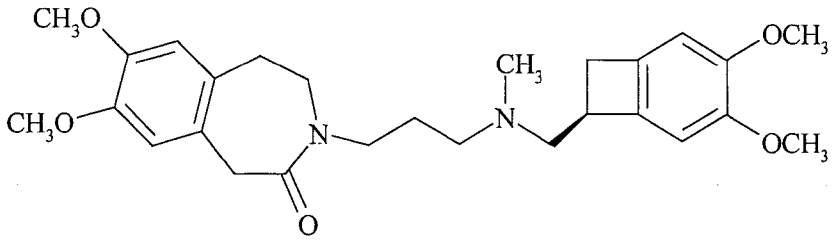


(V),

وعند الهدرجة الحفزية لهذا المركب يتم الحصول على ivabradine الذي يتحول بعد ذلك إلى ملحه hydrochloride . ومن مساوئ هذا المسار التصنيع ي أنه يؤدي إلى إنتاج ivabradine بكمية قدرها ١٪ فقط. وعلى ضوء القيمة الدوائية لهذا المركب، كان من الضروري الحصول عليه بواسطة عملية تصنيع فعالة تؤدي إلى إنتاج ivabradine بكميات كبيرة.

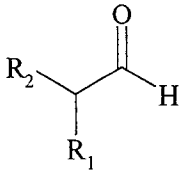
الوصف العام للاختراع

يتعلق الاختراع الحالي بعملية لتصنيع ivabradine ذو الصيغة (I):



(I),

وتتميز هذه العملية بأن مركب الصيغة (VI):

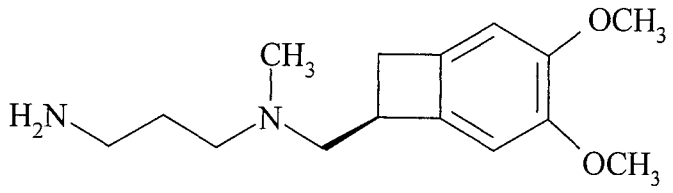


(VI),

والذي فيه R_1، R_2 عبارة عن مجموعات متشابهة أو مختلفة وتمثل مجموعات $(C_1\text{-}C_6)$alkoxy، أو تكوّن معاً ومع ذرة الكربون carbon atom التي تحملها حلقة ring :

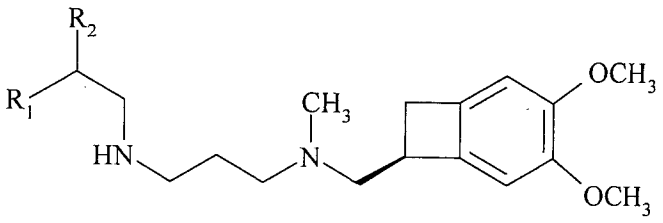
1,3-dioxane, 1,3-dioxolane or 1,3-dioxepane،

يخضع هذا لتفاعل اختزالي لإدخال مجموعة الأمين amination مع مركب الصيغة (VII):



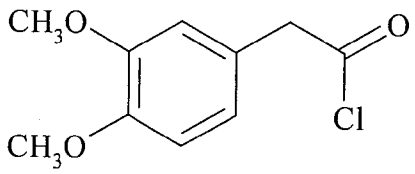
(VII)

في وجود عامل مختزل reducing agent ، وفي مذيب عضوي organic solvent أو مذيبات عضوية أو خليط من المذيب (أو المذيبات) العضوية والماء، للحصول بذلك على مركب الصيغة (VIII) :



(VIII),

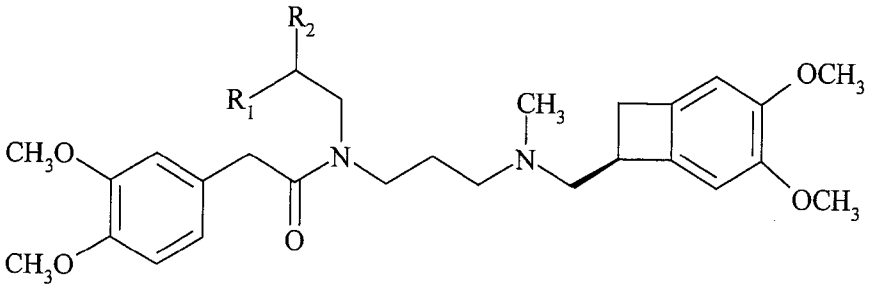
حيث R_1 وR_2 هي كما جاء التعريف بها من قبل، وحيث يخضع هذا المركب لتفاعل تكثيف condensation reaction مع مركب الصيغة (IX):



(IX),

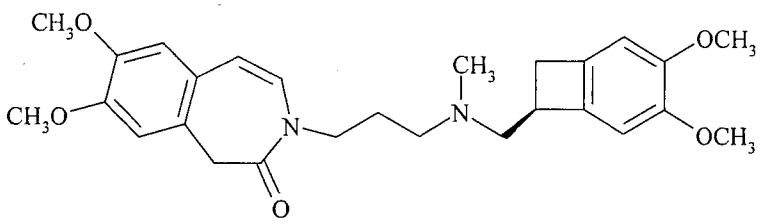
في وجود قاعدة وفي مذيب عضوي organic solvent ،

للحصول بذلك على مركب الصيغة (X):



(X),

حيث R_1 وR_2 هي كما جاء التعريف بها من قبل، وحيث يخضع هذا المركب لتفاعل لتكوين حلقة في وسط حامضي acid medium للحصول بذلك على مركب الصيغة (V):



(V),

ويخضع هذا المركب لتفاعل هدرجة hydrogenation reaction لإنتاج ivabradine ذو الصيغة (I) الذي يتحول اختيارياً إلى أملاح الإضافة الخاصة به مع حامض منه مقبول دوائياً يختار من hydrochloric acid ، و hydrobromic acid ، و sulphuric acid ، و phosphoric acid ، و acetic acid ، و trifluoroacetic acid ، و lactic acid ، و pyruvic acid ، و malonic acid ، و succinic acid ، و glutaric acid ، و fumaric acid ، و tartaric acid ، و maleic acid ، و citric acid ، و ascorbic acid ، و oxalic acid ، و methanesulphonic acid ، و benzenesulphonic acid ، و camphoric acid ؛ وأيضاً إلى hydrates هذا المركب.

وهناك قائمة من عوامل الاختزال التي يمكن استخدامها لإجراء التفاعل الاختزالي لإدخال مجموعة الأمين amination ، وهذه وردت في المرجع :

Comprehensive Organic Transformations (Richard C. Larock, VCH Publishers 1989, pp 421-425) and *Advanced Organic Chemistry Fourth Edition* (Jerry March, Wiley Interscience 1992, pp 898-900) .

ومن بين عوامل الاختزال التي يمكن استخدامها في التفاعل الاختزالي الخاص بإدخال مجموعة الأمين amination والذي يجرى بين مركب الصيغة (VI) وبين مركب الصيغة (VII) نذكر هنا دون حصر – sodium triacetoxyborohydride ، sodium cyanoborohydride و dihydrogen في

وجود محفز مثل palladium ، وplatinum ، وnickel ، وruthenium ، وrhodium ، ومركبات تلك المحفزات، وتحديداً على داعم support من oxides ، وتعطى الأفضلية هنا dihydrogen في وجود بلاديوم محمّل على كربون palladium-on-carbon، كما يفضل أن يجرى هذا التفاعل تحت ضغط هيدروجيني dihydrogen pressure يتراوح من ٠,٥ إلى ١,٥ بار.

ومن بين المذيبات التي يمكن استخدامها لإجراء التفاعل الاختزالي الخاص بإدخال مجموعة الأمين والذي يتم بين مركب الصيغة (VI) وبين مركب الصيغة (VII) نذكر هنا - دون حصر - tetrahydrofuran ، وdichloromethane ، و1,2-dichloroethane ، وacetates ، وalcohols ، و يفضل ethanol أو methanol أو isopropanol ، وtoluene ، وxylene ، وتعطى الأفضلية هنا للمذيبات التي تحتوي على خليط من ethanol والماء.

ويفضل أن يجرى التفاعل الاختزالي الخاص بإدخال مجموعة الامين والذي يتم بين مركب الصيغة (VI) ومركب الصيغة (VII) وذلك تحت درجة حرارة تتراوح من صفر °م إلى ٤٠ °م.

ومن بين القواعد التي يمكن استخدامها في التفاعل بين مركبات الصيغ (VIII) و(IX) نذكر هنا - دون حصر - pyridine ، وDMAP، والأمينات الثلاثية tertiary amines مثل triethylamine ، وDiea، وN-methylpiperidine، وDbu، وDabco، وDbn، وN-methylmorpholine ، و تعطى الأفضلية هنا لـ triethylamine .

ومن بين الأحماض التي يمكن استخدامها لإجراء عملية تكوين الحلقات لمركب الصيغة (X) لتكوين مركب الصيغة (V)، نذكر هنا - دون حصر - sulphuric acid المركز، وpolyphosphoric acid ، و hydrochloric acid المركز في محلول مائي، وhydrochloric acid

المركز في محلول في acetic acid ، وhydrobromic acid المركز في محلول في acetic acid ، وmethanesulphonic acid ، وتعطى الأفضلية هنا لـ hydrochloric acid المركز في محلول في acetic acid .

ويفضل أن يجرى تفاعل تكوين الحلقات لمركب الصيغة (X) لتكوين مركب الصيغة (V)، وذلك في وسط حامضي acid medium وتحت درجة حرارة تتراوح من صفر°م إلى ٤٠°م.

وتعتبر مركبات الصيغ (VIII) و(X) من المنتجات الجديدة التي يمكن الاستفادة منها في تصنيع مركبات وسيطة في الصناعات الدوائية أو الكيميائية، وتحديداً في تصنيع ivabradine ، وأملاح الإضافة الخاصة به، مع حامض منه مقبول دوائياً، وأيضاً hydrates هذا المركب، وهذا في حد ذاته يمثل جزءاً من الاختراع الحالي.

قائمة المختصرات والرموز المستخدمة:

DABCO- = 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane.

DBN : 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene

DBU : 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene

DIEA : *N*,*N*-diisopropylethylamine

DMAP : 4-dimethylaminopyridine

IR : الأشعة تحت الحمراء infrared

الوصف التفصيلي

الأمثلة

سيتم فيها توضيح الاختراع من خلال الأمثلة، و فيها تم تسجيل الأطياف تحت الحمراء على جهاز من طراز Bruker Tensor-27 مزود بوسيلة إضافية من نوع Golden Gate ATR. وقد تم هنا وضع المواد على اللوحة في صورة نقية.

مثال رقم ١ :

2-{3-[{[(7*S*)-3,4-dimethoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl]methyl}(methyl)amino]propyl}-1H-isoindole-1,3(2H)-dione

تمت إذابة ٥,٣ جرام (٢٥,٥ مل مول) من مركب :

1-[(7*S*)-3,4-dimethoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl]-*N*-methylmethanamine

و٦,٨ جرام (٢٥,٥ ملي مول) من مركب 2-(3-bromopropyl)-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione في ٢٣٠ مل acetone، ثم أضيفت ١٣ جرام (٩٥ مل مول، ٣,٧ مكافئ) من potassium carbonate على المحلول الناتج. وقد تم تسخين الخليط إلى درجة الارتجاع لمدة ٢٤ ساعة، وبعد العودة إلى درجة حرارة الغرفة تم ترشيح potassium carbonate وتبخير نواتج الترشيح إلى حد الجفاف. وبعد ذلك تم وضع المادة الباقية في الماء، ثم استخلصت بواسطة dichloromethane . كما تم تجفيف الطور العضوي بواسطة $MgSO_4$، ثم رشح وتم تبخيره إلى حد الجفاف، وتم بذلك الحصول على ٩,٧ جرام من المنتج المتوقع في صورة زيت أصفر باهت.

المنتج = ٩٧٪ . IR : ν = 2782, 1770, 1704, 1206, 836, 718 cm^{-1}.

مثال رقم ٢ :

N-{[(7S)-3,4-dimethoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl]methyl}-N-methylpropane-1,3-diamine

تمت إذابة ٩,٧ جرام (٢٤,٥٨ مل مول) من مركب phthalimide الناتج عن الخطوة السابقة في ١٠٠ مل من ethanol ، ثم أضيفت ٢,٧ مل (٣٦,٨٧ مل مول، ١,٥ مكافئ) من hydrazine hydrate مع التسخين إلى درجة الارتجاع لمدة ٤ ساعات.

وبعد العودة إلى درجة حرارة الجو العادية المحيطة، تمت إضافة ١٠٠ مل من محلول hydrochloric acid المائي (٤ع) مع تقليب الخليط لمدة ساعة تحت درجة الحرارة العادية وبعد ذلك تم ترشيح الخليط على طبقة من frit ، ثم بخرت نواتج الترشيح لإزالة ethanol . كما تم غسل الطور المائي مرتين بـ ether، مع ضبط الرقم الهيدروجيني (pH) عند رقم ٩ عن طريق إضافة محلول sodium hydroxide مركز في الحالة الباردة.

وبعد ذلك أجريت عملية استخلاص بواسطة dichloromethane ٣ مرات، ثم غسلت الأطوار العضوية المتجمعة بالماء، وجففت بواسطة $MgSO_4$، وتم ترشيحها filtered وevaporated إلى حد الجفاف، وتم بذلك الحصول على ٤,٩ جرام من المنتج المتوقع في صورة زيت أصفر باهت.

IR: ν = 3366, 3302, 1591 cm^{-1}.

مثال رقم ٣ :

N-{[(7S)-3,4-dimethoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl]methyl}-N'-(2,2-dimethoxyethyl) -N-methylpropane-1,3-diamine

تمت إذابة ١ جرام (٣,٧ ملي مول) من مركب :

N-{[(7S)-3,4-dimethoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl]methyl}-N-methylpropane-1,3-diamine

في ٢٠ مل ethanol ، ثم أضيفت ٥٢٠ مجم (٠,٤٥ مل) من محلول glyoxal 1,1-dimethyl acetal في الماء (٦٠٪) مع ١٠٠ مجم من Pd/C (١٠٪). وبعد ذلك تمت هدرجة خليط التفاعل تحت الضغط الجوي ودرجة الحرارة العادية لمدة ١٢ ساعة. وقد تم ترشيح المحفز وتبخير نواتج الترشيح إلى حد الجفاف للحصول على ١,٢ جرام من المنج المتوقع في صورة زيت. المنتج = ٩٠٪ .

IR: ν = 1207, 1508, 834 cm^{-1}.

مثال رقم ٤ :

N-{3-[{[(7S)-3,4-dimethoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl]methyl}-(methyl)amino]propyl}-N-(2,2-dimethoxyethyl)-2-(3,4-dimethoxyphenyl)acetamide

تم تحضير محلول يحتوي على ٦,٣ جرام (١٧,٩ مل مول) من acetal الناتج في الخطوة السابقة في ٨٠ مل من CH_2Cl_2 ثم أضيفت إلى المحلول الناتج كمية قدرها ٥ مل من triethylamine (٣٥,٨ مل مول، ٢ مكافئ)، وتم التبريد بعد ذلك إلى صفر °م. وقد أضيفت إلى الخليط قطرات من محلول يحتوي على ٣,٨ جرام (١٧,٩ مل مول) من كلوريد الفيراتيريل المتجانس homoveratryl chloride في ٤ مل من dichloromethane ، مع التقليب لمدة ٣ ساعات تحت درجة حرارة الجو العادية.

وبعد ذلك تم تخفيف الخليط بالماء واستخلاصه بواسطة dichloromethane ، ثم جفف الطور العضوي بواسطة $MgSO_4$ وتم ترشيحه وتبخيره إلى حد الجفاف للحصول على ١٠ جرام من الزيت الذي تمت تنقيته على silica gel (٥٠٠ جرام) (مع الفصل التتابعي بواسطة $EtOH/CH_2Cl_2$ بنسبة ١٠/٩٠) للحصول بذلك على ٨,٥ جرام من المنتج المتوقع في صورة زيت بني اللون.

المنتج = ٩٠٪ . . IR: ν = 1627, 1207, 1124, 1071, 1049, 1027 cm^{-1}.

مثال رقم ٥ :

3-{3-[{[(7S)-3,4-dimethoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl]methyl}-(methyl)amino]propyl}-7,8-dimethoxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-one

إلى خليط يحتوي على ١٠ مل من acetic acid و١٠ مل من hydrochloric acid المركز تمت إضافة ١ جرام (١,٩ مل مول) من acetal الناتج عن الخطوة السابقة، وذلك تحت درجة حرارة الجو العادية ومع التقليب لمدة ساعة. وقد تم ضبط الرقم الهيدروجيني (pH) للمحلول عند ٩ درجات عن طريق إضافة الثلج ومحلول مائي من sodium hydroxide (٢٠٪)، ثم استخلص الخليط بواسطة dichloromethane وتم غسل الطور العضوي بالماء وتجفيفه بواسطة $MgSO_4$ ثم ترشيحه وتبخيره إلى حد الجفاف. وقد تم الحصول على ١ جرام من زيت، حيث أجريت له عملية التنقية بواسطة كروماتوجراف وميض على ٤٠ جرام silica (عمود من طراز ®Merck، مادة الفصل التتابعي = $EtOH/CH_2Cl_2$ بنسبة ٥/٩٥)، وتم بذلك الحصول على ٢٧٠ مجم من المنتج المتوقع في صورة زيت ذو درجة نقاء ضوئي تزيد عن ٩٩٪ . المنتج = ٣١٪ .

IR: ν = 1656, 836, 760 cm^{-1}.

مثال رقم ٦ :

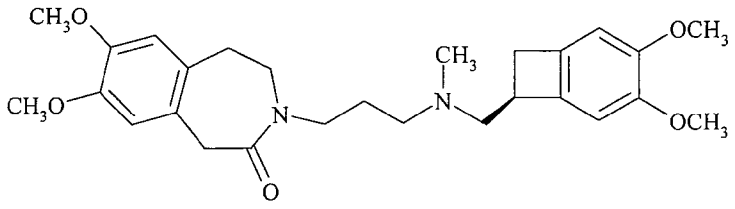
3-{3-[{[(7S)-3,4-dimethoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl]methyl}-

(methyl)amino]propyl}-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one

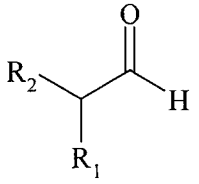
تم الحصول على مركب العنوان بإتباع الخطوة (د) في مثال (١) بالبراءة الأوروبية رقم ٠٥٣٤٨٥٩ بدءاً من مركب مثال (٥) أعلاه.

عناصر الحماية

١ ١- عملية لتصنيع الإيفابرادين synthesis of ivabradine ذو الصيغة (I):

٢  (I),

٣ وتتميز هذه العملية بأن مركب الصيغة (VI):

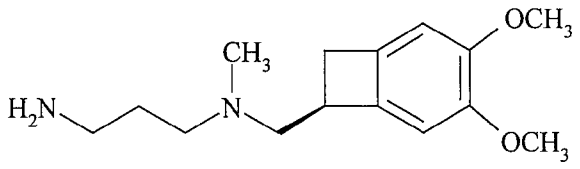
٤  (VI),

٥ والذي فيه R_1، R_2 عبارة عن مجموعات متشابهة أو مختلفة وتمثل مجموعات (C_1-C_6)alkoxy ،

٦ أو تكوّن معاً ومع ذرة الكربون التي تحملها حلقة 1,3-dioxane ، أو 1,3-dioxolane ، أو

٧ 1,3-dioxepane،

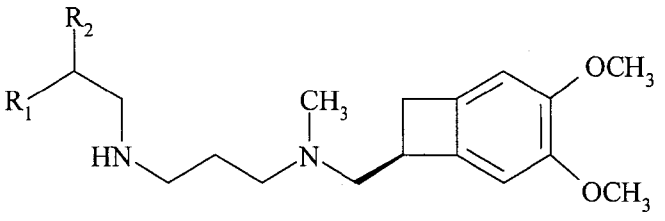
٨ يخضع هذا لتفاعل اختزالي لإدخال مجموعة الأمين amination مع مركب الصيغة (VII):

٩  (VII)

١٠ في وجود عامل مختزل reducing agent ، وفي مذيب عضوي organic solvent أو مذيبات

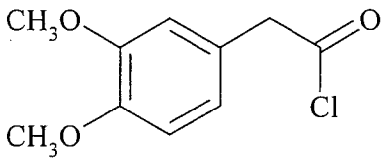
١١ عضوية أو خليط من المذيب (أو المذيبات) العضوية والماء، للحصول بذلك على مركب الصيغة

١٢ (VIII):

١٣  (VIII),

١٤ حيث R_1 وR_2 هي كما جاء التعريف بها من قبل، وحيث يخضع هذا المركب لتفاعل تكثيف

١٥ condensation reaction مع مركب الصيغة (IX):

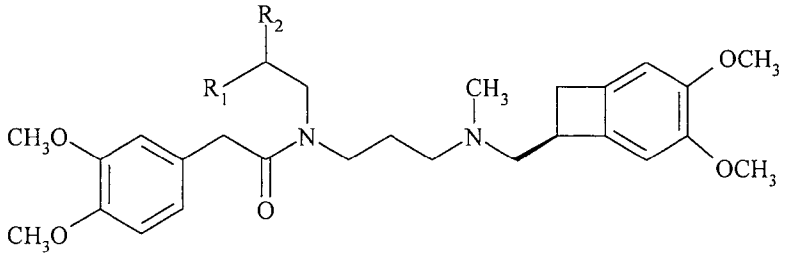


(IX),

١٦

١٧ في وجود قاعدة وفي مذيب عضوي organic solvent ،

١٨ للحصول بذلك على مركب الصيغة (X):

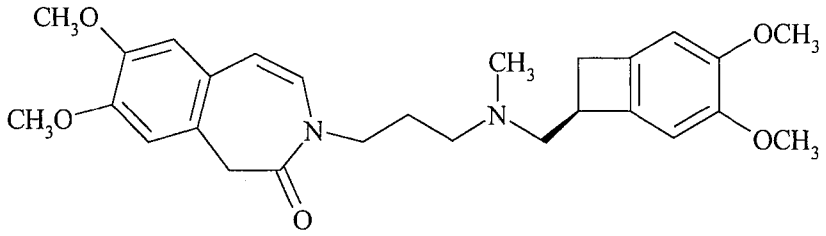


(X),

١٩

٢٠ حيث R_1 وR_2 هي كما جاء التعريف بها من قبل، وحيث يخضع هذا المركب لتفاعل لتكوين حلقة

٢١ في وسط حامضي acid medium للحصول بذلك على مركب الصيغة (V):



(V),

٢٢

٢٣ ويخضع هذا المركب لتفاعل هدرجة hydrogenation reaction لإنتاج ivabradine ذو الصيغة

٢٤ (I) الذي يتحول اختيارياً إلى أملاح الإضافة الخاصة به مع حامض منه مقبول دوائياً يختار من

٢٥ حامض hydrochloride ، وhydrobromic acid ، وsulphuric acid ، وphosphoric acid ،

٢٦ وacetic acid ، وtrifluoroacetic acid ، وlactic acid ، وpyruvic acid ، وmalonic acid ،

٢٧ وsuccinic acid ، وglutaric acid ، وfumaric acid ، وtartaric acid ، وmaleic acid ، و citric

٢٨ acid ، وascorbic acid ، وoxalic acid ، وmethanesulphonic acid ، و benzenesulphonic

acid ، و camphoric acid ؛ وأيضاً إلى hydrates هذا المركب.

٢- عملية التصنيع وفق عنصر الحماية (١)، حيث يكون عامل الاختزال المستخدم لإجراء التفاعل الاختزالي لإدخال مجموعة الأمين amination والذي يتم بين مركب الصيغة (VI) ومركب الصيغة (VII) مختاراً من :

sodium triacetoxyborohydride, sodium cyanoborohydride ، و dihydrogen في وجود محفز مثل palladium و platinum و nickel و ruthenium و rhodium ومركباتها، ويكون ذلك تحديداً على داعم support أو في صورة oxides .

٣- عملية التصنيع synthesis process وفق عنصر الحماية (٢)، حيث يكون عامل الاختزال المستخدم لإجراء التفاعل الاختزالي لإدخال مجموعة الأمين amination والذي يتم بين مركب الصيغة (VI) ومركب الصيغة (VII) عبارة عن dihydrogen في وجود بلاديوم محمّل على كربون palladium-on-carbon.

٤- عملية التصنيع وفق عنصر الحماية (٣)، وفيها يجرى التفاعل الاختزالي لإدخال مجموعة الأمين amination بين مركب الصيغة (VI) ومركب الصيغة (VII) تحت ضغط هيدروجيني dihydrogen pressure يتراوح من ٠,٥ إلى ١,٥ بار.

٥- عملية التصنيع synthesis process وفق أي من عناصر الحماية (١-٤)، حيث يكون المذيب المستخدم لإجراء التفاعل الاختزالي لإدخال مجموعة الأمين amination بين مركب الصيغة (VI) ومركب الصيغة (VII) مختاراً من tetrahydrofuran ، و dichloromethane ،

و1,2-dichloroethane ، وacetates ، وalcohols ، ويفضل ethanol أو methanol أو isopropanol ، و toluene ، وxylene .

٦- عملية التصنيع synthesis process وفق عنصر الحماية (٥)، حيث يحتوي المذيب المستخدم لإجراء التفاعل الاختزالي لإدخال مجموعة الأمين amination بين مركب الصيغة (VI) ومركب الصيغة (VII) على خليط من ethanol والماء.

٧- عملية التصنيع synthesis process وفق أي من عناصر الحماية (١-٦)، وفيها يجرى التفاعل الاختزالي لإدخال مجموعة الأمين amination بين مركب الصيغة (VI) ومركب الصيغة (VII)، وذلك تحت درجة حرارة تتراوح من صفر °م إلى ٤٠ °م.

٨- عملية التصنيع synthesis process وفق أي من عناصر الحماية (١-٧)، حيث يكون المذيب المستخدم في التفاعل بين مركبات الصيغ (VIII) و(IX) مختاراً من :

toluene, dichloromethane, 2-methyltetrahydrofuran, chlorobenzene, 1,2-dichloroethane, chloroform and dioxane.

٩- عملية التصنيع وفق عنصر الحماية (٨)، حيث يكون المذيب المستخدم في التفاعل بين مركبات الصيغ (VIII) و(IX) هو dichloromethane .

١٠- عملية التصنيع وفق أي من عناصر الحماية (١-٩)، وفيها يجرى التفاعل بين مركبات الصيغ (VIII) و(IX) تحت درجة حرارة تتراوح من صفر °م إلى ٤٠ °م.

١١ - عملية التصنيع synthesis process وفق أي من عناصر الحماية (١-١٠)، وفيها تختار القاعدة المستخدمة لإجراء التفاعل بين مركبات الصيغ (VIII) و(IX) من pyridine ، و 4-dimethylaminopyridine (DMAP)، والأمين الثلاثي tertiary amine.

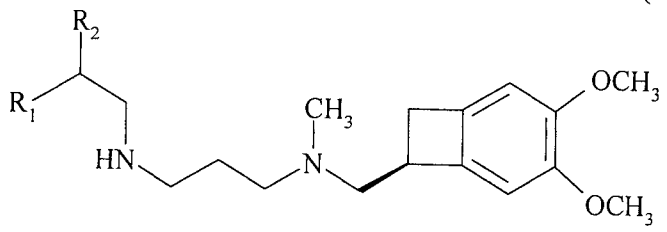
١٢- عملية التصنيع synthesis process وفق عنصر الحماية (١١)، وفيها تكون القاعدة المستخدمة لإجراء التفاعل بين مركبات الصيغ (VIII) و(IX) هي triethylamine .

١٣- عملية التصنيع synthesis process وفق أي من عناصر الحماية (١-١٢)، حيث يكون الحامض المستخدم لإجراء تفاعل تكوين الحلقات في مركب الصيغة (X) لتكوين مركب الصيغة (V) مختاراً من sulphuric acid المركز، و polyphosphoric acid ، و hydrochloric acid المركز في محلول مائي، و hydrochloric acid المركز في محلول في acetic acid ، و hydrobromic acid المركز في محلول في acetic acid ، و methanesulphonic acid .

١٤- عملية التصنيع synthesis process وفق عنصر الحماية (١٣)، وفيها يكون الحامض المستخدم لإجراء تفاعل تكوين الحلقات في مركب الصيغة (X) لتكوين مركب الصيغة (V) عبارة عن hydrochloric acid مركز في محلول في acetic acid .

١٥- عملية التصنيع synthesis process وفق أي من عناصر الحماية (١-١٤)، وفيها يتم تكوين حلقات مركب الصيغة (X) لإنتاج مركب الصيغة (V)، وذلك تحت درجة حرارة تتراوح من صفر°م إلى ٤٠°م.

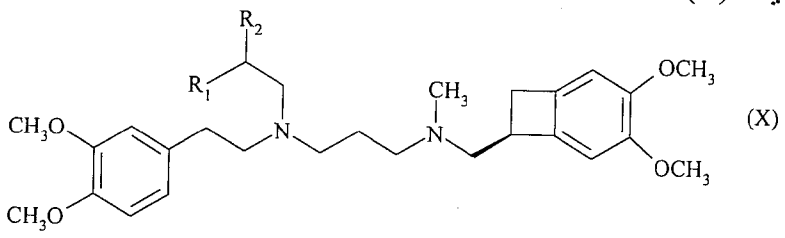
١٦- مركب الصيغة (VIII):



(VIII)

حيث R_1 وR_2 قد تكونا متشابهتان أو مختلفتان وتمثل مجموعات مستقيمة أو متفرعة من : (C_1-C_6)alkoxy، أو قد ترتبط مع بعضهما ومع ذرة الكربون التي تحملهما لتكوين حلقة 1,3-dioxane ، أو حلقة 1,3-dioxolane، أو حلقة 1,3-dioxepane.

١٧- مركب الصيغة (X):



(X)

حيث R1 وR2 هي كما جاء التعريف بها في عنصر الحماية (١٦).