مدينة الملك عبدالعزيز
للعلوم والتقنية KACST

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

[11] رقم البراءة: ٣١٢٦
[45] تاريخ المنح: ١٤٣٤/٠٨/٢٥ هـ
الموافـــق: ٢٠١٣/٠٧/٠٤ م

[12] براءة اختراع

[72] اسم المخترع: جيان ـ ميشيل ليريستيف، جيان ـ بيير ليكوف، دانييل درون، اريك جوجون، ماريس فان

[73] مالك البراءة : لي لابوراتوريز سيرفير
عنوانه: ٣٥، رو دي فيرديون، اف - ٩٢٢٨٤، سوريزنيس سيديكس، فرنسا
جنسيته: فرنسية

[74] الوكيل: سليمان ابراهيم العمار

[21] رقم الطلب: ١٠٩٣٠٠٥٣٣

[22] تاريخ الإيداع : ١٤٣٠/٠٩/٠٤ هـ
الموافق : ٢٠٠٩/٠٨/٢٥ م

[30] بيانات الأسبقية:
FR ٠٨٠٤٧٥٥ ٢٠٠٨/٠٨/٢٩م

[51] التصنيف الدولي (IPC[8]) :
C07D 57/00 ،C07D 223/16

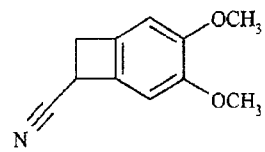
[56] المراجع:
EP ٠٥٣٤٨٥٩ ١٩٩٣/٠٣/٣١م
US ٢٠٠٥٢٦١٣٧٦ ٢٠٠٥/١١/٢٤م

اسم الفاحص: بهجت بن قاسم بابور

[54] اسم الاختراع: عملية جديدة للتحليل الضوئى لمتشاكلات من (٣، ٤ - ثنائي ميثوكسي - ثنائي سيكلو[٤,٢,٠]أوكتا - ١،٣، ٥ - ترين - ٧ - يل) نيتريل و استخدامه في تصنيع إيفابرادين

New process for the resolution of enantiomers of (3,4-dimethoxy-bicyclo [4.2.0] octa-1,3,5-trien-7-yl) nitrile and application in the synthesis of ivabradine

[57] الملخص: عملية للتحليل الضوئى Process for optical resolution لمركب الصيغة (I):



(I)

بواسطة الكروماتوجراف الكيرالى chiral chromatography.

واستخدامه في تخليق ivabradine، وأملاح إضافة منه مع حمض مقبول صيدلانياً وهيدراتها.

عدد عناصر الحماية (٢١)

عملية جديدة للتحليل الضوئى لمتشاكلات من (٣، ٤- ثنائي ميثوكسي - ثنائي سيكلو[٤,٢,٠]أوكتا -١، ٣، ٥- تريين-٧- يل) نيتريل و استخدامه في تخليق إيفابرادين

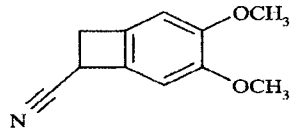
New process for the resolution of enantiomers of (3,4-dimethoxy-bicyclo [4.2.0] octa-1,3,5-trien-7-yl) nitrile and application in the synthesis of ivabradine

الوصف الكامل

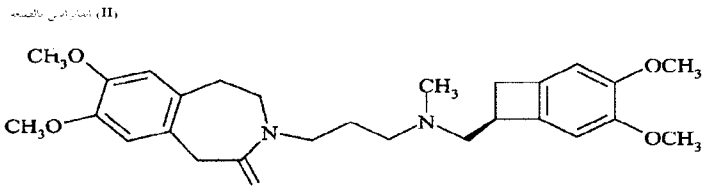
خلفية الاختراع

يتعلق الاختراع الحالي بعملية للتحليل الضوئى Process for optical resolution لمركب :

(3,4-dimethoxy-bicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl)nitrile بالصيغة (I) و استخدامه في تخليق ivabradine، وأملاح إضافة منه مع حمض مقبول صيدلانياً وهيدراتها.



(I)



(II),

٥

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-2H-3-benzazepin-2- -one

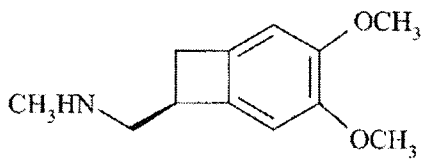
وأملاح إضافة منه مع حمض مقبول صيدلانياً، وأكثر خصوصية hydrochloride منه، لها خصائص دوائية وعلاجية قيِّمة جداً، وخاصة خصائص بطء القلب bradycardic properties، مما

١٠

يجعل هذه المركبات مفيدة في علاج أو الوقاية من ١٥ حالات سريرية clinical situations مختلفة لأنيمية عضلة القلب myocardial ischaemia مثل الذبحة الصدرية angina pectoris، وإحتشاء عضلة القلب myocardial infarct، وإضطرابات نظم القلب المصاحبة rhythm disturbances، وأيضاً في الأمراض المختلفة التى تتضمن لإضطرابات نظم القلب rhythm disturbances، وخاصةً إضطرابات نظم القلب بالبطين العلوى supraventricular rhythm disturbances، وفي قصور القلب heart failure.

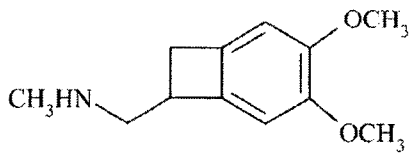
ولقد تم وصف تحضير والاستخدام العلاجي لـ ivabradine وأملاح إضافة منه مع حمض مقبول صيدلانياً، وأكثر خصوصية hydrochloride منه،، وذلك في مواصفات البراءة الأوروبية رقم ٨٥٩ ٠ ٥٣٤ .

تصف مواصفات البراءة تخليق ivabradine بداية من مركب الصيغة (III):



(III).

تم تحضير مركب الصيغة (III) بداية من مركب الصيغة (IV):



(IV)

بواسطة التحليل باستخدام camphorsulphonic acid.

مركب الصيغة (III) هو مركب وسيط هام في تخليق ivabradine.

تحليل الأمين الثانوى secondary amine بالصيغة (IV) ينتج عنه مركب الصيغة (III) بناتج منخفض فقط (٤ إلى ٥ ٪).

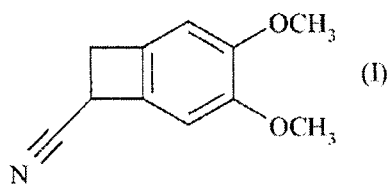
ومع ذلك، ففي ضوء الأهمية الصيدلانية لـ ivabradine وأملاحه، فقد كان من الضرورى إمكان الحصول على مركب الصيغة (III) باستخدام عملية صناعية فعالة، وخاصةً، بناتج جيد وبدرجة نقاء كيميائى وتشاكلى جيدة.

وقد طور صاحب الطلب عملية للتحليل الضوئى process for optical resolution لمركب الصيغة (I) حيث تجعل من الممكن الحصول على مركب الصيغة (III) بخصائص جيدة للناتج وبدرجة نقاء كيميائى وتشاكلى ممتاز. وعملية الاختراع تجعل من الممكن الحصول على المتشاكل enantiomer المستهدف لمركب الصيغة (I) بزيادة تشاكلية ممتازة، وبانتاجية عالية وناتج ممتاز فى حين تكون إقتصادية فى المذيبات solvents المستخدمة.

الوصف العام للاختراع

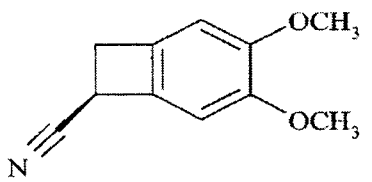
أكثر تحديداً، يتعلق الاختراع الحالي بعملية للتحليل الضوئى لمركب:

(3,4-dimethoxy-bicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl)nitrile بالصيغة (I):

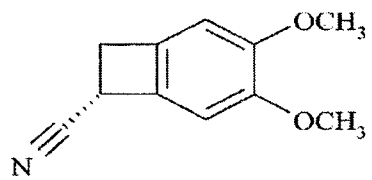


(I)

لينتج متشاكلاته بالشكل المطلق (S) و (R)، بالترتيب بالصيغة (Ia) و (Ib):



(Ia)



(Ib),

حيث يتم فصل الخليط الغنى راسمياً racemic enriched mixture أو تشاكلياً enantiomerically من : (3,4-dimethoxy-bicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl)nitrile إلى متشاكليه الإثنين :

(S)-(3,4-dimethoxy-bicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl)nitrile بالصيغة (Ia) و :

(R)-(3,4-dimethoxy-bicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl)nitrile بالصيغة (Ib)، بواسطة الكروماتوجراف الكيرالى chiral chromatography.

ويفهم التحليل الضوئى optical resolution أنه تعني فصل المتشاكلين two enantiomers للخليط الراسمى racemic mixture أو لأي خليط من هذين المتشاكلين.

ويفهم الخليط الراسمى أنه يعني خليط من متشاكلين بنسبة من ٤٥:٥٥ إلى ٥٥:٤٥، ويفضل بنسبة ٥٠:٥٠.

ويفهم الخليط الغنى تشاكليا enantiomerically enriched mixture أنه يعني خليط من متشاكلين يحتوى بدرجة كبيرة على أكثر من واحدة من المتشاكلات enantiomers بنسبة تتراوح بين ٤٥:٥٥ و ١٠:٩٠.

ويفهم الكروماتوجراف الكيرالى chiral chromatography أنه يعني النظام الذى يجعل من الممكن فصل المتشاكلات من خليط بواسطة طور كيرالى ثابت chiral stationary phase وطور متحرك mobile phase يتألف من مذيب solvent أو خليط من مذيبات solvents.

ووفقاً لنموذج مفضل من الاختراع، تستخدم عملية فصل مستمرة بعمود متعدد.

ووفقاً لنموذج أكثر تفضيلاً أيضاً من الاختراع، تستخدم عملية كروماتوجراف طبقة متحركة محاكاه simulated moving bed chromatography process.

ويفهم كروماتوجراف الطبقة المتحركة المحاكاه simulated moving bed chromatography أنه عملية كروماتوجراف مستمرة continuous chromatography process حيث تجعل من الممكن محاكاة حركة الطور الثابت stationary phase فى الإتجاه المعاكس لحركة الطور المتحرك mobile phase.

تجعل هذه العملية من الممكن فصل المركبات التى يصعب أو يستحيل فصلها بواسطة تقنيات الكروماتوجراف التقليدية conventional chromatography techniques. وعند استخدام طور كيرالى ثابت chiral stationary phase، تكون هذه العملية مفيدة بصفة خاصة فى فصل المتشاكلات enantiomers. ويجعل استخدام كروماتوجراف الطبقة المتحركة المحاكاه من الممكن تنفيذ التحليل الضوئى المستمر لخليط من المتشاكلات بانتاجية عالية، فى حين يخفض من كميات الأطوار الثابتة والمتحركة المستخدمة مقارنة بعمليات الكروماتوجراف غير المستمرة discontinuous chromatography processes.

وفقاً لأحد النماذج المفضلة من الاختراع، يشتمل الطور الثابت للكروماتوجراف الكيرالى stationary phase for chiral chromatography المستخدم على silica gel مشرب بعديد السكريد الموظف functionalised polysaccharide.

وفقاً لنموذج مفضل من الاختراع، يشتمل الطور الثابت للكروماتوجراف الكيرالى stationary phase for chiral chromatography المستخدم على cellulose أو amylose مشتق من :

tris(4-methylbenzoate) أو من tris(3,5-dimethylphenylcarbamate).

ويفضل استخدام طور متحرك للكروماتوجراف الكيرالى mobile phase for chiral chromatography يشتمل على alcohol، أو مذيب عضوى organic solvent آخر أو خليط من alcohol ومذيب عضوى organic solvent آخر.

من بين alcohols التى يمكن استخدامها فى الكروماتوجراف الكيرالى chiral chromatography يمكن ذكر، دون تضمين أية قيود، isopropanol، و ethanol و methanol.

و alcohol المفضل للاستخدام فى الكروماتوجراف الكيرالى هو isopropanol.

ومن بين المذيبات العضوية organic solvents التى يمكن استخدامها فى الكروماتوجراف الكيرالى يمكن ذكر، دون تضمين أية قيود، heptane، و hexane، و cyclohexane، و acetonitrile و methyl tert-butyl ether. والمذيب العضوى المفضل استخدامه هو heptane أو hexane.

ويفضل أن يشتمل الطور المتحرك mobile phase المستخدم فى الكروماتوجراف الكيرالى على خليط من alcohol ومذيب عضوى آخر.

ويفضل أكثر أن يشتمل الطور المتحرك المستخدم فى الكروماتوجراف الكيرالى أيضاً على خليط من isopropanol و heptane أو خليط من isopropanol و hexane.

وفى نموذج مفضل من الاختراع، يشتمل الطور المتحرك المستخدم فى الكروماتوجراف الكيرالى أيضاً على خليط من isopropanol و heptane أو خليط من isopropanol و hexane بنسبة تتراوح من ٥٠:٥٠ إلى ٢:٩٨.

ووفقاً لنموذج مفضل من الاختراع، يعاد تدوير الطور المتحر المستخدم فى الكروماتوجراف الكيرالى.

ويفضل تنفيذ الكروماتوجراف الكيرالى عند درجة حرارة من ١٥°م إلى ٤٠°م بشكل حصرى.

ووفقاً لنموذج مفضل من الاختراع، يتم تنفيذ التحليل الضوئى optical resolution على خليط راسمى racemic mixture من :

(3,4-dimethoxy-bicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl)nitrile بالصيغة (I).

ووفقاً لأحد النماذج المفضلة من الاختراع، يكون المتشاكل enantiomer المستهدف من:

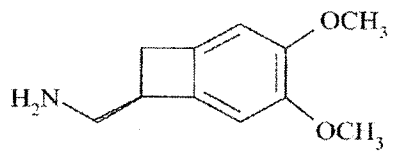
(3,4-dimethoxy-bicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl)nitrile هو :

(S)-(3,4-dimethoxy-bicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl)nitrile بالصيغة (Ia).

ووفقاً لأحد النماذج المفضلة من الاختراع، يكون المتشاكل من :

(3,4-dimethoxy-bicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl)nitrile، بالصيغة (Ib)، على شكل راسمى racemised، ويستخدم كمادة بادئة starting material في عملية التحليل الضوئى optical resolution.

مركب الصيغة (Ia) يمكن أن ينتج مركب الصيغة (V):



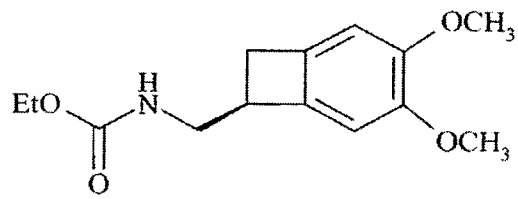
(V)

بواسطة تفاعل اختزال reduction reaction.

ويفضل أن ينفذ اختزال مركب الصيغة (Ia) في وجود palladium - على- carbon و HCL تحت جو من hydrogen أو في وجود sodium tetraborohydride و trifluoroacetic acid.

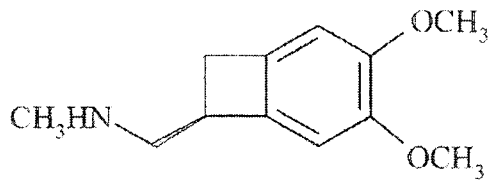
ومركب الصيغة (V) المتحصل عليه بواسطة اختزال مركب الصيغة (Ia) يكون مفيداً في تخليق ivabradine بالصيغة (II).

وعلى سبيل المثال، يتم تحويل مركب الصيغة (V) إلى carbamate بالصيغة (VI):



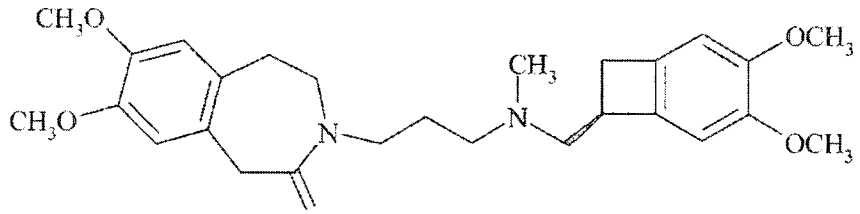
(VI),

والذى يختزل لتكوين مركب الصيغة (III):



(III).

والذى يتحول إلى ivabradine بالصيغة (II)



(II).

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-2H-3-benzazepin-2-one

حيث يمكن اختيارياً تحويله إلى ملح إضافة منه مع حمض مقبول صيدلانياً يتم اختياره من :

hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulphuric acid, phosphoric acid, acetic acid, trifluoroacetic acid, lactic acid, pyruvic acid, malonic acid, succinic acid, glutaric acid, fumaric acid, tartaric acid, maleic acid, citric acid, ascorbic acid, oxalic acid, methanesulphonic acid, benzenesulphonic acid and camphoric acid.

أو إلى hydrate منه.

ومن بين الطرق المعروفة لتنفيذ تحويل مركب الصيغة (III) إلى ivabradine يمكن ذكر تلك الموصوفة فى مواصفات البراءات الأوروبية أرقام ٨٥٩ ٥٣٤ ٠ و٠٠٥ ٥٨٩ ١ .

ومركبات الصيغ (Ia) و(Ib) هى منتجات جديدة والتى تكون مفيدة كوسائط تخليق synthesis intermediates في الصناعة الكيميائية أو الصيدلانية، وخاصةً في تخليق ivabradine، وأملاح إضافة منه مع حمض مقبول صيدلانياً و hydrates منه، وبواسطتها فإنها تمثل جزءاً متكاملاً من الاختراع الحالي.

٥ قائمة الاختصارات المستخدمة:

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

Eq : مكافئ equivalent

trifluoroacetic acid : TFA

tetrahydrofuran :THF

١٠ والأمثلة التالية توضح الاختراع.

الوصف التفصيلي

مثال رقم ١: فصل المتشاكلات enantiomers من:

(3,4-dimethoxy-bicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl)nitrile بواسطة الكروماتوجراف الكيرالى التحضيرى preparative chiral chromatography

١٥ تتم إذابة ٤٨٠ مجم من مركب الصيغة (I) في ٥ مل methanol، وحقنها فى عمود بترولى أبعاده ٥٠ سم x ٥٠ مم، محشو حتى ٢٥ سم بمقدار ٣٠٠ جم طور Chiracel OJ، بمعدل تدفق ٨٠ مل /دقيقة وتصفيته تتابعياً elute عند هذا المعدل من التدفق في خليط من isopropanol/ heptane

(٣٠/٧٠). ويتم الحصول على المتشاكل enantiomer بالصيغة (Ia) (الشكل (S)) بناتج ٤٥,٦ ٪ وبنقاء تشاكلي enantiomeric purity ٩٧,٦ ٪.

ويتم الحصول على المتشاكل بالصيغة (Ib) (الشكل (R)) بناتج ٤٢,٢ ٪ وبنقاء تشاكلي enantiomeric purity ٩٩,٣ ٪.

مثال رقم ٢:

[(7S)-3,4-dimethoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl]methanamine بواسطة اختزال (S)-(3,4-dimethoxy-bicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl)nitrile

في وجود $NaBHU_4$

يتم إدخال $NaBtU_4$ (٣مكافئ) وTHF (١٠ مل/جم) فى دورق سعة ١٢٥ مل ثلاثى العنق موضوع تحت مسح من nitrogen ومزود بمكثف condenser، وقضيب مغناطيسى magnetic bar، ويوجد $CaCl_2$ حامى على مدخل nitrogen ومجس درجة حرارة. ويتم صبه فيTFA (٢,٩٧مكافئ) بالتنقيط عند ٢٠-٢٥°م. ويضاف محلول :

(S)-(3,4-dimethoxy-bicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl)nitrile (١مكافئ) في THF (٤ مل/جم) بالتنقيط. ويتم التقليب عند ٢٠-٢٥°م طوال الليل، ثم صب خليط التفاعل فى محلول HCl مائي ٠,٣ مولار (٠,٥مكافئ) وتقليبه عند ٢٠-٢٥°م لمدة ساعة. ويتم ترشيحه خلال فريتة تحت تفريغ، وشطفه بـ THF وتبخير المذيب solvent تحت ضغط منخفض.

ويتم أخذ منتج التفاعل الخام في dichloromethane (٢٠ مل/حم)، وإضافة ١٠ مل/جم ماء ومحلول sodium hydroxide (٢ مل/جم). ويتم التقليب لمدة ١٥ دقيقة ثم السماح له بالانفصال؛ وغسل

الطور العضوي organic phase بماء، وتجفيفه فوق MgSO4 وتبخير المذيب solvent تحت ضغط منخفض لينتج مركب العنوان بناتج ٧٨,٨٪ ونقاء تشاكلى enantiomeric purity ٩٤,٤٪.

مثال رقم ٣:

[(7S)-3,4-dimethoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl]methanamine بواسطة اختزال :

(S)-(3,4-dimethoxy-bicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl)nitrile في وجود palladium -على carbon -

يتم إدخال ١مكافئ من:

(S)-(3,4-dimethoxy-bicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl)nitrile، و ١مكافئ من methanolic HCL ١,١٢عيارى و ٠,١ ٪ بالوزن من ٥٪ palladium - على-carbon فى أوتوكلاف سعة ١٢٥مل. ويتم شطفه بـ methanol (١٠مل/جم). ويتم تطهيره بـ nitrogen ثم بـ hydrogen ، وتقليبه عند ٢٠°م وهدرجته hydrogenate تحت ٣٠ بار عند تلك الدرجة من الحرارة لمدة ٥ ساعات. ويتم إزالة ضغط الأوتوكلاف autoclave، وترشيح خليط التفاعل وتقطير المذيبات solvents تحت ضغط منخفض. ويتم أخذ hydrochloride الناتج في dichloromethane (٢٠ مل/جم)، وإضافة ١٠ مل/جم ماء ومحلول sodium hydroxide (٢ مل/جم). ويتم التقليب لمدة ١٥ دقيقة ثم السماح له بالانفصال؛ وغسل الطور العضوي organic phase بماء، وتجفيفه فوق MgSO4 وتبخير المذيب solvent تحت ضغط منخفض لينتج مركب العنوان بناتج ٩٠ ٪ ونقاء تشاكلى enantiomeric purity ٩٥,٥ ٪.

مثال رقم ٤: (3,4-dimethoxy-bicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl)nitrile racemic راسمى بواسطة التحويل إلى مركب راسمى لـ :

(R)-(3,4-dimethoxy-bicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl)nitrile يتم إدخال ١٠٠ مجم من:

(R)-(3,4-dimethoxy-bicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl)nitrile (٠,٥٣ ملي مول)، و٥ مل من isopropanol و ١٢١ مجم من DBU (١,٥مكافئ) فى دورق مزود بمكثف condenser وبقلاب مغناطيسى magnetic stirring. ويتم التسخين عند ٦٥°م لمدة ساعتين ثم السماح له بالرجوع إلى درجة الحرارة المحيطة. ويتم الترشيح للحصول على مركب العنوان.

عناصر الحماية

١ ١ – عملية للتحليل الضوئي process for optical resolution للمركب :

٢ (3,4-dimethoxy-bicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl)nitrile ذي الصيغة (I)، حيث يتم

٣ فصل خليط راسيمي أو خليط غني بالمتشاكلات racemic or enantiomerically enriched

٤ mixture من :

٥ (3,4-dimethoxy-bicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl)nitrile إلى المتشاكلين المكوّنين له

٦ وهما (S)-(3,4-dimethoxy-bicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl)nitrile ذي الصيغة (Ia)،

٧ و(R)-(3,4-dimethoxy-bicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl)nitrile ذي الصيغة (Ib)

٨ بواسطة كروماتوجراف كيرالي chiral chromatography.

١ ٢ – العملية وفقاً لعنصر الحماية رقم ١، حيث تتميز بأنها تستخدم عملية فصل مستمرة

٢ متعددة الأعمدة continuous multi-column separation process.

١ ٣ – العملية وفقاً لأحد عنصري الحماية ١ أو ٢، حيث تتميز بأنها تستخدم عملية لمحاكاة

٢ كروماتوجراف طبقة متحركة moving bed chromatography .

١ ٤ – العملية وفقاً لأي من عناصر الحماية ١ إلى ٣، حيث تتميز بأن الطور الثابت

٢ stationary phase المستخدم لتنفيذ الكروماتوجراف الكيرالي chiral chromatography يشتمل

٣ على silica gel مشرب ببولي سكريد وظيفي functionalised polysaccharide.

١ ٥ – العملية وفقاً لأي من عناصر الحماية ١ إلى ٤، حيث تتميز بأن الطور الثابت

٢ stationary phase المستخدم لتنفيذ الكروماتوجراف الكيرالي chiral chromatography يشتمل

على مشتق cellulose أو amylose من tris(4-methylbenzoate) أو من :

tris(3,5-dimethylphenylcarbamate).

٦ – العملية وفقاً لأي من عناصر الحماية ١ إلى ٥، حيث تتميز بأن الطور المتحرك mobile phase المستخدم لتنفيذ الكروماتوجراف الكيرالي chiral chromatography يشتمل على alcohol، مذيب عضوي organic solvent آخر أو خليط من alcohol ومذيب عضوي آخر.

٧ – العملية وفقاً لعنصر الحماية رقم ٦، حيث تتميز بأن alcohol المستخدم هو isopropanol.

٨ – العملية وفقاً لأي من عنصري الحماية رقم ٦ أو ٧، حيث تتميز بأن المذيب solvent العضوي organic solvent المستخدم هو heptane أو hexane.

٩ – العملية وفقاً لأي من عناصر الحماية ٦ إلى ٨، حيث تتميز بأن الطور المتحرك mobile phase يشتمل على خليط من alcohol ومذيب عضوي organic solvent آخر.

١٠ – العملية وفقاً لعنصر الحماية ٩، حيث تتميز بأن الطور المتحرك mobile phase يشتمل على خليط من isopropanol وheptane أو خليط من isopropanol وhexane.

١١ – العملية وفقاً لعنصر الحماية ١٠، حيث تتميز بأن الطور المتحرك mobile phase يشتمل على خليط من isopropanol وheptane أو خليط من isopropanol وhexane بنسبة تتراوح من ٥٠:٥٠ إلى ٢: ٩٨.

١٢ – العملية وفقاً لأي من عناصر الحماية ١ إلى ١١، حيث تتميز بأن الطور المتحرك mobile phase المستخدم لتنفيذ الكروماتوجراف الكيرالي chiral chromatography مُعاد تدويره.

١٣ – العملية وفقاً لأي من عناصر الحماية ١ إلى ١٢، حيث تتميز بأنه يتم تنفيذ الكروماتوجراف الكيرالي chiral chromatography عند درجة حرارة تتراوح من ١٥° إلى ٤٠° م.

١٤ – العملية وفقاً لأي من عناصر الحماية ١ إلى ١٣، حيث تتميز بأنه يتم تنفيذ التحليل الضوئي optical resolution على خليط راسيمي racemic mixture من المركب :

(3,4-dimethoxy-bicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl)nitrile ذي الصيغة (I).

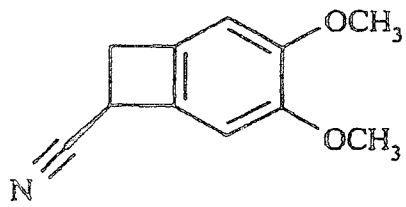
١٥ – العملية وفقاً لأي من عناصر الحماية ١ إلى ١٤، حيث تتميز بأن المتشاكل enantiomer المستهدف من المركب :

(3,4-dimethoxy-bicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl)nitrile هو :

(S)-(3,4-dimethoxy-bicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl)nitrile ذي الصيغة (Ia).

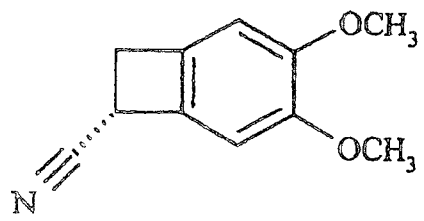
١٦ – العملية وفقاً لأي من عناصر الحماية ١ إلى ١٤، حيث تتميز بأن المتشاكل (3,4-dimethoxy-bicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl)nitrile enantiomer ذي الصيغة (Ib) يتم تحويله إلى متشاكل راسيمي racemised enantiomer ويستخدم كمادة بدء starting material في عملية التحليل الضوئي optical resolution process.

١٧ – مركب له الصيغة (Ia):



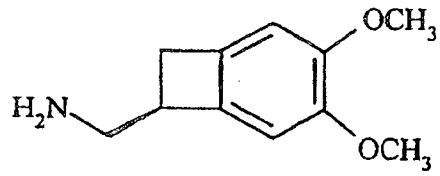
(Ia)

١٨ – مركب له الصيغة (Ib):



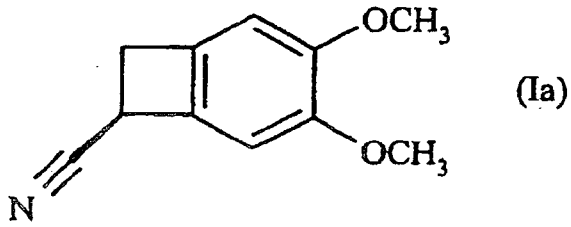
(Ib)

١٩ – عملية لتخليق المركب ذي الصيغة (V):



(V)

حيث تتميز بأنه يتم إخضاع المركب الذي له الصيغة (Ia):



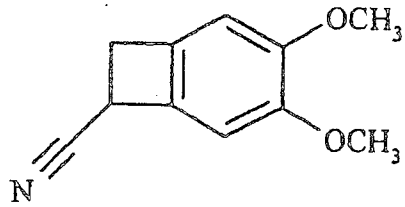
(Ia)

لتفاعل اختزال reduction reaction

٢٠ – عملية التخليق وفقاً لعنصر الحماية رقم ١٩، حيث تتميز بأنه يتم تنفيذ اختزال المركب الذي له الصيغة (Ia) في وجود palladium علىcarbon وHCL في جو من hydrogen أو في وجود sodium tetraborohydride وtrifluoroacetic acid.

٢١ - عملية لتخليق ivabradine، أملاحه المقبولة صيدلانياً، وhydrates تلك الأملاح،

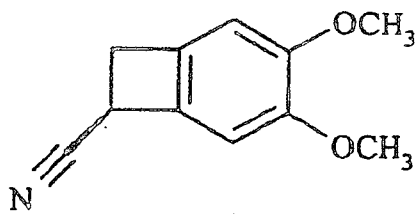
حيث تتميز بأنه يتم إخضاع المركب الذي له الصيغة (I):



(I)

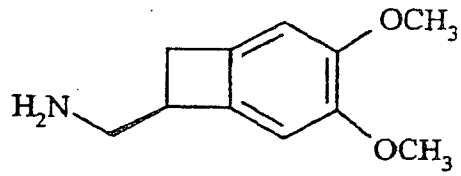
لعملية التحليل الضوئي optical resolution process وفقاً لعنصر الحماية رقم ١ للحصول

على المركب الذي له الصيغة (Ia):



(Ia)

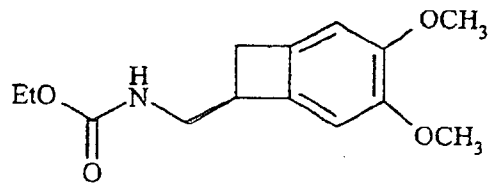
حيث يتم تحويله إلى المركب الذي له الصيغة (V):



(V)

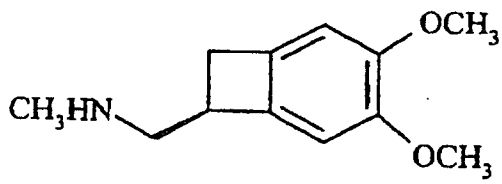
وفقاً للعملية المذكورة في عنصر الحماية رقم ١٩،

حيث يتم تحويله إلى carbamate ذات الصيغة (VI):



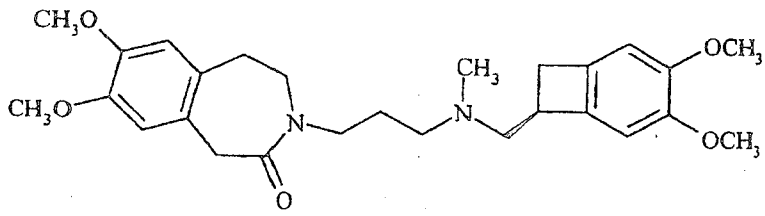
(VI)

حيث يتم اختزاله لتكوين المركب الذي له الصيغة (III):



(III)

١٥ حيث يتم تحويله إلىivabradine له الصيغة (II):



(II)

١٦

١٧ أو :

١٨ 3-{3-[{[(7S)-3,4-dimethoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl]methyl} (methyl)

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

٢٠ والذي يمكن تحويله اختيارياً إلى أملاح الإضافة منه مع حمض مقبول صيدلانياً يُختار من

٢١ بين :

٢٢ hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulphuric acid, phosphoric acid, acetic acid,

٢٣ trifluoroacetic acid, lactic acid, pyruvic acid, malonic acid, succinic acid, glutaric

٢٤ acid, fumaric acid, tartaric acid, maleic acid, citric acid, ascorbic acid, oxalic acid,

٢٥ methanesulphonic acid, benzenesulphonic acid and camphoric acid

٢٦ وإلى hydrate تلك الأملاح.