

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



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

## (12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication : **MA 38338 A1** (51) Cl. internationale : **C07D 295/096**  
(43) Date de publication : **30.09.2016**

---

(21) N° Dépôt : **38338**

(22) Date de Dépôt : **13.08.2015**

(30) Données de Priorité : **22.02.2013 DK PA201300104**

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/EP2014/053313 20.02.2014**

(71) Demandeur(s) : **H. LUNDBECK A/S, Ottliavej 9 DK-2500 Valby (DK)**

(72) Inventeur(s) : **RUHLAND, Thomas ; CHRISTENSEN, Kim Lasse**

(74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY TMP AGENTS**

---

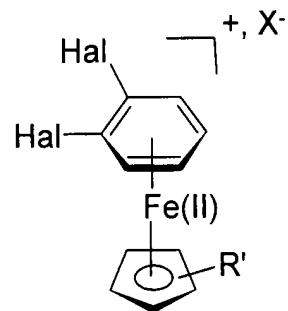
(54) Titre : **PROCÉDÉ DE FABRICATION DE VORTIOXÉTINE**

(57) Abrégé : L'invention concerne un procédé de fabrication de vortioxétine dans lequel un composé représenté par la formule I, formule I, est mis en réaction avec une pipérazine éventuellement substituée et du 2,4-dimethylthiophenol(ate) puis soumis à une décomplexation.

## عملية تصنيع فورتيوكستين

### الملخص

يتعلق الاختراع الحالي بتقديم عملية لتصنيع فورتيوكستين يتم فيها تفاعل مركب له الصيغة ا



[I]

مع ببرازين بها استبدال بصورة اختيارية و 2، 4-داي ميثيل ثيو فينول(ات) يلي ذلك فك التعقيد.

## عملية تصنيع فورتيوكستين

### المجال التقني

يتعلق الاختراع الحالي بعملية لتصنيع 1-2-2-4، 2-4-داي ميثيل فينيل سلفانيل(فينيل)-بيرازين أو أملاح منها مقبولة صيدلانيا.

### الخلفية التقنية

5

طلبات براءات الاختراع الدولية بما في ذلك الطلب الدولي 029232/03 والطلب الدولي 144005/2007 تكشف عن المركب 1-2-2-4، 2-4-داي ميثيل -فينيل سلفانيل(فينيل)-بيرازين وأملاح منها مقبولة صيدلانيا. قامت منظمة الصحة العالمية WHO منذ ذلك الحين بنشر أن فورتيوكستين عبارة عن اسم موصى به غير مملوك دولياً (INN) لـ 1-2-2-4، 2-4-داي ميثيل -فينيل سلفانيل(فينيل)-بيرازين. تمت الإشارة مسبقاً إلى فورتيوكستين في المراجع باسم Lu AA21004. وقد اعتمدت منظمة الأغذية والعقاقير FDA والوكالة الأوروبية للأدوية EMA منذ ذلك الحين على فورتيوكستين لعلاج الاكتئاب بالاسم التجاري Brintellix™.

10

فورتيوكستين عبارة عن عامل مضاد لمستقبل HT<sub>3</sub>-5 ، HT<sub>7</sub>-5 ، و HT<sub>1D</sub>-5 ، عامل مساعد جزئي لمستقبل HT<sub>1B</sub>-5 ، عامل مساعد لمستقبل HT<sub>1A</sub>-5 ومثبط ناقل HT-5. بصورة إضافية، أثبت فورتيوكستين تحسين مستويات سيروتونين للمرسلات العصبية، نورأدرينالين، دوبامين، أسيتيل كولين وهستامين في مناطق محددة من المخ. تعتبر جميع هذه الأنشطة ذات أهمية سريرية ومن المحتمل أن تكون متضمنة في آلية تأثير المركب [ *J. Med. Chem.*, 54, 3206-3221, 2011; *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 18(suppl 4), S321, 2008; *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 21(suppl 4), S407-408, 2011; *Int. J. Psychiatry*

15

[*Clin Pract.* 5, 47, 2012

20

- أظهر فورتيوكستين في التجارب السريرية أنه علاج آمن وفعال للاكتئاب. تم جعل الوثيقة التي تبلغ النتائج من دراسة إثبات المفهوم لتقييم فعالية ودرجة تحمل المركب لدى المرضى الذين يعانون من اضطراب اكتئابي شديد (MDD) التي تم تأليفها بواسطة *Alvares et al* متاحة على شبكة الانترنت بواسطة *Int. J. Neuropsychopharm.* 18 يوليو 2011. تبين من نتائج الأسابيع الستة، للدراسة العشوائية التي يتحكم بها العلاج الإرضائي بالاستعانة بحوالي 100 مريض في كل تجربة، أن فورتيوكستين ينفصل إلى حد كبير عن العلاج الإرضائي في علاج أعراض الاكتئاب والقلق في المرضى الذين يعانون من MDD. تم أيضا الإبلاغ عن أنه لم تتم ملاحظة تغيرات ذات صلة سريريا في نتائج المعمل السريرية، العلامات الحيوية، الوزن، أو متغيرات رسم القلب الكهربي ECG. تبين النتائج من دراسة طويلة المدى أيضا أن فورتيوكستين يكون فعال في منع انتكاس المرضى الذين يعانون من MDD من *Eur. Neuropsychopharmacol.* 21(suppl 3), S396-397, ] 10
- 2012, 215-227 تبين أن فورتيوكستين يمكن استخدامه لعلاج الاختلالات الوظيفية المعرفية. دراسة على مرضى الاكتئاب المسنين أجريت في *Int. Clin. Psychopharm.*, 27, [2011
- تعتمد عملية التصنيع المستخدمة لتحضير فورتيوكستين التي تم الكشف عنها في الطلب الدولي 029232/03 على تخليق الطور الصلب وتستخدم تفاعلات استبدال عطرية آفة للنواة بمساعدة حديد ديارين في عملية متعددة المراحل. باختصار، تم تفاعل 4- [بيرازين-1-يل] كربونيل أوكسي 15
- ميثيل [فينوكسي ميثيل بولي ستيرين مع ملح حديد داي أرين، أي  $\eta^6-1$ ، 2-داي كلورو بنزين- $\eta^5$ - سيكلو بنتا داي إينيليرون (II) هيكسا فلورو فوسفات يلي ذلك عزل وغسل الراتنج والتفاعل الإضافي مع 2، 4-داي ميثيل ثيو فينول. في النهاية، بالتالي تمت معالجة الراتنج الذي تم الحصول عليه ب 1، 10-فينانثرولين والضوء لفك تعقيد سيكلو بنتا داي إينيليرون. كانت الحصيلة الشاملة منخفضة، فقط 17%. تم الكشف عن عملية مشابهة في الطلب الدولي 49678/01 حيث تم تحضير مركبات

- تم اكتشاف مركبات حديد ديارين من فترة طويلة، وتمثيلها بفيروسين يتكون من حلقتين بنتا داينيل مرتبطين بحديد في هيئة بينية. أثبتت تلك المركبات أنها أدوات مفيدة في تحضير على سبيل المثال مركبات حلقة غير متجانسة. كمثال، تكشف Pearson et al in *J.Org.Chem.* 61, 1297-1305, 1996 عن إزاحة ذرات كلور من 1، 4-داي كلورو بنزين-سيكلو بنتا داي داينيل-حديد (II) بواسطة أمينات حلقة ثانوية، على سبيل المثال ببراين. بشكل مثير للانتباه، تنتج عن هذا التفاعل إزاحة متماثلة، أي إزاحة كلا من ذرتي الكلور من شق البنزين. تكشف Sutherland et al في *J.Heterocyclic Chem.*, 19, 801-803, 1982 عن أن كلا من ذرتي الكلور في 1، 2-داي كلورو بنزين-سيكلو بنتا داي داينيل-حديد (II) تتم إزاحتهما بواسطة 1، 2-داي ثيو فينول به استبدال للحصول على مركبات ثيا أنثرين المناظرة. تكشف Pearson et al [*J.Org Chem.*, 59, 4561-4570, 1994] عن استخدام 1-4-داي كلورو بنزين-سيكلو بنتا داي داينيل-حديد (II) هيكسا فلورو فوسفات في تصنيع مركبات غير متماثلة تكون فيها ذرتي الكلور بهما استبدال بفينوكسي ومورفولين، على التوالي. بصورة ملحوظة، تتطلب مجموعتا الاستبدال ظروف تفاعل مختلفة تماما وعزل المركب الوسيط، وكان مركب أحادي به استبدال مطلوباً. تكشف Ruhland et al في *J. Org. Chem.*, 67, 5257-5268, 2002 عن تخليق مركبات 1، 2-بنزين بها استبدال ثنائي حيث يتم تحقيق استبدال انتقائي باستبدالات مختلفة لذرات الكلور المتطابقة كيميائياً عن طريق تنشيط سيكلو بنتا داي داينيل في الطور الصلب.
- لا تكون كيمياء الطور الصلب مُجدية لعملية الإنتاج الصيدلاني التي تتطوي على التصنيع بكميات كبيرة بالطن. يكون التعامل مع كميات كبيرة من الراتجات التي تكون مطلوبة والتكاليف المرتبطة بها محظوراً. بصورة إضافية، الحصيلة المنخفضة التي تم الحصول عليها للفوتيوكستين (فقط 17%) تجعل طريقة التصنيع هذه غير جاذبة للانتباه.

5

10

15

20

تم الكشف عن عملية التصنيع على نطاق واسع من فورتيوكستين في الطلب الدولي 144005/2007 والطلب الدولي 094285/2010. يتم خلط ببرازين، 2، 4-داي ميثيل ثيو فينول و 1، 2-داي هالوجين بنزين على سبيل المثال في تولوين معا مع محفز بالاديوم لتقديم فورتيوكستين. على الرغم من أن هذا التفاعل يوفر حصيلة عالية ويمكن معالجته على نطاق واسع، إلا أنه يتطلب استخدام محفز باهظ الثمن، أي بالاديوم. علاوة على ذلك، تعتبر ظروف التفاعل صارمة وتستخدم درجات حرارة مرتفعة للحصول على نتيجة مرضية، أي درجات حرارة الارتجاع أو 80-120 درجة مئوية واستخدام قاعدة قوية.

5

يقدم الاختراع الحالي عملية تصنيع فورتيوكستين تستخدم فيها مواد بادئة غير مكلفة، والتي يمكن أن تعمل في ظروف معتدلة وتعطي نتائج ذات حصيلة عالية.

### الكشف عن الاختراع

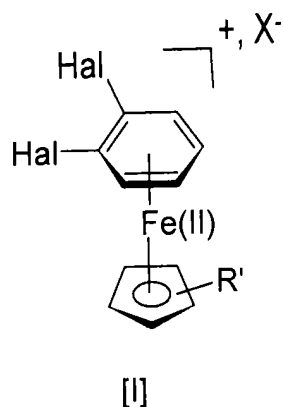
10

اكتشف المخترعون الحاليون أنه يمكن تحضير 1-2-2-4-داي ميثيل-فينيل سلفانيل-فينيل]-ببرازين (فورتيوكستين) أو أملاح منه مقبولة صيدلانيا في تفاعل يكون فيه ملح حديد داي أرين مناسب، أي ملح 1، 2-داي هالوجين بنزين-سيكلو بنتا داي داينيل-حديد(II) به استبدال بصورة اختيارية متفاعل مع ببرازين محمي بصورة اختيارية و 2، 4-داي ميثيل ثيو فينول(ات) يلي ذلك فك تعقيد حديد سيكلو بنتا داي داينيل به استبدال بصورة اختيارية وبواسطة نزع حماية ببرازين على النحو المطلوب إذا تم استخدام ببرازين المحمي في العملية للحصول على 1-2-2-4-داي ميثيل-فينيل سلفانيل]-ببرازين. يمكن الحصول على ملح مقبول صيدلانيا مرغوب به بواسطة تفاعل لاحق مع حمض مناسب.

15

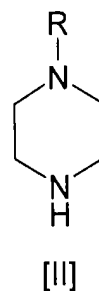
بناء عليه، في نموذج واحد يقدم الاختراع عملية لتصنيع فورتيوكستين أو أملاح منها مقبولة صيدلانيا، وهي عملية تشتمل على تفاعل مركب له الصيغة ا

20



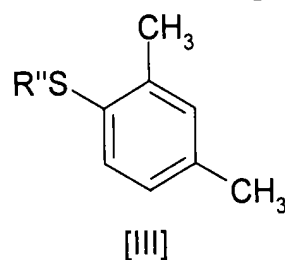
حيث كل Hal على حدة يمثل فلورو أو كلورو؛ R' تمثل H أو R' تمثل شق واحد أو اثنين تم اختيار كل على حدة من CHO، COOH، COOR''' أو COONR<sub>2</sub>''''، أو R' تمثل واحد إلى خمسة شقوق تم اختيار كل على حدة من C<sub>1-6</sub>-ألكيل؛ R''' على حدة تمثل H أو C<sub>1-6</sub>-ألكيل؛

و X<sup>-</sup> تمثل أنيون غير منسق وغير ألف للنواة، مع ببرازين محمي بصورة اختيارية له الصيغة II



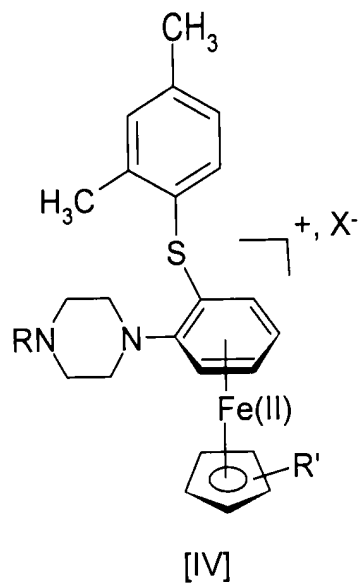
حيث R تمثل H أو مجموعة حامية،

ومع مركب له الصيغة III



حيث R''' تمثل H أو كاتيون وقاعدة على النحو المطلوب في مذيب للحصول على مركب له

الصيغة IV



يلي ذلك خطوة فك تعقيد التي يتم فيها فك تعقيد سيكلو بنتا داي إينيليرون التي بها استبدال بصورة اختيارية، وخطوة إزالة حماية على النحو المطلوب التي تتم فيها إزالة حماية شق بيرازين المحمي بصورة اختيارية للحصول على 1-2-2-4-داي ميثيل -فينيل سلفانيل-فينيل-بيرازين، أي فورتيوكستين. 5

يمكن إضافة المركب الذي له الصيغة ا، المركب الذي له الصيغة II والمركب الذي له الصيغة III إلى خليط التفاعل بأي تسلسل أو بصورة متزامنة.

#### وصف مختصر للأشكال

الشكل 1: تصوير تخطيطي لهيئة كيمياء انسيابية للتفاعل وفقا للاختراع الحالي. يتم خلط مركب له الصيغة I مع مركب له الصيغة II ومركب له الصيغة III للحصول على فورتيوكستين يلي ذلك فك التعقيد ونزع الحماية على النحو المطلوب. 10

#### الوصف التفصيلي للاختراع

المركب الذي له الصيغة I يشتمل على شق بنزين به استبدال بدائي هالوجين يكون عبارة عن رابطة- $\eta^6$  لمركز الفلز لشظية سيكلو بنتا داي داينيل. يتم اختيار ذرة الهالوجين المذكورة كل على حدة من ذرة فلور وكلور. في نموذج واحد، تكون ذرات الهالوجين متطابقة؛ تحديدا كل من ذرتي الهالوجين 15



تكون عبارة عن ذرة كلور. في هذا النموذج، يمكن أن يكون مركب حديد ديارين مكون من مواد بادئة ليست باهظة الثمن للغاية، أي 1، 2-داي-كلورو بنزين.

R' تُمثل H أو R' تُمثل شق واحد أو اثنين تم اختيار كل على حدة من COOH، CHO، COOR'''' أو COONR<sub>2</sub>'''''، أو R' تُمثل واحد إلى خمسة شقوق تم اختيار كل على حدة من C<sub>1-6</sub>-ألكيل؛ R'''' على حدة تمثل H أو C<sub>1-6</sub>-ألكيل. في نموذج واحد، R' تُمثل واحد من C<sub>1-6</sub>-ألكيل، مثل ميثيل. في نموذج واحد، R' تكون عبارة عن هيدروجين، أي شق سيكلو بنتا داي داينيل لا يكون به استبدال. في نموذج واحد، R'''' تُمثل ميثيل.

R تُمثل مجموعة حامية اختيارية على واحدة من ذرات بربازين نيتروجين. تكون العديد من المجموعات الحامية معروفة في المجال، والأمثلة المفيدة تتضمن C(=O)O-W، C(=O)-W، Boc، Bn و Cbz، وتحديدا Boc. W تُمثل ألكيل أو أريل؛ Bn يختصر بنزيل؛ Boc يختصر -t بيوتيل أوكسي كربونيل؛ و Cbz يختصر كربو بنزيل أوكسي. إذا تم استخدام بربازين أحادي محمي في التفاعل وفقا للاختراع الحالي، يتعين إزالة المجموعة الحامية في خطوة لاحقة، بصور نمطية بواسطة إضافة حمض، مثل حمض مائي. إذا تم اختياره على نحو مناسب، يمكن أن يقوم الحمض المذكور بإزالة المجموعة الحامية ويوفر ملح مقبول صيدلانيا مرغوب به من فورتيوكستين في نفس الخطوة الواحدة. يمكن أن يحقق استخدام HBr مائي نزع الحماية وملح HBr من فورتيوكستين في خطوة واحدة. يمكن إجراء التفاعل وفقا للاختراع الحالي باستخدام بربازين غير محمي يكون مفيد نتيجة للعدد المنخفض من خطوات العملية وبالتالي البساطة الملازمة.

في السياق الحالي، مصطلح "C<sub>1-6</sub>-ألكيل" يكون الهدف منه الإشارة إلى مجموعة هيدروكربون مشبعة مستقيمة، متفرعة و/أو حلقة تحتوي على 1-6 ذرات كربون يمكن أن يكون بها استبدال بألكيل. الأمثلة تتضمن ميثيل، إيثيل، أيزو بروبيل، سيكلو بنتيل و 2-سيكلو بروبيل-إيثيل.

في السياق الحالي، مصطلح "أريل" يكون الهدف منه الإشارة إلى مجموعة هيدروكربون عطرية كربونية حلقية بها استبدال بصورة اختيارية.

"R" تمثل إما هيدروجين أو كاتيون والتي يمكن أن تكون إما عضوية أو غير عضوية. يتضمن

كاتيون غير عضوي أيون فلزي، مثل أيون فلزي أحادي التكافؤ أو ثنائي التكافؤ، مثل  $K^+$ ،  $Na^+$ ،  $Li^+$

و  $Mg^{++}$ . أمثلة على كاتيون عضوي تتضمن 2-هيدروكسي إيثيل-تراي ميثيل أمونيوم و 1-بيوتيل-

3-ميثيل إيميدازوليوم. يعمل التفاعل وفقا للاختراع الحالي بشكل أفضل إذا كان مركب 2، 4-داي

ميثيل ثيولات موجود. يمكن تحقيق هذا الأمر على سبيل المثال بواسطة إضافة ملح الثيولات ("R")

تمثل كاتيون) إلى خليط التفاعل، أو بواسطة إضافة مركب ثيو فينول ("R" تمثل H) وقاعدة مناسبة

على النحو المطلوب للحصول على الثيولات المناظرة. يمكن استخدام خليط مناسب من ثيو فينول،

ثيولات وقاعدة. لا تتطلب العملية وفقا للاختراع الحالي ظروف أساسية صارمة، ويمكن استخدام

قواعد مستخدمة بصور نمطية في كيمياء العمليات الصناعية. أمثلة على القواعد المفيدة تتضمن



$X^-$  تمثل أنيون غير منسق وغير ألف للنواة. في السياق الحالي يُقصد بأنيون غير منسق الإشارة إلى

أنيون لا يشكل بصورة أساسية رابطة تساندية للحديد في المركب الذي له الصيغة I أو الصيغة III.

في السياق الحالي يُقصد بأنيون غير ألف للنواة الإشارة إلى أنيون لا يكون به استبدال بصورة أساسية

ب Hal في المركب الذي له الصيغة I. الأمثلة النمطية تتضمن  $BF_4^-$ ،  $PF_6^-$ ،  $ClO_4^-$ ،  $[B]3$

،  $[4]2C_6H_3(CF_3)-5^-$ ،  $B(C_6F_5)_4^-$  و  $Al(O_3(CF_3))_4^-$ . يتمتع استخدام  $PF_6^-$  بميزة تتمثل في أن

أملاح  $PF_6^-$  من المركب الذي له الصيغة I يتم عزلها بسهولة وتخزينها. وهذا يعني أن المركب الذي

له الصيغة I يمكن تحضيره في عملية تكون منفصلة من حيث الزمان والمكان عن العملية الخاصة

20 بالاختراع الحالي.

يمكن استخدام نطاق واسع من المذيبات في العملية وفقا للاختراع الحالي. الأمثلة الفيدة تتضمن تولوين، THF (تترا هيدرو فيوران)، MTBE (ميثيل t-بيوتيل إيثر)، ماء، إيثانول، 2-بروبانول، NMP (N-ميثيل -2-بيروليدون)، DMF (داي ميثيل فورماميد)، MIBK (ميثيل أيزو بيوتيل كيتون)، TEA (تراي إيثيل أمين)، DIPEA (N,N-داي أيزو بروبييل إيثيل أمين)، DCM (داي كلورو ميثان)، إيثيل أسيتات، أيزو بروبييل أسيتات وتوليفات منها.

5

تتم إزالة شظية سيكلو بنتا داي داينيل-حديد التي بها استبدال بصورة اختيارية في خطوة فك التعقيد. تكون هذه الخطوة معروفة جيدا من المراجع الأدبية ويمكن تحقيقها بطريق متنوعة. تكشف *J.Heterocycl.Chem.*, 19, 801-803, 1982 عن أنه يمكن تحقيق عملية فك التعقيد بواسطة

التحلل الحراري عند 200-250 درجة مئوية؛ تطبق 2002 *J.Org Chem*, 67, 5257-5268,

و 1997 *J.Polymer.Sci.*, 35, 447-453، التحلل الضوئي في وجود  $CH_3CN$  و 1، 10-10

فينانثولين؛ وتكشف 1994 *Chem. Soc. Perkin Trans I.*, 197-201، عن استخدام t-

بيوتوكسيد البوتاسيوم عند درجات حرارة مرتفعة في مذيبات ذات درجة غليان عالية، مثل بيريدين أو

DMSO. يكون التحلل الضوئي المعروف أيضا باسم الانحلال بالضوء أو التفكك بالضوء عبارة عن

تفاعل كيميائي حيث يتم كسر رابطة كيميائية عند التعرض لاشعاع الضوء. بالنسبة للتفاعل وفقا

للاختراع الحالي، يمكن تنفيذ عملية فك التعقيد بواسطة التحلل الضوئي بشكل ملائم في ظل الإشعاع

15

بالضوء في الطيف المرئي أو بالقرب من طيف الأشعة فوق البنفسجية.

تعتبر عملية تصنيع مركب له الصيغة 1 مستخدم في الاختراع الحالي معروفة من المرجع الأدبي.

تكشف 2002 *J.Org.Chem*, 67, 5257-5268، عن عملية يتم فيها تفاعل 1، 2-داي كلورو

بنزين، وتراي كلوريد الألومنيوم اللامائي، ومسحوق الألومنيوم وفيروسين عند 95 درجة مئوية يلي

ذلك التحفيز المائي والمعالجة بألمونيوم هيكسا فلورو فوسفات. يمكن الحصول على مركبات لها

20

مختلف ومناسب، على سبيل المثال أمونيوم  $BF_4$ . إذا تم استخدام فيروسين به استبدال على نحو مناسب، يمكن الحصول على مركب له الصيغة I حيث R تكون مختلفة عن H.

2، 4-داي ميثيل -ثيو فينول، وأملاح منه وبيرازين (محمي بصورة اختيارية) تعتبر جميعها مركبات معروفة ومتاحة بسهولة بكميات كبيرة.

5 يمكن الحصول على المركب الذي له الصيغة III على سبيل المثال من أريل بروميد أو أريل كلوريد المناظر، أي 1-برومو-2، 4-داي ميثيل -بنزين أو 1-كلورو-2، 4-داي ميثيل -بنزين في تفاعل من نوع Grignard حيث يتفاعل المركب المذكور مع Mg يلي ذلك الكبريت العنصري للحصول على مركب له الصيغة III حيث R'' تمثل  $MgCl^+$  أو  $MgBr^+$ .

10 هناك ميزة للعملية وفقا للاختراع الحالي تتمثل في أنها تعمل عند درجة حرارة منخفضة، مثل درجة الحرارة المحيطة، على سبيل المثال 15-30 درجة مئوية. مع ذلك، يعمل التفاعل، وفقا للاختراع الحالي في كل من درجات الحرارة العالية والمنخفضة طالما أن المذيب (المذيبات) الذي تم اختياره يكون في صورة مائع بدرجة كافية عند درجة الحرارة (والضغط) المستخدمة. في نموذج واحد، تتراوح درجة الحرارة بين 25- درجة مئوية و140 درجة مئوية، مثل بين 0 درجة مئوية و100 درجة مئوية. في نموذج واحد تتراوح درجة الحرارة بين 10 درجة مئوية و80 درجة مئوية، مثل 15 درجة مئوية-50 درجة مئوية.

15 يُقصد بأملاح مقبولة صيدلانيا الإشارة إلى أملاح إضافة حمض للأحماض التي تكون غير سامة. الأملاح المذكورة تتضمن أملاح من أحماض عضوية، مثل حمض المالك، الفيوماريك، البنزويك، الاسكوربيك، السكسينيك، الأكساليك، بيس-ميثيلين سلسليك، ميثان سلفونيك، إيثان داي سلفونيك، أسيتيك، بروبيونيك، طرطريك، سلسليك، سيتريك، جلوكونيك، لاكتيك، ماليك، مندليك، سيناميك، سيتراكونيك، أسبارتيك، ستياريك، بالميتيك، إيتاكونيك، جليكوليك، p-أمينوبنزويك، جلوتاميك، بنزين

يمكن أن تكون الأملاح المذكورة مكونة أيضا من أحماض غير عضوية، مثل حمض هيدروكلوريك، هيدروبروميك، كبريتيك، سلفاميك، فوسفوريك وحمض نيتريك. تتم الإشارة بصفة خاصة إلى أملاح مكونة من حمض هيدروبروميك وحمض لاكتيك. وتكون هناك الإشارة مميزة لمخ حمض هيدروبروميك.

- 5 في نموذج واحد، يتم خلط مكافئ 1 من مركب له الصيغة I مع مركب له الصيغة II (1-5 مكافئات، مثل 1-3 مكافئات)، مركب له الصيغة III (1-5 مكافئات، مثل 1-3 مكافئات) في مذيب مع قاعدة حسب الحاجة (أكثر من 0.5 مكافئ، مثل بين 0.5 و 20 مكافئات، مثل 1-5 مكافئات)، على سبيل المثال عند 10-50 درجة مئوية، مثل 15-25 درجة مئوية للحصول على مركب له الصيغة IV. يتم بعد ذلك فك تعقيد المركب الذي له الصيغة IV، على سبيل المثال بواسطة التحلل الضوئي وتتم إزالة المجموعة الحامية على البيرازين على النحو المطلوب على سبيل المثال بإضافة حمض للحصول على فورتيوكستين. يمكن الحصول على ملح مقبول صيدلانيا بواسطة تفاعل إضافي مع حمض مناسب. يمكن أن يكون من الملائم نزع الحماية من بيرازين على النحو المطلوب قبل فك التعقيد.
- 10 في نموذج واحد، يتم خلط 1 مكافئ من مركب له الصيغة I مع قاعدة (أكثر من 0.5 مكافئ، مثل بين 0.5 و 20 مكافئات، مثل 1-5 مكافئات) وبيرازين (1-5 مكافئات، مثل 1-3 مكافئات) في مذيب. يتم تقليب الخليط (على سبيل المثال عند 10-50 درجة مئوية، مثل 15-25 درجة مئوية) وتتم إضافة 2،4-داي ميثيل ثيو فينول (1-5 مكافئات، مثل 1-3 مكافئات) ويتم تقليب التفاعل للحصول على مركب له الصيغة IV. يتم بعد ذلك فك تعقيد المركب الذي له الصيغة IV، على سبيل المثال بواسطة التحلل الضوئي للحصول على فورتيوكستين. يمكن الحصول على ملح مقبول صيدلانيا بواسطة تفاعل إضافي مع حمض مناسب.

20 في نموذج واحد، يتم خلط مكافئ 1 من  $\eta^6-1$ ، 2-داي كلورو بنزين- $\eta^5$ -سيكلو بنتا داي إينيليرون (II)

THF/ماء. بعد التقليب، تتم إضافة 2، 4-داي ميثيل ثيو فينول (1-3 مكافئ، مثل 2 مكافئات) ويتم تقليب الخليط الذي تم الحصول عليه للحصول على المركب الذي له الصيغة IV، على سبيل المثال عند 10 درجة مئوية-50 درجة مئوية. يتم الحصول على فورتيوكستين بواسطة فك التعقيد، على سبيل المثال بواسطة التحلل الضوئي.

5 يمكن تنفيذ عملية فك التعقيد بواسطة التحلل الضوئي على سبيل المثال في وضع دفعات أو في وضع تدفق. يمكن تنفيذ عملية فك التعقيد بصورة ملائمة بالطريقة التالية. يتم خلط خليط التفاعل الذي يشتمل على المركب الذي له الصيغة IV مع حمض مائي (على سبيل المثال HCl مائي) وتتم إزالة الشوائب العضوية بصورة اختيارية على سبيل المثال بإضافة مذيب عضوي غير قابل للامتزاج، مثل n-هبتان، يلي ذلك فصل الطور. يتم تمرير الطور الذي يحتوي على المركب الذي له الصيغة IV الذي تم الحصول عليه أعلاه من خلال أنبوب زجاجي مشع حيث يحدث التحلل الضوئي للحصول على فورتيوكستين. كمثال، يمكن تدوير الطور المائي من خلال أنبوب زجاجي مشع.

10 على نحو بديل، يمكن تحضير المركب الذي له الصيغة I واستخدامه على الفور في العملية وفقا للاختراع الحالي بدون عزل. على سبيل المثال يتم خلط 1، 2-داي كلورو بنزين (2-20 مكافئات، مثل 3-6 مكافئات) مع فيروسين به استبدال بصورة مناسبة (1 مكافئ)، كلوريد الألومنيوم (0.1-2 مكافئ، مثل 0.2-1 مكافئ) ومسحوق الألومنيوم الدقيق (0.01-0.5 مكافئ، مثل 0.05-0.2 مكافئ) وتسخينه إلى 80-120°، مثل 100-110° للحصول على مركب له الصيغة A. يمكن بعد ذلك أن يكون المركب الذي له الصيغة A متفاعل على النحو الموصوف أعلاه للحصول على فورتيوكستين.

20 يمكن أن تعمل العملية وفقا للاختراع الحالي على دفعات، حيث تتم إضافة مواد التفاعل إلى وعاء أو حاوية. على نحو بديل، تكون العملية وفقا للاختراع الحالي عرضة للتدفق الكيميائي حيث يتم خلط

للتفاعل وفقا للاختراع الحالي. يمكن أيضا تنفيذ التفاعل وفقا للاختراع الحالي بصورة جزئية في وضع دفعات وبصورة جزئية في هيئة تدفق.

في نموذج واحد، يتعلق الاختراع بفورتيوكستين وأملاح منه مقبولة صيدلانيا تم تصنيعه بواسطة عملية صناعية وفقا للاختراع الحالي.

5 كما هو موضح في الأمثلة، يوفر هذا الاختراع عملية تصنيع، ليس أساسها الراتنج لفورتيوكستين وأملاح منه مقبولة صيدلانيا والتي يتم فيها إحداث إزاحة غير متماثلة لذرتي هالوجين متطابقتين من مادة التفاعل المتماثلة (1، 2-داي هالوجين بنزين) في عملية تخليق بوعاء واحد، أي دون الحاجة لعزل المركبات الوسيطة، مثل المركبات الوسيطة التي يتم فيها استبدال ذرة هالوجين واحدة فقط. تتجنب العملية وفقا لهذا الاختراع استخدام مواد التفاعل والمحفزات باهظة الثمن؛ يمكن أن تعمل في درجات حرارة منخفضة وبصفة عامة في ظروف معتدلة. وبالتالي، يمكن استخدام معدات التصنيع البسيطة ذات التكلفة المنخفضة، ويتم تقليل مخاطر التفاعلات الجانبية غير المرغوب فيها. يتم تحقيق نتائج ذات حصيلية عالية ودرجة نقاء عالية، تكون العملية وفقا لهذا الاختراع مناسبة تماما للنطاق الصناعي.

15 يتم تضمين جميع المراجع، بما في ذلك المنشورات، وطلبات براءات الاختراع، وبراءات الاختراع، المستشهد بها في هذا الطلب كمرجع في مجملها وبنفس القدر كما لو تمت الإشارة إلى تضمين كل مرجع على حدة وبشكل خاص كمرجع وتم ذكره في مجمله في هذا الطلب، بغض النظر عن أي تضمين مقدم بشكل منفصل لوثائق معينة في أماكن أخرى في هذا الطلب.

يجب تفسير استخدام مصطلحات أدوات النكرة والمعرفة "a" و"and" و"the" والإشارات المماثلة في سياق وصف الاختراع على أنها تشمل كل من صيغة المفرد والجمع، ما لم ينص على خلاف ذلك أو يتعارض بوضوح مع السياق. على سبيل المثال، يجب فهم عبارة "المركب" على أنها تشير إلى

يكون المقصود من الوصف في هذا الطلب لأي جانب أو أحد جوانب الاختراع باستخدام مصطلحات مثل "يشتمل على"، "به"، "يتضمن"، أو "يحتوي على" بالإشارة إلى عنصر أو عناصر تقديم الدعم لجانب مماثل أو جانب الاختراع المماثل الذي "يتكون من"، "يتكون بصورة أساسية من"، أو "يشتمل بشكل جوهري على" هذا العنصر أو هذه العناصر المعينة، ما لم ينص على خلاف ذلك أو يتعارض بوضوح مع السياق (على سبيل المثال، يجب فهم التركيبة الموصوفة في هذا الطلب التي تشتمل على عنصر معين ينبغي أيضا على أنها تصف تركيبة تتكون من هذا العنصر، ما لم ينص على خلاف ذلك أو يتعارض بوضوح مع السياق).

5

### الأمثلة

#### المثال 1

تمت إذابة  $1-\eta^6$ ، 2-داي كلورو بنزين -  $\eta^5$ -سيكلو بنتا داي إينيليرون (II) هيكسا فلورو فوسفات (25 جرام، 61 ملي مول)، كربونات البوتاسيوم (16.7 جرام، 121 ملي مول) وبيرازين (10.3 جرام، 120 ملي مول) في خليط من THF (200 ملي لتر) وماء (50 ملي لتر). تم تقليب خليط التفاعل لمدة 1 ساعة في درجة الحرارة المحيطة. إلى خليط التفاعل تمت إضافة 2، 4-داي ميثيل ثيو فينول (8.8 جرام، 63.7 ملي مول) وتم الاستمرار في التقليب طوال الليل.

10

تم صبّ خليط التفاعل في حمض هيدروكلوريك مائي (2 مولار، 200 ملي لتر) على مدار فترة زمنية تبلغ 20 دقيقة. إلى الخليط تمت إضافة n-هبتان (15 ملي لتر) وتم فصل الأطوار. تم استخلاص الطور العضوي مرة واحدة بالماء (15 ملي لتر).

15

تم تدوير طور THF/الماء عند درجة حرارة الغرفة من خلال التفاف زجاجي مشع (ضوء متوهج 100 واط). أثناء هذه الخطوة تم ضخ الماء و THF الذي تم فصله وضخ طور الماء السفلي فقط من

خلال معدات التحلل الضوئي، و 1- [2- (2، 4-داي ميثيل - فينيل سلفانيل) - فينيل] - بيرازين الذي

20



بعد اكتمال فك التعقيد، تم فصل الأطوار وتم استخلاص طور الماء مرتين باستخدام THF (2 x 70 ملي لتر). تم تخفيف أطوار THF المدمجة بالتولوين (50 ملي لتر) وغسلها لاحقاً مرتين باستخدام محلول هيدروكسيد الصوديوم المائي (1.0 مولار، 50 ملي لتر و 30 ملي لتر).

تم فصل الطور العضوي، وتمت إزالة THF عند 40 درجة مئوية عند ضغط منخفض. تمت إضافة المحلول الناتج ببطنى إلى خليط من حمض هيدروبروميك مائي (48% وزن/وزن، 7.0 ملي لتر، 62 ملي مول)، ماء (20 ملي لتر) وتولوين (10 ملي لتر) عند 40 درجة مئوية. تم عزل 4-2- (2، 4-داي ميثيل -فينيل سلفانيل)-فينيل-بيرازين HBr المرغوب فيه بالترشيح. تم غسل كعكة الترشيح بالتولوين (40 ملي لتر) والماء (10 ملي لتر) مما نتج عنه 4-2- (2، 4-داي ميثيل -فينيل سلفانيل)-فينيل-بيرازين HBr (13.3 جرام، 35.0 ملي مول 64.1%) كمسحوق بلون أبيض.

5

10

Al 1ppm, Fe 401 ppm, Na 291 ppm, P 2453 ppm (على النحو المحدد بواسطة ICP-AES).

درجة النقاء: % مساحة: فورتيوكستين 99.73، 1-2- (3، 5-داي ميثيل -فينيل سلفانيل)-

فينيل-بيرازين 0.08%، مركبات غير معروفة 0.19 (على النحو المحدد بواسطة GC).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 8.84 (bs, 2H), 7.34 (d, 1H, 7.7 hz), 7.26 (s, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.11 (dd, 1H, 7.8 and 1.7 hz), 6.97 (dd, 1H, 7.8 and 1.7 hz), 6.41 (dd, 1H, 7.8 and 1.3 hz), 3.26 (bm, 4H), 3.20 (bm, 4 H), 2.33 (s, 3H), 2.25 (s, 3H).

الصورة البلورية: صورة-بيتا (على النحو المحدد بواسطة XRPD). يرجى النظر في الطلب الدولي

144005/2007 لتحديد صورة-ألفا وصورة-بيتا من فورتيوكستين HBr.

20

محتوى الماء: >0.1% (على النحو المحدد بواسطة Karl Fisher) و >0.2% (على النحو المحدد بواسطة لتحليل الحراري الوزني).

التحليل العنصري  $C_{18}H_{23}N_2SBr$  يتطلب C 56.99 H 6.11 N 7.38، ولكن كان المتحصل عليه بالنسب التالية: C 57.10، H 6.12، N 7.26.

## المثال 2 5

تم خلط 1، 2-داي كلورو بنزين (158.4 جرام، 1.08 مول)، فيروسين (40.6 جرام، 218 ملي مول)، ترائي كلوريد الألومنيوم (13.8 جرام، 104 ملي مول) ومسحوق الألومنيوم الدقيق (7.0 جرام، 26 ملي مول) وتسخينه عند 110 درجة مئوية لمدة 6 ساعات. تم تبريد خليط التفاعل إلى 25 درجة مئوية وإضافته ببطئ إلى خليط من الثلج (240 جرام) و-n-هبتان (100 ملي لتر) على مدار 25 دقيقة. (تحذير: يعتبر علاج ترائي كلوريد الألومنيوم غير المعالج بالماء طارد للحرارة بدرجة عالية).

تمت معالجة الخليط بسلايت® 545 (14 جرام) وتقليبه عند درجة الحرارة المحيطة لمدة 20 دقيقة قبل الترشيح. تم غسل كعكة الترشيح بالماء (15 ملي لتر). تم دمج سوائل الترشيح، وتم فصل الأطوار. تم غسل طور الماء بالتولوين (2 x 50 ملي لتر). إلى طور الماء تمت إضافة هيدروكسيد الصوديوم المائي ببطئ (10.8 مولار، 70 ملي لتر، 0.76 مول) حتى بلغ الرقم الهيدروجيني 6.5. تمت إزالة أكاسيد الألومنيوم المترسبة بالترشيح، وتم غسل كعكة الترشيح بالماء (25 ملي لتر).

تمت إضافة الأطوار المائية المجمعة إلى خليط من كربونات البوتاسيوم (20 جرام، 0.14 مول) وبيبرازين (9.4 جرام، 0.11 مول) في THF (100 ملي لتر) وتقليبها لمدة 3 ساعات عند درجة الحرارة المحيطة. إلى هذا الخليط تمت إضافة 2، 4-داي ميثيل ثيو فينول (8.9 جرام، 64 ملي

مول) وتم الاستمرار في التقليب طوال الليل. 20

تم صب خليط التفاعل ببطئ في حمض هيدروكلوري مائي (4.0 مولار، 130 ملي لتر، 0.52 مول). تم ضخ خليط التفاعل من خلال أنبوب زجاجي مشع (ضوء متوهج 100 واط). أثناء هذه الخطوة تم ضخ الماء و THF الذي تم فصله وضخ طور الماء السفلي فقط من خلال معدات التحلل الضوئي، و 1-2-2-4، 2-4-داي ميثيل -فينيل سلفانيل]-فينيل]-بيرازين الموجود بصورة مركزة في طور THF العلوي. 5

بعد اكتمال فك التعقيد تم فصل الأطوار وتم استخلاص طور الماء مرتين باستخدام تولوين (2 x 70 ملي لتر). تم غسل الأطوار العضوية المدمجة بهيدروكسيد الصوديوم (1.0 مولار، 70 ملي لتر، 70 ملي مول) وبعد ذلك بالماء (25 ملي لتر). تمت إزالة THF عند 40 درجة مئوية عند ضغط منخفض. تمت إضافة محلول التولوين ببطئ إلى خليط من حمض هيدروبروميك مائي (48% وزن/وزن، 7.5 ملي لتر، 67 ملي مول)، ماء (20 ملي لتر) وتولوين (10 ملي لتر) عند 35 درجة مئوية. تم عزل 4-2-2-4، 2-4-داي ميثيل -فينيل سلفانيل]-فينيل]-بيرازين HBr بالترشيح. تم غسل كعكة الترشيح بالتولوين (40 ملي لتر) وماء (10 ملي لتر) مما نتج عنه 4-2-2-4، 2-4-داي ميثيل -فينيل سلفانيل]-فينيل]-بيرازين HBr (7.3 جرام، 19.2 ملي مول، 8.8 % من فيروسين) كمسحوق بلون أبيض مصفر. 10

Al 6 ppm, Fe 18 ppm, Na 3 ppm, P 7 ppm (على النحو المحدد بواسطة ICP-AES) 15

درجة النقاء: % مساحة فورتيوكستين 99.96، 1-2-2-5، 3-5-داي ميثيل -فينيل سلفانيل]-

فينيل]-بيرازين 0.04، مركب غير معروف 0 % (على النحو المحدد بواسطة GC)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 8.86 (bs, 2H), 7.34 (d, 1H, 7.7 Hz), 7.26 (s, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.11 (d, 1H, 7.9), 6.97 (dd, 1H, 7.8 and 1.8 Hz), 6.41 (dd, 1H, 7.8 and 1.4 Hz), 3.27 (bm, 4H), 3.21 (bm, 4 H), 2.33 (s, 3H), 2.25 (s,

الصورة البلورية: خليط من صورة-ألفا وبيتا (على النحو المحدد بواسطة XRPD).

محتوى الماء: 0.14% (على النحو المحدد بواسطة Karl Fisher) و >0.2% (على النحو المحدد

بواسطة التحليل الحراري الوزني).

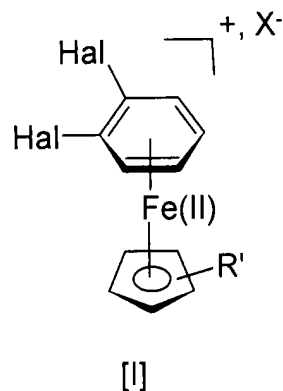
التحليل العنصري  $C_{18}H_{23}N_2SBr$  يتطلب C 56.99 H 6.11 N 7.38، ولكن كان المتحصل

عليه بالنسب التالية: C 56.94، H 6.09، N 7.31. 5

## عناصر الحماية

1. عملية لتصنيع فورتيوكستين أو أملاح منها مقبولة صيدلانيا، وهي عملية تشتمل على تفاعل مركب

له الصيغة I

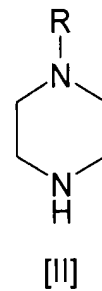


5 حيث كل Hal على حدة تمثل فلور أو كلورو؛ R' تمثل H أو R' تمثل شق واحد أو اثنين تم اختيار

كل على حدة من COOH، CHO، COOR''، COONR<sub>2</sub>''، أو R' تمثل واحد إلى خمسة

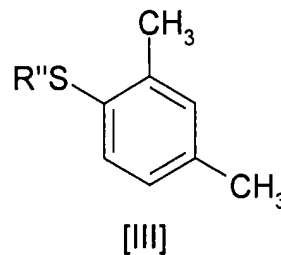
شقوق تم اختيار كل على حدة من C<sub>1-6</sub>-ألكيل؛ R'''' على حدة تمثل H أو C<sub>1-6</sub>-ألكيل؛ و X<sup>-</sup>

تمثل أنيون غير منسق وغير ألف للنواة، مع ببراين محمي بصورة اختيارية له الصيغة II

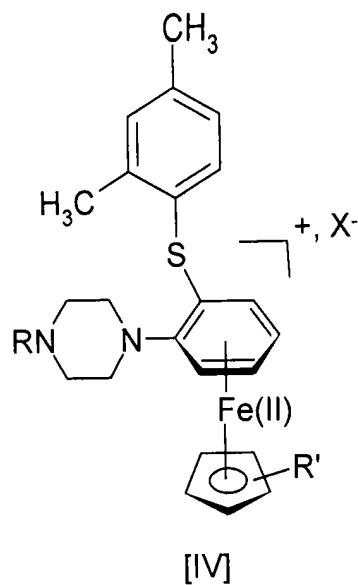


10 حيث R تمثل H أو مجموعة حامية،

ومع مركب له الصيغة III



حيث R'''' تمثل H أو كاتيون وقاعدة على النحو المطلوب في مذيب للحصول على مركب له



يلي ذلك خطوة فك تعقيد التي يتم فيها فك تعقيد سيكلو بنتا داي إينيليرون التي بها استبدال بصورة اختيارية، وخطوة إزالة حماية على النحو المطلوب التي تتم فيها إزالة حماية شق بيرازين المحمي بصورة اختيارية للحصول على 1-[2-(2، 4-داي ميثيل -فينيل سلفانيل)-فينيل]-بيرازين (فورتيوكستين). 5

2. العملية وفقا لعنصر الحماية 1، حيث Hal تُمثل كلورو.
3. العملية وفقا لعنصر الحماية 1 أو 2 حيث R' تُمثل هيدروجين.
4. العملية وفقا لأي من عناصر الحماية 1-3، حيث R تُمثل H.
5. العملية وفقا لأي من عناصر الحماية 1-3 حيث R تُمثل مجموعة حامية.
6. العملية وفقا لعنصر الحماية 5، حيث R تُمثل مجموعة حامية منتقاه من Boc، Fmoc، Bn، و Cbz. 10
7. العملية وفقا لأي من عناصر الحماية 1-6 حيث X<sup>-</sup> يتم اختيارها من PF<sub>6</sub><sup>-</sup>، AlCl<sub>4</sub><sup>-</sup>، ClO<sub>4</sub><sup>-</sup>، BF<sub>4</sub><sup>-</sup>، [B(3(CF<sub>3</sub>)OC)<sub>4</sub>]<sup>-</sup>، [B(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>4</sub>]<sup>-</sup>، [B(2(CF<sub>3</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)<sub>4</sub>]<sup>-</sup>، و [B(3(CF<sub>3</sub>)OC)<sub>4</sub>]<sup>-</sup>.
8. العملية وفقا لعنصر الحماية 7، حيث X<sup>-</sup> تكون عبارة عن PF<sub>6</sub><sup>-</sup>.
9. العملية وفقا لأي من عناصر الحماية 1-8، حيث يتم اختيار المذيب المذكور من تولوين، THF 15

2-بيروليدون)، DMF (داي ميثيل فورماميد)، MIBK (ميثيل أيزو بيوتيل كيتون)، TEA (تراي إيثيل أمين)، DIPEA (N,N-داي أيزو بروبييل إيثيل أمين)، DCM (داي كلورو ميثان)، إيثيل أسيتات، أيزو بروبييل أسيتات وتوليفات منها.

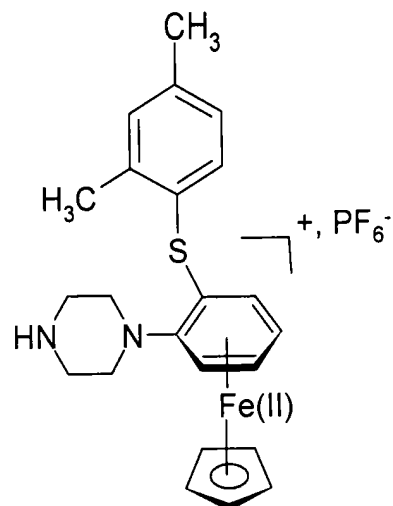
10. العملية وفقا لأي من عناصر الحماية 1-9 حيث R'' تمثل H.

11. العملية وفقا لأي من عناصر الحماية 1-10، حيث تشمل خطوة فك التعقيد المذكورة على التحلل الضوئي. 5

12. العملية وفقا لعنصر الحماية 1، حيث يتم خلط 1 مكافئ من مركب له الصيغة I مع مركب له الصيغة II (5-1 مكافئات) ومركب له الصيغة III (1-5 مكافئات) في مذيب معا مع قاعدة على النحو المطلوب (أكثر من 0.5 مكافئ) للحصول على مركب له الصيغة IV يلي ذلك فك التعقيد وإزالة المجموعة الحامية على البيرازين على النحو المطلوب للحصول على 1-2]-2)-4،-داي ميثيل -فينيل سلفانيل]-فينيل-بيرازين. 10

13. العملية وفقا لعنصر الحماية 1، حيث 1 مكافئ من مركب من مركب له الصيغة A يتم خلطه مع قاعدة (بين 0.5 و 20 مكافئات)، بيرازين (1-5 مكافئات) و 2،-4،-داي ميثيل ثيو فينول (1-5 مكافئات) في مذيب للحصول على مركب له الصيغة IV، يلي ذلك فك التعقيد للحصول على 1-2]-2)-4،-داي ميثيل -فينيل سلفانيل]-فينيل-بيرازين. 15

14. العملية وفقا لعنصر الحماية 1، حيث يتم خلط 1 مكافئ من  $\eta^6-1$ ، 2-داي كلورو بنزين- $\eta^5$ - سيكلو بنتا داي إينيليرون(II) هيكسا فلورو فوسفات مع 1-5 مكافئ قاعدة، 1-3 مكافئات 2،-4،-داي ميثيل ثيو فينول و 1-3 مكافئات بيرازين في مذيب عند 10 درجة مئوية-50 درجة مئوية للحصول على المركب وفقا للصيغة



يلي ذلك فك التعقيد للحصول على 1-[2-(4،2-داي ميثيل -فينيل سلفانيل)-فينيل]-بيرازين.

15. العملية وفقا لأي من عناصر الحماية 1-14، حيث يتم تفاعل 1-[2-(4،2-داي ميثيل -

فينيل سلفانيل)-فينيل]-بيرازين الذي تم الحصول عليه مع حمض مناسب للحصول على الملح

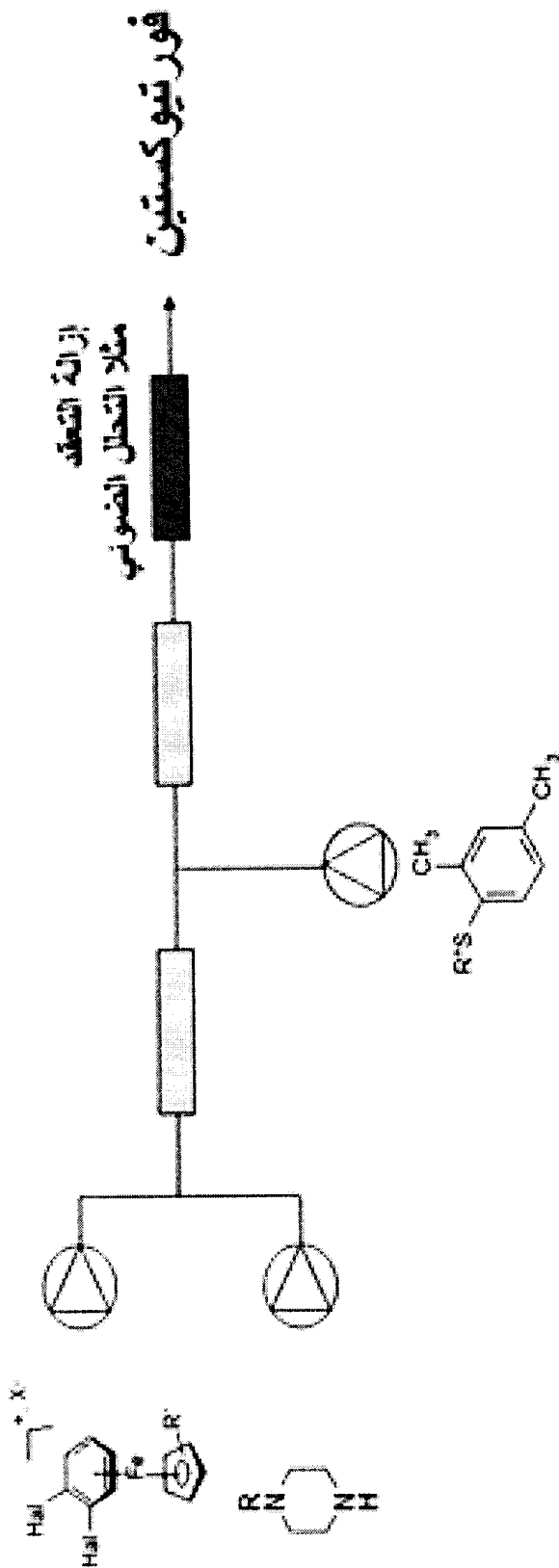
المكافئ المقبول صيدلانيا. 5

16. تم الحصول على 1-[2-(4،2-داي ميثيل -فينيل سلفانيل)-فينيل]-بيرازين وأملاح منها مقبولة

صيدلانيا في عملية وفقا لأي من عناصر الحماية 1-15.



شكل 1



ROYAUME DU MAROC  
 \*\*\*\*\*  
 OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ  
 INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE  
 \*\*\*\*\*



المملكة المغربية  
 المكتب المغربي  
 للملكية الصناعية والتجارية

**RAPPORT DE RECHERCHE  
 AVEC OPINION SUR LA BREVETABILITE**  
 (Conformément aux articles 43 et 43.2 de la loi 17-97 relative à la  
 protection de la propriété industrielle telle que modifiée et  
 complétée par la loi 23-13)

**Renseignements relatifs à la demande**

N° de la demande : 38338	Date de dépôt : 20/02/2014 ; Date d'entrée en phase nationale : 13/08/2015
Déposant : H. LUNDBECK A/S	Date de priorité: 22/02/2013

Intitulé de l'invention : PROCÉDÉ DE FABRICATION DE VORTIOXÉTINE

Le présent document est le rapport de recherche avec opinion sur la brevetabilité établi par l'OMPIC conformément aux articles 43 et 43.2, et notifié au déposant conformément à l'article 43.1 de la loi 17-97 relative à la protection de la propriété industrielle telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

Les documents cités par l'examineur dans la partie rapport de recherche sont joints au présent document

Le présent rapport contient des indications relatives aux éléments suivants :

Partie 1 : Considérations générales

- Cadre 1 : Base du présent rapport
- Cadre 2 : Priorité
- Cadre 3 : Titre et/ou Abrégé tel qu'ils sont définitivement arrêtés

Partie 2 : Rapport de recherche

Partie 3 : Opinion sur la brevetabilité

- Cadre 4 : Remarques de clarté
- Cadre 5 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle
- Cadre 6 : Observations à propos de certaines revendications dont aucune recherche significative n'a pu être effectuée
- Cadre 7 : Défaut d'unité d'invention

Examineur: A EL KADIRI

Téléphone: 212 5 22 58 64 14/00

Date d'établissement du rapport: 16/02/2016



**Partie 1 : Considérations générales**

*Cadre 1 : base du présent rapport*

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

- Description  
28 Pages
- Revendications  
16
- Planches de dessin  
1 Page

**Partie 2 : Rapport de recherche**

**Classement de l'objet de la demande :**

CIB : C07D 295/096

Bases de données électroniques consultées au cours de la recherche :

EPOQUE, Orbit

Catégorie*	Documents cités avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	N° des revendications visées
X	WO03/029232 A I (LUNDBECK & CO AS H [DK]; RUHLAND THOMAS [DK] ; SMITH GARRICK PAUL [DK] ; ) 10-04-2003 page 15, lignes 1-2 page 11, lignes 5-6 page 10, ligne 30 page 18, lignes 4-18	1-3 & 5-16
A	page 21, lignes 21, 28-29; exemple 1 revendication 1	4

**\*Catégories spéciales de documents cités :**

-« X » document particulièrement pertinent ; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément  
 -« Y » document particulièrement pertinent ; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier  
 -« A » document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent  
 -« P » documents intercalaires ; Les documents dont la date de publication est située entre la date de dépôt de la demande examinée et la date de priorité revendiquée ou la priorité la plus ancienne s'il y en a plusieurs  
 -« E » Éventuelles demandes de brevet interférentes. Tout document de brevet ayant une date de dépôt ou de priorité antérieure à la date de dépôt de la demande faisant l'objet de la recherche (et non à la date de priorité), mais publié postérieurement à cette date et dont le contenu constituerait un état de la technique pertinent pour la nouveauté

**Partie 3 : Opinion sur la brevetabilité***Cadre 5 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle*

Nouveauté (N)	Revendications 4, 12-15	Oui
	Revendications 1-3, 5-11, 16	Non
Activité inventive (AI)	Revendications 4	Oui
	Revendications 1-3, 5-16	Non
Possibilité d'application Industrielle (PAI)	Revendications 1-16	Oui
	Revendications aucune	Non

Il est fait référence aux documents suivants. Les numéros d'ordre qui leur sont attribués ci-après seront utilisés dans toute la suite de la procédure

D1 : WO03/029232

**1. Nouveauté (N) :**

D1 décrit p. 15 un schéma dans lequel la pipérazine protégée (Ru'étant défini sur page 11, ligne 5-6) est mise à réagir avec q6-1,2-dichlorobenzene-q5-cyclopentadienyliron(II)+ suivie par HXZ (qui peut être le 2,4-thiophénol) pour donner la vortioxétine complexée et protégée, qui est décomplexée pour donner la vortioxétine protégée. Par ailleurs, (page 10, ligne. 30) divulgue que le composé de formule II peut être déprotégé. Dans la page lignes 4-18, un Composé entrant dans la présente formule [II] est mis à réagir avec un composé entrant dans la présente formule [I]. En exemple 1 le produit intermédiaire résultant est amené à réagir avec un composé relevant de la présente formule [III] et décomplexé et déprotégé pour donner la vortioxétine (page 21, ligne 21 et lignes 28-29).

Par conséquent, l'objet des revendications 1-3, 5-11 manquent de nouveauté conformément à l'article 26 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

La revendication 16 est dirigée vers la vortioxétine obtenue dans le procédé des revendications 1-15. On considère que les revendications "produit par le procédé" ne sont brevetable que si le produit lui-même est nouveau et inventif, c'ad que les caractéristiques du procédé ne sont pas considérées comme faisant partie de la définition du produit. Ainsi la revendication 16 est considérée non nouvelle conformément à l'article 26 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13. Voir D1 page 21, ligne 28-29.

**2. Activité inventive (AI) :**

Le document D1 est considéré comme l'état de l'art le plus proche de l'objet des revendications 4, 12-14, 15.

L'objet de la revendication 4 diffère du document D1 en ce que la pipérazine n'est pas protégée et/ou n'est pas attachée à un support solide.

Le problème technique à résoudre est la fourniture d'une méthode alternative pour la préparation de la vortioxétine, possédant certains avantages comme une meilleure adéquation avec une utilisation à l'échelle industrielle.

D1 divulgue que, dans les procédés de préparation d'un substitué pipérazines employant le cation  $\eta$ 6-1,2-dichlorobenzene- $\eta$ 5-cyclopentadienyliron (II)+, la pipérazine doit être N-protégé. Il ne serait pas évident de modifier le procédé de D1 en utilisant de la pipérazine sous forme non protégée. En outre, le procédé de D1 donne un rendement de 17%, alors que celui de la présente demande, comme illustré dans l'exemple 1 donne un rendement nettement plus élevé de 64%.

Par conséquent, l'objet de la revendication 4 implique une activité inventive conformément à l'article 28 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

L'objet des revendications 12-14 diffère de D1 en ce que le nombre d'équivalents de chaque réactif est spécifié. Dans la seule partie de D1, dans laquelle le nombre d'équivalents des réactifs sont divulgués, voir les exemples, ou le composé de formule I est amené à réagir avec le composé de formule II dans un rapport de 2 équivalents à 1 équivalent. Le problème technique sous-jacent de ces revendications est de fournir des méthodes alternatives à celle de D1. Pour résoudre ce problème en modifiant les quantités relatives de chaque réactif utilisé est considéré comme le travail de routine de l'homme du métier.

Ainsi, l'objet des revendications 12-14 n'implique pas une activité inventive conformément à l'article 28 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

L'objet de la revendication 15 diffère de D1 en ce que l'étape supplémentaire consistant à faire réagir un acide approprié pour obtenir le sel équivalent pharmaceutiquement acceptable ne soit pas explicitement décrit dans D1. Cependant, D1 est dirigée vers des composés de formule I (qui englobe vortioxétine) et leurs sels pharmaceutiquement acceptables. L'homme de métier est bien conscient du fait que, pour préparer le sel pharmaceutiquement acceptable d'un composé basique, tel qu'un composé de D1, formule 1, il doit être mis à réagir avec un acide approprié. Ainsi, il serait évident pour l'homme du métier qui souhaite fournir un sel pharmaceutiquement acceptable d'un composé de D1, de formule I, à le faire par la préparation d'un composé de formule I de D1 selon les méthodes qui y sont décrites, suivie par une réaction avec un acide approprié.

Ainsi, l'objet de la revendication 15 n'implique pas une activité inventive conformément à 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.