



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0025760

(51)⁷ C07D 295/096

(13) B

(21) 1-2015-02981

(22) 20/02/2014

(86) PCT/EP2014/053313 20/02/2014

(87) WO 2014/128207 28/08/2014

(30) PA201300104 22/02/2013 DK

(45) 26/10/2020 391

(43) 25/11/2015 332A

(73) H. LUNDBECK A/S (DK)

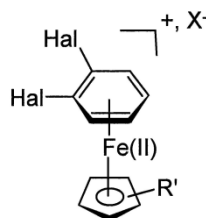
Ottiliavej 9, DK-2500 Valby, Denmark

(72) RUHLAND, Thomas (DE); CHRISTENSEN, Kim Lasse (DK).

(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) QUY TRÌNH SẢN XUẤT VORTIOXETIN

(57) Sáng chế đề xuất quy trình sản xuất vortioxetin trong đó hợp chất có công thức I:



[I]

được cho phản ứng với piperazin và 2,4-dimethylthiophenol(at) tùy ý được thể tiếp theo là quá trình khử phức.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến quy trình sản xuất 1-[2-(2,4-dimethylphenylsulfanyl)phenyl]-piperazin hoặc muối được dụng của nó.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các đơn sáng chế quốc tế bao gồm WO 03/029232 và WO 2007/144005 bộc lộ hợp chất 1-[2-(2,4-dimethyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-piperazin và muối được dụng của nó. Từ đó, WHO công bố rằng vortioxetin là tên gốc quốc tế (INN) được khuyến nghị cho hợp chất 1-[2-(2,4-dimethyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-piperazin. Vortioxetin trước đây được gọi là Lu AA21004 trong tài liệu. Từ đó FDA và EMA đã chấp thuận vortioxetin để điều trị trầm cảm dưới tên thương mại Brintellix™.

Vortioxetin là chất đối kháng thụ thể 5-HT₃, 5-HT₇, và 5-HT_{1D}, chất chủ vận một phần thụ thể 5-HT_{1B}, chất chủ vận thụ thể 5-HT_{1A} và chất ức chế chất vận chuyển 5-HT. Ngoài ra, vortioxetin đã chứng tỏ làm tăng nồng độ các chất dẫn truyền thần kinh serotonin, noradrenalin, dopamin, axetylcholin và histamin ở các vùng đặc hiệu của não. Tất cả các hoạt tính này được xem là thích hợp về lâm sàng và có khả năng tham gia vào cơ chế tác động của hợp chất [*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 Clin Pract.* 5, 47, 2012].

Trong các thử nghiệm lâm sàng, vortioxetin thể hiện là phép điều trị an toàn và có hiệu quả đối với chứng trầm cảm. Một bài báo thông báo về kết quả từ nghiên cứu chứng minh khái niệm để đánh giá hiệu lực và tính dung nạp của hợp chất ở người bệnh mắc rối loạn trầm cảm nặng (MDD) được thực hiện bởi Alvares *et al* được công bố trực tuyến bởi *Int. J. Neuropsychopharm.* Vào ngày 18 tháng bảy năm 2011. Các kết quả từ nghiên cứu đối chứng bằng giả dược, ngẫu nhiên hóa trong sáu tuần với gần 100 người bệnh ở mỗi nhóm cho thấy vortioxetin khác biệt đáng kể so với giả dược trong việc điều trị các triệu chứng trầm cảm và lo âu ở những người bệnh mắc MDD. Cũng có thông báo rằng không thấy có thay đổi thích đáng về mặt lâm sàng ở các kết quả lâm sàng trong phòng thí nghiệm, các dấu hiệu sinh tồn, cân nặng hoặc các thông số ECG. Các kết quả từ nghiên cứu trong thời gian dài cũng cho thấy vortioxetin có hiệu quả trong

việc ngăn ngừa sự tái phát ở người bệnh mắc MDD [*Eur. Neuropsychopharmacol.* 21(suppl 3), S396-397, 2011]. Nghiên cứu ở những người bệnh trầm cảm cao tuổi được thông báo trong bài báo *Int. Clin. Psychopharm.*, 27, 215-227, 2012 cho thấy vortioxetin có thể được sử dụng để điều trị chứng rối loạn chức năng nhận thức.

Quy trình sản xuất được sử dụng để điều chế vortioxetin được bộc lộ trong WO 03/029232 được dựa trên sự tổng hợp pha rắn và khai thác các phản ứng thế thơm ái nhân được hỗ trợ bởi sắt di-aren trong quy trình nhiều bước. Vấn đề là, 4-[piperazin-1-yl]carbonyloxymethyl]phenoxymethyl polystyren được cho phản ứng với muối sắt di-aren, cụ thể là η^6 -1,2-diclobenzen- η^5 -xyclopentadienylsắt(II) hexaflophosphat tiếp theo là tách và rửa nhựa này và phản ứng tiếp với 2,4-dimethylthiophenol. Cuối cùng, nhựa thu được này được xử lý bằng 1,10-phenanthrolin và ánh sáng để khử phức cho xyclopentadienylsắt. Hiệu suất tổng thấp, chỉ 17%. Quy trình tương tự được bộc lộ trong WO 01/49678 trong đó phenoxyphenylpiperazin được điều chế dưới dạng các chất trung gian.

Các hợp chất sắt di-aren đã được biết đến trong thời gian dài, ví dụ là feroxen mà có hai vòng pentadienyl gắn vào sắt theo cấu trúc bánh kẹp. Các hợp chất này đã được chứng tỏ là công cụ hữu ích trong việc điều chế các hợp chất dị vòng, chẳng hạn. Ví dụ, Pearson và các đồng tác giả trong *J. Org. Chem.* 61, 1297-1305, 1996 bộc lộ sự chuyển dịch các nguyên tử clo từ 1,4-diclobenzen-xyclopentadienyl-sắt (II) bằng các amin vòng thứ cấp, ví dụ piperazin. Điều thú vị là, phản ứng này dẫn đến sự chuyển dịch đối xứng, tức là, sự chuyển dịch của cả hai nguyên tử clo từ gốc benzen này. Sutherland và các đồng tác giả trong *J. Heterocyclic Chem.*, 19, 801-803, 1982 bộc lộ rằng cả hai nguyên tử clo trong 1,2-diclobenzen-xyclopentadienyl-sắt(II) được dịch chuyển bởi 1,2-dithiophenol được thế để thu được thiaanthren tương ứng. Pearson et al [*J. Org. Chem.*, 59, 4561-4570, 1994] bộc lộ việc sử dụng 1-4-diclobenzen- xyclopentadienyl-sắt (II) hexaflophosphat trong việc sản xuất các hợp chất không đối xứng trong đó hai nguyên tử clo lần lượt được thế bằng phenoxy và morpholin. Đáng chú ý là, hai lần thế này đòi hỏi điều kiện phản ứng rất khác nhau và đòi hỏi việc tách chất trung gian, hợp chất được thế một lần. Ruhland và các đồng tác giả trong *J. Org. Chem.*, 67, 5257-5268, 2002 bộc lộ việc tổng hợp được thế hai lần ở vị trí 1,2 trong đó việc thế chọn lọc bằng các với các lần thế khác nhau của các nguyên tử clo giống nhau về mặt hóa học đạt được nhờ sự hoạt hóa xyclopentadienyl trong pha rắn.

Hóa học pha rắn không khả thi để sản xuất được phẩm bao gồm việc sản xuất trên quy mô lớn. Việc xử lý nhựa với lượng lớn mà sẽ cần thiết và chi phí liên quan được hạn chế. Ngoài ra, hiệu suất vortioxetin thu được thấp (chỉ 17%) làm cho đường sản xuất này không hấp dẫn.

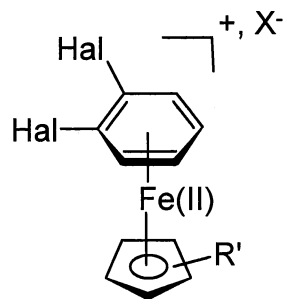
Việc sản xuất vortioxetin trên quy mô lớn đã được bộc lộ trong WO 2007/144005 và WO 2010/094285. Piperazin, 2,4-dimetylthiophenol và 1,2-dihalogenbenzen được trộn, ví dụ, trong toluen cùng với chất xúc tác paladi để tạo ra vortioxetin. Mặc dù phản ứng này tạo ra hiệu suất cao và có thể được thực hiện ở quy mô lớn, nó đòi hỏi việc sử dụng chất xúc tác đắt tiền, là paladi. Hơn nữa, điều kiện phản ứng là khắc khe, sử dụng nhiệt độ cao để thu được kết quả mong muốn, tức là nhiệt độ hồi lưu 80-120°C và việc sử dụng bazơ mạnh.

Sáng chế đề xuất quy trình sản xuất vortioxetin mà sử dụng vật liệu ban đầu rẻ tiền, quy trình này có thể hoạt động ở điều kiện trung bình và tạo ra hiệu suất cao.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

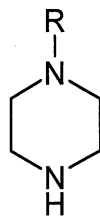
Các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng 1-[2-(2,4-dimetyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-piperazin (vortioxetin) hoặc muối được dụng của nó có thể được điều chế trong phản ứng trong đó muối sắt di-aren thích hợp, tức là muối 1,2-dihalogenbenzen-xyclopentadienyl-sắt(II) tùy ý được thể được cho phản ứng với piperazin và 2,4-dimetylthiophenol(at) tùy ý được bảo vệ, tiếp theo là quá trình khử phức sắt xyclopentadieny tùy ý được thể và bằng cách khử bảo vệ piperazin theo yêu cầu piperazin được bảo vệ được sử dụng trong quy trình này để thu được 1-[2-(2,4-dimetyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-piperazin. Muối được dụng mong muốn có thể thu được bằng phản ứng tiếp theo bằng axit thích hợp.

Do đó, theo một phương án sáng chế đề xuất quy trình sản xuất vortioxetin hoặc muối được dụng của nó, quy trình này bao gồm bước cho phản ứng hợp chất có công thức I:



[I]

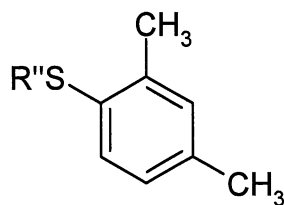
trong đó mỗi Hal độc lập với nhau tượng trưng cho flo hoặc clo; R' tượng trưng cho H hoặc R' tượng trưng cho một hoặc nhiều gốc độc lập với nhau được chọn từ CHO, COOH, COOR''' hoặc COONR₂''', hoặc R' tượng trưng cho một đến năm gốc độc lập với nhau được chọn từ C₁₋₆-alkyl; R''' độc lập với nhau tượng trưng cho H hoặc C₁₋₆-alkyl; và X⁻ tượng trưng cho anion không phối hợp và không ái nhân, với piperazin tùy ý được bảo vệ có công thức II



[II]

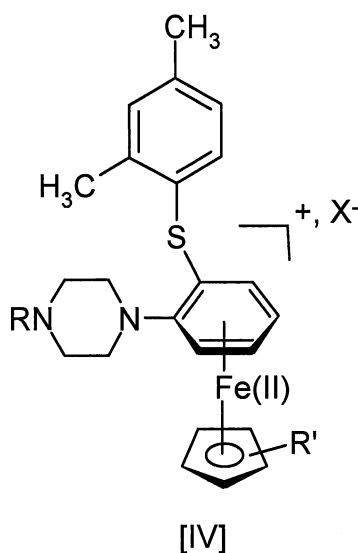
trong đó R tượng trưng cho H hoặc nhóm bảo vệ,

và với hợp chất có công thức III



[III]

trong đó R'' tượng trưng cho H hoặc cation và bazơ theo yêu cầu trong dung môi để thu được hợp chất có công thức IV



tiếp theo là bước khử phức trong đó xyclopentadienyliron tùy ý được thể được khử phức, và bước khử bảo vệ theo yêu cầu trong đó gốc piperazin tùy ý được bảo vệ này được khử nhóm bảo vệ để thu được 1-[2-(2,4-dimetyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-piperazin, tức là vortioxetin.

Hợp chất có công thức I, hợp chất có công thức II và hợp chất có công thức III có thể được cho vào hỗn hợp phản ứng theo thứ tự bất kỳ hoặc đồng thời.

Mô tả vắn tắt hình vẽ

Hình 1: Sơ đồ mô tả cơ cấu hóa học liên tục cho phản ứng của sáng chế. Hợp chất có công thức I được trộn với hợp chất có công thức II và hợp chất có công thức III để thu được vortioxetin tiếp theo là khử phức và khử bảo vệ theo yêu cầu.

Mô tả chi tiết sáng chế

Hợp chất có công thức I chứa gốc benzen được thế bởi di-halogen mà được liên kết ở vị trí η^6 với tâm kim loại của đoạn xyclopentadienyl. Halogen này độc lập với nhau được chọn từ flo và clo. Theo một phương án, các halogen này là giống nhau; cụ thể cả hai halogen là clo. Theo phương án này, hợp chất sắt di-aren có thể được tạo ra từ vật liệu ban đầu rất rẻ tiền, cụ thể là 1,2-di-clobenzen.

R' tượng trưng cho H hoặc R' tượng trưng cho một hoặc nhiều gốc độc lập với nhau được chọn từ CHO, COOH, COOR''' hoặc COONR₂''', hoặc R' tượng trưng cho một đến năm gốc độc lập với nhau được chọn từ C₁₋₆-alkyl; R''' độc lập với nhau tượng trưng cho H hoặc C₁₋₆-alkyl. Theo một phương án, R' tượng trưng cho một C₁₋₆-alkyl,

như methyl. Theo một phương án, R' là hydrogen, tức là gốc xyclopentadienyl không được thế. Theo một phương án, R''' tượng trưng cho methyl.

R tượng trưng cho nhóm bảo vệ tùy ý trên một trong số các nitơ của piperazin. Nhiều nhóm bảo vệ đã được biết trong lĩnh vực này, và các ví dụ hữu dụng bao gồm -C(=O)O-W, -C(=O)-W, Boc, Bn và Cbz, và đặc biệt là Boc. W tượng trưng cho alkyl hoặc aryl; Bn là chữ viết tắt của benzyl; Boc là chữ viết tắt của t-butyloxycarbonyl; và Cbz là chữ viết tắt của carbobenzyloxy. Nếu piperazin có một nhóm bảo vệ được sử dụng trong phản ứng theo sáng chế, nhóm bảo vệ này phải được loại bỏ trong bước tiếp theo, phổ biến là bằng cách bổ sung axit, như axit trong nước. Nếu được chọn thích hợp, axit này có thể loại bỏ nhóm bảo vệ và tạo ra muối được dùng mong muốn của vortioxetin trong một hoặc cùng bước. Việc sử dụng HBr trong nước có tạo ra sự khử bảo vệ và muối HBr của vortioxetin trong một bước. Phản ứng theo sáng chế có thể chạy bằng piperazin không được bảo vệ mà có lợi thế do số lượng bước quy trình giảm và tính đơn giản vốn có như vậy.

Trong ngữ cảnh này, thuật ngữ "C₁₋₆-alkyl" được dự định chỉ hydrocarbon bão hòa mạch thẳng, mạch nhánh và/hoặc mạch vòng chứa 1-6 nguyên tử cacbon mà alkyl có thể được thế. Các ví dụ bao gồm methyl, ethyl, isopropyl, xyclopentyl và 2-xyclopropylethyl.

Trong ngữ cảnh này, thuật ngữ "aryl" được dự định chỉ hydrocarbon carboxylic thơm tùy ý được thế

R'' tượng trưng cho hydro hoặc cation mà có thể là hữu cơ hoặc vô cơ. Cation vô cơ bao gồm ion kim loại, như ion kim loại hóa trị một hoặc hóa trị hai, như K⁺, Na⁺, Li⁺ và Mg⁺⁺. Ví dụ về cation hữu cơ bao gồm 2-hydroxyethyl-trimetylamoni và 1-butyl-3-metylimidazoli. Phản ứng theo sáng chế hoạt động tốt nhất nếu có mặt 2,4-dimethylthiolat. Điều này có thể đạt được ví dụ bằng cách bổ sung muối thiolat (R'' tượng trưng cho cation) vào hỗn hợp phản ứng, hoặc bằng cách bổ sung hợp chất thiophenol (R'' tượng trưng cho H) và bazơ thích hợp theo yêu cầu để thu được thiolat tương đương. Hỗn hợp thích hợp của thiophenol, thiolat và bazơ cũng có thể được sử dụng. Quy trình theo sáng chế không đòi hỏi điều kiện bazơ khắc khe, và các bazơ được sử dụng phổ biến trong hóa học liên tục có thể được dùng. Ví dụ về các bazơ hữu dụng bao gồm K₂CO₃, NaOEt, NaO(t-Bu), KO(t-Bu), NaOH, KOH và NaH.

X⁻ tượng trưng cho anion không phối hợp và không ái nhân. Trong ngữ cảnh này anion không phối hợp được dự định chỉ anion mà về cơ bản không thiết lập liên kết phối hợp với sắt trong hợp chất có công thức I hoặc công thức III. Trong ngữ cảnh này anion không ái nhân được dự định chỉ anion mà về cơ bản không thể Hal trong hợp chất có công thức I. Các ví dụ phổ biến bao gồm BF₄⁻, PF₆⁻, ClO₄⁻, [B[3,5-(CF₃)₂C₆H₃]₄]⁻, B(C₆F₅)₄⁻ và Al(OC(CF₃)₃)₄⁻. Việc sử dụng PF₆⁻ có thuận lợi là các muối PF₆⁻ của hợp chất có công thức I có thể được tách và bảo quản dễ dàng. Điều này có nghĩa là hợp chất có công thức I có thể được điều chế trong quy trình mà được tách đúng lúc và đúng chỗ ra khỏi quy trình theo sáng chế.

Có thể sử dụng phổ rộng dung môi trong quy trình theo sáng chế. Các ví dụ hữu dụng bao gồm toluen, THF (tetrahydrofuran), MTBE (metyl *tert*-butyl ete), nước, etanol, 2-propanol, NMP (N-metyl-2-pyrrolidon), DMF (dimetylformamit), MIBK (metylisobutyl keton), TEA (trietyl amin), DIPEA (N,N-diisopropyletylamin), DCM (diclometan), etylaxetat, isopropylaxetat và các tổ hợp của chúng.

Các đoạn xyclopentadienyl-sắt tùy ý được thể được loại bỏ trong bước khử phức. Bước này được biết rõ từ tài liệu và có thể được thực hiện theo nhiều cách khác nhau. *J.Heterocycl.Chem.*, 19, 801-803, 1982 bộc lộ rằng việc khử phức có thể được thực hiện bằng cách ở nhiệt độ 200-250°C; *J. Org Chem*, 67, 5257-5268, 2002 và *J.Polymer.Sci.*, 35, 447-453, 1997 áp dụng quá trình quang phân với sự có mặt của CH₃CN và 1,10-phenantholin; và *Chem. Soc. Perkin Trans I*, 197-201, 1994 bộc lộ việc sử dụng kali *tert*-butoxit ở nhiệt độ tăng lên trong dung môi có điểm sôi cao, như pyridin hoặc DMSO. Quang phân, còn được biết là sự phân giải quang hoặc sự phân hủy quang là phản ứng hóa học trong đó liên kết hóa học được phá vỡ khi chiếu ánh sáng. Để đạt được mục đích của sáng chế sự khử phức bằng quang phân thường có thể được thực hiện trong điều kiện chiếu ánh sáng trong phổ ánh sáng biểu kiến hoặc gần cực tím.

Việc sản xuất hợp chất có công thức I được sử dụng trong sáng chế là đã biết từ tài liệu. *J. Org. Chem*, 67, 5257-5268, 2002 bộc lộ quy trình trong đó 1,2-diclobenzen, nhôm triclora khan, bột nhôm và feroxen được cho phản ứng ở nhiệt độ 95°C tiếp theo là chiết trong nước và xử lý bằng amoni hexaflophosphat. Các hợp chất có công thức I trong đó X⁻ tượng trưng cho anion khác với hexaflophosphat có thể thu được theo cách tương tự nhờ sử dụng muối khác và thích hợp, ví dụ amoni BF₄. Nếu feroxen được thể

thích hợp được sử dụng, có thể thu được hợp chất có công thức I trong đó R' không phải H.

2,4-Dimethyl-thiophenol, muối của nó và piperazin (tùy ý được bảo vệ) đều là các hợp chất đã biết và được bán sẵn với số lượng lớn.

Hợp chất có công thức III có thể, ví dụ, thu được từ arylbromua hoặc arylclorua tương đương, tức là 1-bromo-2,4-dimethyl-benzen hoặc 1-clo-2,4-dimethyl-benzen trong phản ứng kiểu Grignard trong đó hợp chất này được cho phản ứng với Mg tiếp theo là lưu huỳnh phân tử để thu được hợp chất có công thức III trong đó R'' tượng trưng cho $MgCl^+$ hoặc $MgBr^+$.

Thuận lợi của quy trình theo sáng chế là nó hoạt động ở nhiệt độ thấp, như nhiệt độ môi trường, ví dụ 15-30°C. Tuy nhiên, phản ứng theo sáng chế hoạt động cả ở nhiệt độ cao hơn nhiều và thấp hơn nhiều miễn là (các) dung môi được chọn đủ lỏng ở nhiệt độ (và áp suất) sử dụng. Theo một phương án, nhiệt độ này là giữa -25°C và 140°C, như giữa 0°C và 100°C. Theo một phương án nhiệt độ này là giữa 10°C và 80°C, như 15°C-50°C.

Muối được dùng được dự tính chỉ muối axit của axit không độc. Các muối này bao gồm các muối được tạo ra từ các axit hữu cơ, như axit maleic, fumaric, benzoic, ascorbic, succinic, oxalic, bis-metylensalixylic, metansulfonic, etandisulfonic, axetic, propionic, tartaric, salixylic, xitric, gluconic, lactic, malic, mandelic, xinamic, xitraconic, aspartic, stearic, palmitic, itaconic, glycolic, p-aminobenzoic, glutamic, benzensulfonic, theophylin axetic, cũng như 8-halotheophylin, ví dụ 8-bromotheophylin. Các muối này cũng có thể được chọn từ các axit vô cơ, như axit clohydric, bromhydric, sulfuric, sulfamic, phosphoric và nitric. Cụ thể là muối được tạo ra từ axit bromhydric và lactic. Đặc biệt là muối được tạo ra từ axit bromhydric.

Theo một phương án, 1 đương lượng hợp chất có công thức I được trộn với hợp chất có công thức II (1-5 đương lượng, như 1-3 đương lượng), hợp chất có công thức III (1-5 đương lượng, như 1-3 đương lượng) trong dung môi cùng với bazơ nếu cần (nhiều hơn 0,5 đương lượng, như giữa 0,5 và 20 đương lượng, như 1-5 đương lượng), ví dụ ở nhiệt độ 10-50°C, như 15-25°C để thu được hợp chất có công thức IV. Hợp chất có công thức IV sau đó được khử phức, ví dụ bằng cách quang phân và nhóm bảo vệ trên piperazin được loại bỏ theo yêu cầu ví dụ bằng cách bổ sung axit để thu được vortioxetin.

Muối được dùng có thể thu được bằng phản ứng tiếp với axit thích hợp. Cũng có thể khử bảo vệ piperazin theo yêu cầu trước khi khử phức.

Theo một phương án, 1 đương lượng hợp chất có công thức I được trộn với bazơ (nhiều hơn 0,5 đương lượng, như giữa 0,5 và 20 đương lượng, như 1-5 đương lượng) và piperazin (1-5 đương lượng, như 1-3 đương lượng) trong dung môi. Hỗn hợp này được khuấy (ví dụ ở nhiệt độ 10-50°C, như 15-25°C) và bổ sung 2,4-dimetyl thiophenol (1-5 đương lượng, như 1-3 đương lượng) vào và khuấy phản ứng để thu được hợp chất có công thức IV. Hợp chất có công thức IV sau đó được khử phức, ví dụ bằng cách quang phân để thu được vortioxetin. Muối được dùng có thể thu được bằng phản ứng tiếp với axit thích hợp.

Theo một phương án, 1 đương lượng η^6 -1,2-diclobenzen- η^5 -xyclopentadienyliron(II) hexaflophosphat được trộn với 1-5 đương lượng bazơ và piperazin (1-3 đương lượng, như 2 đương lượng) trong dung môi, như THF/nước. Sau khi khuấy, 2,4-dimetylthiophenol (1-3 đương lượng, như 2 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp thu được được khuấy để thu được hợp chất có công thức IV, ví dụ ở nhiệt độ 10°C-50°C. Votioxetin thu được bằng cách khử phức, ví dụ bằng quang phân.

Quá trình khử phức bằng quang phân có thể được tiến hành ví dụ theo cách từng mẻ hoặc theo cách liên tục. Quá trình khử phức có thể được tiến hành thuận tiện theo cách sau. Hỗn hợp phản ứng chứa hợp chất có công thức IV được trộn với axit trong nước (ví dụ HCl trong nước) và các tạp chất hữu cơ được tùy ý loại bỏ ví dụ bằng cách bổ sung dung môi hữu cơ không trộn lẫn, như *n*-heptan, tiếp theo là tách pha. Pha chứa hợp chất có công thức IV thu được ở trên được chuyển qua ống thủy tinh được chiếu sáng để xảy ra sự quang phân để thu được vortioxetin. Ví dụ, pha nước có thể được tuần hoàn qua ống thủy tinh được chiếu sáng.

Theo cách khác, hợp chất có công thức I có thể được điều chế và sử dụng ngay trong quy trình theo sáng chế mà không cần tách. Ví dụ, 1,2-diclobenzen (2-20 đương lượng, như 3-6 đương lượng) được trộn với feroxen được thể thích hợp (1 đương lượng), nhôm clorua (0,1-2 đương lượng, như 0,2-1 đương lượng) và bột nhôm mịn (0,01-0,5 đương lượng, như 0,05-0,2 đương lượng) và làm nóng đến nhiệt độ 80-120°, như 100-110° để thu được hợp chất có công thức I. Hợp chất có công thức I sau đó có thể tiếp tục được cho phản ứng như trên để thu được vortioxetin.

Quy trình theo sáng chế có thể được hoạt động theo kiểu từng mẻ, trong đó các chất phản ứng được cho vào bình hoặc vật chứa. Theo cách khác, quy trình theo sáng chế có thể được biến đổi thành hóa học liên tục trong đó các chất phản ứng được trộn và bơm qua ống trong đó phản ứng diễn ra. Hình 1 thể hiện sơ đồ cơ cấu liên tục cho phản ứng theo sáng chế. Phản ứng theo sáng chế cũng có thể được tiến hành một phần theo cách từng mẻ và một phần theo cơ cấu liên tục.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất vortioxetin và muối được dụng của nó được sản xuất bằng quy trình theo sáng chế.

Như được giải thích trong các ví dụ trên, sáng chế đề xuất quy trình sản xuất vortioxetin và muối được dụng của nó không dựa trên nhựa trong đó việc thay thế không đối xứng hai nguyên tử halogen giống nhau từ chất phản ứng đối xứng (1,2-dihalo-benzen) được thực hiện trong quá trình tổng hợp một bình, tức là không cần tách các chất trung gian, như các chất trung gian mà chỉ có một halogen được thế. Quy trình theo sáng chế tránh được việc sử dụng các chất phản ứng và chất xúc tác đắt tiền; nó có thể được tiến hành ở nhiệt độ thấp và thường trong điều kiện trung bình. Do đó, thiết bị sản xuất đơn giản và rẻ tiền có thể được sử dụng và nguy cơ về các phản ứng phụ không mong muốn được giảm đến mức thấp nhất. Đạt được hiệu suất cao và độ tinh khiết cao, và quy trình theo sáng chế rất thích hợp cho quy mô công nghiệp.

Tất cả các tài liệu tham khảo, bao gồm công bố, đơn yêu cầu cấp patent, patent được viện dẫn ở đây được đưa vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ và giống như là mỗi tài liệu được chỉ định một cách riêng rẽ và cụ thể là được đưa vào bằng cách viện dẫn và được đưa ra toàn bộ ở đây, bất kể việc đưa vào các tài liệu cụ thể được đề xuất một cách riêng rẽ bất kỳ ở đâu đó trong bản mô tả này.

Việc sử dụng các mạo từ và các danh từ đi kèm trong ngữ cảnh mô tả sáng chế được hiểu là bao gồm cả số ít và số nhiều, trừ khi được chỉ định khác trong bản mô tả hoặc phủ nhận rõ ràng theo ngữ cảnh. Ví dụ, cụm từ "hợp chất" được hiểu là nói đến các hợp chất khác nhau theo sáng chế hoặc khía cạnh được mô tả cụ thể, trừ khi có quy định khác.

Việc mô tả khía cạnh hoặc các khía cạnh bất kỳ của sáng chế có sử dụng các thuật ngữ như "chứa", "có," "bao gồm," hoặc "gồm" khi nói đến một yếu tố hoặc các yếu tố được dự tính để hỗ trợ cho khía cạnh hoặc các khía cạnh tương tự theo sáng chế mà

“gồm có”, “chủ yếu gồm”, hoặc “chủ yếu chứa” yếu tố hoặc các yếu tố cụ thể, trừ khi có quy định khác hoặc phủ nhận rõ ràng theo ngữ cảnh (ví dụ, được phẩm được mô tả là chứa yếu tố cụ thể nên được hiểu là cũng mô tả được phẩm chỉ chứa yếu tố đó, trừ khi có quy định khác hoặc phủ nhận rõ ràng theo ngữ cảnh).

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

Hòa tan η^6 -1,2-diclobenzen- η^5 -xyclopentadienyliron(II) hexaflorophosphat (25 g, 61 mmol), kali cacbonat (16,7 g, 121 mmol) và piperazin (10,3 g, 120 mmol) trong hỗn hợp của THF (200 mL) và nước (50 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 h ở nhiệt độ môi trường. Bổ sung vào hỗn hợp phản ứng 2,4-dimetyl thiophenol (8,8 g, 63,7 mmol) và tiếp tục khuấy qua đêm.

Hỗn hợp phản ứng được đổ vào axit clohydric trong nước (2 M, 200 mL) kéo dài trong 20 phút. Bổ sung vào hỗn hợp này *n*-heptan (15 mL) và tách các pha. Chiết pha hữu cơ một lần bằng nước (15 mL).

Tuần hoàn pha THF/nước ở nhiệt độ trong phòng qua ống xoắn thủy tinh được chiếu sáng (100 W ánh sáng đèn nung sáng). Trong bước này, nước và THF tách ra và chỉ có pha nước ở dưới được bơm qua thiết bị quang phân, và 1-[2-(2,4-dimetyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-piperazin được giải phóng ngưng tụ trong pha THF ở trên.

Sau khi khử phức xong, tách các pha và chiết pha nước hai lần bằng THF (2 x 70 mL). Các pha THF gom lại được pha loãng bằng toluen (50 mL) và sau đó rửa hai lần bằng natri hydroxit trong dung dịch nước (1,0 M, 50 mL và 30 mL).

Tách pha hữu cơ, và THF được loại bỏ ở nhiệt độ 40°C ở áp suất giảm. Bổ sung chậm dung dịch thu được vào hỗn hợp của dung dịch axit bromhydric trong nước (48 % khối lượng, 7,0 mL, 62 mmol), nước (20 mL) và toluen (10 mL) ở nhiệt độ 40 °C. Tách hợp chất 4-[2-(2,4-dimetyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-piperazin HBr bằng cách lọc. Rửa bánh lọc bằng toluen (40 mL) và nước (10 mL) tạo ra 4-[2-(2,4-dimetyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-piperazin HBr (13,3 g, 35,0 mmol 64,1 %) dưới dạng bột màu trắng.

Al 1ppm, Fe 401 ppm, Na 291 ppm, P 2453 ppm (như được xác định bằng ICP-AES).

Độ tinh khiết: Diện tích %: Vortioxetin 99,73, 1-[2-(3,5-dimethyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-piperazin 0,08%, chất không biết 0,19 (như được xác định bằng GC).

^1H NMR (DMSO- d_6): 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 và 1,7 Hz), 6,97 (dd, 1H, 7,8 và 1,7 Hz), 6,41 (dd, 1H, 7,8 và 1,3 Hz), 3,26 (bm, 4H), 3,20 (bm, 4 H), 2,33 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).

Dạng tinh thể: dạng β (như được xác định bằng XRPD). Vui lòng xem WO 2007/144005 về định nghĩa của dạng α và β của vortioxetin HBr.

Hàm lượng nước: <0,1 % (như được xác định bằng Karl Fisher) và <0,2 % (như được xác định bằng phân tích nhiệt trọng lượng).

Phân tích phần tử $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{SBr}$ yêu cầu C 56,99 H 6,11 N 7,38, tìm thấy C 57,10, H 6,12, N 7,26.

Ví dụ 2

1,2-Diclo benzen (158,4 g, 1,08 mol), feroxen (40,6 g, 218 mmol), nhôm trichlorua (13,8 g, 104 mmol) và bột nhôm mịn (7,0 g, 26 mmol) được trộn và làm nóng ở nhiệt độ 110°C trong 6 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến 25°C và bổ sung chậm vào hỗn hợp nước đá (240 g) và *n*-heptan (100 mL) suốt 25 phút. (THẬN TRỌNG: việc xử lý nhôm trichlorua không phản ứng bằng nước này tỏa nhiệt rất cao).

Xử lý hỗn hợp phản ứng bằng Celite 545® (14 g) và khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 20 trước khi lọc. Rửa bánh lọc bằng nước (15 mL). Gôm dịch lọc, và tách các pha. Rửa pha nước bằng toluen (2 x 50 mL). Bổ sung từ từ vào pha nước natri hydroxit trong nước (10,8 M, 70 mL, 0,76 mol) cho đến khi pH bằng 6,5. Nhôm oxit kết tủa được loại bỏ bằng cách lọc, và rửa bánh lọc bằng nước (25 mL).

Bổ sung các pha nước thu được vào hỗn hợp của kali cacbonat (20 g, 0,14 mol) và piperazin (9,4 g, 0,11 mol) trong THF (100 mL) và khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ môi trường. Bổ sung vào hỗn hợp này 2,4-dimethyl thiophenol (8,9 g, 64 mmol) và tiếp tục khuấy qua đêm.

Hỗn hợp phản ứng được đổ chậm vào axit clohydric trong nước (4,0 M, 130 mL, 0,52 mol). Hỗn hợp phản ứng được bơm qua ống thủy tinh được chiếu sáng (100 W ánh sáng đèn nung sáng). Trong bước này, nước và THF tách ra và chỉ có pha nước ở dưới

được bơm qua thiết bị quang phân, và 1-[2-(2,4-dimetyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-piperazin được giải phóng ngưng tụ trong pha THF ở trên.

Sau khi khử phức hoàn toàn tách các pha và chiết pha nước hai lần bằng toluen (2 x 70 mL). Các pha hữu cơ gom lại được rửa bằng natri hydroxit (1,0 M, 70 mL, 70 mmol) và sau đó bằng nước (25 mL). THF được loại bỏ ở nhiệt độ 40 °C ở áp suất giảm. Bổ sung chậm dung dịch toluen vào hỗn hợp của dung dịch axit bromhydric trong nước (48 % khối lượng, 7,5 mL, 67 mmol), nước (20 mL) và toluen (10 mL) ở nhiệt độ 35 °C. 4-[2-(2,4-Dimetyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-piperazin HBr được tách bằng cách lọc. Rửa bánh lọc bằng toluen (40 mL) và nước (10 mL) tạo ra 4-[2-(2,4-dimetyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-piperazin HBr (7,3 g, 19,2 mmol, 8,8 % từ feroxen) dưới dạng bột màu trắng ngà.

Al 6 ppm, Fe 18 ppm, Na 3 ppm, P 7 ppm (như được xác định bằng ICP-AES).

Độ tinh khiết: Diện tích %: Vortioxetin 99,96, 1-[2-(3,5-dimetyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-piperazin 0,04, chất không biết 0 % (như được xác định bằng GC).

¹H NMR (DMSO-d₆): 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 và 1,8 Hz), 6,41 (dd, 1H, 7,7 và 1,4 Hz), 3,27 (bm, 4H), 3,21 (bm, 4 H), 2,33 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).

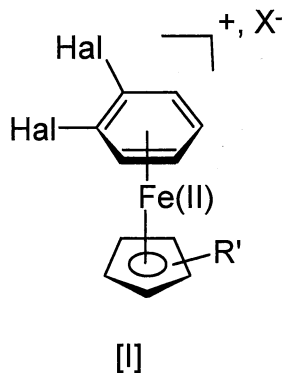
Dạng tinh thể: Hỗn hợp của dạng α và β (như được xác định bằng XRPD).

Hàm lượng nước: 0,14% (như được xác định bằng Karl Fisher) và <0,2% (như được xác định bằng phân tích nhiệt trọng lượng).

Phân tích phần tử C₁₈H₂₃N₂SBr yêu cầu C 56,99 H 6,11 N 7,38, tìm thấy C 56,94, H 6,09, N 7,31.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Quy trình sản xuất vortioxetin hoặc muối được dụng của nó, quy trình này bao gồm bước cho hợp chất có công thức I:

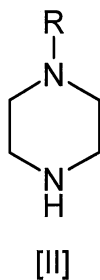


trong đó mỗi Hal độc lập là flo hoặc clo;

R' là H hoặc R' là một hoặc hai gốc độc lập được chọn từ CHO, COOH, COOR''' hoặc COONR₂''', hoặc R' là một đến năm gốc độc lập được chọn từ C₁₋₆-alkyl;

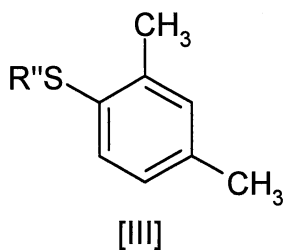
R''' độc lập với nhau tượng trưng cho H hoặc C₁₋₆-alkyl; và

X⁻ tượng trưng cho anion không phối hợp và không ái nhân, phản ứng với piperazin có công thức II:

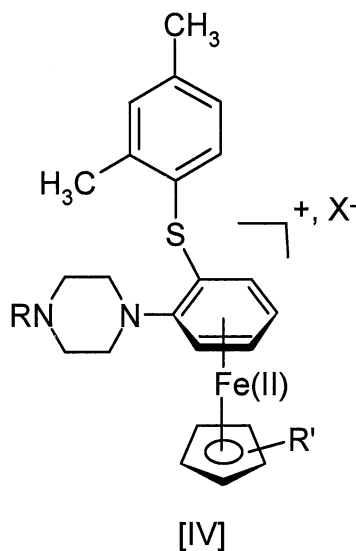


trong đó R là H,

và phản ứng với hợp chất có công thức III:



trong đó R'' là H hoặc cation và bazơ tùy ý trong dung môi để thu được hợp chất có công thức IV:

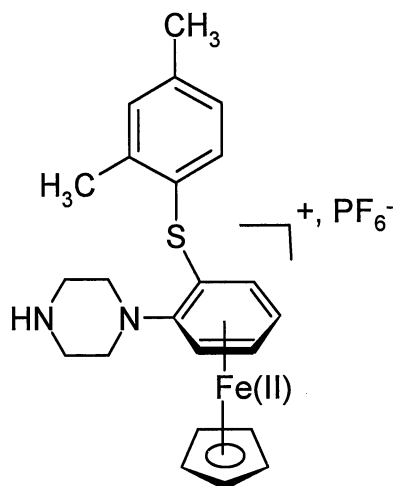


tiếp theo là bước khử phức trong đó xyclopentadienyliron tùy ý được thể được khử phức, để thu được 1-[2-(2,4-dimetyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-piperazin (vortioxetin).

2. Quy trình theo điểm 1, trong đó Hal là clo.
3. Quy trình theo điểm 1, trong đó R' là hydro.
4. Quy trình theo điểm 1, trong đó X⁻ được chọn từ nhóm bao gồm PF₆⁻, AlCl₄⁻, ClO₄⁻, BF₄⁻, [B[3,5-(CF₃)₂C₆H₃]₄]⁻, B(C₆F₅)₄⁻ và Al(OC(CF₃)₃)₄⁻.
5. Quy trình theo điểm 4, trong đó X⁻ là PF₆⁻.
6. Quy trình theo điểm 1, trong đó dung môi này được chọn từ toluen, THF (tetrahydrofuran), MTBE (metyl tertiary-butyl ete), nước, etanol, 2-propanol, NMP (N-Metyl-2-pyrrolidon), DMF (dimetylformamit), MIBK (metylisobutyl keton), TEA (trietyl amin), DIPEA (N,N-diisopropyletylamin), DCM (diclometan), etylaxetat, isopropylaxetat và các tổ hợp của chúng.
7. Quy trình theo điểm 1, trong đó R'' là H.
8. Quy trình theo điểm 1, trong đó bước khử phức này là quá trình quang phân.
9. Quy trình theo điểm 1, trong đó 1 đương lượng hợp chất có công thức I được trộn với hợp chất có công thức II (1-5 đương lượng) và hợp chất có công thức III (1-5 đương lượng) trong dung môi cùng với bazơ (nhiều hơn 0,5 đương lượng) để thu được hợp chất có công thức IV tiếp theo là quá trình khử phức để thu được 1-[2-(2,4-dimetyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-piperazin.
10. Quy trình theo điểm 1, trong đó 1 đương lượng hợp chất có công thức I được trộn với bazơ (giữa 0,5 và 20 đương lượng), piperazin (1-5 đương lượng) và 2,4-dimetyl thiophenol (1-5 đương lượng) trong dung môi để thu được hợp chất có công thức IV,

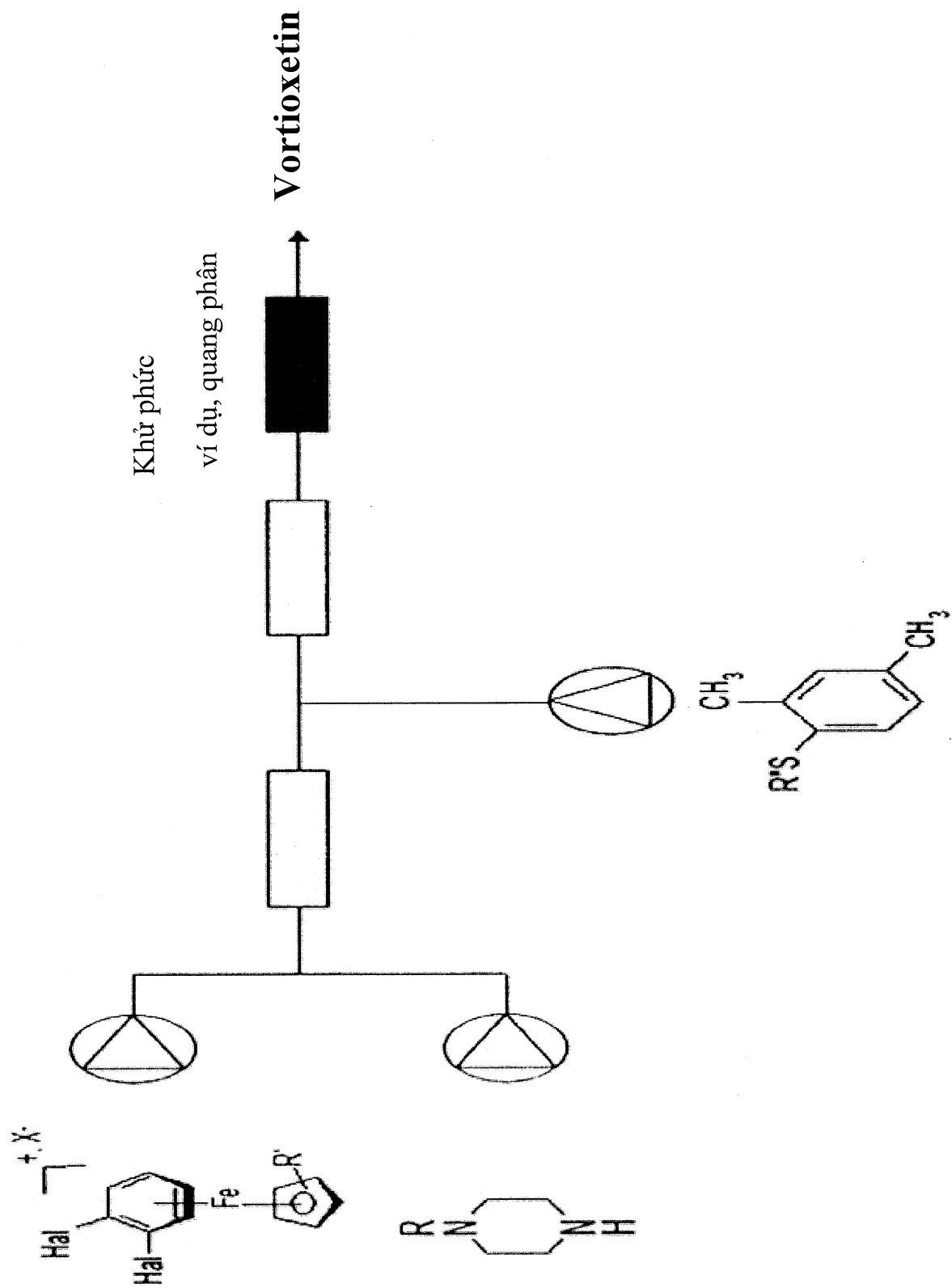
tiếp theo là quá trình khử phức để thu được 1-[2-(2,4-dimetyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-piperazin.

11. Quy trình theo điểm 1, trong đó 1 đương lượng η^6 -1,2-diclobenzen- η^5 -xyclopentadienyliron(II) hexaflophosphat được trộn với 1-5 đương lượng bazơ, 1-3 đương lượng 2,4-dimetylthiophenol và 1-3 đương lượng piperazin trong dung môi ở nhiệt độ 10°C-50°C để thu được hợp chất có công thức



tiếp theo là quá trình khử phức để thu được 1-[2-(2,4-dimetyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-piperazin.

12. Quy trình theo điểm 1, trong đó 1-[2-(2,4-dimetyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-piperazin thu được này được cho phản ứng với axit thích hợp để thu được muối được dùng tương đương.



Hình 1