

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 038552

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента

2021.09.14

(21) Номер заявки

201992384

(22) Дата подачи заявки

2018.04.20

(51) Int. Cl. C07D 487/04 (2006.01)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПИПЕРАЗИНОВОГО КОЛЬЦА ДЛЯ СИНТЕЗА ПРОИЗВОДНЫХ ПИРАЗИНОКАРБАЗОЛА

(31) 110037; 17167851.9

(32) 2017.04.21; 2017.04.24

(33) PT; EP

(43) 2020.02.29

(86) PCT/IB2018/052753

(87) WO 2018/193414 2018.10.25

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ТЕКНИМЕДЕ, СОСИЕДАДЕ
ТЕКНИКО-МЕДИСИНАЛ, СА (PT)

(72) Изобретатель:

Да Коста Перейра Роза Карла
Патриси́я, Рамос Дамил Жуан Карлос,
Кордейру Симойнш Ана Ванесса,
Силва Серра Жуан Педро (PT)

(74) Представитель:

Носырева Е.Л. (RU)

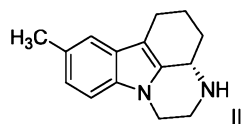
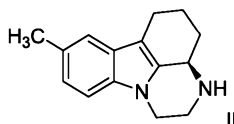
(56) N.I. ANDREEVA ET AL.: "MOLECULAR BIOLOGICAL PROBLEMS OF THE CREATION OF DRUGS AND STUDY OF THE MECHANISM OF THEIR ACTION SYNTHESIS AND PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF PYRAZIDOLE ENANTIOMERS", PHARMACEUTICAL CHEMISTRY JOURNAL, vol. 26, no. 5, 1 January 1992 (1992-01-01), pages 365-369, XP055382874, cited in the application, Reaction Scheme from V to VI to I; page 365

A.I. BOKANOV ET AL.: "SYNTHESIS OF HETEROCYCLES ON THE BASIS OF IMINOTETRAHYDROCARBAZOLES. i. 3-BENZYL-8-METHYL-2-OXO-2,3,3a,4,5,6-HEXAHYDRO-1H-PYRAZINO[3,2,1-j,k]", CHEMISTRY OF HETEROCYCLIC COMPOUNDS, vol. 23, no. 12, 1 January 1987 (1987-01-01), pages 1311-1315, XP055382884, cited in the application, Reactive Scheme VI to VII to III; page 1311

RODERICK W.R. ET AL.: "Derivatives of Piperazine. XXXV. Synthesis of 2-Phenylpiperazine and Some Derivatives", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, 1 January 1966 (1966-01-01), pages 181-185, XP002290305, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/JM00320A005, cited in the application, Chart II; page 182

P. YU IVANOV ET AL.: "New approach to the synthesis of pyrazidol", PHARMACEUTICAL CHEMISTRY JOURNAL, vol. 21, no. 1, 1 January 1987 (1987-01-01), pages 62-65, XP055382890, US, ISSN: 0091-150X, DOI: 10.1007/BF00764890, Reaction Scheme II to IV to V to VI to I; page 62

(57) Изобретение относится к улучшенному способу синтеза пиперазинового кольца, в частности, для получения гетероциклических соединений, применяемых в качестве промежуточных соединений в синтезе пиразинокарбазолов, таких как антидепрессант пирлиндол. Описанный способ применяется для получения энантиомеров пирлиндола или их фармацевтически приемлемой соли



B1

038552

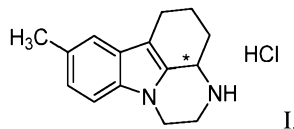
038552 B1

Область техники

Изобретение относится к улучшенному способу синтеза пиперазинового кольца, в частности, для получения гетероциклических соединений, применяемых в качестве промежуточных соединений в синтезе пиперинокарбазолов, таких как антидепрессант пирлиндол. Описанный способ применяется для получения энантиомеров пирлиндола или их фармацевтически приемлемых солей.

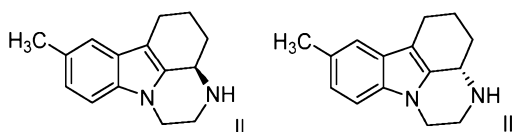
Уровень техники

Гидрохлорид пирлиндола представляет собой соединение, представленное формулой I



Это тривиальное название гидрохлорида 8-метил-2,3,3а,4,5,6-гексагидро-1Н-пиперино[3,2,1-жк]карбазола, который представляет собой активный фармацевтический ингредиент, представленный на рынке под названием Puzazidol™. Соединение является эффективным в качестве антидепрессивного средства.

В отношении химической структуры пирлиндол принадлежит к группе пиперинокарбазолов. Он состоит из одного стереогенного центра, который определяет существование двух энантиомеров: (R)-пирлиндола формулы II и (S)-пирлиндола формулы III



Хотя исследования в отношении фармакологических данных пирлиндола и клинического применения проводили с использованием рацемата, в последнее время наблюдается повышенный интерес к фармакологическому профилю каждого энантиомера (WO 2015/171005 A1).

В документе WO 2015/171003 A1 (Tecnimed group), поданном 9-го мая 2014 года, раскрыто разделение рацемического пирлиндола с получением оптически активного пирлиндола. Описанный синтез по методу разделение-рацемизация-рециклизация (RRR) включает дериватизацию путем получения пар диастереомеров в виде солей из оптически активной органической кислоты. Такие диастереомеры могут быть разделены посредством традиционных методик, таких как кристаллизация. Хотя это очень эффективная процедура для получения в лабораторном масштабе или доклинической партии (R)- или (S)-пирлиндола, она является экономически нецелесообразной в промышленном масштабе, поскольку способ основан на рацемате пирлиндола в качестве исходного материала.

Способы получения пирлиндола включают образование пиперинового кольца. В уровне техники раскрыты различные способы образования пиперинового кольца, но они в основном характеризуются многостадийным подходом и обладают недостатками, заключающимися в низких показателях выхода, дорогостоящих реактивах, или, как заявлено, не являются успешными (Roderick et al. Journal of Medicinal Chemistry 1966, 9, 181-185).

В случае первого асимметричного синтеза энантиомеров пирлиндола, описанного Andreeva et al. (Pharmaceutical Chemistry 1992, 26, 365-369), раскрыт одностадийный способ получения пиперинокарбазолпипериновой кольцевой системы из амина тетрагидрокарбазола. Раскрыто, что способ характеризуется очень низким выходом (23,8%), и в нем предусмотрено применение гидрида натрия (NaH) в присутствии диметилсульфоксида (DMSO) или диметилформамида (DMF), причем оба условия описаны как приводящие к экзотермическому распаду, который может обуславливать воспламенение в ходе реакции или неуправляемый нагрев в ходе реакции.

В смеси гидрида натрия с DMSO образуется димсил-анион. Данный анион очень часто применяют в лабораторных масштабах, но, поскольку он нестабилен, его применение в большом масштабе следует осуществлять с соблюдением особых мер предосторожности. Распад димсил-аниона является экзотермическим. Заявлено, что распад димсил-аниона начинается даже при 20°C, а при температуре выше 40°C он распадается со значительной скоростью (Lyness et al. US 3288860).

Смесь DMF и гидрида натрия описана в Sax & Lewis's Dangerous Properties of Industrial Materials как приводящая к бурной реакции с воспламенением при температуре выше 50°C. В Buckley et al., (Chemical & Engineering News, 1982, 60(28), 5) описан неуправляемый нагрев реактора опытной установки, содержащего гидрид натрия и DMF, при температуре от 50°C. Испытания с применением калориметрии при различной скорости нагрева (ARC) показали экзотермическую активность до 26°C. Подобное поведение также наблюдали с DMA. В De Wall et al. (Chem. Eng. News, 1982, 60(37), 5) описан подобный случай, где неуправляемый нагрев начинается при 40°C, а температура достигает 100°C за менее чем 10 мин с выпариванием большей части DMF.

Альтернативный способ получения пиперинового кольцевой системы из производного пиперинокарбазола может включать образование лактамного кольца с помощью подхода, предусматривающего три стадии:

- 1) осуществления реакции N-ацилирования;
- 2) осуществления внутримолекулярной циклизации с участием индолацетамидной группы с получением лактамного кольца;
- 3) восстановления лактама.

Внутримолекулярная циклизация с участием индолхлорацетамидной группы с получением лактамного кольца была описана Vokanov et al. (Pharmaceutical Chemistry Journal 1988, 23, 12, 1311-1315), в частности, в неэнантиоселективном синтезе производных пиазинокарбазолона. Vokanov et al. не описывали восстановление лактама с получением пиперазинового кольца.

Внутримолекулярная циклизация с участием индолхлорацетамидной группы с получением лактамного кольца также была описана как Rubiralta et al. (Journal of Organic Chemistry 1989, 54, 23, 5591-5597), так и Bennasar et al. (Journal of Organic Chemistry 1996, 61, 4, 1239-1251) в качестве неожиданного результата реакции фотоциклизации. Уровень превращения лактама был низким (выход <11%).

Восстановление с помощью лактама пиазинона в пиперазиновые кольцевые системы раскрыто как Aubry et al. (Bioorganic Medicinal Chemistry 2007, 17, 2598-2602), так и Saito et al. (Tetrahedron 1995, 51, 30, 8213-8230) в полном синтезе алкалоидных природных соединений.

Существует потребность в улучшенных способах получения производных с пиперазиновым кольцом, в частности энантиоселективных способах получения промежуточных соединений пиазинокарбазоловых предшественников соединений, представляющих собой энантиомеры пирлиндол формулы II и III.

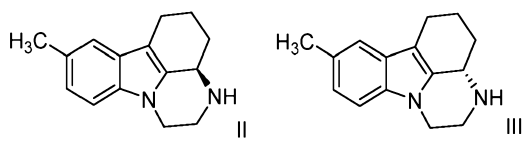
Такие факты раскрыты с целью иллюстрации технической задачи, рассматриваемой в изобретении.

Общее описание

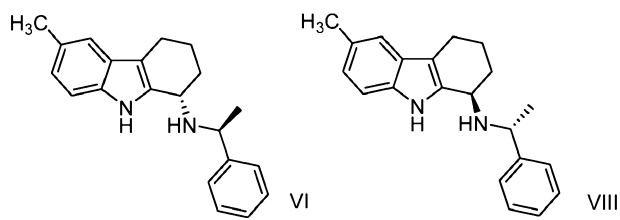
Раскрытый в данном документе способ обеспечивает улучшенный способ получения пиперазинового кольца, в частности получения пиазинокарбазолов, таких как энантиомеры II и III пирлиндол, или их фармацевтически приемлемых солей.

Настоящее изобретение относится к превращению соединения формулы VI ((S)-6-метил-N-((S)-1-фенилэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-1-амин) в соединение формулы IV (S)-8-метил-3-((S)-1-фенилэтил)-3a,4,5,6-тетрагидро-1H-пиазино[3,2,1-jk]карбазол-2(3H)-он), которое может быть получено с помощью подхода, предусматривающего две стадии и один реакционный сосуд, который включает N-ацилирование и внутримолекулярную циклизацию с участием индолацетамидной группы. Реакцию N-ацилирования проводят при двухфазных щелочных условиях; непрореагировавшее соединение формулы VI выделяют с помощью фильтрации в виде гидрохлоридной соли и повторно используют на стадии N-ацетилирования. Внутримолекулярную циклизацию с участием индолацетамидной группы также осуществляют в двухфазной щелочной системе в условиях межфазного катализатора. Количество применяемого межфазного катализатора являлось очень сниженным, в частности менее 0,1 эквивалента по отношению к соединению формулы X, более точно 0,01 эквивалента.

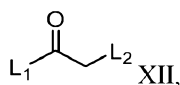
Настоящее изобретение относится к способу синтеза энантиомеров пирлиндол формулы II или III



или их фармацевтически приемлемых солей, предусматривающему следующие стадии:
осуществление реакции соединения формулы VI, (S)-6-метил-N-((S)-1-фенилэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-1-амин, или соединения формулы VIII, (R)-6-метил-N-((R)-1-фенилэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-1-амин

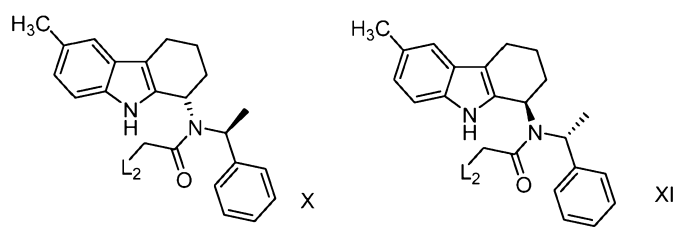


и ацилирующего соединения формулы XII



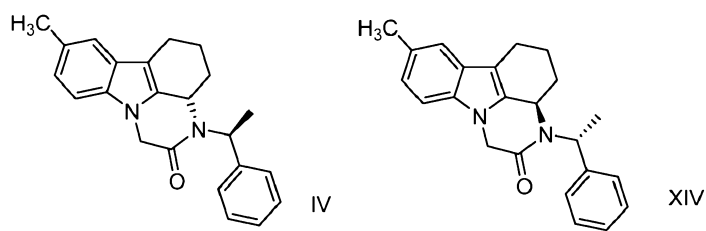
где L1 представляет собой уходящую группу, выбранную из -Br, -Cl, -OTs, -OMs, OH, -OR₁, -OCOR₁ и имидзола;

R₁ представляет собой водород, C₁-C₆-алкильную цепь или арил, в первом апротонном растворителе в присутствии щелочного средства с получением соединения формулы X, 2-замещенного N-((S)-6-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-1-ил)-N-((S)-1-фенилэтил)ацетамида, или соединения формулы XI, 2-замещенного N-((R)-6-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-1-ил)-N-((R)-1-фенилэтил)ацетамида

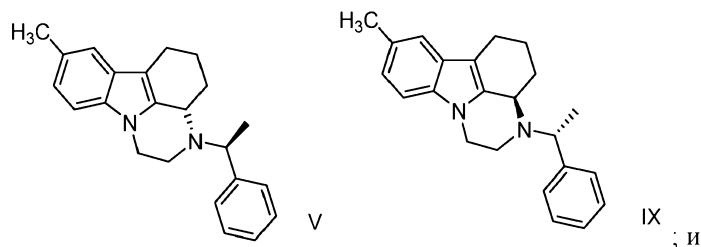


осуществление внутримолекулярной циклизации с участием индолацетамидной группы соединения формулы X или соединения формулы XI,

где L_2 представляет собой уходящую группу, выбранную из -Br, -Cl, -I, -OTs, -OMs, -OH, -OR₁, во втором апротонном растворителе в присутствии щелочного средства и межфазного катализатора с получением соединения формулы IV, (S)-8-метил-3-((S)-1-фенилэтил)-3а,4,5,6-тетрагидро-1Н-пиразино[3,2,1-*jk*]карбазол-2(3Н)-она, или соединения формулы XIV, (R)-8-метил-3-((R)-1-фенилэтил)-3а,4,5,6-тетрагидро-1Н-пиразино[3,2,1-*jk*]карбазол-2(3Н)-она,



восстановление лактамного кольца соединения формулы IV или соединения формулы XIV с получением соединения формулы V или соединения формулы IX соответственно в третьем апротонном растворителе в присутствии восстановителя



каталитический гидрогенолиз или отщепление фенильной группы под действием кислоты с получением энантиомеров пирлиндолы формулы II или III или их фармацевтически приемлемых солей.

В одном варианте осуществления щелочное средство может быть выбрано из третичного органического амина, например пиридина или триметиламина; карбонатной соли щелочного металла, например карбоната калия или карбоната натрия; гидрокарбонатной соли щелочного металла, например гидрокарбоната натрия или гидрокарбоната калия; гидроксида натрия и гидроксида калия.

В одном варианте осуществления щелочное средство представляет собой гидроксид натрия, в частности щелочное средство представляет собой 50% (вес./об.) водный раствор гидроксида натрия.

В одном варианте осуществления первый апротонный растворитель и второй апротонный растворитель могут быть независимо выбраны из хлороформа, дихлорметана, диметоксиэтана, диэтилового эфира и толуола, предпочтительно первый апротонный растворитель может представлять собой толуол; второй апротонный растворитель также может представлять собой толуол.

В одном варианте осуществления третий апротонный растворитель может быть выбран из дихлорметана, тетрагидрофурана, диэтилового эфира и толуола, предпочтительно он может представлять собой тетрагидрофуран.

В одном варианте осуществления L_1 может представлять собой -Cl. В одном варианте осуществления L_2 может представлять собой -Cl.

В одном варианте осуществления R_1 может представлять собой C₁-C₆-алкильную цепь.

В одном варианте осуществления молярное соотношение щелочное средство:соединение формулы VI или VIII:соединение формулы XII может составлять от 1:1 до 15:1,4, предпочтительно 10:1,3.

Способ по любому из предыдущих пунктов, где молярное соотношение щелочное средство:соединение формулы X или XI:межфазный катализатор может составлять от 1:1:0,005 до 15:1:0,1, предпочтительно 10:1:0,01.

В одном варианте осуществления молярное соотношение восстановитель:соединение формулы IV или соединения формулы XIV может составлять от 1:1 до 4:1, предпочтительно 3,3:1.

В одном варианте осуществления восстановитель может быть выбран из алюмогидрида лития (Li-AlH₄), гидрида диизобутилалюминия (Dibal-H), гидрида алюминия (AlH₃), бис(2-метоксиэтокси)алюмогидрида натрия и комплекса боран-тетрагидрофуран (THF), предпочтительно бис(2-метоксиэток-

си)алюмогидрида натрия.

В одном варианте осуществления межфазный катализатор может быть выбран из галогенсодержащих солей четвертичного аммония, таких как бромид тетрабутиламмония, бромид тетраэтиламмония, бромид бензилтрибутиламмония, гидросульфат тетрабутиламмония и хлорид бензилтрибутиламмония.

В одном варианте осуществления ацилирующее соединение XII представляет собой хлорацетилхлорид.

В одном варианте осуществления межфазный катализатор представляет собой бромид тетрабутиламмония.

В одном варианте осуществления фармацевтически приемлемая соль энантиомера III или II пирлиндола может представлять собой ацетатную соль, хлористоводородную соль, гидробромидную соль, манделатную соль, цитратную соль, сукцинатную соль, тартратную соль, малонатную соль, малеатную соль, метансульфонатную соль, лактатную соль, этансульфонатную соль, глутаматную соль, фосфатную соль.

В одном варианте осуществления каталитический гидрогенолиз можно осуществлять при 20-70°C, предпочтительно 50°C.

В одном варианте осуществления каталитический гидрогенолиз можно осуществлять в течение 2-8 ч, предпочтительно 5 ч.

В одном варианте осуществления каталитический гидрогенолиз можно осуществлять при давлении водорода 500-2000 кПа (5-20 бар), более предпочтительно 700 кПа (7 бар).

В одном варианте осуществления каталитический гидрогенолиз осуществляют при 20-70°C, предпочтительно в течение 2-8 ч и при давлении водорода 500-2000 кПа (5-20 бар).

В одном варианте осуществления каталитический гидрогенолиз можно проводить с применением подкисленной смеси растворителей, выбранных из этилацетата, диметилформамида, метанола, этанола, изопропанола и дихлорметана, предпочтительно подкисленная смесь растворителей представляет собой смесь протонного растворителя с дихлорметаном, более предпочтительно метанола с дихлорметаном.

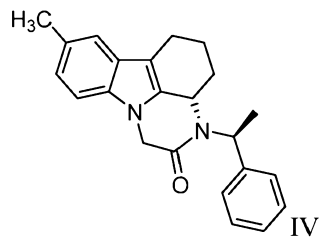
В одном варианте осуществления соединение, представляющее собой производное пиазинокарбазола формулы V, получали путем селективного восстановления лактамного кольца соединения формулы IV с получением пиперазинового кольца.

В одном варианте осуществления каталитический гидрогенолиз соединения формулы V, полученного с помощью данного способа, обеспечивает высокую чистоту неочищенного соединения формулы III ((S)-пирлиндола), которое требует простых стадий очистки, поскольку подщелачивание не является необходимым.

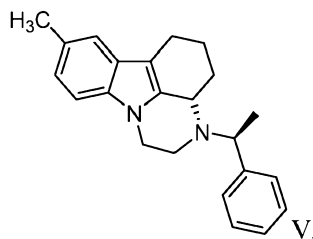
Подробное описание

В изобретении представлен способ синтеза пиперазиновых колец, в частности, для получения гетероциклических соединений, применяемых в качестве промежуточных соединений в синтезе пиазинокарбазолов. Такие промежуточные соединения являются подходящими для применения в асимметричном синтезе энантиомеров пирлиндола, которые легко превращаются в соответствующие соли кислот.

Настоящее изобретение относится к реакциям N-ацилирования и внутримолекулярной циклизации с получением производного пиазинокарбазолона формулы IV, (S)-8-метил-3-((S)-1-фенилэтил)-3a,4,5,6-тетрагидро-1H-пиазино[3,2,1-jk]карбазол-2(3H)-она



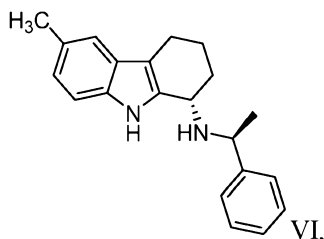
Другой аспект относится к селективному восстановлению соединения формулы IV с получением соединения производного пиперазина формулы V, (S)-8-метил-3-((S)-1-фенилэтил)-2,3,3a,4,5,6-гексагидро-1H-пиазино[3,2,1-jk]карбазола



которое можно подвергать каталитическому гидрогенолизу с получением соединения (S)-пирлиндола формулы III.

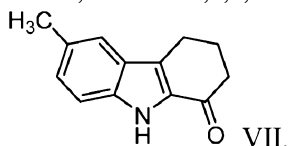
В одном варианте осуществления соединение формулы VI, (S)-6-метил-N-((S)-1-фенилэтил)-2,3,4,9-

тетрагидро-1H-карбазол-1-амин



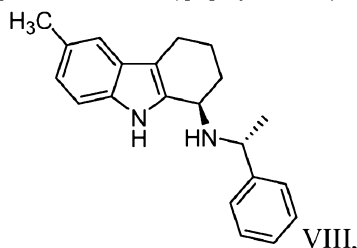
представляет собой промежуточное соединение в синтезе пирзинокарбазола V и может быть получено посредством двух стадий:

1 - конденсация соединения формулы VII, 6-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-1-она,



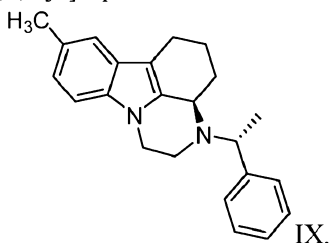
с хиральным вспомогательным веществом, (S)-(-)- α -метилбензиламином, с последующим 2 - стереоселективным восстановлением с помощью борогидрида натрия.

В одном варианте осуществления способ по настоящему изобретению представляет собой получение (R)-пирлиндол формулы II, где энантиомер соединения формулы VI, (R)-6-метил-N-((R)-1-фенилэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-1-амин (формула VIII)



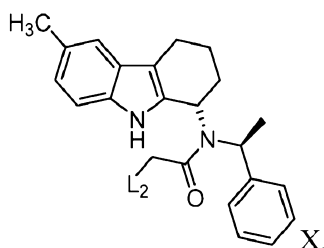
получают посредством конденсации соединения формулы VII с (R)-(+)- α -метилбензиламином.

В одном варианте осуществления соединение формулы VIII может быть ацилировано, циклизировано и восстановлено с получением соединения формулы IX, (R)-8-метил-3-((R)-1-фенилэтил)-2,3,3a,4,5,6-гексагидро-1H-пирзино[3,2,1-jk]карбазола

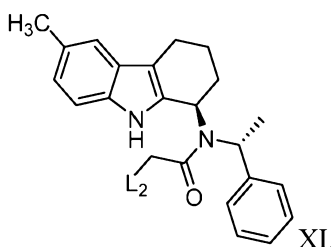


которое можно подвергать каталитическому гидрогенолизу с получением соединения (R)-пирлиндол формулы II.

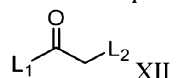
Другой аспект настоящего изобретения относится реакции N-ацилирования соединения формулы VI с получением соединения формулы X, 2-замещенного N-((S)-6-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-1-ил)-N-((S)-1-фенилэтил)ацетамида



Другой аспект настоящего изобретения относится к реакции N-ацилирования соединения формулы VIII с получением соединения формулы XI, 2-замещенного N-((R)-6-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-1-ил)-N-((R)-1-фенилэтил)ацетамида

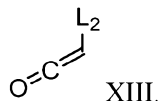


В одном варианте осуществления соединение формулы VI или соединение формулы VIII вводят в реакцию с соединением формулы XII, где L_1 и L_2 представляют собой уходящие группы, в подходящем растворителе и в присутствии подходящего щелочного средства



Примеры уходящих групп включают без ограничения галогены, такие как -Br, -Cl, или производные сульфоновых спиртов, такие как -OTs и -OMs, или гидроксильные группы -OH, или алкоксигруппы, такие как -OR₁, или ангидриды карбоновых кислот, такие как -OCOR₁, или имидазол. Предпочтительно L_1 представляет собой -Cl. R_1 представляет собой водород, C₁-C₆-алкил или арил.

Соединение формулы XII также может быть представлено кетеном формулы XIII



Кетенное соединение формулы XIII может быть получено коммерческим путем, или оно может быть получено *in situ* из соединения формулы XII. В уровне техники раскрыты процедуры получения кетена из ацилирующего средства XII (например, Brady et al. *Journal of Organic Chemistry* 1981, vol. 46, 20 p. 4047-4050).

В одном варианте осуществления подходящий растворитель для превращения соединения формулы VI в соединение формулы X согласно настоящему изобретению выбран без ограничения из апротонных растворителей, таких как хлороформ, дихлорметан (DCM), диметоксиэтан (DME), диэтиловый эфир и толуол.

В одном варианте осуществления, а также для получения даже лучших результатов вышеуказанный подходящий растворитель предпочтительно представляет собой толуол.

В одном варианте осуществления подходящее щелочное средство согласно настоящему изобретению выбрано без ограничения из третичных органических аминов, таких как пиридин и триэтиламин, карбонатной или гидрокарбонатной соли щелочных металлов, такой как карбонат калия, карбонат натрия, гидрокарбонат натрия или гидрокарбонат калия, гидроксида натрия (NaOH) и гидроксида калия (KOH).

В одном варианте осуществления, а также для получения даже лучших результатов щелочное средство предпочтительно представляет собой гидроксид натрия, еще более предпочтительно щелочное средство представляет собой 50% (вес./об.) водный раствор гидроксида натрия.

В одном варианте осуществления, а также для получения даже лучших результатов молярное соотношение компонентов реакции ацилирования, представляющих собой щелочное средство, соединение формулы VI и соединение формулы XII предпочтительно составляет от 1:1:1 до 15:1:4, более предпочтительно оно составляет 10:1:3.

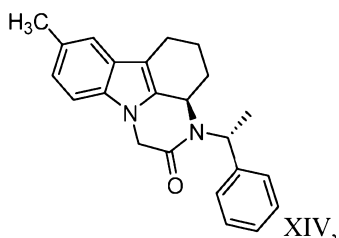
В одном варианте осуществления, а также для получения даже лучших результатов молярное соотношение компонентов реакции ацилирования, представляющих собой щелочное средство, соединение формулы VIII и соединение формулы XII, предпочтительно составляет от 1:1:1 до 15:1:4, более предпочтительно оно составляет 10:1:3.

В одном варианте осуществления реакцию проводят при температуре от -10 до 20°C, предпочтительно при 0-5°C в течение периода от 30 мин до 10 ч, более предпочтительно в течение 4 ч.

В одном варианте осуществления соединения формулы XII предпочтительно представляют собой ацилгалогенид.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к внутримолекулярной циклизации с участием индолацетамидной группы соединения формулы X с получением соединения формулы IV, где L_2 представляет собой уходящую группу в подходящем растворителе и в присутствии подходящего щелочного средства и межфазного катализатора.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к внутримолекулярной циклизации с участием индолацетамидной группы соединения формулы XI с получением соединения формулы XIV, (R)-8-метил-3-((R)-1-фенилэтил)-3a,4,5,6-тетрагидро-1H-пиазино[3,2,1-jk]карбазол-2(3H)-она



где L_2 представляет собой уходящую группу в подходящем растворителе и в присутствии подходящего щелочного средства и межфазного катализатора.

Примеры уходящих групп включают без ограничения галогены, такие как -Br, -Cl, -I, или производные сульфоновых спиртов, такие как -OTs и -OMs, или алкоксигруппы, такие как -OR₁. Предпочтительно L_2 представляет собой -Cl. R₁ представляет собой водород, C₁-C₆-алкил или арил.

В одном варианте осуществления соединение формулы XII предпочтительно представляет собой хлорацетилхлорид.

В одном варианте осуществления подходящее щелочное средство согласно настоящему изобретению выбрано без ограничения из третичных органических аминов, таких как пиридин и триметиламин, карбонатной или гидрокарбонатной соли щелочных металлов, такой как карбонат калия, карбонат натрия, гидрокарбонат натрия или гидрокарбонат калия, гидроксида натрия и гидроксида калия.

В одном варианте осуществления, а также для получения даже лучших результатов щелочное средство предпочтительно представляет собой гидроксид натрия, еще более предпочтительно щелочное средство представляет собой 50% (вес./об.) водный раствор гидроксида натрия.

В одном варианте осуществления подходящий растворитель согласно настоящему изобретению выбран без ограничения из апротонных растворителей, таких как хлороформ, дихлорметан, диметоксизтан, диэтиловый эфир и толуол. Предпочтительно растворитель представляет собой толуол.

В одном варианте осуществления подходящий межфазный катализатор согласно настоящему изобретению выбран без ограничения из группы, содержащей соли четвертичного аммония, такие как бромид тетрабутиламмония, бромид тетраэтиламмония, бромид бензилтрибутиламмония, гидросульфат тетрабутиламмония и хлорид бензилтрибутиламмония.

В одном варианте осуществления, а также для получения даже лучших результатов межфазный катализатор предпочтительно представляет собой бромид тетрабутиламмония.

В одном варианте осуществления, а также для получения даже лучших результатов молярное соотношение компонентов реакции циклизации, представляющих собой щелочное средство, соединение формулы X и межфазный катализатор, предпочтительно составляет от 1:1:0,005 до 15:1:0,1. Более предпочтительно оно составляет 10:1:0,01.

В одном варианте осуществления, а также для получения даже лучших результатов молярное соотношение компонентов реакции циклизации, представляющих собой щелочное средство, соединение формулы XI и межфазный катализатор, предпочтительно составляет от 1:1:0,005 до 15:1:0,1. Более предпочтительно оно составляет 10:1:0,01.

В одном варианте осуществления реакцию циклизации проводят при температуре от 20 до 100°C, предпочтительно при 65°C в течение периода от 30 мин до 2 ч, более предпочтительно в течение 1 ч.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к реакции селективного восстановления лактама соединения формулы IV с получением соединения формулы V в подходящем растворителе, в частности в апротонном растворителе, и с подходящим восстановителем.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к реакции селективного восстановления лактама соединения формулы XIV с получением соединения формулы IX в подходящем растворителе, в частности в апротонном растворителе, и с подходящим восстановителем.

Согласно настоящему изобретению подходящий восстановитель включает без ограничения литий-органические реагенты, такие как алюмогидрид лития (LiAlH₄), гидрид диизобутилалюминия (Dibal-H), гидрид алюминия (AlH₃) или бис(2-метоксиэтокси)алюмогидрид натрия, а также борорганический реагент или комплекс, такой как комплекс боран-THF.

В одном варианте осуществления, а также для получения даже лучших результатов восстановитель предпочтительно представляет собой бис(2-метоксиэтокси)алюмогидрид натрия.

В одном варианте осуществления подходящий растворитель для получения соединения формулы V или соединения формулы IX согласно настоящему изобретению включает без ограничения апротонный растворитель, такой как дихлорметан, тетрагидрофуран, диэтиловый эфир и толуол.

В одном варианте осуществления, а также для получения даже лучших результатов апротонный растворитель предпочтительно представляет собой тетрагидрофуран.

В одном варианте осуществления молярное соотношение компонентов для восстановления лактама восстановитель:соединение формулы IV предпочтительно составляет от 1:1 до 4:1, более предпочтительно оно составляет 3,3:1.

В одном варианте осуществления молярное соотношение компонентов для восстановления лактама

восстановитель: соединение формулы XIV предпочтительно составляет от 1:1 до 4:1, более предпочтительно оно составляет 3,3:1.

В одном варианте осуществления восстановление лактама проводят при температуре от комнатной температуры до 100°C, предпочтительно при 50°C в течение периода от 30 мин до 5 ч, предпочтительно в течение периода от 30 мин до 3 ч, более предпочтительно в течение 1 ч.

В одном варианте осуществления промежуточное соединение V, полученное с помощью способа согласно настоящему изобретению, может быть подвергнуто каталитическому гидрогенолизу или отщеплению фенилэтилгруппы под действием кислоты. Каталитический гидрогенолиз в подкисленной смеси органических растворителей обеспечивает получение соединения формулы III, (S)-пирлиндола. Каталитический гидрогенолиз происходит при давлении водорода или при условиях гидрогенолиза с переносом водорода.

В одном варианте осуществления промежуточное соединение IX, полученное с помощью способа согласно настоящему изобретению, может быть подвергнуто каталитическому гидрогенолизу или отщеплению фенилэтилгруппы под действием кислоты. Каталитический гидрогенолиз в подкисленной смеси органических растворителей обеспечивает получение соединения формулы III, (R)-пирлиндола. Каталитический гидрогенолиз происходит при давлении водорода или при условиях гидрогенолиза с переносом водорода.

В одном варианте осуществления отщепление фенилэтильной группы под действием кислоты предпочтительно проводят с применением средства для кислотного расщепления, такого как тригалогенид бора или алюминия. Более предпочтительно средство для кислотного отщепления представляет собой трихлорид бора, трибромид бора или хлорид алюминия.

В одном варианте осуществления при каталитическом гидрогенолизе предпочтительно применяют гетерогенный катализатор и проводят его под давлением водорода. Предпочтительно гетерогенный катализатор представляет собой палладий на угле. Более предпочтительно гетерогенный катализатор будет характеризоваться содержанием палладия, составляющим примерно 3,2 мол. %.

В одном варианте осуществления давление водорода для каталитического гидрогенолиза предпочтительно составляет 500-2000 кПа (5-20 бар), более предпочтительно оно составляет 700 кПа (7 бар).

В одном варианте осуществления температура для каталитического гидрогенолиза предпочтительно может составлять 20-70°C. Более предпочтительно температура составляет 50°C.

В одном варианте осуществления каталитический гидрогенолиз предпочтительно протекает в течение периода от 2 до 8 ч, более предпочтительно 5 ч.

В одном варианте осуществления подходящая подкисленная смесь растворителей для каталитического гидрогенолиза может представлять собой смесь из органических растворителей, выбранных из этилацетата, диметилформамида, метанола, этанола, изопропанола и дихлорметана, предпочтительно смесь растворителей состоит из смеси протонного растворителя с дихлорметаном, более предпочтительно метанола с дихлорметаном.

В одном варианте осуществления подкисление смеси растворителей предпочтительно проводят путем поглощения газа HCl.

В одном варианте осуществления полученное неочищенное соединение формулы III или формулы II высокой чистоты не требует какой-либо нейтрализации основанием, и его быстро перекристаллизуют из воды и/или протонного растворителя.

Один конкретный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой способ, включающий следующие стадии:

помещение соединения формулы VI или VIII в толуол;

добавление 50% (вес./об.) водного NaOH при 0-5°C;

добавление смеси хлорацетилхлорида в толуоле в полученную ранее комбинацию при температуре и в течение периода времени, достаточных для обеспечения протекания реакции, в частности при 0-5°C в течение 4 ч;

добавление воды в охлажденную с помощью ледяной воды реакционную смесь из предыдущей стадии;

разделение фаз и экстрагирование водной фазы с помощью толуола;

обработка органической фазы раствором органических или неорганических кислот и фильтрование полученной суспензии, в частности 2M водной HCl;

выделение и повторное использование отфильтрованного твердого вещества, идентифицированного как соль соединения формулы VI или соль соединения формулы VIII, на стадии хлорацетилирования;

разделение фаз исходного раствора и экстрагирование водной фазы с помощью толуола;

высушивание органической фазы, фильтрование и концентрирование при пониженном давлении с получением смеси неочищенного соединения формулы X или XI в толуоле;

добавление межфазного катализатора и 50% (вес./об.) водного гидроксида натрия к смеси неочищенного продукта (в частности, в толуоле), полученной на предыдущей стадии при температуре и в течение периода времени, достаточных для обеспечения протекания реакции, в частности при 65°C в течение 1 ч;

добавление воды к смеси при 0°C и разделение фаз; промывание органического слоя с помощью водной HCl и воды;

высушивание органического слоя, фильтрование и выпаривание с получением соединения формулы IV или XIV;

помещение соединения формулы IV или соединения формулы XIV в THF;

добавление смеси бис(2-метоксиэтокси)алюмогидрида натрия в THF в смесь THF, полученную ранее при температуре и в течение периода времени, достаточных для обеспечения протекания реакции (может потребоваться дополнительное количество смеси бис(2-метоксиэтокси)алюмогидрида натрия в толуоле);

добавление 5% (вес./об.) водного NaOH, воды и DCM; разделение фаз и экстрагирование водной фазы с помощью DCM;

высушивание органической фазы, фильтрование и выпаривание растворителя с получением неочищенного продукта формулы V или IX;

помещение неочищенного продукта, полученного на предыдущей стадии, в DCM и добавление метанола (MeOH) с получением соединения формулы V или IX.

Способ по настоящему изобретению подходит для промышленного применения и предоставляет преимущества, такие как применение смеси хлорангидрида, в частности ацетилхлорида, в двухфазной системе, состоящей из смеси толуола и 50% (вес./об.) водного раствора гидроксида натрия, в качестве альтернативы нестабильной смеси триметиламина и хлорангидрида; а также загрузка применяемого межфазного катализатора является очень сниженной, в частности менее 0,1 эквивалента относительно соединения формулы X.

Способ по настоящему изобретению также описывает селективное восстановление лактамного кольца с получением пиперазина.

В одном варианте осуществления фармацевтически приемлемые соли согласно настоящему изобретению включают терапевтически активную нетоксичную форму соли кислоты, которую способны образовывать соединения формулы II и III.

Форма соли присоединения кислоты соединения формулы II и III, которая существует в своей свободной форме в виде основания, может быть получена путем обработки свободного основания подходящей кислотой, такой как неорганическая кислота, например хлористоводородная, бромистоводородная, серная, фосфорная, азотная кислота и т.п.; или органическая кислота, такая как, например, уксусная, лимонная, лимонная безводная, миндальная, гидроксидукусная, молочная, пировиноградная, малеиновая, малоновая, фумаровая, яблочная, метансульфоновая, янтарная, винная, п-толуолсульфоновая, цикламовая, этансульфоновая, глутаминовая, 1,2-этандисульфоновая кислота и т.п.

В одном варианте осуществления форму соли можно превратить в свободную форму путем обработки основанием.

В одном варианте осуществления соединения формулы II и III и их соли могут быть в форме сольвата, который включен в объем настоящего изобретения. Такие сольваты включают, например, гидраты, алкоголяты и т.п.

В одном варианте осуществления во всех вышеуказанных объектах оптически активный центр может предусматривать обе конфигурации "R"- или "S"-.

В одном варианте осуществления соединения формулы I, II и III и некоторые промежуточные соединения имеют один или два стереогенных центра в своей структуре. Данный стереогенный центр может присутствовать в R- или S-конфигурации, указанные обозначения R и S применяют в соответствии с правилами, описанными в Pure Applied Chemistry 1976, 45, 11-30.

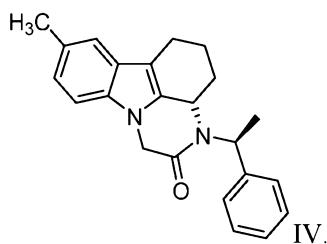
Настоящее изобретение относится ко всем стереоизомерным формам, таким как энантиомерные и диастереомерные формы соединений формулы I, II и III или промежуточных соединений.

Получение соединения формулы III, исходя из соединения формулы VII, можно осуществлять с помощью серий отдельных реакций, посредством которых выделяют каждое промежуточное соединение, или можно осуществлять в качестве телескопического синтеза.

Применительно к настоящему изобретению энантиомерно чистым считают, если энантиомерная чистота равна 97% или больше.

В соответствии с настоящим изобретением энантиомер II и III пирлиндол, полученный посредством способа по настоящему изобретению, может быть получен в виде фармацевтических композиций, которые, в частности, применимы для лечения нарушений ЦНС, в частности депрессии. Такие композиции содержат (R)-пирлиндол II или (S)-пирлиндол III с фармацевтическими носителями и/или вспомогательными веществами, известными специалисту в данной области техники.

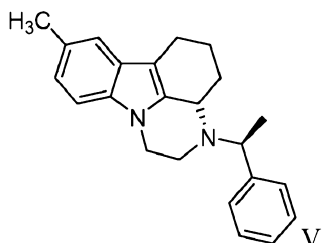
Пример 1. Получение (S)-8-метил-3-((S)-1-фенилэтил)-3а,4,5,6-тетрагидро-1H-пиразино[3,2,1-jk]карбазол-2(3H)-она (формула IV)



В одном варианте осуществления получение (S)-8-метил-3-((S)-1-фенилэтил)-3а,4,5,6-тетрагидро-1Н-пиразино[3,2,1-*jk*]карбазол-2(3Н)-она (формула IV) проводили следующим образом. К раствору VI, (S)-6-метил-N-((S)-1-фенилэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-карбазол-1-амин, (30 г, 98,5 ммоль) в толуоле (300 мл) добавляли по каплям 50% (вес./об.) водный NaOH (79 г) при 0-5°C, затем добавляли по каплям раствор хлорацетилхлорида (12 мл, 148 ммоль, 1,5 эквив.) в толуоле (15 мл) при 0-5°C. Смесь перемешивали при 0-5°C в течение примерно 2,5 ч и добавляли по каплям дополнительный хлорацетилхлорид (12 мл, 148 ммоль, 1,5 эквив.) в толуоле (15 мл) при 0-5°C. Смесь перемешивали при 0-5°C в течение примерно 1,5 ч. К реакционной смеси добавляли воду при поддержании температуры ниже 5°C. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью толуола. Органическую фазу обрабатывали с помощью 2М водной HCl. Полученную суспензию фильтровали. Отфильтрованное твердое вещество идентифицировали как HCl-соль VI, которую можно высвободить и вернуть на стадию хлорацетилирования. Фазы исходного раствора разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью толуола. Органическую фазу высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до приблизительно 350 мл в виде раствора в толуоле. Толуольный раствор неочищенного продукта соединения формулы X вводили в реакцию на следующей стадии.

В одном варианте осуществления в том же реакционном сосуде к толуольному раствору неочищенного промежуточного соединения, полученного на предыдущей стадии, добавляли ТВАВ (0,394 г, 1,22 ммоль, 1% вес./вес. для теоретического выхода на предыдущей стадии) и 50% (вес./об.) водный NaOH (8,1 г, 10 эквив.). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. при 65°C до завершения реакции. К смеси добавляли воду при 0°C и фазы разделяли, органическую фазу промывали с помощью водной HCl и воды, затем высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением 32,87 г соединения IV, (S)-8-метил-3-((S)-1-фенилэтил)-3а,4,5,6-тетрагидро-1Н-пиразино[3,2,1-*jk*]карбазол-2(3Н)-она, (выход: 97% для двух стадий) в виде коричневого твердого вещества. Неочищенный продукт вводили в реакцию на следующей стадии без дополнительной очистки.

Пример 2. Получение (S)-8-метил-3-((S)-1-фенилэтил)-2,3,3а,4,5,6-гексагидро-1Н-пиразино[3,2,1-*jk*]карбазола (формула V)



В одном варианте осуществления получение (S)-8-метил-3-((S)-1-фенилэтил)-2,3,3а,4,5,6-гексагидро-1Н-пиразино[3,2,1-*jk*]карбазола (формула V) проводили следующим образом. К перешиваемому раствору 32,87 г IV, (S)-8-метил-3-((S)-1-фенилэтил)-3а,4,5,6-тетрагидро-1Н-пиразино[3,2,1-*jk*]карбазол-2(3Н)-она, (95,4 ммоль) в сухом THF (170 мл) добавляли по каплям 66 мл раствора бис(2-метоксиэтокси)алюмогидрида натрия в толуоле (70% вес./вес., 237 ммоль, 2,5 эквив.). Реакционную смесь нагревали до 40°C и по окончании добавления смесь перемешивали при 50°C до полного поглощения исходного материала. По каплям добавляли дополнительные 22 мл раствора бис(2-метоксиэтокси)алюмогидрида натрия (70% вес./вес., 79 ммоль, 0,8 эквив.). После завершения смесь охлаждали до комнатной температуры и осторожно добавляли 5% водный NaOH. Воду и DCM добавляли к смеси, фазы разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью DCM. Органическую фазу высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и растворитель выпаривали с получением коричневого твердого вещества (28,8 г). Данный неочищенный продукт растворяли в DCM и добавляли MeOH. В осадок выпадало белое твердое вещество. Твердое вещество фильтровали и промывали с помощью MeOH с получением V, (S)-8-метил-3-((S)-1-фенилэтил)-2,3,3а,4,5,6-гексагидро-1Н-пиразино[3,2,1-*jk*]карбазола, 14,6 г (выход: 46%) в виде грязно-белого хлопкоподобного твердого вещества.

Пример 3. Получение гидрохлорида (S)-пирлиндола (формула III).

В одном варианте осуществления получение гидрохлорида (S)-пирлиндола формулы III проводили следующим образом. Свободный амин V, ((S)-8-метил-3-((S)-1-фенилэтил)-2,3,3а,4,5,6-гексагидро-1Н-пиразино[3,2,1-*jk*]карбазол), (8,32 г, 25 ммоль) растворяли в DCM (42 мл) и добавляли избыток HCl в

MeOH (42 мл). Растворители выпаривали при пониженном давлении до сухого состояния с получением желтого масла. Остаток растворяли в MeOH (120 мл) и добавляли к дисперсии Pd/C (1,74 г, ~50% воды) в MeOH (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50°C при давлении водорода 750 кПа (7,5 бар) в течение 5 ч. После завершения (HPLC) суспензию фильтровали через слой целита и осадок на фильтре промывали с помощью MeOH. Уровень pH полученного раствора проверяли (<3) и выпаривали его с получением неочищенной гидрохлоридной соли соединения формулы III. К неочищенному материалу добавляли iPrOH и обеспечивали перемешивание суспензии с обратным холодильником. Суспензии фильтровали и высушивали продукт под вакуумом с получением гидрохлоридной соли (S)-пирлиндол, соединения формулы III (5,11 г, 19,5 ммоль, выход: 77%). Чистота >99,5% (HPLC). Энантиомерная чистота 99,5% (хиральная HPLC). MS (ESI): масса/заряд 227,2 (M+H)⁺.

Сравнительные выходы

	Выход N-ацилированной (%)	Циклизация с участием индолацетамидной группы (лактама) выход (%)	Восстановление лактама (пиперазин) выход (%)	Гидрогенолиз (пирлиндол) выход (%)
Настоящее изобретение	97		46	77
Andreeva <i>et al.</i> 1992	23,8			42
Vokanov <i>et al.</i> 1988	81	52	-	-

Неожиданно способ по настоящему изобретению для синтеза энантиомеров пирлиндол формулы II или III обеспечивает более высокие показатели отдельного и общего выхода, чем способы, уже раскрытые в литературе. В частности, более высокий выход образования лактамного кольца, в настоящем изобретении описан 97% выход, в то время как Vokanov *et al.* сообщают о 42% выходе. Более высокие показатели выхода также наблюдались в случае образования пиперазинового кольца, в настоящем изобретении описан 45% выход вместо 23,8%, продемонстрированных у Andreeva *et al.* То же наблюдали в случае гидрогенолиза, у Andreeva *et al.* раскрыт 42% выход для выделения соли пирлиндол, а в настоящем изобретении описан 77% выход в случае того же превращения. Дополнительным преимуществом способа, раскрытого в настоящем документе, является возможность удаления бензола, токсичного соединения, из каталитического гидрогенолиза. Еще одним дополнительным преимуществом является то, что способ, раскрытый в настоящий момент, также является более безопасным, чем, например, способ, раскрытый у Andreeva *et al.* 1992, где используется гидрид натрия (NaH) в присутствии диметилсульфоксида (DMSO) или диметилформамида (DMF). Способ, раскрытый в настоящем документе, является более безопасным, поскольку указанный способ не приводит к возникновению экзотермического распада.

Термин "содержащий", где бы ни применялся в данном документе, предназначен для обозначения наличия заявленных признаков, целых чисел, стадий, компонентов, но не для исключения наличия или добавления одного или более других признаков, целых чисел, стадий, компонентов или их групп.

Обычному специалисту в данном уровне техники будет понятно, что, если в данном документе не указано иное, конкретная описанная последовательность стадий является лишь иллюстративной и может варьироваться без отступления от изобретения. Таким образом, если не указано иное, описанные стадии являются неупорядоченными в том смысле, что, если возможно, стадии можно выполнять в любом удобном или необходимом порядке.

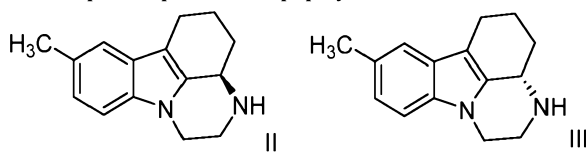
Изобретение не следует рассматривать как каким-либо образом ограниченное описанными вариантами осуществления, и обычный специалист в данном уровне техники предусмотрит множество возможностей для его модификаций.

Вышеописанные варианты осуществления можно комбинировать.

В следующей формуле изобретения дополнительно изложены варианты осуществления данного изобретения.

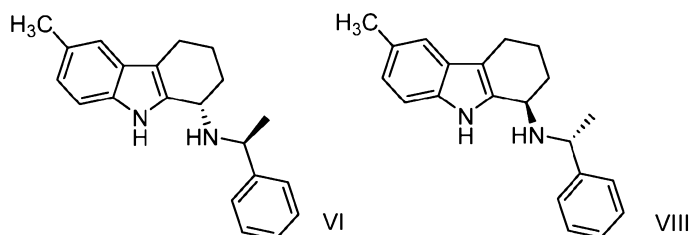
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ синтеза энантиомеров пирлиндола формулы II или III

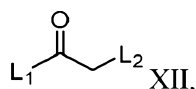


или их фармацевтически приемлемых солей, предусматривающий следующие стадии:

осуществление реакции соединения формулы VI, (S)-6-метил-N-((S)-1-фенилэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-1-амина, или соединения формулы VIII, (R)-6-метил-N-((R)-1-фенилэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-1-амина

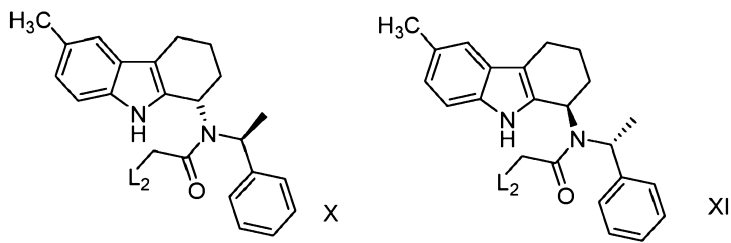


и ацилирующего соединения формулы XII



где L₁ представляет собой уходящую группу, выбранную из -Br, -Cl, -OTs, -OMs, OH, -OR₁, -OCOR₁ и имидазола;

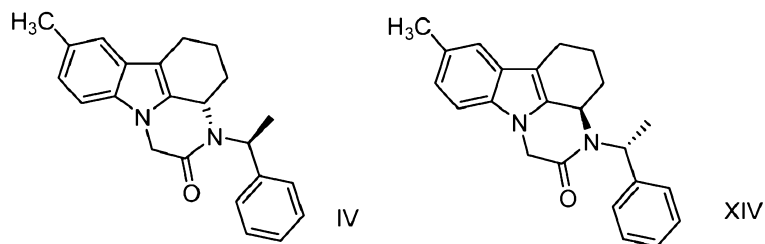
R₁ представляет собой водород, C₁-C₆-алкильную цепь или арил, в первом апротонном растворителе в присутствии щелочного средства с получением соединения формулы X, 2-замещенного N-((S)-6-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-1-ил)-N-((S)-1-фенилэтил)ацетамида, или соединения формулы XI, 2-замещенного N-((R)-6-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-1-ил)-N-((R)-1-фенилэтил)ацетамида



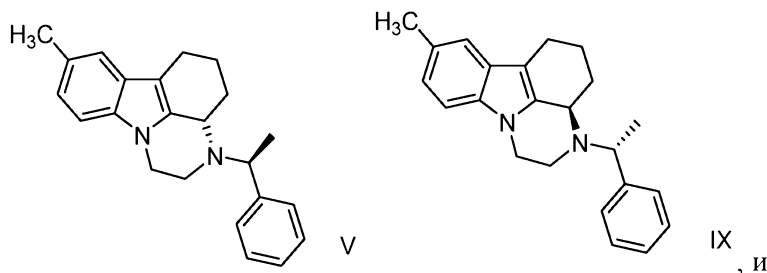
осуществления внутримолекулярной циклизации с участием индолацетамидной группы соединения формулы X или соединения формулы XI,

где L₂ представляет собой уходящую группу, выбранную из -Br, -Cl, -I, -OTs, -OMs, -OH, -OR₁, во втором апротонном растворителе в присутствии щелочного средства и межфазного катализатора с получением соединения формулы IV, (S)-8-метил-3-((S)-1-фенилэтил)-3a,4,5,6-тетрагидро-1H-пиразино[3,2,1-jk]карбазол-2(3H)-она, или

соединения формулы XIV, (R)-8-метил-3-((R)-1-фенилэтил)-3a,4,5,6-тетрагидро-1H-пиразино[3,2,1-jk]карбазол-2(3H)-она



восстановление лактамного кольца соединения формулы IV или соединения формулы XIV с получением соединения формулы V или соединения формулы IX соответственно в третьем апротонном растворителе в присутствии восстановителя



каталитический гидрогенолиз или отщепление фенильной группы под действием кислоты с получением энантиомеров пирлиндола формулы II или III или их фармацевтически приемлемых солей.

2. Способ по предыдущему пункту, где щелочное средство выбрано из третичного органического амина, карбонатной соли щелочного металла и гидрокарбонатной соли щелочного металла.

3. Способ по предыдущему пункту, где третичный органический амин представляет собой пиридин или триметиламин.

4. Способ по п.2, где карбонатная соль щелочного металла представляет собой карбонат калия или карбонат натрия.

5. Способ по п.2, где гидрокарбонатная соль щелочного металла представляет собой гидрокарбонат натрия или гидрокарбонат калия.

6. Способ по п.1, где щелочное средство представляет собой гидроксид натрия или гидроксид калия.

7. Способ по любому из предыдущих пунктов, где щелочное средство представляет собой гидроксид натрия, в частности щелочное средство представляет собой 50% (вес./об.) водный раствор гидроксида натрия.

8. Способ по любому из предыдущих пунктов, где первый апротонный растворитель и второй апротонный растворитель независимо выбраны из хлороформа, дихлорметана, диметоксиэтана, диэтилового эфира и толуола.

9. Способ по любому из предыдущих пунктов, где первый апротонный растворитель представляет собой толуол.

10. Способ по любому из предыдущих пунктов, где второй апротонный растворитель представляет собой толуол.

11. Способ по любому из предыдущих пунктов, где третий апротонный растворитель выбран из дихлорметана, тетрагидрофурана, диэтилового эфира и толуола.

12. Способ по любому из предыдущих пунктов, где третий апротонный растворитель представляет собой тетрагидрофуран.

13. Способ по любому из предыдущих пунктов, где L_1 представляет собой -Cl.

14. Способ по любому из предыдущих пунктов, где L_2 представляет собой -Cl.

15. Способ по любому из предыдущих пунктов, где R_1 представляет собой C_1 - C_6 -алкильную цепь.

16. Способ по любому из предыдущих пунктов, где молярное соотношение щелочное средство:соединение формулы VI или VIII:соединение формулы XII составляет от 1:1:1 до 15:1:4.

17. Способ по любому из предыдущих пунктов, где молярное соотношение щелочное средство:соединение формулы VI или VIII:соединение формулы XII составляет 10:1:3.

18. Способ по любому из предыдущих пунктов, где молярное соотношение щелочное средство:соединение формулы X или XI:межфазный катализатор составляет от 1:1:0,005 до 15:1:0,1.

19. Способ по любому из предыдущих пунктов, где молярное соотношение щелочное средство:соединение формулы X или XI:межфазный катализатор составляет 10:1:0,01.

20. Способ по любому из предыдущих пунктов, где молярное соотношение восстановитель:соединение формулы IV или соединение формулы XIV составляет от 1:1 до 4:1.

21. Способ по любому из предыдущих пунктов, где молярное соотношение восстановитель:соединение формулы IV или соединение формулы XIV составляет 3,3:1.

22. Способ по любому из предыдущих пунктов, где восстановитель выбран из алюмогидрида лития ($LiAlH_4$), гидрида диизобутилалюминия (Dibal-H), гидрида алюминия (AlH_3), бис(2-метоксиэтокси)алюмогидрида натрия и комплекса боран-тетрагидрофуран (THF), предпочтительно бис(2-метоксиэтокси)алюмогидрида натрия.

23. Способ по любому из предыдущих пунктов, где межфазный катализатор выбран из галогеносодержащей соли четвертичного аммония, такой как бромид тетрабутиламмония, бромид тетраэтиламмония, бромид бензилтрибутиламмония, гидросульфат тетрабутиламмония и хлорид бензилтрибутиламмония.

24. Способ по любому из предыдущих пунктов, где ацилирующее соединение XII представляет собой хлорацетилхлорид.

25. Способ по любому из предыдущих пунктов, где межфазный катализатор представляет собой бромид тетрабутиламмония.

26. Способ по любому из предыдущих пунктов, где фармацевтически приемлемая соль энантиомера II или III пирлиндола представляет собой ацетатную соль, гидрохлоридную соль, гидробромидную соль, манделатную соль, цитратную соль, сукцинатную соль, тартратную соль, малонатную соль, малеатную соль, метансульфонатную соль, лактатную соль, этансульфонатную соль, глутаматную соль, фосфатную соль.

27. Способ по любому из предыдущих пунктов, где каталитический гидрогенолиз осуществляют при 20-70°C, предпочтительно 50°C.

28. Способ по любому из предыдущих пунктов, где каталитический гидрогенолиз осуществляют в течение 2-8 ч, предпочтительно 5 ч.

29. Способ по любому из предыдущих пунктов, где каталитический гидрогенолиз осуществляют при давлении водорода 500-2000 кПа, более предпочтительно 700 кПа.

30. Способ по любому из предыдущих пунктов, где каталитический гидрогенолиз осуществляют при 20-70°C в течение 2-8 ч и при давлении водорода 500-2000 кПа.

31. Способ по любому из предыдущих пунктов, где каталитический гидрогенолиз осуществляют с применением подкисленной смеси растворителей, выбранных из этилацетата, диметилформамида, метанола, этанола, изопропанола и дихлорметана, предпочтительно подкисленная смесь растворителей представляет собой смесь протонного растворителя с дихлорметаном, более предпочтительно метанола с дихлорметаном.

