



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 123692

(13) C2

(51) МПК

C07D 487/04 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2019 10930**
(22) Дата подання заявки: **20.04.2018**
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: **13.05.2021**
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **110037, 17167851.9**
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **21.04.2017, 24.04.2017**
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **PT, EP**
(41) Публікація відомостей про заявку: **10.02.2020, Бюл.№ 3**
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: **12.05.2021, Бюл.№ 19**
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: **PCT/IB2018/052753, 20.04.2018**
(72) Винахідник(и): **да Коста Перейра Роза Карла Патрісія (PT), Рамос Даміл Жуан Карлос (PT), Кордейру Сімойнш Ана Ванесса (PT), Сілва Серра Жуан Педро (PT)**

(73) Володілець (володільці): **ТЕХНІМЕДЕ, СОСІЕДАДЕ ТЕКНІКО-МЕДІСІНАЛ, СА,**
Rua Da Tapada Grande, Nº2, Abrunheira - Sintra, 2710-089 Sintra, Portugal (PT)
(74) Представник: **Михайлюк Ганна Валентинівна, реєстр. №184**
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
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, (19920101), vol. 26, no. 5, pages 365 - 369
A. I. BOKANOV ET AL., "SYNTHESIS OF HETEROCYCLES ON THE BASIS OF IMINOTETRAHYDROCARBAZOLES. I. 3-BENZYL-8-METHYL-2-OXO-2,3,4,5,6-HEXAHYDRO-1H-PYRAZINO[3,2,1-j,k]", CHEMISTRY OF HETEROCYCLIC COMPOUNDS, (19870101), vol. 23, no. 12, pages 1311 - 1315
RODERICK W. R. ET AL., "Derivatives of Piperazine. XXXV. Synthesis of 2-Phenylpiperazine and Some Derivatives", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, (19660101), doi:10.1021/JM00320A005, ISSN 0022-2623, pages 181 - 185
P. YU. IVANOV ET AL., "New approach to the synthesis of pyrazidol", PHARMACEUTICAL CHEMISTRY JOURNAL, US, (19870101), vol. 21, no. 1, doi:10.1007/BF00764890, ISSN 0091-150X, pages 62 - 65

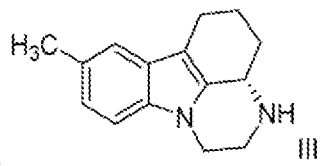
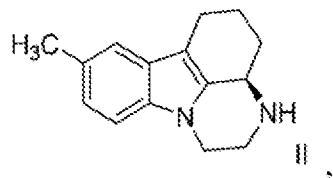
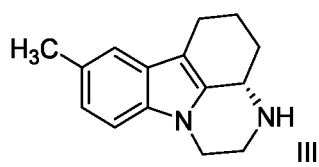
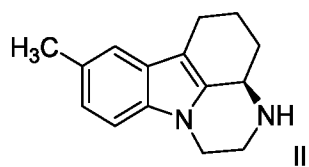
(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ПІПЕРАЗИНОВОГО КІЛЬЦЯ ДЛЯ СИНТЕЗУ ПОХІДНИХ ПІРАЗИНОКАРБАЗОЛІВ

(57) Реферат:

Даний винахід стосується поліпшеного способу синтезу піперазинового кільця, зокрема, для одержання гетероциклічних сполук, застосовних як проміжні сполуки у синтезі піразинокарбазолів, таких як антидепресант пірліндол.
Описаний спосіб застосовується для одержання енантіомерів пірліндолу або їхньої

UA 123692 C2

фармацевтично прийнятної солі.

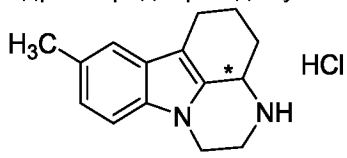


Галузь техніки

Даний винахід стосується поліпшеного способу синтезу піперазинового кільця, зокрема, для одержання гетероциклічних сполук, застосованих як проміжні сполуки у синтезі піразинокарбазолів, таких як антидепресант пірліндол. Описаний спосіб застосовується для

Рівень техніки

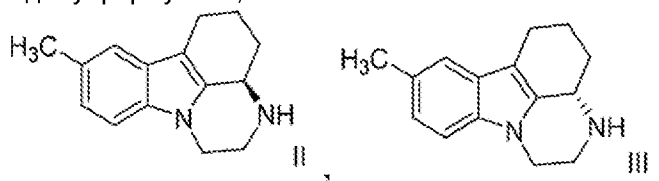
Гідрохлорид пірліндолу являє собою сполуку, представлену формулою I:



I.

Це тривіальна назва гідрохлориду 8-метил-2,3,3а, 4,5,6-гексагідро-1Н-піразино[3,2,1-
jk]карбазолу, який являє собою активний фармацевтичний інгредієнт, представлений на ринку під назвою Pyrazidol™. Сполука є ефективною як антидепресивний засіб.

Щодо хімічної структури пірліндол належить до групи піразинокарбазолів. Він складається з одного стереогенного центру, який визначає існування двох енантіомерів: (R)-пірліндолу формули II та (S)-пірліндолу формули III,



Хоча дослідження для одержання даних щодо фармакологічних характеристик пірліндолу та щодо клінічного застосування здійснювали із застосуванням рацемату, останнім часом спостерігається підвищений інтерес до фармакологічного профілю кожного енантіомеру (WO 2015/171005 A1).

У документі WO 2015/171003A1 (Tecnimed group), поданого 9-го травня 2014 року, розкрито розділення рацемічного пірліндолу з одержанням оптично активного пірліндолу. Описаний синтез за методом розділення-рацемізація-рециклізація (RRR) включає дериватизацію шляхом одержання пар діастереомерів у вигляді солей з оптично активної органічної кислоти. Такі діастереомери можуть бути розділені за допомогою традиційних методик, таких як кристалізація. Хоча це дуже ефективна процедура для одержання у лабораторному масштабі або доклінічної партії (R)- або (S)-пірліндолу, вона є економічно недоцільною у промисловому масштабі, оскільки спосіб ґрунтується на використанні рацемату пірліндолу як вихідного матеріалу.

Способи одержання пірліндолу включають утворення піперазинового кільця. У рівні техніки розкриті різні способи утворення піперазинового кільця, але вони в основному характеризуються багатостадійним підходом та мають недоліки, які полягають у низьких показниках виходу, дорогих реактивах, або, як повідомляється, не є успішними (Roderick et al. Journal of Medicinal Chemistry 1966, 9, 181-185).

У випадку першого асиметричного синтезу енантіомерів пірліндолу, описаного Andreeva et al. (Pharmaceutical Chemistry 1992, 26, 365-369), розкритий одностадійний спосіб одержання піразинокарбазолпіперазинової кільцевої системи з аміну тетрагідрокарбазолу. Розкрито, що спосіб характеризується дуже низьким виходом (23,8 %), та у ньому передбачене застосування гідриду натрію (NaH) у присутності диметилсульфоксиду (DMSO) або диметилформаміду (DMF), причому обидві умови описані як такі, що призводять до екзотермічного розкладу, який може зумовлювати спалахування під час реакції або некерований нагрів під час реакції.

У суміші гідриду натрію з DMSO утворюється димсил-аніон. Цей аніон дуже часто застосовують у лабораторних масштабах, але, оскільки він нестабільний, його застосування у великому масштабі слід здійснювати з дотриманням особливих запобіжних заходів. Розклад димсил-аніона є екзотермічним. Повідомляється, що розклад димсил-аніона починається навіть за 20 °C, а за температури вище 40 °C він розкладається зі значною швидкістю (Lyness et al. US 3288860).

Суміш DMF та гідриду натрію описана у Sax & Lewis's Dangerous Properties of Industrial Materials як така, що призводить до бурхливої реакції зі спалахуванням за температури вище 50 °C. У Buckey et al., (Chemical & Engineering News, 1982, 60(28), 5) описаний некерований нагрів реактора дослідної установки, який містить гідрид натрію та DMF, за температури від 50 °C. Випробування із застосуванням калориметрії за різної швидкості нагріву (ARC) показали

екзотермічну активність до 26 °С. Подібну поведінку також спостерігали з DMA. У De Wall et al. (Chem. Eng. News, 1982, 60(37), 5) описаний подібний випадок, де некерований нагрів починається за 40 °С, а температура підіймалася до 100 °С за менше ніж 10 хвилин з випарюванням більшої частини DMF.

5 Альтернативний спосіб одержання піперазинової кільцевої системи з похідної піразинокарбазолу може включати утворення лактамного кільця за допомогою підходу, який передбачає три стадії:

здійснення реакції N-ацилювання;

10 здійснення внутрішньомолекулярної циклізації за участю індолацетамідної групи з одержанням лактамного кільця;

відновлення лактаму.

Внутрішньомолекулярна циклізація за участю індолхлорацетамідної групи з одержанням лактамного кільця була описана Bokanov et al. (Pharmaceutical Chemistry Journal 1988, 23, 12, 1311-1315), зокрема, у неенантіоселективному синтезі похідних піразинокарбазолону. Bokanov et al. не описували відновлення лактаму з одержанням піперазинового кільця.

15 Внутрішньомолекулярна циклізація за участю індолхлорацетамідної групи з одержанням лактамного кільця також була описана як Rubiralta et al. (Journal of Organic Chemistry 1989, 54, 23, 5591-5597), так і Bennasar, et al. (Journal of Organic Chemistry 1996, 61, 4, 1239-1251) як неочікуваний результат реакції фотоциклізації. Рівень перетворення лактаму був низьким (вихід <11 %).

20 Відновлення за допомогою лактаму піразинону у піперазинові кільцеві системи розкрито як Aubry et al. (Biorganic Medicinal Chemistry 2007, 17, 2598-2602), так і Saito et al. (Tetrahedron 1995, 51, 30, 8213-8230) у повному синтезі алкалоїдних природних сполук.

Існує потреба у поліпшених способах одержання похідних з піперазиновим кільцем, зокрема, енантіоселективних способах одержання проміжних сполук піразинокарбазолових попередників сполук, які являють собою енантіомери пірліндолу формули II та III.

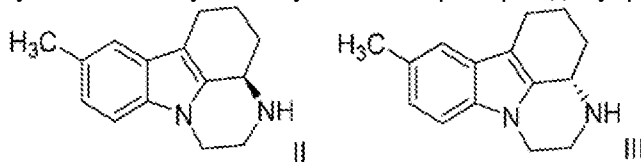
Такі факти розкриті з метою ілюстрації технічної задачі, яку розглядають у даному винаході.

Загальний опис

30 Розкритий у даному документі спосіб забезпечує поліпшений спосіб одержання піперазинового кільця, зокрема, одержання піразинокарбазолів, таких як енантіомери II та III пірліндолу або їхні фармацевтично прийнятні солі.

Даний винахід стосується перетворення сполуки формули VI, ((S)-6-метил-N-((S)-1-фенілетил)-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-карбазол-1-амін), на сполуку формули IV, (S)-8-метил-3-((S)-1-фенілетил)-3а, 4,5,6-тетрагідро-1Н-піразино[3,2,1-jk]карбазол-2(3H)-он), яка може бути одержана за допомогою підходу, що передбачає дві стадії та одну реакційну ємність, який включає здійснення N-ацилювання та внутрішньомолекулярної циклізації за участю індолацетамідної групи. Реакцію N-ацилювання проводять за двофазних лужних умов; сполуку формули VI, яка не прореагувала, вилучають за допомогою фільтрації у вигляді гідрохлоридної солі та повторно застосовують на стадії здійснення N-ацетилювання. Внутрішньомолекулярна циклізація за участю індолацетамідної групи також здійснюється у двофазній лужній системі в умовах міжфазного каталізатора. Кількість міжфазного каталізатора, який застосовується, була дуже зниженою, зокрема, менше 0,1 еквіваленту відносно сполуки формули X, більш точно 0,01 еквіваленту.

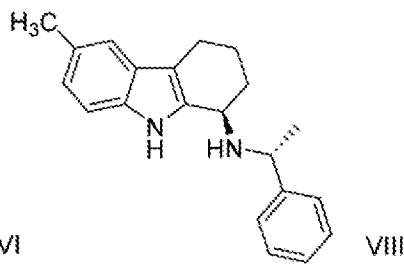
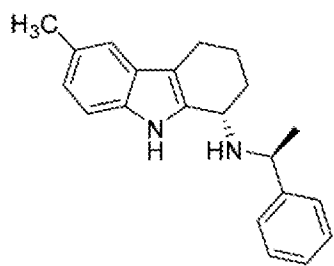
Даний винахід стосується способу синтезу енантіомерів пірліндолу формули II або III,



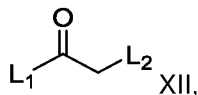
45

або їхньої фармацевтично прийнятної солі, який включає наступні стадії:

здійснення реакції сполуки формули VI, (S)-6-метил-N-((S)-1-фенілетил)-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-карбазол-1-аміну, або сполуки формули VIII, (R)-6-метил-N-((R)-1-фенілетил)-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-карбазол-1-аміну,



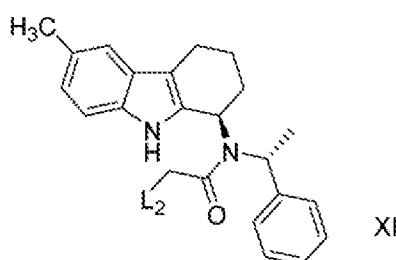
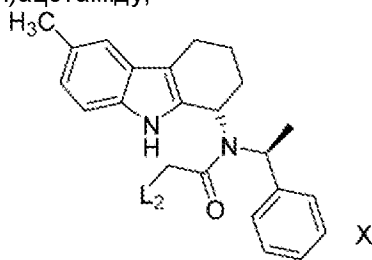
і ацилювальної сполуки формули XII,



де

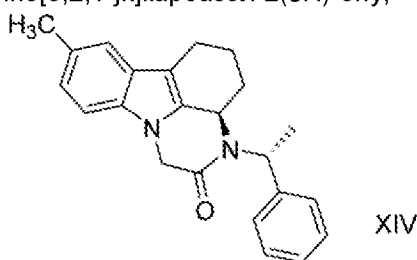
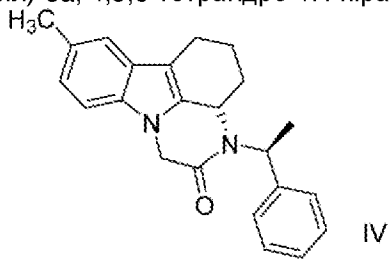
L1 являє собою групу, що відходить, вибрану з -Br, -Cl, -OTs, -OMs, OH, -OR₁, -OCOR₁ або імідазолу;

R₁ являє собою водень, C₁-C₆алільний ланцюг або арил, у першому апротонному розчиннику у присутності підлогувального засобу з одержанням сполуки формули X, 2-заміщеного N-((S)-6-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-1-іл)-N-((S)-1-фенілетил)ацетаміду, або сполуки формули XI, 2-заміщеного N-((R)-6-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-1-іл)-N-((R)-1-фенілетил)ацетаміду,

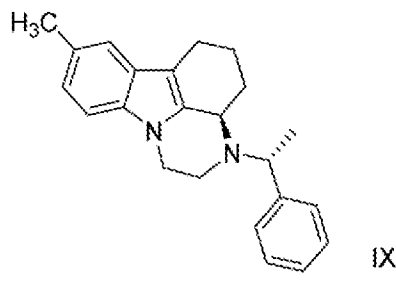
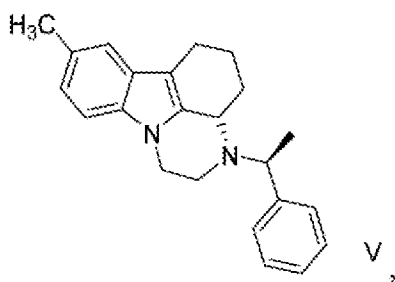


здійснення внутрішньомолекулярної циклізації за участю індолацетамідної групи сполуки формули X або сполуки формули XI,

де L₂ являє собою групу, що відходить, вибрану з -Br, -Cl, -I, -OTs, -OMs, -OH, -OR₁, у другому апротонному розчиннику у присутності підлогувального засобу та міжфазного каталізатора з одержанням сполуки формули IV, (S)-8-метил-3-((S)-1-фенілетил)-3а, 4,5,6-тетрагідро-1H-піразино[3,2,1-jk]карбазол-2(3H)-ону, або сполуки формули XIV, (R)-8-метил-3-((R)-1-фенілетил)-3а, 4,5,6-тетрагідро-1H-піразино[3,2,1-jk]карбазол-2(3H)-ону,



відновлення лактамного кільця сполуки формули IV або сполуки формули XIV з одержанням сполуки формули V або сполуки формули IX відповідно у третьому апротонному розчиннику у присутності відновника,



та

здійснення каталітичного гідрогенолізу або відщеплення фенільної групи під дією кислоти з одержанням енантіомерів пірліндолу формули II або III або їхніх фармацевтично прийнятних солей.

В одному варіанті здійснення підлугувальний засіб може бути вибраний з третинного органічного аміну, наприклад, піридину або триметиламіну; карбонатної солі лужного металу, наприклад, карбонату калію або карбонату натрію; гідрокарбонатної солі лужного металу, наприклад, гідрокарбонату натрію або гідрокарбонату калію; або солі лужного металу, наприклад, гідроксиду натрію або гідроксиду калію.

В одному варіанті здійснення підлугувальний засіб являє собою гідроксид натрію, зокрема, підлугувальний засіб являє собою 50 % (вага/об.) водний розчин гідроксиду натрію.

В одному варіанті здійснення перший апротонний розчинник та другий апротонний розчинник можуть бути незалежно вибрані з хлороформу, дихлорметану, диметоксиетану, діетилового етеру або толуолу, переважно перший апротонний розчинник може являти собою толуол; другий апротонний розчинник також може являти собою толуол.

В одному варіанті здійснення третій апротонний розчинник може бути вибраний з дихлорметану, тетрагідрофурану, діетилового етеру або толуолу, переважно він може являти собою тетрагідрофуран.

В одному варіанті здійснення L_1 може являти собою -Cl.

В одному варіанті здійснення L_2 може являти собою -Cl.

В одному варіанті здійснення R_1 може являти собою C_1 - C_6 алкільний ланцюг.

В одному варіанті здійснення молярне співвідношення підлугувальний засіб:сполука формули VI або VIII:сполука формули XII може становити від 1:1:1 до 15:1:4, переважно 10:1:3.

Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, де молярне співвідношення підлугувальний засіб:сполука формули X або XI:міжфазний каталізатор може становити від 1:1:0,005 до 15:1:0,1, переважно 10:1:0,01.

В одному варіанті здійснення молярне співвідношення відновник:сполука формули IV або сполука формули XIV може становити від 1:1 до 4:1, переважно 3,3:1.

В одному варіанті здійснення відновник може бути вибраний з алюмогідриду літію ($LiAlH_4$), гідриду діізобутиلالюмінію (Dibal-H), гідриду алюмінію (AlH_3), біс(2-метоксиетокси)алюмогідриду натрію або комплексу боран-тетрагідрофуран (THF), переважно біс(2-метоксиетокси)алюмогідриду натрію.

В одному варіанті здійснення міжфазний каталізатор може бути вибраний з галогеновмісних солей четвертинного амонію, таких як бромід тетрабутиламонію, бромід тетраетиламонію, бромід бензилтрибутиламонію, гідросульфат тетрабутиламонію та хлорид бензилтрибутиламонію.

В одному варіанті здійснення ацилювальна сполука XII являє собою хлорацетилхлорид.

В одному варіанті здійснення міжфазний каталізатор являє собою бромід тетрабутиламонію.

В одному варіанті здійснення фармацевтично прийнятна сіль енантіомеру III або II пірліндолу може являти собою ацетатну сіль, гідрохлоридну сіль, гідробромідну сіль, манделатну сіль, цитратну сіль, сукцинатну сіль, тартратну сіль, малонатну сіль, малеатну сіль, метансульфонатну сіль, лактатну сіль, етансульфонатну сіль, глутаматну сіль, фосфатну сіль.

В одному варіанті здійснення каталітичний гідрогеноліз можна здійснювати за 20-70 °C, переважно 50 °C.

В одному варіанті здійснення каталітичний гідрогеноліз можна здійснювати протягом 2-8 годин, переважно 5 годин.

В одному варіанті здійснення каталітичний гідрогеноліз можна здійснювати за тиску водню 500 кПа – 2000 кПа (5-20 бар), більш переважно 700 кПа (7 бар).

В одному варіанті здійснення каталітичний гідрогеноліз здійснюють за 20-70 °C, переважно протягом 2-8 годин та за тиску водню 500 кПа – 2000 кПа (5-20 бар).

В одному варіанті здійснення каталітичний гідрогеноліз можна проводити із застосуванням підкисленої суміші розчинників, вибраних з етилацетату, диметилформаміду, метанолу, етанолу, ізопропанолу та дихлорметану, переважно підкислена суміш розчинників являє собою суміш протонного розчинника з дихлорметаном, більш переважно метанолу з дихлорметаном.

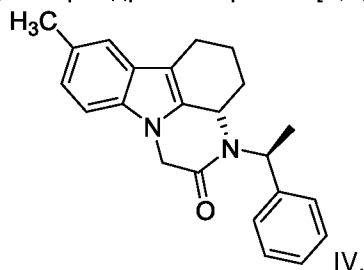
В одному варіанті здійснення сполуку, яка являє собою похідну піразинокарбазолу формули V, одержували шляхом селективного відновлення лактамного кільця сполуки формули IV з одержанням піперазинового кільця.

В одному варіанті здійснення каталітичний гідрогеноліз сполуки формули V, одержаної за допомогою цього способу, забезпечує високу чистоту неочищеної сполуки формули III, ((S)-пірліндолу), яка потребує простих стадій очищення, оскільки підлугування не є необхідним.

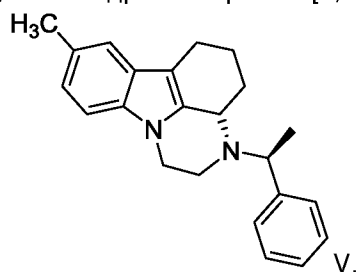
Докладний опис

У даному винаході представлений спосіб синтезу піперазинових кілець, зокрема, для одержання гетероциклічних сполук, застосовних як проміжні сполуки у синтезі піразинокарбазолів. Такі проміжні сполуки є придатними для застосування у асиметричному синтезі енантіомерів пірліндолу, які легко перетворюються у відповідні солі кислот.

- 5 Даний винахід стосується реакцій N-ацилювання та внутрішньомолекулярної циклізації з одержанням похідної піразинокарбазолону формули IV (S)-8-метил-3-((S)-1-фенілетил)-3a, 4,5,6-тетрагідро-1H-піразино[3,2,1-jk]карбазол-2(3H)-ону:

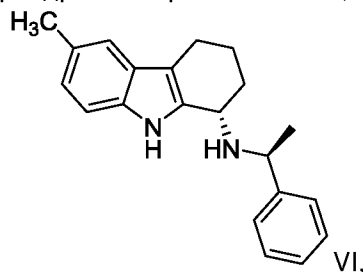


- 10 Інший аспект стосується селективного відновлення сполуки формули IV з одержанням сполуки, яка являє собою похідну піперазину формули V, (S)-8-метил-3-((S)-1-фенілетил)-2,3,3a, 4,5,6-гексагідро-1H-піразино[3,2,1-jk]карбазолу,



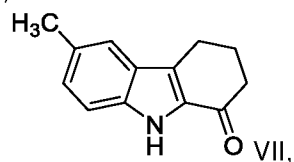
- яку можна піддавати каталітичному гідрогенолізу з одержанням сполуки (S)-пірліндолу формули III.

- 15 В одному варіанті здійснення сполука формули VI, (S)-6-метил-N-((S)-1-фенілетил)-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-1-амін,



являє собою проміжну сполуку у синтезі піразинокарбазолу V та може бути одержана за допомогою двох стадій:

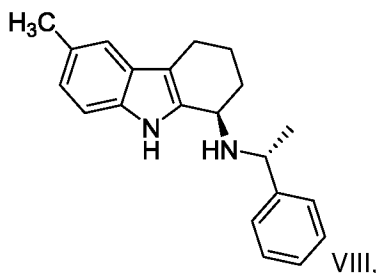
- 20 1 - здійснення конденсації сполуки формули VII, 6-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-1-ону,



з хіральним допоміжним засобом, (S)-(-)-α-метилбензиламіном, з подальшим

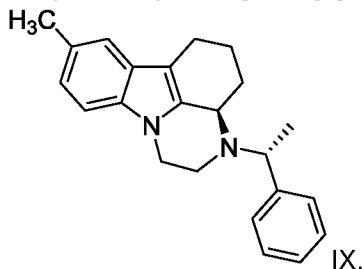
2 - здійснення стереоселективного відновлення за допомогою борогідриду натрію.

- 25 В одному варіанті здійснення спосіб за даним винаходом являє собою одержання (R)-пірліндолу формули II, де енантіомер сполуки формули VI, (R)-6-метил-N-((R)-1-фенілетил)-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-1-амін (формула VIII),



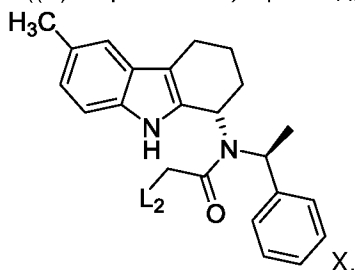
одержують за допомогою конденсації сполуки формули VII з (R)-(+)- α -метилбензиламіном.

В одному варіанті здійснення сполука формули VIII може бути ацильована, циклізована та відновлена з одержанням сполуки формули IX, (R)-8-метил-3-((R)-1-фенілетил)-2,3,3а, 4,5,6-гексагідро-1H-піразино[3,2,1-jk]карбазолу,

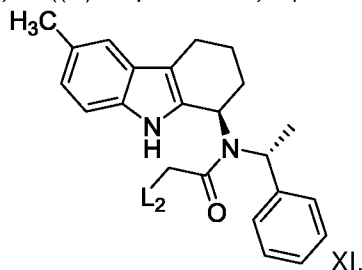


яку можна піддавати каталітичному гідрогенолізу з одержанням сполуки формули II, (R)-пірліндолу.

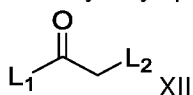
Інший аспект даного винаходу стосується реакції N-ацилювання сполуки формули VI з одержанням сполуки формули X, 2-заміщеного N-((S)-6-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-1-іл)-N-((S)-1-фенілетил)ацетаміду,



Інший аспект даного винаходу стосується реакції N-ацилювання сполуки формули VIII з одержанням сполуки формули XI, 2-заміщеного N-((R)-6-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-1-іл)-N-((R)-1-фенілетил)ацетаміду,

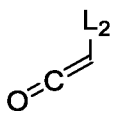


В одному варіанті здійснення сполуку формули VI або сполуку формули VIII вводять у реакцію зі сполукою формули XII, де L₁ та L₂ являють собою групи, що відходять, у придатному розчиннику та у присутності придатного підлогувального засобу.



Приклади груп, що відходять, включають без обмеження галогени, такі як -Br, -Cl, або групи похідних сульфоспиртів, такі як -OTs та -OMs, або гідроксильні групи -OH, або алкоксигрупи, такі як -OR₁, або ангідриди карбонових кислот, такі як -OCOR₁, або імідазол. Переважно L₁ являє собою -Cl. R₁ являє собою водень, C₁-C₆алкіл або арил.

Сполука формули XII також може бути представлена кетеном формули XIII:



XIII.

Кетенна сполука формули XIII може бути одержана комерційним шляхом, або вона може бути одержана *in situ* зі сполуки формули XII. У рівні техніки розкриті процедури одержання кетену з ацилювального засобу XII (наприклад, Brady et al. Journal of Organic Chemistry 1981, vol. 46, 20 p. 4047 – 4050).

В одному варіанті здійснення придатний розчинник для перетворення сполуки формули VI на сполуку формули X згідно з даним винаходом вибраний без обмеження з апротонних розчинників, таких як хлороформ, дихлорметан (DCM), диметоксиетан (DME), діетиловий етер або толуол.

В одному варіанті здійснення, а також для одержання навіть кращих результатів вищевказаний придатний розчинник переважно являє собою толуол.

В одному варіанті здійснення придатний підлугувувальний засіб згідно з даним винаходом вибраний без обмеження з третинних органічних амінів, таких як піридин або триетиламін, або карбонатної або гідрокарбонатної солі лужного металу, такої як карбонат калію, або карбонат натрію, або гідрокарбонат натрію, або гідрокарбонат калію, або солі лужного металу, такої як гідроксид натрію (NaOH) та гідроксид калію (KOH).

В одному варіанті здійснення, а також для одержання навіть кращих результатів підлугувувальний засіб переважно являє собою гідроксид натрію, ще більш переважно підлугувувальний засіб являє собою 50 % (вага/об.) водний розчин гідроксиду натрію.

В одному варіанті здійснення, а також для одержання навіть кращих результатів молярне співвідношення компонентів реакції ацилювання, які являють собою підлугувувальний засіб, сполуку формули VI та сполуку формули XII, переважно становить від 1:1:1 до 15:1:4, більш переважно воно становить 10:1:3.

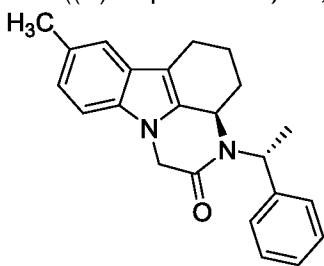
В одному варіанті здійснення, а також для одержання навіть кращих результатів молярне співвідношення компонентів реакції ацилювання, які являють собою підлугувувальний засіб, сполуку формули VIII та сполуку формули XII, переважно становить від 1:1:1 до 15:1:4, більш переважно воно становить 10:1:3.

В одному варіанті здійснення реакцію проводять за температури від -10 °C до 20 °C, переважно за 0-5 °C, протягом періоду від 30 хвилин до 10 годин, більш переважно протягом 4 годин.

В одному варіанті здійснення сполуки формули XII переважно являють собою ацилгалогенід.

Інший варіант здійснення даного винаходу стосується внутрішньомолекулярної циклізації за участю індолацетамідної групи сполуки формули X з одержанням сполуки формули IV, де L₂ являє собою групу, що відходить, у придатному розчиннику та у присутності придатного підлугувувального засобу та міжфазного каталізатора.

Інший варіант здійснення даного винаходу стосується внутрішньомолекулярної циклізації за участю індолацетамідної групи сполуки формули XI з одержанням сполуки формули XIV, (R)-8-метил-3-((R)-1-фенілетил)-3а, 4,5,6-тетрагідро-1H-піразино[3,2,1-jk]карбазол-2(3H)-ону,



XIV,

де L₂ являє собою групу, що відходить, у придатному розчиннику та у присутності придатного підлугувувального засобу та міжфазного каталізатора.

Приклади груп, що відходять, включають без обмеження галогени, такі як -Br, -Cl, -I, або групи похідних сульфоспиртів, такі як -OTs та -OMs, або алкоксигрупи, такі як -OR₁. Переважно L₂ являє собою -Cl. R₁ являє собою водень, C₁-C₆алкіл або арил.

В одному варіанті здійснення сполука формули XII переважно являє собою хлорацетилхлорид.

В одному варіанті здійснення придатний підлугувувальний засіб згідно з даним винаходом вибраний без обмеження з третинних органічних амінів, таких як піридин або триметиламін, або карбонатної або гідрокарбонатної солі лужного металу, такої як карбонат калію, або карбонат

натрію, або гідрокарбонат натрію, або гідрокарбонат калію, або солі лужного металу, такої як гідроксид натрію та гідроксид калію.

В одному варіанті здійснення, а також для одержання навіть кращих результатів підлугувальний засіб переважно являє собою гідроксид натрію, ще більш переважно підлугувальний засіб являє собою 50 % (вага/об.) водний розчин гідроксиду натрію.

В одному варіанті здійснення придатний розчинник згідно з даним винаходом вибраний без обмеження з апротонних розчинників, таких як хлороформ, дихлорметан, диметоксиетан, діетиловий етер або толуол. Переважно розчинник являє собою толуол.

В одному варіанті здійснення придатний міжфазний каталізатор згідно з даним винаходом вибраний без обмеження з групи, яка містить солі четвертинного амонію, такі як бромід тетрабутиламонію, бромід тетраетиламонію, бромід бензилтрибутиламонію, гідросульфат тетрабутиламонію та хлорид бензилтрибутиламонію.

В одному варіанті здійснення, а також для одержання навіть кращих результатів міжфазний каталізатор переважно являє собою бромід тетрабутиламонію.

В одному варіанті здійснення, а також для одержання навіть кращих результатів молярне співвідношення компонентів реакції циклізації, які являють собою підлугувальний засіб, сполуку формули X та міжфазний каталізатор, переважно становить від 1:1:0,005 до 15:1:0,1. Більш переважно воно становить 10:1:0,01.

В одному варіанті здійснення, а також для одержання навіть кращих результатів молярне співвідношення компонентів реакції циклізації, які являють собою підлугувальний засіб, сполуку формули XI та міжфазний каталізатор, переважно становить від 1:1:0,005 до 15:1:0,1. Більш переважно воно становить 10:1:0,01.

В одному варіанті здійснення реакцію циклізації проводять за температури від 20 °C до 100 °C, переважно за 65 °C, протягом періоду від 30 хвилин до 2 годин, більш переважно протягом 1 години.

Інший варіант здійснення даного винаходу стосується реакції селективного відновлення лактаму сполуки формули IV з одержанням сполуки формули V у придатному розчиннику, зокрема, в апротонному розчиннику, та з придатним відновником.

Інший варіант здійснення даного винаходу стосується реакції селективного відновлення лактаму сполуки формули XIV з одержанням сполуки формули IX у придатному розчиннику, зокрема, в апротонному розчиннику, та з придатним відновником.

Згідно з даним винаходом придатний відновник включає без обмеження літійорганічні реагенти, такі як алюмогідрид літію (LiAlH_4), гідрид діізобутилалюмінію (Dibal-H), гідрид алюмінію (AlH_3) або біс(2-метоксиетокси)алюмогідрид натрію, а також борорганічний реагент або комплекс, такий як комплекс боран-THF.

В одному варіанті здійснення, а також для одержання навіть кращих результатів відновник переважно являє собою біс(2-метоксиетокси)алюмогідрид натрію.

В одному варіанті здійснення придатний розчинник для одержання сполуки формули V або сполуки формули IX згідно з даним винаходом включає без обмеження апротонний розчинник, такий як дихлорметан, тетрагідрофуран, діетиловий етер та толуол.

В одному варіанті здійснення, а також для одержання навіть кращих результатів апротонний розчинник переважно являє собою тетрагідрофуран.

В одному варіанті здійснення молярне співвідношення компонентів для відновлення лактаму відновник:сполука формули IV переважно становить від 1:1 до 4:1, більш переважно воно становить 3,3:1.

В одному варіанті здійснення молярне співвідношення компонентів для відновлення лактаму відновник:сполука формули XIV переважно становить від 1:1 до 4:1, більш переважно воно становить 3,3:1.

В одному варіанті здійснення відновлення лактаму проводять за температури від кімнатної температури до 100 °C, переважно за 50 °C, протягом періоду від 30 хвилин до 5 год., переважно протягом періоду від 30 хвилин до 3 год., більш переважно протягом 1 год.

В одному варіанті здійснення проміжна сполука V, одержана за допомогою способу згідно з даним винаходом, може бути піддана каталітичному гідрогенолізу або відщепленню фенілетилгрупи під дією кислоти. Каталітичний гідрогеноліз у підкисленій суміші органічних розчинників забезпечує одержання сполуки формули III, (S)-пірліндолу. Каталітичний гідрогеноліз відбувається під тиском водню або в умовах гідрогенолізу з переносом водню.

В одному варіанті здійснення проміжна сполука IX, одержана за допомогою способу згідно з даним винаходом, може бути піддана каталітичному гідрогенолізу або відщепленню фенілетилгрупи під дією кислоти. Каталітичний гідрогеноліз у підкисленій суміші органічних

розчинників забезпечує одержання сполуки формули III, (R)-пірліндолу. Каталітичний гідрогеноліз відбувається під тиском водню або в умовах гідрогенолізу з переносом водню.

В одному варіанті здійснення відщеплення фенілетильної групи під дією кислоти переважно проводять за допомогою засобу для відщеплення під дією кислоти, такого як тригалогенід бору або алюмінію. Більш переважно засіб для відщеплення під дією кислоти являє собою трихлорид бору, трибромід бору або хлорид алюмінію.

В одному варіанті здійснення під час каталітичного гідрогенолізу переважно застосовують гетерогенний каталізатор та проводять його під тиском водню. Переважно гетерогенний каталізатор являє собою паладій на вугіллі. Більш переважно гетерогенний каталізатор буде характеризуватись вмістом паладію, що становить приблизно 3,2 мол. %.

В одному варіанті здійснення тиск водню для каталітичного гідрогенолізу переважно становить 500 кПа - 2000 кПа (5-20 бар), більш переважно він становить 700 кПа (7 бар).

В одному варіанті здійснення температура для каталітичного гідрогенолізу переважно може становити 20-70 °C. Більш переважно температура становить 50 °C.

В одному варіанті здійснення каталітичний гідрогеноліз переважно триває протягом періоду від 2 до 8 годин, більш переважно 5 годин.

В одному варіанті здійснення придатна підкислена суміш розчинників для каталітичного гідрогенолізу може являти собою суміш органічних розчинників, вибраних з етилацетату, диметилформаміду, метанолу, етанолу, ізопропанолу та дихлорметану, переважно суміш розчинників складається з суміші протонного розчинника з дихлорметаном, більш переважно метанолу з дихлорметаном.

В одному варіанті здійснення підкислення суміші розчинників переважно проводять шляхом поглинання газоподібного HCl.

В одному варіанті здійснення одержана неочищена сполука формули III або формули II високої чистоти не потребує будь-якої нейтралізації за допомогою основи, та її швидко перекристалізують з води та/або протонного розчинника.

Один конкретний варіант здійснення даного винаходу являє собою спосіб, який включає наступні стадії:

30 поміщення сполуки формули VI або VIII у толуол;
 додавання 50 % (вага/об.) водного NaOH за 0-5 °C;
 додавання суміші хлорацетилхлориду у толуолі в одержану раніше комбінацію за температури та протягом періоду часу, достатніх для забезпечення перебігу реакції, зокрема, за 0-5 °C протягом 4 годин;

35 додавання води в охолоджену за допомогою льодяної води реакційну суміш з попередньої стадії;

розділення фаз та екстрагування водної фази за допомогою толуолу;
 обробка органічної фази розчином органічних або неорганічних кислот та фільтрування одержаної суспензії, зокрема, за допомогою 2 M водної HCl;

40 виділення та повторне застосування відфільтрованої твердої речовини, ідентифікованої як сіль сполуки формули VI або сіль сполуки формули VIII, на стадії здійснення хлорацетилювання;

розділення фаз вихідного розчину та екстрагування водної фази за допомогою толуолу;
 висушування органічної фази, фільтрування та концентрування за зниженого тиску з одержанням суміші неочищеної сполуки формули X або XI у толуолі;

45 додавання міжфазного каталізатора та 50 % (вага/об.) водного гідроксиду натрію до суміші неочищеного продукту (зокрема, у толуолі), одержаної на попередній стадії, за температури та протягом періоду часу, достатніх для забезпечення перебігу реакції, зокрема, за 65 °C протягом 1 години;

50 додавання води до суміші за 0 °C та розділення фаз;
 здійснення промивання органічного шару за допомогою водної HCl та води;
 висушування органічного шару, фільтрування та випарювання з одержанням сполуки формули IV або XIV;

поміщення сполуки формули IV або сполуки формули XIV у THF;
 додавання суміші біс(2-метоксиетокси)алюмогідриду натрію у THF у суміш THF, одержану раніше за температури та протягом періоду часу, достатніх для забезпечення перебігу реакції (може знадобитися додаткова кількість суміші біс(2-метоксиетокси)алюмогідриду натрію у толуолі);

додавання 5 % (вага/об.) водного NaOH, води та DCM;
 розділення фаз та екстрагування водної фази за допомогою DCM;

висушування органічної фази, фільтрування та випарювання розчинника з одержанням неочищеного продукту формули V або IX;

поміщення неочищеного продукту, одержаного на попередній стадії, у DCM та додавання метанолу (MeOH) з одержанням сполуки формули V або IX.

5 Спосіб за даним винаходом придатний для промислового застосування та надає переваги, такі як застосування суміші хлорангідриду, зокрема, ацетилхлориду, у двофазній системі, яка складається з суміші толуолу та 50 % (вага/об.) водного розчину гідроксиду натрію, як альтернатива нестабільної суміші триметиламіну та хлорангідриду; а також завантаження застосовного міжфазного каталізатора є дуже зниженим, зокрема, менше 0,1 еквіваленту відносно сполуки формули X.

10 Спосіб за даним винаходом також описує селективне відновлення лактамного кільця з одержанням піперазину.

В одному варіанті здійснення фармацевтично прийнятні солі згідно з даним винаходом включають терапевтично активну нетоксичну форму солі кислоти, яку здатні утворювати сполуки формули II та III.

15 Форма солі приєднання кислоти сполуки формули II та III, яка існує у своїй вільній формі у вигляді основи, може бути одержана шляхом обробки вільної основи придатною кислотою, такою як неорганічна кислота, наприклад, хлористоводнева, бромистоводнева, сірчана, фосфорна, азотна кислота тощо; або органічна кислота, така як, наприклад, оцтова, лимонна, 20 лимонна безводна, мигдалева, гідроксиоцтова, молочна, піровиноградна, малеїнова, маленова, фумарова, яблучна, метансульфонова, бурштинова, винна, п-толуолсульфонова, цикламова, етансульфонова, глутамінова, 1,2-етандисульфонова кислота тощо.

В одному варіанті здійснення форму солі можна перетворити на вільну форму шляхом обробки за допомогою основи.

25 В одному варіанті здійснення сполуки формули II та III та їхні солі можуть бути у формі сольвату, який є включеним в обсяг даного винаходу. Такі сольвати включають, наприклад, гідрати, алкоголяти тощо.

В одному варіанті здійснення у всіх вищевказаних об'єктах оптично активний центр може передбачати обидві конфігурації "R" або "S".

30 В одному варіанті здійснення сполуки формули I, II та III та деякі проміжні сполуки мають один або два стереогенних центри у своїй структурі. Цей стереогенний центр може бути присутній у R- або S-конфігурації, вказані позначення R та S застосовують згідно з правилами, описаними у Pure Applied Chemistry 1976, 45, 11-30.

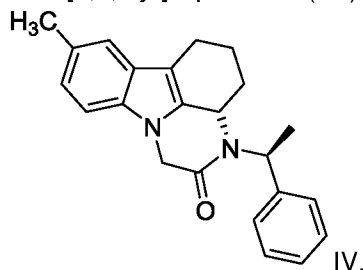
Даний винахід стосується всіх стереоізомерних форм, таких як енантіомерні та діастереомерні форми сполук формули I, II та III або проміжних сполук.

35 Одержання сполуки формули III, виходячи зі сполуки формули VII, можна здійснювати за допомогою серії окремих реакцій, за допомогою яких виділяють кожну проміжну сполуку, або можна здійснювати як телескопічний синтез.

Застосовно до даного винаходу енантіомерно чистим вважають, якщо енантіомерна чистота 40 дорівнює 97 % або більше.

Згідно з даним винаходом енантіомер II та III пірліндолу, одержані за допомогою способу за даним винаходом, можуть бути одержані у вигляді фармацевтичних композицій, які, зокрема, є застосовними для лікування порушень ЦНС, зокрема, депресії. Такі композиції містять (R)- 45 пірліндол II або (S)-пірліндол III з фармацевтичними носіями та/або допоміжними речовинами, відомими фахівцю у даній галузі.

Приклад 1. Одержання (S)-8-метил-3-((S)-1-фенілетил)-3а, 4,5,6-тетрагідро-1H-піразино[3,2,1-jk]карбазол-2(3H)-ону. Формула IV:



50 В одному варіанті здійснення одержання (S)-8-метил-3-((S)-1-фенілетил)-3а, 4,5,6-тетрагідро-1H-піразино[3,2,1-jk]карбазол-2(3H)-ону (формула IV) проводили наступним чином. До розчину VI (S)-6-метил-N-((S)-1-фенілетил)-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-1-аміну (30 г, 98,5 ммоль) у толуолі (300 мл) додавали краплями 50 % (вага/об.) водний NaOH (79 г) за 0-5 °C,

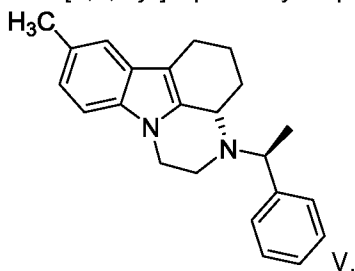
потім додавали краплями розчин хлорацетилхлориду (12 мл, 148 ммоль, 1,5 еквів.) у толуолі (15 мл) за 0-5 °С. Суміш перемішували за 0-5 °С протягом приблизно 2,5 год. та додавали краплями додаткову кількість хлорацетилхлориду (12 мл, 148 ммоль, 1,5 еквів.) у толуолі (15 мл) за 0-5 °С. Суміш перемішували за 0-5 °С протягом приблизно 1,5 год. До реакційної суміші

5 додавали воду за підтримання температури нижче 5 °С. Фази розділяли та водну фазу екстрагували за допомогою толуолу. Органічну фазу обробляли за допомогою 2 М водної HCl. Одержану суспензію фільтрували. Відфільтровану тверду речовину ідентифікували як HCl-сіль VI, яку можна вивільнити та повернути на стадію хлорацетилування. Фази вихідного розчину розділяли та водну фазу екстрагували за допомогою толуолу. Органічну фазу висушували над

10 Na₂SO₄, фільтрували та концентрували за зниженого тиску до приблизно 350 мл у вигляді розчину у толуолі. Толуольний розчин неочищеного продукту сполуки формули X вводили у реакцію на наступній стадії.

В одному варіанті здійснення у тій же реакційній посудині до толуольного розчину неочищеної проміжної сполуки, одержаної на попередній стадії, додавали ТВАВ (0,394 г, 1,22 ммоль, 1 вага/вага % для теоретичного виходу на попередній стадії) та 50 % (вага/об.) водний NaOH (8,1 г, 10 еквів.). Реакційну суміш перемішували протягом 1 год. за 65 °С до завершення реакції. До суміші додавали воду за 0 °С та фази розділяли, органічну фазу промивали за допомогою водної HCl та води, потім висушували над Na₂SO₄, фільтрували та випарювали з одержанням 32,87 г сполуки IV, (S)-8-метил-3-((S)-1-фенілетил)-3а, 4,5,6-тетрагідро-1Н-піразино[3,2,1-jk]карбазол-2(3H)-ону (вихід: 97 % для двох стадій), у вигляді коричневої твердої речовини. Неочищений продукт вводили у реакцію на наступній стадії без додаткового очищення.

Приклад 2. Одержання (S)-8-метил-3-((S)-1-фенілетил)-2,3,3а, 4,5,6-гексагідро-1Н-піразино[3,2,1-jk]карбазолу. Формула V:



В одному варіанті здійснення одержання (S)-8-метил-3-((S)-1-фенілетил)-2,3,3а, 4,5,6-гексагідро-1Н-піразино[3,2,1-jk]карбазолу (формула V) проводили наступним чином. До перемішаного розчину 32,87 г IV, (S)-8-метил-3-((S)-1-фенілетил)-3а, 4,5,6-тетрагідро-1Н-піразино[3,2,1-jk]карбазол-2(3H)-ону (95,4 ммоль), у сухому THF (170 мл) додавали краплями 66 мл розчину біс(2-метоксиетокси)алюмогідриду натрію у толуолі (70 вага/вага %, 237 ммоль, 2,5 еквів.). Реакційну суміш нагрівали до 40 °С та після завершення додавання суміш перемішували за 50 °С до повного поглинання вихідного матеріалу. Додавали краплями додаткові 22 мл розчину біс(2-метоксиетокси)алюмогідриду натрію (70 вага/вага %, 79 ммоль, 0,8 еквів.). Після завершення суміш охолоджували до кімнатної температури та обережно додавали 5 % водний NaOH. Воду та DCM додавали до суміші, фази розділяли та водну фазу екстрагували за допомогою DCM. Органічну фазу висушували над Na₂SO₄, фільтрували та розчинник випарювали з одержанням коричневої твердої речовини (28,8 г). Цей неочищений продукт розчиняли у DCM та додавали MeOH. В осад випадала біла тверда речовина. Тверду речовину відфільтровували та промивали за допомогою MeOH з одержанням V, (S)-8-метил-3-((S)-1-фенілетил)-2,3,3а, 4,5,6-гексагідро-1Н-піразино[3,2,1-jk]карбазолу, 14,6 г (вихід: 46 %) у вигляді брудно-білої бавовноподібної твердої речовини.

Приклад 3. Одержання гідрохлориду (S)-пірліндолу. Формула III

В одному варіанті здійснення одержання гідрохлориду (S)-пірліндолу формули III проводили наступним чином. Вільний амін V, ((S)-8-метил-3-((S)-1-фенілетил)-2,3,3а, 4,5,6-гексагідро-1Н-піразино[3,2,1-jk]карбазол) (8,32 г, 25 ммоль), розчиняли у DCM (42 мл) та додавали надлишок HCl у MeOH (42 мл). Розчинники випарювали за зниженого тиску до сухого стану з одержанням жовтого масла. Залишок розчиняли у MeOH (120 мл) та додавали до дисперсії Pd/C (1,74 г, ~50 % води) у MeOH (20 мл). Реакційну суміш перемішували за 50 °С під тиском водню, що становив 750 кПа (7,5 бар), протягом 5 год. Після завершення (HPLC) суспензію фільтрували через шар целіту та осад на фільтрі промивали за допомогою MeOH. Значення pH одержаного розчину перевіряли (<3) та випарювали його з одержанням неочищеної гідрохлоридної солі сполуки формули III. До неочищеного матеріалу додавали iPrOH та забезпечували

перемішування суспензії за нагрівання зі зворотним холодильником. Суспензії фільтрували, і продукт висушували під вакуумом з одержанням гідрохлоридної солі (S)-пірліндолу, сполуки формули III (5,11 г, 19,5 ммоль, вихід 77 %). Чистота > 99,5 % (HPLC). Енантіомерна чистота 99,5 % (хіральна HPLC). MS (ESI): маса/заряд 227,2 (M+H)⁺.

5

Таблиця 1

Порівняні виходи

	Вихід N-ацилювання (%)	Циклізація за участю ацетамідної групи (лактаму), вихід (%)	Відновлення лактаму (піперазин), вихід (%)	Гідрогеноліз (пірліндол), вихід (%)
Даний винахід	97		46	77
Andreeva et al. 1992		23,8		42
Bokanov et al. 1988	81	52	-	-

Неочікувано спосіб за даним винаходом для синтезу енантіомерів пірліндолу формули II або III забезпечує більш високі показники окремого та загального виходу, ніж способи, вже розкриті у літературі. Зокрема, більш високий вихід утворення лактамного кільця, у даному винаході описаний 97 % вихід, у той час як Bokanov et al. повідомляють про 42 % вихід. Більш високі показники виходу також спостерігались у випадку утворення піперазинового кільця, у даному винаході описаний 45 % вихід замість 23,8 %, продемонстрованих у Andreeva et al. Те ж спостерігали у випадку гідрогенолізу, у Andreeva et al. розкритий 42 % вихід для виділення солі пірліндолу, а у даному винаході описаний 77 % вихід у випадку того ж перетворення. Додатковою перевагою способу, розкритого у даному документі, є можливість видалення бензолу, токсичної сполуки, з каталітичного гідрогенолізу. Ще однією додатковою перевагою є те, що спосіб, розкритий у даному документі, також більш безпечний, ніж, наприклад, спосіб, розкритий у Andreeva et al. 1992, де застосовується гідрид натрію (NaH) у присутності диметилсульфоксиду (DMSO) або диметилформаміду (DMF). Спосіб, розкритий у даному документі, є більш безпечним, оскільки вказаний спосіб не призводить до виникнення екзотермічного розкладу.

Термін "такий, що містить", де б не використовувався у даному документі, призначений для позначення наявності заявлених ознак, цілих чисел, стадій, компонентів, але не для виключення наявності або додавання однієї або більше інших ознак, цілих чисел, стадій, компонентів або їхніх груп.

Рядовому фахівцю у даній галузі буде зрозуміло, що, якщо у даному документі не вказано інше, конкретна описана послідовність стадій є лише ілюстративною та може варіювати без відступу від даного розкриття. Таким чином, якщо не вказано інше, описані стадії є невпорядкованими у тому значенні, що, якщо можливо, стадії можна здійснювати у будь-якому зручному або необхідному порядку.

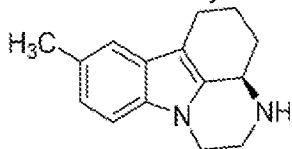
Даний винахід не слід розглядати як такий, що будь-яким чином обмежений описаними варіантами здійснення, та рядовий фахівець у даній галузі передбачить багато можливостей для його модифікацій.

Вищеописані варіанти здійснення є такими, що можна комбінувати.

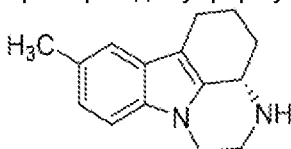
У наступній формулі винаходу додатково викладені конкретні варіанти здійснення даного винаходу.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Спосіб синтезу енантіомерів пірліндолу формули II або III



, II

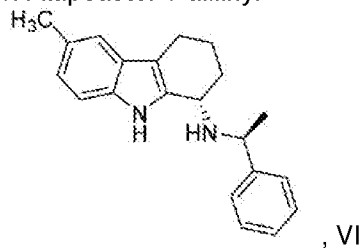


III

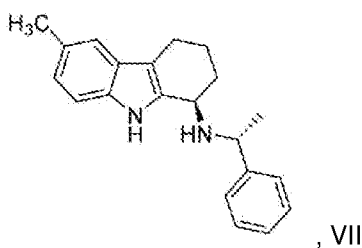
або їхньої фармацевтично прийнятної солі, який включає наступні стадії:

здійснення реакції сполуки формули VI, (S)-6-метил-N-((S)-1-фенілетил)-2,3,4,9-тетрагідро-1H-

карбазол-1-аміну, або сполуки формули VIII, (R)-6-метил-N-((R)-1-фенілетил)-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-1-аміну:

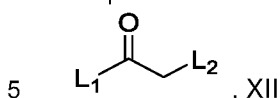


, VI



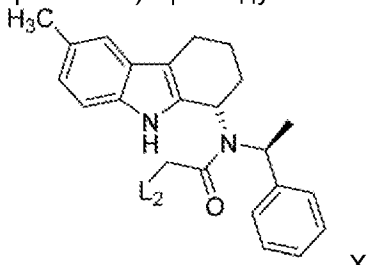
, VII

і ацилювальної сполуки формули XII:

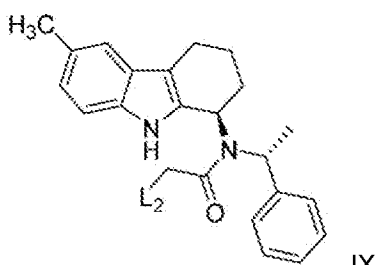


де

L₁ являє собою відхідну групу, вибрану з -Br, -Cl, -OTs, -OMs, OH, -OR₁, -OCOR₁ або імідазолу, R₁ являє собою водень, C₁-C₆алкільний ланцюг або арил, у першому апротонному розчиннику у присутності підлогувального засобу з одержанням сполуки формули X, 2-заміщеного N-((S)-6-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-1-іл)-N-((S)-1-фенілетил)ацетаміду, або сполуки формули XI, 2-заміщеного N-((R)-6-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-1-іл)-N-((R)-1-фенілетил)ацетаміду:



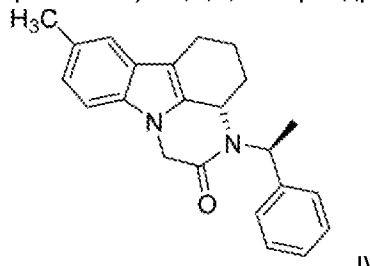
, X



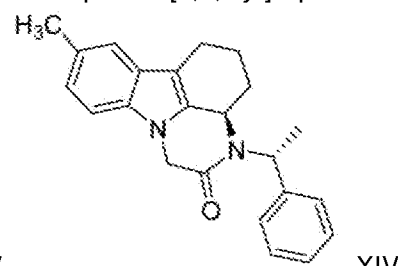
, IX

здійснення внутрішньомолекулярної циклізації за участю індолацетамідної групи сполуки формули X або сполуки формули XI,

де L₂ являє собою відхідну групу, вибрану з -Br, -Cl, -I, -OTs, -OMs, -OH, -OR₁, у другому апротонному розчиннику у присутності підлогувального засобу та міжфазного каталізатора з одержанням сполуки формули IV, (S)-8-метил-3-((S)-1-фенілетил)-3a,4,5,6-тетрагідро-1H-піразино[3,2,1-jk]карбазол-2(3H)-ону, або сполуки формули XIV, (R)-8-метил-3-((R)-1-фенілетил)-3a,4,5,6-тетрагідро-1H-піразино[3,2,1-jk]карбазол-2(3H)-ону:

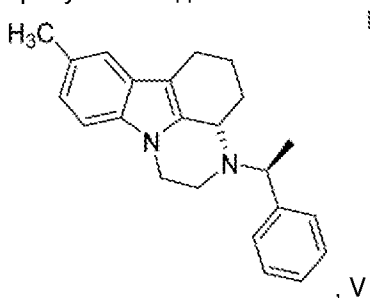


, IV

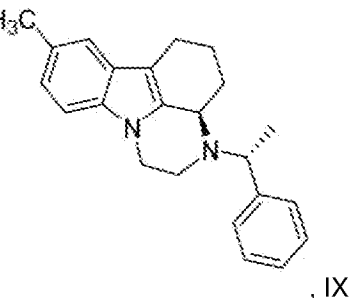


, XIV

відновлення лактамного кільця сполуки формули IV або сполуки формули XIV з одержанням сполуки формули V або сполуки формули IX відповідно у третьому апротонному розчиннику у присутності відновника:



, V



, IX

та

здійснення каталітичного гідрогенолізу або відщеплення фенільної групи під дією кислоти з

одержанням енантіомерів пірліндолу формули II або III або їхніх фармацевтично прийнятних солей.

2. Спосіб за попереднім пунктом, де підлуговувальний засіб вибраний з третинного органічного аміну, карбонатної солі лужного металу, гідрокарбонатної солі лужного металу або солі лужного металу.

3. Спосіб за попереднім пунктом, де третинний органічний амін являє собою піридин або триметиламін.

4. Спосіб за п. 2, де карбонатна сіль лужного металу являє собою карбонат калію або карбонат натрію.

5. Спосіб за п. 2, де гідрокарбонатна сіль лужного металу являє собою гідрокарбонат натрію або гідрокарбонат калію.

6. Спосіб за п. 2, де сіль лужного металу являє собою гідроксид натрію або гідроксид калію.

7. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, де підлуговувальний засіб являє собою гідроксид натрію, зокрема підлуговувальний засіб являє собою 50 % (вага/об.) водний розчин гідроксиду натрію.

8. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, де перший апротонний розчинник та другий апротонний розчинник незалежно вибрані з хлороформу, дихлорметану, диметоксітану, діетилового етеру або толуолу.

9. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, де перший апротонний розчинник являє собою толуол.

10. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, де другий апротонний розчинник являє собою толуол.

11. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, де третій апротонний розчинник вибраний з дихлорметану, тетрагідрофурану, діетилового етеру або толуолу.

12. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, де третій апротонний розчинник являє собою тетрагідрофуран.

13. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, де L_1 являє собою -Cl.

14. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, де L_2 являє собою -Cl.

15. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, де R_1 являє собою C_1 - C_6 алкільний ланцюг.

16. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, де молярне співвідношення підлуговувальний засіб:сполука формули VI або VIII:сполука формули XII становить від 1:1:1 до 15:1:4.

17. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, де молярне співвідношення підлуговувальний засіб:сполука формули VI або VIII:сполука формули XII становить 10:1:3.

18. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, де молярне співвідношення підлуговувальний засіб:сполука формули X або XI:міжфазний каталізатор становить від 1:1:0,005 до 15:1:0,1.

19. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, де молярне співвідношення підлуговувальний засіб:сполука формули X або XI:міжфазний каталізатор становить 10:1:0,01.

20. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, де молярне співвідношення відновник:сполука формули IV або сполука формули XIV становить від 1:1 до 4:1.

21. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, де молярне співвідношення відновник:сполука формули IV або сполука формули XIV становить 3,3:1.

22. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, де відновник вибраний з алюмогідриду літію ($LiAlH_4$), гідриду діізобутилалюмінію (Dibal-H), гідриду алюмінію (AlH_3), біс(2-метоксіетоксі)алюмогідриду натрію або комплексу боран-тетрагідрофуран (THF), переважно біс(2-метоксіетоксі)алюмогідриду натрію.

23. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, де міжфазний каталізатор вибраний з галогеновмісної солі четвертинного амонію, такої як бромід тетрабутиламонію, бромід тетраетиламонію, бромід бензилтрибутиламонію, гідросульфат тетрабутиламонію та хлорид бензилтрибутиламонію.

24. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, де ацилювальна сполука XII являє собою хлорацетилхлорид.

25. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, де міжфазний каталізатор являє собою бромід тетрабутиламонію.

26. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, де фармацевтично прийнятна сіль енантіомера II або III пірліндолу являє собою ацетатну сіль, гідрохлоридну сіль, гідробромідну сіль, манделатну сіль, цитратну сіль, сукцинатну сіль, тартратну сіль, малонатну сіль, малеатну сіль, метансульфонатну сіль, лактатну сіль, етансульфонатну сіль, глутаматну сіль, фосфатну сіль.

27. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, де каталітичний гідрогеноліз здійснюють за 20-70 °C, переважно 50 °C.

28. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, де каталітичний гідрогеноліз здійснюють протягом

2-8 годин, переважно 5 годин.

29. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, де каталітичний гідрогеноліз здійснюють за тиску водню 500-2000 кПа, більш переважно 700 кПа.

5 30. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, де каталітичний гідрогеноліз здійснюють за 20-70 °С протягом 2-8 годин та за тиску водню 500-2000 кПа.

10 31. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, де каталітичний гідрогеноліз здійснюють із застосуванням підкисленої суміші розчинників, вибраних з етилацетату, диметилформаміду, метанолу, етанолу, ізопропанолу та дихлорметану, переважно підкислена суміш розчинників являє собою суміш протонного розчинника з дихлорметаном, більш переважно метанолу з дихлорметаном.