

Настоящее изобретение относится к новому способу получения R-(+)-6-карбоксамидо-3-N-метиламино-1,2,3,4-тетрагидрокарбазола.

В патентной заявке WO-A-93/00086 описана группа производных тетрагидрокарбазола, которые обладают активностью в качестве рецепторных антагонистов 5HT<sub>1</sub> и поэтому являются полезными для лечения мигрени. Описанные специфические соединения включают, в частности, гидрохлорид 3-метиламино-6-карбоксамидо-1,2,3,4-тетрагидрокарбазола. В WO-A-93/00086 описан также способ получения гидрохлорида 3-метиламино-6-карбоксамидо-1,2,3,4-тетрагидрокарбазола, который содержит шесть стадий, использует 3-метиламино-6-циано-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол и включает ряд операций по установлению и снятию защиты.

В патентной заявке WO-A-94/14772 описаны энантимеры некоторых производных карбазола, включая соединение, указанное выше. Описаны следующие энантимеры:

R-(+)-6-карбоксамидо-3-N-метиламино-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол,

S-(+)-6-карбоксамидо-3-N-метиламино-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол,

R-(-)-6-карбоксамидо-3-N-этиламино-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол,

S-(-)-6-карбоксамидо-3-N-этиламино-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол,

а также три их соли и сольвата.

В настоящее время сукцинат R-(+)-6-карбоксамидо-3-N-метиламино-1,2,3,4-тетрагидрокарбазола проходит клинические испытания на предмет лечения мигрени.

В патентной заявке WO-A-94/14772 описаны различные способы получения отдельных энантимеров, а именно

1) разделение смеси энантимеров в соединении или в его производном путем хроматографии, например в колонне хиральной жидкостной хроматографии высокого разрешения.

2) разделение диастереоизомеров хирального производного (в частности, хиральной соли) соединения, например, путем кристаллизации или хроматографии, или

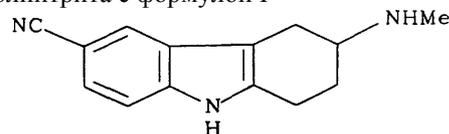
3) алкилирование (+) или (-) энантиомера 3-амино-6-карбоксамидо-1,2,3,4-тетрагидрокарбазола или его соли.

Вышеуказанные способы 1-3 можно использовать для получения желаемого энантиомера, однако, они обладают недостатками с точки зрения "увеличения масштаба" и получения соединения в промышленных количествах. В частности, было установлено, что разделение на конечной стадии синтеза и использование R-2-перролидон-5-карбоновой кислоты (известной также как D-пироглутаминовая кислота) для получения хиральной соли приводит к образованию промежуточного продукта с плохой растворимостью и поэтому дает низкий выход желаемого энантиомера, несмотря на тот факт, что R-2-перролидон-5-карбоновая кислота описана

как предпочтительная оптически активная кислота для применения в способе согласно WO-A-94/14772.

В этой связи существует потребность в создании более эффективного способа, который легче применять в условиях промышленного производства. Нами разработан такой способ получения R-(+)-6-карбоксамидо-3-N-метиламино-1,2,3,4-тетрагидрокарбазола. Этот способ основан на разделении промежуточного соединения индолнитрила на относительно ранней стадии процесса. Мы установили, что данное промежуточное соединение имеет удивительно хорошую растворимость и обеспечивает получение желаемого энантиомера с высоким выходом. Действительно, хотя новый способ содержит на одну операцию больше, чем способ, описанный в WO-A-94/14772, он дает больший общий выход готового продукта. Кроме того, выполнение разделения промежуточного соединения нитрила обеспечивает выполнение последующих операций на нужной энантиомерической форме промежуточных соединений, что приводит к непосредственному получению соединения без необходимости применения хроматографии и т.п.

Таким образом, первой задачей настоящего изобретения является способ получения R-(+)-6-карбоксамидо-3-N-метиламино-1,2,3,4-тетрагидрокарбазола, который включает операцию разделения смеси энантимеров соединения индолнитрила с формулой I



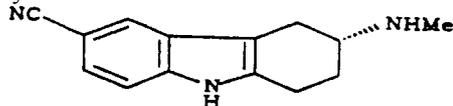
(I)

Соединение с формулой I можно назвать 6-циано-3-N-метиламино-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол. Следует понимать, что соединение с формулой I может содержать различные отношения двух своих энантимеров. В частности, оно может существовать в виде рацемической смеси.

Установлено, что разделение смеси энантимеров индолнитрила можно успешно осуществить с помощью L-пироглутаминовой кислоты. Действительно, установили, что применение D-пироглутаминовой кислоты давало "ненужный" энантиомер, в то время как L-пироглутаминовая кислота дает желаемый энантиомер с хорошим выходом. Применение L-пироглутаминовой кислоты имеет также экономические преимущества, поскольку эта форма встречается в природе и, соответственно, обладает гораздо меньшей стоимостью, чем форма D. Реакцию с оптически активной кислотой для получения хиральной соли можно выполнять в соответствующем растворителе, например в спирте, в частности в метаноле или в этаноле,

при температуре от 0 до 100°C. Желаемый энантиомер получают путем кристаллизации, используя хорошо известные способы. Кристаллизация может начаться спонтанно, однако, в некоторых случаях может потребоваться применение затравки. Реакционную смесь желательнее обработать уксусной кислотой, предпочтительно после начала кристаллизации. Установлено, что предпочтительным является проведение селективной кристаллизации желаемого энантиомера. Получающуюся L-пироглутаминовую соль можно предпочтительно перекристаллизовать из водного раствора метанола или более предпочтительно - из водного раствора этанола для повышения оптической чистоты продукта. Используя стандартные операции, хиральную соль можно легко превратить в свободное основание для получения (+)-6-циано-3-N-метиламино-1,2,3,4-тетрагидрокарбазола. Если требуется, данное соединение может реагировать непосредственно на месте с образованием соответствующего карбоксамидного соединения.

(+)-6-Циано-3-N-метиламино-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол является новым соединением. В этой связи следующая задача настоящего изобретения заключается в получении (+)-6-циано-3-N-метиламино-1,2,3,4-тетрагидрокарбазола с формулой II



(II)

а также его солей и сольватов.

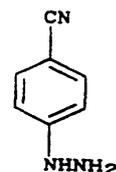
Предпочтительным вариантом решения данной задачи является L-пироглутамат (+)-6-циано-3-N-метиламино-1,2,3,4-тетрагидрокарбазола.

Соединение с формулой II можно превратить в желаемый R-(+)-6-карбоксамидо-3-N-метиламино-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол, а также в его соль или сольват.

Еще одной задачей настоящего изобретения является способ получения R-(+)-6-карбоксамидо-3-N-метиламино-1,2,3,4-тетрагидрокарбазола, его соли или сольвата, при этом указанный способ включает гидролиз R-(+)-6-циано-3-N-метиламино-1,2,3,4-тетрагидрокарбазола, его соли или сольвата. Как очевидно для специалистов, нитрил можно подвергнуть гидролизу с образованием амида или карбоновой кислоты, в зависимости от применяемых условий. Поэтому для данного способа должны быть выбраны условия, обеспечивающие получение амида, но не карбоновой кислоты. Гидролиз проводят предпочтительно с применением уксусной кислоты и комплекса трифторида бора (BF<sub>3</sub>)/уксусной кислоты. Другие средства гидролиза, которые могут быть использованы,

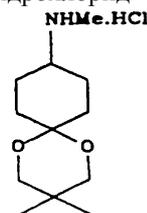
включают перекись водорода в присутствии щелочи, в частности гидроксида натрия, в растворителе, например в спирте, или в муравьиной кислоте и в бромисто-водородной кислоте или в хлористо-водородной кислоте.

6-Циано-3-N-метиламино-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол, используемый в качестве исходного материала на операции разделения, можно получить способами, описанными, например, в WO-A-93/00086. Альтернативно и более предпочтительно 6-циано-3-N-метиламино-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол можно получить в результате реакции 4-цианофенилгидразина с формулой III



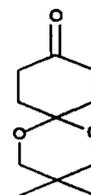
(III)

или его соли, например гидрохлорида, с 4-метиламиноциклогексаном или его защищенным производным. Предпочтительно используют производное кетала 4-метиламиноциклогексанон(2',2'-диметилтриметил)кеталь или его соль, например гидрохлорид



(IV)

Реакцию проводят предпочтительно в присутствии водного раствора кислоты. Указанное выше производное IV кетала является соединением, поставляемым на рынок. Его можно получить, например, способом, описанным в WO-A-94/14772, путем реакции соответствующего защищенного 1,4-циклогександиона, имеющего формулу V

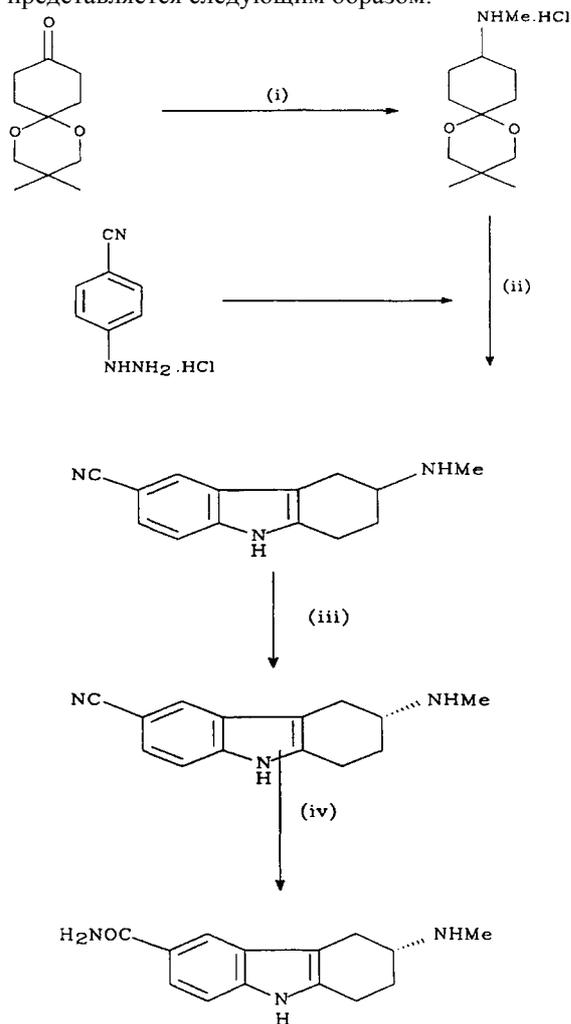


(V)

с метиламином.

Реакцию предпочтительно проводят в пригодном растворителе, в частности в спирте, или их смеси, например промышленных метилированных спиртов или метанола с каталитической гидрогенизацией с использованием, например, палладия на древесном угле.

Полная последовательность синтеза от кетокетала с формулой V до R-(+)-6-карбоксамидо-3-N-метиламино-1,2,3,4-тетрагидрокарбазола представляется следующим образом:



Следующие условия реакции для различных операций являются предпочтительными:

1) IMS, MeNH<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>, Pd-C, затем ТГФ (тетрагидрофуран), HCl, 0-10°C, например 0-5°C или предпочтительно 5-10°C (выход: 77-94% от теоретического значения);

2) HCl (водный раствор), 80-90°C, предпочтительно 85-90°C с последующим снижением до 0-5°C, затем NaOH (водный раствор), ТГФ с последующим снижением до 0-5°C (выход: 62-85% от теоретического значения);

3) MeOH, L-пироглутаминовая кислота (L-ПГК), AcOH, 50°C или предпочтительно обратное стекание с последующим снижением до 0-5°C, затем перекристаллизация из водного раствора MeOH или предпочтительно EtOH, (выход: 14-30% от теоретического значения);

4) AcOH, BF<sub>3</sub>(AcOH)<sub>2</sub>, 90-95°C, затем NaOH, BuOH, затем Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> или предпочтительно промывка водой, (выход: 70-100% от теоретического значения).

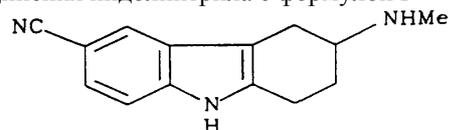
В качестве дополнительной операции 5 соединение II, полученное на операции 4, можно легко превратить в соответствующую соль, на-

пример в соль янтарной кислоты, путем реакции с янтарной кислотой в спирте, в частности в этаноле, или в смеси спиртов, в частности этанола и бутанола. Реакцию предпочтительно проводят при температуре в диапазоне 60-100°C, например 60-65°C, или предпочтительно 70-100°C с последующим снижением до 20-25°C, (выход: 87-90% от теоретического значения). При желании или в случае необходимости соль, например сукцинат, можно перекристаллизовать, предпочтительно используя водный раствор этанола.

Таким образом, в описанном варианте реализации настоящее изобретение обеспечивает способ получения R-(+)-6-карбоксамидо-3-N-метиламино-1,2,3,4-тетрагидрокарбазола, его соли или сольвата, включающий выполнение описанных выше операций 1-4 и, возможно, операцию 5 образования соли.

Поскольку гидрохлорид аминокетала, используемый на операции 2, представляет собой соединение, выпускаемое в промышленных масштабах, способ можно эффективно ограничить только операциями 2-4.

Другой задачей настоящего изобретения является применение L-пироглутаминовой кислоты для разделения энантиомерной смеси соединения индолнитрила с формулой I



Ниже приведены примеры реализации настоящего изобретения, которые не следует рассматривать как ограничения изобретения в какой-либо мере.

Пример 1. Разделение рацемической смеси (+)-6-циано-3-N-метиламино-1,2,3,4-тетрагидрокарбазола (индолнитрил).

а) Получение соли.

Рацемический индолнитрил (1,72 моль, 387 г) смешали с метанолом (1,94 л), полученную смесь перемешали и нагрели до обратного отекания с целью получения раствора. Во вторую колбу налили L-пироглутаминовую кислоту (0,5 моль-эквивалента, 110,9 г) и метанол (774 мл). Раствор рацемического индолнитрила охладили до 50°C и отфильтровали непосредственно в смесь L-пироглутаминовой кислоты, а затем дважды промыли метанолом (774 мл и 387 мл). Содержание воды в полученной смеси откорректировали таким образом, чтобы оно лежало в пределах 0,7-2% мас./об. Смесь нагрели до обратного стекания с целью получения раствора, а затем охладили до 25°C, произвели затравливание, и добавили уксусную кислоту (0,6 моль-эквивалента, 59 мл) в течение 30 мин при 25-28°C. Смесь выдержали при 25°C в течение 30 мин, а затем охладили до 0-3°C и выдержали в течение еще 2 ч. Полученную твердую фазу выделили путем фильтрации и высушили в

вакууме при температуре окружающей среды для получения промежуточного соединения R-(+)-6-циано-3-N-метиламино-1,2,3,4-тетрагидрокарбазола, пироглутамат (180,8 г).

б) Перекристаллизация.

Промежуточное соединение пироглутамат (147,4 г), полученное на операции а), смешали с водой (120,6 мл) и 96% этанолом (363 мл). Образовавшуюся суспензию перемешали и нагрели до обратного стекания для получения раствора. Дополнительное количество 96% этанола (1,03 л) добавляли в раствор, полученный обратным стеканием, в течение 30 мин, а затем произвели затравливание образовавшейся смеси. Смесь охладили до 0-5°C в течение 2 ч, а затем выдержали в течение последующих 1-2 ч. Твердую фазу выделили путем фильтрации и высушили в вакууме при температуре окружающей среды для получения R-(+)-6-карбоксамидо-3-N-метиламино-1,2,3,4-тетрагидрокарбазола, пироглутамат (123,2 г) с содержанием >98% согласно анализу способом жидкостной хроматографии высокого разрешения.

Пример 2. Получение представительного количества сукцината R-(+)-6-карбоксамидо-3-N-метиламино-1,2,3,4-тетрагидрокарбазола.

2.1. Получение гидрохлорида 4-метиламиноциклогексанон(2'2'-диметилтриметил)кетала (гидрохлорида аминокетала).

Операция 1.

В реактор (RV2, номинальная емкость 100 л, рабочая емкость около 130 л) загрузили 5% палладий на древесном угле (паста с содержанием 50% по массе, 1,25 кг), а затем 1,4-циклогександионмоно-2-(2'2'-диметилтриметил)кеталь (кетокеталь) (125 кг). После этого реактор продули азотом и добавили ПМС (промышленные метилированные спирты, 75 л). Затем реакционную смесь перемешали в течение 30 мин до полного растворения кетокетала. В реактор добавили раствор метиламина в этаноле (33% мас./об., 2,6 моль-эквивалента, 15,5 л) и перемешивали полученную смесь под давлением водорода, равным одной атмосфере, при 20-25°C до завершения реакции согласно газовой хроматографии (ГХ) (около 12-14 ч). Путем пропускания через фильтр 1 мкм отфильтровали катализатор во второй реактор (RV3, номинальная емкость 250 л, рабочая емкость около 300 л) с последующей промывкой ПМС (2×65 л) во второй реактор. Объединенный фильтрат и промывную жидкость сконцентрировали в вакууме при 35-40°C для удаления ПМС. Концентрат выдерживали в атмосфере азота при температуре <25°C до готовности второй порции раствора ПМС (см. ниже).

Параллельно с данной фазой концентрации в реакторе RV2 провели повторную реакцию операции 1 в таком же объеме, как описано выше, и после завершения реакции (анализ ГХ, как указано выше) продукт реакции профильтровали непосредственно в RV3, а затем добавили

туда же концентрат из первой загрузки с промывной жидкостью. При этом объединенный фильтрат с промывной жидкостью также сконцентрировали в вакууме при 35-40°C для удаления ПМС.

Остаток разбавили тетрагидрофураном (ТГФ) (250 л) и сконцентрировали раствор в вакууме при 35-40°C для удаления ПМС для удаления части (62,5 л) ТГФ. Дополнили раствор еще раз ТГФ (62,5 л) и повторно сконцентрировали для удаления 62,5 л. Затем раствор охладили до 0-5°C и обработали концентрированной соляной кислотой (1,2 моль-эквивалента, 12,5 л) с такой скоростью, чтобы постоянно поддерживать температуру ниже 10°C. Полученную смесь охладили до 0-5°C и выдержали в течение 1-2 ч. Твердую фазу собрали фильтрацией через 27-дюймовый нутч-фильтр, промыли путем вытеснения ТГФ (2×25 л) и высушили в вакууме при 40°C до постоянной массы (обычно в течение ночи), получив гидрохлорид аминокетала в виде белого порошка (26,92 кг, скорректировано на содержание растворителя, 85,5% от теоретического выхода, 107,7% по массе).

2.2. Получение 6-циано-3-N-метиламино-1,2,3,4-тетрагидрокарбазола (рацемического индолнитрила).

В реактор (RV3, номинальная емкость 250 л, рабочая емкость около 300 л) загрузили гидрохлорид 4-цианофенилгидразина (26,24 кг) и гидрохлорид аминокетала (1 моль-эквивалент, 38,57 кг), а затем добавили воду (92 л) и концентрированную соляную кислоту (65,6 л). Реакционную смесь перемешали, нагрели до 80-90°C в течение примерно 5 ч и контролировали способом протонного ЯМР (см. примечание ниже). После того как реакция считалась законченной, реакционную смесь охладили до 0-5°C и выдержали в течение 1 ч при данной температуре. Рацемический гидрохлорид индолнитрила профильтровали, используя 27-дюймовый нутч-фильтр, и тщательно промыли водой (3×26 л или до тех пор, пока величина pH смывки не превысила 4,5). Затем влажный гидрохлорид индолнитрила снова загрузили в RV3 и добавили воду (164,5 л), а также ТГФ (66 л). pH откорректировали до 13 с помощью 6М NaOH (около 33 л) и перемешивали реакционную смесь в течение 30 мин. Отобрали образец, отфильтровали твердую фазу и провели контроль с помощью протонного ЯМР (см. примечание ниже), чтобы убедиться в образовании свободного основания. Затем отогнали ТГФ в вакууме при температуре, меньшей 40°C, охладили водную реакционную смесь до 0-5°C и выдержали в течение 1 ч. Твердую фазу выделили путем фильтрации через 27-дюймовый нутч-фильтр, промыли водой путем вытеснения (2×33 л или до тех пор, пока величина pH смывки не превысила 9) и высушили в вакууме при 55-60°C до постоянной

массы, получив рацемический индолнитрил в виде серого порошка (25,13 кг, скорректировано на содержание воды, 72,2% от теоретического выхода, 65 мас.% относительно исходного гидрохлорида гидразина).

Примечание: способы ЯМР ИРС.

Определение конечной точки реакции.

Образец реакционной смеси отобрали из реактора и профильтровали в вакууме. Около 20 мг порошка растворили в 1-2 мл D<sub>6</sub>-ДМСО (диметилсульфоксид) и получили спектр ЯМР с помощью спектрометра ЯМР с частотой 360 МГц. Спектр проконтролировали на исчезновение сигналов, относящихся к гидрохлориду гидразина при  $\delta$  7,05 промилль (2H, дублет) и  $\delta$  7,7 промилль (2H, дублет). Характерные сигналы в ароматической области, относящиеся к рацемическому гидрохлориду индолнитрила, имели место при  $\delta$  7,9 промилль (1H, синглет) и  $\delta$  7,3-7,5 промилль (2H, мультиплет).

Подтверждение образования свободного основания.

Образец реакционной смеси отобрали из реактора и профильтровали в вакууме. Около 20 мг порошка растворили в 1-2 мл D<sub>6</sub>-ДМСО и получили спектр ЯМР с помощью спектрометра ЯМР с частотой 360 МГц. Сигнал N-метиловой группы рацемического индолнитрила сместился с начального сдвига  $\delta$  2,65 промилль (синглет) к сдвигу  $\delta$  2,38 промилль (синглет) для свободного основания - рацемического индолнитрила. Важно отметить, что сдвиг  $\delta$  2,38 промилль получается вследствие того, что смеси гидрохлорида и свободного основания проявляют N-метилвые сдвиги в пределах данного диапазона в результате установления равновесия в растворе ЯМР.

2.3. Получение пироглутамата R-(+)-6-циано-3-N-метиламино-1,2,3,4-тетрагидрокарбазола.

Рацемический индолнитрил (1 моль-эквивалент, 25,13 кг) и L-пироглутаминовую кислоту (0,5 моль-эквивалента, 7,3 кг) загрузили в реактор (RV3, номинальная емкость 250 л, рабочая емкость около 300 л), добавили метанол (250 л), и перемешанную смесь нагрели до обратного стекания для получения раствора. Смесь охладил до 50°C, и добавили уксусную кислоту (0,6 моль-эквивалента, 3,8 л) примерно в течение 15 мин. Раствор затравили после добавления уксусной кислоты, выдержали при 50-55°C в течение 30 мин, и перемешивали, охлаждая с постоянной скоростью, до 0-5°C в течение 2 ч. Суспензию выдержали при этой температуре в течение 2 ч. Твердую фазу отфильтровали через 27-дюймовый нутч-фильтр и промыли метанолом (1×25 л, 1×12,5 л). Полученную твердую фазу либо подвергали сушке в вакууме при комнатной температуре до постоянной массы (типичный выход: 47-50 мас.% от выхода материала около 94%), либо использовали увлажнение метанолом при перекристаллизации с

корректировкой на содержание метанола по протонному ЯМР.

Перекристаллизация соли для удовлетворения оптическим требованиям.

Твердую фазу (24,11 кг) загрузили в реактор (RV3, номинальная емкость 250 л, рабочая емкость около 300 л), добавили метанол (206 л) и воду (21,7 л). Смесь нагрели до обратного стекания и перемешивали до полного растворения твердой фазы (обычно 30 мин). Смесь охладил до 55-60°C, ввели затравочные кристаллы, и выдержали смесь при 50-55°C в течение 30 мин, затем охладил до 0-5°C с постоянной скоростью в течение 1 ч и выдержали в течение 2 ч. Образовавшуюся твердую фазу отфильтровали через 27-дюймовый нутч-фильтр, промыли метанолом способом замещения (24 л) и высушили в вакууме при комнатной температуре до постоянной массы. Пироглутамат выделили в виде порошка от светлого до белого цвета (16,81 кг, скорректировано по содержанию метанола и воды, 69,7 мас.%). Продукт имел практически такие же ИК и ЯМР спектры, что и продукт в примере 3.2.

2.4. Получение R-(+)-6-карбоксамидо-3-N-метиламино-1,2,3,4-тетрагидрокарбазола.

В реактор (RV2, номинальная емкость 100 л, рабочая емкость около 130 л) загрузили пироглутаматовую соль (1 моль-эквивалент, 22,0 кг), уксусную кислоту (55 л) и деминерализованную воду (5 моль-эквивалентов, 5,5 л), получив при перемешивании раствор темно-коричневого цвета. Добавили одной порцией комплекс бортрифтормидуксусной кислоты (6 моль-эквивалентов, 52,8 л), и получили густой белый осадок. Перемешанную смесь нагрели до 90-95°C, и осадок повторно растворили при достижении температуры 95°C, получили раствор темно-коричневого цвета. Протекание реакции контролировали способом жидкостной хроматографии высокого разрешения по исчезновению пироглутамата и образованию R-(+)-6-карбоксамидо-3-N-метиламино-1,2,3,4-тетрагидрокарбазола, а также индолкарбоновой кислоты (в качестве побочного продукта). После окончания реакции (обычно время реакции составляет 6-8 ч), смесь охладил до 25-30° и влили в реактор RV3 (номинальная емкость 250 л, рабочая емкость около 300 л) с перемешанной охлажденной (0-4°C) водой (110 л), в течение последующих 10 мин, поддерживая температуру ниже 30°C (в этой точке может иметь место некоторое образование паров). Добавили н-бутанол (110 л) и охладил смесь до 5-10°C. Величину pH откорректировали до 7 и перенесли содержимое в резервуар из нержавеющей стали (MV1, номинальная емкость 600 л, рабочая емкость около 650 л) и дополнительно откорректировали величину pH до 12-14 путем добавления 6M раствора гидроксида натрия, постоянно поддерживая примерно в течение 1 ч температуру ниже 30°C (около 330 л требуется для по-

лучения рН 13). Выдержали смесь до оседания слоев, и разделили их. Затем экстрагировали водный слой *n*-бутанолом (1×110 л, 1×55 л). Объединенный органический экстракт промыли раствором (2×44 л), содержащим около 10% по массе/объем. Смывки карбоната объединили и повторно экстрагировали *n*-бутанолом (44 л). Все органические экстракты объединили в реакторе RV3 и сконцентрировали в вакууме примерно до 130 л, поддерживая внутреннюю температуру ниже 50°C во всем объеме. Концентрат обработали древесным углем, промытым основанием (рН в пределах 6-8, 1,1 кг) и добавленным в виде суспензии в *n*-бутаноле (22 л), а перемешанную смесь нагрели и перемешали при обратном стекании в течение 15 мин. Затем смесь охладили до 40-45°C, очистили, пропуская по частям через 1-микронный фильтр в сборник дистиллята реактора RV3 (т.е. RD3, емкость 100 л), и последовательно промыли 96% этанолом (8,8 л). Раствор R-(+)-6-карбоксамидо-3-N-метиламино-1,2,3,4-тетрагидрокарбазола, как требовалось, перенесли в ранее неиспользовавшийся барабан и отобрали образец для анализа способом жидкостной хроматографии высокого разрешения с целью определения содержания продукта (11,6 кг, 77,2% от теоретического значения, 52,7 мас.%). Раствор R-(+)-6-карбоксамидо-3-N-метиламино-1,2,3,4-тетрагидрокарбазола передали непосредственно на следующую операцию для получения сукцината.

2.5. Получение R-(+)-6-карбоксамидо-3-N-метиламино-1,2,3,4-тетрагидрокарбазола, сукцината.

В реактор (RV3, номинальная емкость 250 л, рабочая емкость около 300 л) загрузили этанол (98,5 л), деминерализованную воду (23,2 л) и янтарную кислоту (1 моль-эквивалент, 5,68 кг), смесь нагрели до 70°C с перемешиванием до полного растворения янтарной кислоты (около 30 мин). Раствор R-(+)-6-карбоксамидо-3-N-метиламино-1,2,3,4-тетрагидрокарбазола (массовое содержание 11,59 кг) в растворе *n*-бутанола/этанола (суммарная масса раствора: 143 кг) добавили в течение 30 мин, постоянно поддерживая внутреннюю температуру, равную 60-65°C, а затем последовательно промыли нагретой смесью (около 40°C) *n*-бутанола/этанола (2:1, 17,4 л). Посредине добавления произвели затравливание смеси R-(+)-6-карбоксамидо-3-N-метиламино-1,2,3,4-тетрагидрокарбазолом (сукцинатом). (Продукт может кристаллизоваться из раствора во время добавления раствора бутанола к раствору янтарной кислоты. В таком случае затравка не является необходимой; после окончания добавления перемешанную смесь нагревают до обратного отекания примерно в течение 20 мин, а затем охлаждают, как описано ниже. Выдержка при 55-60° является необязательной.)

После окончания добавления горячую смесь охладили до 55-60°C и выдержали в тече-

ние 1 ч. Далее смесь дополнительно охладили до 25°C в течение 2 ч со скоростью 5°C за 20 мин с последующим перемешиванием суспензии при 25°C в течение 12-15 ч. Твердую фазу отфильтровали через 27-дюймовый нутч-фильтр и промыли замещением охлажденным (5°C) 96% этанолом (2×8,7 л). Мокрую массу высушили в вакууме при температуре окружающей среды до 30 ч для получения продукта - моногидрата сукцината R-(+)-6-карбоксамидо-3-N-метиламино-1,2,3,4-тетрагидрокарбазола в виде серого порошка (15,52 кг, 85,9% от теоретического значения, 133,9 мас.%).

Продукт имел практически такие же ИК и ЯМР спектры, что и продукт в примере 3.5.

Пример 3. Получение представительного количества сукцината R-(+)-6-карбоксамидо-3-N-метиламино-1,2,3,4-тетрагидрокарбазола.

3.1. Получение полиглутамата R-(+)-6-карбоксамидо-3-N-метиламино-1,2,3,4-тетрагидрокарбазола.

Рацемический индолнитрил (1 моль-эквивалент, 21,57 кг) загрузили в 100-литровый реактор (рабочая емкость около 130 л), а затем добавили метанол (105 л). Смесь перемешали при 60-65°C до полного растворения рацемического индолнитрила (1 ч 31 мин). L-пироглутаматовую кислоту (0,5 моль-эквивалента, 6,26 кг) загрузили в 250-литровый реактор (рабочая емкость около 300 л), а затем добавили метанол (43,5 л). Раствор рацемического индолнитрила охладили до 50-55°C, очистили пропуская через 1 мкм фильтр и перенесли в 250-литровый реактор. После этого последовательно промыли двумя порциями метанола (43,5 л, затем 21 л), нагревая каждую порцию перед промывкой до 50-55°C. От содержимого 250-литрового реактора отобрали образец для определения содержания воды в смеси, а затем добавили деминерализованную воду для получения смеси, содержащей 0,79% мас./об. (в пределах 0,7-2,0% по массе/объем). Перемешанную смесь в 250-литровом реакторе нагрели до обратного стекания для получения полного растворения. Смесь охладили до 24-26°C и при необходимости затравливали для обеспечения кристаллизации. Добавили уксусную кислоту (0,6 моль-эквивалента, 3,48 кг), поддерживая внутреннюю температуру равной 23-28°C, при этом добавление проводили в течение 18 мин. Смесь выдержали при 20-25°C в течение 35 мин, охладили до 10-12°C в течение 40 мин, затем охладили до 5°C и перемешали при 0-5°C в течение 2 ч 55 мин. Материал отфильтровали и промыли метанолом (1×21 л, 1×11 л). Полученный порошок высушили в вакууме при температуре до 45°C (10,95 кг (откорректированное значение) 93,2%de материала, 50,8 мас.%). В альтернативном случае указанный порошок можно использовать увлажненным метанолом при кристалли-

зации, откорректировав содержание метанола с помощью протонного ЯМР.

3.2. Перекристаллизация полиглутамата R-(+)-6-карбоксамидо-3-N-метиламино-1,2,3,4-тетрагидрокарбазола.

Неочищенный пироглутамат (21,73 кг), 96% этанол (53 л) и деминерализованную воду (11,9 л) загрузили в 250-литровый реактор (рабочая емкость около 300 л). Смесь перемешали и нагрели до обратного стекания. В связи с отсутствием полного растворения добавили деминерализованную воду (1,7 л, максимальный предел - 2,8 л). Затем добавили к раствору этанол (152 л), поддерживая температуру более 75°C. Раствор затравливали в случае необходимости и выдерживали при 70-75°C в течение 15 мин. Смесь охладили до 10-12°C в течение 80 мин, а затем дополнительно охладили до 0-5°C и выдержали при этой температуре в течение 1 ч 55 мин. Полученную твердую фазу отфильтровали, промыли 96% этанолом (2×22 л) и высушили в вакууме при температуре не более 45°C до постоянной массы. Пироглутамат получили в форме порошка от серого до белого цвета (17,89 кг, откорректировано на содержание растворителя и воды, 26,5% от теоретического значения, 41,8 мас.% относительно исходной массы рацемического индолнитрила).

Продукт имел следующие характеристики.

Инфракрасный спектр: продукт получили в форме диска бромида калия с номинальной концентрацией 1%, и измерили ИК спектр в пределах от 4000 до 500 см<sup>-1</sup> при 21°C на приборе Mattson 2020 Galaxy FTIR, получив следующие основные пики:  $\nu$  (см<sup>-1</sup>) 3222; 3055-2440 (NH<sub>2</sub>); 2216 (-CN); 1688 (-C=O); 1643 (-C=O); 1563 (изгиб N-H); (вибрации ароматических C-H); 1464 (C-H деформации CH<sub>2</sub> и CH<sub>3</sub>); 1275, 1228 (растяжение -C-O); 805 (C-H из плоской деформации).

Протонный (<sup>1</sup>H) ЯМР: получили протонный (<sup>1</sup>H) ЯМР спектр продукта при 270 МГц в дейтерированном ДМСО со следующими основными пиками:  $\delta$  (промиль) 11,5 (NH, индол); 7,9 (ароматический H); 7,47 (NH, пироглутамат); 7,43 (ароматический H); 7,34 (ароматический H); 3,9 (пироглутамат); 3,7 (вода); 3,2, 3,15, 2,85, и 2,7 (тетрагидрокарбазол); 2,55 (CH<sub>3</sub>); 2,5 (ДМСО); 2,2 (пироглутамат и тетрагидрокарбазол); 2,1 (пироглутамат); 1,9 (пироглутамат и тетрагидрокарбазол).

3.3. Получение R-(+)-6-карбоксамидо-3-N-метиламино-1,2,3,4-тетрагидрокарбазола.

В 100-литровый реактор (рабочая емкость около 130 л) загрузили пироглутамат (1 моль-эквивалент, 5,93 кг), уксусную кислоту (9 л) и деминерализованную воду (5 моль-эквивалентов, 1,48 л), и при перемешивании получили раствор темно-коричневого цвета. Добавили одной порцией комплекс бортрифторидуксусной кислоты (6 моль-эквивалентов,

14,1 л), а затем последовательно промыли двумя порциями уксусной кислоты (2×3 л) и получили густой белый осадок. Перемешанную смесь нагрели до 90-95°C, и растворили осадок при достижении температуры 95°C, получив раствор темно-коричневого цвета. Протекание реакции контролировали способом жидкостной хроматографии высокого разрешения по исчезновению пироглутамата и образованию R-(+)-6-карбоксамидо-3-N-метиламино-1,2,3,4-тетрагидрокарбазола, а также индолкарбоновой кислоты (в качестве побочного продукта). После окончания реакции (6 ч 18 мин) смесь охладили до 25-30°C и влили в 250-литровый реактор (рабочая емкость около 300 л) с перемешанной охлажденной (0-4°C) деминерализованной водой (31 л), поддерживая температуру ниже 30°C во всем объеме, при этом добавление продолжали в течение 12 мин. Затем провели последовательную промывку деминерализованной водой (5 л). Добавили н-бутанол (29 л), и охладили смесь до 5-10°C. Величину pH откорректировали до 14 путем добавления примерно 6М раствора (106 л) гидрохлорида натрия, постоянно поддерживая температуру ниже 30°C, при этом добавление продолжали в течение 61 мин. Температуру отрегулировали до 25-30°C, выдержали смесь до осаждения фаз, а затем разделили. Водную фазу экстрагировали далее н-бутанолом (1×29 л, 1×15 л) при 25-30°C во всем объеме. Объединенные органические экстракты промыли деминерализованной водой (5×12 л) при 25-30°C во всем объеме. Органический раствор сконцентрировали в вакууме примерно до 37 л, поддерживая внутреннюю температуру ниже 40-50°C во всем объеме. Концентрат обработали суспензией (60 г) древесного угля в н-бутаноле и нагревали перемешанную смесь при обратном отекании в течение 27 мин. Смесь охладили до 55-60°C, очистили пропуская через 1-микронный фильтр, а затем последовательно промыли 96% этанолом (11,5 л) при 55-60°C и отобрали образец для анализа способом жидкостной хроматографии высокого разрешения с целью определения содержания продукта (3,76 кг, 92,4% от теоретического значения, 63,4% по массе). Раствор R-(+)-6-карбоксамидо-3-N-метиламино-1,2,3,4-тетрагидрокарбазола передали непосредственно на следующую операцию для получения сукцината.

3.4. Получение сукцината R-(+)-6-карбоксамидо-3-N-метиламино-1,2,3,4-тетрагидрокарбазола.

Раствор R-(+)-6-карбоксамидо-3-N-метиламино-1,2,3,4-тетрагидрокарбазола в растворе н-бутанола/этанола (1 моль-эквивалент, 8,77 кг в 114 л) в 100-литровом реакторе (рабочая емкость около 130 л) сконцентрировали в вакууме до 42 л, поддерживая внутреннюю температуру 70-100°C, а затем отрегулировали температуру в пределах 65-70°C. Добавили 96% этанол (11,5

л), поддерживая температуру 65-70°C, и получили раствор R-(+)-6-карбоксамидо-3-N-метиламино-1,2,3,4-тетрагидрокарбазола в растворе с отношением н-бутанол:этанол, равным 3,82:1 (пределы 3-4:1). Поскольку присутствовала твердая фаза, смесь нагрели до 85-90°C и перемешивали при этой температуре до полного растворения, а затем охладили до 65-70°C. В 250-литровом реакторе янтарную кислоту (1,1 моль-эквивалента, 4,65 кг в 114 л) растворили в смеси этанол/вода (3:1, 88 л) и нагрели до 48-50°C. В этой точке проверили отсутствие выпадения осадка. Раствор R-(+)-6-карбоксамидо-3-N-метиламино-1,2,3,4-тетрагидрокарбазола (при 65-70°C) очистили пропуская через 1-микронный фильтр в раствор янтарной кислоты, находящейся в 250-литровом реакторе при температуре 48-50°C, при этом добавление продолжали в течение 60 мин, а затем последовательно промыли 96% этанолом (9 л) также при 65-70°C. В этот момент весь материал находился в растворе. Смесь охлаждали до 24-26°C в течение 60 мин, и, в случае необходимости, вносили затравку. Температуру н-бутанола (88 л) довели до 20-25°C и добавили его в кристаллизационную смесь в течение 30 мин, поддерживая температуру смеси 20-25°C. Затем смесь охладили до 8-10°C в течение 80 мин. После этого смесь охладили дополнительно в пределах от -2 до 2°C с последующим перемешиванием при данной температуре в течение 1 ч 40 мин. Твердую фазу отобрали фильтрацией, промыли замещением 96% этанолом (2х9 л) и высушили в вакууме при температуре не более 25°C, получив моногидрат сукцината R-(+)-6-карбоксамидо-3-N-метиламино-1,2,3,4-тетрагидрокарбазола в форме порошка от белого до серого цвета (12,23 кг (откорректировано), 89,4% от теоретического значения, 139,4% по массе).

3.5. Перекристаллизация моногидрата сукцината R-(+)-6-карбоксамидо-3-N-метиламино-1,2,3,4-тетрагидрокарбазола.

Моногидрат сукцината R-(+)-6-карбоксамидо-3-N-метиламино-1,2,3,4-тетрагидрокарбазола (11,66 кг), деминерализованную воду (29,08 л) и 96% этанол (80 л) загрузили в 100-литровый реактор (рабочая емкость около 130 л), и нагрели смесь до 40°C, чтобы обеспечить полное растворение. Раствор очистили пропуская через 1-микронный фильтр в 250-литровый реактор (рабочая емкость около 300 л), а затем последовательно промыли 96% этанолом (30 л) также при 40°C. Перемешанную смесь нагрели до обратного стекания в течение 1 ч 20 мин, после чего произошло полное растворение. В случае необходимости смесь можно выдерживать при обратном стекании до 1 ч, чтобы обеспечить полное растворение. Затем раствор охладили до 0-10°C в течение 2 ч 53 мин, при этом продукт начал кристаллизоваться из раствора, образуя вязкую массу. Далее смесь охладили до 0-5°C с последующим перемеши-

ванием при этой температуре в течение 1 ч 53 мин. Твердую фазу отобрали фильтрацией, промыли путем вытеснения 96% этанолом (1х22,5 л) и высушили в вакууме при температуре не более 25°C, получив моногидрат сукцината R-(+)-6-карбоксамидо-3-N-метиламино-1,2,3,4-тетрагидрокарбазола в форме порошка от белого до серого цвета (8,72 кг (откорректировано), 74,8 мас.%).

Продукт имел следующие характеристики.

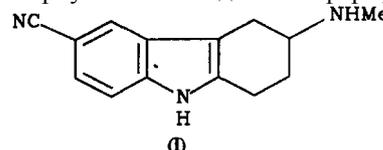
Инфракрасный спектр: продукт получили в форме диска бромида калия с номинальной концентрацией 1% и измерили ИК спектр в пределах от 4000 до 500 см<sup>-1</sup> при 21°C на приборе Mattson 2020 Galaxy FTIR, получив следующие основные пики:  $\nu$  (см<sup>-1</sup>) 3500-2000 (водная группа OH, широкий); 3399 (N-H растяжение); 3180 (растяжение ароматических C-H); 2930, 2842 (растяжение алифатических C-H); 2484 (растяжение N-H); 1668 (растяжение -C=O); 1627 (растяжение -C=O); 1585, 1568 и 1475 (скелетное растяжение ароматических C=C); 1410 (изгиб O-H); 1261, 1111 (растяжение -C-N); 888, 812 (ароматическое кольцо C-H).

Протонный (<sup>1</sup>H) ЯМР: получили протонный (<sup>1</sup>H) ЯМР спектр продукта при 500 МГц в дейтерированном ДМСО со следующими основными пиками:

$\delta$  (промиль) 11,1 (циклическая группа NH); 8,05 (ароматический H); 7,85 (один H из NH<sub>2</sub>); 7,65, 7,3 (ароматический H); 7,05 (один H из NH<sub>2</sub>); 6,7 (очень широкий, COOH, NHCH<sub>3</sub> и H<sub>2</sub>O); 3,35, 3,15, 2,85 и 2,7 (тетрагидрокарбазол); 2,65 (CH<sub>3</sub>); 2,5 (ДМСО); 2,33 (сукцинат); 2,25, 1,9 (тетрагидрокарбазол).

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения R-(+)-6-карбоксамидо-3-N-метиламино-1,2,3,4-тетрагидрокарбазола, включающий операцию разделения энантиомерной смеси соединения тетрагидрокарбазола, отличающийся тем, что разделяют энантиомерную смесь соединения формулы I



2. Способ по п.1, отличающийся тем, что разделение энантиомеров осуществляют обработкой смеси L-пироглутаминовой кислотой.

3. Способ по пп.1 и 2, отличающийся тем, что соединение формулы I содержит рацемическую смесь энантиомеров.

4. Способ получения R-(+)-6-карбоксамидо-3-N-метиламино-1,2,3,4-тетрагидрокарбазола, его соли или его сольвата, который включает гидролиз соединения тетрагидрокарбазола, отличающийся тем, что проводят гидролиз R-(+)-6-циано-3-N-метиламино-1,2,3,4-тет-

рагидрокарбазола, его соли или его сольвата, возможно, с последующим образованием соли.

5. Способ получения R-(+)-6-карбоксамидо-3-N-метиламино-1,2,3,4-тетрагидрокарбазола, его соли или сольвата по пп.1-4, отличающийся тем, что он включает

а) разделение энантиомерной смеси 6-циано-3-N-метиламино-1,2,3,4-тетрагидрокарбазола для получения R-(+)-6-циано-3-N-метиламино-1,2,3,4-тетрагидрокарбазола, его соли или его сольвата и

б) гидролиз R-(+)-6-циано-3-N-метиламино-1,2,3,4-тетрагидрокарбазола, его соли или его сольвата, возможно, с последующим образованием соли.

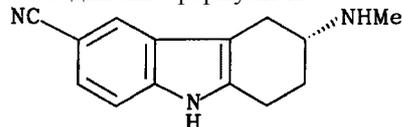
6. Способ по пп.1-5, отличающийся тем, что 6-циано-3-N-метиламино-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол формулы I получают в результате реакции 4-цианофенилгидразина с 4-метиламиноциклогексаноном или его защищенным производным.

7. Способ по п.6, отличающийся тем, что защищенное производное 4-метиламиноциклогексана является гидрохлоридом 4-метиламиноциклогексанон-(2'2'-диметилтриметилен)кетала.

8. Способ по п.7, отличающийся тем, что гидрохлорид 4-метиламиноциклогексанон-(2'2'-диметилтриметилен)кетала получают в результате реакции 1,4-циклогександионмоно-2'2'-диметилтриметиленкетала с метиламином.

9. Способ по пп.1-8, отличающийся тем, что включает описанные операции (1)-(4), возможно, с последующим образованием соли.

10. Соединение формулы II



или его соль или сольват.

11. L-пироглутамат R-(+)-6-циано-3-N-метиламино-1,2,3,4-тетрагидрокарбазола.

12. Применение L-пироглутаминовой кислоты для разделения энантиомерной смеси соединения формулы

