

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **037179**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.02.16

(21) Номер заявки
201992380

(22) Дата подачи заявки
2018.04.20

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

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ЭНАНТИОМЕРОВ ПИРЛИНДОЛА И ИХ СОЛЕЙ

(31) **110038; 17167852.7**

(32) **2017.04.21; 2017.04.24**

(33) **PT; EP**

(43) **2020.02.29**

(86) **PCT/IB2018/052756**

(87) **WO 2018/193415 2018.10.25**

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

(72) Изобретатель:
**Да Коста Перейра Роза Карла
Патрисия, Рамос Дамил Жуан Карлос,
Кордейру Симойниш Ана Ванесса,
Силва Серра Жуан Педро (PT)**

(74) Представитель:
Носырева Е.Л. (RU)

(56) ANDREEVA N.I. ET AL.: "MOLECULAR BIOLOGICAL PROBLEMS OF THE CREATION OF DRUGS AND STUDY OF THE MECHANISM OF THEIR ACTION SYNTHESIS AND PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF PYRAZIDOLE ENANTIOMERS", PHARMACEUTICAL CHEMISTRY JOURNAL, vol. 26, no. 5, 1 January 1992 (1992-01-01), pages 365-369, XP055382874, cited in the application Reaction Scheme V to VI to I; page 365 Preparation of compounds VI, and I; page 367 - page 368

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

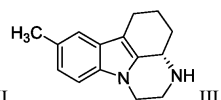
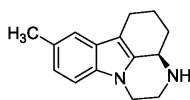
BOKANOV A.I. ET AL.: "SYNTHESIS OF HETEROCYCLES ON THE BASIS OF IMINOTETRAHYDROCARBAZOLES. i. 3-BENZYL-8-METHYL-2-OXO-2,3,3a,4,5,6-HEXAHYDRO-1H-PYRAZINO[3,2,1-j,k]", CHEMISTRY OF HETEROCYCLIC COMPOUNDS, vol. 23, no. 12, 1 January 1987 (1987-01-01), pages 1311-1315, XP055382884, cited in the application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

IVACHTCHENKO A.V. ET AL.: "New Heterocyclic Hepatitis C Virus (HCV) Inhibitors Containing A 2-Aminomethyl-1H-Indole Fragment", PHARMACEUTICAL CHEMISTRY JOURNAL, vol. 49, no. 6, 1 September 2015 (2015-09-01), pages 352-361, XP055382892, US ISSN: 0091-150X, DOI: 10.1007/s11094-015-1285-x Scheme 3; page 356

EP-A1-1044976

EP-A1-2597097

(57) Изобретение относится к улучшенному способу получения энантиомеров пирлиндолола или их фармацевтически приемлемой соли

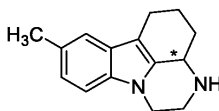
**B1****037179****037179****B1**

Область техники

Настоящее изобретение относится к улучшенному способу получения энантиомеров пирлиндол или их фармацевтически приемлемой соли.

Уровень техники

Пирлиндол (8-метил-2,3,3а,4,5,6-гексагидро-1Н-пиразино[3,2,1-*jk*]карбазол) формулы I



соединение формулы I,

также описанный как Pyrazidole™, представляет новый класс новых тетрациклических антидепрессантов, производных пиразинокарбазола. Лекарственное средство синтезировали и определили его характеристики в конце 1960-х гг. и представили на рынке в качестве антидепрессанта в 1975 г. В настоящее время в клинических испытаниях было продемонстрировано, что он является высокоэффективным и безопасным лекарственным средством короткого действия.

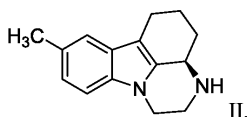
Пирлиндол представляет собой селективный обратимый ингибитор MAO-A. Данные, полученные *in vitro*, дают основание предполагать о каталитическом окислении пирлиндол в дегидропирлиндол с помощью MAO-A. Дегидропирлиндол может являться более эффективным слабообратимым ингибитором MAO-A, и это может объяснять продолжительность ингибирования MAO-A *in vivo* (MAO-The mother of all amine oxidases, John P.M. Finberg et al. 1998, Springer).

Химическая структура пирлиндол состоит из одного стереоцентра, который указывает на существование двух энантиомеров, (R)-пирлиндол и (S)-пирлиндол.

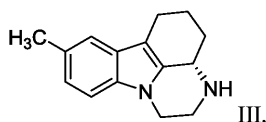
Хотя исследования для получения данных о фармакологических характеристиках пирлиндол и в отношении клинического применения осуществляли с применением рацемата, в последнее время наблюдается повышенный интерес к фармакологическому профилю каждого энантиомера (WO 2015/171005 A1).

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

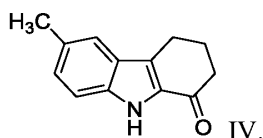
В Andreeva et al. (Pharmaceutical Chemistry 1992, 26, 365-369) впервые раскрыто выделение энантиомеров пирлиндол в выделенной форме. (R)-Пирлиндол формулы II



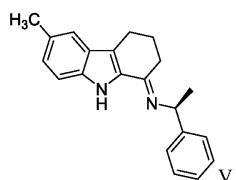
выделили в виде гидрохлоридной соли из рацемического основания путем фракционной кристаллизации рацемической соли пирлиндол с помощью (+)-камфор-10-сульфоновой кислоты. (S)-Пирлиндол формулы III



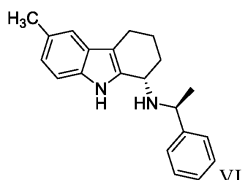
также выделяли в виде гидрохлоридной соли, хотя и посредством асимметричного синтеза из 6-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-карбазол-1-она IV



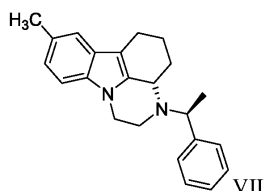
Соединение формулы IV вводили в реакцию с хиральным вспомогательным веществом (S)-(-)-α-метилбензиламином с получением асимметричного (S)-6-метил-N-(1-фенилэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-карбазол-1-имина V



Соединение формулы V подвергли стереоселективному восстановлению с помощью раствора борогидрида натрия в этаноле. Согласно Andreeva et al. реакция может происходить посредством направленного внутримолекулярного гидридного переноса после образования комплекса между соединением формулы V и восстановителем с получением (S)-6-метил-N-((S)-1-фенилэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-1-амин VI



Соединение формулы VI вводят в реакцию с этиленгликольдитозилатом путем образования этиленового мостика в щелочных условиях с получением (S)-8-метил-3-((S)-1-фенилэтил)-2,3,3a,4,5,6-гексагидро-1H-пиразино[3,2,1-jk]карбазола VII



Щелочное средство представляет собой гидрид натрия (NaH) в присутствии диметилсульфоксида (DMSO) или диметилформамида (DMF).

Соотношение щелочного средства, соединения формулы VI и этиленгликольдитозилата составляет 1,2:1:1.

Реакция циклизации происходит при комнатной температуре в течение периода, составляющего 4,5 ч.

Соединение формулы VII подвергали воздействию условий каталитического гидрогенолиза с получением необходимой гидрохлоридной соли соединения формулы III. Реакцию гидрогенолиза катализировали палладием на угле (содержание Pd 0,1 г, 9 мол.%) и проводили в метаноле. Превращение соединения формулы VII в соединение формулы III осуществляли под давлением водорода, составляющем 1,8-2,0 МПа, при 22°C в течение периода, составляющего 17 ч.

Условия обработки при реакции гидрогенолиза включали нейтрализацию с помощью раствора аммиака с последующей перекристаллизацией с помощью бензола. Гидрохлоридная соль соединения формулы III образовывалась в результате добавления хлористоводородной кислоты к раствору свободного основания в этаноле.

Способ обеспечивает получение гидрохлорида (S)-пирлиндолы с конечным выходом, составляющим 10% относительно промежуточного соединения VI. В смеси гидрида натрия с DMSO образуется димсил-анион. Данный анион очень часто применяют в лабораторных масштабах, но поскольку он нестабилен, его применение в большом масштабе следует осуществлять с соблюдением особых мер предосторожности. Распад димсил-аниона является экзотермическим. Имеются сообщения о том, что распад димсил-аниона начинается даже при 20°C, а при температуре выше 40°C он распадается со значительной скоростью (Lyness, W.I. et al., U.S. 3288860, 1966, C1. 260-607).

Смесь DMF и гидрида натрия описана в "Sax & Lewis's Dangerous Properties of Industrial Materials" как приводящая к активной реакции с воспламенением при температуре выше 50°C. В Buckley, J. et al., Chem. Eng. News 1982, 60(28), 5, описан неуправляемый нагрев реактора опытной установки, содержащего гидрид натрия и DMF, при температуре от 50°C. В испытаниях с применением калориметрии при различной скорости нагрева (ARC) была показана экзотермическая активность при температуре до 26°C. Подобное поведение также наблюдали с DMA. В De Wall, G. et al., Chem. Eng. News 1982, 60(37), 5, описан подобный случай, где неуправляемый нагрев начинался при 40°C, и температура поднималась до 100°C за менее чем 10 мин, обеспечивая выпаривание большей части DMF.

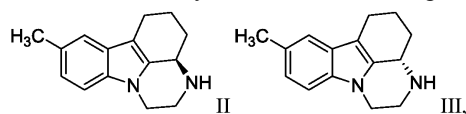
Существует необходимость в безопасных приемлемых с точки зрения промышленности и экологии способах получения энантиомеров пирлиндолы. Такие факты раскрыты с целью иллюстрации технической задачи, рассматриваемой в настоящем изобретении.

Общее описание

Способ, раскрытый в данном документе, предусматривает промышленно применимый синтез энантиомеров пирлиндолы или их фармацевтически приемлемых солей. Настоящее изобретение относится к превращению соединения формулы VI ((S)-6-метил-N-((S)-1-фенилэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-1-амин) в соединение формулы VII ((S)-8-метил-3-((S)-1-фенилэтил)-2,3,3a,4,5,6-гексагидро-1H-пиразино[3,2,1-jk]карбазол), которое можно проводить в биполярном апротонном растворителе, таком как 1,3-диметил-2-имидазолидинон (DMI). Преимущества применения DMI с подходящим щелочным средством, в частности DMI с гидридом натрия (NaH), являются следующими. DMI является термически стабильным в присутствии NaH, и соответственно, данную смесь можно нагревать в безопасных условиях, что приводит к повышению показателей скорости превращения и выходов реакции, например, соединения формулы VI в соединение формулы VII (см. табл. 1 и 2). Обработка данной реакционной смеси предусматривает добавление метанола (MeOH) для осаждения соединения формулы VII. Поскольку DMI является очень легко растворимым в дихлорметане (DCM), экстрагирование исходного раствора с помощью дихлорметана обеспечивает извлечение DMI, который позже можно повторно применять.

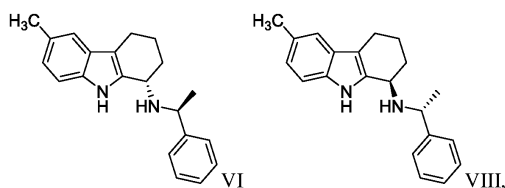
Каталитический гидрогенолиз соединения формулы VII, полученного с помощью данного способа, обеспечивает получение неочищенного соединения формулы III ((S)-пирлиндолы) высокой чистоты, требующего простых стадий очищения, поскольку нет необходимости в подщелачивании.

Настоящее изобретение относится к способу синтеза энантиомеров пирлиндолы формулы II и III

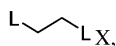


или их фармацевтически приемлемой соли, включающему стадии

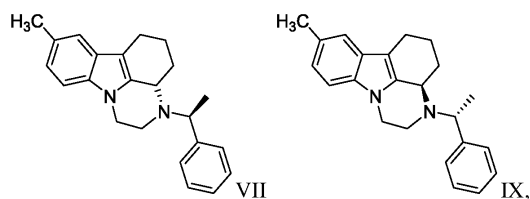
осуществления циклизации соединения формулы VI ((S)-6-метил-N-((S)-1-фенилэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-1-амин) или его энантиомера, соединения формулы VIII ((R)-6-метил-N-((R)-1-фенилэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-1-амин)



и соединения формулы X



где L представляет собой уходящую группу, выбранную из -OTs, -OMs, -OTf, -Cl или -Br, -I, в 1,3-диметил-2-имидазолидиноне (DMI) в присутствии подходящего щелочного средства с получением (S)-8-метил-3-((S)-1-фенилэтил)-2,3,3a,4,5,6-гексагидро-1H-пиразино[3,2,1-jk]карбазола VII или энантиомера (R)-8-метил-3-((R)-1-фенилэтил)-2,3,3a,4,5,6-гексагидро-1H-пиразино[3,2,1-jk]карбазола IX



и подвергания соединения формулы VII или IX каталитическому гидрогенолизу.

Неожиданно применение DMI обеспечивает значительное повышение выхода способа, раскрытого в данном документе, а также степени превращения соединения VI или VIII в соединение VII или IX, соответственно, в ходе реакции.

В одном варианте осуществления и для получения даже лучших результатов молярное соотношение подходящее щелочное средство:промежуточное соединение VI или VIII:соединение формулы X может составлять от 1:1:1 до 5:1:3. Еще более конкретно молярное соотношение составляет 1:1:1; 1:1:1,2; 1:1:1,5; 1:1:2; 1:1:3; 1,2:1:1; 1,2:1:1,2; 1,2:1:1,5; 1,2:1:2; 1,2:1:3; 2,2:1:1; 2,2:1:1,2; 2,2:1:1,5; 2,2:1:2; 2,2:1:3; 2:1:1; 2:1:1,2; 2:1:1,5; 2:1:2; 2:1:3; 3:1:1; 3:1:1,2; 3:1:1,5; 3:1:2; 3:1:3; 4:1:1; 4:1:1,2; 4:1:1,5; 4:1:2; 4:1:3; 5:1:1; 5:1:1,2; 5:1:1,5; 5:1:2; 5:1:3.

В одном варианте осуществления и для получения даже лучших результатов молярное соотношение подходящее щелочное средство:промежуточное соединение VI или VIII:соединение формулы X может составлять от 2,2:1:1,2 до 4:1:2, предпочтительно от 3:1:1,2 до 4:1:1,5, еще более предпочтительно от 3:1:1,2 до 4:1:1,2.

В одном варианте осуществления и для получения даже лучших результатов молярное соотноше-

ние подходящее щелочное средство: промежуточное соединение VI или VIII: соединение формулы X может составлять 4:1:2.

В одном варианте осуществления и для получения даже лучших результатов подходящее щелочное средство может представлять собой гидрид натрия.

В одном варианте осуществления и для получения даже лучших результатов L соединения формулы X предпочтительно может представлять собой -OTs.

В одном варианте осуществления и для получения даже лучших результатов фармацевтически приемлемая соль энантиомера пирлиндол-3-амина III или II может представлять собой ацетатную соль, гидрохлоридную соль, гидробромидную соль, манделатную соль, цитратную соль, сукцинатную соль, тартратную соль, малонатную соль, малеатную соль, метансульфонатную соль, лактатную соль, этансульфонатную соль, глутаматную соль или фосфатную соль.

В одном варианте осуществления и для получения даже лучших результатов фармацевтически приемлемая соль может представлять собой гидрохлоридную соль или метансульфонатную соль.

В одном варианте осуществления и для получения даже лучших результатов фармацевтически приемлемая соль может являться фармацевтически приемлемой солью, которая представляет собой лактатную соль, этансульфонатную соль, манделатную соль, цитратную соль или сукцинатную соль.

В одном варианте осуществления и для получения даже лучших результатов стадии осуществления циклизации соединения формулы VI (S)-6-метил-N-((S)-1-фенилэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-1-амина или его энантиомера, соединения формулы VIII (R)-6-метил-N-((R)-1-фенилэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-1-амина и соединения формулы X можно проводить при значениях температуры от 50 до 120°C, предпочтительно при 60°C.

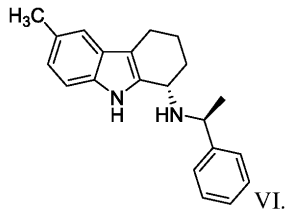
В одном варианте осуществления и для получения даже лучших результатов каталитический гидрогенолиз можно проводить при значениях температуры 20-70°C, предпочтительно при 50°C.

В одном варианте осуществления и для получения даже лучших результатов каталитический гидрогенолиз можно проводить в течение 2-8 ч, предпочтительно 5 ч.

Подробное описание

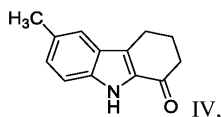
В настоящем изобретении предусмотрен способ синтеза энантиомеров пирлиндол-3-амина, которые легко превращаются в соответствующие соли кислот.

В одном варианте осуществления в способе по настоящему изобретению применяют промежуточное соединение формулы VI (S)-6-метил-N-((S)-1-фенилэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-1-амин



Соединение формулы VI может быть получено в ходе двух стадий:

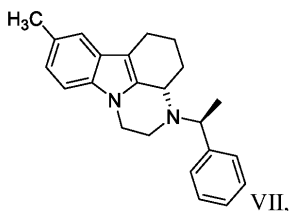
1 - осуществления конденсации соединения формулы IV 6-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-1-она



с хиральным вспомогательным веществом (S)-(-)-α-метилбензиламином с последующим

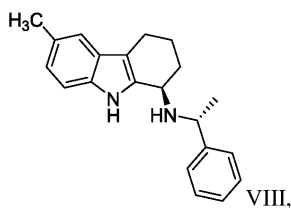
2 - стереоселективным восстановлением с помощью борогидрида натрия.

Соединение формулы VI можно подвергать циклизации с получением соединения формулы VII (S)-8-метил-3-((S)-1-фенилэтил)-2,3,3a,4,5,6-гексагидро-1H-пиразино[3,2,1-jk]карбазола



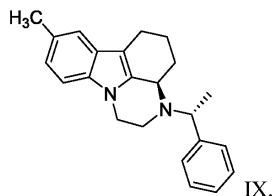
которое можно подвергать каталитическому гидрогенолизу с получением соединения формулы III (S)-пирлиндол-3-амина.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к получению (R)-пирлиндол-3-амина формулы II, где энантиомер соединения формулы VI (R)-6-метил-N-((R)-1-фенилэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-1-амин VIII



получают в результате конденсации соединения формулы IV с (R)-(+)- α -метилбензиламином.

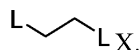
Соединение формулы VIII можно подвергать циклизации с получением соединения формулы IX



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

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к реакции циклизации с получением промежуточного соединения формулы VII (S)-8-метил-3-((S)-1-фенилэтил)-2,3,3a,4,5,6-гексагидро-1H-пиразино[3,2,1-jk]карбазола.

В одном варианте осуществления соединение формулы VI вводят в реакцию с соединением формулы X, где L представляет собой уходящую группу, в подходящем растворителе и в присутствии подходящего щелочного средства



В одном варианте осуществления примеры уходящих групп включают без ограничения группы производных сульфоспиртов, такие как -OTs, -OMs, -OTf, или атомы галогена, такие как -Cl, -Br, -I, при этом L предпочтительно представляет собой -OTs.

В одном варианте осуществления соединение формулы X представляет собой этан-1,2-диил-бис(4-метилбензолсульфонат).

В одном варианте осуществления соединение формулы X может быть получено *in situ* из этиленгликоля в присутствии подходящего реагента, например реагента, выбранного из группы, состоящей из тионилхлорида, сульфониалгалогенидов, таких как сульфонилхлорид, сульфониангидрид и галогениды фосфора. Предпочтительно реагент выбран из группы, состоящей из тионилхлорида, паратолуолсульфонилхлорида, метансульфонилхлорида, метансульфонового ангидрида, паратолуолсульфонового ангидрида, трифторметансульфонового ангидрида, фосфорилхлорида, трибромид фосфора и пентахлорида фосфора. Более предпочтительно реагент представляет собой паратолуолсульфонилхлорид.

В одном варианте осуществления подходящее щелочное средство в соответствии с настоящим изобретением выбрано без ограничения из карбонатной или гидридной соли щелочных металлов, такой как карбонат цезия или гидрид натрия, или даже фосфатной соли щелочного металла, такой как трифосфат калия. Предпочтительно и для получения даже лучших результатов щелочное средство представляет собой гидрид натрия.

В одном варианте осуществления подходящие растворители для получения соединения формулы VII в соответствии с настоящим изобретением выбраны из полярных апротонных растворителей на основе циклической мочевины, таких как DMI и 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагидро-2-пиримидинон (DMPU). Предпочтительно и для получения даже лучших результатов растворитель представляет собой DMI.

В одном варианте осуществления молярное соотношение компонентов реакции циклизации, представляющих собой щелочное средство, промежуточное соединение VI и соединение X, предпочтительно составляет от 1:1:1 до 5:1:3, более предпочтительно и для получения даже лучших результатов оно составляет 4:1:2 (см. табл. 1).

В одном варианте осуществления реакция циклизации происходит при температуре от 50 до 120°C, предпочтительно при 60°C.

В одном варианте осуществления реакция циклизации происходит в течение периода от 1 до 20 ч, предпочтительно от 1 до 5 ч, более предпочтительно 2 ч.

В одном варианте осуществления промежуточное соединение VII (S)-8-метил-3-((S)-1-фенилэтил)-2,3,3a,4,5,6-гексагидро-1H-пиразино[3,2,1-jk]карбазол, полученное с помощью способа в соответствии с настоящим изобретением, может быть подвергнуто каталитическому гидрогенолизу или отщеплению фенилэтильной группы в кислой среде. Каталитический гидрогенолиз в подкисленной смеси органических растворителей обеспечивает получение соединения формулы III (S)-пирлиндол. Каталитический гидрогенолиз происходит под давлением водорода или в условиях гидрогенолиза с переносом водорода.

В одном варианте осуществления промежуточное соединение IX (R)-8-метил-3-((R)-1-фенилэтил)-

2,3,3а,4,5,6-гексагидро-1Н-пиразино[3,2,1-jk]карбазол, полученное с помощью способа в соответствии с настоящим изобретением, может быть подвергнуто каталитическому гидрогенолизу или отщеплению фенилэтильной группы в кислой среде. Каталитический гидрогенолиз в подкисленной смеси органических растворителей обеспечивает получение соединения формулы II (R)-пирлиндол. Каталитический гидрогенолиз происходит под давлением водорода или в условиях гидрогенолиза с переносом водорода.

В одном варианте осуществления отщепление фенилэтильной группы в кислой среде предпочтительно проводят с помощью средства для отщепления в кислой среде, такого как тригалогенид бора или алюминия. Более предпочтительно средство для отщепления в кислой среде представляет собой трихлорид бора, трибромид бора или хлорид алюминия.

В одном варианте осуществления при каталитическом гидрогенолизе предпочтительно применяют гетерогенный катализатор и проводят его под давлением водорода. Предпочтительно гетерогенный катализатор представляет собой палладий на угле. Более предпочтительно гетерогенный катализатор будет характеризоваться содержанием палладия, составляющим примерно 3,2 мол.%. Предпочтительно давление водорода для каталитического гидрогенолиза составляет 500-2000 кПа (5-20 бар), более предпочтительно оно составляет 700 кПа (7 бар). Предпочтительно температура для каталитического гидрогенолиза может составлять 20-70°C. Более предпочтительно температура составляет 50°C. Предпочтительно каталитический гидрогенолиз длится в течение периода от 2 до 8 ч, более предпочтительно 5 ч. Подходящая подкисленная смесь растворителей для каталитического гидрогенолиза может представлять собой смесь из органических растворителей, выбранных из этилацетата, DMF, MeOH, этанола, изопропанола (iPrOH) и DCM, предпочтительно смесь растворителей состоит из смеси протонного растворителя с DCM, более предпочтительно MeOH с DCM.

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

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

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

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

- помещение соединения формулы X в DMI;
- осторожное добавление гидрида щелочного металла;
- добавление смеси (S)-6-метил-N-((S)-1-фенилэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-карбазол-1-амин (соединения формулы VI) или (R)-6-метил-N-((R)-1-фенилэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-карбазол-1-амин (соединения формулы VIII) в DMI в полученную ранее комбинацию при температуре и в течение периода времени, достаточных для обеспечения протекания реакции;
- добавление MeOH в охлажденную с помощью ледяной воды реакционную смесь из предыдущей стадии;
- обеспечение перемешивания суспензии при 0°C;
- отфильтровывание твердого соединения формулы VII или соединения формулы IX и промывание с помощью воды-MeOH;
- экстрагирование исходного раствора с помощью DCM;
- выпаривание DCM с получением извлеченного растворителя DMI;
- подвергание соединения формулы VII или соединения формулы IX каталитическому гидрогенолизу с получением солевой формы соединения формулы III или соединения формулы II.

Способ по настоящему изобретению подходит для промышленного применения и предоставляет преимущество с точки зрения экологии, такое как возможность повторного применения растворителя, используемого в способе (DMI).

Фармацевтически приемлемые соли в соответствии с настоящим изобретением включают терапевтически активную нетоксичную солевую форму кислоты, которую способны образовывать соединения формулы II и III.

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

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

В одном варианте осуществления соединения формулы II или III и их соли могут быть в форме

сольвата, который включен в объем настоящего изобретения. Такие сольваты включают, например, гидраты, алкоголяты и т.п.

Во всех вышеуказанных объектах оптически активный центр может предусматривать как конфигурацию R-, так и S-.

Соединения формулы I, II и III и все промежуточные соединения имеют один или два стереогенных центра в своей структуре. Данный стереогенный центр может присутствовать в R- или S-конфигурации, при этом указанные обозначения R и S применяют в соответствии с правилами, описанными в *Pure Appl. Chem.* 45 (1976) 11-30.

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

В одном варианте осуществления получение соединения формулы III или соединения формулы II, исходя из соединения формулы IV, можно осуществлять в ходе серий отдельных реакций, посредством которых каждое промежуточное соединение является выделенным, или можно осуществлять в виде телескопического синтеза.

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

В одном варианте осуществления получение (S)-8-метил-3-((S)-1-фенилэтил)-2,3,3а,4,5,6-гексагидро-1Н-пиразино[3,2,1-jk]карбазола, соединения формулы VII, проводили следующим образом.

В одном варианте осуществления в трехгорлую круглодонную колбу объемом 2 л, оснащенную магнитной мешалкой, загружали этиленгликольдитозилат (73 г, 197 ммоль) и DMI (240 мл). К полученному прозрачному раствору осторожно добавляли NaN (60% суспензию в минеральном масле, 15,8 г, 394 ммоль). К полученной суспензии добавляли по каплям раствор VI ((S)-6-метил-N-((S)-1-фенилэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-карбазол-1-амин) (30 г, 98,5 ммоль) в DMI (60 мл) при 60°C. Смесь перемешивали в течение 1 ч при 60°C. Смесь охлаждали до комнатной температуры, затем медленно добавляли MeOH при охлаждении с помощью ледяной воды. Образовывался белый осадок, и полученную суспензию перемешивали и затем фильтровали. Отфильтрованный продукт промывали с помощью воды-MeOH. Продукт высушивали под вакуумом с получением 24,9 г соединения формулы VII (75,2 ммоль, выход 76%). Чистота >99,9 по площади пика в % (HPLC).

В одном варианте осуществления получение гидрохлоридной соли (S)-пирлиндолы, соединения формулы III, осуществляли следующим образом.

В одном варианте осуществления свободный амин VII ((S)-8-метил-3-((S)-1-фенилэтил)-2,3,3а,4,5,6-гексагидро-1Н-пиразино[3,2,1-jk]карбазол) (8,32 г, 25 ммоль) растворяли в DCM (42 мл) и добавляли раствор HCl в MeOH (42 мл) в избытке. Растворители выпаривали при пониженном давлении до сухого состояния с получением желтого масла. Остаток растворяли в MeOH (120 мл) и добавляли к дисперсии Pd/C (1,74% г, ~50 воды) в MeOH (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50°C под давлением водорода, составляющем 750 кПа (7,5 бар), в течение 5 ч. После завершения (HPLC) суспензию фильтровали через слой целита и осадок на фильтре промывали с помощью MeOH. Значение pH полученного раствора проверяли (<3) и выпаривали его с получением неочищенной гидрохлоридной соли соединения формулы III. К неочищенному материалу добавляли iPrOH и обеспечивали перемешивание суспензии при нагревании с обратным холодильником. Суспензию фильтровали и продукт высушивали под вакуумом с получением гидрохлоридной соли (S)-пирлиндолы, соединения формулы III (5,11 г, 19,5 ммоль, выход 77%). Чистота >99,5% (HPLC). Энантиомерная чистота 99,5% (хиральная HPLC). MS (ESI): масса/заряд 227,2 (M+H)⁺.

Данные, раскрытые в табл. 1 и 2, включают показатели выхода выделенных веществ или степени превращения реакции. Степень превращения реакции, отражающая превращение вещества, участвующего в реакции, в продукт, может быть получена с помощью анализа HPLC и указана в виде площади пика в %.

В одном варианте осуществления комбинация на основе DMI и, в частности, применение DMI и молярного соотношения 1:1:1 щелочное средство промежуточное соединение VI или VIII:соединение формулы X, обеспечивает неожиданное увеличение выхода и степени превращения соединения VI или VIII в соединение VII или IX, соответственно, в ходе реакции. Предпочтительно и для получения даже лучших результатов применение DMI и молярного соотношения 1,2:1:1-4:1:2 щелочное средство:промежуточное соединение VI или VIII:соединение формулы X обеспечивает неожиданное увеличение выхода и степени превращения соединения VI или VIII в соединение VII или IX, соответственно, в ходе реакции.

В одном варианте осуществления и для получения даже лучших результатов комбинация на основе DMI и молярных соотношений, раскрытых в табл. 1 и 2, неожиданно обеспечивает получение даже больших показателей выхода и сравнительных степеней превращения соединения VI или VIII в соединения VII или IX, соответственно, в ходе реакции.

Таблица 1

Сравнительные показатели выхода с применением DMI в качестве растворителя

Молярное соотношение щелочное средство:промежуточное соединение VI или VIII:соединение формулы X	Выход (%) по соединению VI или VIII при превращении в соединение VII или IX соответственно	Степень превращения реакции (%) соединения VI или VIII в соединение VII или IX соответственно
1,2:1:1	31	54 ^a
2,2:1:1,2	-	60 ^a
3:1:1,2	-	67 ^a
4:1:1,2	-	70 ^a
4:1:1,5	-	75 ^a
4:1:2	76	99,6 ^a

^a Превращение вещества, участвующего в реакции, определяли с помощью анализа HPLC [площадь пика в %].

Таблица 2

Сравнительные показатели выхода с применением молярного соотношения щелочное средство: промежуточное соединение VI или VIII:соединение формулы X, составляющего 1,2:1:1, с различными растворителями

Растворитель	Выход (%) по соединению VI или VIII при превращении в соединение VII или IX соответственно
DMSO	23,8
DMI	31

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

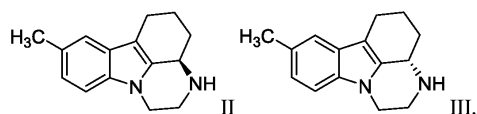
Настоящее изобретение не следует рассматривать как каким-либо образом ограниченное описанными вариантами осуществления, и рядовой специалист в данной области техники предвидит множество возможностей для его модификаций.

Вышеописанные варианты осуществления являются комбинируемыми.

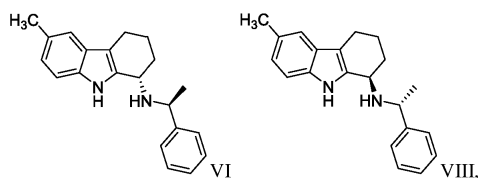
В следующей формуле изобретения дополнительно изложены конкретные варианты осуществления настоящего изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

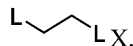
1. Способ синтеза энантимеров пирлиндол формулы II и III



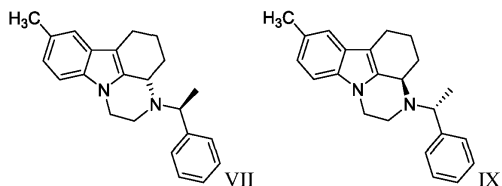
или их фармацевтически приемлемой соли, включающий стадии осуществления циклизации соединения формулы VI (S)-6-метил-N-((S)-1-фенилэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-1-амин или его энантиомера, соединения формулы VIII (R)-6-метил-N-((R)-1-фенилэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-1-амин



и соединения формулы X



где L представляет собой уходящую группу, выбранную из -OTs, -OMs, -OTf, -Cl или -Br, -I, в 1,3-диметил-2-имидазолидиноне (DMI) в присутствии подходящего щелочного средства с получением (S)-8-метил-3-((S)-1-фенилэтил)-2,3,3a,4,5,6-гексагидро-1H-пиразино[3,2,1-jk]карбазола VII или энантиомера (R)-8-метил-3-((R)-1-фенилэтил)-2,3,3a,4,5,6-гексагидро-1H-пиразино[3,2,1-jk]карбазола IX



и подвергания соединения формулы VII или IX каталитическому гидрогенолизу с получением энантиомеров пирлиндол формулы II или III или их фармацевтически приемлемых солей.

2. Способ по любому из предыдущих пунктов, где молярное соотношение подходящее щелочное средство:промежуточное соединение VI или VIII:соединение формулы X составляет от 1:1:1 до 5:1:3.

3. Способ по любому из предыдущих пунктов, где молярное соотношение подходящее щелочное средство:промежуточное соединение VI или VIII:соединение формулы X составляет от 1,2:1:1 до 5:1:3.

4. Способ по любому из предыдущих пунктов, где молярное соотношение подходящее щелочное средство:промежуточное соединение VI или VIII:соединение формулы X составляет от 2,2:1:1,2 до 4:1:2.

5. Способ по любому из предыдущих пунктов, где молярное соотношение подходящее щелочное средство:промежуточное соединение VI или VIII:соединение формулы X составляет от 3:1:1,2 до 4:1:1,5.

6. Способ по любому из предыдущих пунктов, где молярное соотношение подходящее щелочное средство:промежуточное соединение VI или VIII:соединение формулы X составляет от 3:1:1,2 до 4:1:1,2.

7. Способ по любому из предыдущих пунктов, где молярное соотношение подходящее щелочное средство:промежуточное соединение VI или VIII:соединение формулы X составляет 4:1:2.

8. Способ по любому из предыдущих пунктов, где подходящее щелочное средство представляет собой гидрид натрия.

9. Способ по любому из предыдущих пунктов, где L представляет собой -OTs.

10. Способ по любому из предыдущих пунктов, где соединение формулы X представляет собой этан-1,2-диил-бис(4-метилбензолсульфонат).

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

12. Способ по п.11, где фармацевтически приемлемая соль представляет собой гидрохлоридную соль.

13. Способ по п.11, где фармацевтически приемлемая соль представляет собой метансульфонатную соль.

14. Способ по п.11, где фармацевтически приемлемая соль представляет собой лактатную соль, этансульфонатную соль, манделатную соль, цитратную соль или сукцинатную соль.

15. Способ по любому из предыдущих пунктов, где стадию осуществления циклизации проводят при значениях температуры от 50 до 120°C, предпочтительно при 60°C.

16. Способ по любому из предыдущих пунктов, где каталитический гидрогенолиз проводят при 20-70°C предпочтительно в течение 2-8 ч и под давлением водорода, составляющем 500-2000 кПа.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2