



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 70943

(13) C2

(51) 7 C07D209/84

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ R-(+)-6-КАРБОКСАМІДО-3-N-МЕТИЛАМІНО-1,2,3,4-ТЕТРАГІДРОКАРБАЗОЛУ

1

2

(21) 2000116417

(22) 16.04.1999

(24) 15.11.2004

(86) PCT/GB99/01167, 16.04.1999

(31) 9808069.0

(32) 16.04.1998

(33) GB

(46) 15.11.2004, Бюл. № 11, 2004 р.

(72) Блекенрідж Ян, GB, Макджі Керолайн, GB, Макінтайр Стівен, GB, Найт Джон, GB, Хартлі Девід, GB

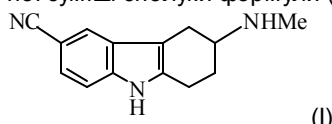
(73) ВЕРНАЛІС ЛІМІТЕД, GB

(56) WO 9300086

WO 9414772

EP 0 204 481

(57) 1. Спосіб одержання R-(+)-6-карбоксамідо-3-N-метиламіно-1,2,3,4-тетрагідрокарбазолу, при якому здійснюють стадію розділення енантіомерної суміші сполуки формули (I)



з подальшим гідролізом R-(+)-6-ціано-3-N-метиламіно-1,2,3,4-тетрагідрокарбазолу або його солі чи сольвату, з наступним можливим утворенням солі, причому розділення енантіомерів здійснюють шляхом обробки вказаної суміші L-піроглутаміновою кислотою.

2. Спосіб за п.1, який відрізняється тим, що сполука формули (I) включає рацемічну суміш енантіомерів.

3. Спосіб одержання R-(+)-6-карбоксамідо-3-N-метиламіно-1,2,3,4-тетрагідрокарбазолу або його солі чи сольвату за будь-яким з пп.1 або 2, який відрізняється тим, що здійснюють розділення енантіомерної суміші 6-ціано-3-N-метиламіно-1,2,3,4-тетрагідрокарбазолу з утворенням R-(+)-6-ціано-3-N-метиламіно-1,2,3,4-тетрагідрокарбазолу або його солі чи сольвату та гідроліз R-(+)-6-ціано-3-N-метиламіно-1,2,3,4-тетрагідрокарбазолу або його солі чи сольвату, з наступним можливим утворенням солі.

4. Спосіб за будь-яким з пп.1-3, який відрізняється тим, що 6-ціано-3-N-метиламіно-1,2,3,4-тетрагідрокарбазол формули (I) одержують за реакцією 4-ціанофенілгідазину з 4-метиламіноциклогексаном або його захищеною похідною.

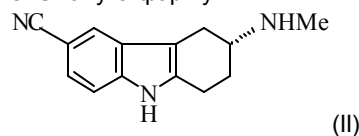
5. Спосіб за п.4, який відрізняється тим, що захищена похідна 4-метиламіноциклогексанону являє собою 4-метиламіноциклогексанон(2',2'-диметилтриметилен)кеталь гідрохлорид.

6. Спосіб за п.5, який відрізняється тим, що 4-метиламіноциклогексанон(2',2'-диметилтриметилен)кеталь гідрохлорид одержують за реакцією 1,4-циклогександіонмоно-2,2-диметилтриметиленкеталю з метиламіном.

7. Спосіб за п.1, який відрізняється тим, що здійснюють стадії реакції захищеного 1,4-циклогександіону з метиламіном, реакції 4-ціанофенілгідазину з 4-метиламіноциклогексанон(2',2'-

диметилтриметилен)кеталем або його сіллю, розділення суміші індолнітрильних енантіомерів формули (I) та гідролізу R-(+)-6-ціано-3-N-метиламіно-1,2,3,4-тетрагідрокарбазолу формули (I) або його солі чи сольвату для одержання R-(+)-6-карбоксамідо-3-N-метиламіно-1,2,3,4-тетрагідрокарбазолу або його солі чи сольвату.

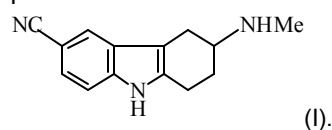
8. Сполука формули II



або її сіль чи сольват.

9. R-(+)-6-ціано-3-N-метиламіно-1,2,3,4-тетрагідрокарбазол L-піроглутамат.

10. Застосування L-піроглутамінової кислоти у розділенні енантіомерної суміші сполуки формули I



(13) C2

(11) 70943

(19) UA

Даний винахід стосується нового способу одержання R-(+)-6-карбоксамідо-3-N-метиламіно-1,2,3,4-тетрагідрокарбазолу.

У WO-A-93/00086 подано опис групи тетрагідрокарбазолових похідних, що активні як 5HT<sub>1</sub> рецепторні агоністи і тому корисні у лікуванні мігрені. Розкриті і специфічні сполуки включають, окрім усього іншого, 3-метиламіно-6-карбоксамідо-1,2,3,4-тетрагідрокарбазол гідрохлорид. У WO-A-93/00086 розглянуто також спосіб одержання 3-метиламіно-6-карбоксамідо-1,2,3,4-тетрагідрокарбазолу гідрохлориду, котрий включає шестистадійний процес, через 3-метиламіно-6-ціано-1,2,3,4-тетрагідрокарбазол, включаючи ряд стадій протестування та депротектування.

У WO-A-94/14772 подано опис енантіомерів деяких карбазолових похідних, що включає вищезазначену сполуку. Розкритими енантіомерами є наступні:

R-(+)-6-карбоксамідо-3-N-метиламіно-1,2,3,4-тетрагідрокарбазол;

S-(-)-6-карбоксамідо-3-N-метиламіно-1,2,3,4-тетрагідрокарбазол;

R-(+)-6-карбоксамідо-3-N-етиламіно-1,2,3,4-тетрагідрокарбазол;

S-(-)-6-карбоксамідо-3-N-етиламіно-1,2,3,4-тетрагідрокарбазол;

та їх солі та сольвати.

У даний час проводяться клінічні випробування R-(+)-6-карбоксамідо-3-N-метиламіно-1,2,3,4-тетрагідрокарбазолу суцїнату для лікування мігрени.

WO-A-94/14772 запроваджує різні способи, за допомогою яких можуть бути одержані окремі енантіомери, а саме:

(i) розділення енантіомерної суміші даної сполуки або її похідної методом хроматографії, наприклад, на хіральній колонці методом високо-ефективної рідинної хроматографії;

(ii) розділення діастереоїзомерів хіральної похідної (наприклад, хіральної солі) даної сполуки, наприклад, кристалізацією або хроматографією; або

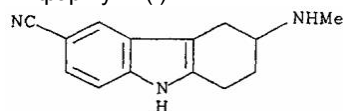
(iii) алкілювання (+) або (-) енантіомера 3-аміно-6-карбоксамідо-1,2,3,4-тетрагідрокарбазолу або його солі.

Хоча розглянуті вище процедури (i)-(iii) можуть бути використані для одержання потрібного енантіомера, вони невідгідні в плані "масштабування" та виробництва комерційних кількостей даної сполуки. Зокрема, було встановлено, що проведення розділення на кінцевій стадії синтезу та використання R-2-піролідон-5-карбонової кислоти (відомої також як D-піроглутамінова кислота) для утворення хіральної солі призводить до одержання проміжної сполуки, що має низьку розчинність, і тому дає низький вихід потрібного енантіомера, незважаючи на те, що R-2-піролідон-5-карбонова кислота подана як оптично активна кислота, якій віддається перевага у способі, котрий описаний у WO-A-94/14772.

У зв'язку з цим виникає потреба у розробці більш ефективного способу, який є більш придатним для виробництва у комерційному масштабі. Авторами був розроблений такий спосіб для одержання

ржання R-(+)-6-карбоксамідо-3-N-метиламіно-1,2,3,4-тетрагідрокарбазолу. Даний спосіб базується на розділенні індол нїтрильної проміжної сполуки на відносно ранній стадії процесу. Автори встановили, що зазначена проміжна сполука має добру розчинність і дозволяє отримувати потрібний енантіомер з високим виходом. Дійсно, хоча даний новий спосіб включає на одну стадію більше ніж спосіб WO-A-94/14772, він дає більший загальний вихід кінцевого продукту. Крім того, проведення процедури розділення на стадії нїтрильної проміжної сполуки дає гарантії, що наступні стадії будуть виконуватися на потрібній енантіомерній формі проміжних сполук, що забезпечить пряме одержання потрібної сполуки без застосування хроматографії або подібних методів.

Таким чином, у першому аспекті даний винахід запроваджує спосіб для одержання K-(+)-6-карбоксамідо-3-N-метиламіно-1,2,3,4-тетрагідрокарбазолу, який включає стадію розділення суміші енантіомерів індол нїтрильної сполуки формули (I):

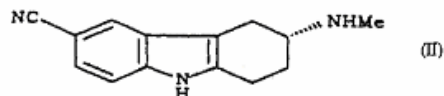


(I)

Сполучі формули (I) можна дати назву 6-ціано-3-N-метиламіно-1,2,3,4-тетрагідрокарбазол. Зрозуміло, що сполука формули (I) може включати різні співвідношення двох її енантіомерів. Зокрема, вона може існувати як рацемічна суміш.

Було встановлено, що досить легке розділення суміші індол нїтрильних енантіомерів може досягатись з використанням L-піроглутамінової кислоти. Дійсно, було встановлено, що використання D-піроглутамінової кислоти дає "невірний" енантіомер, тоді як L-піроглутамінова кислота дає бажаний енантіомер з добрим виходом. Використання L-піроглутамінової кислоти має також економічні переваги, оскільки вона є природною формою і тому значно дешевша, ніж D-форма. Реакція з оптично активною кислотою для утворення хіральної солі може здійснюватись у прийнятному розчиннику, наприклад, спирті, такому як метанол або етанол, і при температурі у межах 0-100°C. Потрібний енантіомер одержують кристалізацією з використанням добре відомих у цій галузі методів. Кристалізація може ініціюватись спонтанно або у деяких випадках з використанням затравки. Реакційну суміш бажано обробляти оцтовою кислотою, переважно після початку кристалізації. Як було встановлено, це сприяє селективній кристалізації потрібного енантіомера. Одержану в результаті L-піроглутаматну сіль можна піддати перекристалізації з водного метанолу або, краще, з водного етанолу з метою підвищити оптичну чистоту даного продукту. Одержана хіральна сіль може бути конвертована у вільну основу з використанням стандартних процедур, що дає (+)-6-ціано-3-N-метиламіно-1,2,3,4-тетрагідрокарбазол. При потребі, дану сполуку можна прямо піддати реакції *in situ* для одержання відповідної карбоксамідо сполуки.

(+)-6-ціано-3-N-метиламіно-1,2,3,4-тетрагідрокарбазол є новою сполукою. Тому у подальшому аспекті даний винахід запроваджує (+)-6-ціано-3-N-метиламіно-1,2,3,4-тетрагідрокарбазол формули (II);



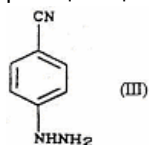
та його солі і сольвати.

Варіантом даного аспекту винаходу, якому віддається перевага, є (+)-6-ціано-3-N-метиламіно-1,2,3,4-тетрагідрокарбазол L-піроглутамат.

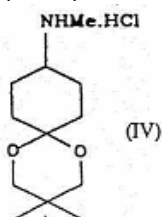
Сполука формули (II) може бути конвертована у потрібний R-(+)-6-карбоксамід-3-N-метиламіно-1,2,3,4-тетрагідрокарбазол або його сіль чи сольват.

Тому у подальшому аспекті даний винахід запроваджує спосіб одержання R-(+)-6-карбоксамідо-3-N-метиламіно-1,2,3,4-тетрагідрокарбазолу або його солі чи сольвату, спосіб, що включає гідроліз R-(+)-6-ціано-3-N-метиламіно-1,2,3,4-тетрагідрокарбазолу або його солі чи сольвату. Як легко зрозуміти фахівцям у даній галузі, нітрил може бути гідролізований з утворенням або аміду, або карбонової кислоти, що залежить від застосованих умов. Тому зрозуміло, що у даному способі умови гідролізу мають бути такими, щоб забезпечити утворення аміду, а не карбонової кислоти. Перевага віддається гідролізу з використанням оцтової кислоти та комплексу трифтористий бор ( $\text{BF}_3$ )/оцтова кислота. Інші засоби гідролізу, що можуть бути використані, включають перекис водню у присутності лужного гідроксиду, такого як гідроксид натрію, у такому розчиннику як спирт; або мурашину кислоту та бромистоводневу чи хлористоводневу кислоту.

6-ціано-3-N-метиламіно-1,2,3,4-тетрагідрокарбазол, що використовується як вихідний матеріал для стадії розділення, може бути одержаний з використанням способів, котрі описані у WO-A-93/00086. Як альтернатива, якій віддається перевага, 6-ціано-3-N-метиламіно-1,2,3,4-тетрагідрокарбазол може бути одержаний шляхом реакції 4-ціанофеніл гідазину формули (III):

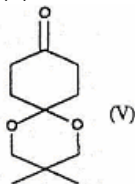


або його солі, наприклад, гідрохлориду, з 4-метиламіноциклогексаном або його захищеною похідною. Краще, коли використовується кеталева похідна 4-метиламіноциклогексанон (2',2'-диметилтриметилен)кеталь або її сіль, наприклад, гідрохлорид:



Краще, коли дана реакція проводиться у водно-кислому середовищі.

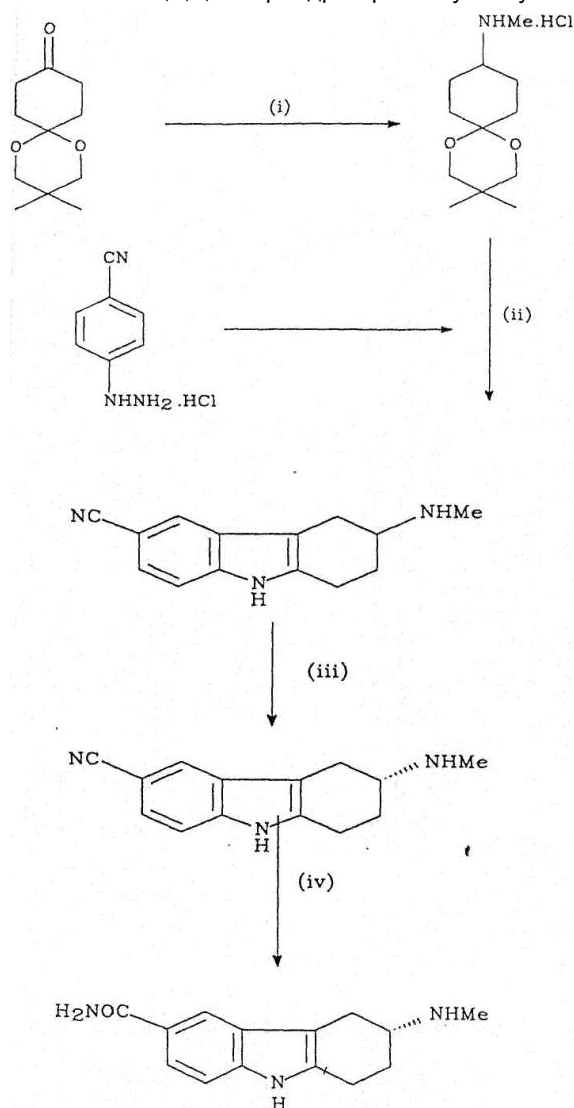
Зазначена вище кеталева похідна (IV) являє собою сполуку, що є у продажу. Вона може бути одержана, наприклад, за допомогою способу, що описаний у WO-A-94/14772, шляхом реакції відповідного захищеного 1,4-циклогександіону формули (V):



з метиламіном.

Краще, коли дану реакцію проводять у прийнятному розчиннику, такому як спирт, або в їх суміші, наприклад, денатурованому метиловим спиртом етиловому спирті чи метанолі, з каталітичною гідрогенізацією з використанням, наприклад, паладію на вугіллі.

Повна синтетична послідовність від кетокеталів формули (V) до R-(+)-6-карбоксамідо-3-N-метиламіно-1,2,3,4-тетрагідрокарбазолу наступна:



Умови реакції для різних стадій, яким віддається перевага, наступні:

(i) IMS (денатурований метиловим спиртом

етиловий спирт),  $\text{MeNH}_2$ ,  $\text{H}_2$ , Pd-C потім THF (тетрагідрофуран), HCl, 0-10°C, наприклад, 0-5°C або, краще, 5-10°C (вихід: 77-94% теор.);

(ii) HCl (водн.), 80-90°C, краще, 85-90°C з наступною 0-5°C, потім NaOH (водн.), THF з наступною 0-5°C (вихід: 62-85% теор.);

(iii) MeOH, L-піроглутамінова кислота (L-PGA), AcOH, 50°C або, краще, нагрівання із оберненим холодильником з наступною 0-5°C, потім перекристалізація з водного MeOH або, краще, EtOH (вихід: 14-30% теор.);

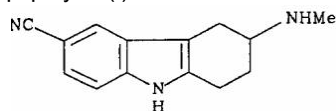
(iv) AcOH,  $\text{BF}_3(\text{AcOH})_2$ , 90-95°C, потім NaOH, BuOH, потім  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  або, краще, водна промивка (вихід: 70-100% теор.).

Як можлива стадія (v), сполука (II), що утворена на стадії (iv), може бути легко перетворена у відповідну сольову форму, наприклад, сіль бурштинової кислоти, за реакцією з бурштиновою кислотою у спирті, такому як етанол, або суміші спиртів, таких як етанол та бутанол. Краще, коли дану реакцію проводять при температурі у межах 60-100°C, наприклад, 60-65°C, або, краще, 70-100°C, потім 20-25°C, (вихід: 87-90% теор.). Дана сіль, наприклад, сукцинат, може бути, при потребі, перекристалізована, краще, з використанням водного етанолу.

Тому у подальшому аспекті даний винахід запроваджує спосіб одержання R-(+)-6-карбоксамідо-3-N-метиламіно-1,2,3,4-тетрагідрокарбазолу або його солі чи сольвату, який включає розглянуті вище реакційні стадії (i)-(iv) та додаткову можливу стадію утворення солі (v).

Оскільки аміно кеталевий гідрохлоридний матеріал, що використовується на стадії (ii), являє собою сполуку, що є у продажу, даний спосіб може, по суті, складатися лише зі стадій (ii)-(iv).

У іншому аспекті даний винахід запроваджує використання L-глутамінової кислоти у розділенні енантіомерної суміші індол нітрильної сполуки формули (I):



(I)

Далі винахід буде описаний з посиланням на наступні приклади, які не слід тлумачити як такі, що обмежують у будь-якій мірі даний винахід.

**ПРИКЛАД 1:** Розділення рацемічної суміші 6-ціано-3-N-метиламіно-1,2,3,4-тетрагідрокарбазолу (індол нітрилу)

(a) Одержання солі

Рацемічний індол нітрил (1,72моль, 387г) змішували з метанолом (1,94л), і суміш перемішували та нагрівали з оберненим холодильником з утворенням розчину. У той же час другу колбу завантажували L-піроглутаміновою кислотою (0,5мол.еквів., 110,9г) та метанолом (774мл). Метанольний розчин даного рацемічного індол нітрилу охолоджували до 50°C та відфільтровували безпосередньо у L-піроглутамінову кислотну суміш з наступними двома промивками метанолом (774мл та 387мл). Вміст води в утвореній в результаті суміші регулювали таким чином, щоб він

був у межах 0,7-2% (вага/об'єм). Дану суміш нагрівали із оберненим холодильником для утворення розчину і потім охолоджували до 25°C, уводили затравку, і протягом 30 хвилин при 25-28°C додавали оцтову кислоту (0,6мол.еквів., 59мл). Дану суміш піддавали старінню протягом 30 хвилин при 25°C, потім охолоджували до 0-3°C і додатково витримували 2 години. Утворену в результаті тверду речовину виділяли фільтруванням та висушували у вакуумі при кімнатній температурі з одержанням R-(+)-6-ціано-3-N-метиламіно-1,2,3,4-тетрагідрокарбазолу, піроглутаматної солі (180,8г), як продукту проміжної чистоти.

(б) Перекристалізація

Піроглутаматну сіль проміжної чистоти (147,4г), отриману на стадії (а), змішували з водою (120,6мл) та 96% етанолом (363мл), і суміш перемішували та нагрівали з оберненим холодильником з утворенням розчину. До розчину, що нагрівався з оберненим холодильником, протягом 30 хвилин додатково додавали 96% етанол (1,03л), і потім суміш затравлювали. Дану суміш протягом 2 годин охолоджували до 0-5°C і додатково витримували 1-2 години. Тверду речовину виділяли фільтрацією та висушували у вакуумі при кімнатній температурі з одержанням R-(+)-6-ціано-3-N-метиламіно-1,2,3,4-тетрагідрокарбазолу, піроглутаматної солі (123,2г), з ee >98%, згідно з даними аналізу методом вискоефективної рідинної хроматографії.

**ПРИКЛАД 2:** Показове одержання R-(+)-6-карбоксамідо-3-N-метиламіно-1,2,3,4-тетрагідрокарбазол сукцинатної солі

2.1 Одержання 4-метиламіноциклогексанон (2'2'-диметилтриметилен)кеталь гідрохлориду (амін кеталь гідрохлориду)

Стадія 1

Реакційну посудину (RV2; номінальна місткість 100л; робоча місткість приблизно 130л) завантажували 5% паладієм на вугіллі (50ваг.% паста, 1,25кг) з наступним введенням 1,4-циклогександіон моно-2-(2',2'-диметилтриметилен)кеталю (кетокеталь) (125кг). Потім реакційну посудину продували азотом перед введенням IMS (75л). Потім реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин до розчинення кето кеталю. Потім завантажували розчин метиламіну в етанолі (33% вага/об'єм, 2,6мол.еквів., 15,5л), і утворену в результаті суміш перемішували в атмосфері водню під тиском 1атм при 20-25°C до завершення реакції, що контролювалося методом газової хроматографії (приблизно 12-14 годин). Каталізатор відфільтровували шляхом перепускання крізь 1мкм фільтр у другу посудину (RV3; номінальна місткість 250л; робоча місткість приблизно 300л) з наступним промиванням IMS (2х6,25л) у другу посудину. Об'єднані фільтрат та промивні води концентрували у вакуумі при температурі 35-40°C для вилучення IMS. Одержаний концентрат зберігали під атмосферою азоту при <25°C, доки друга порція IMS розчину не була готова для переносу (див. нижче).

Водночас з цією стадією концентрування у RV2 розпочинали другу реакцію Стадії 1 у тому самому масштабі, що й вище, і по завершенні реакції (що контролювалося зазначеним вище методом газової хроматографії) реакційну суміш фільт-

рували безпосередньо у RV3 та концентрат від першої порції з наступним промиванням. Об'єднані фільтрат та промивні води знову концентрували у вакуумі при 35-40°C для вилучення IMS.

Залишок розводили тетрагідрофураном (THF) (250л), і розчин концентрували у вакуумі при 35-40°C з вилученням частини (62,5л) THF. Даний розчин ще раз обробляли THF (62,5л), і концентрування з вилученням 62,5л повторювали. Потім даний розчин охолоджували до 0-5°C та обробляли концентрованою хлористоводневою кислотою (1,2мол.еквів., 12,5л) з такою швидкістю, щоб температура весь час підтримувалася на рівні нижче 10°C. Утворену в результаті суміш охолоджували до 0-5°C та витримували 1-2 години. Тверду речовину збирали шляхом фільтрування на 27" нутч-фільтрі, промивали методом витіснення THF (2x25л) та висушували у вакуумі при 40°C до постійної ваги (звичайно протягом ночі) з одержанням амін кеталь гідрохлориду у вигляді білої твердої речовини (26,92кг з урахуванням вмісту розчинника, 85,5% теор., 107,7ваг.%).

2.2. Одержання 6-ціано-3-N-метиламіно-1,2,3,4-тетрагідрокарбазолу (рацемічного індол нітрилу)

4-ціанофенілгідазин гідрохлорид (26,24кг) та амін кеталь гідрохлорид (1мол.еквів., 38,75кг) завантажували у реакційну посудину (RV3; номінальна місткість 250л; робоча місткість приблизно 300л) з наступним додаванням води (92л) та концентрованої хлористоводневої кислоти (65,6л). Реакційну суміш перемішували та нагрівали до 80-90°C протягом приблизно 5 годин і контролювали методом протонного ЯМР (див. примітку нижче). Коли реакцію вважали завершеною, реакційну суміш охолоджували до 0-5°C та витримували при вказаній температурі протягом 1 години. Рацемічний індол нітрил гідрохлорид фільтрували з використанням 27" нутч-фільтра та ретельно промивали водою (3x26л або допоки рН промивних вод не сягав рівня >5). Потім вологий рацемічний індол нітрил гідрохлорид знов завантажували у RV3 з наступним додаванням води (164,5л) та THF (66л). За допомогою 6M NaOH (приблизно 33л) рН встановлювали на рівні 13, і реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин. Відбирали пробу, тверду речовину відфільтровували та перевіряли методом протонного ЯМР (дивись примітку нижче) на вміст вільної основи. Потім THF відганяли у вакуумі при <40°C, водну реакційну суміш охолоджували до 0-5°C та додатково витримували 1 годину. Тверду речовину вилучали фільтруванням з використанням 27" нутч-фільтра, промивали методом витіснення водою (2x33л або допоки рН промивних вод не сягав рівня <9) та висушували у вакуумі при 55-60°C до постійної ваги з одержанням рацемічного індол нітрилу у вигляді твердої речовини білуватого кольору (25,13кг з урахуванням вмісту води, 72,2% теор., 65ваг.% відносно вихідного гідазин гідрохлориду).

Примітка: ЯМР ІРС методи

Визначення кінцевої точки реакції:

Пробу реакційної суміші вилучали з даної посудини та фільтрували під вакуумом. Приблизно 20мг твердої речовини розчиняли у 1-2мл D6-DMSO (диметилсульфоксид), і за допомогою

360МГц ЯМР спектрометра визначали ЯМР спектр. Спектр аналізували на зникнення сигналів, що відповідають гідазин гідрохлориду при  $\delta$  7,05млн<sup>-1</sup> (2H, дублет) та  $\delta$  7,7млн<sup>-1</sup> (2H, дублет). Характерні сигнали в ароматичній області, що відповідають рацемічному індол нітрил гідрохлориду спостерігали при  $\delta$  7,9млн<sup>-1</sup> (1H, синглет) та  $\delta$  7,3-7,5 (2H, мультиплет).

Підтвердження утворення вільної основи:

Пробу реакційної суміші вилучали з даної посудини та фільтрували під вакуумом. Приблизно 20мг твердої речовини розчиняли у 1-2мл D6-DMSO (диметилсульфоксид), і за допомогою 360 МГц ЯМР спектрометра визначали ЯМР спектр. Сигнал N-метильної групи у рацемічному індол нітрил гідрохлориді зміщується від вихідного зсуву  $\delta$  2,65млн<sup>-1</sup> (синглет) до зсуву  $\delta$  2,38млн<sup>-1</sup> (синглет) для вільної основи, рацемічного індол нітрилу. Важливо, що одержується зсув  $\delta$  2,38млн<sup>-1</sup>, оскільки суміш даного гідрохлориду та вільної основи виявляє N-метильні зсуви саме у цьому інтервалі завдяки зрівноваженню у даному ЯМР розчині.

2.3 Одержання R-(+)-6-ціано-3-N-метиламіно-1,2,3,4-тетрагідрокарбазол піроглутамату

Рацемічний індол нітрил (1мол.еквів., 25,13кг) та L-піроглутамінову кислоту (0,5мол.еквів., 7,3кг) завантажували у реакційну посудину (RV3; номінальна місткість 250л; робоча місткість приблизно 300л) з наступним введенням метанолу (250л), і дану реакційну суміш, що перемішується, нагрівали з оберненим холодильником з утворенням розчину. Дану суміш охолоджували до 50°C, і протягом приблизно 15 хвилин додавали оцтову кислоту (0,6мол.еквів., 3,8л). Після введення оцтової кислоти розчин затравлювали, витримували при 50-55°C протягом 30 хвилин та перемішували при охолодженні до 0-5°C з постійною швидкістю протягом 2 годин. Дану суміш витримували при вказаній температурі протягом 2 годин. Тверду речовину відфільтровували з використанням 27" нутч-фільтра та промивали метанолом (1x25л, 1x12,5л). Одержану тверду речовину або висушували у вакуумі при кімнатній температурі до постійної ваги (типовий вихід; 47-50ваг.% приблизно 94% еє матеріалу), або використовували у вологому стані при перекристалізації з урахуванням вмісту метанолу, що контролювався протонним ЯМР.

Перекристалізація солі для задоволення вимог щодо оптичної чистоти:

Дану тверду речовину (24,11кг) завантажували у реакційну посудину (RV3; номінальна місткість 250л; робоча місткість приблизно 300л) з наступним введенням метанолу (206л) та води (21,71л). Дану суміш нагрівали з оберненим холодильником та перемішували до повного розчинення твердої фази (звичайно 30 хвилин). Дану суміш охолоджували до 55-60°C, вводили кристали затравки, і суміш витримували при 55-60°C протягом 30 хвилин, потім охолоджували до 0-5°C з постійною швидкістю протягом 1 години та витримували протягом 2 годин. Утворену в результаті тверду речовину відфільтровували з використанням 27" нутч-фільтра, промивали методом витіснення метанолом (24л) та висушували у вакуумі при кімнатній температурі до постійної ваги. Піроглутамат виді-

ляли у вигляді твердої речовини білуватого - білого кольору (16,81кг з урахуванням вмісту метанолу та води, 69,7ваг.%). Даний продукт має суттєво такі самі ІЧ та ЯМР спектри як і продукт у Прикладі 3.2.

#### 2.4 Одержання R-(+)-6-карбоксамідо-3-N-метиламіно-1,2,3,4-тетрагідрокарбазолу

Реакційну посудину (RV2; номінальна місткість 100л; робоча місткість приблизно 130л) завантажували піроглутаматною сіллю (1мол.еквів., 22,0кг), оцтовою кислотою (55л) та демінералізованою водою (5мол.еквів., 5,5л) з утворенням при перемішуванні темно-коричневого розчину. Однією порцією додавали комплекс бор трифтористий-оцтова кислота (6мол.еквів., 52,8л) з утворенням компактного білого осаду. Суміш при перемішуванні нагрівали до 90-95°C, і коли температура стала рівною 95°C, даний осад розчинився з утворенням темно-коричневого розчину. Контроль реакції на зникнення піроглутамату та утворення R-(+)-6-карбоксамідо-3-N-метиламіно-1,2,3,4-тетрагідрокарбазолу та індол карбонової кислоти (як побічного продукту) проводився методом високоефективної рідинної хроматографії. Після завершення реакції (час реакції звичайно складає приблизно 5-8 годин) дану суміш охолоджували до 25-30°C та додавали до охолодженої (0-4°C) води (110л) у RV3 (номінальна місткість 250л; робоча місткість до приблизно 300л) при перемішуванні протягом 10 хвилин, весь час підтримуючи температуру нижче 30°C (під час цієї процедури можливе димоутворення). Додавали n-бутанол (110л), і суміш охолоджували до 5-10°C. Величину pH встановлювали на рівні 7, і вміст перенесли до посудини з нержавіючої сталі (MV1; номінальна місткість 600л; робоча місткість приблизно 650л); потім величину pH встановлювали на рівні 12-14, додаючи 6М розчин гідроксиду натрію протягом приблизно 1 години і підтримуючи весь час температуру нижче 30°C (для встановлення pH на рівні 13 потрібно приблизно 330л). Утворені шари розділяли. Водний шар додатково екстрагували n-бутанолом (1x110л, 1x55л). Об'єднаний органічний екстракт промивали приблизно 10% вага/об'єм розчином карбонату натрію (2x44л). Карбонатні промивні води об'єднували та піддавали зворотній екстракції n-бутанолом (44л). Усі органічні екстракти об'єднували у RV3 та концентрували у вакуумі до приблизно 130л, підтримуючи весь час температуру в об'ємі на рівні нижче 50°C. Концентрат обробляли промитим основою вугіллям (pH у межах 6-8, 1,1кг), що додавалось у вигляді суспензії у n-бутанолі (22л), і суміш при перемішуванні нагрівалася з оберненим холодильником протягом 15 хвилин. Дану суміш охолоджували до 40-45°C, просвітлювали, перепускаючи порціями крізь 1мкм фільтр у приймач дистилату RV3 (тобто DR3; місткість 100л), з наступним промиванням 96% етанолом (8,8л). Розчин R-(+)-6-карбоксамідо-3-N-метиламіно-1,2,3,4-тетрагідрокарбазолу перенесли, при потребі, у чисту посудину, і відбирали пробу для аналізу методом високоефективної рідинної хроматографії для визначення вмісту продукту (11,6кг, 77,2% теор., 52,7ваг.%). Розчин R-(+)-6-карбоксамідо-3-N-метиламіно-1,2,3,4-тетрагідрокарбазолу використовували безпосере-

дньо на наступній стадії для одержання сукцинатної солі.

#### 2.5 Одержання R-(+)-6-карбоксамідо-3-N-метиламіно-1,2,3,4-тетрагідрокарбазолу, сукцинатної солі

Реакційну посудину (RV3; номінальна місткість 250л; робоча місткість 300л) завантажували етанолом (98,5л), демінералізованою водою (23,2л) та бурштиною кислотою (1мол.еквів., 5,68кг), і дану суміш нагрівали до 70°C при перемішуванні до розчинення усієї бурштинової кислоти (приблизно протягом 30 хвилин). Протягом 30 хвилин додавали розчин R-(+)-6-карбоксамідо-3-N-метиламіно-1,2,3,4-тетрагідрокарбазолу (з вмістом 11,59кг) у розчині n-бутанол/етанол (загальна вага розчину 143кг), підтримуючи весь час температуру в об'ємі на рівні 60-65°C, з промивкою теплою (приблизно 40°C) сумішшю n-бутанол/етанол (2:1, 17,4л). Через 15 хвилин після початку зазначеного додавання дану суміш затравлювали R-(+)-6-карбоксамідо-3-N-метиламіно-1,2,3,4-тетрагідрокарбазолом (сукцинатною сіллю) (даний продукт може викристалізовуватися з розчину у процесі додавання бутанольного розчину до розчину бурштинової кислоти. У цьому випадку затравлювання не потрібне; коли додавання завершено, суміш нагрівають з оберненим холодильником при перемішуванні приблизно 20 хвилин, потім охолоджують як описано нижче. Витримка при 55-60°C не потрібна).

Після завершення додавання гарячу суміш охолоджували до 55-60°C та витримували протягом 1 години. Потім дану суміш охолоджували до 25°C протягом 2 годин, при швидкості 5°C за кожні 20 хвилин, з наступним перемішуванням суспензії при 25°C протягом 12-15 годин. Тверду фазу відфільтровували з використанням 27" нутч-фільтра та промивали методом витіснення охолодженим (5°C) 96% етанолом (2x8,7л). Вологий брикет висушували у вакуумі при кімнатній температурі протягом до 30 годин з одержанням R-(+)-6-карбоксамідо-3-N-метиламіно-1,2,3,4-тетрагідрокарбазол сукцинат-моногідратної солі у вигляді твердої речовини білуватого кольору (15,52кг, 85,9% теор., 133,9ваг.%).

Даний продукт має суттєво такі самі ІЧ та ЯМР спектри як і продукт у Прикладі 3.5.

#### ПРИКЛАД 3: Показове одержання K-(+)-6-карбоксамідо-3-T-метиламіно-1,2,3,4-тетрагідрокарбазол сукцинату

##### 3.1 Одержання K-(+)-6-ціано-3-T-метиламіно-1,2,3,4-тетрагідрокарбазол піроглутамату

Рацемічний індол нітрил (1мол.еквів., 21,75кг) завантажували у 100л реакційну посудину (робоча місткість приблизно 130л) з наступним введенням метанолу (105л). Дану суміш перемішували при 60-65°C до розчинення всього рацемічного індол нітрилу (1 година 31 хвилини). L-піроглутамінову кислоту (0,5мол.еквів., 6,26кг) завантажували у 250л реакційну посудину (робоча місткість приблизно 300л) з наступним введенням метанолу (43,5л). Розчин рацемічного індол нітрилу охолоджували до 50-55°C, просвітлювали, перепускаючи крізь 1мкм фільтр, та перенесли у 250л посудину з наступним промиванням метанолом (43,5л, потім 21л), кожна порція якого підігрівалася до 50-

55°C. Вміст 250л посудини аналізувався на присутність води у даній суміші, і для отримання суміші з концентрацією 0,79% вага/об'єм (у межах 0,7-2,0% вага/об'єм) додатково додавали демінералізовану воду. Суміш у 250л посудині нагрівали з оберненим холодильником при перемішуванні до повного розчинення компонентів. Потім дану суміш охолоджували до 24-26°C і, при потребі, вводили затравку для ініціювання кристалізації. Протягом 18 хвилин додавали оцтову кислоту (0,6мол.еквів., 3,48кг), підтримуючи температуру об'єму на рівні 23-28°C. Дану суміш витримували при 20-25°C протягом 35 хвилин, охолоджували до 10-12°C протягом 40 хвилин, потім охолоджували до 5°C та перемішували при 0-5°C протягом 2 годин 55 хвилин. Даний матеріал відфільтровували та промивали метанолом (1х21л, 1х11л). Одержану тверду речовину висушували у вакуумі при температурі до 45°C (10,95кг (з поправкою) 93,2% de матеріалу, 50,8ваг.%). Як альтернатива, дана тверда речовина може бути використана у вологому стані при перекристалізації, з урахуванням вмісту метанолу, що визначається методом протонного ЯМР.

3.2 Перекристалізація R-(+)-6-ціано-3-N-метиламіно-1,2,3,4-тетрагідрокарбазол піроглутамату

Неочищений піроглутамат (21,73кг), 96% етанол (53л) та демінералізовану воду (11,9л) завантажували у 250л реакційну посудину (робоча місткість приблизно 300л). Суміш перемішували та нагрівали з оберненим холодильником. У зв'язку з неповним розчиненням додатково додавали демінералізовану воду (1,71л, макс, 2,8л). Потім до даного розчину додавали 96% етанол (152л), підтримуючи температуру на рівні вище 75°C. Потім розчин, при потребі, затравлювали та витримували при 70-75°C протягом 15 хвилин. Суміш охолоджували до 10-12°C протягом більше 80 хвилин, охолоджували до 0-5°C та витримували при цій температурі 1 годину 55 хвилин. Утворену в результаті тверду речовину відфільтровували, промивали 96% етанолом (2х22л) та висушували у вакуумі при температурі до 45°C до постійної ваги. Піроглутамат одержували у вигляді білуватої - білої твердої речовини (17,89кг з урахуванням вмісту розчинника та води, 26,5% теор., 41,8ваг.% відносно вихідної кількості рацемічного індол нітрину).

Ідентифікація даного продукту проводилася за наступними характеристиками:

Інфрачервоний спектр: Продукт готували у вигляді таблетки з броміду калію при номінальній концентрації 1%, і визначали ІЧ спектр в інтервалі 4000-500см<sup>-1</sup> при 21°C за допомогою приладу Mattson 2020 Galaxy FTIR з одержанням наступних основних ліній:

$\nu$  (см<sup>-1</sup>) 3222; 3055-2440 (NH<sub>2</sub><sup>+</sup>); 2216 (-CN); 1688 (-C=O); 1643 (-C=O); 1563 (N-H згин); 1481 (ароматичні C-H коливання); 1464 (C-H деформації CH<sub>2</sub> та CH<sub>3</sub>); 1275, 1228 (-C-O розтягання); 805 (C-H позаплощинна деформація).

Протонний (<sup>1</sup>H) ЯМР: Протонний (<sup>1</sup>H) ЯМР 270МГц спектр даного продукту одержували у дейтерованому DMSO з одержанням наступних основних ліній:

$\delta$  (млн<sup>-1</sup>) 11,5 (NH індол); 7,9 (ароматичний H);

7,47 (NH піроглутамат); 7,43 (ароматичний H); 7,34 (ароматичний H); 3,9 (піроглутамат); 3,7 (вода); 3,2, 3,15, 2,85 та 2,7 (тетрагідрокарбазол); 2,55 (CH<sub>3</sub>); 2,5 (DMSO); 2,2 (піроглутамат та тетрагідрокарбазол); 2,1 (піроглутамат); 1,9 (піроглутамат та тетрагідрокарбазол).

3.3 Одержання R-(+)-6-карбоксамідо-3-N-метиламіно-1,2,3,4-тетрагідрокарбазолу

100л реакційну посудину (робоча місткість приблизно 130л) завантажували піроглутаматною сіллю (1мол.еквів., 5,93кг), оцтовою кислотою (9л) та демінералізованою водою (5мол.еквів., 1,48л) з утворенням при перемішуванні темно-коричневого розчину. Однією порцією додавали комплекс бор трифтористий-оцтова кислота (6мол.еквів., 14,1л) з наступною промивкою оцтовою кислотою (2х3л) з утворенням компактного білого осаду. Суміш, що перемішувалася, нагрівали при 90-95°C, і даний осад розчинився (коли температура стала рівною 95°C) з утворенням темно-коричневого розчину. Контроль реакції на зникнення піроглутамату та утворення R-(+)-6-карбоксамідо-3-N-метиламіно-1,2,3,4-тетрагідрокарбазолу та індол карбонової кислоти (як побічного продукту) проводився методом вискоєфективної рідинної хроматографії. Після завершення реакції (6 годин 18 хвилин) дану суміш охолоджували до 25-30°C та додавали до охолодженої (5-10°C) демінералізованої води (31л) при перемішуванні у 250л реакційну посудину (робоча місткість приблизно 300л) протягом 12 хвилин, весь час підтримуючи температуру нижче 30°C, з наступною промивкою демінералізованою водою (5л). Додавали n-бутанол (29л), і суміш охолоджували до 5-10°C. Величину рН встановлювали на рівні 14, додаючи 6М розчин гідроксиду натрію (106л) протягом 61 хвилин і підтримуючи весь час температуру нижче 30°C. Температуру встановлювали на рівні 25-30°C, і утворені фази відстоювали та розділяли. Водну фазу додатково екстрагували n-бутанолом (1х29л, 1х15л), підтримуючи весь час температуру на рівні 25-30°C. Об'єднані органічні екстракти промивали демінералізованою водою (5х12л) при 25-30°C. Органічний розчин концентрували у вакуумі до 37л, підтримуючи весь час температуру в об'ємі на рівні 40-50°C. Концентрат обробляли суспензією вугілля (60г) у n-бутанолі (6л), і суміш при перемішуванні нагрівали з оберненим холодильником протягом 27 хвилин. Дану суміш охолоджували до 55-60°C, просвітлювали, перепускаючи крізь 1мкм фільтр, з наступним промиванням 96% етанолом (11,5л) при 55-60°C, і відбирали пробу для аналізу методом вискоєфективної рідинної хроматографії для визначення вмісту продукту (3,76кг, 92,4% теор., 63,4ваг.%). Розчин R-(+)-6-карбоксамідо-3-N-метиламіно-1,2,3,4-тетрагідрокарбазолу використовували безпосередньо на наступній стадії для одержання сукцинатної солі.

3.4 Одержання R-(+)-6-карбоксамідо-3-N-метиламіно-1,2,3,4-тетрагідрокарбазол сукцинатної солі

Розчин R-(+)-6-карбоксамідо-3-N-метиламіно-1,2,3,4-тетрагідрокарбазолу у n-бутанол/етанольному розчині (1мол.еквів., 8,77кг у 114л) в 100л реакційній посудині (робоча місткість приблизно 130л) концентрували у вакуумі до 42л,

підтримуючи температуру об'єму на рівні 70-100°C, з наступним встановленням температури на рівні 65-70°C. Додавали 96% етанол (11,5л), підтримуючи температуру об'єму на рівні 65-70°C, з утворенням розчину R-(+)-6-карбоксамідо-3-N-метиламіно-1,2,3,4-тетрагідрокарбазолу у 3,82:1 n-бутанол:етанольному розчині (у межах 3-4:1). У зв'язку з присутністю твердої фази дану суміш нагрівали до 85-90 °C та перемішували при цій температурі до повного розчинення перед тим як охолодити до 65-70°C. У 250л реакційній посудині розчиняли бурштинову кислоту (1,1мол.еквів., 4,65кг) у суміші етанол/вода (3:1, 88л) та нагрівали до 48-50°C, здійснюючи контроль щодо можливого випадення осаду. Розчин R-(+)-6-карбоксамідо-3-N-метиламіно-1,2,3,4-тетрагідрокарбазолу (при 65-70°C) просвітлювали, перепускаючи крізь 1мкм фільтр у розчин бурштинової кислоти при 48-50°C в 250л реакційній посудині протягом 60 хвилин, з наступною промивкою 96% етанолом (9л), також при 65-70°C. На цьому етапі весь матеріал знаходився у розчині. Дану суміш охолоджували до 24-26°C протягом 60 хвилин і, при потребі, затравлювали. Температуру n-бутанолу (88л) встановлювали на рівні 20-25°C, і додавали його протягом 30 хвилин до кристалізаційної суміші, підтримуючи температуру суміші на рівні 20-25°C. Протягом 80 хвилин дану суміш охолоджували до 8-10°C. Потім дану суміш охолоджували до -2 - +2°C з наступним перемішуванням при вказаній температурі протягом ще 1 години 40 хвилин. Тверду речовину збирали фільтруванням, промивали методом витіснення 96% етанолом (2х9л) та висушували у вакуумі при температурі до 25°C з одержанням R-(+)-6-карбоксамідо-3-N-метиламіно-1,2,3,4-тетрагідрокарбазолу суццинат-моногідратної солі у вигляді білої - білуватої твердої речовини (12,23кг (з поправкою), 89,4% теор., 139,4ваг.%).

3.5 Перекристалізація R-(+)-6-карбоксамідо-3-N-метиламіно-1,2,3,4-тетрагідрокарбазолу суццинат-моногідратної солі

R-(+)-6-карбоксамідо-3-N-метиламіно-1,2,3,4-тетрагідрокарбазолу суццинат-моногідратну сіль (11,66кг), демінералізовану воду (29,08л) та 96% етанол (80л) завантажували у 100л реакційну посудину (робоча місткість приблизно 130л), і суміш нагрівали до 40°C для повного розчинення. Даний розчин просвітлювали, перепускаючи крізь 1мкм

фільтр у 250л реакційну посудину (робоча місткість приблизно 300л), з наступною промивкою 96% етанолом (30л), також при 40°C. Дану суміш нагрівали з оберненим холодильником при перемішуванні протягом 1 години 20 хвилин, що забезпечило повне розчинення. При потребі, суміш може нагріватися з оберненим холодильником ще протягом 1 години для повного розчинення. Потім розчин охолоджували до 0-10°C протягом 2 годин 53 хвилин, і під час цієї процедури продукт почав викристалізовуватися з розчину з утворенням в'язкої суспензії. Потім дану суміш охолоджували до 0-5°C з наступним перемішуванням при вказаній температурі протягом ще 1 години 53 хвилин. Тверду речовину збирали фільтрацією, промивали методом витіснення 96% етанолом (1х22,5л) та висушували у вакуумі при температурі до 25°C з одержанням R-(+)-6-карбоксамідо-3-N-метиламіно-1,2,3,4-тетрагідрокарбазолу суццинат-моногідратної солі у вигляді білої - білуватої твердої речовини (8,72кг (з поправкою), 74,8ваг.%).

Ідентифікація даного продукту проводилася за наступними характеристиками:

Інфрачервоний спектр: Продукт готували у вигляді таблетки з броміду калію при номінальній концентрації 1%, і визначали ІЧ спектр в інтервалі 4000-500см<sup>-1</sup> при 21°C за допомогою приладу Mattson 2020 Galaxy FTIR з одержанням наступних основних ліній:

$\nu$  (см<sup>-1</sup>) 3500-2000 (вода OH, широка); 3399 (N-H розтягання); 3180 (ароматичний C-H розтягання); 2930, 2842 (аліфатичний C-H розтягання); 2484 (N-H розтягання); 1668 (-C=O розтягання); 1627 (-C=C розтягання); 1585, 1568 та 1475 (ароматичний C=C структурне розтягання); 1410 (O-H згин); 1261, 1111 (-C-N розтягання); 888, 812 (ароматичне кільце C-H).

Протонний (<sup>1</sup>H) ЯМР: Протонний (<sup>1</sup>H) ЯМР 500МГц спектр даного продукту одержували у дейтерованому DMSO з одержанням наступних основних ліній:

$\delta$  (млн<sup>-1</sup>) 11,1 (циклічний NH); 8,05 (ароматичний H); 7,85 (один H із NH<sub>2</sub>); 7,65, 7,3 (ароматичний H); 7,05 (один H із NH<sub>2</sub>); 6,7 (дуже широка, COOH, NHCH<sub>3</sub> та H<sub>2</sub>O); 3,35, 3,15, 2,85 та 2,7 (тетрагідрокарбазол); 2,65 (CH<sub>3</sub>); 2,5 (DMSO); 2,33 (суццинат); 2,25, 1,9 (тетрагідрокарбазол).