



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0030992

(51)⁷ C07B 57/00; C07D 487/06

(13) B

(21) 1-2016-04459

(22) 09/05/2014

(86) PCT/PT2014/000027 09/05/2014

(87) WO2015/171003 12/11/2015

(45) 25/02/2022 407

(43) 27/02/2017 347A

(73) TECNIMEDE SOCIEDADE TECNICO-MEDICINAL S.A. (PT)

Rua Tapada Grande, N.o 2, Abrunheira, P-2710-089 Sintra, Portugal

(72) PARDAL FILIPE, Augusto Eugénio (PT); EUFRÁSIO PEDROSO, Pedro Filipe (PT); ALMEIDA PECORELLI, Susana Marques (PT); CASIMIRO CAIXADO, Carlos Alberto Eufrásio (PT); LOPES, Ana Sofia da Conceição (PT); DAMIL, João Carlos Ramos (PT); E OLIVEIRA SANTOS, Pedro Paulo de Lacerda (PT).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) QUY TRÌNH THU CHẤT ĐỒNG PHÂN ĐỐI ẢNH PIRLINDOL HOẠT QUANG

(57) Sáng chế đề cập đến quy trình mới để thu được chất đồng phân đối ảnh pirlindol hoạt quang, ở dạng bazơ tự do hoặc ở dạng muối được dụng. Sản phẩm thu được theo sáng chế là tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh và hữu dụng trong y học.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

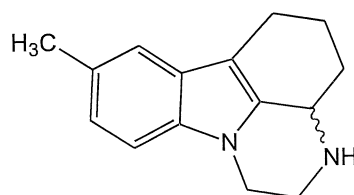
Sáng chế đề cập đến quy trình để thu được chất đồng phân đối ảnh pirlindol hoạt quang, ở dạng bazơ tự do hoặc ở dạng muối được dùng.

Chất đồng phân đối ảnh pirlindol hoạt quang theo sáng chế là (R)-pirlindol và (S)-pirlindol.

Sản phẩm thu được theo sáng chế là tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh và hữu dụng trong y học.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Pirlindol, 2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1H-8-metyl-pyrazin [3,2,1-j,k]cacbazol, là hợp chất có 4 vòng có công thức I



(I)

Pirlindol là chất ức chế monoamin oxidaza A có thể đảo ngược cho đến hiện tại vẫn hữu dụng làm thuốc trong điều trị bệnh trầm cảm.

Pirlindol có nguyên tử cacbon không đối xứng, điều này dẫn đến, có hai chất đồng phân đối ảnh, (S)-pirlindol và (R)-pirlindol.

Tình trạng kỹ thuật có đề cập đến một số phương pháp để tách pirlindol theo phương thức đồng phân đối ảnh. Chẳng hạn, tài liệu The Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 18(1998) 605- 614, “Enantiomeric separation of pirlindole by liquid chromatography using different types of chiral stationary phases”, Ceccato et al, tài liệu này bộc lộ về phương pháp tách pirlindol theo phương thức đồng phân đối ảnh bằng phương pháp sắc ký lỏng (LC) sử dụng ba pha tĩnh không đối xứng khác nhau.

Ngoài ra, tài liệu The Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 27(2002) 447-455, “Automated determination of pirlindole enantiomers in plasma by on-line coupling of a pre-column packed with restricted access material to a chiral liquid chromatographic column”, Chiap et al., bộc lộ việc sử dụng tiền cột được nhồi bằng vật liệu sử dụng hạn chế để làm sạch mẫu kết hợp với cột chứa pha tĩnh không đối xứng dựa vào xenluloza để tách và phân tích định lượng các chất đồng phân đối ảnh.

Theo tình trạng kỹ thuật, *Chirality* 11:261-266 (1999), mọi nỗ lực để thu được chất đồng phân đối ảnh của pirlindol bằng phương pháp kết tinh chọn lọc bằng axit hoạt quang đều thất bại và chỉ duy nhất có thể thu được ở phạm vi trong phòng thí nghiệm (một vài gam) ở dạng muối hydroclorua, sử dụng phương pháp dẫn xuất hóa cùng với phương pháp sắc ký điều chế.

Các đặc trưng của quy trình được bộc lộ trước đây trong lĩnh vực chắc chắn bị hạn chế, việc thực hiện quy trình này trên quy mô công nghiệp hoặc bán công nghiệp do việc cần thiết sử dụng bước tách bằng phương pháp sắc ký trên quy mô lớn khiến cho quy trình rất tốn kém, khó có thể thực hiện được và khả năng tái sinh kém.

Do đó, trong lĩnh vực cần phải tìm ra các quy trình mới có khả năng khả thi và dễ dàng áp dụng trong công nghiệp để thu được chất đồng phân đối ảnh của pirlindol ở dạng bazơ tự do hoặc dạng muối được dụng của nó.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo sáng chế, (R)-pirlindol và (S)-pirlindol có thể thu được ở dạng bazơ tự do hoặc ở dạng muối được dụng, trái ngược với các hướng dẫn của tình trạng kỹ thuật, bằng cách kết tinh (rac)-pirlindol ở dạng bazơ tự do bằng axit hoạt quang và tiếp theo, cho phép sản xuất sản phẩm này ở dạng bazơ tự do hoặc muối được dụng.

Do đó, mục đích của sáng chế là đề cập đến quy trình để thu được các chất đồng phân đối ảnh (R)- và (S)-pirlindol hoạt quang, ở dạng bazơ tự do hoặc ở dạng muối được dụng, khác biệt ở việc thực hiện bước tách bằng phương pháp kết tinh bằng axit hoạt quang của (rac)-pirlindol ở dạng bazơ tự do.

Các chất đồng phân đối ảnh pirlindol hoạt quang là (S)-pirlindol hoặc (R)-pirlindol tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh.

Do đó, mục đích khác của sáng chế đề cập đến quy trình, khác biệt ở chỗ, quy trình bao gồm các bước sau:

i) hòa tan (rac)-pirlindol hydroclorua trong dung môi chứa nước, tiếp theo là bước chiết sau đó bằng dung môi clo hóa và loại bỏ hoàn toàn dung môi để thu được (rac)-pirlindol ở dạng bazơ tự do;

ii) hòa tan (rac)-pirlindol thu được ở bước i) trong dung môi hữu cơ, tiếp theo bằng cách bổ sung axit hoạt quang để tách;

iii) khuấy trong thời gian từ 15 phút đến 2 giờ huyền phù tạo ra trong bước ii) trong khi sự kết tủa muối đồng phân không đối quang xuất hiện;

iv) lọc muối đồng phân không đối quang thu được và tinh chế nó bằng cách tạo huyền phù trong dung môi hữu cơ để thu được chất đồng phân đối ảnh (S)-pirlindol hoặc (R)-pirlindol ở dạng muối được dụng được tạo ra bởi axit hoạt quang; và tùy ý,

v) thu được (S)-pirlindol và/hoặc (R)-pirlindol tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh ở dạng bazơ tự do bằng cách hòa tan sản phẩm thu được ở bước iv) trong dung môi chứa nước, sau đó chiết bằng dung môi clo hóa và loại bỏ hoàn toàn dung môi; và ngoài ra, tùy ý,

vi) thu được (S)-pirlindol hoặc (R)-pirlindol ở dạng muối cộng axit được dụng dụng bằng cách muối hóa (S)-pirlindol và/hoặc (R)-pirlindol tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh ở dạng bazơ tự do thu được ở bước v) bằng axit được dụng để tạo ra muối cộng axit được dụng của chất đồng phân đối ảnh (S)-pirlindol hoặc (R)-pirlindol.

Mục đích khác của sáng chế đề cập đến quy trình như được xác định ở trên, trong đó axit hoạt quang sử dụng trong bước ii) được chọn từ nhóm bao gồm: axit (R)-mandelic, axit (R)-(+)- α -metoxy- α -triflometylphenylaxetic, axit (1R,3S)-(+)-camphoric, axit D(+)-malic, axit (S)-mandelic, axit (S)-(-)- α -metoxy- α -triflometylphenylaxetic, axit (1S,3R)-(+)-camphoric hoặc axit L (-)-malic.

Mục đích khác nữa của sáng chế đề cập đến quy trình như được xác định ở trên, trong đó dung môi hữu cơ được sử dụng trong các bước ii) và iv) được chọn từ nhóm

bao gồm: metanol, etanol, propanol, 1-butanol, 2-butanol, rượu tert-butyl, 2-butanon, axeton, etyl metyl keton, metyl isobutyl keton, dimetylsulfoxit, 1,2-dicloetan, dietyl ete, dimetyl ete, dimetylformamit, metyl tert-butyl ete, 2-propanol, pyridin, toluen, xylen hoặc các hỗn hợp của chúng theo tỷ lệ bất kỳ.

Ngoài ra, mục đích khác của sáng chế đề cập đến quy trình như được xác định ở trên, khác biệt ở chỗ, hợp chất thu được là (S)-pirindol tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh ở dạng muối (R)-mandelat, (R)-pirindol ở dạng muối (S)-mandelat, muối (S)-pirindol hydrobromua, muối (R)-pirindol hydrobromua, muối (S)-pirindol xitrat, muối (R)-pirindol xitrat, muối (S)-pirindol mesylat, muối (R)-pirindol mesylat, muối (R)-pirindol (R)-(+)- α -metoxy- α -triflometylphenylaxetat và muối (S)-pirindol (R)-(+)- α -metoxy- α -triflometylphenylaxetat.

Mô tả chi tiết sáng chế

Theo sáng chế, (R)-pirindol và (S)-pirindol có thể thu được ở dạng bazơ tự do hoặc ở dạng muối được dụng, trái ngược với các hướng dẫn của tình trạng kỹ thuật, bằng cách kết tinh (rac)-pirindol ở dạng bazơ tự do bằng axit hoạt quang và tiếp theo, cho phép sản xuất sản phẩm này ở dạng bazơ tự do hoặc muối được dụng.

Cụ thể hơn, theo sáng chế, (R)-pirindol và (S)-pirindol ở dạng bazơ tự do hoặc ở dạng muối được dụng có thể thu được bằng cách kết tinh (rac)-pirindol ở dạng bazơ tự do bằng axit hoạt quang trong dung môi hữu cơ và tùy ý, bước muối hóa sau đó để tạo ra muối được dụng bằng axit được dụng.

Chủ đơn đã phát hiện ra rằng, trong các điều kiện của quy trình cụ thể nhất định, thực sự có thể thực hiện việc tách pirindol đồng phân không đối quang triệt quang.

Các điều kiện của quy trình cụ thể ở trên bao gồm bước phân lập trước pirindol triệt quang mà nếu không có bước này, bắt ngờ là không thể thực hiện được một cách hiệu quả bước tách, thời gian khuấy (quấy) sau khi bổ sung axit hoạt quang mà tốt hơn cần phải được kiểm soát để tránh sự triệt quang hóa, và loại dung môi hữu cơ cụ thể được sử dụng ở pha bổ sung axit hoạt quang và tinh chế.

Chủ đơn đã phát hiện ra rằng, đối với thời gian khuấy ngắn, sau khi bổ sung axit hoạt quang vào (rac)-pirindol ở dạng bazơ tự do, bước tách không có hiệu quả và trong thời gian khuấy lâu hơn, sự triệt quang hóa xuất hiện.

Theo nguyên tắc chung, việc khuấy được thực hiện trong thời gian nằm trong khoảng từ 15 phút đến 2 giờ. Tốt hơn việc khuấy được thực hiện trong thời gian nằm trong khoảng từ 30 phút đến 1 giờ.

Chủ đơn cũng đã phát hiện ra rằng, việc lựa chọn dung môi hữu cơ cụ thể cho pha bổ sung axit hoạt quang (tách) và tinh chế là khá quan trọng vì nó tác động đáng kể lên hiệu quả và năng suất của quy trình tách.

Lần đầu tiên, quy trình theo sáng chế cho phép thu được (R)-pirindol và (S)-pirindol ở dạng bazơ tự do hoặc muối được dụng với lượng cho phép tiến hành thực hiện các nghiên cứu tiền lâm sàng và lâm sàng, ngoài việc là quy trình được sử dụng dễ dàng trên quy mô công nghiệp khác với các quy trình đã biết trong lĩnh vực.

Phân tử pirindol có nhóm amin bậc hai, nhóm này có đặc tính kiềm và do vậy, có thể tạo ra các muối cộng axit, muối này là muối được dụng.

Quy trình mô tả trong sáng chế cho phép thu được (R)-pirindol và (S)-pirindol cả hai đều dạng bazơ tự do và ở dạng muối được dụng của chúng.

Đối với các mục đích của sáng chế này, có thể được xem là tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh khi độ tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh theo tính toán bằng phương pháp sắc ký không đối xứng là tương đương hoặc cao hơn 97%.

Quy trình theo sáng chế, khi khởi đầu từ (rac)-pirindol hydroclorua, bao gồm các bước sau:

i) hòa tan (rac)-pirindol hydroclorua trong dung môi chứa nước, tiếp theo là bước chiết sau đó bằng dung môi clo hóa và loại bỏ hoàn toàn dung môi để thu được (rac)-pirindol ở dạng bazơ tự do;

ii) hòa tan (rac)-pirindol thu được ở bước i) trong dung môi hữu cơ, tiếp theo bằng cách bổ sung axit hoạt quang để tách;

iii) khuấy trong thời gian từ 15 phút đến 2 giờ huyền phù tạo ra trong bước ii) trong khi sự kết tủa muối đồng phân không đối quang xuất hiện;

iv) lọc muối đồng phân không đối quang thu được và tinh chế nó bằng cách tạo huyền phù trong dung môi hữu cơ để thu được chất đồng phân đối ảnh (S)-pirindol hoặc (R)-pirindol ở dạng muối được dùng được tạo ra bởi axit hoạt quang;

Ngoài các bước của quy trình mô tả chi tiết, và trong trường hợp sản phẩm cần thu được là chất đồng phân đối ảnh (S)-pirindol hoặc (R)-pirindol ở dạng bazơ tự do hoặc là muối cộng axit được dùng với các axit hữu cơ và vô cơ thích hợp, quy trình nêu trên tùy ý dự định ít nhất một trong số các bước sau:

v) thu được (S)-pirindol và/hoặc (R)-pirindol tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh ở dạng bazơ tự do bằng cách hòa tan sản phẩm thu được ở bước iv) trong dung môi chứa nước, sau đó chiết bằng dung môi clo hóa và loại bỏ hoàn toàn dung môi; và

vi) thu được (S)-pirindol hoặc (R)-pirindol ở dạng các muối cộng axit được dùng bằng cách muối hóa (S)-pirindol và/hoặc (R)-pirindol tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh ở dạng bazơ tự do thu được ở bước v) bằng axit được dùng

Các hoạt động của bộ phận được tiến hành, hiệu suất đạt được, không có các bước trong các điều kiện khắc nghiệt (ví dụ; nhiệt độ cao) và nhất là không cần sử dụng bước tách bằng phương pháp sắc ký khiến cho quy trình này đặc biệt thích hợp để sử dụng trong công nghiệp và vì thế, quy trình này là độc đáo và khác biệt so với tình trạng kỹ thuật.

Đối với mục đích của sáng chế, thuật ngữ "muối được dùng" để chỉ các muối mà, trong phạm vi đánh giá y học đầy đủ, thích hợp để sử dụng tiếp xúc với các mô và cơ quan của con người và các động vật bậc thấp hơn không gây ra độc tính, kích thích, phản ứng dị ứng và biểu hiện tương tự và tương xứng với tỷ lệ lợi ích/rủi ro hợp lý. Muối được dùng bao gồm các muối cộng axit được dùng tạo ra bằng các axit hữu cơ và vô cơ và muối được dùng tạo ra bằng axit hoạt quang theo sáng chế.

Các muối cộng axit đại diện bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi, axetat, adipat, alginat, xitrat, aspartat, benzoat, benzensulfonat, bisulfat, butyrat, camphorat, camphorsulfonat, digluconat, fumarat, glyxerophosphat, hemisulfat, heptanoat,

hexanoat, fumarat, hydroclorua, hydrobromua, hydroiodua, 2-hydroxyetansulfonat (isethionat), lactat, maleat, metansulfonat, nicotinat, 2-naphthalensulfonat, oxalat, pamoat, pectinat, persulfat, 3-phenylpropionat, picrat, pivalat, propionat, suxinat, tartrat, thioxyanat, phosphat, glutamat, bicarbonat, p-toluensulfonat và undecanoat.

Ví dụ không giới hạn về axit mà có thể được sử dụng để tạo ra các muối cộng axit được dùng với hợp chất theo sáng chế bao gồm các axit vô cơ như axit clohydric, axit bromhydric (HBR) axit sulfuric và axit phosphoric và các axit hữu cơ như axit xitric, axit xitric khan, axit mandelic, axit suxinic và axit metansulfonic.

Đối với mục đích của sáng chế, “axit hoạt quang” bao gồm axit (S)-mandelic, axit (R)-mandelic, axit (R)-(+)- α -metoxy- α -triflometylphenylaxetic, axit (S)-(-)- α -metoxy- α -triflometylphenylaxetic, axit (1S,3R)-(-)-camphoric, axit (1R, 3S)-(+)-camphoric, axit L-(-)-malic, axit D-(+)-malic, hoặc axit hoạt quang tương tự đã biết trong lĩnh vực.

Đối với các mục đích của sáng chế, thuật ngữ “dung môi chứa nước” để chỉ nước hoặc hỗn hợp của nước với các dung môi hữu cơ khác, trong đó nước là thành phần chính, tức là, có mặt với lượng không dưới 95% (thể tích/thể tích).

Đối với các mục đích của sáng chế này, thuật ngữ "dung môi hữu cơ" dùng để chỉ các dung môi thông thường được sử dụng trong hóa học hữu cơ hoặc hỗn hợp của chúng theo tỷ lệ bất kỳ.

Ví dụ không giới hạn về dung môi hữu cơ được sử dụng trong các bước ii) và iv) của quy trình theo sáng chế được lựa chọn từ nhóm bao gồm: metanol, etanol, propanol, 1-butanol, 2-butanol, rượu tert-butyl, 2-butanon, axeton, etyl metyl keton, metyl isobutyl keton, dimetyl sulfoxit, 1,2-dicloetan, dietyl ete, dimetyl ete, dimetylformamit, metyl tert-butyl ete, 2-propanol, pyridin, toluen, xylen và dung môi tương tự và các hỗn hợp của chúng theo tỷ lệ bất kỳ.

Được ưu tiên là các dung môi sau: etanol, metanol, 1-butanol, 2-butanol, rượu tert-butyl, axeton, metyl etyl keton và isopropanol cũng như hỗn hợp của chúng theo tỷ lệ bất kỳ, như isopropanol/axeton (1:1), etanol/axeton (1:1), etanol/metyl isobutyl keton (1:1) và etanol/1-butanol (1:4).

Đối với các mục đích của sáng chế này, thuật ngữ "dung môi clo hóa" có nghĩa là cloroform, diclometan, metylen clorua, triclometan hoặc tetraclorua cacbon, hoặc hỗn hợp của chúng theo tỷ lệ bất kỳ.

Hợp chất thu được theo sáng chế là:

(S)-pirlindol (S)-mandelat;

(S)-pirlindol (R)-mandelat;

(S)-pirlindol(R)-(+)- α -metoxy- α -triflometylphenylaxetat;

(R)-pirlindol hydrobromua;

(R)-pirlindol mesylat;

(S)-pirlindol xitrat;

(R)-pirlindol xitrat;

(R)-pirlindol (bazơ tự do);

(S)-pirlindol (bazơ tự do);

Ví dụ về các hợp chất khác có thể thu được bằng quy trình theo sáng chế là:

(S)-pirlindol hydrobromua

(S)-pirlindol mesylat

(S)-pirlindol benzensulfonat

(R)-pirlindol p-toluensulfonat

(S)-pirlindol bisulfat

(R)-pirlindol oxalat

(R)-pirlindol maleat

(S)-pirlindol axetat

(S)-pirlindol glutamat

(S)-pirlindol lactat

(R)-pirlindol adipat

(R)-pirindol benzoat

(S)-pirindol malat

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ dưới đây được dự định để minh họa sáng chế và không nên hiểu là giới hạn phạm vi bảo hộ của sáng chế.

Ví dụ 1

(R)-pirindol (S)-mandelat

100g (0,38mol) *(R,S)-pirindol* hydroclorua được hòa tan trong 16L nước khử ion ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung 42,4g (0,4mol) natri cacbonat khan vào dung dịch nêu trên và các lượng được khuấy trong thời gian 1 giờ.

Dung dịch nêu trên được chiết bằng 3x4L diclometan và các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat và được làm bay hơi trong chân không đến trạng thái khô.

Bổ sung 2L axeton vào phần dịch cô đặc.

Bổ sung, trong khi khuấy, dung dịch chứa 27,6g (0,18mol) axit (S)-mandelic trong 150ml axeton vào dung dịch nêu trên.

Thao tác khuấy được tiếp tục trong thời gian 45 phút.

Sản phẩm kết tủa được lọc, rửa bằng 2x100ml axeton và được làm khô trong chân không ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 35°C đến 45°C.

Sản phẩm nêu trên được tạo huyền phù trong etanol (250mL) và tiếp theo, được lọc và làm khô trong chân không ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 35°C đến 45°C, tạo ra 48,5g (0,13mol) (R)-pirindol (S)-mandelat, (hiệu suất = 68%). HPLC không đối xứng (độ tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh = 98,2%).

Ví dụ 2

(S)-pirindol(R)-mandelat

Sử dụng phương thức tương tự như trong ví dụ 1 (chỉ khác ở chỗ, thời gian khuấy sau khi bổ sung axit không đối xứng là 60 phút), khởi đầu từ 100g (0,38mol)

(R,S)-pirindol hydroclorua và sử dụng 27,6g (0,18mol) axit (R)-mandelic, tạo ra 45,6g (0,12mol) (S)-pirindol(R)-mandelat (hiệu suất = 63%). HPLC không đối xứng (độ tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh = 98,7%).

Ví dụ 3

(S)-pirindol(R)-mandelat

Sử dụng phương thức tương tự như trong ví dụ 1, chỉ khác ở chỗ, hỗn hợp của isopropanol/axeton (1:1) được sử dụng làm dung môi hữu cơ và thời gian khuấy sau khi bổ sung axit không đối xứng là 35 phút, khởi đầu từ 10g (0,038mol) (R,S)-pirindol hydroclorua và sử dụng 2,8g (0,018mol) axit (R)-mandelic, tạo ra 4,1g (0,011mol) (S)-pirindol (R)-mandelat (hiệu suất = 57,9%). HPLC không đối xứng (độ tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh = 98,1%).

Ví dụ 4

(S)-pirindol (R)- (+)- α -metoxy- α -triflophenyl axetat

Sử dụng phương thức tương tự như trong ví dụ 1, chỉ khác ở chỗ, hỗn hợp của etanol/axeton (1:1) được sử dụng làm dung môi hữu cơ, thời gian khuấy sau khi bổ sung axit không đối xứng là 55 phút và đối với axit hoạt quang, axit (R)-(+)- α -metoxy- α -triflometylphenylaxetic (8,3g) (0,018mol) được sử dụng, khởi đầu từ 10g (0,038mol) (R,S)-pirindol hydroclorua, tạo ra 4,8g (0,010mol) (S)-*pirindol (R)- (+)- α -metoxy- α -triflometylphenylaxetat* (hiệu suất = 52,6%). HPLC không đối xứng (độ tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh = 97,7%).

Ví dụ 5

(R)-Pirindol hydrobromua

Sản phẩm thu được trong ví dụ 1 (10g, 0,027mol) được hòa tan trong 550ml nước khử ion. Pha nước được chiết bằng 3 x 300ml cloroform. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được làm bay hơi tới trạng thái khô trong chân không và 200ml axeton được bổ sung vào đó.

Dung dịch chứa 6ml HBr (dung dịch nước 48%) (0,04mol) được bổ sung vào dung dịch nêu trên trong khi khuấy.

Sản phẩm kết tủa đã làm khô được lọc, rửa bằng 2x10ml axeton và được làm khô trong chân không ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 35°C đến 45°C.

Sản phẩm nên trên được tạo huyền phù trong etanol/metyl isobutyl keton (1:1) (250mL) và tiếp theo, được lọc và làm khô trong chân không ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 35°C đến 45°C, tạo ra 6,5g (0,021mol) (R)-pirindol hydrobromua (hiệu suất = 77,8%). HPLC không đối xứng (độ tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh = 97,9%).

Ví dụ 6

(R)-Pirindol xitrat

Sản phẩm thu được trong ví dụ 1 (10g, 0,027mol) được hòa tan trong 550ml nước khử ion. Pha nước được chiết bằng 3 x 300ml tricloetan. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được làm bay hơi tới trạng thái khô trong chân không và 200ml axeton được bổ sung vào đó.

Bổ sung 7,7g axit xitric khan (0,04mol) vào dung dịch nêu trên trong khi khuấy.

Sản phẩm kết tủa đã làm khô được lọc, rửa bằng 2x10ml axeton và được làm khô trong chân không ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 35°C đến 45°C.

Sản phẩm nên trên được tạo huyền phù trong etanol/1-butanol (1:4) (250 mL) và tiếp theo, được lọc và làm khô trong chân không ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 35°C đến 45°C, tạo ra 9,2g (0,020mol) (R)-pirindol xitrat (hiệu suất = 74,1%). HPLC không đối xứng (độ tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh = 97,6%).

Ví dụ 7

(R)-Pirindol mesylat

Khởi đầu từ 10g (R)-pirindol (S)-mandelat thu được trong ví dụ 1 và tuân theo phương thức mô tả trong ví dụ 5 sử dụng axit metansulfonic làm axit được dùng, thu được 7,4g (0,023mol) (R)-pirindol mesylat (hiệu suất = 85,2%). HPLC không đối xứng (độ tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh = 98,0%).

Ví dụ 8

(S)-pirindol hydrobromua

Khởi đầu từ 10g (S)-pirindol (R)-mandelat thu được trong ví dụ 2 sử dụng axit bromhydric làm axit được dùng, và tuân theo phương thức mô tả trong ví dụ 6, thu được 7,4g (0,024mol) (S)-pirindol hydrobromua (hiệu suất = 88,9%). HPLC không đối xứng (độ tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh = 98,2%).

Ví dụ 9

(S)-pirindol mesylat

Khởi đầu từ 10g (S)-pirindol (R)-mandelat thu được trong ví dụ 2 và tuân theo phương thức mô tả trong ví dụ 6 sử dụng axit metansulfonic làm axit được dùng, thu được 6,8g (0,021mol) (S)-pirindol mesylat (hiệu suất = 77,8%). HPLC không đối xứng (độ tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh = 98,0%).

Ví dụ 10

(S)-Pirindol xitrat

Khởi đầu từ 10g (R)-mandelat của (S)-pirindol thu được trong ví dụ 2 và tuân theo phương thức mô tả trong ví dụ 6 sử dụng axit xitric làm axit được dùng, thu được 9,5g (0,021mol) (R)-pirindol xitrat (hiệu suất = 77,8%). HPLC không đối xứng (độ tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh = 98,5%).

Ví dụ 11

(R)-pirindol (bazơ tự do)

Sản phẩm thu được trong ví dụ 1 (2g, 0,005mol) được hòa tan trong 110ml nước khử ion. Pha nước được chiết bằng 3 x 75ml diclometan. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được làm bay hơi trong chân không cho tới khi loại bỏ hoàn toàn dung môi và được để ở nhiệt độ 0°C/5°C qua đêm. Sự kết tinh xuất hiện. Thu được 1,1g (0,0049mol) ((R)-pirindol (bazơ tự do) (hiệu suất = 98%). HPLC không đối xứng (độ tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh = 98,3%).

Ví dụ 12

(S)-pirindol (bazơ tự do)

Sản phẩm thu được trong ví dụ 2 (2g, 0,005mol) được hòa tan trong 110ml nước khử ion. Pha nước được chiết bằng 3 x 75ml tricloetan. Các pha hữu cơ kết hợp

được làm khô trên natri sulfat, được làm bay hơi trong chân không cho tới khi loại bỏ hoàn toàn dung môi và được để ở nhiệt độ $0^{\circ}\text{C}/5^{\circ}\text{C}$ qua đêm. Sự kết tinh xuất hiện. Thu được 1,1g (0,0049mol) (S)-pirindol (bazo tự do) (hiệu suất = 98%). HPLC không đối xứng (độ tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh = 97,8%).

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Quy trình thu chất đồng phân đối ảnh pirlindol hoạt quang, ở dạng bazơ tự do hoặc ở dạng muối được dụng, khác biệt ở chỗ, thực hiện bước tách bằng phương pháp kết tinh bằng axit hoạt quang của (rac)-pirlindol ở dạng bazơ tự do, trong đó quy trình này bao gồm bước tách riêng (rac)-pirlindol ở dạng bazơ tự do, hòa tan nó trong dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm gồm: metanol, etanol, propanol, 1-butanol, 2-butanol, rượu tert-butyl, 2-butanon, axeton, etyl metyl keton, metyl isobutyl keton, dimetylsulfoxit, 1,2-dicloetan, dietyl ete, dimetyl ete, dimetylformamit, metyl tert-butyl ete, 2-propanol, pyridin, toluen, xylen hoặc hỗn hợp của chúng theo tỷ lệ bất kỳ, bổ sung axit hoạt quang và khuấy huyền phù trong thời gian từ 15 phút đến 2 giờ cũng như bằng cách sử dụng dung môi hữu cơ được chọn từ cùng nhóm trong bước tinh chế.
2. Quy trình theo điểm 1, khác biệt ở chỗ, chất đồng phân đối ảnh pirlindol hoạt quang là (S)-pirlindol hoặc (R)-pirlindol tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh.
3. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 và 2, khác biệt ở chỗ, quy trình này bao gồm các bước sau:
 - i) hòa tan (rac)-pirlindol hydroclorua trong dung môi chứa nước, tiếp theo là bước chiết sau đó bằng dung môi clo hóa và loại bỏ hoàn toàn dung môi để thu được (rac)-pirlindol ở dạng bazơ tự do;
 - ii) hòa tan (rac)-pirlindol thu được ở bước i) trong dung môi hữu cơ được đề cập đến ở điểm 1, tiếp theo bổ sung axit hoạt quang để tách;
 - iii) khuấy huyền phù tạo ra trong bước ii) trong thời gian từ 15 phút đến 2 giờ trong khi xảy ra sự kết tủa muối đồng phân không đối quang;
 - iv) lọc muối đồng phân không đối quang thu được và tinh chế nó bằng cách tạo huyền phù trong dung môi hữu cơ được đề cập đến ở điểm 1 để thu được chất đồng phân đối ảnh (S)-pirlindol hoặc (R)-pirlindol ở dạng muối được dụng được tạo thành với axit hoạt quang; và tùy ý,
 - v) thu (S)-pirlindol và/hoặc (R)-pirlindol tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh ở dạng bazơ tự do bằng cách hòa tan sản phẩm thu được ở bước iv) trong dung môi chứa nước, sau đó chiết bằng dung môi clo hóa và loại bỏ hoàn toàn dung môi; và tùy ý,

vi) thu S)-pirindol hoặc (R)-pirindol ở dạng muối cộng axit được dùng bằng cách muối hóa (S)-pirindol và/hoặc (R)-pirindol tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh ở dạng bazơ tự do thu được ở bước v) bằng axit được dùng để tạo ra muối cộng axit được dùng của chất đồng phân đối ảnh (S)-pirindol hoặc (R)-pirindol.

4. Quy trình theo điểm 3, trong đó axit hoạt quang được sử dụng trong bước ii) được chọn từ nhóm bao gồm: axit (R)-mandelic, axit (R)-(+)- α -metoxy- α -triflometylphenylaxetic, axit (1R,3S)-(+)-camphoric, axit D (+)-malic, axit (S)-mandelic, axit (S)-(-)- α -metoxy- α -triflometylphenylaxetic, axit (1S,3R)-(+)-camphoric hoặc axit L (-)-malic.

5. Quy trình theo điểm 4, khác biệt ở chỗ, hợp chất thu được là (S)-pirindol tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh ở dạng muối (R)-mandelat.

6. Quy trình theo điểm 4, khác biệt ở chỗ, hợp chất thu được là (R)-pirindol tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh ở dạng muối (S)-mandelat.

7. Quy trình theo điểm 4, khác biệt ở chỗ, hợp chất thu được là muối (S)-pirindol hydrobromua tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh.

8. Quy trình theo điểm 4, khác biệt ở chỗ, hợp chất thu được là muối (R)-pirindol hydrobromua tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh.

9. Quy trình theo điểm 4, khác biệt ở chỗ, hợp chất thu được là muối (S)-pirindol xitrat tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh.

10. Quy trình theo điểm 4, khác biệt ở chỗ, hợp chất thu được là muối (R)-pirindol xitrat tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh.

11. Quy trình theo điểm 4, khác biệt ở chỗ, hợp chất thu được là muối (S)-pirindol mesylat tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh.

12. Quy trình theo điểm 4, khác biệt ở chỗ, hợp chất thu được là muối (R)-pirindol mesylat tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh.

13. Quy trình theo điểm 4, khác biệt ở chỗ, hợp chất thu được là muối (R)-pirindol (R)-(+)- α -metoxy- α -triflometylphenylaxetat tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh.

14. Quy trình theo điểm 4, khác biệt ở chỗ, hợp chất thu được là muối (S)-pirindol (R)-(+)- α -metoxy- α -triflometylphenylaxetat tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh.
15. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, khác biệt ở chỗ, hợp chất thu được là (R)-pirindol tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh ở dạng bazơ tự do.
16. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, khác biệt ở chỗ, hợp chất thu được là (S)-pirindol tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh ở dạng bazơ tự do.