



(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)



1-0036983

(51)¹⁹ C07D 487/04

(13) B

(21) 1-2019-06153

(22) 20/04/2018

(86) PCT/IB2018/052753 20/04/2018

(87) WO2018/193414 25/10/2018

(30) 110037 21/04/2017 PT; 17167851.9 24/04/2017 EP

(45) 25/09/2023 426

(43) 25/02/2020 383A

(73) TECNIMEDE, SOCIEDADE TÉCNICO-MEDICINAL, SA (PT)

Rua Da Tapada Grande, N°2, Abrunheira - Sintra, 2710-089 Sintra, Portugal

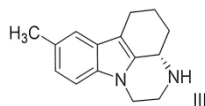
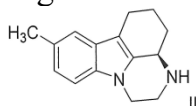
(72) DA COSTA PEREIRA ROSA, Carla Patrícia (PT); RAMOS DAMIL, João Carlos (PT); CORDEIRO SIMÕES, Ana Vanessa (PT); SILVA SERRA, João Pedro (PT).

(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ VÒNG PIPERAZIN ĐỂ TỔNG HỢP DẪN XUẤT
PYRAZINOCARBAZOL

(57) Sáng chế đề cập đến quy trình cải tiến nhằm tổng hợp vòng piperazin, cụ thể là để tổng hợp hợp chất dị vòng dùng làm chất trung gian nhằm tổng hợp pyrazinocarbazol, ví dụ, thuốc chống trầm cảm Pirlindol.

Quy trình đã mô tả rất hữu ích để điều chế các chất đồng phân đối ảnh Pirlindol, hoặc muối được dụng của chúng.

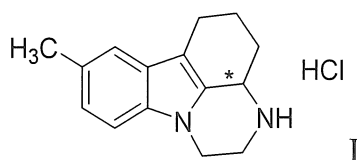


Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến quy trình cải tiến nhằm tổng hợp vòng piperazin, cụ thể là để tổng hợp hợp chất dị vòng được dùng làm chất trung gian trong phương pháp tổng hợp pyrazinocarbazol như thuốc chống trầm cảm Pirlindol. Quy trình này rất hữu ích để điều chế các chất đồng phân đối ảnh pirlindol, hoặc muối được dụng của chúng.

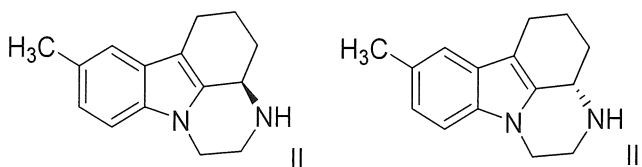
Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Pirlindol hydroclorua là hợp chất có công thức I



Đây là tên thông thường của 8-metyl-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1H-pyrazino[3,2,1-jk]carbazolhydroclorua, thành phần hoạt tính của dược phẩm được bán trên thị trường với tên PyrazidolTM. Hợp chất này là hữu hiệu để làm thuốc chống trầm cảm.

Cấu trúc hóa học của Pirlindol thuộc nhóm pyrazinocarbazol. Nó bao gồm một tâm lập thể cho thấy có sự tồn tại của hai chất đồng phân đối ảnh, (*R*)-Pirlindol có công thức II và (*S*)-Pirlindol có công thức III.



Mặc dù dữ liệu dược lý của Pirlindol và sử dụng nó trên lâm sàng đã được thực hiện trên hỗn hợp triệt quang, gần đây, người ta quan tâm nhiều hơn tới hồ sơ dược lý của từng chất đồng phân đối ảnh này (WO2015/171005 A1).

WO2015/171003A1 (Tecnimed group) nộp ngày 9/5/2014 bộc lộ phương pháp phân giải Pirlindol triệt quang thành Pirlindol quay quang. Phương pháp tổng hợp Phân giải-Triệt quang hóa-Tái tuần hoàn (Resolution-Racemization-Recycle – RRR) được mô tả bao gồm bước tạo dẫn xuất bằng cách điều chế các cặp chất đồng phân không đối quang dưới dạng muối từ axit hữu cơ quay quang. Các chất đồng phân

không đối quang này có thể được tách bằng các phương pháp thông thường như kết tinh. Mặc dù phương pháp đó rất hiệu quả để điều chế (*R*)-hoặc (*S*)-Pirlindol ở quy mô phòng thí nghiệm hoặc tiền lâm sàng, nhưng phương pháp này lại không kinh tế trên quy mô công nghiệp vì phương pháp này sử dụng Pirlindol triệt quang để làm nguyên liệu ban đầu.

Các quy trình điều chế Pirlindol thường có bước tạo ra vòng piperazin. Các giải pháp kỹ thuật đã biết bộc lộ nhiều quy trình khác nhau để tạo ra vòng piperazin, nhưng nói chung, các quy trình này gồm nhiều giai đoạn và có nhược điểm là hiệu suất thấp, giá thành chất phản ứng cao, hoặc được báo cáo là không thành công (Roderick *et al. Journal of Medicinal Chemistry* 1966, 9, 181-185).

Phương pháp tổng hợp không đối xứng chất đồng phân đối ảnh Pirlindol đầu tiên được Andreeva và các đồng tác giả mô tả (*Pharmaceutical Chemistry* 1992, 26, 365-369) là phương pháp một giai đoạn để điều chế hệ vòng pyrazinocarbazol piperazin từ tetrahydrocarbazol-amin. Phương pháp đó có hiệu suất rất thấp (23,8%) và sử dụng natri hydrua (NaH) với sự có mặt dimetyl sulfoxit (DMSO) hoặc dimetyl formamit (DMF), cả hai điều kiện được mô tả đều gây ra phản ứng phân hủy tỏa nhiệt mà có thể tạo ra phản ứng cháy hay phản ứng phát triển nhiệt.

Hỗn hợp chứa natri hydrua và DMSO tạo ra anion dimsyl. Anion này rất thường được dùng ở quy mô phòng thí nghiệm, nhưng vì nó không bền nên việc sử dụng nó ở quy mô lớn cần rất thận trọng. Sự phân hủy anion dimsyl là phản ứng tỏa nhiệt. Đã báo cáo rằng sự phân hủy anion dimsyl bắt đầu ngay cả ở 20°C, và ở nhiệt độ cao hơn 40°C, nó phân hủy với tốc độ đáng kể (Lyness *et al. US* 3288860 1966, Cl. 260-607).

Hỗn hợp bao gồm DMF và natri hydrua được báo cáo trong “Sax & Lewis’s Dangerous Properties of Industrial Materials”, tạo ra phản ứng cháy mãnh liệt ở nhiệt độ cao hơn 50°C. Buckey và các đồng tác giả, (*Chemical & Engineering News*, 1982, 60(28), 5), mô tả phương pháp phát triển nhiệt của lò phản ứng chứa natri hydrua và DMF ở nhiệt độ từ 50°C trên quy mô sản xuất thử. Các thử nghiệm đo nhiệt lượng tốc độ tăng tốc (Accelerated Rate Calorimetry – ARC) cho thấy hoạt động tỏa nhiệt diễn ra ở mức thấp như ở 26°C. Cũng đã quan sát thấy điều tương tự ở DMA. De Wall và các đồng tác giả (*Chem. Eng. News*, 1982, 60(37), 5) báo cáo vấn đề tương tự, trong

đó sự thoát nhiệt bắt đầu ở nhiệt độ 40°C, và tăng lên 100°C trong thời gian dưới 10 phút làm bay hơi hầu hết DMF.

Quy trình khác để điều chế hệ vòng piperazin của dẫn xuất pyrazinocarbazol có thể bao gồm bước tạo ra vòng lactam bằng phương pháp ba giai đoạn:

1. Phản ứng axyl hóa ở vị trí N;
2. tạo vòng axetamit indol nội phân tử để tạo ra vòng lactam;
3. khử lactam.

Tạo vòng cloaxetamit indol nội phân tử để tạo ra vòng lactam đã được mô tả bởi Bokanov và các đồng tác giả (*Pharmaceutical Chemistry Journal* 1988, 23, 12, 1311-1315), cụ thể là tổng hợp không chọn lọc đối ảnh dẫn xuất pyrazinocarbazon. Bokanov và các đồng tác giả đã không mô tả việc khử lactam thành vòng piperazin.

Bước tạo vòng cloaxetamit indol nội phân tử để tạo ra vòng lactam cũng đã được mô tả bởi Rubiralta và các đồng tác giả (*Journal of Organic Chemistry* 1989, 54, 23, 5591-5597) và Bennasar và các đồng tác giả (*Journal of Organic Chemistry* 1996, 61, 4, 1239-1251), là kết quả ngoài mong đợi của phản ứng quang tạo vòng. Hiệu suất tạo ra lactam là thấp (hiệu suất thấp hơn 11%).

Aubry và các đồng tác giả (*Biorganic Medicinal Chemistry Letters* 2007, 17, 2598-2602) và Saito và các đồng tác giả (*Tetrahedron* 1995, 51, 30, 8213-8230) bộc lộ phương pháp khử lactam của pyrazinon thành hệ vòng piperazin khi tổng hợp toàn phần các sản phẩm alkaloit tự nhiên.

Hiện nay, cần có quy trình cải tiến để điều chế dẫn xuất vòng piperazin, cụ thể là quy trình chọn lọc chất đồng phân đối ảnh để điều chế tiền chất trung gian pyrazinocarbazol của hợp chất đồng phân đối ảnh Pirlindol có công thức II và III.

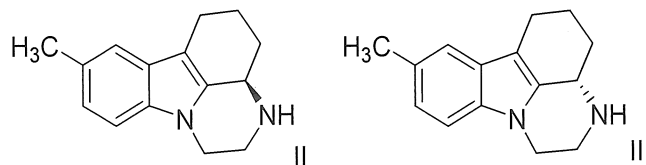
Các dữ kiện trên được nêu ra để minh họa vấn đề kỹ thuật được giải quyết bởi sáng chế.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Quy trình được mô tả trong bản mô tả này là quy trình cải tiến để điều chế vòng piperazin, cụ thể là điều chế pyrazinocarbazol, ví dụ, chất đồng phân đối ảnh Pirlindol có công thức II và III hoặc muối được dụng của chúng.

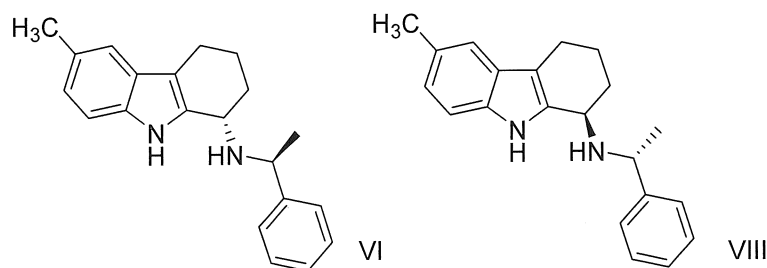
Sáng chế đề cập đến quy trình biến đổi hợp chất có công thức VI ((*S*)-6-metyl-N-((*S*)-1-phenyletyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-1-amin) thành hợp chất có công thức IV (*S*)-8-metyl-3-((*S*)-1-phenyletyl)-3a,4,5,6-tetrahydro-1H-pyrazino[3,2,1-jk]carbazol-2(3H)-on) mà có thể được thực hiện theo phương pháp một bình phản ứng, hai giai đoạn, bao gồm bước axyl hóa ở vị trí N và bước tạo vòng axetamit indol nội phân tử. Phản ứng axyl hóa ở vị trí N được thực hiện trong môi trường kiềm hai pha; hợp chất không phản ứng có công thức VI được thu hồi dưới dạng muối hydroclorua bằng cách lọc và được tái sử dụng trong bước axyl hóa ở vị trí N. Bước tạo vòng axetamit indol nội phân tử cũng được thực hiện trong hệ kiềm hai pha với sự có mặt của chất xúc tác chuyển pha. Lượng chất xúc tác chuyển pha được dùng đã được giảm mạnh, tốt hơn là thấp hơn 0,1 đương lượng so với hợp chất có công thức X, cụ thể hơn là 0,01 đương lượng.

Sáng chế đề xuất quy trình tổng hợp chất đồng phân đối ảnh pirlindol có công thức II hoặc III

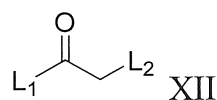


hoặc muối được dùng của chúng, bao gồm các bước sau:

cho hợp chất có công thức VI (*S*)-6-metyl-N-((*S*)-1-phenyletyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-1-amin hoặc hợp chất có công thức VIII (*R*)-6-metyl-N-((*R*)-1-phenyletyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-1-amin,



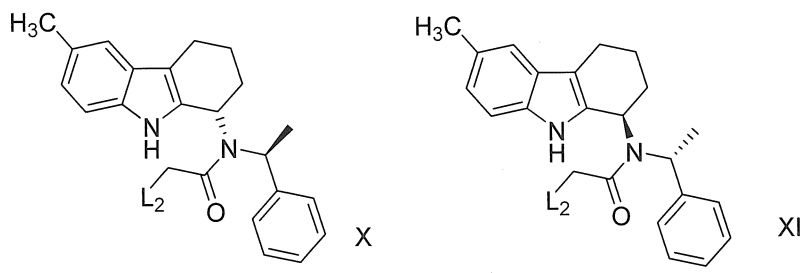
phản ứng với hợp chất axyl hóa có công thức XII



trong đó,

L_1 là nhóm rời chuyển được chọn từ nhóm bao gồm $-Br$, $-Cl$, $-OTs$, $-OMs$, $-OH$, $-OR_1$, $-OCOR_1$ hoặc imidazol

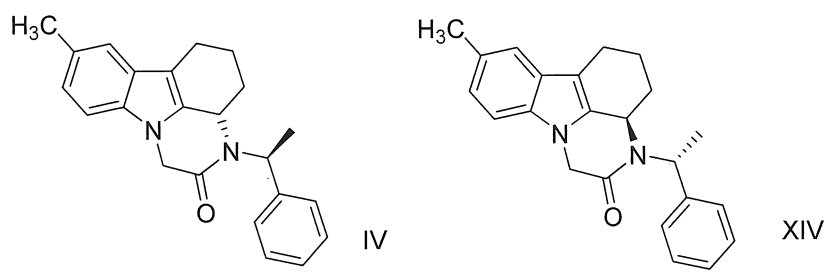
R_1 là hydro, chuỗi alkyl hoặc aryl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon trong dung môi không proton thứ nhất, với sự có mặt của chất kiềm để tạo ra hợp chất có công thức X, ((*S*)-6-metyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-1-yl)-N-((*S*)-1-phenyletyl)axetamit-N được thể ở vị trí 2 hoặc hợp chất có công thức XI, ((*R*)-6-metyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-1-yl)-N-((*R*)-1-phenyletyl)axetamit - N được thể ở vị trí 2



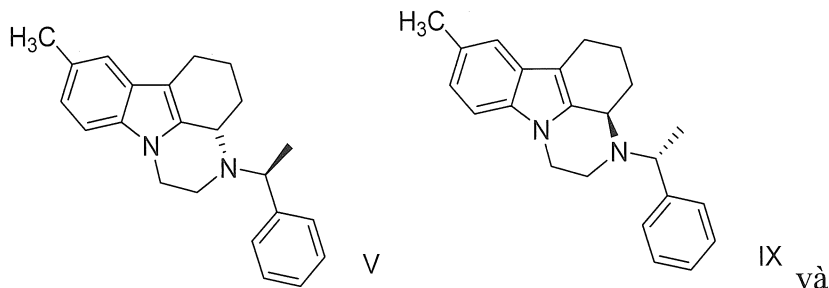
tạo vòng axetamit indol nội phân tử hợp chất có công thức X hoặc hợp chất có công thức XI

trong đó, L_2 là nhóm rời chuyển được chọn từ nhóm bao gồm $-Br$, $-Cl$, $-I$,

$-OTs$, $-OMs$, $-OH$, $-OR_1$, trong dung môi không proton thứ hai với sự có mặt của chất kiềm và chất xúc tác chuyển pha để tạo ra hợp chất có công thức IV (*S*)-8-metyl-3-((*S*)-1-phenyletyl)-3a,4,5,6-tetrahydro-1H-pyrazino[3,2,1-jk]carbazol-2(3H)-on hoặc hợp chất có công thức XIV (*R*)-8-metyl-3-((*R*)-1-phenyletyl)-3a,4,5,6-tetrahydro-1H-pyrazino[3,2,1-jk]carbazol-2(3H)-on



khử vòng lactam của hợp chất có công thức IV hoặc hợp chất có công thức XIV thành hợp chất có công thức V hoặc hợp chất có công thức IX trong dung môi không proton thứ ba với sự có mặt của chất khử



hydro phân có xúc tác hoặc tách pheny có tính axit để thu được chất đồng phân đối ảnh pirlindol có công thức II hoặc III hoặc muối được dụng của chúng.

Theo một phương án, chất kiềm này có thể được chọn từ amin hữu cơ bậc ba, ví dụ, pyridin hoặc trimetylamin; muối carbonat của kim loại kiềm, ví dụ, kali carbonat hoặc natri carbonat; muối hydrocarbonat của kim loại kiềm, ví dụ, natri hydrocarbonat hoặc kali hydrocarbonat; hoặc muối của kim loại kiềm, ví dụ, natri hydroxit hoặc kali hydroxit.

Theo một phương án, chất kiềm này là natri hydroxit, cụ thể, chất kiềm này chiếm 50% (khối lượng/thể tích) dung dịch natri hydroxit.

Theo một phương án, dung môi không proton thứ nhất và dung môi không proton thứ hai có thể được chọn độc lập từ nhóm bao gồm clorofom, điclotetan, dimetoxietan, dietyl ete hoặc toluen, tốt hơn nếu dung môi không proton thứ nhất là toluen; dung môi không proton thứ hai cũng là toluen.

Theo một phương án, dung môi không proton thứ ba có thể được chọn từ nhóm bao gồm điclotetan, tetrahydrofuran, dietyl ete hoặc toluen, tốt hơn nếu nó là tetrahydrofuran.

Theo một phương án, L_1 là $-Cl$.

Theo một phương án, L_2 là $-Cl$.

Theo một phương án, R_1 là chuỗi alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon.

Theo một phương án, tỷ lệ mol giữa chất kiềm:hợp chất có công thức VI hoặc VIII:hợp chất có công thức XII có thể nằm trong khoảng từ 1:1:1 đến 15:1:4, tốt hơn là 10:1:3.

Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm yêu cầu bảo hộ trên, trong đó tỷ lệ mol giữa chất kiềm này:hợp chất có công thức X hoặc XI:chất xúc tác chuyển pha có thể nằm trong khoảng từ 1:1:0,005 đến 15:1:0,1, tốt hơn là 10:1:0,01.

Theo một phương án, tỷ lệ mol giữa chất khử:hợp chất có công thức IV hoặc hợp chất có công thức XIV có thể nằm trong khoảng từ 1:1 đến 4:1, tốt hơn là 3,3:1.

Theo một phương án, chất khử có thể được chọn từ lithium-nhôm hydrua (LiAlH_4), nhôm diisobutyl hydrua (Dibal-H), nhôm hydrua (AlH_3), natri bis(2-metoxietoxy) nhôm hydrua hoặc phức boran tetrahydrofuran (THF), tốt hơn là natri nhôm bis(2-metoxietoxy) hydrua.

Theo một phương án, chất xúc tác chuyển pha này có thể được chọn từ muối halogen amoni bậc bốn, ví dụ, tetrabutyl amoni bromua, tetraetyl amoni bromua, benzyltributyl amoni bromua, tetrabutyl amoni hydro sulphat và benzyltributyl amoni clorua.

Theo một phương án, hợp chất axyl hóa có công thức XII là cloaxetyl clorua.

Theo một phương án, chất xúc tác chuyển pha này là tetrabutyl amoni bromua.

Theo một phương án, muối được dùng của chất đồng phân đối ảnh pirlindol III hoặc II là muối axetat, muối hydroclorua, muối hydrobromua, muối mandelat, muối xitrat, muối succinat, muối tartrat, muối malonat, muối maleat, muối metansulfonat, muối lactat, muối etansulfonat, muối glutamat, muối phosphat.

Theo một phương án, bước hydro phân có xúc tác có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 70°C, tốt hơn là 50°C.

Theo một phương án, bước hydro phân có xúc tác có thể được thực hiện trong khoảng thời gian từ 2 giờ đến 8 giờ, tốt hơn là 5 giờ.

Theo một phương án, bước hydro phân có xúc tác có thể được thực hiện ở áp suất hydro nằm trong khoảng từ 500KPa đến 2000KPa (5-20 bar), tốt hơn là 700KPa (7 bar).

Theo một phương án, quá trình hydro phân có xúc tác được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 70°C, tốt hơn là trong khoảng thời gian từ 2 giờ đến 8 giờ và ở áp suất hydro nằm trong khoảng từ 500KPa đến 2000KPa (5 đến 20 bar).

Theo một phương án, bước hydro phân có xúc tác có thể được thực hiện với hỗn hợp dung môi đã axit hóa được chọn từ nhóm bao gồm etyl axetat, dimetyl formamit, metanol, etanol, isopropanol và diclometan. Tốt hơn nếu hỗn hợp dung môi đã axit hóa

là hỗn hợp chứa dung môi proton và điclometan, tốt hơn là hỗn hợp chứa metanol và điclometan.

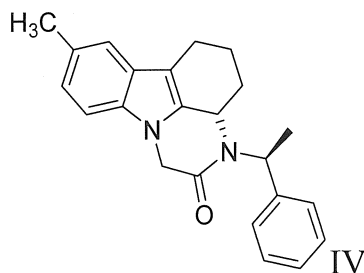
Theo một phương án, hợp chất dẫn xuất pyrazinocarbazol có công thức V thu được nhờ bước khử có chọn lọc vòng lactam của hợp chất có công thức IV để tạo ra vòng piperazin.

Theo một phương án, bước hydro phân có xúc tác hợp chất có công thức V thu được nhờ quy trình này tạo ra hợp chất thô ((*S*)-pirlindol) có công thức III với độ tinh khiết cao cần các bước tinh chế đơn giản do không cần quá trình bazơ hóa.

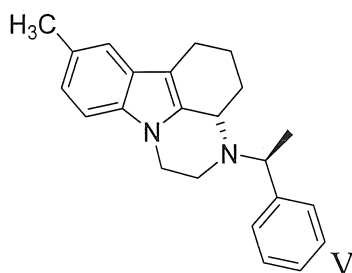
Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề xuất quy trình tổng hợp vòng piperazin, cụ thể là quy trình điều chế hợp chất dị vòng dùng làm chất trung gian để tổng hợp pyrazinocarbazol. Các chất trung gian này là thích hợp để dùng để tổng hợp không đối xứng chất đồng phân đối ảnh Pirlindol mà có thể dễ dàng được chuyển thành muối của các axit tương ứng.

Sáng chế đề cập đến quy trình axyl hóa ở vị trí N và phản ứng tạo vòng nội phân tử để tạo ra dẫn xuất pyrazinocarbazolon có công thức IV (*S*)-8-metyl-3-((*S*)-1-phenyletyl)-3a,4,5,6-tetrahydro-1H-pyrazino[3,2,1-jk]carbazol-2(3H)-on

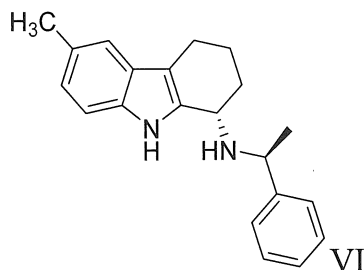


Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến quy trình khử chọn lọc hợp chất có công thức IV thành hợp chất dẫn xuất piperazin có công thức V (*S*)-8-metyl-3-((*S*)-1-phenyletyl)-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1H-pyrazino[3,2,1-jk]carbazol



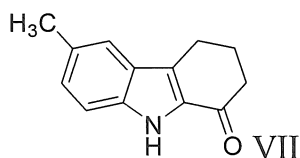
được hydro phân có xúc tác để tạo ra hợp chất (*S*)-Pirlindol có công thức III.

Theo một phương án, hợp chất có công thức VI (*(S)*-6-metyl-N-((*(S)*-1-phenyletyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-1-amin



là chất trung gian để tổng hợp pyrazinocarbazol có công thức V và có thể được điều chế bằng hai bước:

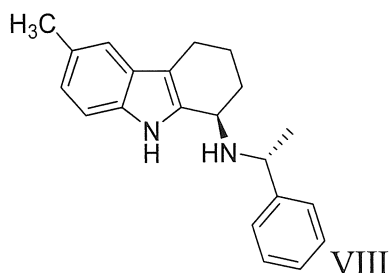
- 1-cô đặc hợp chất có công thức VII, 6-metyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-1-on



với (*(S)*)-(-)- α -metylbenzylamin phụ trợ không đối ảnh, sau đó:

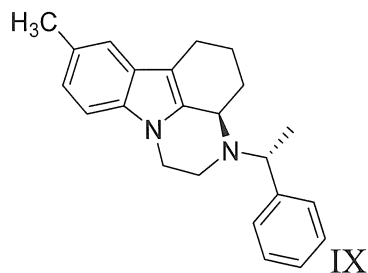
- 2- khử chọn lọc natri bohydrua lập thể.

Theo một phương án, quy trình theo sáng chế bộc lộ quy trình điều chế (*(R)*)-Pirlindol có công thức II, trong đó chất đồng phân đối ảnh của hợp chất có công thức VI, (*(R)*-6-metyl-N-((*(R)*-1-phenyletyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-1-amin (công thức VIII)



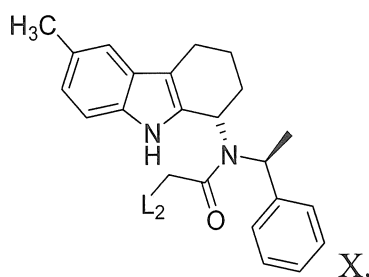
thu được từ bước cô đặc hợp chất có công thức VII, (*(R)*)-(+)- α -metylbenzylamin.

Theo một phương án, hợp chất có công thức VIII có thể được axyl hóa, tạo vòng và khử để tạo ra hợp chất có công thức IX, (*(R)*-8-metyl-3-((*(R)*-1-phenyletyl)-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1H-pyrazino[3,2,1-jk]carbazol

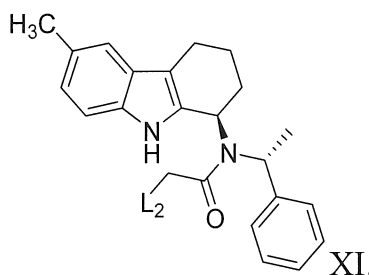


hợp chất này được hydro phân có xúc tác để tạo ra hợp chất (*R*)-Pirlindol có công thức II.

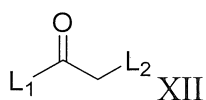
Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phản ứng axyl hóa hợp chất có công thức VI ở vị trí N để tạo ra hợp chất có công thức X, N được thế ở vị trí 2-((*S*)-6-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-1-yl)-N-((*S*)-1-phenylethyl)axetamit



Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phản ứng axyl hóa hợp chất có công thức VI ở vị trí NII để tạo ra hợp chất có công thức XI, N được thế ở vị trí 2-((*R*)-6-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-1-yl)-N-((*R*)-1-phenylethyl)axetamit



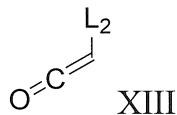
Theo một phương án, cho hợp chất có công thức VI hoặc hợp chất có công thức VIII tác dụng với hợp chất có công thức XII, trong đó L_1 và L_2 là nhóm rời chuyển trong dung môi thích hợp với sự có mặt của chất kiềm thích hợp.



Ví dụ về nhóm rời chuyển bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở các halogen như -Br, -Cl, hay rượu sulfonic như -OTs và -OMs, hoặc nhóm hydroxyl -OH, hoặc nhóm

alkoxy như $-OR_1$, hoặc anhydrit của axit carboxylic như $-OCOR_1$, hoặc imidazol. Tốt hơn nếu L_1 là $-Cl$. R_1 là hydro, alkyl hoặc aryl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon.

Hợp chất có công thức XII còn có thể được thay thế bằng keten có công thức XIII



Có thể mua hợp chất keten có công thức XIII trên thị trường hoặc điều chế tại chỗ từ hợp chất có công thức XII. Tình trạng kỹ thuật đó bộc lộ phương pháp điều chế keten từ chất axyl hóa có công thức XII (ví dụ, Brady *et al.*, *Journal of Organic Chemistry* 1981, vol. 46, 20 p. 4047 – 4050).

Theo một phương án, dung môi thích hợp để chuyển hợp chất có công thức VI thành hợp chất có công thức X theo sáng chế được chọn từ, nhưng không bị giới hạn ở dung môi không proton như clorofom, điclorometan (DCM), đimetoxyetan (DME), dietyl ete hoặc toluen.

Theo một phương án và để thu được các kết quả tốt hơn, tốt hơn nếu dung môi phù hợp đã đề cập ở trên là toluen.

Theo một phương án, chất kiềm thích hợp theo sáng chế được chọn từ, nhưng không bị giới hạn ở amin hữu cơ bậc ba như pyridin hoặc trietylamin, hoặc muối carbonat hoặc hydrocarbonat của kim loại kiềm như kali carbonat hoặc natri carbonat hoặc natri hydrocarbonat hoặc kali hydrocarbonat hoặc muối của kim loại kiềm như natri hydroxit (NaOH) và kali hydroxit (KOH).

Theo một phương án và để thu được các kết quả tốt hơn, tốt hơn nếu chất kiềm này là natri hydroxit, tốt hơn nữa nếu chất kiềm này chiếm 50% (khối lượng/thể tích) dung dịch natri hydroxit.

Theo một phương án và để thu được các kết quả tốt hơn, tốt hơn là tỷ lệ mol giữa các chất phản ứng axyl hóa như chất kiềm, hợp chất có công thức VI, và hợp chất có công thức XII nằm trong khoảng từ 1:1:1 đến 15:1:4, tốt hơn là 10:1:3.

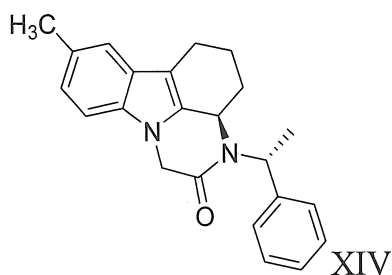
Theo một phương án và để thu được các kết quả tốt hơn, tốt hơn là tỷ lệ mol giữa các chất phản ứng axyl hóa như chất kiềm, hợp chất có công thức VIII, và hợp chất có công thức XII nằm trong khoảng từ 1:1:1 đến 15:1:4, tốt hơn là 10:1:3.

Theo một phương án, phản ứng này được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -10°C đến 20°C , tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C trong thời gian từ 30 phút đến 10 giờ, tốt hơn nữa là 4 giờ.

Theo một phương án, tốt hơn nếu hợp chất có công thức XII là axyl halogenua.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến quy trình tạo vòng axetamit indol nội phân tử đối với hợp chất có công thức X thành hợp chất có công thức IV, trong đó L_2 là nhóm rời chuyển trong dung môi thích hợp với sự có mặt của chất kiềm thích hợp và chất xúc tác chuyển pha.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến quy trình tạo vòng axetamit indol nội phân tử hợp chất có công thức XI thành hợp chất có công thức XIV, (*R*)-8-metyl-3-((*R*)-1-phenyletyl)-3a,4,5,6-tetrahydro-1H-pyrazino[3,2,1-jk]carbazol-2(3H)-on



trong đó L_2 là nhóm rời chuyển trong dung môi thích hợp với sự có mặt của chất kiềm thích hợp và chất xúc tác chuyển pha.

Ví dụ về nhóm rời chuyển bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở các halogen như $-\text{Br}$, $-\text{Cl}$, $-\text{I}$ hoặc rượu sulfonic như $-\text{OTs}$ và $-\text{OMs}$ hoặc các nhóm alkoxy như $-\text{OR}_1$. Tốt hơn nếu L_2 là $-\text{Cl}$. R_1 là hydro, alkyl hoặc aryl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon.

Theo một phương án, tốt hơn nếu hợp chất có công thức XII là cloaxetyl clorua.

Theo một phương án, chất kiềm thích hợp theo sáng chế được chọn từ, nhưng không bị giới hạn ở amin hữu cơ bậc ba như pyridin hoặc trimetylamin, hoặc muối carbonat hay hydrocarbonat của kim loại kiềm như kali carbonat hoặc natri carbonat hoặc natri hydrocarbonat hoặc kali hydrocarbonat hoặc muối của kim loại kiềm như natri hydroxit và kali hydroxit.

Theo một phương án và để thu được các kết quả tốt hơn, tốt hơn nếu chất kiềm này là natri hydroxit, tốt hơn nữa là chất kiềm này chiếm 50% (khối lượng/thể tích) dung dịch natri hydroxit.

Theo một phương án, dung môi thích hợp theo sáng chế được chọn từ, nhưng không bị giới hạn ở dung môi không proton như clorofom, điclotetan, đimetoxyetan, dietyl ete hoặc toluen. Tốt hơn nếu dung môi này là toluen.

Theo một phương án, chất xúc tác chuyển pha thích hợp theo sáng chế được chọn từ, nhưng không bị giới hạn ở nhóm bao gồm muối amoni bậc bốn như tetrabutyl amoni bromua, tetraetyl amoni bromua, benzyltributyl amoni bromua, tetrabutyl amoni hydrosulphat và benzyltributyl amoni clorua.

Theo một phương án và để thu được kết quả tốt hơn, tốt hơn nếu chất xúc tác chuyển pha này là tetrabutyl amoni bromua.

Theo một phương án và để thu được kết quả tốt hơn, tốt hơn là tỷ lệ mol giữa chất phản ứng tạo vòng như chất kiềm, hợp chất có công thức X, và chất xúc tác chuyển pha nằm trong khoảng từ 1:1:0,005 đến 15:1:0,1. Tốt hơn nữa là 10:1:0,01.

Theo một phương án và để thu được kết quả tốt hơn, tốt hơn là tỷ lệ mol giữa chất phản ứng tạo vòng như chất kiềm, hợp chất có công thức XI, và chất xúc tác chuyển pha nằm trong khoảng từ 1:1:0,005 đến 15:1:0,1, tốt hơn nữa là 10:1:0,01.

Theo một phương án, phản ứng tạo vòng được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 100°C, tốt hơn là ở 65°C trong thời gian từ 30 phút đến 2 giờ, tốt hơn nữa là 1 giờ.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến phản ứng khử lactam chọn lọc hợp chất có công thức IV thành hợp chất có công thức V trong dung môi thích hợp, cụ thể là dung môi không proton và với chất khử thích hợp.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến phản ứng khử lactam chọn lọc hợp chất có công thức XIV thành hợp chất có công thức IX trong dung môi thích hợp, cụ thể, dung môi không proton, và với chất khử thích hợp.

Theo sáng chế, chất khử thích hợp bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở không những hợp chất hữu cơ-lithi như lithi-nhôm hydrua (LiAlH_4), nhôm diisobutyl hydrua (Dibal-H), nhôm hydrua (AlH_3) hoặc natri nhôm bis(2-metoxyetoxy) hydrua, mà còn là hợp chất hữu cơ-bo hoặc phức như phức boran THF.

Theo một phương án và để thu được kết quả tốt hơn, tốt hơn nếu chất khử này là natri nhôm bis(2-metoxyetoxy) hydrua.

Theo một phương án, dung môi thích hợp để điều chế hợp chất có công thức V hoặc hợp chất có công thức IX theo sáng chế, bao gồm nhưng không bị giới hạn ở dung môi không proton như diclometan, tetrahydrofuran, dietyl ete và toluen.

Theo một phương án và để thu được kết quả tốt hơn, tốt hơn nếu dung môi không proton này là tetrahydrofuran.

Theo một phương án, tốt hơn là tỷ lệ mol giữa chất khử các thành phần khử lactam:hợp chất có công thức IV nằm trong khoảng từ 1:1 đến 4:1, tốt hơn nữa là 3,3:1.

Theo một phương án, tốt hơn là tỷ lệ mol giữa chất khử các thành phần khử lactam:hợp chất có công thức XIV nằm trong khoảng từ 1:1 đến 4:1, tốt hơn nữa là 3,3:1.

Theo một phương án, sự khử lactam được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ phòng đến 100°C, tốt hơn là ở 50°C trong thời gian từ 30 phút đến 5 giờ, tốt hơn nữa là trong thời gian từ 30 phút đến 3 giờ, còn ưu tiên hơn nữa là 1 giờ.

Theo một phương án, chất trung gian V thu được nhờ quy trình theo sáng chế có thể được hydro phân có xúc tác hoặc tách phenyl etyl axit. Hydro phân có xúc tác trong hỗn hợp dung môi hữu cơ đã axit hóa tạo ra hợp chất (*S*)-Pirlindol có công thức III. Phản ứng hydro phân có xúc tác được thực hiện ở áp suất hydro hoặc ở các điều kiện hydro phân trao đổi.

Theo một phương án, chất trung gian IX thu được nhờ quy trình theo sáng chế có thể được hydro phân có xúc tác hoặc tách phenyl etyl có tính axit. Hydro phân có xúc tác trong hỗn hợp dung môi hữu cơ đã axit hóa tạo ra hợp chất (*R*)-Pirlindol có công thức III. Hydro phân có xúc tác được thực hiện ở áp suất hydro hoặc ở các điều kiện hydro phân trao đổi.

Theo một phương án, tốt hơn là bước tách phenyl etyl có tính axit được thực hiện nhờ chất tách có tính axit như bo hoặc nhôm trihalogenua. Tốt hơn nữa chất tách có tính axit này là bo trichlorua, bo tribromua hoặc nhôm clorua.

Theo một phương án, tốt hơn là bước hydro phân có xúc tác sử dụng chất xúc tác dị thể và được thực hiện ở áp suất hydro. Tốt hơn nếu chất xúc tác dị thể này là paladi

trên than gỗ. Tốt hơn nữa là chất xúc tác dị thể này có hàm lượng paladii xấp xỉ 3,2% mol.

Theo một phương án, tốt hơn là áp suất hydro để hydro phân có xúc tác nằm trong khoảng từ 500KPa đến 2000KPa(5-20 bar), tốt hơn nữa là ở 700KPa(7 bar).

Theo một phương án, tốt hơn là nhiệt độ để hydro phân có xúc tác nằm trong khoảng từ 20-70°C, tốt hơn nữa là 50°C.

Theo một phương án, tốt hơn là bước hydro phân có xúc tác kéo dài trong khoảng thời gian từ 2 đến 8 giờ, tốt hơn nữa là 5 giờ.

Theo một phương án, hỗn hợp dung môi đã axit hóa trong bước hydro phân có xúc tác thích hợp có thể là hỗn hợp chứa dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm bao gồm etyl axetat, dimetyl formamit, metanol, etanol, isopropanol và diclometan, tốt hơn là hỗn hợp dung môi này bao gồm hỗn hợp chứa dung môi proton và diclometan, tốt hơn là hỗn hợp chứa metanol và diclometan.

Theo một phương án, tốt hơn là quy trình axit hóa hỗn hợp dung môi này được thực hiện nhờ sự hấp thụ khí HCl.

Theo một phương án, hợp chất thô có công thức III hoặc công thức II có độ tinh khiết cao thu được không cần trung hòa bazơ bất kỳ và được tái kết tinh từ nước và/hoặc dung môi proton một cách nhanh chóng.

Theo một phương án cụ thể của sáng chế, quy trình này bao gồm các bước sau:

cho hợp chất có công thức VI hoặc VIII vào toluen;

bổ sung dung dịch NaOH 50% (khối lượng/thể tích) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C;

bổ sung hỗn hợp cloaxetylclorua trong toluen vào tổ hợp thu được trước đó ở nhiệt độ và thời gian đủ để cho phép phản ứng này xảy ra, cụ thể là ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C trong 4 giờ;

bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng đã được làm lạnh bằng nước đá thu được ở bước trước đó;

tách các pha, và chiết pha lỏng bằng toluen;

xử lý pha hữu cơ bằng dung dịch axit hữu cơ hoặc vô cơ và lọc huyền phù thu được, cụ thể là dung dịch HCl 2M ;

chất rắn đã lọc được xác định là muối của hợp chất có công thức VI, hoặc muối của hợp chất có công thức VIII, được thu hồi và tái sử dụng trong bước cloaxetyl hóa;

tách các pha của dung dịch gốc, và chiết pha lỏng bằng toluen;

sấy khô pha hữu cơ, lọc và cô đặc ở áp suất giảm để thu được hỗn hợp chứa hợp chất thô có công thức X, hoặc XI trong toluen;

bổ sung chất xúc tác chuyển pha và dung dịch natri hydroxit 50% (khối lượng/thể tích) vào hỗn hợp sản phẩm thô (cụ thể là trong toluen) đã thu được ở bước trước ở nhiệt độ và thời gian đủ để cho phép phản ứng này xảy ra, cụ thể là ở 65°C trong 1 giờ;

bổ sung nước vào hỗn hợp này ở 0°C và tách các pha;

rửa lớp hữu cơ này bằng dung dịch HCl và nước;

sấy lớp hữu cơ đã được làm khô, lọc và làm bay hơi để tạo ra hợp chất có công thức IV, hoặc XIV;

cho hợp chất có công thức IV, hoặc hợp chất có công thức XIV vào THF;

bổ sung hỗn hợp natri nhôm bis(2-metoxietoxy) hydrua trong THF vào hỗn hợp THF được tạo ra trước đó ở nhiệt độ và thời gian đủ để cho phép phản ứng này xảy ra (có thể cần hỗn hợp bổ sung hỗn hợp chứa natri nhôm bis(2-metoxietoxy) hydrua trong toluen);

bổ sung dung dịch NaOH 5% (khối lượng/thể tích), nước và DCM;

tách các pha và chiết pha lỏng bằng DCM;

sấy khô pha hữu cơ, lọc và làm bay hơi dung môi này để thu được sản phẩm thô có công thức V, hoặc IX;

cho sản phẩm thô thu được trong bước trước vào DCM và bổ sung metanol(MeOH) để thu được hợp chất có công thức V, hoặc IX.

Quy trình theo sáng chế là phù hợp để áp dụng trên quy mô công nghiệp và có nhiều ưu điểm như sử dụng hỗn hợp chứa clorua axit, cụ thể là axetyl clorua, trong hệ hai pha bao gồm hỗn hợp chứa toluen và dung dịch natri hydroxit 50% (khối lượng/thể tích).

tích), làm chất thay thế cho hỗn hợp trimetylamin và clorua axit kém bền; và lượng chất xúc tác chuyển pha được dùng đã được giảm đi rất nhiều, cụ thể là thấp hơn 0,1 đương lượng so với hợp chất có công thức X.

Quy trình theo sáng chế cũng mô tả quy trình khử chọn lọc vòng lactam thành piperazin.

Theo một phương án, muối được dụng theo sáng chế bao gồm dạng muối không độc, có tác dụng trị liệu mà hợp chất có công thức II và III có thể tạo thành.

Dạng muối cộng axit của hợp chất có công thức II và III ở dạng tự do là bazơ có thể thu được bằng cách xử lý bazơ tự do với axit thích hợp như axit vô cơ, ví dụ, axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit phosphoric, axit nitric và axit tương tự; hoặc axit hữu cơ, như, ví dụ, axit axetic, axit xitric, axit xitric khan, axit mandelic, axit hydroxyaxetic, axit lactic, axit pyruvic, axit maleic, axit malonic, axit fumaric, axit malic, axit metansulfonic, axit suxinic, axit tartaric, axit *p*-toluensulfonic, axit xyclamic, axit etansulfonic, axit glutamic, axit 1,2-etandisulfonic và axit tương tự.

Theo một phương án, dạng muối này có thể được chuyển thành dạng tự do bằng cách xử lý bằng bazơ.

Theo một phương án, hợp chất có công thức II và III và muối của chúng có thể ở dạng solvat, dạng này được bao hàm trong phạm vi của sáng chế. Solvat này bao gồm, ví dụ, hydrat, alcolat và chất tương tự.

Theo một phương án, tâm quay quang có thể mang cả hai cấu hình 'R'-hoặc 'S' ở tất cả các phạm vi đã được đề cập trên đây.

Theo một phương án, hợp chất có công thức I, II và III và một số chất trung gian có một hoặc hai tâm lập thể trong cấu trúc. Tâm lập thể này có thể có cấu hình R hoặc S, ký hiệu R và S đã nêu được dùng theo quy tắc đã được mô tả trong Pure Applied Chemistry 1976, 45, 11-30.

Sáng chế đề cập đến tất cả các dạng đồng phân lập thể như dạng đồng phân đối ảnh và dạng đồng phân đối quang của hợp chất có công thức I, II và III hoặc chất trung gian.

Việc điều chế hợp chất có công thức III bắt đầu từ hợp chất có công thức VII có thể được thực hiện trong một loạt phản ứng khác nhau, nhờ đó mà tách được từng chất

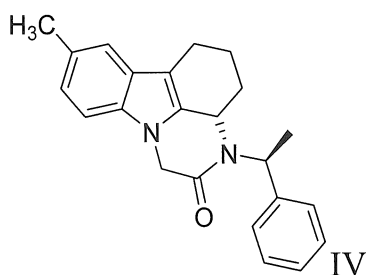
trung gian, hoặc có thể được thực hiện theo phương pháp xâu chuỗi (telescopic synthesis).

Nhằm mục đích của sáng chế, đồng phân đối ảnh tinh khiết có nghĩa là độ tinh khiết của chất đồng phân đối ảnh tương đương hoặc cao hơn 97%.

Theo sáng chế, chất đồng phân đối ảnh Pirlindol có công thức II và III được tạo ra bằng quy trình theo sáng chế có thể được điều chế như các chế phẩm được, chúng đặc biệt hữu ích trong việc điều trị các bệnh lý của hệ thần kinh trung ương, cụ thể là bệnh trầm cảm. Các chế phẩm này chứa (*R*)-Pirlindol II hoặc (*S*)-Pirlindol III với chất mang và/hoặc tá dược được dụng đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1 - Điều chế (*S*)-8-metyl-3-((*S*)-1-phenyletyl)-3a,4,5,6-tetrahydro-1H-pyrazino[3,2,1-jk]carbazol-2(3H)-on – Công thức IV

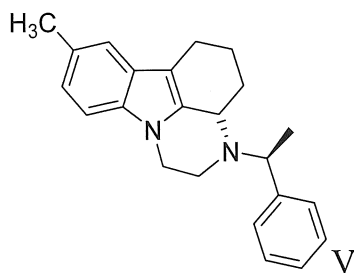


Theo một phương án, điều chế (*S*)-8-metyl-3-((*S*)-1-phenyletyl)-3a,4,5,6-tetrahydro-1H-pyrazino[3,2,1-jk]carbazol-2(3H)-on (Công thức IV) như sau. Bổ sung từng giọt dung dịch NaOH 50% (khối lượng/thể tích) (79 g) vào dung dịch VI (*S*)-6-metyl-N-((*S*)-1-phenyletyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-1-amin (30g, 98,5mmol) trong 300ml toluen ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C, sau đó bổ sung từng giọt dung dịch cloaxetyl clorua (12ml, 148mmol, 1,5 đương lượng) trong 15ml toluen ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C trong thời gian 2,5 giờ, và nhỏ từng giọt cloaxetyl clorua bổ sung (12ml, 148mmol, 1,5 đương lượng) trong 15ml toluen ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C trong thời gian 1,5 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng đã được giữ ở nhiệt độ thấp hơn 5°C. Các pha được tách nhau và chiết pha lỏng bằng toluen. Xử lý pha hữu cơ bằng dung dịch HCl 2M. Lọc huyền phù thu được. Chất rắn thu được sau khi lọc được xác định là

muối HCl của hợp chất có công thức VI, muối này có thể được tách ra và được đưa trở lại bước cloaxetyl hóa. Tách các pha của dung dịch gốc và chiết pha lỏng bằng toluen. Pha hữu cơ được sấy trên Na_2SO_4 , lọc và cô đặc ở áp suất giảm đến khoảng 350ml dung dịch trong toluen. Dung dịch toluen của hợp chất thô có công thức X này được phản ứng trong bước tiếp theo.

Theo một phương án, bổ sung TBAB (0,394g, 1,22mmol, 1% khối lượng/ khối lượng theo hiệu suất lý thuyết của bước trước) và dung dịch NaOH 50% (khối lượng/thể tích) (8,1g, 10 đương lượng) vào dung dịch toluen của chất trung gian thô thu được trong bước trước trong cùng một bình phản ứng. Khuấy hỗn hợp phản ứng này trong thời gian 1 giờ ở 65°C đồng thời kết thúc phản ứng. Bổ sung nước vào hỗn hợp này ở 0°C và tách các pha, rửa pha hữu cơ này bằng dung dịch HCl, và nước, sau đó sấy trên Na_2SO_4 , lọc và làm bay hơi để thu được 32,87g hợp chất có công thức IV (*S*)-8-metyl-3-((*S*)-1-phenyletyl)-3a,4,5,6-tetrahydro-1H-pyrazino[3,2,1-jk]carbazol-2(3H)-on (hiệu suất ở hai bước là 97%), là chất rắn có màu nâu. Sản phẩm thô này được phản ứng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Ví dụ 2 - Điều chế (*S*)-8-metyl-3-((*S*)-1-phenyletyl)-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1H-pyrazino[3,2,1-jk]carbazol – Công thức V



Theo một phương án, điều chế (*S*)-8-metyl-3-((*S*)-1-phenyletyl)-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1H-pyrazino[3,2,1-jk]carbazol (Công thức V) như sau. Nhỏ từng giọt dung dịch natri nhôm bis(2-metoxetoxi) hydrua trong toluen (70% khối lượng/ khối lượng, 237mmol, 2,5 đương lượng) với lượng 66ml vào dung dịch đã được khuấy bao gồm 32,87g IV (*S*)-8-metyl-3-((*S*)-1-phenyletyl)-3a,4,5,6-tetrahydro-1H-pyrazino[3,2,1-jk]carbazol-2(3H)-on (95,4mmol) trong THF khô (170ml). Làm ấm hỗn hợp phản ứng này tới nhiệt độ 40°C , và kết thúc bước bổ sung, khuấy hỗn hợp ở 50°C cho tới khi nguyên liệu ban đầu tan hoàn toàn. Bổ sung thêm 22ml dung dịch natri nhôm bis(2-metoxetoxi) hydrua (70% khối lượng/ khối lượng, 79mmol, 0,8 đương lượng) bằng

cách nhỏ giọt. Sau khi kết thúc phản ứng, làm nguội hỗn hợp này tới nhiệt độ phòng và bổ sung từ từ dung dịch NaOH 5%. Bổ sung nước và DCM vào hỗn hợp này, các pha được tách nhau và chiết pha lỏng bằng DCM. Pha hữu cơ này được sấy trên Na₂SO₄, được lọc và dung môi này được làm cho bay hơi để thu được chất rắn màu nâu (28,8g). Hòa tan sản phẩm thô trong DCM và bổ sung MeOH. Chất rắn màu trắng kết tủa. Lọc và rửa chất rắn này bằng MeOH để thu được 14,6g hợp chất có công thức V (*S*)-8-metyl-3-((*S*)-1-phenyletyl)-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1H-pyrazino[3,2,1-jk]carbazol (hiệu suất:46%) dưới dạng chất rắn có màu trắng nhạt, giống như bông.

Ví dụ 3 - Điều chế (*S*)-Pirlindolhydroclorua - Công thức III

Theo một phương án, điều chế (*S*)-Pirlindol hydroclorua III như sau. Hòa tan amin tự do ((*S*)-8-metyl-3-((*S*)-1-phenyletyl)-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1H-pyrazino[3,2,1-jk]carbazol) có công thức V (8,32g, 25mmol) trong 42ml DCM và bổ sung HCl dư vào 42ml MeOH. Làm bay hơi dung môi này ở áp suất giảm cho đến khi khô để thu được chất lỏng màu vàng. Hòa tan cạn trong 120ml MeOH và bổ sung vào thể phân tán Pd/C (1,74 g, ~50% nước) trong 20ml MeOH. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở 50°C ở áp suất hydro 750KPa(7,5 bar) trong 5 giờ. Sau khi hoàn thành (HPLC), lọc huyền phù qua tấm xelit, và rửa khối chất rắn bằng MeOH. Kiểm tra độ pH của dung dịch thu được (< 3) và làm bay hơi dung dịch này để thu được hợp chất muối hydroclorua thô có công thức III. Bổ sung iPrOH vào muối thô này và khuấy huyền phù này. Lọc huyền phù, và sấy sản phẩm trong môi trường chân không để thu được muối hydroclorua của (*S*)-Pirlindol, hợp chất có công thức III (5,11g, 19,5mmol, hiệu suất:77%). Độ tinh khiết lớn hơn 99,5% (HPLC). Độ tinh khiết của chất đồng phân đối ảnh là 99,5% (Chiral HPLC). MS (ESI):*m/z* 227,2 (M+H)⁺.

Bảng 1. Hiệu suất so sánh

	Hiệu suất phản ứng axyl hóa ở vị trí N(%)	Hiệu suất tạo vòng axetamit (Lactam) (%)	Hiệu suất khử lactam (Piperazin) (%)	Hiệu suất Hydro phân (Pirlindol) (%)
Theo sáng chế	97		46	77
Theo Andreeva và các đồng tác giả 1992	23,8			42
Theo Bokanov và các đồng tác giả 1988	81	52	-	-

Đáng ngạc nhiên là quy trình tổng hợp chất đồng phân đối ảnh pirlindol có công thức II hoặc III theo sáng chế tạo ra hiệu suất chung và riêng cao hơn so với quy trình được bộc lộ trong tài liệu chuyên ngành này. Cụ thể, hiệu suất tạo vòng lactam cao hơn, sáng chế mô tả hiệu suất là 97% trong khi Bokanov và các đồng tác giả báo cáo hiệu suất là 42%. Cũng đã nhận thấy hiệu suất tạo vòng piperazin cao hơn, sáng chế mô tả hiệu suất là 45% thay vì 23,8% như Andreeva và các đồng tác giả đã bộc lộ. Kết quả tương tự cũng đã quan sát được ở quy trình hydro phân, Andreeva và các đồng tác giả đã bộc lộ hiệu suất tách Pirlindol tăng 42% và sáng chế mô tả hiệu suất chuyển dạng tương tự tăng 77%. Ưu điểm khác của quy trình này là có khả năng loại bỏ hợp chất độc benzen ra khỏi quá trình hydro phân có xúc tác. Ưu điểm khác nữa của quy trình này là nó an toàn hơn quy trình đã được, ví dụ, Andreeva và các đồng tác giả bộc lộ năm 1992, trong đó sử dụng natri hydrua với sự có mặt của dimetyl sulfoxit (DMSO) hoặc dimetyl formamit. Quy trình này bộc lộ tính an toàn cao hơn vì nó không làm gia tăng sự tỏa nhiệt khi phân giải.

Thuật ngữ "bao gồm" được dùng trong bản mô tả này để chỉ sự có mặt của đặc tính, dấu hiệu, bước, thành phần được nêu, nhưng không loại trừ sự có mặt hoặc bổ sung của một hoặc nhiều đặc tính, dấu hiệu, bước, thành phần hoặc các nhóm của chúng.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này hiểu rằng, trừ khi có chỉ dẫn khác trong bản mô tả này, thứ tự các bước cụ thể đã được mô tả chỉ nhằm minh họa và có thể thay đổi mà không nằm ngoài phạm vi của sáng chế. Vì vậy, trừ khi có chỉ dẫn khác, quy trình đã mô tả được sắp xếp không theo thứ tự cố định, các bước này có thể được thực hiện theo thứ tự mong đợi hoặc thuận tiện nếu cần.

Không nên nhìn nhận sáng chế bị giới hạn theo cách bất kỳ bởi các phương án đã được mô tả và người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ dự đoán nhiều khả năng thay đổi của chúng.

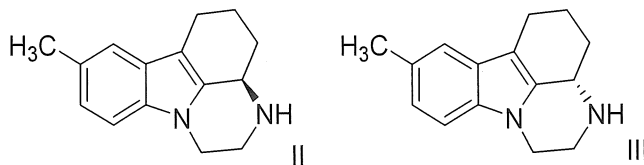
Các phương án của sáng chế được mô tả trên đây có thể được kết hợp với nhau.

Các điểm yêu cầu bảo hộ sau đây tiếp tục trình bày sáng chế theo các phương án cụ thể.

YÊU CẦU BẢO HỘ

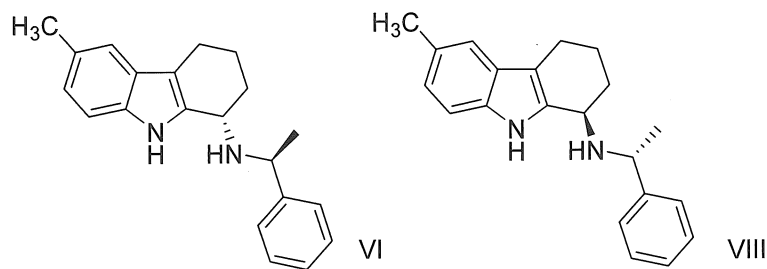
(Nộp kèm công văn trả lời Thông báo số 20877w/SHTT-SC ngày 02.03.2023)

1. Quy trình tổng hợp chất đồng phân đối ảnh Pirlindol có công thức II hoặc III

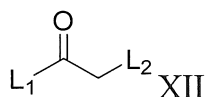


hoặc muối được dụng của chúng bao gồm các bước sau:

cho hợp chất có công thức VI (*(S)*-6-metyl-N-((*S*)-1-phenyletyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-1-amin hoặc hợp chất có công thức VIII (*(R)*-6-metyl-N-((*R*)-1-phenyletyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-1-amin,

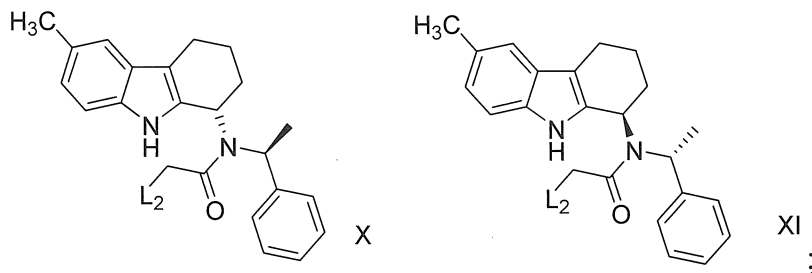


phản ứng với hợp chất axyl hóa có công thức XII



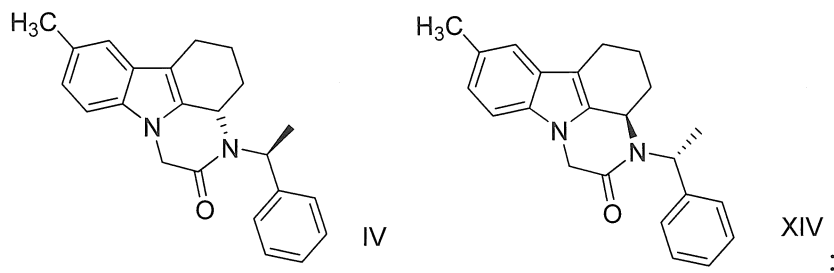
trong đó L_1 là nhóm rời chuyển được chọn từ nhóm bao gồm -Br, -Cl, -OTs, -OMs, -OH, -OR₁, -OCOR₁ hoặc imidazol,

R₁ là hydro, chuỗi alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon hoặc aryl trong dung môi không proton thứ nhất với sự có mặt của chất kiềm để tạo ra hợp chất có công thức X, (*(S)*-6-metyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-1-yl)-N-((*S*)-1-phenyletyl)axetamit - N được thế ở vị trí 2 hoặc hợp chất có công thức XI, (*(R)*-6-metyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-1-yl)-N-((*R*)-1-phenyletyl)axetamit - N được thế ở vị trí 2

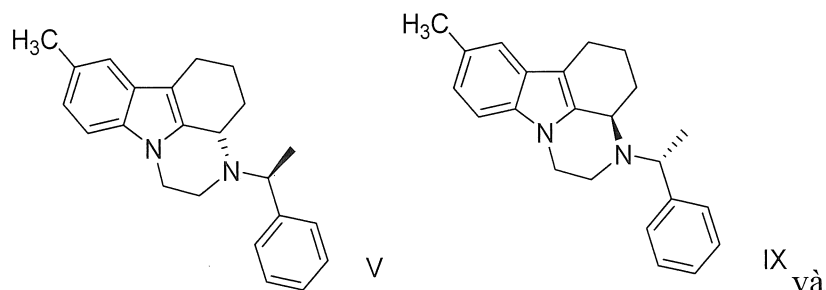


tạo vòng axetamid indol nội phân tử đối với hợp chất có công thức X hoặc hợp chất có công thức XI

trong đó, L_2 là nhóm rời chuyển được chọn từ nhóm—Br, —Cl, —I, —OTs, —OMs, —OH, —OR₁, trong dung môi không proton thứ hai với sự có mặt chất kiềm và chất xúc tác chuyển pha để tạo ra hợp chất có công thức IV, (*S*)-8-metyl-3-((*S*)-1-phenyletyl)-3a,4,5,6-tetrahydro-1H-pyrazino[3,2,1-jk]carbazol-2(3H)-on hoặc hợp chất có công thức XIV (*R*)-8-metyl-3-((*R*)-1-phenyletyl)-3a,4,5,6-tetrahydro-1H-pyrazino[3,2,1-jk]carbazol-2(3H)-on



lần lượt khử vòng lactam của hợp chất có công thức IV hoặc hợp chất có công thức XIV thành hợp chất có công thức V hoặc hợp chất có công thức IX trong dung môi không proton thứ ba với sự có mặt của chất khử



hydro phân có xúc tác hoặc tách phenyl có tính axit để thu được chất đồng phân đối ảnh pirlindol có công thức II hoặc III hoặc muối được dụng của chúng.

2. Quy trình theo điểm 1, trong đó chất kiềm này được chọn từ nhóm bao gồm amin hữu cơ bậc ba, muối carbonat của kim loại kiềm, muối hydrocarbonat của kim loại kiềm, hoặc muối của kim loại kiềm.
3. Quy trình theo điểm 2, trong đó amin hữu cơ bậc ba này là pyridin hoặc trimetylamin.
4. Quy trình theo điểm 2, trong đó muối carbonat của kim loại kiềm này là kali carbonat hoặc natri carbonat.
5. Quy trình theo điểm 2, trong đó muối hydrocarbonat của kim loại kiềm này là natri hydrocarbonat hoặc kali hydrocarbonat.
6. Quy trình theo điểm 2, trong đó muối của kim loại kiềm này là natri hydroxit hoặc kali hydroxit.
7. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó chất kiềm này là natri hydroxit, tốt hơn nếu chất kiềm này chiếm 50% (khối lượng/thể tích) dung dịch natri hydroxit.
8. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó dung môi không proton thứ nhất và dung môi không proton thứ hai được chọn độc lập từ nhóm bao gồm clorofom, điclometan, dimetoxietan, dietyl ete hoặc toluen.
9. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó dung môi không proton thứ nhất là toluen.
10. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó dung môi không proton thứ hai là toluen.
11. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó dung môi không proton thứ ba được chọn từ nhóm bao gồm điclometan, tetrahydrofuran, dietyl ete hoặc toluen.
12. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó dung môi không proton thứ ba là tetrahydrofuran.
13. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó L_1 là $-Cl$.
14. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó L_2 là $-Cl$.

15. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó R_1 là chuỗi alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon.
16. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó tỷ lệ mol giữa chất kiềm:hợp chất có công thức VI hoặc VIII:hợp chất có công thức XII nằm trong khoảng từ 1:1:1 đến 15:1:4.
17. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó tỷ lệ mol giữa chất kiềm:hợp chất có công thức VI hoặc VIII:hợp chất có công thức XII là 10:1:3.
18. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó tỷ lệ mol giữa chất kiềm này:hợp chất có công thức X hoặc XI:chất xúc tác chuyển pha nằm trong khoảng từ 1:1:0,005 đến 15:1:0,1.
19. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó tỷ lệ mol giữa chất kiềm:hợp chất có công thức X hoặc XI:chất xúc tác chuyển pha là 10:1:0,01.
20. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó tỷ lệ mol giữa chất khử:hợp chất có công thức IV hoặc hợp chất có công thức XIV nằm trong khoảng từ 1:1 đến 4:1.
21. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó tỷ lệ mol giữa chất khử:hợp chất có công thức IV hoặc hợp chất có công thức XIV là 3,3:1.
22. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó chất khử được chọn từ nhóm bao gồm lithi-nhôm hydrua ($LiAlH_4$), nhôm diisobutyl hydrua (Dibal-H), nhôm hydrua (AlH_3), natri bis(2-metoxetoxi) nhôm hydrua hoặc phức boran tetrahydrofuran (THF), tốt hơn là natri nhôm bis(2-metoxetoxi) hydrua.
23. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó chất xúc tác chuyển pha này được chọn từ nhóm bao gồm tetrabutyl amoni bromua, tetraetyl amoni bromua, benzyltributyl amoni bromua, tetrabutyl amoni hydro sulphat và benzyltributyl amoni clorua.
24. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó hợp chất axyl hóa có công thức XII là cloaxetyl clorua.
25. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó chất xúc tác chuyển pha này là tetrabutyl amoni bromua.

26. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó muối được dùng của chất đồng phân đối ảnh pirlindol II hoặc III là muối axetat, muối hydroclorua, muối hydrobromua, muối mandelat, muối xitrat, muối succinat, muối tartrat, muối malonat, muối maleat, muối metansulfonat, muối lactat, muối etansulfonat, muối glutamat, muối phosphat.
27. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó bước hydro phân có xúc tác được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 70°C, tốt hơn là ở 50°C.
28. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó bước hydro phân có xúc tác được thực hiện trong thời gian từ 2 giờ đến 8 giờ, tốt hơn là 5 giờ.
29. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó bước hydro phân có xúc tác được thực hiện ở áp suất hydro nằm trong khoảng từ 500KPa đến 2000KPa, tốt hơn nữa là ở 700KPa.
30. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó bước hydro phân có xúc tác được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 70°C trong thời gian từ 2 giờ đến 8 giờ và ở áp suất hydro nằm trong khoảng từ 500KPa đến 2000KPa.
31. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó bước hydro phân có xúc tác được thực hiện với hỗn hợp dung môi đã axit hóa được chọn từ nhóm bao gồm etyl axetat, đimetyl formamit, metanol, etanol, isopropanol và điclometan, tốt hơn nếu hỗn hợp dung môi đã axit hóa là hỗn hợp chứa dung môi proton và điclometan, tốt hơn là hỗn hợp chứa metanol và điclometan.