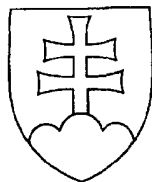


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

286425

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl. (2006):

C07D 209/00
A61K 31/403
A61P 25/00

- (21) Číslo prihlášky: **1518-2000**
(22) Dátum podania prihlášky: **16. 4. 1999**
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **5. 9. 2008**
Vestník ÚPV SR č.: **9/2008**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **9808069.0**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **16. 4. 1998**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **GB**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **11. 6. 2001**
Vestník ÚPV SR č.: **06/2001**
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **4. 9. 2008**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(67) Číslo pôvodnej prihlášky úžitkového vzoru v prípade odbočenia:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/GB99/01167**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO99/54302**
(96) Číslo podania európskej patentovej prihlášky:

(73) Majiteľ: **Vernalis Limited, Wokingham, Berkshire, GB;**

(72) Pôvodca: **Brackenridge Ian, Abingdon, Oxon, GB;**
McGee Caroline, Abingdon, Oxon, GB;
McIntyre Steven, Abingdon, Oxon, GB;
Knight John, Abingdon, Oxon, GB;
Hartley David, Knebworth, Hertfordshire, GB;

(74) Zástupca: **Majlingová Marta, Ing., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Spôsob výroby R-(+)-6-karboxamido-3-N-metylamino-1,2,3,4-tetrahydrokarbazolu a použitie kyseliny L-pyrogútámovej**

(57) Anotácia:
Spôsob výroby R-(+)-6-karboxamido-3-N-metylamino-1,2,3,4-tetrahydrokarbazolu alebo jeho soli, alebo solvátu, ktorý zahŕňa: a) štiepenie enantiomérskej zmesi 6-kyano-3-N-metylamino-1,2,3,4-tetrahydrokarbazolu pôsobením kyseliny L-pyrogútámovej za vzniku R-(+)-6-kyano-3-N-metylamino-1,2,3,4-tetrahydrokarbazolu alebo jeho soli, alebo solvátu a b) hydrolýzu R-(+)-6-kyano-3-N-metylamino-1,2,3,4-tetrahydrokarbazolu alebo jeho soli, alebo solvátu, voliteľne nasledovanú tvorbou soli.

SK 286425 B6

Oblasť techniky

Predkladaný vynález sa týka spôsobu výroby *R*-(-)-6-karboxamido-3-*N*-metylamino-1,2,3,4-tetrahydrokarbazolu.

5

Doterajší stav techniky

WO-A-93/00086 opisuje skupinu derivátov tetrahydrokarbazolu, ktoré sú účinné ako agonisty 5HT₁ receptora, a preto sú vhodné na liečbu migrény. Špecifické opísané zlúčeniny medzi iným zahŕňajú hydrochlorid 3-metylamino-6-karboxamido-1,2,3,4-tetrahydrokarbazolu. WO-A-93/00086 opisuje aj výrobu hydrochloridu 3-metylamino-6-karboxamido-1,2,3,4-tetrahydrokarbazolu, ktorá sa skladá zo šesťstupňového postupu, cez 3-metylamino-6-kyano-1,2,3,4-tetrahydrokarbazol, s použitím niekoľkých protekčných a deprotekčných krokov.

WO-A-94/14772 opisuje enantioméry určitých derivátov karbazolu vrátane spomenutej zlúčeniny. Opísanými enantiomermi sú:

R-(+)-6-karboxamido-3-*N*-metylamino-1,2,3,4-tetrahydrokarbazol;

S-(-)-6-karboxamido-3-*N*-metylamino-1,2,3,4-tetrahydrokarbazol;

R-(+)-6-karboxamido-3-*N*-etylamino-1,2,3,4-tetrahydrokarbazol;

20 *S*-(-)-6-karboxamido-3-*N*-etylamino-1,2,3,4-tetrahydrokarbazol

a ich 3 soli a solváty.

Sukcinát *R*-(+)-6-karboxamido-3-*N*-metylamino-1,2,3,4-tetrahydrokarbazolu je teraz predmetom klinického skúšania na liečbu migrény.

WO-A-94/14772 poskytuje rôzne spôsoby, pomocou ktorých možno vyrobiť jednotlivé enantioméry, najmä:

25 (i) separáciu enantiomérovej zmesi zlúčeniny alebo jej derivátu chromatografiou, napr. na chirálnom HPLC stĺpci;

(ii) separáciu diastereoizomérov chirálneho derivátu (napr. chirálnej soli) zlúčeniny, napr. kryštalizáciou alebo chromatografiou; alebo

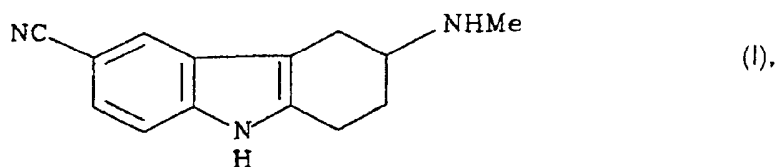
30 (iii) alkyláciu (+) alebo (-) enantioméru 3-amino-6-karboxamido-1,2,3,4-tetrahydrokarbazolu alebo jeho soli.

Hoci spomenuté postupy (i) a (iii) možno použiť na výrobu požadovaného enantioméru, sú nevýhodné z hľadiska „výroby väčšieho rozsahu“ a výroby komerčných množstiev zlúčeniny. Zistilo sa najmä, že uskutočnenie štiepenia v konečnom kroku syntézy a použitie kyseliny *R*-2-pyrolidón-5-karboxylovej (známej tiež ako kyselina *D*-pyroglutamová) kvôli vzniku chirálnych solí má za následok vznik medziproduktu so slabou rozpustnosťou, a preto poskytuje malé výťažky požadovaného enantioméru, napriek tomu, že kyselina *R*-2-pyrolidón-5-karboxylová je opísaná ako výhodná opticky aktívna kyselina na použitie v postupe opísanom vo WO-A-94/14772.

40 Preto jestvuje potreba poskytnúť účinnejší spôsob, ktorý ľahšie sám osebe vedie ku komerčnej výrobe. Teraz bol nájdený takýto spôsob na výrobu *R*-(+)-6-karboxamido-3-*N*-metylamino-1,2,3,4-tetrahydrokarbazolu. Tento spôsob spočíva v štiepení medziproduktu indolnitrilovej zlúčeniny relatívne v skorom štádiu výroby. Prekvapujúco sa zistilo, že tento medziprodukt má dobrú štiepiteľnosť a umožňuje získanie požadovaného enantioméru v dobrom výťažku. Naozaj, hoci nový postup má v porovnaní s postupom použitým vo WO-A-94/14772 jeden krok navyše, poskytuje vyšší celkový výťažok konečného produktu. Okrem toho, uskutočnenie štiepenia nitrilového medziproduktu zabezpečuje, že následné kroky sa uskutočňujú so správnou enantiomérou formou medziproduktových zlúčenín a vyúsťujú do priamej výroby zlúčeniny bez potreby chromatografie, a pod.

50 Podstata vynálezu

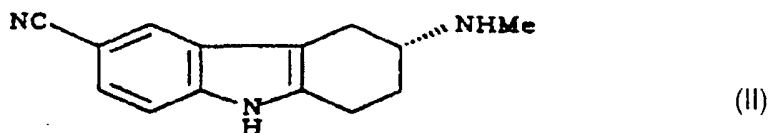
Podstatou vynálezu je spôsob výroby *R*-(+)-6-karboxamido-3-*N*-metylamino-1,2,3,4-tetrahydrokarbazolu, ktorý zahŕňa štiepenie zmesi enantiomérov indol-nitrilovej zlúčeniny vzorca (I)



Zlúčeninu vzorca (I) možno nazvať 6-kyano-3-*N*-metylamino-1,2,3,4-tetrahydro-karbazolom. Ocení sa, ak zlúčenina vzorca (I) môže obsahovať rôzne pomery jej dvoch enantiomérov. Najmä môže existovať ako racemická zmes.

Zistilo sa, že štiepenie enantiomérov indolnitrilu možno výhodne dosiahnuť použitím kyseliny L-pyroglutamovej. Naozaj sa prekvapujúco zistilo, že použitie kyseliny D-pyroglutamovej vedie k získaniu „zlého“ enantioméru, zatiaľ čo kyselina L-pyroglutámová poskytla požadovaný enantiomér v dobrom výťažku. Použitie kyseliny L-pyroglutamovej má aj ekonomické výhody, keďže je prirodzene sa vyskytujúcou formou a je teda lacnejšia ako D-forma. Reakcia s opticky aktívnou kyselinou na tvorbu chirálnej soli sa môže uskutočniť vo vhodnom rozpúšťadle, napr. v alkohole, ako je napr. metanol alebo etanol a pri teplote v rozmedzí od 0 po 100 °C. Požadovaný enantiomér sa získa kryštalizáciou s použitím postupov v oblasti dobre známych. Kryštalizácia sa môže iniciovať spontánne alebo v niektorých prípadoch sa môže vyžadovať naočkovanie. Reakčná zmes sa voliteľne upravuje kyselinou octovou, výhodne po iniciovaní kryštalizácie. Toto sa považuje za výhodné z hľadiska uľahčenia selektívnej kryštalizácie požadovaného enantioméru. Výsledná soľ L-pyroglutamanu môže výhodne kryštalizovať z vodného roztoku metanolu alebo výhodnejšie z vodného roztoku etanolu, kvôli zvýšeniu optickej čistoty produktu. Chirálna soľ môže konvertovať do voľnej bázy s použitím štandardných postupov, aby vznikol (+)-6-kyano-3-*N*-metylamino-1,2,3,4-tetrahydrokarbazol. Ak sa to vyžaduje, môže táto zlúčenina reagovať priamo *in situ*, aby vznikla zodpovedajúca karboxamidová zlúčenina.

(+)-6-Kyano-3-*N*-metylamino-1,2,3,4-tetrahydrokarbazol je novou zlúčeninou. Preto ďalej predkladaný vynález poskytuje (+)-6-kyano-3-*N*-metylamino-1,2,3,4-tetrahydrokarbazol vzorca (II)



a jeho soli a solváty.

Výhodné uskutočnenie tohto vynálezu predstavuje L-pyroglutaman (+)-6-kyano-3-*N*-metylamino-1,2,3,4-tetrahydrokarbazolu.

Zlúčeninu vzorca (II) možno konvertovať do požadovaného *R*(+)-6-kyano-3-*N*-metylamino-1,2,3,4-tetrahydrokarbazolu alebo jeho soli alebo solvátu.

Ďalej preto predkladaný vynález poskytuje spôsob výroby *R*(+)-6-kyano-3-*N*-metylamino-1,2,3,4-tetrahydrokarbazolu alebo jeho soli alebo solvátu.

Ako bude jasne zrejmé pre odborníkov v oblasti, nitril možno hydrolyzovať, aby vznikol alebo amid alebo karboxylová kyselina, v závislosti od použitých podmienok. Preto sa ocení, aby sa v tomto postupe vybrali podmienky skôr pre vznik amidu ako pre vznik karboxylovej kyseliny. Výhodne sa hydrolyza uskutoční s použitím kyseliny octovej a komplexu fluorid boritý (BF_3)/kyselina octová. Inými spôsobmi hydrolyzy, ktoré možno použiť, sú použitie peroxidu vodíka v prítomnosti alkalického hydroxidu, ako je hydroxid sodný, v rozpúšťadle, ako je napr. alkohol; alebo kyseliny mravčej a kyseliny bromovodíkovej alebo chlorovodíkovej.

6-Kyano-3-*N*-metylamino-1,2,3,4-tetrahydrokarbazol použitý ako východisková látka v kroku štiepenia, možno vyrobiť napr. s použitím spôsobov opísaných v WO-A-93/00086. Alternatívne a výhodnejšie možno 6-kyano-3-*N*-metylamino-1,2,3,4-tetrahydrokarbazol vyrobiť reakciou 4-kyanofenyl hydrazínu vzorca (III)

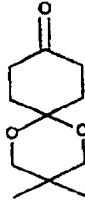


alebo jeho soli, napr. hydrochloridu so 4-metylamino-cyklohexanónom alebo jeho chráneným derivátom. Výhodne sa použije ketálový derivát 4-metylamino-cyklohexanón-(2',2'-dimetyltrimetylén)ketál alebo jeho soľ, napr. hydrochlorid



Reakcia sa výhodne uskutočňuje vo vodnom prostredí sa kyslých podmienok.

Spomenutý ketálový derivát IV je komerčne dostupnou zlúčeninou. Možno ho vyrobiť napr. postupom opísaným vo WO-A-94/14772, reakciou zodpovedajúceho chráneného 1,4-cyklohexándiónu vzorca (V)



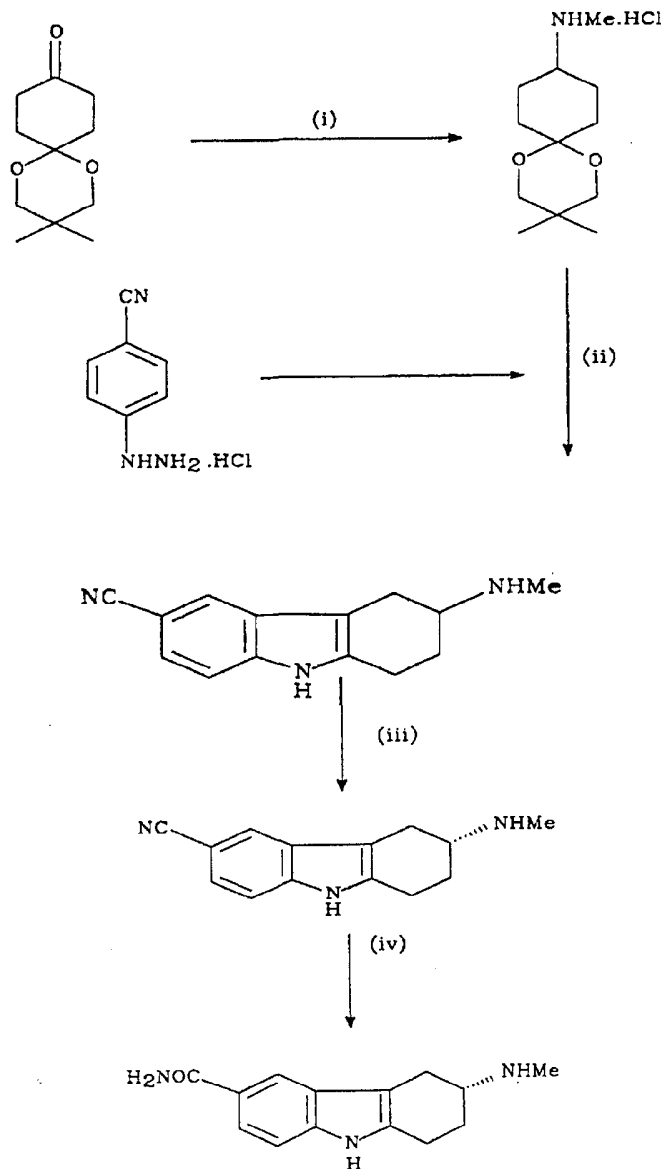
(V)

5 s metylamínom.

Reakcia sa výhodne uskutočňuje vo vhodnom rozpúšťadle, akým je alkohol alebo v jeho zmesiach, napr. priemyselných metylovaných alkoholoch alebo v metanole, s katalytickou hydrogenáciou s použitím napr. paládia na aktívnom uhlí.

10 Úplný postup syntézy z keto-ketálu vzorca (V) na *R*(+)-6-kyano-3-*N*-metyl-amino-1,2,3,4-tetrahydrokarbazol je nasledovný:

Schéma



15

Výhodné reakčné podmienky pre rôzne kroky sú nasledovné:

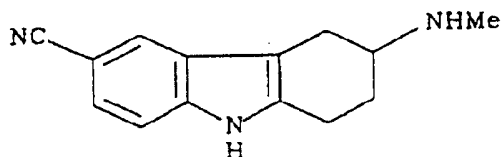
- (i) IMS, MeNH₂, H₂, Pd-C potom THF, HCl, 0 až 10 °C, napr. 0 až 5 °C alebo výhodne 5 až 10 °C (výťažok: 77 až 94 % teoreticky);
 (ii) HCl (vodný roztok), 80 až 90 °C následne 0 až 5 °C NaOH (vodný roztok), následne THF 0 až 5 °C (výťažok: 62 až 85 % teoreticky);
 5 (iii) MeOH, kyselina L-pyroglutámová (L-PGA), AcOH, 50 °C alebo výhodne refluxná teplota následne 0 až 5 °C, potom rekryštalizácia z vodného roztoku MeOH alebo výhodne EtOH (výťažok: 14 až 30 % teoreticky);
 (iv) AcOH, BF₃·(AcOH)₂, 90 až 95 °C potom NaOH, BuOH, potom Na₂CO₃ alebo výhodne premytie vodou (výťažok: 70 až 100 teoreticky).

10 Ako voliteľný krok (v) možno výslednú zlúčeninu II z kroku (iv) jednoducho konvertovať do formy vhodnej soli, napríklad soli kyseliny jantárovej reakciou s kyselinou jantárovou v alkohole, akým je napr. etanol alebo zmes alkoholov, ako napr. etanol a butanol. Reakcia sa výhodne uskutočňuje pri teplote v rozmedzí 60 až 100 °C, napr. 60 až 65 °C alebo výhodne 70 až 100 °C, potom 20 až 25 °C (výťažok: 87 až 90 % teoreticky). Soľ, t. j. jantaran možno podľa želania alebo v prípade potreby rekryštalizovať, výhodne s použitím vodného roztoku etanolu.

15 Ďalej preto predkladaný vynález poskytuje spôsob výroby *R*-(+)-6-kyano-3-*N*-metylamino-1,2,3,4-tetrahydrokarbazolu alebo jeho soli alebo jeho solvátu, ktorý zahŕňa reakčný krok (i) až (iv) spomenutý skôr a voliteľne krok tvorby soli (v).

20 Keďže látka povahy hydrochloridu aminoketálu použitá v kroku (ii) je komerčne dostupnou zlúčeninou, môže spôsob účinne pozostávať iba z krokov (ii) až (iv).

Ďalej predkladaný vynález poskytuje použitie kyseliny L-pyroglutámovej pri štiepení enantiomérskej zmesi zlúčeniny indolnitrilu vzorca (I)



(I).

25 Tento vynález bude teraz opísaný s odkazom na nasledujúce príklady, ktoré nelimitujú vynález.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

30 Rozdelenie racemickej zmesi 6-kyano-3-*N*-metylamino-1,2,3,4-tetrahydrokarbazolu (indolnitrilu)

a) Tvorba soli

Racemický indolnitril (1,72 mol, 387 g) sa zmiešal s metanolom (1,94 l) a zmes sa miešala a zahrievala do refluxu za vzniku roztoku. Medzitým sa druhá banka naplnila L-pyroglutámovou kyselinou (0,5 molekv., 110,9 g) a metanolom (774 ml). Metanolický roztok racemickeho indolnitrilu sa ochladil na 50 °C a okamžite sa prefiltroval do L-pyroglutámovej kyselinovej zmesi a následne sa opláchol dvakrát metanolom (774 ml a 387 ml). Vodný obsah výslednej zmesi bol upravený tak, aby patril do rozsahu 0,7 až 2 % hmotnosť/objem. Zmes sa zahriala do refluxu za vzniku roztoku a potom sa ochladila na 25 °C. Zmes sa nechala zrieť pri teplote 25 °C 30 minút a potom sa ochladila na 0 až 3 °C a nechala sa stát' ďalšie 2 hodiny. Výsledná tuhá látka sa izolovala filtráciou a sušila vo vákuu pri teplote miestnosti za vzniku medziproduktu pyroglutámovej soli *R*-(+)-6-kyano-3-*N*-metylamino-1,2,3,4-tetrahydrokarbazolu (180,8 g).

b) Rekryštalizácia

45 Pyroglutámová soľ medziproduktu (147,4 g) pripravená v kroku a) sa zmiešala s vodou (120,6 ml) a 96 % etanolom (363 ml) a suspenzia sa miešala a zahrievala do refluxu za vzniku roztoku. Potom sa k refluxujúce mu roztoku pridal ďalší 96 % etanol (1,03 l) počas 30 minút a zmes sa potom naočkovala. Zmes sa ochladila na 0 až 5 °C počas 2 hodín a nechala sa zrieť ďalšiu 1 až 2 hodiny. Tuhá látka sa izolovala filtráciou a sušila sa vo vákuu pri teplote miestnosti za vzniku pyroglutámovej soli *R*-(+)-6-kyano-3-*N*-metylamino-1,2,3,4-tetrahydrokarbazolu (123,2 g) s ee > 98 % pomocou HPLC analýzy.

50

Príklad 2

Reprezentatívna výroba jantaranu *R*-(+)-6-kyano-3-*N*-metylamino-1,2,3,4-tetra-hydrokarbazolu

2.1 Výroba hydrochloridu 4-metylamino-cyklohexanón-(2',2'-dimetyltrimetylén)-ketálu (hydrochlorid aminoketálu)

Stupeň 1

Reakčný kotol (RV2; nominálna kapacita 100 l; pracovná kapacita približne 130 l) sa naplnil 5 % paládiom na aktívnom uhlí (50 % hmotn. pasta, 1,25 kg), potom 1,4-cykohexanón-dión-mono-2-(2',2'-dimetyltrimetylén)ketálom (ketoketál) (125 kg). Reakčný kotol sa potom prepláchol dusíkom pred pridaním IMS (priemyselné metylované alkoholy). Reakčná zmes sa miešala 30 min., kým sa všetok ketoketál nerozpustil. Potom sa pridala roztok metylamínu v etanole (33 % hmotn./objem, 2,6 mol ekvivalentov, 15,5 l) a vzniknutá zmes sa miešala pod atmosférou vodíka pri 20 až 25 °C, až kým plynová chromatografia (GC) nedokázala, že reakcia prebehla úplne (približne 12 až 14 h). Katalyzátor sa odfiltroval cez filter 1 μm do druhého kotla (RV3; nominálna kapacita 250 l; pracovná kapacita približne 300 l) s následným premytím prúdom IMS (2 x 6,25 l) druhého bubna. Spojený filtrát a výplachy sa skoncentrovali vo vákuu pri 35 až 40 °C, aby sa odstránil IMS. Koncentrát sa udržiaval pod dusíkom pri teplote nižšej, ako je 25 °C, kým 2. dávka roztoku IMS nebola pripravená na transfer (pozri dolu).

Paralelne s touto fázou koncentrovania sa začala druhá reakcia štádia 1 v RV2 podľa tej istej schémy, aká bola opísaná a keď reakcia prebehla úplne (CG analýza, ako bolo uvedené), reakčná zmes sa priamo odfiltrovala do RV3 a pritekal koncentrát z prvej dávky. Opäť sa spojený filtrát a výplachy skoncentrovali vo vákuu pri 35 až 40 °C, aby sa odstránil IMS.

Zvyšok sa zriedil tetrahydrofuránom (THF) (250 l) a roztok sa skoncentroval vo vákuu pri 35 až 40 °C, aby sa odstránila časť (62,5 l) THF. Roztok sa opracoval ešte raz THF (62,5 l) a zopakoval sa krok koncentrovania, aby sa 62,5 l odstránilo. Roztok sa potom ochladil na 0 až 5 °C a opracoval sa koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou (1,2 molekv., 12,5 l) takou rýchlosťou, aby sa udržala teplota nižšia ako 10 °C. Výsledná zmes sa ochladila na 0 až 5 °C a nechala sa stáť 12 h. Tuhá látka sa zozbierala filtráciou cez 27" nučový filter, premyla sa THF (2 x 25 l) a vysušila sa vo vákuu pri 40 °C do konštantnej hmotnosti (bežne cez noc), aby vznikol hydrochlorid aminoketálu ako biela tuhá látka (26,92 kg upravené na obsah rozpušťača, 85,5 %, 107,7 % hmotn.).

2.2 Výroba 6-kyano-3-*N*-metylamino-1,2,3,4-tetrahydrokarbazolu (racemického indolnitrilu)

Hydrochlorid 4-kyanofenylhydrazínu (26,24 kg) a hydrochlorid aminoketálu (1 molekv., 38,57 kg) sa naplnili do reakčného kotla (RV3; nominálna kapacita 250 l; pracovná kapacita približne 300 l), potom sa pridala voda (92 l) a koncentrovaná kyselina chlorovodíková (65,6 l). Reakčná zmes sa miešala a zohriala sa na 80 až 90 °C v priebehu približne 5 h a monitorovala sa protónovou NMR (pozri poznámku). Keď sa reakcia považovala za skončenú, reakčná zmes sa ochladila na 0 až 5 °C a nechala sa stáť 1 h pri izbovej teplote. Racemický hydrochlorid indolnitrilu sa prefiltraval s použitím 27" nučového filtra a dôkladne sa premyl vodou (3 x 26 l alebo kým pH nebolo vyššie ako 5). Vlhký racemický hydrochlorid indolnitrilu sa znovu naplnil so RV3, potom sa pridala voda (164,5 l) a THF (66 l). pH sa upravilo na 13 pomocou 6M NaOH (približne 33 l) a reakčná zmes sa miešala 30 min. Vzorka sa zobrala, tuhá látka sa odfiltrovala a analyzovala sa protónovou NMR (pozri poznámku), aby bola istota, že vznikla voľná báza. Potom sa THF oddestiloval vo vákuu pri teplote nižšej ako 40 °C, reakčná zmes s obsahom vody sa ochladila na 0 až 5 °C nechala sa stáť ďalšiu 1 h. Tuhá látka sa izolovala filtráciou s použitím 27" nučového filtra, premyla sa vodou (2 x 33 l alebo kým pH výplachov nebolo nižšie ako 9) a vysušila sa vo vákuu pri 55 až 60 °C do konštantnej hmotnosti, aby vznikol racemický indolnitril ako takmer biela tuhá látka (25,13 kg upravené na obsah vody, 72,2%, 65 % hmotn. vs vstupný hydrochlorid hydrazínu).

Poznámka: NMR IPC metódy

Stanovenie konečného bodu reakcie

Z kotla sa vybrala vzorka reakčnej zmesi a odfiltrovala sa vo vákuu. Približne 20 mg tuhej látky sa rozpustilo v 1 až 2 ml D₆-DMSO a zozbieralo sa NMR spektrum s použitím 360 MHz NMR spektrometra. Spektrum sa hodnotilo na vymiznutie signálov vzťahujúcich sa na hydrochlorid hydrazínu pri δ 7,05 (2H, dublet) a δ 7,7 ppm (2H, dublet). Distinkčné signály v aromatickej oblasti vzťahujúce sa na medziprodukt racemického hydrochloridu indolnitrilu sú pri δ 7,9 ppm (1H, singlet) a δ 7,3 až 7,5 (2H, multiplet).

Potvrdenie tvorby voľnej bázy

Z kotla sa vybrala vzorka reakčnej zmesi a odfiltrovala sa vo vákuu. Približne 20 mg tuhej látky sa rozpustilo v 1 až 2 ml D₆-DMSO a zozbieralo sa NMR spektrum s použitím 360 MHz NMR spektrometra. Sig-

nál pre *N*-metylovú skupinu v racemickom hydrochloride indolnitrilu sa pohybuje od východiskovieho zlomu δ 2,65 ppm (singlet) po zlom δ 2,38 ppm (singlet) pre voľnú bázu racemického indolnitrilu. Je dôležité, že sa získa zlom δ 2,38 ppm, keďže zmesi hydrochloridu a voľnej bázy budú vykazovať *N*-metylové posuny v tomto rozmedzí kvôli rovnováhe v NMR roztoku.

5

2.3 Výroba pyroglutamínu *R*-(+)-6-kyano-3-*N*-metylamino-1,2,3,4-tetrahydrokarbazolu

Racemický indolnitril (1 molekv., 25,13 kg) a kyselina *L*-pyroglutámová (0,5 molekv., 7,3 kg) sa naplnili do reakčného kotla (RV3; nominálna kapacita 250 l; pracovná kapacita približne 300 l), potom sa pridal metanol (250 l) miešaná zmes sa zohriala do refluxu, aby vznikol roztok. Zmes sa ochladila na 50 °C a počas približne 15 min. sa pridávala kyselina octová (0,6 molekv., 3,8 l). Roztok sa naočkoval po pridaní kyseliny octovej, nechal sa stáť pri 50 až 55 °C 30 min. a miešal sa za chladenia na 0 až 5 °C pri konštantnej rýchlosti viac ako 2 h. Kal sa nechal stáť pri tejto teplote 2 h. Tuhá látka sa odfiltrovala s použitím 27" nučového filtra a premyla sa metanolom (1 x 25 l, 1 x 12,5 l). Výsledná tuhá látka sa alebo vysušila vo vákuu pri izbovej teplote na konštantnú hmotnosť (bežný výťažok; 47 až 50 % hmotn. približne 94 % ee látky) alebo sa použilo zvlčenie metanolom pri rekryštalizácii korigované na obsah metanolu pomocou protónovej NMR.

15

Rekryštalizácia soli, aby zodpovedala optickej špecifikácii

Tuhá látka (24,11 kg) sa naplnila do reakčného kotla (RV3; nominálna kapacita 250 l; pracovná kapacita približne 300 l), potom sa pridal metanol (206 l)oda (21,7 l). Zmes sa zohriala do refluxu a miešala sa, kým sa tuhá látka nerozpustila (bežne 30 min.). Zmes sa ochladila na 55 až 60 °C, zaviedli sa očkovacie kryštály a zmes sa nechala stáť pri 55 až 60 °C počas 30 min., potom sa ochladila na 0 až 5 °C pri konštantnej rýchlosti počas 1 h a nechala sa stáť 2 h. Výsledná tuhá látka sa odfiltrovala s použitím 27" nučového filtra, premyla sa metanolom (24 l) a vysušila sa vo vákuu pri izbovej teplote na konštantnú hmotnosť. Pyroglutaman sa izoloval ako takmer biela tuhá látka (16,81 kg korigované na obsah metanolu a vody, 69,7 % hmotn.). Produkt má v podstate rovnaké IR a NMR spektrá ako produkt z príkladu 3.2.

25

2.4 Výroba *R*-(+)-6-karboxamido-3-*N*-metylamino-1,2,3,4-tetrahydrokarbazolu

Reakčný kotol (RV2, nominálna kapacita 100 l; pracovná kapacita približne 130 l) naplnil pyroglutamínovou soľou (1 molekv. 22,0 kg), kyselinou octovou (55 l) a demineralizovanou vodou (5 molekv., 5,5 l), aby za miešania vznikol tmavohnedý roztok. Komplex fluorid boritý/kyselina octová (6 molekv., 52,8 l) sa pridal v jednej dávke a vytvoril sa hustý biely precipitát. Miešaná zmes sa zohriala na 90 až 95 °C a precipitát sa opakovane rozpustil, keď teplota dosiahla 95 °C, aby vznikol tmavohnedý roztok. Reakcia sa monitorovala HPLC analýzou na vymiznutie pyroglutamínu a na tvorbu *R*-(+)-6-karboxamido-3-*N*-metylamino-1,2,3,4-tetrahydrokarbazolu a kyseliny indolkarboxylovej (ako vedľajšieho produktu). Keď bola reakcia úplná (bežne približne reakčný čas 5 až 8 h), zmes sa ochladila na 25 až 30 °C a pridala sa k miešanej chladenej (0 až 4 °C) vode (110 l) v RV3 (nominálna kapacita 250 l; pracovná kapacita do približne 300 l) počas vyše 10 min. udržiavania teploty nižšej ako 30 °C (v tomto bode sa môže vyskytnúť určité penenie). Pridal sa *n*-butanol (110 l) a zmes sa ochladila na 5 až 10 °C. pH sa upravilo na 7 a podiely sa preniesli do kotla z ušľachtilej ocele (MV1, nominálna kapacita 600 l; pracovná kapacita približne 650 l) a pH sa ďalej upravilo na 12 až 14 pridaním 6M roztoku hydroxidu sodného počas viac ako približne 1 h za udržiavania teploty pod 30 °C po celý čas (približne 330 l sa vyžaduje, aby pH bolo 13). Vrstvy sa nechali usadiť a potom sa oddelili. Vodná vrstva bola ďalej extrahovaná *n*-butanolom (1 x 110 l, 1 x 55 l). Spojený organický extrakt sa premyl približne 10 % hmotnosť/objem roztokom uhličitanu sodného (2 x 44 l). Výplachy uhličitanu sa spojili a späťne boli extrahované *n*-butanolom (44 l). Všetky organické extrakty sa spojili v RV3 a skoncentrovali sa vo vákuu na približne 130 l za udržiavania vnútornej teploty nižšej ako 50 °C po celý čas. Koncentrát sa opracoval aktívnym uhlím premytým bázou (rozmedzie pH 6 až 8, 1,1 kg), ktorý bol pridaný vo forme kalu s *n*-butanolom (22 l) a miešaná zmes sa zohriala a miešala sa v refluxe 15 min. Zmes sa ochladila na 40 až 45 °C, po častiach sa čistila pomocou 1 μ m filtra do destilačnej zachytávacej nádoby RV3 (t. j. DR3; kapacita 100 l) s následným premytím prúdom etanolu (8,8 l). Roztok *R*-(+)-6-karboxamido-3-*N*-metylamino-1,2,3,4-tetrahydrokarbazolu sa preniesol do predtým nepoužitého bubna a odobrala sa vzorka na HPLC analýzu na stanovenie obsahu produktu (11,6 kg, 77,2 % th, 52,7 % hmotn.). Roztok *R*-(+)-6-karboxamido-3-*N*-metylamino-1,2,3,4-tetrahydrokarbazolu sa priamo použil v ďalšom štádiu na tvorbu jantaranovej soli.

35

40

45

50

2.5 Výroba jantaranu *R*-(+)-6-karboxamido-3-*N*-metylamino-1,2,3,4-tetrahydrokarbazolu

Reakčný kotol (RV3, nominálna kapacita 250 l; pracovná kapacita 300 l) sa naplnil etanolom (98,5 l), demineralizovanou vodou (23,2 l) a kyselinou jantárovou (1 molekv., 5,68 kg) a zmes sa zohriala na 70 °C za miešania, až kým sa kyselina jantárová nerozpustila (približne 30 min.). Pridal sa roztok *R*-(+)-6-karboxamido-3-*N*-metylamino-1,2,3,4-tetrahydrokarbazolu (obsiahnutá hmotnosť: 11,59 kg) v roztoku *n*-butanol/etanol (celková hmotnosť roztoku: 143 kg) počas viac ako 30 min., za udržiavania vnútornej teploty 60 až 65 °C po celý čas, s premytím prúdom zohriatej (približne 40 °C) zmesi *n*-butanol/etanol (2:1, 17,4 l). V strede pri-

60

dávania sa zmes naočkovať *R*(+)-6-karboxamido-3-*N*-metylamino-1,2,3,4-tetrahydrokarbazolom (vo forme jantaranu) (produkt môže z roztoku kryštalizovať počas pridávania roztoku butanolu k roztoku kyseliny jantárovej. V tomto prípade naočkovanie nie je potrebné; keď sa pridávanie ukončí, miešaná zmes sa zohreje do refluxu počas približne 20 min., potom sa ochladí, ako je opísané neskôr. Státie pri 55 až 60 °C nie je potrebné).

Keď bolo pridávanie ukončené, horúca zmes sa ochladila na 55 až 60 °C a nechala sa stáť 1 h. Zmes sa ďalej ochladila na 25 °C počas viac ako 2 h, pri rýchlosti 5 °C každých 20 min., s následným miešaním suspenzie pri 25 °C počas 12 až 15 h. Tuhá látka sa prefiltrovala s použitím 27" nučového filtra a premyla sa chladným (5 °C) etanolom (2 x 8,7 l). Vlhký koláč sa vysušil vo vákuu pri izbovej teplote počas 30 h, aby vznikol produkt jantaran *R*(+)-6-karboxamido-3-*N*-metylamino-1,2,3,4-tetrahydrokarbazolu vo forme monohydrátu ako takmer biela tuhá látka (15,52 kg, 85,9%, 133,9 % hmotn.). Produkt má v podstate tie isté IR a NMR spektrá ako produkt z príkladu 3.5.

Príklad 3

Reprezentatívna výroba jantaranu *R*(+)-6-karboxamido-3-*N*-metylamino-1,2,3,4-tetrahydrokarbazolu

3.1 Výroba pyroglutamanu *R*(+)-6-karboxamido-3-*N*-metylamino-1,2,3,4-tetrahydrokarbazolu

Racemický indolnitril (1 molek., 21,57 kg) sa naplnil do 100 l reakčného kotla (pracovná kapacita približne 130 l), následne metanolom (105 l). Zmes sa miešala pri 60 až 65 °C, kým sa racemický indolnitril nerozpustil (1 h 31 min.). Kyselina L-pyroglutámová (0,5 molek., 6,26 kg) sa naplnila do 250 l reakčného kotla (pracovná kapacita približne 300 l), následne metanolom (43,5 l). Roztok racemického indolnitritu sa ochladil na 50 až 55 °C, prečistil sa cez 1 μm filter a preniesol sa do 250 l kotla. Za tým nasledovalo premytie metanolom (43,5 l, 21 l) v 2 prúdoch, pričom každý bol zohriaty na 50 až 55 °C pred prenosom. Z obsahov 250 l kotla sa zobrali vzorky, aby sa stanovil podiel vody v zmesi a potom sa pridala demineralizovaná voda, aby vznikla zmes obsahujúca 0,79 % hmotnosť/objem (ohraničenie 0,7 až 2,0 % hmotnosť/objem). Miešaná zmes v 250 l kotli sa zohriala do refluxu, aby sa získal úplný roztok. Zmes sa ochladila na 24 až 26 °C a v prípade potreby bola naočkovávaná kvôli iniciovaniu kryštalizácie. Pridala sa kyselina octová (0,6 molek., 3,48 kg), za udržiavania teploty na 23 až 28 °C, pričom pridávanie trvalo 18 min. Zmes sa nechala stáť pri 20 až 25 °C 35 min., ochladila sa na 10 až 12 °C počas viac ako 40 min., ďalej sa ochladila na 5 °C a miešala sa pri 0 až 5 °C 2 h 55 min. Látka sa odfiltrovala a premyla sa metanolom (1 x 21 l, 1 x 11 l). Vzniknutá tuhá látka sa vysušila vo vákuu pri teplote do 45 °C (10,95 kg (upravené) 93,2 % látky, 50,8 % hmotn.). Alternatívne mohla byť tuhá látka navlhčená metanolom pri rekryštalizácii, s úpravou pre obsah metanolu pomocou protónovej NMR.

3.2 Rekryštalizácia pyroglutamanu *R*(+)-6-karboxamido-3-*N*-metylamino-1,2,3,4-tetrahydrokarbazolu

Surový pyroglutaman (21,73 kg), 96 % etanol (53 l) a demineralizovaná voda (11,9 l) sa naplnili do 250 l reakčného kotla (pracovná kapacita približne 300 l). Zmes sa miešala a zohriala sa do refluxu. Keďže štiepenie neprebehlo úplne, pridala sa ďalšia demineralizovaná voda (1,7 l, max. limit 2,8 l). Potom sa k roztoku pridal 96 % etanol (152 l), za udržiavania teploty nad 75 °C. Potom sa v prípade potreby roztok naočkoval a nechal sa stáť pri 70 až 75 °C 15 min. Zmes sa ochladila na 10 až 12 °C počas viac ako 80 min., bola ďalej ochladená na 0 až 5 °C a nechala sa stáť pri tejto teplote 1 h 55 min. Výsledná tuhá látka sa odfiltrovala, premyla sa 96 % etanolom (2 x 22 l) a vysušila sa vo vákuu pri teplote do 45 °C po konštantnú hmotnosť. Pyroglutaman sa získal ako takmer biela tuhá látka (17,89 kg upravené pre obsah rozpúšťadla a vody, 26,5 %, 41,8 % hmotn. vs vstupný racemický indol-nitril).

Produkt je identifikovanými nasledovnými charakteristikami:

Infračervené spektrum: Produkt bol pripravený ako disk bromidu draselného pri nominálnej koncentrácii 1 % a IR spektrum bolo namerané medzi 4000 a 500 cm⁻¹ pri 21 °C na prístroji Mattson 2020 Galaxy FTIR, s nasledovnými hlavnými vrcholmi:

$\nu(\text{cm}^{-1})$ 3222; 2055-2440 (NH₂⁻); 2216 (-CN); 1688 (-C=O); 1643 (-C=O); 1563 (N-H oblúk); 1481 (aromatické C-H vibrácie); 1464 (C-H deformácie CH₂ a CH₃); 1228 (-C-O predĺženie); 805 (C-H deformácie mimo roviny).

Protón (¹H) NMR: protónové (¹H) NMR 270 MHz spektrum produktu sa získalo v deuterizovanom DMSO, s nasledovnými vrcholmi:

δ (ppm) 11,5 (NH, indol); 7,9 (aromatický H); 7,47 (NH pyroglutaman); 7,43 (aromatický H); 7,34 (aromatický H); 3,9 (pyroglutaman); 3,7 (voda); 3,2, 3,15, 2,85 a 2,7 (tetrahydrokarbazol); 2,55 (CH₃); 2,5 (DMSO); 2,2 (pyroglutaman a tetrahydrokarbazol); 2,1 (pyroglutaman); 1,9 (pyroglutaman; a tetrahydrokarbazol).

3.3 Výroba *R*(+)-6-karboxamido-3-*N*-metylamino-1,2,3,4-tetrahydrokarbazolu

Reakčný kotol 100 l (pracovná kapacita približne 130 l) sa naplnil pyroglutamanovou soľou (1 molek., 5,93 kg), kyselinou octovou (9 l) a demineralizovanou vodou (5 mol ekviv, 1,48 l), aby za miešania vznikol

tmavohnedý roztok. Komplex fluorid boritý/kyselina octová (6 molekv., 14,1 l) sa pridal v jednej dávke, nasledovalo premytie kyselinou octovou (2 x 3 l) a vytvoril sa hustý biely precipitát. Miešaná zmes sa zohriala na 90 až 95 °C a precipitát sa rozpustil (keď teplota dosiahla 95 °C), aby vznikol tmavohnedý roztok. Reakcia sa monitorovala HPLC analýzou na vymiznutie pyroglutamátu a na tvorbu *R*-(+)-6-karboxamido-3-*N*-metyl-amino-1,2,3,4-tetrahydrokarbazolu a kyseliny indolkarboxylovej (ako vedľajšieho produktu). Keď bola reakcia úplná (6 h 18 min.), zmes sa ochladila na 25 až 30 °C a pridala sa k miešanej vychladenej (5 až 10 °C) demineralizovanej vode (31 l) v 250 l reakčnom kotli (pracovná kapacita približne 300 l) za udržiavania teploty nižšej ako 30 °C po celý čas, pridávanie trvalo 12 min. Potom nasledovalo premytie demineralizovanou vodou (5 l). Pridal sa *n*-butanol (110 l) a zmes sa ochladila na 5 až 10 °C. pH sa upravilo na 14 pridaním 6M roztoku hydroxidu sodného (106 l) za udržiavania teploty pod 30 °C po celý čas, pridávanie trvalo 61 min. Teplota sa upravila na 25 až 30 °C a fázy sa nechali usadiť a potom sa odseparovali. Vodná vrstva bola ďalej extrahovaná *n*-butanolom (1 x 29 l, 1 x 15 l) pri teplote 25 až 30 °C. Organický roztok sa skoncentroval vo vákuu na 37 l, za udržiavania teploty na 40 až 50 °C po celý čas. Koncentrát sa opracoval aktívnym uhlím forme kalu (60 g) v *n*-butanole (6 l) a miešaná zmes sa zohriala a miešala sa v refluxe 27 min. Zmes sa ochladila na 55 až 60 °C, čistila sa pomocou 1µm filtra, s následným premytím prúdom 96 % etanolu (11,5 l) pri 55 až 60 °C a odobrala sa vzorka na HPLC analýzu na stanovenie obsahu produktu (3,76 kg, 92,4 %, 63,4 % hmotn.). Rostok *R*-(+)-6-karboxamido-3-*N*-metyl-amino-1,2,3,4-tetrahydrokarbazolu sa priamo použil v ďalšom štádiu na tvorbu jantaranovej soli.

3.4 Výroba jantaranu *R*-(+)-6-karboxamido-3-*N*-metyl-amino-1,2,3,4-tetrahydro-karbazolu

Roztok jantaranu *R*-(+)-6-karboxamido-3-*N*-metyl-amino-1,2,3,4-tetrahydro-karbazolu v roztoku *n*-butanol/etanol (1 molekv., 8,77 kg v 114 l) v 100 l reakčnom kotli (pracovná kapacita približne 130 l) sa skoncentroval vo vákuu na 42 l, za udržiavania vnútornej teploty na 70 až 100 °C, s následnou úpravou teploty na 65 až 70 °C. Pridal sa 96 % etanol (11,5 l), za udržiavania vnútornej teploty na 65 až 70 °C, čím vznikol roztok *R*-(+)-6-karboxamido-3-*N*-metyl-amino-1,2,3,4-tetrahydro-karbazolu v 3,82 : 1 roztoku *n*-butanol/etanol (limity 3 až 4 : 1). Akonáhle vznikla tuhá látka, zmes sa zohriala na 85 až 90 °C a miešala sa pri tejto teplote, aby sa pred ochladením na 65 až 70 °C získal úplný roztok. V 250 l reakčnom kotli sa rozpustila v zmesi etanol/voda (3 : 1, 88 l) kyselina jantárová (1,1 molekv., 4,65 kg) a zohriala sa na 48 až 50 °C. Skúška ukázala, že sa pri tom nevyskytla žiadna precipitácia. Roztok *R*-(+)-6-karboxamido-3-*N*-metyl-amino-1,2,3,4-tetrahydrokarbazolu (pri 65 až 70 °C) sa prečistil cez 1µm filter do roztoku kyseliny jantárovej pri 48 až 50 °C v 250 l reakčnom kotli, toto pridávanie trvalo 60 min., nasledovalo premytie 96 % etanolom (9 l), tiež pri 65 až 70 °C. V tomto bode bola celá látka v roztoku. Zmes sa ochladila na 24 až 26 °C za vyše 60 min. a v prípade potreby bola naočkovaná. Ku kryštalizačnej zmesi sa pridal *n*-butanol upravený na teplotu 20 až 25 °C, dlhšie ako 30 min. za udržiavania teploty zmesi na 20 až 25 °C. Zmes sa ochladila na 8 až 10 °C počas viac ako 80 min. Zmes sa ďalej ochladila na -2 °C až 2 °C, nasledovalo miešanie pri tejto teplote ďalšiu 1 h 40 min. Tuhá látka sa zozbierala filtráciou, premyla sa 96 % etanolom (2 x 9 l) a vysušila sa vo vákuu pri teplote do 25 °C, aby vznikol jantaran *R*-(+)-6-karboxamido-3-*N*-metyl-amino-1,2,3,4-tetrahydrokarbazolu vo forme monohydrátu ako takmer biela látka (12,23 kg (upravené), 89,4 th, 139,4 % hmotn.).

3.5 Rekryštalizácia jantaranu *R*-(+)-6-karboxamido-3-*N*-metyl-amino-1,2,3,4-tetrahydrokarbazolu vo forme monohydrátu

Jantaran *R*-(+)-6-karboxamido-3-*N*-metyl-amino-1,2,3,4-tetrahydrokarbazolu vo forme monohydrátu (11,66 kg), demineralizovaná voda (29,08 l) a 96 % etanol (80 l) sa naplnili do 100 l reakčného kotla (pracovná kapacita približne 130 l) a zmes sa zohriala na 40 °C, aby rozpustenie bolo úplné. Roztok sa prečistil cez 1 µm filter do 250 l reakčnej nádoby (pracovná kapacita približne 300 l), s následným premytím 96 % etanolom (30 l), tiež pri 40 °C. Miešaná zmes sa zohriala do refluxu počas viac ako 1 h 20 min., pričom došlo k úplnému rozpusteniu. Zmes možno udržiavať v refluxe až do 1 h, aby bola istota, že rozpustenie je úplné. Potom sa roztok ochladil na 0 až 10 °C počas viac ako 2 h 53 min., keď začala prebiehať kryštalizácia produktu z roztoku a vznikol viskózný kal. Zmes sa ďalej ochladila na 0 až 5 °C, s následným miešaním pri tejto teplote ďalšiu 1 h 53 min. Tuhá látka sa zozbierala filtráciou, premyla sa 96 % etanolom (1 x 22,5 l) a vysušila sa vo vákuu pri teplote do 25 °C, aby vznikol jantaran *R*-(+)-6-karboxamido-3-*N*-metyl-amino-1,2,3,4-tetrahydrokarbazolu vo forme monohydrátu ako takmer biela tuhá látka (8,72 kg (upravené), 74,8 % hmotn.).

Produkt je identifikovanými nasledovnými charakteristikami:

Infračervené spektrum: Produkt bol pripravený ako disk bromidu draselného pri nominálnej koncentrácii 1 % a IR spektrum bolo namerané medzi 4000 a 500 cm⁻¹ pri 21 °C na prístroji Mattson 2020 Galaxy FTIR, s následovnými hlavnými vrcholmi:

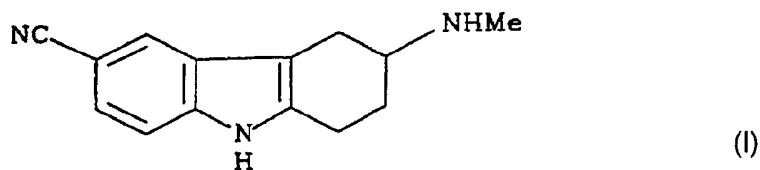
v(cm⁻¹) 3500-2000 (voda OH, široké); 3399 (N-H predĺženie); 3180 (aromatické C-H predĺženie); 2930, 2842 (alifatické C-H predĺženie); 2484 (N-H predĺženie); 1668 (-C=O predĺženie); 1627 (-C=C predĺženie); 1585, 1568 a 1475 (aromatické C=C skeletálne predĺženie); 1410 (O-H zakrivenie); 1261, 1111 (-C-N predĺženie); 888, 812 (aromatický kruh C-H).

Protónová (^1H) NMR: Protónové (^1H) NMR 500 MHz spektrum produktu bolo získané v deuterizovanom DMSO, s nasledovnými hlavnými vrcholmi:

- Δ (ppm): 11,1 (cyklický NH); 8,05 (aromatický H); 7,85 (jeden H z NH_2); 7,65, 7,3 (aromatický H); 7,05 jeden H z NH_2); 6,7 (veľmi široký, CooH , NHCH_3 a H_2O); 3,35, 3,15, 2,85 a 2,7 (tetrahydrokarbazol); 2,65 (CH_3); 2,5 (DMSO); 2,33 (jantaran); 2,25, 1,9 (tetrahydrokarbazol).

PATENTOVÉ NÁROKY

- 10 1. Spôsob výroby *R*-(+)-6-karboxamido-3-*N*-metylamino-1,2,3,4-tetrahydro-karbazolu, **v y z n a ě u - j ú c i s a t ý m**, že zahŕňa kroky štiepenia enantiomérovej zmesi zlúčeniny vzorca (I)



- 15 a hydrolyzy *R*-(+)-6-kyano-3-*N*-metylamino-1,2,3,4-tetrahydrokarbazolu alebo jeho soli alebo solvátu, voliteľne nasledovanú tvorbou soli.

2. Spôsob podľa nároku 1, **v y z n a ě u j ú c i s a t ý m**, že k štiepeniu enantiomérov dochádza pôsobením kyseliny L-pyroglutámovej na zmes.

3. Spôsob podľa nároku 1 alebo nároku 2, **v y z n a ě u j ú c i s a t ý m**, že zlúčeninou vzorca (I) je racemická zmes enantiomérov.

- 20 4. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 3, **v y z n a ě u j ú c i s a t ý m**, že sa 6-kyano-3-*N*-metylamino-1,2,3,4-tetrahydrokarbazol vzorca (I) vyrába reakciou 4-kyanofenylhydrazínu so 4-metylamino-cyklohexanómom alebo jeho chráneným derivátom.

5. Spôsob podľa nároku 4, **v y z n a ě u j ú c i s a t ý m**, že chráneným derivátom 4-metylamino-cyklohexanónu je hydrochlorid 4-metylaminohexanón-(2',2'-dimetyltrimetylén)ketálu.

- 25 6. Spôsob podľa nároku 5, **v y z n a ě u j ú c i s a t ý m**, že hydrochlorid 4-metylaminohexanón-(2',2'-dimetyltrimetylén)ketálu sa vyrába reakciou 1,4-cyklohexandión-mono-2,2-dimetyltrimetylénketálu s metylamínom.

7. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 6, **v y z n a ě u j ú c i s a t ý m**, že zahŕňa nasledujúce kroky:

- 30 (i) reakciu chráneného 1,4-cyklohexandiónu vzorca (V)



s metylamínom za vzniku 4-metylamino-cyklohexanón-(2',2'-dimetyltrimetylén)ketálu;

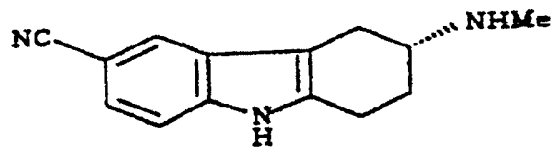
- (ii) reakciu 4-kyanofenylhydrazínu vzorca (III)



- 35 so 4-metylamino-cyklohexanón-(2',2'-dimetyltrimetylén)ketálom za vzniku zmesi enantiomérov indol nitrátu vzorca (I);

(iii) štiepenie zmesi enantiomérov indolnitrilu vzorca (I); a

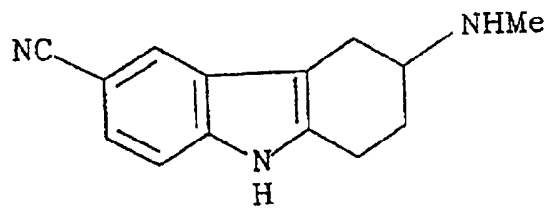
(iv) hydrolyzu *R*-(+)-6-kyano-3-*N*-metylamino-1,2,3,4-tetrahydrokarbazolu (vzorec II)



(II)

alebo jeho soli alebo solvátu, za vzniku *R*-(+)-6-karboxamido-3-*N*-metylamino-1,2,3,4-tetrahydrokarbazolu alebo jeho soli alebo solvátu, voliteľne nasledovanú tvorbou soli.

8. Použitie kyseliny L-pyrolutámovej na štiepenie enantiomérskej zmesi zlúčeniny vzorca (I)



(I) .

5

Koniec dokumentu
