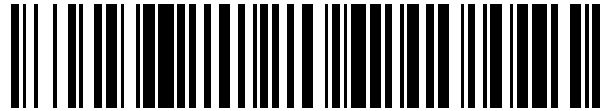


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 900 563**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.04.2018 PCT/IB2018/052756**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.10.2018 WO18193415**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.04.2018 E 18746988 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.09.2021 EP 3612535**

54 Título: **Proceso para la preparación de enantiómeros de pirlindol y sus sales**

30 Prioridad:

21.04.2017 PT 2017110038
24.04.2017 EP 17167852

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.03.2022

73 Titular/es:

**TECNIMEDE, SOCIEDADE TÉCNICO-MEDICINAL,
SA (100.0%)
Rua da Tapada Grande Nº2 Abrunheira
2710-089 Sintra, PT**

72 Inventor/es:

**DA COSTA PEREIRA ROSA, CARLA PATRÍCIA;
RAMOS DAMIL, JOÃO CARLOS;
CORDEIRO SIMÕES, ANA VANESSA y
SILVA SERRA, JOÃO PEDRO**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 900 563 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

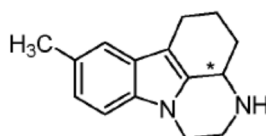
Proceso para la preparación de enantiómeros de pirlindol y sus sales

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un proceso mejorado para la preparación de enantiómeros de pirlindol, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10 **Antecedentes**

El pirlindol (8-metil-2,3,3a,4,5,6-hexahidro-1H-pirazino[3,2,1-jk]carbazol) de fórmula I



15 Compuesto de fórmula I

también descrito como Pyrazidole™ representa una nueva clase de antidepresivos tetracíclicos originales, los derivados de pirazino-carbazol. El fármaco se sintetizó y caracterizó al final de la década de 1960 y se comercializó como antidepresivo en 1975. Los ensayos clínicos actuales han demostrado que es un fármaco de acción corta muy eficaz y seguro.

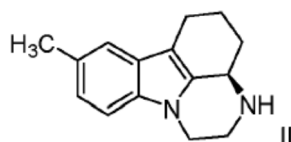
20 El pirlindol es un inhibidor selectivo, reversible de la MAO-A. La evidencia *in vitro* sugiere la oxidación catalítica de pirlindol a deshidropirlindol por la MAO-A. El deshidropirlindol puede ser un inhibidor más potente lentamente reversible de MAO-A y esto podría explicar la persistencia de la inhibición de la MAO-A *in vivo* (MAO-The mother of all amine oxidases, John P.M. Finberg et al. **1998**, Springer).

25 La estructura química del pirlindol está compuesta de un centro estereogénico que indica la existencia de dos enantiómeros, el (*R*)-pirlindol y el (*S*)-pirlindol.

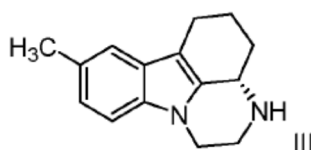
30 Aunque los datos farmacológicos y el uso clínico del pirlindol se realizaron en el racemato, recientemente ha habido interés creciente en el perfil farmacológico de cada enantiómero (documento WO 2015/171005 A1).

35 La publicación de patente internacional WO 2015/171003A1 presentada el 9 de mayo de 2014 divulga una resolución de pirlindol racémico a pirlindol ópticamente activo. La síntesis por Resolución-Racemización-Reciclado (RRR) descrita implica la derivatización por preparación de pares de diastereómeros en forma de sales a partir de un ácido orgánico ópticamente activo. Estos diastereómeros se pueden separar por técnicas convencionales tal como cristalización. Aunque es un procedimiento muy eficaz para preparar lotes a escala de laboratorio o preclínicos de (*R*)-o (*S*)-pirlindol, no es económicamente conveniente a una escala industrial porque el proceso se basa en racemato de pirlindol como el material de partida.

40 Andreeva *et al.* (*Pharmaceutical Chemistry* **1992**, 26, 365-369) divulga el primer aislamiento de enantiómeros de pirlindol en forma aislada. El (*R*)-pirlindol de fórmula II

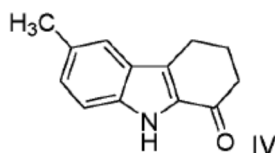


45 se aisló como una sal clorhidrato a partir de una base racémica por la cristalización fraccional de la sal de pirlindol racémico con ácido (+)-canfor-10-sulfónico. El (*S*)-pirlindol de fórmula III

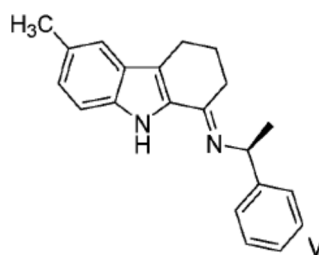


50

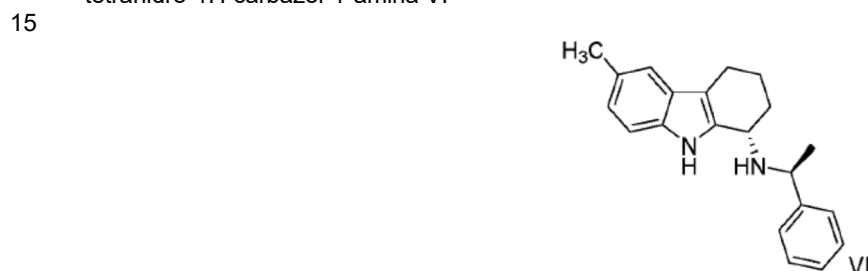
también se aisló como una sal clorhidrato, aunque a través de síntesis asimétrica a partir de la 6-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-ona IV



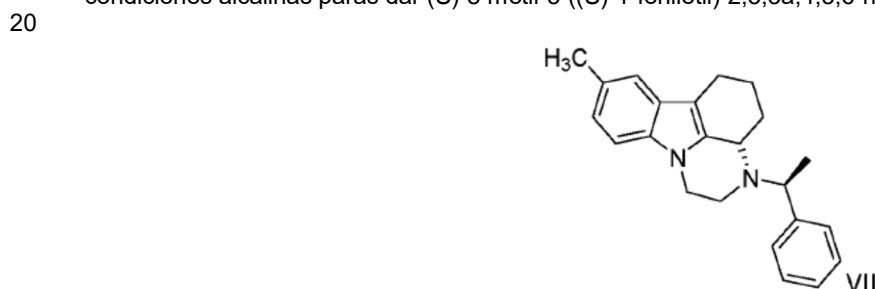
5 El compuesto de fórmula IV se hizo reaccionar con el auxiliar quiral (*S*)-(-)- α -metilbencilamina para dar (*S*)-6-metil-N-(1-feniletil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-imina asimétrica V



10 El compuesto de fórmula V se sometió a reducción estereoselectiva con borohidruro de sodio en etanol. Según Andreeva *et al.* la reacción podría producirse a través de transferencia de hidruro intramolecular directa después de la formación de un complejo entre el compuesto de fórmula V y el agente reductor para dar (*S*)-6-metil-N-((*S*)-1-feniletil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-amina VI



20 El compuesto de fórmula VI se hace reaccionar con ditosilato de etilenglicol por formación de puente de etileno en condiciones alcalinas para dar (*S*)-8-metil-3-((*S*)-1-feniletil)-2,3,3a,4,5,6-hexahidro-1H-pirazino[3,2,1-jk]carbazol VII



El agente alcalino es hidruro de sodio (NaH), en presencia de dimetilsulfóxido (DMSO) o dimetilformamida (DMF).

25 La proporción entre agente alcalino, compuesto de fórmula VI y ditosilato de etilenglicol es 1,2:1:1.

La reacción de ciclación se produce a temperatura ambiente durante un periodo de 4,5 horas.

30 El compuesto de fórmula VII se sometió a condiciones de hidrogenólisis catalítica para dar la sal clorhidrato deseada del compuesto de fórmula III.

La reacción de hidrogenólisis fue catalizada por paladio sobre carbón (contenido de Pd 0,1 g, 9 % molar) y se llevó a cabo en metanol. La conversión del compuesto de fórmula VII al compuesto de fórmula III se realizó a una presión de hidrógeno de 1,8-2,0 MPa a 22 °C durante un periodo de 17 h.

35

Las condiciones del tratamiento final para la reacción de hidrogenolisis implicaron la neutralización con solución de amoníaco seguido por recristalización de benceno. La sal clorhidrato del compuesto de fórmula III se formó de la adición de ácido clorhídrico a una solución de la base libre en etanol.

5 El proceso dio clorhidrato de (S)-pirlindol con un rendimiento final del 10 % con respecto al intermedio VI.

La mezcla de hidruro de sodio con DMSO genera anión dimsilo. Este anión se usa con mucha frecuencia a escala de laboratorio, pero puesto que es inestable su uso a gran escala debe ser con precauciones específicas. La descomposición del anión dimsilo es exotérmica. Se describe que la descomposición del anión dimsilo empieza incluso a 20 °C, y por encima de 40 °C se descompone a una velocidad apreciable (Lyness, W. I. *et al.*, documento U.S. 3.288.860 1966, Cl. 260-607).

Se describe en 'Sax & Lewis's Dangerous Properties of Industrial Materials' que la mezcla de DMF e hidruro de sodio da una reacción violenta con ignición por encima de 50 °C. Buckey, J. *et al.*, *Chem. Eng. News* **1982**, 60(28), 5, describe la fuga térmica de un reactor de planta piloto que contenía hidruro de sodio y DMF a partir de 50 °C. Los ensayos de calorimetría de velocidad acelerada (ARC) mostraron actividad exotérmica tan bajo como a 26 °C. También se vio un comportamiento similar con DMA. De Wall, G. *et al.*, *Chem. Eng. News* **1982**, 60(37), 5, describe un incidente similar, en donde la fuga empezó a 40 °C, y subió a 100 °C en menos de 10 minutos, evaporando la mayoría del DMF.

20 Existe una necesidad para procesos seguros, favorables para la industria y ecológicos para la preparación de enantiómeros de pirlindol. Estos hechos se divulgan con el fin de ilustrar el problema técnico abordado por la presente divulgación.

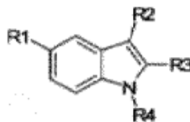
25 P. Yu Ivanov *et al* "New approach to the synthesis of pyrazidol" divulga un método de síntesis en el que se basa la producción del antidepresivo pirazidol (I), incluye la fase de alquilación de 6-metil-1-oxotetrahydrocarbazol (II) por bromo-acetaldehído acetal; las posteriores transformaciones del cetocarbazol N-alquilado (III) producen la formación de pirazidol.

30 A.I. Bokanov *et al* "Synthesis of heterocycles on the basis of iminotetrahydrocarbazoles. i. 3-benzyl-8-methy-2-oxo-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1H-pyrazino[3,2,i-j-k]carbazone" divulga que la reacción de 6-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol y bencilamina dio 1-bencilimino-6-metil-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol que se convirtió por dos métodos a un derivado de pirazinocarbazol.

35 A.V. Ivachtchenko *et al* "New heterocyclic hepatitis C virus (HCV) inhibitors containing A 2-Aminomethyl-1-H-Indole Fragment" divulga que se cribó una biblioteca enfocada de compuestos heterocíclicos que incluyen un fragmento 2-aminometil-1H-bencimidazol (1-19), 2-aminometilindol (20-83), benzofuran-2-ilmetilamina (84-92), o 2-piperacina-1-ilmetilbenzoxazol (93) para su capacidad de inhibir el virus de la hepatitis C (VHC) *in vitro*.

40 El documento EP 1044976 A1 divulga un proceso para la síntesis de clorhidrato de pirlindol caracterizado en que el clorhidrato de 6-metil-1-(2-cloroetil-imino)-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol se cicla para dar 1,2,5,6-tetrahydro-8-metil-pirazina[3,2,1-j,k]-4H-carbazol de fórmula (VI) que se somete a reducción.

45 El documento EP 2597097 A1 divulga novedosos componentes activos antivirales, composición farmacéutica, medicamento antiviral, y método para la profilaxis y el tratamiento de enfermedades víricas, en particular causadas por virus de la hepatitis C (VHC) con la fórmula general:

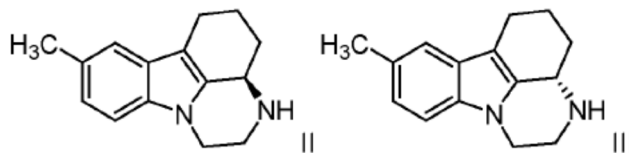


50 Descripción general

El proceso divulgado en el presente documento proporciona una síntesis industrialmente aplicable de enantiómeros de pirlindol o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. La presente divulgación se refiere a la transformación del compuesto de fórmula VI ((S)-6-metil-N-((S)-1-feniletíl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-1-amina) en el compuesto de fórmula VII ((S)-8-metil-3-((S)-1-feniletíl)-2,3,3a,4,5,6-hexahidro-1H-pirazino[3,2,1-jk]carbazol) que se puede llevar a cabo en un solvente dipolar aprótico tal como 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI). Las ventajas de usar DMI con un agente alcalino adecuado, en particular, DMI con hidruro de sodio (NaH) son las siguientes: DMI es térmicamente estable hacia NaH y como tal esta mezcla se puede calentar en condiciones seguras, lo que produce tasas de conversión y rendimientos de reacción aumentados de, por ejemplo, el compuesto de fórmula VI al compuesto de fórmula VII (véanse las tablas 1 y 2). El tratamiento final de esta reacción implica la adición de metanol (MeOH) para precipitar el compuesto de fórmula VII. Como DMI es muy soluble en diclorometano (DCM), la extracción del licor madre con diclorometano permite la recuperación de DMI que posteriormente se puede reutilizar.

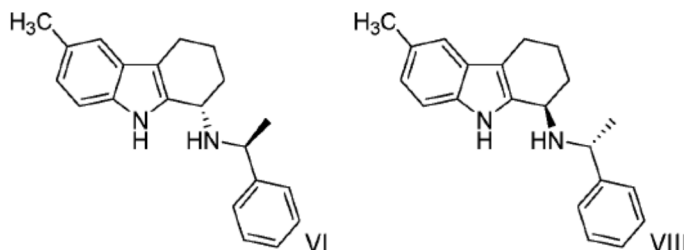
La hidrogenolisis catalítica del compuesto de fórmula VII obtenido por este proceso produce el compuesto crudo de alta pureza de fórmula III ((S)-pirlindol) que requiere etapas de purificación sencillas, ya que no es necesaria la basificación.

5 La presente divulgación se refiere a un proceso para la síntesis de enantiómeros de pirlindol de fórmula II y III

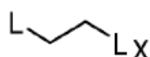


o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos que comprende las etapas de:

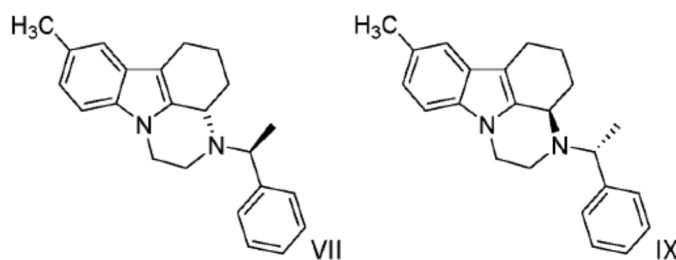
10 ciclación entre el compuesto de fórmula VI (S)-6-metil-N-((S)-1-feniletíl)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-amina o su compuesto enantiómero de fórmula VIII (R)-6-metil-N-((R)-1-feniletíl)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-amina



15 y un compuesto de fórmula X



20 en donde L es un grupo saliente seleccionado de -OTs, -OMs, -OTf, -Cl o -Br, -I en 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI), en presencia de un agente alcalino adecuado para dar (S)-8-metil-3-((S)-1-feniletíl)-2,3,3a,4,5,6-hexahidro-1H-pirazino[3,2,1-jk]carbazol VII o el enantiómero (R)-8-metil-3-((R)-1-feniletíl)-2,3,3a,4,5,6-hexahidro-1H-pirazino[3,2,1-jk]carbazol IX



25 y someter el compuesto de fórmula VII o IX a un hidrogenolisis catalítica. Inesperadamente, el uso de DMI proporciona un aumento significativo en el rendimiento del proceso ahora divulgado y también en la conversión de reacción del compuesto VI u VIII al compuesto VII o IX, respectivamente.

30 En una forma de realización y para obtener resultados incluso mejores, la razón molar del agente alcalino adecuado: intermedio VI u VIII: compuesto de fórmula X puede ser desde 1:1:1 hasta 5:1:3. Más en particular la razón molar 1:1:1; 1:1:1,2; 1:1:1,5; 1:1:2; 1:1:3; 1,2:1:1; 1,2:1:1,2; 1,2:1:1,5; 1,2:1:2; 1,2:1:3; 2,2:1:1; 2,2:1:1,2; 2,2:1:1,5; 2,2:1:2; 2,2:1:3; 2:1:1; 2:1:1,2; 2:1:1,5; 2:1:2; 2:1:3; 3:1:1; 3:1:1,2; 3:1:1,5; 3:1:2; 3:1:3; 4:1:1; 4:1:1,2; 4:1:1,5; 4:1:2; 4:1:3; 5:1:1; 5:1:1,2; 5:1:1,5; 5:1:2; 5:1:3.

35 En una forma de realización y para obtener resultados incluso mejores, la razón molar del agente alcalino adecuado: intermedio VI u VIII: compuesto de fórmula X puede ser desde 2,2:1:1,2 a 4:1:2, preferiblemente desde 3:1:1,2 a 4:1:1,5, incluso más preferiblemente desde 3:1:1,2 a 4:1:1,2.

40

En una forma de realización y para obtener resultados incluso mejores, la proporción molar del agente alcalino adecuado: intermedio VI u VIII: compuesto de fórmula X puede ser 4:1:2.

5 En una forma de realización y para obtener resultados incluso mejores, el agente alcalino adecuado puede ser hidruro de sodio.

En una forma de realización y para obtener resultados incluso mejores, L del compuesto de fórmula X puede ser preferiblemente -OTs.

10 En una forma de realización y para obtener resultados incluso mejores, la sal farmacéuticamente aceptable del enantiómero de pirlindol III o II puede ser sal acetato, sal clorhidrato, sal bromhidrato, sal mandelato, sal citrato, sal succinato, sal tartrato, sal malonato, sal maleato, sal metanosulfonato, sal lactato, sal etanosulfonato, sal glutamato o sal fosfato.

15 En una forma de realización y para obtener resultados incluso mejores, la sal farmacéuticamente aceptable puede ser sal clorhidrato o sal metanosulfonato.

20 En una forma de realización y para obtener resultados incluso mejores, la sal farmacéuticamente aceptable puede ser sal lactato, sal etanosulfonato, sal mandelato, sal citrato o sal succínica.

25 En una forma de realización y para obtener resultados incluso mejores, la etapa de ciclación entre el compuesto de fórmula VI (S)-6-metil-N-((S)-1-feniletíl)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-amina, o su compuesto enantiómero de fórmula VIII (R)-6-metil-N-((R)-1-feniletíl)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-amina, y el compuesto de fórmula X, se puede llevar a cabo a temperaturas entre 50 °C y 120 °C, preferiblemente a 60 °C.

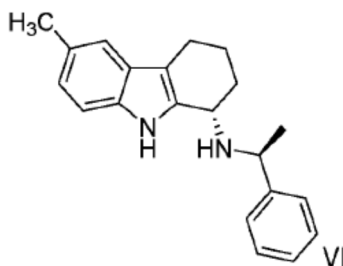
En una forma de realización y para obtener resultados incluso mejores, la hidrogenólisis catalítica se puede llevar a cabo a temperaturas entre 20-70 °C, preferiblemente a 50 °C.

30 En una forma de realización y para obtener resultados incluso mejores, la hidrogenólisis catalítica se puede llevar a cabo durante 2-8 horas, preferiblemente 5 horas.

Descripción detallada

35 La presente invención proporciona un proceso para la síntesis de enantiómeros de pirlindol que son fácilmente convertibles a las correspondientes sales ácidas.

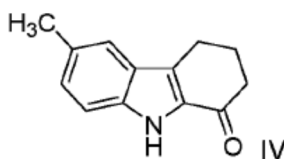
En una forma de realización, el proceso de la presente invención usa el compuesto intermedio de fórmula VI, (S)-6-metil-N-((S)-1-feniletíl)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-amina



40

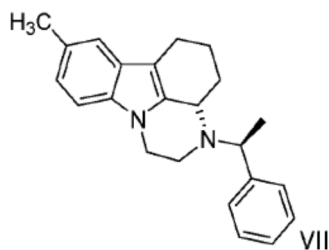
El compuesto de fórmula VI se puede preparar en dos etapas:

45 1 – condensación del compuesto de fórmula IV, 6-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-ona



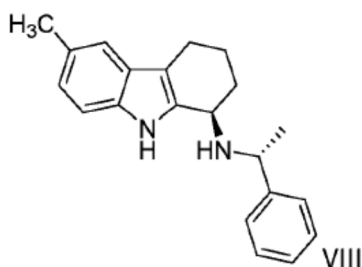
con un auxiliar quiral (S)-(-)-α-metilbencilamina, seguido por: 2 – reducción estereoselectiva con borohidruro de sodio.

50 El compuesto de fórmula VI se puede ciclar para dar el compuesto de fórmula VII, (S)-8-metil-3-((S)-1-feniletíl)-2,3,3a,4,5,6-hexahidro-1H-pirazino[3,2,1-jk]carbazol

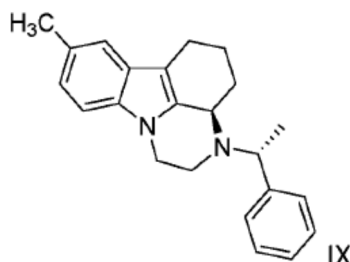


que se puede someter a hidrogenolisis catalítica para dar el compuesto de fórmula III (*S*)-pirlindol.

- 5 En una forma de realización, la presente invención se refiere a la preparación de (*R*)-pirlindol de fórmula II. En donde el enantiómero del compuesto de fórmula VI, (*R*)-6-metil-N-((*R*)-1-feniletíl)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-amina VIII



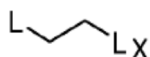
- 10 se obtiene de la condensación del compuesto de fórmula IV con (*R*)-(+)- α -metilbencilamina. El compuesto de fórmula VIII se puede ciclar para dar el compuesto de fórmula IX



- 15 que se puede someter a hidrogenolisis catalítica para dar el compuesto de fórmula II (*R*)-pirlindol.

En una forma de realización, la presente invención se refiere a una reacción de ciclación que produce el compuesto intermedio de fórmula VII, (*S*)-8-metil-3-((*S*)-1-feniletíl)-2,3,3a,4,5,6-hexahidro-1H-pirazino[3,2,1-jk]carbazol.

- 20 En una forma de realización, el compuesto de fórmula VI se hace reaccionar con el compuesto de fórmula X en donde L es un grupo saliente en un solvente adecuado y en presencia de un agente alcalino adecuado.



- 25 En una forma de realización, los ejemplos de grupos salientes incluyen, pero no están limitados a, alcoholes sulfónicos tal como -OTs, -OMs, -OTf, o halógenos tal como -Cl, -Br, -I, preferiblemente L es -OTs.

En una forma de realización, el compuesto de fórmula X es bis(4-metilbencenosulfonato) de etano-1,2-diilo.

- 30 En una forma de realización, el compuesto de fórmula X se puede preparar *in situ* a partir de etilenglicol en presencia de un reactivo adecuado, por ejemplo, uno seleccionado del grupo que consiste en cloruro de tionilo, haluros de sulfonilo, tal como cloruro de sulfonilo, anhídrido de sulfonilo y haluros de fósforo. Preferiblemente, el reactivo se selecciona del grupo que consiste en cloruro de tionilo, cloruro de p-toluenosulfonilo, cloruro de metanosulfonilo, anhídrido metanosulfónico, anhídrido p-toluenosulfónico, anhídrido trifluorometanosulfónico, cloruro de fosforilo, tribromuro de fósforo y pentacloruro de fósforo. Más preferiblemente el reactivo es cloruro de p-toluenosulfonilo.
- 35

En una forma de realización, el agente alcalino adecuado según la invención se selecciona de, pero no está limitado a, un carbonato o hidruro de una sal de metal alcalino tal como carbonato de cesio o hidruro de sodio, o incluso una

sal fosfato de metal alcalino tal como trifosfato de potasio. Preferiblemente, y para obtener resultados incluso mejores, el agente alcalino es hidruro de sodio.

5 En una forma de realización, los solventes adecuados para la preparación del compuesto de fórmula VII según la invención se seleccionan de solventes de urea cíclicos apróticos polares tal como DMI y 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinona (DMPU). Preferiblemente, y para obtener resultados incluso mejores, el solvente es DMI.

10 En una forma de realización, preferiblemente la razón molar entre los componentes de la reacción de ciclación agente alcalino, intermedio VI, y compuesto X es entre 1:1:1 y 5:1:3, más preferiblemente, y para obtener resultados incluso mejores, es 4:1:2 (véase la tabla 1).

En una forma de realización, la reacción de ciclación se produce a una temperatura entre 50 °C y 120 °C, preferiblemente a 60 °C.

15 En una forma de realización, la reacción de ciclación se produce durante 1 a 20 horas, preferiblemente de 1 a 5 horas, más preferiblemente 2 horas.

20 En una forma de realización, el intermedio VII (S)-8-metil-3-((S)-1-feniletíl)-2,3,3a,4,5,6-hexahidro-1H-pirazino[3,2,1-jk]carbazol obtenido por un proceso según la invención se puede someter a hidrogenolisis catalítica o corte de feniletilo ácido. La hidrogenolisis catalítica en mezcla de solventes orgánicos acidificados da el compuesto de fórmula III (S)-pirlindol. La hidrogenolisis catalítica es con presión de hidrógeno o en condiciones de hidrogenolisis de transferencia.

25 En una forma de realización, el intermedio IX (R)-8-metil-3-((R)-1-feniletíl)-2,3,3a,4,5,6-hexahidro-1H-pirazino[3,2,1-jk]carbazol obtenido por un proceso según la invención se puede someter a hidrogenolisis catalítica o corte de feniletilo ácido. La hidrogenolisis catalítica en mezcla de solventes orgánicos acidificados da el compuesto de fórmula II (R)-pirlindol. La hidrogenolisis catalítica es con presión de hidrógeno o en condiciones de hidrogenolisis de transferencia.

30 En una forma de realización, preferiblemente el corte de feniletilo ácido se lleva a cabo por un agente de corte ácido tal como trihaluro de boro o aluminio. Más preferiblemente el agente de corte ácido es tricloruro de boro, tribromuro de boro o cloruro de aluminio.

35 En una forma de realización, preferiblemente la hidrogenolisis catalítica usa un catalizador heterogéneo y se produce con presión de hidrógeno. Preferiblemente el catalizador heterogéneo es paladio sobre carbón. Más preferiblemente, el catalizador heterogéneo tendrá un contenido en paladio de aproximadamente el 3,2 % molar. Preferiblemente la presión de hidrógeno para la hidrogenolisis catalítica es entre 500-2000 KPa (5-20 baros), más preferiblemente es 700 KPa (7 baros). Preferiblemente la temperatura para la hidrogenolisis catalítica puede ser entre 20-70 °C. Más preferiblemente la temperatura es 50 °C. Preferiblemente la hidrogenolisis catalítica dura durante un periodo de 2 a 8 horas, más preferiblemente 5 horas. La mezcla de solventes acidificados de hidrogenolisis catalítica adecuada puede ser una mezcla de solventes orgánicos seleccionados de acetato de etilo, DMF, MeOH, etanol, isopropanol (iPrOH) y DCM, preferiblemente la mezcla de solventes está compuesta de una mezcla de un solvente prótico con DCM, más preferiblemente MeOH con DCM.

45 En una forma de realización, la hidrogenolisis catalítica se lleva a cabo a 20-70 °C, preferiblemente durante 2-8 horas y con una presión de hidrógeno entre 500-2000 KPa (5-20 baros).

En una forma de realización, la acidificación de la mezcla de solventes preferiblemente se produce por absorción de gas HCl.

50 En una forma de realización, el compuesto crudo de alta pureza de fórmula III, o fórmula II, obtenido no requiere ninguna neutralización de base y se recristaliza rápidamente de agua y/o un solvente prótico.

Una forma de realización específica de la presente invención es un proceso que incluye las siguientes etapas:

55 colocar el compuesto de fórmula X en DMI;
añadir con cuidado el hidruro de metal alcalino;
añadir una mezcla de (S)-6-metil-N-((S)-1-feniletíl)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-amina (compuesto de fórmula VI) o (R)-6-metil-N-((R)-1-feniletíl)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-amina (compuesto de fórmula VIII) en DMI en la combinación obtenida antes a una temperatura y durante un tiempo suficiente para permitir que se produzca la reacción;
60 añadir MeOH a la mezcla de reacción enfriada en agua-hielo en la etapa previa;
dejar agitar la suspensión a 0 °C;
filtrar el compuesto sólido de fórmula VII o el compuesto de fórmula IX y lavar con agua-MeOH;
extraer el licor madre con DCM;
evaporar el DCM para dejar recuperar el solvente DMI;
65 someter el compuesto de fórmula VII o el compuesto de fórmula IX a hidrogenolisis catalítica para obtener la forma de sal del compuesto de fórmula III o del compuesto de fórmula II.

El proceso de la invención es adecuado para uso industrial y presenta una ventaja ecológica tal como la posibilidad de reciclar el solvente implicado en el proceso (DMI).

5 Las sales farmacéuticamente aceptadas según la invención incluyen la forma de sales ácidas no tóxicas terapéuticamente activas que los compuestos de fórmula II y III son capaces de formar.

10 En una forma de realización, la forma de sal de adición ácida de un compuesto de fórmula II o III que se produce en su forma libre como una base se puede obtener tratando la base libre con un ácido apropiado tal como un ácido inorgánico, por ejemplo, ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, nítrico y similares; o un ácido orgánico, tal como, por ejemplo, ácido acético, cítrico, cítrico anhidro, mandélico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, maleico, malónico, fumárico, málico, metanosulfónico, succínico, tartárico, glutámico, p-toluenosulfónico, ciclámico, etanosulfónico, 1,2-etanodisulfónico y similares.

15 En una forma de realización, la forma de sal se puede convertir a la forma libre por tratamiento con una base.

20 En una forma de realización, los compuestos de fórmula II o III, y sus sales pueden estar en forma de un solvato, que está incluido dentro del ámbito de la presente invención. Tales solvatos incluyen, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares.

En todos los ámbitos anteriormente mencionados el centro ópticamente activo puede asumir tanto la configuración 'R' como la 'S'.

25 Los compuestos de fórmula I, II y III y todos los intermedios tienen uno o dos centros estereogénicos en su estructura. Este centro estereogénico puede estar presente en una configuración R o S, dicha notación R y S se usa en correspondencia con las reglas descritas en Pure Appl. Chem. 45 (1976) 11-30.

30 La invención se refiere a todas las formas estereoisoméricas tal como formas enantioméricas y diastereoméricas de los compuestos de fórmula I, II y III y los intermedios.

En una forma de realización, la preparación del compuesto de fórmula III o el compuesto de fórmula II empezando desde el compuesto de fórmula IV se puede realizar en una serie de reacciones separadas según lo cual cada intermedio se aísla, o se puede realizar como una síntesis telescópica.

35 Para los fines de esta invención, se considera como enantioméricamente puro cuando la pureza enantiomérica es igual a o mayor del 97 %.

40 En una forma de realización, la preparación de (S)-8-metil-3-((S)-1-feniletil)-2,3,3a,4,5,6-hexahidro-1H-pirazino[3,2,1-jk]carbazol, compuesto de fórmula VII se llevó a cabo como sigue.

45 En una forma de realización, en un matraz de fondo redondeado de tres cuellos de 2 l equipado con agitador magnético, se cargaron ditisilato de etilenglicol (73 g, 197 mmol) y DMI (240 ml). A la solución transparente resultante, se añadió con cuidado NaH (suspensión al 60 % en aceite mineral, 15,8 g, 394 mmol). A la suspensión resultante, se añadió gota a gota una solución de VI ((S)-6-metil-N-((S)-1-feniletil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-amina) (30 g, 95,5 mmol) en DMI (60 ml) a 60 °C. La mezcla se agitó durante 1 h a 60 °C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, después se añadió MeOH lentamente con refrigeración en hielo-agua. Apareció una precipitación blanca, y la suspensión resultante se agitó y después se filtró. El producto filtrado se lavó con agua-MeOH. El producto se secó al vacío para dar 24,9 g de compuesto de fórmula VII (75,2 mmol, rendimiento: 76 %). Pureza >99,9 % de área (HPLC).

50 En una forma de realización, la preparación de la sal clorhidrato del compuesto (S)-pirlindol, compuesto de fórmula III, se realizó como sigue.

55 En una forma de realización, la amina libre VII ((S)-8-metil-3-((S)-1-feniletil)-2,3,3a,4,5,6-hexahidro-1H-pirazino[3,2,1-jk]carbazol) (8,32 g, 25 mmol) se disolvió en DCM (42 ml) y se añadió exceso de HCl en MeOH (42 ml). Los solventes se evaporaron a presión reducida a sequedad para dar un aceite amarillo. El residuo se disolvió en MeOH (120 ml) y se añadió a la dispersión de Pd/C (1,74 g, ~50 % de agua) en MeOH (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C a una presión de hidrógeno de 750 kPa (7,5 baros) durante 5 h. Después de completar (HPLC) la suspensión se filtró a través de una almohadilla de celite, y la torta de filtro se lavó con MeOH. Se comprobó el pH de la solución resultante (<3) y se evaporó para dar la sal clorhidrato cruda del compuesto de fórmula III. Al material crudo se añadió iPrOH y la suspensión se dejó agitar a reflujo. Las suspensiones se filtraron, y el producto se secó al vacío para dar la sal clorhidrato de (S)-pirlindol, compuesto de fórmula III (5,11 g, 19,5 mmol, rendimiento: 77 %): Pureza >99,5 % (HPLC). Pureza enantiomérica 99,5 % (HPLC quiral). MS (ESI): *m/z* 227,2 (M+H)⁺.

65 Los datos divulgados en las tablas 1 y 2 comprenden rendimientos aislados o conversiones de reacción. La conversión de reacción refleja la conversión del reactivo al producto, se puede obtener por análisis de HPLC y se indica como % de área.

5 En una forma de realización, la combinación de DMI, y en particular el uso de DMI y la razón molar de 1:1:1 del agente alcalino: intermedio VI u VIII: compuesto de fórmula X, proporciona un aumento inesperado en el rendimiento y en la conversión de reacción del compuesto VI u VIII al compuesto VII o IX, respectivamente. Preferiblemente, para resultados incluso mejores el uso de DMI y la razón molar de 1,2:1:1-4:1:2 del agente alcalino: intermedio VI u VIII: compuesto de fórmula X, proporciona un aumento inesperado en el rendimiento y en la conversión de reacción del compuesto VI u VIII al compuesto VII o IX, respectivamente.

10 En una forma de realización y para obtener resultados incluso mejores, la combinación de DMI y las razones molares divulgadas en las tablas 1 y 2 sorprendentemente proporcionan rendimientos incluso mayores y conversiones de reacción comparativas del compuesto VI u VIII al compuesto VII o IX, respectivamente.

Tabla 1. Rendimientos comparativos usando DMI como solvente

Razón molar agente alcalino: intermedio VI u VII: compuesto de fórmula X	Rendimiento (%) del compuesto VI u VIII a compuesto VII o IX, respectivamente	Conversión de reacción (%) del compuesto VI u VIII a compuesto VII o IX, respectivamente
1,2:1:1	31	54 ^a
2,2:1:1,2	-	60 ^a
3:1:1,2	-	67 ^a
4:1:1,2	-	70 ^a
4:1:1,5	-	75 ^a
4:1:2	76	99,6 ^a

15

^a La conversión del reactivo se determinó por análisis de HPLC [% de área]

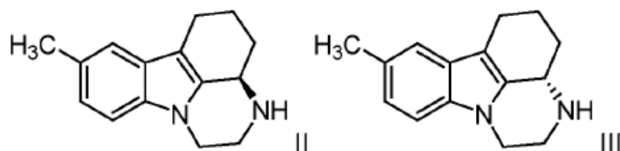
Tabla 2. Rendimientos comparativos usando una razón molar de agente alcalino: intermedio VI u VIII: compuesto de fórmula X de 1,2:1:1 con diferentes solventes.

20

Solvente	Rendimiento (%) del compuesto VI u VIII a compuesto VII o IX, respectivamente
DMSO	23,8
DMI	31

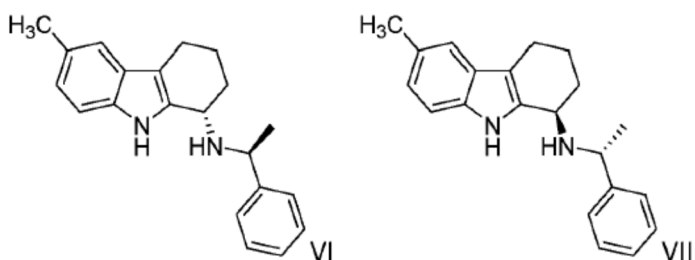
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la síntesis de enantiómeros de pirlindol de fórmula II y III

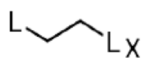


o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, que comprende las etapas de:

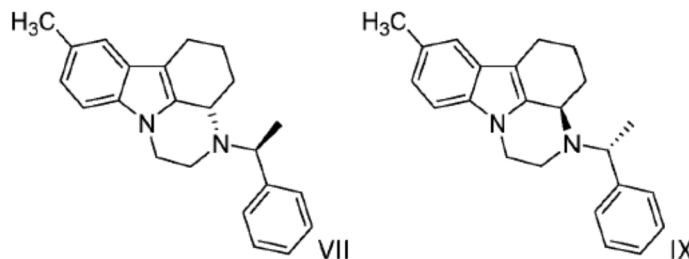
ciclación entre el compuesto de fórmula VI (*S*)-6-metil-*N*-((*S*)-1-feniletil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-amina o su compuesto enantiómero de fórmula VIII (*R*)-6-metil-*N*-((*R*)-1-feniletil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-amina



y un compuesto de fórmula X



en donde L es un grupo saliente seleccionado de -OTs, -OMs, -OTf, -Cl o -Br, -I en 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI), en presencia de un agente alcalino adecuado para dar (*S*)-8-metil-3-((*S*)-1-feniletil)-2,3,3a,4,5,6-hexahidro-1H-pirazino[3,2,1-jk]carbazol VII o el enantiómero (*R*)-8-metil-3-((*R*)-1-feniletil)-2,3,3a,4,5,6-hexahidro-1H-pirazino[3,2,1-jk]carbazol IX



y someter el compuesto de fórmula VII o IX a una hidrogenolisis catalítica para dar enantiómeros de pirlindol de fórmula II o III o sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. El proceso según la reivindicación 1, en donde la razón molar del agente alcalino adecuado: intermedio VI u VIII: compuesto de fórmula X es desde 1:1:1 a 5:1:3.
3. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la razón molar del agente alcalino adecuado: intermedio VI u VIII: compuesto de fórmula X es desde 1,2:1:1 a 5:1:3.
4. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la razón molar del agente alcalino adecuado: intermedio VI u VIII: compuesto de fórmula X es desde 2,2:1:1,2 a 4:1:2.
5. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la razón molar del agente alcalino adecuado: intermedio VI u VIII: compuesto de fórmula X es desde 3:1:1,2 a 4:1:1,5.

6. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la razón molar del agente alcalino adecuado: intermedio VI u VIII: compuesto de fórmula X es desde 3:1:1,2 a 4:1:1,2.
- 5 7. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde la razón molar del agente alcalino adecuado: intermedio VI u VIII: compuesto de fórmula X es 4:1:2.
8. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones previas, en donde el agente alcalino adecuado es hidruro de sodio.
- 10 9. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones previas, en donde el compuesto de fórmula X es bis(4-metilbencenosulfonato) de etano-1,2-diilo.
- 15 10. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es sal acetato, sal clorhidrato, sal bromhidrato, sal mandelato, sal citrato, sal succinato, sal tartrato, sal malonato, sal maleato, sal metanosulfonato, sal lactato, sal etanosulfonato, sal glutamato o sal fosfato.
11. El proceso según la reivindicación 10, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es sal clorhidrato o sal metanosulfonato.
- 20 12. El proceso según la reivindicación 10, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es sal lactato, sal etanosulfonato, sal mandelato, sal citrato o sal succinato.
13. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones previas, en donde la etapa de ciclación se lleva a cabo a temperaturas entre 50 °C y 120 °C, preferiblemente a 60 °C.
- 25 14. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones previas, en donde la hidrogenolisis catalítica se lleva a cabo a 20-70 °C, preferiblemente durante 2-8 horas y con una presión de hidrógeno entre 500-2000 kPa.