



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA LOTTA ALLA CONTRAFFAZIONE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

DOMANDA NUMERO	101999900752549
Data Deposito	16/04/1999
Data Pubblicazione	16/10/2000

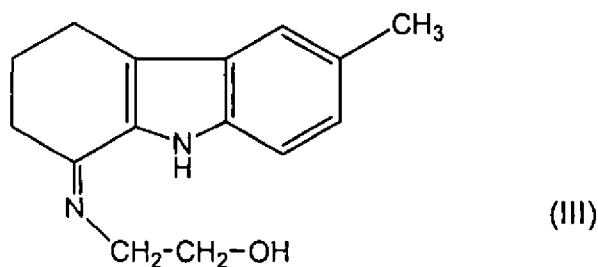
Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
C	07	C		
Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		

Titolo

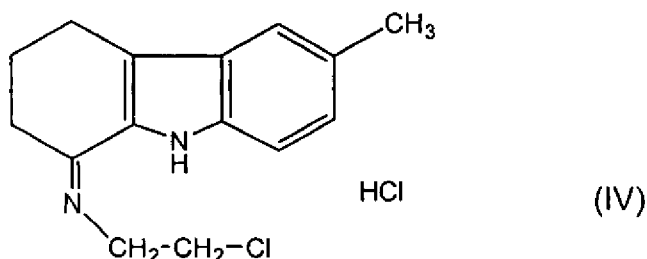
PROCESSO PER LA PREPARAZIONE DEL PIRLINDOLO CLORIDRATO.

Ad esempio il brevetto FR 2,132,514 (a nome Vsesojuzny Nauchno-Issledovatelsky Khimiko-Farmatsevtichesky Institut Imeni Sergo Ordzhonikidze) illustra un procedimento a partire appunto dal composto di formula (II) che, fatto reagire con un agente alcalino quale, ad esempio, sodio metossido o etossido, e, di seguito, con cloro-acetonitrile, fornisce 9-cianometil-6-metil-1,2,3,4-tetraidrocarbazol-1-one che, per idrogenazione catalitica, preferibilmente con nickel Raney o catalizzatore di Adams (ossido di platino), e successiva precipitazione da una soluzione alcolica o eterea di acido cloridrico, porta al prodotto desiderato. E' chiaro che detto processo, sia per motivi di sicurezza (il cloro-acetonitrile è una sostanza estremamente tossica; il nickel Raney è un composto facilmente esplosivo) che economici (il catalizzatore di Adams è notevolmente costoso) non è facilmente applicabile a livello industriale.

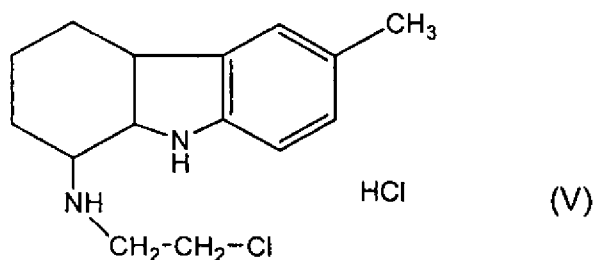
Ivanov, P. Yu. et al., Khim.-Farm. Zh. (1987), 21(1), pag. 71-75 (da qui in poi "Ivanov et al.") descrive un processo che non presenta queste controindicazioni. Anch'esso parte dal 6-metil-1,2,3,4-tetraidrocarbazol-1-one di formula (II) che, fatto reagire con etanolamina, fornisce il 6-metil-1-(2-idrossimmino)-1,2,3,4-tetraidrocarbazolo di formula (III)



Questo viene prima salificato con acido cloridrico in soluzione etanolica, poi trattato con cloruro di tionile a dare il 6-metil-1-(2-cloroetil-immino)-1,2,3,4-tetraidrocarbazolo cloridrato di formula (IV)



che per riduzione con sodio boridruro fornisce il 6-metil-1-(2-cloroetil-ammino)-1,2,3,4-tetraidrocarbazolo cloridrato di formula (V)



Questo intermedio viene sottoposto ad una reazione di ciclizzazione intramolecolare a dare il composto desiderato. Detta ciclizzazione è condotta a mezzo di un agente alcalino in soluzione acquosa, per esempio sodio idrossido, in presenza di un catalizzatore a trasferimento di fase, usando benzene come solvente di reazione.

L'agente alcalino viene utilizzato in grande eccesso: l'esempio riportato da questo articolo riferisce l'uso di una soluzione acquosa al 50% ottenuta a partire da 15 g di sodio idrossido (2,8 moli) rispetto a 9,07 g del derivato di formula (V) (30 mmoli).

Lo stesso esempio riporta una quantità di catalizzatore di trasferimento di fase del 10% in peso rispetto allo stesso derivato di formula (V).

La resa in prodotto finale di questo processo è del 68,4% calcolata rispetto all'intermedio di formula (IV).

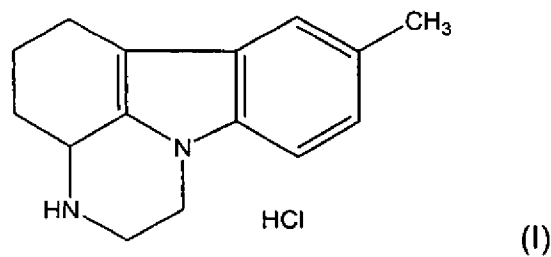
SOMMARIO DELL'INVENZIONE

Abbiamo ora trovato un metodo di sintesi del pirlindolo cloridrato che

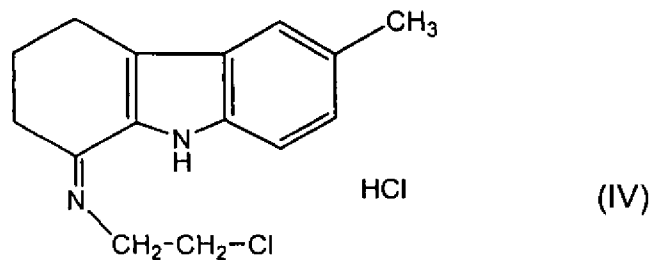
non solo rappresenta un'alternativa industrialmente applicabile ai processi dell'arte note, ma pure mostra vantaggi rispetto al metodo di Ivanov et al. in quanto utilizza quantità minori di reagenti pur ottenendo la stessa resa.

DESCRIZIONE DELL'INVENZIONE

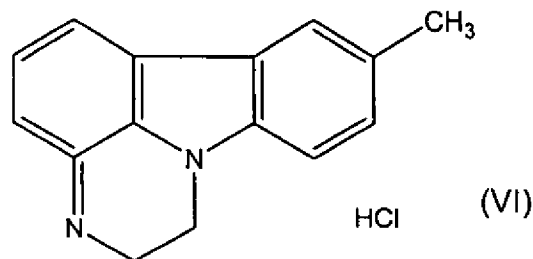
Pertanto la presente invenzione è relativa ad un processo per la sintesi del pirlindolo cloridrato di formula (I)



caratterizzato dal fatto che il 6-metil-1-(2-cloroetil-immino)-1,2,3,4-tetraidrocarbazolo cloridrato di formula (IV)



ciclizza a dare il 1,2,5,6-tetraidro-8-metil-pirazino[3,2,1-j,k]-4H-carbazolo di formula (VI)



che viene sottoposto a riduzione.

Più specificamente la presente invenzione è relativa ad un processo in cui il composto di formula (IV) viene ciclizzato per trattamento con un

agente alcalino in un rapporto molare di da 1,5:1 a 3:1, in presenza di un catalizzatore a trasferimento di fase al 3% in peso, a dare il composto di formula (VI) che viene quindi ridotto a dare il composto di formula (I).

L'agente alcalino è un carbonato di metallo alcalino quale sodio o potassio carbonato, preferibilmente potassio carbonato.

Preferibilmente il rapporto molare tra agente alcalino e composto di formula (IV) è di 2,4:1,1.

Il catalizzatore a trasferimento di fase è scelto dal gruppo comprendente tetrabuttilammonio bromuro e tetrabuttilammonio idrogeno fosfato. Per motivi puramente si preferisce usare il tetrabuttilammonio bromuro.

La reazione di ciclizzazione avviene ad una temperatura compresa tra 80°C e 140°C, preferibilmente a 120°C, per un tempo di circa 3 ore.

La reazione di riduzione avviene ad una temperatura compresa tra 80°C e 120°C, preferibilmente a 100°C, per un tempo di circa 5 ore.

Il composto di formula (VI) viene ridotto con sodio boridruro.

Tutto il processo dell'invenzione viene condotto in dimetilformamide, dimetilacetamide o etilenglicole monometilere, essendo preferita la dimetilformamide.

La resa del processo oggetto della presente invenzione è equivalente a quello di Ivanov et al., vale a dire attorno al 70% rispetto al composto di formula (IV). Il prodotto finale viene ottenuto con un grado di purezza superiore al 99%.

Come già detto sopra, il processo della presente invenzione presenta il vantaggio di utilizzare quantità molto ridotte sia di agente alcalino che di catalizzatore a trasferimento di fase nella reazione di ciclizzazione intra-

molecolare, pur ottenendo la stessa resa in prodotto finale. Più specificamente, la quantità di catalizzatore a trasferimento di fase è più che dimezzata rispetto a quella utilizzata da Ivanov et al., mentre la quantità di agente alcalino è almeno tre volte inferiore rispetto allo stesso processo. Il fatto di diminuire la quantità di reagenti non rappresenta un vantaggio solo dal punto di vista economico, ma anche per quanto riguarda le condizioni operative che sono rese più agevoli dalla diminuzione dei volumi di reazione.

Un'ulteriore vantaggio del presente processo rispetto a quello di Ivanov et al. sta nell'aver sostituito il benzene, solvente notoriamente cancerogeno e pertanto di arduo impiego soprattutto in campo farmaceutico, con la dimetilformamide o uno degli altri solventi sopra elencati. Il passaggio da benzene a dimetilformamide, dimetilacetamide o etilenglicole monometiletero non è convenzionale. Solitamente la più comune alternativa al benzene è il toluene, in quanto entrambi i solventi sono altamente apolari, mentre questo non è il caso dei solventi di possibile impiego nel processo della presente invenzione.

Al fine di illustrare meglio l'invenzione vengono ora forniti i seguenti esempi.

ESEMPIO 1

Sintesi del 1,2,5,6-tetraidro-8-metil-pirazino[3,2,1-j,k]-4H-carbazolo

6-Metil-1-(2-cloroetil-immينو)-1,2,3,4-tetraidrocarbazolo cloridrato (29,7 g, 0,1 moli) è stato disciolto in dimetilformamide (59,4 g), quindi vi si è aggiunto potassio carbonato (29,7 g, 0,21 moli) e tetrabuttilammonio bromuro (0,9 g). la miscela di reazione è stata scaldata a 120-125°C per

circa 2 ore fino a scomparsa del prodotto di partenza (rilevamento tramite TLC). I sali formati nella miscela di reazione sono stati eliminati per filtrazione e la soluzione risultante è stata utilizzata tal quale nella fase successiva.

ESEMPIO 2

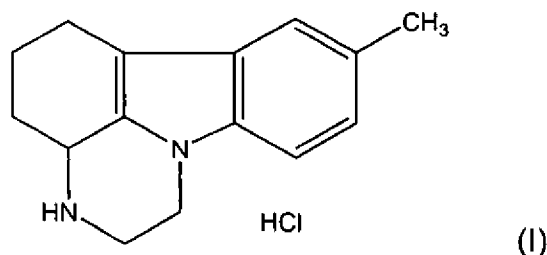
Sintesi di pirlindolo cloridrato

La soluzione ottenuta nell'Esempio 1 è stata addizionata, a 25-30°C con sodio boridruro (3,8 g, 0,1 moli), e la temperatura è stata lasciata salire fino a 90-100°C, quindi mantenuta a questi valori sino a scomparsa del prodotto di partenza. Per aggiunta di acido cloridrico si è formato un cristallizzato che è stato separato per filtrazione e raffreddato. Il solido ottenuto è stato ricristallizzato da acqua/sec-butanolo a dare 18,1 g del composto in oggetto (resa calcolata sul 6-metil-1-(2-cloroetil-immino)-1,2,3,4-tetraidrocarbazolo cloridrato: 69,1%).

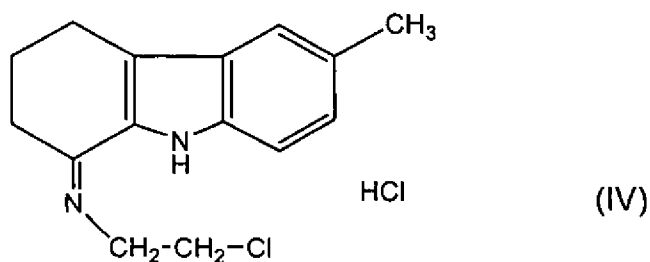
Purezza >99,8% (HPLC).

RIVENDICAZIONI

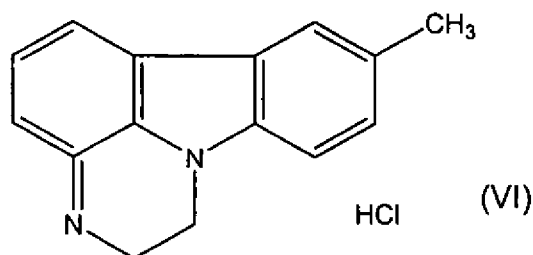
1. Processo per la sintesi del pirlindolo cloridrato di formula (I)



caratterizzato dal fatto che il 6-metil-1-(2-cloroetil-immino)-1,2,3,4-tetraidrocarbazolo cloridrato di formula (IV)



ciclizza con un agente alcalino, in presenza di un catalizzatore a trasferimento di fase a dare il 1,2,5,6-tetraidro-8-metil-pirazino[3,2,1-j,k]-4H-carbazolo di formula (VI)



che viene sottoposto a riduzione.

2. Processo secondo la rivendicazione 1 in cui l'agente alcalino è presente in un rapporto molare di da 1,5:1 a 3:1 rispetto al composto di formula (IV) e il catalizzatore a trasferimento di fase al 3% in peso.
3. Processo secondo la rivendicazione 2 in cui l'agente alcalino è un carbonato alcalino scelto dal gruppo comprendente potassio carbona-

to e sodio carbonato.

4. Processo secondo la rivendicazione 2 in cui l'agente alcalino è usato in un rapporto di 2,4:1,1 rispetto al composto di formula (IV).
5. Processo secondo la rivendicazione 1 in cui il prodotto di formula (VI) viene ridotto con sodio boridruro,
6. Processo secondo la rivendicazione 1 che viene condotto in un solvente scelto dal gruppo composto da dimetilformamide, dimetilacetamide e etilenglicole monometil etero.
7. Processo secondo la rivendicazione 6 in cui il solvente è dimetilformamide.

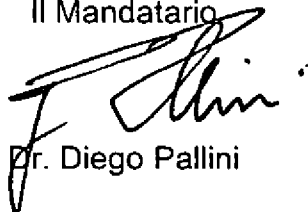
(ROS/pd)

ROS

Milano, li 16 Aprile 1999

p. ERREGIERRE S.p.A.

Il Mandatario



Dr. Diego Pallini

NOTARBARTOLO & GERVASI S.p.A.

