(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 753 403**

(51) Int. Cl.:

C07B 57/00 (2006.01)
C07D 487/06 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.05.2014** **PCT/PT2014/000027**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **12.11.2015** **WO15171003**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.05.2014** **E 14726442 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.08.2019** **EP 3140265**

(54) Título: **Procedimiento para la obtención de enantiómeros de pirlindol ópticamente activos y sales de los mismos**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.04.2020

(73) Titular/es:

TECNIMEDE-SOCIEDADE TECNICO-MEDICINAL, S.A. (100.0%)
Rua da Tapada Grande, n°, 2 Abrunheira
2710-089 Sintra, PT

(72) Inventor/es:

PARDAL FILIPE, AUGUSTO EUGÉNIO;
EUFRÁSIO PEDROSO, PEDRO FILIPE;
ALMEIDA PECORELLI, SUSANA MARQUES;
CASIMIRO CAIXADO, CARLOS ALBERTO EUFRÁSIO;
LOPES, ANA SOFIA DA CONCEIÇÃO;
DAMIL, JOÃO CARLOS RAMOS y
E OLIVEIRA SANTOS, PEDRO PAULO DE LACERDA

(74) Agente/Representante:

ARIZTI ACHA, Monica

ES 2 753 403 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

Procedimiento para la obtención de enantiómeros de pirlindol ópticamente activos y sales de los mismos

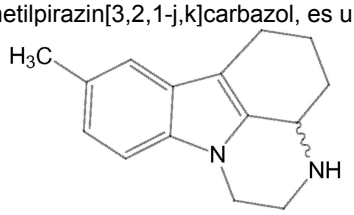
La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de enantiómeros de pirlindol ópticamente activos, en forma de una base libre o en forma de sales farmacéuticamente aceptables.

Los enantiómeros de pirlindol ópticamente activos según la presente invención son (R)-pirlindol y (S)-pirlindol.

Los productos obtenidos según la presente invención son enantioméricamente puros y son útiles en la medicina.

ANTECEDENTES

El pirlindol, 2,3,3a,4,5,6-hexahidro-1H-8-metilpirazin[3,2,1-j,k]carbazol, es un compuesto tetracíclico de fórmula I



(I)

El pirlindol es un inhibidor de la monoamino oxidasa A reversible que es hasta la fecha útil como un medicamento en el tratamiento de la depresión.

El pirlindol tiene un átomo de carbono asimétrico que implica que hay dos enantiómeros, (S)-pirlindol y (R)-pirlindol.

El estado de la técnica enseña varios métodos para la separación enantiomérica de pirlindol. Por ejemplo, The Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 18(1998) 605-614, “Enantiomeroic separation of pirlindole by Liquid Chromatography using diferente types of chiral stationary phases”, Ceccato *et al*, da a conocer la separación enantiómerica de pirlindol mediante cromatografía de líquidos (CL) usando tres fases estacionarias quirales diferentes.

Además, The Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 27(2002) 447-455, “Automated determination of pirlindol enantiomers in plasma by on-line coupling of a pre-column packed with material de acceso restringido to a chiral liquid chromatographic column”, Chiap *et al*., da a conocer el uso de una columna previa empaquetada con material de acceso restringido para limpieza de la muestra acoplada a una columna que contiene una fase estacionaria quiral a base de celulosa para la separación y análisis cuantitativa de los enantiómeros.

Según la técnica anterior, Chirality 11:261-266 (1999) todos los intentos para obtener los enantiómeros de pirlindol mediante cristalización selectiva con ácidos ópticamente activos fallaron, y sólo fue posible obtener a escala de laboratorio (pocos gramos) como sal de clorhidrato, usando la técnica de derivatización junto con cromatografía preparativa.

Po último, Helvetica Chimica Acta 1998, 81, 539 - 547 describen un procedimiento para la obtención de enantiómeros de pirlindol a modo de hacer reaccionar (rac)-pirlindol con cloroformiatos o isocianatos quirales.

Las características del procedimiento dado a conocer en el estado de la técnica limitan de manera definitiva, su implementación en una escala industrial o semi-industrial debido a la necesidad de usar una separación mediante cromatografía en una gran escala que hace el procedimiento muy costoso, difícil de implementar y con poca reproducibilidad.

Por tanto hay una necesidad en la técnica de encontrar nuevos procedimientos que sean viables y de fácil aplicación industrial para la obtención de enantiómeros de pirlindol o bien en su forma de base libre o bien como sales farmacéuticamente aceptables.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

Según la presente invención, pueden obtenerse (R)-pirlindol y (S)-pirlindol en forma de una base libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, contrario a las enseñanzas del estado de la técnica, mediante cristalización de (rac)-pirlindol en forma de base libre con ácidos ópticamente activos y posteriormente permitiendo su producción como base libre o como sales farmacéuticamente aceptables.

Por tanto es un objeto de la presente invención un procedimiento para la obtención de enantiómeros de (R)- y (S)-pirlindol ópticamente activos, en forma de una base libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable caracterizada por llevar a cabo una resolución mediante cristalización con ácidos ópticamente activos de (rac)-pirlindol en forma de base libre, en el que tal procedimiento comprende el aislamiento de (rac)-pirlindol en forma de base libre, disolviéndolo en un disolvente orgánico seleccionado del grupo que consiste en: metanol, etanol, propanol, 1-butanol, 2-butanol, alcohol terc-butílico, 2-butanona, acetona, etil metil cetona, metil isobutil cetona, dimetilsulfóxido, 1,2-dicloroetano, dietil éter, dimetil éter, dimetilformamida, metil terc-butil éter, 2-propanol, piridina, tolueno, xileno o mezclas de los mismos en cualquier proporción, añadiendo el ácido ópticamente activo y agitando la suspensión desde 15 minutos hasta 2 horas así como usando un disolvente orgánico seleccionado del mismo grupo en la purificación.

Los enantiómeros de pirlindol ópticamente activos que son (S)-pirlindol o (R)-pirlindol enantioméricamente puros.

Por tanto es un objeto adicional de la presente invención un procedimiento caracterizado por que comprende las siguientes etapas:

i) Disolver clorhidrato de (rac)-pirlindol en un disolvente acuoso, seguido por una posterior extracción con un disolvente clorado y la eliminación completa del disolvente para obtener (rac)-pirlindol en forma de base libre;

ii) Disolver el (rac)-pirlindol obtenido en la etapa i) en el disolvente orgánico mencionado anteriormente, seguido por adición de un ácido ópticamente activo para la resolución;

iii) Agitar durante de 15 min a 2 h la suspensión formada en la etapa ii) mientras se produce la precipitación de la sal diastereomérica;

iv) Filtrar la sal diastereomérica obtenida y purificarla mediante suspensión en el disolvente orgánico mencionado anteriormente para obtener un enantiómero de (S)-pirlindol o (R)-pirlindol en forma de una sal farmacéuticamente aceptable formada con el ácido ópticamente activo; y opcionalmente,

v) Obtener (S)-pirlindol y/o (R)-pirlindol enantioméricamente puros como una base libre mediante disolución del producto obtenido en la etapa iv) en un disolvente acuoso, posterior extracción con disolvente clorado y la eliminación completa del disolvente; y además, opcionalmente,

vi) Obtener S)-pirlindol o (R)-pirlindol en forma de sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables mediante salificación de los (S)-pirlindol y/o (R)-pirlindol enantioméricamente puros en forma de una base libre obtenidos en la etapa v) con un ácido farmacéuticamente aceptable para formar una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de un enantiómero de S)-pirlindol o (R)-pirlindol.

También es un objeto adicional de la presente invención un procedimiento tal como se definió anteriormente en el que el ácido ópticamente activo usado en la etapa ii) se selecciona del grupo que consiste en: ácido (R)-mandélico, ácido (R)-(+)-α-metoxi-α-trifluorometilfenilacético, ácido (1R,3S)-(+)-canfórico, ácido D(+)-málico, ácido (S)-mandélico, ácido (S)-(-)-α-metoxi-α-trifluorometilfenilacético, ácido (1S,3R)-(+)-canfórico o ácido L(-)-málico.

Además, es un objeto adicional de la invención un procedimiento tal como se definió anteriormente caracterizado porque el compuesto obtenido es (S)-pirlindol enantioméricamente puro como sal de (R)-mandelato, (R)-pirlindol como sal de (S)-mandelato, sal de bromhidrato de (S)-pirlindol, sal de bromhidrato de (R)-pirlindol, sal de citrato de (S)-pirlindol, sal de citrato de (R)-pirlindol, sal de mesilato de (S)-pirlindol, sal de mesilato de (R)-pirlindol, sal de (R)-(+)-α-metoxi-α-trifluorometilfenilacetato de (R)-pirlindol y sal de (R)-(+)-α-metoxi-α-trifluorometilfenilacetato de (S)-pirlindol.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

Según la presente invención, (R)-pirlindol y (S)-pirlindol pueden obtenerse en forma de una base libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, contrario a las enseñanzas del estado de la técnica, mediante cristalización de (rac)-pirlindol en forma de base libre con ácidos ópticamente activos y posteriormente permitiendo su producción como base libre o como sales farmacéuticamente aceptables.

Más específicamente, según la presente invención, (R)-pirlindol y (S)-pirlindol en forma de una base libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable pueden obtenerse mediante cristalización de (rac)-pirlindol en forma de base libre con ácidos ópticamente activos en un disolvente orgánico y, opcionalmente su posterior salificación para formar sales farmacéuticamente aceptables con ácidos farmacéuticamente aceptables.

Los solicitantes han encontrado que en determinadas condiciones específicas de procedimiento, de hecho es

posible llevar a cabo la resolución de pirlindol diastereomérico racémico.

Las condiciones de procedimiento esenciales anteriores implican el aislamiento anterior del pirlindol racémico, sin que, de manera sorprendente no es posible llevar a cabo de manera eficaz la resolución, el periodo de agitación tras la adición del ácido ópticamente activo que debe controlarse especialmente para evitar la racemización, y el tipo específico de disolvente orgánico usado en la fase de adición de ácido ópticamente activo y purificación.

Los solicitantes han encontrado que durante cortos periodos de agitación, tras la adición del ácido ópticamente activo a (rac)-pirlindol en forma de base libre, la resolución es ineficaz y durante periodos más largos de agitación, se produce la racemización.

La agitación se lleva a cabo durante un periodo que oscila desde 15 minutos hasta 2 horas. Preferiblemente, la agitación se realiza durante un periodo desde 30 minutos hasta 1 hora.

Los solicitantes también han encontrado que la selección del disolvente orgánico específico para la fase de adición de ácido ópticamente activo (resolución) y la purificación es bastante importante debido a que afecta notablemente la eficiencia y el rendimiento del procedimiento de resolución.

El procedimiento de la invención permite la obtención por primera vez, (R)-pirlindol y (S)-pirlindol en forma de una base libre o a sal farmacéuticamente aceptable en cantidades que permiten realizar estudios preclínicos y clínicos, además de ser un procedimiento que se usa fácilmente a escala industrial a diferencia de procedimientos conocidos en la técnica.

La molécula de pirlindol tiene un grupo de amina secundaria, que tiene carácter básico y por tanto puede formar sales de adición de ácido, que son sales farmacéuticamente aceptables.

El procedimiento descrito en la presente invención permite la obtención de (R)-pirlindol y (S)-pirlindol ambos en su forma de base libre y en forma de sales farmacéuticamente aceptables.

Para fines de esta invención, se considera como enantioméricamente puro cuando la pureza enantiómerica como se calcula mediante cromatografía quiral es igual a o superior al 97%.

El procedimiento de la invención, cuando se aparta de clorhidrato de (rac)-pirlindol, comprende las siguientes etapas:

i) Disolver clorhidrato de (rac)-pirlindol en disolvente acuoso, seguido por una posterior extracción con un disolvente clorado y la eliminación completa del disolvente para obtener (rac)-pirlindol en forma de base libre;

ii) Disolver el (rac)-pirlindol obtenido en la etapa i) en disolvente orgánico seleccionado de la lista en la reivindicación 1, seguido por la adición de un ácido ópticamente activo para la resolución;

iii) Agitar durante de 15 min a 2 h la suspensión formada en la etapa ii) mientras que se produce la precipitación de la sal diastereomérica;

iv) Filtrar la sal diastereomérica obtenida y purificarla mediante suspensión en un disolvente orgánico seleccionado de la lista en la reivindicación 1 para obtener un enantiómero de (S)-pirlindol o (R)-pirlindol en forma de una sal farmacéuticamente aceptable formada con el ácido ópticamente activo;

Además de las etapas de procedimiento detalladas, y en las que los productos que van a obtenerse son enantiómero de (S)-pirlindol o (R)-pirlindol o bien como una base libre o bien como una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable con ácidos orgánicos e inorgánicos adecuados, dicho procedimiento contempla opcionalmente al menos una de las siguientes etapas:

v) Obtener (S)-pirlindol y/o (R)-pirlindol enantioméricamente puros como una base libre mediante disolución del producto obtenido en la etapa iv) en un disolvente acuoso, posterior extracción con disolvente clorado y la eliminación completa del disolvente; y

vi) Obtener S)-pirlindol o (R)-pirlindol en forma de sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables mediante salificación de los (S)-pirlindol y/o (R)-pirlindol enantioméricamente puros en forma de una base libre obtenida en la etapa v) con un ácido farmacéuticamente aceptable

Las operaciones unitarias realizadas, los rendimientos obtenidos, la ausencia de etapas en condiciones difíciles (por ejemplo; altas temperaturas) y especialmente sin la necesidad de usar separación mediante cromatografía hacen este procedimiento particularmente adecuado para uso industrial y como tal único y diferente en comparación con la

técnica anterior.

Para el fin de la presente invención, el término “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a las sales que están, dentro del alcance de la buena evaluación médica, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos y órganos de seres humanos y animales inferiores sin presentar toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares y son proporcionales a una relación de beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables formados con ácidos orgánicos e inorgánicos y las sales farmacéuticamente aceptables formadas con ácidos ópticamente activos según la presente invención.

Las sales de adición de ácido representativas incluyen, pero no se limitan a, acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, digluconato, fumarato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietansulfonato (isetionato), lactato, maleato, metanosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, fosfato, glutamato, bicarbonato, p-toluenosulfonato y undecanoato.

Los ejemplos no limitativos de ácidos que pueden usarse para formar sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables con los compuestos de la invención incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico (HBR) ácido sulfúrico y ácido fosfórico y ácidos orgánicos tales como ácido cítrico, ácido cítrico anhidro, ácido mandélico, ácido succínico y ácido metanosulfónico.

Para el fin de la presente invención, “ácidos ópticamente activos” incluyen (S)-ácido mandélico, (R)-ácido mandélico, ácido (R)-(+)-α-metoxi-α-trifluorometilfenilacético, ácido (S)-(-)-α-metoxi-α-trifluorometilfenilacético, ácido (1S,3R)-(-)-canfórico, ácido (1R, 3S)-(+)-canfórico, ácido L-(-)-málico, ácido D-(+)-málico, o ácidos ópticamente activos bien conocidos de manera similar en la técnica.

Para los fines de la presente invención el término “disolvente acuoso” se refiere a agua o mezclas de agua con otros disolventes orgánicos, en los que el agua es el componente principal, es decir, está presente en una cantidad no inferior al 95% (v/v).

Para fines de esta invención el término “disolvente orgánico” se refiere a disolventes usados comúnmente en la química orgánica o mezclas de los mismos en cualquier proporción, por el cual los disolventes orgánicos usados en las etapas ii) y iv) del procedimiento de la presente invención se seleccionan del grupo que consiste en: metanol, etanol, propanol, 1-butanol, 2-butanol, alcohol terc-butílico, 2-butanona, acetona, etil metil cetona, metil isobutil cetona, dimetilsulfóxido, 1,2-dicloroetano, dietil éter, dimetil éter, dimetilformamida, metil terc-butil éter, 2-propanol, piridina, tolueno, xileno y similares, y mezclas de los mismos en cualquier proporción.

Se prefieren los siguientes disolventes: etanol, metanol, 1-butanol, 2-butanol, alcohol terc-butílico, acetona, metil etil cetona e isopropanol así como mezclas de los mismos en cualquier proporción, tales como isopropanol/acetona (1:1), etanol/acetona (1:1), etanol/metil isobutil cetona (1:1) y etanol/1-butanol (1:4).

Para fines de esta invención el término “disolvente clorado” significa cloroformo, diclorometano, cloruro de metileno, triclorometano o tetracloruro de carbono, o mezclas de los mismos en cualquier proporción.

Los compuestos obtenidos por el procedimiento según la presente invención son:

(S)-mandelato de (R)-pirlindol;

(R)-mandelato de (S)-pirlindol;

(R)-(+)-α-metoxi-α-trifluorometil-fenilacetato de (S)-pirlindol;

bromhidrato de (R)-pirlindol;

medilato de (R)-pirlindol;

citrato de (S)-pirlindol;

citrato de (R)-pirlindol;

(R)-pirlindol (base libre);

(S)-pirlindol (base libre);

Ejemplos de otros compuestos que pueden obtenerse por el procedimiento de la invención son:

bromhidrato de (S)-pirlindol

mesilato de (S)-pirlindol

bencenosulfonato de (S)-pirlindol

p-toluenosulfonato de (R)-pirlindol

bisulfato de (S)-pirlindol

oxalato de (R)-pirlindol

maleato de (R)-pirlindol

acetato de (S)-pirlindol

glutamato de (S)-pirlindol

lactato de (S)-pirlindol

adipato de (R)-pirlindol

benzoato de (R)-pirlindol

malato de (S)-pirlindol

EJEMPLOS

Los ejemplos a continuación pretenden ilustrar la invención y no deben interpretarse como limitativo de los mismos.

EJEMPLO 1

(S)-Mandelato de (R)-pirlindol

Se disolvieron 100 g (0,38 moles) de clorhidrato de (R,S)-pirlindol en 16 L de agua desionizada a temperatura ambiente. A la disolución se añadieron 42,4 g (0,4 moles) de carbonato de sodio anhidro y se agitó el contenido durante 1 h.

Se extrajo la disolución anterior con 3x4 L de diclorometano y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se evaporaron a vacío hasta sequedad.

Al concentrado se le añadieron 2 L de acetona.

A la disolución anterior se le añadieron, con agitación, una disolución de 27,6 g (0,18 moles) de ácido (S)-mandélico en 150 ml de acetona.

Se continuó la agitación durante 45 minutos.

Se filtró el producto precipitado, se lavó con 2x100 mL de acetona y se secó a vacío a 35ºC-45ºC.

Se suspendió el producto anterior en etanol (250 mL) y posteriormente se filtró y se secó a vacío a 35ºC-45ºC, produciendo 48,5 g (0,13 moles) de (S)-mandelato de (R)-pirlindol, (rendimiento = el 68%). HPLC quiral (pureza enantiómerica = el 98,2%).

EJEMPLO 2

(R)-Mandelato de (S)-pirlindol

Usando el mismo procedimiento que en el ejemplo 1 (excepto que el tiempo de agitación tras la adición del ácido quiral fue de 60 min), partiendo de 100 g (0,38 moles) de clorhidrato de (R,S)-pirlindol y usando 27,6 g (0,18 moles) de ácido (R)-mandélico, produjo 45,6 g (0,12 moles) de (R)-mandelato de (S)-pirlindol (rendimiento = el 63%). HPLC quiral (pureza enantiómerica = el 98,7%).

EJEMPLO 3

(R)-Mandelato de (S)-pirlindol

Usando el mismo procedimiento que en el ejemplo 1, excepto que se usó una mezcla de isopropanol/acetona (1:1) como el disolvente orgánico y el tiempo de agitación tras la adición del ácido quiral fue de 35 min, partiendo de 10 g (0,038 moles) de clorhidrato de (R,S)-pirlindol y usando 2,8 g (0,018 moles) de ácido (R)-mandélico, produjo 4,1 g (0,011 moles) de (R)-mandelato de (S)-pirlindol (rendimiento = el 57,9%). HPLC quiral (pureza enantiómerica = el 98,1%).

EJEMPLO 4

(R)-(+)-α-Metoxi-α-trifluorometilfenilacetato de (S)-pirlindol

Usando el mismo procedimiento que en el ejemplo 1, excepto que se usó una mezcla de etanol/acetona (1:1) como el disolvente orgánico, el tiempo de agitación tras la adición del ácido quiral fue de 55 min y como ácido ópticamente activo, se usó el ácido (R)-(+)-α-metoxi-α-trifluorofenilacético (8,3 g) (0,018 moles), partiendo de 10 g (0,038 moles) de clorhidrato de (R,S)-pirlindol, produjo 4,8 g (0,010 moles) de (R)-(+)-α-metoxi-α-trifluorometilfenilacetato de (S)-pirlindol (rendimiento = el 52,6%). HPLC quiral (pureza enantiómerica = el 97,7%).

EJEMPLO 5

Bromhidrato de (R)-pirlindol

Se disolvió el producto obtenido en el ejemplo 1 (10 g, 0,027 moles) en 550 ml de agua desionizada. Se extrajo la fase acuosa con 3 x 300 ml de cloroformo. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se evaporaron hasta sequedad a vacío y se añadieron 200 ml de acetona.

A la disolución anterior, con agitación, se le añadió una disolución de 6 ml de HBr (disolución acuosa del 48%) (0,04 moles).

Se filtra el producto precipitado seco, se lavó con 2x10 ml de acetona y se secó a vacío a 35ºC-45ºC.

Se suspendió el producto anterior en etanol/metil isobutil cetona (1:1) (250 mL) y posteriormente se filtró y se secó a vacío a 35ºC-45ºC, produciendo 6,5 g (0,021 moles) de bromhidrato de (R)-pirlindol (rendimiento = el 77,8%). HPLC quiral (pureza enantiómerica = el 97,9%).

EJEMPLO 6

Citrato de (R)-pirlindol

Se disolvió el producto obtenido en el ejemplo 1 (10 g, 0,027 moles) en 550 ml de agua desionizada. Se extrajo la fase acuosa con 3 x 300 ml de tricloroetano. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se evaporaron hasta sequedad a vacío y se añadieron 200 ml de acetona.

A la disolución anterior, con agitación se añadieron 7,7 g de ácido cítrico anhidro (0,04 moles).

Se filtró el producto precipitado seco, se lavó con 2x10 ml de acetona y se secó a vacío a 35ºC-45ºC.

Se suspendió el producto anterior en etanol/ 1-butanol (1:4) (250 mL) y posteriormente se filtró y se secó a vacío a 35ºC-45ºC, produciendo 9,2 g (0,020 moles) de citrato de (R)-pirlindol (rendimiento = el 74,1%). HPLC quiral (pureza enantiómerica = el 97,6%).

EJEMPLO 7

Mesilato de (R)-pirlindol

Partiendo de 10 g de (S)-mandelato de (R)-pirlindol obtenido en el ejemplo 1 y siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 5 usando ácido metanosulfónico como ácido aceptable farmacéutico, se obtuvieron 7,4 g (0,023 moles) de mesilato de (R)-pirlindol (rendimiento = el 85,2%). HPLC quiral (pureza enantiómerica = el 98,0%).

EJEMPLO 8

Bromhidrato de (S)-pirlindol

Partiendo de 10 g de (R)-mandelato de (S)-pirlindol obtenido en el ejemplo 2 usando ácido bromhídrico como ácido aceptable farmacéutico, y siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 6, se obtuvieron 7,4 g (0,024 moles) de bromhidrato de (S)-pirlindol (rendimiento = el 88,9%). HPLC quiral (pureza enantiómerica = el 98,2%).

EJEMPLO 9

Mesilato de (S)-pirlindol

Partiendo de 10 g de (R)-mandelato de (S)-pirlindol obtenido en el ejemplo 2 y siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 6 usando ácido metanosulfónico como ácido aceptable farmacéutico, se obtuvieron 6,8 g (0,021 moles) de mesilato de (S)-pirlindol (rendimiento = el 77,8%). HPLC quiral (pureza enantiómerica = el 98,0%).

EJEMPLO 10

Citrato de (S)-pirlindol

Partiendo de 10 g de (R)-mandelato de (S)-pirlindol obtenido en el ejemplo 2 y siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 6 usando ácido cítrico como ácido aceptable farmacéutico, se obtuvieron 9,5 g (0,021 moles) de citrato de (R)-pirlindol (rendimiento = el 77,8%). HPLC quiral (pureza enantiómerica = el 98,5%).

EJEMPLO 11

(R)-Pirlindol (base libre)

Se disolvió el producto obtenido en el ejemplo 1 (2 g, 0,005 moles) en 110 ml de agua desionizada. Se extrajo la fase acuosa con 3 x 75 ml de diclorometano. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se evaporaron a vacío hasta eliminación completa del disolvente y se colocaron a 0ºC/5ºC durante la noche. Se produjo cristalización. Se obtuvieron 1,1 g (0,0049 moles) de ((R)-pirlindol (base libre) (rendimiento = el 98%). HPLC quiral (pureza enantiómerica = el 98,3%).

EJEMPLO 12

(S)-Pirlindol (base libre)

Se disolvió el producto obtenido en el ejemplo 2 (2 g, 0,005 moles) en 110 ml de agua desionizada. Se extrajo la fase acuosa con 3 x 75 ml de tricloroetano. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se evaporaron a vacío hasta la eliminación completa del disolvente y se colocaron a 0ºC/5ºC durante la noche. Se produjo cristalización. Se obtuvieron 1,1 g (0,0049 moles) de (S)-pirlindol (base libre) (rendimiento = el 98%). HPLC quiral (pureza enantiómerica = el 97,8%).

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para obtener enantiómeros de pirlindol ópticamente activos, en forma de una base libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable caracterizado por llevar a cabo una resolución mediante cristalización con ácidos ópticamente activos de (rac)-pirlindol en forma de base libre, en el que tal procedimiento comprende el aislamiento de (rac)-pirlindol en forma de base libre, disolviéndolo en un disolvente orgánico seleccionado del grupo que consiste en: metanol, etanol, propanol, 1-butanol, 2-butanol, alcohol terc-butílico, 2-butanona, acetona, etil metil cetona, metil isobutil cetona, dimetilsulfóxido, 1,2-dicloroetano, dietil éter, dimetil éter, dimetilformamida, metil terc-butil éter, 2-propanol, piridina, tolueno, xileno o mezclas de los mismos en cualquier proporción, añadiendo el ácido ópticamente activo y agitando la suspensión desde 15 minutos hasta 2 horas así como usando un disolvente orgánico seleccionado del mismo grupo en la purificación.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque los enantiómeros de pirlindol ópticamente activos son (S)-pirlindol o (R)-pirlindol enantioméricamente puros.

3. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por que comprende las siguientes etapas:

i) Disolver clorhidrato de (rac) -pirlindol en un disolvente acuoso, seguido por una posterior extracción con un disolvente clorado y la eliminación completa del disolvente para obtener (rac)-pirlindol en forma de base libre;

ii) Disolver el (rac)-pirlindol obtenido en la etapa i) en el disolvente orgánico según la reivindicación 1, seguido por la adición de un ácido ópticamente activo para la resolución;

iii) Agitar durante de 15 min a 2 h la suspensión formada en la etapa ii) mientras se produce la precipitación de la sal diastereomérica;

iv) Filtrar la sal diastereomérica obtenida y purificarla mediante suspensión en el disolvente orgánico según la reivindicación 1 para obtener un enantiómero de (S)-pirlindol o (R)-pirlindol en forma de una sal farmacéuticamente aceptable formada con el ácido ópticamente activo; y opcionalmente,

v) Obtener (S)-pirlindol y/o (R)-pirlindol enantioméricamente puros como una base libre mediante disolución del producto obtenido en la etapa iv) en un disolvente acuoso, posterior extracción con disolvente clorado y la eliminación completa del disolvente; y, opcionalmente,

vi) Obtener S)-pirlindol o (R)-pirlindol en forma de sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables mediante salificación de (S)-pirlindol y/o (R)-pirlindol enantioméricamente puros en forma de una base libre obtenida en la etapa v) con un ácido farmacéuticamente aceptable para formar una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de un enantiómero de S)-pirlindol o (R)-pirlindol.

4. Procedimiento según la reivindicación 3, en el que el ácido ópticamente activo usado en la etapa ii) se selecciona del grupo que consiste en: ácido (R)-mandélico, ácido (R)-(+)-α-metoxi-α-trifluorometilfenilacético, ácido (1R,3S)-(+)-canfórico, ácido D(+)-málico, ácido (S)-mandélico, ácido (S)-(-)-α-metoxi-α-trifluorometilfenilacético, ácido (1S,3R)-(-)-canfórico o ácido L(-)-málico.

5. Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque el compuesto obtenido es (S)-pirlindol enantioméricamente puro como sal de (R)-mandelato.

6. Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque el compuesto obtenido es (R)-pirlindol enantioméricamente puro como una sal de (S)-mandelato.

7. Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque el compuesto obtenido es una sal de bromhidrato de (S)-pirlindol enantioméricamente puro.

8. Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque el compuesto obtenido es una sal de bromhidrato de (R)-pirlindol enantioméricamente puro.

9. Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque el compuesto obtenido es una sal de citrato de (S)-pirlindol enantioméricamente puro.

10. Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque el compuesto obtenido es una sal de citrato de (R)-pirlindol enantioméricamente puro.

11. Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque el compuesto obtenido es una sal de mesilato de (S)-pirlindol enantioméricamente puro.

12. Procedimiento según la reivindicación 4 caracterizado porque el compuesto obtenido es una sal de mesilato de (R)-pirlindol enantioméricamente puro.

13. Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque el compuesto obtenido es una sal de (R)-(+)-α-metoxi-α-trifluorometilfenilacetato de (R)-pirlindol enantioméricamente puro.

14. Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque el compuesto obtenido es una sal de (R)-(+)-α-metoxi-α-trifluorometilfenilacetato de (S)-pirlindol enantioméricamente puro.

15. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el compuesto obtenido es (R)-pirlindol enantioméricamente puro en forma de base libre.

16. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el compuesto obtenido es (S)-pirlindol enantioméricamente puro en forma de base libre.