

ROYAUME DU MAROC  
-----  
OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE (19)  
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE  
-----



المملكة المغربية  
-----  
المكتب المغربي  
للملكية الصناعية والتجارية  
-----

## (12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication : **MA 39449 B1** (51) Cl. internationale : **C07D 487/06; C07B 57/00**

(43) Date de publication :  
**31.07.2018**

---

(21) N° Dépôt :  
**39449**

(22) Date de Dépôt :  
**09.05.2014**

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:  
**PCT/PT2014/000027 09.05.2014**

(71) Demandeur(s) :  
**TECNIMEDE SOCIEDADE TECNICO-MEDICINAL S.A., Rua Tapada Grande, N.º 2  
Abrunheira P-2710-089 Sintra (PT)**

(72) Inventeur(s) :  
**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 ; E OLIVEIRA  
SANTOS, Pedro Paulo de Lacerda**

(74) Mandataire :  
**ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**

---

(54) Titre : **PROCÉDÉ D'OBTENTION D'ÉNANTIOMÈRES DE PIRLINDOLE OPTIQUEMENT  
ACTIFS ET DE SELS DE CEUX-CI**

(57) Abrégé : La présente invention concerne un nouveau procédé d'obtention d'énantiomères de pirlindole optiquement actifs, sous forme d'une base libre ou sous forme de sels pharmaceutiquement acceptables. Les produits obtenus selon la présente invention sont énantiomériquement purs et sont utiles en médecine.

-أ-

(عملية للحصول على متشاكلات بيرليندول نشطة ضوئياً وأملاح منها)

### الملخص

يتعلق الاختراع الحالي بتوفير عملية جديدة للحصول على متشاكلات بيرليندول نشطة ضوئياً، في

صورة قاعدة حرة أو في صورة أملاح مقبولة صيدلانياً.

تعد المنتجات التي تم الحصول عليها وفقاً للاختراع الحالي نقية تشاكلياً ومفيدة في الدواء.

5

10

15



(عملية للحصول على متشاكلات بيرليندول نشطة ضوئياً وأملاح منها)

### الوصف الكامل

#### المجال التقني

يتعلق الاختراع الحالي بعملية للحصول على متشاكلات بيرليندول نشطة ضوئياً، في صورة قاعدة حرة

5 أو في صورة أملاح مقبولة صيدلانياً.

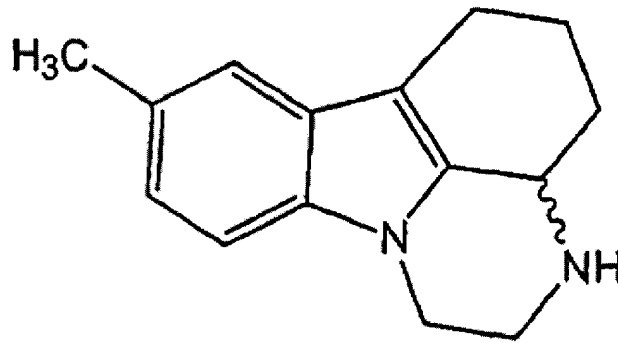
وتعد متشاكلات بيرليندول نشطة ضوئياً وفقاً للاختراع الحالي عبارة عن (R)-بيرليندول و(S)-بيرليندول.

وتعد المنتجات التي تم الحصول عليها وفقاً للاختراع الحالي نقية تشاكلياً ومفيدة في الدواء.

#### الخلفية التقنية

10 يعد مركب بيرليندول، 2، 3، أ، 4، 5، 6-هكسا هيدرو-1H-8-ميثيل-بيرازين [1، 2، 3] -

[k، z]، عبارة عن مركب رباعي حلقي له الصيغة I.



(I)

يكون البيرليندول عبارة عن مونو أمين أكسيداز قابل للإنعكاس A عبارة عن مشط مفيد حتى الآن

كدواء لعلاج الاكتئاب.

15 ويكون لبيرليندول ذرة كربون غير متماثلة تتضمن وجود متشاكلين، (S)- بيرليندول و(R)-

بيرليندول.

Q

- توضح الحالة الراهنة في المجال العديد من الطرق للفصل التثاكلي لبيرليندول. على سبيل المثال،  
يكشف The Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 18(1998) 605- 614, "Enantiomeric separation of pirlindole by  
liquid chromatography using different types of chiral  
stationary phases", Ceccato et al 5  
الكروماتوجراف السائل (LC) باستخدام ثلاثة أطوار ثابتة كيرالية مختلفة.  
يكشف The Journal of Pharmaceutical and Biomedical  
Analysis 27(2002) 447-455, "Automated determination of  
pirlindole enantiomers in plasma by on-line coupling of a pre-  
column packed with restricted access material to a chiral 10  
liquid chromatographic column", Chiap et al.  
تعبئته مسبقاً بمادة مقيدة الدخول لتنظيف العينة مقترنة بعمود يحتوي على طور ثابت كيرالي أساسه  
السيليلوز للفصل والتحليل الكمي للمتراكبات.  
وفقاً للفرن السابق، *Chirality 11:261-266 (1999)*، فشلت جميع المحاولات للحصول  
على المتراكبات من البيرليندول عن طريق التبلر الانتقائي مع أحماض نشطة ضوئياً بالقياس المعلمي 15  
(بضعة جرامات) مثل ملح الهيدروكلوريد، باستخدام تقنية الاشتقاق فيما يتعلق بالكروماتوجراف  
التحضيرية.  
تحدد خصائص العملية التي تم الكشف عنها في الحالة الراهنة للاختراع بصورة نهائية، ويكون التنفيذ  
على النطاق الصناعي وشبه الصناعي نتيجة لضرورة استخدام الفصل باستخدام الكروماتوجراف  
على نطاق كبير الذي يجعل من العملية مكلفة للغاية، صعباً مع إمكانية ضعيفة لاستعادته. 20

وهكذا، هناك حاجة في هذا المجال لإيجاد عمليات جديدة حيوية وذات استخدام صناعي سهل للحصول على متشاكلات من البيرليندول سواء في صورة قاعدة حرة أو على صورة أملاح مقبولة صيدلانياً.

### الكشف عن الاختراع

- 5 وفقاً للاختراع الحالي، يمكن أن يتم الحصول على (R)-بيرليندول و(S)-بيرليندول في صورة قاعدة حرة أو في صورة ملح مقبول صيدلانياً، خلافاً لتعاليم الحالة الراهنة في هذا المجال، عن طريق تبلور (راسيمي) - بيرليندول في صورة قاعدة حرة مع أحماض نشطة ضوئياً والسماح بإنتاجها لاحقاً على صورة قاعدة حرة أو في صورة أملاح مقبولة صيدلانياً.
- وبالتالي، يتمثل الهدف من الاختراع الحالي في توفير عملية للحصول على متشاكلات (R)-بيرليندول و(S)- (10) نشطة ضوئياً، في صورة قاعدة حرة أو في صورة ملح مقبول صيدلانياً تتميز بإجراء إنحلال عن طريق التبلر مع أحماض نشطة ضوئياً من (راسيمي)-بيرليندول في صورة قاعدة حرة.
- تكون متشاكلات البيرليندول النشطة ضوئياً (S)- بيرليندول أو (R)-بيرليندول نقي تشاكلياً.
- وبالتالي، يتمثل غرض آخر من الاختراع الحالي في توفير عملية تتميز بإنها تشتمل على الخطوات التالية:

- 15 (1) إذابة هيدروكلوريد بيرليندول - (راسيمي) في مذيب مائي، يليه استخلاص لاحق باستخدام مذيب معالج بالكلور وإزالة كاملة للمذيب للحصول على بيرليندول- (راسيمي) في صورة القاعدة الحرة؛
- (2) إذابة البيرليندول-(الراسيمي) الذي تم الحصول عليه في الخطوة (1) في مذيب عضوي، يتبع بإضافة حمض نشط ضوئياً للإنحلال؛

3) تقليب من 15 دقيقة إلى ساعتين المعلق الذي تم تشكيله في الخطوة 2) أثناء حدوث ترسيب ملح مزدوج التجاسم؛

4) ترشيح الملح مزدوج التجاسم الذي تم الحصول عليه ووتنقيته باستخدام المعلق في مذيب عضوي للحصول على متشاكل (S)- بيرليندول أو (R)- بيرليندول في صورة ملح مقبول صيدلانياً تم تشكيله مع الحمض النشط ضوئياً؛ وبشكل اختياري،

5) الحصول على (S)- بيرليندول و/أو (R)- بيرليندول نقي تشاكلياً في صورة قاعدة حرة عن طريق حل المنتج الذي تم الحصول عليه في الخطوة 4) في مذيب مائي، استخلاص لاحق مع مذيب معالج بالكحول وإزالة كاملة للمذيب؛ وأيضاً، بشكل اختياري،

6) الحصول على (S)- بيرليندول أو (R)- بيرليندول في صورة حمض مقبول صيدلانياً بإضافة الأملاح عن طريق تمليح (S)- بيرليندول و/أو (R)- بيرليندول نقي تشاكلياً في صورة قاعدة حرة تم الحصول عليها في الخطوة 5) مع حمض مقبول صيدلانياً لتشكيل ملح إضافة لحمض مقبول صيدلانياً من متشاكل (S)- بيرليندول أو (R)- بيرليندول.

ويتمثل هدف آخر من الاختراع الحالي في توفير عملية على النحو المحدد مسبقاً حيث يتم اختيار الحمض النشط ضوئياً المستخدم في الخطوة 2) من المجموعة التي تتألف من: حمض (R)-المنديليك، حمض (R)-(+)- $\alpha$ -ميثوكسي- $\alpha$ -تراي فلورو فينيل أسيتيك، (1R, 3S)-(+)-حمض كافور، حمض (+)D-حمض ماليك، حمض (S)-المنديليك، حمض (S)-(-)- $\alpha$ -ميثوكسي- $\alpha$ -تراي فلورو فينيل الأسيتيك، (3R, S1)-(+)-حمض كافور أو (-)L-حمض ماليك.

وهناك أيضاً غرض آخر من الاختراع الحالي يتمثل في عملية على النحو المحدد مسبقاً حيث يتم اختيار المذيب العضوي المستخدم في الخطوات 2) و4) من المجموعة التي تتألف من: ميثانول،

إيثانول، بروبانول، 1-بيوتانول، 2-بيوتانول، t-بيوتيل كحول، 2-بيوتانول، أسيتون، إيثيل ميثيل كيتون، ميثيل أيزوبيوتيل كيتون، دي ميثيل سلفوكسيد، 1,2-دي كلورو إيثان، دي إيثيل إثير، دي



تتضمن ظروف العملية الأساسية أعلاه العزل السابق للبيرليندول الراسيمي، الذي بدونه، وبشكل مدهل، ليس من الممكن اجراء الإنحلال بصورة فعالة، ومدة التقليل بعد إضافة الحمض النشط ضوئياً التي يجب التحكم فيها على وجه الخصوص لتجنب تكوين خليط راسيمي، والنوع المحدد من المذيب العضوي المستخدم في طور الإضافة من الحمض النشط ضوئياً والتنقية.

5 أتضح لمقدمي الطلب أنه لفترات قصيرة من التقليل، بعد إضافة الحمض النشط ضوئياً لبيرليندول - (راسيمي) في صورة قاعدة حرة، ويكون الإنحلال غير فعال ولفترات طويلة من التقليل، يحدث تكوين الخليط الراسيمي.

كقاعدة عامة، يحدث التقليل خلال الفترة التي تتراوح من 15 دقيقة إلى ساعتين. وبشكل مفضل، يتم اجراء التقليل أثناء الفترة من 30 دقيقة إلى ساعة.

10 أتضح أيضاً لمقدمي الطلب أن اختيار المذيب العضوي المحدد لطور إضافة الحمض النشط ضوئياً (الإنحلال) والتنقية مهمة للغاية لأنها تؤثر بشكل ملحوظ على فاعلية وإنتاج عملية الإنحلال.

تسمح العملية وفقاً للاختراع الحالي بالحصول للمرة الأولى على، (R)-بيرليندول و(S)- بيرليندول في صورة قاعدة حرة أو في صورة ملح مقبول صيدلانياً بكميات تُمكن من اجراء دراسات إكلينيكية ودراسات ما قبل الفحص الاكلينيكي، بالإضافة إلى إنها تمثل عملية يتم استخدامها بسهولة في العمليات غير المماثلة على المستوى الصناعي المعروفة في هذا المجال.

15 ويكون لجزئ البيرليندول مجموعة أمين ثانوية، التي لها رمز أساسي وبالتالي يمكن أن تُشكل أملاح إضافة حمض، التي تعد عبارة عن أملاح مقبولة صيدلانياً.

تسمح العملية التي تم وصفها في الاختراع الحالي بالحصول على كل من (R)-بيرليندول و(S)- بيرليندول في صورة قاعدة حرة وفي صورة ملح مقبول صيدلانياً.

20 لتحقيق أغراض الاختراع الحالي، يتم اعتباره نقياً بصورة تشاكية عندما يكون النقاء التشاكلي كما هو محسوب بالكروماتوجراف الكيرالي مساوياً أو أكبر من 97%.



تشتمل العملية وفقاً للاختراع الحالي، عند الابتعاد عن هيدروكلوريد بيرليندول - (الراسيمي)، على الخطوات التالية:

(1) إذابة هيدروكلوريد بيرليندول - (راسيمي) في مذيب مائي، يلي ذلك استخلاص لاحق مع مذيب معالج بالكور وإزالة كاملة للمذيب للحصول على بيرليندول - (راسيمي) في صورة القاعدة الحرة؛

5 (2) إذابة البيرليندول - (الراسيمي) الذي تم الحصول عليه في الخطوة (1) في مذيب عضوي، يلي ذلك إضافة حمض نشط ضوئياً للإتحلال؛

(3) تقليب من 15 دقيقة إلى ساعتين المعلق الذي تم تشكيله في الخطوة (2) أثناء حدوث ترسيب ملح مزدوج التجاسم؛

(4) ترشيح الملح مزدوج التجاسم الذي تم الحصول عليه وتنقيته عن طريق المعلق في مذيب عضوي للحصول على متشاكل (S) - بيرليندول أو (R) - بيرليندول في صورة ملح مقبول صيدلانياً تم تشكيله مع الحمض النشط ضوئياً.

10

بالإضافة إلى خطوات العملية التفصيلية، عندما تكون النواتج التي تم الحصول عليها عبارة عن متشاكل (S) - بيرليندول أو (R) - بيرليندول إما في صورة قاعدة حرة أو في صورة ملح إضافة حمض مقبول صيدلانياً مع أحماض عضوية وغير عضوية مناسبة، حيث توضح العملية المذكورة بشكل اختياري خطوة واحدة على الأقل من الخطوات التالية:

15

(5) الحصول على مركب (S) - بيرليندول و/أو (R) - بيرليندول نقي تشاكلياً في صورة قاعدة حرة عن طريق إذابة الناتج الذي تم الحصول عليه في الخطوة (4) في مذيب مائي، استخلاص لاحق مع مذيب معالج بالكور وإزالة كاملة للمذيب؛

(6) الحصول على (S) - بيرليندول أو (R) - بيرليندول في صورة أملاح إضافة حمض مقبول صيدلانياً عن طريق تمليح (S) - بيرليندول و/أو (R) - بيرليندول نقي تشاكلياً في صورة قاعدة حرة تم الحصول عليها في الخطوة (5) مع حمض مقبول صيدلانياً.

20



على سبيل المثال حمض السيتريك، حمض السيتريك اللامائي، حمض الماندليك، حمض السكسينيك وحمض ميثان السلفونيك.

لتحقيق الغرض من الاختراع الحالي، تتضمن "أحماض نشطة ضوئياً" حمض (S)-الماندليك، حمض (R)-الماندليك، حمض (R)-(+)- $\alpha$ -ميثوكسي-تراي فلورو فينيل الأسيتيك، حمض (S)-(-)- $\alpha$ -ميثوكسي-تراي فلورو فينيل الأسيتيك، حمض (3S,1R)-(-)- $\alpha$ -ميثوكسي-تراي فلورو فينيل الأسيتيك، حمض كافور، (3S,1R)-(+)-حمض كافور، L-(-)-حمض ماليك، D-(+)-حمض ماليك، أو بشكل مماثل أحماض نشطة ضوئياً.

لتحقيق أغراض الاختراع الحالي، يشير التعبير "مذيب مائي" إلى الماء أو خلطات من الماء مع مذيبات عضوية أخرى، حيث يكون الماء هو المكون الرئيسي، أي، يوجد بكمية لا تقل عن 95% (حجم/حجم). 10

لتحقيق أغراض الاختراع الحالي، يشير التعبير "مذيب عضوي" إلى المذيبات المستخدمة بصورة شائعة في الكيمياء العضوية أو خلطات منها بأي نسب.

يتم اختيار الأمثلة غير الحصرية من مذيبات عضوية مستخدمة في الخطوات (2) و(4) من العملية وفقاً للاختراع الحالي من المجموعة التي تتألف من: ميثانول، إيثانول، بروبانول، 1-بيوتانول، 2-بيوتانول، t-بيوتيل الكحول، 2-بيوتانول، أسيتون، إيثيل ميثيل كيتون، ميثيل أيزوبيوتيل كيتون، داي ميثيل سلفوكسيد، 1،2-داي كلورو إيثان، إيثر داي إيثيل، إيثر داي ميثيل، داي ميثيل فورماميد، إيثر ميثيل t-بيوتيل، 2-بروبانول، بيريدين، تولوين، زيلين وما شابه ذلك، وخلطات منها بأي نسبة.

يفضل المذيبات التالية: إيثانول، ميثانول، 1-بيوتانول، 2-بيوتانول، t-بيوتيل الكحول، أسيتون، ميثيل إيثيل كيتون وأيزو بروبانول بما في ذلك خلطات منها بأي نسب، على سبيل المثال، أيزو بروبانول/أسيتون (1:1)، إيثانول/أسيتون (1:1)، إيثانول/ميثيل أيزوبيوتيل كيتون (1:1) وإيثانول/1-بيوتانول (4:1).

لتحقيق أغراض الاختراع الحالي، يقصد بالتعبير "مذيب معالج بالكلور" كلوروفورم، داي كلورو ميثان، كلوريد الميثيلين، تراي كلوروميثان أو تترا كلوريد كربون، أو خلائط منها بأي نسب.

المركبات التي تم الحصول عليها وفقاً للاختراع الحالي عبارة عن:

(S) - بيرليندول (S)-مانديلات؛

(S) - بيرليندول (R)-مانديلات؛ 5

(S) - بيرليندول (R)-(+)- $\alpha$ -ميثوكسي- $\alpha$ -أسيتات تراي فلوروفينيل؛

(R)-بيرليندول هيدروبروميد؛

(R)-بيرليندول ميسيلات؛

(S) - بيرليندول سيترات؛

(R)-بيرليندول سيترات؛ 10

(R)-بيرليندول (قاعدة حرة)؛

(S) - بيرليندول (قاعدة حرة)؛

هناك أمثلة من المركبات الأخرى التي يمكن الحصول عليها عن طريق عملية وفقاً للاختراع الحالي

تتمثل في:

(S) - بيرليندول هيدروبروميد 15

(S) - بيرليندول ميسيلات

(S) - بيرليندول بنزين سلفونات

(R)-بيرليندول p-تولوين سلفونات

(S) - بيرليندول بيسلفات

(R)-بيرليندول أوكسالات 20

(R)-بيرليندول ماليات

9

(S) - بيرلندول أسيتات

(S) - بيرلندول جلوتامات

(S) - بيرلندول لاكتات

(R) - بيرلندول أدبيات

(R) - بيرلندول بنزوات

5

(S) - بيرلندول مالات

### الأمثلة

يقصد من الأمثلة أدناه توضيح الاختراع الحالي ولا ينبغي اعتبارها مقيدة له.

### مثال 1

(R) - بيرلندول (S) - مانديلات

10

تم إذابة 100 جم (0.38 مول) من هيدروكلوريد (R، S) - بيرلندول في 16 لتر ماء منزوع الأيونات عند درجة حرارة الغرفة. تم إضافة 42.4 جم (0.4 مول) من محلول كربونات الصوديوم اللامائية إلى المحلول وتم تقليب المحتوى لمدة ساعة.

تم استخلاص المحلول أعلاه مع 3 × 4 لتر من داي كلورو ميثان وتم تجفيف الأطوار العضوية المجمعة على سلفات الصوديوم وتم تبخيرها في وسط مفرغ لتجفيفها.

15

تم إضافة 2 لتر من الأسيتون إلى ناتج التركيز.

تم إضافة، مع التقليب، محلول من 27.6 جم (0.18 مول) من حمض (S) - المنديليك في 150 مل من الأسيتون إلى المحلول أعلاه.

استمر التقليب لمدة 45 دقيقة.

20

9

تم ترشيح الناتج المترسب، وغسله باستخدام  $2 \times 100$  مللي لتر من الأسيتون وتجفيفه في وسط مفرغ عند  $35^\circ\text{M} - 45^\circ\text{M}$ .

تم تعليق الناتج أعلاه في إيثانول (250 مللي لتر) وتم ترشيحه لاحقاً وتم تجفيفه في وسط مفرغ عند  $35^\circ\text{M} - 45^\circ\text{M}$ ، للحصول على 48.5 جم (0.13 مول) من (R)-بيرليندول (S)-مانديلات، (بناتج = 68%) . HPLC كيرالي (بنقاء تشاكلي = 98.2%).

5

### مثال 2

#### (S)- بيرليندول (R)-مانديلات

باستخدام نفس الطريقة، كما في المثال 1 (باستثناء أن زمن التقليب بعد إضافة الحمض الكيرالي أصبح 60 دقيقة)، بداية من 100 جم (0.38 مول) من هيدروكلوريد (S,R)-بيرليندول وباستخدام 27.6 جم (0.18 مول) من حمض (R)-المنديليك، للحصول على 45.6 جم (0.12 مول) من (S)- بيرليندول (R)-مانديلات (بناتج = 63%). HPLC كيرالي (بنقاء تشاكلي = 98.7%).

10

### مثال 3

#### (S)- بيرليندول (R)-مانديلات

باستخدام نفس الطريقة، كما في المثال 1، باستثناء أن خليط من أيزو بروبانول/أسيتون (1:1) تم استخدامه في صورة المذيب العضوي وزمن التقليب بعد إضافة الحمض الكيرالي أصبح 35 دقيقة، بداية من 10 جم (0.038 مول) من هيدروكلوريد (S,R)-بيرليندول وباستخدام 2.8 جم (0.018 مول) من حمض (R)-المانديليك، للحصول على 4.1 جم (0.011 مول) من (S)- بيرليندول (R)-مانديلات (بناتج = 57.9%). HPLC كيرالي (بنقاء تشاكلي = 98.1%).

15

### مثال 4

20

#### (S)- بيرليندول (R)-(+)- $\alpha$ -ميثوكسي- $\alpha$ -تراي فلوروفينيل أسيتات

باستخدام نفس الطريقة كما في المثال 1, باستثناء أن خليط من إيثانول/أسيتون (1:1) تم استخدامه في صورة المذيب العضوي, وزمن التقليب بعد إضافة الحمض الكيرالي أصبح 55 دقيقة وعلى صورة حمض نشط ضوئياً, تم استخدام حمض (R)-(+)- $\alpha$ -ميثوكسي- $\alpha$ -تراي فلورو فينيل الأسيتيك (8.3 جم) (0.018 مول), بداية من من 10 جم (0.038 مول) من هيدروكلوريد (S,R)- بيرليندول, للحصول على 4.8 جم (0.010 مول) من (S)- بيرليندول (R)-(+)- $\alpha$ -ميثوكسي- $\alpha$ -أسيتات تراي فلوروفينيل (بنتاج = 52.6%). HPLC كيرالي (بنقاء تشاكلي = 97.7%).

### مثال 5

#### هيدروبرومييد (R)-بيرليندول

تم إذابة الناتج الذي تم الحصول عليه في المثال 1 (10 جم, 0.027 مول) في 550 مللي من ماء منزوع الأيونات. تم استخلاص الطور المائي باستخدام 3 × 300 مللي من كلوروفورم. تم تخفيف الأطوار العضوية المجمعة على سلفات الصوديوم, تم تبخيرها للتجفيف في وسط مفرغ وتم إضافة 200 مللي من الأسيتون.

تم إضافة محلول من 6 مللي من HBr (48% من محلول مائي) (0.04 مول) مع التقليب إلى المحلول أعلاه.

تم ترشيح الناتج المترسب الجاف, وغسله باستخدام 2 × 10 مللي من الأسيتون وتم تجفيفه في وسط مفرغ عند 35°م - 45°م.

تم تعليق الناتج أعلاه في إيثانول/ميثيل أيزوبيوتيل كيتون (1:1) (250 مللي لتر) وتم ترشيحه لاحقاً وتم تجفيفه في وسط مفرغ عند 35°م - 45°م, للحصول على 6.5 جم (0.021 مول) من هيدروبرومييد (R)-بيرليندول (بنتاج = 77.8%). HPLC كيرالي (بنقاء تشاكلي = 97.9%).

### مثال 6

#### سيترات (R)-بيرليندول

تم إذابة الناتج الذي تم الحصول عليه في المثال 1 (10 جم، 0.027 مول) في 550 مللي من ماء منزوع الأيونات. تم استخلاص الطور المائي باستخدام  $3 \times 300$  مللي من ترائي كلورو إيثان. تم تخفيف الأطوار العضوية المجمعة على سلفات الصوديوم، تم تبخيرها للتجفيف في وسط مفرغ وتم إضافة 200 مللي من الأسيتون.

- 5 تم إضافة 7.7 جم من حمض السيتريك اللامائي (0.04 مول) إلى المحلول أعلاه، مع التقليب.
- تم ترشيح الناتج المترسب الجاف، وغسله باستخدام  $2 \times 10$  مل من الأسيتون وتم تجفيفه في وسط مفرغ عند  $35^\circ\text{M} - 45^\circ\text{M}$ .
- تم تعليق الناتج أعلاه في إيثانول/1-بيوتانول (4:1) (250 مللي) وبالتالي تم ترشيحه وتم تجفيفه في وسط مفرغ عند  $35^\circ\text{M} - 45^\circ\text{M}$ ، للحصول على 9.2 جم (0.020 مول) من سترات (R)- بيرليندول (بناتج = 74.1%). HPLC كيرالي (بنقاء تشاكلي = 97.6%).
- 10

### مثال 7

#### ميسيلات (R)-بيرليندول

- بداية من 10 جم من (R)-بيرليندول (S)-مانديلات التي تم الحصول عليها في المثال 1 بإتباع الطريقة الموصوفة في المثال 5 باستخدام حمض ميثان السلفونيك في صورة حمض مقبول صيدلانياً، تم الحصول على 7.4 جم (0.023 مول) من ميسيلات (R)-بيرليندول (بناتج = 85.2%).
- 15 HPLC كيرالي (بنقاء تشاكلي = 98.0%).

### مثال 8

#### هيدروبروميد (S)-بيرليندول

- بداية من 10 جم من (S)-بيرليندول (R)-مانديلات التي تم الحصول عليها في المثال 2 باستخدام حمض هيدروبروميك في صورة حمض مقبول صيدلانياً، بإتباع الطريقة الموصوفة في المثال 6، تم
- 20



الحصول علي 7.4 جم (0.024 مول) من هيدروبروميديد (S) - بيرليندول (بنتج = 88.9%).  
HPLC كيرالي (بنقاء تشاكلي = 98.2%).

### مثال 9

#### ميسيلات (S) - بيرليندول

5 بداية من 10 جم من (S) - بيرليندول (R) -مانديلات التي تم الحصول علي في المثال 2 بإتباع الطريقة الموصوفة في المثال 6 باستخدام حمض ميثان السلفونيك في صورة حمض مقبول صيدلانياً، تم الحصول علي 6.8 جم (0.021 مول) من ميسيلات (S) - بيرليندول (بنتج = 77.8%). عمود HPLC كيرالي (بنقاء تشاكلي = 98.0%).

### مثال 10

#### 10 سيترات (S) - بيرليندول

بداية من 10 جم من (R) -مانديلات من (S) - بيرليندول التي تم الحصول عليها في المثال 2 بإتباع الطريقة الموصوفة في المثال 6 باستخدام حمض السيتريك في صورة حمض مقبول صيدلانياً، تم الحصول علي 9.5 جم (0.021 مول) من سيترات (R) -بيرليندول (بنتج = 77.8%). HPLC كيرالي (بنقاء تشاكلي = 98.5%).

### مثال 11 15

#### (R) -بيرليندول (قاعدة حرة)

تم إذابة الناتج الذي تم الحصول عليه في المثال 1 (2 جم، 0.005 مول) في 110 مل من ماء منزوع الأيونات. تم استخلاص الطور المائي باستخدام 3 × 75 مل من داي كلوروميثان. تم تخفيف الأطوار العضوية المجمعة على سلفات الصوديوم، تم تبخيرها في وسط مفرغ حتى الإزالة الكاملة للمذيب ووضعها عند صفر 5°م طوال الليل. تم حدوث التبلور. تم الحصول علي 1.1 جم 20

(0.0049 مول) من (R)-بيرليندول (قاعدة حرة) (بناتج = 98%). HPLC كيرالي (بنقاء  
تساكلي = 98.3%).

## مثال 12

### (S)- بيرليندول (قاعدة حرة)

5 تم إذابة الناتج الذي تم الحصول عليه في المثال 2 (2 جم, 0.005 مول) في 110 مللي من ماء  
منزوع الأيونات. تم استخلاص الطور المائي باستخدام 3 × 75 مللي من تراي كلورو إيثان. تم  
تجفيف الأطوار العضوية المجمعة على سلفات الصوديوم, تم تبخيرها في وسط مفرغ حتى الإزالة  
الكاملة للمذيب وتم وضعها عند صفر م<sup>5</sup>/م طوال الليل. تم حدوث التبخر. تم الحصول على 1.1  
جم (0.0049 مول) من (S)- بيرليندول (قاعدة حرة) (بناتج = 98%). HPLC كيرالي (بنقاء  
10 تساكلي = 97.8%).

15

20

### عناصر الحماية

1. عملية للحصول على متشاكلات بيرليندول نشطة ضوئياً، في صورة قاعدة حرة أو في صورة ملح مقبول صيدلانياً تتميز بإجراء حل عن طريق التبلر باستخدام أحماض نشطة ضوئياً من بيرليندول - (راسيمي) في صورة القاعدة الحرة، حيث تشمل تلك العملية على التقليب من 15 دقيقة إلى ساعتين بعد إضافة الحمض النشط ضوئياً إلى بيرليندول - (راسيمي) في صورة القاعدة الحرة، واختيار مذيب عضوي لطور الإضافة والتنقية، من المجموعة التي تتألف من: ميثانول، إيثانول، بروبانول، 1-بيوتانول، 2-بيوتانول، كحول t-بيوتيل، 2-بيوتانول، أسيتون، إيثيل ميثيل كيتون، ميثيل أيزوبيوتيل كيتون، داي ميثيل سلفوكسيد، 1، 2-داي كلورو إيثان، إيثر داي إيثيل، إيثر داي ميثيل، داي ميثيل فورماميد، إيثر ميثيل t-بيوتيل، 2-بروبانول، بيريدين، تولوين، زيلين أو خلطات منها بأي نسبة.
2. عملية وفقاً لعنصر الحماية 1، تتميز بأن متشاكلات البيرليندول النشطة ضوئياً عبارة عن (s)-بيرليندول أو (R)-بيرليندول نقي تشاكلياً.
3. عملية وفقاً لأي من عنصري الحماية 1 و 2 تتميز بأنها تشمل على الخطوات التالية:
  - (1) إذابة هيدروكلوريد بيرليندول - (راسيمي) في مذيب مائي، يليه استخلاص لاحق باستخدام مذيب معالج بالكحول وإزالة كاملة للمذيب للحصول على بيرليندول - (راسيمي) في صورة القاعدة الحرة،
  - (2) إذابة البيرليندول - (الراسيمي) الذي تم الحصول عليه في الخطوة 1) في مذيب عضوي، يتبع ذلك إضافة حمض نشط ضوئياً للانحلال،

- 8 (3) تقليب المعلق الذي تم تشكيله في الخطوة (2) أثناء حدوث ترسيب ملح مزدوج التجاسم،  
9 وذلك لمدة تتراوح من 15 دقيقة إلى ساعتين،
- 10 (4) ترشيح الملح مزدوج التجاسم الذي تم الحصول عليه وتنقيته باستخدام المعلق في مذيب  
11 عضوي للحصول على متشاكل (S)- بيرليندول أو (R)- بيرليندول في صورة ملح مقبول  
12 صيدلانياً تم تشكيله باستخدام الحمض النشط ضوئياً، وبشكل اختياري،
- 13 (5) الحصول على (S)- بيرليندول و/أو (R)- بيرليندول نقى تشاكلياً كقاعدة حرة عن طريق  
14 إذابة الناتج الذي تم الحصول عليه في الخطوة (4) في مذيب مائي، استخلاص لاحق باستخدام  
15 مذيب معالج بالكلور وإزالة كاملة للمذيب، وبشكل اختياري،
- 16 (6) الحصول على (S)- بيرليندول أو (R)- بيرليندول في صورة أملاح إضافة لحمض مقبول  
17 صيدلانياً عن طريق تلميح (S)- بيرليندول و/أو (R)- بيرليندول النقي تشاكلياً في صورة قاعدة  
18 حرة تم الحصول عليها في الخطوة (5) وذلك باستخدام حمض مقبول صيدلانياً لتشكيل ملح  
19 إضافة لحمض مقبول صيدلانياً من متشاكل (S)- بيرليندول أو (R)- بيرليندول.
- 1 4. عملية وفقاً لعنصر الحماية 3 حيث يتم اختيار الحمض النشط ضوئياً المستخدم في  
2 الخطوة (2) من المجموعة التي تتكون من: حمض (R)-ماندليك، حمض (R)-(+)- $\alpha$ -  
3 ميثوكسي- $\alpha$ -تراي فلورو فينيل أسيتيك، حمض (1R، 3S)-(+)-كافور، حمض (+)-D-  
4 ماليك، حمض (S)-ماندليك، حمض (S)-(-)- $\alpha$ -ميثوكسي- $\alpha$ -تراي فلورو فينيل  
5 أسيتيك، حمض (3R، S1)-(+)-كافور أو حمض L (-)-ماليك.
- 1 5. عملية وفقاً لأي من عناصر الحماية من 3 إلى 4 حيث يتم اختيار المذيب العضوي  
2 المستخدم في الخطوتين (2) و(4) من المجموعة التي تتكون من: ميثانول، إيثانول، بروبانول،

- 3 1-بيوتانول، 2-بيوتانول، كحول t-بيوتيل، 2-بيوتانول، أسيتون، إيثيل ميثيل كيتون، ميثيل
- 4 أيزوبيوتيل كيتون، داي ميثيل سلفوكسيد، 1، 2-داي كلورو إيثان، إيثر داي إيثيل، إيثر داي
- 5 ميثيل، داي ميثيل فورماميد، إيثر ميثيل t-بيوتيل، 2-بروبانول، بيريدين، تولوين، زيلين أو
- 6 خلائط منها بأي نسبة.
- 1 6. عملية وفقاً لعناصر الحماية من 4 إلى 5 تتميز بأن المركب الذي تم الحصول عليه عبارة
- 2 عن (S)- بيرليندول نقي تشاكلياً مثل ملح (R)- مانديلات.
- 1 7. عملية وفقاً لعناصر الحماية من 4 إلى 5 تتميز بأن المركب الذي تم الحصول عليه عبارة
- 2 عن (R)-بيرليندول نقي تشاكلياً مثل ملح (S) مانديلات.
- 1 8. عملية وفقاً لعناصر الحماية من 4 إلى 5 تتميز بأن المركب الذي تم الحصول عليه عبارة
- 2 عن ملح هيدروبروميد (S)- بيرليندول نقي تشاكلياً.
- 1 9. عملية وفقاً لعناصر الحماية من 4 إلى 5 تتميز بأن المركب الذي تم الحصول عليه عبارة
- 2 عن ملح هيدروبروميد (R)-بيرليندول نقي تشاكلياً.
- 1 10. عملية وفقاً لعناصر الحماية من 4 إلى 5 تتميز بأن المركب الذي تم الحصول عليه عبارة
- 2 عن ملح سيترات (S)-بيرليندول نقي تشاكلياً.
- 1 11. عملية وفقاً لعناصر الحماية من 4 إلى 5 تتميز بأن المركب الذي تم الحصول عليه عبارة
- 2 عن ملح سيترات (R)-بيرليندول نقي تشاكلياً.
- 1 12. عملية وفقاً لعناصر الحماية من 4 إلى 5 تتميز بأن المركب الذي تم الحصول عليه عبارة
- 2 عن ملح ميسيلات (S)-بيرليندول نقي تشاكلياً.

13. 1 عملية وفقاً لعناصر الحماية من 4 إلى 5 تتميز بأن المركب الذي تم الحصول عليه عبارة عن ملح ميسيلات (R)-بيرليندول نقي تشاكلياً. 2
14. 1 عملية وفقاً لعناصر الحماية من 4 إلى 5 تتميز بأن المركب الذي تم الحصول عليه عبارة عن ملح (R)-بيرليندول (R)-(+)- $\alpha$ -ميتوكسي- $\alpha$ -تراي فلوروفينيل أسيتات نقي تشاكلياً. 2
15. 1 عملية وفقاً لعناصر الحماية من 4 إلى 5 تتميز بأن المركب الذي تم الحصول عليه عبارة عن ملح (S)-بيرليندول (R)-(+)- $\alpha$ -ميتوكسي- $\alpha$ -تراي فلورو فينيل أسيتات نقي تشاكلياً. 2
16. 1 عملية وفقاً لأي من عناصر الحماية من 1 إلى 5 تتميز بأن المركب الذي تم الحصول عليه عبارة عن (R)-بيرليندول نقي تشاكلياً في صورة القاعدة الحرة. 2
17. 1 عملية وفقاً لأي من عناصر الحماية من 1 إلى 5 تتميز بأن المركب الذي تم الحصول عليه عبارة عن (S)-بيرليندول نقي تشاكلياً في صورة القاعدة الحرة. 2

ROYAUME DU MAROC  
\*\*\*\*\*  
OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE  
\*\*\*\*\*



المملكة المغربية  
المكتب المغربي  
للملكية الصناعية والتجارية  
\*\*\*\*\*

**RAPPORT DE RECHERCHE DEFINITIF AVEC OPINION  
SUR LA BREVETABILITE**

*Établi conformément à l'article 43.2 de la loi 17-97 relative à la  
protection de la propriété industrielle telle que modifiée et  
complétée par la loi 23-13*

<b>Renseignements relatifs à la demande</b>	
N° de la demande: 39449	Date de dépôt : 09/11/2016
Déposant : TECNIMEDE SOCIEDADE TECNICO-MEDICINAL S.A.	Date d'entrée en phase nationale : 09/11/2016
Intitulé de l'invention : PROCÉDÉ D'OBTENTION D'ÉNANTIOMÈRES DE PIRLINDOLE OPTIQUEMENT ACTIFS ET DE SELS DE CEUX-CI	
<b>Classement de l'objet de la demande :</b> CIB : C07B57/00, C07D487/06	
Le présent rapport contient des indications relatives aux éléments suivants :	
Partie 1 : Considérations générales	
<input checked="" type="checkbox"/> Cadre 1 : Base du présent rapport <input type="checkbox"/> Cadre 2 : Priorité	
Partie 2 : Opinion sur la brevetabilité	
<input type="checkbox"/> Cadre 3 : Remarques de clarté <input type="checkbox"/> Cadre 4 : Observations à propos de revendications modifiées qui s'étendent au-delà du contenu de la demande telle qu'initialement déposée <input checked="" type="checkbox"/> Cadre 5 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle <input type="checkbox"/> Cadre 6 : Défaut d'unité d'invention	
Examineur: R. TELLAA	Date d'établissement du rapport : 09/07/2018
Téléphone: (+212) 5 22 58 64 14	

**Partie 1 : Considérations générales****Cadre 1 : base du présent rapport**

Les pièces suivantes servent de base à l'établissement du présent rapport :

- Demande telle qu'initialement déposée
- Demande modifiée suite à la notification du rapport de recherche préliminaire :
- Revendications  
17
- Observations à l'appui des revendications maintenues
- Observations des tiers suite à la publication de la demande
- Réponses du déposant aux observations des tiers
- Nouveaux documents constituant des antériorités :
- Suite à la recherche complémentaire (Couvrant les documents de l'état de la technique qui n'étaient pas disponibles à la date de la recherche préliminaire)
  - Suite à la recherche additionnelle (couvrant les éléments n'ayant pas fait l'objet de la recherche préliminaire)
- Observations à l'encontre de la décision de rejet

**Partie 2 : Opinion sur la brevetabilité****Cadre 5: Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle**

Nouveauté (N)	Revendications 1 - 17 Revendications aucune	Oui Non
Activité inventive (AI)	Revendications 1 - 17 Revendications aucune	Oui Non
Possibilité d'application Industrielle (PAI)	Revendications 1 - 17 Revendications aucune	Oui Non

D1: FIRST PREPARATIVE ENANTIOMER RESOLUTION OF PIRLINDOLE, A POTENT ANTIDEPRESSANT DRUG

**1. Nouveauté (N) :**

Aucun document de l'art antérieur ne décrit un procédé qui utilise une résolution par cristallisation avec des acides optiquement actifs de (rac)-pirindole sous forme de base libre.

Par conséquent, l'objet des revendications 1-17 est nouveau au sens de l'article 26 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.



**2. Activité inventive (AI) :**

Le document D1 peut être considéré comme l'état de la technique le plus proche de l'objet de la revendication 1 de la présente demande, il a pour objet la production d'un produit par une méthode de séparation indirecte basée sur la réaction de l'azote secondaire de pirlindole avec des agents dérivés chiraux, néanmoins, la cristallisation sélective conventionnelle des sels de pirlindole avec des acides optiquement actifs n'a pas réussi.

L'objet de la revendication 1 de la présente demande diffère de D1 par l'utilisation d'une résolution par cristallisation avec des acides optiquement actifs de (rac)-pirlindole sous forme de base libre.

Le problème que la présente demande se propose de résoudre peut être considéré comme la fourniture d'un procédé pour l'obtention de deux énantiomères du pirlindole en effectuant une résolution de (rac)-pirlindole par cristallisation avec des acides optiquement actifs.

La solution apportée par la présente demande implique une activité inventive pour les raisons suivantes :

Les exemples fournis dans la description montrent que le problème ci-dessus a été résolu par le procédé revendiqué dans la présente demande, contrairement aux divulgations de l'état de la technique de l'état de la technique où le problème n'a pas pu être résolu.

Par conséquent, l'objet des revendications 1-17 implique une activité inventive au sens de l'article 28 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

**3. Possibilité d'application industrielle (PAI) :**

L'objet de la présente invention est susceptible d'application industrielle au sens de l'article 29 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13, parce qu'il présente une utilité déterminée, probante et crédible.