

## (12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication : **MA 50149 B1** (51) Cl. internationale : **C07D 487/04**

(43) Date de publication :  
**31.03.2022**

---

(21) N° Dépôt :  
**50149**

(22) Date de Dépôt :  
**20.04.2018**

(30) Données de Priorité :  
**24.04.2017 EP 17167851**

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:  
**PCT/IB2018/052753 20.04.2018**

(71) Demandeur(s) :  
**Tecnimed, Sociedade Técnico-Medicinal, SA, Rua da Tapada Grande Nº2  
Abrunheira 2710-089 Sintra (PT)**

(72) Inventeur(s) :  
**SILVA SERRA, João Pedro ; DA COSTA PEREIRA ROSA, Carla Patrícia ; RAMOS  
DAMIL, João Carlos ; CORDEIRO SIMÕES, Ana Vanessa**

(74) Mandataire :  
**SABA & CO., TMP**

**(86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: EP18725642.5**

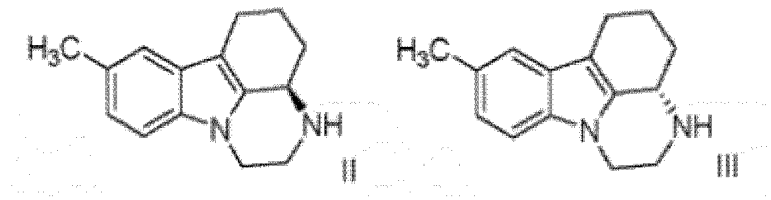
---

(54) Titre : **PROCÉDÉ POUR LA PRÉPARATION DE L'ANNEAU DE PIPÉRAZINE POUR LA  
SYNTHÈSE DE PYRAZINOCARBAZOLE**

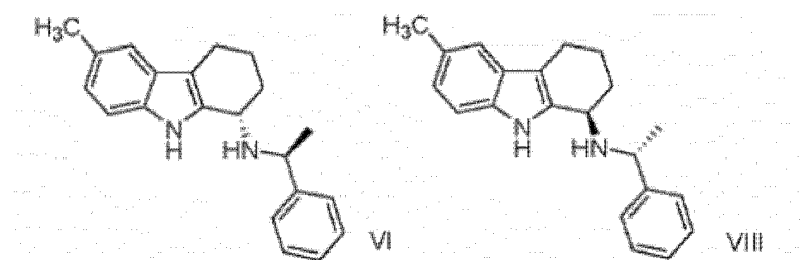
(57) Abrégé : La présente invention concerne un procédé amélioré pour la synthèse d'un cycle pipérazine, en particulier pour la préparation de composés hétérocycliques utiles en tant qu'intermédiaires dans la synthèse de pyrazinocarbazoles tels que le pirlindole antidépresseur. Le procédé de l'invention est utile pour préparer des énantiomères de pirlindole, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ceux-ci.

## Revendications

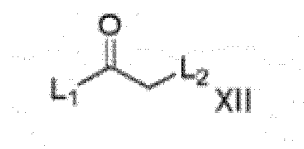
1. Un procédé pour la synthèse d'énantiomères de Pirlindole de formule II ou III



ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ceux-ci, comprenant les étapes suivantes : faire réagir le composé de formule VI (S)-6-méthyl-N-((S)-1-phényléthyl)-2,3,4,9-tétrahydro-1H-carbazol-1-amine ou composé de formule VIII (R)-6-méthyl-N-((R)-1-phényléthyl)-2,3,4,9-tétrahydro-1H-carbazol-1-amine,



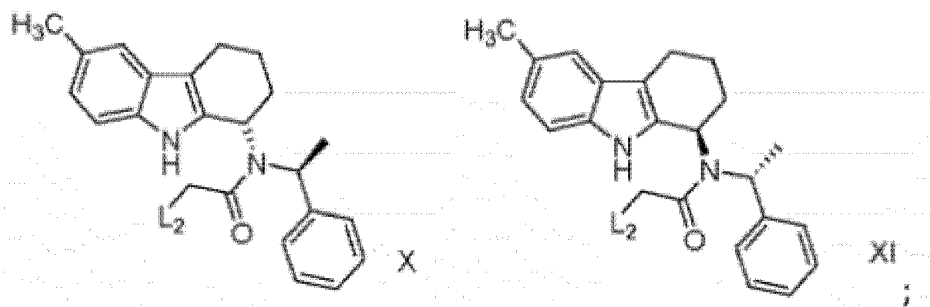
et un composé d'acylation de formule XII



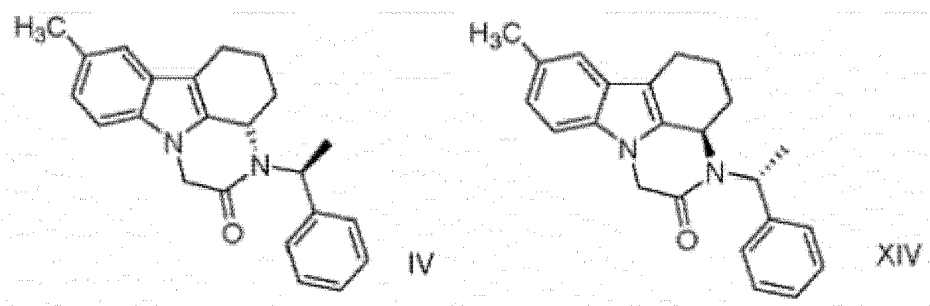
dans lequel L1 est un groupe partant choisi parmi —Br, —Cl, —OTs, —OMs, OH, —OR1, —OCOR1 ou imidazole, R1 est de l'hydrogène, une chaîne alkyle C1-C6 ou un aryle, dans un premier solvant aprotique, en présence d'un agent alcalin pour donner un composé de formule X, N-((S)-6-méthyl-2,3,4,9-tétrahydro-1H-carbazol-1-yl)-N-((S)-1-phényléthyl)acétamide substitué en 2 ou un composé de formule XI, N-((R)-6-méthyl-2,3,4,9-tétrahydro-1H-carbazol-1-yl)-N-((R)-1-phényléthyl)acétamide substitué en 2

MA

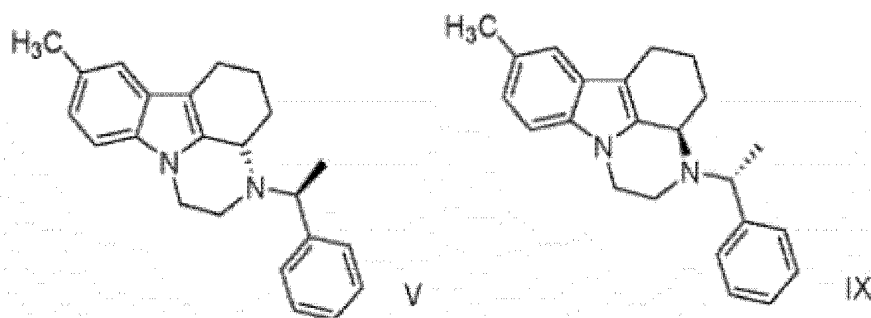
50149B1



cyclisation acétamide indole intramoléculaire d'un composé de formule X ou composé de formule XI dans lequel L<sub>2</sub> est un groupe partant choisi parmi —Br, —Cl, —I, —OTs, —OMs, —OH, —OR<sub>1</sub>, dans un second solvant aprotique, en présence d'un agent alcalin et d'un catalyseur de transfert de phase pour donner un composé de formule IV, (S)-8-méthyl-3-((S)-1-phényléthyl)-3a,4,5,6-tétrahydro-1H-pyrazino[3,2,1-jk]carbazol-2(3H)-one ou un composé de formule XIV (R)-8-méthyl-3-((R)-1-phényléthyl)-3a,4,5,6-tétrahydro-1H-pyrazino[3,2,1-jk]carbazol-2(3H)-one



réduire l'anneau de lactame du composé de formule IV ou du composé de formule XIV à un composé de formule V ou à un composé de formule IX, respectivement, dans un troisième solvant aprotique, en présence d'un agent réducteur



et l'hydrogénolyse catalytique ou le clivage de phényl acide pour donner des énantiomères de Pirlindole de formule II ou III ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

**2.** Le procédé selon la revendication précédente, dans lequel l'agent alcalin est choisi parmi une amine organique tertiaire, un carbonate d'un sel de métal alcalin, un hydrogénocarbonate d'un sel de métal alcalin, ou un sel de métal alcalin.

**3.** Le procédé selon la revendication précédente, dans lequel l'amine organique tertiaire est de la pyridine ou de la triméthylamine.

**4.** Le procédé selon la revendication 2, dans lequel le carbonate d'un sel de métal alcalin est du carbonate de potassium ou du carbonate de sodium, l'hydrogénocarbonate d'un sel de métal alcalin est un hydrogénocarbonate de sodium ou un hydrogénocarbonate de potassium, le sel de métal alcalin est un hydroxyde de sodium ou un hydroxyde de potassium.

**5.** Le procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel l'agent alcalin est un hydroxyde de sodium, en particulier l'agent alcalin étant une solution aqueuse à 50% (p/v) d'hydroxyde de sodium.

**6.** Le procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel le premier solvant aprotique et le second solvant aprotique sont choisis indépendamment parmi le chloroforme, le dichlorométhane, le diméthoxyéthane, l'éther diéthylique ou le toluène, le premier solvant aprotique étant de préférence le toluène, le second solvant aprotique étant de préférence le toluène.

**7.** Le procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel le troisième solvant aprotique est choisi parmi le dichlorométhane, le tétrahydrofurane, l'éther diéthylique ou le toluène, le troisième solvant aprotique étant de préférence le tétrahydrofurane.

**8.** Le procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel L1 est —Cl, L2 est —Cl.

**9.** Le procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel R1 est une chaîne alkyle C1-C6.

**10.** Le procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel le rapport molaire entre l'agent alcalin: composé de formule VI ou VIII: composé de formule XII est situé entre 1:1:1 et 15:1:4, le rapport molaire entre l'agent alcalin: composé de formule VI ou VIII: composé de formule XII étant de préférence 10:1:3.

**11.** Le procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel le rapport molaire entre l'agent alcalin: composé de formule X ou XI: catalyseur de transfert de phase est situé entre 1:1:0,005 et 15:1:0,1, le rapport molaire entre l'agent alcalin: composé de formule X ou XI: catalyseur de transfert de phase étant de préférence 10:1:0,01.

**12.** Le procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel le rapport molaire entre l'agent réducteur: composé de formule IV ou composé de formule XIV est situé entre 1:1 et 4:1, le rapport molaire entre l'agent réducteur: composé de formule IV ou composé de formule XIV étant de préférence 3,3:1.

**13.** Le procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel l'agent réducteur est choisi parmi l'hydrure de lithium et d'aluminium ( $\text{LiAlH}_4$ ), l'hydrure de diisobutylaluminium (Dibal-H), l'hydrure d'aluminium ( $\text{AlH}_3$ ), le bis(2-méthoxyéthoxy)aluminohydrure de sodium ou le complexe borane-tétrahydrofurane (THF), de préférence le bis(2-méthoxyéthoxy)aluminohydrure de sodium.

**14.** Le procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel le catalyseur de transfert de phase est un sel d'halogène d'ammonium quaternaire choisi parmi le bromure de tétrabutylammonium, le bromure de tétraéthylammonium, le bromure de benzyltributylammonium, le sulfate d'hydrogène de tétrabutylammonium et le chlorure de benzyltributylammonium, le catalyseur de transfert de phase étant de préférence le bromure de tétrabutylammonium.

**15.** Le procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel le composé d'acylation XII est le chlorure de chloroacétyle.

**16.** Le procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel le sel pharmaceutiquement acceptable d'énantiomère de Pirlindole II ou III est le sel acétate, sel d'hydrochlorure, sel d'hydrobromure, sel mandélate, sel de citrate, sel de succinate, sel de tartrate, sel de malonate, sel de maléate, sel de méthanesulfonate, sel de lactate, sel d'éthanesulfonate, sel glutamate, sel de phosphate.

**17.** Le procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel l'hydrogénolyse catalytique est exécutée à 20-70 °C, de préférence à 50 °C.

**18.** Le procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel l'hydrogénolyse catalytique est exécutée pour 2-8 heures, de préférence 5 heures.

**19.** Le procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel l'hydrogénolyse catalytique est exécutée avec une pression d'hydrogène située entre 500-2000 kPa, plus préférablement 700 kPa.

**20.** Le procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel l'hydrogénolyse catalytique est exécutée à 20-70 °C pour 2-8 heures et avec une pression d'hydrogène située entre 500 kPa - 2000 kPa.

**21.** Le procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel l'hydrogénolyse catalytique est exécutée avec un mélange de solvant acidifié choisi parmi acétate d'éthyle, diméthylformamide, méthanol, éthanol, isopropanol et dichlorométhane, le mélange de solvant acidifié étant de préférence un mélange d'un solvant protique avec du dichlorométhane, plus préférablement de méthanol avec du dichlorométhane.