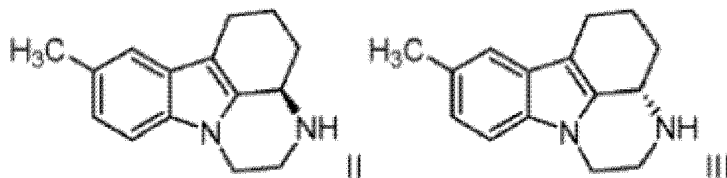


## (12) BREVET D'INVENTION

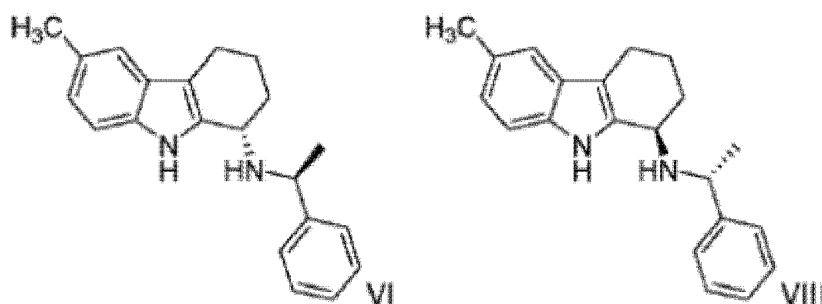
- (11) N° de publication : **MA 50151 B1** (51) Cl. internationale : **C07D 487/04**
- (43) Date de publication : **30.11.2021**
- 
- (21) N° Dépôt : **50151**
- (22) Date de Dépôt : **20.04.2018**
- (30) Données de Priorité : **24.04.2017 EP 17167852**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/IB2018/052756 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: EP18746988.7**
- 
- (54) Titre : **PROCEDÉ POUR LA PRÉPARATION DES ENANTIOMÈRES DE PIRLINDOLE ET LEURS SELS**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne un procédé amélioré pour la préparation d'énantiomères de pirlindole, ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de ceux-ci. (II)  
(III)

## Revendications

1. Un procédé pour la synthèse des énantiomères de pirlindole de formule II et III



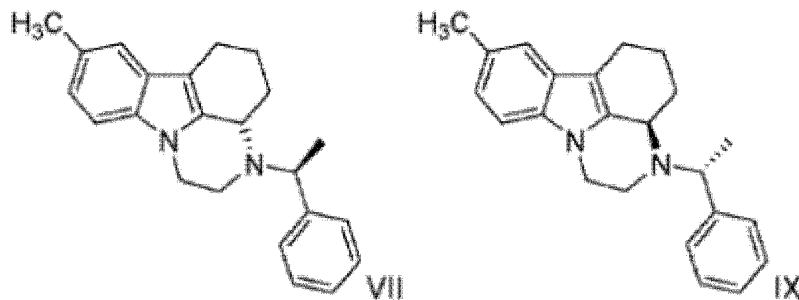
ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ceux-ci, comprenant les étapes de: cyclisation entre le composé de formule VI (S)-6-méthyl-N-((S)-1-phényléthyle)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazole-1-amine ou son composé énantiomère de formule VIII (R)-6-méthyl-N-((R)-1-phényléthyle)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazole-1-amine



et le composé de formule X



dans lequel L est un groupe partant sélectionné à partir de -OTs, -OMs, -OTf, -Cl ou -Br, l- dans le 1,3-diméthyl-2- imidazolidinone (DMI), en présence d'un agent alcalin adéquat pour donner du (S)-8-méthyl-3-((S)-1-phényléthyle)- 2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1H-pyrazino[3,2,1-jk]carbazole VII ou énantiomère (R)-8-méthyl-3-((R)-1-phényléthyle)-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1H-pyrazino[3,2,1-jk]carbazole IX



et soumettre le composé de formule VII ou IX à une hydrogénolyse catalytique pour donner des énantiomères de Pirlindole de formule II ou III ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

2. Le procédé selon la revendication 1, dans lequel le rapport molaire de l'agent alcalin adéquat : intermédiaire VI ou VIII : composé de formule X est de 1:1:1 à 5:1:3.

3. Le procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel le rapport molaire de l'agent alcalin adéquat : intermédiaire VI ou VIII : composé de formule X est de 1,2:1:1 à 5:1:3.

4. Le procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel le rapport molaire de l'agent alcalin adéquat : intermédiaire VI ou VIII : composé de formule X est de 2,2:1:1,2 à 4:1:2.

5. Le procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel le rapport molaire de l'agent alcalin adéquat : intermédiaire VI ou VIII : composé de formule X est de 3:1:1,2 à 4:1:1,5.

6. Le procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel le rapport molaire de l'agent alcalin adéquat : intermédiaire VI ou VIII : composé de formule X est de 3:1:1,2 à 4:1:1,2.

7. Le procédé selon les revendications 1-4, dans lequel le rapport molaire de l'agent alcalin adéquat : intermédiaire VI ou VIII : composé de formule X est de 4:1:2.

8. Le procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel l'agent alcalin adéquat est l'hydrure de sodium.

9. Le procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel le composé de formule X est l'éthane-1,2-diyl bis(4-méthylbenzènesulfonate).

10. Le procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel le sel pharmaceutiquement acceptable est un sel d'acétate, sel de chlorhydrate, sel d'hydrobromure, sel de 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 de glutamate ou sel de phosphate.

11. Le procédé selon la revendication 10, dans lequel le sel pharmaceutiquement acceptable est le sel chlorhydrate ou le sel de méthanesulfonate.

12. Le procédé selon la revendication 10, dans lequel le sel pharmaceutiquement acceptable est le sel lactate, le sel d'éthanesulfonate, le sel de mandélate, le sel de citrate ou le sel de succinate.

13. Le procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel l'étape de cyclisation est effectuée à des températures situées entre 50 °C et 120 °C, de préférence à 60 °C.

14. Le procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel l'hydrogénolyse catalytique est effectuée à 20-70 °C, de préférence durant 2-8 heures et à une pression d'hydrogène située entre 500-2000 KPa.