

DESCRIPCIÓN

PROCESO PARA OBTENER ENANTIOMEROS DE PIRLINDOLE OPTICAMENTE

ACTIVOS Y SALES DEL MISMO

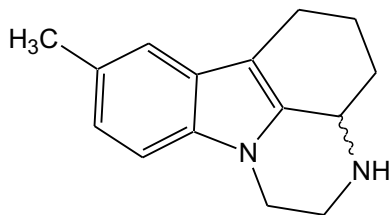
La presente invención se refiere a un proceso para la obtención de enantiómeros pirlindole ópticamente activos, en la forma de una base libre o en forma de sales farmacéuticamente aceptables.

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

Los productos obtenidos de acuerdo con la presente invención son enancioméricamente puros y son útiles en la medicina.

Antecedentes

Pirlindole, 2,3,3A,4,5,6-hexahydro-1H-8-metil-pirazina [3,2,1-j,k] carbazole tetracíclicos, es un compuesto de la fórmula I



(I)

Pirlindole es un inhibidor reversible de la monoaminoxidasa siendo hasta la fecha útil como un medicamento para el tratamiento de la depresión.

Pirlindole tiene un átomo de carbono asimétrico, lo cual implica que hay dos enantiómeros (S)-pirlindole y (R)-pirlindole.

La tecnología más actual enseña varios métodos para la separación de pirlindole enanciomérico. Por ejemplo, La Revista de Análisis Biomédicos y Farmacéuticos (Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis), 18(1998) 605- 614, "Separación Enanciomérica de pirlindole por cromatografía líquida utilizando diferentes tipos de fases estacionarias quirales", Ceccato et al., revela la separación de pirlindole enanciomérico por cromatografía líquida (LC) usando tres diferentes fases estacionarias quirales.

Además, La Revista de Análisis Biomédicos y Farmacéuticos 27(2002) 447-455, "Determinación automatizada de enantiómeros de pirlindole en plasma por acoplamiento en línea de una pre-columna empaquetada con material de acceso restringido a una columna de cromatografía de líquidos quirales", Chiap et al., revela el uso de un pre-columna empaquetada con material acceso restringido para limpiar la muestra junto a

una columna que contiene una base de celulosa para la separación de fases estacionarias quirales y el análisis cuantitativo de los enantiómeros.

Según la tecnología previa, *La Quiralidad 11:261-266 (1999)*, todos los intentos de obtener los enantiómeros de pirlindole por cristalización selectiva con ácidos óptimamente activos falló y sólo fue posible obtener a escala de laboratorio (pocos gramos) como sal clorhidrato, mediante la técnica de la derivatización en conjunción con la técnica de cromatografía preparativa.

Las características del proceso revelado con la última tecnología limitan de una manera definitiva, su aplicación industrial o semi-industrial a escala debido a la necesidad de usar una separación por cromatografía de gran escala lo que hace el proceso muy costoso, difíciles de implementar y con una pobre reproducibilidad.

Hay pues una necesidad en la tecnología de encontrar nuevos procesos que sean viables y de fácil aplicación industrial para la obtención de los enantiómeros de pirlindole en su forma de base libre o como sales aceptables farmacéuticamente.

Breve descripción de la invención

De acuerdo con la presente invención, (R)- pirlindole y (S)- pirlindole puede obtenerse en forma de base libre o en forma de una sal aceptable farmacéuticamente, contraria a las enseñanzas de la nueva tecnología, por cristalización de (rac)-pirlindole

en la base libre con ácidos ópticamente activos y permitiendo posteriormente su producción como base libre o como sales aceptables farmacéuticamente.

Por lo tanto, el objeto de la presente invención es un proceso para obtener enantiómeros (R) y (S)- pirlindole ópticamente activos, en forma de una base libre o en forma de una sal aceptable farmacéuticamente que se caracteriza por llevar a cabo una resolución por cristalización con ácidos (Rac)-pirlindole ópticamente activos en su forma de base libre.

Los enantiómeros pirlindole ópticamente activos siendo enancioméricamente puros (S)- pirlindole o (R)- pirlindole.

Por lo tanto, otro objeto de la presente invención un proceso que se caracteriza por constar de los siguientes pasos:

- i. Disolución (Rac)-clorhidrato pirlindole en un disolvente acuoso, seguida de una posterior extracción con disolventes clorados y completando la extracción del disolvente para obtener (Rac)-pirlindole en su base libre;
- ii. La disolución (Rac)-pirlindole obtenida en el paso i) en un disolvente orgánico, seguido por la adición de un ácido activo ópticamente para su resolución;
- iii. Agitando por 15 min a 2 h la suspensión formada en ii) mientras se produce la precipitación de sales diastereomérica;

- iv. Filtrando la sal diastereomérica obtenida y purificándola por suspensión en un solvente orgánico para obtener enantiómeros (S)- pirlindole o (R)- pirlindole en la forma de una sal aceptable farmacéuticamente formado con el ácido activo ópticamente; y, opcionalmente,
- v. Obteniendo (S)- pirlindole y/o (R)- pirlindole enancioméricamente puros como base libre por disolución del producto obtenido en el paso iv) en un disolvente acuoso, posterior extracción con disolventes clorados y extracción total del solvente; y además, opcionalmente,
- vi. La obtención de S-pirlindole) o (R)- pirlindole en forma de sales de adición de ácido aceptables farmacéuticamente por salificación de (S)- pirlindole y/o (R)- pirlindole enancioméricamente puros bajo la forma de una base libre obtenida en el paso v) con un ácido aceptable farmacéuticamente para formar una sal de adición de ácido aceptable farmacéuticamente de enantiómero (S)- pirlindole o (R)- pirlindole.

También es un objeto adicional de la presente invención un proceso como se ha definido anteriormente, en el cual el ácido activo ópticamente utilizado en el paso ii) es seleccionado del grupo que consiste de: (R)-ácido mandélico, (R)-(+)- α -metoxi- α - ácido trifluorophenylacetic, (1R,3S)-(+)-ácido alcanfórico, D(+)-ácido málico, (S)-ácido mandélico, (S)-(-)- α -metoxi- α -ácido trifluorophenylacetic, (1S,3R)-(+)-ácido alcanforico o L (-)-ácido málico.


Viviana De Valdenebro Medina
Traductor e intérprete oficial
República de Colombia
Ministerio de Justicia y del Derecho

Es asimismo objeto de la presente invención un proceso como se ha definido anteriormente, en el cual el solvente orgánico utilizado en los pasos ii) y iv) es seleccionado del grupo que consiste de: metanol, etanol, propanol, 1-butanol, 2-butanol, terc-butil alcohol, 2-butanone, acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona, el dimetilsulfóxido, 1,2-dicloroetano, éter dietílico, dimetil éter, dimetilformamida, metil terc-butil éter, 2-propanol, piridina, tolueno, xileno o mezclas de los mismos en cualquier proporción.

Además, es otro objeto de la invención un proceso tal como se define anteriormente caracterizado por que el compuesto obtenido es sal (S)-pirlindole como (R)- mandelato enantioméricamente pura, (R)-pirlindole como (S)- mandelato de sal, sal (S)-pirlindole bromhidrato, sal (R)-pirlindole bromhidrato, sal (S)-citrato pirlindole, sal (R)-citrato pirlindole, sal (S)-mesilato pirlindole, sal (R)-mesilato pirlindole, sal (R)-pirlindole (R)-(+)- α -metoxi- α -trifluorophenylacetate y sal (S)-pirlindole) R-(+)- α -metoxi- α -trifluorophenylacetate.

Descripción de la invención

De acuerdo con la presente invención, (R)-pirlindole y (S)- pirlindole puede obtenerse en forma de una base libre o en forma de una sal aceptable farmacéuticamente, contrario a las enseñanzas de las últimas tecnologías, por cristalización de (Rac)-pirlindole en la base libre con ácidos ópticamente activos y


Viviana De Valdenebro Medina
Traductor e intérprete oficial
República de Colombia
Ministerio de Justicia y del Derecho

permitiendo posteriormente su producción como base libre o como sales farmacéuticamente aceptables.

Más concretamente, según la presente invención, (R)-pirlindole y (S)- pirlindole bajo la forma de una base libre o en forma de una sal aceptable farmacéuticamente pueden ser obtenidos por cristalización de (Rac)-pirlindole en la base libre con ácidos ópticamente activos en un disolvente orgánico y, opcionalmente su posterior salificación de forma farmacéuticamente aceptable con sales ácidos farmacéuticamente aceptables.

Los solicitantes han encontrado que bajo determinadas condiciones del proceso es posible llevar a cabo la resolución de diastereomérica pirlindole racémica.

Las mencionadas condiciones esenciales del proceso implican el aislamiento previo del pirlindole racémica, sorprendentemente, sin los cuales no es posible llevar a cabo eficientemente la resolución. El período de agitación (agitación) después de la adición del ácido ópticamente activo debe ser especialmente controlado para evitar racemización, y el tipo específico de solvente orgánico utilizado en la fase de adición de ácido ópticamente activo y de purificación.

Los solicitantes han encontrado que durante cortos períodos de agitación, después de la adición del ácido ópticamente activo (Rac)-pirlindole en la base libre, la resolución es ineficaz y por largos períodos de agitación, ocurre racemización.

Como regla general, la agitación se lleva a cabo durante un período que oscila entre 15 minutos a 2 horas. Preferentemente, la agitación se realiza durante un período de 30 minutos a 1 hora.

Los solicitantes también han encontrado que la selección de los disolventes orgánicos específicos para la adición de ácido ópticamente activo (resolución) y fase de purificación es muy importante porque afecta considerablemente la eficiencia y el rendimiento del proceso de resolución.

El proceso de la invención permite la obtención por primera vez de (R)-pirlindole y (S)- pirlindole bajo la forma de una base libre o de una sal aceptable farmacéuticamente en cantidades que permitan llevar a cabo estudios clínicos y preclínicos, además de ser un proceso que se puede usar fácilmente en una escala industrial a diferencia de procesos conocidos en la industria.

La molécula pirlindole tiene un segundo grupo amino, que tiene carácter básico y, por tanto, puede formar sales de adición de ácido, que son sales farmacéuticamente aceptables.

El proceso descrito en la presente invención permite obtener (R)- pirlindole y (S)- pirlindole tanto en su forma de base libre como en su forma de sales aceptables farmacéuticamente.

Para los propósitos de esta invención, es considerado enancioméricamente puro cuando la pureza enanciomérica calculada por cromatografía quiral es igual o superior al 97%.

El proceso de la invención, cuando se parte desde (Rac)-clorhidrato pirlindole, consta de los siguientes pasos:

- i) Se disuelve (Rac)-clorhidrato pirlindole en disolventes acuosos, seguida de una posterior extracción con disolventes clorados y completando la extracción del disolvente para obtener (Rac)-pirlindole en base libre;
- ii) Se disuelve el (Rac)-pirlindole obtenido en el paso i) en disolventes orgánicos, seguido por la adición de un ácido activo ópticamente para su resolución;
- iii) Se agita durante 15 min a 2 h la suspensión formada en ii) mientras se produce la precipitación de sales diastereomérica;
- iv) Se filtra la sal diastereomérica obtenida y purificándola por suspensión en un solvente orgánico para obtener enantiómeros (S)- pirlindole o (R)- pirlindole en la forma de una sal aceptable farmacéuticamente formado con el ácido activo ópticamente;

Además de los pasos detallados del proceso, donde los productos que se obtienen son enantiómeros (S)-pirlindole o (R)- pirlindole bien como base libre o como un ácido

farmacéuticamente aceptable además de sal con ácidos orgánicos e inorgánicos adecuados, dicho proceso contempla opcionalmente al menos uno de los siguientes pasos:

- v) Obtención de (S)- pirlindole y/o (R)- pirlindole como base libre por disolución del producto obtenido en el paso iv) en un disolvente acuoso, posterior extracción con disolventes clorados y extracción completa del solvente; y
- vi) La obtención de S-pirlindole) o (R)- pirlindole en forma de sales ácidas de adición farmacéuticamente aceptables por salificación de los (S)- pirlindole y/o (R)- pirlindole enantioméricamente puros bajo la forma de una base libre obtenida en el paso v) con un ácido farmacéuticamente aceptable

Las operaciones unitarias realizadas, los rendimientos obtenidos, la ausencia de pasos en condiciones difíciles (eg; altas temperaturas) y sobre todo sin necesidad de utilizar la separación por cromatografía hacen de este proceso particularmente adecuado para uso industrial y, como tal, única y diferente en comparación con la tecnología previa.

A efectos de la presente invención, el término "sal aceptable farmacéuticamente" se refiere a aquellas sales que son, en el ámbito de la evaluación médica sólida, adecuadas para el uso en contacto con los tejidos y órganos de los seres humanos y los animales inferiores sin mostrar toxicidad, irritación, reacción alérgica y similares, y que están en consonancia con una razonable relación riesgo/beneficio. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de adición de ácido aceptables

farmacéuticamente formadas con ácidos orgánicos e inorgánicos y las sales aceptables farmacéuticamente formadas con ácidos ópticamente activos según la presente invención.

Las sales de adición de ácido representativas incluyen, pero no están limitadas a, acetato, adipate, alginato, citrato, aspartato, benzoate, benzenesulfonate, bisulfato, butirato, camphorate, camphorsulfonate, fumarato glycerophosphate digluconate,,,,, hexanoate hemisulfate heptanoate, fumarato, clorhidrato, hidrobromuro, hydroiodide, 2-hydroxyethansulfonate (isethionate), lactato, maleate, methanesulfonate, nicotinato, 2-naphthalenesulfonate, oxalato, pamoate, pectinate, persulfate, 3-phenylpropionate, Crato, tixocortol, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, Fosfato monosódico ,, bicarbonato, p-toluenesulfonate y undecanoato.

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

A efectos de la presente invención, los ácidos "ópticamente activos" incluyen (S)-ácido mandélico, (R)-ácido mandélico, (R)-(+)- α -metoxi- α - ácido trifluorophenylacetico, (S)-(-)- α -metoxi- α - ácido trifluorophenylacetico, (1S,3R)-(-)-ácido alcanforico, (1R, 3S)-(+)-ácido alcanforico, L-(-)-ácido málico, D-(+)- ácido málico, o ácidos ópticamente activos bien conocidos en la industria.


Viviana De Valdenebro Medina
Traductor e intérprete oficial
República de Colombia
Ministerio de Justicia y del Derecho

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

Para los propósitos de esta invención, el término "disolventes orgánicos" se refiere a los disolventes utilizados comúnmente en química orgánica o mezclas de los mismos en todas las proporciones.

Ejemplos no limitantes de disolventes orgánicos utilizados en los pasos ii) y iv) del proceso de la presente invención son seleccionados del grupo que consiste de: metanol, etanol, propanol, 1-butanol, 2-butanol, terc-butil alcohol, 2-butanone, acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona, dimetilsulfóxido, 1,2-dicloroetano, éter dietílico, dimetil éter, dimetilformamida, metil terc-butil éter, 2-propanol, piridina, tolueno, xileno y similares, y sus mezclas en cualquier proporción.

Los siguientes disolventes son preferibles: etanol, metanol, 1-butanol, 2-butanol, terc-butil alcohol, acetona, metil etil cetona y el isopropanol, así como las mezclas en cualquier proporción, como isopropanol/acetona (1:1), etanol y acetona (1:1), etanol/metil isobutil cetona (1:1) y etanol/1-butanol (1:4).

Para los propósitos de esta invención, el término "disolventes clorados" significa, diclorometano, cloroformo, cloruro de metileno trichloromethane o tetracloruro de carbono, o mezclas de los mismos en cualquier proporción.


Viviana De Valdenebro Medina
Traductor e intérprete oficial
República de Colombia
Ministerio de Justicia y del Derecho

Los compuestos obtenidos de acuerdo con la presente invención son:

(S)-pirindole (S)- mandelato;

(S)-pirindole (R)- mandelato;

(S)-pirindole(R)-(+)- α -metoxi- α -trifluorophenylacetate;

(R)-pirindole bromhidrato;

(R)-pirindole mesilato;

(S)- pirlindole citrato;

(R)- pirlindole citrato;

(R)- pirlindole (base libre);

(S)-pirindole (base libre);

Ejemplos de otros compuestos obtenidos en el proceso de invención son:

(S)-pirindole hidrobromuro

(S)-pirindole mesylate

(S)-pirindole benzenesulfonate

(R)- pirlindole p-toluenesulfonate

(S)- pirlindole bisulfato

(R)- pirlindole oxalato

(R)- pirlindole maleato

(S)- pirlindole acetato

(S)- pirlindole glutamato

(S)- pirlindole lactato

(R)-pirlindole adipate

(R)- pirlindole benzoato

(S)- pirlindole malato

EJEMPLOS

Los ejemplos que figuran a continuación están destinados a ilustrar la invención y no deben interpretarse como una limitación del mismo.

EJEMPLO 1

(R)-pirlindole (S)- mandelato

100 g (0,38 mol) de (R,S)- pirlindole clorhidrato fueron disueltos en 16 litros de agua desionizada a temperatura ambiente. Se agregaron 42,4 g (0,4 mol) de carbonato de sodio anhidro a la solución y los contenidos se agitaron durante 1h.

La solución anterior fue extraída con 3x4 L de diclorometano y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron hasta su secado al vacío.

2 litros de acetona fueron añadidos a la concentración.

A la solución anterior se ha añadido, bajo agitación, una solución de 27,6 g (0,18 mol) de (S)-ácido mandélico, en 150 ml de acetona.

La agitación continuó durante 45 minutos.

El producto precipitado fue filtrado, lavado con 2x100 mL de acetona y secado al vacío a 35°C-45°C.

El producto se suspendió en etanol (250 mL) y posteriormente fue filtrado y secado al vacío a 35°C-45°C, produciendo 48,5 g (0,13 mol) de (R)-pirlindole (S)- mandelato, (rendimiento = 68%). HPLC quiral (pureza enantiomerica = 98,2%).

Ejemplo 2

(S)-pirlindole (R)- mandelato

-

Usando el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1 (salvo que el tiempo de agitación después de la adición del ácido quiral fue de 60 min), a partir de 100 g (0,38 mol) de (R,S)-pirlindole clorhidrato y utilizando 27,6 g (0,18 mol) de (R)-ácido mandélico, arrojó 45,6 g (0,12 mol) de (S)-pirlindole (R)-el mandelato (rendimiento = 63%). HPLC quiral (pureza enantiomerica = 98,7%).

Ejemplo 3

(S)-pirlindole (R)- mandelato

Usando el mismo procedimiento que en el ejemplo 1, excepto que se usa una mezcla de isopropanol/acetona (1:1) como solvente orgánico y el tiempo de agitación después de la adición del ácido quiral es de 35 min, a partir de 10 g (0,038 mol) de (R,S)-pirlindole clorhidrato y se utiliza 2,8 g (0,018 mol) de (R)-ácido mandélico, lo que arrojó 4,1 g (0,011 mol) de (S)-pirlindole (R)- mandelato (rendimiento = 57,9%). HPLC quiral (pureza enantiomerica = 98,1%).

Ejemplo 4

(S)-pirlindole (R)- (+)- α -metoxi- α -acetato trifluorophenyl

Usando el mismo procedimiento que en el ejemplo 1, excepto que se usa una mezcla de etanol/acetona (1:1) como solvente orgánico, el tiempo de agitación después de la adición del ácido quiral fue de 55 min y como ácido ópticamente activo, (R)- (+)- α -metoxi- α -ácido trifluorophenylacetico (8,3 g) (0.018 mol) fue utilizado, a partir de 10 g (0,038 mol) de (R,S)-clorhidrato pirlindole, arrojó 4,8 g (0,010 mol) de (S)-pirlindole (R)- (+)- α -metoxi- α -trifluorophenylacetate (rendimiento = 52,6%). HPLC quiral (pureza enantiomerica = 97,7%).

Ejemplo 5

(R)-Pirlindole bromhidrato

El producto obtenido en el Ejemplo 1 (10 g, 0,027 mol) fue disuelto en 550 ml de agua desionizada. La fase acuosa se extrajo con 3 x 300 ml de cloroformo. Las fases

orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, evaporándolas hasta sequedad al vacío y se agregaron 200 ml de acetona.

A la solución anterior, en virtud de la agitación, una solución de HBr 6 ml de solución acuosa (48%) (0,04 mol) fue agregada.

El producto secado y precipitado se filtra, se lava con 2x10 ml de acetona y se seca al vacío a 35°C-45°C.

El producto se suspendió en etanol/metil isobutil cetona (1:1) (250 mL) y posteriormente fue filtrado y secado al vacío a 35°C-45°C, produciendo 6,5 g (0,021 mol) de (R)-pirindole bromhidrato (rendimiento = 77,8%). HPLC quiral (pureza enantiomerica = 97,9%).

Ejemplo 6

(R)- Pirindole citrato

El producto obtenido en el Ejemplo 1 (10 g, 0,027 mol) fue disuelto en 550 ml de agua desionizada. La fase acuosa se extrajo con 3 x 300 ml de tricloroetano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, evaporarándolas hasta sequedad al vacío y se agregaron 200 ml de acetona.

A la solución anterior, se añadieron 7,7 g de ácido cítrico anhidro (0,04 mol) durante la agitación.

El secado del producto precipitado es filtrado, lavado con 2x10 ml de acetona y secado al vacío a 35°C-45°C.

El producto se suspendió en etanol/1-butanol (1:4) (250 mL) y posteriormente fue filtrado y secado al vacío a 35°C-45°C, produciendo 9,2 g (0.020 lunar) de (R)-citrato pirlindole (rendimiento = 74,1%). HPLC quiral (pureza enantiomerica = 97,6%).

Ejemplo 7

(R)-Pirlindole mesylate

A partir de 10 g de (R)-pirlindole (S)- mandelato obtenidos en el ejemplo 1 y siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 5 usando ácido metanosulfónico como ácido farmacéuticamente aceptable, 7,4 g (0,023 mol) de (R)-mesilato pirlindole fueron obtenidos (rendimiento = 85,2%). HPLC quiral (pureza enantiomerica = 98,0%).

Ejemplo 8

Hidrobromuro (S)- Pirlindole

A partir de 10 g de (S)-pirlindole (R)- mandelato obtenidos en el Ejemplo 2 utilizando ácido bromhídrico como ácido aceptable farmacéuticamente, y siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 6, 7,4 g (0,024 mol) de (S)-pirlindole bromhidrato fueron obtenidos (rendimiento = 88,9%). HPLC quiral (pureza enantiomerica = 98,2%).

Ejemplo 9

Mesilato (S)- Pirlindole

A partir de 10 g de (S)-pirlindole (R)- mandelato obtenido en el ejemplo 2 y siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 6 usando el ácido metanosulfónico como ácido farmacéuticamente aceptable, 6,8 g (0,021 mol) de (S)-mesilato pirlindole fueron obtenidos (rendimiento = 77,8%). HPLC quiral (pureza enantiomerica = 98,0%).

Ejemplo 10

Citrato (S)- Pirlindole

A partir de 10 g de (R)- mandelato de (S)- pirlindole obtenido en el ejemplo 2 y siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 6 utilizando ácido cítrico como ácido farmacéuticamente aceptable, 9,5 g (0,021 mol) de (R)- pirlindole citrato fueron obtenidos (rendimiento = 77,8%). HPLC quiral (pureza enantiomerica = 98,5%).

Ejemplo 11

(R)- Pirlindole (base libre)

El producto obtenido en el Ejemplo 1 (2 g, 0.005 lunar) fue disuelto en 110 ml de agua desionizada. La fase acuosa se extrajo con 3 x 75 ml de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, evaporado al vacío hasta la completa eliminación del disolvente y se coloca a 0°C y 5°C durante la noche. Ocurrió

cristalización. 1,1 g (0.0049 mol) de ((R)-pirlindole (base libre) fueron obtenidos (rendimiento = 98%). HPLC quiral (pureza enantiomerica = 98,3%).

Ejemplo 12

(S)- Pirlindole (base libre)

El producto obtenido en el Ejemplo 2 (2 g, 0.005 lunar) fue disuelto en 110 ml de agua desionizada. La fase acuosa se extrajo con 3 x 75 ml de tricloroetano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, evaporado al vacío hasta la completa eliminación del disolvente y se coloca a 0°C y 5°C durante la noche. Ocurrió cristalización. 1,1 g (0.0049 mol) de (S)-pirlindole (base libre) fueron obtenidos (rendimiento = 98%). HPLC quiral (pureza enantiomerica = 97,8%).

Lisboa, 8 de mayo de 2014.