



MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS SAS
IP LAWYERS

BOGOTA - COLOMBIA

AK. 24 No. 37 31 Of. 202
TEL. (571) 2444096 – 3690624 –
2444938 - Fax (571) 2442496
E-mail: mde@mdelaw.com
MIEMBROS
INTA – ASIP – AIPPI – ACPI
AAAPI – ABPI – ABAPI

Bogotá D.C., 20 de enero de 2017

Señores
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Ciudad

REFERENCIA: Expediente No. NC2016/0003926

TÍTULO: PROCESO PARA OBTENER ENANTIOMEROS DE
PIRLINDOLE OPTICAMENTE ACTIVOS Y SALES DEL MISMO

SOLICITANTE: TECNIMEDE SOCIEDADE TECNICO-MEDICINAL S.A.

TRÁMITE: Respuesta al Examen de Forma notificado mediante Oficio
No. 13.016 del 21 de noviembre de 2016.

JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS, en mi condición de apoderado de la sociedad **TECNIMEDE SOCIEDADE TECNICO-MEDICINAL S.A**, dentro del término legal, presento respuesta al Examen de Forma notificado mediante Oficio No. 13.016 del 21 de noviembre de 2016.

1. PODER Y CESION DE DERECHOS

El solicitante adjunta a esta comunicación el poder otorgado al abogado que aparece en la solicitud como apoderado.

2. TITULO.

El Examinador objeto el título de la invención porque:



MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS SAS
IP LAWYERS

BOGOTA - COLOMBIA

AK. 24 No. 37 31 Of. 202
TEL. (571) 2444096 – 3690624 –
2444938 - Fax (571) 2442496
E-mail: mde@mdelaw.com
MIEMBROS
INTA – ASIPI – AIPPI – ACPI
AAAPI – ABPI – ABAPI

“El título no describe adecuadamente el objeto de la solicitud porque la solicitud hace referencia a procedimientos para la resolución de mezclas racémicas del pirlindole y a la preparación de las sales (S)-mandelato, bromhidrato, citrato, mesilato y (+)- α -metoxi- α -trifluorofenil acetato de los enantiómeros resueltos, por lo cual se sugiere al solicitante hacer la corrección necesaria.”

R/: El solicitante de acuerdo a la objeción del Examinador sobre el título de la invención, procedió a modificarlo como sigue:

**“PROCESO DE OBTENCIÓN DE ENANTIOMEROS DE PIRLINDOLE
Y PREPARACIÓN DE SALES S)-MANDELATO, BROMHIDRATO,
CITRATO, MESILATO Y (R)-(+)- α -METOXI- α -TRIFLUOROFENIL
ACETATO”**

3. DESCRIPCIÓN (Art. 28 D486);

El Examinador objeto la invención porque:

“Las expresiones “afirmaciones” y “ácido alcanfórico” no corresponden a términos reconocidos en el campo técnico de la invención, se requiere para que la solicitante haga las modificaciones necesarias”.

“El capítulo descriptivo se presenta los siguientes párrafos o oraciones que no son entendibles puesto que se encuentran simultáneamente palabras tanto en idioma español como en inglés, o mezclas de los mismo:...”

R/: El solicitante de acuerdo a la objeción del Examinador procedió a modificar los términos tanto en la descripción como en las reivindicaciones, así:

“afirmaciones” por “reivindicaciones”
“ácido alcanfórico” por “ácido canfórico”
“mesclas” por “mezclas”
“hexahydro” (Pág. 1) por “hexahidro”
carbazole (Pág. 1) por “carbazol”



MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS SAS
IP LAWYERS

BOGOTA - COLOMBIA

AK. 24 No. 37 31 Of. 202
TEL. (571) 2444096 – 3690624 –
2444938 - Fax (571) 2442496
E-mail: mde@mdelaw.com
MIEMBROS
INTA – ASIPI – AIPPI – ACPI
AAAPI – ABPI – ABAPI

trifluorophenylacetic (Págs. 5, 6, 12, 13 y 16) por “trifluorofenilacético”
butanone (Pág. 6) por “butanona”
adipate (Pág. 11) por “adipato”
benzoate (Pág. 11) por “benzoato”
benzenesulfonate (Pág. 11) por “bencenosulfonato”
camphorate (Pág. 11) por “alcanforato”
camphorsulfonate (Pág. 11) por “canforsulfonato”
glycerophosphate (Pág. 11) por “glicerofosfato”
digluconate (Pág. 11) por “digluconato”
hexanoate (Pág. 11) por “hexanoato”
hemisulfate (Pág. 11) por “hemisulfato”
heptanoate (Pág. 11) por “heptanoato”
hydroiodide (Pág. 11) por “hidroyoduro”
2- hydroxyethansulfonate (isethionate) (Pág. 11) por “hidroxietansulfonato
(isetionato)”
maleate (Pág. 11) por “maleato”
methanesulfonate (Pág. 11) por “metanosulfonato”
naphthalenesulfonate (Pág. 11) por “naphtalenosulfonato”
pamoate (Pág. 11) por pamoato
pectinate (Pág. 11) por pectinato
persulfate (Pág. 11) por “persulfato”
3-phenylpropionate (Pág. 11) por 3- fenilpropionato,
p-toluenesulfonate (Pág. 11) por p-toluenosulfonato
trichloromethane (Pág. 12)

Por lo anterior, el solicitante adjunta una **NUEVA DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN** con los términos corregidos, en dieciocho folios.

4. REIVINDICACIONES (Art. 30 D486)

Visite nuestra página web: www.mdelaw.com



MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS SAS
IP LAWYERS

BOGOTÁ - COLOMBIA

AK. 24 No. 37 31 Of. 202
TEL. (571) 2444096 – 3690624 –
2444938 - Fax (571) 2442496
E-mail: mde@mdelaw.com
MIEMBROS
INTA – ASIPI – AIPPI – ACPI
AAAPI – ABPI – ABAPI

“Las reivindicaciones 1 a 17 no son claras ni concisas porque un procedimiento para la fabricación de un compuesto se refiere a una serie de etapas ordenadas y que indican la totalidad de condiciones necesarias para llevar a cabo la actividad de una manera lógica y secuencial permitiendo a una persona del oficio normalmente versada en la materia pueda derivar directamente y sin ambigüedad de la divulgación el procedimiento y obtener los enantiómeros (R) y (S) del pirindole. Tal es el caso de las condiciones fisicoquímicas que median la reacción”.

“Las reivindicaciones 1 a 17 no están debidamente sustentadas en la descripción porque de las definiciones de “ácidos ópticamente activos”, “disolvente acuoso”, “disolvente orgánico” y “en forma de sales de adición” se obtiene un gran número de procedimientos, muchos de los cuales no están ejemplificados dentro del capítulo descriptivo, se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de procedimientos que han sido sintetizados o probados, es decir, que se encuentran debidamente sustentados..

R/. Nuestro poderdante de acuerdo a las objeciones del Examinador procedió a modificar el capítulo reivindicatorio como sigue:

En la nueva Reivindicación 1 se incluyeron las etapas del proceso definidas en la Reivindicación 3 original y la Reivindicación 1 original se incluyó en la nueva Reivindicación 1 en el literal ii).

Se limitaron los componentes de acuerdo a como están soportados en la descripción y siguiendo la sugerencia del Examinador, así:

disolvente acuoso, como “el agua desionizada, el isopropanol/acetona, etanol/acetona”

disolventes clorados como “el diclorometano, el cloroformo, el tricloroetano”

disolvente orgánico como “el diclorometano, cloroformo, el tricloroetano”

sales de adición como “el (S)-mandelato, (R)-(+)- α -metoxi- α -trifluorofenil acetato, bromhidrato, citrato mesilato”

Visite nuestra página web: www.mdelaw.com



MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS SAS
IP LAWYERS

BOGOTA - COLOMBIA

AK. 24 No. 37 31 Of. 202
TEL. (571) 2444096 – 3690624 –
2444938 - Fax (571) 2442496
E-mail: mde@mdelaw.com
MIEMBROS
INTA – ASIP – AIPPI – ACPI
AAAPI – ABPI – ABAP

Se **eliminaron estos compuestos** por no estar sustentados en la descripción (1R,3S)-(+)-ácido alcanforico, D (+)-ácido málico, (S)-ácido mandélico, (S)-(-)- α -metoxi- α - ácido acético trifluorofenil, (1S,3R)-(+)-ácido alcanforico o L (-)-ácido málico.

La **Reivindicación 5 nueva** corresponde a la Reivindicación 6 original.
La **Reivindicación 6 nueva** corresponde a la Reivindicación 7 original.
La **Reivindicación 7 nueva** corresponde a la Reivindicación 8 original.
La **Reivindicación 8 nueva** corresponde a la Reivindicación 9 original.
La **Reivindicación 9 nueva** corresponde a la Reivindicación 10 original.
La **Reivindicación 10 nueva** corresponde a la Reivindicación 11 original.
La **Reivindicación 11 nueva** corresponde a la Reivindicación 12 original.
La **Reivindicación 12 nueva** corresponde a la Reivindicación 13 original.
La **Reivindicación 13 nueva** corresponde a la Reivindicación 14 original.
La **Reivindicación 14 nueva** corresponde a la Reivindicación 15 original.
La **Reivindicación 15 nueva** corresponde a la Reivindicación 16 original.
La **Reivindicación 16 nueva** corresponde a la Reivindicación 17 original.

Por último, el solicitante pone a consideración del Examinador de Patentes un **NUEVO CAPITULO REIVINDICATORIO**, el cual incluye **dieciséis (16) nuevas reivindicaciones** en cuatro folios.

Finalmente, solicito respetuosamente se **CONTINÚE** con el trámite de la presente solicitud de Patente de Invención titulada **“PROCESO DE OBTENCIÓN DE ENANTIOMEROS DE PIRLINDOLE Y PREPARACIÓN DE SALES S)-MANDELATO, BROMHIDRATO, CITRATO, MESILATO Y (R)-(+)- α -METOXI- α -TRIFLUOROFENIL ACETATO”** a nombre de la sociedad **TECNIMEDE SOCIEDADE TECNICO-MEDICINAL S.A.**, para las **nuevas Reivindicaciones 1 a 16 inclusive**.

Visite nuestra página web: www.mdelaw.com



MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS SAS
IP LAWYERS

BOGOTA - COLOMBIA

AK. 24 No. 37 31 Of. 202
TEL. (571) 2444096 – 3690624 –
2444938 - Fax (571) 2442496
E-mail: mde@mdelaw.com
MIEMBROS
INTA – ASIP – AIPPI – ACPI
AAAPI – ABPI – ABAPI

Atentamente,

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Jaime Delgado', with a long horizontal stroke extending to the right.

JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS

C.C. No. 19.270.955 Bogotá
T.P. No. 43.308 C.S.J.

Anexos:

Nueva Descripción de la invención en dieciocho folios.
Nuevas Reivindicaciones (16) en cuatro folios.

The Undersigned MARIA DO CARMO NEVES citizen, adult and living in SINTRA, in my position of legal Representative of the company **TECNIMEDE SOCIEDADE TECNICO-MEDICINAL S.A.** with headquarters in Rua Tapada Grande, N.º 2Abrunheira Sintra SINTRA LISBOA E VALE DO TEJO P-2710-089 grant ample an sufficient power of attorney to: **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS** and/or **CLEMENCIA DELGADO VILLEGAS**, attorneys, adults, residing in Bogotá (Colombia), so that on our behalf and representation, carry out before your office all types of errands an especial procedures for the registration and renewal of all kinds of Product and Service trademarks, deposits of name and commercial logotype, appellations of origin, industrial models and drawings, invention patents, utility models, PCT Patents, Integrated circuits, using licenses, name of domain, Copyrights, plant varieties, agricultural, veterinary and sanitary registries, capacity certificates, renewal, modification, change of name, change of address, transfer, assignment and expansions, answering sanctionatories and enclose evidence, being empowered to present and withdraw objections, to present appeals, to request testimonies, to receive documents, to pay legal fees, to approve exploitations, to agree on transactions on trademark agreements with third parties of legal entities, to abandon action, to substitute, waiving to rights, to file cancellation actions for not using, for notoriety, genericity, descriptive condition or vulgarization; to begin concerning proceedings before the customs administration for adopting the frontier steps to the protection of our industrial and intellectual property rights and to substitute the mentioned matters; to do denouncements and establish themselves as victims within the penal processes that arise by violation of our industrial and intellectual property rights and to substitute them; to attend all proceedings in connection to industrial and intellectual property or concerning matters as general attorneys before SUPERINTENDENCE OF INDUSTRY AND COMMERCE, INVIMA, ICA, DIAN, NATIONAL LABORATORY FOR AGRICULTURAL SUPPLIES (LANIA), MINISTRY OF ENVIRONMENT, MINISTRY OF SOCIAL PROTECTION, CHAMBER OF COMMERCE, SUPERINTENDENCE OF SOCIETIES, INCOMEX, BANK OF COLOMBIAN REPUBLIC, CUSTOMS or competent authorities in Columbia and to world-wide level, being able to substitute the mentioned matters, and in the event that such procedures shall be transferred unto a judicial field, the legal representatives are authorized to act as plaintiff or defendant before the competent authorities, in all kind of errands like: nullity actions, nullity and re-establishment of right actions, infringement actions of trademark, name and commercial logotype, competition law, restrictive trade practices, unfair competition, consumer protection, without this enunciation is limitative, having an ample power to settle, to submit to arbitration, to waive, to present appeals or appeals and re-establishment of the right, to celebrate contracts, to constitute companies (societies and subsidiaries) acting before the competent authorities, and all other necessary special faculties.

I authorize the constituents to use my personal information both in Colombia and abroad, in the fulfillment of the proceedings entrusted by me through this power

For that purpose, I kindly request to gran ample powers to our attorneys, who shall be able to exercise the functions independently or collectively.

The present power of attorney revokes and cancels any other previous powers of attorney given by the Company in the territory of the Colombian Republic.

I also approve the actions made by our empowered until today

Sincerely,

TECNIMEDE
SOCIEDADE TECNICO-MEDICINAL S.A
Rua da Tapada Grande, 2
(MARIA DO CARMO NEVES - CEO)
SINTRA, 2710-089 SINTRA 2016

Atentamente se dirige a Usted _____ ciudadano mayor y vecino de _____ para manifestarle que en mi condición de Representante legal de la firma **TECNIMEDE SOCIEDADE TECNICO-MEDICINAL S.A** domiciliada en Rua Tapada Grande, N.º 2Abrunheira Sintra SINTRA LISBOA E VALE DO TEJO P-2710-089, confiero poder general, amplio y suficiente a los Dres. **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**, y/o **CLEMENCIA DELGADO VILLEGAS**, Abogados, mayores y vecinos de Bogotá, D.C. (Colombia), para que en nuestro nombre y representación adelanten ante Ustedes toda clase de diligencias y procedimientos especiales para el Registro y Renovación en su Despacho, de toda clase de Marcas de Producto y Servicio, Lemas Comerciales, Depósitos de Nombre y Enseña Comercial, Denominaciones de origen, Diseños Industriales y Patentes de Invención, Patentes modelo de Utilidad, Patentes PCT, Esquemas de Circuitos integrados, licencias de uso, Nombres de dominio, Derechos de Autor, Variedades vegetales, registros agrícolas, veterinarios y sanitarios, certificados de capacidad, renovación, modificación, cambio de nombre, cambio de domicilio, traspaso y ampliación de los mismos, contestación de sancionatorios y presentación de pruebas dentro de los mismos, quedando facultados para presentar y retirar Oposiciones, interponer recursos, solicitar testimonios, recibir documentos, cancelar costos legales, probar explotaciones, aceptar transacciones, llegar a acuerdos marcarios con terceras personas o entidades jurídicas, conciliar, desistir, sustituir, renunciar derechos, presentar acciones de cancelación por no uso, por notoriedad, genericidad, descriptividad o vulgarización, iniciar trámites pertinentes ante la Administración aduanera con el objeto de adoptar las medidas de frontera tendientes a la protección de nuestros derechos de Propiedad Industrial o intelectual y sustituir dichos tramites; denunciar y constituirse en víctima dentro de los procesos penales que surjan con ocasión de la violación de cualquiera de nuestros derechos de Propiedad Industrial e Intelectual y sustituir dichos procesos, y atiendan como Apoderados generales todo asunto referente a Propiedad Industrial e intelectual o asunto pertinente, ante la SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, INVIMA, ICA, DIAN, LABORATORIO NACIONAL DE INSUMOS AGRICOLAS (LANIA), MINISTERIO DEL MEDIO AMBIENTE, MINISTERIO DE PROTECCION SOCIAL, CAMARA DE COMERCIO, SUPERINTENDENCIA DE SOCIEDADES, INCOMEX, BANCO DE LA REPUBLICA, ADUANAS o autoridades competentes en Colombia y a nivel mundial, pudiendo sustituir dichos asuntos, y en caso de que el procedimiento debiera pasar a conocimiento judicial, quedan facultados para actuar en nombre del poderdante ante los Jueces que sean competentes, en toda clase de procesos como pueden ser: acciones de nulidad, acciones de nulidad y restablecimiento del derecho, procesos de infracción de marca, nombre o enseña, derecho de la competencia, prácticas comerciales restrictivas, competencia desleal, derecho del consumidor, sin que dicha enunciación sea limitativa, con poder amplio, pudiendo transar, someter a árbitros, sustituir, desistir, interponer recursos, celebrar contratos, constituir compañías (sociedades y subsidiarias) actuando ante las autoridades competentes y con todas las demás facultades especiales que fueren necesarias.

Autorizo a los mandantes al uso de mis datos personales tanto en Colombia como en el exterior, en cumplimiento de las gestiones encomendadas por mí en el presente mandato.

Con éste objeto, ruego confieran personería suficiente a nuestros Apoderados quienes podrán obrar en forma conjunta o independiente

El presente poder revoca y cancela cuantos poderes se hubieren otorgado por la Compañía con anterioridad a esta fecha en el territorio de la República de Colombia.

Ratifico lo actuado hasta el momento por nuestros apoderados.

Atentamente,

ASSIGNMENT BY THIS AGREEMENT

CESIÓN POR EL PRESENTE CONTRATO

Assignor:
(assignor's name)

1. Augusto Eugénio PARDAL FILIPE
2. Pedro Filipe EUFRÁSIO PEDROSO
3. Susana Marques ALMEIDA PECORELLI
4. Carlos Alberto Eufrásio CASIMIRO CAIXADO
5. Ana Sofia da Conceição LOPES
6. João Carlos Ramos DAMIL
7. Pedro Paulo de Lacerda E OLIVEIRA SANTOS

addressed at:
(assignor's address)

1. Rua Sargento José Paulo dos Santos, N.º 8, LISBOA P-1800-331, PORTUGAL
2. Rua Joaquim Rocha Cabral, N.º 14 - 9º B, LISBOA P-1600-075, PORTUGAL
3. Rua Camilo Pessanha, N.º 138, MURCHES P-2755-254, ALCABIDECHÉ, PORTUGAL
4. Rua Sra Do Socorro, N.º 5 Longo da Vila, MAFRA P-2640-433, PORTUGAL
5. Travessa do Valinho, N.º 3 - 1º trás-meio, PÓVOA DA GALEGA P-2665-364, MILHARADO, PORTUGAL
6. Rua Cidade Torres Vedras, N.º 15 Ermegeira, Maxial, TORRES VEDRAS P-2565-433, PORTUGAL
7. Rua de Timor, 51, QUELUZ P-2745-225, PORTUGAL

assign (s) sell (s) and transfer (s) in whole ownership and dominion to:

Assignee:

TECNIMEDE SOCIEDADE TECNICO-MEDICINAL S.A.

Addressed at:

Cedente:
(nombre del cedente)

11. Augusto Eugénio PARDAL FILIPE
2. Pedro Filipe EUFRÁSIO PEDROSO
3. Susana Marques ALMEIDA PECORELLI
4. Carlos Alberto Eufrásio CASIMIRO CAIXADO
5. Ana Sofia da Conceição LOPES
6. João Carlos Ramos DAMIL
7. Pedro Paulo de Lacerda E OLIVEIRA SANTOS

Domiciliado en:
(dirección del cedente)

1. Rua Sargento José Paulo dos Santos, N.º 8, LISBOA P-1800-331, PORTUGAL
2. Rua Joaquim Rocha Cabral, N.º 14 - 9º B, LISBOA P-1600-075, PORTUGAL
3. Rua Camilo Pessanha, N.º 138, MURCHES P-2755-254, ALCABIDECHÉ, PORTUGAL
4. Rua Sra Do Socorro, N.º 5 Longo da Vila, MAFRA P-2640-433, PORTUGAL
5. Travessa do Valinho, N.º 3 - 1º trás-meio, PÓVOA DA GALEGA P-2665-364, MILHARADO, PORTUGAL
6. Rua Cidade Torres Vedras, N.º 15 Ermegeira, Maxial, TORRES VEDRAS P-2565-433, PORTUGAL
7. Rua de Timor, 51, QUELUZ P-2745-225, PORTUGAL

cede (n), vende (n) y transfiere (n) en toda propiedad y dominio a

Cesionario:

TECNIMEDE SOCIEDADE TECNICO-MEDICINAL S.A.

Domiciliado en:

**Rua Tapada Grande, N.º 2Abrunheira Sintra SINTRA
LISBOA E VALE DO TEJO P-2710-089 (PT)**

**Rua Tapada Grande, N.º 2Abrunheira Sintra SINTRA
LISBOA E VALE DO TEJO P-2710-089 (PT)**

All the rights, titles and interests on the following industrial
property rights:

Todos los derechos, títulos e intereses correspondientes
a los siguientes privilegios de propiedad industrial:

PCT/PT2014/000027 Appl. No. NC2016/0003926

PCT/PT2014/000027 Appl. No. NC2016/0003926

The price of this transfer is the amount of: 1 (one) Euro
(consideration or price of the assignment)

El precio de esta transferencia es la cantidad de: 1 (one)
Euro

Freely fixed by the parties and already received by the
assignor.

Libremente fijado por las partes y ya recibido por la parte
cedente.


Signature of the Assignee
(9/10/00, 2016)

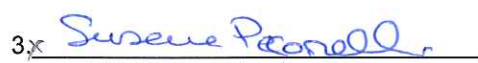
Firma del cesionario

1. 
Signature of the Assignor
(9/10/00, 2016)

Firma del cedente

2. 
Signature of the Assignor
(9/10/00, 2016)

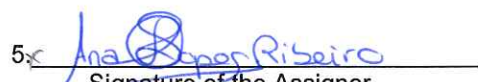
Firma del cedente

3. 
Signature of the Assignor
(9/10/00, 2016)

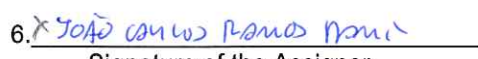
Firma del cedente

4. 
Signature of the Assignor
(9/10/00, 2016)

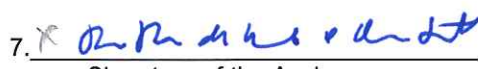
Firma del cedente

5. 
Signature of the Assignor
(9/10/00, 2016)

Firma del cedente

6. 
Signature of the Assignor
(9/10/00, 2016)

Firma del cedente

7. 
Signature of the Assignor
(9/10/00, 2016)

Firma del cedente

PROCESO DE OBTENCIÓN DE ENANTIOMEROS DE PIRLINDOLE Y PREPARACIÓN DE SALES S)-MANDELATO, BROMHIDRATO, CITRATO, MESILATO Y (R)-(+)- α -METOXI- α -TRIFLUOROFENIL ACETATO

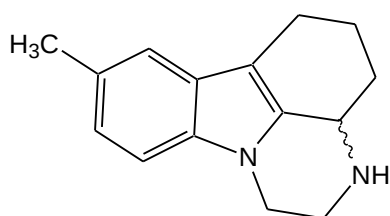
La presente invención se refiere a un proceso para la obtención de enantiómeros pirlindole ópticamente activos, en la forma de una base libre o en forma de sales farmacéuticamente aceptables.

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 enantioméricamente puros y son útiles en la medicina.

Antecedentes

Pirlindole, 2,3,3A,4,5,6-hexahidro-1H-8-metil-pirazina [3,2,1-j,k] carbazol 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)-pirindole en su base libre;

- ii. La disolución (Rac)-pirindole 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 disolvente 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 disolvente; 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 trifluorofenilacético, (1R,3S)-(+)-ácido [LNT1]canfórico, D(+)-ácido málico, (S)-ácido mandélico, (S)-(-)- α -metoxi- α -ácido trifluorofenilacético, (1S,3R)-(+)-ácido canfórico o L (-)-ácido málico.

Es asimismo objeto de la presente invención un proceso como se ha definido anteriormente, en el cual el disolvente 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-butanona, 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)-pirindole como (R)- mandelato enancioméricamente pura, (R)-pirindole como (S)- mandelato de sal, sal (S)-pirindole bromhidrato, sal (R)-pirindole bromhidrato, sal (S)-citrato pirlindole, sal (R)- citrato pirlindole, sal (S)-mesilato pirlindole, sal (R)-mesilato pirlindole, sal (R)-pirindole (R)-(+)- α -metoxi- α -trifluorophenylacetate y sal (S)-pirindole) R-(+)- α -metoxi- α - trifluorophenylacetate.

Descripción de la invención

De acuerdo con la presente invención, (R)-pirindole y (S)-pirindole 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 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 disolvente 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)-pirindole 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 enantioméricamente puro cuando la pureza enantiomérica 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 disolvente 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 disolvente; 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, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, alcanforado, canforsulfonato, fumarato, glicerolfostato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, clorhidrato, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxietansulfonato (isetionato), lactato, maleato, metanosulfonato,

nicotinato, 2- naphthalenosulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3- fenilpropionato, Crato, tixocortol, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, Fosfato monosódico, glutamato, bicarbonato, p-toluenosulfonato 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 trifluorofenilacético o, (S)-(-)- α -metoxi- α - ácido trifluorofenilacético, (1S,3R)-(-)-ácido canfórico, (1R, 3S)- (+)-ácido canfórico, L-(-)-ácido málico, D-(+)- ácido málico, o ácidos ópticamente activos bien conocidos en la industria.

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- butanona, 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 triclorometano o tetracloruro de carbono, o mezclas de los mismos en cualquier proporción.

Los compuestos obtenidos de acuerdo con la presente invención son:

(R)-pirindole (S)- mandelato;
(S)-pirindole (R)- mandelato;
(S)-pirindole(R)-(+)- α -metoxi- α trifluorophenilacetato;
(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)-pirlindole mesilato
(S)-pirlindole bencenosulfonato
(R)- pirlindole p-toluenosulfonato
(S)- pirlindole bisulfato
(R)- pirlindole oxalato
(R)- pirlindole maleato
(S)- pirlindole acetato
(S)- pirlindole glutamato
(S)- pirlindole lactato
(R)-pirlindole adipato
(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 2 x 100 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 disolvente

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)-pirindole 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)-pirindole (R)- mandelato (rendimiento = 57,9%). HPLC quiral (pureza enantiomerica = 98,1%).

Ejemplo 4

(S)-pirindole (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 disolvente 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 trifluorofenilacético (8,3 g) (0.018 mol) fue utilizado, a partir de 10 g (0,038 mol) de (R,S)-clorhidrato pirindole, arrojó 4,8 g (0,010 mol) de (S)-pirindole (R)- (+)- α -metoxi- α -trifluorophenylacetate (rendimiento = 52,6%). HPLC quiral (pureza enantiomerica = 97,7%).

Ejemplo 5

(R)-Pirindole 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)- Pirlindole 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 enantiomérica = 97,8%).

**PROCESO DE OBTENCIÓN DE ENANTIOMEROS DE PIRLINDOLE
Y PREPARACIÓN DE SALES S)-MANDELATO, BROMHIDRATO,
CITRATO, MESILATO Y (R)-(+)- α -METOXI- α -TRIFLUOROFENIL
ACETATO**

NUEVAS REIVINDICACIONES

- 1** Proceso de obtención de enantiómeros pirlindole ópticamente activas, en la forma de una base libre o en forma de una sal farmacéutica aceptable **CARACTERIZADO PORQUE** el proceso consta de los siguientes pasos:
 - i. Diluir el (Rac)-clorhidrato pirlindole en un disolvente acuoso, como el agua desionizada, el isopropanol/acetona, etanol/acetona, seguido de una posterior extracción con disolventes clorados como el diclorometano, el cloroformo, el tricloroetano, y completar la extracción del disolvente para obtener (Rac)-pirlindole en la base libre;
 - ii. Disolver la disolución (Rac)-pirlindole obtenida en el paso i) en un disolvente orgánico como el diclorometano, cloroformo, el tricloroetano, seguido por la adición de un ácido activo ópticamente para su resolución; donde la resolución se lleva a cabo por cristalización con ácidos ópticamente activos (Rac)-pirlindole en la base libre;
 - iii. Agitar durante 15 min a 2 h la suspensión formada en ii) mientras se produce la precipitación de sales diastereoméricas;
 - iv. Filtrar la sal diastereomérica obtenida y purificarla por suspensión en un solvente orgánico para obtener (S)-pirlindole o enantiómero (R)-pirlindole en la forma de una sal farmacéutica aceptable formada con el ácido ópticamente activo; y,

opcionalmente;

- v. Obtener el enantioméricamente (S)-pirlindole y/o (R)- pirlindole puros como base libre por disolución del producto obtenido en el paso iv) en un disolvente acuoso, seguido de la extracción con disolventes clorados y la extracción completa del solvente; y, opcionalmente;
 - vi. Obtener el S-pirlindole) o (R)-pirlindole en forma de sales de adición como el (S)-mandelato, (R)-(+)- α -metoxi- α -trifluorofenil acetato, bromhidrato, citrato mesilato; 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 ácido farmacéutico aceptable para formar una sal de adición de ácido farmacéutico aceptable de enantiomero S-pirlindole) o (R)-pirlindole.
2. Proceso de acuerdo con la Reivindicación 1, **CARACTERIZADO PORQUE** los enantiómeros ópticamente activos son (S)-pirlindole o (R)-pirlindole enantioméricamente puros.
3. Proceso de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, **CARACTERIZADO PORQUE** el ácido activo ópticamente utilizado en el paso ii) es seleccionado del grupo que consiste de: (R)-ácido mandélico, (R)-(+)- α -metoxi- α - ácido acético trifluorofenil.
4. Proceso de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, **CARACTERIZADO PORQUE** 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-butanona, 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 o mezclas de los mismos en cualquier proporción.

5. Proceso de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones anteriores **CARACTERIZADO PORQUE** el compuesto obtenido es (S)-piridinol enantioméricamente puro como sal de (R) -mandelato.
6. Proceso de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5 **CARACTERIZADO PORQUE** el compuesto obtenido es (R)-piridinol enantioméricamente puro como sal de (S) -mandelato.
7. Proceso de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5 **CARACTERIZADO PORQUE** el compuesto obtenido es sal de hidrobromuro enantioméricamente pura (S)- pirlindole.
8. Proceso de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5 **CARACTERIZADO PORQUE** el compuesto obtenido es sal de hidrobromuro enantioméricamente pura (R)- pirlindole.
9. Proceso de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5 **CARACTERIZADO PORQUE** el compuesto obtenido es sal de citrato de (S)- pirlindole enantioméricamente pura.
10. Proceso de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5 **CARACTERIZADO PORQUE** el compuesto obtenido es sal de citrato de (R)- pirlindole enantioméricamente pura.
11. Proceso de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5 **CARACTERIZADO PORQUE** el compuesto obtenido es sal de mesilato de (S) - pirlindol enantioméricamente pura.
12. Proceso de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5

CARACTERIZADO PORQUE el compuesto obtenido es Sal de mesilato de (R) - pirlindol enantioméricamente pura

- 13.** Proceso de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5
CARACTERIZADO PORQUE el compuesto obtenido es sal enantioméricamente pura (R)-pirlindole R) - (+) - α -metoxi- α -trifluorofenilacetato.
- 14.** Proceso de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5
CARACTERIZADO PORQUE el compuesto obtenido es sal enantioméricamente pura (S) -pirlindole R) - (+) - α -metoxi- α -trifluorofenilacetato.
- 15.** Proceso de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5
CARACTERIZADO PORQUE el compuesto obtenido es (R) - pirlindole enantioméricamente puro en forma de base libre.
- 16.** Proceso de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5
CARACTERIZADO PORQUE el compuesto obtenido es (S) - pirlindole enantioméricamente puro en forma de base libre.