



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3140265 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07B 57/00 (2006.01)
C07D 487/06 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2020.01.13
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.08.28
(86)	European Application Nr.	14726442.8
(86)	European Filing Date	2014.05.09
(87)	The European Application's Publication Date	2017.03.15
(84)	Designated Contracting States:	AL ; AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ; IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; RS ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
(73)	Proprietor	TECNIMEDE-SOCIEDADE TECNICO-MEDICINAL, S.A., Rua da Tapada Grande, n.º, 2 Abrunheira, 2710-089 Sintra, Portugal
(72)	Inventor	PARDAL FILIPE, Augusto Eugénio, Rua Sargento José Paulo dos Santos N.º 8, P-1800-331 Lisboa, Portugal EUFRÁSIO PEDROSO, Pedro Filipe, Rua Joaquim Rocha Cabral N.º 14 - 9º B, P-1600-075 Lisboa, Portugal ALMEIDA PECORELLI, Susana Marques, Rua Camilo Pessanha N.º 138Murches, P-2755-254 Alcabideche, Portugal CASIMIRO CAIXADO, Carlos Alberto Eufrásio, Rua Sra Do Socorro N.º 5Longo da Vila, P-2640-433 Mafra, Portugal LOPES, Ana Sofia da Conceição, Travessa do Valinho N.º 3 - 1º trás-meioPóvoa da Galega, P-2665-364 Milharado, Portugal DAMIL, João Carlos Ramos, Rua Cidade Torres Vedras N.º 15ErmegeiraMaxial, P-2565-433 Torres Vedras, Portugal E OLIVEIRA SANTOS, Pedro Paulo de Lacerda, Rua de Timor 51Queluz, P-2745-225 Queluz, Portugal
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54)	Title	PROCESS FOR OBTAINING OPTICALLY ACTIVE PIRLINDOLE ENANTIOMERS AND SALTS THEREOF
------	-------	--

(56)	References Cited:	PASCAL DE TULLIO ET AL: "First Preparative Enantiomer Resolution of Pirlindole, a Potent Antidepressant Drug", HELVETICA CHIMICA ACTA, vol. 81, no. 3-4, 1 January 1998 (1998-01-01), pages 539-547, XP055153291, ISSN: 0018-019X, DOI: 10.1002/hlca.19980810307 P CHIAP ET AL: "Automated determination of pirlindole enantiomers in plasma by on-line coupling of a pre-column packed with restricted access material to a chiral liquid
------	-------------------	---

chromatographic column", JOURNAL OF PHARMACEUTICAL AND BIOMEDICAL ANALYSIS, vol. 27, no. 3-4, 15 January 2002 (2002-01-15), pages 447-455, XP055130546, ISSN: 0731-7085, DOI: 10.1016/S0731-7085(01)00647-1 cited in the application

PASCAL DE TULLIO ET AL: "Effective resolution of racemic pirlindole at the preparative scale", CHIRALITY, vol. 11, no. 4, 29 March 1999 (1999-03-29) , pages 261-266, XP055131009, ISSN: 0899-0042, DOI: 10.1002/(SICI)1520-636X(1999)11:4<261::AID -CHIR1>3.3.CO;2-J cited in the application

Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

Patentkrav

1. Fremgangsmåte for å oppnå optisk aktive pirlindolenantiomerer, i form av en fri base eller i form av et farmasøytisk akseptabelt salt karakterisert ved å utføre en spaltning ved krystallisering med optisk aktive syrer av (rac)-pirlindol i den frie baseform, hvor en slik fremgangsmåte omfatter isoleringen av (rac)-pirlindol i den frie baseform, oppløsning av denne i et organisk løsningsmiddel valgt fra gruppen bestående av: metanol, etanol, propanol, 1-butanol, 2-butanol, tert-butylalkohol, 2-butanon, aceton, etyl metylketon, metyl isobutylketon, dimetylsulfoksid, 1,2-dikloretan, dietyleter, dimetyleter, dimetylformamid, metyl tert-butyleter, 2-propanol, pyridin, toluen, xylen eller blandinger derav i hvilken som helst proporsjon, tilsetning av den optisk aktive syre og omrøring av suspensjonen fra 15 minutter til 2 timer samt anvendelse av et organisk løsningsmiddel valgt fra samme gruppe ved rensingen.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, karakterisert ved at de optisk aktive pirlindolenantiomerer er enantiomerisk rene (S)-pirlindol eller (R)-pirlindol.

3. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1 og 2 karakterisert ved å omfatte følgende trinn

i) oppløsning av (rac)-pirlindolhydroklorid i et vandig løsningsmiddel, fulgt av påfølgende ekstraksjon med et klorert løsningsmiddel og fullstendig fjerning av løsningsmidlet for å oppnå (rac)-pirlindol i den frie baseformen;

ii) oppløsning av (rac)-pirlindol oppnådd i trinn i) i det organiske løsningsmidlet ifølge krav 1, fulgt av tilsetning av en optisk aktiv syre for spaltning;

iii) omrøring i 15 min til 2 timer av suspensjonen dannet i ii) mens diastereomer saltutfelling skjer;

iv) filtering av det oppnådde diastereomere saltet og rensning ved suspensjon i det organiske løsningsmidlet ifølge krav 1 for å oppnå (S)-pirlindol eller (R)-pirlindolenantiomer i form av et farmasøytisk akseptabelt salt dannet med den optisk aktive syren; og eventuelt,

v) oppnå enantiomert ren(S)-pirlindol og/eller (R)-pirlindol som en fri base ved oppløsning av produktet oppnådd i trinn iv) i et vandig løsningsmiddel, fulgt av ekstraksjon med et klorert løsningsmiddel og fullstendig fjerning av løsningsmidlet; og, eventuelt,

vi) oppnå S)-pirlindol eller (R)- pirlindol i form av farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter ved saltdannelse av enantiomerent ren (S)-pirlindol og/eller (R)-pirlindol i form av en fri base oppnådd i trinn v) med en farmasøytisk akseptabel syre for å danne et farmasøytisk akseptabel syreaddisjonssalt av S)-pirlindol eller (R)- pirlindol enantiomer.

4. Fremgangsmåte ifølge krav 3 hvor den optisk aktive syren anvendt i trinn ii) er valgt fra gruppen bestående av: (R)-mandelsyre, (R)-(+)- α -metoksy- α -trifluormetylphenyleddiksyre, (1R,3S)-(+)-kamfersyre, D (+)-eplesyre, (S)-mandelsyre, (S)-(-)- α -metoksy- α -trifluormetylphenyleddiksyre, (1S,3R)-(-)-kamfersyre eller L(-)-eplesyre.

5. Fremgangsmåte ifølge krav 4 karakterisert ved at forbindelsen oppnådd er enantiomert ren (S)-pirlindol som (R)-mandelatsalt.

6. Fremgangsmåte ifølge krav 4 karakterisert ved at forbindelsen oppnådd er enantiomert ren (R)-pirlindol som (S)-mandelatsalt.

7. Fremgangsmåte ifølge krav 4 karakterisert ved at forbindelsen oppnådd er enantiomert rent (S)-pirlindolhydrobromidsalt.

8. Fremgangsmåte ifølge krav 4 karakterisert ved at forbindelsen oppnådd er enantiomert rent (R)-pirlindolhydrobromidsalt.

9. Fremgangsmåte ifølge krav 4 karakterisert ved at forbindelsen oppnådd er enantiomert rent (S)-pirlindolcitratsalt.

10. Fremgangsmåte ifølge krav 4 karakterisert ved at forbindelsen oppnådd er enantiomert rent (R)-pirlindolcitratsalt.

11. Fremgangsmåte ifølge krav 4 karakterisert ved at forbindelsen oppnådd er enantiomert rent (S)-pirlindolmesylatsalt.

12. Fremgangsmåte ifølge krav 4 karakterisert ved at forbindelsen oppnådd er enantiomert rent (R)-pirlindolmesylatsalt.

13. Fremgangsmåte ifølge krav 4 karakterisert ved at forbindelsen oppnådd er enantiomert rent (R)-pirlindol(R)-(+) - α -metoksy- α -trifluormetylphenylacetatsalt.
14. Fremgangsmåte ifølge krav 4 karakterisert ved at forbindelsen oppnådd er enantiomert rent (S)-pirlindol(R)-(+) - α -metoksy- α -trifluormetylphenylacetatsalt.
15. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 4 karakterisert ved at forbindelsen oppnådd er enantiomert ren (R)-pirlindol i den frie baseformen.
16. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 4 karakterisert ved at forbindelsen oppnådd er enantiomert ren (S)-pirlindol i den frie baseformen.