



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 101 653**

⑫ Número de solicitud: 9501385

⑬ Int. Cl.⁶: C07D 487/04

C07B 57/00

C12P 41/00

/(C07D 487/04

C07D 241:00

C07D 209:00)

⑭

PATENTE DE INVENCION

B1

⑮ Fecha de presentación: **10.07.95**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **01.07.97**

Fecha de concesión: **02.02.98**

⑰ Fecha de anuncio de la concesión: **01.04.98**

⑱ Fecha de publicación del folleto de patente:
01.04.98

⑲ Titular/es: **Asturpharma, S.A.**
c/ Caleruega, 79-5° B 1
28033 Madrid, ES

⑳ Inventor/es: **Gotor Santamaría, Vicente;**
Brieva Collado, Rosario;
Linares López, Francisco J.;
García Campos, Roberto y
Bayod Jasanada, Miguel Santos

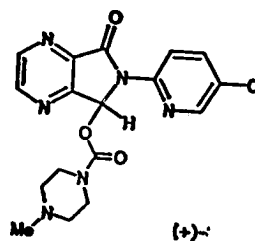
㉑ Agente: **Isern Jara, Nuria**

㉒ Título: **(+)-6-(5-cloropirid-2-il)-7-oxo-viniloxicarbonilo-5,6-dihidropirrol(3,4b)pirazina y su uso para un procedimiento de preparación de (+)-6-(5-cloropirid-2-il)-5-(4-metilpiperazin-1-il)-carbonilo-7-oxo-5,6-dihidropirrol(3,4b)pirazina.**

㉓ Resumen:

(+) - 6 - (5 - cloropirid - 2 - il) - 7 - oxo - 5 - vinil-
oxicarbonilo - 5,6 - dihidropirrol (3,4b)pirazina y
su uso para un procedimiento de preparación de (+)
- 6 - (5 - cloropirid - 2 - il) - 5 - (4 - metilpiperazin
- 1 - il) - carbonilo - 7 - oxo - 5,6 - dihidropi-
rrol(3,4b)pirazina.

La preparación de (+) - Zopiclone a partir de (+) -
6 - (5 - cloropirid - 2 - il) - 7 - oxo - 5 - viniloxicar-
bonilo - 5,6 - dihidropirrol(3,4b)pirazina obtenido
por resolución enzimática de su racemato, utilizando
lipasa de Cundida antarctica como catalizador en un
proceso por pasos en condiciones suaves y con buenos
rendimientos.



Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el artº 37.3.8 LP.

Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. C/Panamá, 1 - 28036 Madrid

ES 2 101 653 B1

DESCRIPCION

(+) - 6 - (5 - cloropirid - 2 - il) - 7 - oxo - 5 - viniloxycarbonilo - 5,6 - dihidropirrol[3,4b]pirazina y su uso para un procedimiento de preparación de (+) - 6 - (5 - cloropirid - 2 - il) - 5 - (4 - metilpiperazin - 1 - il) - carbonilo - 7 - oxo - 5,6 - dihidropirrol[3,4b]pirazina.

Antecedentes

El zopiclone es un agente hipnótico de la clase de las ciclopirononas que hasta el momento ha sido comercializado como racemato. Recientemente G. Blaschke y col. (CHIRALITY, 1993, 5, 419 - 421) han descrito un método de separación de los dos enantiómeros del zopiclone y han determinado la afinidad de cada uno de los enantiómeros respecto al receptor de la benzodiazepina. De estos estudios se deduce que el (+) - zopiclone es 50 veces más afín respecto a este receptor que su enantiómero.

Teniendo en cuenta estos antecedentes, resulta evidente la necesidad de poner a punto un método eficaz para la preparación de (+) - zopiclone. Los métodos enzimáticos pueden ser una vía adecuada para conseguir este objetivo.

Transformación enzimática enantioselectiva de 6 - (5 - cloropirid - 2 - il) - 7 - oxo - 5 - viniloxycarbonilo - 5,6 - dihidropirrol[3,4b]pirazina, intermedio en la preparación del (+) - zopiclone.

Los procesos de transesterificación o hidrólisis enzimática de ésteres racémicos han sido utilizados en la preparación de alcoholes, ácidos y ésteres ópticamente activos tal como se describe en varias revisiones bibliográficas aparecidas durante los últimos años (E. Santaniello, P. Ferraboschi y P. Grisetti, Enzyme Microb. Technol. 1993, 15, 357 - 382 ó C - H. Wong, G. M. Withesides en Enzymes in organic chemistry, Tetrahedron Organic Chemistry Series Vol. 12, 1994, Primera ed., Elsevier Science Ltd). También es conocida la resolución de carbonatos mediante procesos alcoxycarbonilación enzimática

Descripción de la invención

En la figura 1 se representa la obtención en tres pasos de (+) - 6 - (5 - cloropirid - 2 - il) - 5 - (4 - metilpiperazin - 1 - il)carbonilo - 7 - oxo - 5,6 - dihidropirrol[3,4b]pirazina, (+) - Zopiclone (+) - (3), a partir de 6 - (5 - cloropirid - 2 - il) - 5 - hidroxil - 7 - oxo - 5,6 - dihidropirrol[3,4b]pirazina racémica (1).

El primer paso para la obtención del zopiclone ópticamente puro es la preparación de 6 - (5 - cloropirid - 2 - il) - 7 - oxo - 5 - viniloxycarbonilo - 5,6 - dihidropirrol[3,4b]pirazina (2) a partir del 5 - hidroxil derivado (1). La reacción tiene lugar por tratamiento de este compuesto con cloroformio de vinilo en presencia de trietilamina o piridina y bajo atmósfera de nitrógeno.

En segundo lugar, se realiza la transesterificación enzimática del carbonato catalizada por la lipasa de Candida antarctica para obtener (+) - 6 - (5 - cloropirid - 2 - il) - 7 - oxo - 5 - viniloxycarbonilo - 5,6 - dihidropirrol[3,4b]pirazina. La reacción se lleva a cabo disolviendo el carbonato en 1,4 - dioxano, en presencia de la lipasa y alcohol bencílico en una proporción alcohol:carbonato 2:3:1. La reacción se agita vigorosamente hasta alcanzar una conversión del 50 %. El sustrato

(2), se recupera del crudo de reacción con un exceso enantiomérico superior al 95 % [a]_D25= 132 (C=0.5, HCCl₃) mientras que el producto de la reacción (6 - (5 - cloropirid - 2 - il) - 5 - hidroxil - 7 - oxo - 5,6 - dihidropirrol[3,4b]pirazina) (1), se racemiza espontáneamente a medida que se va formando y puede ser reciclado.

El (+) - 6 - (5 - cloropirid - 2 - il) - 7 - oxo - 5 - viniloxycarbonilo - 5,6 - dihidro - pirrol[3,4b] pirazina (+) - (2) reacciona N - metilpiperazina en disolvente orgánico para dar (+) - 6 - (5 - cloropirid - 2 - il) - 5 - (4 - metilpiperazin - 1 - il) - carbonilo - 7 - oxo - 5,6 - dihidropirrol[3,4b]pirazina [(+) - Zopiclone] (+) - (3), que conserva el mismo grado de pureza óptica, e.e. > 95 %, [a]_D25=162 (c=0.5, HCCl₃).

La resolución enzimática también puede realizarse mediante un proceso de hidrólisis de (±) - 6 - (5 - cloropirid - 2 - il) - 7 - oxo - 5 - viniloxycarbonilo - 5,6 - dihidropirrol - [3,4b]pirazina catalizado por la misma lipasa. Este proceso conduce a la preparación de (±) - 6 - (5 - cloropirid - 2 - il) - 5 - hidroxil - 7 - oxo - 5,6 - dihidropirrol[3,4b]pirazina, permaneciendo inalterada la porción (+) - 6 - (5 - cloropirid - 2 - il) - 7 - oxo - 5 - viniloxil - carbonilo - 5,6 - dihidropirrol - [3,4b]pirazina que tras su aislamiento y reacción con N - metilpiperazina en disolvente orgánico conduce a (+) - Zopiclone.

Ejemplo de realización de la invención

Preparación de 6 - (5 - cloropirid - 2 - il) - 7 - oxo - 5 - viniloxycarbonilo - 5,6 - dihidropirrol[3,4b]pirazina (2)

A una disolución 2 g (38 mM) de 6 - (5 - cloropirid - 2 - il) - 5 - hidroxil - 7 - oxo - 5,6 - dihidropirrol[3,4b]pirazina (1), en 10 ml de piridina, bajo atmósfera de nitrógeno y a 0°C, se adicionan gota a gota 0.8 ml (9.12 mM) de cloroformio de vinilo. Se deja reaccionar la mezcla durante dos horas a temperatura ambiente. Una vez finalizada la reacción se realiza una extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra a vacío hasta sequedad. El producto obtenido se purifica por cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla de hexano:acetato de etilo 2:1. El producto puro que se aísla, 6 - (5 - cloropirid - 2 - il) - 7 - oxo - 5 - viniloxycarbonilo - 5,6 - dihidropirrol - [3,4b]pirazina (2), es un sólido blanco pulverulento.

Resolución enzimática de 6 - (5 - cloropirid - 2 - il) - 7 - oxo - 5 - viniloxycarbonilo - 5,6 - dihidropirrol[3,4b]pirazina (2)

En 10 ml de 1,4 - dioxano se disuelven 150 mg (0.37 mM) del 5 - viniloxycarbonilo derivado y 90 mg (0.85 mM) de alcohol bencílico. A la mezcla de reacción se añaden 150 mg de lipasa de Candida antarctica (SP 435L) y se agita vigorosamente a 250 r.p.m. y 30°C hasta una conversión del 50 % (72 horas de reacción). En este momento se filtra el enzima y se evapora el disolvente a presión reducida hasta sequedad. Los productos resultantes de la reacción se aíslan del crudo mediante cromatografía en columna, utilizando como eluyente una mezcla de hexano:acetato de etilo 3:1.

El carbonato de partida (2), que se recupera del crudo de reacción, posee un exceso enan-

tiométrico superior al 95 % $[\alpha]_{D25} = 132$ ($c=0.5$, HCCl_3). El producto, en el cual el grupo hidroxilo de la posición 5 esta ahora libre, se racemiza espontáneamente a medida que se forma durante el transcurso de la reacción y puede ser utilizado nuevamente.

Preparación de (+) - 6 - (5 - cloropirid - 2 - il) - 5 - (4 - metilpiperazin - 1 - il) - carboniloxi - 7 - oxo - 5,6 - dihidropirrol[3,4b]pirazina. (+) - Zopiclone

A una suspensión de 0.54 g (1.41 mM) de (+) - 6 - (5 - cloropirid 2 - il) - 7 - oxo - 5 - viniloxicarboniloxi - 5,6 - dihidropirrol[3,4b]pirazina (+) - (2) en 5 ml de acetona a 0°C y bajo atmósfera de nitrógeno, se adicionan lentamente 0.4 g (4 mM)

de N - metilpiperazina. La mezcla se deja calentar hasta 15°C. Transcurrida una hora se determina el final de la reacción mediante TLC (cloroforno:metanol:acetato de etilo 5:10:5). Se filtra el material insoluble y se concentra la acetona hasta sequedad. El producto se purifica por cromatografía en columna con una disolución en gradiente de hexano:acetato de etilo. El producto, (+) - 6 - (5 - cloropirid - 2 - il) - 5 - (4 - metilpiperazin - 1 - il)carboniloxi - 7 - oxo - 5,6 - dihidropirrol[3,4b]pirazina, (+) - Zopiclone, es un solido blanco pulverulento, que mantiene la pureza óptica de su precursor, $[\alpha]_{D25} = 162$ ($c=0.5$, HCCl_3), e.e. > 95 %.

REIVINDICACIONES

1. (+) - 6 - (5 - cloropirid - 2 - il) - 7 - oxo - 5 - viniloxicarbonilo - 5,6 - dihidropirrol[3,4b]pirazina.

2. El procedimiento para la preparación del (+) - Zopiclone [(+) - 6 - (5 - cloropirid - 2 - il) - 5 - (4 - metilpiperazin - 1 - il)carbonilo - 7 - oxo - 5,6 - dihidropirrol[3,4b]pirazina], que incluye:

- Preparación de (±) - 6 - (5 - cloropirid - 2 - il) - 7 - oxo - 5 - viniloxicarbonilo - 5,6 -

dihidropirrol[3,4b]pirazina

- Preparación de (+) - 6 - (5 - cloropirid - 2 - il) - 7 - oxo - 5 - viniloxicarbonilo - 5,6 - dihidropirrol[3,4b]pirazina mediante hidrólisis o transesterificación enzimática de su racemato, utilizando como catalizador una lipasa.

- Preparación de (+) - Zopiclone por reacción entre (+) - 6 - (5 - cloropirid - 2 - il) - 7 - oxo - 5 - viniloxicarbonilo - 5,6 - dihidropirrol[3,4b]pirazina y N - metilpiperazina.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

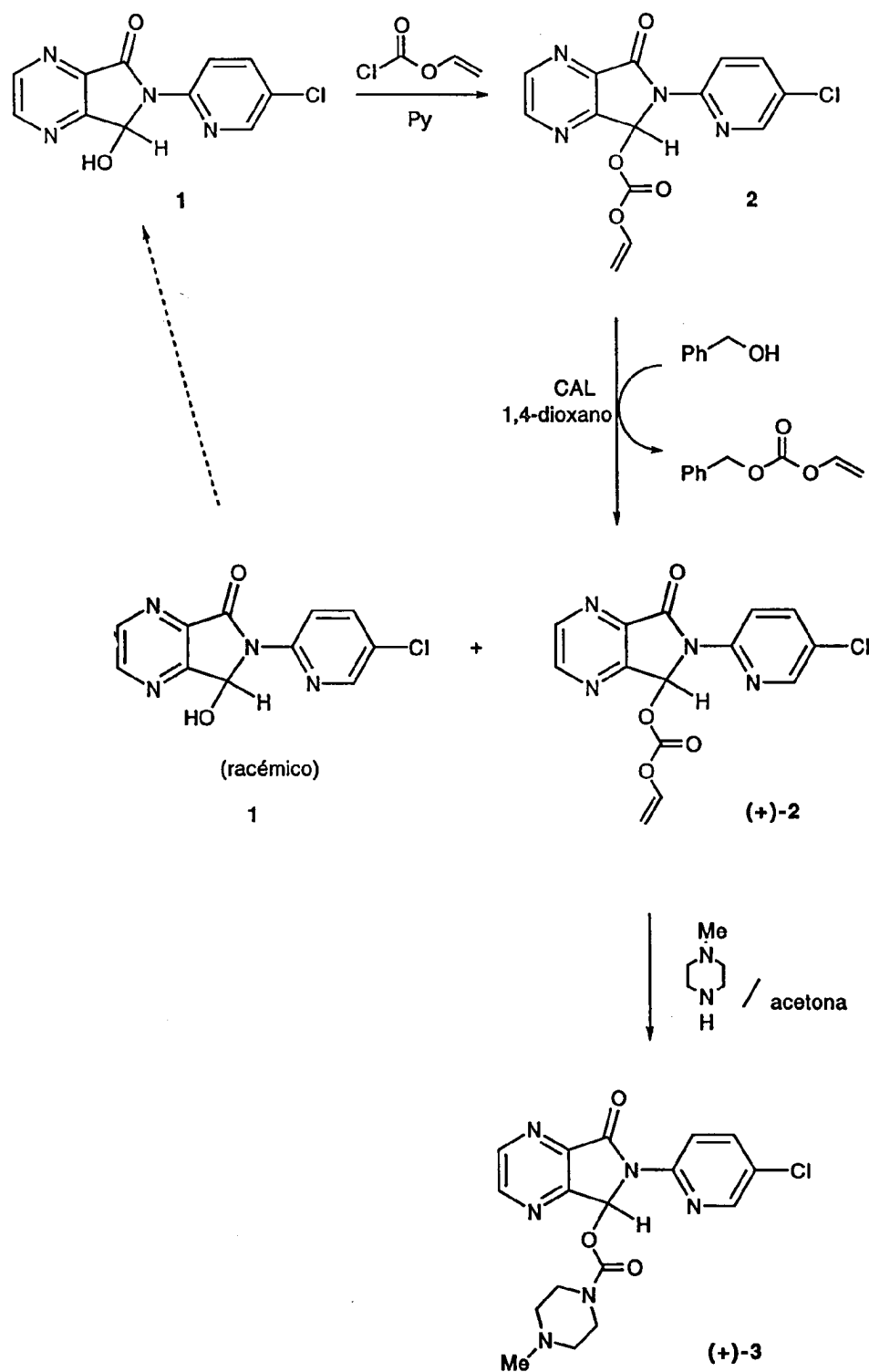


FIGURA 1



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA

- ⑪ ES 2 101 653
⑫ N.º solicitud: 9501385
⑬ Fecha de presentación de la solicitud: 10.07.95
⑭ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑮ Int. Cl.⁶: C07D 487/04, C07B 57/00, C12P 41/00 // (C07D 487/04, 241:00, 209:00)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	WO-9212980-A (RHONE-POULENC RORER SA) 06.08.92 * Reivindicación 2 *	2
A	WO-8706266-A (WISCONSIN ALUMNI RESEARCH FOUNDATION) 22.10.87	2
A	TETRAHEDRON, Vol. 49, n.º 46, páginas 10725-10732, 1993. "Kinetic resolution of vinyl carbonates through a Lipase". M. POZO et al. * Página 10726 *	2

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones n.º:

Fecha de realización del informe
25.04.97

Examinador
P. Fernández Fernández

Página
1/1