



Office de la Propriété
Intellectuelle
du Canada

Un organisme
d'Industrie Canada

Canadian
Intellectual Property
Office

An agency of
Industry Canada

CA 2099782 C 2002/12/03

(11)(21) **2 099 782**

(12) **BREVET CANADIEN
CANADIAN PATENT**

(13) **C**

(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 1992/01/16
(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 1992/08/06
(45) Date de délivrance/Issue Date: 2002/12/03
(85) Entrée phase nationale/National Entry: 1993/06/29
(86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 1992/000031
(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 1992/012980
(30) Priorité/Priority: 1991/01/17 (91 00490) FR

(51) Cl.Int.⁵/Int.Cl.⁵ C07D 487/04, A61K 31/495

(72) Inventeurs/Inventors:
COTREL, CLAUDE, FR;
ROUSSEL, GERARD, FR

(73) Propriétaire/Owner:
AVENTIS PHARMA S.A., FR

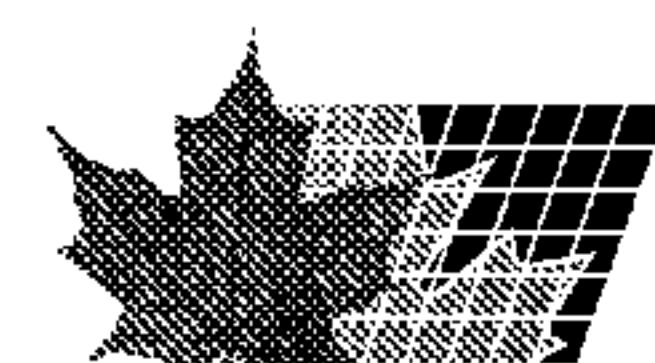
(74) Agent: ROBIC

(54) Titre : DERIVE DE LA 5H-PYRROLO[3,4-B] PYRAZINE OPTIQUEMENT ACTIF, SA PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LE CONTIENNENT

(54) Title: OPTICALLY ACTIVE 5H-PYRROLO[3,4-B] PYRAZINE, PREPARATION THEREOF AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAME

(57) **Abrégé/Abstract:**

Isomère dextrogyre de la (chloro-5 pyridyl-2)-6 (méthyl-4 pipérazinyl-1) carbonyloxy-5 oxo-7 dihydro-6,7 5H-pyrrolo[3,4-b] pyrazine, sa préparation et les compositions pharmaceutiques qui le contiennent utilisables comme tranquillisants et hypnotiques.





DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁵ : C07D 487/04, C07B 57/00 A61K 31/50 // (C07D 487/04 C07D 241:00, 209:00)		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 92/12980 (43) Date de publication internationale: 6 août 1992 (06.08.92)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR92/00031 (22) Date de dépôt international: 16 janvier 1992 (16.01.92) (30) Données relatives à la priorité: 91/00490 17 janvier 1991 (17.01.91) FR (71) Déposant: RHONE-POULENC RORER S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond-Aron, F-92160 Antony (FR). (72) Inventeurs: COTREL, Claude ; 17, avenue du Docteur-Ar- nold-Netter, F-75012 Paris (FR). ROUSSEL, Gérard ; 20 ter, rue des Carrières, F-91450 Soisy-sur-Seine (FR). (74) Mandataire: PILARD, Jacques; Rhone-Poulenc Rorer S.A., Direction Brevets, 20, avenue Raymond-Aron, F- 92165 Antony Cédex (FR).		(81) Etats désignés: AT (brevet européen), AU, BE (brevet euro- péen), BF (brevet OAPI), BJ (brevet OAPI), CA, CF (brevet OAPI), CG (brevet OAPI), CH (brevet euro- péen), CI (brevet OAPI), CM (brevet OAPI), CS, DE (brevet européen), DK (brevet européen), ES (brevet européen), FI, FR (brevet européen), GA (brevet OAPI), GB (brevet européen), GN (brevet OAPI), GR (brevet européen), HU, IT (brevet européen), JP, LU (brevet européen), MC (brevet européen), ML (brevet OAPI), MR (brevet OAPI), NL (brevet européen), NO, PL, RU, SE (brevet européen), SN (brevet OAPI), TD (brevet OAPI), TG (brevet OAPI). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>	
(54) Title: OPTICALLY ACTIVE 5H-PYRROLO[3,4-b]PYRAZINE DERIVATIVE, ITS PREPARATION AND PHARMA- CEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAME (54) Titre: DERIVE DE LA 5H-PYRROLO[3,4-b]PYRAZINE OPTIQUEMENT ACTIF, SA PREPARATION ET LES COM- POSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LE CONTIENNENT (57) Abstract Dextrorotatory isomer of 6-(5-chloro 2-pyridyl) (4-methyl 1-piperazinyl) 5-carboxyloxy 7-oxo 6,7-dihydro 5H-pyrro- lo[3,4-b] pyrazine, its preparation and pharmaceutical compositions containing same for use as tranquilizers and hypnotics. (57) Abrégé X Isomère dextrogyre de la (chloro-5 pyridyl-2)-6 (méthyl-4 pipérazinyl-1) carboxyloxy-5 oxo-7 dihydro-6,7 5H-pyrro- lo[3,4-b] pyrazine, sa préparation et les compositions pharmaceutiques qui le contiennent utilisables comme tranquillisants et hypnotiques.			

DERIVE DE LA 5H-PYRROLO[3,4-b]PYRAZINE OPTIQUEMENT
ACTIF, SA PREPARATION ET LES COMPOSITIONS
PHARMACEUTIQUES QUI LE CONTIENNENT

Dans le brevet français FR 72 00505 publié sous le numéro 2 166 314 a été
5 décrite en particulier la (chloro-5 pyridyl-2)-6 (méthyl-4 pipérazinyl-1) carbonyloxy-5
oxo-7 dihydro-6,7 5H-pyrrolo [3,4-b] pyrazine, connue également sous le nom de
zopiclone, qui est un produit hypnotique remarquable.

Du fait de la présence d'un atome de carbone asymétrique en position -5 du
cycle 5H-pyrrolo[3,4-b] pyrazine, la zopiclone doit être considérée, sous forme
10 racémique, comme étant constituée d'un mélange rigoureusement équimoléculaire des
formes lévogyre et dextrogyre.

Il a maintenant été trouvé, et c'est ce qui fait l'objet de la présente invention,
que l'isomère dextrogyre de la zopiclone présente des propriétés qui ne sont pas
évidentes au vu de celles de la zopiclone racémique.

15 La présente invention a donc pour objet l'isomère dextrogyre de la zopiclone,
sa préparation et les compositions pharmaceutiques qui le contiennent. Dans un produit
racémique, il est connu que souvent un des deux énantiomères est actif et que à cette
activité peut être liée un accroissement de la toxicité, l'autre énantiomère étant à la fois
nettement moins actif ou inactif et moins toxique. Pour de tels produits, le gain
20 d'activité ne compense pas les inconvénients dus à une toxicité accrue.

Dans le cas de la zopiclone, il a été trouvé, de manière surprenante et
inattendue, que l'isomère dextrogyre est non seulement environ 2 fois plus actif que le
racémique tout en ayant une toxicité plus faible que celle du racémique et que l'isomère
lévogyre est à la fois pratiquement inactif et plus toxique que le racémique.

25 Par exemple, chez la souris, par voie orale, la zopiclone présente une toxicité
(DL₅₀) voisine de 850 mg/kg alors que l'isomère dextrogyre a une toxicité voisine de
1,5 g/kg et que l'isomère lévogyre présente une DL₅₀ comprise entre 300 et
900 mg/kg.

Chez l'animal, l'isomère dextrogyre de la zopiclone montre des propriétés
30 hypnotique, sédative, anxiolytique, myorelaxante et anticonvulsivante.

Du point de vue de la puissance d'action dans les principaux tests mettant en
évidence l'activité tranquillisante et hypnotique de la zopiclone tels que le test d'affinité
vis-à-vis des sites récepteurs centraux des benzodiazépines selon la technique de
J.C. Blanchard et L. Julou, J. of Neurochemistry, 40, 601 (1983) inspirée des travaux

de Squires et Braestrup, Nature, 266, 732-734 (1977), le test d'activité antagoniste vis-à-vis des convulsions au pentétrazol selon la technique de Everett et Richards, J. Pharmacol., 81, 402 (1944), ou dans le test du réflexe de retournement chez la souris selon la technique de Zbinden et Randall, Advances in Pharmacology 5, 213-291 (1967), l'isomère dextrogyre est environ 2 fois plus actif alors que l'isomère lévogyre est pratiquement inactif.

Selon l'invention, l'isomère dextrogyre de la zopiclone peut être préparé à partir du racémique correspondant selon les méthodes habituelles telles que la chromatographie sur phase chirale, le dédoublement d'un sel optiquement actif ou la catalyse enzymatique stéréosélective au moyen d'un microorganisme convenable ou par synthèse asymétrique.

10 Plus particulièrement, l'isomère dextrogyre de la zopiclone peut être obtenu par dédoublement de la zopiclone au moyen d'un acide optiquement actif en opérant dans un solvant organique convenable.

La présente invention concerne un procédé de préparation du produit caractérisé en ce que l'on dédouble la (chloro-5 pyridyl-2)-6 (méthyl-4 pipérazinyl-1) carbonyloxy-5 oxo-7 dihydro-6,7 5H-pyrrolo [3,4-b]pyrazine racémique au moyen d'acide D(+)-O,O'-dibenzoyltartrique en opérant dans un solvant organique, on isole le sel de l'isomère dextrogyre, on déplace l'isomère dextrogyre de son sel au
20 moyen d'une base puis on isole l'isomère dextrogyre de la (chloro-5 pyridyl-2)-6 (méthyl-4 pipérazinyl-1) carbonyloxy-5 oxo-7 dihydro-6,7 5H-pyrrolo [3,4-b]pyrazine que l'on transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

Comme acide optiquement actif qui convient particulièrement bien peut être cité l'acide D(+)-O,O'-dibenzoyltartrique.

Généralement, on opère dans un solvant organique choisi parmi les hydrocarbures aliphatiques halogénés tels que le dichlorométhane et les nitriles tels que l'acétonitrile pris seuls ou en mélange.

30 En opérant de cette manière, le sel de l'isomère dextrogyre précipite et l'isomère lévogyre est extrait des eaux-mères de cristallisation.

L'isomère dextrogyre de la zopiclone est déplacé de son sel au moyen d'une base telle que la soude.

2a

L'isomère dextrogyre de la zopiclone est utile chez l'homme pour le traitement des états dus à un dysfonctionnement du système nerveux central.

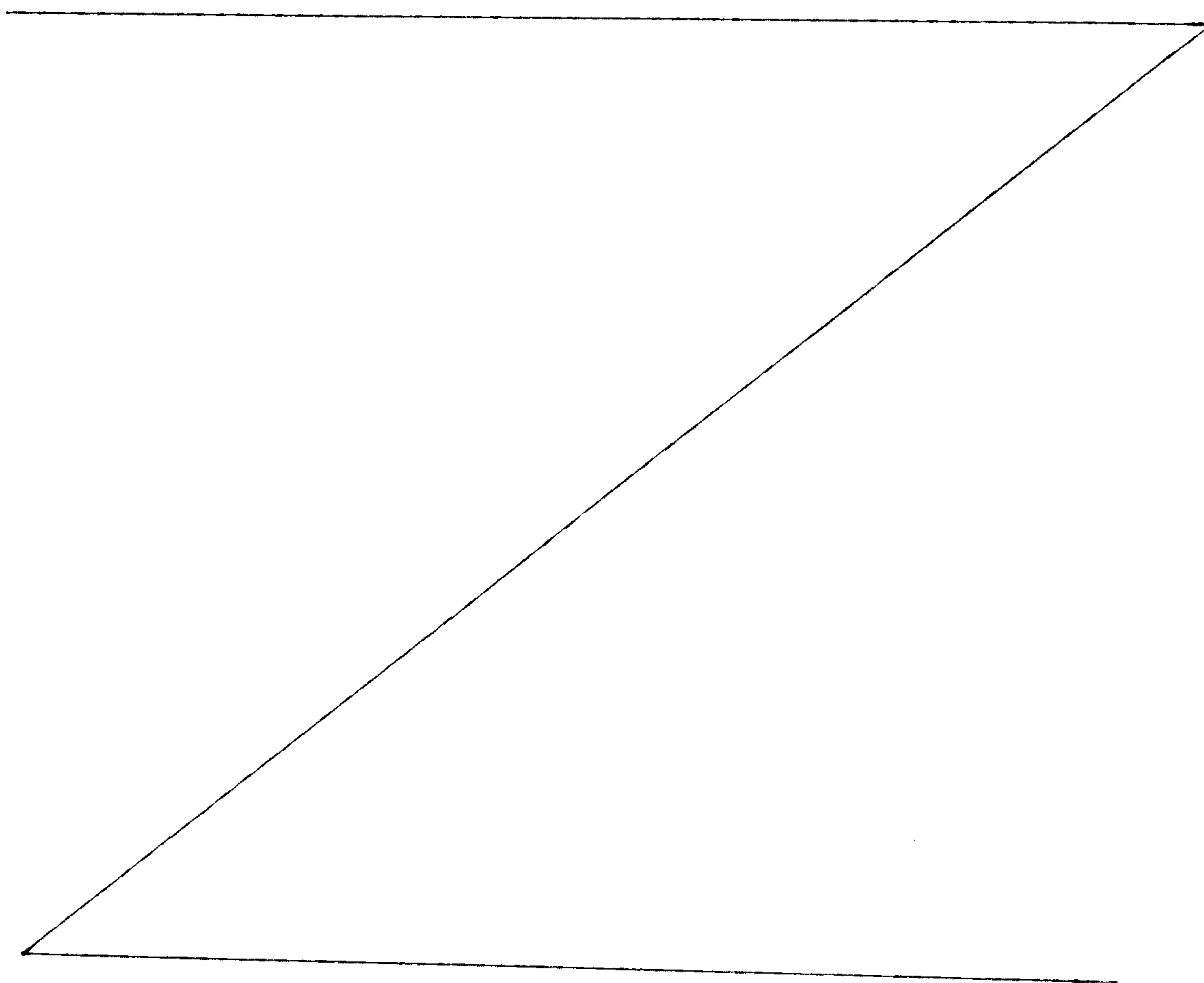
L'isomère dextrogyre de la zopiclone est, par exemple, utile comme hypnotique, tranquillisant, myorelaxant et anticonvulsivant.

Cependant, l'isomère dextrogyre de la zopiclone est plus particulièrement utile chez l'homme comme hypnotique.

L'isomère dextrogyre de la zopiclone agissant sur les divers paramètres du sommeil, il augmente la durée et améliore la qualité du sommeil et il diminue le nombre d'éveils nocturnes et de réveils précoces.

La présente invention concerne les compositions
10 pharmaceutiques contenant l'isomère dextrogyre de la
zopiclone ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables
à l'état pur, en présence d'un diluant ou d'un enrobage ou
en association avec un ou plusieurs diluants ou adjuvants
pharmaceutiquement acceptables. Ces compositions peuvent

20



être employées par voie orale, rectale ou parentérale.

Comme sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être cités des sels d'acides minéraux (tels que chlorhydrates, sulfates, nitrates, phosphates) ou organiques (tels que les acétates, propionates, succinates, benzoates, fumarates, tartrates, théophyllineacétates, salicylates, phénolphtalinales, méthylène-bis- β -oxynaphthoates) ou des dérivés de substitution de ces acides.

Comme compositions solides pour administration orale peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des poudres ou des granulés. Dans ces compositions le produit actif selon l'invention est mélangé à un ou plusieurs diluants inertes, tels que saccharose, lactose ou amidon. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un lubrifiant tel que le stéarate de magnésium.

Comme compositions liquides pour administration orale on peut utiliser des émulsions pharmaceutiquement acceptables, des solutions, des suspensions, des sirops et élixirs contenant des diluants inertes tels que l'eau ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants ou aromatisants.

Les compositions pour administration parentérale peuvent être des solutions stériles aqueuses ou non aqueuses, des suspensions ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer le propylèneglycol, le polyéthylèneglycol, les huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, et les esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle. Ces compositions peuvent contenir des adjuvants en particulier des agents mouillants, émulsifiants et dispersants. La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple à l'aide d'un filtre bactériologique, en incorporant à la composition des agents stérilisants, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent être préparées sous forme de compositions stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

Les compositions pour administration rectale sont des suppositoires qui peuvent contenir, outre le produit actif, des excipients tels que le beurre de cacao.

En thérapeutique humaine les doses dépendent de l'effet recherché et de la durée du traitement ; elles sont généralement comprises entre 2,5 et 15 mg par jour par voie orale pour un adulte.

Les exemples suivants, donnés à titre non limitatif, illustrent la présente invention.

2099782

4

EXEMPLE 1

A une solution de 22,56 g d'acide D(+)-O,O'-dibenzoyltartrique sous forme de monohydrate (0,06 mole) dans 300 cm³ de dichlorométhane, on ajoute une solution de 23,28 g de zopiclone (0,06 mole) dans 300 cm³ de dichlorométhane. Le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite. Le sel brut obtenu est recristallisé dans 2000 cm³ d'acétonitrile pour donner, avec un rendement de 46 %, 21,3 g de produit cristallisé fondant à 160-165°C (avec décomposition) et dont le pouvoir rotatoire est $[\alpha]_D^{20} = 83^\circ$ (c = 0,5 ; acétone).

Le produit obtenu est dissous dans 180 cm³ de dichlorométhane au reflux. On ajoute 200 cm³ d'acétonitrile et laisse reposer pendant 1 heure à une température de 5°C. Le produit cristallisé obtenu est à nouveau recristallisé dans les mêmes conditions. On obtient ainsi, avec un rendement de 36 %, 16,5 g de sel cristallisé fondant à 160-165°C (avec décomposition) et dont le pouvoir rotatoire est $[\alpha]_D^{20} = 102^\circ$ (c = 0,5 ; acétone).

Le sel ainsi obtenu est dissous dans 125 cm³ d'eau en présence de 125 cm³ de dichlorométhane. Le mélange est alcalinisé à pH 11 par addition lente d'une solution aqueuse de soude 2N. Après décantation, la phase aqueuse est extraite deux fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont lavées à l'eau puis séchées sur sulfate de magnésium. Après filtration, évaporation du solvant et recristallisation du produit obtenu dans 80 cm³ d'acétonitrile, on obtient, avec un rendement de 23 %, 5,4 g d'isomère dextrogyre de la zopiclone fondant à 206,5°C et dont le pouvoir rotatoire est $[\alpha]_D^{20} = 135^\circ \pm 3^\circ$ (c = 1,0 ; acétone).

Les eaux-mères de cristallisation du sel de la zopiclone avec l'acide D(+)-O,O'-dibenzoyltartrique sont concentrées à sec sous pression réduite pour donner 22,05 g de sel dont le pouvoir rotatoire est $[\alpha]_D^{20} = -21^\circ$ (c = 0,2 ; acétone).

Le sel ainsi obtenu est dissous dans 125 cm³ d'eau en présence de 125 cm³ de dichlorométhane. Le mélange est alcalinisé à pH 11 par addition lente d'une solution aqueuse de soude 2N. Après décantation, la phase aqueuse est extraite deux fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont lavées à l'eau puis séchées sur sulfate de magnésium. Après filtration et évaporation du solvant, le solide cristallisé obtenu (8,45 g) est recristallisé successivement dans 100, 50 et 45 cm³ d'acétonitrile. On obtient ainsi, avec un rendement de 13,9 %, 3,13 g d'isomère lévogyre de la

zopiclone fondant à 206,9°C et dont le pouvoir rotatoire est $[\alpha]_D^{20} = -133^\circ \pm 3^\circ$ (c = 1,0 ; acétone).

EXEMPLE 2

On prépare selon la technique habituelle des comprimés dosés à 3 mg de produit actif ayant la composition suivante :

- isomère dextrogyre de la zopiclone 0,003 g
- amidon 0,100 g
- silice précipitée 0,035 g
- stéarate de magnésium 0,005 g .

REVENDICATIONS

1. L'isomère dextrogyre de la (chloro-5 pyridyl-2)-6 (méthyl-4 pipérazinyl-1) carbonyloxy-5 oxo-7 dihydro-6,7 5H-pyrrolo [3,4-b] pyrazine ainsi que ses sels pharmaceutiquement acceptables.
2. Procédé de préparation du produit selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on dédouble la (chloro-5 pyridyl-2)-6 (méthyl-4 pipérazinyl-1) carbonyloxy-5 oxo-7 dihydro-6,7 5H-pyrrolo[3,4-b]pyrazine racémique au moyen d'acide D(+)-O,O'-dibenzoyltartrique en opérant dans un solvant organique, on isole le sel de l'isomère dextrogyre, on déplace l'isomère dextrogyre de son sel au moyen d'une base puis on isole l'isomère dextrogyre de la (chloro-5 pyridyl-2)-6 (méthyl-4 pipérazinyl-1) carbonyloxy-5 oxo-7 dihydro-6,7 5H-pyrrolo[3,4-b]pyrazine que l'on transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.
3. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient le produit selon la revendication 1 en association avec un ou plusieurs diluants ou adjuvants pharmaceutiquement acceptables.
4. Usage de l'isomère dextrogyre de la zopiclone en quantité suffisante pour améliorer la qualité et la durée du sommeil chez l'homme.