



(19) Országkód

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

218 928 B

(21) A bejelentés ügyszám: P 93 02063
(22) A bejelentés napja: 1992. 01. 16.
(23) Módosítási elsőbbség: 1994. 07. 01.
(30) Elsőbbségi adatok:
91/00490 1991. 01. 17. FR
(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/FR 92/00031
(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 92/12980

(51) Int. Cl.⁷

C 07 D 487/04

A 61 K 31/4985

A 61 P 25/20

C 07 B 57/00

(40) A közzététel napja: 1995. 08. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 2000. 12. 28.

(72) Feltalálók:

Cotrel, Claude, Párizs (FR)
Roussel, Gérard, Soisy/Seine (FR)

(73) Szabadalmas:

RHONE-POULENC RORER S. A., Antony (FR)

(74) Képviselő:

Beliczay László, S. B. G. & K. Budapesti
Nemzetközi Szabadalmi Iroda, Budapest

(54)

Optikailag aktív zopiclone, eljárás előállítására és az ezt tartalmazó gyógyszerkészítmény

KIVONAT

A találmány 6-(5-klór-2-piridil)-5-[(4-metil-piperazino-karbonil)-oxi]-7-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]pirazin jobbra forgató izomerjére és gyógyászatilag elfogadható sóira, előállítására, valamint hatóanyagként ezt tartalmazó gyógyszerkészítményre vonatkozik.

A találmány szerint a 6-(5-klór-2-piridil)-5-[(4-metil-piperazino-karbonil)-oxi]-7-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]pirazin izomerjeinek racém keverékét szerves ol-

dószerben D(+)-O,O'-dibenzoil-borkósavval szétválasztják, a jobbra forgató izomer sóját izolálják, a 6-(5-klór-2-piridil)-5-[(4-metil-piperazino-karbonil)-oxi]-7-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]pirazin jobbra forgató izomerjét sójából felszabadítják, izolálják, és kívánt esetben gyógyászatilag elfogadható más sóvá alakítják.

A találmány szerinti vegyületet tartalmazó gyógyszerkészítmények altató és nyugtató hatásúak.

A találmány a zopiclone néven is ismert 6-(5-klór-2-piridil)-5-[(4-metil-piperazino-karbonil)-oxi]-7-oxo-6,7-dihidro-5H-pirolo[3,4-b]pirazin jobbra forgató izomerjére, előállítására és az ezt tartalmazó gyógyszerkészítményre vonatkozik.

A 2166314 számon közzétett FR 7200505 számú francia szabadalmi leírás foglalkozik a 6-(5-klór-2-piridil)-5-[(4-metil-piperazino-karbonil)-oxi]-7-oxo-6,7-dihidro-5H-pirolo[3,4-b]pirazinnal (zopiclone), amely jelentős altató hatású vegyület.

Minthogy az 5H-pirolo[3,4-b]pirazin-gyűrű 5-ös pozíciójában egy aszimmetrikus szénatom van jelen, a zopiclone racém formáját úgy kell tekinteni, mint a jobbra és a balra forgató izomer szigorúan ekvimolekuláris keverékét.

Találmányunk tárgyát az a felismerés képezi, hogy a zopiclone jobbra forgató izomerje olyan tulajdonságokat mutat, amelyek a racém zopiclone tulajdonságai alapján nem kézenfekvőek.

Tehát a találmány tárgya a zopiclone jobbra forgató izomerje, az előállítására szolgáló eljárás és az ezen vegyületet tartalmazó gyógyszerkészítmények. Ismeretes, hogy egy racém termékben sok esetben az enantiomerek közül csak az egyik hatásos, és ez a hatás gyakran a toxicitás növekedését jelenti, ugyanakkor a másik enantiomer határozottan kevésbé aktív vagy inaktív és kevésbé toxikus. Az ilyen vegyületeknél az aktivitás növekedése nem kompenzálja a megnövekedett toxicitással járó hátrányokat.

A zopiclone esetében meglepő és váratlan módon azt találtuk, hogy a jobbra forgató izomerje egyrészt kétszer olyan hatásos, mint a racém forma, másrészt a toxicitása sokkal kisebb, ugyanakkor a balra forgató izomer gyakorlatilag hatástalan, és sokkal toxikusabb, mint a racém alak.

Például egereknek orálisan beadva a zopiclone toxicitása (LD₅₀) körülbelül 850 mg/kg, míg a jobbra forgató izomer toxicitása körülbelül 1,5 g/kg, a balra forgató izomer LD₅₀-értéke pedig 300–900 mg/kg.

Állatoknál a zopiclone jobbra forgató izomerje altató, nyugtató, szorongásoldó, pupillarelazáló és görcsoldó hatást fejt ki.

A zopiclone nyugtató és altató hatásával kapcsolatosan végzett főbb vizsgálatok – mint például a benzo-diazepin központi receptorhelyeivel szemben mutatott affinitásnak a J. C. Blanchard és L. Julou [Neurochemistry, 40, 601 (1983)] módszerével, Squires és Braestrup [Nature, 266, 732–734 (1977)] munkássága alapján végzett mérése, valamint a pentetrazol által kiváltott görcsökkel szembeni hatás vizsgálata Everett és Richards [J. Pharmacol., 81, 402 (1944)] módszerével, továbbá az egerek visszafordulási reflexének Zbinden és Randall [Advances in Pharmacology, 5, 213–291 (1967)] módszerével végzett vizsgálata – azt mutatják, hogy a jobbra forgató izomer körülbelül kétszer hatásosabb, mint a racém vegyület, míg a balra forgató izomer gyakorlatilag hatástalan.

A találmány szerint a zopiclone jobbra forgató izomerjét a racém alakból kiindulva ismert módszerekkel állíthatjuk elő, így például királis fázison végzett

kromatográfiával, egy optikailag aktív só felbontásával, egy alkalmas mikroorganizmus segítségével végrehajtott sztereoselektív enzimatis katalízissel vagy aszimmetriás szintézissel.

5 Közelebbről: a zopiclone jobbra forgató izomerjét előállíthatjuk úgy, hogy a zopiclone-t egy alkalmas szerves oldószerben optikailag aktív savval izomerjeire felbontjuk.

Optikailag aktív savként különösen előnyösen alkalmazható a D(+)-O,O'-dibenzoil-borkősav.

10 A műveletet általában a halogénezett alifás szénhidrogének, például metilén-diklorid, vagy nitrilek, például acetonitril, köréből választott szerves oldószerben vagy azok elegyében végezzük.

15 Az eljárás során a jobbra forgató izomer kiválik, a balra forgatót pedig az anyalúgból kristályosítjuk ki.

A zopiclone jobbra forgató izomerjét a sójából valamilyen bázissal, például nátrium-hidroxiddal szabadíthatjuk fel.

20 A zopiclone jobbra forgató izomerje a humángyógyászatban a központi idegrendszer funkcionális zavarainak kezelésére használható.

A zopiclone jobbra forgató izomerje többek között altató-, nyugtató-, szorongásoldó, pupillarelazáló és 25 görcsoldó szerként, a legelőnyösebben altatóként használható.

A zopiclone jobbra forgató izomerje az alvás különböző paramétereire kifejtett hatása folytán javítja az alvás időtartamát és minőségét, csökkenti az éjszakai felriadások és az idő előtti ébredések számát.

30 A találmány további tárgyát képezik a zopiclone jobbra forgató izomerjét vagy annak gyógyászati el-fogadható sóját tisztán vagy hígítóanyaggal keverve vagy bevonattal ellátva tartalmazó gyógyszerkészítmények. E készítményeket alkalmazhatjuk orálisan, rektálisan vagy parenterálisan.

Gyógyászati elfogadható sók például az ásványi savakkal képzett sók (hidrokloridok, szulfátok, nitrátok, foszfátok), a szerves savakkal képzett sók (acetátok, propionátok, szukcinátok, benzoátok, fumarátok, tartarátok, teofilin-acetátok, szalicilátok, fenolftaleinátok, metilén-bisz-β-hidroxi-naftoátok) vagy ezen savak 40 szubsztituált származékaival képzett sók.

Orális beadáshoz használható szilárd készítmények például a tabletták, pirulák, porok és granulátumok. E készítményekben a találmány szerinti hatóanyagot inert hígítószerekkel, például szacharózzal, laktózzal vagy keményítővel keverjük. A készítmények a hígítókon kívül tartalmazhatnak egyéb anyagokat, így sikosítószereket is, például magnézium-sztearátot.

Orális beadáshoz használható folyékony készítmények például az inert hígítókat – víz vagy paraffinolaj – tartalmazó, gyógyászati elfogadható emulziók, oldatok, szuszpenziók, szirupok, gyógyitalok. Ezen készítmények a hígítókon kívül tartalmazhatnak egyéb anyagokat, így nedvesítő-, édesítő- vagy ízesítőszereket is.

A parenterális beadáshoz használható készítmények lehetnek steril vizes vagy nemvizes oldatok, szuszpenziók vagy emulziók. Oldószerként vagy hordozóanyagként használhatunk propilénglikolt, polietilénglikolt,

növényi olajokat, előnyösen olívaolajat vagy injektálható szerves észtereket, például etil-oleátot. E készítmények adalékanyagokat is tartalmazhatnak, például nedvesítő-, emulgeáló- és diszpergálószerket. A sterilizálást többféle módon végezhetjük, így például baktériumszűrővel, sterilizálószernek a készítménybe történő bedolgozásával, besugárzással vagy hőkezeléssel. Készíthetünk olyan steril készítményeket is, amelyeket a felhasználáskor oldunk fel steril vízben vagy bármely más injektálható steril közegben.

Rektális beadásra alkalmas készítmények a végbélkúpok, amelyek a hatóanyagon kívül kötőanyagokat, például kakaóvaját tartalmazhatnak.

A humán terápiában alkalmazott dózisok függnek a kívánt hatástól és a kezelés időtartamától; orális beadás esetén a felnőtteknek szánt dózis általában 2,5–15 mg/nap.

Az alábbi példák a találmány további illusztrálására szolgálnak, annak oltalmi körét nem korlátozzák.

1. példa

22,56 g (0,06 mol) D-(+)-O,O'-dibenzoil-borkósav-monohidráttal 300 cm³ metilén-dikloridban oldunk, és hozzáadunk 23,28 g zopiclone-t 300 cm³ metilén-dikloridban oldva. A reakcióelegyet csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. Az így kapott nyers sót 2000 cm³ acetonitrilből átkristályosítva 46%-os hozammal 21,3 g kristályos terméket kapunk, amely bomlás közben 160–165 °C-on olvad, forgatóképessége $[\alpha]_D^{20} = 83^\circ$ (c=0,5; aceton).

A kapott terméket 180 cm³ metilén-dikloridban visszafolyató hűtő alatt forralva oldjuk, 200 cm³ acetonitrilt adunk az oldathoz, majd 1 órán át 5 °C-os hőmérsékleten állni hagyjuk. A kikristályosodott terméket ugyanilyen körülmények között ismét átkristályosítjuk. Így módon 36%-os hozammal 16,5 g kristályos sót kapunk, amely bomlás közben 160–165 °C-on olvad, forgatóképessége $[\alpha]_D^{20} = 102^\circ$ (c=0,5; aceton).

Az így kapott sót 125 cm³ metilén-diklorid jelenlétében 125 cm³ vízben oldjuk, és az oldatot 2 M vizes nátrium-hidroxid-oldat lassú hozzáadásával 11 pH-ra lúgosítjuk. Dekantálás után a vizes fázist metilén-dikloriddal kétszer extraháljuk. Az összeöntött szerves fázisokat vízzel mossuk, majd magnézium-szulfáton szárítjuk. Szűrés, az oldószer elpárologtatása és a kapott termék 80 cm³ acetonitrilből való átkristályosítása után 23%-os hozammal 5,4 g jobbra forgató zopiclone izomert kapunk, amely 206,5 °C-on olvad, és forgatóképessége $[\alpha]_D^{20} 135^\circ \pm 3^\circ$ (c=1,0, acetonban).

A zopiclone D-(+)-O,O'-dibenzoil-borkósavval képezett sójának kristályosítási anyalúgját csökkentett nyomáson bepároljuk, és így 22,05 g sót kapunk, amelynek forgatóképessége $[\alpha]_D^{20} -21^\circ$ (c=0,2, acetonban).

- 5 Az így kapott sót 125 cm³ metilén-diklorid jelenlétében 125 cm³ vízben oldjuk, és az oldatot 2 M vizes nátrium-hidroxid-oldat lassú hozzáadásával 11 pH-ra lúgosítjuk. Dekantálás után a vizes fázist metilén-dikloriddal kétszer extraháljuk. Az összeöntött szerves fázisokat vízzel mossuk, majd magnézium-szulfáton szárítjuk. A szűrés és az oldószer elpárologtatása után kikristályosodott 8,45 g szilárd anyagot 100, 50, majd 45 cm³ acetonitrilből átkristályosítjuk, így 13,9%-os hozammal 3,13 g balra forgató zopiclone izomert kapunk, melynek olvadáspontja 206,9 °C, forgatóképessége $[\alpha]_D^{20} = -133^\circ \pm 3^\circ$ (c=1,5; aceton).

2. példa

- 20 A szokásos tablettagyártási módszerrel 3 mg hatóanyag-tartalmú tablettákat készítenek az alábbi összetétellel:

– a zopiclone jobbra forgató izomerje	0,003 g
– keményítő	0,100 g
– lecsapott szilícium-dioxid	0,035 g
25 – magnézium-sztearát	0,005 g

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

30

1. A 6-(5-klór-2-piridil)-5-[(4-metil-piperazino-karbonil)-oxi]-7-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]pirazin jobbra forgató izomerje és gyógyszerileg elfogadható sói.

35

2. Eljárás az 1. igénypont szerinti vegyület előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a 6-(5-klór-2-piridil)-5-[(4-metil-piperazino-karbonil)-oxi]-7-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]pirazin izomerjeinek racém keverékét szerves oldószerben D-(+)-O,O'-dibenzoil-borkósavval szétválasztjuk, a jobbra forgató izomer sóját izoláljuk, a vegyületet sójából felszabadítjuk, a 6-(5-klór-2-piridil)-5-[(4-metil-piperazino-karbonil)-oxi]-7-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]pirazin jobbra forgató izomerjét izoláljuk, majd kívánt esetben gyógyszerileg elfogadható sójává alakítjuk.

40

3. Gyógyszerkészítmény, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként az 1. igénypont szerinti vegyületet tartalmazza egy vagy több gyógyszerileg elfogadható hígító- és/vagy adalékanyaggal együtt.