



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 324 136**

⑫ Número de solicitud: 200702675

⑮ Int. Cl.:  
**C07D 487/04** (2006.01)  
**A61K 31/495** (2006.01)  
**A61K 31/50** (2006.01)  
**A61P 25/20** (2006.01)

⑫

SOLICITUD DE PATENTE

A1

⑫ Fecha de presentación: **11.10.2007**

⑬ Fecha de publicación de la solicitud: **30.07.2009**

⑭ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:  
**30.07.2009**

⑰ Solicitante/s: **APOTECNIA S.A.**  
**Carretera de Zeneta, 149**  
**30858 El Raiguero, La Villa-Beniel, Murcia, ES**

⑱ Inventor/es: **Bayod Jasanada, Miguel Santos y**  
**Ribas Bueno, Cristina**

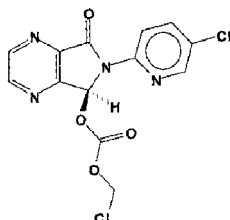
⑲ Agente: **Isern Jara, Nuria**

⑳ Título: **Nuevo procedimiento de síntesis y purificación de (S)-zopiclone cristalino anhidro.**

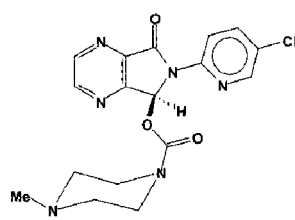
㉑ Resumen:

Nuevo procedimiento de síntesis y purificación de (S)-zopiclone cristalino anhidro.

En la presente invención se describe un nuevo procedimiento de síntesis quimioenzimática de 5-(clorometiloxi-carbonilo)-6-(5-cloropirid-2-il)-7-oxo-5,6-dihidropirroló [3,4b]pirazina (I)-(S) (CAS Number 508169-20-8) y su conversión en (S)-zopiclone (II)-(S) (CAS Number 138729-47-2) que es purificado mediante cromatografía de columna y cristalizado en forma de su polimorfo anhidro cristalino.



(I)-(S)



(II)-(S)

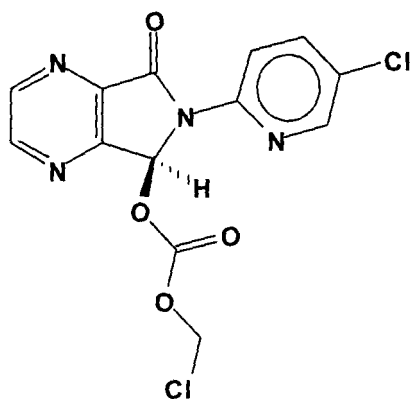
ES 2 324 136 A1

## DESCRIPCIÓN

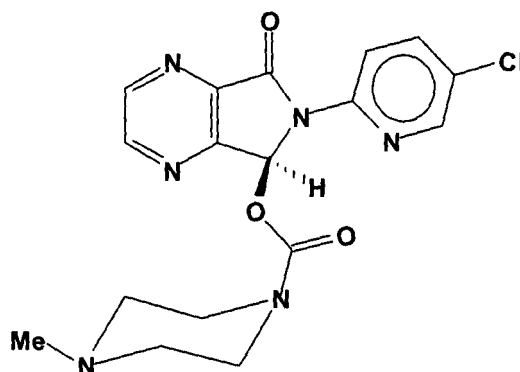
Nuevo procedimiento de síntesis y purificación de (S)-zopiclone cristalino anhidro.

## 5 Campo de la invención

En la presente invención se describe un nuevo procedimiento de síntesis de 5-(clorometiloxicarbonilo)-6-(5-cloropirid-2-il)-7-oxo-5,6-dihidropirrollo[3,4b]pirazina (I)-(S) (CAS Registry Number 508169-20-8) y su conversión en (S)-zopiclone (II)-(S) (CAS Registry Number 138729-47-2) que es purificado mediante cromatografía de columna y aislado en forma de su polimorfo anhidro cristalino



( I )-(S)



( II )-(S)

## 35 Breve descripción de las imágenes del documento

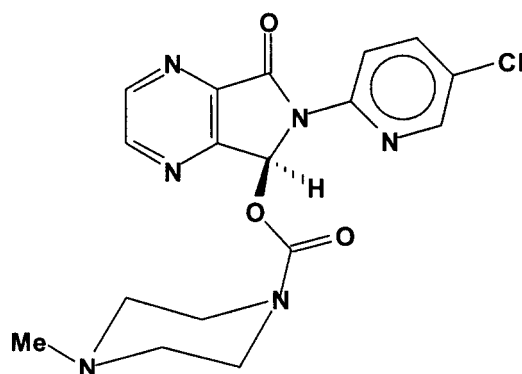
|          |                                                                                                          |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Figura 1 | Esquema de síntesis de zopiclone racémico                                                                |
| Figura 2 | Síntesis de precursores de (S)-zopiclone mediante resoluciones enzimáticas                               |
| Figura 3 | Síntesis de (S)-5-(clorometiloxicarbonilo)-6-(5-cloropirid-2-il)-7-oxo-5,6-dihidropirrollo[3,4b]pirazina |
| Figura 4 | Impurezas de (S)-zopiclone                                                                               |
| Figura 5 | Cromatografía de (S)-zopiclone                                                                           |
| Figura 6 | Cristales de (S)-zopiclone                                                                               |
| Figura 7 | DSC y TG de (S)-zopiclone                                                                                |
| Figura 8 | Perfiles de difracción de rayos X de polvo de (S)-zopiclone                                              |

55

## Antecedentes de la invención

El zopiclone es una ciclopirlolona con propiedades hipnóticas. La molécula de zopiclone posee un centro quiral. Es un hecho conocido (*Chirality*, **1993**, 5, 419) que el enantiómero dextrógiro (II)-(S) es aproximadamente dos veces más activo que el racémico, mientras que el isómero levógiro es prácticamente inactivo. Además, según la patente EP 609210-B1, el isómero levógiro es el causante de la mayor parte de los efectos adversos asociados a la administración del medicamento.

65



( II )-( S )

En la figura 1 se resume el contenido de la patente US 3862149. En ella se describe por primera vez la síntesis de zopiclone racémico (II), por adición de *N*-metilpiperazina al carbonato de fórmula (IV), obtenido a su vez por reacción del alcohol de fórmula (III) con cloroformiato de fenilo. También se describe la síntesis de zopiclone racémico por reacción entre el alcohol (III) y de 1-clorocarbonil-4-metilpiperazina (V).

En la patente EP 609210-B1 y documentos relacionados, los enantiómeros del zopiclone se pueden separar mediante cristalización fraccionada de las sales diastereoisómeras formadas con un ácido ópticamente activo. Como ácidos ópticamente activos pueden usarse, por ejemplo, los ácidos (+) o (-)-málico (*Chirality*, **1993**, 5, 419), o el ácido (+)-*O,O'*-dibenzoiltartárico. En este documento el (*S*)-Zopiclone se cristaliza de acetonitrilo, aunque el polimorfo obtenido no se caracteriza desde el punto de vista cristalográfico ni de ensayos termogravimétricos.

Las patentes relacionadas con esta son:

US20020193378A1 JP06504548T2 WO9212980A1 ES2071486T3

US20050043311A1

US20060194806A1

US6319926

US6319926B1

US6444673

US6444673B1

US6864257

US7125874

En WO 2007/083188 se describe una tecnología similar, pero utilizando como ácido ópticamente activo uno seleccionado entre algunos como *D*-láctico, *D*-tartárico, *D*-málico, Di-*p*-tolil-*D*-tartárico. El producto se aísla mediante evaporación a sequedad de una disolución en cloruro de metileno y posterior lavado con acetona. En ese mismo documento el (*S*)-zopiclone es preparado por alcalinización de una suspensión acuosa de sal precursora, y posterior cristalización en acetona/anhídrido acético.

En US 2007/0054914 el ácido ópticamente activo usado en la resolución es el ácido Di-*p*-tolil-*D*-tartárico. El producto se aísla mediante evaporación a sequedad de una disolución en cloruro de metileno y posterior recrystalización en acetonitrilo o suspensión en isopropanol.

En US 2007/0203145 y WO 2007/088073 los ácidos quirales usados son tartárico ó ditoliltartárico.

En ninguna de estas solicitudes de patente, el polimorfo obtenido se caracteriza desde el punto de vista de ensayos termogravimétricos y sólo en WO 2007/083188 se reproduce un difractograma de rayos X de polvo (figura 2 del citado documento) sin listado de picos ni parámetros de celda cristalina.

También se pueden separar los enantiómeros mediante cromatografía sobre fase estacionaria quiral. Ejemplos de esta tecnología los encontramos en *Journal of Chromatography*, **1991**, 572, 195-202, *Journal of Chromatography A*, **1996**, 729, 19-28, *Journal of Chromatography, Biomedical Applications*, **1993**, 617, 271-278; *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **1996**, 14, 1367-1370. En WO 2006/136866 se describe un procesos de resolución de zopiclone usando como fase estacionaria Chiralcel®OD, Chiralpak® OD o Chiralpak® AD.

Otra forma de abordar la preparación de (S)-zopiclone es la resolución enzimática de carbonatos de fórmula (I) preparados a partir del producto ya conocido (III). En la figura 2 se resumen los procedimientos sintéticos de esta metodología.

Como catalizador enzimático se emplean las lipasas de *Candida antarctica*. Estas enzimas pueden estar libres o inmovilizadas, tanto en preparados comerciales como en otros obtenidos al efecto. Como es sabido, la actividad y estabilidad de las enzimas se puede modificar mediante la inmovilización y otros tratamientos conocidos, lo que se puede aprovechar para mejorar el proceso. Preferentemente se debe emplear una forma de inmovilización que sea compatible con las elevadas concentraciones de codisolvente orgánico necesarias para aumentar la solubilidad del sustrato en el medio. La enzima, que puede estar inmovilizada o no, se encuentra preferentemente en suspensión, lo que facilita su separación por filtración cuando se acaba la reacción.

En *Tetrahedron: Asymm.*, **1997**, 8, 995 y en la patente ES 2101653 la enzima cataliza la reacción del vinil carbonato (VI) con una molécula de agua, en diversos disolventes orgánicos anhidros. Una vez que se tiene el carbonato enantiopuro (VI)-(S), éste se transforma en (+)- zopiclona mediante reacción con N-metilpiperazina. El rendimiento de este último paso de la síntesis es algo bajo, lo que unido al alto coste del cloroformiato de vinilo, hace inviable el proceso desde el punto de vista industrial.

En US 6969767, ES2203319, *Tetrahedron Asymmetry*, **2002**, 13, 2577-2582 y *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, 14, 429-438 se extienden los casos de la tecnología anterior, y se describen por primera vez los nuevos compuestos de fórmula (I), tanto en forma racémica como en forma enantioméricamente enriquecida, siendo R alquilo, alquenilo, aralquilo, o arilo, opcionalmente ramificados y opcionalmente sustituidos con uno o varios heteroátomos.

La resolución enzimática se lleva a cabo preferentemente en un disolvente orgánico anhidro al que se le añade la cantidad adecuada de agua preferentemente.

Un aspecto inesperado del proceso es que el compuesto (III)-(R) que se forma durante la resolución enzimática se racemiza espontáneamente en las condiciones de trabajo, con lo que, una vez purificado, se puede emplear directamente para producir más carbonato racémico de fórmula (I). De este modo se aprovecha fácilmente toda la materia prima y se reduce la cantidad de material residual, factor muy importante con vistas a la aplicación industrial del procedimiento.

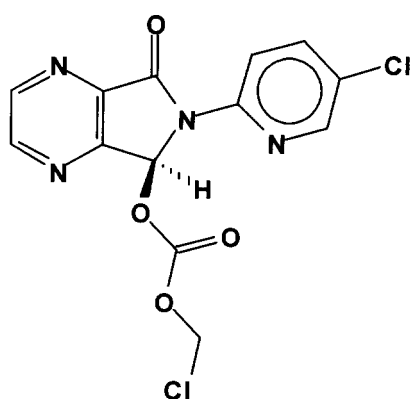
Una vez obtenido el correspondiente carbonato de fórmula (I)-(S) ópticamente enriquecido, se transforma en (S)-Zopiclone de fórmula (II)-(S) por reacción con N-metilpiperazina en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo acetonitrilo, tetrahidrofurano, dioxano o acetona, entre otros. El procedimiento es similar al representado en la figura 1.

En *Eur. Cryst. Meeting*, **1983**, 8, 32, *Mol. Pharmacol.* **1987**, 31, 334 y *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2*, **1990**, 283 se describen los polimorfos cristalinos conocidos del Zopiclone; un polimorfo dihidrato que racémico, un polimorfo anhidro racémico que cristaliza en el sistema rómbico y un polimorfo anhidro racémico que cristaliza en el sistema monoclinico. En *Chem. Commun.* **2001**, 2204-2205 se muestran también los cristales del polimorfo anhidro rómbico pero enantioméricamente puros, tanto (R) como (S).

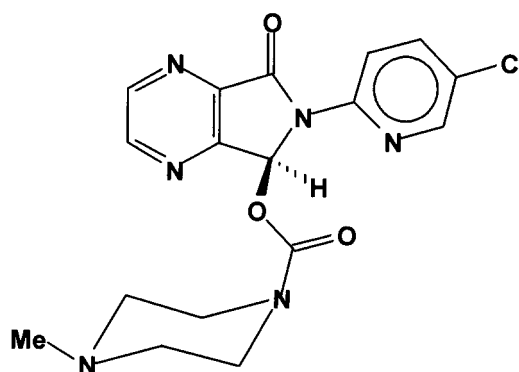
## 50 Resumen de la invención

La presente invención describe un procedimiento nuevo para la preparación de (S)-5-(clorometiloxycarbonilo)-6-(5-cloropirid-2-il)-7-oxo-5,6-dihidropirrol[3,4b]pirazina, compuesto de fórmula (I)-(S), (CAS Registry Number 508169-20-8), intermedio clave en la preparación de (S)-zopiclone. El procedimiento de preparación consiste en la resolución enzimática catalizada por una lipasa en presencia de n-propanol como nucleófilo de una mezcla de estereoisómeros de de (±)-5-(clorometiloxycarbonilo)-6-(5-cloropirid-2-il)-7-oxo-5,6-dihidropirrol[3,4b]pirazina de fórmula (I).

La presente invención proporciona también un nuevo procedimiento para la preparación y purificación de (S)-Zopiclone, compuesto de fórmula (II)-(S), a partir de (S)-5-(clorometiloxycarbonilo)-6-(5-cloropirid-2-il)-7-oxo-5,6-dihidropirrol[3,4b]pirazina, compuesto de fórmula (I)-(S).



(I)-(S)



(II)-(S)

La purificación de (*S*)-zopiclone se realiza mediante cromatografía de columna, y posterior aislamiento mediante cristalización de acetona-isopropanol, disolventes de clase 3 según Guideline for Residual Solvents ICH Q3C, frente a la utilización de acetonitrilo, disolvente de clase 2 en la mencionada clasificación.

Los procedimientos objeto de la presente invención han sido diseñados para ser ejecutados a escala industrial, evitando las limitaciones de los procedimientos previos.

El (*S*)-zopiclone obtenido según los procedimientos objeto de la presente invención, muestra un grado de pureza que permite su utilización como materia prima en la formulación de fármacos comercializados en mercados controlados por criterios de calidad GMP.

### Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona un nuevo procedimiento para obtener (*S*)-5- (clorometiloxycarbonilo)-6- (5-cloropirid-2-il)-7-oxo-5,6-dihidropirrollo[3,4b]pirazina enantioméricamente puro (I)-(S) (CAS Registry Number 508169-20-8) según el esquema representado en la figura 3.

El proceso se puede considerar como la alcoholisis estereoespecífica de una mezcla de enantiómeros de un compuesto de fórmula (I) en presencia de una enzima y una amina alifática en un disolvente orgánico. Por mezcla de enantiómeros se entiende la mezcla racémica, o una mezcla enriquecida en el enantiómero (*S*). Esta última posibilidad proporciona desde el punto de vista de fabricación GMP la capacidad de reprocesar los lotes de exceso enantiomérico inferior al 98% con el mismo procedimiento de fabricación que cuando se utiliza la mezcla racémica como producto de partida, sin más que ajustar la estequiometría de los otros reactivos (lipasa, trietilamina y *n*-propanol).

El disolvente orgánico usado preferentemente es tolueno y la reacción se lleva a cabo entre 25 y 65°C, de forma preferente a 45°C.

En el proceso de resolución enzimática se usa como nucleófilo el *n*-propanol, en una proporción de *n*-propanol que está comprendida entre 1 y 2 equivalentes respecto del producto de partida (I). El *n*-propanol presenta una serie de ventajas inesperadas respecto de la tecnología desarrollada previamente en US 6969767, ES2203319.

- ☐ Presenta una elevada velocidad de reacción (16-24 h) frente a los procedimientos previos (100 h)
- ☐ Proporciona una elevada estereoselectividad: ee>99.0%
- ☐ Los subproductos de reacción son líquidos, lo que facilita su eliminación con las aguas madres de la cristalización y posterior lavado del carbonato quiral de fórmula (I)-(S).

En el proceso se utiliza como aditivo trietilamina en una proporción comprendida entre 0.5 y 3 equivalentes respecto del producto de partida (I).

El medio de reacción tolueno/*n*-propanol/trietilamina presenta una serie de ventajas inesperadas respecto de la tecnología desarrollada previamente en US 6969767, ES2203319.

## ES 2 324 136 A1

- ☐ Permite alcanzar una concentración de reacción que posibilita el desarrollo industrial del proceso. La concentración de la reacción está comprendida entre 10 y 20 ml de disolvente por cada gramo de intermedio de partida (concentración preferida 14 ml/g) frente a la concentración previa de 200 ml de disolvente por cada gramo de intermedio de partida

- ☐ El producto de la reacción de alcoholisis, el alcohol de fórmula (III) en la figura 3 presenta muy baja solubilidad en este medio, lo que facilita la separación del producto del medio de reacción y su posterior reciclado como materia prima de partida de (S)-Zopiclone

- ☐ Se posibilita la reutilización directa de la lipasa en ciclos posteriores.

- ☐ En estas condiciones se minimiza la reacción de competencia de formación de la impureza clorada 6-(5-Coropirid-2-il)-5-cloro-7-oxo-5,6-dihidropirrol[3,4-b]pirazina de fórmula (VII) en la Figura 4.

Una vez disuelto el intermedio de partida en la mezcla tolueno/n-propanol/trietilamina, se adiciona una cantidad de enzima de tipo lipasa de la fracción B de *Candida antarctica* inmovilizada sobre una resina macroporosa (preferentemente Novozyme® 435) comprendida entre 0.25 y 1 g de lipasa comercial por cada gramo de intermedio de partida de fórmula (I) en la Figura 3.

La reacción se monitoriza mediante HPLC en las siguientes condiciones

- ☐ Fase móvil: Hexano: Etanol 0.25% DEA (60:40)
- ☐ Fase estacionaria: Chiralpak AS 25 x 0.46 cm
- ☐ Flujo: 0.7 mL/min
- ☐ Detección: 303 nm
- ☐ Temperatura: 30°C
- ☐ Volumen de inyección: 10 µL
- ☐ Concentración de las muestras: 0.25 mg/mL aprox.

hasta alcanzar un exceso enantiomérico superior al 98.0% (preferentemente >99.0%).

Una vez alcanzado el exceso enantiomérico deseado, la reacción se filtra mediante la utilización de un doble filtro, que en una primera superficie tiene un tamiz metálico de 250 micras, que permite la separación de la enzima, y que en una segunda superficie de papel filtrante permite separar el alcohol de fórmula (III) del carbonato quiral (I)-(S) precursor de (S)-Zopiclone. Este alcohol intermedio se puede usar sin ninguna purificación adicional en la preparación del carbonato racémico de partida de fórmula (I).

La enzima filtrada puede reutilizarse a continuación en un nuevo proceso.

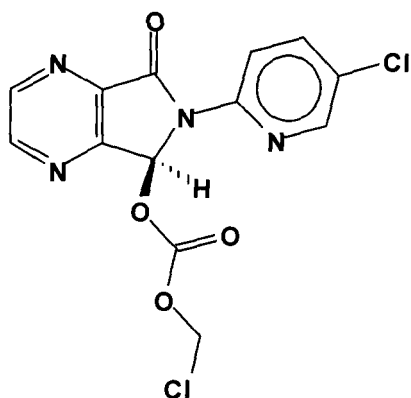
La masa de reacción que contiene el carbonato quiral (I)-(S) que ha permanecido inalterado en el proceso de alcoholisis, se concentra a vacío para eliminar el tolueno hasta forma una pasta fluida, sobre la que se adiciona isopropanol para cristalizar el producto de reacción.

Filtración, lavado con isopropanol y posterior secado a vacío (40-300 torr) y T<sup>a</sup> (25-40°C) rinden un producto apto para la siguiente fase de reacción alguna de cuyas características se resumen en la siguiente tabla

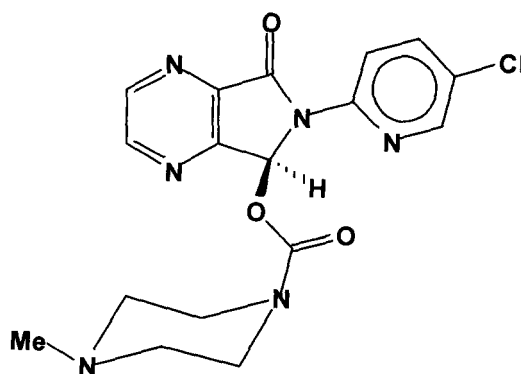
| ee      | % HPLC en área |         |           |
|---------|----------------|---------|-----------|
|         | % (III)        | % (VII) | % (I)-(S) |
| >98.5 % | < 5%           | < 1%    | 89-95 %   |

En otro aspecto de esta invención el carbonato de fórmula (I)-(S) ópticamente enriquecido, se transforma en (S)-zopiclone de fórmula (II)-(S) por reacción con N-metilpiperazina en un disolvente orgánico inerte miscible con agua, por ejemplo acetonitrilo, tetrahidrofurano, dioxano o acetona, entre otros. Es conveniente utilizar una proporción de N-metilpiperazina mayor que la , equimolecular respecto al carbonato (I)-(S), por ejemplo 1 a 3, o incluso mayor. Preferentemente, la reacción se debe hacer a temperaturas por debajo de 15°C. El (S)-zopiclone así obtenida se puede purificar mediante cristalización o cromatografía.

En otro aspecto de esta invención, el (*S*)-5-(clorometiloxycarbonilo)-6-(5-cloropirid-2-il)-7-oxo-5,6-dihidropirrol[3,4b]pirazina de fórmula (I)-(*S*), así obtenido se utiliza como materia prima en la preparación de (*S*)-zopiclone (II)-(*S*), al hacerlo reaccionar en un disolvente orgánico inmiscible con agua, preferentemente cloruro de metileno con un exceso de *N*-metilpiperazina. Cuando la reacción ha terminado, se lava la masa de reacción con agua purificada. La fase orgánica se concentra a vacío y el (*S*)-Zopiclone cristaliza por adición de isopropanol. El producto se aísla por filtración y secado a vacío y temperatura.



(I)-(S)



(II)-(S)

La introducción del cloruro de metileno como disolvente de reacción puede parecer trivial, pero sin embargo presenta una serie de ventajas no evidentes e importantes desde el punto de vista de ejecución industrial de la reacción.

- ☐ Permite llevar a cabo el proceso en fase homogénea a una mayor concentración debido a la elevada solubilidad del producto de reacción en cloruro de metileno.
- ☐ Posibilita la eliminación del exceso de *N*-metilpiperazina y subproductos de reacción mediante lavados con agua purificada. Esta operación permite realizar el aislamiento de (*S*)-zopiclone en ausencia de *N*-metilpiperazina del medio de reacción y por lo tanto se minimiza la presencia de impurezas de síntesis como la descarboniloxizopiclone de fórmula (X) en la Figura 4, cuya formación se ve favorecida por el calentamiento de (*S*)-zopiclone en presencia de *N*-metilpiperazina en el proceso de evaporación de disolventes.
- ☐ Posibilita el desarrollo de un procedimiento de cristalización anhidro mediante concentración a vacío y adición de isopropanol.

Este procedimiento de preparación de (*S*)-zopiclone rinde un producto de elevada pureza alguna de cuyas características se resumen en la siguiente tabla

| rendimiento | ee      | % HPLC en área |           |       |            |
|-------------|---------|----------------|-----------|-------|------------|
|             |         | % (III)        | % (I) (S) | % (X) | % (II)-(S) |
| 80-90%      | >98.5 % | < 5%           | < 2%      | < 1%  | 92-97 %    |

Los procedimientos objeto de la presente invención han sido diseñados para ser ejecutados a escala industrial, evitando las limitaciones de los procedimientos previos.

El (*S*)-zopiclone obtenido según los procedimientos objeto de la presente invención, muestra un grado de pureza que permite su utilización como materia prima en la formulación de fármacos comercializados en mercados controlados por criterios de calidad GMP. Bajo esta perspectiva el (*S*)-zopiclone debe de ser un producto puro con un ee > 99.0%, carente de impurezas desconocidas > 0.1% y con el número de impurezas conocidas y su porcentaje minimizado.

## ES 2 324 136 A1

La elevada insolubilidad de alguna impureza como el alcohol de fórmula (III) recomienda la purificación de (S)-zopiclone mediante cromatografía de columna. La fase estacionaria seleccionada es sílicagel SiO<sub>2</sub> 63-200 μm. El proceso objeto de la presente invención es perfectamente escalable a nivel industrial. El ejemplo descrito en la presente invención se realiza en una columna de acero inoxidable de 100 mm de diámetro. El procedimiento es el siguiente:

- ☐ Empaquetado en seco de 1350 g de SiO<sub>2</sub> 63-200 μm a 15-20 bar de presión, acondicionamiento por recirculación de acetona durante 5 h.
- ☐ Equilibrado de la columna con acetona ó con trietilamina/acetona entre el 2 y el 5%
- ☐ Carga de 100 g de (S)-zopiclone disuelto en de diclorometano
- ☐ Cromatografía con acetato de etilo o acetona a 500 mL/min separando la la banda cromatográfica que contiene la mayoría de impurezas
- ☐ Cromatografía con acetona a 500 mL/min recogiendo la fracción principal que contiene (S)-zopiclone.
- ☐ Lavado de la columna con acetona con un contenido entre el 2 y el 5% en trietilamina, para eliminar las impurezas retenidas en la columna (esencialmente la impureza de fórmula X).

El posterior aislamiento mediante concentración a vacío de la fracción enriquecida en (S)-zopiclone y cristalización de isopropanol proporciona un producto cristalino anhidro en el que los disolventes residuales mayoritarios son de clase 3 según Guideline for Residual Solvents ICH Q3C.

Una vez acondicionada la columna con acetona, es utilizada para separaciones sucesivas con una reproducibilidad excelente que permite la validación del proceso desde el punto de vista de GMP. En la figura 5 se representan los frentes de cromatografía de una serie de purificaciones realizadas con este procedimiento de regeneración del soporte cromatográfico.

La fracción cromatográfica que contiene (S)-zopiclone se trata de la siguiente manera

- a) Filtración
- b) Concentración a vacío de esta disolución hasta nucleación
- c) Adición de isopropanol y concentración parcial a vacío.
- d) Separación sólido líquido por filtración o cetrifugación
- e) Secado a vacío comprendido entre 40 y 400 torr y temperatura entre 20 y 40°C.

De esta manera se obtiene un producto de elevada pureza cuyas especificaciones tipo se resumen en la siguiente tabla:

(Tabla pasa a página siguiente)

| Ensayo                      | Resultado                                 |
|-----------------------------|-------------------------------------------|
| 1. Aspecto                  | Sólido blanco libre de impurezas visuales |
| 2. Aspecto de la disolución |                                           |
| Color                       | <Y <sub>5</sub>                           |
| Turbidez                    | < B <sub>1</sub>                          |
| 3. Rotación específica      | 135 °                                     |
| 4. Impurezas (HPLC)         |                                           |
| XI <sup>1</sup>             | 0.01 %                                    |
| III <sup>1</sup>            | 0.06 %                                    |
| I <sup>1</sup>              | Nd                                        |
| IX <sup>1</sup>             | Nd                                        |
| VII <sup>1</sup>            | Nd                                        |
| X <sup>1</sup>              | 0.05 %                                    |
| Mayor impureza conocida     | 0.01 %                                    |
| Total impurezas             | 0.13 %                                    |
| 5. Riqueza (Valoración)     | 99.7 %                                    |
| 6. Exceso enantiomérico     | 100 %                                     |
| 7. Disolventes residuales   |                                           |
| isopropanol                 | < 0.1 %                                   |
| Tolueno                     | 0.9 ppm                                   |
| Cloruro de metileno         | Nd                                        |
| Acetato de etilo            | Nd                                        |
| n-Propanol                  | Nd                                        |
| Acetona                     | < 0.1 %                                   |
| Trietilamina                | < 0.1%                                    |

<sup>1</sup>Ver figura 4

Siguiendo el procedimiento objeto de la presente memoria se obtiene un (*S*)-zopiclone cristalino anhidro, que ha sido estudiado térmicamente mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC) y termogravimetría (TG).

Tanto las **TG** como las **DSC** se obtuvieron con un calentamiento de 10°C/minuto, con un flujo de N<sub>2</sub> de 200 ml/minuto. Comenzando a temperatura ambiente, las **DSC** se midieron hasta los 300°C, mientras que para las **TG** se llegó hasta los 800°C.

En la DSC se aprecia una endoterma intensa en torno a los 205°C, y una exoterma poco intensa con el máximo en torno a los 270°C. Además, el hecho de que aparezca un único pico de absorción apunta a la existencia de una única fase (al ser un pico tan estrecho, aunque una segunda fase tuviese una endoterma muy próxima, no se solaparían completamente, y se vería una asimetría pronunciada en el pico).

En la **TG** se observa como hasta 250°C no hay pérdida de masa, por encima de esa temperatura comienza ya la descomposición de las muestras, con una rápida pérdida de masa.

La conclusión es clara: el procedimiento objeto de la presente invención permite obtener un producto cristalino anhidro y que presenta un único polimorfo. Los resultados gráficos de estas medidas se presentan en las figuras 6 y 7.

El análisis de microscopio y difracción de rayos X en un difractómetro NOVA-Xcalibur que minimiza los efectos de orientación preferente permite concluir que el (*S*)-Zopiclone preparado según el procedimiento objeto de esta invención, carece de fase no cristalina apreciable y cristaliza en el sistema rómbico con grupo espacial P2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub> y los siguientes valores de celda cristalina

|                      |                      |                        |                                  |
|----------------------|----------------------|------------------------|----------------------------------|
| <b>a</b> = 5.567(3)Å | <b>b</b> = 8.852(2)Å | <b>c</b> = 35.677(17)Å | <b>V</b> = 1758.13Å <sup>3</sup> |
|----------------------|----------------------|------------------------|----------------------------------|

En la Figura 8 se recogen de forma comparativa el perfil experimental obtenido, el perfil calculado de forma teórica, y el ajuste Rietveld del perfil experimental antes comentado. Tanto gráficamente como numéricamente los resultados se consideran plenamente satisfactorios a la hora de caracterizar el producto obtenido siguiendo el procedimiento descrito en la presente invención como el conocido polimorfo cristalino anhidro de (*S*)-Zopiclone.

## ES 2 324 136 A1

La presente invención se describe con los siguientes ejemplos no limitantes.

### Ejemplos

#### 5 Ejemplo 1 Preparación de (S)-5-(clorometiloxicarbonilo)-6-(5-cloropirid-2-il)-7-oxo-5,6-dihidropirrol[3,4b]pirazina

Se adicionan 250 g de 5-(clorometiloxicarbonilo)-6-(5-cloropirid-2-il)-7-oxo-5,6-dihidropirrol[3,4b]pirazina a un reactor que contiene 3500 mL. de tolueno y se calienta a 45°C hasta disolución. A continuación se adicionan 58.9 mL de trietilamina y 79 mL de n-propanol, seguidos de 125 g de Novozym® 435. Se agitan 16-24 h a 45°C y se separan por filtración selectiva la enzima y el producto precipitado. La fase orgánica se concentra a vacío hasta obtener una pasta fluida, se adicionan 800 mL de isopropanol, se enfría a 0°C. El producto obtenido se filtra y seca a vacío para dar entre 96 y 111 g de (S)-5-(clorometiloxicarbonilo)-6-(5-cloropirid-2-il)-7-oxo-5,6-dihidropirrol[3,4b]pirazina caracterizado por los siguientes datos.

Sólido blanco

$[\alpha]_D^{20} = +94.5$  (c 1.1, CHCl<sub>3</sub>, ee>99%)

R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, acetato de etilo/acetona 1/1): 0.80

t<sub>R</sub> [C18 5 um, 150 x 4.6 mm, (0.16% NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>+0.81%SDS, pH 3.5)/MeCN 62:38, 1.3 mL/min, 30°C, 303 nm, 0.5 mg/ml, 20 µL]: 14.7 min

t<sub>R</sub> [Chiralpak AS, 250 x 4.6 mm, (0.25% Et<sub>2</sub>NH en EtOH)/hexano 40:60, 0.7 ml/min, 30°C, 303 nm, 0.25 mg/ml, 10 µL]: 13.4 min (enantiómero R a 16.2 min)

Punto de fusión: 135-137°C

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3065, 1783, 1741, 1578, 1466, 1378, 1243, 1146, 1095

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), δ (ppm): 8.92 (d, J= 2.5 Hz; 1H), 8.84 (d, J= 2.5 Hz; 1H), 8.50 (d, J= 8.9 Hz; 1H), 8.37 (d, J= 2.6 Hz; 1H), 7.97 (s; 1H), 7.79 (dd, J= 8.9, 2.6 Hz; 1H), 5.88 (d, J= 6.3 Hz; 1H), 5.73 (d, J= 6.3 Hz; 1H)

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), δ (ppm): 162.4 (CO), 153.9 (CO), 152.1 (C), 148.5 (CH), 148.4 (CH), 147.4 (C), 146.8 (CH), 144.0 (C), 138.3 (CH), 128.7 (C), 115.7 (CH), 80.9 (CH), 72.6 (CH<sub>2</sub>)

EM (ESI+, m/z): 355 [(M+H)+, 100%].

#### Ejemplo 2

##### Preparación de (S)-Zopiclone

Se adicionan lentamente 150 mL de N-metilpiperazina sobre una disolución de 150 g de (S)-5-(clorometiloxicarbonilo)-6-(5-cloropirid-2-il)-7-oxo-5,6-dihidropirrol[3,4b]pirazina en 1725 mL de cloruro de metileno, bajo atmósfera inerte y a 0°C. Acabada la adición, la mezcla se deja calentar hasta 15°C. Transcurridas 1-2 h a esta temperatura, se enfría de nuevo a 0°C y se adicionan 900 mL de agua purificada manteniendo la temperatura por debajo de 5°C. Se separa la fase acuosa y la fase orgánica se concentra a vacío. La adición de 750 mL de isopropanol, y posterior enfriamiento a 0°C permite obtener después de filtrar y secar a vacío entre 140-145 g de (S)-zopiclone caracterizado por los siguientes datos

Sólido blanco

Punto de fusión: 176-178°C

$[\alpha]_D^{20} = 135^\circ$

ee>99%)

R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, acetato de etilo/acetona 1/1): 0.15

t<sub>R</sub> [C18 5 um, 150 x 4.6 mm, (0.16% NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>+0.81%SDS, pH 3.5)/MeCN 62:38, 1.3 mL/min, 30°C, 303 nm, 4.0 mg/mL, 20 µL]: 26.9 min

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2942, 2790, 1730, 1715, 1463, 1372, 1140, 1087

## ES 2 324 136 A1

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz),  $\delta$  (ppm): 8.88 (d,  $J$ = 2.6 Hz; 1H), 8.84 (d,  $J$ = 2.6 Hz; 1H), 8.49 (d,  $J$ = 8.9 Hz; 1H), 8.37 (d,  $J$ = 2.6 Hz; 1H), 8.00 (s; 1H), 7.78 (dd,  $J$ = 8.9, 2.6 Hz; 1H), 3.80-3.60 (m br; 2H), 3.60-3.40 (m br; 2H), 2.50-2.30 (m br; 2H), 2.24 (s; 3H), 2.30-2.00 (m br; 2H)

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz),  $\delta$  (ppm): 162.8 (CO), 155.5 (CO), 153.3 (C), 148.3 (CH), 147.7 (CH), 147.7 (C), 146.6 (CH), 143.8 (C), 138.0 (CH), 128.2 (C), 116.0 (CH), 79.0 (CH), 54.4 (2 CH<sub>2</sub>), 46.0 (CH<sub>3</sub>), 43.9 (2 CH<sub>2</sub>)

EM (ESI<sup>+</sup>,  $m/z$ ): 389 [(M+H)<sup>+</sup>, 65%], 411 [(M+Na)<sup>+</sup>, 100%].

### Ejemplo 3

#### Purificación cromatográfica y aislamiento de (*S*)-Zopiclone

El ejemplo descrito en la presente invención se realiza en una columna inoxidable de 100 mm de diámetro. El procedimiento es el siguiente: se empaqueta la columna en seco con 1350 g de SiO<sub>2</sub> 63-200  $\mu$ m a 15-20 bar de presión, y se acondiciona por recirculación de acetona durante 5 h.

Se equilibra la columna con 10 L de acetona y se carga de 100 g de (*S*)-zopiclone preparado según el Ejemplo 2 disuelto en 500 mL de cloruro de metileno. Se eluye con acetato de etilo o acetona a 500 mL/min recogiendo la la banda cromatográfica que contiene la mayoría de impurezas. Se cambia de colectores y se eluye con acetona a 500 mL/min recogiendo la fracción principal que contiene (*S*)-zopiclone (total 17-18 L). Se lava la columna con 13 L de acetona cc un 2% de trietilamina para eliminar las impurezas retenidas en la misma (esencialmente impureza de fórmula X).

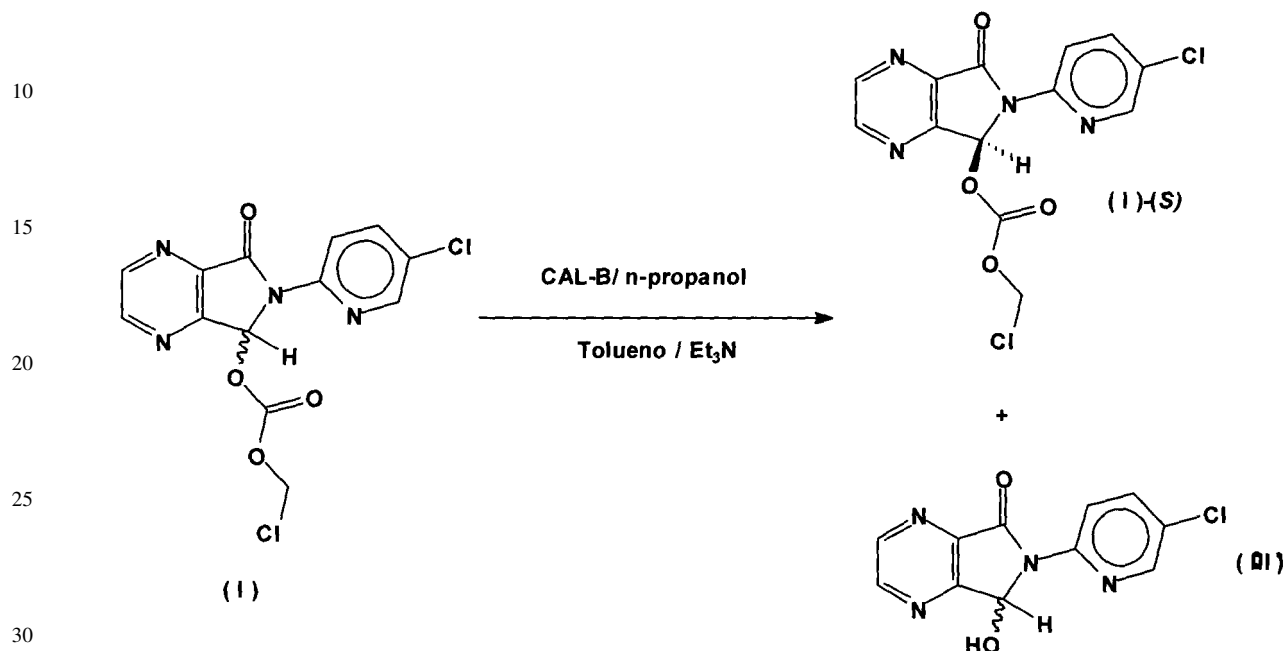
La fracción que contiene (*S*)-Zopiclone puro se concentra a vacío hasta que casi no quede acetona sobrenadando sobre el sólido, se adicionan 400 mL de isopropanol y se elimina acetona a vacío. La suspensión resultante se enfría a 0°C, se filtra, se lava con isopropanol (3 x 25 mL) enfriado a 0°C y se seca a vacío para dar 80-85 g de (*S*)-zopiclone, con los siguientes resultados analíticos

| Ensayo                      | Resultado                                 |
|-----------------------------|-------------------------------------------|
| 1. Aspecto                  | Sólido blanco libre de impurezas visuales |
| 2. Aspecto de la disolución |                                           |
| Color                       | <Y <sub>5</sub>                           |
| Turbidez                    | < B <sub>1</sub>                          |
| 3. Rotación específica      | 135°                                      |
| 4. Impurezas (HPLC)         |                                           |
| XI <sup>1</sup>             | 0.01 %                                    |
| III <sup>1</sup>            | 0.06 %                                    |
| I <sup>1</sup>              | Nd                                        |
| IX <sup>1</sup>             | Nd                                        |
| VII <sup>1</sup>            | Nd                                        |
| X <sup>1</sup>              | 0.05 %                                    |
| Mayor impureza conocida     | 0.01 %                                    |
| Total impurezas             | 0.13 %                                    |
| 5. Riqueza (Valoración)     | 99.7 %                                    |
| 6. Exceso enantiomérico     | 100 %                                     |
| 7. Disolventes residuales   |                                           |
| isopropanol                 | < 0.1 %                                   |
| Tolueno                     | 0.9 ppm                                   |
| Cloruro de metileno         | Nd                                        |
| Acetato de etilo            | Nd                                        |
| n-Propanol                  | Nd                                        |
| Acetona                     | < 0.1 %                                   |
| Trietilamina                | < 0.1%                                    |

<sup>1</sup>Ver figura 4

## REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para obtener (*S*)-5-(clorometiloxycarbonilo)-6-(5-cloropirid-2-il)-7-oxo-5,6-dihidropirrol [3,4b]pirazina enantioméricamente puro (I)-(*S*) según el siguiente esquema, **caracterizado** por



- la alcoholisis estereoespecífica de una mezcla de enantiómeros de un compuesto de fórmula (I) en presencia de una enzima y una amina alifática en un disolvente orgánico
  - separación de la enzima y del producto de hidrólisis racemizado “*in situ*”(III) mediante simple filtración
  - aislamiento y purificación de carbonato quiral no reactivo (I)-(*S*) mediante cristalización.
2. Un procedimiento según la reivindicación 1 **caracterizado** porque la mezcla de enantiómeros es la mezcla racémica.
3. Un procedimiento según la reivindicación 1 **caracterizado** porque la mezcla de enantiómeros está enriquecida en el enantiómero (*S*).
4. Un procedimiento según la reivindicación 1 **caracterizado** porque el disolvente orgánico usado es tolueno.
5. Un procedimiento según la reivindicación 1 **caracterizado** porque la reacción se lleva a cabo entre 25 y 65°C.
6. Un procedimiento según la reivindicación 1 **caracterizado** porque la concentración de la reacción está comprendida entre 10 y 20 ml de disolvente por cada gramo de intermedio de partida.
7. Un procedimiento según la reivindicación 1 **caracterizado** porque la concentración de la reacción preferida es de 14 ml de disolvente por cada gramo de intermedio de partida (I).
8. Un procedimiento según la reivindicación 1 **caracterizado** porque el alcohol nucleófilo es *n*-propanol.
9. Un procedimiento según la reivindicación 8 **caracterizado** porque la proporción de *n*-propanol usada está comprendida entre 1 y 2 equivalentes respecto del producto de partida (I).
10. Un procedimiento según la reivindicación 1 **caracterizado** porque la amina alifática es trietilamina.
11. Un procedimiento según la reivindicación 10 **caracterizado** porque la proporción de trietilamina usada está comprendida entre 0.5 y 3 equivalentes respecto del producto de partida (I).
12. Un procedimiento según la reivindicación 1 **caracterizado** porque la reacción es catalizada por una enzima de tipo lipasa.

13. Un procedimiento según la reivindicación 12 **caracterizado** porque la lipasa es la fracción B de *Candida antarctica*.

14. Un procedimiento según la reivindicación 12 **caracterizado** porque la lipasa está inmovilizada sobre una resina macroporosa.

15. Un procedimiento según la reivindicación 14 **caracterizado** porque la lipasa Novozyme® 435.

16. Un procedimiento según las reivindicaciones 12 a 15 **caracterizado** porque la proporción de lipasa usada está comprendida entre 0.25 y 1 equivalentes respecto del producto de partida (I).

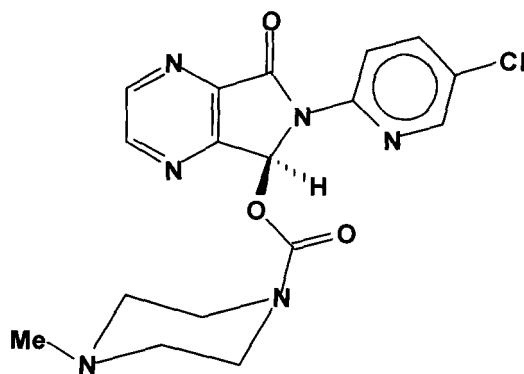
17. Un procedimiento según las reivindicaciones 12 a 15 **caracterizado** porque la lipasa se puede reutilizar en una nueva reacción.

18. Un procedimiento según las reivindicaciones 12 a 15 **caracterizado** porque el producto de alcoholisis (III) y la lipasa se recuperan por filtración.

19. Un procedimiento según la reivindicación 18 **caracterizado** porque el producto de alcoholisis (III) y la lipasa se separan por filtración selectiva.

20. Un procedimiento según la reivindicación 1 **caracterizado** porque el disolvente de cristalización del carbonato quiral obtenido (I)-(S) es isopropanol.

21. Un procedimiento para la preparación de (S)-Zopiclone ópticamente puro (II)-(S) **caracterizado** por hacer reaccionar en un disolvente orgánico, un exceso de N-metilpiperazina con el carbonato ópticamente puro de fórmula (I)-(S), obtenido a su vez según el procedimiento de resolución quimioenzimática descrito en las reivindicaciones 1 a 20.



( II )-(S)

22. Un procedimiento para la preparación de (S)-Zopiclone ópticamente puro según la reivindicación 21 **caracterizado** porque el disolvente es cloruro de metileno.

23. Un procedimiento para la preparación de (S)-Zopiclone ópticamente puro según la reivindicación 21 **caracterizado** por eliminar del medio reacción el exceso de N- metilpiperazina antes del aislamiento de (S)-Zopiclone.

24. Un procedimiento de purificación de (S)-Zopiclone mediante cromatografía de columna aquiral.

25. Un procedimiento según la reivindicación 24 dónde la fase estacionaria es sílicagel SiO<sub>2</sub> 63-200 μm.

26. Un procedimiento según la reivindicación 24 dónde la fase móvil comprende cloruro de metileno, acetato de etilo, acetona y trietilamina o una mezcla de ellos.

27. Un procedimiento según la reivindicación 24 dónde el (S)-zopiclone obtenido presenta un contenido individual de impurezas inferior al 0.1.

28. Un procedimiento según la reivindicación 24 dónde el (S)-zopiclone obtenido presenta un exceso enantiomérico superior al 99.0%.

## ES 2 324 136 A1

29. Un procedimiento de cristalización de (*S*)-Zopiclone cristalino anhidro **caracterizado** por

f) Filtración de una disolución de (*S*)-Zopiclone en acetona

g) Concentración a vacío de esta disolución hasta nucleación

h) Adición de isopropanol

i) Separación sólido-líquido por filtración o cetrifugación

j) Secado a vacío comprendido entre 40 y 400 torr y temperatura entre 20 y 40°C.

30. Un procedimiento según la reivindicación 29 **caracterizado** porque se obtiene el polimorfo de (*S*)-Zopiclone que cristaliza en el sistema rómbico con los siguientes valores de celda cristalina

|                      |                      |                        |                                  |
|----------------------|----------------------|------------------------|----------------------------------|
| <b>a</b> = 5.567(3)Å | <b>b</b> = 8.852(2)Å | <b>c</b> = 35.677(17)Å | <b>V</b> = 1758.13Å <sup>3</sup> |
|----------------------|----------------------|------------------------|----------------------------------|

Figura 1 : Esquema ruta de síntesis Zopiclone (US 3862149)

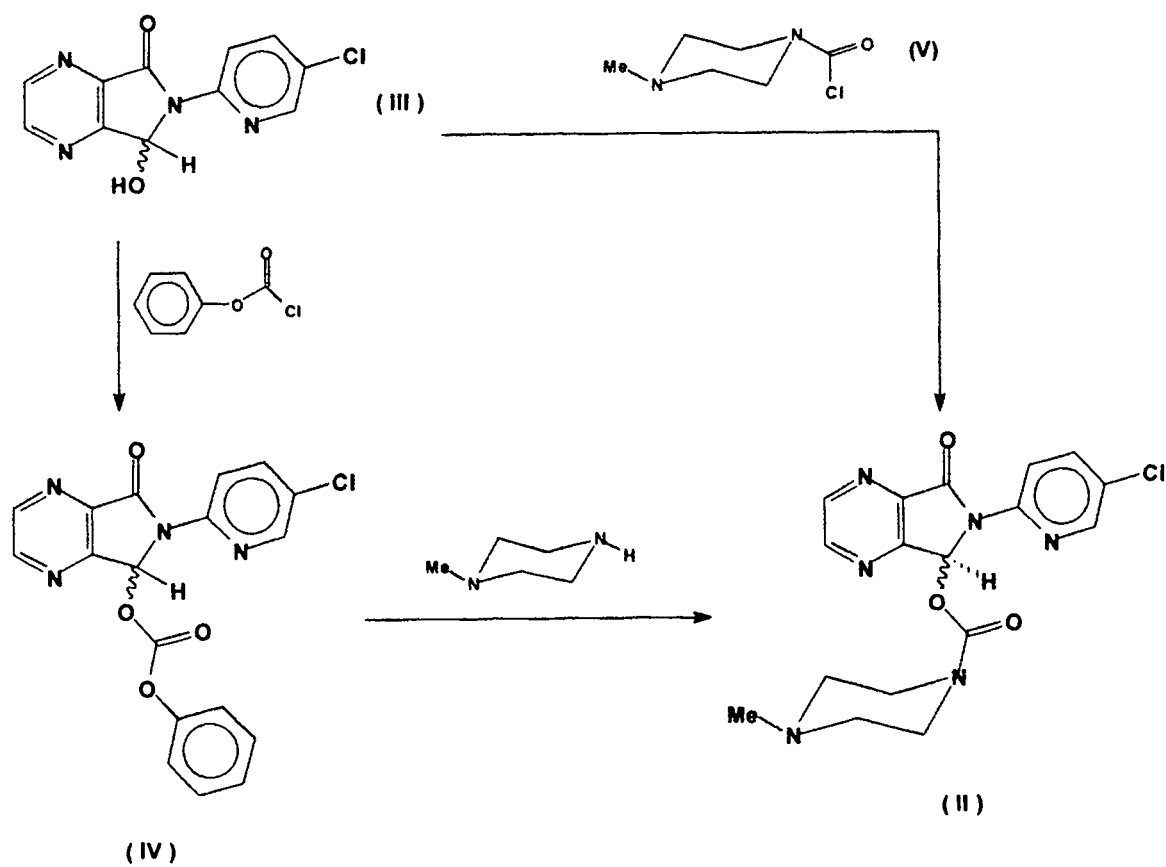
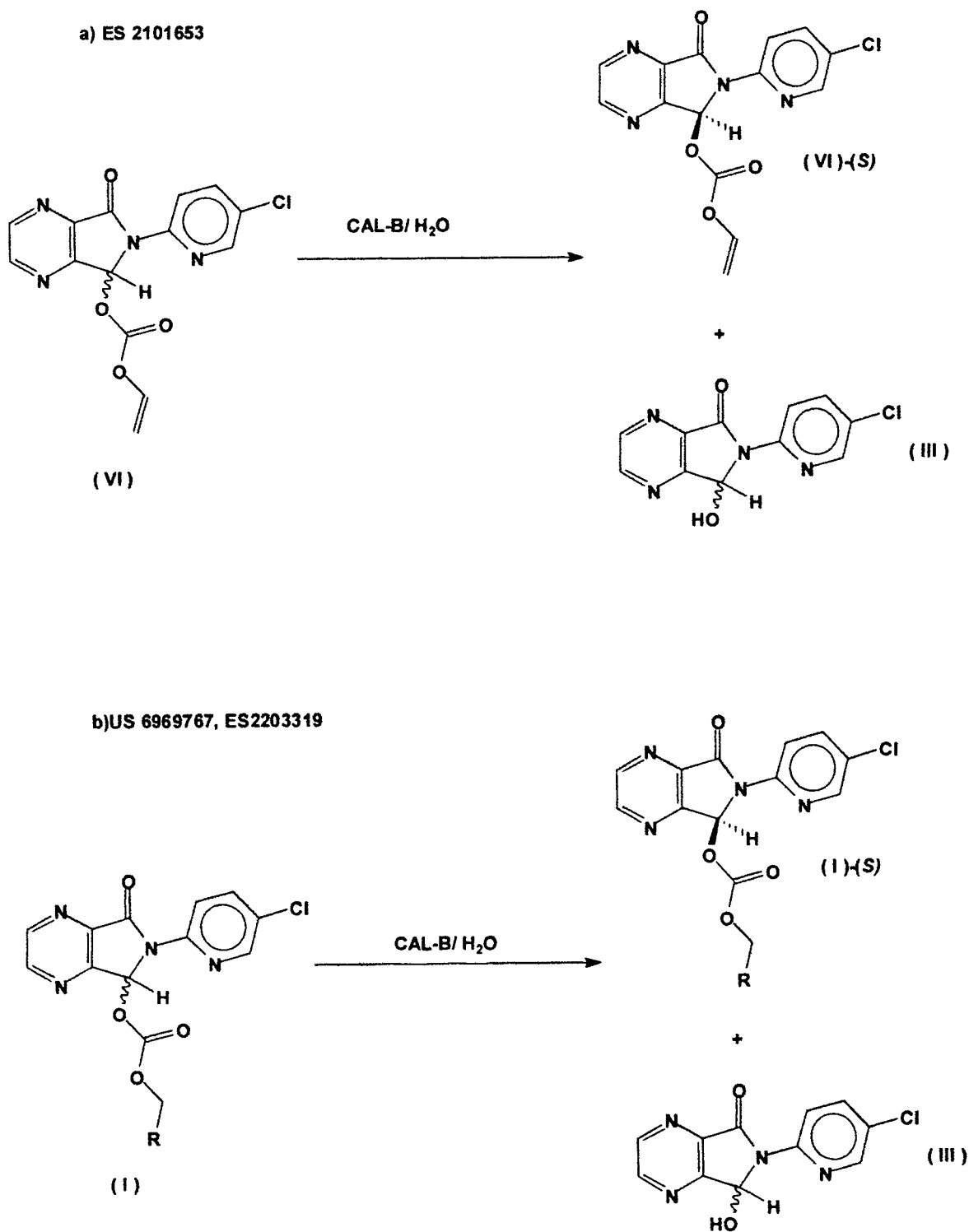
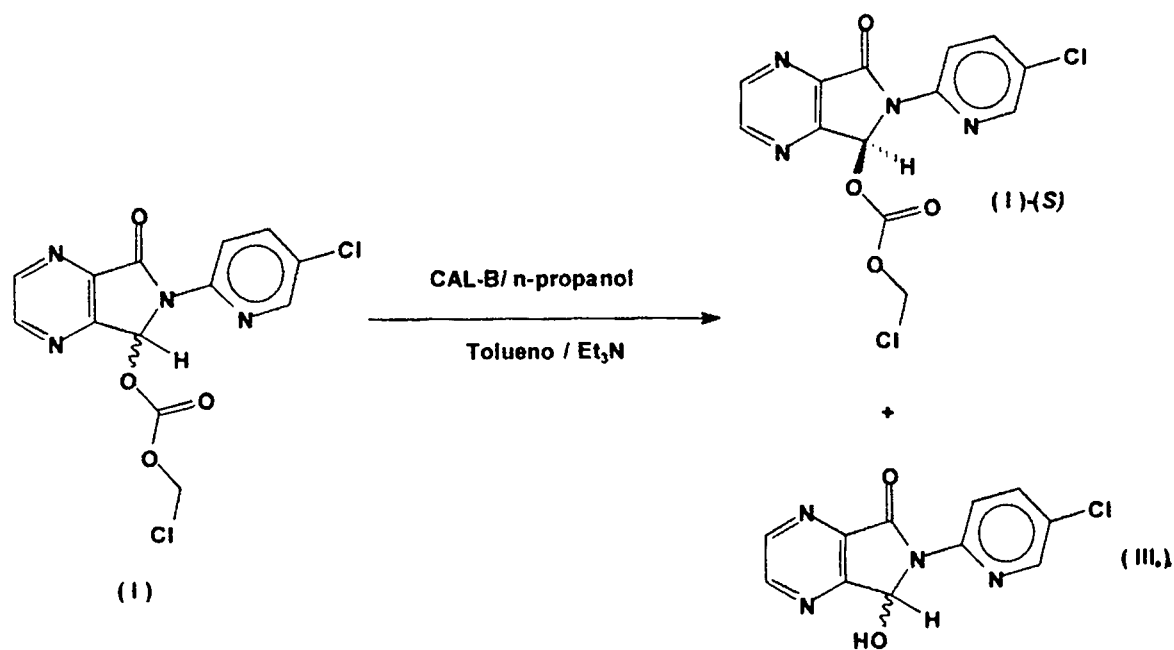


Figura 2 : Síntesis de precursores de S-Zopiclone mediante resoluciones enzimáticas

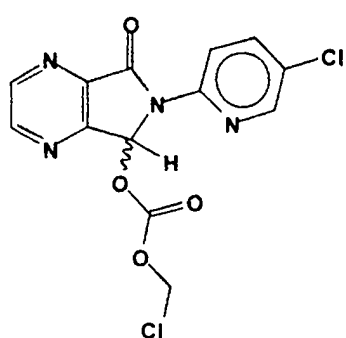


R alquilo, alquenilo, aralquilo, o arilo,  
opcionalmente ramificados y  
opcionalmente sustituidos con uno o varios heteroátomos

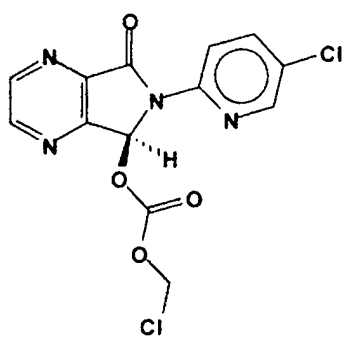
**Figura 3** : Síntesis de (S)-5-(clorometiloxycarbonilo)-6-(5-cloropirid-2-il)-7-oxo-5,6-dihidropirroló[3,4b]pirazina (CAS Registry Number 508169-20-8)



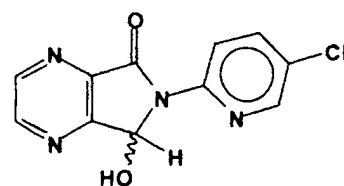
**Figura 4 : Impurezas S-Zopiclone**



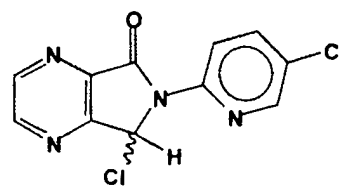
(I)



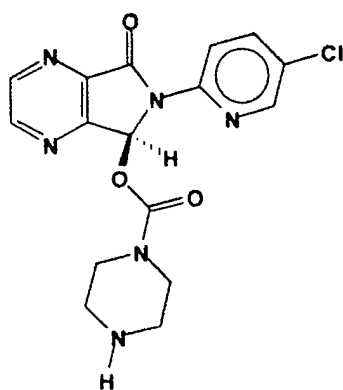
(I)(S)



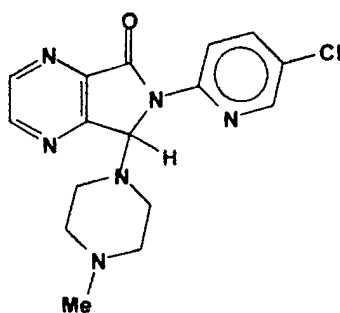
(III)



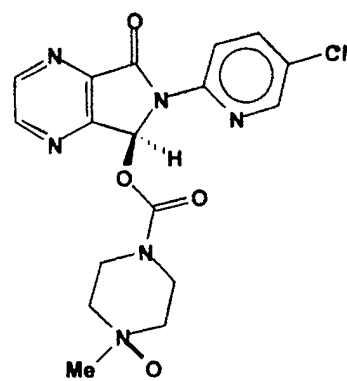
(VII)



(IX)



(X)



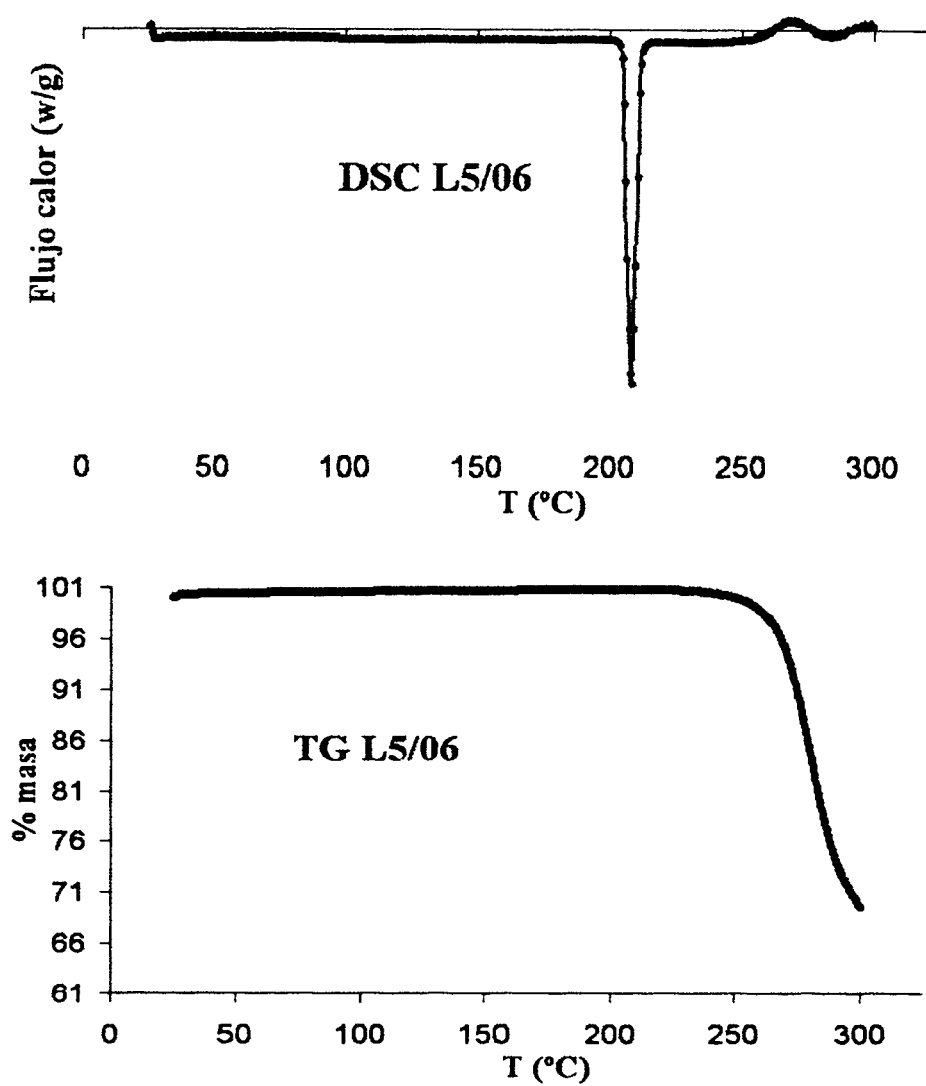
(XI)



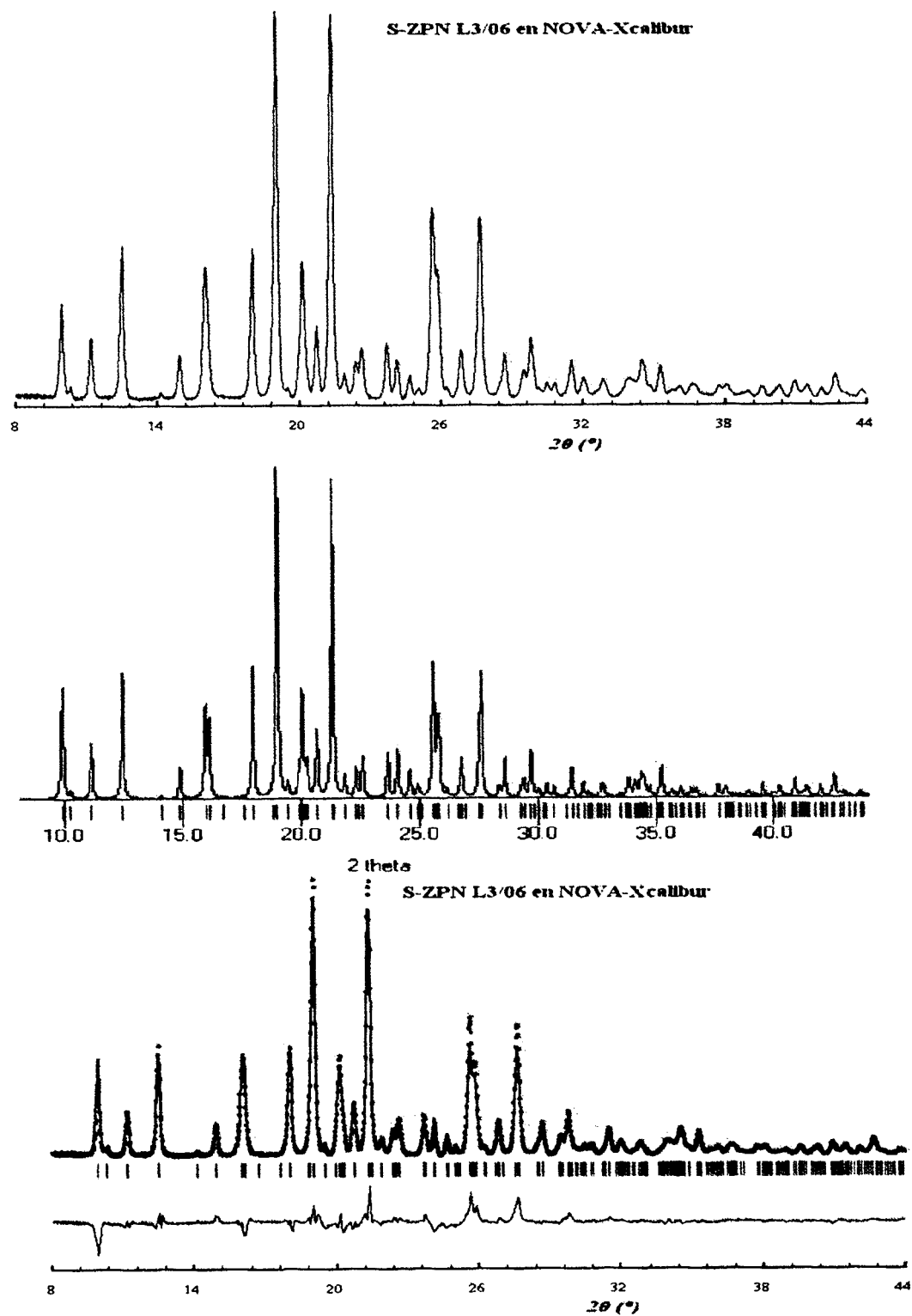
Figura 6 : Cristales de S-Zopidone



**Figura 7 :** Gráficas de DSC y TG de (s)-Zopiclone



**Figura 8.** Perfiles experimental (arriba), calculado (medio), y ajustado por Rietveld (inferior) de S-Zopiclone





OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ ES 2 324 136

⑫ Nº de solicitud: 200702675

⑬ Fecha de presentación de la solicitud: 11.10.2007

⑭ Fecha de prioridad:

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑮ Int. Cl.: Ver hoja adicional

### DOCUMENTOS RELEVANTES

| Categoría | ⑯ Documentos citados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Reivindicaciones afectadas |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| X         | US 6969767 B1 (M. BAYOD JASANADA et al.) 29.11.2005, columna 2, línea 28 - columna 4, línea 66; columna 5, líneas 33-65; ejemplos 10-12; reivindicaciones 3,4,6,12,14.                                                                                                                                                                                                      | 1-28                       |
| X         | J. M. PALOMO et al., "Resolution of (+/-)-5-substituted-6-(5-chloropyridin-2-yl)-7-oxo-5,6-dihidropyrrolo[3,4-b]pyrazine derivatives-precursors of (S)-(+)-Zopiclone, catalyzed by immobilized Candida antarctica B lipase in aqueous media", Tetrahedron: Asymmetry, 2003, vol. 14, nº 4, páginas 429-438, ver Esquema 2 y Esquema 3, compuesto 5, parte experimental 4.5. | 1-23                       |
| X         | L. F. SOLARES et al., "Enzymatic resolution of new carbonate intermediates for the synthesis of (S)-(+)-Zopiclone", Tetrahedron: Asymmetry, 2002, vol. 13, nº 23, páginas 2577-2582, ver Esquema 1, Tablas 1 y 2.                                                                                                                                                           | 1-23                       |
| X         | WO 2007083188 A1 (GLENMARK PHARM.) 26.07.2007, párrafos [0017],[0033],[0038],[0045].                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 29-30                      |
| A         | US 20070054914 A1 (V. N. B. R. MANDAVA et al.)08.03.2007, ejemplo 4.                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 29                         |
| A         | WO 2006136866 A1 (GENERICKS, MERCK DEV. CENTER PRIVATE) 28.12.2006, página 6, línea 17 - página 8, línea 27.                                                                                                                                                                                                                                                                | 24-28                      |
| A         | WO 2007088073 A1 (SYNTHON) 09.08.2007, párrafos [0006]-[0008].                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 24-30                      |

#### 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 nº:

Fecha de realización del informe

09.07.2009

Examinador

E. Dávila Muro

Página

1/5

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

**C07D 487/04** (2006.01)

**A61K 31/495** (2006.01)

**A61K 31/50** (2006.01)

**A61P 25/20** (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07D, A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC,WPI,CAPLUS

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 09.07.2009

**Declaración**

|                                                      |                       |           |
|------------------------------------------------------|-----------------------|-----------|
| <b>Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)</b>                 | Reivindicaciones      | <b>SÍ</b> |
|                                                      | Reivindicaciones 1-30 | <b>NO</b> |
| <b>Actividad inventiva<br/>(Art. 8.1 LP 11/1986)</b> | Reivindicaciones      | <b>SÍ</b> |
|                                                      | Reivindicaciones 1-30 | <b>NO</b> |

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de **aplicación industrial**. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

**Base de la Opinión:**

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como ha sido publicada.

**1. Documentos considerados:**

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

| Documento | Número Publicación o Identificación                             | Fecha Publicación |
|-----------|-----------------------------------------------------------------|-------------------|
| D01       | US 6969767 A1                                                   | 29-11-2005        |
| D02       | Tetrahedron: Asymmetry, 2003, vol. 14, nº 4, páginas 429-438    | 2003              |
| D03       | Tetrahedron: Asymmetry, 2002, vol. 13, nº 23, páginas 2577-2582 | 2002              |
| D04       | WO 2007/083188 A1                                               | 26-07-2007        |

**2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración**

La invención reivindicada se refiere a un proceso para preparar el carbonato enantioméricamente puro de fórmula (I)-(S) mediante una alcoholisis estereoespecífica utilizando como medio de reacción una enzima, una amina alifática y un disolvente orgánico, tal como se recoge en el esquema de la reivindicación 1. Este carbonato (I)-(S) se utiliza como intermedio para preparar el compuesto (S)-zopiclone (II)-(S) haciéndolo reaccionar con N-metilpiperazina según se recoge en la reivindicación 21. La invención también se refiere a un proceso de purificación de (S)-zopiclone mediante cromatografía en columna no quiral según la reivindicación 24, y a un procedimiento de cristalización de (S)-zopiclone de acuerdo con la reivindicación 29.

El documento D01, que se considera el estado de la técnica más próximo a la invención y que está citado por el solicitante en la descripción, divulga un procedimiento para preparar el compuesto (I)-(S) mediante alcoholisis estereoespecífica (ver reivindicación 3 y columna 2, líneas 28-36, 51-56), en presencia de una enzima, inmovilizada o no, la fracción B de la lipasa de *Candida antarctica* (ver reivindicaciones 3 y 12) y una amina alifática (ver reivindicación 14) en un disolvente orgánico apropiado (ver reivindicaciones 4 y 6). El documento D01 también divulga la preparación de (S)-zopiclone mediante reacción del carbonato (I)-(S) obtenido con N-metilpiperazina en un disolvente orgánico inerte (ver columna 5, líneas 56-60), así como la purificación del (S)-zopiclone mediante cromatografía en columna (ver columna 5, líneas 64-65 y ejemplo 10).

El documento D02 divulga un proceso de resolución enzimática de precursores de (S)-zopiclone (ver esquemas 2 y 3, compuestos 1-7) utilizando una lipasa inmovilizada (fracción B de *Candida antarctica*). En particular, se utiliza este procedimiento para la resolución del clorometilcarbonato 5 que, a su vez, sirve para la preparación de (S)-zopiclone (ver página 434, párrafo 1).

El documento D03 también se refiere a la resolución enzimática de carbonatos intermedios para la síntesis de (S)-zopiclone (ver esquema 1, compuestos 2a-i). En concreto, se divulga la hidrólisis del clorometilcarbonato 2i utilizando como catalizador una lipasa B inmovilizada (Novozym 435 o Chirazime-L2) en dioxano o tolueno (ver tabla 1, entradas 7-8) con adición de una pequeña cantidad de una amina como pirazina o trietilamina (ver tabla 2, entradas 2-4 y 7). El carbonato (+)-2i enantioméricamente puro se hace reaccionar con N-metilpiperazina para obtener (S)-(+)-Zopiclone (ver página 2580, párrafos 1 y 2).

El documento D04 describe la preparación del isómero (S)-zopiclone enantioméricamente puro mediante cristalización fraccionada de las sales disatereómeras formadas con un ácido ópticamente activo. El (S)-zopiclone se obtiene por alcalinización de una suspensión acuosa de la sal precursora y posterior cristalización. En la página 11, párrafo [0045], se indica que esta cristalización del isómero (S) se puede hacer utilizando un alcohol, éter y/o cetona, aunque en los ejemplos únicamente se recoge la cristalización en acetona (ejemplo 5) o acetona/anhidrido acético (ejemplo 7). En la fig. 2 se reproduce un difractograma de rayos X de polvo del polimorfo obtenido en la cristalización.

En consecuencia, el objeto de la invención según las reivindicaciones independientes 1, 21 y 24, así como las dependientes 2-20, 22-23 y 25-28, se encuentra idénticamente divulgado por lo descrito en D01-D03, por lo que no se consideran nuevas ni con actividad inventiva según los arts. 6.1 y 8.1 LP 11/1986.

Hoja adicional

Respecto a la reivindicación 29 relativa a la cristalización del (S)-zopiclone, se trata de un procedimiento estándar de cristalización de un producto conocido, por lo que el hecho de utilizar una solución de (S)-zopiclone en acetona, filtrar, concentrar y añadir isopropanol resultaría obvio para el experto en la materia, sobre todo a la vista de lo recogido en el documento D04 (ver página 11, párrafo [0045]), donde se menciona la posibilidad de utilizar un alcohol, éter y/o cetona para la cristalización del (S)-zopiclone. En cuanto a la reivindicación 30, el hecho de caracterizar el procedimiento de cristalización de un producto conocido únicamente con los parámetros de celdilla cristalina del polimorfo obtenido no confiere novedad ni actividad inventiva al proceso de cristalización, siendo además ya conocido en el estado de la técnica como se ha mencionado. Por lo tanto, se considera que el objeto de las reivindicaciones 29-30 no implican novedad ni actividad inventiva según los arts. 6.1 y 8.1 LP 11/1986.