

**DESCRIÇÃO**  
**DA**  
**PATENTE DE INVENÇÃO**

**N.º 100.061**

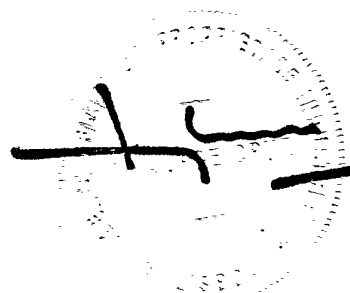
**REQUERENTE:** PFIZER INC., norte-americana, industrial,  
com sede em 235 East 42nd Street, New York  
Estados Unidos da América do Norte

**EPÍGRAFE:** "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE (7S,TRANS)-  
-2-(2-PIRIMIDINIL)-7-(HIDROXIMETIL)OCTA-  
-HIDRO-2H-PIRIDO/1,2-A7PIRAZINA"

**INVENTORES:** Charles W. Murtiashaw

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris  
de 20 de Março de 1883.

Estados Unidos da América do Norte, 31 de Janeiro de 1991  
No.648,686



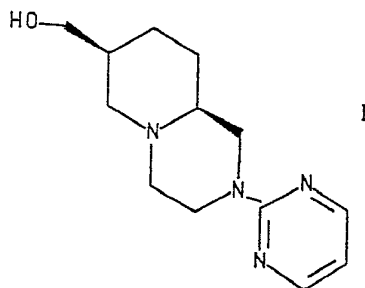
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE (7S,TRANS)-2-(2-PIRIMIDINIL)-7-(HIDROXIMETIL)OCTA-HIDRO-2H-PIRIDO[1,2-A]PIRAZINA"

=====

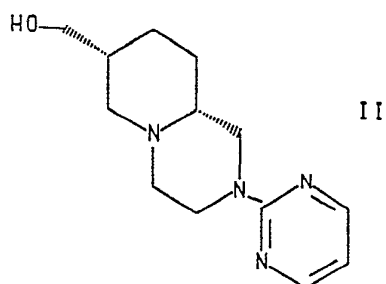
MEMÓRIA DESCRITIVA

Resumo

O presente invento diz respeito a um processo para a separação dos enantiômeros de uma mistura racêmica de trans-2-(2-pirimidinil)-7-(hidroximetil)octa-hidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina, isto é, de um enantiômero da fórmula:



e um enantiômero da fórmula



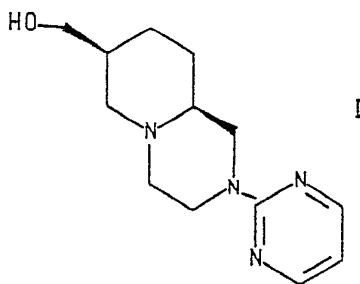
que compreende a reacção da mistura racémica com ácido tartárico D-(-) e L-(+) e a separação dos sais tartrato diastereoméricos resultantes.

### Fundamentos do Invento

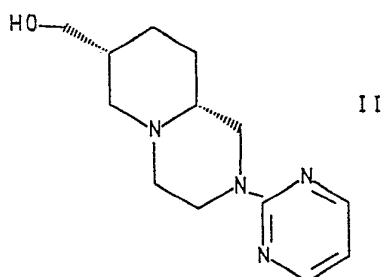
O presente invento relaciona-se com um processo para a preparação de (7S,trans)-2-(2-pirimidinil)-7-(hidroximetil)ocat-hidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina que é usada para preparar compostos pirazina, sendo ambos apresentados no Requerimento da Patente Europeia Publicação Número 0380217 (A1), sendo os compostos pirazina agentes ansiolíticos. O processo envolve a separação de trans-2-(2-pirimidinil)-7-(hidroximetil)octahidro-2H-pirido[1,2--a]pirazina usando ácido tartárico D-(-) ou L-(+). O presente invento também se relaciona com sais tartrato que são formados como intermediários no processo anterior.

### Sumário do Invento

O presente invento relaciona-se com um processo para separar trans-2-(2-pirimidinil)-7-(hidroximetil)octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina que é uma mistura racêmica de um enantiômero da fórmula



e de um enantiômero da fórmula



compreendendo a reacção da mistura racêmica com ácido tartárico D (-) ou L-(+), separando os sais tartrato diastereoisoméricos resultantes, e se desejado, convertendo o sal tartrato de cada enantiômero na sua base livre.

#### Descrição Detalhada do Invento

No processo do presente invento trans-2-(2-pirimidinil)-7-(hidroximetil)octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina é separada usando ácido tartárico L-(+) ou D-(-). A pirazina é feita reagir com o ácido tartárico num solvente polar inerte. Solventes apropriados incluem metanol, isopropanol, acetato de etilo e tetrahidrofurano. O metanol é o solvente preferido. A temperatura da reacção não é de importancia crítica. Geralmente, a mistura da reacção será aquecida até uma temperatura suficiente para dissolver o material de partida (isto é, cerca de 30 a cerca de 50°C, de preferência cerca de 40°C) sendo então deixada arrefecer. Após arrefecimento, um dos sais tartrato diastereoisoméricos precipita. Quando o sal tartárico L-(+) é formado o enantiômero 7S permanece na solução e o enantiômero 7R precipita. Quando o sal tartárico D-(-) se forma, o enantiômero 7R precipita. Quando o

sal tartárico D-(-) se forma, o enantiômero 7R permanece em solução e o enantiômero 7S precipita. Se o enantiômero desejado permanecer em solução, ele será recuperado por evaporação do líquido.

A fim de converter o sal na base livre, o sal é dissolvido em água e o pH é aumentado para entre cerca de 10 e cerca de 14 de preferência pH 12, usando base, e a base é extraída da camada aquosa usando um solvente não-polar inerte, tal como éter isopropílico, éter dietílico, 1,1,1-tricloroetano, ou cloreto de metileno, de preferência este último.

Para utilização no alívio dos sintomas da ansiedade num ser humano, os compostos de pirazina apresentados no Requerimento da Patente Europeia Publicação Número 0380217 (A1) são administrados numa quantidade ansiolítica de cerca de 2 a cerca de 200 mg/dia, em doses diárias únicas ou divididas. Em casos particulares, doses para além destes limites são prescritas segundo o critério do médico assistente. A via de administração preferida é geralmente a oral, mas a administração parentérica (por exemplo intramuscular, intravenosa, intradérmica) será preferida em casos especiais, por exemplo quando a absorção oral está comprometida por doença, ou quando o doente seja incapaz de engolir. Estes compostos são geralmente administrados sob a forma de composições farmacêuticas incluindo um veículo ou diluente farmacêuticamente aceitável. Essas composições são geralmente formuladas de um modo convencional utilizando veículos ou diluentes sólidos ou líquidos tal como seja apropriado para o modo de administração desejado; para administração oral, sob a forma de comprimidos, cápsulas de gelatina dura ou mole, suspensões, grânulos, pós, etc.; e, para administração parentérica, sob a forma de soluções ou suspensões injectáveis, etc.

O presente invento é ilustrado pelos exemplos que se seguem, mas não é limitado pelos seus detalhes.

# EXEMPLO 1

## (7S,trans)-2-(2-Pirimidinil)-7-(hidroximetil)octahidro-2H-pirido-[1,2-a]pirazina

A. A uma solução aquecida (60 °C) de 50,0 g (0,201 mol) de trans-2-(2-Pirimidinil)-7-(hidroximetil)octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina em 750 ml de metanol foram adicionados 30 g (0,201 mol) de ácido tartárico D-(-). A suspensão resultante foi deixada arrefecer até 30°C durante um período de 5 horas. Os sólidos foram filtrados, lavados duas vezes com 50 ml de metanol e secos sob vácuo para proporcionar 39,5 g (98,7%) do sal diastereomérico desejado. p.f. 201-203°C  $[\alpha]_D = -44,2^\circ\text{C} = 0,186$ , MeOH.

O sal atrás mencionado (38,2 g) foi transformado em pasta em metanol sob refluxo (395 ml) durante 8 horas, arrefecido até 25°C e filtrado. Os sólidos foram lavados com 50 ml de metanol e secos sob vácuo para proporcionar 34,4 g (90%) de sal. p.f. 202-204°C.  $[\alpha]_D = -44,2^\circ\text{C} = 0,186$ , MeOH.

B. O sal tratado atrás mencionado (36,0 g, 0,103 mol) foi dissolvido em 190 ml de água, ajustado para pH 12 com NaOH 2M e extraído duas vezes com 300 ml de cloreto de metileno. As fases orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio, filtradas, e evaporadas para proporcionar 24,3 g (95%) do composto do título sob a forma de um sólido castanho claro, puro por RMN.  $[\alpha]_D = -42,8^\circ\text{C} = 1,075$ , metanol.  $^{13}\text{C}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  161,2, 157,6, 109,7, 65,5, 60,9, 57,3, 54,8, 48,9, 43,4, 34,8, 26,1, 25,8.

EXEMPLO 2

(7S,trans)-2-(2-pirimidinil)-7-(hidroximetil)octahidro-2H-pirido-[1,2-a]pirazina

A. 5,5 g (0,022 mol) de trans-2-(2-pirimidinil)-7-(hidroximetil)octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina e 3,33 g (0,022 mol) de ácido tartárico L-(+) foram então adicionados a 88 ml de metanol seguindo-se agitação à temperatura ambiente durante 19 horas. Após filtração, o líquido mãe foi evaporado sob vácuo para proporcionar 4,33 g (98%) do sal (7S,trans)-2-(2-pirimidinil)-7-(hidroximetil)octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina sal L-tartrato.

B. A fim de formar a base livre, o sal tartrato (3,0 g, 7,54 mmol) é dissolvido em 150 ml de água levado a pH 12 com NaOH 2M e extraído duas vezes com 100 ml de cloreto de metileno. As fases orgânicas combinadas são então secas sobre sulfato de sódio, filtradas, e evaporadas para proporcionar a base livre sob a forma de um sólido castanho limpo, por RMN. Para proporcionar uma base livre ópticamente pura, a base livre é então transformada em pasta numa mistura de 20 ml de cloreto de metileno e 20 ml de hexanos de 15 minutos, filtrada, lavada com hexanos e seca sob vácuo para proporcionar o composto do título.

Lisboa, 29 de Janeiro de 1992



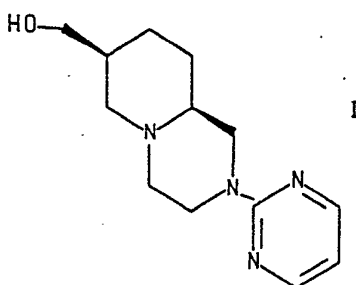
**J. PEREIRA DA CRUZ**

Agente Oficial da Propriedade Industrial  
RUA VICTOR CORDON, 10-A 3.º  
1200 LISBOA

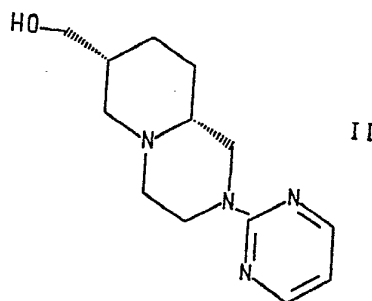


REIVINDICAÇÕES

1ª. - Processo para a separação de uma mistura racémica de um enantiômero da fórmula



e um enantiômero da fórmula



caracterizado por compreender:

a reacção da mistura racémica com ácido tartárico D-(-) ou L-(+) para formar sais tartrato de cada um dos enantiômeros;

a separação de cada um dos sais tartarato diastereoméricos resultantes.

2ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por incluir ainda, depois do referido passo de separação, a conversão de pelo menos um dos referidos sais tartarato na sua base livre.

3ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a referida mistura racêmica ser feita reagir com ácido tartárico D-(-).

4ª. - Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por o referido passo de separação incluir o isolamento de um tartarato insolúvel a partir de um sal tartarato solúvel.

5ª. - Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por o referido sal tartarato insolúvel ser um sal do enantiômero da fórmula I.

6ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a referida mistura racêmica ser feita reagir com ácido tartárico L-(+).

7ª. - Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado por o referido passo de separação incluir o isolamento de um sal tartarato insolúvel a partir de um sal tartarato solúvel.

8ª. - Processo de acordo com a reivindicação 7, caracterizado por o referido sal tartrato insolúvel ser um sal do enantiômero da fórmula II.

9ª. - Processo da reivindicação 1, caracterizado por:

o referido passo de reacção incluir a reacção da mistura racémica com ácido tartárico D-(-) para formar um precipitado numa solução, sendo o referido precipitado o sal tartrato do enantiómero da fórmula I;

o referido passo de separação incluir a separação do precipitado a partir da solução; e

incluir ainda a conversão do sal tartarato do diasterómero da fórmula I na sua base livre.

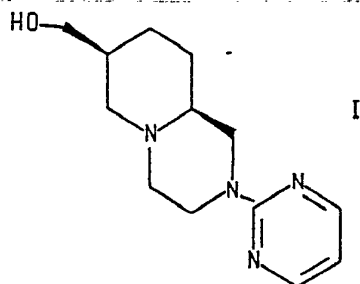
10ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por:

o referido passo de reacção incluir a reacção da mistura racémica com ácido tartárico L-(+) para formar um precipitado numa solução, incluindo a solução o sal tartarato do enantiómero da fórmula I nela dissolvido;

o referido passo de separação incluir a separação do precipitado a partir da solução e evaporação da solução para deixar o sal do enantiómero da fórmula I; e

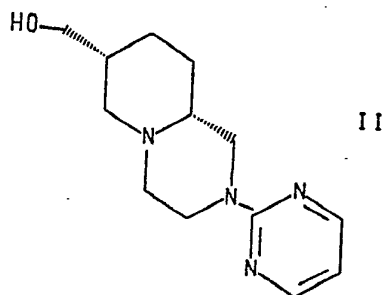
e incluir ainda a conversão do sal tartrato do enantiómero da fórmula I na sua base livre.

11ª. - Sal de um composto da fórmula



caracterizado por ser formado com um ácido seleccionado de entre o grupo consistindo em ácido tartárico D-(-) e ácido tartárico L-(+).

12ª. - Sal de um composto da fórmula



caracterizado por ser formado com um ácido seleccionado de entre o grupo consistindo em ácido tartárico D-(-) e ácido tartárico L-(+).

Lisboa, 29 de Janeiro de 1992

J. PEREIRA DA CRUZ  
Agente Oficial da Propriedade Industrial  
RUA VICTOR CORDON, 10-A 3.º  
1200 LISBOA