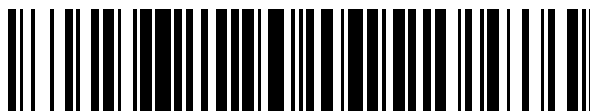


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 385 120**

51 Int. Cl.:
C07B 57/00 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08786735 .4**
96 Fecha de presentación: **01.08.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2183201**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.05.2010**

54 Título: **Procedimiento para la resolución de zopiclona y compuestos intermedios**

30 Prioridad:
02.08.2007 EP 07380226

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
18.07.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
18.07.2012

73 Titular/es:
ESTEVE QUÍMICA, S.A.
AV. MARE DE DÉU DE MONTSERRAT 12
08024 BARCELONA, ES

72 Inventor/es:
FERNÁNDEZ BLEDA, David y
LLUÍS TOUS, Jordi

74 Agente/Representante:
Arias Sanz, Juan

ES 2 385 120 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la resolución de zopiclona y compuestos intermedios

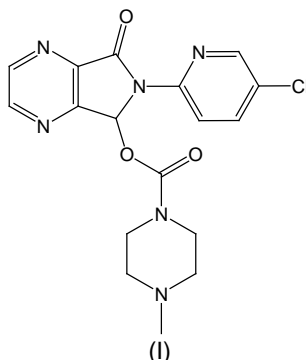
5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la resolución en uno de sus enantiómeros de la mezcla racémica del compuesto zopiclona, 6-(5-cloro-2-piridil)-5-[(4-metil-1-piperazinil)carboniloxi]-7-oxo-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]pirazina, y a compuestos intermedios útiles para llevar a cabo dicho procedimiento.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El compuesto 6-(5-cloro-2-piridil)-5-[(4-metil-1-piperazinil)carboniloxi]-7-oxo-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]pirazina de fórmula general (I):



15

también conocido por el nombre zopiclona, es un producto comercial caracterizado por sus propiedades hipnóticas, sedantes, tranquilizantes, ansiolíticas, de relajante muscular y anticonvulsivas. Este compuesto se describió por primera vez en el documento de patente francesa FR2166314, que también describe un procedimiento para obtenerlo así como composiciones farmacéuticas que comprenden dicho principio activo.

20

El compuesto de fórmula (I) tiene un átomo de carbono asimétrico en la posición 5 del sistema cíclico de 5*H*-pirrolo[3,4-*b*]pirazina y, como resultado, debe considerarse, en forma racémica, que consiste en una mezcla equimolecular de las formas levógira y dextrógira. Es ampliamente conocido que en un producto racémico, frecuentemente, uno de los dos enantiómeros es activo y que puede estar relacionado un aumento de la toxicidad con esta actividad, siendo el otro enantiómero marcadamente menos activo o inactivo y menos tóxico.

25

En el caso de la zopiclona, se encontró que el enantiómero dextrógira (enantiómero *S*) es aproximadamente el doble de activo que el racemato, mientras que tiene una toxicidad menor que la del racemato, pero que el isómero levógira es casi inactivo y más tóxico que el racemato.

30

El isómero dextrógira de zopiclona, también conocido como eszopiclona, puede prepararse a partir del correspondiente racemato según métodos convencionales, tales como cromatografía en fase quiral, resolución de una sal ópticamente activa, catálisis enzimática estereoselectiva por medio de un microorganismo apropiado o síntesis asimétrica.

35

La primera referencia que describe un procedimiento para obtener los diferentes enantiómeros de zopiclona es el documento EP0609210. Más específicamente, este documento se refiere a un procedimiento para obtener el isómero dextrógira de zopiclona mediante resolución de zopiclona racémica usando un ácido ópticamente activo, concretamente ácido *D*-(+)-*O,O'*-dibenzoil-tartárico, trabajando en presencia de un disolvente orgánico apropiado, aislando la sal del isómero dextrógira, desplazando este isómero de su sal y opcionalmente, la conversión de dicho isómero en una sal farmacéuticamente aceptable.

40

La publicación científica *Chirality*, 5, 419 (1993) y las solicitudes internacionales WO2005/079851, WO2005/060968 y WO2005/097132 describen la resolución de la mezcla racémica de zopiclona para dar eszopiclona usando ácido málico como ácido ópticamente activo en presencia de una mezcla de acetona y metanol como disolventes orgánicos. La sal de *D*-malato de (*S*)-zopiclona resultante se convierte en eszopiclona ópticamente pura mediante tratamiento con carbonato de potasio acuoso y acetato de etilo, seguido por separación, cristalización y molienda hasta el tamaño deseado.

45

La solicitud de patente americana US2007/054914 se refiere a un método para la resolución de la mezcla racémica de zopiclona usando ácido di-*p*-toluol-tartárico como ácido ópticamente activo.

50

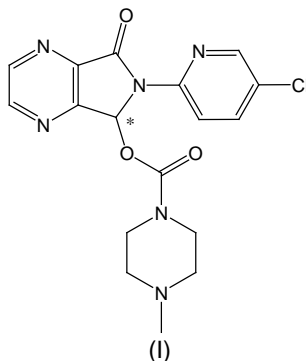
La publicación científica Tetrahedron Asymmetry, 11, 4623 (2000) describe la resolución de la mezcla racémica de desmetilzopiclona para dar (S)- desmetilzopiclona mediante el empleo de L-N-benzoilcarbonil fenilalanina (L-ZPA) como ácido ópticamente activo en presencia de una mezcla de etanol y agua como disolventes.

Sin embargo, a pesar de la existencia de procedimientos que permiten la resolución de zopiclona racémica mediante cristalización fraccionada usando agentes de resolución clásicos, más específicamente ácidos quirales, tales como ácidos málico, dibenzoiltartárico y di-*p*-toluoil-tartárico, en disolventes orgánicos, éstos conducen a compuestos con baja pureza óptica en una única cristalización y poca reproducibilidad, lo que hace necesarios procedimientos de cristalización adicionales para obtener altas purzas ópticas. En consecuencia, hay una grave necesidad de desarrollar procedimientos mejorados que permitan obtener enantiómeros de una pureza óptica superior.

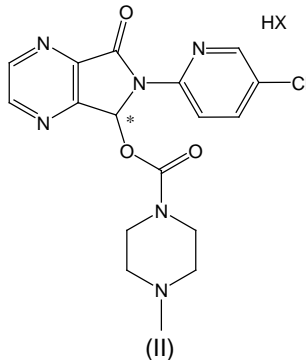
BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Los autores de la presente invención han descubierto sorprendentemente que la resolución de la mezcla racémica del compuesto zopiclona puede conseguirse de manera enantioselectiva haciéndolo reaccionar con un aminoácido acetilado ópticamente. Este procedimiento proporciona un exceso diastereoisomérico y rendimientos excelentes incluso en la primera cristalización. Otra ventaja derivada del uso de dicho aminoácido acetilado, es que las sales de eszopiclona obtenidas en el procedimiento de la invención son solubles en agua, lo que hace más fácil el tratamiento final cuando se aísla el enantiómero deseado.

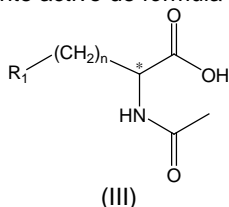
Por tanto, un objeto de la presente invención se refiere a un procedimiento (denominado a continuación en el presente documento como el procedimiento de la invención) para la resolución en uno de sus enantiómeros del racemato del compuesto de fórmula (I):



que comprende separar dicho uno de sus enantiómeros de una sal diastereoisomérica de fórmula (II):



en la que HX es un aminoácido acetilado ópticamente activo de fórmula (III):

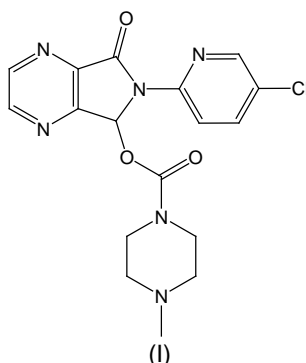


en la que:

n es 0, 1, 2 ó 3,

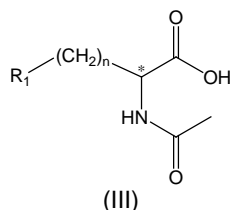
R¹ es H, un grupo alquilo, un grupo arilo, un grupo heteroarilo, CONH₂, COOH, SR² u OR², en los que R² es un alquilo C₁-C₆.

Otro objeto de la invención se refiere a un procedimiento para la resolución en uno de los enantiómeros del racemato del compuesto de fórmula (I):



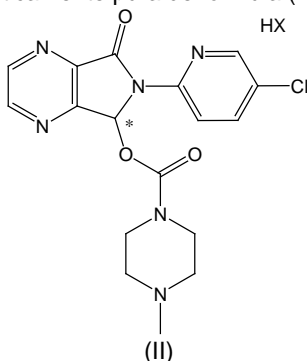
que comprende las siguientes etapas:

- 5 a) hacer reaccionar dicho racemato con cualquiera de los enantiómeros de un aminoácido acetilado ópticamente activo de fórmula (III):



en la que n y R¹ son tal como se definieron anteriormente;

- b) aislar una sal diastereoisomérica ópticamente pura de fórmula (II):



en la que HX es el aminoácido acetilado ópticamente activo de fórmula (III); y

- c) separar un enantiómero de fórmula (I) a partir de su sal diastereoisomérica de fórmula (II).

15 Finalmente, otro objeto de la presente invención se refiere a las sales diastereoisoméricas de fórmula (II) que constituyen los compuestos intermedios útiles para llevar a cabo el procedimiento descrito en la presente invención. En un aspecto preferido, dichas sales son *N*-acetil-*D*-glutamato de (*S*)-zopiclona, *N*-acetil-*D*-aspartato de (*S*)-zopiclona, *N*-acetil-*D*-metionato de (*S*)-zopiclona, *N*-acetil-*L*-glutamato de (*S*)-zopiclona, *N*-acetil-*L*-aspartato de (*S*)-zopiclona o *N*-acetil-*L*-metionato de (*S*)-zopiclona.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCÓN

En la definición anterior de los compuestos de fórmula (I) usados en la presente invención, los siguientes términos tienen el significado indicado:

25 "Alquilo" se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificado que consiste en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación, que tiene de uno a ocho átomos de carbono, y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, *N*-propilo, *i*-propilo, *N*-butilo, *t*-butilo, *N*-pentilo, etc. El término "alquilo C₁-C₆" es tal como se define para alquilo pero teniendo de uno a seis átomos de carbono.

30 "Ariilo" se refiere a un radical fenilo, naftilo, indenilo, fenantrilo o antracilo, preferiblemente un radical fenilo o naftilo.

35 "Heteroarilo" se refiere a un radical heterocíclico aromático. El heterociclo se refiere a un anillo estable de 3 a 15 miembros que consiste en átomos de carbono y desde uno hasta cinco heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno, y azufre, preferiblemente un anillo de 4 a 8 miembros con uno o más heteroátomos, más preferiblemente un anillo de 5 ó 6 miembros con uno o más heteroátomos. Ejemplos de tales heterociclos incluyen, pero no se limitan a, azepinas, benzimidazol, benzotiazol, furano, isotiazol, imidazol, indol, piperidina, piperazina, purina, quinolina, tiadiazol, tetrahidrofurano.

La presente invención describe un nuevo procedimiento, eficaz y sencillo para la resolución en uno de los enantiómeros del racemato del compuesto 6-(5-cloro-2-piridil)-5-[(4-metil-1-piperazinil)carboniloxi]-7-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]pirazina por medio de cristalización fraccionada de nuevos productos intermedios correspondientes a sales diastereoisoméricas puras.

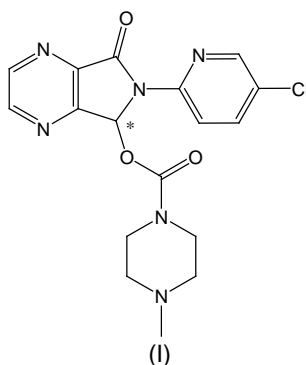
5 En una realización preferida de la invención, el aminoácido acetilado ópticamente activo de fórmula (III), también definido como HX, se selecciona de ácido *N*-acetil-*D*-glutámico, ácido *N*-acetil-*L*-glutámico, ácido *N*-acetil-*D*-aspártico, ácido *N*-acetil-*L*-aspártico, *N*-acetil-*D*-metionina y *N*-acetil-*L*-metionina.

10 En una realización particular de la invención, el enantiómero obtenido según el procedimiento de la invención es el enantiómero (*S*). En este caso, la sal diastereoisomérica de fórmula (II) se selecciona de *N*-acetil-*D*-glutamato de (*S*)-zopiclona, *N*-acetil-*D*-aspartato de (*S*)-zopiclona, *N*-acetil-*D*-metionato de (*S*)-zopiclona, *N*-acetil-*L*-glutamato de (*S*)-zopiclona, *N*-acetil-*L*-aspartato de (*S*)-zopiclona y *N*-acetil-*L*-metionato de (*S*)-zopiclona.

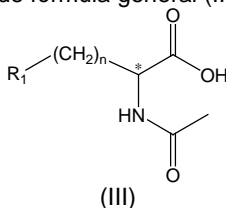
15 En otra realización particular de la invención, el enantiómero obtenido según el procedimiento de la invención es el enantiómero (*R*). En este caso, la sal diastereoisomérica de fórmula (II) se selecciona de *N*-acetil-*L*-glutamato de (*R*)-zopiclona, *N*-acetil-*L*-aspartato de (*R*)-zopiclona, *N*-acetil-*L*-metionato de (*R*)-zopiclona, *N*-acetil-*D*-glutamato de (*R*)-zopiclona, *N*-acetil-*D*-aspartato de (*R*)-zopiclona y *N*-acetil-*D*-metionato de (*R*)-zopiclona.

20 La base de compuesto racémico usada como el material de partida para la resolución propuesta en este documento puede obtenerse mediante cualquier procedimiento conocido en el estado de la técnica. Por ejemplo, dicho racemato puede obtenerse mediante un procedimiento tal como se describe en la solicitud de patente francesa FR2166314.

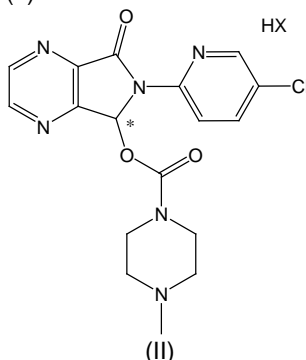
25 La resolución del compuesto de fórmula (I):



se lleva a cabo por medio de hacer reaccionar el racemato o cualquier mezcla de enantiómeros del compuesto (I) con un aminoácido acetilado ópticamente puro de fórmula general (III):



30 en la que *n* es 0, 1, 2 ó 3, y R^1 es H, un grupo alquilo, un grupo arilo, un grupo heteroarilo, $CONH_2$, $COOH$, SR^2 o OR^2 , en los que R^2 es un alquilo C_1-C_6 , en un disolvente orgánico o en una mezcla de dichos disolventes orgánicos. De este modo se obtienen sales de fórmula (II):



35 en la que HX es el aminoácido acetilado de fórmula (III) que, por medio de cristalización fraccionada, se divide en sus sales diastereoisoméricas puras.

La formación de las sales diastereoisoméricas a partir de mezclas racémicas del compuesto de fórmula (I) con cualquiera de los enantiómeros de aminoácidos acetilados de fórmula (III) se lleva a cabo en presencia de un disolvente orgánico o en una mezcla de disolventes orgánicos. En una realización preferida de la invención, el disolvente orgánico se selecciona de alcoholes, éteres, ésteres, cetonas, nitrilos, disolventes halogenados, disolventes aromáticos y mezclas de los mismos. Incluso en una realización más preferida, el disolvente orgánico se selecciona de metanol, tolueno, xileno, acetona, acetato de etilo, acetonitrilo, tetrahidrofurano, acetato de isopropilo, formiato de etilo, metil tercbutil éter, carbonato de dietilo, clorobenceno, diclorometano y mezclas de los mismos.

En una variante del procedimiento, si se usa el enantiómero dextrógiro del aminoácido acetilado, entonces se obtiene en primer lugar la sal diastereoisomérica del *N*-acetil-*D*-aminoácido de (*S*)-zopiclona. Por el contrario, cuando se usa el enantiómero levógiro del aminoácido acetilado, entonces se obtiene en primer lugar la sal diastereoisomérica del *N*-acetil-*L*-aminoácido de (*R*)-zopiclona.

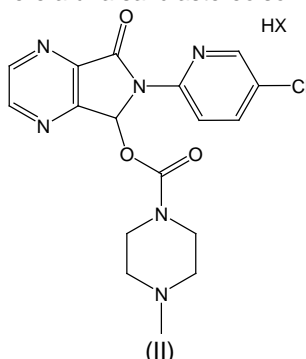
Por tanto, en una realización particular de la invención, cuando se usa ácido *N*-acetil-*D*-glutámico como aminoácido ópticamente activo de fórmula (III), entonces se aísla *N*-acetil-*D*-glutamato de (*S*)-zopiclona en la etapa b) del procedimiento. En otra realización particular, cuando se usa ácido *N*-acetil-*L*-glutámico como aminoácido ópticamente activo de fórmula (III), entonces se aísla *N*-acetil-*L*-glutamato de (*R*)-zopiclona en la etapa b). En otra realización particular, cuando se usa ácido *N*-acetil-*D*-aspártico como aminoácido ópticamente activo de fórmula (III), entonces se aísla *N*-acetil-*D*-aspartato de (*S*)-zopiclona en la etapa b). En otra realización particular, cuando se usa ácido *N*-acetil-*L*-aspártico como aminoácido ópticamente activo de fórmula (III), entonces se aísla *N*-acetil-*L*-aspartato de (*R*)-zopiclona en la etapa b). En otra realización particular, cuando se usa *N*-acetil-*D*-metionina como aminoácido ópticamente activo de fórmula (III), entonces se aísla *N*-acetil-*D*-metionato de (*S*)-zopiclona en la etapa b). En otra realización particular, cuando se usa *N*-acetil-*L*-metionina como aminoácido ópticamente activo de fórmula (III), entonces se aísla *N*-acetil-*L*-metionato de (*R*)-zopiclona en la etapa b).

Por tanto, dependiendo de la elección del enantiómero del aminoácido acetilado de fórmula (III), se divide una de las dos posibles sales diastereoisoméricas en una primera cristalización, permaneciendo disuelta la otra sal diastereoisomérica en las aguas de cristalización, que también podría aislarse. Por tanto, otro aspecto de la invención se refiere a una etapa de aislamiento adicional de la otra sal diastereoisomérica ópticamente pura de fórmula (II). Esta etapa de aislamiento adicional de la otra sal diastereoisomérica comprende la concentración de las aguas de cristalización generadas durante el aislamiento de la primera sal diastereoisomérica y la posterior cristalización de modo que se produzca la precipitación de dicha otra sal diastereoisomérica.

Las sales obtenidas en cualquiera de los casos descritos anteriormente pueden purificarse con el fin de aumentar su pureza óptica mediante una simple resuspensión o recristalización en un disolvente adecuado.

En una realización particular de la invención, el enantiómero (*R*) obtenido a partir del procedimiento de la invención puede reciclarse con el fin de preparar el enantiómero (*S*). Por tanto, el procedimiento de la invención puede comprender además una etapa de racemización adicional del enantiómero (*R*) para preparar el racemato del compuesto de fórmula (I). Esta etapa puede llevarse a cabo mediante desprotonación del carbono quiral del enantiómero (*R*), obteniendo así una molécula plana que es susceptible de convertirse de nuevo en un compuesto racémico. Una vez que se obtiene el racemato de fórmula (I), entonces se somete este compuesto a las etapas a) a c) descritas anteriormente con el fin de aislar el enantiómero (*S*).

Otro aspecto de la presente invención se refiere a una sal diastereoisomérica ópticamente pura de fórmula (II):



en la que HX es tal como se definió anteriormente.

En una realización preferida, dicha sal de fórmula (II) es *N*-acetil-*D*-glutamato de (*S*)-zopiclona, *N*-acetil-*D*-aspartato de (*S*)-zopiclona, *N*-acetil-*D*-metionato de (*S*)-zopiclona, *N*-acetil-*L*-glutamato de (*S*)-zopiclona, *N*-acetil-*L*-aspartato de (*S*)-zopiclona o *N*-acetil-*L*-metionato de (*S*)-zopiclona.

El procedimiento descrito previamente permite resolver la mezcla racémica del compuesto de fórmula (I) obteniendo cualquiera de los dos enantiómeros. Los rendimientos y la pureza óptica de los productos obtenidos, la sencillez de las operaciones y la reproducibilidad del procedimiento lo hacen aplicable desde el punto de vista industrial.

- 5 Se proporcionan los siguientes ejemplos únicamente como una ilustración adicional de la invención y no deben tomarse como una definición de los límites de la misma.

Ejemplos

Ejemplo 1: Preparación de *N*-acetil-*D*-aspartato de (*S*)-zopiclona

- 10 Se cargó un matraz de 500 ml con tres bocas con 25 g de (\pm)-zopiclona (1 eq.) y 11,3 g de ácido *N*-acetil-*D*-aspártico (1 eq.). Se añadieron 363 ml de una mezcla de metanol/tolueno (1/1). Se agitó la mezcla de reacción durante 10 minutos a temperatura ambiente, luego se calentó y se mantuvo durante 30 minutos a reflujo. Se enfrió lentamente la dispersión y se mantuvo durante más de 30 minutos a temperatura ambiente. Se aisló el producto sólido mediante filtración y se lavó con 10 ml de metanol y 10 ml de tolueno. Se secó el sólido a vacío para obtener 15,6 g de *N*-acetil-*D*-aspartato de (*S*)-zopiclona (43%) como un producto blanco.

- 20 Exceso diastereomérico (e.d.): 99,5% mediante HPLC quiral. Contenido en agua: 0,6% p/p. Punto de fusión: 186-189°C. $[\alpha]_D^{20}$: +55° (c 1% p/p de agua). IR (KBr, cm^{-1}): 3433, 1741, 1731, 1720, 1675, 1575, 1460, 1373, 1279, 1255, 1031. ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm): 8,96 (1H, d, 2,4 Hz), 8,93 (1H, d, 2,4 Hz), 8,53 (1H, d, 2,4 Hz), 8,36 (1H, d, 9,2 Hz), 8,14 (1H, señal ancha), 8,09 (1H, dd, 9,2 Hz, 2,4 Hz), 7,78 (1H, s), 4,47-4,41 (1H, m), 3,47 (1H, señal ancha), 3,31 (1H, señal ancha), 3,14 (2H, señal ancha), 2,62 (1H, dd, 16,4 Hz, 6,4 Hz), 2,50 (1H, dd, 16,4 Hz, 6,4 Hz), 2,35 (1H, señal ancha), 2,32 (1H, señal ancha), 2,19 (1H, señal ancha), 2,18 (3H, s), 1,89 (1H, señal ancha), 1,81 (3H, s). ^{13}C -RMN (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ (ppm): 172,7, 171,8, 169,0, 163,1, 155,4, 152,8, 148,6, 148,0, 147,8, 146,6, 143,4, 138,6, 127,1, 116,1, 79,1, 53,7, 48,6, 45,2, 43,2, 36,6, 22,4. XRPD (2 θ): picos principales a 14,7, 14,8, 17,7, 18,3, 18,7, 19,2, 19,8, 21,5, 24,4, 25,1, 25,9, 26,2, 27,3, 33,1 \pm 0,2.

Ejemplo 2: Preparación de *N*-acetil-*D*-aspartato de (*R*)-zopiclona

- 30 Se destilaron 160 ml de una mezcla de metanol/tolueno a presión atmosférica a partir de las aguas de cristalización de la preparación del ejemplo 1. Cristalizó un sólido marrón claro a partir de la mezcla resultante. Se enfrió la dispersión a temperatura ambiente. Se aisló el sólido mediante filtración y se lavó con 10 ml de metanol y 10 ml de tolueno. Se secó el producto a vacío para obtener 15,8 g del sólido blanco *N*-acetil-*D*-aspartato de (*R*)-zopiclona (44%) como un sólido de color crema.

- 35 e.d.: 86,3% mediante HPLC quiral. Contenido en agua: 6,3% p/p. Punto de fusión: 176-177°C. $[\alpha]_D^{20}$: -72,5° (c 1% p/p de agua). IR (KBr, cm^{-1}): 3433, 3068, 2860, 1741, 1732, 1720, 1675, 1577, 1461, 1373, 1255, 1144, 1052, 975. ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm): 8,96 (1H, d, 2,8 Hz), 8,93 (1H, d, 2,8 Hz), 8,52 (1H, d, 2,8 Hz), 8,36 (1H, d, 9,2 Hz), 8,10 (1H, señal ancha), 8,09 (1H, dd, 9,2 Hz, 2,8 Hz), 7,76 (1H, s), 4,46-4,41 (1H, m), 3,47 (1H, señal ancha), 3,31 (1H, señal ancha), 3,14 (2H, señal ancha), 2,62 (1H, dd, 16,4 Hz, 6,0 Hz), 2,50 (1H, dd, 16,4 Hz, 6,4 Hz), 2,40 (1H, señal ancha), 2,32 (1H, señal ancha), 2,19 (1H, señal ancha), 2,16 (3H, s), 1,88 (1H, señal ancha), 1,81 (3H, s). ^{13}C -RMN (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ (ppm): 172,7, 171,8, 169,0, 163,1, 155,4, 152,8, 148,6, 148,0, 147,8, 146,6, 143,4, 138,6, 127,1, 116,1, 79,1, 53,7, 48,6, 45,2, 43,3, 36,6, 22,4. XRPD (2 θ): picos principales a 5,3, 8,0, 10,6, 12,7, 14,1, 15,8, 15,9, 17,1, 21,3, 24,2, 24,8, 25,5, 25,8 \pm 0,2.

- 45 Ejemplo 3: Preparación de *N*-acetil-*L*-aspartato de (*R*)-zopiclona

- 50 Se cargó un matraz de 100 ml con tres bocas con 2 g de (\pm)-zopiclona (1 eq.) y 0,9 g de ácido *N*-acetil-*L*-aspártico (1 eq.), y se añadió una mezcla de 29 ml de metanol/xileno (1/1). Se agitó la mezcla de reacción durante 10 minutos a temperatura ambiente, luego se calentó y se mantuvo durante 30 minutos a reflujo, y luego se enfrió y se mantuvo la dispersión durante más de 30 minutos a temperatura ambiente. Se aisló el producto sólido mediante filtración y se lavó con 0,8 ml de metanol y 0,8 ml de xileno. Se secó el producto a vacío para obtener 1,18 g de *N*-acetil-*L*-aspartato de (*R*)-zopiclona (41%) como un sólido blanco.

- 55 e.d.: 91,8% mediante HPLC quiral. Contenido en agua: 0,6% p/p. Punto de fusión: 184-186°C. $[\alpha]_D^{20}$: -57,5° (c 1% p/p de agua). IR (KBr, cm^{-1}): 3413, 3060, 2964, 1732, 1720, 1661, 1467, 1376, 1258, 1169, 1079. ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm): 8,96 (1H, d, 2,4 Hz), 8,93 (1H, d, 2,4 Hz), 8,52 (1H, d, 2,4 Hz), 8,36 (1H, d, 9,2 Hz), 8,10 (1H, señal ancha), 8,09 (1H, dd, 9,2 Hz, 2,4 Hz), 7,76 (1H, s), 4,46-4,40 (1H, m), 3,47 (1H, señal ancha), 3,31 (1H, señal ancha), 3,14 (2H, señal ancha), 2,62 (1H, dd, 16,4 Hz, 6,4 Hz), 2,50 (1H, dd, 16,4 Hz, 6,4 Hz), 2,39 (1H, señal ancha), 2,31 (1H, señal ancha), 2,19 (1H, señal ancha), 2,15 (3H, s), 1,85 (1H, señal ancha), 1,81 (3H, s). ^{13}C -RMN (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ (ppm): 172,7, 171,9, 169,0, 163,1, 155,4, 152,8, 148,6, 148,0, 147,8, 146,6, 143,4, 138,6, 127,1, 116,1, 79,1, 53,8, 48,6, 45,2, 43,3, 36,7, 22,4. XRPD (2 θ): picos principales a 14,7, 14,8, 18,3, 18,7, 19,2, 19,8, 21,5, 21,5, 24,4, 25,1, 25,9, 26,2, 27,3 \pm 0,2.

- 65

Ejemplo 4: Preparación de *N*-acetil-*L*-aspartato de (*R*)-zopiclona

Se cargó un matraz de 250 ml con tres bocas con 10 g de (\pm)-zopiclona (1 eq.) y 4,5 g de ácido *N*-acetil-*L*-aspártico (1 eq.). Se añadieron 87 ml de una mezcla de metanol/tolueno (1/1). Se agitó la mezcla de reacción durante 3 minutos a temperatura ambiente, luego se calentó y se mantuvo durante 10 minutos a la temperatura de reflujo. Se enfrió lentamente la dispersión y se mantuvo durante más de 1 hora a temperatura ambiente. Se aisló el producto sólido mediante filtración y se lavó con 10 ml de metanol y 10 ml de tolueno. Se secó el producto a vacío para obtener 6,7 g de *N*-acetil-*L*-aspartato de (*R*)-zopiclona (46%) como un sólido blanco.

e.d.: 96,6% mediante HPLC quirál. Contenido en agua: 0,2% p/p. Punto de fusión: 181-186°C. $[\alpha]_D^{20}$: -62,5° (c 1% p/p de agua). IR (KBr, cm^{-1}): 3433, 3067, 3006, 2860, 1740, 1731, 1720, 1675, 1576, 1460, 1373. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm): 8,98 (1H, d, 2,8 Hz), 8,95 (1H, d, 2,8 Hz), 8,54 (1H, d, 2,4 Hz), 8,38 (1H, d, 8,4 Hz), 8,14 (1H, señal ancha), 8,11 (1H, dd, 8,4 Hz, 2,4 Hz), 7,79 (1H, s), 4,49-4,43 (1H, m), 3,48 (1H, señal ancha), 3,32 (1H, señal ancha), 3,10 (2H, señal ancha), 2,63 (1H, dd, 16,4 Hz, 6,0 Hz), 2,52 (1H, dd, 16,4 Hz, 6,4 Hz), 2,42 (1H, señal ancha), 2,33 (1H, señal ancha), 2,195 (1H, señal ancha), 2,18 (s, 3H), 1,91 (1H, señal ancha), 1,83 (3H, s). $^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ (ppm): 172,7, 171,8, 169,0, 163,1, 155,4, 152,8, 148,6, 148,0, 147,8, 146,6, 143,4, 138,6, 127,0, 116,1, 79,1, 53,7, 48,6, 45,2, 43,2, 36,6, 22,4. XRPD (2θ): picos principales a 14,7, 18,3, 18,7, 19,2, 19,8, 21,4, 21,5, 25,1, 25,9, 26,2, 27,3 \pm 0,2.

Ejemplo 5: Preparación de *N*-acetil-*L*-aspartato de (*S*)-zopiclona

Se destilaron 80 ml de metanol/tolueno de las aguas de cristalización de la preparación de *N*-acetil-*L*-aspartato de (*R*)-zopiclona del ejemplo 4 a presión atmosférica y cristalizó un sólido blanco a partir de la mezcla resultante. Se añadieron 20 ml de tolueno nuevo. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se mantuvo durante más de 30 minutos a esta temperatura. Se aisló el producto mediante filtración, se lavó dos veces con 10 ml de tolueno y se secó a vacío para obtener 6,2 g de *N*-acetil-*L*-aspartato de (*S*)-zopiclona (43%) como un sólido blanco.

e.d.: 92,3% mediante HPLC quirál. Contenido en agua: 4,3% p/p. Punto de fusión: 173-179°C. $[\alpha]_D^{20}$: +93° (c 0,4% p/p de acetona). IR (KBr, cm^{-1}): 3436, 3059, 3025, 2968, 1743, 1732, 1724, 1660, 1470, 1377, 1079. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm): 8,98 (1H, d, 2,8 Hz), 8,95 (1H, d, 2,8 Hz), 8,54 (1H, d, 2,8 Hz), 8,38 (1H, d, 9,2 Hz), 8,14 (1H, señal ancha), 8,11 (1H, dd, 9,2 Hz, 2,8 Hz), 7,84 (1H, s), 4,48-4,43 (1H, m), 3,48 (1H, señal ancha), 3,33 (1H, señal ancha), 3,16 (2H, señal ancha), 2,63 (1H, dd, 16,4 Hz, 6,4 Hz), 2,52 (1H, dd, 16,4 Hz, 6,8 Hz), 2,41 (1H, señal ancha), 2,333 (1H, señal ancha), 2,18 (s, 3H), 2,17 (1H, señal ancha), 1,91 (1H, señal ancha), 1,83 (3H, s). $^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ (ppm): 172,7, 171,8, 169,0, 163,1, 155,4, 152,8, 148,6, 148,0, 147,8, 146,6, 143,4, 138,6, 127,0, 116,1, 79,1, 53,7, 48,6, 45,2, 43,3, 36,6, 22,4. XRPD (2θ): picos principales a 5,3, 7,9, 10,6, 12,7, 15,7, 17,0, 17,1, 17,3, 18,8, 21,3, 24,3, 24,8, 25,6, 26,4, 29,1 \pm 0,2.

Ejemplo 6: Preparación de *N*-acetil-*D*-glutamato de (*S*)-zopiclona

Se cargó un matraz de reacción con 11,2 g de (\pm)-zopiclona (1 eq.), 4,9 g de ácido *N*-acetil-*D*-glutámico (0,9 eq.) y 830 ml de acetona. Se calentó la mezcla hasta reflujo y se mantuvo la dispersión durante 1 hora a esta temperatura. Se filtró la disolución caliente para obtener una disolución transparente. Se concentró la disolución hasta la mitad a presión atmosférica. Se enfrió la disolución y a aproximadamente 46°C cristaliza un sólido blanco. Se enfrió la suspensión a temperatura ambiente y se mantuvo durante 30 minutos. Se aisló el producto sólido mediante filtración y se lavó con 2 ml de acetona. Se secó el producto a vacío para obtener 5,9 g de *N*-acetil-*D*-glutamato de (*S*)-zopiclona (40%) como un sólido blanco.

e.d.: 89,7% mediante HPLC quirál. Contenido en agua: 0,75% p/p. Punto de fusión: 169-171°C. $[\alpha]_D^{20}$: +60° (c 1% p/p de agua). IR (KBr, cm^{-1}): 3422, 3334, 3003, 2941, 2875, 1758, 1724, 1670, 1578, 14601, 1374, 1086. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm): 8,98 (1H, d, 2,4 Hz), 8,95 (1H, d, 2,4 Hz), 8,54 (1H, d, 2,8 Hz), 8,38 (1H, d, 9,2 Hz), 8,11 (1H, dd, 9,2 Hz, 2,8 Hz), 8,10 (1H, señal ancha), 7,79 (1H, s), 4,20-4,15 (1H, m), 3,48 (1H, señal ancha), 3,29 (1H, señal ancha), 3,13 (2H, señal ancha), 2,40-2,20 (4H, m), 2,11 (3H, s), 2,08 (1H, señal ancha), 1,94 (1H, m), 1,84 (3H, s), 1,81-1,71 (2H, m). $^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ (ppm): 173,7, 173,5, 169,3, 163,1, 155,4, 152,8, 148,6, 148,0, 147,7, 146,6, 143,4, 138,6, 127,0, 116,1, 79,1, 53,9, 51,2, 45,5, 43,5, 30,2, 26,4, 22,3. XRPD (2θ): picos principales a 3,4, 12,1, 13,6, 17,0, 18,4, 18,9, 19,1, 19,2, 19,8, 20,08, 20,4, 22,0, 22,9, 24,1, 24,5, 25,4, 26,5, 27,3 \pm 0,2.

Ejemplo 7: Preparación de *N*-acetil-*L*-glutamato de (*R*)-zopiclona

Se cargó un matraz de reacción con 5 g de (\pm)-zopiclona (1 eq.), 2,4 g de ácido *N*-acetil-*L*-glutámico (1 eq.) y 186 ml de acetona. Se calentó la mezcla hasta reflujo y se mantuvo la dispersión durante 30 min. a esta temperatura. Se enfrió la disolución a 35-37°C y se mantuvo 30 min. Se enfrió la suspensión a temperatura ambiente. Se aisló el producto mediante filtración y se lavó dos veces con 5 ml de acetona. Se secó el producto a vacío para obtener 3,6 g de *N*-acetil-*L*-glutamato de (*R*)-zopiclona (48%) como un sólido blanco.

e.d.: 89,2% mediante HPLC quiral. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ (ppm): 8,96 (1H, d, 2,4 Hz), 8,93 (1H, d, 2,4 Hz), 8,52 (1H, d, 2,8 Hz), 8,36 (1H, d, 8,8 Hz), 8,10 (1H, dd, 8,8 Hz, 2,8 Hz), 8,08 (1H, señal ancha) 7,76 (1H, s), 4,18-4,13 (1H, m), 3,46 (1H, señal ancha), 3,28 (1H, señal ancha), 3,11 (2H, señal ancha), 2,31-2,20 (4H, m), 2,10 (3H, s), 2,07 (1H, señal ancha), 1,96-1,89 (1H, m), 1,82 (3H, s), 1,80-1,70 (2H, m).

5

Ejemplo 8: Preparación de *N*-acetil-*D*-metionato de (*S*)-zopiclona

Se cargó un matraz de reacción con 10,2 g de (±)-zopiclona (1 eq.), 5 g de *N*-acetil-*D*-metionina (1 eq.) y 300 ml de acetato de etilo. Se calentó la mezcla hasta reflujo y se mantuvo la disolución durante 30 min. a esta temperatura. Se enfrió la disolución y a aproximadamente 66°C cristalizó un sólido. Se enfrió la suspensión y se mantuvo durante 1 hora a temperatura ambiente. Se aisló el producto mediante filtración y se lavó dos veces con 3 ml de acetato de etilo. Se secó el producto a vacío para obtener 6,9 g de *N*-acetil-*D*-metionato de (*S*)-zopiclona (46%) como un sólido blanco.

10

e.d.: 98,4% mediante HPLC quiral. Contenido en agua: 0,09% p/p. Punto de fusión: 171-172°C. [α]_D²⁰: +77,5° (c 1% p/p de acetona). IR (KBr, cm⁻¹): 3292, 3064, 2915, 1740, 1731, 1720, 1668, 1461, 1373, 1090. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ (ppm): 8,98 (1H, d, 2,8 Hz), 8,95 (1H, d, 2,8 Hz), 8,54 (1H, d, 2,8 Hz), 8,37 (1H, d, 9,2 Hz), 8,13 (1H, señal ancha), 8,11 (1H, dd, 9,2 Hz, 2,8 Hz), 7,79 (1H, s), 4,30-4,24 (1H, m), 3,47 (1H, señal ancha), 3,28 (1H, señal ancha), 3,13 (2H, señal ancha), 2,51-2,43 (2H, m), 2,31 (1H, señal ancha), 2,22 (1H, señal ancha), 2,11 (3H, s), 2,06 (1H, señal ancha), 2,03 (3H, s), 1,95-1,93 (1H, m), 1,84 (3H, s), 1,81-1,71 (2H, m). ¹³C-RMN (DMSO-*d*₆, 100 MHz), δ (ppm): 173,5, 169,4, 163,1, 155,4, 152,8, 148,6, 148,0, 147,7, 146,6, 143,4, 138,6, 127,0, 116,1, 79,1, 54,0, 51,0, 45,6, 43,6, 30,7, 29,7, 22,4, 14,5. XRPD (2θ): picos principales a 3,3, 6,5, 11,8, 13,0, 13,9, 18,5, 18,7, 19,0, 19,1, 19,3, 19,8, 20,0, 22,0, 22,2, 26,4, 27,1 ± 0,2.

20

Ejemplo 9: Preparación de *N*-acetil-*D*-metionato de (*R*)-zopiclona

Se destilaron 290 ml de acetato de etilo a presión atmosférica a partir de las aguas de cristalización de la preparación de *N*-acetil-*D*-metionato de (*S*)-zopiclona del ejemplo 8. El producto cristalizó a partir de la disolución concentrada a aproximadamente 32°C. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se mantuvo durante más de 30 minutos. Se aisló el producto mediante filtración y se lavó dos veces con 3 ml de acetato de etilo. Se secó el producto a vacío obteniéndose 4,2 g de *N*-acetil-*D*-metionato de (*R*)-zopiclona (28%) como un sólido de color crema.

30

e.d.: 82,6% mediante HPLC quiral. Contenido en agua: 1,7% p/p. Punto de fusión: 162-164°C. [α]_D²⁰: -95° (c 1% p/p de agua). IR (KBr, cm⁻¹): 3447, 3305, 2942, 2790, 1740, 1730, 1716, 1668, 1659, 1655, 1462, 1372, 1143, 1046. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ (ppm): 8,96 (1H, d, 2,8 Hz), 8,93 (1H, d, 2,8 Hz), 8,5 (1H, d, 2,8 Hz), 8,36 (1H, d, 9,2 Hz), 8,11 (1H, señal ancha), 8,09 (1H, dd, 9,2 Hz, 2,8 Hz), 7,77 (1H, s), 4,27-4,22 (1H, m), 3,45 (1H, señal ancha), 3,26 (1H, señal ancha), 3,11 (2H, señal ancha), 2,49-2,30 (2H, m), 2,30 (1H, señal ancha), 2,19 (1H, señal ancha), 2,08 (3H, s), 2,04 (1H, señal ancha), 2,01 (3H, s), 1,92-1,89 (1H, m), 1,82 (3H, s), 1,79-1,69 (2H, m). ¹³C-RMN (DMSO-*d*₆, 100 MHz), δ (ppm): 173,5, 169,4, 163,1, 155,4, 152,8, 148,6, 148,0, 147,7, 146,6, 143,4, 138,6, 127,0, 116,1, 79,1, 54,0, 51,0, 45,6, 43,6, 30,7, 29,7, 22,4, 14,5. XRPD (2θ): picos principales a 3,3, 3,4, 11,9, 16,0, 16,7, 18,2, 18,8, 18,9, 20,0, 20,7, 21,3, 21,6, 25,3, 25,6, 25,8, 26,1, 26,9, 27,6 ± 0,2.

35

40

Ejemplo 10: Preparación de eszopiclona a partir de *N*-acetil-*L*-aspartato de (*S*)-zopiclona

Se añadieron 45 ml de diclorometano a una disolución de 3 g de *N*-acetil-*L*-aspartato de (*S*)-zopiclona en 6 ml de agua a temperatura ambiente. Se basifica la mezcla hasta pH 10 con una disolución de carbonato de potasio acuoso al 40%. Se decanta la fase acuosa y se extrae con 45 ml de diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas y se concentran a vacío hasta sequedad obteniéndose 2,04 g de eszopiclona (100%) como un sólido blanco.

45

Exceso enantiomérico (e.e.): 99,3% mediante HPLC quiral. Contenido en agua: 0,02% p/p. Punto de fusión: 190-192°C. [α]_D²⁰: +115° (c 1% p/p de acetona). IR (KBr, cm⁻¹): 2942, 2790, 1730, 1715, 1470, 1463, 1372, 1086. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ (ppm): 8,98 (1H, d, 2,8 Hz), 8,95 (1H, d, 2,8 Hz), 8,53 (1H, d, 2,8 Hz), 8,37 (1H, d, 9,2 Hz), 8,10 (1H, dd, 9,2 Hz, 2,8 Hz), 7,79 (1H, s), 3,47 (1H, señal ancha), 3,26 (1H, señal ancha), 3,12 (2H, señal ancha), 2,30 (1H, señal ancha), 2,20 (1H, señal ancha), 2,09 (3H, s), 2,04 (1H, señal ancha), 1,76 (1H, señal ancha). ¹³C-RMN (DMSO-*d*₆, 100 MHz), δ (ppm): 163,1, 155,4, 152,8, 148,6, 148,0, 147,8, 146,6, 143,4, 138,6, 127,0, 116,1, 79,1, 54,0, 45,7, 43,6. XRPD (2θ): picos principales a 9,9, 12,5, 16,0, 16,1, 18,0, 19,0, 20,1, 21,3, 25,6, 25,8, 27,6, 29,8 ± 0,2.

50

55

Ejemplo 11: Preparación de (*R*)-zopiclona a partir de *N*-acetil-*L*-aspartato de (*R*)-zopiclona

Se añadieron 6 ml de agua y 45 ml de diclorometano a 3 g de *N*-acetil-*L*-aspartato de (*R*)-zopiclona a temperatura ambiente. Se basifica la mezcla hasta pH 10 con una disolución de carbonato de potasio acuoso al 40%. Se decanta la fase acuosa y se extrae con 45 ml de diclorometano. Se concentran las fases orgánicas a vacío hasta sequedad obteniéndose 2,15 g de (*R*)-zopiclona (100%) como un sólido blanco.

60

65

e.e.: 100% mediante HPLC quiral. $[\alpha]_D^{20}$: -125° (c 1% p/p de acetona). IR (KBr, cm^{-1}): 2942, 2790, 1730, 1715, 1462, 1371, 1086. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm): 8,98 (1H, d, 2,4 Hz), 8,95 (1H, d, 2,4 Hz), 8,53 (1H, d, 2,8 Hz), 8,37 (1H, d, 9,2 Hz), 8,11 (1H, dd, 9,2 Hz, 2,8 Hz), 7,79 (1H, s), 3,50 (1H, señal ancha), 3,26 (1H, señal ancha), 3,12 (2H, señal ancha), 2,30 (1H, señal ancha), 2,20 (1H, señal ancha), 2,09 (3H, s), 2,04 (1H, señal ancha), 1,76 (1H, señal ancha). $^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO- d_6 , 100 MHz), δ (ppm): 163,0, 155,4, 152,8, 148,6, 148,0, 147,7, 146,6, 143,4, 138,6, 127,0, 116,1, 79,1, 54,0, 45,7, 43,6. XRPD (2 θ): picos principales a 5,0, 9,9, 12,5, 16,0, 16,1, 18,0, 19,0, 20,0, 21,3, 25,6, 27,6, 29,7 \pm 0,2.

Ejemplo 12: Preparación de eszopiclona a partir de N-acetil-D-aspartato de (S)-zopiclona

Se añadieron 2,7 ml de una disolución acuosa al 40% de carbonato de potasio a una disolución de 2 g de N-acetil-D-aspartato de (S)-zopiclona en 18 ml de agua en aproximadamente 30 minutos a temperatura ambiente. Se mantuvo la suspensión durante 1,5 horas a esta temperatura. Se aisló el producto mediante filtración y se lavó dos veces con 1,4 ml de agua. Se secó el producto a vacío a temperatura ambiente obteniéndose 1,29 g de eszopiclona (94%) como un sólido blanco.

e.e.: 99,8% mediante HPLC quiral. Contenido en agua: 0,9% p/p. Punto de fusión: 198-201°C. $[\alpha]_D^{20}$: $+145^\circ$ (c 1% p/p de acetona).

Ejemplo 13: Cristalización de eszopiclona

Se disolvió 1 g de eszopiclona bruta en 15 ml de metil isobutil cetona (MIBK) a aproximadamente 114°C. Se enfrió la disolución y se sembró. El sólido cristalizó a aproximadamente 98-100°C, se mantuvo la suspensión durante 30 minutos a esta temperatura. Entonces se enfrió a temperatura ambiente. Se aisló el producto mediante filtración y se lavó dos veces con 0,4 ml de MIBK. Se secó el producto a vacío obteniéndose 0,85 g de eszopiclona (85%).

e.e.: 100% mediante HPLC quiral. Punto de fusión: 195-198°C. $[\alpha]_D^{20}$: $+140^\circ$ (c 1% p/p de acetona).

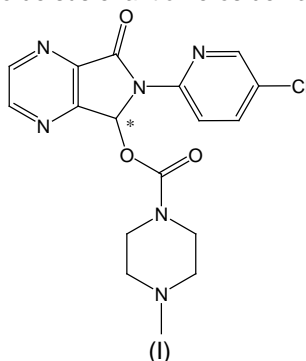
Ejemplo 14: Cristalización de eszopiclona

Se disolvieron 2,2 g de eszopiclona bruta en 44 ml de metil etil cetona (MEK) a aproximadamente 76°C. Se filtró la disolución caliente y se destilaron 23 ml de MEK. Se enfrió la disolución a -5°C y se mantuvo durante 30 minutos a esta temperatura. Se aisló el producto mediante filtración y se lavó dos veces con 0,4 ml de MEK. Se secó el producto a vacío obteniéndose 2,0 g de eszopiclona (91%).

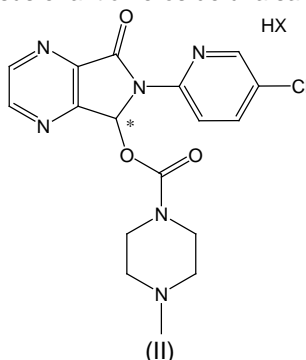
e.e.: 100% mediante HPLC quiral. Punto de fusión: 202-204°C. $[\alpha]_D^{20}$: $+135^\circ$ (c 1% p/p de acetona).

REIVINDICACIONES

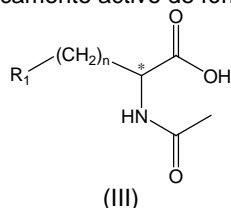
1. Procedimiento para la resolución en uno de sus enantiómeros del racemato del compuesto de fórmula (I):



que comprende separar dicho uno de sus enantiómeros de una sal diastereoisomérica de fórmula (II):



en la que HX es un aminoácido acetilado ópticamente activo de fórmula (III):

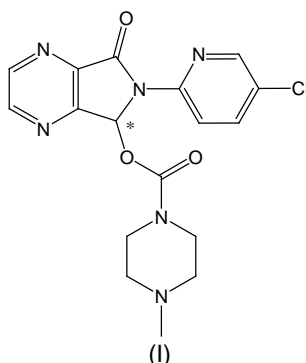


en la que:

n es 0, 1, 2 ó 3,

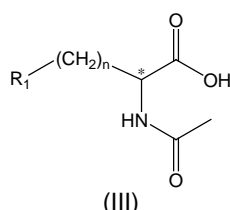
R¹ es H, un grupo alquilo, un grupo arilo, un grupo heteroarilo, CONH₂, COOH, SR² o OR², en los que R² es un alquilo C₁-C₆.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el aminoácido acetilado ópticamente activo de fórmula (III) se selecciona de ácido *N*-acetil-*D*-glutámico, ácido *N*-acetil-*L*-glutámico, ácido *N*-acetil-*D*-aspártico, ácido *N*-acetil-*L*-aspártico, *N*-acetil-*D*-metionina y *N*-acetil-*L*-metionina.
3. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el enantiómero de fórmula (I) es el enantiómero (*S*).
4. Procedimiento según la reivindicación 3, en el que la sal diastereoisomérica de fórmula (II) es *N*-acetil-*D*-glutamato de (*S*)-zopiclona, *N*-acetil-*D*-aspartato de (*S*)-zopiclona, *N*-acetil-*D*-metionato de (*S*)-zopiclona, *N*-acetil-*L*-glutamato de (*S*)-zopiclona, *N*-acetil-*L*-aspartato de (*S*)-zopiclona o *N*-acetil-*L*-metionato de (*S*)-zopiclona.
5. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el enantiómero de fórmula (I) es el enantiómero (*R*).
6. Procedimiento según la reivindicación 5, en el que la sal diastereoisomérica de fórmula (II) es *N*-acetil-*L*-glutamato de (*R*)-zopiclona, *N*-acetil-*L*-aspartato de (*R*)-zopiclona o *N*-acetil-*L*-metionato de (*R*)-zopiclona, *N*-acetil-*D*-glutamato de (*R*)-zopiclona, *N*-acetil-*D*-aspartato de (*R*)-zopiclona o *N*-acetil-*D*-metionato de (*R*)-zopiclona.
7. Procedimiento para la resolución en uno de sus enantiómeros del racemato del compuesto de fórmula (I):



que comprende las siguientes etapas:

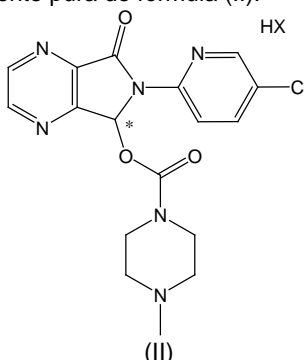
- 5 hacer reaccionar dicho racemato con cualquiera de los enantiómeros de un aminoácido acetilado ópticamente activo de fórmula (III):



en la que n y R¹ son tal como se definieron anteriormente;

10

aislar una sal diastereoisomérica ópticamente pura de fórmula (II):

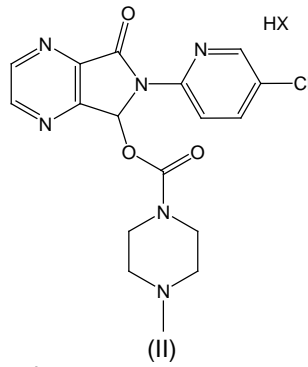


en la que HX es el aminoácido acetilado ópticamente activo de fórmula (III); y

15

separar un enantiómero de fórmula (I) de su sal diastereoisomérica de fórmula (II).

8. Procedimiento según la reivindicación 7, en el que el disolvente orgánico se selecciona de alcoholes, éteres, ésteres, cetonas, nitrilos, disolventes halogenados, disolventes aromáticos y mezclas de los mismos.
9. Procedimiento según las reivindicaciones 7 u 8, en el que el disolvente orgánico se selecciona de metanol, tolueno, xileno, acetona, acetato de etilo, acetonitrilo, tetrahidrofurano, acetato de isopropilo, formiato de etilo, metil tercbutil éter, carbonato de dietilo, clorobenceno, diclorometano y mezclas de los mismos.
10. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en el que la sal diastereoisomérica ópticamente pura de fórmula (II) aislada en la etapa b) se selecciona del grupo que consiste en *N*-acetil-*D*-glutamato de (*S*)-zopiclona, *N*-acetil-*L*-glutamato de (*R*)-zopiclona, *N*-acetil-*D*-aspartato de (*S*)-zopiclona, *N*-acetil-*L*-aspartato de (*R*)-zopiclona, *N*-acetil-*D*-metionato de (*S*)-zopiclona, *N*-acetil-*L*-metionato de (*R*)-zopiclona.
11. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, que comprende una etapa de aislamiento adicional de la otra sal diastereoisomérica ópticamente pura de fórmula (II).
12. Procedimiento según la reivindicación 11, en el que el aislamiento adicional de la otra sal diastereoisomérica de fórmula (II) comprende la concentración de las aguas de cristalización generadas al aislar la primera sal diastereoisomérica y la posterior cristalización para obtener dicha otra sal diastereoisomérica.
13. Procedimiento según la reivindicación 12, en el que la otra sal diastereoisomérica es *N*-acetil-*L*-glutamato de (*S*)-zopiclona, *N*-acetil-*L*-aspartato de (*S*)-zopiclona, *N*-acetil-*L*-metionato de (*S*)-zopiclona, *N*-acetil-*D*-glutamato de (*R*)-zopiclona, *N*-acetil-*D*-aspartato de (*R*)-zopiclona o *N*-acetil-*D*-metionato de (*R*)-zopiclona.
14. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 5, que comprende además la racemización del enantiómero (*R*) del compuesto de fórmula (I) para preparar el racemato del compuesto de fórmula (I) y posteriormente el aislamiento del enantiómero (*S*) del compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 6-13.
15. Sal diastereoisomérica ópticamente pura de fórmula (II):



en la que HX es tal como se definió anteriormente.

- 5 16. Sal según la reivindicación 15, que se selecciona del grupo que consiste en *N*-acetil-*D*-glutamato de (*S*)-zopiclona, *N*-acetil-*D*-aspartato de (*S*)-zopiclona, *N*-acetil-*D*-metionato de (*S*)-zopiclona, *N*-acetil-*L*-glutamato de (*S*)-zopiclona, *N*-acetil-*L*-aspartato de (*S*)-zopiclona, *N*-acetil-*L*-metionato de (*S*)-zopiclona.