

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 428 439**

51 Int. Cl.:

C07D 209/52 (2006.01)

C07C 231/18 (2006.01)

C07C 231/20 (2006.01)

C07C 233/47 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE REIVINDICACIONES DE SOLICITUD DE
PATENTE EUROPEA

T1

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.04.2011 E 11840625 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **05.06.2013 EP 2598479**

30 Prioridad:

11.11.2010 IN MU30942010

46 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de las reivindicaciones de la solicitud:
07.11.2013

71 Solicitantes:

**AARTI HEALTHCARE LIMITED (100.0%)
D-53/D-60, MIDC, Phase II, Kalyan Shil Road,
Dombivli (E), District Thane
Mumbai 421 204, IN**

72 Inventor/es:

**DESAI, PARIMAL;
SALVI, NARENDRA y
PATRAVALE, BHARATKUMAR**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

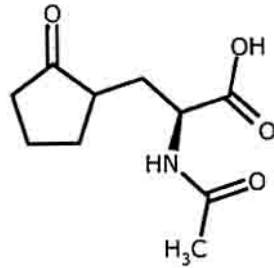
54 Título: **Un procedimiento para la preparación de Ramipril**

ES 2 428 439 T1

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la síntesis enantioespecífica del ácido (2*S*)-acetilamino-3-(2-oxociclopentil)propiónico de fórmula (I) ópticamente puro que comprende:

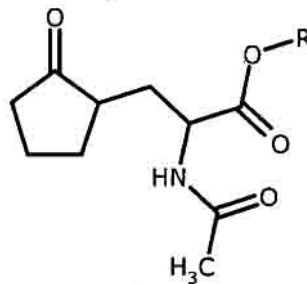
5



(I)

hidrolizar una mezcla estereoisomérica de 2-(acetilamino)-3-(2-oxociclopentil)propanoato de alquilo C₁₋₄ de fórmula (II), en la que R es alquilo C₁₋₄,

10

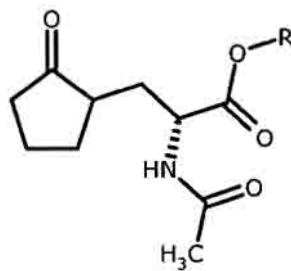


(II)

(+ y -)

con una enzima serina endopeptidasa alcalina, formando una mezcla del isómero (+) ácido (2*S*)-acetilamino-3-(2-oxociclopentil)propiónico (I) y el isómero (-) (2*R*)-2-(acetilamino)-3-(2-oxociclopentil)propanoato de alquilo C₁₋₄ (III)

15



(III)

(-)

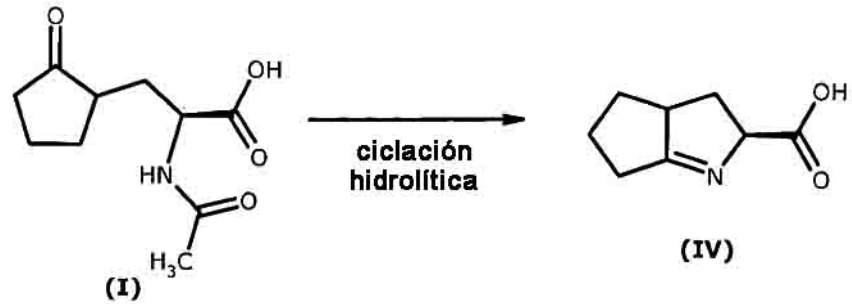
2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la enzima serina endopeptidasa alcalina está inmovilizada.

20

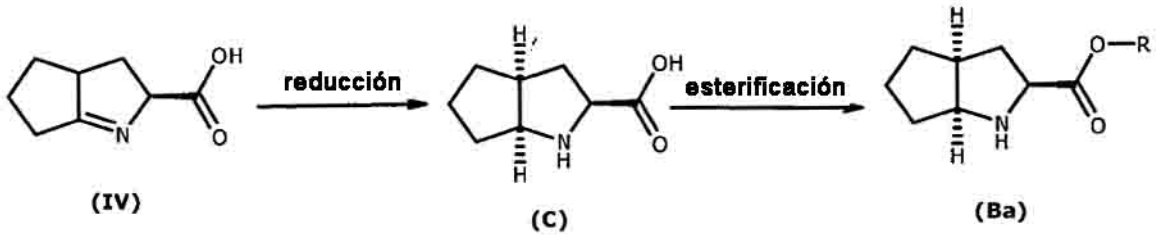
3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la reacción se lleva a cabo a una temperatura entre 20-30°C.

4. El proceso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que la reacción se lleva a cabo a una temperatura preferiblemente entre 24-26°C.
- 5 5. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el pH de la reacción está entre 6-7.
6. El proceso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el pH de la reacción está preferiblemente entre 6,2-6,8.
- 10 7. El proceso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el pH se ajusta con una base seleccionada de carbonato de sodio e hidróxido de sodio.
8. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el isómero (-) (III) se separa mediante extracción con un disolvente orgánico seleccionado del grupo de diclorometano, dicloruro de etileno, acetato de etilo y triclorometano, formando un isómero (I) ópticamente puro.
- 15 9. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además la recuperación y racemización del isómero (III) de la mezcla estereoisomérica II mediante:
- 20 i. concentración de la fase orgánica;
- ii. tratamiento del residuo con un alcohol adecuado y calentamiento a reflujo de la mezcla;
- iii. tratamiento de la masa de reacción con un alcóxido alcalino adecuado;
- 25 iv. calentamiento de la mezcla a reflujo y enfriamiento gradual de la mezcla; y
- v. agitación de la masa de reacción y aislamiento del compuesto racémico (II) (+ y -) mediante destilación.
- 30 10. El proceso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el alcohol usado en la etapa (ii) se selecciona del grupo de metanol, etanol, isopropanol y butanol.
11. El proceso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el alcohol es preferiblemente metanol.
- 35 12. El proceso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el alcóxido alcalino usado en la etapa (iii) se selecciona del grupo de metóxido de sodio, etóxido de sodio, propóxido de sodio, butóxido de sodio, metóxido de potasio, etóxido de potasio y butóxido de potasio.
13. El proceso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el alcóxido alcalino usado en la etapa (iii) es preferiblemente metóxido de sodio.
- 40 14. El proceso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el isómero (II) (+ y -) recuperado y racemizado obtenido en la etapa (b) se recicla a la etapa (a) para la síntesis enantioespecífica de intermedio (I) ópticamente puro.
- 45 15. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la recuperación de la serina endopeptidasa alcalina de Immozyme comprende:
- 50 i. lavar la Immozyme con acetona fría y secar al aire o bajo corriente de nitrógeno y almacenar aproximadamente a 4°C; o
- ii. lavar la Immozyme con 1,2-propanodiol acuoso al 50% y almacenar en esta forma a -18°C, y antes de reutilizar calentar la Immozyme a 0-5°C y lavar concienzudamente con agua antes de usar para retirar las trazas de 1,2-propanodiol.
- 55 16. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende además la preparación de ácido cis-endo-2-azabicyclo[3.3.0]octano-3S-carboxílico o su éster (Ba) mediante:
- i. ciclación hidrolítica del intermedio (I) ópticamente puro obtenido en la etapa (A) en cualquiera de las

reivindicaciones anteriores, calentando a reflujo (I) en presencia de un agente ciclante adecuado;



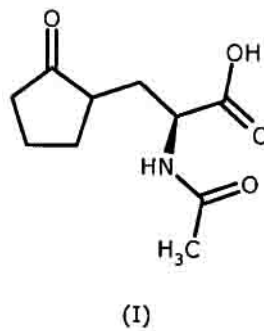
- 5 ii. reducción para conseguir el ácido (C); y opcionalmente
iii. esterificación para conseguir (Ba) ópticamente puro



10

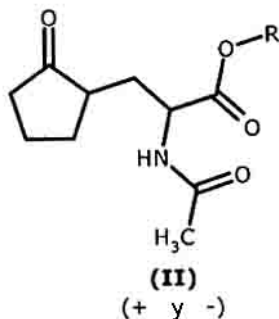
17. Un proceso para la preparación de ácido cis-endo-2-azabicyclo[3.3.0]-octano-3S-carboxílico o su éster (Ba) que comprende,

(A) la síntesis enantioespecífica de ácido (2S)-acetilamino-3-(2-oxociclopentil)propionico ópticamente puro de fórmula (I),



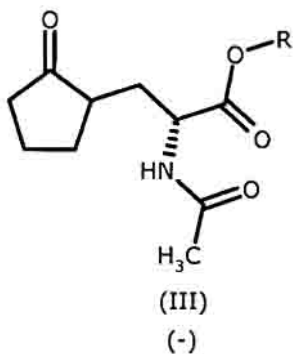
hidrolizando la mezcla estereoisomérica de 2-(acetilamino)-3-(2-oxociclopentil)propanoato de alquilo C₁₋₄ de fórmula (II),

20



en donde R es alquilo C₁₋₄, con Protex 6L, formando una mezcla del isómero (+) ácido (2S)-acetilamino-3-(2-oxociclopentil)propiónico (I) y el isómero (-) (2R)-2-(acetilamino)-3-(2-oxociclopentil)propanoato de alquilo C₁₋₄ (III)

5



(B) la separación del isómero (-) (III) indeseado del isómero (I) ópticamente puro mediante extracción con un disolvente orgánico seleccionado de diclorometano, acetato de etilo y triclorometano,

10

(C) la recuperación y racemización del isómero (III) indeseado a la mezcla estereoisomérica II, mediante:

i. concentración de la fase orgánica;

15 ii. tratamiento del residuo con un alcohol adecuado y calentamiento a reflujo de la mezcla;

iii. tratamiento de la masa de reacción con un alcóxido alcalino adecuado;

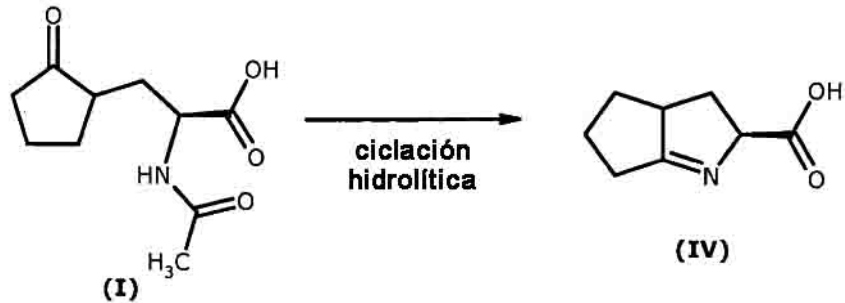
iv. calentamiento de la mezcla a reflujo y enfriamiento gradual de la mezcla; y

20

v. agitación de la masa de reacción y aislamiento del compuesto racémico (II) (+ y -) mediante destilación;

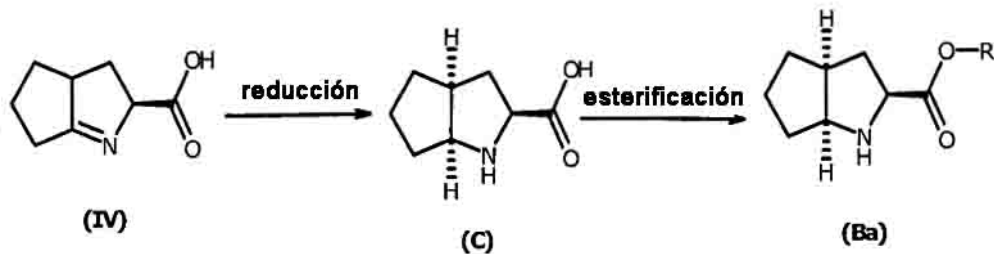
vi. reciclado del compuesto racémico (II) (+ y -) obtenido en la etapa (v) a la etapa (A);

25 (D) la ciclación hidrolítica del intermedio (I) ópticamente puro obtenido en la etapa (A) mediante calentamiento a reflujo de (I) en presencia de un agente ciclador adecuado;



i. la reducción para conseguir el ácido (C); y opcionalmente

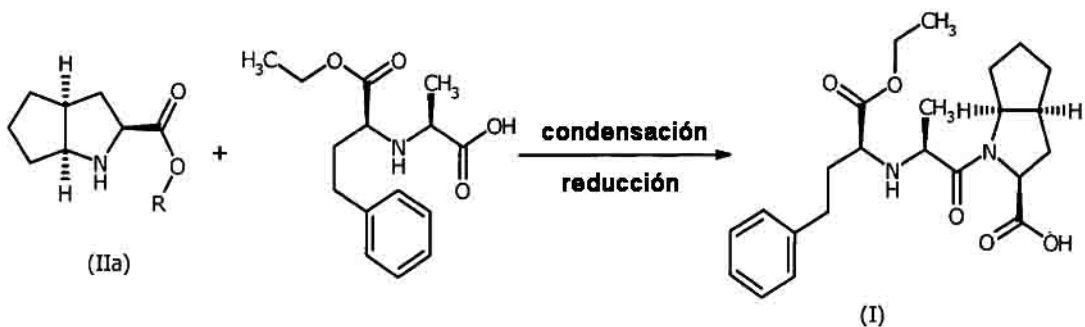
5 ii. la esterificación para conseguir (Ba) ópticamente puro



18. El proceso de acuerdo con la reivindicación 16 ó 17, en el que la etapa de ciclación se lleva a cabo calentando a reflujo (I) en presencia de un agente ciclador adecuado, por ejemplo ácido clorhídrico concentrado, ácido sulfúrico, ácido para-toluenosulfónico y ácido metanosulfónico.

19. El proceso de acuerdo con las reivindicaciones 16-18, que comprende además la preparación de Ramipril

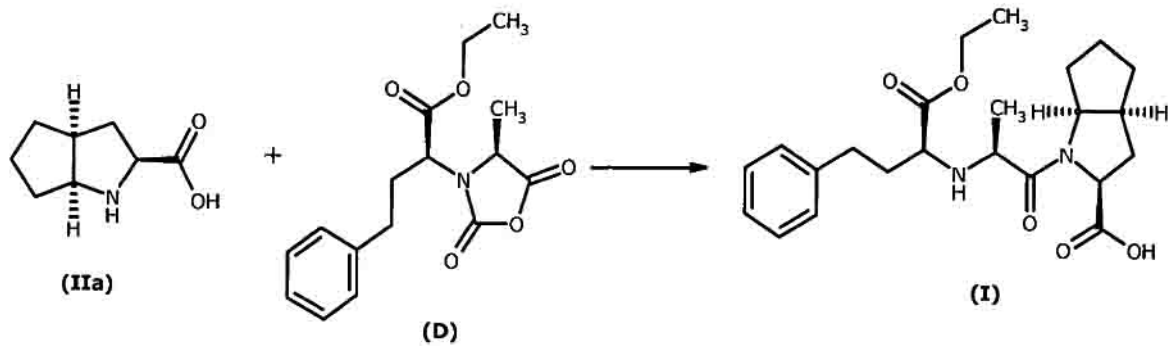
15 i) condensando el éster de fórmula (Ba) formado en cualquiera de las reivindicaciones 11-13 con ácido (2S)-2-([(2S)-1-etoxi-1-oxo-4-fenilbutan-2-il]amino)propanoico, formando éster de Ramipril; y desprotegiendo preferiblemente mediante reducción con un agente hidrogenante adecuado



20

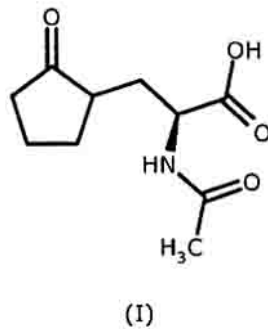
o;

ii) haciendo reaccionar el intermedio ácido octahidrociclopenta[b]pirrol-2-carboxílico (IIa) con el compuesto de fórmula (C), dando Ramipril (I)

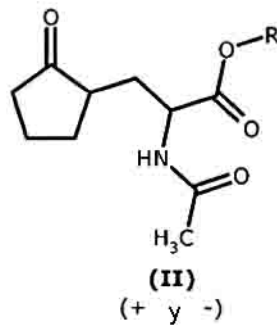


20. Un proceso para la preparación de Ramipril que comprende:

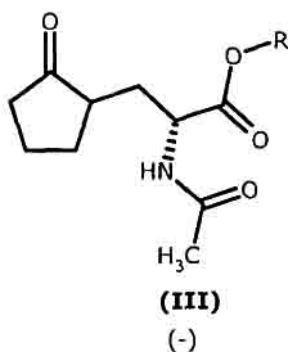
- 5 (A) la síntesis enantioespecífica de ácido (2S)-acetilamino-3-(2-oxociclopentil)propiónico de fórmula (I) ópticamente puro,



- 10 hidrolizando la mezcla estereoisomérica de 2-(acetilamino)-3-(2-oxociclopentil)propanoato de alquilo C₁₋₄ de fórmula (II), en el que R es alquilo C₁₋₄



- 15 con serina endopeptidasa alcalina, formando una mezcla del isómero (+) ácido (2S)-acetilamino-3-(2-oxociclopentil)propiónico de fórmula (I) y el isómero (-) (2R)-2-(acetilamino)-3-(2-oxociclopentil)propanoato de alquilo C₁₋₄ de fórmula (III)



(B) la separación del isómero (-) (III) indeseado del isómero (I) ópticamente puro mediante extracción con un disolvente orgánico seleccionado de diclorometano, acetato de etilo y triclorometano;

5

(C) la recuperación y racemización del isómero (III) indeseado de la mezcla estereoisomérica II, mediante

i) concentración de la fase orgánica;

10 ii) tratamiento del residuo con un alcohol adecuado y calentamiento a reflujo la mezcla;

iii) tratamiento de la masa de reacción con un alcóxido alcalino adecuado;

iv) calentamiento de la mezcla a reflujo y enfriamiento gradual de la mezcla; y

15

v) agitación de la masa de reacción y aislamiento del compuesto racémico (II) (+ y -) mediante destilación;

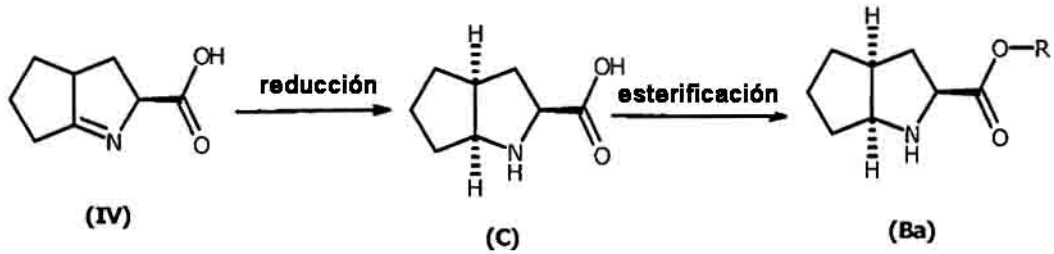
vi) reciclado del compuesto racémico (II) (+ y -) obtenido en la etapa (v) a la etapa (A);

20 (D) la ciclación hidrolítica del intermedio (I) ópticamente puro obtenido en la etapa (A) mediante calentamiento a reflujo de (I) en presencia de un agente ciclador adecuado;

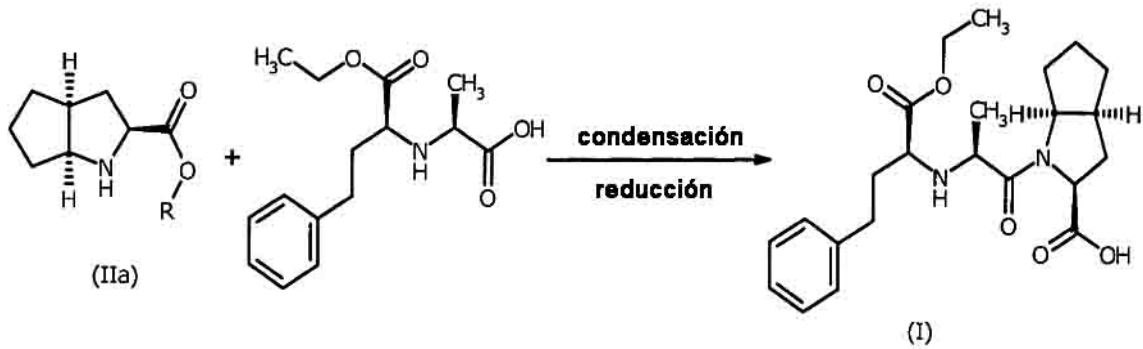


25 i. la reducción para conseguir el ácido (C); y opcionalmente

ii. la esterificación para conseguir (Ba) ópticamente puro

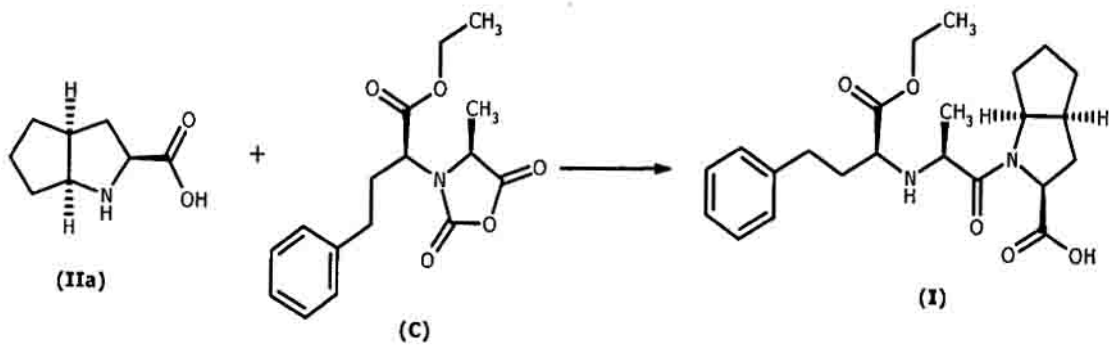


(E) la condensación del éster de fórmula (Ba) formado en la etapa (C) con ácido (2S)-2-(((2S)-1-etoxi-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)amino)propanoico formando éster de Ramipril; y la desprotección preferiblemente mediante reducción 5 con un agente hidrogenante adecuado;



o;
10

haciendo reaccionar el intermedio ácido octahidrociclopenta[b]pirrol-2-carboxílico (IIa) con el compuesto de fórmula (C), dando Ramipril de fórmula :



15