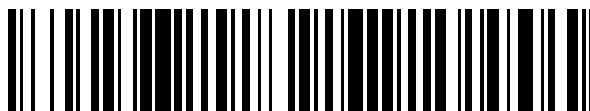


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 466 248**

51 Int. Cl.:

**C07D 209/42** (2006.01)

**A61P 9/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.05.2005 E 05748048 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.05.2014 EP 1753720**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de perindopril y de sus sales**

30 Prioridad:

**14.05.2004 SI 200400143**  
**05.08.2004 SI 200400235**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**09.06.2014**

73 Titular/es:

**LES LABORATOIRES SERVIER S.A. (100.0%)**  
**35, rue de Verdun**  
**92284 Suresnes Cedex , FR**

72 Inventor/es:

**MERSLAVIC, MARJO;**  
**SMID, JANJA y**  
**TOMSIC, ZDENKA**

74 Agente/Representante:

**CURELL AGUILÁ, Mireia**

**ES 2 466 248 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 preparación de perindopril y de sus sales.

5 La presente invención se refiere al campo de la química orgánica y se refiere a un procedimiento para la preparación de perindopril y a una sal como compuesto intermedio utilizado en su síntesis.

El perindopril, preferentemente una sal de *t*-butilamina del mismo, es un compuesto que tiene acción inhibitoria de la ACE.

10 Existe una necesidad de un procedimiento mejorado para que la síntesis de perindopril se utilice a escala industrial, con el que se puedan conseguir altos rendimientos y un grado de alta pureza del producto final sin subproductos no deseados.

15 El perindopril con la denominación química ácido (2S, 3aS, 7aS)-1-((2S)-2-(((1S)-1-(etoxicarbonil)butil)amino)-1-oxopropil) octahidro-1*H*-indol-2-carboxílico se da a conocer en el documento EP 49 658. La síntesis descrita es un procedimiento de varias etapas y comprende la separación de isómeros por cromatografía en columna.

20 El documento EP 308 341 da a conocer una síntesis a gran escala mejorada de perindopril en forma de la sal de *t*-butilamina. La sal *p*-toluensulfónica del éster bencílico del ácido (2S, 3aS, 7aS)-octahidroindol-2-carboxílico y N-((S)-1-carbetoxibutil)-L-alanina se hacen reaccionar en presencia de trietilamina, N,N-diciclohexilcarbodiimida y 1-hidroxibenzotriazol. Una vez terminada la reacción, se obtiene éster bencílico de perindopril, que se reduce, liofiliza y a continuación se convierte en una sal con *t*-butilamina en acetato de etilo.

25 En el documento WO 01/58868 se da a conocer la utilización de una proporción menor de sal *p*-toluensulfónica del éster bencílico del ácido (2S, 3aS, 7aS)-octahidroindol-2-carboxílico, N-((S)-1-carbetoxibutil)-L-alanina, trietilamina, N,N-diciclohexil-carbodiimida y 1-hidroxibenzotriazol a fin de reducir la formación de subproductos de la reacción entre el éster bencílico de perindopril y N,N-diciclohexilcarbodiimida. A pesar de la menor proporción, los subproductos están presentes todavía.

30 En el documento WO 03/064388 se da a conocer una síntesis de perindopril sin subproductos de la reacción con N,N-diciclohexilcarbodiimida. La reacción tiene lugar entre el ácido (2S, 3aS, 7aS)-octahidroindol-2-carboxílico y cloruro de N-((S)-1-carbetoxibutil)-L-alanina protegido con N-acilo. El cloruro de ácido se prepara utilizando cloruro de tionilo y N-((S)-1-carbetoxibutil)-L-alanina previamente protegida. Un inconveniente de dicho procedimiento es el bajo rendimiento obtenido después de la condensación y eliminación del grupo protector, a saber solamente 35 a 55%.

40 El documento EP 1 367 061 se refiere a un procedimiento para la preparación de perindopril o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que en una primera etapa se hace reaccionar N-((S)-1-carbetoxibutil)-L-alanina con cloruro de sulfinilo para proporcionar un derivado de 4-metil-2-óxido-5-oxo-1,2,3-oxatiazolidín. Este compuesto se hace reaccionar a continuación con un ácido hexahidroindol-2-carboxílico que puede protegerse con un grupo bencilo o alquilo.

45 El documento EP 1 367 062 se refiere a un procedimiento para la preparación de perindopril o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que en una primera etapa un ácido hexahidroindol-2-carboxílico, que puede protegerse con un grupo bencilo o alquilo, se hace reaccionar con cloruro de ácido acético  $\alpha$ -sustituido. El compuesto intermedio se hace reaccionar a continuación con 1-carbetoxibutilamina.

50 Asimismo, el documento EP 1 367 063 describe un procedimiento para la preparación de perindopril o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que en una primera etapa un ácido octahidroindol-2-carboxílico, que puede protegerse con un grupo bencilo o alquilo, se hace reaccionar con cloruro de ácido acético  $\alpha$ -sustituido. El compuesto intermedio se hace reaccionar a continuación con 1-carbetoxibutilamina.

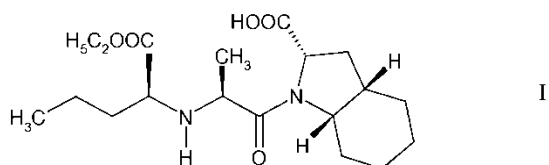
55 Se ha constatado sorprendentemente que mediante la presente invención dirigida a una síntesis de perindopril que utiliza N-((S)-1-carbetoxibutil)-L-alanina sin protección en forma de su cloruro de ácido o sal del cloruro de ácido se evitan los inconvenientes mencionados.

60 Las principales ventajas de la presente invención son la provisión de perindopril de alta calidad y pureza con un alto rendimiento de la reacción sin subproductos.

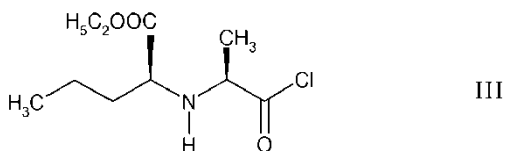
**Descripción detallada de la invención**

La invención se refiere particularmente a un procedimiento para la preparación de perindopril de fórmula I o de sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

65



caracterizado porque una sal del cloruro de ácido de fórmula III



5

se hace reaccionar con ácido (2S, 3aS, 7aS)-octahidroindol-2-carboxílico de fórmula IV

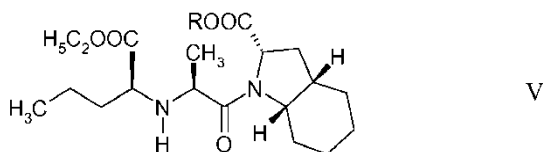


10

en la que R representa un grupo trimetilsilil y R<sub>1</sub> representa hidrógeno o un grupo protector, tal como el grupo trimetilsilil,

para un compuesto de fórmula V

15



en la que R tiene el significado anterior,

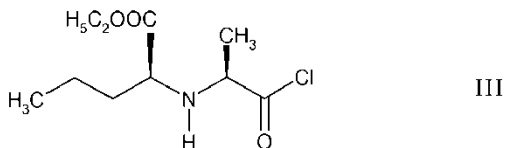
20

que se convierte en perindopril de fórmula I por hidrólisis.

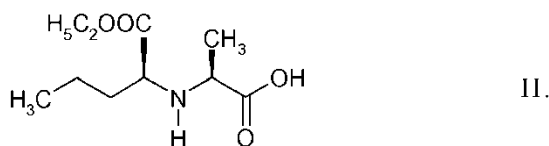
Después de esta reacción, se puede llevar a cabo una conversión en una sal deseada de perindopril.

Resulta preferido que el cloruro de ácido de fórmula III

25



se prepare por conversión de N-((S)-1-carboxibutil)-L-alanina de fórmula II



30

Se ha demostrado que es ventajoso utilizar en el procedimiento de la invención una sal del cloruro de ácido de fórmula III y preferentemente la sal de hidrocioruro. Estas sales pueden purificarse más fácilmente que el compuesto III como tal para que pueda utilizarse un material de partida muy puro. Esto también produce un producto final más puro.

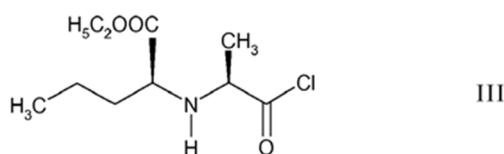
35

La reacción de la condensación, es decir, la formación de un enlace peptídico entre el compuesto de fórmula III y el compuesto de fórmula IV, tiene lugar preferentemente en disolventes orgánicos como acetona, acetonitrilo, dioxano, cloroformo, cloruro de metileno, tetrahidrofurano u opcionalmente en una combinación de los mismos con agua y preferentemente en presencia de una base, en el intervalo de temperaturas entre -20°C y +20°C, preferentemente a una temperatura entre 0°C y -20°C.

El compuesto de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables se aíslan por procedimientos conocidos o convencionales. El compuesto puede aislarse en forma de sal de *t*-butilamina que es conocida a partir de la patente EP 308 341 y puede producirse en varias formas polimórficas tales como se dan a conocer por ejemplo en el documento WO 01/87835 (polimorfo alfa), el documento WO 01/87836 (polimorfo beta) y el documento WO 01/83439 (polimorfo gamma).

El compuesto I también puede aislarse en forma de otras sales farmacéuticamente aceptables tales como por ejemplo la sal de arginina dada a conocer en el documento WO 03/087050.

También se da a conocer el compuesto de fórmula III



en forma de una sal del mismo. Dicha sal preferentemente es la sal hidrocioruro.

La sal utilizada según la invención puede prepararse mediante una conversión correspondiente del compuesto III.

Sin embargo, también es posible prepararlo directamente a partir de compuestos de fórmula II en forma de sal, preferentemente en forma de hidrocioruro.

El hidrocioruro del compuesto de fórmula II se describe en *Tetrahedron Lett.* 1982, 23 (16) 1677-1680, *Drug Design and Discovery* 1992, 9 (1) 11-28 y patente EP 1 403 278.

Resulta preferido convertir el compuesto II en una primera etapa, por ejemplo con HCl en diclorometano y a continuación convertir esta sal en la sal del compuesto III.

El compuesto de fórmula III puede prepararse a partir de N-((S)-1-carboxibutil)-L-alanina, es decir, compuesto II, con reactantes para la preparación de cloruros, tal como el pentacloruro de fósforo, tricloruro de fósforo, cloruro de fosforilo o cloruro de tionilo. Para preparar el cloruro puede utilizarse un exceso de 10 a 50% de reactante, la reacción se suele llevar a cabo generalmente en un solvente inerte tal como cloruro de metileno, en el intervalo de temperaturas entre -30°C y 30°C, preferentemente entre 0°C y 10°C.

El compuesto de fórmula III en forma de sal, preferentemente en forma de hidrocioruro, puede aislarse evaporando en parte el disolvente y precipitando con un antidisolvente, tales como diferentes éteres o hidrocarburos.

Además, se da a conocer un procedimiento para la preparación de perindopril o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que se utiliza la sal del compuesto III.

Por último, se da a conocer la utilización de la sal del compuesto III para la preparación de perindopril o de las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Las publicaciones relacionadas con los reactivos utilizados en los procedimientos anteriores se proporcionan a continuación.

Los derivados de L-alanina de fórmula II se dan a conocer en los documentos EP 308 340, EP 308 341, EP 309 324, EP 1 362 845, EP 1 400 431, EP 1 400 531, WO 01/56353 y WO 01/56972.

El ácido octahidroindol-2-carboxílico de fórmula IV es bien conocido a partir de los documentos EP 37231, EP 308 339, EP 308 341, EP 1 323 729, la patente US nº 5.258.525 y el documento EP 1 338 591.

La presente invención está ilustrada, pero no limitada, por los siguientes ejemplos.

**Ejemplos****Ejemplo 1**5 Preparación de hidrocloreto de cloruro de N-((S)-1-carbetoxibutil)-L-alanilo

A una suspensión de N-((S)-1-carbetoxibutil)-L-alanina (13,2 g) en diclorometano (80 ml) se le introdujo HCl en agitación a 20-25°C hasta que se obtuvo una solución clara. La solución clara se enfrió entre -5°C y 0°C, se añadió  $\text{PCl}_5$  (12,9 g) y se continuó la agitación a la misma temperatura durante cinco horas. Aproximadamente la mitad de diclorometano se evaporó de la suspensión, se añadió éter diisopropílico (180 ml) y se continuó la agitación a una temperatura de 10-25°C durante otra hora. Los cristales precipitados se filtraron y lavaron con éter diisopropílico (90 ml).

Se obtuvo hidrocloreto de cloruro de N-((S)-1-carbetoxibutil)-L-alanilo (15,1 g).

Intervalo de fusión = 89-98° C (descomposición)

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2972, 1793, 1742, 1470 y 1206.

20 RMN 1H (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  0,90 (3H, t, J = 7,15 Hz), 1,24 (3H, t, J = 7,14 Hz), 1,40 (2H, m), 1,51 (3H, d, J = 7,14 Hz), 1,86 (2H, m), 4,07 (2H, m), 4,21 (2H, m, J = 7,14 Hz) y 9,71 (2H, b).

**Ejemplo 2**25 Preparación de sal 2-metilpropano-2-amina de perindopril erbumina del ácido ((2S,3aS,7aS)-1-((2S)-2-(((1S)-1-(etoxicarbonil)butil)amino)-1-oxopropil)octahidro-1H-indol-2-carboxílico

Se añadieron trimetilclorosilano (2,86 ml) y trietilamina (3,08 ml) a ácido (2S, 3aS, 7aS)-octahidroindol-2-carboxílico (3,72 g) en diclorometano (60 ml) a 20-25°C y se agitó entre 20 y 25°C durante dos horas. Después de dos horas se añadió trietilamina (2,8 ml), se enfrió la suspensión a -15°C, se vertió a ésta una suspensión de hidrocloreto de cloruro de N-((S)-1-carbetoxibutil)-L-alanilo (5,5 g) en diclorometano (60 ml), que se ha enfriado a -15°C, y se continuó la agitación -15°C durante dos horas. La solución de reacción se calentó a 0°C, se añadió salmuera (25 ml) con NaOH disuelto (0,8 g) y el pH se ajustó a 4,2 con una solución de NaOH al 20%. Se separó la fase orgánica y se lavó la capa acuosa una vez más con diclorometano (20 ml). Se evaporaron las capas combinadas diclorometano, el residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml), la parte no disuelta se filtró y se añadió *t*-butilamina (2,2 ml) al filtrado. Se disolvieron los cristales precipitados en el punto de ebullición de la solución, la solución clara se enfrió a 10-20°C y se continuó la agitación durante dos horas. Después de dos horas los cristales precipitados se filtraron, se lavaron con acetato de etilo (12 ml) y se secaron entre 35 y 40°C un aire secador con aire.

40 Se obtuvo perindopril erbumina (7,1 g; 80%) en forma  $\alpha$  con una pureza superior al 99% con impurezas individuales presentes en no más de 0,1% cada una.

**Ejemplo 3**45 Preparación de perindopril erbumina a partir de la sal 2-metilpropano-2-amina del ácido ((2S,3aS,7aS)-1-((2S)-2-(((1S)-1-(etoxicarbonil)butil)amino)-1-oxopropil)octahidro-1H-indol-2-carboxílico en acetato de isopropilo

Se añadieron trimetilclorosilano (2,92 ml) y trietilamina (3,2 ml) a ácido (2S, 3aS, 7aS)-octahidroindol-2-carboxílico (3,72 g) en diclorometano (40 ml) a 20-25°C y se agitó a 20-25°C durante dos horas. Después de dos horas se añadió trietilamina (2,77 ml), la suspensión se enfrió a -15°C, a ésta se le vertió una suspensión de hidrocloreto de cloruro de N-((S)-1-carbetoxibutil)-L-alanilo (5,5 g) en diclorometano (80 ml), que se había enfriado a -15°C, y se continuó la agitación a -15°C durante dos horas. La solución de reacción se calentó a 0°C, el hidrocloreto de trietilamina precipitado se filtró y se lavó con diclorometano (10 ml), agua (33 ml), en la que se había disuelto NaOH (0,8 g), se añadió al filtrado, y se ajustó el pH a 4,2 con una solución de NaOH al 20%. La fase orgánica se separó y la capa acuosa se lavó con diclorometano (2 x 20 ml). Las capas combinadas de diclorometano se evaporaron, el residuo se disolvió en acetato de isopropilo (125 ml), la parte no disuelta se filtró y se añadió *t*-butilamina (2,2 ml) al filtrado. Se disolvieron los cristales precipitados en el punto de ebullición de la solución, la solución clara se enfrió a 10-20°C y se continuó la agitación durante dos horas. Después de dos horas los cristales precipitados se filtraron, se lavaron con acetato de isopropilo (15 ml) y se secaron a 35-40°C en un secador con aire.

60 Se obtuvo perindopril erbumina (7,65 g; 86%) en forma  $\alpha$  con una pureza superior al 99% con impurezas individuales presentes en no más del 0,1% cada una.

**Ejemplo 4**

Preparación de perindopril erbumina a partir de sal 2-metilpropano-2-amina del ácido ((2S,3aS,7aS)-1-((2S)-2-(((1S)-1-(etoxicarbonil)butil)amino)-1-oxopropil)octahidro-1H-indol-2-carboxílico en N,N-dimetilformamida

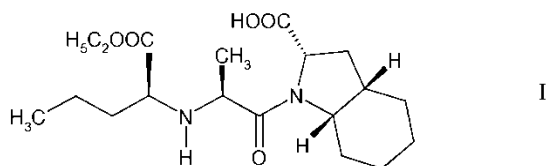
5 Se añadieron trimetilclorosilano (2,92 ml) y trietilamina (3,2 ml) a (2S, 3aS, 7aS)-octahidroindol-2-carboxílico (3,77 g) en diclorometano (40 ml) a 20-25°C y se agitaron entre 20 y 25°C durante dos horas. Después de dos horas se añadió trietilamina (2,77 ml), la suspensión se enfrió a -15°C, se vertió a ésta una suspensión de hidrocloreto de cloruro de N-((S)-1-carbetoxibutil)-L-alanilo (5,5 g) en diclorometano (40 ml), que se había enfriado a -15°C, y se  
10 continuó la agitación a -15°C durante dos horas. La solución de reacción se calentó a 0°C, el hidrocloreto de trietilamina precipitado se filtró y se lavó con diclorometano (10 ml), agua (33 ml), en la que se había disuelto NaOH (0,8 g), se añadió el filtrado, y se ajustó el pH a 4,2 con una solución de NaOH al 20%. Se separó la fase orgánica y se lavó la capa acuosa con diclorometano (2 × 20 ml). Las capas combinadas de diclorometano se evaporaron, el residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (90 ml), la parte no disuelta se filtró y se añadió *t*-butilamina (2,2 ml) al  
15 filtrado. Los cristales precipitados se disolvieron a 80°C, se enfrió la solución clara a 10-20°C y se continuó la agitación durante dos horas. Después de dos horas se filtraron los cristales precipitados, se lavaron con N,N-dimetilformamida (9 ml) y se secaron en un secador con aire a 35-40°C.

20 Se obtuvo perindopril erbumina (6,9 g; 78%) en forma  $\alpha$  con una pureza superior al 99% con impurezas individuales presentes en no más de 0,1% cada una.

REIVINDICACIONES

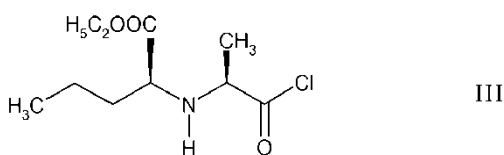
1. Procedimiento para la preparación de perindopril de la fórmula I o de sus sales farmacéuticamente aceptables

5



caracterizado porque una sal del cloruro de ácido de la fórmula III

10



se hace reaccionar con ácido (2S,3aS,7aS)-octahidroindol-2-carboxílico de la fórmula IV

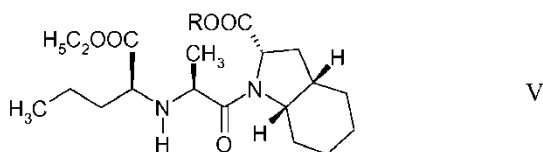
15



en la que R representa un grupo trimetilsililo y R<sub>1</sub> representa hidrógeno o un grupo protector, tal como el grupo trimetilsililo,

para un compuesto de la fórmula V

20



en la que R tiene el significado anterior,

que se convierte en perindopril de la fórmula I por hidrólisis,

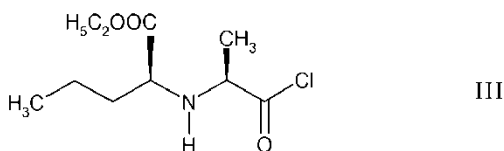
25

en la que la reacción para la formación del enlace peptídico tiene lugar en disolventes orgánicos, tales como acetona, acetonitrilo, dioxano, cloroformo, cloruro de metileno, tetrahidrofurano o en una combinación de los mismos con agua, en presencia de una base.

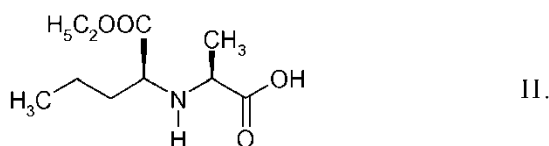
30

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el cloruro de ácido de la fórmula III

35



se prepara por conversión de N-((S)-1-carboxibutil)-L-alanina de fórmula II



3. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que se utiliza la sal hidrocioruro del cloruro de ácido III.
- 5 4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la reacción para la formación del enlace peptídico tiene lugar en el intervalo de temperaturas de -20°C a +20°C, preferentemente a una temperatura de 0°C a -20°C.
- 10 5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que a continuación de la reacción de hidrólisis el perindopril obtenido de la fórmula I se convierte en una sal de perindopril.
6. Procedimiento según la reivindicación 5, en el que la sal de perindopril es la sal de *t*-butilamina.