(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 595 236**

(51) Int. Cl.:
C07D 209/42 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.01.2013 E 13150305 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.07.2016 EP 2612851**

(54) Título: **Procedimiento de preparación de la sal de L-arginina de perindopril**

(30) Prioridad:

05.01.2012 FR 1200034

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.12.2016

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

LINOL, JULIE;
LAURENT, STÉPHANE;
GRENIER, ARNAUD y
MATHIEU, SÉBASTIEN

(74) Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

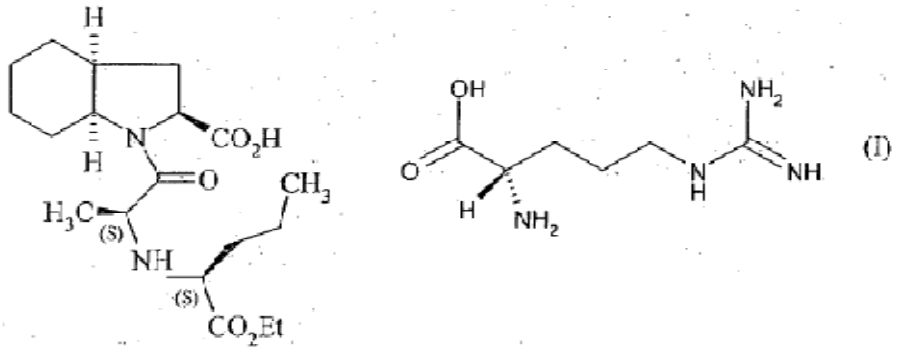
ES 2 595 236 T3

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 de preparación de la sal de L-arginina de perindopril

La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de la sal de L-arginina de perindopril, de fórmula (I):



El perindopril y sus sales farmacéuticamente aceptables, y más particularmente su sal de L-arginina, tienen interesantes propiedades farmacológicas.

Su principal propiedad esla de inhibir la enzima de conversión de la angiotensina I (o quinasa II), lo que permite por una parte impedir la transformación del decapéptido angiotensina I en el octapéptido angiotensina II (vasoconstrictor) y, por otra, prevenir la degradación de la bradiquinina (vasodilatador) en un péptido inactivo.

Estas dos acciones contribuyen a los efectos beneficiosos del perindopril en las enfermedades cardiovasculares, en particular la hipertensión arterial, la insuficiencia cardíaca y la enfermedad coronaria estable.

En la patente europea EP 0 049 658 se describe el perindopril, su preparación y su utilización terapéutica.

En la patente europea EP 1 354 873 se describe la sal de L-arginina de perindopril.

En las patentes europeas EP 1 989 182 y EP 2 016 051 se describen las formas cristalinas alfa y beta de la sal de L-arginina de perindopril.

En la solicitud de patente WO 2009/157018 se describe la forma cristalina gamma de la sal de L-arginina de perindopril.

Teniendo en cuenta el interés farmacéutico del perindopril L-arginina, era primordial obtenerlo con un buen rendimiento y una pureza excelente.

Más concretamente, el problema consistía en encontraraquellas condiciones en las que la salificación del perindoprilcon L-arginina tuviera lugar correctamente y al mismo tiempo aislar fácilmente la sal de L-arginina de perindopril del medio de reacción.

En efecto, la mayor parte de los experimentos realizados por la solicitante para obtener la sal de L-arginina de perindopril a partir de perindopril y L-arginina ha conducido a un producto de aspecto gelatinoso, muy difícil de procesar después.

La patente EP 1 279 665 describe un método de obtención de sales de perindopril, más específicamente la sal de terc-butilamina. El método descrito permite acoplar la parte de N-[1-(S)-etoxicarbonilbutil]-(S)-alanina con la parte (2S,3aS,7aS)-2-carboxiperhidroindol evitando las impurezas de la ciclación que resultan habitualmente del acoplamiento peptídico. Así, en el Ejemplo 3 del documento EP 1 279 665 se obtiene la sal de terc-butilamina de perindopril con un buen rendimiento (80%) y una pureza excelente (99%).

La solicitante ha aplicado el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 del documento EP 1 279 665 a la preparación de la sal de L-arginina de perindopril. Sin embargo, la sustitución de la terc-butilamina por (L)-arginina, siguiendo por lo demás el procedimiento descrito en el documento EP 1 279 665, no ha permitido obtener la sal de L-arginina de perindopril con un buen rendimiento (véase el Ejemplo Comparativo A).

Sorprendentemente, si la salificación se efectúa en un sistema de disolventes seleccionado entre acetonitrilo/sulfóxido de dimetilo, acetato de etilo/sulfóxido de dimetilo y acetonitrilo/sulfóxido de dimetilo/tolueno se obtiene la sal de L-arginina de perindopril con un buen rendimiento y una pureza excelente, y el aislamiento es sumamente fácil.

Más específicamente, la presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de la sal de L-arginina de perindopril mediante la reacción entre perindopril y L-arginina en un sistema de disolventes seleccionado entre:

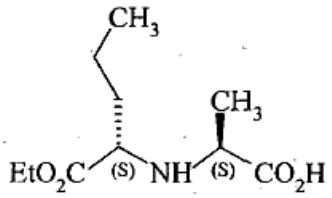
una mezcla binaria de acetonitrilo y sulfóxido de dimetilo,

una mezcla binaria de acetato de etilo y sulfóxido de dimetilo,

una mezcla ternaria de acetonitrilo, sulfóxido de dimetilo y tolueno,

a una temperatura de 10 a 100ºC, preferentemente de 40 a 80ºC, seguida del aislamiento por filtración de la sal de L-arginina así obtenida.

Según una forma de realización de la presente invención, el perindopril (ácido libre) utilizado en la reacción se obtiene por reacción de N-[1-(S)-etoxicarbonilbutil]-(S)-alanina, de fórmula (II):

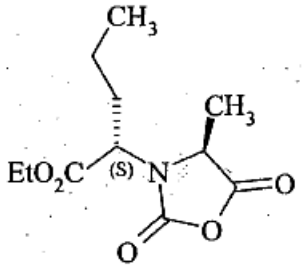


(II)

con un agente de activación, preferentemente N,N'-carbonildiimidazol, fosgeno, trifosgeno, (1,1'-carbonildi(1,2,4-triazol)) o di(N-succinimidil)carbonato,

en un disolvente orgánico o en un sistema de disolventes orgánicos, preferentemente acetonitrilo, acetato de etilo o diclorometano,

a una temperatura de - 20ºC a 80ºC, preferentemente de -10 a 40ºC, seguida de la reacción del compuesto intermedio de fórmula (III) así obtenido:



(III)

con (2S,3aS,7aS)-2-carboxiperhidroindol, a una temperatura de 0ºC a 80ºC, preferentemente de 5 a 40ºC.

Por "agente de activación" se entiende un compuesto de fórmula $X_2C=O$, donde X representa un grupo saliente, por ejemplo un átomo de halógeno o un grupo tosilato, mesilato, imidazolilo, 1,2,4-triazolilo, succinimidilo o alcoxi eventualmente sustituido.

Cuando el agente de activación esN,N'-carbonildiimidazol, la cantidad de N,N'-carbonildiimidazol oscila preferentemente entre 0,8 y 1,2 moles por mol de N-[1-(S)-etoxicarbonilbutil]-(S)-alanina.

La cantidad de (2S,3aS,7aS)-2-carboxiperhidroindol oscila preferentemente entre 0,8 y 1,2 moles por mol de N-[1-(S)-etoxicarbonilbutil]-(S)-alanina.

Según otra forma de realización de la presente invención, el perindopril (ácido libre) utilizado en la reacción se obtiene por desalificación de la perindopril terc-butilamina por la acción de un ácido.

Por desalificación de la perindopril terc-butilamina se entiende la vuelta al perindopril en forma de ácido libre.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

No todos estos ejemplos conducen a la forma cristalina delta pura.

Abreviaturas:

CDT	(1,1'-carbonildi(1,2,4-triazol))
DMSO	Sulfóxido de dimetilo
DSC	(Di(N-succinimidil)carbonato)
HPLC	*High Performance Liquid Chromatography* (cromatografía en fase líquida de alta resolución)
m/m	relación expresada en masa/masa

Las filtraciones se expresan de forma estándar, en kg de jugo filtrado por hora y por m^2 de superficie filtrante.

Ejemplo 1: Sal de L-arginina de perindopril - a partir de perindopril (ácido libre) en una mezcla binaria de acetonitrilo/DMSO 25/75 sin iniciador

En una mezcla de acetonitrilo (20 g, d = 0,787) y DMSO (61 g, d = 1,100) se suspenden perindopril (12,5 g, 1 eq.) y L-arginina (5,32 g - 0,9 eq.). El medio de reacción se calienta a 50ºC a lo largo de una noche. A continuación, el producto se aísla mediante filtración por frita. La torta se lava y se seca.

La perindopril arginina (14,5 g) se obtiene con un rendimiento de un 79% con respecto al perindopril. La fase cristalina aislada es la fase delta. La calidad HPLC del producto aislado es superior al 99,0%.

La velocidad de filtración de los jugos madre es del orden de 6.000 kg/h/m^2.

La sal de L-arginina de perindopril así obtenida está en la forma cristalina delta. Ésta tiene el siguiente diagrama de difracción X en polvo, medido en un difractómetro de anticátodo de cobre y expresado en términos de distancia interreticular d, ángulo de Bragg 2theta e intensidad relativa, expresada en porcentaje con respecto a la línea más intensa:

Ángulo 2theta (º)	**Distancia interreticular d (Å)**	**Intensidad relativa (%)**
4,34	20,37	66,2
5,57	15,86	5,2
11,04	8,02	57,5
11,15	7,94	47,5
11,87	7,454	35,0
12,47	7,09	17,9
13,21	6,70	33,6
14,06	6,30	6,6
14,64	6,05	31,8
16,03	5,53	17,5
17,11	5,18	5,6
18,27	4,85	4,1
19,23	4,61	100
19,44	4,57	17,8
20,04	4,43	13,6
21,11	4,21	3,7
21,93	4,05	23,0
22,20	4,00	16,9
22,61	3,93	21,2
23,21	3,83	4,5
24,30	3,66	2,3
25,09	3,55	9,4
25,95	3,43	1,7
29,54	3,02	4,2

Se considera que cada línea tiene una precisión de ±0,2º en 2-theta.

Figura 1: Difractograma de la forma delta de la perindopril L-arginina.

Ejemplo 2: Sal de L-arginina de perindopril - a partir de perindopril (ácido libre) en una mezcla binaria de acetonitrilo/DMSO 25/75 con iniciador

En una mezcla de acetonitrilo (220 g, d = 0,787) y sulfóxido de dimetilo (630 g, d = 1,100) se suspenden perindopril (100 g, 1 eq.) y L-arginina (42,6 g, 0,9 eq.). El medio de reacción se calienta a 70ºC durante 3 h y se le añade como iniciador un 2% de fase delta y después se enfría a 40ºC en 1 hora. El medio de reacción se calienta bajo agitación a 40ºC durante 18 horas y después se enfría a 20ºC en 1 hora. A continuación, el producto se aísla por filtración. La torta se lava y se seca.

La perindopril (L)-arginina (119 g) se obtiene con un rendimiento de un 79% (deduciendo el iniciador) con respecto al perindopril. La calidad HPLC del producto aislado es superior al 99,0%.

La velocidad de filtración de los jugos madre es de aproximadamente 6.000 $kg/h/m^2$.

Ejemplo 3: Procedimiento general de fabricación de perindopril (ácido libre) a partir de (2S,3aS,7aS)-2-carboxiperhidroindol y N-[1-(S)-etoxicarbonilbutil]-(S)-alanina mediante activación con N, N'-carbonildiimidazol

En primer lugar se cargan N-[1-(S)-etoxicarbonilbutil]-(S)-alanina (65 g, 1 eq.) y N,N'-carbonildiimidazol (48 g, 1 eq.) y después se añade acetonitrilo (500 g). A continuación, el medio de reacción se agita a una temperatura inferior a +10ºC durante 3 horas.

El medio de reacción se vierte sobre (2S,3aS,7aS)-2-carboxiperhidroindol (50 g, 1 eq.). Para lavar el equipo se utiliza una nueva carga de acetonitrilo (80 g).

A continuación, el medio de reacción se agita durante 5 horas a una temperatura inferior a +10ºC y después se aclara a través de un filtro para obtener una solución transparente.

Ejemplo 4: Sal de L-arginina de perindopril - a partir de (2S,3aS,7aS)-2-carboxiperhidroindol en una mezcla binaria de acetonitrilo/DMSO 50/50 con iniciador

La perindopril L-arginina (110 g) se obtiene vertiendo la solución en acetonitrilo de perindopril (100 g de producto) sintetizado de acuerdo con el procedimiento general del Ejemplo 3 sobre una suspensión de L-arginina (44,3 g, 0,85 eq.) en DMSO (540 g, d = 1,100) a 50ºC. Al medio de reacción se le añade como iniciador

un 2% de la forma cristalina delta (compuesto del Ejemplo 1). El medio se mantiene bajo agitación a 50ºC durante 15 horas y después se enfría a 20ºC con un gradiente de 0,5ºC/min. La suspensión se filtra en una celda de filtrado. El rendimiento es del 75% (deduciendo el iniciador) con respecto al perindopril utilizado. La calidad del producto aislado es superior al 99,0% por HPLC.

La velocidad de filtración de los jugos madre es de aproximadamente 5.000 kg/h/m^2.

Ejemplo 5: Sal de L-arginina de perindopril - a partir de (2S,3aS,7aS)-2-carboxiperhidroindol en una mezcla binaria de acetonitrilo/DMSO 75/25 con iniciador

La perindopril L-arginina (42 g) se obtiene vertiendo la solución en acetonitrilo de perindopril (38 g de producto) sintetizado de acuerdo con el procedimiento general del Ejemplo 3 mediante adición de L-arginina (17 g, 0,85 eq.) en suspensión en sulfóxido de dimetilo (78 g) a una temperatura de 40ºC y añadiendo después como iniciador un 4% en masa de perindopril L-arginina en forma delta (compuesto del Ejemplo 1). La filtración tiene lugar a 40ºC en una celda de filtrado.

El rendimiento es del 73% (deduciendo el iniciador) con respecto al perindopril utilizado. La calidad del producto aislado es superior al 99,0% por HPLC.

La velocidad de filtración de los jugos madre es de aproximadamente 5.700 kg/h/m^2.

Ejemplo 6: Sal de L-arginina de perindopril - a partir de (2S,3aS,7aS)-2-carboxiperhidroindol y trifosgeno

En primer lugar se suspende N-[1-(S)-etoxicarbonilbutil]-(S)-alanina (20 g, 1 eq.), $Na_2HPO_4 \cdot 12\ H_2O$ (43 g, 1,3 eq.) en diclorometano (212 g). El medio de reacción se lleva a reflujo y después se vierte una solución de trifosgeno (9,55 g, 0,35 eq.) en diclorometano (64 g). Después de llevar a cabo lavados líquido/líquido de la fase orgánica con agua, el diclorometano se evapora para obtener la N-[1-(S)-etoxicarbonil-butil]-(S)-alanina activada de fórmula (III) (22 g). A continuación, ésta se disuelve en acetonitrilo (180 g). La solución se vierte sobre (2S,3aS,7aS)-2-carboxiperhidroindol (15 g, 1 eq.) y el medio de reacción se agita durante aproximadamente 5 h en presencia de trietilamina (9,15 g, 1 eq.) a una temperatura inferior a 10ºC y después se aclara a través de un filtro para obtener

una solución transparente. La sal de L-arginina de perindopril se obtiene por adición de L-arginina (14,5 g, 0,90 eq.) en suspensión en DMSO (180 g) a una temperatura de 50ºC. Después de un tiempo de contacto de aproximadamente 5 h, al medio se le añade como iniciador un 2% de la forma delta y después se agita durante una noche a 50ºC y se filtra en una célula de filtración.

La perindopril L-arginina (43 g) se obtiene con un rendimiento de un 89% con respecto al (2S,3aS,7aS)-2-carboxiperhidroindol (deduciendo el iniciador). La calidad HPLC del producto aislado es superior al 99%.

La velocidad de filtración de los jugos madre es de aproximadamente 2.000 kg/h/m^2.

Ejemplo 7: Sal de L-arginina de perindopril - a partir de perindopril terc-butilamina; en una mezcla ternaria de acetonitrilo/sulfóxido de dimetilo/ tolueno 30/40/30, con iniciador

En primer lugar se suspende perindoprilterc-butilamina (103 g, 1 eq.) y cloruro de sodio (5,84 g) en tolueno (268 g, d = 0,867). La suspensión se agita a temperatura ambiente.

Después se añade una solución de ácido clorhídrico (57,8 ml, # 4 N, 1 eq.). La mezcla se agita durante 40 minutos a temperatura ambiente. La fase toluénica se separa de la fase acuosa.

La fase acuosa se lava con tolueno (2 x 90 g, d = 0,867).

En esta fase, el perindopril se encuentra en solución en tolueno en una concentración de un 16% m/m. Después se añaden L-arginina (36,6 g, 0,90 eq.) y sulfóxido de dimetilo (566 g, d = 1,100) y el medio de reacción se calienta a 50ºC durante 5 horas. Luego se añade acetonitrilo (405 g, d = 0,787) y al medio de reacción se le añade como iniciador un 2% en masa de perindopril L-arginina en forma delta (compuesto del Ejemplo 1).

La suspensión se agita durante 17 h y la temperatura se lleva a 30ºC en 30 minutos. Después de 2 horas de agitación, el producto se aísla por filtración. La torta se lava y se seca.

La perindopril L-arginina (95 g) se obtiene con un rendimiento de un 75% (deduciendo el iniciador) con respecto a la perindoprilterc-butilamina. La calidad HPLC del producto aislado es superior al 99,8%.

La velocidad de filtración de los jugos madre es de aproximadamente 4.000 kg/h/m^2.

Ejemplo 8:Sal de L-arginina de perindopril - a partir de perindopril (ácido libre), en una mezcla ternaria de acetonitrilo/DMSO/tolueno 30/40/30, con iniciador

En una mezcla de tolueno (43 g) y DMSO (55 g) se disuelve perindopril liofilizado (8,3 g, 1 eq.). Después se introduce L-arginina (3,9 g, 1 eq.) en suspensión en acetonitrilo (40 g) y el conjunto se calienta a 50ºC. Al medio de reacción se le añade como iniciador un 3% de perindopril arginina en forma delta y la suspensión se agita a 50ºC durante 22 h.

El producto se aísla por filtración. La perindopril L-arginina (9 g) se obtiene con un rendimiento de un 73% (deduciendo el iniciador) con respecto al perindopril. La calidad HPLC del producto aislado es superior al 99%.

Ejemplo 9: Sal de L-arginina de perindopril - a partir de perindopril terc-butilamina; en una mezcla binaria de acetato de etilo/DMSO 55/45, con iniciador

En un reactor se carga perindopril erbumina (200 g, 1 eq.), metiltetrahidrofurano (700 g) y ácido metanosulfónico (43,5 g, 1 eq.).

La parte insoluble se filtra y a la solución se le añade L-arginina (78,8 g, 1 eq.) y DMSO (500 g).

El metil tetrahidrofurano se destila y la mezcla se calienta a 70ºC durante 1 h.

Después se añade acetato de etilo (600 g) y como iniciador se añade un 2% de perindopril arginina en la forma cristalina delta.

Luego se enfría a 25ºC en 4 horas y el producto se filtra y se lava con una mezcla de acetato de etilo/DMSO.

La perindopril L-arginina (217 g deduciendo el iniciador) se obtiene con un rendimiento de un 88% con respecto al perindopril. La calidad HPLC del producto aislado es superior al 99%.

La velocidad de filtración de los jugos madre es superior a 1.500 kg/h/m^2.

Ejemplo 10:Sal de L-arginina de perindopril - a partir de perindopril (ácido libre), en una mezcla ternaria de acetonitrilo/DMSO/tolueno 45/50/5, con iniciador

En un reactor se cara perindopril liofilizado (30 g, 1 eq.), DMSO (100 g) y L-arginina (13,8 g, 1 eq.). El medio se calienta a 70ºC durante 2 horas y después se añade una mezcla de acetonitrilo (90 g) y tolueno (10 g). Al medio de reacción se le añade como iniciador un 2% de perindopril arginina en la forma cristalina delta y la suspensión se agita durante 2 h a 70ºC.

El producto se enfría a 25ºC en aproximadamente 4 horas, se filtra y se lava con acetonitrilo y DMSO.

La perindopril L-arginina (41 g deduciendo el iniciador) con un rendimiento de un 92% con respecto al perindopril.

La calidad HPLC del producto aislado es superior al 99%. La velocidad de filtración de los jugos madre es superior a 1.500 kg/h/m^2.

Ejemplo comparativo A: Adaptación del modo del Ejemplo 3 del documentoEP 1 279 665 a la obtención de la sal de L-arginina de perindopril

El reactor se enfría previamente a 0ºC. Después se introducen N-[1-(S)-etoxicarbonilbutil]-(S)-alanina (80 g - 1 eq.) y diclorometano (1.325 g, d = 1,325). Luego se añaden al medio N,N'-carbonildiimidazol (71,5 g - 1,2 eq.) y 0,336 l de diclorometano. La temperatura del medio se lleva previamente a -5ºC antes de añadir (2S,3aS,7aS)-2-carboxiperhidroindol (81 g - 1,3 eq.). Después un tiempo de contacto de 2h30, el medio se seca y luego se recoge con agua (1.200 g, d = 1,00). Después de acidificar la solución acuosa (con 185 ml de una disolución de HCl 4N), la solución se extrae con diclorometano (2.517,5 g, d = 1,325) y la fase acuosa se satura con NaCl. La fase orgánica se seca y el residuo de secado se recoge con acetato de etilo (1.176,6 g, d = 0,902). Luego se añade L-arginina (68 g- 1,06 eq.) y el medio se mantiene bajo agitación a lo largo de la noche a 50ºC.

La filtración del medio resulta imposible porque el sólido tiene un aspecto pegajoso. El sólido se extrae del reactor desmontando la cuba. Rendimiento (por titulación) = 1,6%.

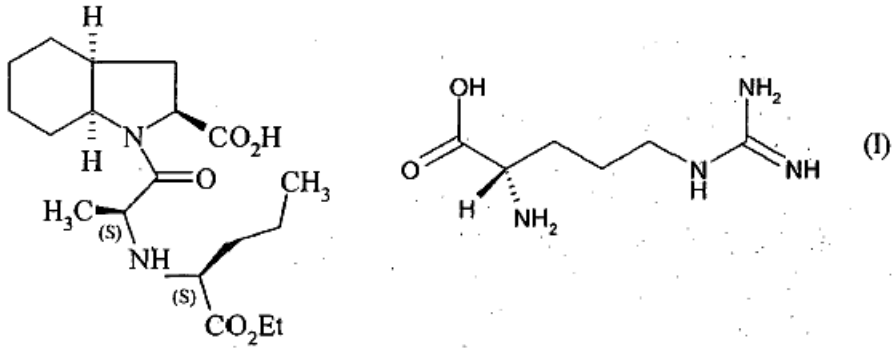
Ejemplo comparativo B: según el Ejemplo 6 de la solicitud de patente WO 2009/157018

En primer lugar se suspenden perindopril (30 g) y L-arginina (13,8 g) en tolueno (130 g, d = 0,867) a temperatura ambiente. El medio se lleva a reflujo durante una hora. Luego se añade acetonitrilo (1.180,5 g, d = 0,787) a 80ºC. Después de mantener esta temperatura bajo agitación durante una hora, la suspensión se filtra en una celda bajo 0,3 bar de nitrógeno.

La velocidad media de filtración de los jugos madre se ha medido en 100 kg/h/m^2. El producto aislado tiene un aspecto pegajoso y un color rosa pálido. El coeficiente de conversión es del 46,5%. La calidad HPLC del producto aislado es del orden del 83%.

Reivindicaciones

1. Procedimiento de preparación de la sal de L-arginina de perindopril, de fórmula (I):



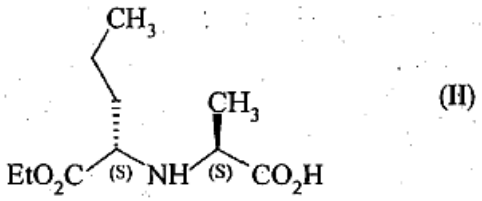
por reacción entre perindopril y L-arginina en un sistema de disolventes seleccionado entre:

una mezcla binaria de acetonitrilo y sulfóxido de dimetilo,
una mezcla binaria de acetato de etilo y sulfóxido de dimetilo,
una mezcla ternaria de acetonitrilo, sulfóxido de dimetilo y tolueno,

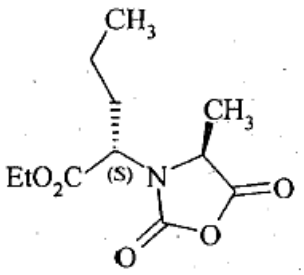
a una temperatura de 10 a 100ºC,

seguida del aislamiento por filtración de la sal de L-arginina así obtenida.

2. Procedimiento de preparación de la sal de L-arginina de perindopril según la reivindicación 1, caracterizado porque el perindopril se obtiene por reacción de N-[1-(S)-etoxicarbonilbutil]-(S)-alanina, de fórmula (II):



con un agente de activación de fórmula $X_2C=O$, donde X representa un grupo saliente,
en un disolvente orgánico o en un sistema de disolventes orgánicos,
a una temperatura de - 20ºC a 80ºC,
seguida de la reacción del compuesto intermedio de fórmula (III) así obtenido:



(III)

con (2S,3aS,7aS)-2-carboxiperhidroindol,

a una temperatura de 0ºC a 80ºC,

y después el perindopril así obtenido se somete a reacción con L-arginina según el procedimiento de la reivindicación 1.

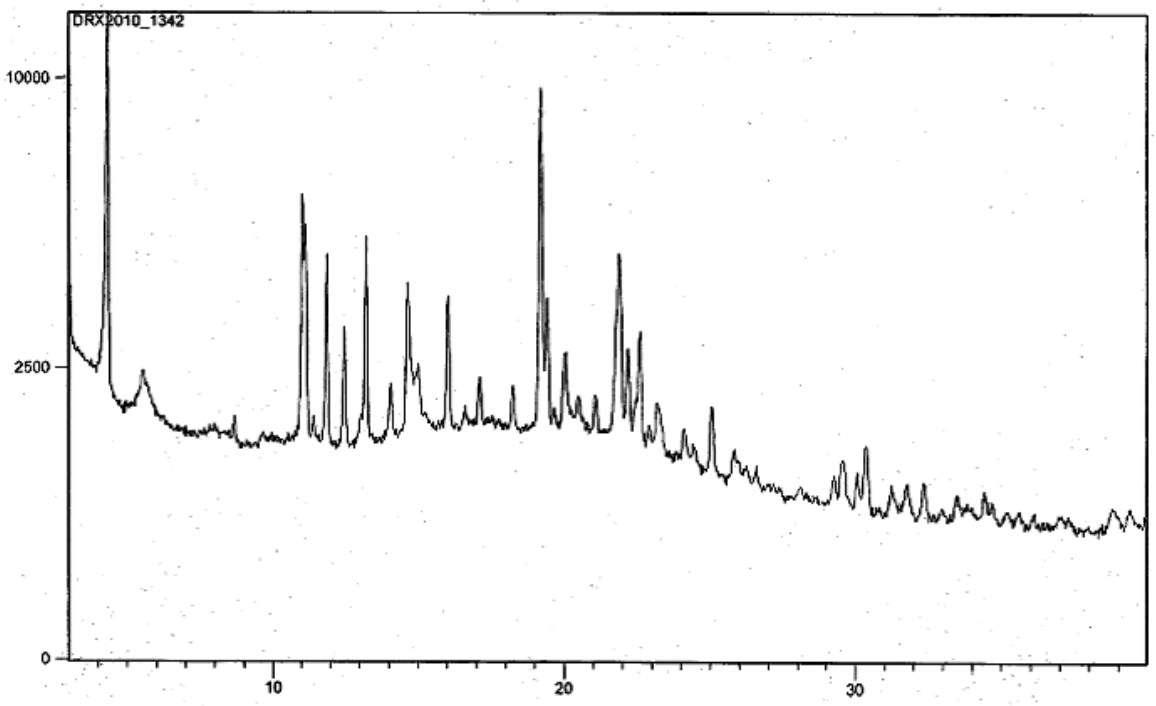
3. Procedimiento de preparación de la sal de L-arginina de perindopril según la reivindicación 2, caracterizado porque el agente de activación esN,N'-carbonildiimidazol, fosgeno, trifosgeno, (1,1'-carbonildi(1,2,4-triazol)) o di(N-succinimidil)carbonato.

4. Procedimiento de preparación de la sal de L-arginina de perindopril según la reivindicación 3, caracterizado porqueel agente de activación esN,N'-carbonildiimidazol y la cantidad de N,N'-carbonildiimidazol oscila entre 0,8 y 1,2 moles por mol de N-[1-(S)-etoxicarbonilbutil]-(S)-alanina.

5. Procedimiento de preparación de la sal de L-arginina de perindopril según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, caracterizado porquela cantidad de (2S,3aS,7aS)-2-carboxiperhidroindol oscila entre 0,8 y 1,2 moles por mol de N-[1-(S)-etoxicarbonilbutil]-(S)-alanina.

6. Procedimiento de preparación de la sal de L-arginina de perindopril según la reivindicación 1, caracterizado porque el perindopril se obtiene por desalificación de perindoprilterc-butilamina por la acción de un ácido, y después el perindopril así obtenido se somete a reacción con L-arginina según el procedimiento de la reivindicación 1.

Figura 1



Posición [*2 Theta] (Cobre (Cu))

Figura nº 1: Difractograma de la forma delta de la perindopril L-arginina