

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: 2005.05.10	(73) Titular(es): LES LABORATOIRES SERVIER S.A. 35, RUE DE VERDUN 92284 SURESNES CEDEX FR
(30) Prioridade(s): 2004.05.14 SI 200400143 2004.08.05 SI 200400235	
(43) Data de publicação do pedido: 2007.02.21	(72) Inventor(es): MARJO MERSLAVIC SI JANJA SMID SI ZDENKA TOMSIC SI
(45) Data e BPI da concessão: 2014.05.07 147/2014	(74) Mandatário: ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE PERINDOPRIL E SAIS DO MESMO**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO REFERE-SE A UM PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DO INIBIDOR DE ACE ÁCIDO (2S,3AS,7AS)-1-((2S)- 2-(((1S)-1-(ETOXICARBONIL)BUTIL)AMINO)-1-OXOPROPIL)OCTAHIDRO- 1H-INDOLE-2-CARBOXÍLICO E DE SAIS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS DO MESMO, BEM COMO A INTERMEDIÁRIOS ÚTEIS NO DITO PROCESSO.

RESUMO**"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE PERINDOPRIL E SAIS DO MESMO"**

A presente invenção refere-se a um processo para a preparação do inibidor de ACE ácido (2S,3aS,7aS)-1-((2S)-2-(((1S)-1-(etoxicarbonil)butil)amino)-1-oxopropil)octa-hidro-1H-indole-2-carboxílico e de sais farmacêuticamente aceitáveis do mesmo, bem como a intermediários úteis no dito processo.

DESCRIÇÃO**"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE PERINDOPRIL E SAIS DO MESMO"**

A presente invenção diz respeito ao campo da química orgânica e refere-se a um processo para a preparação de perindopril e a um sal como um intermediário usado na sua síntese.

O perindopril, de preferência um sal de *t*-butilamina do mesmo, é um composto com ação inibidora de ACE.

Há necessidade de um processo melhorado para a síntese de perindopril para ser utilizado numa escala industrial, através do qual possam ser alcançados elevados rendimentos e um grau de pureza do produto final elevado, sem subprodutos indesejáveis.

O perindopril com o nome químico ácido (2S, 3aS, 7aS)-1-((2S)-2-(((1S)-1-(etoxicarbonil)butil)amino)-1-oxopropil)octa-hidro-1*H*-indole-2-carboxílico é divulgado na patente EP 49 658. A síntese descrita é um processo multi-etapas e inclui a separação de isómeros através de cromatografia em coluna.

A patente EP 308 341 ensina uma síntese melhorada

em larga escala de perindopril na forma do sal de *t*-butilamina. O sal *p*-toluenossulfônico do éster benzílico do ácido (2*S*,3*aS*,7*aS*)-octa-hidroindole-2-carboxílico e a *N*-((*S*)-1-carbetoxibutil)-*L*-alanina são feitos reagir na presença de trietil-amina, *N,N*-diciclo-hexilcarbodiimida e 1-hidroxibenzotriazol. Após conclusão da reação, obtém-se o éster benzílico de perindopril, o qual é reduzido, liofilizado e em seguida convertido num sal com *t*-butilamina em acetato de etilo.

Na patente WO 01/58868 é revelado o uso de uma razão menor do sal *p*-toluenossulfônico do éster benzílico do ácido (2*S*,3*aS*,7*aS*)-octa-hidroindole-2-carboxílico, *N*-((*S*)-1-carbetoxibutil)-*L*-alanina, trietilamina, *N,N*-diciclo-hexilcarbodiimida e 1-hidroxibenzotriazol com o objetivo de se reduzir a formação de subprodutos da reação entre o éster benzílico de perindopril e a *N,N*-diciclo-hexilcarbodiimida. Apesar da menor razão, os subprodutos ainda estão presentes.

Na patente WO 03/064388 é revelada uma síntese de perindopril sem sub-produtos da reação com *N,N*-diciclo-hexilcarbodiimida. A reação ocorre entre o ácido (2*S*,3*aS*,7*aS*)-octa-hidroindole-2-carboxílico e cloreto de *N*-((*S*)-1-carbetoxibutil)-*L*-alanina protegido com *N*-acilo. O cloreto de ácido é preparado utilizando-se cloreto de tionilo e previamente protegido com *N*-((*S*)-1-carbetoxibutil)-*L*-alanina. Uma desvantagem do dito processo é o baixo rendimento obtido após a condensação e remoção do grupo protetor, nomeadamente apenas 35 a 55%.

A patente EP 1 367 061 é dirigida a um processo para a preparação de perindopril ou de sais farmacêuticamente aceitáveis do mesmo, em que numa primeira etapa se faz reagir N-((S)-1-carbetoxibutil)-L-alanina com um cloreto de sulfinilo para dar um derivado de 4-metil-2-oxido-5-oxo-1,2,3-oxatiazolidina. Faz-se em seguida reagir este composto com um ácido de hexa-hidroindole-2-carboxílico que pode ser protegido com um grupo benzilo ou alquilo.

A patente EP 1 367 062 refere-se a um processo para a preparação de perindopril ou de sais farmacêuticamente aceitáveis do mesmo, em que numa primeira etapa se faz reagir um ácido de hexa-hidroindole-2-carboxílico, que pode ser protegido com um grupo benzilo ou alquilo, com um cloreto de ácido acético α -substituído. Faz-se em seguida reagir o intermediário obtido com 1-carbetoxibutilamina.

Da mesma forma, a patente EP 1 367 063 descreve um processo para a preparação de perindopril ou de sais farmacêuticamente aceitáveis do mesmo, em que numa primeira etapa se faz reagir um ácido de octa-hidroindole-2-carboxílico, que pode ser protegido com um grupo benzilo ou alquilo, com um cloreto de ácido acético α -substituído. Faz-se em seguida reagir o intermediário obtido com 1-carbetoxibutilamina.

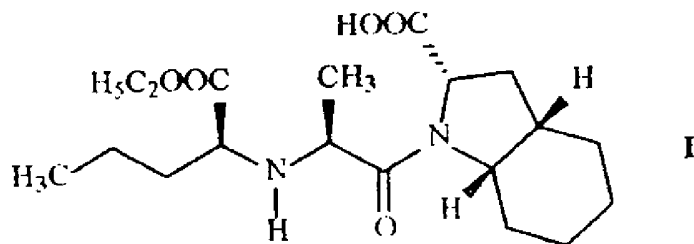
Descobriu-se agora surpreendentemente que através

da presente invenção, dirigida a uma síntese de perindopril utilizando-se N-((S)-1-carbetoxibutil)-L-alanina não protegida na forma do seu cloreto de ácido ou sal do cloreto de ácido, as desvantagens anteriormente mencionadas são evitadas.

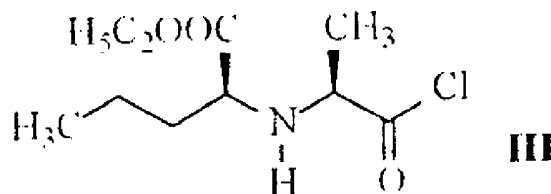
As principais vantagens da presente invenção são o facto de se proporcionar perindopril de elevada qualidade e pureza, com um rendimento de reação elevado sem subprodutos.

Descrição detalhada da Invenção

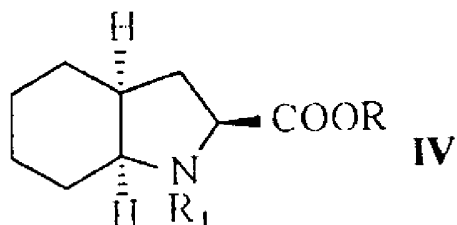
A invenção é primeiramente dirigida a um processo para a preparação de perindopril com a fórmula I ou de sais farmacologicamente aceitáveis do mesmo



caracterizado pelo facto de um sal do cloreto de ácido de fórmula III

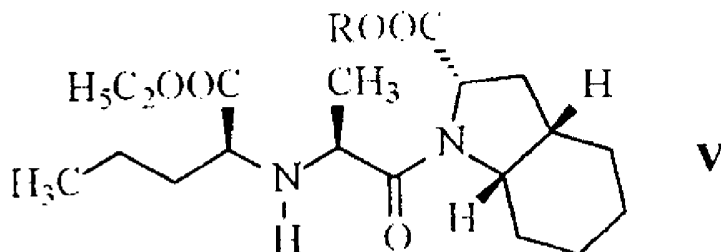


reagir com ácido (2S,3aS,7aS)-octa-hidroindole-2-carboxílico com a fórmula IV



onde R representa um grupo trimetilsililo, e R¹ representa hidrogénio ou um grupo protetor, tal como o grupo trimetilsililo,

para originar um composto de fórmula V

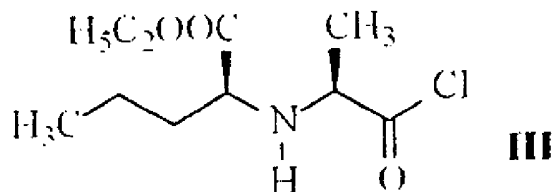


em que R tem o significado anterior,

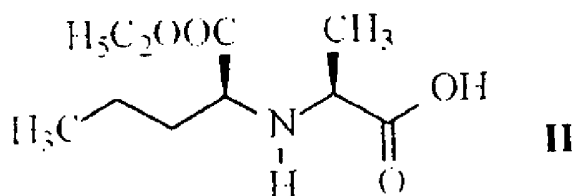
o qual é convertido em perindopril da fórmula I por hidrólise.

Subsequentemente a esta reação, pode ser realizada a conversão num sal de perindopril desejado.

É preferível que o cloreto de ácido de fórmula III



seja preparado por conversão de N-((S)-1-carboxibutil)-L-alanina da fórmula II



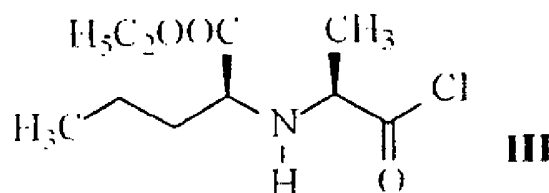
Demonstrou-se ser vantajoso utilizar-se no processo da invenção um sal do cloreto de ácido da fórmula III, e de preferência o sal de cloridrato. Estes sais podem ser mais facilmente purificados do que o composto III em si, pelo que pode ser usado um material de partida de elevada pureza. Isto resulta também num produto final mais puro.

A reação de condensação, ou seja, a formação de uma ligação peptídica entre o composto de fórmula III e o composto de fórmula IV, ocorre preferencialmente em solventes orgânicos, tais como acetona, acetonitrilo, dioxano, clorofórmio, cloreto de metileno, tetra-hidro-furano ou, opcionalmente, numa combinação dos mesmos com água e de preferência na presença de uma base, na gama de temperaturas de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $+20\text{ }^{\circ}\text{C}$, de preferência a uma temperatura compreendida entre $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ e $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$.

O composto com a fórmula I e os sais farmacêuticamente aceitáveis do mesmo são isolados através de processos conhecidos ou convencionais. O composto pode ser isolado sob a forma do sal de *t*-butilamina que é conhecido da patente EP 308 341 e pode ocorrer em diversas formas polimórficas tais como, por exemplo, as que são reveladas nas patentes WO 01/87835 (polimorfo alfa), WO 01/87836 (polimorfo beta) e WO 01/83439 (polimorfo gama).

O composto I pode também ser isolado na forma de outros sais farmacêuticamente aceitáveis, tal como por exemplo o sal de arginina divulgado na patente WO 03/087050.

É também revelado o composto com a fórmula III



na forma de um sal do mesmo. Tal sal é preferencialmente o sal de cloridrato.

O sal usado de acordo com a invenção pode ser preparado através de uma conversão correspondente de composto III.

No entanto, é também possível prepará-lo

diretamente a partir de compostos de fórmula II na forma de sal, de preferência na forma de cloridrato.

O cloridrato do composto de fórmula II é descrito em Tetrahedron Lett. 1982, 23 (16) 1677-1680, Drug Design and Discovery 1992, 9 (1) 11-28, e na patente EP 1 403 278.

É preferível converter-se o composto II numa primeira etapa, por exemplo com HCl em diclorometano, num sal do mesmo, e em seguida converter-se este sal no sal do composto III.

O composto da fórmula III pode ser preparado a partir de N-((S)-1-carbetoxibutil)-L-alanina, ou seja, o composto II, com reagentes para se prepararem cloretos, tais como pentacloreto de fósforo, tricloreto de fósforo, cloreto de fosforilo ou cloreto de tionilo. Para se preparar o cloreto pode-se usar um excesso de 10 a 50% do reagente, sendo a reação geralmente levada a cabo num solvente inerte tal como cloreto de metileno, na gama de temperatura de -30 °C a 30 °C, de preferência de 0 °C a 10 °C.

Pode-se isolar o composto de fórmula III na forma de sal, de preferência na forma de cloridrato, por evaporação parcial do solvente e precipitando-se com um anti-solvente, tais como diferentes éteres ou hidrocarbonetos.

Além disso, é revelado um processo para a

preparação de perindopril ou de sais farmacêuticamente aceitáveis do mesmo, em que é usado o sal do composto III.

Finalmente, é revelado o uso do sal do composto III para a preparação de perindopril ou de sais farmacêuticamente aceitáveis do mesmo.

Seguidamente são dadas publicações relacionadas com os reagentes utilizados nos processos anteriores.

O derivado de L-alanina da fórmula II é revelado nas patentes EP 308 340, EP 308 341, EP 309 324, EP 1 362 845, EP 1 400 431, EP 1 400 531, WO 01/56353 e WO 01/56972.

O ácido octa-hidroindole-2-carboxílico da fórmula IV é bem conhecido das patentes EP 37231, EP 308339, EP 308341, EP 1323729, US 5258525 e EP 1338591.

A presente invenção é ilustrada, mas não limitada, pelos seguintes Exemplos.

Exemplos

Exemplo 1

Preparação de cloridrato de cloreto de N-((S)-1-carbetoxibutil)-L-alanila

Introduziu-se HCl numa suspensão de N-((S)-1-carbetoxibutil)-L-alanina (13,2 g) em diclorometano (80 ml)

sob agitação a 20-25 °C até se obter uma solução translúcida. Arrefeceu-se a solução translúcida até -5 °C a 0 °C, adicionou-se PCl₅ (12,9 g) e continuou-se a agitação à mesma temperatura durante mais cinco horas. Evaporou-se aproximadamente metade do diclorometano da suspensão, adicionou-se éter diisopropílico (180 ml) e continuou-se a agitação a uma temperatura de 10-25 °C durante mais uma hora. Os cristais precipitados foram filtrados e lavados com éter diisopropílico (90 ml).

Obteve-se cloridrato de cloreto de N-((S)-1-carbetoxibutil)-L-alanila (15,1 g).

Gama de fusão = 89-98 °C (decomposição).

IR (cm⁻¹): 2972, 1793, 1742, 1470 e 1206.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 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), e 9,71 (2H, b).

Exemplo 2

Preparação de erbumina perindopril (sal de 2-metilpropano-2-amina do ácido (2S,3aS,7aS)-1-((2S)-2-((1S)-1-(etoxicarbonil)butil)amino)-1-oxopropil)octa-hidro-1H-indole-2-carboxílico)

Adicionaram-se trimetilclorosilano (2,86 ml) e

trietilamina (3,08 ml) ao ácido (2S,3aS,7aS)-octahidroindole-2-carboxílico (3,72 g) em diclorometano (60 ml) a 20-25 °C e agitou-se a 20-25 °C durante duas horas. Após duas horas adicionou-se trietilamina (2,8 ml) e arrefeceu-se a suspensão a -15 °C, na qual se verteu uma suspensão de cloridrato de cloreto de N-((S)-1-carbetoxibutil)-L-alanila (5,5 g) em diclorometano (60 ml), que tinha sido arrefecida a -15 °C, e continuou-se a agitação a -15 °C durante duas horas. Aqueceu-se a solução reacional até 0 °C, adicionou-se salmoura (25 ml) com NaOH dissolvido (0,8 g), e ajustou-se o pH a 4,2 com uma solução de NaOH a 20%. A fase orgânica foi separada e a camada aquosa foi mais uma vez lavada com diclorometano (20 ml). Evaporaram-se as camadas de diclorometano combinadas, dissolveu-se o resíduo em acetato de etilo (100 ml), filtrou-se a parte não dissolvida e adicionou-se *t*-butilamina (2,2 ml) ao filtrado. Dissolveram-se os cristais precipitados ao ponto de ebulição da solução, arrefeceu-se a solução translúcida a 10-20 °C e continuou-se a agitação durante duas horas. Após duas horas, os cristais precipitados foram filtrados, lavados com acetato de etilo (12 ml) e secos a 35-40 °C num secador de ar.

Obteve-se erbumina perindopril (7,1 g, 80%) numa forma α com uma pureza superior a 99% com impurezas individuais presentes num teor não superior a 0,1% cada.

Exemplo 3

Preparação de erbumina perindopril a partir de acetato de isopropilo (sal de 2-metilpropano-2-amina do ácido (2S,3aS,7aS)-1-((2S)-2-(((1S)-1-(etoxicarbonil)-butil)amino)-1-oxopropil)octa-hidro-1H-indole-2-carboxílico)

Adicionaram-se trimetilclorosilano (2,92 ml) e trietilamina (3,2 ml) ao ácido (2S,3aS,7aS)-octa-hidroindole-2-carboxílico (3,72 g) em diclorometano (40 ml) a 20-25 °C e agitou-se a 20-25 °C durante duas horas. Após duas horas adicionou-se trietilamina (2,77 ml) e arrefeceu-se a suspensão a -15 °C, na qual se verteu uma suspensão de cloridrato de cloreto de N-((S)-1-carbetoxibutil)-L-alanila (5,5 g) em diclorometano (80 ml), que tinha sido arrefecida a -15 °C, e continuou-se a agitação a -15 °C durante duas horas. Aqueceu-se a solução reacional até 0 °C, filtrou-se o precipitado de cloridrato de trietilamina e lavou-se com diclorometano (10 ml), adicionou-se água (33 ml), onde se tinha dissolvido NaOH (0,8 g), ao filtrado, e ajustou-se o pH a 4,2 com uma solução de NaOH a 20%. Separou-se a fase orgânica e lavou-se a camada aquosa com diclorometano (2 x 20 ml). Evaporaram-se as camadas de diclorometano combinadas, dissolveu-se o resíduo em acetato de isopropilo (125 ml), filtrou-se a parte não dissolvida e adicionou-se t-butilamina (2,2 ml) ao filtrado. Dissolveram-se os cristais precipitados ao ponto de ebulição da solução, arrefeceu-se a solução translúcida a 10-20 °C e continuou-se a agitação durante duas horas. Após duas horas os

cristais precipitados foram filtrados, lavados com acetato de isopropilo (15 ml) e secos a 35-40 °C num secador de ar.

Obteve-se erbumina perindopril (7,65 g; 86 %) numa forma α com uma pureza superior a 99 % com impurezas individuais presentes num teor não superior a 0,1 % cada.

Exemplo 4

Preparação de erbumina perindopril a partir de N,N-dimetilformamida (sal de 2-metilpropano-2-amina do ácido (2S,3aS,7aS)-1-((2S)-2-((1S)-1-(etoxicarbonil)butil)-amino)-1-oxopropil)octa-hidro-1H-indole-2-carboxílico)

Adicionaram-se trimetilclorosilano (2,92 ml) e trietilamina (3,2 ml) ao ácido (2S,3aS,7aS)-octa-hidro-indole-2-carboxílico (3,77 g) em diclorometano (40 ml) a 20-25 °C e agitou-se a 20-25 °C durante duas horas. Após duas horas adicionou-se trietilamina (2,77 ml) e arrefeceu-se a suspensão a -15 °C, na qual se verteu uma suspensão de e cloridrato de cloreto de N-((S)-1-carbetoxibutil-L-alanila) (5,5 g) em diclorometano (40 ml), que tinha sido arrefecida a -15 °C, e continuou-se a agitação a -15 °C durante duas horas. Aqueceu-se solução reacional até 0 °C, filtrou-se o cloridrato de trietilamina precipitado e lavou-se com diclorometano (10 ml), adicionou-se água (33 ml), onde se tinha dissolvido NaOH (0,8 g), ao filtrado, e ajustou-se o pH a 4,2 com uma solução de NaOH a 20%. Separou-se a fase orgânica e lavou-se a camada aquosa com

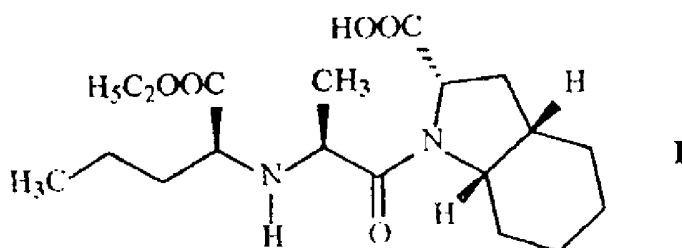
diclorometano (2 × 20 ml). Evaporaram-se as camadas de diclorometano combinadas, dissolveu-se o resíduo em N,N-dimetilformamida (90 ml), filtrou-se a parte não dissolvida e adicionou-se *t*-butilamina (2,2 ml) ao filtrado. Dissolveram-se os cristais precipitados a 80 °C, arrefeceu-se a solução translúcida a 10-20 °C e continuou-se a agitação durante duas horas. Após duas horas os cristais precipitados foram filtrados, lavados com N,N-dimetilformamida (9 ml) e secos a 35-40 °C num secador de ar.

Obteve-se erbumina perindopril (6,9 g; 78%) numa forma α com uma pureza superior a 99% com impurezas individuais presentes num teor não superior a 0,1% cada.

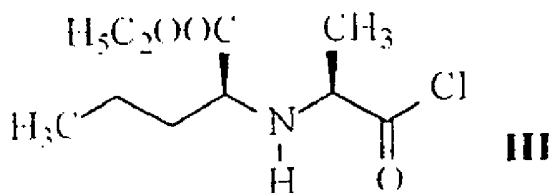
Lisboa, 28 de julho de 2014

REIVINDICAÇÕES

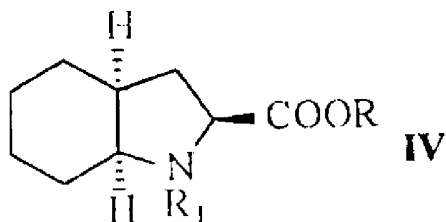
1. Processo para a preparação de perindopril com a fórmula I ou de sais farmacologicamente aceitáveis do mesmo



caracterizado pelo facto de um sal do cloreto de ácido de fórmula III

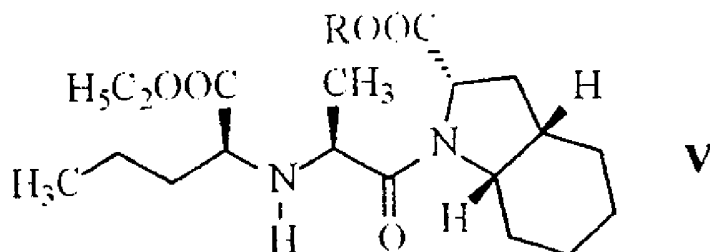


reagir com ácido (2*S*,3*aS*,7*aS*)-octa-hidroindole-2-carboxílico com a fórmula IV



onde R representa um grupo trimetilsililo, e R₁ representa hidrogénio ou um grupo protetor, tal como o grupo trimetilsililo,

para originar um composto de fórmula V

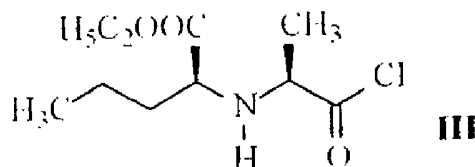


em que R tem o significado anterior,

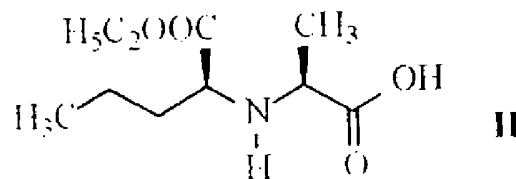
o qual é convertido em perindopril da fórmula I por hidrólise,

em que a reação para a formação da ligação peptídica ocorre em solventes orgânicos, tais como acetona, acetonitrilo, dioxano, clorofórmio, cloreto de metileno, tetra-hidrofurano ou numa combinação dos mesmos com água, na presença de uma base.

2. Processo de acordo com a reivindicação 1 em que o cloreto de ácido da fórmula III



é preparado por conversão de N-((S)-1-carbetoxibutil)-L-alanina da fórmula II



3. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que é utilizado o sal de cloridrato do cloreto de ácido III.

4. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, em que a reação para a formação da ligação peptídica ocorre na gama de temperatura desde -20 °C até +20 °C, de preferência a uma temperatura de 0 °C a -20 °C.

5. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, em que subseqüentemente à reação de hidrólise o perindopril de fórmula I obtido é convertido num sal de perindopril.

6. Processo de acordo com a reivindicação 5 em que o sal de perindopril é o sal de t-butilamina.

Lisboa, 28 de julho de 2014

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente Europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.

Documentos de patentes citadas na Descrição

- EP 49658 A
- EP 308341 A
- WO 0158868 A
- WO 03064388 A
- EP 1367061 A
- EP 1367062 A
- EP 1367063 A
- WO 0187835 A
- WO 0187836 A
- WO 0183439 A
- WO 03087050 A
- EP 1403278 A
- EP 308340 A
- EP 309324 A
- EP 1362845 A
- EP 1400431 A
- EP 1400531 A
- WO 0156353 A
- WO 0156872 A
- EP 37231 A
- EP 308339 A
- EP 1323729 A
- US 5258525 A
- EP 1338591 A

Literatura que não é de patentes citada na Descrição

- *Tetrahedron Lett.*, 1982, vol. 23 (16), 1677-1680
- *Drug Design and Discovery*, 1992, vol. 9 (1), 11-28.