



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 307 923**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/4045** (2006.01)  
**C07D 209/42** (2006.01)  
**A61P 9/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03720846 .9**  
96 Fecha de presentación : **28.02.2003**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1603558**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.12.2005**

54

Título: **Procedimiento de preparación de perindopril y sales del mismo.**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.12.2008**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.12.2008**

73

Titular/es: **Les Laboratoires Servier S.A.**  
**22 rue Garnier**  
**92200 Neuilly sur Seine, FR**

72

Inventor/es: **Datta, Debashish;**  
**Singh, Girij, Pal;**  
**Godbole, Himanshu, Madhav y**  
**Siyan, Rajinder Singh**

74

Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 307 923 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).

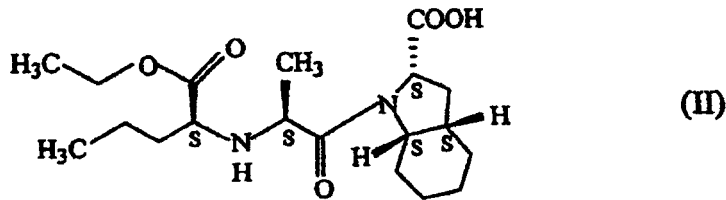
DESCRIPCIÓN

Procedimiento de preparación de perindopril y sales del mismo.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de perindopril de la fórmula (II) y sales del mismo

10

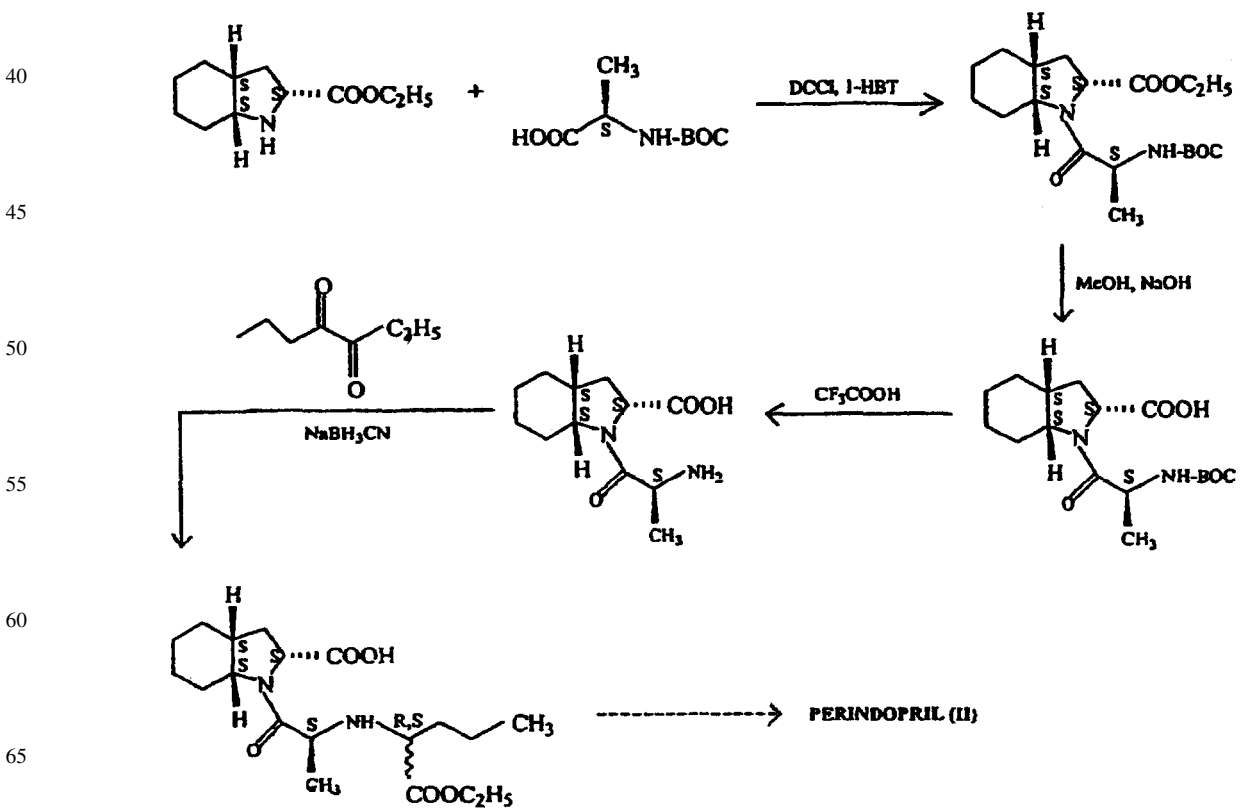


20 que es simple, conveniente y rentable.

**Antecedentes de la invención**

25 La entidad química ácido (2S)-2-[(1S)-1-carboxibutilamino]-1-oxopropil-(2S,3aS,7aS)-perhidroindol-2-carboxílico de la fórmula (II), conocido genéricamente como perindopril, y sus sales farmacéuticamente aceptables, especialmente la sal de perindopril con butilamina terciaria, es decir, perindopril erbumina, son inhibidores de la ECA (Enzima de Conversión de la Angiotensina) valiosos comercialmente, útiles para el tratamiento de la hipertensión.

30 Vincent *et al.*, en la patente de EE.UU. N° 4 508 729, describen un método para la preparación de la sal de monoamonio de perindopril, como una mezcla de dos diastereómeros, que implica la aminación reductiva de (2S)-1-[(S)-alanil]-2-carboxiperhidroindol con ácido pirúvico en presencia de cianoborohidruro de sodio. El (2S)-1-[(S)-alanil]-2-carboxiperhidroindol, a su vez, se prepara por reacción de (2S)-2-etoxicarbonilperhidroindol con L-BOC-alanina para dar (2S)-N-[(S)-BOC-alanil]-2-etoxicarbonilperhidroindol, el cual, tras la retirada por etapas de los grupos protectores carboxilo y amino, da (2S)-1-[(S)-alanil]-2-carboxiperhidroindol. La síntesis se representa de manera esquemática a continuación.

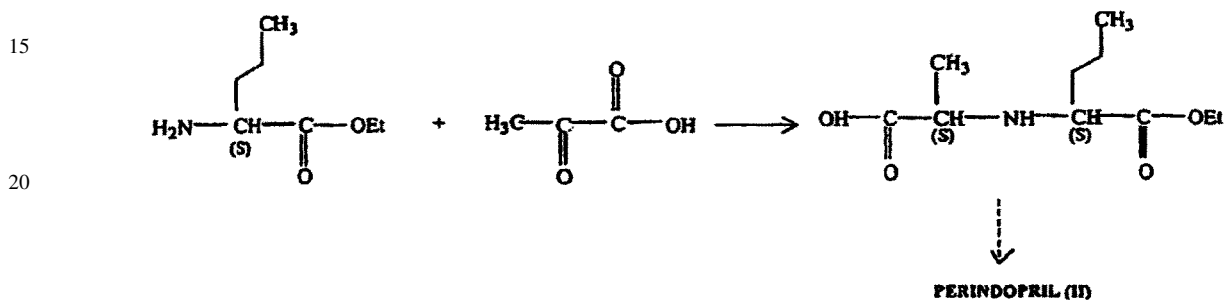


65

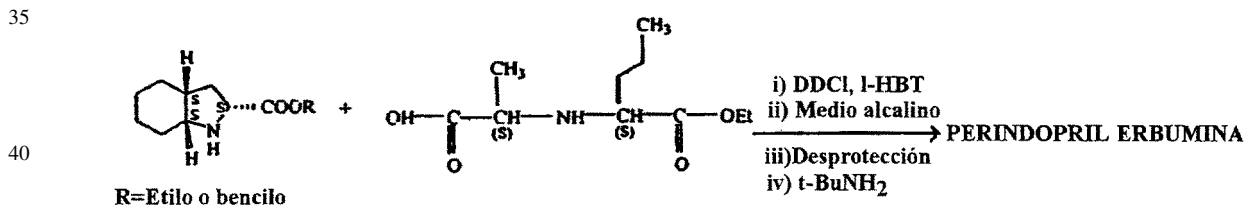
## ES 2 307 923 T3

Sin embargo, este método da perindopril como una mezcla de diastereómeros, y no hay ninguna descripción habilitante en la patente de cómo se separan los diastereómeros para dar perindopril o su sal de terc-butilamina, es decir, perindopril-erbumina, que tenga la configuración (S) deseada para todos los cinco centros quirales en la molécula. Además, el método implica la protección del grupo amino del resto alanina como el grupo t-BOC, que necesita el uso de ácido trifluoroacético corrosivo para su retirada posterior.

Vincent *et al.*, en la patente de EE.UU. N° 4 902 817, describen un procedimiento estereoselectivo para la síntesis industrial de N-[(S)-1-carboxibutil]-(S)-alanina que comprende la reacción de hidrocloreto de L-norvalinato de etilo con ácido pirúvico bajo condiciones de hidrogenación catalítica. La N-[(S)-1-carboxibutil]-(S)-alanina así obtenida es un intermedio clave para el perindopril. La síntesis se representa de manera esquemática a continuación.

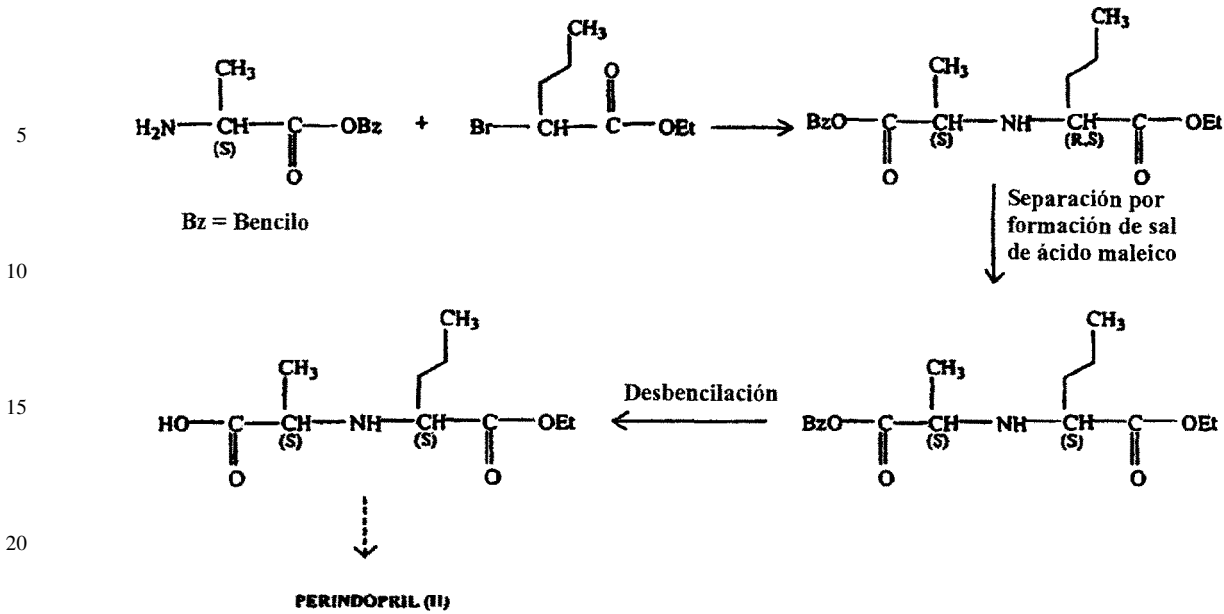


Vincent *et al.*, en la patente de EE.UU. N° 4 914 214, describen un método industrial para la síntesis de perindopril erbumina que comprende hacer reaccionar éster etílico o bencílico de (2S, 3aS, 7aS)-2-carboxiperhidroindol con el diastereómero (S,S) de N-[(S)-1-carboxibutil]-(S)-alanina en un medio alcalino, en presencia de un catalizador, tal como dicitohexilcarbodiimida en presencia de 1-hidroxibenzotriazol, para dar el éster etílico o bencílico de perindopril. La desprotección posterior y la formación de sal con terc-butilamina da perindopril erbumina.

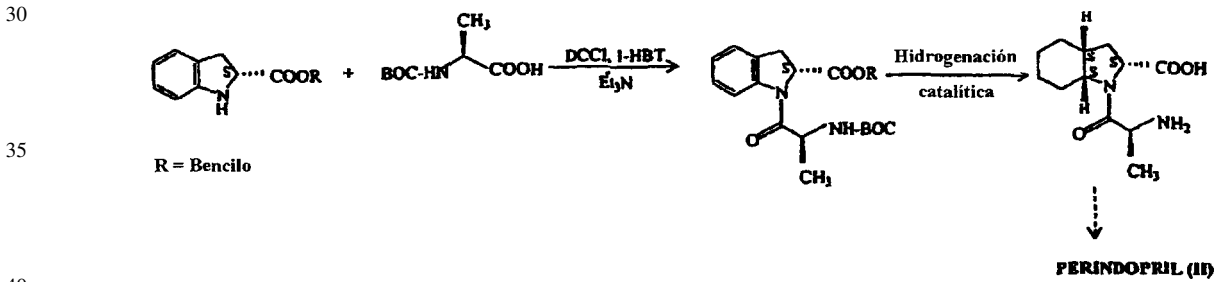


Una química similar a la descrita en la patente de EE.UU. N° 4 914 214 se presenta también en la patente de EE.UU. N° 0 129 461, de Vincent *et al.*

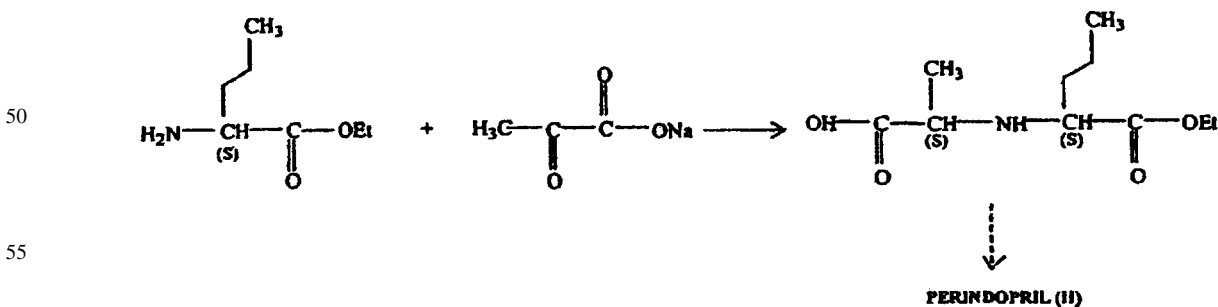
Vincent *et al.*, en la patente europea EP N° 0 309 324 describen aún otro método para la síntesis del diastereoisómero (S,S) de N-[(S)-1-carboxibutil]-(S)-alanina, un intermedio clave para el perindopril, que comprende la reacción del p-toluensulfonato del éster bencílico de L-alanina con amoníaco para formar la base libre, que se condensa con  $\alpha$ -bromovalerato de etilo para dar una mezcla racémica de N-[(S)-1-carboxibutil]-(S)-alanina y N-[(R)-1-carboxibutil]-(S)-alanina. El isómero (S) se separa por resolución con ácido maleico, y la posterior retirada del grupo éster bencílico proporciona el diastereoisómero (S,S) de N-[(S)-1-carboxibutil]-(S)-alanina, que puede ser elaborado posteriormente a perindopril y perindopril erbumina.



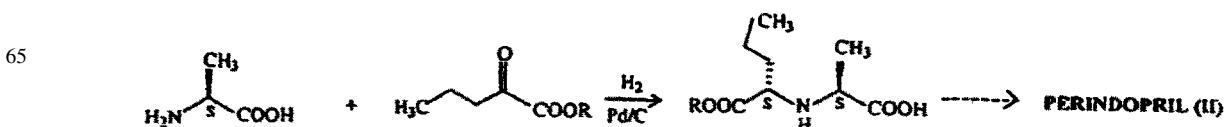
25 Meizei *et al.*, en la patente europea EP N° 1 256 590, describen un procedimiento para la preparación de ácido (2S, 3aS, 7aS)-1-(S)-alanil-octahidro-1H-indol-2-carboxílico como un intermedio para el perindopril, que comprende la reacción de ácido (2S)-2,3-dihidroindol-2-carboxílico con t-BOC-L-alanina para formar el compuesto amida, seguido de hidrogenación para dar ácido (2S, 3aS, 7aS)-1-(S)-alanil-octahidro-1H-indol-2-carboxílico, que puede ser elaborado posteriormente a perindopril.



40 Souvie *et al.*, en la solicitud PCT publicada N° WO 01/56353, describen un método para la preparación del diastereoisómero (S,S) de N-[(S)-1-carboxibutil]-(S)-alanina, un intermedio clave para el perindopril, que comprende hacer reaccionar piruvato de sodio con éster de L-norvalinato bajo condiciones reductoras usando paladio sobre carbón como catalizador.

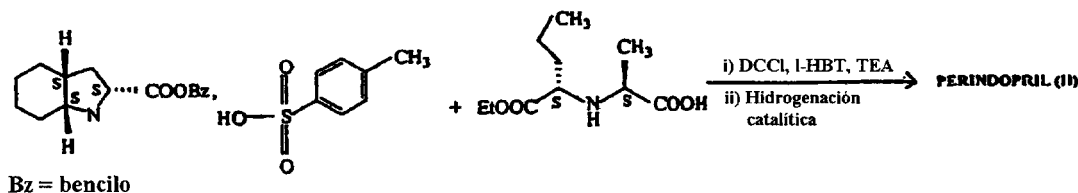


60 Souvie *et al.*, en la solicitud PCT publicada N° WO 01/56972, describen aún otro método para la preparación del diastereoisómero (S,S) de N-[(S)-1-carboxibutil]-(S)-alanina, un intermedio clave para el perindopril, que comprende hacer reaccionar L-alanina y ácido etil-2-oxo-pentanoico bajo condiciones de hidrogenación catalítica y aislar el producto a un pH entre 3 y 3,5, seguido de cristalización.

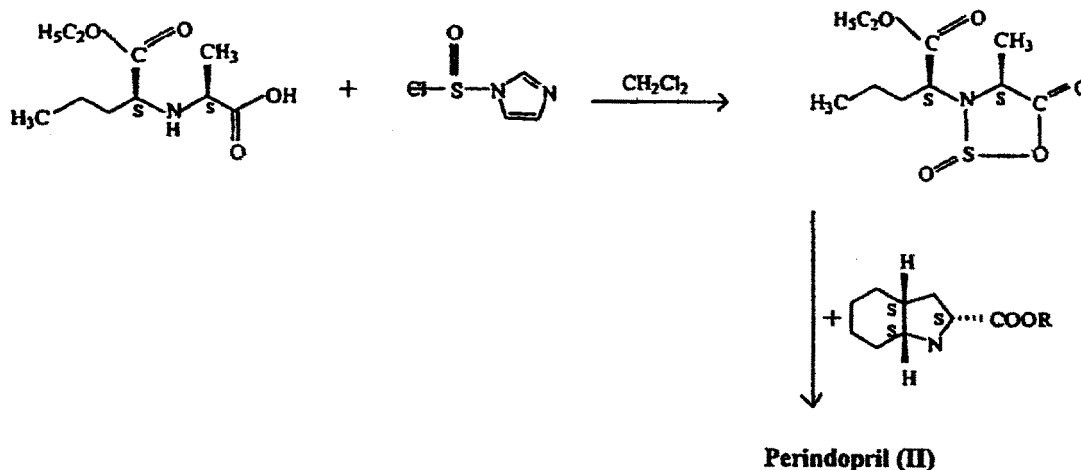


ES 2 307 923 T3

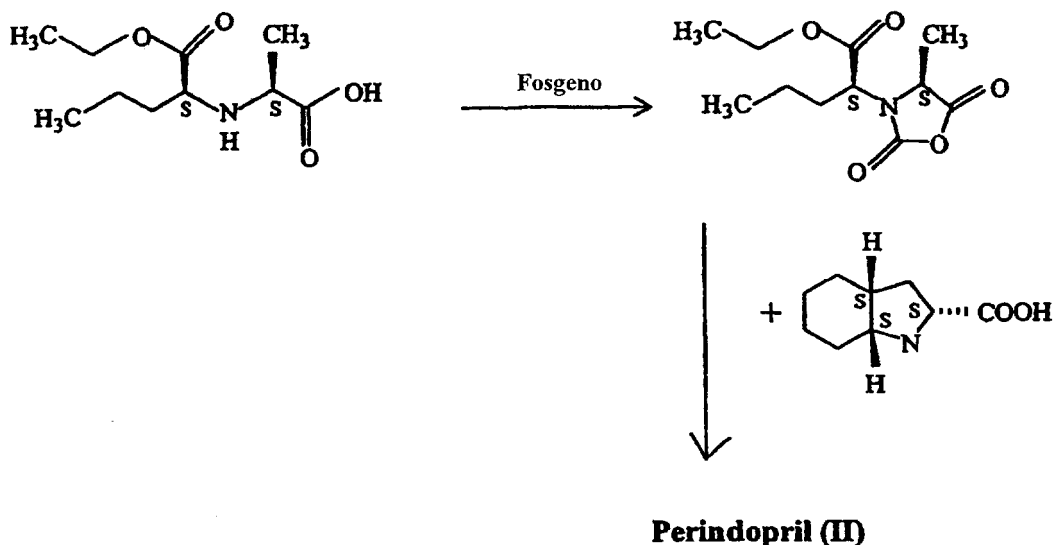
Langlois *et al.*, en la solicitud PCT publicada N° WO 01/58868, describen un método adicional para la preparación del diastereoisómero (S,S) de N-[(S)-1-carboxibutil]-(S)-alanina, un intermedio clave para el perindopril, que comprende hacer reaccionar el éster bencílico de (2S, 3aS, 7aS)-2-carboxiperhidroindol, sal de p-toluensulfonato, con el diastereoisómero (S,S) de N-[(S)-1-carboxibutil]-(S)-alanina, en presencia de 0,4 a 0,6 moles de 1-hidroxibenzotriazol; 1 a 1,2 moles de diclohexilcarbodiimida y 1 mol de trietilamina a 77°C para dar el compuesto dipeptídico, que tras la desbencilación, da el perindopril.



Serra *et al.*, en la solicitud PCT publicada N° WO 96/33984, describen N-sulfoxi-anhídridos de N-[1-(S)-etoxicarbonil-3-fenilpropil/butil]-S-alanina, y un procedimiento para la preparación de varios inhibidores de la ECA, incluyendo perindopril, usando dichos compuestos de N-sulfoxi-anhídrido. El N-sulfoxi-anhídrido se prepara a su vez haciendo reaccionar el compuesto de ácido carboxílico correspondiente con un compuesto heterocíclico de N-(clorosulfinilo), en donde el heterociclo es un alquil-imidazol, bencimidazol, tetrazol u otros compuestos heterocíclicos similares.



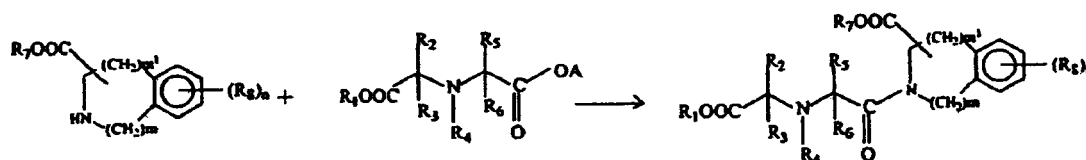
Cid *et al.*, en la patente europea EP N° 1 279 665, describen el N-carboxi-anhídrido de N-[1-(S)-etoxicarbonil-3-butil]-S-alanina, y un procedimiento para la preparación de perindopril usando dicho compuesto de N-carboxi-anhídrido.



## ES 2 307 923 T3

Sin embargo, este método utiliza fosgeno, tóxico y peligroso, para la preparación del compuesto de N-carboxi-anhídrido, haciéndolo de este modo inadecuado para la fabricación comercial.

Suh *et al.*, en la patente británica GB N° 2 095 252, reivindican ciertos compuestos heterocíclicos de N-(aminoalcano-  
5 noflo sustituido) que tienen actividad antihipertensiva y de inhibición de la ECA y un procedimiento para la preparación de los mismos, que comprende una reacción de formación de amida de un compuesto amina adecuado y los derivados reactivos del compuesto ácido carboxílico adecuado. Los derivados carboxílicos reactivos mencionados en dicha patente incluyen haluros de acilo, anhídridos, anhídridos mixtos, ésteres de alquilo inferiores, carbodiimidas, carbonil-diimidazoles y similares.



$R_1, R_7 = H$ , alquilo inferior o fenilalquilo inferior

$R_2, R_3, R_4, R_5$  y  $R_6 = H$ , alquilo, alquenoilo, alquinilo, aril-cicloalquilo condensado, aralquilo, cicloalquilo y heterocíclico

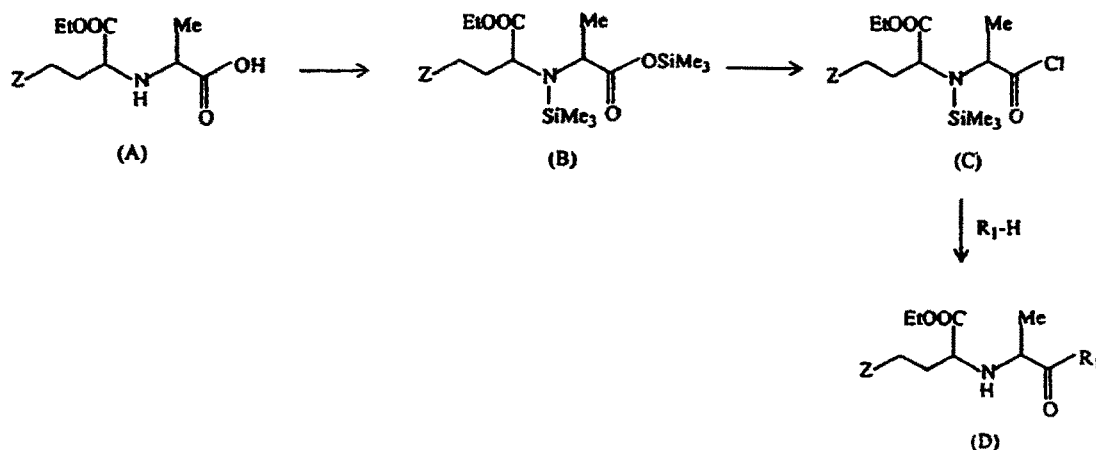
$m =$  número entero de 0 a 2

$m^1 =$  número entero de 1 ó 2

$n$  número entero de 0 a 4

Sin embargo, esta descripción de patente no incluye el perindopril entre los compuestos antihipertensivos e inhibidores de la ECA mencionados en la misma.

Palomo *et al.*, en la patente alemana DE N° 197 21 290, describen un método para la preparación de varios inhibidores de la ECA de la fórmula (D), que incluyen perindopril, en la que Z es alquilo o fenilo y  $R_1$  es un aminoácido como los encontrados en los inhibidores de la ECA valiosos comercialmente. El procedimiento comprende las etapas de, en primer lugar, sililar el compuesto de la fórmula (A) para dar el derivado de (bis)sililo de la fórmula (B), seguido de la reacción del compuesto (B) con cloruro de tionilo para dar el derivado de cloruro de ácido sililado de la fórmula (C). El compuesto (C) se hace reaccionar después con el aminoácido respectivo,  $R_1H$ , para dar el compuesto de la fórmula (D).



Este método es, sin embargo, largo y no rentable, dado que está implicada una etapa de sililación que usa agentes de sililación caros y una posterior etapa de desililación.

Sería evidente, a partir de lo anterior, que aunque hay varios métodos conocidos disponibles para la síntesis de perindopril, sin embargo, la mayoría de los métodos o bien implican la utilización de agentes de acoplamiento peligrosos o costosos, como la dicitclohexilcarbodiimida y el 1-hidroxibenzotriazol, o productos químicos tóxicos como el fosgeno, o bien requieren esencialmente condiciones ácidas o alcalinas especiales. Estas, a su vez, conducen a complejidades en la fabricación, y hacen a los métodos para obtener tal producto menos rentables.

**Objetos de la invención**

Es por tanto el objeto básico de la presente invención proporcionar un método para la producción de perindopril de una manera simple, segura, selectiva y rentable.

Aún otro objeto de la presente invención es proporcionar un nuevo método para la preparación de perindopril, en alta pureza y que sea simple, seguro, selectivo y rentable.

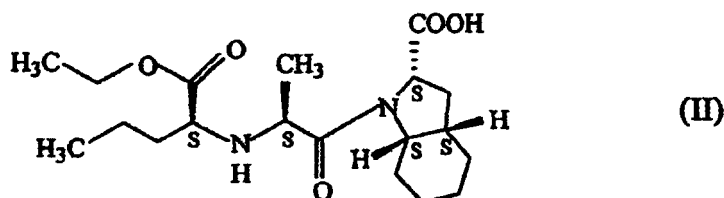
Aún otro objeto adicional es proporcionar un método de producción de perindopril que evite específicamente el uso de compuestos químicos dañinos como el fosgeno, o agentes de acoplamiento costosos como la dicitclohexilcarbodiimida y el 1-hidroxi-benzotriazol, usados en la técnica anterior.

Otro objeto es proporcionar un método mejorado de fabricación de perindopril que no requiera la intervención de ningún catalizador y que no requiera ninguna condición de reacción alcalina o ácida.

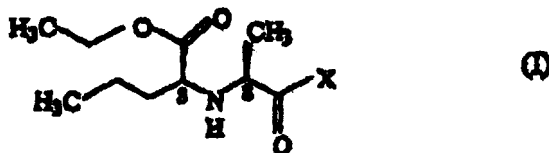
Aún otro objeto adicional se dirige a la mejora en la fabricación de perindopril, dando perindopril (II) de manera altamente estereoselectiva, que tenga configuración (S) en todos los cinco centros quirales de la molécula, conforme a las especificaciones de la farmacopea.

**Compendio de la invención**

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de perindopril de la fórmula (II) o sus derivados y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo,

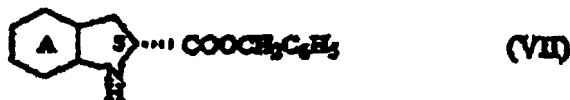


que comprende la reacción del compuesto de la fórmula (I),



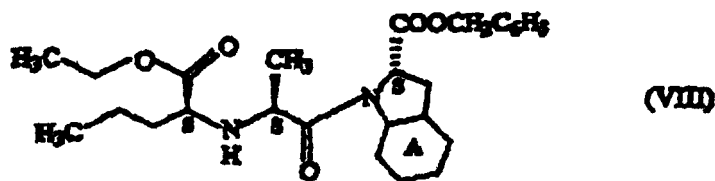
en la que X es cloro o bromo,

con el compuesto de la fórmula (VII)



en la que A significa que el anillo de seis miembros del sistema bicíclico es bien saturado o bien insaturado,

en un disolvente seleccionado entre diclorometano y dicloroetano, a entre -10°C y -15°C, para dar el compuesto de la fórmula (VIII),

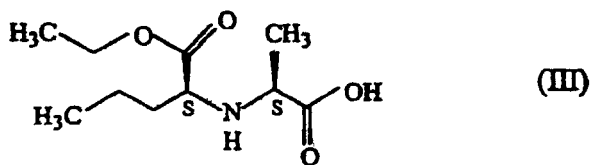


en la que A es como se define anteriormente,

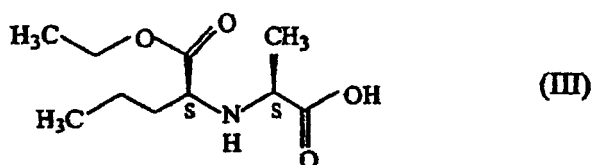
# ES 2 307 923 T3

seguido de una hidrogenación catalítica del compuesto de la fórmula (VIII) así obtenido para dar perindopril de la fórmula (II).

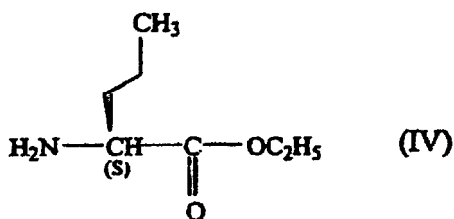
En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un método para la preparación del compuesto de la fórmula (I) que comprende la reacción de N-[(S)-1-carboxibutil]-(S)-alanina de la fórmula (III) con un agente de halogenación.



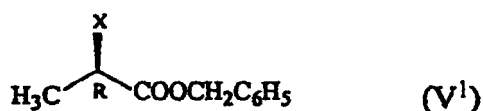
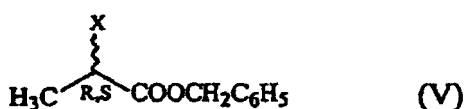
En aún otro aspecto de la presente invención, se proporciona un nuevo método para la preparación de N-[(S)-1-carboxibutil]-(S)-alanina de la fórmula (III)



que comprende las etapas de hacer reaccionar L-norvalinato de etilo de la fórmula (IV)

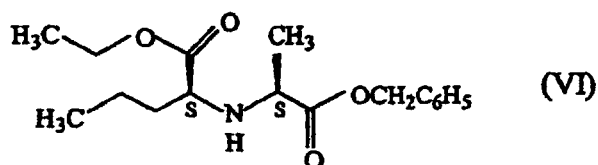


con cualquiera entre el éster bencílico del ácido 2-halo-propiónico racémico de la fórmula (V) y el éster bencílico del ácido (R)-2-halo-propiónico ópticamente activo de la fórmula (V<sup>1</sup>)

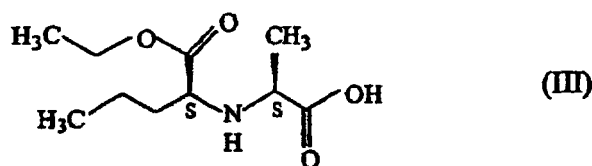


en las que X es cloro o bromo,

en presencia de un disolvente orgánico y en presencia de una base, y obtener a partir de ellos el compuesto de la fórmula (VI),



y la retirada del grupo protector bencilo de dicho compuesto de la fórmula (VI) mediante una hidrogenación catalítica para dar el compuesto de la fórmula (III),



### Descripción detallada de la invención

15 Todos los aspectos de la presente invención mencionados anteriormente se podrían ilustrar como se detalla a continuación:

#### 1) Preparación de N-[(S)-1-carboxibutil]-alanina de la fórmula (III)

20 En uno de los métodos, se hace reaccionar L-norvalinato de etilo de la fórmula (IV), que tiene configuración (S) en el átomo de carbono quiral, con ( $\pm$ ) éster bencilico de ácido 2-halo-propiónico racémico de la fórmula (V), en la que X es cloro o bromo, en un disolvente orgánico en presencia de una base orgánica bajo condiciones de reflujo para dar el éster bencilico de N-[-1-carboxibutil]-alanina como una mezcla de diastereómeros, es decir, una mezcla de éster bencilico de N-[-1-carboxibutil]-alanina y éster bencilico de N-[-1-carboxibutil]-alanina.

25 La reacción se puede llevar a cabo en cualquier disolvente orgánico en el que ambos reaccionantes, es decir, L-norvalinato de etilo y ( $\pm$ ) éster bencilico de ácido 2-halo-propiónico racémico, sean solubles. Son típicos de tales disolventes los disolventes de nitrilo, tales como acetonitrilo y propionitrilo; hidrocarburos clorados, tales como diclorometano, dicloroetano, cloroformo y tetracloruro de carbono; disolventes cetónicos, tales como metiletilcetona, metilisobutilcetona y acetona; y disolventes apróticos, tales como N,N-dimetilformamida y N,N-dimetilacetamida. Los disolventes de nitrilo son los preferidos, y entre estos el acetonitrilo es el disolvente más preferido.

35 El ( $\pm$ ) éster bencilico de ácido 2-halo-propiónico racémico se emplea en proporciones molares de 1 a 1,5 moles por mol de L-norvalinato de etilo, preferiblemente en proporciones molares de 1 a 1,2 moles por mol de L-norvalinato de etilo.

40 La reacción se lleva a cabo en presencia de bases orgánicas tales como dietilamina, trietilamina, piridina, 2,3-diaminopiridina, 2,4-diaminopiridina, dicitclohexilamina, N-metilmorfolina, etc. Entre estas, se prefiere la trietilamina. Típicamente, la base se emplea en proporciones molares de 1 a 5,0 moles por mol de L-norvalinato de etilo, preferiblemente en proporciones molares de 1 a 3,0 moles por mol de L-norvalinato de etilo.

45 Al final de la reacción, el disolvente orgánico se retira por evaporación y el residuo se redisuelve en un disolvente y se lava sucesivamente con una disolución acuosa de un ácido inorgánico y una base inorgánica.

50 La mezcla de diastereómeros obtenida, es decir, la mezcla de éster bencilico de N-[-1-carboxibutil]-alanina y éster bencilico de N-[-1-carboxibutil]-alanina, se puede separar por métodos conocidos en la técnica, tales como cromatografía convencional, cristalización fraccionada, cristalización mediante la formación de sales con ácidos orgánicos, tales como ácido metanosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido trifluoroacético, ácido trifluorometanosulfónico, ácido maleico, ácido fumárico, etc.

55 En un método típico de separación, una disolución de la mezcla de ésteres bencilicos de N-[-1-carboxibutil]-alanina y N-[-1-carboxibutil]-alanina en un disolvente orgánico se trata con el ácido orgánico para facilitar la formación de la sal. A esto se le añade un co-disolvente y se deja apartada la disolución para permitir la cristalización gradual de la sal de adición ácida del isómero (S) deseado, que es aislada por filtración para dar el éster bencilico de N-[-1-carboxibutil]-alanina, sal de adición ácida, en alta pureza óptica.

60 La neutralización de la sal con una base por métodos conocidos en la técnica proporciona el éster bencilico de N-[-1-carboxibutil]-alanina de la fórmula (VI) en alta pureza óptica.

65 Los disolventes que se pueden emplear para la formación de la sal y la posterior separación de los dos isómeros incluyen, entre otros, disolventes de nitrilo, tales como acetonitrilo y propionitrilo; hidrocarburos clorados, tales como diclorometano, dicloroetano, cloroformo y tetracloruro de carbono; disolventes cetónicos alifáticos, tales como metiletilcetona, metilisobutilcetona y acetona; cetonas cíclicas, tales como ciclopentanona y ciclohexanona; acetatos de alquilo, tales como acetato de metilo y acetato de etilo; hidrocarburos alifáticos, tales como n-pentano, n-hexano y n-heptano; hidrocarburos cíclicos, tales como ciclopentano y ciclohexano; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno.

## ES 2 307 923 T3

Alternativamente, se puede hacer reaccionar el L-norvalinato de etilo de la fórmula (IV), que tiene configuración (S) en el átomo de carbono quiral, con el éster bencílico del ácido (R)-2-halo-propiónico ópticamente activo de la fórmula (V<sup>1</sup>), en la que X es cloro o bromo, en un disolvente orgánico en presencia de una base orgánica bajo condiciones de reflujo para dar directamente el éster bencílico de N-[1-carboxibutil]-(S)-alanina.

5 Como en el caso en el que se emplea ( $\pm$ ) éster bencílico del ácido 2-halo-propiónico racémico de la fórmula (V), la reacción del L-norvalinato de etilo con el éster bencílico del ácido (R)-2-halo-propiónico ópticamente activo se puede llevar a cabo en cualquier disolvente orgánico en el que ambos reaccionantes, es decir, el L-norvalinato de etilo y el éster bencílico del ácido (R)-2-halo-propiónico ópticamente puro, sean solubles. Son típicos de tales disolventes 10 los disolventes de nitrilo, tales como acetonitrilo y propionitrilo; hidrocarburos clorados, tales como diclorometano, dicloroetano, cloroformo y tetracloruro de carbono; disolventes cetónicos alifáticos, tales como metiletilcetona, metilisobutilcetona y acetona; cetonas cíclicas, tales como ciclopentanona y ciclohexanona; y disolventes apróticos, tales como N,N-dimetilformamida y N,N-dimetilacetamida. Los disolventes de nitrilo son los preferidos, y entre estos el acetonitrilo es el disolvente más preferido.

15 El éster bencílico del ácido (R)-2-halo-propiónico ópticamente puro se emplea en proporciones molares de 1 a 1,5 moles por mol de L-norvalinato de etilo, preferiblemente en proporciones molares de 1 a 1,2 moles por mol de L-norvalinato de etilo.

20 La reacción se lleva a cabo en presencia de bases orgánicas tales como dietilamina, trietilamina, piridina, 2,3-diaminopiridina, 2,4-diaminopiridina, dicitclohexilamina, N-metilmorfolina, etc. Entre estas, se prefiere la trietilamina. Típicamente, la base se emplea en proporciones molares de 1 a 5,0 moles por mol de L-norvalinato de etilo, preferiblemente en proporciones molares de 1 a 3,0 moles por mol de L-norvalinato de etilo.

25 Al final de la reacción, el disolvente orgánico se retira por evaporación y el residuo se redisuelve en un disolvente y se lava sucesivamente con una disolución acuosa de un ácido inorgánico y una base inorgánica para dar el éster bencílico de N-[1-carboxibutil]-(S)-alanina de la fórmula (VI) en alta pureza óptica.

30 El compuesto (VI) así obtenido por cualquiera de los dos métodos descritos anteriormente en la presente memoria tiene un  $[\alpha_D]^{20}$  de + 47,5° (C = 1; EtOH).

El grupo protector bencilo en el compuesto (VI) así obtenido se retira después bajo condiciones de hidrogenación catalítica conocidas en la técnica en presencia de catalizadores de metales de transición del Grupo VIII, para dar la N-[(S)-1-carboxibutil]-(S)-alanina de la fórmula (III).

35 Los catalizadores se seleccionan entre paladio sobre carbón, paladio sobre alúmina, paladio sobre carbonato de bario, paladio sobre sulfato de bario, paladio sobre carbonato de calcio, paladio sobre kieselguhr (tierra de diatomeas), paladio sobre sílice-alúmina, paladio sobre gel de sílice, paladio sobre carbonato de estroncio, paladio sobre óxido de estaño, paladio sobre titania, hidróxido de paladio sobre carbón, platino sobre carbón, dióxido de platino, platino sobre alúmina, platino sobre carbonato de bario, platino sobre sulfato de bario, platino sobre carbonato de calcio, platino sobre kieselguhr (tierra de diatomeas), platino sobre sílice-alúmina, platino sobre gel de sílice, platino sobre carbonato de estroncio, platino sobre óxido de estaño, platino sobre titania, iridio sobre carbón, iridio sobre polvo de alúmina, rodio sobre carbón, hidróxido de rodio sobre carbón, rodio sobre alúmina, rodio sobre kieselguhr (tierra de diatomeas), rodio sobre sílice-alúmina, rodio sobre gel de sílice, rodio sobre titania, rutenio sobre carbón, rutenio sobre alúmina, rutenio sobre kieselguhr (tierra de diatomeas), rutenio sobre sílice-alúmina, rutenio sobre gel de sílice, rutenio sobre titania, renio sobre carbón, renio sobre alúmina, renio sobre kieselguhr (tierra de diatomeas), renio sobre sílice-alúmina, renio sobre gel de sílice, renio sobre titania, etc. El catalizador de metal del Grupo VIII mencionado anteriormente se emplea bien en la forma inactivada o bien en las formas activadas. Además, las formas adecuadas en las que se emplean los catalizadores incluyen polvo, gránulos, extrudado, pelets y esferas.

50 La hidrogenación del compuesto (VI) se lleva a cabo en un disolvente orgánico o en una mezcla de disolvente orgánico y agua. Los disolventes típicos incluyen alcoholes, tales como metanol y etanol; disolventes cetónicos alifáticos, tales como acetona, metiletilcetona y metilisobutilcetona; cetonas cíclicas, tales como ciclopentanona y ciclohexanona; disolventes de éter, tales como tetrahidrofurano, éter dietílico, éter diisopropílico, glima y diglima, hidrocarburos alifáticos, tales como n-pentano, n-hexano y n-heptano; hidrocarburos cíclicos, tales como ciclopentano y ciclohexano. Los alcoholes son los preferidos, y entre los alcoholes el etanol es el disolvente más preferido.

60 Al final de la reacción, el catalizador se retira por filtración y la evaporación del disolvente da el compuesto de la fórmula (III) de alta pureza óptica. Opcionalmente, el compuesto (III) se puede purificar adicionalmente por cristalización a partir de cualquiera de los disolventes mencionados anteriormente o mezclas de los mismos antes del uso en la siguiente etapa.

65 Los materiales de partida usados en la síntesis, a saber, L-norvalinato de etilo de la fórmula (VI), ( $\pm$ ) éster bencílico del ácido 2-halo-propiónico racémico de la fórmula (V) y éster bencílico del ácido (R)-2-halo-propiónico ópticamente activo de la fórmula (V<sup>1</sup>), se pueden preparar por métodos conocidos en la técnica o se pueden procurar a partir de fuentes comerciales. Se pueden usar tanto ésteres bencílicos de ácido 2-cloro- como 2-bromo-propiónico en la síntesis.

## ES 2 307 923 T3

### 2) Preparación de haluro de ácido N-[(S)-1-carbetoxibutil]-(S)-alanina-carboxílico (I)

La N-[(S)-1-carbetoxibutil]-(S)-alanina de la fórmula (III) obtenida en la etapa previa se convierte después en el haluro de ácido carboxílico, es decir, haluro de ácido N-[(S)-1-carbetoxibutil]-(S)-alanina-carboxílico de la fórmula (I), en la que X es cloro o bromo, por reacción con un agente de halogenación conocido en la técnica, en un disolvente orgánico anhidro adecuado en presencia de o en ausencia de un gas inerte.

El haluro de ácido carboxílico (I) se puede formar por reacción del derivado ácido carboxílico (III) empleando procedimientos como el caso de una síntesis general descrita en la patente británica GB N° 2 095 252 y la patente de EE.UU. N° 4 760 162.

La formación del haluro de ácido carboxílico se puede realizar por reacción del derivado ácido carboxílico (III) con un agente de halogenación seleccionado entre cloruro de tionilo, bromuro de tionilo, cloruro de sulfurilo, tricloruro de fósforo, tribromuro de fósforo, pentacloruro de fósforo, pentabromuro de fósforo, oxiclорuro de fósforo, cloruro de oxalilo, etc.

Típicamente, el derivado ácido carboxílico (III) se hace reaccionar con el agente de halogenación en un disolvente orgánico para formar el correspondiente haluro de ácido (I). Por ejemplo, se puede hacer reaccionar una disolución del derivado ácido carboxílico (III) en un disolvente orgánico con cloruro de tionilo, bromuro de tionilo, cloruro de sulfurilo, tricloruro de fósforo, tribromuro de fósforo, pentacloruro de fósforo, pentabromuro de fósforo, oxiclорuro de fósforo o cloruro de oxalilo para formar el haluro de ácido (I).

Así, de acuerdo con una realización específica de la presente invención, la N-[(S)-1-carbetoxibutil]-(S)-alanina de la fórmula (III) obtenida en la etapa previa se disuelve en un disolvente orgánico anhidro y se hace reaccionar con pentacloruro de fósforo, y la mezcla de reacción se agita a una temperatura que oscila entre -20°C y aproximadamente +30°C hasta que se completa la reacción. Al final de la reacción, el disolvente se retira por evaporación para dar el cloruro del ácido N-[(S)-1-carbetoxibutil]-(S)-alanina-carboxílico de la fórmula (I).

Los disolventes que se pueden usar para la formación del haluro de ácido carboxílico (I) incluyen hidrocarburos clorados, tales como diclorometano y dicloroetano, disolventes alifáticos no polares, tales como hexano, heptano, ciclohexano o cicloheptano, e hidrocarburos aromáticos, tales como benceno y tolueno. El disolvente tiene que ser anhidro, lo cual significa que el contenido de agua en el disolvente debe ser tan bajo como sea posible.

La reacción se puede realizar en presencia de un gas inerte, tal como nitrógeno y argón, o en ausencia de una atmósfera de gas inerte. Ambas condiciones no producen ninguna variación apreciable en el rendimiento y pureza del haluro de ácido carboxílico (I) obtenido.

El agente de halogenación se emplea en proporciones molares de 1,0 a 5,0 moles por mol de la N-[(S)-1-carbetoxibutil]-(S)-alanina de la fórmula (III) usada.

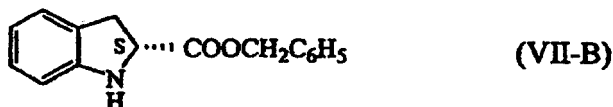
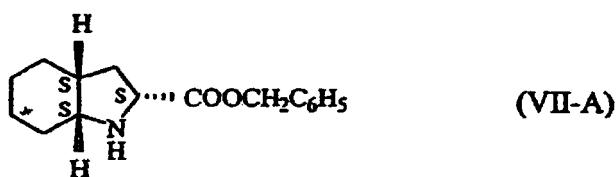
La reacción se puede llevar a cabo a temperaturas ambientales que oscilan entre -20°C y aproximadamente +30°C, la temperatura preferida está entre 20°C y 25°C.

La reacción se completa normalmente en 1 a 6 horas, dependiendo del disolvente empleado y la temperatura de la reacción.

El haluro de ácido N-[(S)-1-carbetoxibutil]-(S)-alanina-carboxílico de la fórmula (I) así formado se puede aislar retirando por evaporación el disolvente, o se puede usar la disolución del mismo en el disolvente orgánico sin aislamiento en la siguiente etapa, conduciendo a la producción de perindopril. Se encuentra que el compuesto es estable a bajas temperaturas y puede ser almacenado bien en la forma sólida o bien en la forma de disolución bajo una atmósfera de un gas inerte y en ausencia de humedad.

### 3) Preparación de Perindopril de la fórmula (II)

El haluro de ácido N-[(S)-1-carbetoxibutil]-(S)-alanina-carboxílico de la fórmula (I) se hace reaccionar con el éster bencílico del compuesto bicíclico de la fórmula (VII), en la que A significa que el anillo de seis miembros del sistema bicíclico es bien saturado o bien insaturado. Por ejemplo, cuando A significa que el anillo de seis miembros es saturado, el compuesto (VII) es el éster bencílico de (2S, 3aS, 7aS)-2-carboxiperhidroindol, que puede ser representado por la fórmula (VII-A), y cuando A significa que el anillo de seis miembros es insaturado, el compuesto (VII) es el éster bencílico del ácido indolin-2(S)-carboxílico, que puede ser representado por la fórmula (VII-B). La reacción del compuesto (I) con el compuesto (VII-A) ó (VII-B) se lleva a cabo en un disolvente orgánico a temperatura baja o ambiente y en presencia de una base para facilitar la formación del enlace peptídico y de este modo dar el compuesto de la fórmula (VIII), en la que A tiene el mismo significado que el definido anteriormente en la presente memoria.



El éster bencílico de (2S, 3aS, 7aS)-2-carboxiperhidroindol de la fórmula (VII-A) es un compuesto conocido que se puede preparar de acuerdo con los métodos descritos en la patente de EE.UU. N° 4 508 749, la patente de EE.UU. N° 4 879 392, la patente de EE.UU. N° 4 935 525, la patente de EE.UU. N° 5 258 525, la patente europea EP N° 0 037 231, la patente europea EP N° 0 084 164, la patente europea EP N° 0 115 345, la patente europea EP N° 0 173 199 y la patente europea EP N° 0 132 580.

De manera similar, el éster bencílico del ácido indolin-2(S)-carboxílico (VII-B) también es un compuesto conocido y se puede preparar de acuerdo con los métodos descritos en la patente de EE.UU. N° 4 914 214.

La reacción del compuesto (I) con cualquiera de los dos compuestos (VII-A) ó (VII-B) se puede realizar en disolventes orgánicos, preferiblemente disolventes anhidros, seleccionados entre hidrocarburos clorados, tales como diclorometano y dicloroetano; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno y tolueno; hidrocarburos alifáticos, tales como hexano, heptano, ciclopentano y ciclohexano. De todos los disolventes, los preferidos son los hidrocarburos clorados.

La reacción se puede llevar a cabo a temperaturas entre bajas y ambientales, que oscilan entre -20°C y +30°C, preferiblemente entre -10°C y -15°C. La reacción se completa en 30 min a 2 horas, dependiendo de la temperatura empleada.

La reacción se lleva a cabo en presencia de bases orgánicas tales como dietilamina, trietilamina, piridina, 2,3-diaminopiridina, 2,4-diaminopiridina, dicitlohexilamina, N-metilmorfolina, etc. Entre estas, se prefiere la trietilamina. Típicamente, la base se emplea en proporciones molares de 1,0 a 5,0 moles por mol de compuesto (VII), preferiblemente en proporciones molares de 1 a 3,0 moles por mol de compuesto (VII). Más típicamente, la base se emplea en proporciones molares de 1 a 5,0 moles por mol de compuesto (VII-A), preferiblemente en proporciones molares de 1 a 3,0 moles por mol de compuesto (VII-A).

La proporción molar del éster bencílico de (2S,3aS,7aS)-2-carboxiperhidroindol de la fórmula (VII-A) y el éster bencílico del ácido indolin-2(S)-carboxílico (VII-B) empleados puede estar entre 0,85 y 0,90 moles por mol del compuesto de la fórmula (I).

El éster bencílico del compuesto de la fórmula (VIII) así obtenido por la reacción del compuesto de la fórmula (I) y el compuesto de la fórmula (VII-A), en la que A significa que el anillo de seis miembros del sistema bicíclico es saturado, se puede aislar por evaporación del disolvente orgánico, o, preferiblemente, se puede usar la disolución que contiene el mismo, sin aislamiento, para la hidrogenación catalítica, por la cual el grupo protector bencilo es escindido para dar perindopril de la fórmula (II).

De manera similar, el éster bencílico del compuesto de la fórmula (VIII) así obtenido por la reacción del compuesto de la fórmula (I) y el compuesto de la fórmula (VII-B), en la que A significa que el anillo de seis miembros del sistema bicíclico es insaturado, se puede aislar por evaporación del disolvente orgánico, o, preferiblemente, se puede usar la disolución que contiene el mismo, sin aislamiento, para la hidrogenación catalítica, con una reducción concurrente del anillo aromático y desbencilación para dar perindopril de la fórmula (II).

El grupo protector bencilo en el compuesto (VIII) así obtenido, en el que A significa que el anillo de seis miembros del sistema bicíclico es saturado, se puede retirar después bajo condiciones de hidrogenación catalítica conocidas en la técnica en presencia de catalizadores de metales de transición del Grupo VIII para dar perindopril de la fórmula (II).

De manera similar, el grupo protector bencilo y el anillo aromático en el compuesto (VIII) así obtenido, en el que A significa que el anillo de seis miembros del sistema bicíclico es insaturado, se puede retirar después bajo condiciones de hidrogenación catalítica conocidas en la técnica en presencia de catalizadores de metales de transición del Grupo VIII para dar perindopril de la fórmula (II).

## ES 2 307 923 T3

Los catalizadores se seleccionan entre paladio sobre carbón, paladio sobre alúmina, paladio sobre carbonato de bario, paladio sobre sulfato de bario, paladio sobre carbonato de calcio, paladio sobre kieselguhr (tierra de diatomeas), paladio sobre sílice-alúmina, paladio sobre gel de sílice, paladio sobre carbonato de estroncio, paladio sobre óxido de estaño, paladio sobre titania, hidróxido de paladio sobre carbón, platino sobre carbón, dióxido de platino, platino sobre alúmina, platino sobre carbonato de bario, platino sobre sulfato de bario, platino sobre carbonato de calcio, platino sobre kieselguhr (tierra de diatomeas), platino sobre sílice-alúmina, platino sobre gel de sílice, platino sobre carbonato de estroncio, platino sobre óxido de estaño, platino sobre titania, iridio sobre carbón, iridio sobre polvo de alúmina, rodio sobre carbón, hidróxido de rodio sobre carbón, rodio sobre alúmina, rodio sobre kieselguhr (tierra de diatomeas), rodio sobre sílice-alúmina, rodio sobre gel de sílice, rodio sobre titania, rutenio sobre carbón, rutenio sobre alúmina, rutenio sobre kieselguhr (tierra de diatomeas), rutenio sobre sílice-alúmina, rutenio sobre gel de sílice, rutenio sobre titania, renio sobre carbón, renio sobre alúmina, renio sobre kieselguhr (tierra de diatomeas), renio sobre sílice-alúmina, renio sobre gel de sílice, renio sobre titania, etc. El catalizador de metal de transición mencionado anteriormente se emplea bien en la forma inactivada o bien en las formas activadas. Además, las formas adecuadas en las que se emplean los catalizadores incluyen polvo, gránulos, extrudado, pelets y esferas.

La hidrogenación del compuesto (VII), en el que A significa que el anillo de seis miembros del sistema bicíclico es saturado o insaturado, se puede realizar en un disolvente orgánico o una mezcla de disolventes orgánicos, o en un disolvente orgánico o una mezcla de disolventes orgánicos en mezcla con agua. Los disolventes típicos incluyen alcoholes, tales como metanol y etanol; disolventes cetónicos alifáticos, tales como acetona, metiletilcetona y metilisobutilcetona; cetonas cíclicas, tales como ciclopentanona y ciclohexanona; disolventes de éter, tales como tetrahydrofurano, éter dietílico, éter diisopropílico, glima y diglima; hidrocarburos alifáticos, tales como n-pentano, n-hexano y n-heptano; hidrocarburos cíclicos, tales como ciclopentano y ciclohexano, e hidrocarburos aromáticos, tales como benceno y tolueno. Los alcoholes son los preferidos, y entre los alcoholes el etanol es el disolvente más preferido.

Al final de la reacción, el catalizador se retira por filtración y la evaporación del disolvente da perindopril (II) de alta pureza óptica conforme a las especificaciones de la farmacopea. Opcionalmente, el compuesto (II) se puede purificar adicionalmente por cristalización a partir de cualquiera de los disolventes mencionados anteriormente o mezclas de los mismos antes de convertirlo en la sal de erbumina fisiológicamente aceptable.

De los dos métodos descritos anteriormente en la presente memoria, la preparación de perindopril (II) por condensación del haluro de N-[(S)-1-carboxibutil]-(S)-alanilo de la fórmula (I) con (2S, 3aS, 7aS)-2-carboxiperhidroindol de la fórmula (VII-A), seguido de hidrogenación catalítica, es el más preferido.

La formación de la sal de erbumina de perindopril (II) se puede llevar a cabo por cualquiera de los métodos conocidos descritos en la patente de EE.UU. N° 4 914 214 y la solicitud PCT publicada como WO 01/58868. La perindopril erbumina así obtenida se puede cristalizar posteriormente para proporcionar la forma cristalina  $\alpha$  como se describe en la solicitud PCT publicada como WO 01/87835, la forma cristalina  $\beta$  como se describe en la solicitud PCT publicada como WO 01/87836, o la forma cristalina  $\gamma$  como se describe en la solicitud PCT publicada como WO 01/83439.

La síntesis de perindopril de la fórmula (II) de acuerdo con la presente invención se resume de manera esquemática en el Esquema I.

(Esquema pasa a página siguiente)



## ES 2 307 923 T3

se extrajo de nuevo con éter diisopropílico (200 ml x 2). La capa orgánica combinada se concentró a presión reducida para proporcionar 103 g del compuesto del título como un aceite.

IR: 1758 y 1728  $\text{cm}^{-1}$

PMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0,65-1,5 (m, 13H, 2 X  $-\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_3\text{H}_7$ ); 2,00 (s, 1H,  $-\text{NH}-$ ); 2,90-3,55 (m, 2 X  $-\text{CH}-$ ); 3,85 (q, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ); 5,2 (s, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ); 7,3 (m, 5H, ArH).

### Etapa II

#### *Preparación de la sal de maleato del éster bencílico de N-[1-(S)-etoxicarbonil-1-butil]-(S)-alanina*

A una disolución del aceite obtenido en la Etapa I (100 g, 0,325 moles) en acetona (250 ml) se le añadió ácido maleico (22,67 g, 0,195 moles). La disolución se agitó y se le añadió ciclohexano (600 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2,5-2 h, y después se enfrió gradualmente hasta 22-25°C y después adicionalmente hasta 0-5°C. El sólido que cristalizó se recogió por filtración y se secó a 45-50°C a presión reducida para dar 42 g de la sal de maleato del éster bencílico de N-[1-(S)-etoxicarbonil-1-butil]-(S)-alanina. La recrystalización a partir de acetona y ciclohexano dio 38 g del producto, que tenía la pureza óptica deseada.

$[\alpha_D^{20}]$ : 18,8 (C = 1/EtOH)

Punto de fusión: 100°C.

PMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0,95 (t, 3H,  $-\text{CH}_3$ ); 1,25 (t, 3H,  $-\text{CH}_3$ ); 1,5 (bq, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ); 1,6 (d, 3H,  $-\text{CH}_3$ ); 1,8 (q, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ); 3,6 (t, 1H,  $-\text{CH}-$ ); 3,8 (q, 1H,  $-\text{CH}-$ ); 4,25 (q, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ); 5,25 (s, 1H,  $-\text{CH}_2-$ ); 6,25 (s, 2H,  $-\text{CH}-$ ); 7,30 (s, 5H, ArH); 9,00 (bs, 3H,  $-\text{NH}-$ ,  $-\text{COOH}$ ).

### Etapa III

#### *Preparación de éster bencílico de N-[1-(S)-etoxicarbonil-1-butil]-(S)-alanina (VI)*

A una suspensión de la sal de maleato obtenida en la Etapa II (23 g) en agua (100 ml) y diclorometano (200 ml) se le añadió una disolución acuosa de amoniaco (25%) hasta que el pH de la mezcla de reacción permaneció constante en el intervalo de 8,5-9,0. La capa orgánica se separó y se concentró a vacío para proporcionar 16 g del compuesto del título como un aceite.

$[\alpha_D^{20}]$ : 47,5 (C = 1/EtOH)

PMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0,95 (t, 3H,  $-\text{CH}_3$ ); 1,25 (t, 3H,  $-\text{CH}_3$ ); 1,5 (bq, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ); 1,6 (d, 3H,  $-\text{CH}_3$ ); 1,8 (q, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ); 3,6 (t, 1H,  $-\text{CH}-$ ); 3,8 (q, 1H,  $-\text{CH}-$ ); 4,25 (q, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ); 5,25 (s, 1H,  $-\text{CH}_2-$ ); 7,30 (s, 5H, ArH); 9,00 (bs, H,  $-\text{NH}-$ ).

### Etapa IV

#### *Preparación de N-[1-(S)-etoxicarbonil-1-butil]-(S)-alanina (III)*

Una disolución del aceite obtenido en la Etapa III (14,5 g) en etanol absoluto (150 ml) se hidrogenó en presencia de carbón vegetal con paladio al 10% (0,8 g) bajo una presión de 276-310 kPa (40-45 psi) durante 1,5-2 horas. La mezcla de reacción se concentró después a presión reducida para proporcionar un sólido. Este se secó a 40-45°C a vacío para dar 8,7 g del compuesto del título.

$[\alpha_D^{20}]$ : 4,6 (C = 1/EtOH)

Punto de fusión: 148°C.

PMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 0,9 (t, 3H,  $-\text{CH}_3$ ); 1,15 (t, 6H, 2 X  $-\text{CH}_3$ ); 1,2-1,4 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ); 1,45-1,6 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ); 3,0-3,3 (m, 2H, 2 X  $-\text{CH}-$ ); 4,0-4,2 (q, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ).

### Ejemplo 2

#### *Preparación de N-[1-(S)-etoxicarbonil-1-butil]-(S)-alanina (III)*

### Etapa I

#### *Preparación de éster bencílico de N-[1-(S)-etoxicarbonil-1-butil]-(S)-alanina*

A una disolución de L-norvalinato de etilo (IV, 62 g, 0,427 moles) en acetonitrilo (300 ml) se le añadió sucesivamente (R)-2-bromo-propionato de bencilo ( $V^1$ , 20 g, 0,0822 moles) y trietilamina (28 ml, 0,2016 moles). La mezcla de reacción se llevó a reflujo durante 7-8 horas. El disolvente en exceso se retiró por destilación a presión reducida

## ES 2 307 923 T3

para proporcionar un aceite espeso. El aceite se disolvió en una mezcla de éter diisopropílico (80 ml) y agua (40 ml). La fase orgánica se extrajo en una disolución de ácido clorhídrico al 10% (40 ml x 2). Los extractos ácidos orgánicos se hicieron alcalinos por adición de una disolución acuosa de carbonato de sodio. La capa orgánica combinada se concentró a presión reducida para proporcionar 103 g del compuesto del título como un aceite.

IR: 1758 y 1728  $\text{cm}^{-1}$

PMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0,65-1,5 (m, 13H, 2 X  $-\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_3\text{H}_7$ ); 2,00 (s, 1H,  $-\text{NH}-$ ); 2,90-3,55 (m, 2 X  $-\text{CH}-$ ); 3,85 (q, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ); 5,2 (s, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ); 7,3 (m, 5H, ArH).

### Etapa II

#### *Preparación de N-[1-(S)-etoxicarbonil-1-butil]-(S)-alanina (III)*

Una disolución de éster bencílico de N-[1-(S)-etoxicarbonil-1-butil]-(S)-alanina (14,5 g, obtenido en la Etapa I) en etanol (150 ml) se hidrogenó en presencia de carbón vegetal con paladio al 10% (0,8 g) bajo una presión de 276-310 kPa (40-45 psi) durante 1,5-2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un aceite. La cristalización a partir de una mezcla de acetonitrilo y etanol (1:3) dio 6,1 g del compuesto del título.

$[\alpha_D^{20}]$ : 4,6 ( $\text{C} = 1/\text{EtOH}$ )

Punto de fusión: 148°C.

PMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 0,9 (t, 3H,  $-\text{CH}_3$ ); 1,15 (t, 6H, 2 X  $-\text{CH}_3$ ); 1,2-1,4 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ); 1,45-1,6 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ); 3,0-3,3 (m, 2H, 2 X  $-\text{CH}-$ ); 4,0-4,2 (q, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ).

### Ejemplo 3

#### *Preparación de cloruro de N-[1-(S)-etoxicarbonil-1-butil]-(S)-alanilo (I)*

A una suspensión de N-[1-(S)-etoxicarbonil-1-butil]-(S)-alanina (III, 1,5 g, 0,0069 moles) en n-hexano (10 ml) se le purgó con gas cloruro de hidrógeno seco a 25-30°C bajo agitación. A esto se le añadió pentacloruro de fósforo finamente molido (1,8 g, 0,0086 moles) en cuatro lotes, cada uno después de un intervalo de 10 min. Después de la adición completa, la mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h. El sólido precipitado se filtró y se lavó con hexano para dar 1,88 g del compuesto del título (I).

IR,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1741 y 1791

PMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 0,90 (3H, t,  $-\text{CH}_3$ ); 1,15 (3H, t,  $-\text{CH}_3$ ); 1,2-1,5 (5H, m,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_3-$ ); 1,5-1,9 (2H, m,  $-\text{CH}_2-$ ); 3,8-4,3 (4H, m, 2 X  $-\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}_2$ ); 9,6 (1H, bs,  $-\text{NH}-$ ).

### Ejemplo 4

#### *Preparación de Perindopril (II)*

##### Etapa I

##### *Preparación de éster bencílico de perindopril (VIII)*

A una disolución de éster bencílico del ácido (2S, 3aS, 7aS)-octahidroindol-2-carboxílico (VII-A, 1,6 g, 0,0062 moles) y trietilamina (2,9 ml, 0,0208 moles) en diclorometano (10 ml) se le añadió una suspensión de cloruro de N-[1-(S)-etoxicarbonil-1-butil]-(S)-alanilo (I, 1,88 g, 0,0069 moles) en diclorometano (10 ml) a entre -10 y -15°C y a lo largo de un periodo de 25-30 min.

Después de la adición completa, la temperatura de la reacción fue elevada gradualmente hasta 25-30°C. La mezcla de reacción se calmó con agua (20 ml). La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con HCl al 5% (10 ml x 2 veces), una disolución de carbonato de sodio acuoso al 10% (10 ml x 2 veces) y agua (10 ml x 2 veces). La capa orgánica se concentró a presión reducida a 40-45°C para dar 2,3 g del éster bencílico (VIII).

##### Etapa II

##### *Preparación de Perindopril (II)*

El éster bencílico de perindopril (1,4 g) obtenido en la Etapa I se disolvió en etanol absoluto (15 ml). A la disolución se le añadió Pd-C al 10% (5% en peso) y la mezcla se hidrogenó a 20-22°C durante 3 horas hasta que se completó la reacción. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró bajo presión reducida a 45°C para dar 1,3 g de perindopril (II).

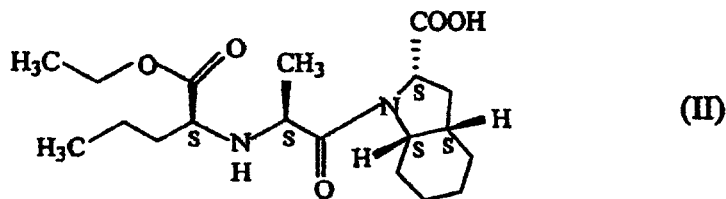
## ES 2 307 923 T3

El método de síntesis de perindopril de acuerdo con la presente invención, discutido e ilustrado anteriormente, ofrece diversas ventajas sobre los métodos de la técnica anterior, que incluyen:

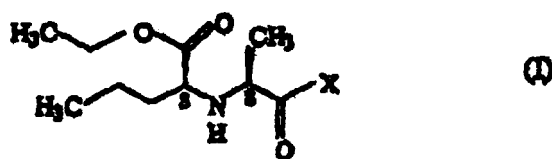
- 5 (a) a diferencia de la reacción de N-carboanhídrido de N-[(S)-1-carbetoxibutil]-(S)-alanina y (2S, 3aS, 7aS)-2-carboxiperhidroindol (VII-A), en la que el carboxianhídrido usado se prepara usando productos químicos peligrosos y tóxicos como el fosgeno, los haluros de ácido usados en el procedimiento de la invención se pueden preparar fácilmente sin el uso de ningún compuesto peligroso, y una vez formados se pueden usar como tales para la reacción con el compuesto bicíclico para obtener perindopril.
- 10 (b) a diferencia de la reacción de N-[(S)-1-carbetoxibutil]-(S)-alanina y (2S, 3aS, 7aS)-2-carboxiperhidroindol (VII-A), la reacción con el haluro de ácido (I) usado en el presente procedimiento se puede llevar a cabo en ausencia de agentes de acoplamiento tóxicos, peligrosos y costosos como la diciclohexilcarboxidiimida y el 1-hidroxibenzotriazol,
- 15 (c) a diferencia de la reacción de N-[(S)-1-carbetoxibutil]-(S)-alanina y (2S, 3aS, 7aS)-2-carboxiperhidroindol (VII-A), la reacción con el haluro de ácido (I) usado en el procedimiento de la invención no requiere ninguna intervención de un catalizador y no requiere ninguna condición alcalina o ácida,
- 20 (d) la reacción de condensación seguida en el procedimiento de la invención es altamente estereoselectiva, dando perindopril (II) que tiene configuración (S) en todos los cinco centros quirales de la molécula, conforme a las especificaciones de la farmacopea, y
- (e) es simple y rentable.
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de perindopril de la fórmula (II) o sus derivados y/o sales farmacéutica-  
5 mente aceptables del mismo,



15 que comprende la reacción del compuesto de la fórmula (I),



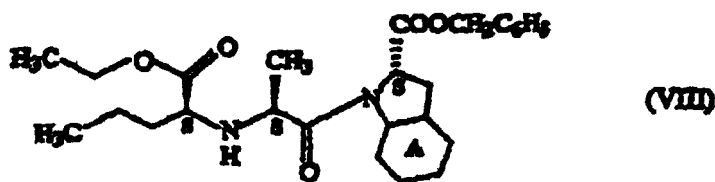
25 en la que X es cloro o bromo,

con el compuesto de la fórmula (VII)



35 en la que A significa que el anillo de seis miembros del sistema bicíclico es bien saturado o bien insaturado,

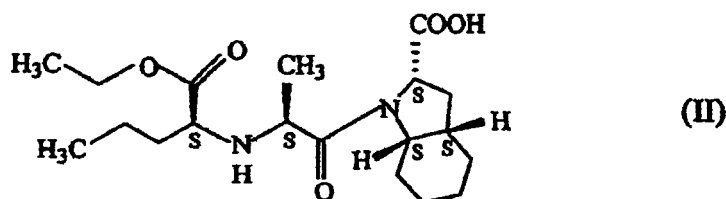
en un disolvente seleccionado entre diclorometano o dicloroetano a entre -10°C y -15°C para dar el compuesto de  
40 la fórmula (VIII),



50 en la que A es como se define anteriormente,

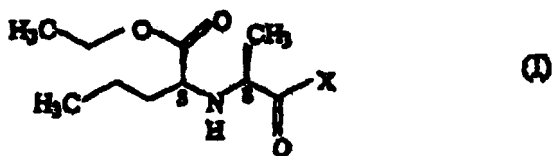
seguido de una hidrogenación catalítica del compuesto de la fórmula (VIII) así obtenido para dar perindopril, de la  
fórmula (II).

2. Un procedimiento para la preparación de perindopril de la fórmula (II) o sus derivados y/o sales farmacéutica-  
55 mente aceptables del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1



que comprende la reacción del compuesto de la fórmula (I),

5



10

en la que X es cloro o bromo,

15

con éster bencílico de (2S, 3aS, 7aS)-2-carboxiperhidroindol de la fórmula (VII-A)

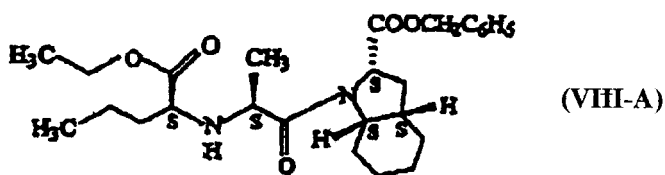
20



25

en un disolvente seleccionado entre diclorometano o dicloroetano a entre -10°C y -15°C y en presencia de una base para dar el compuesto de la fórmula (VIII-A),

30



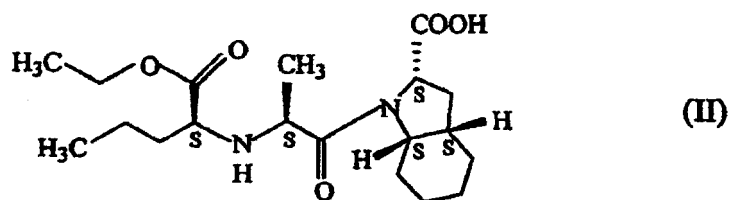
35

e hidrogenación catalítica del compuesto de la fórmula (VIII-A) para producir perindopril de la fórmula (II).

40

3. Un procedimiento para la preparación de perindopril de la fórmula (II) o sus derivados y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1

45

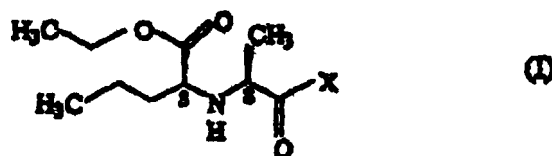


50

55

que comprende la reacción del compuesto de la fórmula (I),

60

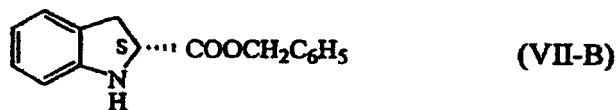


65

en la que X es cloro o bromo,

con éster bencílico del ácido indolin-2(S)-carboxílico,

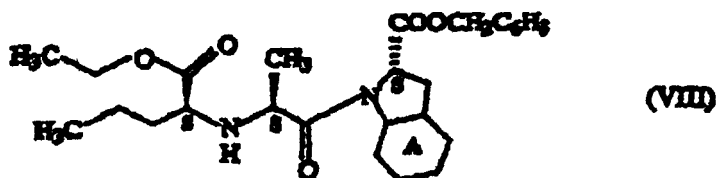
5



10

en un disolvente seleccionado entre diclorometano y dicloroetano a entre -10°C y -15°C y en presencia de una base para dar el compuesto de la fórmula (VIII), en la que A es aromático,

15



20

e hidrogenación catalítica del compuesto de la fórmula (VIII) para producir perindopril de la fórmula (II).

25

4. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que las proporciones molares del compuesto de la fórmula (VII) están entre 0,85 y 0,90 moles por mol del compuesto de la fórmula (I).

30

5. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que la reacción se lleva a cabo en presencia de una base orgánica seleccionada entre dietilamina, trietilamina, piridina, 2,3-diaminopiridina, 2,4-diaminopiridina, dicitohexilamina y N-metil-morfolina.

35

6. Un procedimiento según la reivindicación 5, en el que las proporciones molares de la base están entre 1 y 5,0 moles por mol de compuesto (VII), preferiblemente en proporciones molares de 1 a 3,0 moles por mol del compuesto (VII).

40

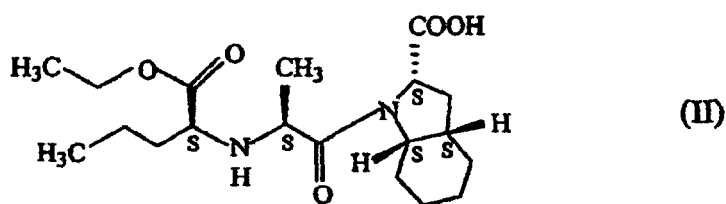
7. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que la hidrogenación catalítica del compuesto (VIII) para dar el compuesto (II) se lleva a cabo en presencia de un catalizador de un metal de transición del Grupo VIII.

45

8. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el compuesto (VIII), antes de dicha hidrogenación catalítica, es aislado por evaporación del disolvente orgánico.

50

9. Un procedimiento según la reivindicación 2, en el que en dicha etapa de hidrogenación catalítica el grupo protector bencilo es escindido para dar dicho perindopril de la fórmula (II)



55

10. Un procedimiento según la reivindicación 3, en el que dicho compuesto (VIII) junto con el disolvente orgánico se usa para la hidrogenación catalítica con reducción concurrente del anillo aromático y debencilación para dar perindopril de la fórmula (II).

60

65