



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 314 583**

(51) Int. Cl.:
A61K 31/404 (2006.01)
C07D 209/42 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA REVISADA

T4

(96) Número de solicitud europea: **05113099 .5**
(96) Fecha de presentación : **30.12.2005**
(97) Número de publicación de la solicitud: **1679072**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **12.07.2006**

(54) Título: **Proceso para síntesis de los derivados del ácido (2S,3aS,7aS)-1-(S)-alanil-octahidro-1H-indol-2-carboxílico y su utilización en la síntesis de perindopril.**

(30) Prioridad: **06.01.2005 IN MU0017/05**

(45) Fecha de publicación de la mención y de la traducción de patente europea: **16.03.2009**

(45) Fecha de la publicación de la mención de la traducción revisada BOPI: **18.05.2009**

(45) Fecha de publicación de la traducción revisada de patente europea: **18.05.2009**

(73) Titular/es: **IPCA Laboratories Limited**
48, Kandivli Industrial Estate
Mumbai, Maharashtra 400 067, IN

(72) Inventor/es: **Kumar, Ashok;**
Soudagar, Satish Rajanikant;
Mathur, Arpana;
Gunjal, Sanjay Tukaram;
Panda, Nalinakshya Balaram y
Jadhav, Dilip Uttam

(74) Agente: **Ponti Sales, Adelaida**

ES 2 314 583 T4

DESCRIPCIÓN

Proceso para síntesis de los derivados del ácido (2S,3aS,7aS)-1-(S)-alanil-octahidro-1H-indol-2-carboxílico y su utilización en la síntesis de perindopril.

Campo de la invención

La presente invención se refiere al procedimiento para fabricar compuestos farmacéuticamente activos y sus intermedios, en particular al procedimiento para fabricar el ácido (2S,3aS,7aS)-1-[(2S)-2-[(1S)-1-(etoxicarbonil)butil]amino]-1-oxopropil]-octahidro-1H-indol-2-carboxílico, frecuentemente conocido como perindopril; sus sales, como la sal de *terc*-butilamina; y sus nuevos compuestos intermedios, específicamente los ésteres aralquílicos del perindopril.

Antecedentes y estado de la técnica anterior

El perindopril (fórmula IA) y sus sales farmacéuticamente aceptables, especialmente la sal de *terc*-butilamina (fórmula IB), tienen propiedades farmacológicamente valiosas. Su propiedad principal radica en la inhibición de la enzima que convierte la angiotensina I (o cininasa II), precursora para la formación de la enzima angiotensina II, lo que permite, por una parte, impedir la conversión del decapeptido angiotensina I en el octapeptido angiotensina II (vasoconstrictor) y, por otra parte, evitar la degradación de la bradisinina (vasodilatador) en el péptido inactivo. Estas dos acciones contribuyen a los efectos beneficiosos del perindopril o de sus sales en las cardiovasculopatías, especialmente la hipertensión arterial y la insuficiencia cardíaca. La utilización del perindopril en estos tratamientos exige gran pureza del compuesto final en la fabricación a gran escala.

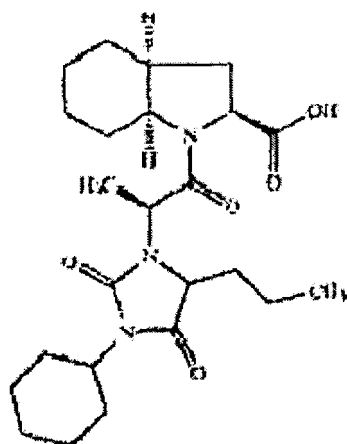
El perindopril, su preparación y su utilización terapéutica se describieron por primera vez en la especificación de patente europea n.º EP 0049658.

En *Tetrahedron Letters* 23, (16), 1677-1680, (1982) se describió una vía alternativa para sintetizar el perindopril, en la que el (2S,3aS,7aS)-octahidroindol-2-carboxilato de *terc*-butilo se acopló con el éster etílico de la N-[(S)-1-carboxibutil]-(S)-alanina (fórmula III) en presencia de trietilamina, diciclohexilcarbodiimida (DCC) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) y, posteriormente, se desprotegió el grupo protector de éster *terc*-butilico del intermedio resultante. La sal de *terc*-butilamina (erbumina) del perindopril se describió por primera vez en dicha publicación.

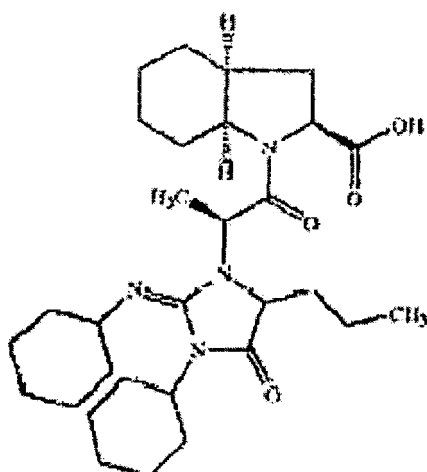
Posteriormente, la patente europea n.º EP 0308341 describe un procedimiento similar para el perindopril que pretende ser un procedimiento industrial mediante la reacción de los ésteres del ácido (2S,3aS,7aS)-octahidroindol-2-carboxílico de fórmula II con el éster etílico de la N-[(S)-1-carboxibutil]-(S)-alanina de fórmula III utilizando trietilamina, DCC y HOBT para dar lugar al compuesto de fórmula IV, seguido de la desprotección selectiva del grupo éster por métodos conocidos en el estado de la técnica para obtener el perindopril (fórmula IA). Los grupos formadores de ésteres para el éster del ácido (2S,3aS,7aS)-octahidroindol-2-carboxílico se seleccionan entre el bencilo y los grupos alquilo. La sal de erbumina del perindopril (fórmula IB) se obtiene posteriormente al combinar la *terc*-butilamina con el perindopril (fórmula IA).

Sin embargo, como ya han observado otros, el producto obtenido por el procedimiento anterior contiene muchas impurezas, lo que dificulta el aislamiento del producto incluso a escala de laboratorio. La mejora del procedimiento, abordando parte de los problemas, ha sido objeto de las solicitudes de patente de los Estados Unidos de América n.º US 2003/0069431 y la patente internacional WO 0364388.

La solicitud de patente de los Estados Unidos de América n.º 2003/0069431 describe un procedimiento modificado para fabricar el perindopril y su sal de *terc*-butilamina con los mismos reactivos. En ella se describe la reacción del (2S,3aS,7aS)-octahidroindol-2-carboxilato de bencilo con el éster etílico de la N-[(S)-1-carboxibutil-11-(S)-alanina en el disolvente acetato de etilo, en presencia de pequeñas cantidades molares de HOBT y DCC, y en presencia o ausencia de trietilamina, por lo que las impurezas de fórmula VII y fórmula VIII en el perindopril descienden por debajo del 0,1 y del 0,2%, respectivamente, pero con purificaciones adicionales.

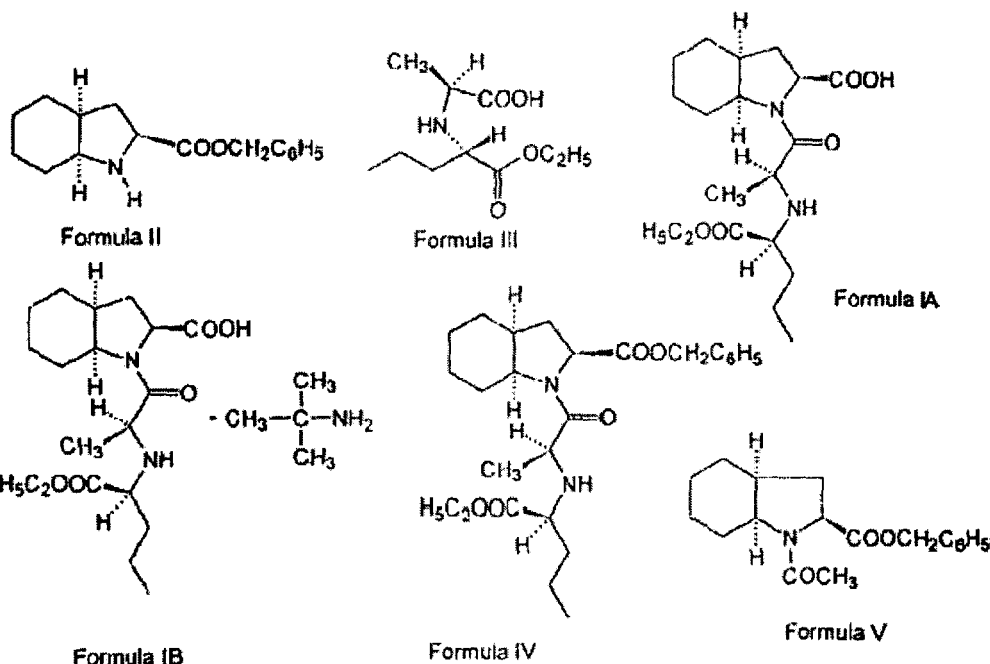


Formula VII



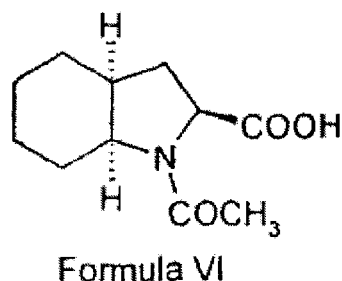
Formula VIII

De acuerdo con el procedimiento mencionado en la solicitud de patente internacional n.º WO 03/064388, el compuesto de fórmula III está N-protegido mediante derivados adecuados del ácido carbónico. A continuación, el grupo de ácido carboxílico se convierte en su cloruro ácido, y después se hace reaccionar con el ácido octahidroindol-2-carboxílico, lo que produce perindopril de mayor pureza. También evita utilizar DCC. Se han publicado otras patentes de procedimiento tales como las patentes europeas EP 1371659, EP 1380591, EP 1380590, EP 1362864 y EP 1367061, que reivindican la minimización de los problemas relacionados con el estado anterior de la técnica, a saber, la pureza del perindopril. En estas descripciones, la vía de síntesis y los productos intermedios son diferentes de los procedimientos descritos anteriormente.



Un estudio exhaustivo del estado anterior de la técnica indica que la vía de procedimiento descrita en *Tetrahedron Letters* 1982, 23 (16), 1677-1680, es la que mejor se adapta a la producción industrial y es, comparativamente, más económica a la hora de producir perindopril o su sal de erbumina, siempre y cuando evite la formación de impurezas y elimine la necesidad de etapas de purificación adicionales. La solicitud de patente internacional WO 01/58868 abordó este problema en cierta medida al reducir dos impurezas en fórmula VII y fórmula VIII que proporcionan una mejora en la calidad del producto.

Los procedimientos mencionados en la patente europea EP 0308341 y en la patente internacional WO 01/58868 describen la utilización del acetato de etilo como disolvente en la etapa de acoplamiento del aminoácido. En estas condiciones de acoplamiento, se forma una impureza principal, a saber, el N-acetil-(2S,3aS,7aS)-octahidroindol-2-carboxilato de bencilo (fórmula V). Se ha identificado que la formación de esta impureza está asociada con la utilización del acetato de etilo como disolvente, ya que éste actúa como acilante para formar la impureza de fórmula V. En esta etapa es muy difícil retirar dicha impureza, ya que la naturaleza de la misma y los productos resultantes acoplados es muy similar. También es difícil retirar la impureza en la siguiente etapa, a saber, la desbencilación. El producto acoplado (fórmula IV) da el perindopril (fórmula IA), mientras que el compuesto de fórmula V también se obtiene desbencilado para formar el ácido N-acetil-(2S,3aS,7aS)-octahidroindol-2-carboxílico (fórmula VI), que de nuevo constituye una impureza en el perindopril final. Puesto que la parte heterocíclica que contiene el grupo de ácido carboxílico está presente tanto en el perindopril (fórmula IA) como en su impureza (fórmula VI), durante la formación de la sal del perindopril con la *terc*-butilamina, el compuesto de fórmula VI permanece invariablemente contaminado con la sal de erbumina final del perindopril (fórmula IB).



Otro informe (WO 2004/099138) describió la desbencilación del bencil-perindopril en presencia de *terc*-butilamina para aislar directamente la sal de erbumina del perindopril después de la desbencilación. Aunque este procedimiento reduce una etapa del procedimiento, es decir, la formación de la sal de *terc*-butilamina, el procedimiento no acomete contra las impurezas generadas en la etapa de acoplamiento peptídico, a saber, la formación del bencil-perindopril, y no hay ningún informe sobre medios eficaces para purificar el producto. Esto conduce de nuevo a repetir la purificación de la sal de erbumina final del perindopril para obtener una pureza farmacéuticamente aceptable.

Aunque se puede controlar hasta cierto punto la formación de impurezas variando los disolventes o cambiando los catalizadores del acoplamiento, los problemas de aislamiento y purificación del bencil-perindopril, así como del perindopril resultante, persisten. Puesto que no hay un medio eficaz para purificar el bencil-perindopril, que es un producto oleaginoso, es difícil garantizar la pureza del bencil-perindopril y, por lo tanto, la del perindopril. Por ello se necesitan purificaciones adicionales en la etapa de formación de la sal de *terc*-butilamina, lo que conlleva pérdidas importantes del producto final, el perindopril erbumina.

A partir de la descripción anterior, queda patente que la clave para el éxito del procedimiento está en la pureza del éster bencilico del perindopril obtenido después de acoplar los compuestos intermedios de fórmulas II y III. La presente invención está pensada para abordar estos problemas, y en ella se aporta un método para aislar el bencil-perindopril de la fórmula IV, con el fin de desprenderse de las impurezas originadas en la reacción de acoplamiento peptídico. Por lo tanto, se traduce en perindopril erbumina de pureza elevada, el objeto de la presente invención.

Objetivo de la presente invención

El principal objetivo de la presente invención es proporcionar un procedimiento industrial capaz de ofrecer una elevada pureza del perindopril o de sus sales, y mejoras de los mismos. Un objetivo adicional es proporcionar compuestos intermedios adecuados y útiles para la síntesis del perindopril o de su sal de pureza elevada. Otro objetivo más es proporcionar un procedimiento adecuado y métodos para purificar el bencil-perindopril que ofrezcan una pureza mayor para utilizarlo en la síntesis.

Resumen de la invención

En consecuencia, en un aspecto, la presente invención da a conocer nuevos ésteres aralquílicos del perindopril, representados por la fórmula general IVA, para la síntesis de perindopril erbumina. Los ácidos capaces de formar la sal del éster aralquílico del perindopril incluyen ácidos orgánicos (quirales y aquilares) e inorgánicos. Ejemplos de nuevas sales en la presente invención son, pero no se limitan a, sal del ácido bencil-perindopril-ftálico, sal del ácido bencil-perindopril-tartárico, fosfato de bencil-perindopril, canfor-sulfonato de bencil-perindopril, sal del ácido oxálico de bencil-perindopril, citrato de bencil-perindopril, (-)-di-*p*-toluol-tartrato de bencil-perindopril, (+)-di-*p*-toluol-tartrato de bencil-perindopril, (+)-dibenzoil-tartrato de bencil-perindopril o similares.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a la utilización de nuevas sales intermedias del éster aralquílico del perindopril de la presente invención para la síntesis del perindopril erbumina con una pureza farmacéuticamente aceptable y un mayor rendimiento.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar sales de los ésteres aralquílicos del perindopril de fórmula IVA, cuyo procedimiento implica la condensación de un éster aralquílico del octahidroindol de fórmula IIA o su sal ácida con el compuesto de fórmula III en presencia de un reactivo de acoplamiento como DCC, trietilamina o HOBt en un disolvente no reactivo como el cloruro de metileno para formar una mezcla de reacción que incluye el éster aralquílico del perindopril, y tratar la masa de reacción que contiene el éster aralquílico del perindopril con un ácido capaz de formar una sal y aislar el éster aralquílico del perindopril de la masa de reacción como un sólido con una mayor pureza en la HPLC. El éster aralquílico del perindopril se puede separar de la mezcla mediante medios convencionales tales como filtración, extracción, precipitación, centrifugación, etc., y se puede purificar opcionalmente a temperatura ambiente o elevada.

En otra realización de la presente invención, las sales intermedias del éster aralquílico del perindopril resultantes (fórmula IVA) se desprotegen en condiciones de hidrogenación utilizando un catalizador metálico tal como el paladio/C en disolventes tales como alcoholes C1-C4 de cadena lineal o ramificada. El producto se aísla como la correspondiente sal por adición de ácido del perindopril o se neutraliza con una base para aislar el perindopril libre o se convierte directamente en la sal de *terc*-butilamina, a saber, perindopril erbumina.

En una realización adicional de la presente invención, se forma la sal de erbumina del perindopril al combinar la base *terc*-butilamina con el ácido libre del perindopril o su sal por adición de ácido en medio acuoso. La sal de erbumina se aísla por extracción con un disolvente orgánico inmiscible en agua, concentrando el disolvente de extracción y, opcionalmente, lixiviando con un segundo disolvente orgánico para obtener perindopril erbumina en su forma pura.

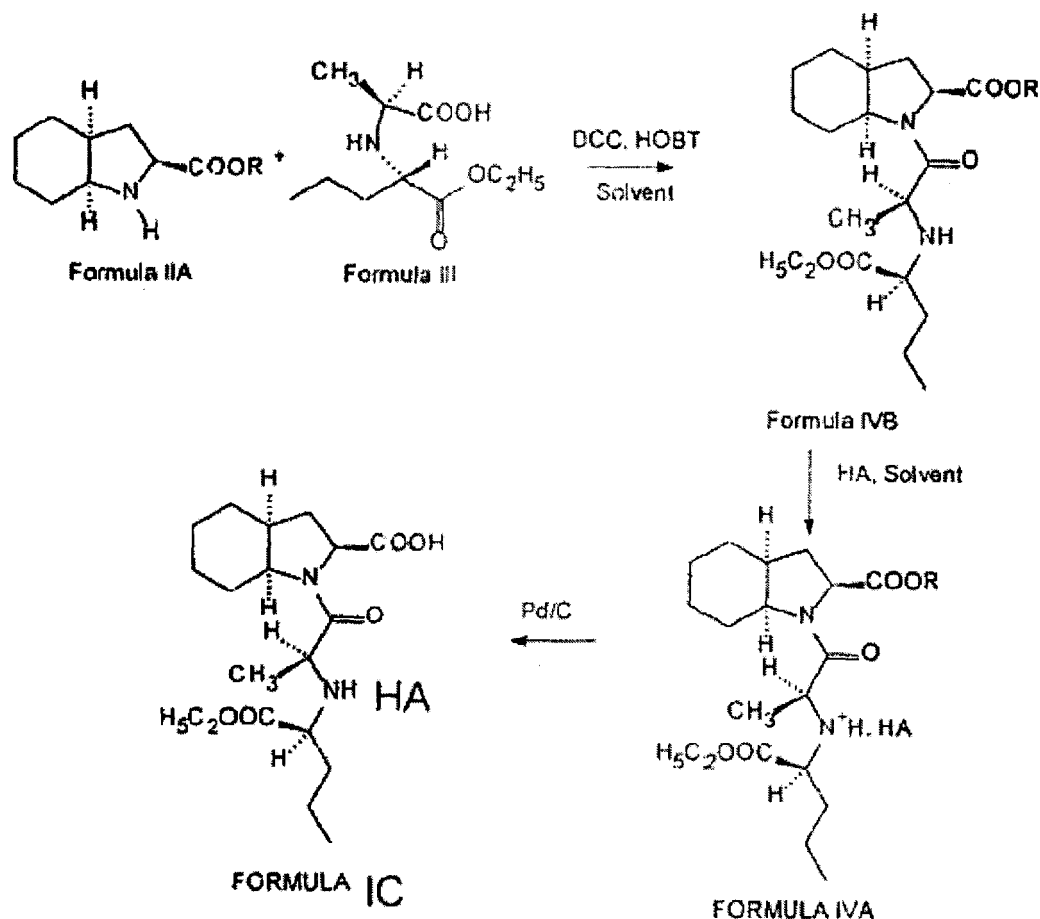
En otro aspecto, la invención se refiere al perindopril preparado de acuerdo con el procedimiento de la presente invención.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a proporcionar composiciones farmacéuticas con perindopril o su sal de erbumina de grandes purezas preparadas de acuerdo con el nuevo procedimiento descrito en el presente. Las composiciones farmacéuticas pueden contener otros ingredientes utilizados normalmente para preparar dichas formas farmacéuticas tales como rellenos (carga o *filler*), aglutinantes, lubricantes, estabilizantes, disgregantes, etc. Las formas farmacéuticas pueden incluir comprimidos, cápsulas, pastillas para chupar, soluciones/suspensiones orales e inyectables.

Descripción detallada

La presente invención proporciona un nuevo procedimiento para preparar la sal de erbumina del perindopril de fórmula IB en forma pura, lo que mejora la mayor parte de los problemas relacionados con los procedimientos industriales descritos. El método es sencillo, funciona en condiciones de reacción moderadas, produce perindopril erbumina de gran pureza y es fácil de explotar a escala industrial. En el esquema 1 se ilustra una realización preferente del procedimiento de la presente invención, que se presenta a continuación:

Esquema 1



En las fórmulas IIA, IVB y IVA del esquema, 1 el grupo R corresponde a grupos aralquilo sustituidos/sin sustituir (la terminología arilalquilo es sinónima de aralquilo en esta especificación) que, en cada caso, pueden ser grupos fenil-metilo sustituidos o sin sustituir. Los grupos aralquilo preferidos son bencilo, bencilo mono- o di- o tri-alquil- o alcoxi- o halo- o nitro-sustituido, difenil-metilo o trifenil-metilo o similares. Aunque no hay una limitación especial, el grupo aralquilo preferido es el bencilo. Con fines ilustrativos, en la descripción siguiente se explica el grupo 'R' con respecto al grupo bencilo.

En la fórmula IVA del esquema 1, el ácido se selecciona entre ácidos orgánicos quirales o aquirales y ácidos inorgánicos. Si no se menciona específicamente, los ácidos capaces de formar las sales de fórmula IV pueden ser los ácidos monobásicos, dibásicos o polibásicos.

Los ácidos preferentes se seleccionan, pero sin limitarse a ellos, entre el ácido ftálico, el ácido tartárico, el ácido di-*p*-toluoil-tartárico, el ácido dibenzoil-tartárico, el ácido canfor-sulfónico, el ácido oxálico, el ácido cítrico, el ácido fosfórico y el ácido *para*-tolueno-sulfónico. El ácido más preferido es el ácido oxálico o el ácido di-*p*-toluoil-tartárico. En consecuencia, las sales ácidas mencionadas del éster alquílico/aralquílico del perindopril de la fórmula IVA, entre las que se incluyen ácido bencil-perindopril-ftálico, tartrato de bencil-perindopril, fosfato de bencil-perindopril, canfor-sulfonato de bencil-perindopril, sal del ácido oxálico de bencil-perindopril, citrato de bencil-perindopril, (-)-di-*p*-toluoil-tartrato de bencil-perindopril, (+)-di-*p*-toluoil-tartrato de bencil-perindopril, (+)-dibenzoil-tartrato de bencil-perindopril, de la presente invención son nuevas y forman parte de la presente invención.

Por lo tanto, la presente invención proporciona nuevas sales de los ésteres alquílicos/aralquílicos del perindopril (fórmula IVA) como productos intermedios para preparar el perindopril o sus sales con mayor pureza y rendimiento. El procedimiento de la presente invención para preparar el perindopril o sus sales se describe con más detalle a continuación:

En una realización preferente del procedimiento de la presente invención, se prepara un compuesto de fórmula IA o IB mediante in proceso que comprende:

a) hacer reaccionar el éster del ácido octahidrocarboxiindol-carboxílico (fórmula IIA; donde R es un grupo alquilo/aralquilo) con un compuesto de fórmula III, para obtener un compuesto de fórmula IVB; y

b) convertir dicho compuesto en una sal por adición de ácido de fórmula IVA al hacerlo reaccionar con un ácido capaz de formar una sal y aislar dicha sal de fórmula IVA en una forma bastante pura, y

c) desproteger adicionalmente el compuesto de fórmula IVA para recuperar la sal del perindopril con el correspondiente ácido y convertirla luego en el producto de fórmula IA o IB.

En el procedimiento, en una primera etapa, el éster del ácido octahidroindol-carboxílico de fórmula IIA o su sal ácida se hace reaccionar con el derivado de la alanina de fórmula III en presencia de reactivos de acoplamiento peptídico tales como DCC y HOBT, y con o sin una base como la trietilamina. La sal ácida del éster octahidroindol-carboxílico es preferentemente una sal *para*-tolueno-sulfónica. La reacción de acoplamiento se lleva a cabo idealmente en disolventes de acoplamiento peptídico no reactivos seleccionados entre disolventes de hidrocarburos clorados, disolventes de hidrocarburos o disolventes apróticos polares o disolventes de éteres.

En una realización preferida del procedimiento presente, la sal *para*-tolueno-sulfónica del compuesto de fórmula IIA se acopla con el derivado de la alanina de fórmula III en presencia de DCC, HOBT y trietilamina en disolventes como dicloruro de metileno o similares. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo al mezclar los compuestos en medios de disolventes no reactivos a una temperatura de unos 10 a 35°C durante unas 12 a 24 h. En el procedimiento se optimiza la cantidad molar de reactivos y reactantes para minimizar la generación de impurezas en la etapa de acoplamiento. La proporción molar preferente del compuesto de fórmula III por compuesto de fórmula IIA es de aproximadamente 1,0 a 2,0, en la que las cantidades de reactivos DCC y HOBT están en una cantidad molar respecto al compuesto de fórmula IIA que va de aproximadamente 1,0 a 2,0 moles. La trietilamina se utiliza en proporción molar de 1,0 a 3,0 respecto al compuesto de fórmula IIA.

Después de finalizar la reacción, la masa de reacción que contiene el éster aralquílico del perindopril se filtra para eliminar el subproducto (diciclohexil-urea). Las trazas residuales de diciclohexil-urea en la masa de reacción se eliminan concentrando el disolvente de reacción, disolviendo el residuo obtenido en disolventes no polares como hexano, ciclohexano o diisopropiléter, y retirando la diciclohexil-urea residual por filtración.

En la segunda etapa de la presente invención, el intermediario oleaginoso obtenido, el éster aralquílico del perindopril, se combina con un ácido orgánico o inorgánico capaz de formar una sal. La formación de la sal se realiza preferiblemente en un disolvente tal como cloruro de metileno, o en disolvente cetónicos como acetona, alcohol C1-C4 o similares. El ácido orgánico utilizado para aislar la sal del éster aralquílico del perindopril se selecciona, pero sin limitarse a ellos, entre ácido ftálico, ácido L-(+)-tartárico, ácido di-*p*-toluolil-tartárico, ácido (+)-dibenzoil-tartárico, ácido canfor-sulfónico, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido fosfórico, ácido sulfónico tal como el ácido metano-sulfónico y el ácido *para*-tolueno-sulfónico. Los disolventes especialmente útiles durante la formación de la sal son los alcoholes, éteres, acetonitrilo, disolventes cetónicos tales como la acetona, disolventes de hidrocarburos y disolventes de hidrocarburos clorados.

En el procedimiento anterior se utiliza una cantidad suficiente de ácido para formar la sal y es preferentemente en una cantidad molar que va de 1 a 2 moles. Típicamente, se utiliza un ligero exceso de ácido para asegurar la formación total de la sal y es preferentemente de aproximadamente 1,0 a 1,8 moles respecto al compuesto de partida de fórmula IVB. Preferentemente, las sales se forman en condiciones de temperatura ambiente mediante la agitación de la mezcla en el disolvente durante un tiempo suficiente o mediante el calentamiento de la mezcla en el disolvente durante un tiempo suficiente.

A continuación, la sal del éster aralquílico del perindopril (fórmula IVA) se aísla del disolvente de reacción y, si es necesario, se purifica adicionalmente mediante medios convencionales como la cristalización, o se extrae por precipitación con un antidisolvente y retrocristalización, o evaporación del disolvente y formación de una suspensión lechosa (*slurry*) en un segundo disolvente. En el presente, antidisolvente quiere decir un disolvente en el que la sustancia requerida (solute) es insoluble o escasamente soluble, de tal forma que la adición de tal disolvente separa el producto de elección de la disolución del disolvente más soluble. Los disolventes especialmente útiles para este propósito en esta invención son los disolventes de hidrocarburos como el hexano, el ciclohexano, el tolueno o similares.

A continuación, la sal precipitada del éster aralquílico del perindopril se separa del disolvente o los disolventes mediante medios convencionales tales como filtración, centrifugación, etc., y opcionalmente se puede secar a temperatura ambiente. En la mayoría de los casos, la pureza del éster aralquílico del perindopril aislado supera el 99%, lo que es suficiente para producir perindopril erbumina pura. La mayor pureza del intermediario evita esencialmente la

necesidad de purificar más el perindopril o su sal después de la desprotección y, por lo tanto, reduce las pérdidas posteriores. Además, esta mejora facilita el aislamiento del perindopril o de las sales del perindopril en forma cristalina pura.

Por último, según la presente invención, la sal del éster aralquílico del perindopril (IVA) se desprotege utilizando reactivos de desprotección convencionales para dar lugar a perindopril o a sus sales. En una realización preferente de la invención, la sal por adición de ácido aislada del éster alquílico/aralquílico del perindopril se hidrogena mediante un catalizador de hidrogenación, por ejemplo el paladio, para formar perindopril o sus sales. El proceso de desprotección se realiza preferentemente en un medio disolvente seleccionado entre, pero no limitado a, alcoholes C1-C4 de cadena lineal o ramificada o a sus mezclas. La eliminación del grupo del éster aralquílico se realiza a una temperatura de hidrogenación que oscila entre 25 y 40°C y bajo una presión de hidrógeno que ronda entre 1 y 6 atmósferas. Después de la desprotección, el catalizador se elimina mediante filtración, y tras la concentración, el filtrado da la sal ácida del perindopril. La sal ácida del perindopril se puede aislar en forma sólida tras la desprotección y se utiliza para la formación directa de la sal de erbumina en el disolvente de extracción.

La perindopril erbumina (Fórmula IA) se prepara posteriormente mediante la separación de esta sal, usando una base en un medio acuoso y extrayendo el perindopril con la ayuda de un disolvente orgánico. El perindopril obtenido de esta manera, tras la evaporación del disolvente de extracción, se combina con la *terc*-butilamina en un disolvente adecuado, por ejemplo el acetato de etilo. MDC o alcoholes etc. y se cristaliza para obtener la sal de erbumina del perindopril. La base preferentemente utilizada para fraccionar la sal ácida del perindopril se selecciona entre los carbonatos de metales alcalinos, los bicarbonatos o las trialkilaminas.

Alternativamente, la sal ácida del perindopril obtenida antes se trata con un exceso de *terc*-butilamina en un medio acuoso. La sal de erbumina del perindopril así obtenida se extrae de forma directa con un disolvente orgánico, por ejemplo cloruro de metileno o similar. La sal de erbumina del perindopril pura (Fórmula IB) se aísla posteriormente, ya sea mediante la eliminación del disolvente o sustituyendo el disolvente de extracción por otro, por ejemplo el acetato de etilo, y cristalizando perindopril puro mediante la aplicación de frío. El proceso de precipitación también se lleva a cabo en una mezcla de un primer y un segundo disolvente y en dicho caso, el segundo disolvente actúa como antidisolvente. En este contexto se entiende por antidisolvente un disolvente para el que la perindopril erbumina presenta poca o nula solubilidad.

La sal precipitada de erbumina del perindopril puede entonces separarse de la mezcla de disolventes mediante medios convencionales tales como la filtración, centrifugación, etc., y opcionalmente se puede secar a temperatura ambiente o a altas temperaturas. Al utilizar este procedimiento, la pureza de la perindopril erbumina es del 99,5% como mínimo.

En una variante del procedimiento, según la invención, en el paso de hidrogenación de la sal del éster aralquílico del perindopril (fórmula IVA), se realiza una mezcla de hidrogenación al combinar la sal del éster aralquílico del perindopril, una base, un catalizador de paladio y un disolvente orgánico, que se somete a condiciones de hidrogenación. En este paso la base es la *terc*-butilamina, que se utiliza en cantidad suficiente como para formar la sal de erbumina del perindopril tras la hidrogenación. Es preferible utilizar la base en cantidades molares entre 1 y 4 equivalentes molares respecto a la sal del éster aralquílico del perindopril. Esta variante del procedimiento tiene la ventaja de que bien neutraliza la mezcla de la reacción para liberar el ácido libre del perindopril o crea la sal de erbumina del perindopril directamente sin la necesidad de un paso adicional para la formación de la sal. La sal de erbumina del perindopril obtenida se vuelve a cristalizar a partir de acetato de etilo.

La ventaja de crear una sal por adición de ácido al aralquil del perindopril, de conformidad con esta invención, es la posibilidad de eliminar diversas impurezas, tanto polares como no polares, de forma muy eficaz. Además, este aislamiento del producto intermedio en forma cristalina facilita la eliminación de otros isómeros quirales y produce la sal del éster bencílico de perindopril y un perindoprilato o perindopril erbumina final con mayor pureza quiral.

Los siguientes ejemplos, que incluyen realizaciones preferentes, servirán para ilustrar la práctica de esta invención, entendiendo que se trata de ejemplos cuya finalidad es exponer de forma ilustrativa las realizaciones preferentes de la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1

(2S,3aS,7aS)-1-((2S)-2-(1S)-1-(etoxicarbonil)-butil[amina]-propionil-1H-indol-2-bencil carboxilato (Bencil-perindopril)

A una suspensión de 100 g de sulfonato de paratolueno del éster bencílico del ácido (2S,3aS,7aS)-octahidroindol-2-carboxílico en 2,0 litros de cloruro de metileno, se le añaden 70,3 g de trietilamina a 20-25°C. Tras agitar, se añaden 34,5 g de 1-hidroxibenzotriazol. Se agregan 60,4 g de N-[(S)-carbetoxi-1-butil]1(S)-alanina y 57,4 g de dicitohexilcarbodiimida en la misma secuencia con un intervalo de 15 minutos. La masa heterogénea se agita hasta la finalización de la reacción a 20-25°C. Luego se filtra la dicitohexil-urea y el filtrado se lava con agua. Se elimina el disolvente

ES 2 314 583 T4

al vacío. Se añade aproximadamente un 1.0 litro de éter di-isopropílico a la masa anterior y se agita durante unos 15 minutos, el disolvente se filtra y destila al vacío para dar 105 g (99%) de producto en forma de aceite (pureza del 90%)

Ejemplo 2

Sal del ácido oxálico de bencil-perindopril

En un matraz de reacción, se mezclan 20 g del aceite obtenido en el ejemplo 1 con 60 ml de diclorometano. Se agregan 7,07 g de ácido oxálico y se mezclan a temperatura ambiente durante unas 2-3 horas. A dicha mezcla se añaden 500 ml de hexano, y se continúa agitando durante otras 2 horas. El sólido obtenido se filtra y seca para obtener 24,5 g de sal del ácido oxálico de bencil-perindopril (punto de fusión 108-118°C).

Ejemplo 3

Oxalato de perindopril

Se añaden 15 g de la sal del ácido oxálico de bencil-perindopril obtenido en el ejemplo 2 a 150 ml de etanol en autoclave. Se cargaron 1,5 g de Pd/C al 5% como catalizador en una autoclave y se realizó una desbencilación a aproximadamente 5 kg/cm² de presión de hidrógeno y a una temperatura de unos 30°C. La desbencilación finalizó transcurridas 3-4 horas, y posteriormente se filtró el catalizador y se destiló el filtrado para eliminar el disolvente y obtener 12,0 g de oxalato de perindopril.

Ejemplo 4

Perindopril erbumina

Se añadieron 10 g de la sal del ácido oxálico de bencil-perindopril obtenida en el ejemplo 2 a 200 ml de etanol y se mezclaron con 5,0 g de *terc*-butilamina. La mezcla se cargó en la autoclave. En una autoclave se cargó 1,0 g de Pd/C al 5% como catalizador, y se realizó una desbencilación a unos 5 kg/cm² de presión de hidrógeno y a una temperatura de unos 30°C. La desbencilación finalizó transcurridas 3-4 horas; luego se filtraron el catalizador y la sal insoluble, y se destiló el filtrado para eliminar el disolvente. El residuo se cristalizó a partir del acetato de etilo para obtener 5,0 g de perindopril erbumina.

Ejemplo 5

Perindopril erbumina

A 10 g de sal del ácido oxálico de perindopril, obtenido en el ejemplo 3, se añadieron 100 ml de diclorometano y se mezclaron con 9,3 ml de *terc*-butilamina. Tras la agitación, se precipitó una masa espesa que fue filtrada. El filtrado obtenido se destiló para eliminar el disolvente. El sólido obtenido se disolvió en 150 ml de acetato de etilo a una temperatura de reflujo, y posteriormente se enfrió hasta los 30°C. El precipitado se filtró para obtener 4,9 g de perindopril erbumina.

Ejemplo 6

Perindopril erbumina

Se añadieron 30 ml de agua a 10 g de sal del ácido oxálico de perindopril, obtenido en el ejemplo 3. A dicha mezcla se añadieron 8,0 g de *terc*-butilamina. La sal de erbumina del perindopril así obtenida se extrajo de la capa acuosa con diclorometano. Posteriormente, se destiló la capa orgánica para eliminar el disolvente. El residuo obtenido se disolvió en 100 ml de acetato de etilo a temperatura de reflujo. Se enfrió y filtró la solución para obtener 4,8 g de perindopril erbumina.

Ejemplo 7

Perindopril erbumina

Se añadieron 20 g de sal del ácido oxálico de bencil-perindopril, obtenido en el ejemplo 2, a 200 ml de etanol en autoclave. Se cargaron 2,0 g de Pd/C al 5% como catalizador en la autoclave, y se realizó una desbencilación a aproximadamente 5 kg/cm² de presión de hidrógeno y a una temperatura de unos 30°C. La desbencilación finalizó transcurridas unas 3 horas y luego se filtró el catalizador. Al filtrado se añadieron 12 g de *terc*-butilamina y se filtró la sal precipitada. El filtrado se destiló para eliminar el disolvente y se cristalizó el residuo a partir de 200 ml de acetato de etilo para obtener 10,0 g de perindopril erbumina.

Ejemplo 8

Sal del (-)-DPTTA bencil-perindopril

En un matraz de reacción, se añadieron 20 g del aceite, obtenido en el ejemplo 1, a 200 ml de acetona. A ello, se agregaron 20 g de ácido di-*p*-toluoil-tartárico [(-)-DPTTA], y se mezclaron a temperatura ambiente durante unas 2-3 horas. Posteriormente se destiló la acetona, se añadieron 400 ml de hexano, y se continuó con la agitación otras 2 horas. Se filtró y secó el precipitado para obtener 38,9 g de sal del ácido di-*p*-toluoil-tartárico del bencil-perindopril; es decir, la sal del (-)-DPTTA de bencil-perindopril (punto de fusión 69-74°C).

Ejemplo 9

Sal del (-)-DPTTA perindopril

En una autoclave se añadieron 15 g de la sal del (-)-DPTTA de bencil-perindopril, obtenida en el ejemplo 8, a 150 ml de etanol. Se cargaron 1,5 g de Pd/C al 5% como catalizador en la autoclave y se realizó una desbencilación a aproximadamente 5 kg/cm² de presión de hidrógeno. La desbencilación finalizó transcurridas unas 3 horas, tras lo cual se filtró el catalizador y el filtrado obtenido se destiló para eliminar el disolvente. Se añadieron 150 ml de ciclohexano al residuo y se preparó una suspensión lechosa (*slurry*) en ciclohexano y se agitó durante 2 horas. Se filtró el sólido para obtener 13,5 g de sal del ácido (-)-di-*p*-toluoil tartárico de perindopril, es decir, sal del (-)-DPTTA del perindopril. El producto crudo se cristalizó a partir de una mezcla de acetato de etilo-hexano (1:1,5) para obtener 9,0 g de tartrato (-)-di-*p*-toluoil, es decir, sal del (-)-DPTTA del perindopril (punto de fusión 150-153°C).

De un modo similar al ejemplo 6, se preparó perindopril erbumina a partir de 10 g de la sal del (-)-DPTTA de perindopril obtenida según el ejemplo anterior (obtención de 3,2 g).

Ejemplo 10

Sal del (+)-DPTTA de bencil-perindopril

En un matraz de reacción, se añadieron 20 g del aceite obtenido en el ejemplo 1 a 200 ml de acetona. A ello, se agregaron 20 g de ácido (+)-di-*p*-toluoil-tartárico [(+)-DPTTA], y se mezclaron a temperatura ambiente durante unas 2-3 horas. Posteriormente se destiló la acetona, se añadieron 400 ml de hexano, y se continuó con la agitación otras 2 horas. Se filtró y secó el precipitado para obtener 38,9 g de sal del ácido (+)-di-*p*-toluoil-tartárico de bencil-perindopril; es decir, la sal del (+)-DPTTA del bencil-perindopril.

Ejemplo 11

Sal del -(+)-DPTTA perindopril

Se añadieron 20 g de la sal del (+)-DPTTA de bencil-perindopril obtenida en el ejemplo 10 a 200 ml etanol en una autoclave. Se cargaron 2,0 g de Pd/C al 5% como catalizador en la autoclave y se realizó una desbencilación a aproximadamente 5 kg/cm² de presión de hidrógeno. La desbencilación finalizó transcurridas unas 3 horas, tras lo cual se filtró el catalizador y el filtrado obtenido se destiló para eliminar el disolvente. Se añadieron 200 ml de ciclohexano al residuo y se preparó una suspensión lechosa en ciclohexano y se agitó durante 2 horas. Se filtró el sólido para obtener 16,8 g de la sal del ácido (+)-di-*p*-toluoil tartárico de perindopril; es decir, la sal del (+)-DPTTA del perindopril (punto de fusión 86-92°C).

Ejemplo 12

Sal del (±)-DBTA del bencil-perindopril

En un matraz de reacción, se añadieron 15 g del aceite obtenido en el ejemplo 1 a 150 ml de diclorometano. A ello, se agregaron 14 g de ácido (±)-dibenzoil tartárico (DBTA), y se mezclaron a temperatura ambiente durante unas 2-3 horas. Posteriormente, se destiló el diclorometano, se añadieron 400 ml de hexano, y se continuó con la agitación otras 2 horas. Se filtró y secó el precipitado para obtener 29 g de sal del ácido (±)-dibenzoil tartárico de bencil-perindopril; es decir, la sal del (±)-DBTA del bencil-perindopril.

Ejemplo 13

Sal del -(±)-DBTA perindopril

Se añadieron 15 g de la sal del (±)-DBTA de bencil-perindopril, obtenida en el ejemplo 12, a 150 ml de etanol en una autoclave; se cargó 1 g de Pd/C al 5% como catalizador en la autoclave y se realizó una desbencilación a aproximadamente 5 kg/cm² de presión de hidrógeno y a temperatura ambiente. La desbencilación finalizó en unas 3 horas. Se filtró el catalizador y se destiló el filtrado para eliminar el disolvente y obtener 13,4 g de sal del ácido (±)-dibenzoil tartárico del perindopril; es decir, la sal del (±)-DBTA del bencil-perindopril.

Ejemplo 14

Tartrato de Perindopril

- 5 (a) En un matraz de reacción, se añadieron 10 g del aceite obtenido en el ejemplo 1 a 150 ml de acetona. A ello, se agregaron 3,6 g de ácido L-(+)-tartárico, y se mezclaron a temperatura de reflujo durante unas 2-3 horas. Se destiló la acetona para obtener 13,5 g de tartrato de bencil-perindopril.
- 10 (b) Se añadieron 9,0 g de sal de ácido tartárico de bencil-perindopril a 100 ml de etanol en autoclave. Se cargaron 1,5 g de Pd/C al 5% como catalizador en la autoclave y se realizó una desbencilación a aproximadamente 5 kg/cm² de presión de hidrógeno y a temperatura ambiente. La desbencilación finalizó en unas 3 horas. Se filtró el catalizador y se destiló el filtrado para eliminar el disolvente y obtener 7,5 g de sal del ácido tartárico de perindopril.

15 Ejemplo 15

Perindopril a partir de bencil-perindoprilfosfato

- 20 (a) En un matraz de reacción, se añadieron 25 g del aceite obtenido en el ejemplo 1 a 250 ml de acetona. A ello, se agregaron 7,5 g de ácido orto-fosfórico, y se mezclaron a temperatura ambiente durante unas 2-3 horas. Luego, se destiló la acetona para obtener 31 g de sal de fosfato de bencil-perindopril.
- 25 (b) se añadieron 30 g de sal de fosfato de bencil-perindopril, obtenida anteriormente, a 300 ml de etanol y se cargaron en autoclave. Se cargaron 3 g de Pd/C al 5% como catalizador en la autoclave y se realizó una desbencilación a aproximadamente 5 kg/cm² de presión de hidrógeno y a temperatura ambiente. La desbencilación finalizó transcurridas unas 3 horas, tras lo cual se filtró el catalizador y el filtrado obtenido se destiló para obtener 25,3 g. de sal de fosfato de bencil-perindopril.
- 30 (c) Se añadieron 7,0 g sal de fosfato de bencil-perindopril a 21 ml de agua. A dicha mezcla se añadieron 6,7 ml de *terc*-butilamina. Se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y posteriormente se extrajo la perindopril erbumina en diclorometano. Se destiló el disolvente y el residuo obtenido se disolvió en 75 ml de acetato de etilo a temperatura de reflujo. Se enfrió y filtró la solución para obtener 3,8 g de perindopril erbumina.

35 **Referencias citadas en la descripción**

Esta lista de referencias citadas por el solicitante está prevista únicamente para ayudar al lector y no forma parte del documento de patente europea. Aunque se ha puesto el máximo cuidado en su realización, no se pueden excluir errores u omisiones y la OEP declina cualquier responsabilidad en este respecto.

40 **Documentos de patente citados en la descripción**

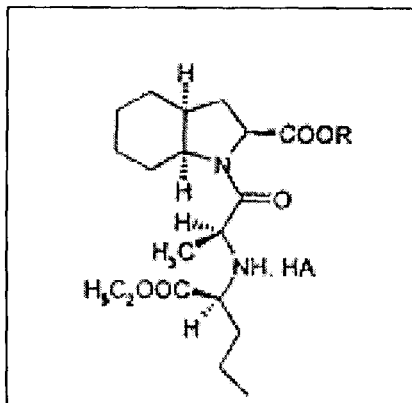
- EP 0049658 A [0003]
- 45 • EP 0308341 A [0005] [0010]
- US 20030069431 A [0006]
- WO 0364388 A [0006]
- 50 • WO 03064388 A [0008]
- EP 1371659 A [0008]
- EP 1380591 A [0008]
- 55 • EP 1380590 A [0008]
- EP 1362864 A [0008]
- 60 • EP 1367061 A [0008]
- WO 0158868 A [0009] [0010]
- WO 2004099138 A [0011]

65 **Documentos que no son patentes citados en la descripción**

- *Tetrahedron Letters*, 1982, vol. 23 (16), 1677-1680 [0004] [0009]

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto cuya formula general (IVA) es,



Fórmula IVA

donde R se selecciona a partir de grupos aralquílicos (arilalquílicos) sustituidos o sin sustituir; y HA representa un ácido capaz de formar una sal.

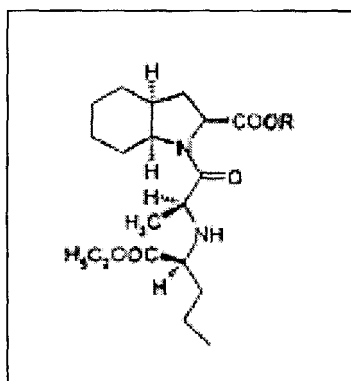
2. Un compuesto, según reivindicación 1, donde R es un grupo fenil-metilo sustituido o sin sustituir.

3. Un compuesto, según reivindicación 1 o reivindicación 2, donde R se selecciona a partir de bencilo, bencilo mono- o di-, o tri-alquil- o alcoxi- o halo- o nitro-sustituido, difenil-metilo o trifenil-metilo.

4. Una sal, según reivindicación 3, que puede ser: sal del ácido bencil-perindopril-ftálico, sal del ácido bencil-perindopril-tartárico, fosfato de bencil-perindopril, canfor-sulfonato de bencil-perindopril, sal del ácido oxálico de bencil-perindopril, citrato de bencil-perindopril, (-)-di-*p*-toluoil-tartrato de bencil-perindopril, (+)-di-*p*-toluoil-tartrato de bencil-perindopril o (+)-dibenzoil-tartrato de bencil-perindopril.

5. Un procedimiento para la preparación de perindopril o de sus sales que comprende los siguientes pasos:

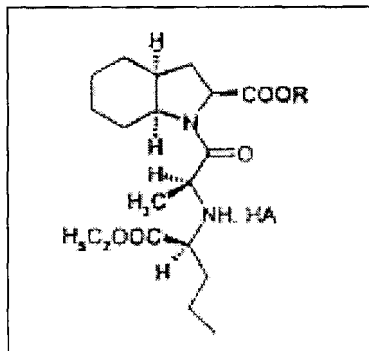
i) preparación de un éster aralquílico crudo del perindopril de fórmula IV;



Formula IV

donde R representa cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3;

ii) conversión de dicho éster en una sal ácida orgánica de Fórmula IVA;



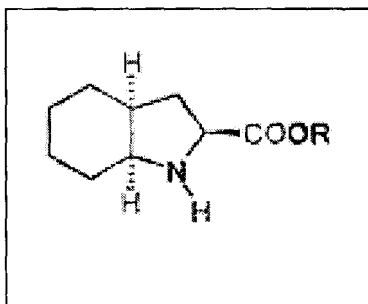
Fórmula IVA

y

iii) eliminación del grupo éster arilalquílico de dicha sal de éster para obtener perindopril o sus sales.

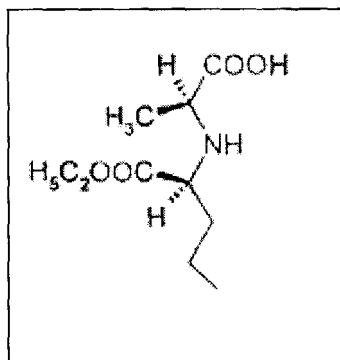
6. Un procedimiento, según reivindicación 5, en el que el paso 5(i) comprende los siguientes pasos:

- a) preparación de una mezcla de reacción que contenga éster aralquílico del perindopril mediante la mezcla de
 - i) un compuesto de fórmula II, ya sea como sal de sulfonato de paratolueno o como una base libre, donde R está definida en la reivindicación 5,



Fórmula II

- ii) un compuesto de fórmula III,



Fórmula III

- iii) uno o más disolventes de acoplamiento peptídico no reactivos, y

ES 2 314 583 T4

- iv) una combinación de catalizadores elegidos entre DCC y HOBT;
una base orgánica (opcional); y

b) aislamiento del éster aralquílico crudo y oleoso de perindopril.

7. Un procedimiento, según reivindicación 5 o reivindicación 6, en las que la etapa 5(ii) comprende los siguientes pasos:

c) tratamiento del éster aralquílico crudo y oleoso de perindopril con un ácido en un disolvente; y

d) aislamiento de la sal ácida correspondiente del mencionado éster aralquílico del perindopril de pureza suficiente en forma sólida.

8. Un procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, en las que la etapa 5(iii) comprende los siguientes pasos:

e) hidrogenación de la sal ácida del éster aralquílico del perindopril, ya sea de forma directa o en presencia de una base

o

hidrogenación del éster aralquílico del perindopril libre obtenido tras el tratamiento con una base; y

f) aislamiento del perindopril o de sus sales a partir de la masa de hidrogenación.

9. El procedimiento, según reivindicación 8, en el que el disolvente de acoplamiento peptídico no reactivo se selecciona de entre disolventes de hidrocarburos clorados, disolventes de hidrocarburos, disolventes apróticos polares o disolventes de éteres.

10. El procedimiento, según reivindicación 9, en el que el disolvente es cloruro de metileno.

11. El procedimiento, según reivindicación 6, en el que la base orgánica es la trietilamina.

12. El procedimiento, según reivindicación 7, en el que el ácido se selecciona de entre el ácido ftálico, el ácido tartárico, el ácido di-*p*-toluol-tartárico, el ácido dibenzoil-tartárico, el ácido canfor-sulfónico, el ácido oxálico, el ácido cítrico, el ácido fosfórico y el ácido *para*-tolueno-sulfónico.

13. El procedimiento, según reivindicación 7, en el que el disolvente es cloruro de metileno o disolventes cetónicos como la acetona, alcohol C1-C4, agua o similares.

14. El procedimiento, según reivindicación 8, en el que el éster aralquílico del perindopril en fórmula-IVA se hidrogena en presencia de un catalizador de paladio en la ausencia de una base.

15. El procedimiento, según reivindicación 14, en el que el perindopril se aísla como sal ácida.

16. El procedimiento, según reivindicación 15, en el que la sal ácida del perindopril se convierte en perindopril erbumina.

17. El procedimiento, según reivindicación 8, en el que la hidrogenación del éster aralquílico de perindopril se produce en presencia de una base orgánica.

18. El procedimiento según reivindicación 17, en el que la base orgánica es la *terc*-butilamina.

19. El procedimiento, según reivindicación 18, en el que el perindopril se aísla como perindopril erbumina.

20. El procedimiento, según reivindicación 16 o reivindicación 19, en el que la perindopril erbumina se aísla mediante un proceso de extracción que comprende:

i) la eliminación del catalizador de hidrogenación de la masa de hidrogenación;

ii) la eliminación del disolvente de hidrogenación;

iii) la disolución del residuo en agua;

iv) la extracción de la perindopril erbumina del agua en un disolvente orgánico; y

v) el aislamiento de la perindopril erbumina gracias a métodos como la evaporación o precipitación mediante la adición de un anti-disolvente.

ES 2 314 583 T4

21. El procedimiento, según reivindicación 20, en el que el disolvente de extracción es el cloruro de metileno o el acetato de etilo.

22. La utilización de la sal del ácido ftálico de perindopril, la sal del ácido tartárico de perindopril, el fosfato de perindopril, el canfor-sulfonato de perindopril, el oxalato de perindopril, el citrato de perindopril, el (-)-di-p-toluoil tartrato de perindopril, el (+)-di-p-toluoil tartrato de perindopril y el (-)-di-benzoil-tartrato de perindopril, (+)-di-benzoil-tartrato de perindopril, en la preparación de sus sales de erbumina o una composición farmacéutica de los mismos.

23. La utilización de compuestos con fórmula IVA, donde los grupos R y HA son como se han definido en la reivindicación 1, para la preparación de perindopril o de su sal de erbumina o una composición farmacéutica de los mismos.