

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
16 septembre 2004 (16.09.2004)

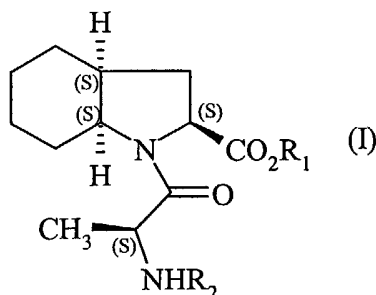
PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2004/078708 A3

- (51) Classification internationale des brevets⁷ : C07K 5/06, C07D 209/42, C07K 5/02
- (21) Numéro de la demande internationale : PCT/FR2004/000445
- (22) Date de dépôt international : 27 février 2004 (27.02.2004)
- (25) Langue de dépôt : français
- (26) Langue de publication : français
- (30) Données relatives à la priorité : 03290486.4 28 février 2003 (28.02.2003) EP
- (71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : LES LABORATOIRES SERVIER [FR/FR]; 12, Place de la Défense, F-92415 Courbevoie Cédex (FR).
- (72) Inventeurs; et
- (75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : DUBUF-FET, Thierry [FR/FR]; 17, allée des Charmilles, F-76190 Autretot (FR). LANGLOIS, Pascal [FR/FR]; 3, allée du Bassin, F-76120 Saint Jean de la Neuville (FR).
- (74) Représentant commun : LES LABORATOIRES SERVIER; 12, Place de la Défense, F-92415 Courbevoie Cédex (FR).
- (81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasiatique (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Publiée :
— avec rapport de recherche internationale
— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues
- (88) Date de publication du rapport de recherche internationale: 14 octobre 2004
- En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: NOVEL METHOD FOR SYNTHESISING DERIVATIVES OF (2S, 3AS, 7AS)-1-[(S)-ALANYL]-OCTAHYDRO, -1H-INDOLE-2-CARBOXYLIC ACID AND THE USE THEREOF FOR PERINDOPRIL SYNTHESIS

(54) Titre : NOUVEAU PROCÉDE DE SYNTHÈSE DE DERIVES DE L'ACIDE (2S, 3AS, 7AS)-1-[(S)-ALANYL]-OCTAHYDRO, -1H-INDOLE-2-CARBOXYLIQUE ET APPLICATION A LA SYNTHÈSE DU PERINDOPRIL



(57) Abstract: The invention relates to a method for synthesising compounds of the formula (I), wherein R₁ is a hydrogen atom or an alkyl or benzyl group, and R₂ is amine function protecting group. The use of said compounds for synthesising perindopril and the pharmaceutically acceptable salts thereof is also disclosed.

(57) Abrégé : Procédé de synthèse des composés de formule (I) dans laquelle R₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle ou benzyle, et R₂ représente un groupement protecteur de la fonction amine. Application à la synthèse du perindopril et de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

WO 2004/078708 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR2004/000445

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07K5/06 C07D209/42 C07K5/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 4 933 361 A (GAUL HOLGER ET AL) 12 June 1990 (1990-06-12) column 11, line 60 - column 13, line 42; claims; examples 48,36,5	1-5
Y	WO 03/016336 A (SERVIER LAB ;MEZEI TIBOR (HU); SIMIG GYULA (HU); PORCS-MAKKAY MART) 27 February 2003 (2003-02-27) the whole document	1-5
A	WO 01/58868 A (ADIR ;LANGLOIS PASCAL (FR); TURBE HUGUES (FR)) 16 August 2001 (2001-08-16) the whole document	1-5
	----- -/--	

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 August 2004

Date of mailing of the international search report

03/09/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gavriiliu, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR2004/000445

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	VINCENT M ET AL: "Stereoselective Synthesis of a New Perhydroindole Derivative of Chiral Iminodiacid, a Potent Inhibitor of Angiotensin Converting Enzyme" TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 23, no. 16, 1982, pages 1677-1680, XP002155080 ISSN: 0040-4020 the whole document -----	1-5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR2004/000445

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4933361	A	12-06-1990	DE 3151690 A1	07-07-1983
			DE 3210701 A1	06-10-1983
			AT 25244 T	15-02-1987
			AT 47838 T	15-11-1989
			AU 559140 B2	26-02-1987
			AU 9193182 A	07-07-1983
			BG 60936 B2	28-06-1996
			CA 1206478 C	24-06-1986
			CA 1341296 C	25-09-2001
			CA 1206478 A2	24-06-1986
			CS 9104095 A3	15-04-1992
			DE 3275293 D1	05-03-1987
			DE 3280014 D1	14-12-1989
			DK 119992 A	28-09-1992
			DK 576782 A	30-06-1983
			EP 0084164 A2	27-07-1983
			EP 0170775 A1	12-02-1986
			ES 8308850 A1	16-12-1983
			ES 8402271 A1	16-04-1984
			FI 824474 A ,B,	30-06-1983
			FI 883456 A ,B,	21-07-1988
			GR 78413 A1	27-09-1984
			HK 74989 A	22-09-1989
			HU 194278 B	28-01-1988
			HU 194167 B	28-01-1988
			IE 56170 B1	08-05-1991
			IE 55867 B1	14-02-1991
			IL 67572 A	18-08-1992
			JP 1301695 A	05-12-1989
			JP 1301659 A	05-12-1989
			JP 1878419 C	07-10-1994
			JP 6004586 B	19-01-1994
			JP 1879559 C	21-10-1994
			JP 5087504 B	16-12-1993
			JP 58118569 A	14-07-1983
			KR 8903424 B1	20-09-1989
			LU 88263 A9	03-02-1994
			MA 19672 A1	01-07-1983
			MX 9203413 A1	01-08-1992
			NL 930048 I1	01-09-1993
			NO 824394 A ,B,	30-06-1983
			NO 832741 A ,B,	30-06-1983
			NZ 202903 A	08-01-1988
			NZ 214877 A	08-01-1988
			PH 18918 A	06-11-1985
			PH 19771 A	27-06-1986
			PT 76052 A ,B	01-01-1983
			SG 1389 G	02-06-1989
			US 5101039 A	31-03-1992
			US 5008400 A	16-04-1991
WO 03016336	A	27-02-2003	FR 2827860 A1	31-01-2003
			CA 2455706 A1	27-02-2003
			EP 1256590 A1	13-11-2002
			WO 03016336 A1	27-02-2003
			HU 0202437 A2	28-02-2003
			PL 355159 A1	13-01-2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR2004/000445

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0158868	A	16-08-2001	FR 2807431 A1 12-10-2001
			AU 4847001 A 20-08-2001
			BG 107249 A 31-07-2003
			BR 0109836 A 24-06-2003
			CA 2405486 A1 16-08-2001
			CN 1420867 T 28-05-2003
			CZ 20023291 A3 12-02-2003
			EE 200200575 A 15-04-2004
			EP 1268424 A1 02-01-2003
			WO 0158868 A1 16-08-2001
			HR 20020876 A2 29-02-2004
			HU 0101336 A2 28-02-2002
			JP 2003531825 T 28-10-2003
			NO 20024808 A 04-10-2002
			NZ 521454 A 26-03-2004
			PL 346555 A1 10-09-2001
			SK 14182002 A3 04-02-2003
			US 2003069431 A1 10-04-2003

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR2004/000445

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07K5/06 C07D209/42 C07K5/02

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D C07K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porte la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	US 4 933 361 A (GAUL HOLGER ET AL) 12 juin 1990 (1990-06-12) colonne 11, ligne 60 - colonne 13, ligne 42; revendications; exemples 48,36,5	1-5
Y	WO 03/016336 A (SERVIER LAB ;MEZEI TIBOR (HU); SIMIG GYULA (HU); PORCS-MAKKAY MART) 27 février 2003 (2003-02-27) le document en entier	1-5
A	WO 01/58868 A (ADIR ;LANGLOIS PASCAL (FR); TURBE HUGUES (FR)) 16 août 2001 (2001-08-16) le document en entier	1-5
	-/--	

 Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

 Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *&* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

6 août 2004

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

03/09/2004

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

 Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Gavriiliu, D

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No
PCT/FR2004/000445

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>VINCENT M ET AL: "Stereoselective Synthesis of a New Perhydroindole Derivative of Chiral Iminodiacid, a Potent Inhibitor of Agiotensin Converting Enzyme" TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 23, no. 16, 1982, pages 1677-1680, XP002155080 ISSN: 0040-4020 le document en entier</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-5

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No
PCT/FR2004/000445

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 4933361	A	12-06-1990	DE 3151690 A1	07-07-1983
			DE 3210701 A1	06-10-1983
			AT 25244 T	15-02-1987
			AT 47838 T	15-11-1989
			AU 559140 B2	26-02-1987
			AU 9193182 A	07-07-1983
			BG 60936 B2	28-06-1996
			CA 1206478 C	24-06-1986
			CA 1341296 C	25-09-2001
			CA 1206478 A2	24-06-1986
			CS 9104095 A3	15-04-1992
			DE 3275293 D1	05-03-1987
			DE 3280014 D1	14-12-1989
			DK 119992 A	28-09-1992
			DK 576782 A	30-06-1983
			EP 0084164 A2	27-07-1983
			EP 0170775 A1	12-02-1986
			ES 8308850 A1	16-12-1983
			ES 8402271 A1	16-04-1984
			FI 824474 A ,B,	30-06-1983
			FI 883456 A ,B,	21-07-1988
			GR 78413 A1	27-09-1984
			HK 74989 A	22-09-1989
			HU 194278 B	28-01-1988
			HU 194167 B	28-01-1988
			IE 56170 B1	08-05-1991
			IE 55867 B1	14-02-1991
			IL 67572 A	18-08-1992
			JP 1301695 A	05-12-1989
			JP 1301659 A	05-12-1989
			JP 1878419 C	07-10-1994
			JP 6004586 B	19-01-1994
			JP 1879559 C	21-10-1994
			JP 5087504 B	16-12-1993
			JP 58118569 A	14-07-1983
			KR 8903424 B1	20-09-1989
			LU 88263 A9	03-02-1994
			MA 19672 A1	01-07-1983
			MX 9203413 A1	01-08-1992
			NL 930048 I1	01-09-1993
			NO 824394 A ,B,	30-06-1983
NO 832741 A ,B,	30-06-1983			
NZ 202903 A	08-01-1988			
NZ 214877 A	08-01-1988			
PH 18918 A	06-11-1985			
PH 19771 A	27-06-1986			
PT 76052 A ,B	01-01-1983			
SG 1389 G	02-06-1989			
US 5101039 A	31-03-1992			
US 5008400 A	16-04-1991			
WO 03016336	A	27-02-2003	FR 2827860 A1	31-01-2003
			CA 2455706 A1	27-02-2003
			EP 1256590 A1	13-11-2002
			WO 03016336 A1	27-02-2003
			HU 0202437 A2	28-02-2003
			PL 355159 A1	13-01-2003

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No
PCT/FR2004/000445

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 0158868	A	16-08-2001	FR 2807431 A1	12-10-2001
			AU 4847001 A	20-08-2001
			BG 107249 A	31-07-2003
			BR 0109836 A	24-06-2003
			CA 2405486 A1	16-08-2001
			CN 1420867 T	28-05-2003
			CZ 20023291 A3	12-02-2003
			EE 200200575 A	15-04-2004
			EP 1268424 A1	02-01-2003
			WO 0158868 A1	16-08-2001
			HR 20020876 A2	29-02-2004
			HU 0101336 A2	28-02-2002
			JP 2003531825 T	28-10-2003
			NO 20024808 A	04-10-2002
			NZ 521454 A	26-03-2004
			PL 346555 A1	10-09-2001
SK 14182002 A3	04-02-2003			
US 2003069431 A1	10-04-2003			
