



⑫

FASCICULE DE BREVET EUROPEEN

④⑤ Date de publication du fascicule du brevet :
06.05.92 Bulletin 92/19

⑤① Int. Cl.⁵ : **C07D 209/42, C07K 5/06**

②① Numéro de dépôt : **88402337.5**

②② Date de dépôt : **16.09.88**

⑤④ **Procédé de synthèse industrielle de l'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS).
Application à la synthèse decarboxyalkyl dipeptides.**

③⑦ Priorité : **17.09.87 FR 8712900**

④③ Date de publication de la demande :
22.03.89 Bulletin 89/12

④⑤ Mention de la délivrance du brevet :
06.05.92 Bulletin 92/19

⑧④ Etats contractants désignés :
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

⑤⑥ Documents cités :
**EP-A- 0 031 741
EP-A- 0 037 231
EP-A- 0 046 953
EP-A- 0 049 658
EP-A- 0 079 022
EP-A- 0 093 084
EP-A- 0 115 345**

⑤⑥ Documents cités :
**EP-A- 0 132 580
EP-A- 0 154 886
THE CHEMISTRY OF INDOLES, Academic
Press 1970, pages 129-132**

⑦③ Titulaire : **ADIR ET COMPAGNIE**
1 rue Carle Hébert
F-92415 Courbevoie Cédex (FR)

⑦② Inventeur : **Vincent, Michel**
8 allée du Prunier Hardy
F-92220 Bagneux (FR)
Inventeur : **Ballarda, Jean**
25 avenue Jeanne d'Arc
F-92160 Anthony (FR)
Inventeur : **Marchand, Bernard**
71 rue Laveau
F-45430 Checy (FR)
Inventeur : **Remond, Georges**
9 avenue des Etats-Unis
F-78000 Versailles (FR)

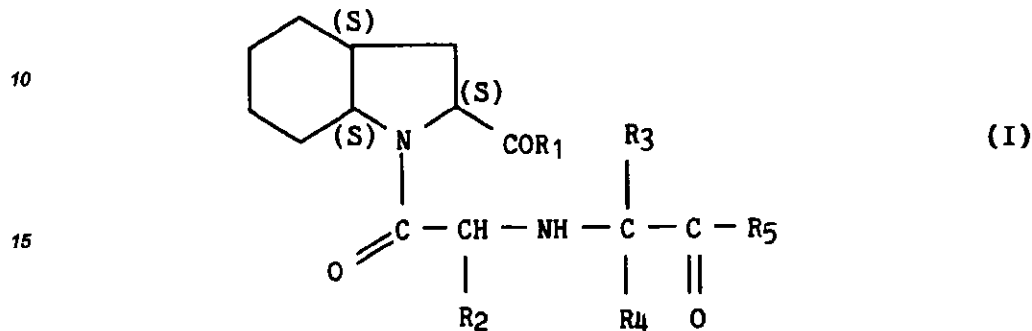
EP 0 308 339 B1

Il est rappelé que : Dans un délai de neuf mois à compter de la date de publication de la mention de la délivrance du brevet européen toute personne peut faire opposition au brevet européen délivré, auprès de l'Office européen des brevets. L'opposition doit être formée par écrit et motivée. Elle n'est réputée formée qu'après paiement de la taxe d'opposition (Art. 99(1) Convention sur le brevet européen).

Description

La présente invention concerne un nouveau procédé de synthèse industrielle de l'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) et son application dans la synthèse industrielle de carboxyalkyl dipeptides.

Plus spécifiquement, la présente invention concerne un procédé de synthèse industrielle de l'acide perhydroindole carboxylique - 2 et son application dans la synthèse de carboxyalkyl dipeptides de formule (I) :



20 ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables, dans laquelle :

R_1 et R_5 identiques ou différents sont hydroxy, alcoxy inférieur, alkényloxy inférieur, di-alcoylamino inférieur-alcoxy inférieur, acylamino-alcoxy inférieur, acyloxy-alcoxy inférieur, aryloxy, arylalcoxy inférieur, amino, alcoylamino inférieur, dialcoylamino inférieur, hydroxyamino, aryl-alcoylamino inférieur ou aryloxy substitué ou

25 aryl-alcoxy inférieur substitué où le substituant est méthyle, halo ou méthoxy ;

R_2 est hydrogène, alcoyle inférieur, aryl-alcoyle inférieur, aminométhylphényl-alcoyle inférieur, hydroxy-phényl-alcoyle inférieur, hydroxy-alcoyle inférieur, acylamino-alcoyle inférieur, amino-alcoyle inférieur, diméthylamino-alcoyle inférieur, guanidino-alcoyle inférieur, imidazolyl-alcoyle inférieur, indolyl-alcoyle inférieur ou alcoyl inférieur-thio-alcoyle inférieur ;

30 R_3 est de l'hydrogène, un alcoyle de 1 à 10 atomes de carbone linéaire ou ramifié, un alcoyle inférieur substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi halo, hydroxy, alcoxy inférieur, aryloxy, aryloxy substitué, hétéroaryloxy, hétéroaryloxy substitué, amino, alcoylamino inférieur, dialcoylamino inférieur, acylamino, arylamino, arylamino substitué, guanidino, imidazole, indolyle, alkylthio inférieur, arylthio, arylthio substitué, carboxy, carbamoyle, alcoxy inférieur-carbonyle, ou bien R_3 est aryle, aryle substitué, aralcoyle inférieur, aralkényl inférieur, aralcoyle inférieur substitué, aralkényl inférieur substitué, hétéroaralcoyle inférieur, hétéroaralcoyle inférieur substitué, hétéroaralkényl inférieur, hétéroaralkényl inférieur substitué, aralcoyloxy, aralcoyloxy substitué, hétéroaralcoyloxy, hétéroaralcoyloxy substitué, aralcoylthio, aralcoylthio substitué, hétéroaralcoylthio ou hétéroaralcoylthio substitué, la partie aryle ou hétéroaryle des sus-dits aryloxy, hétéroaryloxy, arylamino, arylthio, aryle, aralcoyloxy, hétéroaralcoyloxy, aralcoylthio, hétéroaralcoylthio, aralcoyle inférieur, aralkényl inférieur, hétéroaralkényl inférieur, hétéroaralcoyle inférieur substitués étant substituée par un

35 ou plusieurs groupes choisis parmi halo, alcoyle inférieur, hydroxy, alcoxy inférieur, amino, acylamino, alcoyle inférieur amino, dialcoyle inférieur amino, carboxyle, cyano ou sulfamoyle ; la partie alcoyle des sus-dits aralcoyloxy, aralcoylthio, aralcoyle inférieur, hétéroaralcoyle inférieur, hétéroaralcoyloxy, hétéroaralcoylthio substitués étant substituée par un ou plusieurs groupes également choisis parmi halo, alcoyle inférieur, hydroxy, alcoxy inférieur, amino, acylamino, alcoyle inférieur amino, dialcoyle inférieur amino, carboxyle, cyano ou sulfamoyle ;

40

45

R_4 est de l'hydrogène ou un groupement alcoyle inférieur.

Parmi les valeurs ci-dessus mentionnées, il convient d'indiquer que terme "acyle" inclut les radicaux



dans lesquels R_6 représente alcoyle inférieur, alkényle inférieur ou aryle.

55 Les termes alcoyle et alkényle inférieurs signifient tout radical hydrocarboné de 1 à 6 atomes de carbone, qu'ils soient linéaire ou ramifié tel que méthyle, éthyle, n - propyle, isopropyle, n - butyle, isobutyle, sec - butyle, tert.butyle, pentyle, vinyle, allyle etc...

Le terme aryle signifie, sauf indication contraire, phényle ou naphtyle éventuellement substitué par un ou

plusieurs groupement alcoyle ou alcoyloxy inférieur tel que toluyle, xyle etc...

Le terme hétéroaryle peut être illustré par les radicaux pyridyle, thiényle, furyle, pyrrolyle, benzothiényle, benzofuryle, indolye, thiazolyle, imidazolyle, oxazolyle, benzimidazolyle, benzothiazolyle, benzoxazolyle ainsi que l'un des précédents résultant de la substitution d'un ou plusieurs chaînons - CH - par un chaînon - N -.

5 Parmi les composés de formule (I) sont préférés, ceux pour lesquels :

R_1 et R_5 sont indépendamment l'un de l'autre un groupement hydroxy ou alcoxy inférieur linéaire ou ramifié,

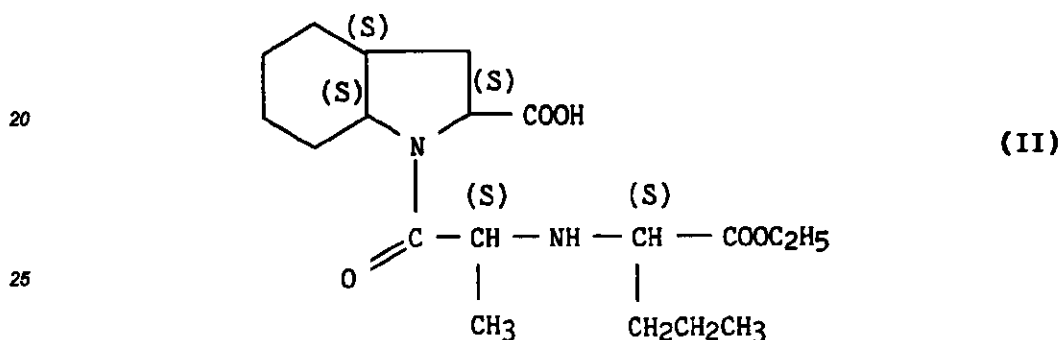
R_2 est un groupement alcoyle inférieur linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un groupement amino,

10 R_3 est un groupement alcoyle inférieur linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un radical cycloalcoyle ou aryle tel que phényle, et parmi ceux-ci sont préférés les groupements n - propyle, n - butyle et phényl éthyle,

R_4 est un atome d'hydrogène.

Le composé de formule (I) préféré est le périndopril de formule (II) :

15



30 ou acide [(éthoxycarbonyl) - 1 butylamino - (S)] - 2 propionyl - (S)] - 1 octahydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS),

ainsi que ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptables, pour lequel le procédé de la présente invention peut être plus particulièrement appliqué.

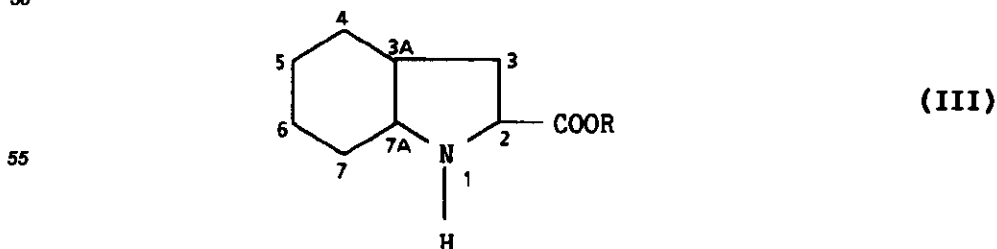
35 Les composés de formule (I) ainsi que leurs sels possèdent des propriétés pharmacologiques intéressantes. Ils exercent notamment une activité inhibitrice sur certaines enzymes, comme les carboxypolypeptidases, les enképhalinases ou la kininase II. Ils inhibent notamment la transformation du décapeptide angiotensine I en l'octapeptide angiotensine II, responsable dans certains cas de l'hypertension artérielle, en agissant sur l'enzyme de conversion.

40 L'emploi en thérapeutique de ces composés permet donc de réduire ou même supprimer l'activité de ces enzymes responsables de la maladie hypertensive ou de l'insuffisance cardiaque. L'action sur la kininase II a pour résultat l'augmentation de la bradykinine circulante et également la baisse de la tension artérielle par cette voie.

45 Des composés de formule (I) leur préparation et leur utilisation en thérapeutique ont été décrits dans les brevets européens n° 0 049 658, n° 0 088 341 et dans les demandes de brevet européen n° 0 154 886, n° 0 046 953. Le dérivé de formule (II), sa préparation et son utilisation en thérapeutique ont été décrits dans le brevet européen n° 0 049 658.

En particulier, une des matières premières utilisables pour la préparation des composés de formule (I) est l'acide perhydroindole carboxylique - 2 décrit dans la demande de brevet européen n° 0 037 231, ainsi que ses esters de formule (III) :

50



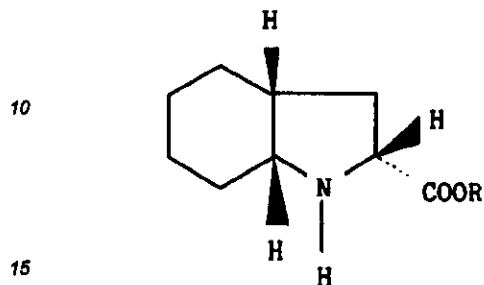
où R représente un groupement alcoyle inférieur, ou benzylique, ou un atome d'hydrogène.

Les composés de formule (III) existent sous forme de quatre paires de racémiques :

les deux épimères *cis* IIIa et IIIb,

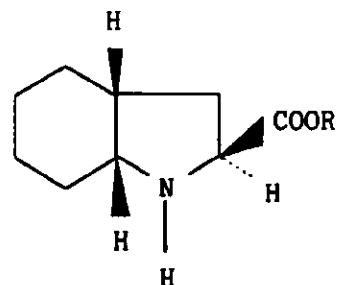
les deux épimères *trans* IIIc et IIId,

5

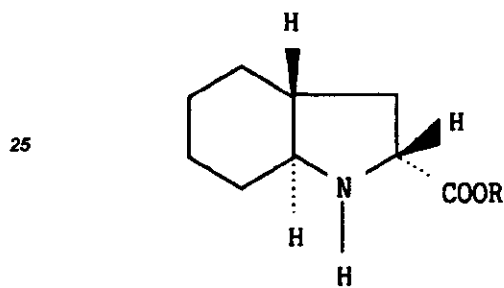


(±) IIIa
cis, *endo*
2S, 3aS, 7aS ou 2R, 3aR, 7aR

20

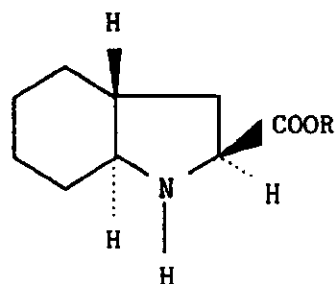


(±) IIIb
cis, *exo*
2S, 3aR, 7aR ou 2R, 3aS, 7aS



(±) IIIc
trans α
2S, 3aS, 7aR ou 2R, 3aR, 7aS

35

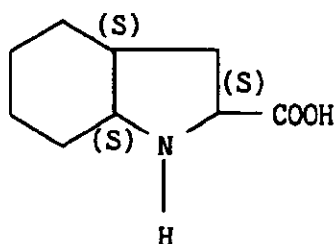


(±) IIId
trans β
2R, 3aS, 7aR ou 2S, 3aR, 7aS

La préparation de ces composés de formule (III) peut être réalisée par des techniques bien connues de l'art antérieur (EP 0 037 231, EP 0 084 164, EP 0 115 345, EP 0 173 199, EP 0 132 580).

Toutefois, l'isomère spécifiquement utilisé dans la synthèse des composés de formule (I) est l'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) ainsi que ses esters de formule (IIIaS) :

40



(IIIaS)

45

Il est en effet connu (EP 37231, EP 49658, EP 88341, EP 154 886), que les composés de formule (I) dont la configuration du système bicyclic est 2S, 3aS, 7aS ont une activité nettement supérieure à celle des composés pour laquelle la configuration *cis* du système bicyclic est différente.

La préparation de l'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) peut être réalisée selon des techniques décrites dans l'art antérieur (EP 0 037 231, EP 0 115 345, EP 0 173 199, EP 0 132 580).

Certaines d'entre elles utilisent comme matière première l'acide indole carboxylique - 2, qui a l'avantage d'être une matière première facilement disponible et relativement peu onéreuse (EP 0 037 231), lequel est soumis à réduction catalytique sur charbon rhodié pour donner un mélange des deux isomères *cis endo* de configuration respective 2S, 3aS, 7aS et 2R, 3aR, 7aR.

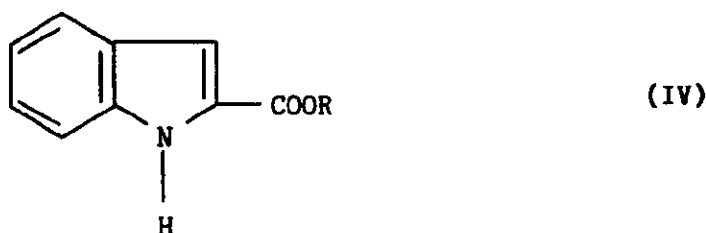
Cependant, la séparation de l'isomère 2S, 3aS, 7aS, utile dans la synthèse des carboxy alkyl dipeptides de formule (I), de l'isomère 2R, 3aR, 7aR nécessite généralement l'emploi de méthodes dont la mise en oeuvre est particulièrement laborieuse.

Ainsi, le brevet n° 0 037 231, pour réaliser cette séparation des isomères 2S, 3aS, 7aS et 2R, 3aR, 7aR (cis, endo racémique) utilise de nombreuses étapes nécessitant la synthèse du dérivé N - benzoylé, la cristallisation fractionnée du sel du diastéréoisomère avec la S α phényl-éthylamine, la libération des deux dérivés SSS et RRR N benzoylés, puis l'élimination du groupement benzoyle suivie d'un passage sur colonne échangeuse d'ions et d'une recristallisation.

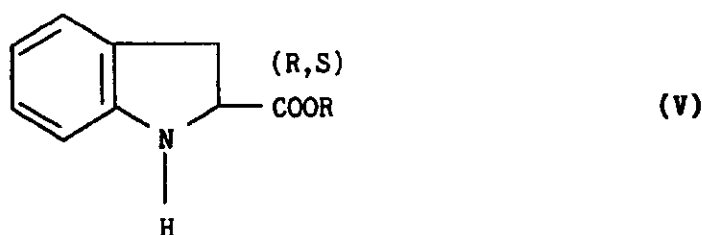
La demande de brevet européen n° 0 115 345 pour cette même séparation, utilise plusieurs étapes nécessitant l'estérification de la fonction acide carboxylique par l'alcool benzylique, la salification de l' amino ester par la N benzyloxycarbonyl - (S) phénylalanine, la séparation par cristallisation fractionnée de l'isomère S,S,S, la libération de la fonction aminée optionnellement suivie de la libération du groupement acide carboxylique.

La demanderesse a présentement découvert un procédé original de synthèse de l'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) présentant également l'avantage d'utiliser comme matière première l'acide indole carboxylique - 2, mais qui n'offre pas l'inconvénient de cette laborieuse séparation des deux isomères 2S, 3aS, 7aS et 2R, 3aR, 7aR de l'acide perhydroindole carboxylique, puisque l'acide indole carboxylique est, dans un premier temps réduit en acide indoline carboxylique pour donner un mélange d'acide indoline carboxylique - 2 (2R) et (2S) lesquels sont aisément séparés en une seule étape par cristallisation fractionnée ; l'isomère (2S) étant ensuite soumis à hydrogénation catalytique pour conduire stéréosélectivement, après cristallisation dans un solvant polaire rigoureusement choisi, à l'acide perhydroindole carboxylique 2 (2S, 3aS, 7aS).

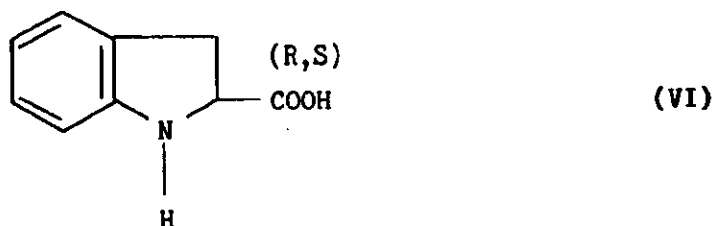
Plus particulièrement, la synthèse de l'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) découverte présentement par la demanderesse utilise comme matière première l'acide indole carboxylique - 2 ou l'un de ses esters de formule (IV) :



dans lequel R représente un groupement alcoyle inférieur, ou benzyle, ou un atome d'hydrogène, lequel est soumis à réduction par un procédé utilisant le couple étain/acide chlorhydrique à température ambiante en milieu d'alcool aliphatique inférieur, en acide indoline - 2 (R, S) ou en l'un de ses esters de formule (V) :



dans lequel R a la même signification que dans la formule (IV), qui, lorsque R = H, est l'acide indoline carboxylique - 2 (R, S) de formule (VI) ;
qui, lorsque R est différent de H, est transformé par hydrolyse alcaline, en acide indoline carboxylique - 2 (R, S) de formule (VI) :



- constitué en fait, par un mélange de deux isomères selon que le carbone porteur du carboxyle se trouve :
- dans la configuration R (isomère R),
 - dans la configuration S (isomère S),
- mélange dont on isole l'isomère S par addition du-dit mélange à une solution de (+) α méthyl benzylamine dans un alcool aliphatique inférieur, pour obtenir un précipité du sel de l'acide indoline carboxylique - 2 (S) avec l' α méthyl benzylamine,
- qui, après filtration, est dissous dans l'eau, la solution obtenue étant alors acidifiée pour permettre la libération de l'acide indoline carboxylique - 2 (S), lequel est soumis à hydrogénation catalytique, le catalyseur étant choisi parmi platine, nickel, palladium, ou rhodium en mélange à un support tel que le charbon de façon à obtenir l'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS), celui-ci étant séparé de l'isomère (2S, 3aR, 7aR) obtenu en faible proportion par une cristallisation unique, par un solvant rigoureusement sélectionné parmi alcool aliphatique inférieur, acétonitrile, dioxanne, acétate d'éthyle seul ou mélangés entre eux ou mélangés à l'eau à condition que le mélange soit monophasique.
- Il est à remarquer que l'acide indoline carboxylique - 2 (R) peut être séparé de l'acide indoline carboxylique - 2 (R, S) en utilisant le même procédé que pour l'acide indoline - 2 (S) : il suffit alors d'utiliser la (-) α méthyl benzylamine.
- L'invention s'étend également, aux produits originaux obtenus au cours de l'exécution de ce procédé.
- L'exemple suivant illustre l'invention, mais ne la limite en aucune façon.

EXEMPLE : ACIDE OCTAHYDROINDOLE CARBOXYLIQUE - 2 (2S, 3aS, 7aS)

STADE A : Ethoxycarbonyl - 2 indole

- Chauffer à ébullition 5 kg de carboxy - 2 indole, mis en suspension dans l'éthanol en présence d'acide sulfurique durant 8 heures. Evaporer l'éthanol, puis reprendre par 40 litres d'acétate d'éthyle et laver la solution organique par une solution aqueuse de soude et sécher.
- Evaporer l'acétate d'éthyle, reprendre la masse cristalline par de l'hexane. Après essorage et séchage, on obtient 5,3 kg de cristaux.

Point de fusion : 123 - 125 °C

Microanalyse :

- Calculé : C % 69,83 H % 5,86 N % 7,40
 Trouvé : C % 69,56 H % 5,74 N % 7,30

Spectrométrie dans l'infra-rouge :

- 2150 cm^{-1} (NH)
 1680 cm^{-1} (acide carboxylique)

STADE B : Ethoxycarbonyl - 2 (R, S) indoline

- Dans un réacteur mettre en suspension 10 kg d'éthoxycarbonyl - 2 indoline obtenue précédemment dans 110 litres d'éthanol chlorhydrique. Ajouter ensuite, 20 kg d'étain en grenaille. Maintenir sous agitation à température ambiante pendant 2 jours environ.
- Evaporer l'éthanol, reprendre le résidu par l'eau et ajouter 110 litres de toluène. Agiter 20 minutes environ.

Alcaliniser par l'ammoniaque.

Décanter la phase aqueuse et l'extraire une nouvelle fois par 150 litres de toluène.

Réunir les phases toluéniques, et les laver à l'eau. Décanter les phases toluéniques, filtrer.

5 Éliminer l'eau par distillation de l'azéotrope eau toluène. Refroidir et faire passer un courant d'HCl gazeux anhydre.

Refroidir. Evaporer, et laver par du toluène pur.

Poids obtenu : 10,11 kg

10 Rendement : 84 %

Chromatographie sur couche mince :

15 Solvant : toluène : 10
acétate d'éthyle : 5
Support : silice 60 F 254 MERCK
Révélateur : UV
20 Rf. : 0,55

STADE C : Carboxy - 2 (R, S) indoline

25 2,15 kg d'éthoxycarbonyl - 2 (R, S) indoline en solution dans l'éthanol sont saponifiés par 12,5 litres de soude N, sous agitation pendant 24 heures. Après lavage de la solution alcaline, neutraliser par l'acide chlorhydrique concentré. Après essorage, lavage, séchage, on obtient 1,57 kg de cristaux blancs du produit attendu.

Rendement : 86 %.

30 Point de fusion : 188 - 189 °C

Spectrométrie dans l'infra-rouge :

35 NH_2^+ : 2500 - 2000 cm^{-1}
 COO^- : 1620 cm^{-1}

STADE D : Carboxy - 2 (S) indoline

40 6,05 kg de (R, S) carboxy - 2 indoline sont ajoutés à une solution de 4,49 kg d'(+) α méthyl benzylamine dans l'éthanol anhydre. On obtient un produit précipité blanc qui, après essorage est digéré dans de l'isopropanol chauffé au reflux. Après refroidissement, on essore, lave avec un peu d'isopropanol, les cristaux blancs obtenus sont séchés : 3,68 kg.

45 Pouvoir rotatoire :

$$[\alpha]_{\text{D}_{21}} = -5,3 (c = 1 \% \text{éthanol})$$

50 La (S) carboxy - 2 indoline est préparée avec un rendement quantitatif par dissolution de 1 kg du sel précédant dans 5 litres d'eau et neutralisation par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique. Ce précipité est essoré, lavé à l'eau et séché.

STADE E : Acide octahydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS)

55 Dans une cuve, placer 25 kg d'acide indoline carboxylique - 2 (S), précédemment obtenus dans 110 litres de méthanol. Maintenir sous agitation. Dans un mélangeur, charger le catalyseur au rhodium (5 % sec).

Dans un hydrogénateur, mettre l'agitation en route, et charger la suspension méthanolique d'acide indoline

carboxylique - 2 (S) en la faisant transiter par le mélangeur et rincer l'ensemble à l'eau. Porter à 60 °C et mettre en pression d'hydrogène.

5 Filtrer le catalyseur sur filtre monoplaque. Recueillir les jus hydroalcooliques dans un réacteur, et évaporer le méthanol sous vide. Après concentration, charger 300 kg environ de dioxanne. Porter à ébullition et ajouter de l'eau jusqu'à l'obtention d'une solution. Laisser refroidir. Essorer et sécher.

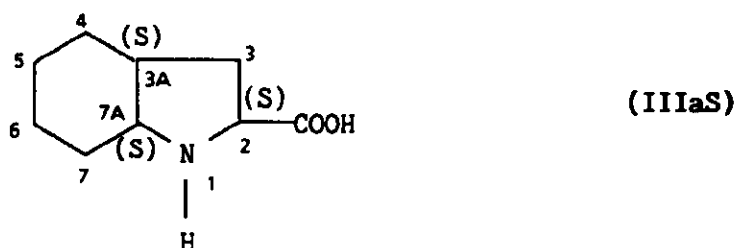
On obtient 22,3 kg de cristaux.

Rendement : 86,1 %.

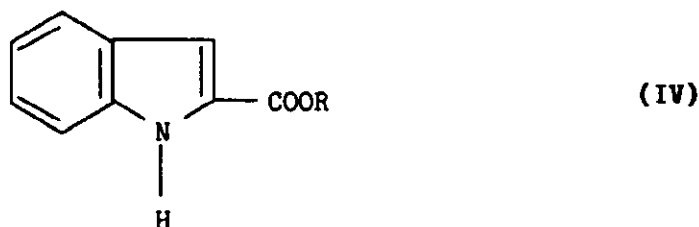
10 Revendications

Revendications pour les Etats contractants suivants : AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

1. Procédé de préparation industrielle de l'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) de formule (IIIaS) :

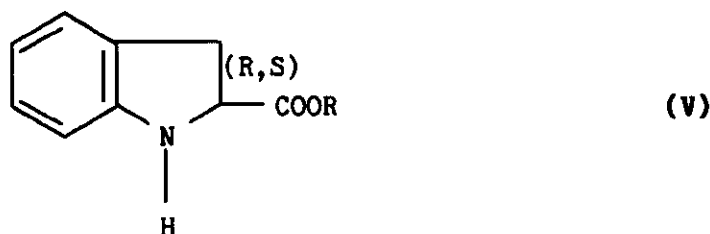


caractérisé en ce que l'on utilise comme matière première l'acide indole carboxylique - 2 où l'un de ses esters de formule (IV) :



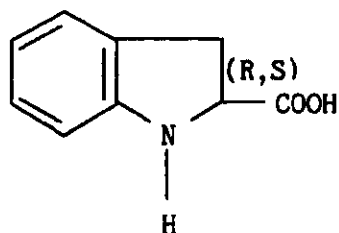
éventuellement salifié par un acide AH,

40 dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un groupement alcoyle inférieur, lequel est soumis à réduction par un procédé utilisant le couple étain acide chlorhydrique, pour conduire à l'acide indoline carboxylique - 2 (R, S) ou à l'un de ses esters de formule (V) :



55 dans laquelle R a la même signification que dans la formule (IV), qui, lorsque R = H, est l'acide indoline carboxylique - 2 (R, S) de formule (VI) ;

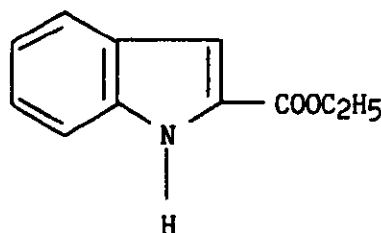
qui, lorsque R est différent de H est transformé par hydrolyse alcaline en acide indoline carboxylique - 2 (R, S) de formule (VI) :



(VI)

- constitué en fait, par un mélange de deux isomères selon que le carbone porteur du carboxyle se trouve :
- dans la configuration R (isomère R),
 - dans la configuration S (isomère S),
- mélange dont on isole l'isomère S par addition du-dit mélange à une solution de (+) α méthyl benzylamine dans un alcool aliphatique inférieur, pour obtenir,
- un précipité du sel de l'acide indoline carboxylique - 2 (S) avec la (+) α méthyl benzylamine, qui, après filtration, est dissous dans l'eau, la solution obtenue étant alors acidifiée pour permettre la libération de l'acide indoline - 2 (S) carboxylique, lequel est soumis à hydrogénation catalytique, le catalyseur étant choisi parmi nickel, platine, palladium, rhodium en mélange à un support tel que le charbon de façon à obtenir l'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS), celui-ci étant séparé de l'isomère (2S, 3aR, 7aR) obtenu en faible proportion par une cristallisation unique dans un solvant polaire soigneusement choisi parmi alcool aliphatique inférieur, acétonitrile, dioxanne, acétate d'éthyle seul ou mélangés entre eux ou mélangés à l'eau à condition que le mélange soit monophasique.

2. Procédé de synthèse industrielle de l'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on utilise comme matière première l'ester éthylique de l'acide indole carboxylique - 2 de formule (IVo) :



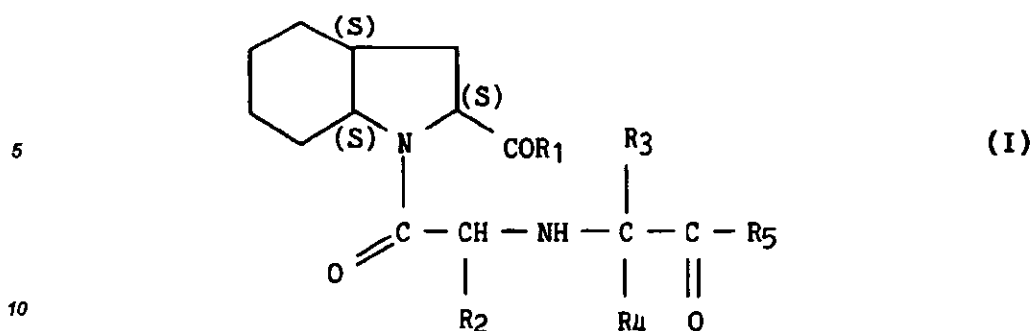
(IVo)

lui-même obtenu par estérification par l'éthanol de l'acide indole carboxylique - 2 en présence d'un catalyseur d'estérification tel que l'acide sulfurique.

3. Procédé selon l'une des revendications 1 ou 2 caractérisé en ce que la réduction de l'acide indoline carboxylique - 2 (S) en acide perhydroindole carboxylique - 2 s'effectue en utilisant comme catalyseur le rhodium sur charbon.

4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 caractérisé en ce que la recrystallisation ayant pour but d'isoler l'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) à partir du mélange réactionnel obtenu après réduction catalytique de l'acide indoline carboxylique - 2 (S) s'effectue en utilisant comme solvant le mélange dioxanne - eau.

5. Utilisation de l'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) obtenu selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 pour la préparation de carboxyalkyl dipeptides de formule (I) :



ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables, dans laquelle :

R_1 et R_5 identiques ou différents sont hydroxy, alcoxy inférieur, alkényloxy inférieur, di-alcoylamino inférieur-alcoxy inférieur, acylamino-alcoxy inférieur, acyloxy-alcoxy inférieur, aryloxy, arylalcoxy inférieur, amino, alcoylamino inférieur, dialcoylamino inférieur, hydroxyamino, aryl-alcoylamino inférieur ou aryloxy substitué ou aryl-alcoxy inférieur substitué où le substituant est méthyle, halo ou méthoxy ;

R_2 est hydrogène, alcoyle inférieur, aryl-alcoyle inférieur, aminométhylphényl-alcoyle inférieur, hydroxy-phényl-alcoyle inférieur, hydroxy-alcoyle inférieur, acylamino-alcoyle inférieur, amino-alcoyle inférieur, diméthylamino-alcoyle inférieur, guanidino-alcoyle inférieur, imidazolyl-alcoyle inférieur, indolyl-alcoyle inférieur ou alcoyl inférieur-thio-alcoyle inférieur ;

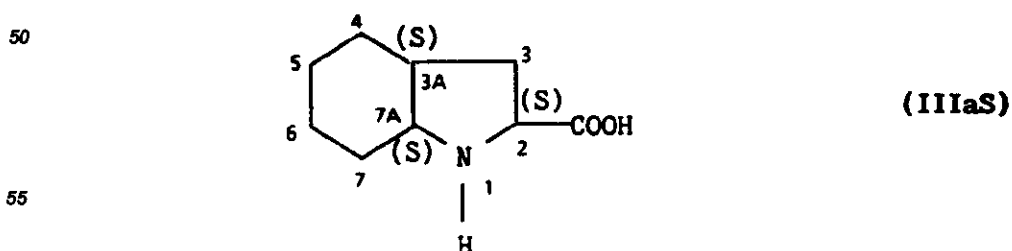
R_3 est de l'hydrogène, un alcoyle de 1 à 10 atomes de carbone linéaire ou ramifié, un alcoyle inférieur substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi halo, hydroxy, alcoxy inférieur, aryloxy, aryloxy substitué, hétéroaryloxy, hétéroaryloxy substitué, amino, alcoylamino inférieur, dialcoylamino inférieur, acylamino, arylamino, arylamino substitué, guanidino, imidazole, indolyle, alkylthio inférieur, arylthio, arylthio substitué, carboxy, carbamoyle, alcoxy inférieur-carbonyle, ou bien R_3 est aryle, aryle substitué, aralcoyle inférieur, aralkényl inférieur, aralcoyle inférieur substitué, aralkényl inférieur substitué, hétéroaralcoyle inférieur, hétéroaralcoyle inférieur substitué, hétéroaralkényl inférieur, hétéroaralkényl inférieur substitué, aralcoyloxy, aralcoyloxy substitué, hétéroaralcoyloxy, hétéroaralcoyloxy substitué, aralcoylthio, aralcoylthio substitué, hétéroaralcoylthio ou hétéroaralcoylthio substitué, la partie aryle ou hétéroaryle des sus-dits aryloxy, hétéroaryloxy, arylamino, arylthio, aryle, aralcoyloxy, hétéroaralcoyloxy, aralcoylthio, hétéroaralcoylthio, aralcoyle inférieur, aralkényl inférieur, hétéroaralkényl inférieur, hétéroaralcoyle inférieur substitués étant substituée par un ou plusieurs groupes choisis parmi halo, alcoyle inférieur, hydroxy, alcoxy inférieur, amino, acylamino, alcoyle inférieur amino, dialcoyle inférieur amino, carboxyle, cyano ou sulfamoyle ; la partie alcoyle des sus-dits aralcoyloxy, aralcoylthio, aralcoyle inférieur, hétéroaralcoyle inférieur, hétéroaralcoyloxy, hétéroaralcoylthio substitués étant substituée par un ou plusieurs groupes également choisis parmi halo, alcoyle inférieur, hydroxy, alcoxy inférieur, amino, acylamino, alcoyle inférieur amino, dialcoyle inférieur amino, carboxyle, cyano ou sulfamoyle ;

R_4 est de l'hydrogène ou un groupement alcoyle inférieur.

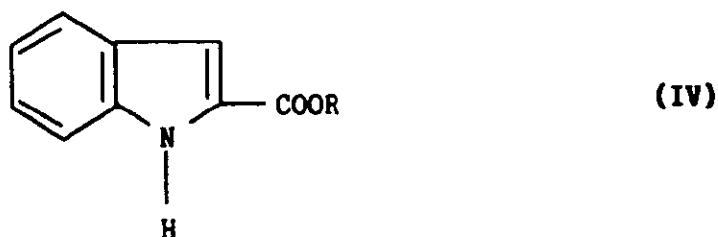
6. Utilisation selon la revendication 5 de l'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) pour la préparation industrielle de l'acide [(éthoxycarbonyl) - 1 butylamino (S)] - 2 propionyl - (S)) - 1 octahydroindole carboxylique - 2 - (2S, 3aS, 7aS) de son sel de tert.butylamine.

Revendications pour les Etats contractants suivants : ES GR

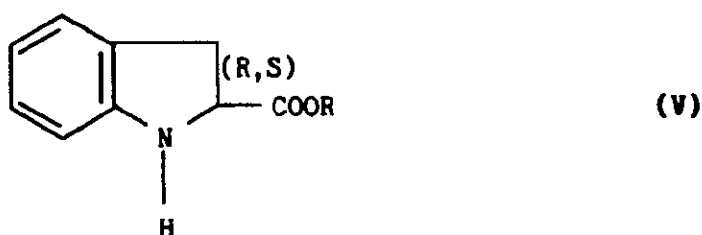
1. Procédé de préparation industrielle de l'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) de formule (IIIaS) :



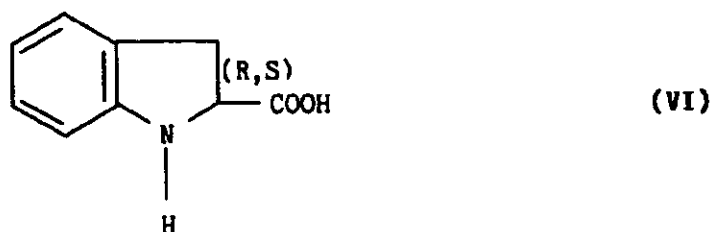
caractérisé en ce que l'on utilise comme matière première l'acide indole carboxylique - 2 où l'un de ses esters de formule (IV) :



éventuellement salifié par un acide AH, dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un groupement alcoyle inférieur, lequel est soumis à réduction par un procédé utilisant le couple étain acide chlorhydrique, pour conduire à l'acide indoline carboxylique - 2 (R, S) ou à l'un de ses esters de formule (V) :



dans laquelle R a la même signification que dans la formule (IV), qui, lorsque R = H, est l'acide indoline carboxylique - 2 (R, S) de formule (VI) ; qui, lorsque R est différent de H est transformé par hydrolyse alcaline en acide indoline carboxylique - 2 (R, S) de formule (VI) :

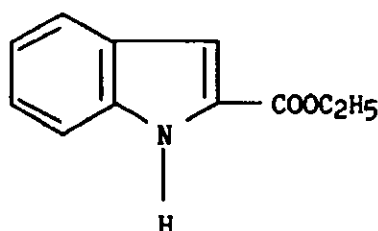


constitué en fait, par un mélange de deux isomères selon que le carbone porteur du carboxyle se trouve :

- dans la configuration R (isomère R),
- dans la configuration S (isomère S),

mélange dont on isole l'isomère S par addition du-dit mélange à une solution de (+) α méthyl benzylamine dans un alcool aliphatique inférieur, pour obtenir, un précipité du sel de l'acide indoline carboxylique - 2 (S) avec la (+) α méthyl benzylamine, qui, après filtration, est dissous dans l'eau, la solution obtenue étant alors acidifiée pour permettre la libération de l'acide indoline - 2 (S) carboxylique, lequel est soumis à hydrogénation catalytique, le catalyseur étant choisi parmi nickel, platine, palladium, rhodium en mélange à un support tel que le charbon de façon à obtenir l'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS), celui-ci étant séparé de l'isomère (2S, 3aR, 7aR) obtenu en faible proportion par une cristallisation unique dans un solvant polaire soigneusement choisi parmi alcool aliphatique inférieur, acétonitrile, dioxanne, acétate d'éthyle seul ou mélangés entre eux ou mélanges à l'eau à condition que le mélange soit monophasique.

2. Procédé de synthèse industrielle de l'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on utilise comme matière première l'ester éthylique de l'acide indole carboxylique - 2 de formule (IVo) :



(IVo)

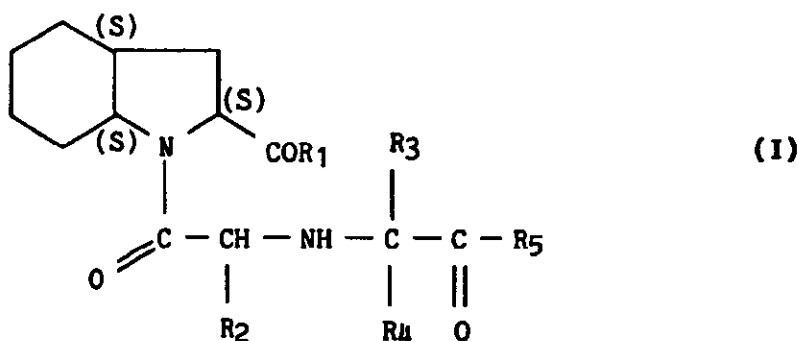
5

10 lui-même obtenu par estérification par l'éthanol de l'acide indole carboxylique - 2 en présence d'un catalyseur d'estérification tel que l'acide sulfurique.

3. Procédé selon l'une des revendications 1 ou 2 caractérisé en ce que la réduction de l'acide indoline carboxylique - 2 (S) en acide perhydroindole carboxylique - 2 s'effectue en utilisant comme catalyseur le rhodium sur charbon.

15 4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 caractérisé en ce que la recristallisation ayant pour but d'isoler l'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) à partir du mélange réactionnel obtenu après réduction catalytique de l'acide indoline carboxylique - 2 (S) s'effectue en utilisant comme solvant le mélange dioxanne - eau.

20 5. Utilisation de l'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) obtenu selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 pour la préparation de carboxyalkyl dipeptides de formule (I) :



(I)

25

30

ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables, dans laquelle :

35 R₁ et R₅ identiques ou différents sont hydroxy, alcoxy inférieur, alkényloxy inférieur, di-alcoylamino inférieur-alcoxy inférieur, acylamino-alcoxy inférieur, acyloxy-alcoxy inférieur, aryloxy, aryl-alcoxy inférieur, amino, alcoylamino inférieur, dialcoylamino inférieur, hydroxyamino, aryl-alcoylamino inférieur ou aryloxy substitué ou aryl-alcoxy inférieur substitué où le substituant est méthyle, halo ou méthoxy ;

40 R₂ est hydrogène, alcoyle inférieur, aryl-alcoyle inférieur, aminométhylphényl-alcoyle inférieur, hydroxyphényl-alcoyle inférieur, hydroxy-alcoyle inférieur, acylamino-alcoyle inférieur, amino-alcoyle inférieur, diméthylamino-alcoyle inférieur, guanidino-alcoyle inférieur, imidazolyl-alcoyle inférieur, indolyl-alcoyle inférieur ou alcoyl inférieur-thio-alcoyle inférieur ;

R₃ est de l'hydrogène, un alcoyle de 1 à 10 atomes de carbone linéaire ou ramifié, un alcoyle inférieur substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi halo, hydroxy, alcoxy inférieur, aryloxy, aryloxy substitué, hétéroaryloxy, hétéroaryloxy substitué, amino, alcoylamino inférieur, dialcoylamino inférieur, acylamino, arylamino, arylamino substitué, guanidino, imidazole, indolyle, alkylthio inférieur, arylthio, arylthio substitué, carboxy, carbamoyl, alcoxy inférieur-carbonyl, ou bien R₃ est aryle, aryle substitué, aralcoyle inférieur, aralkenyl inférieur, aralcoyle inférieur substitué, aralkényl inférieur substitué, hétéroaralcoyle inférieur, hétéroaralcoyle inférieur substitué, hétéroaralkenyl inférieur, hétéroaralkenyl inférieur substitué, aralcoyloxy, aralcoyloxy substitué, hétéroaralcoyloxy, hétéroaralcoyloxy substitué, aralcoylthio, aralcoylthio substitué, hétéroaralcoylthio ou hétéroaralcoylthio substitué, la partie aryle ou hétéroaryle des sus-dits aryloxy, hétéroaryloxy, arylamino, arylthio, aryle, aralcoyloxy, hétéroaralcoyloxy, aralcoylthio, hétéroaralcoylthio, aralcoyle inférieur, aralkényl inférieur, hétéroaralkényl inférieur, hétéroaralcoyle inférieur substitués étant substituée par un ou plusieurs groupes choisis parmi halo, alcoyle inférieur, hydroxy, alcoxy inférieur, amino, acylamino, alcoyle inférieur amino, dialcoyle inférieur amino, carboxyle, cyano ou sulfamoyl ; la partie alcoyle des sus-dits aralcoyloxy, aralcoylthio, aralcoyle inférieur, hétéroaralcoyle inférieur, hétéroaralcoyloxy, hétéroaralcoylthio substitués étant substituée par un ou plusieurs groupes également choisis parmi halo, alcoyle inférieur, hydroxy, alcoxy inférieur, amino, acylamino, alcoyle inférieur amino, dialcoyle inférieur amino, carboxyle, cyano

55

ou sulfamoyle ;

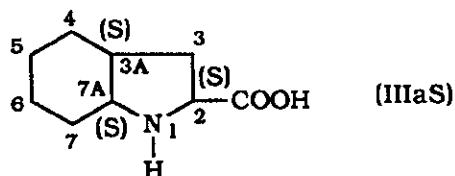
R_4 est de l'hydrogène ou un groupement alcoyle inférieur.

6. Utilisation selon la revendication 5 de l'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) pour la préparation industrielle de l'acide {(éthoxycarbonyl) - 1 butylamino (S)} - 2 propionyl - (S)} - 1 octahydroindole carboxylique - 2 - (2S, 3aS, 7aS) de son sel de tert. butylamine.

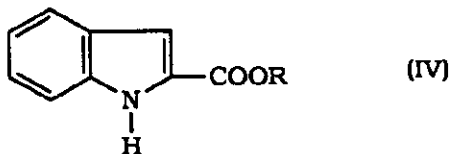
Patentansprüche

10 Patentansprüche für folgende Vertragsstaaten : AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

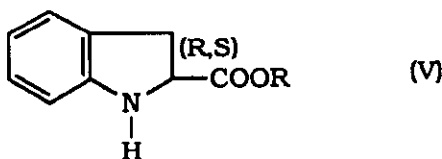
1. Verfahren zur technischen Herstellung von (2S, 3aS, 7aS)-Perhydroindo1-2-carbonsäure der Formel (IIIaS):



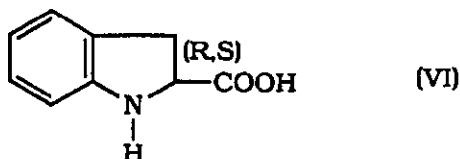
dadurch gekennzeichnet, daß man als Ausgangsmaterial Indol-2-carbonsäure oder einen ihrer Ester der Formel (IV):



gegebenenfalls in Form eines Salzes mit einer Säure AH, in der R ein Wasserstoffatom oder eine niedrigmolekulare Alkylgruppe bedeutet, verwendet, welche man einer Reduktion unter Verwendung der Kombination Zinn/Chlorwasserstoffsäure unterwirft zur Bildung der Indolin-2(R, S)-carbonsäure oder eines ihrer Ester der Formel (V):



in der R die bezüglich der Formel (IV) angegebenen Bedeutungen besitzt, welche, wenn $R = H$, die Indolin-2(R, S)-carbonsäure der Formel (VI) ist; welchen man dann, wenn R von Wasserstoff verschieden ist, durch alkalische Hydrolyse in Indolin-2(R, S)-carbonsäure der Formel (VI):



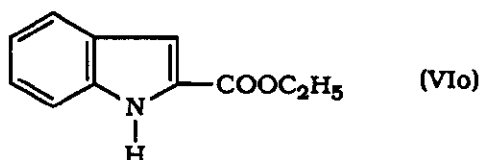
umwandelt, welche in Form einer Mischung der beiden Isomeren bezüglich des die Carboxylgruppe tragenden

Kohlenstoffatoms vorliegt, nämlich:

- in der Konfiguration R (Isomeres R),
- in der Konfiguration S (Isomeres S),

aus welcher Mischung man das Isomere S isoliert durch Zugabe einer Lösung von (+)- α -Methyl-benzylamin in einem niedrigmolekularen Alkohol zu der Mischung zur Bildung eines Niederschlags des Salzes aus der Indolin-2(S)-carbonsäure mit (+)- α -Methyl-benzylamin, welche man nach dem Abfiltrieren in Wasser löst und die erhaltene Lösung ansäuert zur Freisetzung der Indolin-2(S)-carbonsäure, welche man einer katalytischen Hydrierung mit einem Katalysator ausgewählt aus Nickel, Platin, Palladium oder Rhodium in Mischung mit einem Trägermaterial, wie Kohlenstoff, unterwirft zur Bildung der (2S, 3aS, 7aS)-Perhydroindol-2-carbonsäure, welche von dem (2S, 3aR, 7aR)-Isomeren, welches in geringen Mengen anfällt, abtrennt durch einmalige Kristallisation in einem polaren Lösungsmittel, welches sorgfältig ausgewählt ist aus niedrigmolekularen aliphatischen Alkoholen, Acetonitril, Dioxan, Ethylacetat als solche oder in Form von Mischungen untereinander oder in Form von Mischungen mit Wasser mit der Maßgabe, daß die Mischung einphasig ist.

2. Verfahren zur technischen Herstellung von (2S, 3aS, 7aS)-Perhydroindol-2-carbonsäure nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man als Ausgangsmaterial den Ethylester der Indol-2-carbonsäure der Formel (IVo):

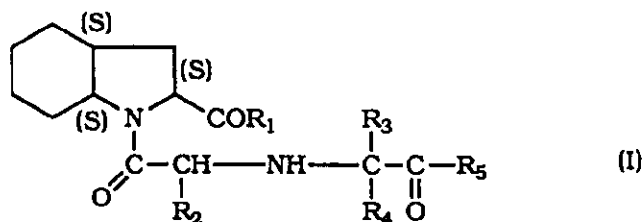


einsetzt, der seinerseits durch Verestern der Indol-2-carbonsäure mit Ethanol in Gegenwart eines Veresterungskatalysators, wie Schwefelsäure, hergestellt worden ist.

3. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Reduktion der Indolin-2(S)-carbonsäure zu der Perhydroindol-2-carbonsäure unter Anwendung von Rhodium-auf-Kohlenstoff als Katalysator erfolgt.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Umkristallisation zur Isolierung der (2S, 3aS, 7aS)-Perhydroindol-2-carbonsäure ausgehend von der nach der katalytischen Reduktion der Indolin-2(S)-carbonsäure erhaltenen Mischung unter Verwendung einer Dioxan/Wasser-Mischung als Lösungsmittel durchgeführt wird.

5. Verwendung der (2S, 3aS, 7aS)-Perhydroindol-2-carbonsäure erhalten nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung von Carboxalkyldipeptiden der Formel (I):



sowie deren pharmazeutisch annehmbarer Salze, worin:

R_1 und R_5 , die gleichartig oder verschieden sein können, Hydroxylgruppen, niedrigmolekulare Alkoxygruppen, niedrigmolekulare Alkenyloxygruppen, Diniedrigalkylamino-niedrigalkoxygruppen, Acylamino-niedrigalkoxygruppen, Acyloxy-niedrigalkoxygruppen, Aryloxygruppen, Aryl-niedrigalkoxygruppen, Aminogruppen, Niedrigalkylaminogruppen, Diniedrigalkylaminogruppen, Hydroxyaminogruppen, Aryl-niedrigalkylaminogruppen oder substituierte Aryloxygruppen oder substituierte Aryl-niedrigalkoxygruppen, worin der Substituent eine Methylgruppe, ein Halogenatom oder eine Methoxygruppe ist;

R_2 Wasserstoff, eine Niedrigalkylgruppe, eine Aryl-niedrigalkylgruppe, eine Aminomethylphenyl-niedrigalkylgruppe, eine Hydroxyphenyl-niedrigalkylgruppe, eine Hydroxy-niedrigalkylgruppe, eine Acylamino-niedrigalkylgruppe, eine Amino-niedrigalkylgruppe, eine Dimethylamino-niedrigalkylgruppe, eine Guanidino-niedrigalkylgruppe, eine Imidazolyl-niedrigalkylgruppe, eine Indolyl-niedrigalkylgruppe oder eine Niedrigalkyl-niedrigthioalkylgruppe;

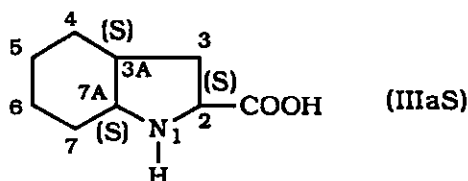
R_3 ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, eine Niedrigalkylgruppe, substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus Halogenatomen, Hydroxylgruppen, Niedrigalkoxygruppen, Aryloxygruppen, substituierten Aryloxygruppen, Heteroaryloxygruppen, substituierten Heteroaryloxygruppen, Aminogruppen, Niedrigalkylaminogruppen, Diniedrigalkylaminogruppen, Acylaminogruppen, Arylaminogruppen, substituierten Arylaminogruppen, Guanidinogruppen, Imidazolylgruppen, Indolylgruppen, Niedrigalkylthiogruppen, Arylthiogruppen, substituierten Arylthiogruppen, Carboxygruppen, Carbamoylgruppen oder Niedrigalkoxycarbonylgruppen, oder R_3 eine Arylgruppe, eine substituierte Arylgruppe, eine Niedrigaralkylgruppe, eine Niedrigaralkenylgruppe, eine substituierte Niedrigaralkylgruppe, eine substituierte Niedrigaralkenylgruppe, eine Niedrigheteroaralkylgruppe, eine substituierte Niedrigheteroaralkylgruppe, eine Niedrigheteroaralkenylgruppe, eine substituierte Niedrigheteroaralkenylgruppe, eine Aralkyloxygruppe, eine substituierte Aralkyloxygruppe, eine Heteroaralkyloxygruppe, eine substituierte Heteroaralkyloxygruppe, eine Aralkylthiogruppe, eine substituierte Aralkylthiogruppe, eine Heteroaralkylthiogruppe oder eine substituierte Heteroaralkylthiogruppe, wobei der Arylrest oder der Heteroarylrest der genannten Aryloxygruppen, Heteroaryloxygruppen, Arylaminogruppen, Arylthiogruppen, Arylgruppen, Aralkyloxygruppen, Heteroaralkyloxygruppen, Aralkylthiogruppen, Heteroaralkylthiogruppen, Niedrigaralkylgruppen, Niedrigaralkenylgruppen, Niedrigheteroaralkenylgruppen, substituierten Niedrigheteroaralkylgruppen durch eine oder mehrere Gruppen ausgewählt aus Halogenatomen, Niedrigalkylgruppen, Hydroxygruppen, Niedrigalkoxygruppen, Aminogruppen, Acylaminogruppen, Niedrigalkylaminogruppen, Diniedrigalkylaminogruppen, Carboxylgruppen, Cyanogruppen oder Sulfamoylgruppen substituiert sind; der Alkylrest der genannten Aralkyloxygruppen, Aralkylthiogruppen, Niedrigaralkylgruppen, Niedrigheteroaralkylgruppen, Heteroaralkyloxygruppen und substituierten Heteroaralkylthiogruppen durch eine oder mehrere Gruppen substituiert ist ausgewählt aus Halogenatomen, Niedrigalkylgruppen, Hydroxygruppen, Niedrigalkoxygruppen, Aminogruppen, Acylaminogruppen, Niedrigalkylaminogruppen, Diniedrigalkylaminogruppen, Carboxylgruppen, Cyanogruppen oder Sulfamoylgruppen substituiert sind; und

R_4 ein Wasserstoffatom oder eine Niedrigalkylgruppe bedeuten.

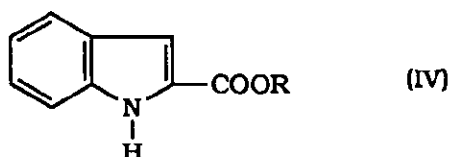
6. Verwendung der (2S, 3aS, 7aS)-Perhydroindol-2-carbonsäure nach Anspruch 5 zur technischen Herstellung von (2S, 3aS, 7aS)-1-{2-[1-(Ethoxycarbonyl)-(S)-butylamino]-(S)-propionyl]-octahydroindol-2-carbonsäure und deren tert.-Butylaminsalz.

Patentansprüche für folgende Vertragsstaaten : ES, GR

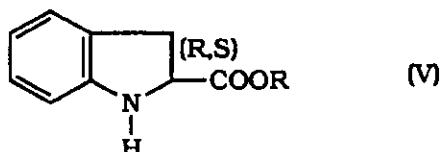
1. Verfahren zur technischen Herstellung von (2S, 3aS, 7aS)-Perhydroindol-2-carbonsäure der Formel (IIIaS):



dadurch gekennzeichnet, daß man als Ausgangsmaterial Indol-2-carbonsäure oder einen ihrer Ester der Formel (IV):

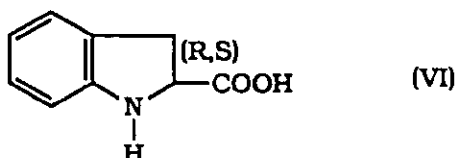


gegebenenfalls in Form eines Salzes mit einer Säure AH,
in der R ein Wasserstoffatom oder eine niedrigmolekulare Alkylgruppe bedeutet,
verwendet, welche man einer Reduktion unter Verwendung der Kombination Zinn/Chlorwasserstoffsäure unter-
wirft zur Bildung der Indolin-2(R,S)-carbonsäure oder eines ihrer Ester der Formel (V):



in der R die bezüglich der Formel (IV) angegebenen Bedeutungen besitzt, welche, wenn R = H, die Indolin-2(R,S)-carbonsäure der Formel (VI) ist;

welchen man dann, wenn R von Wasserstoff verschieden ist, durch alkalische Hydrolyse in Indolin-2(R,S)-carbonsäure der Formel (VI):



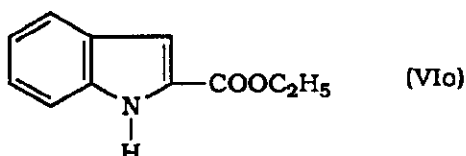
umwandelt, welche in Form einer Mischung der beiden Isomeren bezüglich des die Carboxylgruppe tragenden Kohlenstoffatoms vorliegt, nämlich:

- in der Konfiguration R (Isomeres R),
- in der Konfiguration S (Isomeres S),

aus welcher Mischung man das Isomere S isoliert durch Zugabe einer Lösung von (+)- α -Methyl-benzylamin in einem niedrigmolekularen Alkohol zu der Mischung zur Bildung eines Niederschlags des Salzes aus der Indolin-2(S)-carbonsäure mit (+)- α -Methyl-benzylamin, welche man nach dem Abfiltrieren in Wasser löst und die erhaltene Lösung ansäuert zur Freisetzung der Indolin-2(S)-carbonsäure,

welche man einer katalytischen Hydrierung mit einem Katalysator ausgewählt aus Nickel, Platin, Palladium oder Rhodium in Mischung mit einem Trägermaterial, wie Kohlenstoff, unterwirft zur Bildung der (2S, 3aS, 7aS)-Perhydroindol-2-carbonsäure, welche von dem (2S, 3aR, 7aR)-Isomeren, welches in geringen Mengen anfällt, abtrennt durch einmalige Kristallisation in einem polaren Lösungsmittel, welches sorgfältig ausgewählt ist aus niedrigmolekularen aliphatischen Alkoholen, Acetonitril, Dioxan, Ethylacetat als solche oder in Form von Mischungen untereinander oder in Form von Mischungen mit Wasser mit der Maßgabe, daß die Mischung einphasig ist.

2. Verfahren zur technischen Herstellung von (2S, 3aS, 7aS)-Perhydroindol-2-carbonsäure nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man als Ausgangsmaterial den Ethylester der Indol-2-carbonsäure der Formel (VIo):



einsetzt, der seinerseits durch Verestern der Indol-2-carbonsäure mit Ethanol in Gegenwart eines Verestierungskatalysators, wie Schwefelsäure, hergestellt worden ist.

3. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Reduktion der Indolin-2(S)-carbonsäure zu der Perhydroindol-2-carbonsäure unter Anwendung von Rhodium-auf-Kohlenstoff als Katalysator erfolgt.

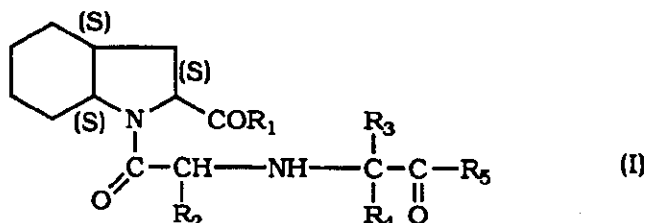
4. Verfahren nach einem Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Umkristallisation zur Isolierung der (2S, 3aS, 7aS)-Perhydroindol-2-carbonsäure ausgehend von der nach der katalytischen Reduktion der Indolin-2(S)-carbonsäure erhaltenen Mischung unter Verwendung einer Dioxan/Wasser-Mischung als Lösungsmittel durchgeführt wird.

5. Verwendung der (2S, 3aS, 7aS)-Perhydroindol-2-carbonsäure erhalten nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung von Carboxyalkyldipeptiden der Formel (I):

5

10

15



sowie deren pharmazeutisch annehmbarer Salze, worin:

20 R_1 und R_6 , die gleichartig oder verschieden sein können, Hydroxylgruppen, niedrigmolekulare Alkoxygruppen, niedrigmolekulare Alkenyloxygruppen, Diniedrigalkylamino-niedrigalkoxygruppen, Acylamino-niedrigalkoxygruppen, Acyloxy-niedrigalkoxygruppen, Aryloxygruppen, Aryl-niedrigalkoxygruppen, Aminogruppen, Niedrigalkylaminogruppen, Diniedrigalkylaminogruppen, Hydroxyaminogruppen, Aryl-niedrigalkylaminogruppen oder substituierte Aryloxygruppen oder substituierte Aryl-niedrigalkoxygruppen, worin der Substituent eine Methylgruppe, ein Halogenatom oder eine Methoxygruppe ist;

25 R_2 Wasserstoff, eine Niedrigalkylgruppe, eine Aryl-niedrigalkylgruppe, eine Aminomethylphenyl-niedrigalkylgruppe, eine Hydroxyphenyl-niedrigalkylgruppe, eine Hydroxy-niedrigalkylgruppe, eine Acylamino-niedrigalkylgruppe, eine Amino-niedrigalkylgruppe, eine Dimethylamino-niedrigalkylgruppe, eine Guanidino-niedrigalkylgruppe, eine Imidazolyl-niedrigalkylgruppe, eine Indolyl-niedrigalkylgruppe oder eine Niedrigalkyl-niedrigthioalkylgruppe;

30 R_3 ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, eine Niedrigalkylgruppe, substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus Halogenatomen, Hydroxylgruppen, Niedrigalkoxygruppen, Aryloxygruppen, substituierten Aryloxygruppen, Heteroaryloxygruppen, substituierten Heteroaryloxygruppen, Aminogruppen, Niedrigalkylaminogruppen, Diniedrigalkylaminogruppen, Acylaminogruppen, Arylaminogruppen, substituierten Arylaminogruppen, Guanidinogruppen, Imidazolylgruppen, Indolylgruppen, Niedrigalkylthiogruppen, Arylthiogruppen, substituierten Arylthiogruppen, Carboxygruppen, Carbamoylgruppen oder Niedrigalkoxycarbonylgruppen, oder R_3 eine Arylgruppe, eine substituierte Arylgruppe, eine Niedrigaralkylgruppe, eine Niedrigaralkenylgruppe, eine substituierte Niedrigaralkylgruppe, eine substituierte Niedrigaralkenylgruppe, eine Niedrigheteroaralkylgruppe, eine substituierte Niedrigheteroaralkylgruppe, eine Niedrigheteroaralkenylgruppe, eine substituierte Niedrigheteroaralkenylgruppe, eine Aralkyloxygruppe, eine substituierte Aralkyloxygruppe, eine Heteroaralkyloxygruppe, eine substituierte Heteroaralkyloxygruppe, eine Aralkylthiogruppe, eine substituierte Aralkylthiogruppe, eine Heteroaralkylthiogruppe oder eine substituierte Heteroaralkylthiogruppe, wobei der Arylrest oder der Heteroarylrest der genannten Aryloxygruppen, Heteroaryloxygruppen, Arylaminogruppen, Arylthiogruppen, Arylgruppen, Aralkyloxygruppen, Heteroaralkyloxygruppen, Aralkylthiogruppen, Heteroaralkylthiogruppen, Niedrigaralkylgruppen, Niedrigaralkenylgruppen, Niedrigheteroaralkenylgruppen, substituierten Niedrigheteroaralkylgruppen durch eine oder mehrere Gruppen ausgewählt aus Halogenatomen, Niedrigalkylgruppen, Hydroxygruppen, Niedrigalkoxygruppen, Aminogruppen, Acylaminogruppen, Niedrigalkylaminogruppen, Diniedrigalkylaminogruppen, Carboxylgruppen, Cyanogruppen oder Sulfamoylgruppen substituiert sind; der Alkylrest der genannten Aralkyloxygruppen, Aralkylthiogruppen, Niedrigaralkylgruppen, Niedrigheteroaralkylgruppen, Heteroaralkyloxygruppen und substituierten Heteroaralkylthiogruppen durch eine oder mehrere Gruppen substituiert ist ausgewählt aus Halogenatomen, Niedrigalkylgruppen, Hydroxygruppen, Niedrigalkoxygruppen, Aminogruppen, Acylaminogruppen, Niedrigalkylaminogruppen, Diniedrigalkylaminogruppen, Carboxylgruppen, Cyanogruppen oder Sulfamoylgruppen substituiert sind; und

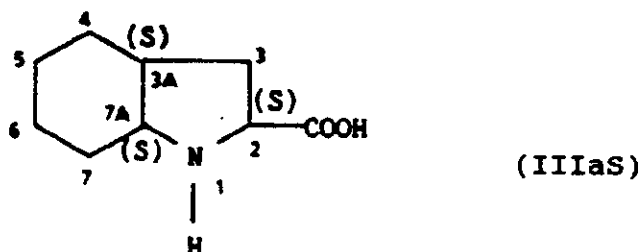
35 R_4 ein Wasserstoffatom oder eine Niedrigalkylgruppe bedeuten.

55 6. Verwendung der (2S, 3aS, 7aS)-Perhydroindol-2-carbonsäure nach Anspruch 5 zur technischen Herstellung von (2S, 3aS, 7aS)-1-[2-[1-(Ethoxycarbonyl)-(S)-butylamino]-(S)-propionyl]-octahydroindol-2-carbonsäure und deren tert.-Butylaminsalz.

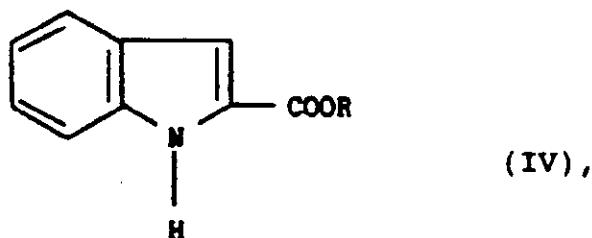
Claims

Claims for the following Contracting States : AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

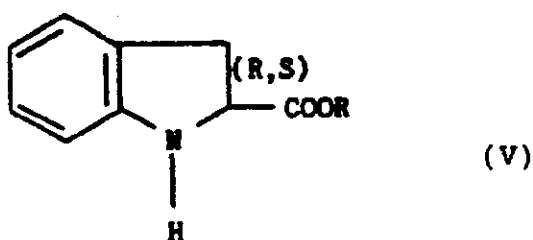
1. A process for the industrial preparation of (2S,3aS,7aS)-perhydroindole-2-carboxylic acid of formula (IIIaS) :



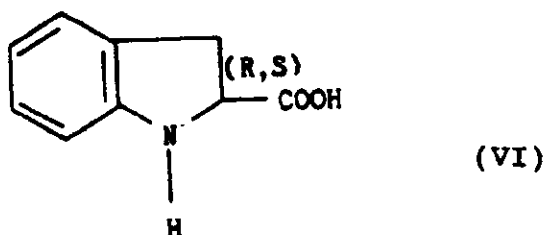
characterised in that there is used as starting material an indole-2-carboxylic acid or one of its esters of formula (IV) :



- optionally converted into a salt by an acid AH, in which R represents a hydrogen atom or a lower alkyl group, which is subjected to reduction by a process using the couple tin/hydrochloric acid, to yield (R,S)-indoline-2-carboxylic acid or one of its esters of formula (V) :



- in which R has the same meaning as in formula (IV), which, when R = H, is the (R,S)-indoline-2-carboxylic acid of formula (VI); which, when R is other than H, is converted by alkaline hydrolysis into (R,S)-indoline-2-carboxylic acid of formula (VI) :



which, in fact, comprises a mixture of two isomers according to how the carboxy-carrying carbon atom is con-

figured :

- in the *R* configuration (*R* isomer),
- in the *S* configuration (*S* isomer),

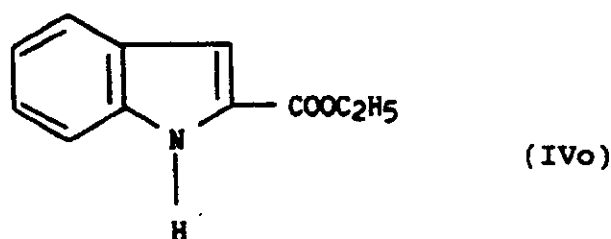
a mixture from which the *S* isomer is isolated by adding the said mixture to a solution of (+)- α -methylbenzylamine in a lower aliphatic alcohol, to obtain

a precipitate of the salt of (*S*)-indoline-2-carboxylic acid with (+)- α -methylbenzylamine,

which, after filtration, is dissolved in water, the solution obtained then being acidified to allow the (*S*)-indoline-2-carboxylic acid to be liberated,

which acid is subjected to catalytic hydrogenation, the catalyst being selected from nickel, platinum, palladium and rhodium in admixture with a support such as carbon, so as to obtain (2*S*, 3*aS*, 7*aS*)-perhydroindole-2-carboxylic acid, the latter being separated from the small proportion of (2*S*, 3*aR*, 7*aR*)-isomer by a single crystallisation in a polar solvent carefully selected from a lower aliphatic alcohol, acetonitrile, dioxan and ethyl acetate, alone, or mixed with one another or with water provided the mixture is monophasic.

2. A process for the industrial synthesis of (2*S*, 3*aS*, 7*aS*)-perhydroindole-2-carboxylic acid according to claim 1, characterised in that there is used as starting material the ethyl ester of indole-2-carboxylic acid of formula (IVo) :

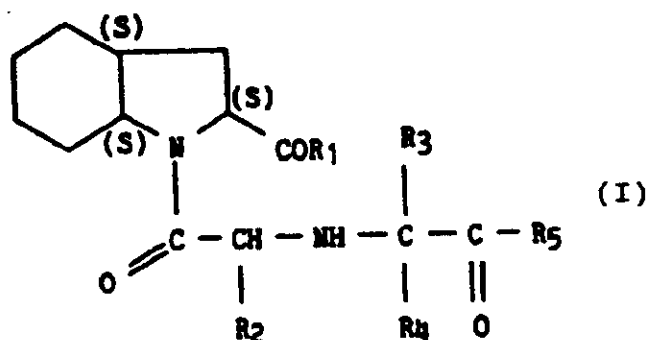


which is itself obtained by esterifying indole-2-carboxylic acid with ethanol in the presence of an esterification catalyst, such as sulphuric acid.

3. A process according to either claim 1 or claim 2, characterised in that the reduction of the (*S*)-indoline-2-carboxylic acid to perhydroindole-2-carboxylic acid is carried out using rhodium-on-carbon as catalyst.

4. A process according to any one of claims 1 to 3, characterised in that the recrystallisation for the purpose of isolating (2*S*, 3*aS*, 7*aS*)-perhydroindole-2-carboxylic acid from the reaction mixture obtained after the catalytic reduction of (*S*)-indoline-2-carboxylic acid is carried out using a dioxan/water mixture as solvent.

5. The use of the (2*S*, 3*aS*, 7*aS*)-perhydroindole-2-carboxylic acid obtained according to any one of claims 1 to 4 for the preparation of carboxyalkyl dipeptides of formula (I)



and their pharmaceutically acceptable salts, in which:

R_1 and R_6 , which are the same or different, represent hydroxy, lower alkoxy, lower alkenyloxy, di-lower alkylamino-lower alkoxy, acylamino-lower alkoxy, acyloxy-lower alkoxy, aryloxy, aryl-lower alkoxy, amino, lower alkylamino, di-lower alkylamino, hydroxyamino, aryl-lower alkylamino or substituted aryloxy or substituted aryl-lower alkoxy wherein the substituent is methyl, halo or methoxy;

R_2 is hydrogen, lower alkyl, aryl-lower alkyl, amino-methylphenyl-lower alkyl, hydroxyphenyl-lower alkyl, hydroxy-lower alkyl, acylamino-lower alkyl, amino-lower alkyl, dimethylamino-lower alkyl, guanidino-lower alkyl, imidazolyl-lower alkyl, indolyl-lower alkyl or lower alkylthio-lower alkyl;

R_3 is hydrogen, a straight-chain or branched alkyl having from 1 to 10 carbon atoms, a lower alkyl substituted by one or more substituents selected from halo, hydroxy, lower alkoxy, aryloxy, substituted aryloxy,

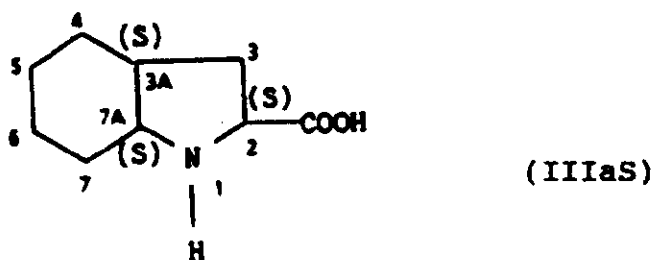
heteroaryloxy, substituted heteroaryloxy, amino, lower alkylamino, di-lower alkylamino, acylamino, arylamino, substituted arylamino, guanidino, imidazolyl, indolyl, lower alkylthio, arylthio, substituted arylthio, carboxy, carbamoyl and lower alkoxycarbonyl, or R_3 is aryl, substituted aryl, aryl-lower alkyl, aryl-lower alkenyl, substituted aryl-lower alkyl, substituted aryl-lower alkenyl, heteroaryl-lower alkyl, substituted heteroaryl-lower alkyl, heteroaryl-lower alkenyl, substituted heteroaryl-lower alkenyl, aralkoxy, substituted aralkoxy, heteroaralkoxy, substituted heteroaralkoxy, aralkylthio, substituted aralkylthio, heteroaralkylthio or substituted heteroaralkylthio, the aryl or heteroaryl moiety of the above substituted aryloxy, heteroaryloxy, arylamino, arylthio, aryl, aralkoxy, heteroaralkoxy, aralkylthio, heteroaralkylthio, aryl-lower alkyl, aryl-lower alkenyl, heteroaryl-lower alkenyl and heteroaryl-lower alkyl being substituted by one or more groups selected from halo, lower alkyl, hydroxy, lower alkoxy, amino, acylamino, lower alkylamino, di-lower alkylamino, carboxy, cyano and sulphamoyl; the alkyl moiety of the said substituted aralkoxy, aralkylthio, aryl-lower alkyl, heteroaryl-lower alkyl, heteroaralkoxy and heteroaralkylthio being substituted by one or more groups also selected from halo, lower alkyl, hydroxy, lower alkoxy, amino, acylamino, lower alkylamino, di-lower alkylamino, carboxy, cyano and sulphamoyl; and

R_4 is hydrogen or a lower alkyl group.

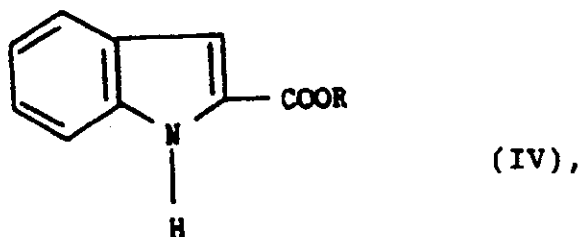
6. The use according to claim 5 of (2aS, 3aS, 7aS)-perhydroindole-2-carboxylic acid for the industrial preparation of (2S, 3aS, 7aS)-1-[2(S)-[1(S)-(ethoxycarbonyl)butylamino]propionyl]octahydroindole-2-carboxylic acid from its tert.-butylamine salt.

Claims for the following Contracting States : ES GR

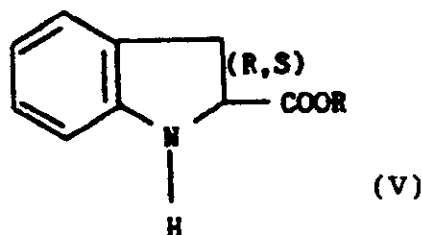
1. A process for the industrial preparation of (2S,3aS,7aS)-perhydroindole-2-carboxylic acid of formula (IIIaS) :



characterised in that there is used as starting material an indole-2-carboxylic acid or one of its esters of formula (IV) :

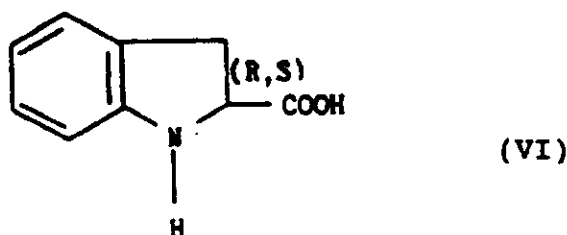


optionally converted into a salt by an acid AH, in which R represents a hydrogen atom or a lower alkyl group, which is subjected to reduction by a process using the couple tin/hydrochloric acid, to yield (R,S)-indoline-2-carboxylic acid or one of its esters of formula (V) :



in which R has the same meaning as in formula (IV), which, when R = H, is the (R,S)-indoline-2-carboxylic acid of formula (VI);

which, when R is other than H, is converted by alkaline hydrolysis into (R,S)-indoline-2-carboxylic acid of formula (VI) :



which, in fact, comprises a mixture of two isomers according to how the carboxy-carrying carbon atom is configured :

- in the R configuration (R isomer),
- in the S configuration (S isomer),

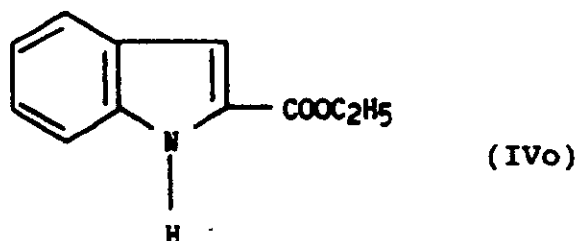
a mixture from which the S isomer is isolated by adding the said mixture to a solution of (+)- α -methylbenzylamine in a lower aliphatic alcohol, to obtain

a precipitate of the salt of (S)-indoline-2-carboxylic acid with (+)- α -methylbenzylamine,

which, after filtration, is dissolved in water, the solution obtained then being acidified to allow the (S)-indoline-2-carboxylic acid to be liberated,

which acid is subjected to catalytic hydrogenation, the catalyst being selected from nickel, platinum, palladium and rhodium in admixture with a support such as carbon, so as to obtain (2S, 3aS, 7aS)-perhydroindole-2-carboxylic acid, the latter being separated from the small proportion of (2S, 3aR, 7aR)-isomer by a single crystallisation in a polar solvent carefully selected from a lower aliphatic alcohol, acetonitrile, dioxan and ethyl acetate, alone, or mixed with one another or with water provided the mixture is monophasic.

2. A process for the industrial synthesis of (2S, 3aS, 7aS)-perhydroindole-2-carboxylic acid according to claim 1, characterised in that there is used as starting material the ethyl ester of indole-2-carboxylic acid of formula (IVo) :

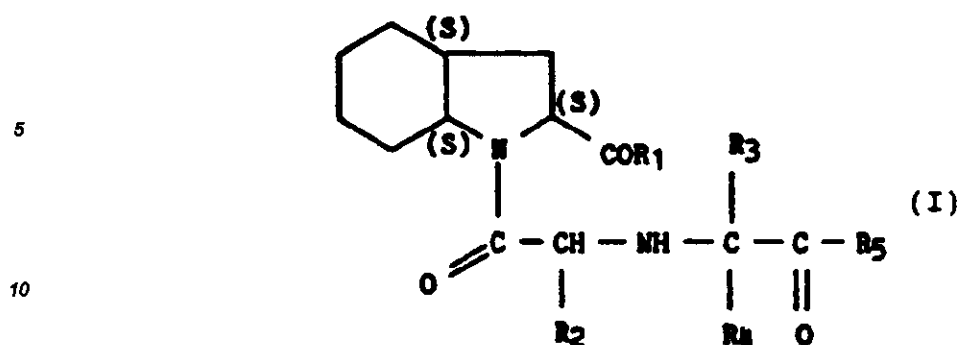


which is itself obtained by esterifying indole-2-carboxylic acid with ethanol in the presence of an esterification catalyst, such as sulphuric acid.

3. A process according to either claim 1 or claim 2, characterised in that the reduction of the (S)-indoline-2-carboxylic acid to perhydroindole-2-carboxylic acid is carried out using rhodium-on-carbon as catalyst.

4. A process according to any one of claim 1 to 3, characterised in that the recrystallisation for the purpose of isolating (2S, 3aS, 7aS)-perhydroindole-2-carboxylic acid from the reaction mixture obtained after the catalytic reduction of (S)-indoline-2-carboxylic acid is carried out using a dioxan/water mixture as solvent.

5. The use of the (2S, 3aS, 7aS)-perhydroindole-2-carboxylic acid obtained according to any one of claims 1 to 4 for the preparation of carboxyalkyl dipeptides of formula (I) :



and their pharmaceutically acceptable salts, in which:

15 R_1 and R_5 , which are the same or different, represent hydroxy, lower alkoxy, lower alkenyloxy, di-lower alkylamino-lower alkoxy, acylamino-lower alkoxy, acyloxy-lower alkoxy, aryloxy, aryl-lower alkoxy, amino, lower alkylamino, di-lower alkylamino, hydroxyamino, aryl-lower alkylamino or substituted aryloxy or substituted aryl-lower alkoxy wherein the substituent is methyl, halo or methoxy;

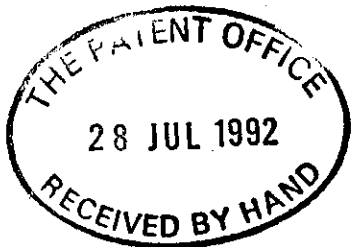
20 R_2 is hydrogen, lower alkyl, aryl-lower alkyl, amino-methylphenyl-lower alkyl, hydroxyphenyl-lower alkyl, hydroxy-lower alkyl, acylamino-lower alkyl, amino-lower alkyl, dimethylamino-lower alkyl, guanidino-lower alkyl, imidazolyl-lower alkyl, indolyl-lower alkyl or lower alkylthio-lower alkyl;

25 R_3 is hydrogen, a straight-chain or branched alkyl having from 1 to 10 carbon atoms, a lower alkyl substituted by one or more substituents selected from halo, hydroxy, lower alkoxy, aryloxy, substituted aryloxy, heteroaryloxy, substituted heteroaryloxy, amino, lower alkylamino, di-lower alkylamino, acylamino, arylamino, substituted arylamino, guanidino, imidazolyl, indolyl, lower alkyl-thio, arylthio, substituted arylthio, carboxy, carbamoyl and lower alkoxycarbonyl, or R_3 is aryl, substituted aryl, aryl-lower alkyl, aryl-lower alkenyl, substituted aryl-lower alkyl, substituted aryl-lower alkenyl, heteroaryl-lower alkyl, substituted heteroaryl-lower alkyl, heteroaryl-lower alkenyl, substituted heteroaryl-lower alkenyl, aralkoxy, substituted aralkoxy, heteroaralkoxy, substituted heteroaralkoxy, aralkylthio, substituted aralkylthio, heteroaralkylthio or substituted heteroaralkylthio, the aryl or heteroaryl moiety of the above substituted aryloxy, heteroaryloxy, arylamino, arylthio, aryl, aralkoxy, heteroaralkoxy, aralkylthio, heteroaralkylthio, aryl-lower alkyl, aryl-lower alkenyl, heteroaryl-lower alkenyl and heteroaryl-lower alkyl being substituted by one or more groups selected from halo, lower alkyl, hydroxy, lower alkoxy, amino, acylamino, lower alkylamino, di-lower alkylamino, carboxy, cyano and sulphamoyl; the alkyl moiety of the said substituted aralkoxy, aralkylthio, aryl-lower alkyl, heteroaryl-lower alkyl, heteroaralkoxy and heteroaralkylthio being substituted by one or more groups also selected from halo, lower alkyl, hydroxy, lower alkoxy, amino, acylamino, lower alkylamino, di-lower alkylamino, carboxy, cyano and sulphamoyl; and

35 R_4 is hydrogen or a lower alkyl group.

40 6. The use according to claim 5 of (2aS, 3aS, 7aS)-perhydroindole-2-carboxylic acid for the industrial preparation of (2S, 3aS, 7aS)-1-[2(S)-[1(S)-(ethoxycarbonyl)butylamino]propionyl]octahydroindole-2-carboxylic acid from its tert.-butylamine salt.

For official use



30JUL '92H003C7203

PAT 54 77 UC

35.00

ur reference

MM/JVC

Notes

Please type, or write in dark ink using CAPITAL letters.

A prescribed fee is payable with this form. For details, please contact the Patent Office (telephone 071-438 4700).

Paragraph 1 of Schedule 4 to the Patents Rules 1990 governs the completion and filing of this form.

This form must be filed in duplicate and must be accompanied by a translation into English, in duplicate, of:

- the whole description
- those claims appropriate to the UK (in the language of the proceedings)

including all drawings, whether or not these contain any textual matter but excluding the front page which contains bibliographic information. The translation must be verified to the satisfaction of the Comptroller as corresponding to the original text.

**The
Patent
Office**

Filing of translation of European Patent (UK) under Section 77(6)(a)

Form 54/77

Patents Act 1977

① European Patent number

1 Please give the European Patent number: 0 308 339

② Proprietor's details

2 Please give the full name(s) and address(es) of the proprietor(s) of the European Patent (UK):

Name Adir et Compagnie,

Address 1 rue Carle Hébert,
F-92415 Courbevoie Cedex,
France.

Postcode

ADP number
(if known):

③ European Patent Bulletin date

3 Please give the date on which the mention of the grant of the European Patent (UK) was published in the European Patent Bulletin or, if it has not yet been published, the date on which it will be published:

Date 06 05 92

(day month year)

Please turn over ➡

024

④ Agent's details

4 Please give name of agent (if any): ABEL & IMRAY

⑤ An address for service in the United Kingdom must be supplied.

⑤ Address for service

5 Please give a name and address in the United Kingdom to which all correspondence will be sent:

Name ABEL & IMRAY

Address Northumberland House,
303-306 High Holborn,
London,

Postcode WC1V 7LH.

ADP number
(if known)

Signature

Please sign here ➡

Signed Abel & Imray

Date 28 07 92
(day month year)

Reminder

Have you attached:

- ☐ one duplicate copy of this form?
- ☐ two copies of the translation including any drawings (verified to the satisfaction of the Comptroller)?
- ☐ any continuation sheets (if appropriate)?

IN THE MATTER OF

European Patent (UK) No. 0 308 339

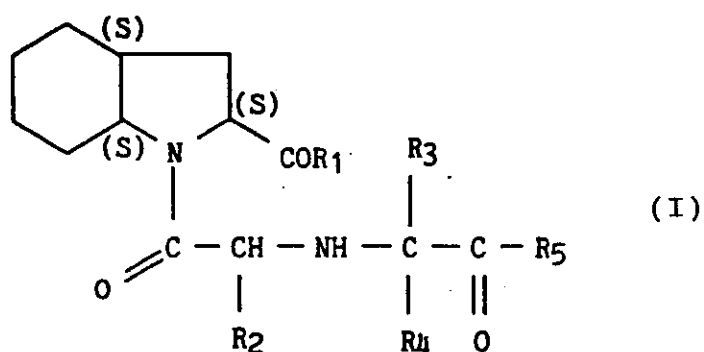
I, VIVIEN IRENE COULSON, employed as a translator by
Abel & Imray, Chartered Patent Agents of Northumberland
House, 303-306 High Holborn, London WC1V 7LH, do hereby
declare that I am the translator of European Patent
Specification No. 0 308 339 and certify that the follow-
ing is a true translation to the best of my knowledge and
belief.

V. I. Coulson.

Dated this *24th* day of *July* 1992

The present invention relates to a new process for the industrial synthesis of (2S,3aS,7aS)-perhydroindole-2-carboxylic acid and its application in the industrial synthesis of carboxyalkyl dipeptides.

More specifically, the present invention relates to a process for the industrial synthesis of perhydroindole-2-carboxylic acid and its application in the synthesis of carboxyalkyl dipeptides of formula (I) :



and their pharmaceutically acceptable salts,
in which:

R₁ and R₅, which are the same or different, represent hydroxy, lower alkoxy, lower alkenyloxy, di-lower alkylamino-lower alkoxy, acylamino-lower alkoxy, acyloxy-lower alkoxy, aryloxy, aryl-lower alkoxy, amino, lower alkylamino, di-lower alkylamino, hydroxyamino, aryl-lower alkylamino or substituted aryloxy or substituted aryl-lower alkoxy wherein the substituent is methyl, halo or methoxy;

R₂ is hydrogen, lower alkyl, aryl-lower alkyl, amino-methylphenyl-lower alkyl, hydroxyphenyl-lower alkyl, hydroxy-lower alkyl, acylamino-lower alkyl, amino-lower alkyl, dimethylamino-lower alkyl, guanidino-lower alkyl, imidazolyl-lower alkyl, indolyl-lower alkyl or lower alkylthio-lower alkyl;

R₃ is hydrogen, a straight-chain or branched alkyl having

from 1 to 10 carbon atoms, a lower alkyl substituted by one or more substituents selected from halo, hydroxy, lower alkoxy, aryloxy, substituted aryloxy, heteroaryloxy, substituted heteroaryloxy, amino, lower alkylamino, di-lower alkylamino, acylamino, arylamino, substituted arylamino, guanidino, imidazolyl, indolyl, lower alkylthio, arylthio, substituted arylthio, carboxy, carbamoyl and lower alkoxycarbonyl, or R_3 is aryl, substituted aryl, aryl-lower alkyl, aryl-lower alkenyl, substituted aryl-lower alkyl, substituted aryl-lower alkenyl, heteroaryl-lower alkyl, substituted heteroaryl-lower alkyl, heteroaryl-lower alkenyl, substituted heteroaryl-lower alkenyl, aralkoxy, substituted aralkoxy, heteroaralkoxy, substituted heteroaralkoxy, aralkylthio, substituted aralkylthio, heteroaralkylthio or substituted heteroaralkylthio, the aryl or heteroaryl moiety of the above substituted aryloxy, heteroaryloxy, arylamino, arylthio, aryl, aralkoxy, heteroaralkoxy, aralkylthio, heteroaralkylthio, aryl-lower alkyl, aryl-lower alkenyl, heteroaryl-lower alkenyl and heteroaryl-lower alkyl being substituted by one or more groups selected from halo, lower alkyl, hydroxy, lower alkoxy, amino, acylamino, lower alkylamino, di-lower alkylamino, carboxy, cyano and sulphamoyl; the alkyl moiety of the said substituted aralkoxy, aralkylthio, aryl-lower alkyl, heteroaryl-lower alkyl, heteroaralkoxy and heteroaralkylthio being substituted by one or more groups also selected from halo, lower alkyl, hydroxy, lower alkoxy, amino, acylamino, lower alkylamino, di-lower alkylamino, carboxy, cyano and sulphamoyl;

and

R_4 is hydrogen or a lower alkyl group.

Among the meanings mentioned above, it should be

noted that the term "acyl" includes the radicals
- C - R₆ in which R₆ represents lower alkyl, lower
 ||
 O
alkenyl or aryl.

The terms lower alkyl and lower alkenyl denote any hydrocarbon radical having from 1 to 6 carbon atoms, either straight-chain or branched, such as methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec.-butyl, tert.-butyl, pentyl, vinyl, allyl etc..

Unless specified otherwise, the term aryl denotes phenyl or naphthyl optionally substituted by one or more lower alkyl or lower alkoxy groups, such as tolyl, xylyl etc..

The term heteroaryl may be illustrated by the radicals pyridyl, thienyl, furyl, pyrrolyl, benzothienyl, benzofuryl, indolyl, thiazolyl, imidazolyl, oxazolyl, benzimidazolyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl and also one of the afore-mentioned in which one or more -CH- chain members is replaced by an -N- chain member.

Preferred compounds of formula (I) are those in which :

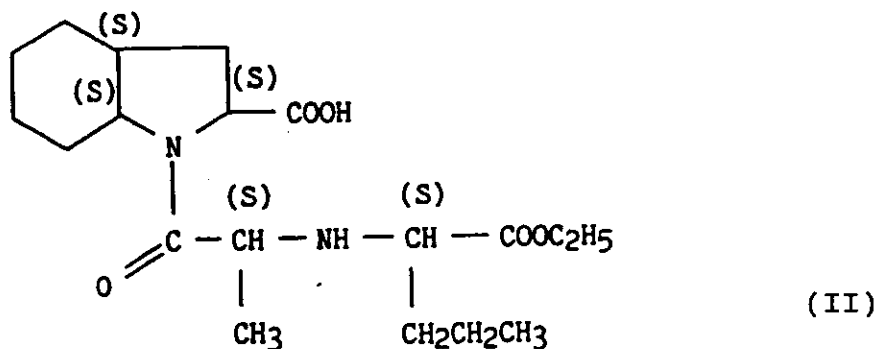
R₁ and R₅ are each independently of the other a hydroxy group or a straight-chain or branched lower alkoxy group,

R₂ is a straight-chain or branched lower alkyl group optionally substituted by an amino group,

R₃ is a straight-chain or branched lower alkyl group optionally substituted by a cycloalkyl or aryl radical, such as phenyl, and among those n-propyl,

n-butyl and phenylethyl groups are preferred, and R_4 is a hydrogen atom.

The preferred compound of formula (I) is perindopril of formula (II) :



or (2S,3aS,7aS)-1-{2(S)-[1(S)-(ethoxycarbonyl)butyl-amino]propionyl}-octahydroindole-2-carboxylic acid,

as well as the addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base,

for which the process of the present invention may be more especially applied.

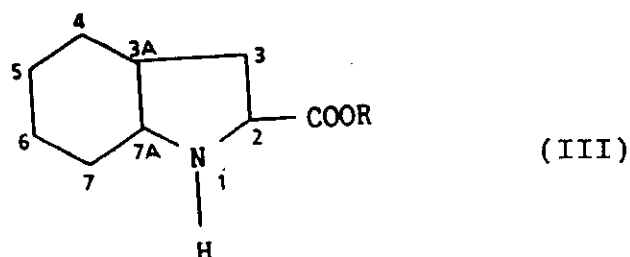
The compounds of formula (I) and their salts possess valuable pharmacological properties. In particular they exert an inhibiting activity on certain enzymes, such as the carboxypolypeptidases, the enkephalinases or kininase II. They inhibit especially the transformation of the decapeptide angiotensin I into the octapeptide angiotensin II, responsible in certain cases for arterial hypertension, by acting on the converting enzyme.

The therapeutic use of those compounds thus makes it possible to reduce or even suppress the activity of those enzymes responsible for hypertension or cardiac defic-

iciency. The action on kininase II results in an increase in circulating bradykinin and also in a reduction in arterial tension by that means.

Compounds of formula (I), their preparation and their therapeutic use have been described in European Patents Nos. 0 049 658 and 0 088 341 and in European Patent Applications Nos. 0 154 886 and 0 046 953. The compound of formula (II), its preparation and its therapeutic use have been described in European Patent No. 0 049 658.

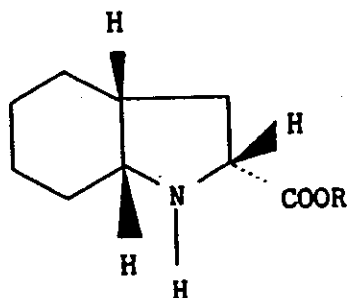
In particular, one of the starting materials that may be used for the preparation of compounds of formula (I) is perhydroindole-2-carboxylic acid described in European Patent Application No. 0 037 231, and also its esters of formula (III):



wherein R represents a lower alkyl group, a benzyl group or a hydrogen atom.

The compounds of formula (III) exist in the form of four pairs of racemates :

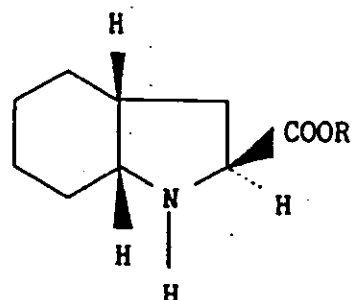
the two cis epimers IIIa and IIIb
the two trans epimers IIIc and IIId



(±) IIIa

cis, endo

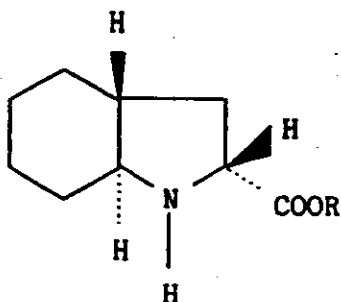
2S,3aS,7aS or 2R,3aR,7aR



(±) IIIb

cis, exo

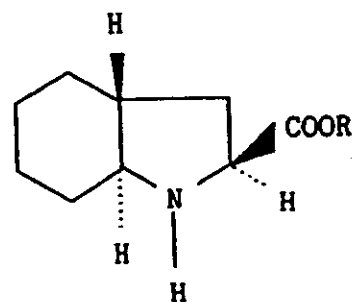
2S,3aR,7aR or 2R,3aS,7aS



(±) IIIc

trans α

2S,3aS,7aR or 2R,3aR,7aS



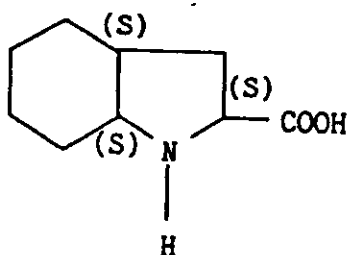
(±) IIId

trans β

2S,3aS,7aR or 2S,3aR,7aS

The preparation of those compounds of formula (III) can be carried out by well-known methods from the prior art (EP 0 037 231, EP 0 084 164, EP 0 115 345, EP 0 173 199, EP 0 132 580).

However, the isomer specifically used in the synthesis of compounds of formula (I) is (2S,3aS,7aS)-perhydroindole-2-carboxylic acid as well as its esters of formula (IIIaS) :



(IIIaS).

It is in fact known (EP 37231, EP 49658, EP 88341, EP 154 886) that the compounds of formula (I) of which the configuration of the bicyclic system is 2S,3aS,7aS have an activity that is distinctly superior to that of the compounds in which the cis configuration of the bicyclic system is different.

The preparation of (2S,3aS,7aS)-perhydroindole-2-carboxylic acid can be carried out in accordance with the methods described in the prior art (EP 0 037 231, EP 0 115 345, EP 0 173 199, EP 0 132 580).

Some of them use indole-2-carboxylic acid as starting material, which has the advantage of being a readily available starting material and of posing relatively few problems (EP 0 037 231), which is subjected to catalytic reduction on rhodium-on-carbon to yield a mixture of the two cis and endo isomers of the configurations 2S,3aS,7aS and 2R,3aR,7aR.

The separation of the 2S,3aS,7aS isomer, however, which is used in the synthesis of the carboxyalkyl dipeptides of formula (I), from the 2R,3aR,7aR isomer generally requires the use of methods that are particularly laborious.

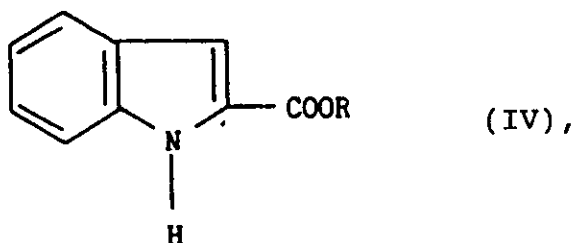
Thus, in order to carry out this separation of the 2S,3aS,7aS and 2R,3aR,7aR isomers (racemic cis, endo), Patent no. 0 037 231 uses numerous steps requiring the

synthesis of the N-benzoylated derivative, fractional crystallisation of the salt of the diastereoisomer with S- α -phenylethylamine, liberation of the two N-benzoylated derivatives SSS and RRR, then removal of the benzoyl group followed by passage through an ion exchange column and recrystallisation.

European Patent Application No. 0 115 345 uses, for that same separation, several steps requiring the esterification of the carboxylic acid function by benzyl alcohol, conversion of the amino ester into a salt by (S)-N-benzyloxycarbonylphenylalanine, removal of the S,S,S-isomer by fractional crystallisation, and liberation of the optionally aminated function followed by liberation of the carboxylic acid grouping.

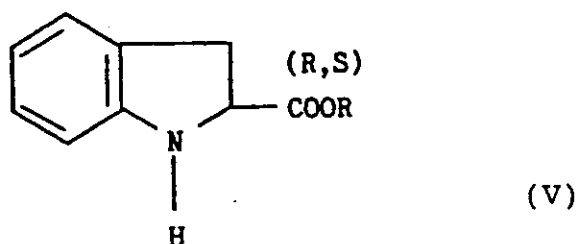
The Applicant has now discovered a novel process for the synthesis of (2S,3aS,7aS)-perhydroindole-2-carboxylic acid that also has the advantage of using indole-2-carboxylic acid as starting material but does not have the drawback of laborious separation of the two isomers 2S,3aS,7aS and 2R,3aR,7aR of perhydroindolecarboxylic acid, since the indolecarboxylic acid is in a first step reduced to indolinecarboxylic acid to give a mixture of (2R)- and (2S)-indoline-2-carboxylic acid which are easily separated in a single step by fractional crystallisation, the (2S) isomer then being subjected to catalytic hydrogenation to yield stereoselectively, after crystallisation from a carefully selected polar solvent, (2S,3aS,7aS)-perhydroindole-2-carboxylic acid.

More especially, the synthesis of (2S,3aS,7aS)-perhydroindole-2-carboxylic acid discovered by the Applicant uses as starting material indole-2-carboxylic acid or one of its esters of formula (IV) :



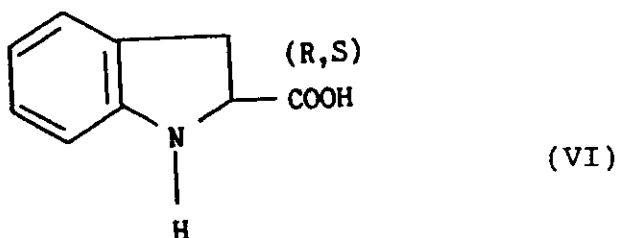
in which R represents a lower alkyl group, a benzyl group or a hydrogen atom,

which is subjected to reduction by a process using the couple tin/hydrochloric acid, at room temperature in a lower aliphatic alcohol medium, to yield (R,S)-indoline-2-carboxylic* acid or one of its esters of formula (V) :



in which R has the same meaning as in formula (IV), which, when R = H, is the (R,S)-indoline-2-carboxylic acid of formula (VI);

which, when R is other than H, is converted by alkaline hydrolysis into (R,S)-indoline-2-carboxylic acid of formula (VI) :



* Translator's note: "carboxylic" has been inserted by the translator as it is assumed "carboxylique" was omitted from the French text in error.

which, in fact, comprises a mixture of two isomers according to how the carboxy-carrying carbon atom is configured :

- in the R configuration (R isomer),
- in the S configuration (S isomer),

a mixture from which the S isomer is isolated by adding the said mixture to a solution of (+)- α -methylbenzylamine in a lower aliphatic alcohol, to obtain a precipitate of the salt of (S)-indoline-2-carboxylic acid with α -methylbenzylamine,

which, after filtration, is dissolved in water, the solution obtained then being acidified to allow the (S)-indoline-2-carboxylic acid to be liberated,

which acid is subjected to catalytic hydrogenation, the catalyst being selected from platinum, nickel, palladium and rhodium in admixture with a support such as carbon, so as to obtain (2S,3aS,7aS)-perhydroindole-2-carboxylic acid, the latter being separated from the small proportion of (2S,3aR,7aR)-isomer by a single crystallisation in a solvent carefully selected from a lower aliphatic alcohol, acetonitrile, dioxan and ethyl acetate, alone, or mixed with one another or with water provided the mixture is monophasic.

It should be noted that the (R)-indoline-2-carboxylic acid can be separated from the (R,S)-indoline-2-carboxylic acid using the same process as for (S)-indoline-2-carboxylic* acid : it is thus sufficient to

* Translator's note: "carboxylic" has been inserted by the translator as it is assumed "carboxylique" was omitted from the French text in error.

use (-)- α -methylbenzylamine.

The invention extends also to novel products obtained during the course of the execution of this process.

The following Example illustrates the invention but does not limit it in any way.

**EXAMPLE : (2S,3aS,7aS)-OCTAHYDROINDOLE-2-CAR-
BOXYLIC ACID**

Heat to the boil 5 kg of 2-carboxyindole, suspend in ethanol in the presence of sulphuric acid for 8 hours. Evaporate the ethanol, then take up in 40 litres of ethyl acetate and wash the organic solution with an aqueous sodium hydroxide solution and dry.

Evaporate the ethyl acetate, and take up the crystalline mass in hexane. After suction-filtering and drying, 5.3 kg of crystals are obtained.

Melting point : 123-125°C.

Microanalysis :

Calculated :	C % 69.83	H % 5.86	N % 7.40
Found :	C % 69.56	H % 5.74	N % 7.30

Infrared spectrometry :

2150 cm^{-1} (NH)
1680 cm^{-1} (carboxylic acid)

STEP B : (R,S)-2-ethoxycarbonylindoline

In a reactor, suspend 10 kg of 2-ethoxycarbonyl-

indoline obtained above in 110 litres of ethanolic hydrogen chloride. Subsequently, add 20 kg of tin pellets. Maintain at room temperature, with stirring, for approximately 2 days.

Evaporate the ethanol, take up the residue in water and add 110 litres of toluene. Stir for approximately 20 minutes. Render alkaline with ammonia. Decant the aqueous phase and extract it again with 150 litres of toluene.

Combine the toluene phases and wash them with water. Decant the toluene phases, filter.

Remove water by water toluene azeotropic distillation. Cool and pass through a stream of anhydrous gaseous HCl.

Cool. Evaporate, and wash with pure toluene.

Weight obtained : 10.11 kg

Yield : 84 %.

Thin layer chromatography :

Solvent :	toluene : 10
	ethyl acetate : 5
Support :	silica 60 F 254 MERCK
Revealer :	UV
Rf.:	0.55

STEP C : (R,S)-2-carboxyindoline

2.15 kg of (R,S)-2-ethoxycarbonylindoline dissolved in ethanol are hydrolysed with 12.5 litres of N sodium

hydroxide, with stirring, for 24 hours. After washing the alkaline solution, neutralise with concentrated hydrochloric acid. After suction-filtering, washing and drying, 1.57 kg of white crystals of the desired product are obtained.

Yield : 86 %

Melting point : 188-189°C

Infrared spectrometry :

NH₂⁺ : 2500-2000 cm⁻¹

COO⁻ : 1620 cm⁻¹

STEP D : (S)-2-carboxyindoline

6.05 kg of (R,S)-2-carboxyindoline are added to a solution of 4.49 kg of (+)-α-methylbenzylamine in anhydrous ethanol. A white precipitated product is obtained which, after suction-filtering, is digested in isopropanol heated at reflux. After cooling, suction-filtering is carried out, followed by washing with a small amount of isopropanol, and the resulting white crystals are dried : 3.68 kg.

Rotatory power :

$[\alpha]_D^{21} = -5.3$ (c = 1 % ethanol)

The (S)-2-carboxyindoline is prepared in a quantitative yield by dissolving 1 kg of the above salt in 5 litres of water and neutralising with an aqueous hydrochloric acid solution. This precipitate is suction-filtered, washed with water and dried.

STEP E : (2S,3aS,7aS)-octahydroindole-2-carboxylic acid

In a vat, place 25 kg of (S)-indoline-2-carboxylic acid obtained above in 110 litres of methanol. Maintain stirring. In a mixer, add the rhodium catalyst (5 % dry).

In a hydrogenator, commence stirring, introduce the methanolic suspension of (S)-indoline-2-carboxylic acid making it pass through the mixer, and rinse the whole with water. Heat to 60°C and place under hydrogen pressure.

Filter off the catalyst using a monoplate filter. Collect the aqueous alcoholic liquids in a reactor and evaporate the methanol in vacuo.

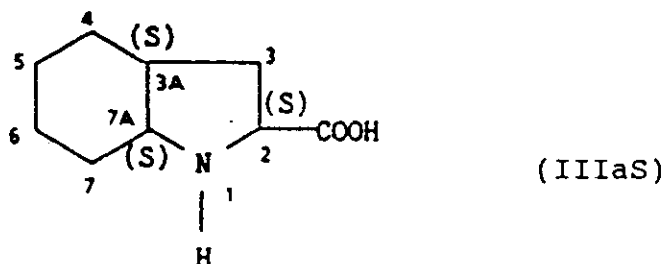
After concentration, introduce approximately 300 kg of dioxan. Bring to the boil and add water until a solution is obtained. Allow to cool. Suction-filter and dry.

22.3 kg of crystals are obtained.

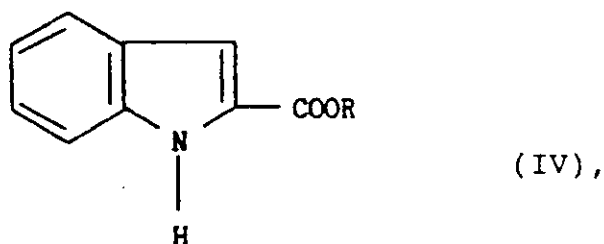
Yield : 86.1 %.

CLAIMS for the Contracting States: AT BE CH DE FR GB IT
LI LU NL SE

1/ A process for the industrial preparation of
(2S,3aS,7aS)-perhydroindole-2-carboxylic acid of formula
(IIIaS) :



characterised in that there is used as starting material
an indole-2-carboxylic acid or one of its esters of
formula (IV) :

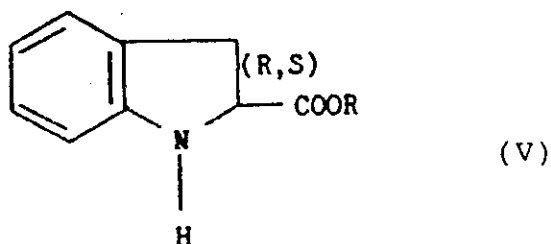


optionally converted into a salt by an acid AH,

in which R represents a hydrogen atom or a lower alkyl
group,

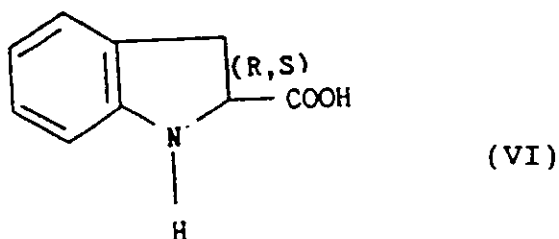
which is subjected to reduction by a process using the
couple tin/hydrochloric acid,

to yield (R,S)-indoline-2-carboxylic acid or one of its
esters of formula (V) :



in which R has the same meaning as in formula (IV), which, when R = H, is the (R,S)-indoline-2-carboxylic acid of formula (VI);

which, when R is other than H, is converted by alkaline hydrolysis into (R,S)-indoline-2-carboxylic acid of formula (VI) :



which, in fact, comprises a mixture of two isomers according to how the carboxy-carrying carbon atom is configured :

- in the R configuration (R isomer),
- in the S configuration (S isomer),

a mixture from which the S isomer is isolated by adding the said mixture to a solution of (+)- α -methylbenzylamine in a lower aliphatic alcohol, to obtain

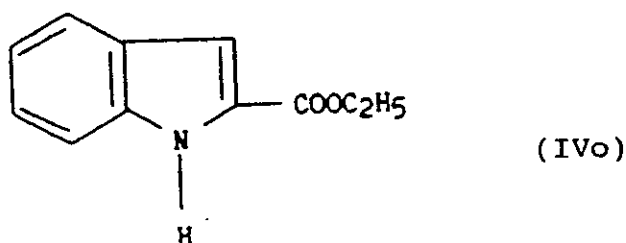
a precipitate of the salt of (S)-indoline-2-carboxylic acid with (+)- α -methylbenzylamine,

which, after filtration, is dissolved in water, the solution obtained then being acidified to allow the (S)-indoline-2-carboxylic acid to be liberated,

which acid is subjected to catalytic hydrogenation, the catalyst being selected from nickel, platinum, palladium and rhodium in admixture with a support such as carbon, so as to obtain (2S,3aS,7aS)-perhydroindole-2-carboxylic acid, the latter being separated from the small propor-

tion of (2S,3aR,7aR)-isomer by a single crystallisation in a polar solvent carefully selected from a lower aliphatic alcohol, acetonitrile, dioxan and ethyl acetate, alone, or mixed with one another or with water provided the mixture is monophasic.

2/ A process for the industrial synthesis of (2S,3aS,7aS)-perhydroindole-2-carboxylic acid according to claim 1, characterised in that there is used as starting material the ethyl ester of indole-2-carboxylic acid of formula (IVo) :



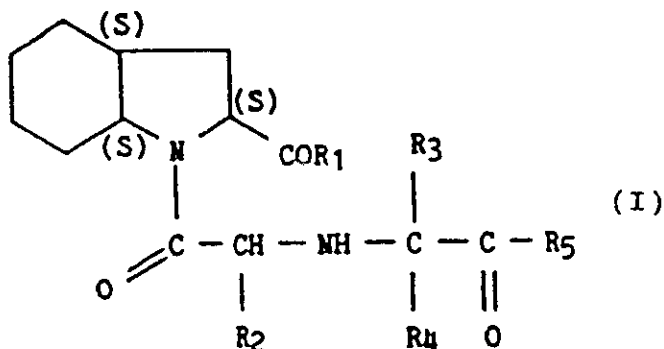
which is itself obtained by esterifying indole-2-carboxylic acid with ethanol in the presence of an esterification catalyst, such as sulphuric acid.

3/ A process according to either claim 1 or claim 2, characterised in that the reduction of the (S)-indoline-2carboxylic acid to perhydroindole-2-carboxylic acid is carried out using rhodium-on-carbon as catalyst.

4/ A process according to any one of claims 1 to 3, characterised in that the recrystallisation for the purpose of isolating (2S,3aS,7aS)-perhydroindole-2-carboxylic acid from the reaction mixture obtained after the catalytic reduction of (S)-indoline-2-carboxylic acid is carried out using a dioxan/water mixture as solvent.

5/ The use of the (2S,3aS,7aS)-perhydroindole-2-carboxylic acid obtained according to any one of claims 1

to 4 for the preparation of carboxyalkyl dipeptides of formula (I)



and their pharmaceutically acceptable salts,
in which:

R₁ and R₅, which are the same or different, represent hydroxy, lower alkoxy, lower alkenyloxy, di-lower alkylamino-lower alkoxy, acylamino-lower alkoxy, acyloxy-lower alkoxy, aryloxy, aryl-lower alkoxy, amino, lower alkylamino, di-lower alkylamino, hydroxyamino, aryl-lower alkylamino or substituted aryloxy or substituted aryl-lower alkoxy wherein the substituent is methyl, halo or methoxy;

R₂ is hydrogen, lower alkyl, aryl-lower alkyl, amino-methylphenyl-lower alkyl, hydroxyphenyl-lower alkyl, hydroxy-lower alkyl, acylamino-lower alkyl, amino-lower alkyl, dimethylamino-lower alkyl, guanidino-lower alkyl, imidazolyl-lower alkyl, indolyl-lower alkyl or lower alkylthio-lower alkyl;

R₃ is hydrogen, a straight-chain or branched alkyl having from 1 to 10 carbon atoms, a lower alkyl substituted by one or more substituents selected from halo, hydroxy, lower alkoxy, aryloxy, substituted aryloxy, heteroaryl-oxy, substituted heteroaryloxy, amino, lower alkylamino, di-lower alkylamino, acylamino, arylamino, substituted arylamino, guanidino, imidazolyl, indolyl, lower alkylthio, arylthio, substituted arylthio, carboxy, carbamoyl and lower alkoxy-carbonyl, or R₃ is aryl, substituted

aryl, aryl-lower alkyl, aryl-lower alkenyl, substituted aryl-lower alkyl, substituted aryl-lower alkenyl, heteroaryl-lower alkyl, substituted heteroaryl-lower alkyl, heteroaryl-lower alkenyl, substituted heteroaryl-lower alkenyl, aralkoxy, substituted aralkoxy, heteroaralkoxy, substituted heteroaralkoxy, aralkylthio, substituted aralkylthio, heteroaralkylthio or substituted heteroaralkylthio, the aryl or heteroaryl moiety of the above substituted aryloxy, heteroaryloxy, arylamino, arylthio, aryl, aralkoxy, heteroaralkoxy, aralkylthio, heteroaralkylthio, aryl-lower alkyl, aryl-lower alkenyl, heteroaryl-lower alkenyl and heteroaryl-lower alkyl being substituted by one or more groups selected from halo, lower alkyl, hydroxy, lower alkoxy, amino, acylamino, lower alkylamino, di-lower alkylamino, carboxy, cyano and sulphamoyl; the alkyl moiety of the said substituted aralkoxy, aralkylthio, aryl-lower alkyl, heteroaryl-lower alkyl, heteroaralkoxy and heteroaralkylthio being substituted by one or more groups also selected from halo, lower alkyl, hydroxy, lower alkoxy, amino, acylamino, lower alkylamino, di-lower alkylamino, carboxy, cyano and sulphamoyl;

and

R₄ is hydrogen or a lower alkyl group.

6/ The use according to claim 5 of (2aS,3aS,7aS)-perhydroindole-2-carboxylic acid for the industrial preparation of (2S,3aS,7aS)-1-(2(S)-[1(S)-(ethoxycarbonyl)butylamino]propionyl)octahydroindole-2-carboxylic acid from its tert.-butylamine salt.

REGISTER ENTRY FOR EP0308339

European Application No EP88402337.5 filing date 16.09.1988

Application in French

Priority claimed:

17.09.1987 in France - doc: 8712900

Designated States BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE AT

Title PROCESS FOR THE INDUSTRIAL PREPARATION OF PERHYDROINDOLE
-2(2S,3AS,7AS)-CARBOXYLIC ACID, USE IN THE PREPARATION OF CARBOXYALKYL
DIPEPTIDES.

Applicant/Proprietor

ADIR ET COMPAGNIE, 22, rue Garnier, F-92201 Neuilly sur Seine, France
[ADP No. 50182500001]

Inventors

MICHEL VINCENT, 8 allée du Prunier Hardy, F-92220 Bagneux, France
[ADP No. 53122412001]

JEAN BALIARDA, 25 avenue Jeanne d'Arc, F-92160 Anthony, France
[ADP No. 56424112001]

BERNARD MARCHAND, 71 rue Laveau, F-45430 Checy, France
[ADP No. 56424120001]

GEORGES REMOND, 9 avenue des Etats-Unis, F-78000 Versailles, France
[ADP No. 54729694001]

Classified to

C2C U1S
C07D C07K

Address for Service

ABEL & IMRAY, Northumberland House, 303-306 High Holborn, LONDON, WC1V
7LH, United Kingdom [ADP No. 00000174001]

Publication No EP0308339 dated 22.03.1989 and granted by EPO 06.05.1992.

Publication in French

Examination requested 21.09.1988

Patent Granted with effect from 06.05.1992 (Section 25(1)) with title PROCESS
FOR THE INDUSTRIAL PREPARATION OF PERHYDROINDOLE -2(2S,3AS,7AS)-CARBOXYLIC
ACID, USE IN THE PREPARATION OF CARBOXYALKYL DIPEPTIDES.. Translation
filed 28.07.1992

14.10.1991 Notification from EPO of change of Applicant/Proprietor details
from

ADIR ET COMPAGNIE, 22, rue Garnier, F-92201 Neuilly sur Seine,
France [ADP No. 50182500001]

to

ADIR ET COMPAGNIE, 1 rue Carle Hébert, F-92415 Courbevoie Cédex,
France [ADP No. 50182500001]

Entry Type 25.14 Staff ID. RD06 Auth ID. EPT

02.03.1992 Notification from EPO of change of Applicant/Proprietor details
from
ADIR ET COMPAGNIE, 1 rue Carle Hébert, F-92415 Courbevoie Cédex,
France [ADP No. 50182500001]
to
ADIR ET COMPAGNIE, 1 rue Carle Hébert, F-92415 Courbevoie Cédex,
France [ADP No. 50182500002]

Entry Type 25.14 Staff ID. RD06 Auth ID. EPT

18.05.1992 ABEL & IMRAY, Northumberland House, 303-306 High Holborn, LONDON,
WC1V 7LH, United Kingdom [ADP No. 00000174001]
registered as address for service

Entry Type 8.11 Staff ID. SW1 Auth ID. AA

11.06.1992 FILE RAISED.

Entry Type 10.1 Staff ID. CA1 Auth ID. AA

**** END OF REGISTER ENTRY ****

OA80-01
EP

OPTICS - PATENTS

11/01/96

15:23:21

PAGE: 1

RENEWAL DETAILS

PUBLICATION NUMBER

EP0308339

PROPRIETOR(S)

ADIR ET COMPAGNIE, 1 rue Carle Hébert, F-92415 Courbevoie Cédex,
France

DATE FILED

16.09.1988

DATE GRANTED

06.05.1992

DATE NEXT RENEWAL DUE

16.09.1996

DATE NOT IN FORCE

DATE OF LAST RENEWAL

07.09.1995

YEAR OF LAST RENEWAL

08

STATUS

PATENT IN FORCE

**** END OF REPORT ****