



República Federativa do Brasil
Ministério da Indústria, Comércio Exterior
e Serviços
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0417423-2 B1

(22) Data do Depósito: 09/12/2004

(45) Data de Concessão: 28/03/2017



(54) Título: PROCESSO DE SÍNTESE DO PERINDOPRIL E DE SEUS SAIS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS

(51) Int.Cl.: C07K 5/06

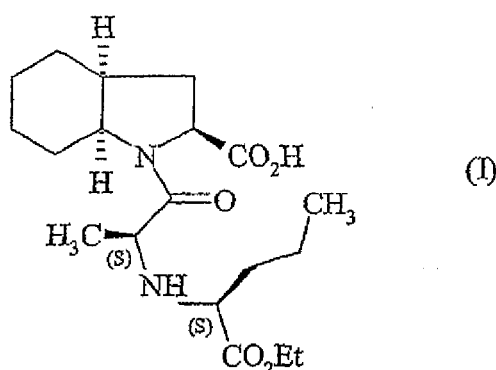
(30) Prioridade Unionista: 10/12/2003 EP 03 293084.4

(73) Titular(es): LES LABORATOIRES SERVIER

(72) Inventor(es): THIERRY DUBUFFET; JEAN-PIERRE LECOUBE

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"PROCESSO DE SÍNTESE DO PERINDOPRIL E DE SEUS SAIS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS"**.

A presente invenção refere-se a um processo de síntese do perindopril de fórmula (I):



e de seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

O perindopril, assim como seus sais farmaceuticamente aceitáveis, e mais especialmente seu sal de terc-butilamina, possuem propriedades farmacológicas interessantes.

Sua principal propriedade é de inibir a enzima de conversão da angiotensina I (ou quininase II), o que permite por um lado impedir a transformação do decapeptídeo angiotensina I em octapeptídeo angiotensina II (vasoconstritor), e por outro lado prevenir a degradação da bradiquinina (vasodilatador) em peptídeo inativo.

Essas duas ações contribuem para os efeitos benéficos do perindopril nas doenças cardiovasculares, mais especialmente a hipertensão arterial e a insuficiência cardíaca.

O perindopril, sua preparação e sua utilização em terapêutica foram descritos na patente européia EP 0 049 658.

Levando-se em consideração o interesse farmacêutico desse composto, era importante poder ter acesso a ele com um processo de síntese de alto desempenho, facilmente transponível para a escala industrial, que leva ao perindopril com um bom rendimento, e sobretudo com uma excelente pureza.

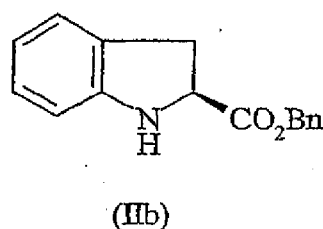
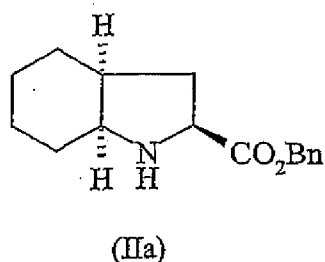
A patente EP 0 308 341 descreve a síntese industrial do perindopril por acoplamento do éster benzílico do ácido (2S, 3aS, 7aS)-octahidro-indol 2-carboxílico com o éster etílico da N-[(S)-1-carboxibutil]-(S)-alanina em presença de dicitclohexilcarbodiimida, seguida pela desproteção do grupo

5 carboxílico do heterociclo por hidrogenação catalítica.

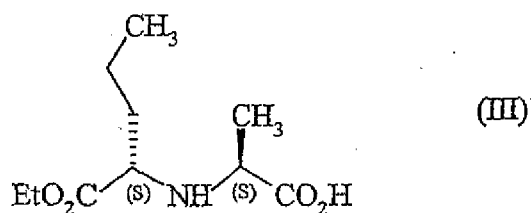
Esse processo apresenta inconvenientes ligados à utilização da dicitclohexilcarbodiimida.

A Requerente desenvolveu um processo de síntese do perindopril que utiliza outros agentes de acoplamento.

10 Mais especificamente, a presente invenção refere-se a um processo de síntese do perindopril caracterizado pelo fato de que coloca-se em reação o éster benzílico de fórmula (IIa) ou (IIb):



ou o sal de adição do éster de fórmula (IIa) ou (IIb) com um ácido mineral ou orgânico, com o composto de fórmula (III):



15 em presença de um agente de acoplamento escolhido entre os reagentes e pares de reagentes seguintes:

carbodiimida de cloridrato de (1,3-dimetilaminopropil)-3-etila,
carbodiimida de cloridrato(1,3-dimetilaminopropil)-3-etila / 1-hidroxibenzotriazol,

20 carbodiimida de cloridrato de (1,3-dimetilaminopropil)-3-etila/ 1-hidróxi-7-aza-benzotriazol,

- carbodiimida de cloridrato de (1,3-dimetilaminopropil)-3-etila / N-hidroxisuccinimida,
- carbodiimida de cloridrato de (1,3-dimetilaminopropil)-3-etila / 3-hidróxi-3,4-dihidro-4-oxo-1,2,3-benzotriazina,
- 5 carbodiimida de cloridrato de (1,3-dimetilaminopropil)-3-etila / N-hidroxi-ftalimida,
- diciclohexilcarbodiimida / 1-hidróxi-7-azabenzotriazol,
- diciclohexilcarbodiimida / N-hidroxisuccinimida
- diciclohexilcarbodiimida / 3-hidróxi-3,4-dihidro-4-oxo-1,2,3-benzotriazina,
- 10 diciclohexilcarbodiimida / N-hidroxi-ftalimida,
- hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio,
- hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio,
- tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio,
- hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfônio,
- 15 hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfônio,
- hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-bis(tetrametileno)-urônio,
- hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-bis(pentametileno)-urônio,
- hexafluorofosfato de cloro-tripirrolidinofosfônio,
- hexafluorofosfato de cloro-1,1,3,3-bis(tetrametileno)-formamidínio,
- 20 hexafluorofosfato de cloro-1,1,3,3-bis(pentametileno)-formamidínio,
- N-etoxicarbonil-2-etóxi-1,2-dihidroquinoleína,
- tetrafluoroborato de O-[(etoxicarbonil)-cianometilenamino]-1,1,3,3-tetrametilurônio,
- tetrafluoroborato de O-(3,4-dihidro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio,
- 25 tetrafluoroborato de O-(3,4-dihidro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio / 1-hidroxibenzotriazol,
- tetrafluoroborato de O-(3,4-dihidro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio / N-metilmorfolina,
- 30 tetrafluoroborato de O-(3,4-dihidro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio / colidina,
- tetrafluoroborato de O-(1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil)-1,1,3,3-tetrametilurônio,

- tetrafluoroborato de O-(1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil)-1,1,3,3-tetrametilurônio / 1-hidroxibenzotriazol,
- hexafluorofosfato de O-(1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil)-1,1,3,3-bis(tetrametileno)-urônio,
- 5 hexafluorofosfato de O-(1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil)-1,1,3,3-bis(tetrametileno)-urônio / 1-hidróxi-benzotriazol,
- tetrafluoroborato de O-(N-succinimidil)-1,1,3,3-tetrametilurônio,
- tetrafluoroborato de O-(N-succinimidil)-1,1,3,3-bis(tetrametileno)urônio,
- tetrafluoroborato de O-(N-succinimidil)-1,1,3,3-bis(tetrametileno)urônio / 1-hi-
- 10 droxibenzotriazol,
- tetrafluoroborato de O-(5-norborneno-2,3-dicarboximido)-1,1,3,3-tetrametilurônio,
- anidrido propanofosfônico,
- imida do ácido N-hidróxi-5-norborneno-2,3-dicarboxílico,
- 15 e N-hidróxi-1,2-dihidro-2-oxo-piridina,
- em presença eventual de uma base, para levar depois de hidrogenação catalítica em presença de paládio ao perindopril de fórmula (I), que é transformado, se for desejado, em um sal farmaceuticamente aceitável tal como o sal de terc-butilamina.
- 20 Quando se parte do composto de fórmula (IIa), a hidrogenação catalítica é preferencialmente efetuada sob uma pressão de hidrogênio inferior a 10 bar.
- Quando se parte do composto de fórmula (IIb), a hidrogenação catalítica é preferencialmente efetuada sob uma pressão de hidrogênio compreendida entre 10 e 35 bar.
- 25 O exemplo abaixo ilustra a invenção.
- Exemplo 1: (2S, 3aS, 7aS)-1-[(2S)-2-[(1S)-1-(Etoxicarbonil)-butilamino]-propionil]-octahidro-1H-indol-2-carboxilato de benzila:
- Em um reator sob agitação são introduzidos 200 g do paratoluenossulfonato do éster benzílico do ácido (2S, 3aS, 7aS)-octahidroindol 2-carboxílico, 65 ml de trietilamina, 1 l de acetato de etila e depois, após 10 minutos de agitação em temperatura ambiente, 100 g de N-[(S)-carbetóxi-1-
- 30

butil]-(S)-alanina, e 175 g de hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il) 1,1,3,3-bis(tetrametileno)-urônio. A mistura heterogênea é em seguida levada a 30°C durante 3 h sob boa agitação, e depois ela é resfriada a 0°C e filtrada.

- 5 O filtrado é em seguida lavado, e depois evaporado a seco para levar ao produto esperado.

Exemplo 2: Ácido (2S, 3aS, 7aS)-1-[(2S)-2-[(1S)-1-(etoxicarbonil)-butilamino]-propionil]-octahidro-1H-indol-2-carboxílico:

- O resíduo obtido no estágio precedente (200 g) é colocado em
10 solução em 200 ml de metilciclohexano e transferido para um hidrogenador, e depois 26 g de carvão paladiado a 5 % em suspensão em 80 ml de metilciclohexano são adicionados, seguidos por 640 ml de água.

- A mistura é em seguida hidrogenada sob uma pressão de 0,5 bar, a uma temperatura compreendida entre 15 e 30°C, até a absorção da
15 quantidade teórica de hidrogênio.

Depois de filtração do catalisador, a fase aquosa do filtrado é lavada com metilciclohexano, e depois liofilizada para levar ao produto esperado com um rendimento de 94 %.

- Exemplo 3: Sal de terc-butilamina do ácido (2S, 3aS, 7aS)-1-[(2S)-2-[(1S)-1-(etoxicarbonil)-butilamino]-propionil]-octahidro-1H-indol-2-carboxílico:
20

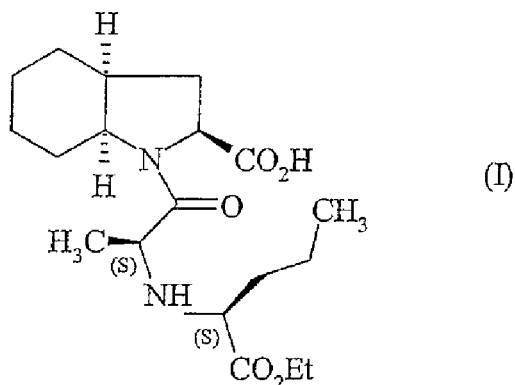
O liofilizado obtido no estágio precedente (200 g) é colocado em solução em 2,8 l de acetato de etila, e depois 44 g de terc-butilamina e 400 ml de acetato de etila são adicionados.

- A suspensão obtida é em seguida levada em refluxo até a dissolução total, e depois a solução obtida é filtrada a quente e resfriada sob agitação até uma temperatura de 15-20°C.
25

O precipitado obtido é então filtrado, reempastado com acetato de etila, seco e depois triturado para levar ao produto esperado com um rendimento de 95 %.

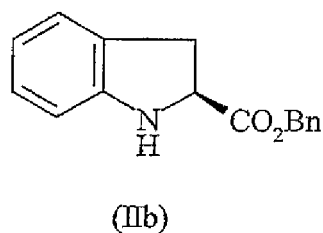
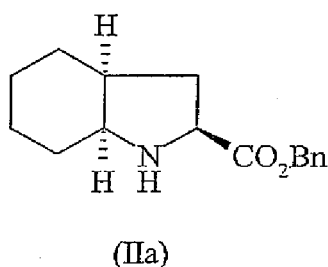
REIVINDICAÇÕES

1. Processo de síntese industrial do perindopril de fórmula (I):

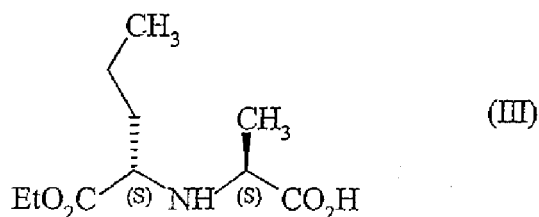


e de seus sais farmacologicamente aceitáveis,

5 caracterizado pelo fato de que se coloca o éster benzílico de fórmula (IIa) ou (IIb):



ou um sal de adição do éster de fórmula (IIa) ou (IIb) com um ácido mineral ou orgânico, em reação com o composto de fórmula (III):



10

em presença de um agente de acoplamento escolhido entre os reagentes e pares de reagentes seguintes:

cloridrato de (1,3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida / 1-hidroxibenzotriazol, e

15

anidrido propanofosfônico,

opcionalmente em presença de uma base,

para levar, depois de hidrogenação catalítica em presença de

paládio, ao perindopril de fórmula (I), que é transformado, se for desejado, em um sal farmaceuticamente aceitável.

2. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é para síntese do perindopril sob a forma de sal de terc-butilamina.

3. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto de fórmula (IIa) é utilizado como material de partida.

4. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto de fórmula (IIb) é utilizado como material de partida.

5. Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que a reação de hidrogenação é efetuada sob uma pressão de hidrogênio inferior a 10 bar.

6. Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que a reação de hidrogenação é efetuada sob uma pressão de hidrogênio de 10 a 35 bar.