

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2004.12.21	(73) Titular(es): MEDA AB	
(30) Prioridade(s): 2003.12.22 US 531746 P	PIPERS VÄG 2 170 09 SOLNA	SE
(43) Data de publicação do pedido: 2006.09.13	(72) Inventor(es): DOMINIQUE GRIMLER	FR
(45) Data e BPI da concessão: 2007.06.06 054/2007	GOTTFRIED SEDELMEIER	DE
	(74) Mandatário: PEDRO DA SILVA ALVES MOREIRA	
	RUA DO PATROCÍNIO, N.º 94 1399-019 LISBOA	PT

(54) Epígrafe: **SAIS DE ÁCIDO BIS-DICAPBOXÍLICO DE BENAZEPRIL E PEEPARAÇÃO DE BENAZEPRIL A PARTIR DESTES SAIS.**

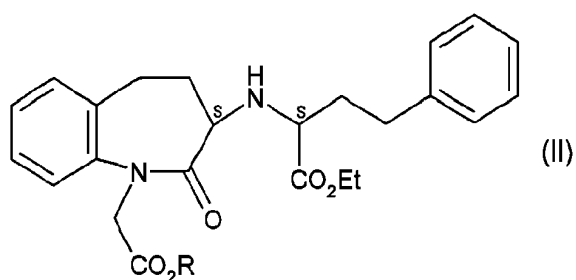
(57) Resumo:

SAIS DE ÁCIDO BIS-DICAPBOXÍLICO DE BENAZEPRIL E PREPARAÇÃO DE BENAZEPRIL A PARTIR DESTES SAIS.

RESUMO

"SAIS DE ÁCIDO BIS-DICARBOXÍLICO DE BENAZEPRIL E PREPARAÇÃO DE BENAZEPRIL A PARTIR DESTES SAIS"

Sais de ácido dicarboxílico de compostos de fórmula (II), em que R representa um grupo protector removível selectivamente; e (S) significa a configuração (S) nos átomos de carbono assimétricos, os quais são úteis como intermediários para a preparação de benazepril, ou seus sais farmacologicamente aceitáveis.



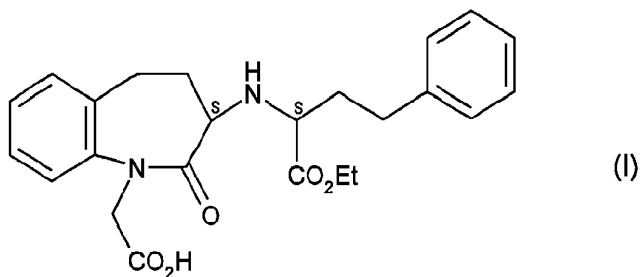
DESCRIÇÃO

"SAIS DE ÁCIDO BIS-DICARBOXÍLICO DE BENAZEPRIL E PREPARAÇÃO DE BENAZEPRIL A PARTIR DESTES SAIS"

A presente invenção é dirigida para novos sais de ésteres de benazepril, que são convertíveis em cloridrato de benazepril.

O cloridrato de benazepril é comercializado como um inibidor da enzima conversora de angiotensina que é útil para o tratamento de hipertensão no homem.

O benazepril é ácido 3-[[1-(etoxi-carbonil)-3-fenil-(1*S*)-propil]amino]-2,3,4,5-tetra-hidro-2-oxo-1*H*-1-(3*S*)-benzazepino-1-acético; a sua fórmula estrutural (I) é



em que S indica a configuração (S) nos átomos de carbono assimétricos.

O cloridrato de benazepril é o ingrediente activo de comprimidos Lotensin[®] e comprimidos Lotensin HCT[®], e é um dos ingredientes activos de cápsulas Lotrel[®], todos comercializados

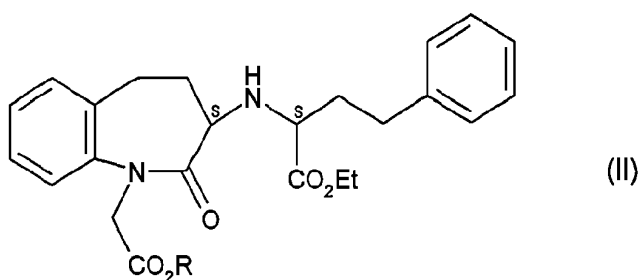
pela Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, NJ, EUA, para o tratamento de hipertensão.

Como observado acima, o cloridrato de benazepril é o diastereoisómero (*S,S*) que é um de quatro diastereoisómeros possíveis, nomeadamente, os diastereoisómeros (*S,S*), (*R,R*), (*R,S*) e (*S,R*).

A preparação de benazepril e cloridrato de benazepril foi descrita nas Patentes U.S. N° 4410520; 4785089; 4918187 e 5098841.

Um objectivo da presente invenção é o de proporcionar benazepril e seus sais farmacologicamente aceitáveis de elevada pureza, em particular, de elevada pureza enantiomérica.

O último passo na preparação de cloridrato de benazepril é a remoção selectiva do grupo protector R num diéster de fórmula (II)

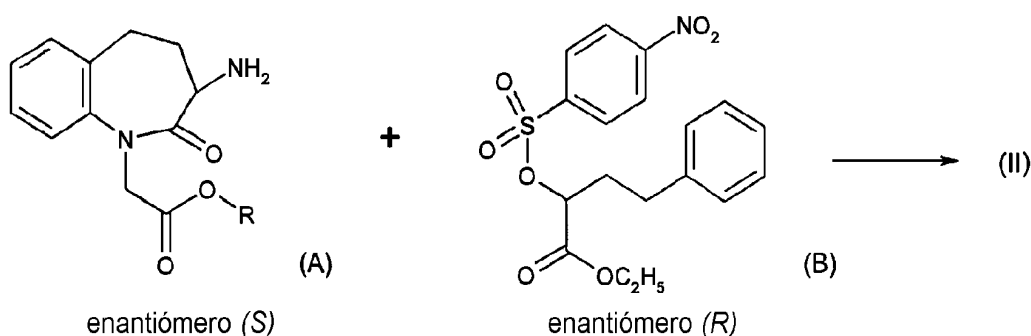


em que R representa um grupo protector que se pode remover selectivamente, e. g., benzilo ou benzidrilo opcionalmente substituído (substituído, e. g., por nitro), *t*-butilo, alilo, tetra-hidrofuranilo ou tetra-hidropiraniolo.

Tais grupos protectores de ésteres do ácido carboxílico são bem conhecidos na técnica, e. g., como descrito em Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons e, e. g., como utilizado na síntese de penicilina e cefalosporina.

Os ésteres alílicos (sendo o grupo protector R, alilo) estão descritos, e. g., em *Peptide Protein Res*, Vol. 26, pp. 493-497 (1985). O éster alílico pode ser preparado, e. g., por tratamento do ácido carboxílico com brometo de alilo na presença de, e. g., carbonato de cézio.

Os diésteres de fórmula (II) são preparados como ilustrado, e. g., na Patente U.S. N° 4785089, aqui incorporada por referência. A sequência reaccional é como se segue:

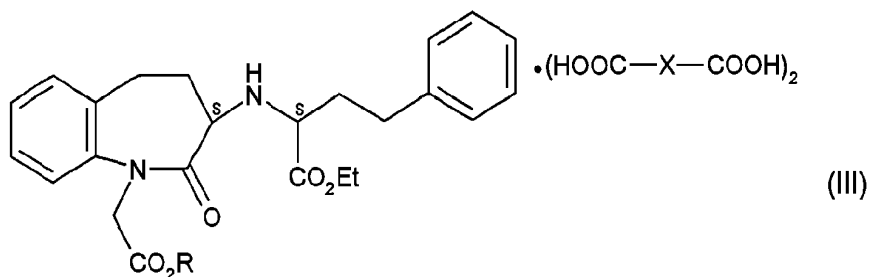


R representa um grupo protector removível selectivamente.

A pureza enantiomérica dos materiais de partida (A), (B) e (II) é de cerca de 95-99%.

Foi agora descoberto que os diésteres básicos de fórmula (II) formam, inesperadamente, sais de adição de ácido bis-dicarboxílico cristalinos com ácidos dicarboxílicos, ou seja, sais em que a razão molecular de um composto de fórmula

(II) e o ácido dicarboxílico é 1:2. Uma forma de realização particular refere-se a sais de fórmula (III)



em que

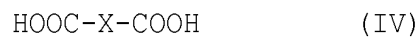
X representa uma ligação directa, alquilenos inferior, arileno ou mono- ou *bis*-hidroxi-alquilenos inferior; e

R tem o significado como definido acima.

Alquilenos inferior representa alquilenos de cadeia linear ou ramificada de 1-7 átomos de carbono.

Arileno representa, e. g., fenileno, de um modo vantajoso, para-fenileno.

Os ácidos dicarboxílicos representativos da fórmula (IV)



são ácido oxálico, ácido *D*- ou *L*-tartárico, opcionalmente substituído (ácido malónico, ácido glutárico ou ácido succínico), ácido *D*- ou *L*-málico, ácido *D*- ou *L*-citramálico, ácido tereftálico, ácido aspártico e semelhantes.

Opcionalmente substituído (ácido malónico, ácido glutárico ou ácido succínico) refere-se ao mesmo como estando não substituído ou substituído por, e. g., alquilo inferior, e alquilo inferior representa alquilo de cadeia linear ou ramificada de 1-7 átomos de carbono.

Formas de realização particulares de sais de fórmula (III) são, e. g., sais de fórmula (III) em que R é *t*-butilo; e o ácido dicarboxílico da fórmula (IV)



é ácido oxálico, ácido tartárico ou ácido isopropilmalónico.

Os sais são tipicamente preparados por tratamento de uma mole de um composto de fórmula (II) com 1-2 equivalentes molares, de um modo preferido, 2 equivalentes molares, do ácido dicarboxílico num solvente orgânico, a uma temperatura que varia desde cerca da temperatura ambiente até à temperatura de refluxo do solvente e, se necessário, purificados por recristalização utilizando um solvente ou mistura de solventes apropriados.

Os novos sais de diésteres de fórmula (III) altamente puros, enantiomericamente, são úteis como intermediários para a preparação de benazepril e seus sais de elevada pureza enantiomérica. A pureza enantiomérica do produto final (benazepril) e seus sais é de cerca de 99-100%, de um modo preferido, cerca de 99,6-100%, de um modo vantajoso, 99,8-100%.

Os sais de diésteres de ácido dicarboxílico de fórmula (III) são selectivamente convertidos em benazepril, ou num seu

sal, por remoção selectiva do grupo protector R utilizando metodologia bem conhecida na técnica.

Por exemplo, o éster *t*-butílico ou o grupo éster benzidrílico é clivado por tratamento com um ácido anidro, e. g., por solvólise com gás HCl num solvente orgânico, tal como acetato de etilo, para obter cloridrato de benazepril.

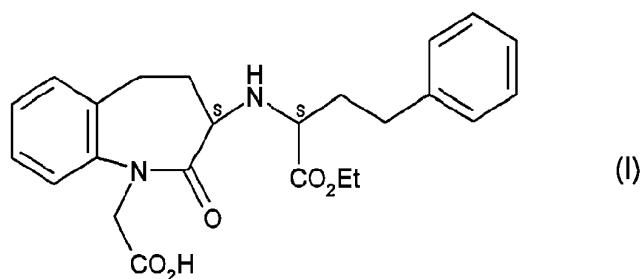
Os ésteres benzílicos são selectivamente convertidos no ácido por, e. g., hidrogenólise catalítica, e. g., na presença de Pd em carvão.

Os ésteres benzidrílicos (difenilmetílicos) são clivados sob condições acidicas anidras, de um modo semelhante às dos ésteres *t*-butílicos.

Os ésteres alílicos podem ser convertidos no ácido utilizando um catalisador de ródio(I) ou paládio(0), e. g., cloreto de tris(trifenilfosfina)ródio(I) ou tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0).

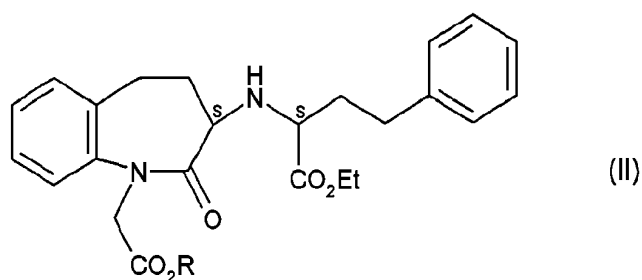
Se o composto de fórmula (I) (a base livre) for obtido, o referido pode ser convertido num seu sal farmaceuticamente aceitável, e. g., em cloridrato de benazepril utilizando metodologia conhecida na técnica.

Um outro aspecto da invenção refere-se a um processo para a preparação de benazepril, a fórmula estrutural (I) do qual é



em que (S) significa a configuração (S), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, que compreende os seguintes passos:

(a) purificar um diéster da fórmula (II)

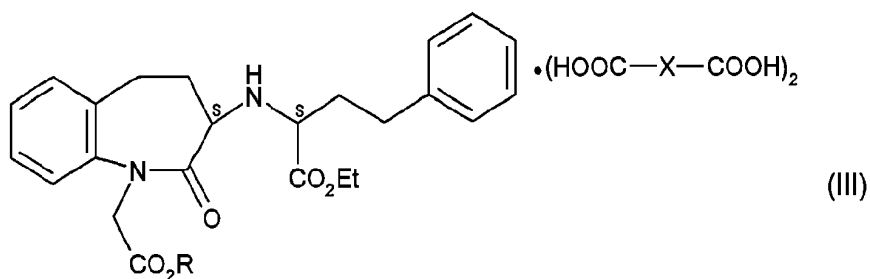


em que

R representa um grupo protector removível selectivamente; e

(S) significa a configuração (S) dos átomos de carbono assimétricos;

por tratamento com um ácido dicarboxílico para obter um sal do ácido *bis*-dicarboxílico cristalino de fórmula (III)



sendo o referido sal de elevada pureza enantiomérica;

(b) converter o referido sal na base livre correspondente;
e

(c) converter a referida base livre de diéster em benazepril, ou num seu sal farmacêuticamente aceitável, por remoção selectiva do grupo protector R; e

(d) se necessário, converter a base livre de benazepril resultante num seu sal farmacêuticamente aceitável.

Outras formas de realização da mesma referem-se ao processo acima:

(a) em que R é benzilo opcionalmente substituído, benzidrilo opcionalmente substituído, *t*-butilo ou alilo;

(b) em que o ácido dicarboxílico é um composto da fórmula (IV)



em que X representa uma ligação directa, alquilenos inferior, arileno ou mono- ou bis-hidroxialquilenos inferior;

(c) em que o ácido dicarboxílico é ácido oxálico, ácido D- ou L-tartárico, ácido malónico opcionalmente substituído, e. g., ácido isopropilmalónico, ácido succínico opcionalmente substituído, ácido D- ou L-málico, ácido

D- ou L-citramálico, ácido glutárico opcionalmente substituído ou ácido tereftálico;

(d) em que o ácido dicarboxílico é ácido D- ou L-tartárico, ácido oxálico ou ácido isopropilmalónico; e

(e) em que R é *t*-butilo e em que o Passo (c) é realizado com HCl num solvente orgânico anidro inerte para obter cloridrato de benazepril.

Para a formação de sal no Passo (a) acima, uma mole do composto de fórmula (II) é tipicamente tratada com 1 a 2 equivalentes molares do ácido dicarboxílico, de um modo preferido, 2 equivalentes molares.

A formação de sal é realizada a uma temperatura que varia desde a temperatura ambiente até à temperatura de refluxo do solvente.

Os solventes preferidos são álcoois, tais como etanol ou isopropanol; ésteres, tal como acetato de etilo; ou misturas de solventes para cristalizar o produto, e. g., álcool isopropílico e heptano.

Os seguintes exemplos pretendem ilustrar a invenção e não devem ser considerados como limitações da mesma. As temperaturas são indicadas em graus Centígrados (°C).

A estrutura e composição dos produtos é confirmada por métodos analíticos padrão, e. g., micro-análise e métodos espectroscópicos, tais como IV e RMN. As abreviaturas utilizadas são correntes na técnica.

Exemplo 1

Sal *bis(D)*-tartarato de éster etílico do ácido 3-[[1-(*t*-butoxi-carbonil)-3-fenil-(1*S*)-propil]amino]-2,3,4,5-tetra-hidro-2-oxo-1*H*-1-(3*S*)-benzazepino-1-acético

São dissolvidos 135 mg (0,9 mmol) de ácido *D*-(-)-tartárico em 1,5 mL de álcool isopropílico à temperatura de refluxo. É adicionada, à solução de ácido *D*-(-)-tartárico, uma solução de 200 mg (0,42 mmol) de éster etílico do ácido 3-[[1-(*t*-butoxi-carbonil)-3-fenil-(1*S*)-propil]amino]-2,3,4,5-tetra-hidro-2-oxo-1*H*-1-(3*S*)-benzazepino-1-acético em 5 mL de heptano. A solução é deixada a arrefecer até à temperatura ambiente. Após 30 minutos a agitar a 20-22 °C, a suspensão é arrefecida até 0 °C e deixada em repouso a esta temperatura durante 48 horas. Após filtração, o bolo de filtração é lavado com heptano frio e seco sob vácuo, a 40 °C, para obter o sal *bis(D)*-tartrato de éster etílico do ácido 3-[[1-(*t*-butoxi-carbonil)-3-fenil-(1*S*)-propil]amino]-2,3,4,5-tetra-hidro-2-oxo-1*H*-1-(3*S*)-benzazepino-1-acético, p.f. 100-102 °C. Análise

elementar: calculada para $C_{36}H_{48}N_2O_{17}$: C 55,38%, H 6,20%, O 34,84%.
Encontrado: C 55,14%, H 6,16%, N 3,54%, O 35,06%.

RMN de 1H , 400 MHz, d_6 -DMSO: 4,62 ppm (s, 4H, CHOH),
1,00 ppm (t, 3H, CH₂CH₃).

Exemplo 2

Sal bis-oxalato de éster etílico do ácido 3-[[1-(*t*-butoxi-carbonil)-3-fenil-(1*S*)-propil]amino]-2,3,4,5-tetra-hidro-2-oxo-1*H*-1-(3*S*)-benzazepino-1-acético

São dissolvidos 40,5 mg (0,45 mmol) de ácido oxálico e 200 mg (0,42 mmol) de éster etílico do ácido 3-[[1-(*t*-butoxicarbonil)-3-fenil-(1*S*)-propil]amino]-2,3,4,5-tetra-hidro-2-oxo-1*H*-1-(3*S*)-benzazepino-1-acético em 1,5 mL de acetato de etilo à temperatura de refluxo. A solução é deixada a arrefecer, sob agitação, até à temperatura ambiente. Durante 24 horas, o produto precipita e a suspensão cristalina é novamente arrefecida até 0 °C e deixada em repouso, a esta temperatura, durante 48 horas. Após filtração, o bolo de filtração é lavado com heptano frio e seco sob vácuo, a 40 °C, para obter o sal bis-oxalato de éster etílico do ácido 3-[[1-(*t*-butoxi-carbonil)-3-fenil-(1*S*)-propil]amino]-2,3,4,5-tetra-hidro-2-oxo-1*H*-1-(3*S*)-benzazepino-1-acético, p.f. 111-112 °C. Análise elementar: calculada para $C_{32}H_{40}N_2O_{13}$: C 58,18, H 6,10, N 4,24, O 31,39. Encontrado: C 58,43%, H 5,66%, N 4,25%, O 31,39%.

Exemplo 3

Sal bis-isopropilmalonato de éster etílico do ácido 3-[[1-(*t*-butoxi-carbonil)-3-fenil-(1*S*)-propil]amino]-2,3,4,5-tetra-hidro-2-oxo-1*H*-1-(3*S*)-benzazepino-1-acético

São dissolvidos 65,8 mg (0,45 mmol) de ácido isopropilmalónico e 200 mg (0,42 mmol) de éster etílico do ácido 3-[[1-(*t*-butoxi-carbonil)-3-fenil-(1*S*)-propil]amino]-2,3,4,5-tetra-hidro-2-oxo-1*H*-1-(3*S*)-benzazepino-1-acético em 1,5 mL de acetato de etilo à temperatura de refluxo. A solução é deixada a arrefecer até à temperatura ambiente. Durante 48 horas, o produto precipita e a suspensão é arrefecida até 0 °C e deixada em repouso, a esta temperatura, durante 48 horas. Após filtração, o bolo de filtração é lavado com heptano frio e seco sob vácuo, a 40 °C, para obter o sal bis-isopropilmalonato de éster etílico do ácido 3-[[1-(*t*-butoxi-carbonil)-3-fenil-(1*S*)-propil]amino]-2,3,4,5-tetra-hidro-2-oxo-1*H*-1-(3*S*)-benzazepino-1-acético, p.f. 100 °C (decomposição).

RMN de ^1H , 400 MHz (d_6 -DMSO): 0,88 ppm (d, 12H, $\text{CH}(\underline{\text{CH}_3})_2$, 1,02 ppm (t, 3H, $\text{CH}_2(\underline{\text{CH}_3})$).

Exemplo 4

Cloridrato de benazepril

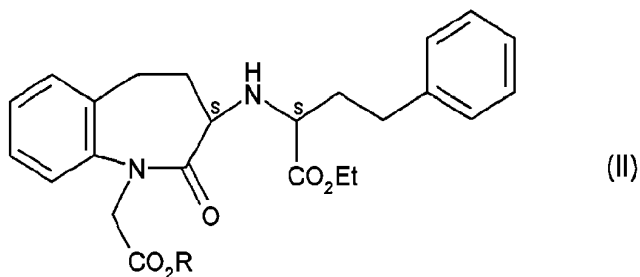
São suspensos, em 200 mL de EtOAc, 15,6 g (20 mmol) do sal bis-*D*-tartarato do Exemplo 1. É adicionado, à suspensão do sal, à temperatura ambiente sob agitação vigorosa, uma solução aquosa de carbonato de potássio a 10% (cerca de 120 mL). As fases são

separadas e a fase orgânica é lavada duas vezes com água, seca e evaporada à secura. O resíduo é dissolvido em EtOAc seco e a solução é novamente evaporada à secura. A base livre de diéster resultante que é obtida como um óleo é novamente dissolvida em 100 mL de acetato de etilo seco. É adicionado a esta solução, a 0 °C sob agitação, um fluxo de HCl gasoso seco (cerca de 6-8 equivalentes molares) de modo a clivar o éster *t*-butílico. Após agitação a 0 °C durante 2-3 horas, o cloridrato de benazepril começa a cristalizar. A agitação à temperatura ambiente é prolongada durante mais 4-5 horas. A suspensão é arrefecida até 0 °C e, em seguida, filtrada. O produto sólido recolhido é lavado com acetato de etilo e finalmente seco sob vácuo, a 40 °C, para obter cloridrato de benazepril de elevada pureza.

Lisboa, 27 de Julho de 2007

REIVINDICAÇÕES

1. Composto que é um sal de um composto da fórmula (II)



em que

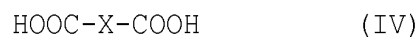
S significa a configuração (S) nos átomos de carbono assimétricos; e

R representa um grupo protector removível selectivamente;

sendo o referido sal um sal de ácido bis-dicarboxílico cristalino em que a razão molecular entre um composto de fórmula (II) e o ácido dicarboxílico é de 1:2.

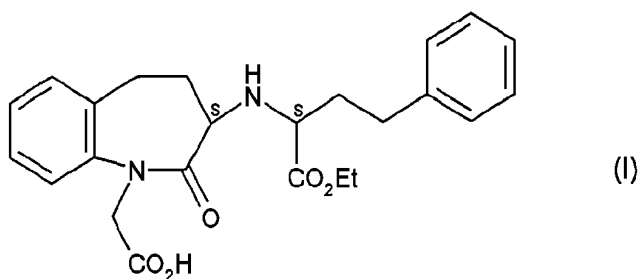
2. Composto de acordo com a Reivindicação 1, em que R representa benzilo opcionalmente substituído, benzidrilo opcionalmente substituído, *t*-butilo, alilo, tetra-hidrofuranilo ou tetra-hidropiraniolo.

3. Composto de acordo com a Reivindicação 1, em que o ácido dicarboxílico é da fórmula (IV)



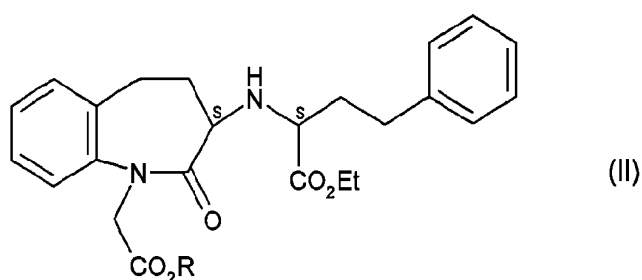
em que X é uma ligação directa, alquileno inferior, arileno, ou mono- ou bis-hidroxi-alquileno inferior, em que alquileno inferior representa alquileno de cadeia linear ou ramificada de 1-7 átomos de carbono.

4. Composto de acordo com a Reivindicação 1, em que o ácido dicarboxílico é ácido *D*- ou *L*-tartárico, ácido oxálico, opcionalmente substituído (ácido malónico, ácido succínico ou ácido glutárico), ácido *D*- ou *L*-málico ou ácido *D*- ou *L*-citramálico ou ácido aspártico.
5. Composto de acordo com a Reivindicação 1, em que R é *t*-butilo e o ácido dicarboxílico é ácido *D*- ou *L*-tartárico, ácido oxálico ou ácido isopropilmalónico.
6. Processo para a preparação de benazepril, a fórmula estrutural (I) do qual é



em que (S) significa a configuração (S), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, que compreende os seguintes passos:

(a) purificar um diéster da fórmula (II)



em que

R representa um grupo protector removível selectivamente; e

(S) significa a configuração (S) dos átomos de carbono assimétricos,

por tratamento com um ácido dicarboxílico para obter um seu sal do ácido *bis*-dicarboxílico cristalino de elevada pureza enantiomérica;

(b) converter o referido sal na base livre correspondente; e

(c) converter a referida base livre de diéster em benazepril, ou num seu sal farmaceuticamente aceitável, por remoção selectiva do grupo protector R; e

(d) se necessário, converter a base livre de benazepril resultante num seu sal farmacêuticamente aceitável.

7. Processo de acordo com a Reivindicação 6, em que R é benzilo opcionalmente substituído, benzidrilo opcionalmente substituído, *t*-butilo, alilo, tetra-hidrofuranilo ou tetra-hidropiranilo.
8. Processo de acordo com a Reivindicação 6, em que o ácido dicarboxílico é um composto da fórmula (IV)



em que X representa uma ligação directa, alquilenos inferior, arileno ou mono- ou *bis*-hidroxi-alquilenos inferior, em que alquilenos inferior representa alquilenos de cadeia linear ou ramificada de 1-7 átomos de carbono.

9. Processo de acordo com a Reivindicação 6, em que o ácido dicarboxílico é ácido oxálico, ácido *D*- ou *L*-tartárico, opcionalmente substituído (ácido malónico, ácido glutárico ou ácido succínico), ácido *D*- ou *L*-málico, ácido *D*- ou *L*-citramálico ou ácido aspártico.
10. Processo de acordo com a Reivindicação 9, em que o ácido dicarboxílico é ácido *D*- ou *L*-tartárico, ácido oxálico ou ácido isopropilmalónico.
11. Processo de acordo com a Reivindicação 6, em que R é *t*-butilo.

12. Processo de acordo com a Reivindicação 11 para a preparação de cloridrato de benazepril, em que o Passo (c) é realizado com HCl num solvente orgânico inerte.
13. Processo de acordo com a Reivindicação 6, em que um composto de fórmula (II) é tratado com 1 a 2 equivalentes molares do ácido dicarboxílico.

Lisboa, 27 de Julho de 2007