



Office de la Propriété
Intellectuelle
du Canada

Un organisme
d'Industrie Canada

Canadian
Intellectual Property
Office

An agency of
Industry Canada

CA 2455706 C 2012/01/24

(11)(21) **2 455 706**

(12) **BREVET CANADIEN
CANADIAN PATENT**

(13) **C**

(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2002/07/23
(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2003/02/27
(45) Date de délivrance/Issue Date: 2012/01/24
(85) Entrée phase nationale/National Entry: 2004/01/23
(86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 2002/002627
(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2003/016336
(30) Priorité/Priority: 2001/07/24 (FR01/09839)

(51) Cl.Int./Int.Cl. *C07K 5/02* (2006.01),
C07K 5/06 (2006.01)
(72) Inventeurs/Inventors:
MEZEI, TIBOR, HU;
PORCS-MAKKAY, MARTA, HU;
SIMIG, GYULA, HU
(73) Propriétaire/Owner:
LES LABORATOIRES SERVIER, FR
(74) Agent: NORTON ROSE OR S.E.N.C.R.L., S.R.L./LLP

(54) Titre : NOUVEAU PROCEDE DE SYNTHESE DE DERIVES DE L'ACIDE (2S, 3AS, 7AS)-1-[(S)-ALANYL]-
OCTAHYDRO-1H-INDOLE-2-CARBOXYLIQUE ET APPLICATION A LA SYNTHESE DU PERINDOPRIL
(54) Title: NOVEL METHOD FOR SYNTHESIS OF (2S, 3AS, 7AS)-1-[(S)-ALANYL]-OCTAHYDRO-1H-INDOLE-2-
CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES AND USE FOR SYNTHESIS OF PERINDOPRIL

(57) **Abrégé/Abstract:**

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

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international(43) Date de la publication internationale
27 février 2003 (27.02.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 03/016336 A1(51) Classification internationale des brevets⁷ : C07K 5/02(74) Représentant commun : **LES LABORATOIRES
SERVIER**; 12, place de la Défense, F-92415 Courbevoie
Cedex (FR).(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR02/02627

(22) Date de dépôt international : 23 juillet 2002 (23.07.2002)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.(30) Données relatives à la priorité :
01/09839 24 juillet 2001 (24.07.2001) FR(84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) : **LES
LABORATOIRES SERVIER** [FR/FR]; 12, place de la
Défense, F-92415 Courbevoie Cedex (FR).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

(72) Inventeurs; et

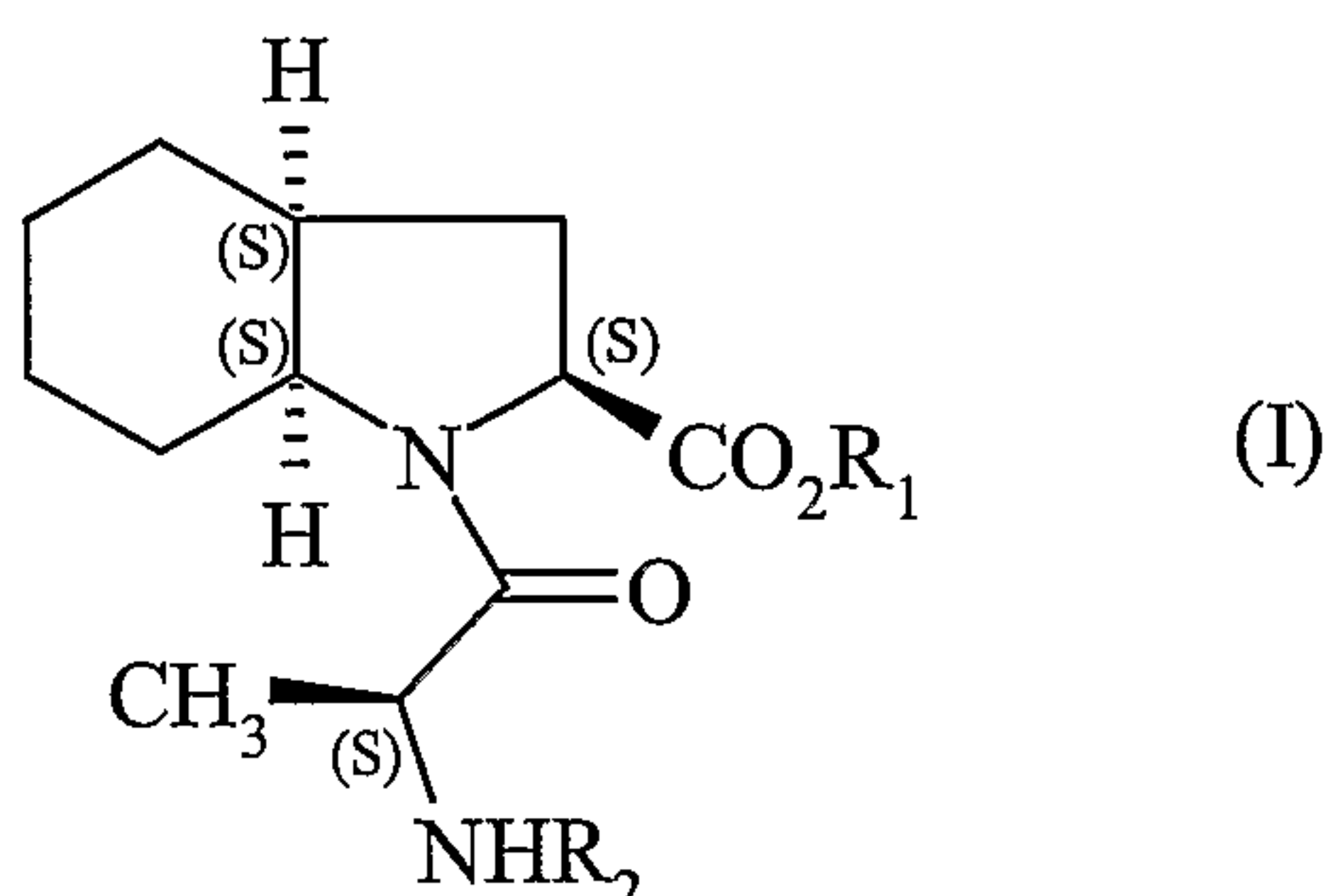
(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) : **MEZEI,
Tibor** [HU/HU]; Borz u. 4, H-1221 Budapest (HU).
PORCS-MAKKAY, Márta [HU/HU]; Bem József u. 21,
H-2013 Pomáz (HU). **SIMIG, Gyula** [HU/HU]; Hollósy
Simon u. 25, H-1126 Budapest (HU).*En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.*(54) Title: NOVEL METHOD FOR SYNTHESIS OF (2S, 3AS, 7AS)-1-[(S)-ALANYL]-OCTAHYDRO-1H-INDOLE-2-CAR-
BOXYLIC ACID DERIVATIVES AND USE FOR SYNTHESIS OF PERINDOPRIL(54) Titre : NOUVEAU PROCEDE DE SYNTHESE DE DERIVES DE L'ACIDE (2S, 3aS, 7aS)-1-[(S)-ALANYL]-OCTAHY-
DRO-1H-INDOLE-2-CARBOXYLIQUE ET APPLICATION A LA SYNTHESE DU PERINDOPRIL(57) Abstract: The invention concerns a method for industrial synthesis of compounds of formula (I), wherein: R₁ represents a
hydrogen atom or a linear or branched C₁-C₆ alkyl group or benzyl, and R₂ represents a group protecting the amino function. The
invention also concerns the use of same for industrial synthesis of perindopril of formula (II) and its pharmaceutically acceptable
salts.(57) Abrégé : Procédé de synthèse industrielle des composés de formule (I) dans laquelle R₁ représente un atome d'hydrogène ou
un groupement alkyle ou benzyle, et R₂ représente un groupement protecteur de la fonction amino. Application à la synthèse du
perindopril et de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

WO 03/016336 A1

- 1 -

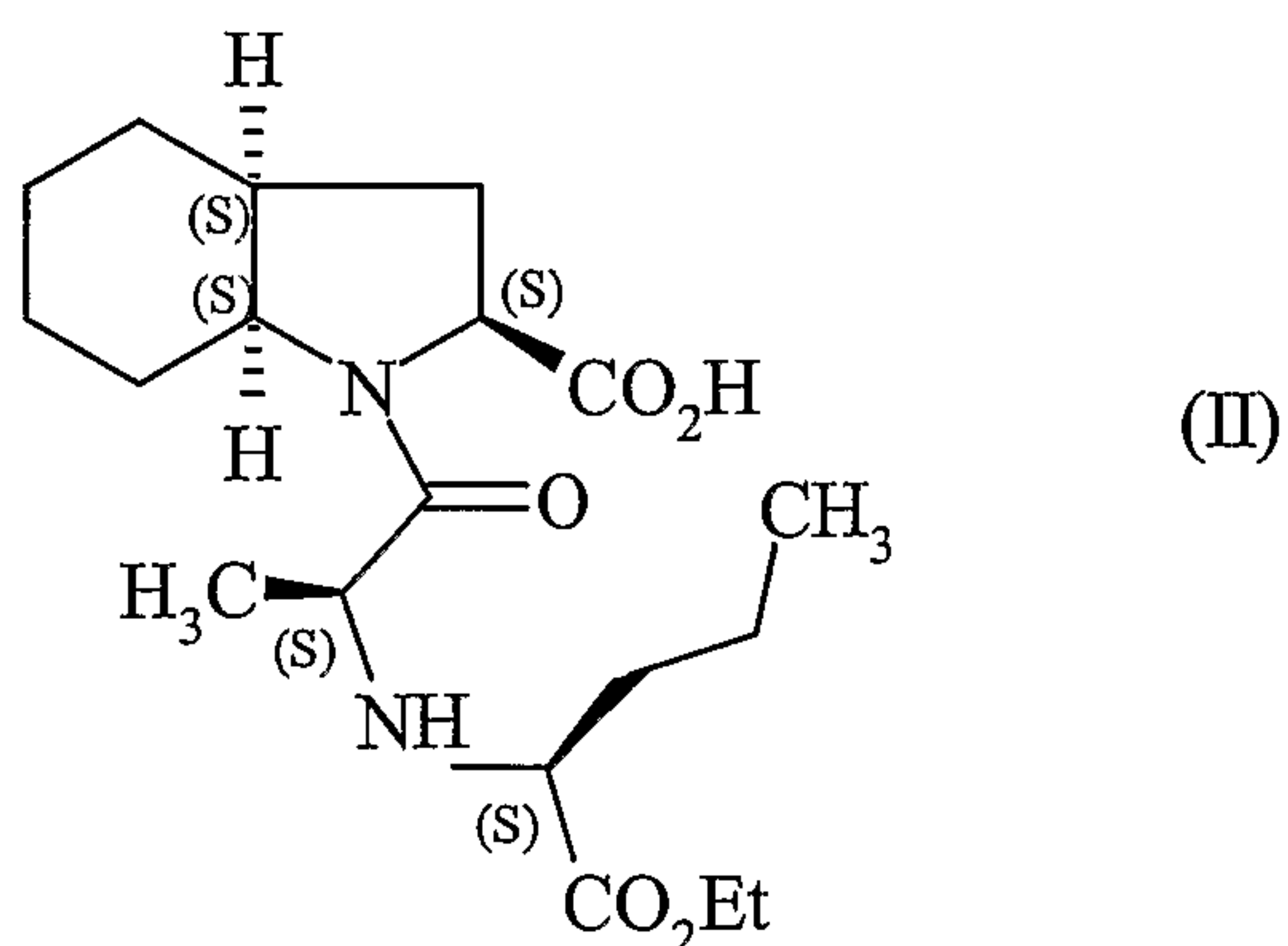
**NOUVEAU PROCEDE DE SYNTHESE DE DERIVES DE L'ACIDE (2S, 3aS, 7aS)-
1-[(S)-ALANYL]-OCTAHYDRO-1H-INDOLE-2-CARBOXYLIQUE ET
APPLICATION A LA SYNTHESE DU PERINDOPRIL**

La présente invention concerne un procédé de synthèse industrielle des composés de
5 formule (I) :



dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C_1 - C_6)
linéaire ou ramifié ou benzyle, et R_2 représente un groupement protecteur de la fonction
amino,

10 et leur application à la synthèse industrielle du perindopril de formule (II) :



et de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

- 2 -

Le perindopril, ainsi que ses sels pharmaceutiquement acceptables, et plus particulièrement son sel de tert-butylamine, possèdent des propriétés pharmacologiques intéressantes.

Leur principale propriété est d'inhiber l'enzyme de conversion de l'angiotensine I (ou kininase II), ce qui permet d'une part d'empêcher la transformation du décapeptide angiotensine I en octapeptide angiotensine II (vasoconstricteur), et d'autre part de prévenir la dégradation de la bradykinine (vasodilatateur) en peptide inactif.

Ces deux actions contribuent aux effets bénéfiques du perindopril dans les maladies cardiovasculaires, tout particulièrement l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque.

Le perindopril, sa préparation et son utilisation en thérapeutique ont été décrits dans le brevet européen EP 0 049 658.

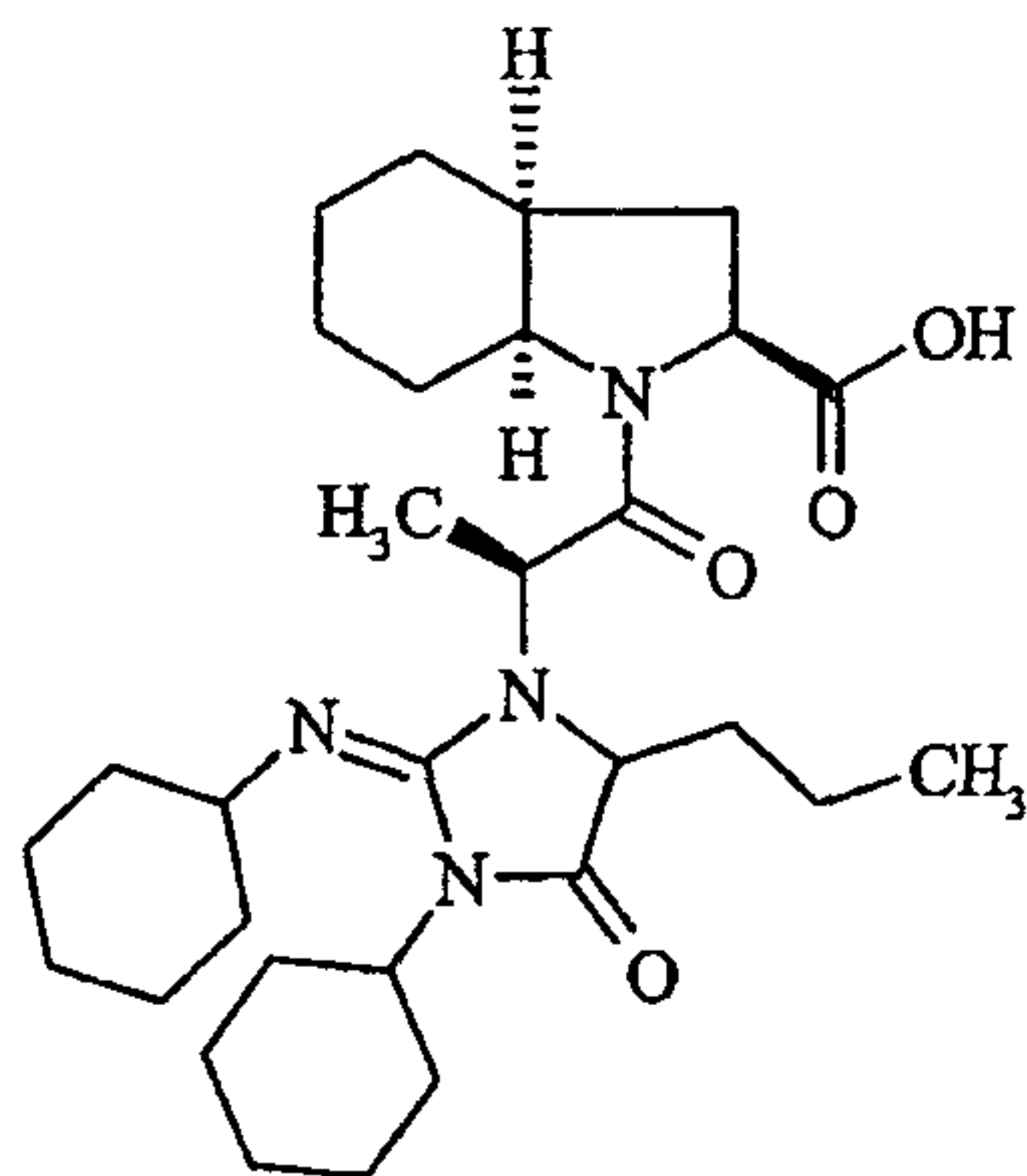
Compte-tenu de l'intérêt pharmaceutique de ce composé, il était important de pouvoir y accéder avec un procédé de synthèse industrielle performant, facilement transposable à l'échelle industrielle, conduisant au perindopril avec un bon rendement, et surtout avec une excellente pureté.

Le brevet EP 0 308 341 décrit la synthèse industrielle du perindopril par hydrogénation catalytique de l'acide (2S)-2,3-dihydroindole 2-carboxylique, suivie du couplage de l'ester benzylique de l'acide (2S, 3aS, 7aS)-octahydroindole 2-carboxylique ainsi obtenu avec l'ester éthylique de la N-[(S)-1-carboxybutyl]-(S)-alanine, puis de la déprotection du groupement carboxylique de l'hétérocycle par hydrogénation catalytique.

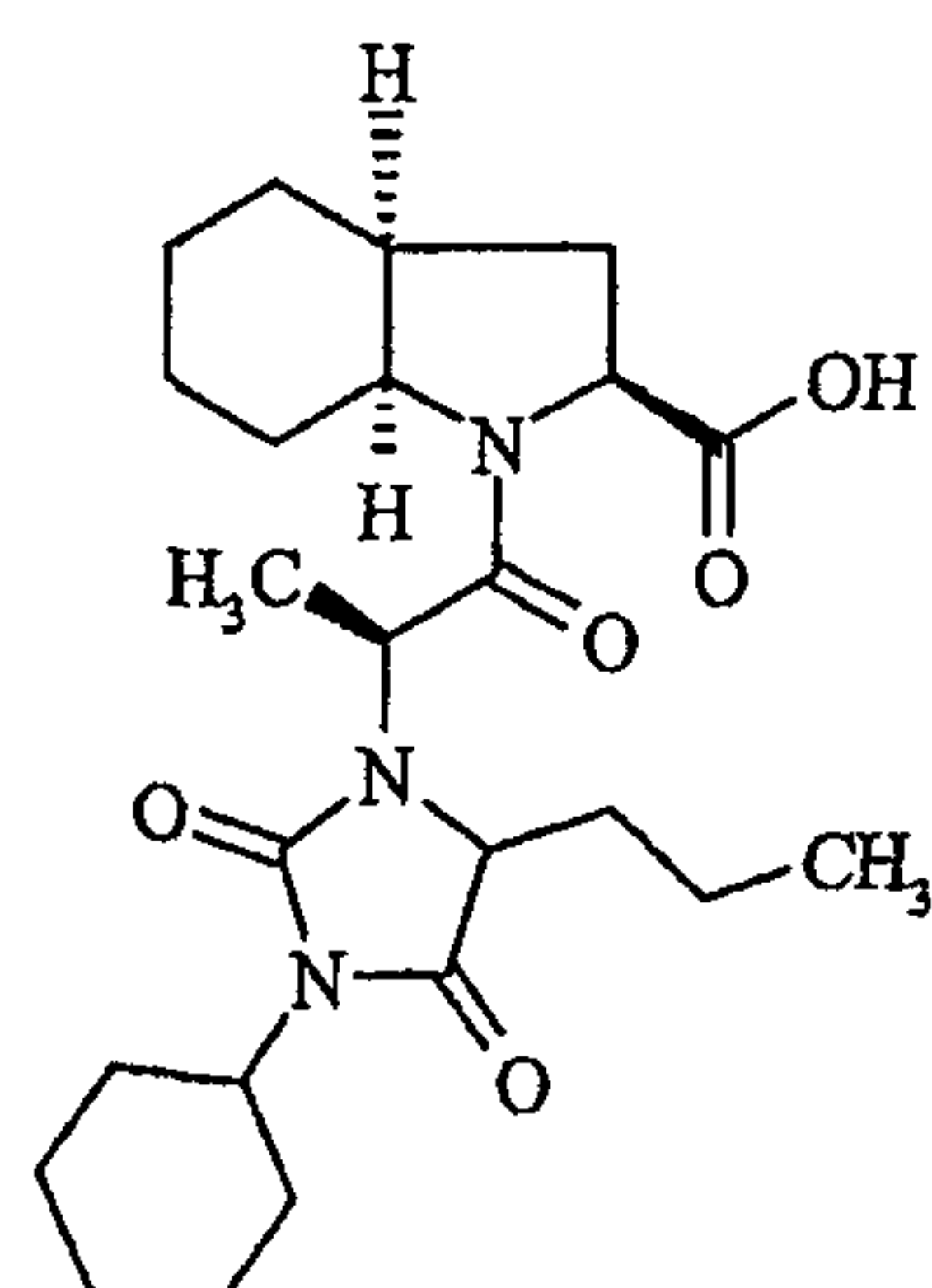
Ce procédé présente l'avantage de conduire au perindopril avec un bon rendement. Cependant, la pureté du perindopril obtenu par ce procédé n'est pas satisfaisante, ce qui nécessite une étape de purification pour parvenir au perindopril avec une qualité permettant son emploi comme principe actif pharmaceutique.

En effet, dans les conditions décrites dans ce brevet, le perindopril obtenu est contaminé dans des proportions importantes par les impuretés de formules (III) et (IV) :

- 3 -



(III)

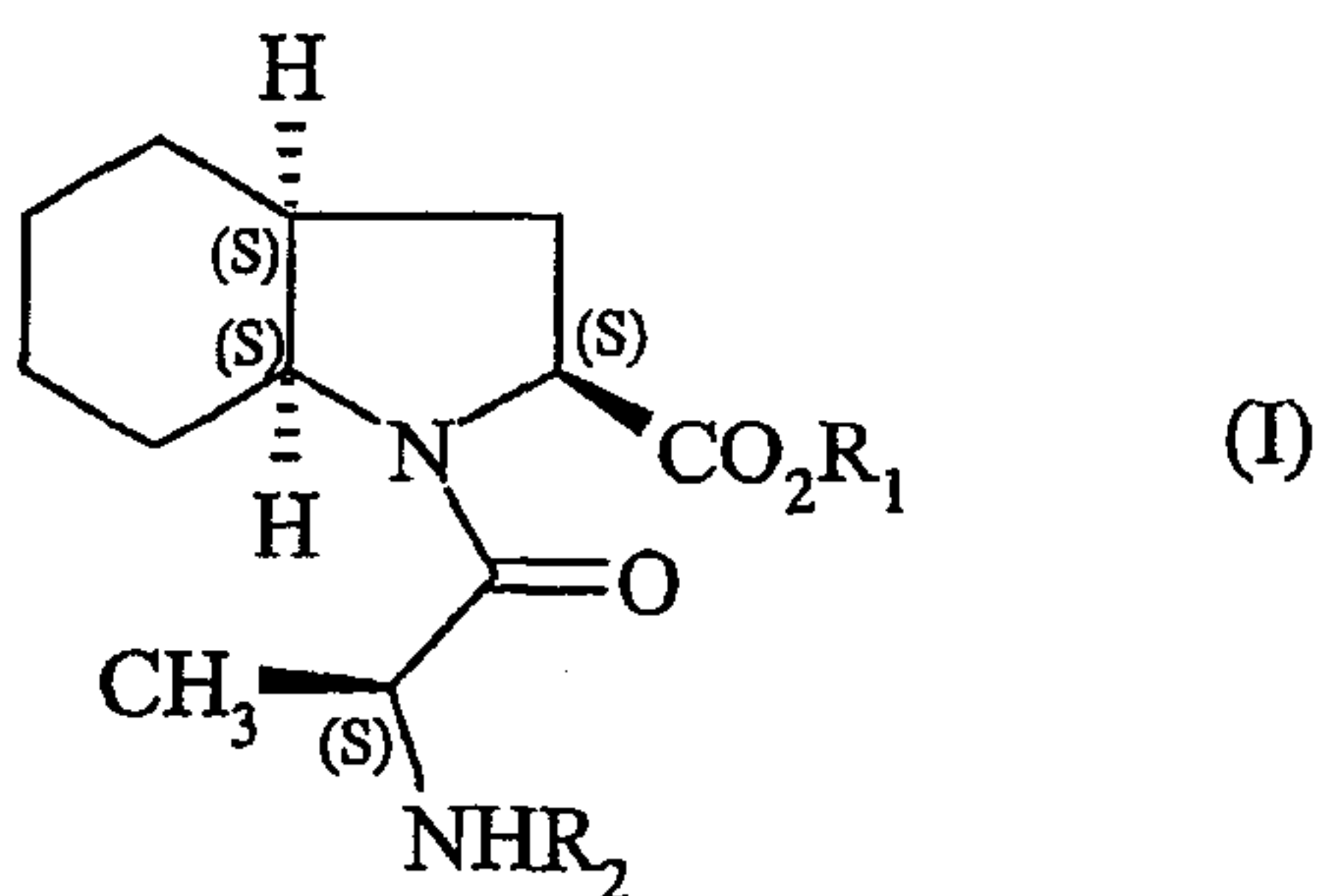


(IV)

La demanderesse a présentement mis au point un nouveau procédé de synthèse industrielle qui conduit, sans nécessiter de purification laborieuse, au perindopril avec une pureté qui est compatible avec son utilisation comme principe actif pharmaceutique, et qui est
5 notamment totalement exempt des impuretés de formules (III) et (IV).

De plus, ce procédé utilise comme source de chiralité l'alanine, matière première naturelle et donc peu coûteuse.

Plus spécifiquement, la présente invention concerne un procédé de synthèse industrielle du composé de formule (I) :



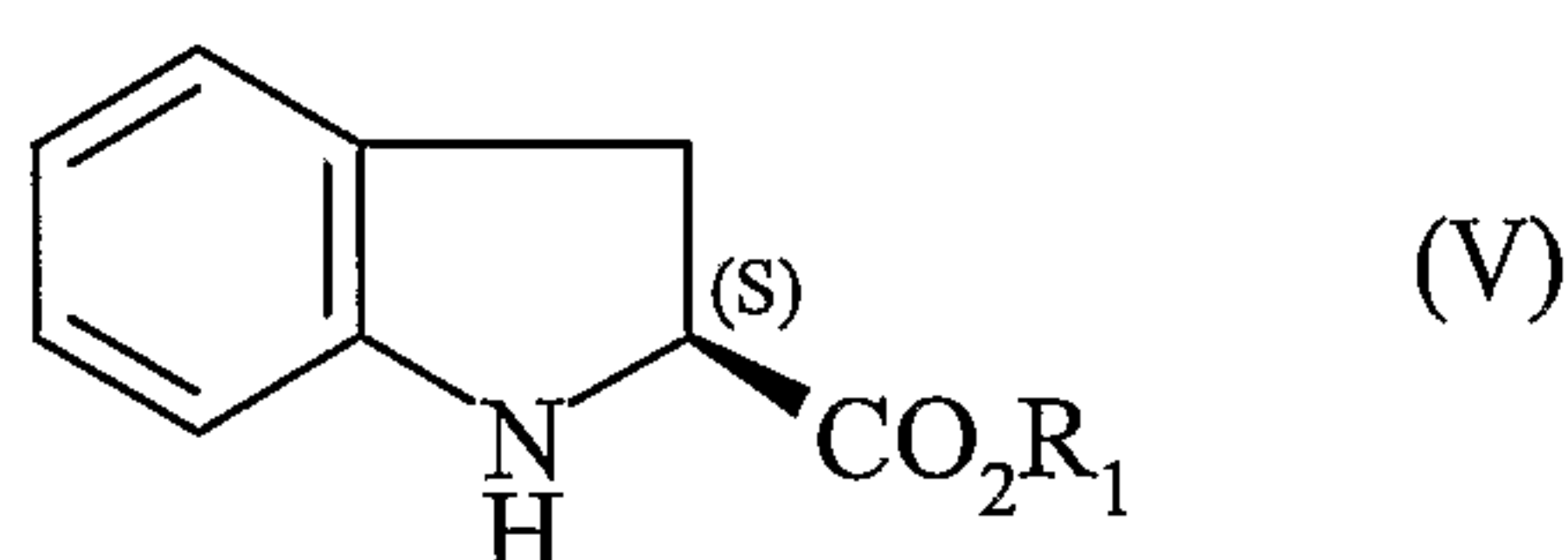
(I)

10

dans laquelle R₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ou benzyle, et R₂ représente un groupement protecteur de la fonction amino,

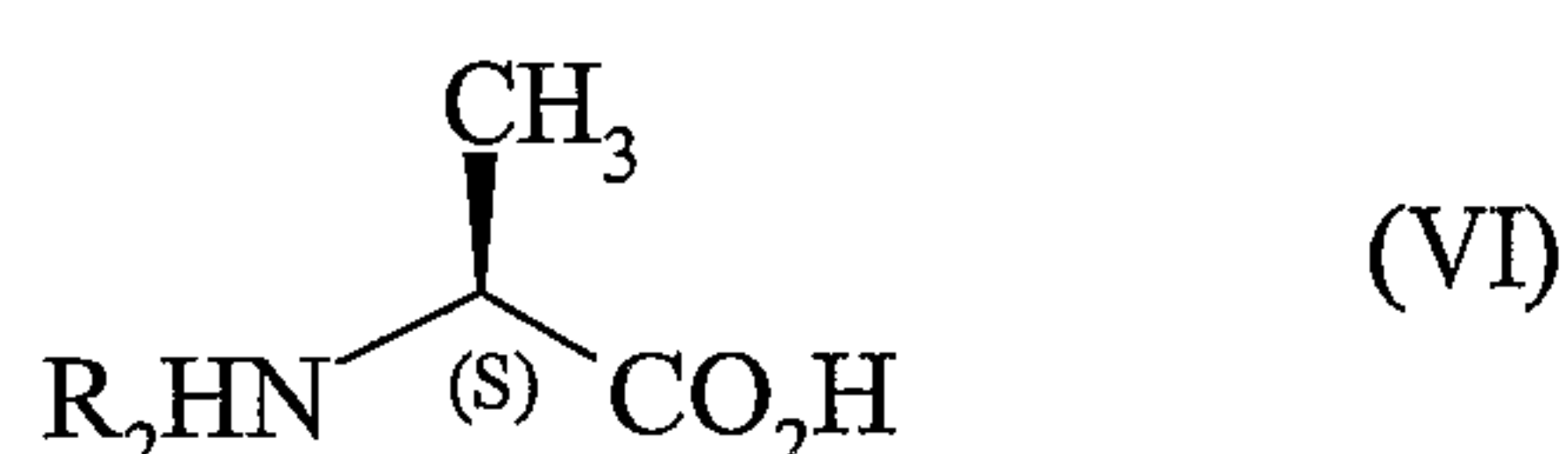
caractérisé en ce que l'on met en réaction le composé de formule (V) :

- 4 -



dans laquelle R_1 est tel que défini dans la formule (I),

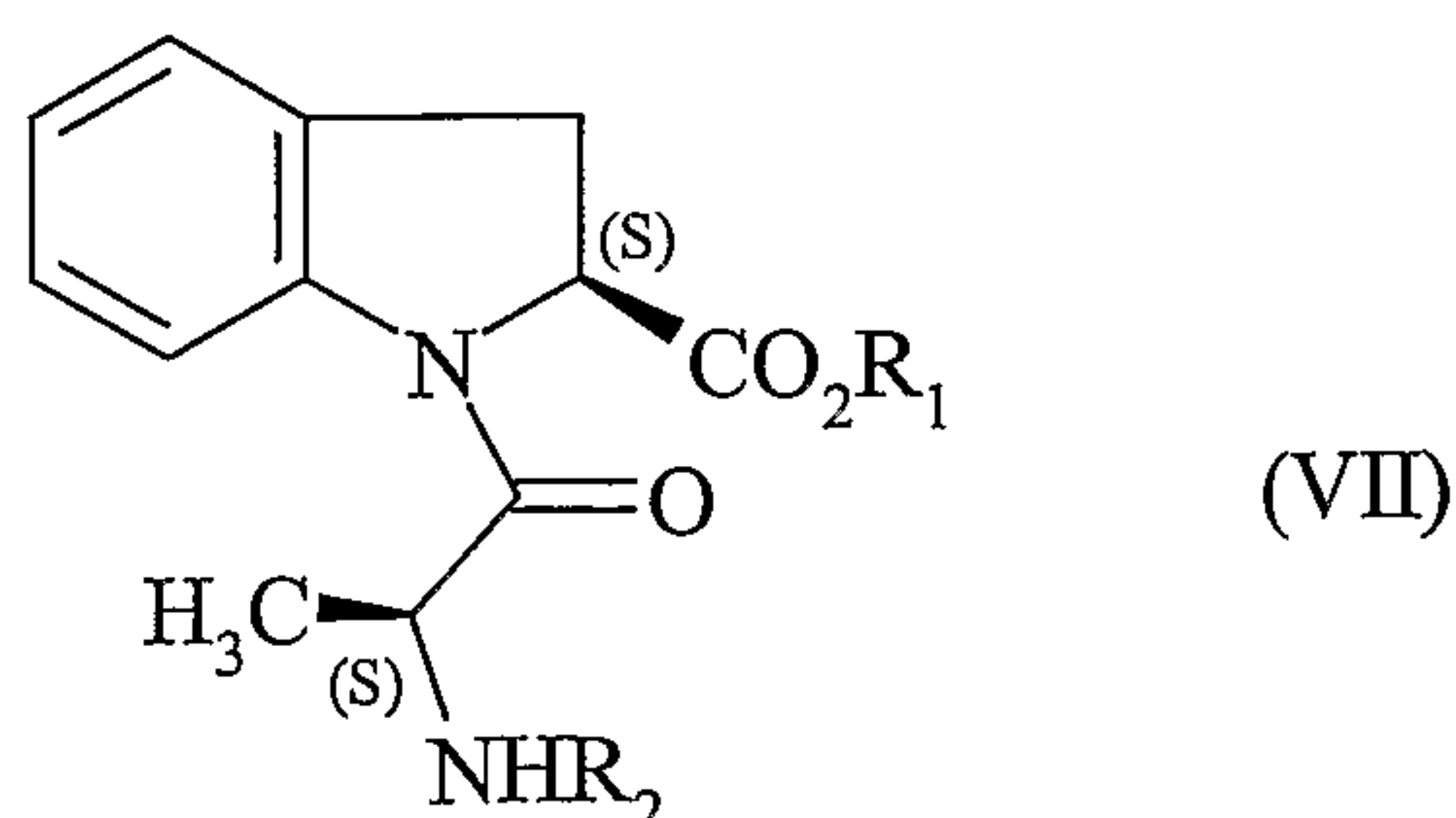
avec le dérivé de l'alanine de formule (VI) :



5 dans laquelle R_2 est tel que défini dans la formule (I),

dans un solvant organique tel que, par exemple, le tétrahydrofurane ou l'acétate d'éthyle,
 en l'absence de 1-hydroxybenzotriazole ou en présence d'une quantité de 1-
 hydroxybenzotriazole inférieure à 0,6 mole par mole de composé de formule (V) utilisé, en
 présence d'une quantité de dicyclohexylcarbodiimide comprise entre 1 et 1,2 mole par
 10 mole de composé de formule (V) utilisé, et d'une quantité de triéthylamine comprise entre
 1 et 1,2 mole par mole de composé de formule (V) utilisé,
 à une température comprise entre 20 et 50°C,

pour conduire après isolement puis recristallisation au composé de formule (VII) :



15 dans laquelle R_1 et R_2 sont tels que définis précédemment,

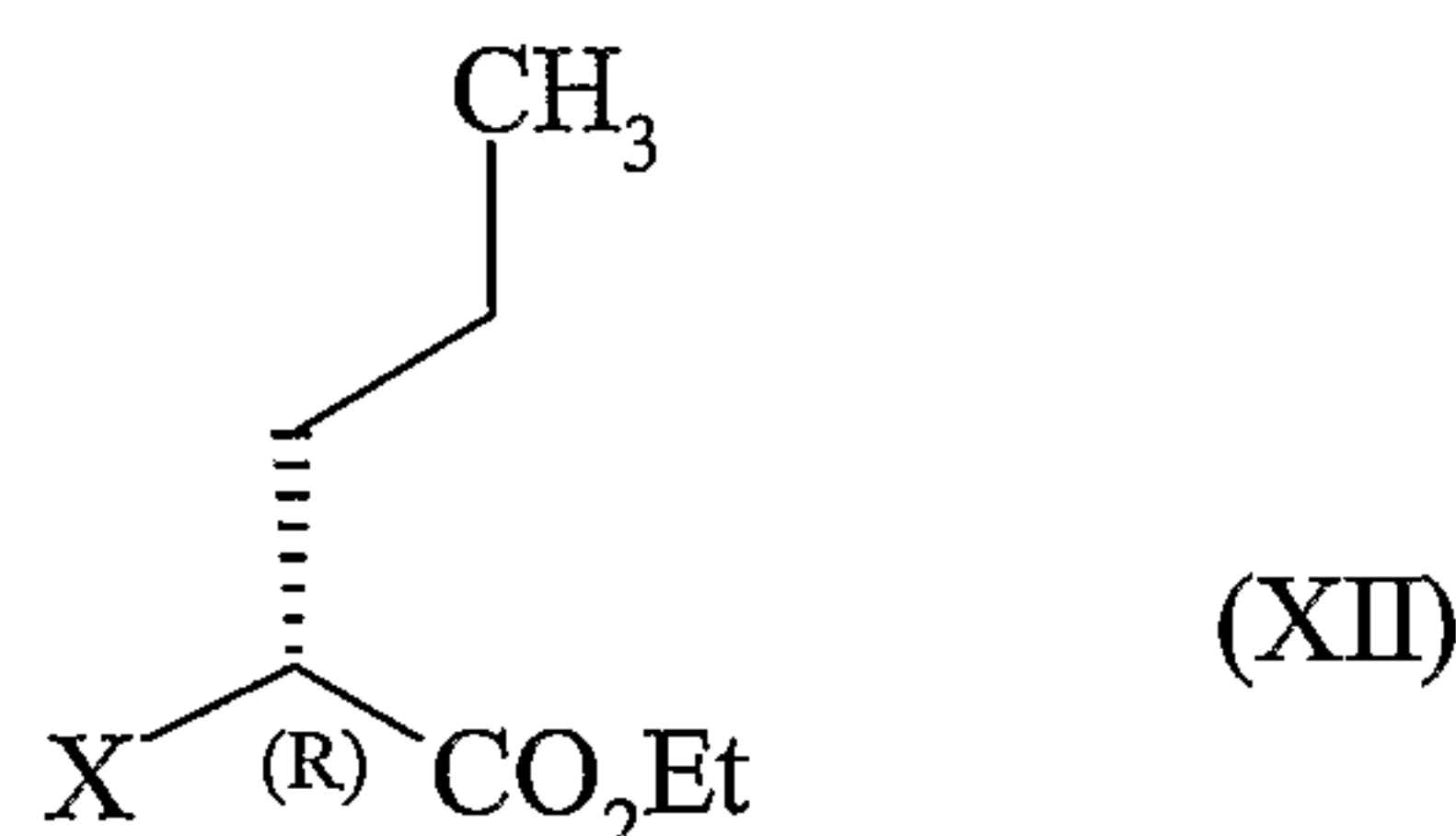
- 5 -

que l'on hydrogène en présence d'un catalyseur tel que, par exemple, Pd/C, Rh/C, Pt/C, Ni/C ou PtO₂,

sous une pression d'hydrogène comprise entre 1 et 40 bars, à une température comprise entre 30 et 70°C, pour conduire au composé de formule (I).

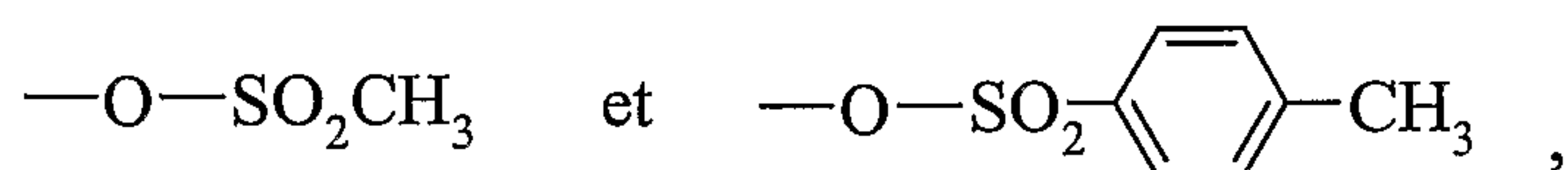
- 5 Le composé de formule (I) ainsi obtenu est ensuite soumis, le cas échéant, à une réaction de déprotection des fonctions acide et amine, suivie d'une réaction de couplage, soit avec le 2-oxo-pentanoate d'éthyle dans des conditions d'amination réductrice,

soit avec un composé de formule (XII) :



10

dans laquelle X représente un groupement partant choisi parmi atome d'halogène,

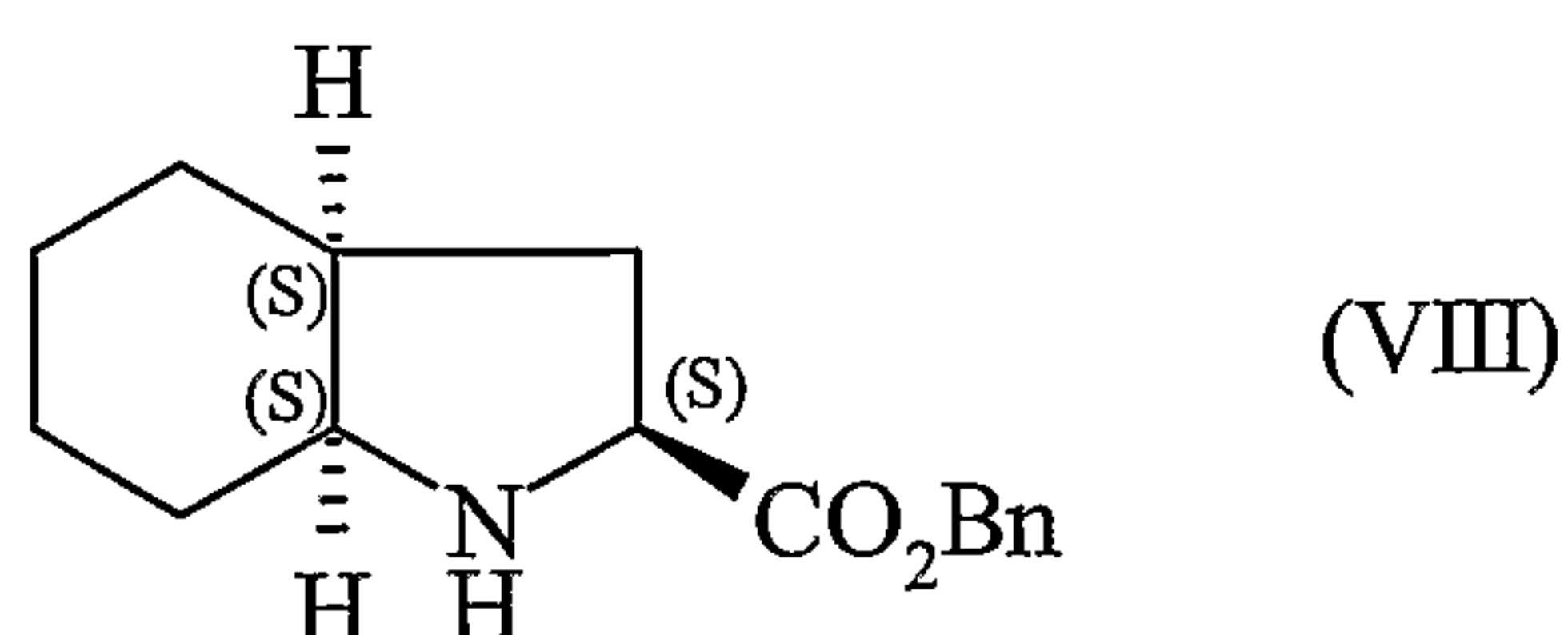


pour conduire au perindopril optiquement pur, que l'on transforme, si on le souhaite, en un sel pharmaceutiquement acceptable tel que le sel de tert-butylamine.

15

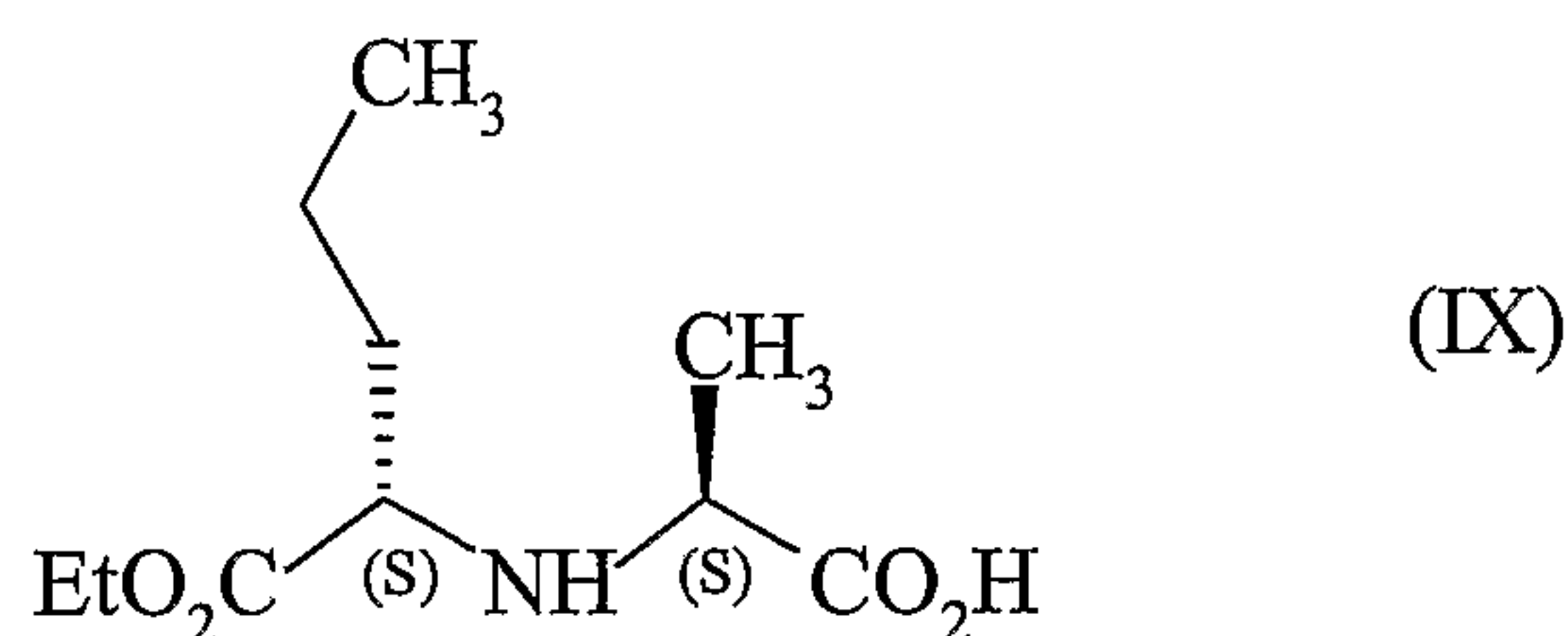
Ce procédé est particulièrement intéressant pour les raisons suivantes :

- Le couplage en milieu alcalin de l'ester benzylique de l'acide (2S, 3aS, 7aS)-octahydroindole 2-carboxylique de formule (VIII) :



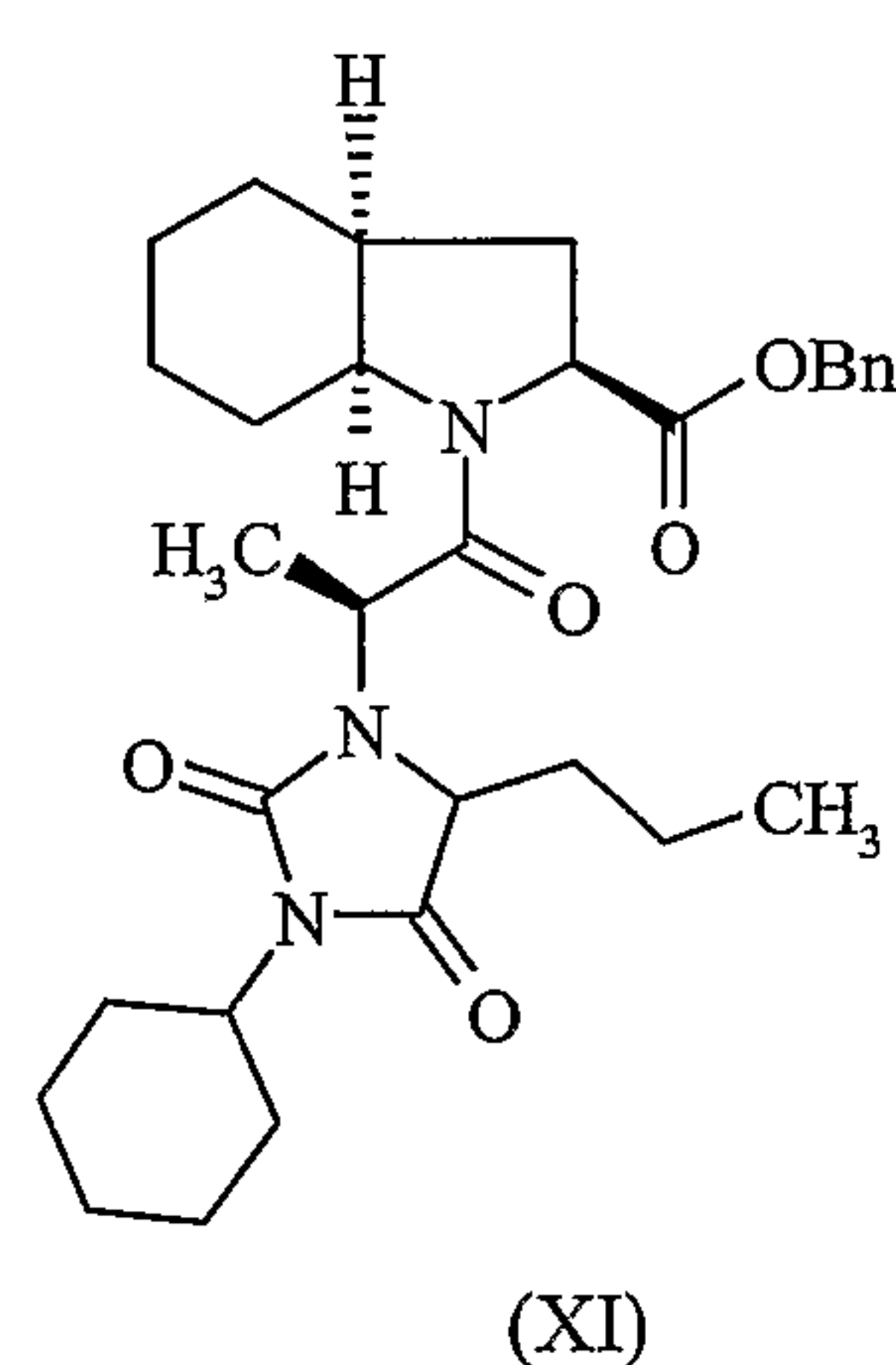
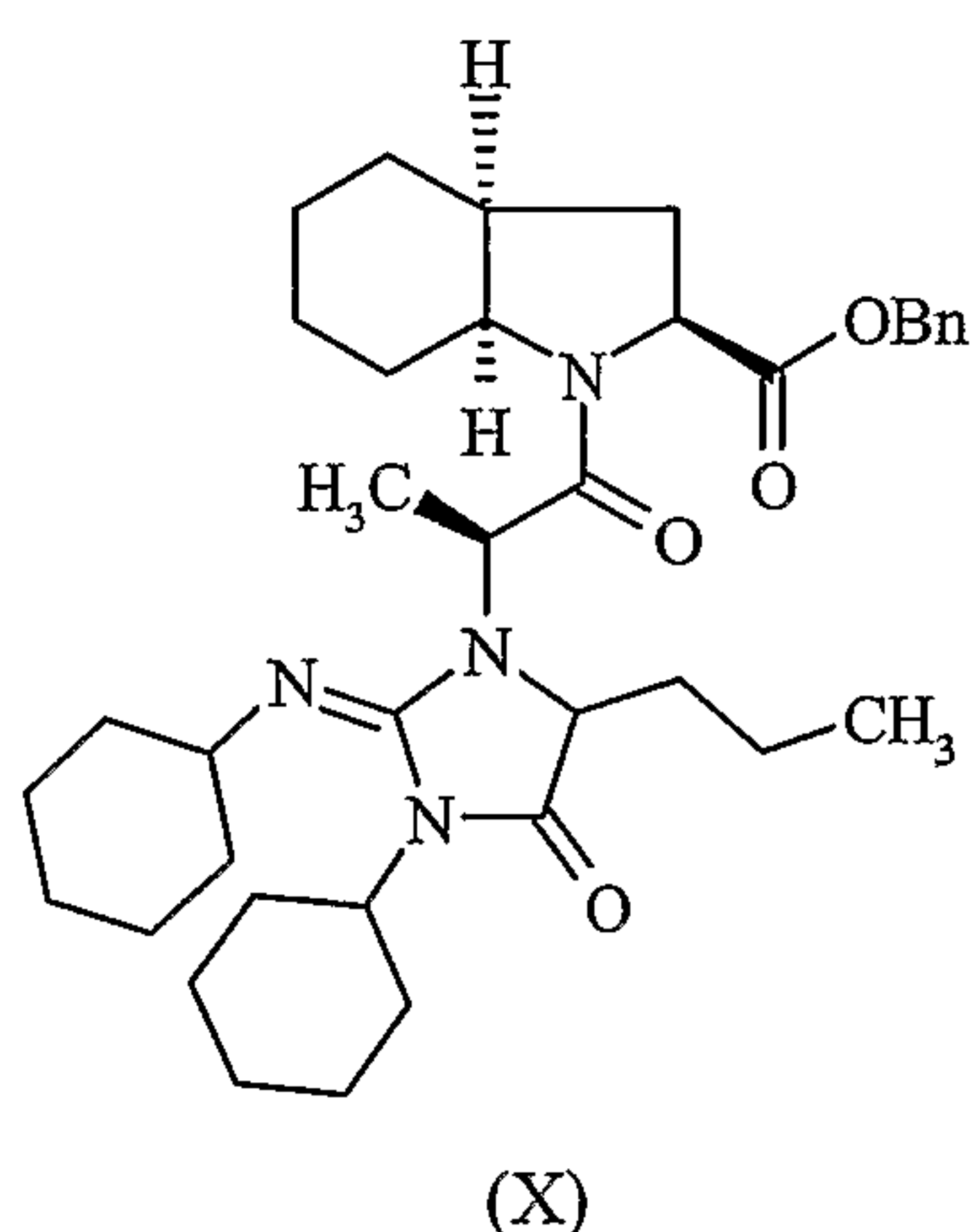
- 6 -

avec le composé de formule (IX) a été décrit dans le brevet EP 0 308 341.



Cependant, l'ester benzylique du perindopril ainsi obtenu est contaminé par de nombreux produits secondaires.

- 5 En particulier, il contient dans des proportions importantes (5 à 15 %) les impuretés de formules (X) et (XI) résultant de la réaction du produit de couplage avec la dicyclohexylcarbodiimide, impuretés qui après débenzylation conduisent aux impuretés de formules (III) et (IV).



- 10 - La Demanderesse a trouvé que la réaction de couplage du composé de formule (V) avec le composé de formule (VI) conduisait à un composé de formule (VII) totalement exempt des impuretés résultant de la réaction du produit de couplage avec la dicyclohexylcarbodiimide.
- 15 - Le composé de formule (VII) ainsi obtenu conduit au perindopril avec une pureté bien meilleure, et qui est notamment totalement exempt des impuretés de formules (III) et (IV).

- 7 -

- De plus, la Demanderesse a trouvé que le composé intermédiaire de formule (VII) pouvait être obtenu sous une forme cristalline aisément purifiable.

Sa transformation selon le procédé de l'invention conduit ainsi au composé de formule (I) avec une pureté excellente.

5 Les exemples ci-dessous illustrent l'invention, mais ne la limitent en aucune façon.

Exemple 1 : (2S)-1-{(2S)-2-[(Tert-butyloxycarbonyl)-amino]-propionyl}-2,3-dihydro-1H-indole-2-carboxylate de méthyle :

Dans un réacteur sous agitation sont introduits 2,13 kg de (2S)-2,3-dihydroindole 2-carboxylate de méthyle, 1 kg de triéthylamine, 30 l de tétrahydrofurane puis, après 10 mn
10 d'agitation à température ambiante, 1,9 kg de N-[tert-butyloxycarbonyl]-(S)-alanine, et 2 kg de dicyclohexylcarbodiimide. Le mélange hétérogène est ensuite agité à température ambiante pendant 6 heures, puis il est refroidi à 0°C et filtré.

Le filtrat est ensuite lavé, puis recristallisé dans un mélange hexane/acétate d'éthyle 10/1 pour conduire au produit attendu avec un rendement de 81% et une pureté chimique de
15 98%.

Point de fusion : 130-131°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
calculé	62,05	6,94	8,04
20 trouvé	61,80	6,94	8,00

Exemple 2 : (2S, 3aS, 7aS)-1-{(2S)-2-[(Tert-butyloxycarbonyl)-amino]-propionyl}-octahydro-1H-indole-2-carboxylate de méthyle / méthode 1 :

Le résidu obtenu dans l'exemple 1 (1 kg) est mis en solution dans le méthanol et transféré dans un hydrogénateur, puis 0,10 kg de rhodium sur charbon à 5% sont ajoutés.

25 Le mélange est ensuite hydrogéné sous une pression de 30 bars, à une température de 60°C, jusqu'à absorption de la quantité théorique d'hydrogène.

- 8 -

Après filtration du catalyseur, le solvant est évaporé pour conduire au produit attendu avec un rendement de 90% et une pureté chimique de 98%.

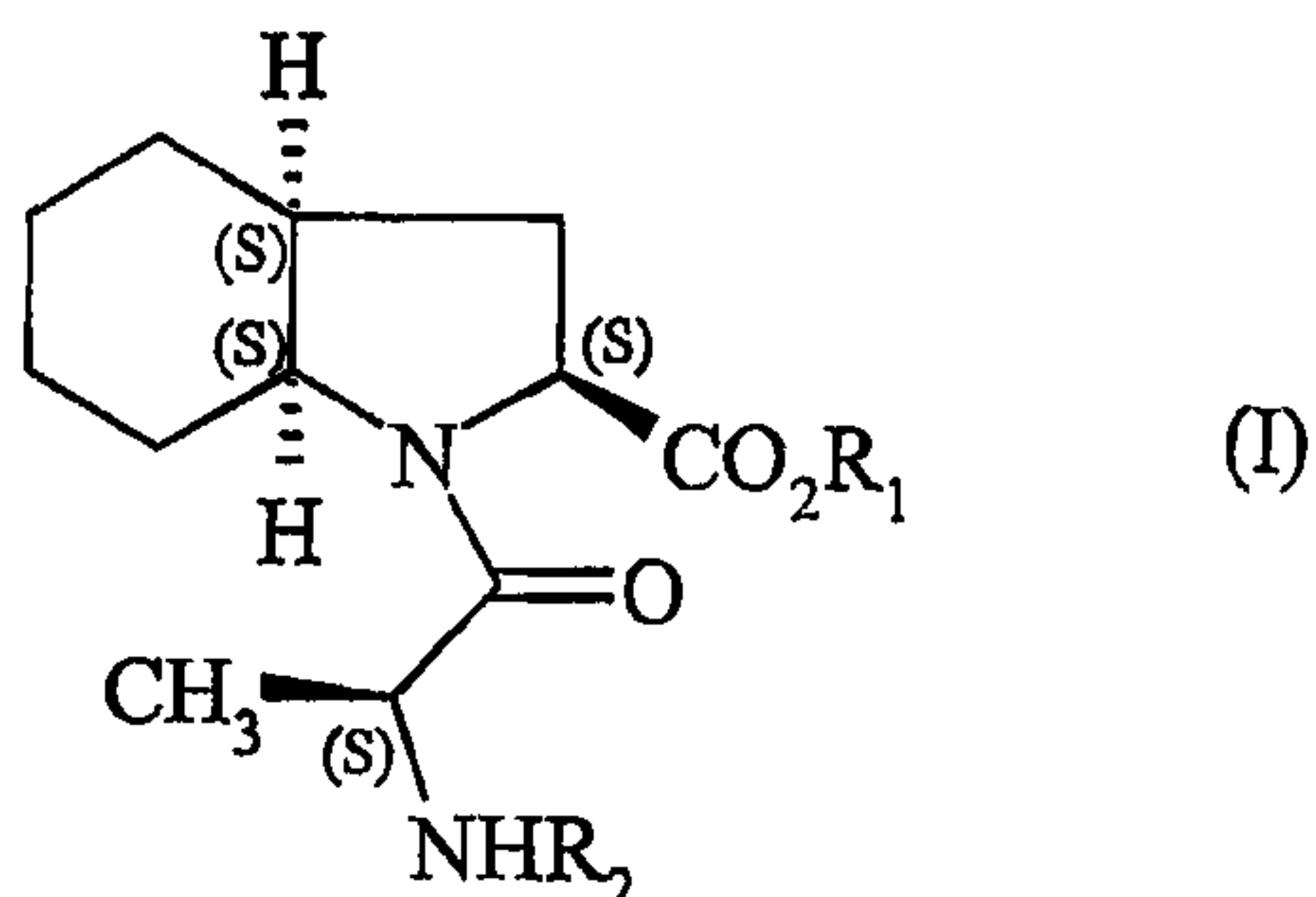
Exemple 3 : (2S, 3aS, 7aS)-1-{(2S)-2-[(Tert-butyloxycarbonyl)-amino]-propionyl}-octahydro-1H-indole-2-carboxylate de méthyle / méthode 2 :

- 5 Le résidu obtenu dans l'exemple 1 (1 kg) est mis en solution dans l'acide acétique et transféré dans un hydrogénateur, puis 0,10 kg de dioxyde de platine sont ajoutés. Le mélange est ensuite hydrogéné sous une pression de 10 bars, à une température de 40°C, jusqu'à absorption de la quantité théorique d'hydrogène. Après filtration du catalyseur, le solvant est évaporé pour conduire au produit attendu avec
- 10 un rendement de 90% et une pureté chimique de 98%.

- 9 -

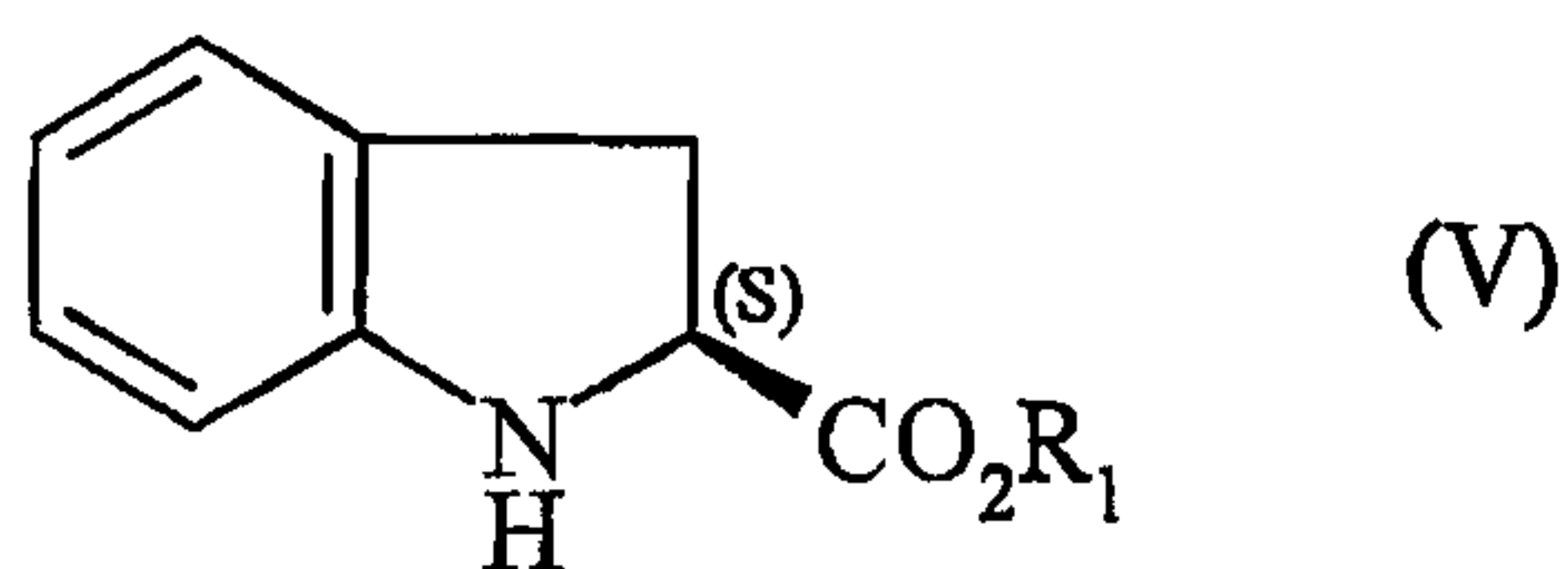
REVENDICATIONS

1. Procédé de synthèse industrielle du composé de formule (I)



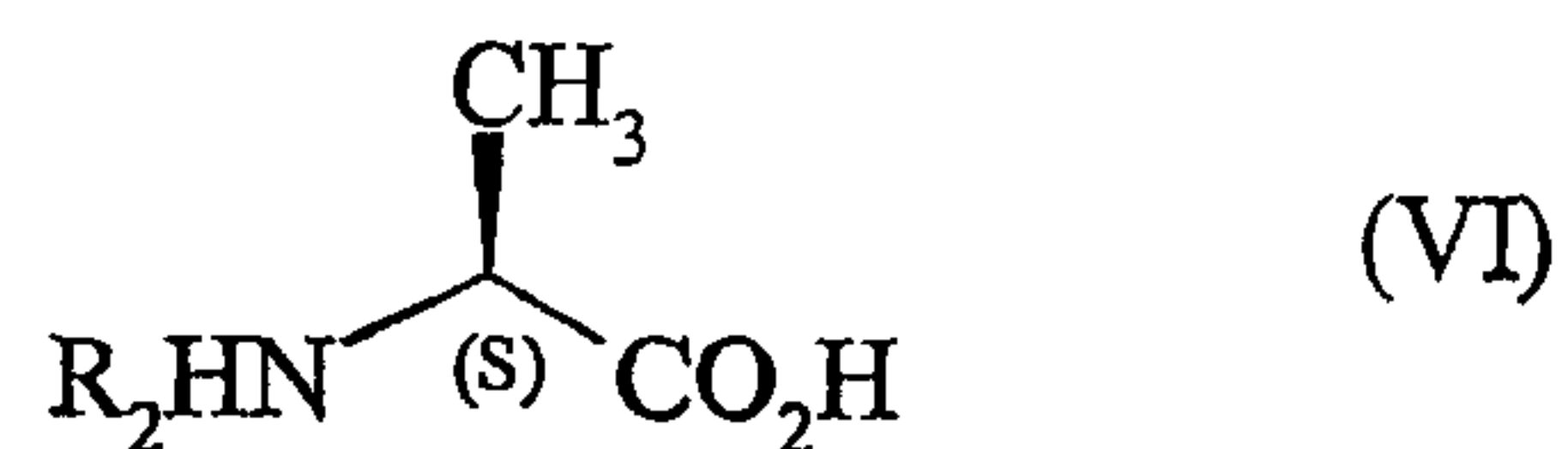
dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ou benzyle, et R_2 représente un groupement protecteur de la fonction amino,

caractérisé en ce que l'on met en réaction le composé de formule (V):



dans laquelle R_1 est tel que défini dans la formule (I),

avec le dérivé de l'alanine de formule (VI):



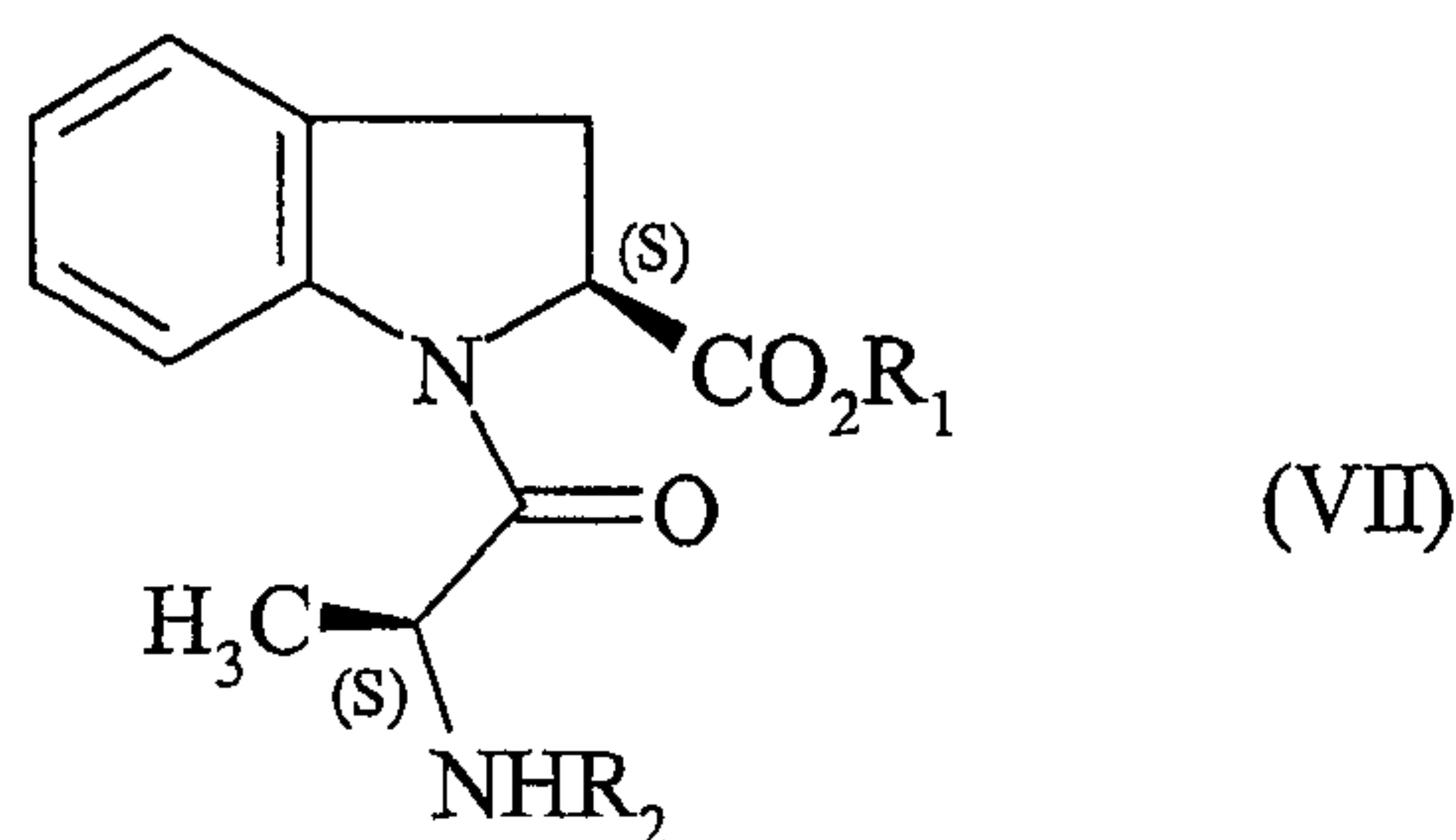
dans laquelle R_2 est tel que défini dans la formule (I),

- 10 -

dans un solvant organique, en l'absence de 1-hydroxybenzotriazole ou en présence d'une quantité de 1-hydroxybenzotriazole inférieure à 0,6 mole par mole de composé de formule (V) utilisé, en présence d'une quantité de dicyclohexylcarbodiimide comprise entre 1 et 1,2 mole par mole de composé de formule (V) utilisé, et d'une quantité de triéthylamine comprise entre 1 et 1,2 mole par mole de composé de formule (V) utilisé,

à une température comprise entre 20 et 50°C,

pour conduire après isolement puis recristallisation au composé de formule (VII):



dans laquelle R_1 et R_2 sont tels que définis précédemment,

que l'on hydrogène en présence d'un catalyseur,

sous une pression d'hydrogène comprise entre 1 et 40 bars, à une température comprise entre 30 et 70°C, pour conduire au composé de formule (I).

2. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que le solvant organique est le tétrahydrofurane ou l'acétate d'éthyle.

3. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que le catalyseur est Pd/C, Rh/C, Pt/C, Ni/C ou PtO_2 .

4. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que le catalyseur utilisé dans l'étape d'hydrogénation est le rhodium sur charbon.

- 11 -

5. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que le catalyseur utilisé dans l'étape d'hydrogénation est le dioxyde de platine.
6. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que R_1 représente le groupement méthyle.
7. Procédé de synthèse du perindopril ou de ses sels pharmaceutiquement acceptables à partir du composé de formule (I), caractérisé en ce que le composé de formule (I) est obtenu par le procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 6.
8. Procédé de synthèse selon la revendication 7, caractérisé en ce que le perindopril obtenu est exempt des impuretés de formules (III) et (IV)

