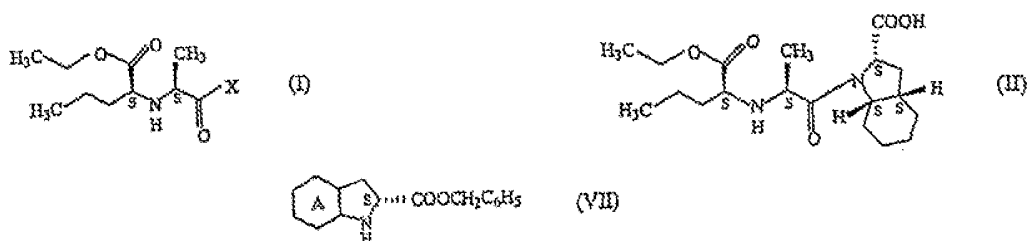


(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: 2003.02.28	(73) Titular(es): LES LABORATOIRES SERVIER S.A. 22 RUE GARNIER 92200 NEUILLY SUR SEINEFR
(30) Prioridade(s):	
(43) Data de publicação do pedido: 2005.12.14	(72) Inventor(es):
(45) Data e BPI da concessão: 2008.05.21 161/2008	DEBASHISH DATTA IN GIRIJ PAL SINGH IN HIMANSHU MADHAV GODBOLE IN RAJINDER SINGH SIYAN IN
	(74) Mandatário: ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA R DAS FLORES 74 4 AND 1249-235 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE PERINDOPRIL E DOS SEUS SAIS**

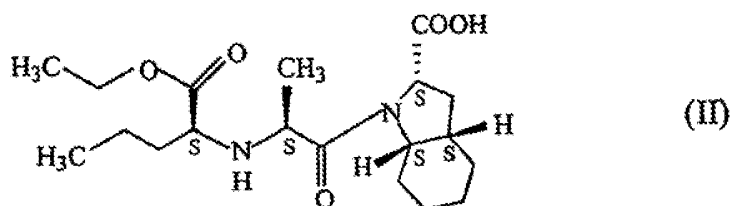
(57) Resumo:

RESUMO**"Processo para a preparação de perindopril e dos seus sais"**

Processo para a preparação de perindopril de fórmula (II) e dos seus sais que é simples, seguro, conveniente e rentável. O processo envolve a reacção do composto de fórmula (I), em que X é cloro ou bromo com o composto de fórmula (VII) em que A significa que o anel de seis membros do sistema bicíclico é saturado ou insaturado, seguido por hidrogenação catalítica para proporcionar o perindopril de fórmula (II).

DESCRIÇÃO**"Processo para a preparação de perindopril e dos seus sais"**Campo da invenção

A presente invenção refere-se a um novo processo para a preparação de perindopril de fórmula (II) e dos seus sais

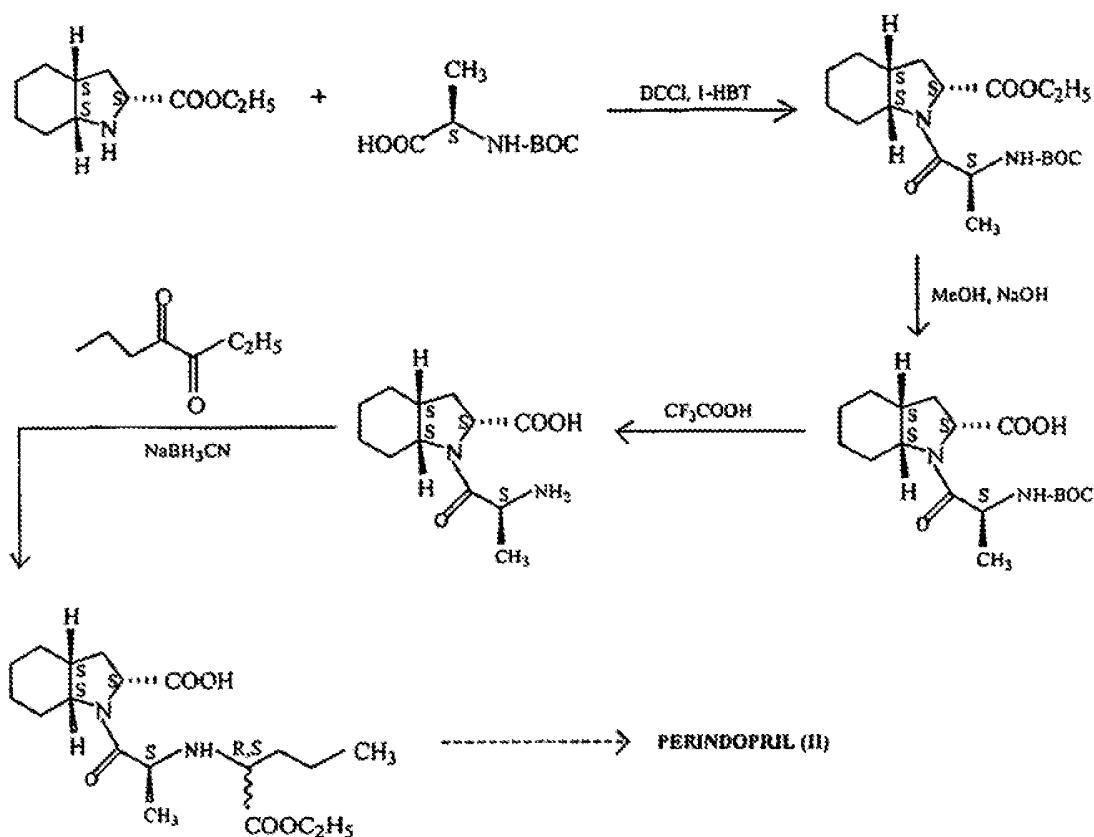


que é simples, conveniente e rentável.

Antecedentes da invenção

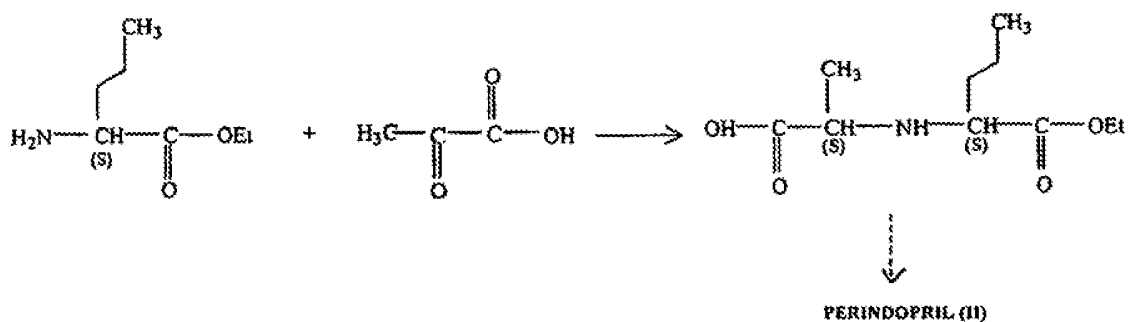
A entidade química ácido (2S)-2-[(1S)-1-carbetoxibutil-amino]-1-oxopropil-(2S,3aS,7aS)-per-hidroindole-2-carboxílico de fórmula (II), conhecida genericamente como perindopril e os seus sais farmacologicamente aceitáveis, especialmente o sal de perindopril com butilamina terciária, *i.e.* perindopril erbumina são inibidores de ACE comercialmente valiosos, úteis para o tratamento da hipertensão.

Vincent *et al.* na Patente US N.º 4508729 revelam um método para a preparação do sal de monoamónio de perindopril como uma mistura de dois diastereómeros, envolvendo a aminação redutiva de (2S)-1-[(S)-alanil]-2-carboxiper-hidroindole com ácido pirúvico na presença de cianoborohidreto de sódio. O (2S)-1-[(S)-alanil]-2-carboxiper-hidroindole, por sua vez é preparado por reacção de (2S)-2-etoxicarbonilper-hidroindole com L-BOC-alanina para dar (2S)-N-[(S)-BOC-alanil]-2-etoxicarbonilper-hidroindole, que por remoção passo a passo dos grupos protectores carboxilo e amino dá (2S)-1-[(S)-alanil]-2-carboxiper-hidroindole. A síntese é representada esquematicamente em seguida.

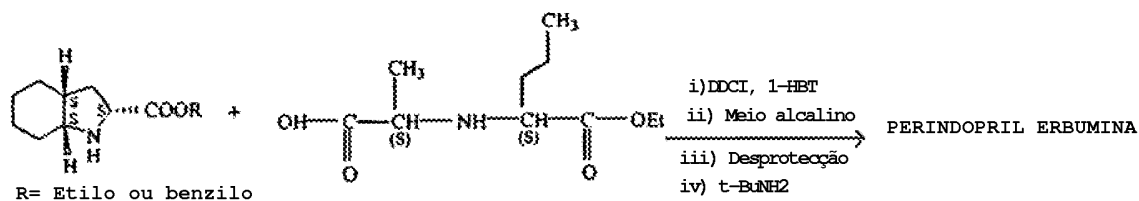


No entanto, este método dá perindopril como uma mistura de diastereómeros e não há nenhuma revelação prática na patente de como os diastereómeros são separados para dar perindopril ou o seu sal de terc-butilamina, *i.e.* perindopril erbumina possuindo a configuração (S) desejada para todos os cinco centros quirais na molécula. Além disso, o método envolve a protecção do grupo amino da porção alanina como o grupo t-BOC, que necessita da utilização do ácido trifluoroacético corrosivo para a sua remoção subsequente.

Vincent *et al.* na Patente US N.º 4902S17 revelam um processo estereosseletivo para a síntese industrial de N-[(S)-1-carbetoxibutil]-(S)-alanina que compreende a reacção de cloridrato de L-norvalinato de etilo com ácido pirúvico sob condições de hidrogenação catalítica. A N-[(S)-1-carbetoxibutil]-(S)-alanina assim obtida é um intermediário chave para o perindopril. A síntese é representada esquematicamente em seguida.



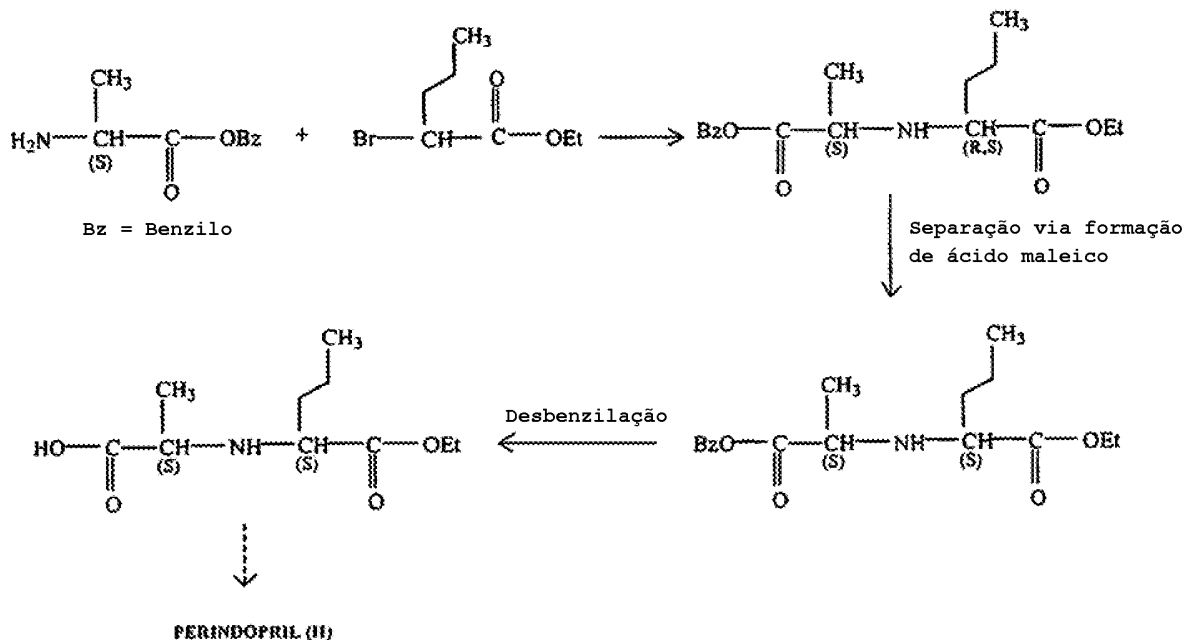
Vincent *et al.* na Patente US N.º 4914214 revelam um método industrial para a síntese de perindopril erbumina que compreende a reacção de éster etílico ou benzílico de (2*S*, 3*aS*, 7*aS*)-2-carboxiper-hidroindole com o diastereoisómero (*S,S*) de N-[(*S*)-1-carboxibutil]-(*S*)-alanina num meio alcalino na presença de um catalisador tal como diciclohexilcarbodiimida na presença de 1-hidroxibenzotriazole para dar éster etílico ou benzílico de perindopril. A desprotecção subsequente e a formação do sal com terc-butilamina dão perindopril erbumina.



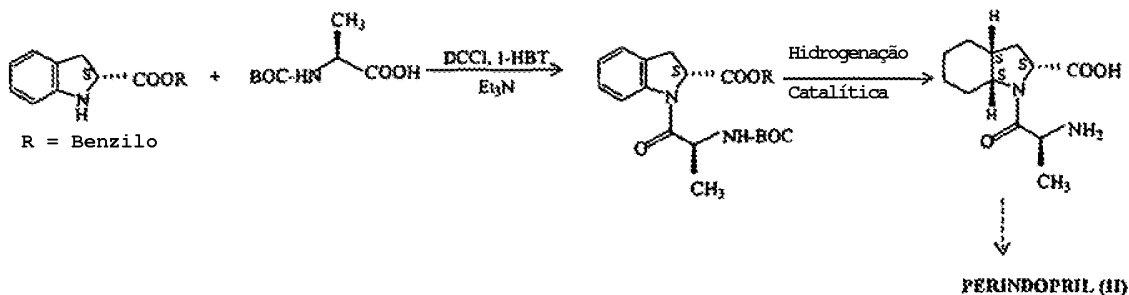
Uma química similar à descrita na Patente US N.º 4914214 é também concretizada na Patente EP N.º 0129461 de Vincent *et al.*

Vincent *et al.* na Patent EP N.º 0309324 revelam ainda outro método para a síntese do diastereoisómero (*S,S*) de N-[(*S*)-1-carboxibutil]-(*S*)-alanina, um intermediário chave para o perindopril, compreendendo a reacção do éster benzílico p-toluenossulfonato de L-alanina com amoníaco aquoso para formar a base livre que é condensada com α -bromovalerato de etilo para dar uma mistura racémica de N-[(*S*)-1-carboxibutil]-(*S*)-alanina e N-[(*R*)-1-carboxibutil]-(*S*)-alanina. O isómero (*S*) é separado por resolução com ácido maleico e a remoção subsequente do grupo éster benzílico proporciona o diastereoisómero (*S,S*) de N-[(*S*)-1-

carbetoxibutil]-(S)-alanina, que pode ainda ser elaborado para dar perindopril e perindopril erbumina.

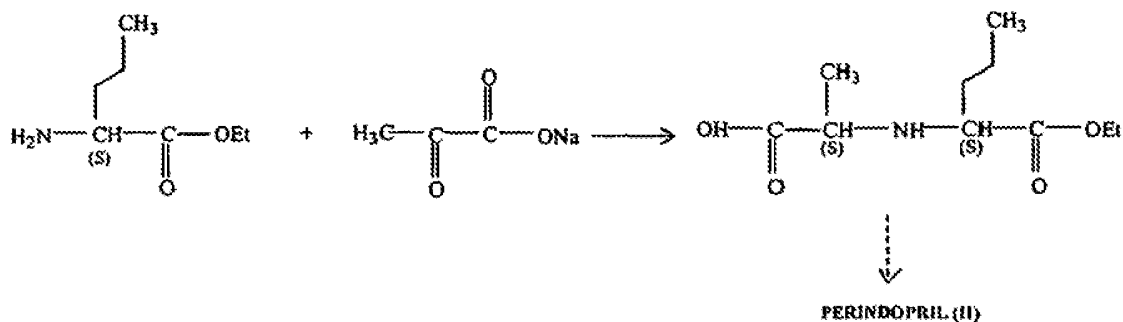


Meizei *et al.* na Patente EP N.º 1256590 revelam um processo para a preparação de ácido (2S,3aS,7aS)-1-(S)-alanil-octa-hidro-1H-indole-2-carboxílico como um intermediário para perindopril compreendendo a reacção de ácido (2S)-2,3-di-hidroindole-2-carboxílico com t-BOC-L-alanina para formar o composto amida seguido por hidrogenação para dar ácido (2S, 3aS, 7aS)-1-(S)-alanil-octa-hidro-1H-indole-2-carboxílico, que pode ainda ser mais elaborado para dar perindopril.

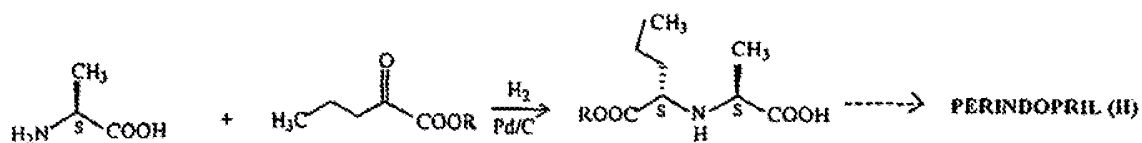


Souvie *et al.* no Pedido PCT publicado N.º WO 01/56353 revelam um método para a preparação do diastereoisómero (S,S) de N-[(S)-1-carbetoxibutil]-(S)-alanina, um intermediário chave para perindopril, compreendendo a reacção de piruvato

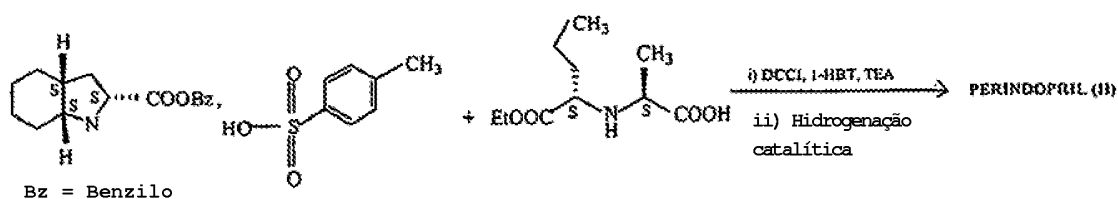
de sódio com éster L-norvalinato sob condições redutoras utilizando paládio sobre carbono como catalisador.



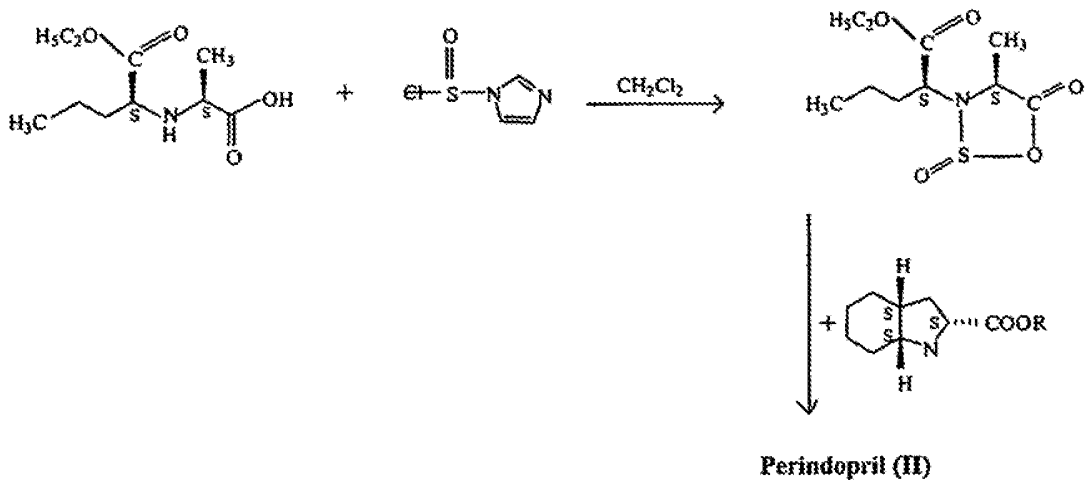
Souvie *et al.* no Pedido PCT publicado N.º WO 01/56972 revelam ainda outro método para a preparação do diastereoisómero de N-[(S)-1-carboxibutil]--(S)-alanina, um intermediário chave para perindopril, compreendendo a reacção de l-alanina e de etilo ácido 2-oxo-pentanóico sob condições de hidrogenação catalítica e isolamento do produto a um pH compreendido entre 3 e 3,5, seguida por cristalização.



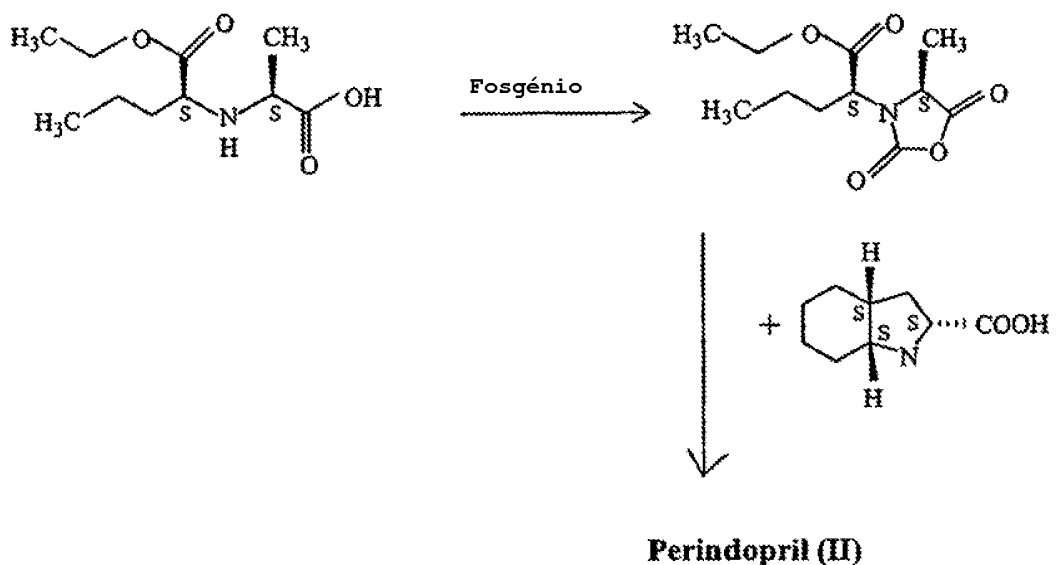
Langlois *et al.* no Pedido PCT publicado N.º WO 01/58868 revelam um outro método para a preparação do diastereoisómero (S,S) de N-[(S)-1-carboxibutil]--(S)-alanina, um intermediário chave para perindopril compreendendo a reacção de éster benzílico de (2S, 3aS, 7aS)-2-carboxiperhidroindole, sal p-toluenossulfonato com o diastereoisómero (S,S) de N-[(S)-1-carboxibutil]--(S)-alanina na presença de 0,4 a 0,6 moles de 1-hidroxibenzotriazole; 1 a 1,2 moles de diciclo-hexilcarbodiimida e 1 mole de trietilamina a 77° C para dar o composto dipéptido que por desbenzilação dá perindopril.



Serra *et al.* no Pedido PCT publicado No. WO 96/33984 revelam N-sulfoxianidridos de N-[1-(S)-etoxicarbonil-3-fenilpropil/butil-S-alanina, e um processo para preparação de vários inibidores de ACE incluindo perindopril utilizando os ditos compostos N-sulfoxianidrido. O N-sulfoxianidrido é por sua vez preparado por reacção do composto ácido carboxílico correspondente com um composto N-(clorossulfinil)-heterocíclico em que o heterociclo é um alquilimidazole, benzimidazole, tetrazole ou outros compostos heterocíclicos similares.

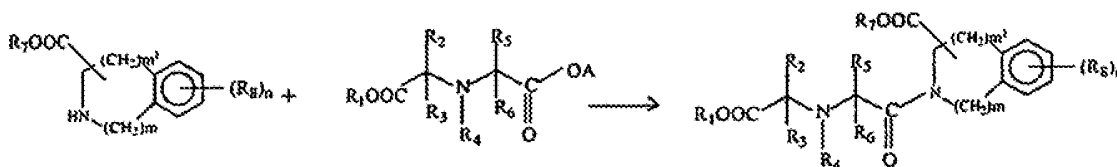


Cid *et al.* na Patente EP N.º 1279665 revelam N-carboxianidrido de N-[1-(S)-etoxicarbonil-3-butil-S-alanina, e um processo para a preparação de perindopril utilizando o dito composto N-carboxianidrido.



No entanto, este método utiliza o tóxico e perigoso fosgénio para a preparação do N-carboxianidrido, tornando-se assim inadequado para manufactura comercial.

Suh *et al.* na Patente GB N.º 2095252 reivindicam certos compostos heterocíclicos N-(aminoalcanoilo substituídos) possuindo actividade anti-hipertensiva e de Inibição de ACE e um processo para a sua preparação que compreende uma reacção de formação de amida de um composto amina adequado e os derivados reactivos do composto ácido carboxílico adequado. Os derivados carboxílicos reactivos aqui mencionados incluem halogenetos de acilo, anidridos, anidridos mistos, ésteres de alquilo inferior, carbodiimidas, carbonildiimidazoles e semelhantes.



$R_1, R_7 = H$, alquilo inferior, ou fenilalquilo inferior

R_2, R_3, R_4, R_5 , e $R_6 = H$, alquilo, alcenilo, alcinilo, aril-cicloalquilo fundido, aralquilo, cicloalquilo e heterocíclico

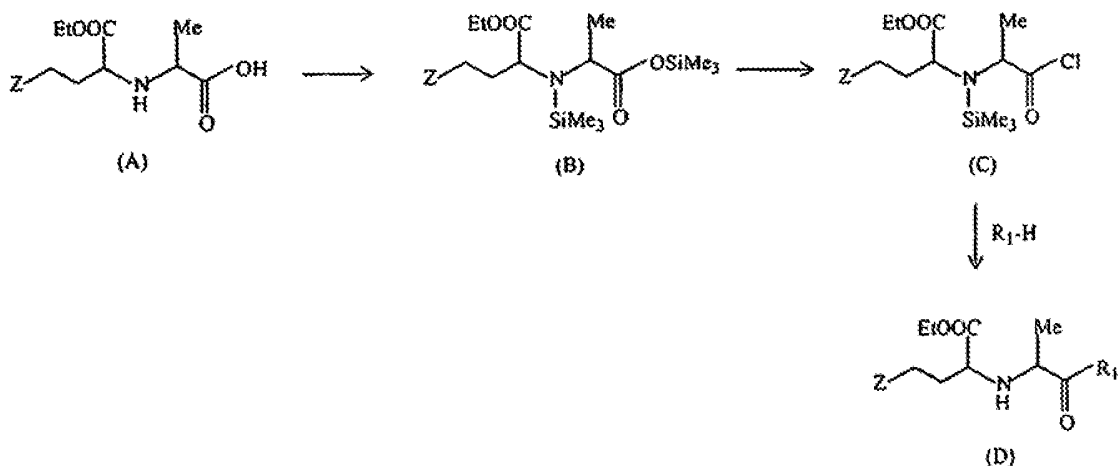
$m =$ inteiro de 0 a 2

$m^1 =$ inteiro de 1 ou 2

n inteiro de 0 a 4

No entanto, esta revelação de patente não inclui perindopril como o anti-hipertensivo e compostos Inibidores de ACE aí mencionados.

Palomo *et al.* na Patente DE N.º 19721290 descrevem um método para a preparação de vários Inibidores de ACE de fórmula (D), incluindo perindopril, em que Z é alquilo ou fenilo e R_1 é um aminoácido tal como encontrado nos inibidores de ACE comercialmente valiosos. O processo compreende os passos de sililação, em primeiro lugar do composto de fórmula (A) para dar o derivado (bis)sililo de fórmula (B), seguida por reacção do composto (B) com cloreto de tionilo para dar o derivado cloreto de ácido sililado de fórmula (C). O composto (C) é então reagido com o aminoácido respectivo, R_1H para dar o composto de fórmula (D).



Este método é no entanto moroso e não rentável, uma vez que há um passo de sililação que utiliza agentes de sililação dispendiosos e que está envolvido um passo de dessililação.

Será evidente a partir do que acima foi exposto que apesar de existirem vários métodos conhecidos disponíveis para a síntese de perindopril, no entanto, a maior parte ou envolve a utilização de agentes de acoplamento perigosos ou dispendiosos como diciclo-hexilcarbodiimida e 1-hidroxibenzotriazole, produtos químicos tóxicos como o fosgénio ou essencialmente requerem condições ácidas ou alcalinas especiais. Isto por sua vez conduz a complexidades na manufactura e torna os métodos para a obtenção desse produto menos rentáveis.

Objectos da invenção

Constitui assim o objecto básico da presente invenção proporcionar um método para a produção de perindopril de uma maneira simples, segura, selectiva e rentável.

Ainda outro objecto da presente é proporcionar um novo método para a preparação de perindopril com elevada pureza e que seja simples, seguro, selectivo e rentável.

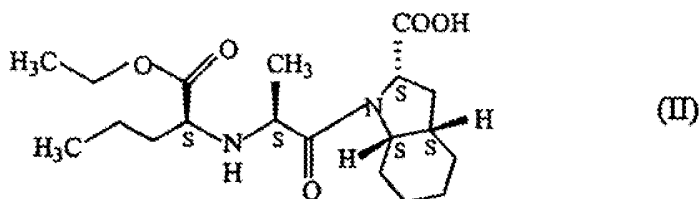
Ainda outro objecto é proporcionar um método de produção de perindopril que evite especificamente a utilização de produtos químicos perigosos tal como o fosgénio ou agentes de acoplamento dispendiosos tais como diciclo-hexilcarbodiimida e 1-hidroxibenzotriazole utilizados na arte anterior.

Outro objecto é proporcionar um método melhorado de manufactura de perindopril que não necessite de nenhuma intervenção de um catalisador e que não necessite de nenhuma condições de reacção alcalinas ou ácidas.

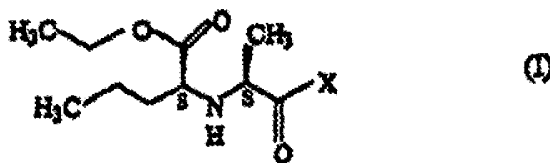
Ainda outro objecto é dirigido ao melhoramento na manufactura de perindopril com estereosselectividade elevada proporcionando perindopril (II) com a configuração (S) em todos os cinco centros quirais da molécula, em conformidade com as especificações da farmacopeia.

Sumário da invenção

De acordo com um aspecto da presente invenção é proporcionado um processo para a preparação de perindopril de fórmula (II) ou dos seus derivados e/ou dos seus sais farmacologicamente aceitáveis,

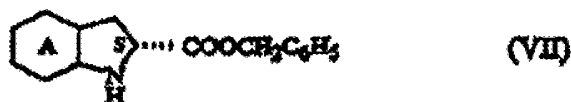


que compreende a reacção de um composto de fórmula (I),



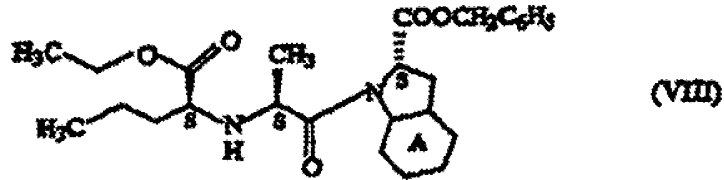
em que X é cloro ou bromo,

com o composto de fórmula (VII)



em que A significa que o anel de seis membros do sistema bicíclico está saturado ou insaturado,

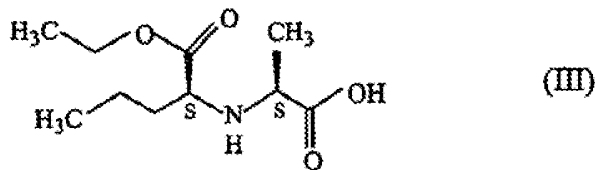
num solvente seleccionado entre diclorometano ou dicloroetano a -10°C a -15°C para dar o composto de fórmula (VIII),



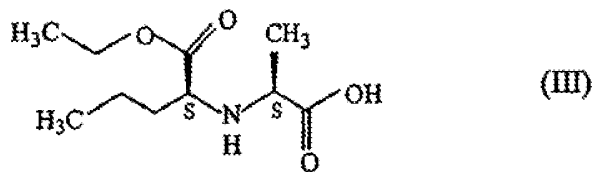
em que A é como definido acima,

seguido por hidrogenação catalítica do composto de fórmula (VIII) assim obtido para dar perindopril de fórmula (II).

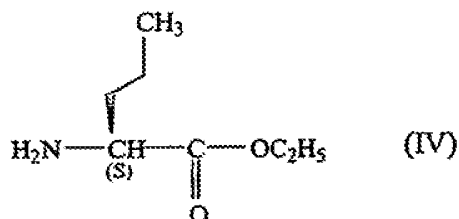
Noutro aspecto da presente invenção é proporcionado um método para a preparação do composto de fórmula (I) que compreende a reacção de N-[(S)-1-carbetoxibutil]-(S)-alanina de fórmula (III) com um agente de halogenação.



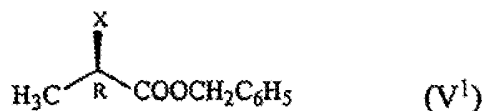
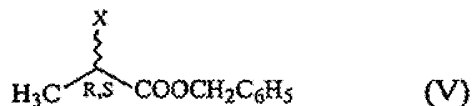
Ainda noutro aspecto da presente invenção é proporcionado um método novo para a preparação de N-[(S)-1-carbetoxibutil]-(S)-alanina de fórmula (III)



que compreende os passos de reacção de L-norvalinato de etilo de fórmula (IV)

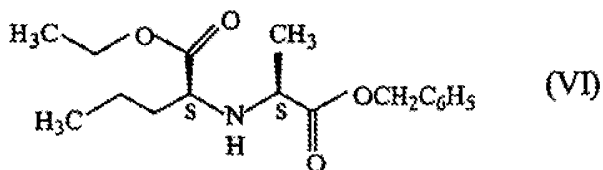


com qualquer um entre éster benzílico de ácido 2-halogenopropiônico racémico de fórmula (V) e éster benzílico de ácido (R)-2-halogenopropiônico opticamente activo de fórmula (V¹)

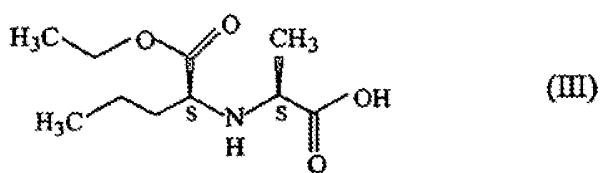


em que X é cloro ou bromo,

na presença de um solvente orgânico e na presença de uma base e obtendo-se assim o composto de fórmula (VI),



e remoção do grupo protector de benzilo do dito composto de fórmula (VI) por meio de hidrogenação catalítica para dar o composto de fórmula (III),



Descrição detalhada da invenção

Todos os aspectos acima mencionados da presente invenção podem ser ilustrados como detalhado em seguida:

1) *Preparação de N-[(S)-1-carbetoxibutil]-(S)-alanina de fórmula (III)*

Num dos métodos, L-norvalinato de etilo de fórmula (IV), possuindo a configuração (S) no átomo de carbono quiral é

reagido com éster benzílico de ácido (\pm)-2-halogenopropiônico racémico de fórmula (V), em que X é cloro ou bromo, num solvente orgânico na presença de uma base orgânica sob condições de refluxo para dar o éster benzílico de N-[-1-carbetoxibutil]-(S)-alanina como uma mistura de diastereómeros *i.e.* uma mistura de éster benzílico de N-[-1-carbetoxibutil]-(S)-alanina e de éster benzílico de N-[-1-carbetoxibutil]-(R)-alanina.

A reacção pode ser realizada em qualquer solvente orgânico no qual ambos os reagentes, *i.e.* L-norvalinato de etilo e éster benzílico de ácido (\pm)-2-halogenopropiônico racémico sejam solúveis. Exemplos típicos desses solventes são os solventes nitrilo tais como acetonitrilo e propionitrilo; os hidrocarbonetos clorados tais como diclorometano, dicloroetano, clorofórmio e tetracloreto de carbono; os solventes cetônicos tais como metiletilcetona, metilisobutilcetona e acetona; e solventes tais como N,N-dimetilformamida e N,N-dimetilacetamida. Os solventes nitrilo são preferidos e entre eles o acetonitrilo é o solvente mais preferido.

O éster benzílico de ácido (\pm)-2-halogenopropiônico racémico é empregue em proporções molares de 1 a 1,5 moles por mole de L-norvalinato de etilo, preferivelmente em proporções molares de 1 a 1,2 moles por mole de L-norvalinato de etilo.

A reacção é realizada na presença de bases orgânicas tais como dietilamina, trietilamina, piridina, 2,3-diaminopiridina, 2,4-diaminopiridina, diciclo-hexilamina, N-metil-morfolina, etc. Entre estas, a trietilamina é preferida. Tipicamente, a base é empregue em proporções molares de 1 a 5,0 moles por mole de L-norvalinato de etilo, preferivelmente em proporções molares de 1 a 3,0 moles por mole de L-norvalinato de etilo.

No final da reacção, o solvente orgânico é removido por evaporação e o resíduo é redissolvido num solvente e lavado sucessivamente com uma solução aquosa de um ácido inorgânico e uma base inorgânica.

A mistura de diastereómeros obtida, *i.e.* mistura de éster benzílico de N-[-1-carbetoxibutil]-(S)-alanina e éster benzílico de N-[-1-carbetoxibutil]-(R)-alanina pode ser separada por métodos conhecidos na arte tais como cromatografia convencional, cristalização fracionada, cristalização por meio da formação de sais com sais orgânicos tais como ácido metanossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido trifluoroacético, ácido trifluorometanossulfônico, ácido maleico, ácido fumárico, etc.

Num método típico de separação, uma solução da mistura de ésteres benzílicos de N-[-1-carbetoxibutil]-(S)-alanina e N-[-1-carbetoxibutil]-(R)-alanina num solvente orgânico é tratada com o ácido orgânico para facilitar a formação do sal. A isto é adicionado um co-solvente e a solução é deixada de lado para permitir a cristalização gradual do sal de adição de ácido do isómero (S) desejado, que é isolado por filtração para dar o sal de adição de ácido do éster benzílico de N-[-1-carbetoxibutil]-(S)-alanina, com uma pureza óptica elevada.

A neutralização do sal com uma base por métodos conhecidos na arte origina o éster benzílico de N-[-1-carbetoxibutil]-(S)-alanina de fórmula (VI) com uma pureza óptica elevada.

Os solventes que podem ser empregues para a formação do sal e separação subsequente dos dois isómeros incluem *inter alia* solventes nitrilo tais como acetonitrilo e propionitrilo; hidrocarbonetos clorados tais como diclorometano, dicloroetano, clorofórmio e tetracloroeto de carbono; solventes cetónicos alifáticos, tais como metiletilcetona, metilisobutilcetona e acetona; cetonas cíclicas tais como ciclopentanona e ciclo-hexanona; acetatos de alquilo tais como acetato de metilo e acetato de etilo; hidrocarbonetos alifáticos tais como n-pentano, n-hexano e n-heptano; hidrocarbonetos cíclicos tais como ciclopentano e ciclo-hexano; hidrocarbonetos aromáticos tais como benzeno, tolueno e xileno.

Em alternativa, o L-norvalinato de etilo de fórmula (IV), com a configuração (S) no átomo de carbono quiral pode

ser reagido com éster benzílico de ácido (R)-2-halogenopropiónico opticamente activo de fórmula (V¹), em que X é cloro ou bromo num solvente orgânico na presença de uma base orgânica sob condições de refluxo para dar directamente o éster benzílico de N-[-1-carbetoxibutil]-(S)-alanina.

Tal como no caso em que é empregue o éster benzílico de ácido (±)-2-halogenopropiónico racémico de fórmula (V), a reacção de L-norvalinato de etilo com o éster benzílico de ácido (R)-2-halogenopropiónico opticamente activo de fórmula (V¹) pode ser realizada em qualquer solvente orgânico no qual ambos os reagentes, *i.e.* L-norvalinato de etilo e éster benzílico de ácido (R)-2-halogenopropiónico opticamente activo sejam solúveis. Exemplos típicos desses solventes são os solventes nitrilo tais como acetonitrilo e propionitrilo; hidrocarbonetos clorados tais como diclorometano, dicloroetano, clorofórmio e tetracloroeto de carbono; solventes cetónicos alifáticos tais como metiletilcetona, metilisobutilcetona e acetona; cetonas cíclicas tais como ciclopentanona e ciclo-hexanona; e solventes apróticos tais como N,N-dimetilformamida e N,N-dimetilacetamida. Os solventes nitrilo são preferidos e entre eles o acetonitrilo é o solvente mais preferido.

O éster benzílico de ácido (R)-2-halogenopropiónico opticamente puro é empregue em proporções molares de 1 a 1,5 moles por mole de L-norvalinato de etilo, preferivelmente em proporções molares de 1 a 1,2 moles por mole de L-norvalinato de etilo.

A reacção é realizada na presença de bases orgânicas tais como dietilamina, trietilamina, piridina, 2,3-diaminopiridina, 2,4-diaminopiridina, dicitclo-hexilamina, N-metil-morfolina, etc. Entre estas, a trietilamina é preferida. Tipicamente, a base é empregue em proporções molares de 1 a 5,0 moles por mole de L-norvalinato de etilo, preferivelmente em proporções molares de 1 a 3,0 moles por mole de L-norvalinato de etilo.

No final da reacção, o solvente orgânico é removido por evaporação e o resíduo é redissolvido num solvente e lavado sucessivamente com uma solução aquosa de um ácido inorgânico

e de uma base inorgânica para dar o éster benzílico de N-[-1-carbetoxibutil]-(S)-alanina de fórmula (VI) com uma pureza óptica elevada.

O composto (VI) assim obtido por qualquer um dos dois métodos descritos acima tem um $[\alpha_D]^{20}$ de $+47,5^\circ$ (C=1; EtOH).

O grupo protector de benzilo no composto (VI) assim obtido é então removido sob condições de hidrogenação catalítica conhecidas na arte na presença de catalisadores de metal de transição do Grupo VIII para dar N-[(S)-1-carbetoxibutil]-(S)-alanina de fórmula (III).

Os catalisadores são seleccionados de entre paládio sobre carbono, paládio sobre alumina, paládio sobre carbonato de bário, paládio sobre sulfato de bário, paládio sobre carbonato de cálcio, paládio sobre kieselguhr (terra de diatomáceas), paládio sobre sílica-alumina, paládio sobre sílica gel, paládio sobre carbonato de estrôncio, paládio sobre óxido de estanho, paládio sobre titânia, hidróxido de paládio sobre carbono, platina sobre carbono, dióxido de platina, platina sobre alumina, platina sobre carbonato de bário, platina sobre sulfato de bário, platina sobre carbonato de cálcio, platina sobre kieselguhr (terra de diatomáceas), platina sobre sílica-alumina, platina sobre sílica gel, platina sobre carbonato de estrôncio, platina sobre óxido de estanho, platina sobre titânia, irídio sobre carbono, irídio sobre pó de alumina, ródio sobre carbono, hidróxido de ródio sobre carbono, ródio sobre alumina, ródio sobre kieselguhr (terra de diatomáceas), ródio sobre sílica-alumina, ródio sobre sílica gel, ródio sobre titânia, ruténio sobre carbono, ruténio sobre alumina, ruténio sobre kieselguhr (terra de diatomáceas), ruténio sobre sílica-alumina, ruténio sobre sílica-gel, ródio sobre titânia, rénio sobre carbono, rénio sobre alumina, rénio sobre kieselguhr (terra de diatomáceas), rénio sobre sílica-alumina, rénio sobre sílica gel, rénio sobre titânia etc. Os catalisadores de metal do Grupo VIII acima mencionados são empregues na forma inactivada ou nas formas activadas. Adicionalmente, as formas adequadas nas quais os catalisadores são empregues incluem pó, grânulos, extrudidos, peletes e esferas.

A hidrogenação do composto (VI) é realizada num solvente orgânico ou numa mistura de solvente orgânico e água. Os solventes típicos incluem álcoois tais como metanol e etanol; solventes cetónicos alifáticos tais como acetona, metiletilcetona e metilisobutilcetona; cetonas cíclicas tais como ciclopentanona e ciclo-hexanona; solventes éter tais como tetra-hidrofurano, éter dietílico, éter diisopropílico, glima e diglima, hidrocarbonetos alifáticos tais como n-pentano, n-hexano e n-heptano; hidrocarbonetos cíclicos tais como ciclopentano e ciclo-hexano. Os álcoois são preferidos e entre os álcoois o etanol é o mais preferido.

No final da reacção, o catalisador é removido por filtração e a evaporação do solvente dá o composto de fórmula (III) de pureza óptica elevada. Opcionalmente, o composto (III) pode ser mais purificado por cristalização a partir de qualquer um dos solventes acima mencionados ou das suas misturas, antes da utilização no passo seguinte.

Os materiais de partida utilizados na síntese, viz. L-norvalinato de etilo de fórmula (IV), éster benzílico de ácido (\pm)-2-halogenopropiónico racémico de fórmula (V) e com o éster benzílico de ácido (R)-2-halogenopropiónico opticamente activo de fórmula (V¹) podem ser preparados por métodos conhecidos na arte ou podem ser adquiridos de fontes comerciais. Ambos os ésteres benzílicos de ácido 2-cloro- e 2-bromopropiónico podem ser utilizados na síntese.

2) Preparação de halogeneto de ácido N-[(S)-1-carbetoxibutil]-(S)-alaninacarboxílico (I)

A N-[(S)-1-carbetoxibutil]-(S)-alanina de fórmula (III) obtida no passo anterior é então convertida no halogeneto de ácido carboxílico *i.e.* halogeneto de ácido N-[(S)-1-carbetoxibutil]-(S)-alaninacarboxílico de fórmula (I), em que X é cloro ou bromo por reacção com um agente de halogenação conhecido na arte num solvente orgânico anidro adequado na presença ou na ausência de um gás inerte.

O halogeneto de ácido carboxílico (I) pode ser formado por reacção do derivado de ácido carboxílico (III) empregando procedimentos como o caso de uma síntese geral descrita na

Patente GB N.º 2095252 e na Patente US N.º 4760162.

A formação do halogeneto de ácido carboxílico pode ser realizada por reacção do derivado de ácido carboxílico (III) com um agente de halogenação seleccionado de entre cloreto de tionilo, brometo de tionilo, cloreto de sulfurilo, tricloreto de fósforo, tribrometo de fósforo, pentacloreto de fósforo, pentabrometo de fósforo, oxicloreto de fósforo, cloreto de oxalilo, etc.

Tipicamente, o derivado de ácido carboxílico (III) é reagido com o agente de halogenação num solvente orgânico para formar o halogeneto de ácido correspondente (I). Por exemplo, uma solução do derivado de ácido carboxílico (III) num solvente orgânico pode ser reagida com cloreto de tionilo, brometo de tionilo, cloreto de sulfurilo, tricloreto de fósforo, tribrometo de fósforo, pentacloreto de fósforo, pentabrometo de fósforo, oxicloreto de fósforo ou cloreto de oxalilo para formar o halogeneto de ácido (I).

Assim, de acordo com uma concretização específica da presente invenção a N-[(S)-1-carbetoxibutil]-(S)-alanina de fórmula (III) obtida no passo anterior é dissolvida num solvente orgânico anidro, é reagida com pentacloreto de fósforo e a mistura de reacção é agitada a uma temperatura que varia entre -20°C e cerca de + 30°C até a reacção estar completa. No final da reacção, o solvente é removido por evaporação para dar o cloreto de ácido N-[(S)-1-carbetoxibutil]-(S)-alaninacarboxílico de fórmula (I).

Os solventes que podem ser utilizados para a formação do halogeneto de ácido carboxílico (I) incluem hidrocarbonetos clorados tais como diclorometano e dicloroetano, solventes não polares alifáticos tais como hexano, heptano, ciclohexano ou ciclo-heptano, e hidrocarbonetos aromáticos tais como benzeno e tolueno. O solvente tem que ser anidro, significando com isto que o teor em água no solvente deve ser tão baixo quanto possível.

A reacção pode ser conduzida na presença de um gás inerte tal como azoto e árgon ou na ausência de uma atmosfera de gás inerte. Ambas as condições não produzem nenhuma

variações apreciáveis no rendimento e pureza do halogeneto de ácido carboxílico (I) obtido.

O agente de halogenação é empregue em proporções molares de 1,0 a 5,0 moles por mole da N-[(S)-1-carbetoxibutil]-(S)-alanina de fórmula (III) utilizada.

A reacção pode ser realizada em temperaturas ambientes variando entre -20°C e cerca de +30°C, estando a temperatura preferida entre 20°C e 25°C.

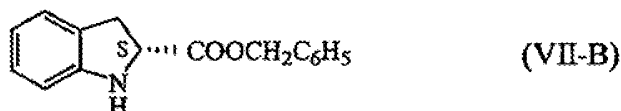
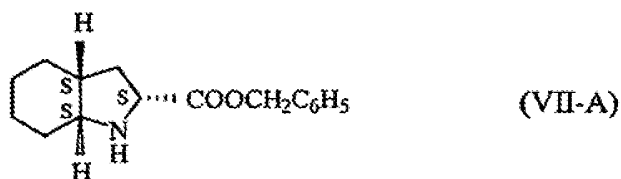
A reacção fica normalmente completa em 1 a 6 horas dependendo do solvente empregue e da temperatura da reacção.

O halogeneto de ácido N-[(S)-1-carbetoxibutil]-(S)-alaninacarboxílico de fórmula (I) assim formado pode ser isolado por remoção do solvente por evaporação ou a solução do mesmo no solvente orgânico pode ser utilizada sem isolamento no passo seguinte que conduz à produção de perindopril. O composto revela ser estável a baixas temperaturas e pode ser armazenado quer na forma sólida quer na forma de solução sob uma atmosfera de gás inerte e na ausência de humidade.

3) Preparação do Perindopril de fórmula (II)

O halogeneto de ácido N-[(S)-1-carbetoxibutil]-(S)-alaninacarboxílico de fórmula (I) é reagido com éster benzílico do composto bicíclico de fórmula (VII), em que A significa que o anel de seis membros do sistema bicíclico é saturado ou insaturado. Por exemplo, quando A significa que o anel de seis membros é saturado, o composto (VII) é o éster benzílico de (2S, 3aS, 7aS)-2-carboxiper-hidroindole, que pode ser representado pela fórmula (VII-A), e quando A significa que o anel de seis membros é insaturado, o composto (VII) é o éster benzílico de ácido indolina-2(S)-carboxílico, que pode ser representado pela fórmula (VII-B). A reacção do composto (I) com o composto (VII-A) ou (VII-B) é levada a cabo num solvente orgânico a temperatura baixa ou à temperatura ambiente e na presença de uma base para facilitar a formação da ligação peptídica e deste modo dar o composto de fórmula (VIII), em que A tem o mesmo significado que o

definido aqui anteriormente.



O éster benzílico de (2S, 3aS, 7aS)-2-carboxiperhidroindole de fórmula (VII-A) é um composto conhecido que pode ser preparado de acordo com os métodos revelados na Patente US N.º 4508749, na Patente US N.º 4879392, na Patente US N.º 4935525, na Patente US N.º 5258525, na Patente EP N.º 0037231, na Patente EP N.º 0084164, na Patente EP N.º 0115345, na Patente EP N.º 0173199 e na Patente EP N.º 0132580.

Do mesmo modo, o éster benzílico de ácido indolina-2(S)-carboxílico (VII-B) é também um composto conhecido e pode ser preparado de acordo com os métodos revelados na Patente US N.º 4914214.

A reacção do composto (I) quer com o composto (VII-A) quer com o (VII-B) pode ser conduzida em solventes orgânicos, preferivelmente solventes anidros, seleccionados de entre hidrocarbonetos clorados tais como diclorometano e dicloroetano; hidrocarbonetos aromáticos tais como benzeno e tolueno; hidrocarbonetos alifáticos tais como hexano, heptano, ciclopentano e ciclo-hexano. De todos os solventes são preferidos os hidrocarbonetos clorados.

A reacção pode ser levada a cabo a temperaturas baixas ou ambientes variando entre -20°C e +30°C, preferivelmente entre -10°C e -15°C. A reacção fica completa em 30 minutos a 2 horas dependendo da temperatura empregue.

A reacção é realizada na presença de bases orgânicas tais como dietilamina, trietilamina, piridina, 2,3-diaminopiridina, 2,4-diaminopiridina, diciclo-hexilamina, N-metil-

morfolina etc. Entre estas a trietilamina é preferida. Tipicamente, a base é empregue em proporções molares de 1,0 a 5,0 moles por mole de composto (XII), preferivelmente em proporções molares de 1 a 3,0 moles por mole de composto (VII). Mais tipicamente, a base é empregue em proporções molares de 1 a 5,0 moles por mole de composto (VII-A), preferivelmente em proporções molares de 1 a 3,0 moles por mole de composto (VII-A).

A proporção molar do éster benzílico do (2S, 3aS, 7aS)-2-carboxiper-hidroindole de fórmula (VII-A) e do éster benzílico do ácido indolina-2(S)-carboxílico (VII-B) empregue pode estar entre 0,85 e 0,90 moles por mole do composto de fórmula (I).

O éster benzílico do composto de fórmula (VIII), assim obtido por reacção do composto de fórmula (I) e do composto de fórmula (VII-A), em que A significa que o anel de seis membros do sistema bicíclico é saturado pode ser isolado por evaporação do solvente ou, preferivelmente a solução que o contém, sem isolamento, pode ser utilizada para hidrogenação catalítica, com o que o grupo protector de benzilo é clivado para dar perindopril de fórmula (II).

Do mesmo modo, o éster benzílico do composto de fórmula (VIII) assim obtido por reacção do composto de fórmula (I) e do composto de fórmula (VII-B), em que A significa que o anel de seis membros do sistema bicíclico é insaturado pode ser isolado por evaporação do solvente orgânico ou, preferivelmente, a solução que o contém, sem isolamento, pode ser utilizada para hidrogenação catalítica com redução concorrente do anel aromático e benzilação para dar o perindopril de fórmula (II).

O grupo protector de benzilo no composto (VIII), assim obtido, em que A significa que o anel de seis membros do sistema bicíclico é saturado pode então ser removido sob condições de hidrogenação catalítica conhecidas na arte na presença de catalisadores de metais de transição do Grupo VIII para dar o perindopril de fórmula (II).

Do mesmo modo, o grupo protector de benzilo e o anel aromático no composto (VIII), assim obtido, em que A significa que o anel de seis membros do anel bicíclico é insaturado pode então ser removido concorrentemente sob condições de hidrogenação catalítica conhecidas na arte na presença de catalisadores de metais de transição do Grupo VIII para dar o perindopril de fórmula (II).

Os catalisadores são seleccionados de entre paládio sobre carbono, paládio sobre alumina, paládio sobre carbonato de bário, paládio sobre sulfato de bário, paládio sobre carbonato de cálcio, paládio sobre kieselguhr (terra de diatomáceas), paládio sobre sílica-alumina, paládio sobre sílica gel, paládio sobre carbonato de estrôncio, paládio sobre óxido de estanho, paládio sobre titânia, hidróxido de paládio sobre carbono, platina sobre carbono, dióxido de platina, platina sobre alumina, platina sobre carbonato de bário, platina sobre sulfato de bário, platina sobre carbonato de cálcio, platina sobre kieselguhr (terra de diatomáceas), platina sobre sílica-alumina, platina sobre sílica gel, platina sobre carbonato de estrôncio, platina sobre óxido de estanho, platina sobre titânia, irídio sobre carbono, irídio sobre pó de alumina, ródio sobre carbono, hidróxido de ródio sobre carbono, ródio sobre alumina, ródio sobre kieselguhr (terra de diatomáceas), ródio sobre sílica-alumina, ródio sobre sílica gel, ródio sobre titânia, ruténio sobre carbono, ruténio sobre alumina, ruténio sobre kieselguhr (terra de diatomáceas), ruténio sobre sílica-alumina, ruténio sobre sílica gel, ródio sobre titânia, rénio sobre carbono, rénio sobre alumina, rénio sobre kieselguhr (terra de diatomáceas), rénio sobre sílica-alumina, rénio sobre sílica gel, rénio sobre titânia etc. Os catalisadores acima mencionados são empregues quer na forma inactivada quer nas formas activadas. Adicionalmente, as formas adequadas nas quais os catalisadores são empregues incluem pó, grânulos, extrudidos, peletes e esferas.

A hidrogenação do composto (VIII) em que A significa que o anel de seis membros do sistema bicíclico é saturado ou insaturado pode ser conduzida num solvente orgânico ou numa mistura de solvente orgânico ou num solvente orgânico ou numa mistura de solventes orgânicos em mistura com água. Os

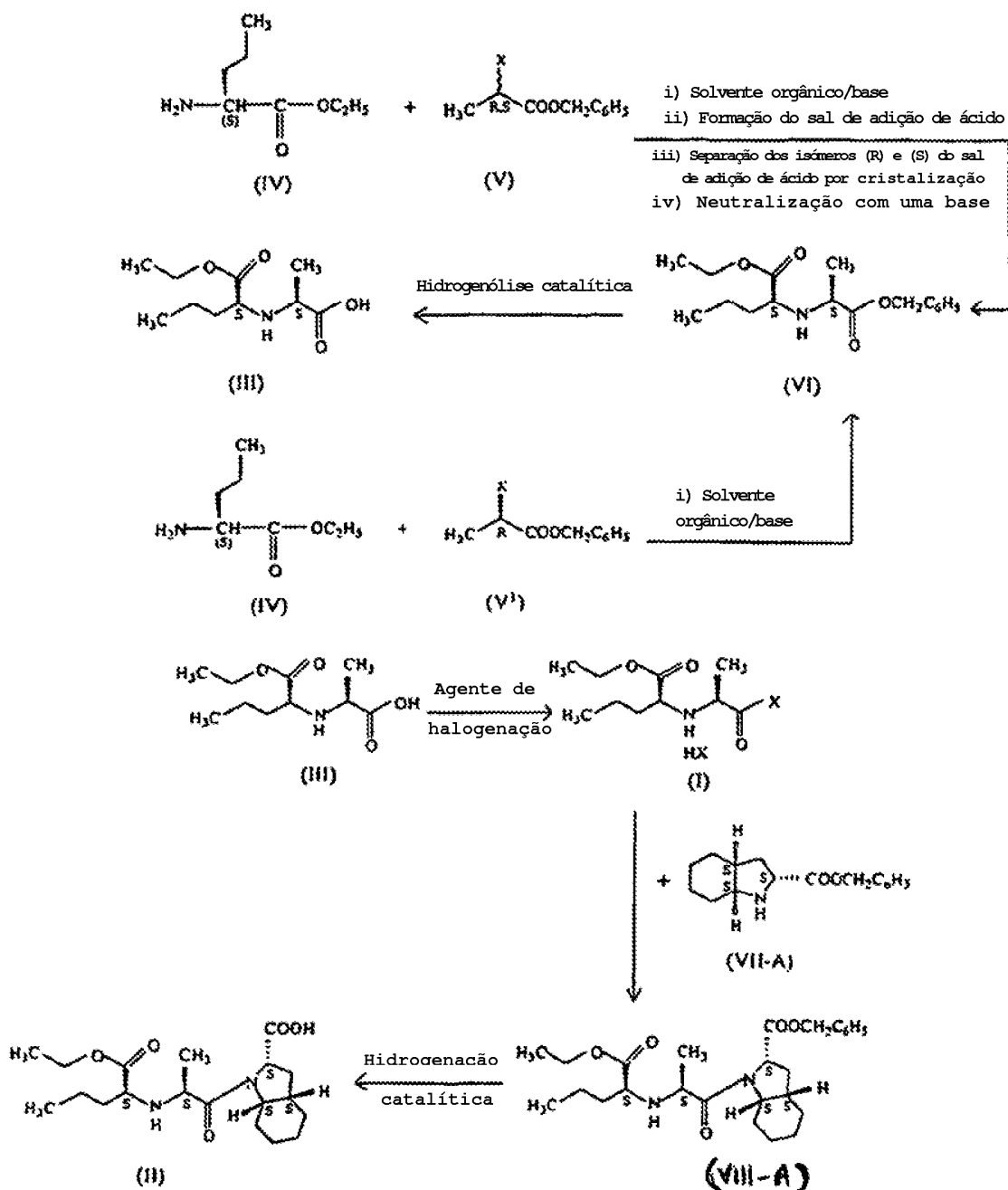
solventes típicos incluem álcoois tais como metanol e etanol; solventes cetónicos alifáticos tais como acetona, metiletilcetona e metilisobutilcetona; cetonas cíclicas tais como ciclopentanona e ciclo-hexanona; solventes éter tais como tetra-hidrofurano, éter dietílico, éter diisopropílico, glima e diglima, hidrocarbonetos alifáticos tais como n-pentano, n-hexano e n-heptano; hidrocarbonetos cíclicos tais como ciclopentano e ciclo-hexano e hidrocarbonetos aromáticos tais como benzeno e tolueno. Os álcoois e os hidrocarbonetos aromáticos são preferidos e entre os álcoois o etanol é o solvente mais preferido e entre os hidrocarbonetos aromáticos o tolueno é o solvente mais preferido.

No final da reacção, o catalisador é removido por filtração e a evaporação do solvente dá o perindopril (II) de pureza óptica elevada de acordo com as especificações da farmacopeia. Opcionalmente, o composto (II) pode ser mais purificado por cristalização a partir de qualquer um dos solventes acima mencionados ou das suas misturas, antes de ser convertido no sal erbumina fisiologicamente aceitável.

Dos dois métodos descritos anteriormente, a preparação do perindopril (II) por condensação do halogeneto de N-[(S)-1-carbetoxibutil]-(S)-alanil de fórmula (I) com (2S, 3aS, 7aS)-2-carboxiper-hidroindole de fórmula (VII-A), seguida por hidrogenação catalítica é o mais preferido.

A formação do sal erbumina do perindopril (II) pode ser realizada por qualquer um dos métodos conhecidos revelados na Patente US N.º 4914214 e no Pedido PCT publicado WO 01/58868. O sal erbumina de perindopril assim obtido pode ainda ser cristalizado para dar a forma cristalina α como revelado no Pedido PCT publicado WO 01/87835, a forma cristalina β como revelado no Pedido PCT publicado WO 01/87836, ou a forma cristalina γ como revelado no Pedido PCT publicado WO 01/83439.

A síntese do perindopril de fórmula (II) de acordo com a presente invenção é resumida esquematicamente no Esquema I



Esquema 1: Síntese de Perindopril de acordo com a concretização preferida da presente invenção

EXEMPLO 1

Preparação de N-[1-(S)-etoxicarbonil-1-butil]-(S)-alanina (III)

Passo 1: Preparação de éster benzílico de N-[1-(S)-etoxicarbonil-1-butil]-(R,S)-alanina

A uma solução de L-norvalinato de etilo (IV, 62 g, 0,427 moles) em acetonitrilo (300 ml) adicionaram-se sucessivamente

(±)-2-bromopropionato de benzilo racémico (V, 125 g, 0,514 moles) e trietilamina (17S ml, 1,282 moles). A mistura de reacção foi submetida a refluxo durante 7-8 horas. O excesso de solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida para dar um óleo espesso. O óleo foi dissolvido numa mistura de éter diisopropílico (500 ml) e água (250 ml). A fase orgânica foi extraída com solução de ácido clorídrico a 10% (250 ml × 2). Os extractos ácidos combinados foram tornados alcalinos por adição de uma solução aquosa de carbonato de sódio. A fase aquosa foi novamente extraída com éter diisopropílico (200 ml × 2). A camada orgânica combinada foi concentrada sob pressão reduzida para dar 103 g do composto do título como um óleo.

IV : 1758 & 1728 cm^{-1} .

RMP (CDCl_3 , δ) : 0,65-1,5 (m, 13H, 2 X $-\text{CH}_3$, C_3H_7); 2,00 (s, 1H, $-\text{NH}-$); 2,90-3,55 (m, 2 X $-\text{CH}-$); 3,85 (q, 2H, $-\text{CH}_2-$); 5,2 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$); 7,3 (m, 5H, ArH).

Passo II : Preparação do sal maleato de éster benzílico de N-[1-(S)-etoxicarbonil-1-butil]-(S)-alanina

A uma solução do óleo obtido no Passo I (100 g, 0,325 moles) em acetona (250 ml) adicionou-se ácido maleico (22,67 g, 0,195 moles). A solução foi agitada e adicionou-se-lhe ciclo-hexano (600 ml). A mistura de reacção foi aquecida sob refluxo durante 2,5-2 horas, e em seguida arrefecida gradualmente para 22-25°C e depois ainda para 0-5°C. O sólido formado por cristalização foi recolhido por filtração e a 45-50°C sob pressão reduzida para dar 42 g de sal maleato de éster benzílico de N-[1-(S)-etoxicarbonil-1-butil]-(S)-alanina. A recristalização a partir de uma mistura de acetona e ciclo-hexano deu 38 g do produto com a pureza óptica desejada.

$[\alpha_D^{20}]$: 18,8 (C = 1/EtOH).

Ponto de fusão: 100°C.

RMP (CDCl_3 , δ): 0,95 (t, 3H, $-\text{CH}_3$); 1,25 (t, 3H, $-\text{CH}_3$); 1,5 (bq, 2H, $-\text{CH}_2-$); 1,6 (d, 3H, $-\text{CH}_3$); 1,8 (q, 2H, $-\text{CH}_2-$); 3,6 (t, 1H, $-\text{CH}-$); 3,8 (q, 1H, $-\text{CH}-$); 4,25 (q, 2H, $-\text{CH}_2-$); 5,25 (s, 1H, $-\text{CH}_2-$); 6,25 (s, 2H, $-\text{CH}-$); 7,30 (s, 5H, ArH); 9,00 (s largo, 3H, $-\text{NH}-$, $-\text{COOH}$).

Passo III: Preparação de éster benzílico de N-[1-(S)-etoxicarbonil-1-butil]-(S)-alanina (VI)

A uma suspensão do sal maleato obtido no Passo II (23 g) em água 100 ml) e diclorometano (200 ml), adicionou-se solução de amoníaco aquoso (25 %) até o pH da mistura de

reacção permanecer constante no intervalo de 8,5-9,0. A camada orgânica foi separada e concentrada em vácuo para dar 16 g do composto do título como um óleo.

$[\alpha_D^{20}]$: 47,5 (C = 1/ETOH).

RMP (CDCl₃, δ): 0,95 (t, 3H, -CH₃); 1,25 (t, 3H, -CH₃); 1,5 (bq, 2H, -CH₂-); 1,6 (d, 3H, -CH₃); 1,8 (q, 2H, -CH₂-); 3,6 (t, 1H, -CH-); 3,8 (q, 1H, -CH-); 4,25 (q, 2H, -CH₂-); 5,25 (s, 1H, -CH₂-); 7,30 (s, 5H, ArH); 9,00 (s largo, H, -NH-).

Passo IV: Preparação de N-[1-(S)-etoxicarbonil-1-butil]-(S)-alanina (III)

Uma solução do óleo obtido no Passo III (14,5 g) em etanol absoluto (150 ml) foi hidrogenada na presença de paládio a 10% sobre carvão (0,8 g) sob uma pressão de 40-45 psi durante 1,5-2 horas. A mistura de reacção foi então concentrada sob pressão reduzida para dar um sólido. Este foi seco a 40-45°C sob vácuo para dar 8,7 g do composto do título.

$[\alpha_D^{20}]$: 4,6 (C = 1/EtOH).

Ponto de fusão: 148°C.

RMP (DMSO-d₆, δ): 0,9 (t, 3H, -CH₃); 1,15 (t, 6H, 2 X -CH₃); 1,2-1,4 (m, 2H, -CH₂-); 1,45-1,6 (m, 2H, -CH₂-); 3,0-3,3 (m, 2H, 2 x -CH-); 4,0-4,2 (q, 2H, -CH₂-).

EXEMPLO 2

Preparação de N-[1-(S)-etoxicarbonil-1-butil]-(S)-alanina (III)

Passo I: Preparação de éster benzílico de N-[1-(S)-etoxicarbonil-1-butil]-(S)-alanina

A uma solução de L-norvalinato de etilo (IV, 62 g, 0,427 moles) em acetonitrilo (300 ml) adicionaram-se sucessivamente (R)-2-bromopropionato de benzilo (V¹, 20 g, 0,0822 moles) e trietilamina (2S ml, 0,2016 moles). A mistura de reacção foi submetida a refluxo durante 7-8 horas. O excesso de solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida para dar um óleo espesso. O óleo foi dissolvido numa mistura de éter diisopropílico (80 ml) e água (40 ml). A fase orgânica foi extraída em solução de ácido clorídrico a 10% (40 ml x 2). Os extractos ácidos combinados foram tornados alcalinos por adição de uma solução aquosa de carbonato de sódio. A fase aquosa foi novamente extraída com éter diisopropílico (200 ml

× 2). A camada orgânica combinada foi concentrada sob pressão reduzida para dar 103 g do composto do título como um óleo.

IV: 1758 & 1728 cm^{-1} .

RMP (CDCl_3 , δ): 0,65-1,5 (m, 13H, 2 X $-\text{CH}_3$, C_3H_7); 2,00 (s, 1H, $-\text{NH}-$); 2,90-3,55 (m, 2 × $-\text{CH}-$); 3,85 (q, 2H, $-\text{CH}_2-$); 5,2 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$); 7,3 (m, 5H, ArH).

Passo II: Preparação de N-[1-(S)-etoxicarbonil-1-butil]-(S)-alanina (III)

Uma solução de éster benzílico de éster benzílico de N-[1-(S)-etoxicarbonil-1-butil]-(S)-alanina (14,5 g, tal como obtido no Passo I) em etanol (150 ml) foi hidrogenada na presença de paládio a 10% sobre carvão (0,8 g) sob 40-45 psi de pressão de hidrogénio durante 1,5 a 2 horas. A mistura de reacção foi concentrada sob pressão reduzida para dar um óleo. A cristalização a partir de uma mistura de acetonitrilo e etanol (1:3) deu 6,1 g do composto do título.

$[\alpha_D^{20}]$: 4,6 (C = 1/EtOH).

Ponto de fusão: 148°C.

RMP (DMSO-d_6 , δ): 0,9 (t, 3H, $-\text{CH}_3$); 1,15 (t, 6H, 2 × $-\text{CH}_3$); 1,2-1,4 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$); 1,45-1,6 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$); 3,0-3,3 (m, 2H, 2 × $-\text{CH}-$); 4,0-4,2 (q, 2H, $-\text{CH}_2-$).

EXEMPLO 3

Preparação de cloreto de N-[1-(S)-etoxicarbonil-1-butil]-(S)-alanilo (I)

Numa pasta de N-[1-(S)-etoxicarbonil-1-butil]-(S)-alanina (III, 1,5 g, 0,0069 moles) em n-hexano (10 ml) foi purgado cloreto de hidrogénio a 25-30°C sob agitação. A isto adicionou-se pentacloreto de fósforo finamente moído (1,8 g, 0,0086 moles) em quatro lotes, cada um após um intervalo de 10 minutos. Após a adição completa a mistura de reacção foi agitada durante 1,5 horas. O sólido precipitado foi filtrado, lavado com hexano para dar 1,88 g do composto do título (I).

IV ν cm^{-1} : 1741 e 1791.

RMP (DMSO-d_6 , δ): 0,90 (3H, t, $-\text{CH}_3$); 1,15 (3H, t, $-\text{CH}_3$); 1,2-1,5 (5H, m, $-\text{CH}_2$, $-\text{CH}_3$); 1,5-1,9 (2H, m, $-\text{CH}_2$); 3,8-4,3 (4H, m, 2 × $-\text{CH}$, $-\text{CH}_2$); 9,6 (1H, s largo, $-\text{NH}$).

EXEMPLO 4

Preparação de Perindopril (II)

Passo I: Preparação de éster benzílico de Perindopril (VIII)

A uma solução de éster benzílico de ácido (2S, 3aS, 7aS)-octa-hidroindole-2-carboxílico (VII-A, 1,6 g, 0,0062 moles) e trietilamina (2,9 ml, 0,0208 moles) em diclorometano (10 ml) adicionou-se uma pasta de cloreto de N-[1-(S)-etoxicarbonil-I-butyl]-(S)-alanilo (I, 1,88 g, 0,0069 moles) em diclorometano 910 ml) a -10 a 15°C durante um período de 25-30 minutos.

Após a adição completa a temperatura de reacção foi aumentada gradualmente para 25-30°C. A mistura de reacção foi neutralizada com água (20 ml). A camada orgânica foi separada, lavada sucessivamente com 5% HCl (10 ml x 2 vezes), 10% solução aquosa de carbonato de sódio (10 ml x 2 vezes) e água 910 ml x 2 vezes). A camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida a 40-45°C para dar 2,3 g do éster benzílico (VIII).

Passo II: Preparação de Perindopril (II)

O éster benzílico de perindopril (1,4 g) obtido no Passo I foi dissolvido em etanol absoluto (15 ml). À solução adicionou-se Pd a 10%-C (5% p/p) e a mistura foi hidrogenada a 20-22°C durante 3 horas até se completar a reacção. O catalisador foi removido por filtração e o filtrado concentrado sob pressão reduzida a 45°C para dar 1,3 g de perindopril (II).

O método de síntese de perindopril de acordo com a presente invenção tal como discutido e ilustrado acima oferece várias vantagens em relação aos métodos da arte anterior, incluindo:

a) ao contrário da reacção de N-carboxianidrido de N-[(S)-1-carbetoxibutil]-(S)-alanina e (2S, 3aS, 7aS)-2-carboxiper-hidroindole (VII-A), em que o carboxianidrido utilizado é preparado utilizando produtos químicos perigosos e tóxicos como fosgênio, os halogenetos de ácido utilizados no processo

da invenção podem ser preparados facilmente sem utilização de nenhuns compostos perigosos e uma vez formado pode ser utilizado tal qual para reacção com o composto bicíclico para a obtenção de perindopril.

b) ao contrário da reacção de N-[(S)-1-carbetoxibutil]-(S)-alanina e de (2S, 3aS, 7aS)-2-carboxiper-hidroindole (VII-A), a reacção com o halogeneto de ácido (I) utilizado no presente processo pode ser levada a cabo na ausência de agentes de acoplamento tóxicos, perigosos e dispendiosos tais como diciclo-hexilcarbodiimida e 1-hidroxibenxotriazole,

c) ao contrário da reacção de N-[(S)-1-carbetoxibutil]-(S)-alanina e de (2S, 3aS, 7aS)-2-carboxiper-hidroindole (VII-A), a reacção com o halogeneto de ácido (I) utilizado no processo da invenção não requer a intervenção de um catalisador e não requer nenhuma condições de reacção alcalinas ou ácidas,

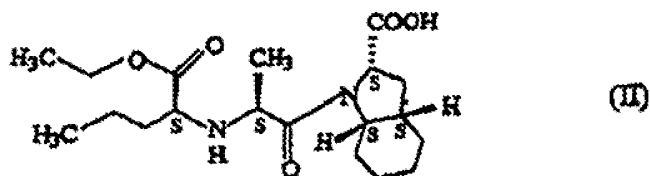
d) a reacção de condensação seguida no processo da invenção é altamente estereosselectiva, dando perindopril (II) possuindo a configuração (S) em todos os cinco centros quirais da molécula, em conformidade com as especificações da farmacopeia, e

e) é simples e rentável.

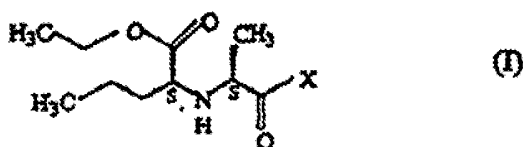
Lisboa, 2008-08-06

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a preparação de perindopril de fórmula (II) ou dos seus derivados e/ou seus sais farmacologicamente aceitáveis,

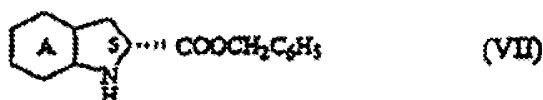


que compreende a reacção do composto de fórmula (I),



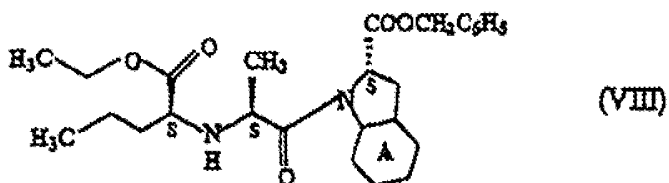
em que X é cloro ou bromo,

com o composto de fórmula (VII)



em que A significa que o anel de seis membros do sistema bicíclico é saturado ou insaturado,

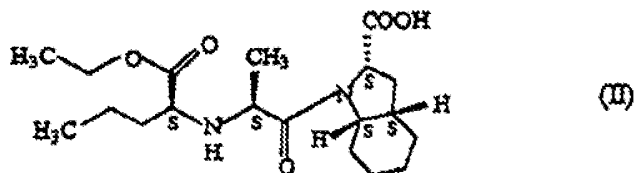
num solvente seleccionado entre diclorometano ou dicloroetano a -10°C a -15°C para dar o composto de fórmula (VIII),



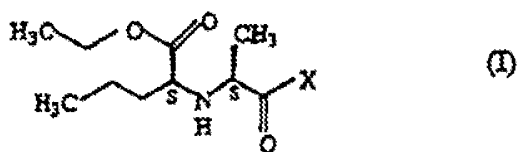
em que A é como definido acima,

seguido por hidrogenação catalítica do composto de fórmula (VIII) assim obtido para gerar perindopril de fórmula (II).

2. Processo para a preparação de perindopril de fórmula (II) ou dos seus derivados e/ou seus sais farmacologicamente aceitáveis, de acordo com a reivindicação 1

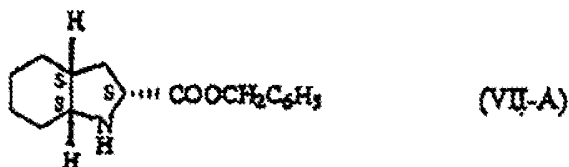


que compreende a reacção do composto de fórmula (I),

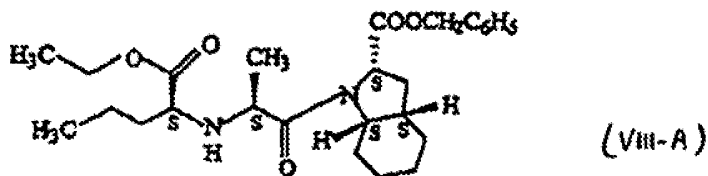


em que X é cloro ou bromo,

com éster benzílico de (2S,3aS,7aS)-2-carboxiper-hidroindole de fórmula (VII-A)

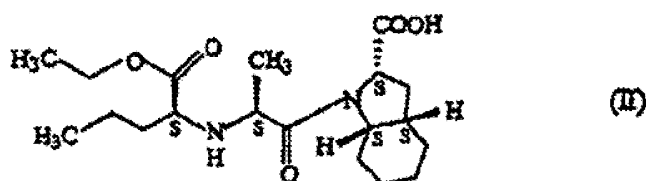


num solvente seleccionado entre diclorometano ou dicloroetano a -10°C a -15°C e na presença de uma base que gera o composto de fórmula (VIII-A),

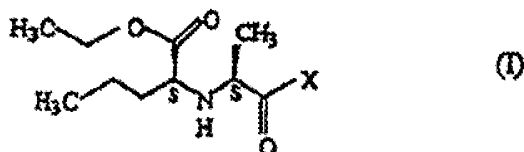


e hidrogenação catalítica do composto de fórmula (VIII-A) para produzir perindopril de fórmula (II).

3. Processo para a preparação de perindopril de fórmula (II) ou dos seus derivados e/ou seus sais farmacologicamente aceitáveis, de acordo com a reivindicação 1



que compreende a reacção do composto de fórmula (I),

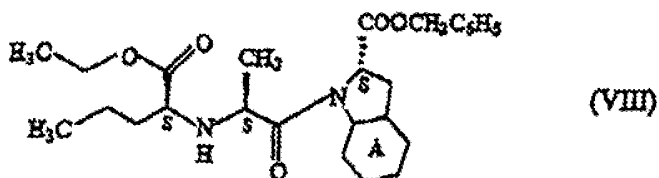


em que X é cloro ou bromo,

com éster benzílico de ácido indolina-2(S)-carboxílico



num solvente seleccionado entre diclorometano ou dicloroetano a -10°C a -15°C e na presença de uma base que gera o composto de fórmula (VIII), em que A é aromático



e hidrogenação catalítica do composto de fórmula (VIII) para produzir perindopril de fórmula (II).

4. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que as proporções do composto de fórmula (VII) estão entre 0,85 e 0,90 moles por mole de composto de fórmula (I).

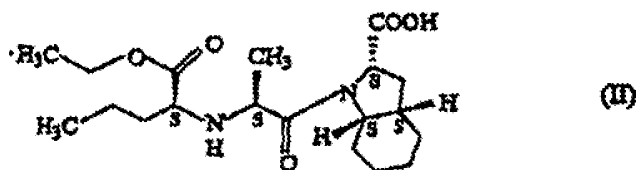
5. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que a reacção é realizada na presença de uma base orgânica seleccionada entre dietilamina, trietilamina, piridina, 2,3-diaminopiridina, 2,4-diaminopiridina, diciclo-hexilamina, e N-metilmorfolina.

6. Processo de acordo com a reivindicação 5, em que as proporções molares da base estão entre 1 e 5,0 moles por mole de composto (VII), preferivelmente em proporções molares de 1 a 3,0 moles por mole de composto (VII).

7. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que a hidrogenação catalítica do composto (VIII) para gerar o composto (II) é realizada na presença de um catalisador de metal de transição do Grupo VIII.

8. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que o composto (VIII) antes da referida hidrogenação catalítica é isolado por evaporação do solvente orgânico.

9. Processo de acordo com a reivindicação 2, em que no referido passo de hidrogenação catalítica o grupo protector de benzilo é clivado para dar o referido perindopril de fórmula (II)



10. Processo de acordo com a reivindicação 3, em que o referido composto (VIII) em conjunto com o solvente orgânico é utilizado para hidrogenação catalítica com redução concorrente do anel aromático e desbenzilação para gerar o perindopril de fórmula (II).

Lisboa, 2008-08-06