



(51) Classification internationale des brevets :
C07D 209/42 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR20 13/050017

(22) Date de dépôt international :
4 janvier 2013 (04.01.2013)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
12/00034 5 janvier 2012 (05.01.2012) FR

(71) Déposant : LES LABORATOIRES SERVIER [FR/FR];
35 rue de Verdun, F-92284 Suresnes (FR).

(72) Inventeurs : LINOL, Julie; 25 rue Léon Malandin, F-76770 Malaunay (FR). LAURENT, Stéphane; 2588, La Vieille Route, F-76190 Valliquerville (FR). GRENIER, Arnaud; 400, Hameau du Maugeudre, F-76110 Breute (FR). MATHIEU, Sébastien; 15, rue des Aulnes La Payennière, F-76290 Montivillers (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,

DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Déclarations en vertu de la règle 4.17 :

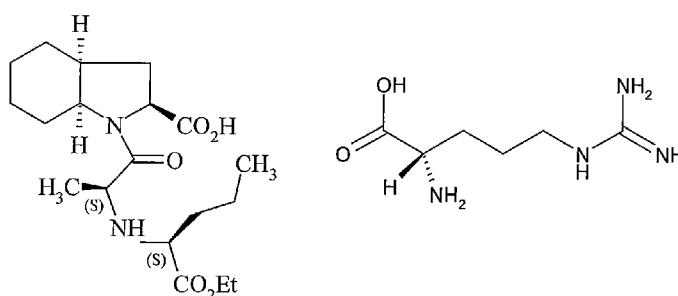
— relative au droit du déposant de demander et d'obtenir un brevet (règle 4.17.U)

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))

(54) Title : METHOD FOR THE PREPARATION OF PERINDOPRIL ARGININE SALT

(54) Titre : PROCÉDE DE PREPARATION DU SEL DE L-ARGININE DU PÉRINDOPRIL



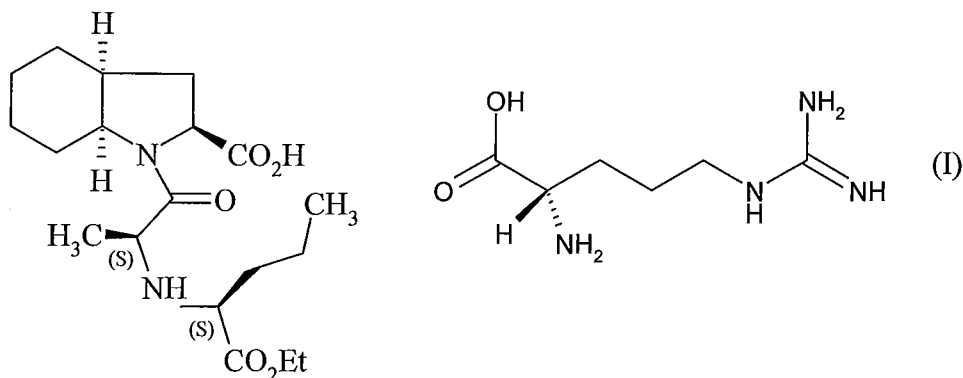
(I)

(57) Abstract : The invention relates to a method for the préparation of the compound having formula (I).

(57) Abrégé : Procédé de préparation du composé de formule (I) :

PROCEDE DE PREPARATION DU SEL DE L-ARGININE DU PÉRINDOPRIL

La présente invention concerne un procédé de préparation du sel de L-arginine du périndopril de formule (I) :



Le périndopril, ainsi que ses sels pharmaceutiquement acceptables, et plus particulièrement son sel de L-arginine, 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 périndopril dans les maladies cardiovasculaires, tout particulièrement l'hypertension artérielle, l'insuffisance cardiaque et la maladie coronaire stable.

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

Le sel de L-arginine du périndopril a été décrit pour la première fois dans le brevet européen EP 1 354 873.

Les formes cristallines alpha et bêta du sel de L-arginine du périndopril ont été décrites dans les brevets européens EP 1 989 182 et EP 2 016 051.

La forme cristalline gamma du sel de L-arginine du périndopril a été décrite dans la demande de brevet WO 2009/157018.

Compte tenu de l'intérêt pharmaceutique du périndopril L-arginine, il était primordial de l'obtenir avec un bon rendement et une excellente pureté.

Plus particulièrement, le problème était à la fois de trouver des conditions dans lesquelles la salification du périndopril par la L-arginine se fait correctement, et d'isoler facilement le sel de L-arginine du périndopril du milieu réactionnel.

En effet, la plupart des expériences menées par le Demandeur pour obtenir le sel de L-arginine du périndopril à partir de périndopril et de L-arginine ont conduit à un produit d'aspect gélatineux, très difficile à processor par la suite.

Le brevet EP 1 279 665 décrit une méthode d'obtention de sels de périndopril, plus spécifiquement le sel de tert-butylamine. La méthode décrite permet de coupler la partie N-[l-(S)-éthoxycarbonyl-butyl]-(S)-alanine à la partie (2S, 3aS, 7aS)-2-carboxyperhydroindole en évitant les impuretés de cyclisation qui résultent habituellement du couplage peptidique. Le sel de tert-butylamine du périndopril est ainsi obtenu dans l'Exemple 3 de EP 1 279 665 avec un bon rendement (80%) et une excellente pureté (99%).

Le Demandeur a appliqué le procédé décrit dans l'Exemple 3 de EP 1 279 665 à la préparation du sel de L-arginine du périndopril. Cependant, le remplacement de la tert-butylamine par la (L)-arginine en suivant par ailleurs le mode opératoire de EP 1 279 665 n'a pas permis d'obtenir le sel de L-arginine du périndopril avec un bon rendement (voir Exemple comparatif A).

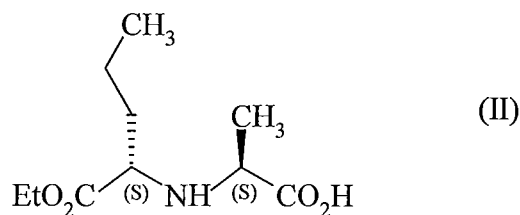
De façon surprenante, lorsque la salification est cette fois effectuée dans un système de solvants choisi parmi acétonitrile / diméthylsulfoxyde, acétate d'éthyle / diméthylsulfoxyde et acétonitrile / diméthylsulfoxyde / toluène, le sel de L-arginine du périndopril est alors obtenu avec un bon rendement et une excellente pureté, et l'isolement est grandement facilité.

Plus spécifiquement, la présente invention concerne un procédé de préparation du sel de L-arginine du périndopril par réaction entre le périndopril et la L-arginine dans un système de solvants choisi parmi :

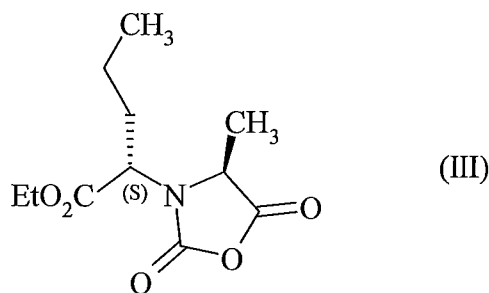
un mélange binaire d'acétonitrile et de diméthylsulfoxyde,

un mélange binaire d'acétate d'éthyle et de diméthylsulfoxyde,
 un mélange ternaire d'acétonitrile, de diméthylsulfoxyde et de toluène,
 à une température de 10 à 100°C, préférentiellement de 40 à 80°C,
 suivie de l'isolement par filtration du sel de L-arginine ainsi obtenu.

Selon un mode de réalisation de la présente invention, le périndopril (acide libre) utilisé dans la réaction est obtenu par réaction de la N-[l-(S)-éthoxycarbonyl-butyl]-(S)-alanine de formule (II) :



avec un agent d'activation, préférentiellement le N, N'-carbonyldiimidazole, le phosgène, le triphosgène, le (1,r-carbonyldi(1,2,4-triazole) ou le di(N-succinimidyl)carbonate, dans un solvant organique ou système de solvants organiques, préférentiellement l'acétonitrile, l'acétate d'éthyle ou le dichlorométhane, à une température de - 20°C à 80°C, préférentiellement de -10 à 40°C, suivie de la réaction du composé intermédiaire de formule (III) ainsi obtenu :



avec le (2S, 3aS, 7aS)-2-carboxyperhydroindole,
 à une température de 0°C à 80°C, préférentiellement de 5 à 40°C.

Par "agent d'activation", on entend un composé de formule $X_2C=O$ dans laquelle X représente un groupe partant tel que, par exemple, un atome d'halogène ou un groupement tosylate, mésylate, imidazolyle, 1,2,4-triazolyle, succinimidyle ou alkoxy éventuellement substitué.

Lorsque l'agent d'activation est le N, N'-carbonyldiimidazole, la quantité de N, N'-carbonyldiimidazole est préférentiellement comprise entre 0,8 et 1,2 mole par mole de N-[l-(S)-éthoxycarbonyl-butyl]-(S)-alanine.

La quantité de (2S, 3aS, 7aS)-2-carboxyperhydroindole est préférentiellement comprise entre 0,8 et 1,2 mole par mole de N-[l-(S)-éthoxycarbonyl-butyl]-(S)-alanine.

Selon un autre mode de réalisation de la présente invention, le périndopril (acide libre) utilisé dans la réaction est obtenu par désalification du périndopril tert-butylamine par action d'un acide.

Par désalification du périndopril tert-butylamine, on entend retour au périndopril sous forme d'acide libre.

Les exemples suivants illustrent l'invention.

Ces exemples ne conduisent pas tous à la forme cristalline delta pure.

Abréviations :

CDT	(1,1'-CarbonylDi(1,2,4-Triazole))
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DSC	(Di(N-Succinimidyl)Carbonate)
HPLC	High Performance Liquid Chromatography (Chromatographie en phase liquide à haute performance)
m/m	rapport exprimé en masse/masse

Les filtrations sont exprimées de façon standard, en kg de jus filtré par heure et par m² de surface filtrante.

EXEMPLE 1 : Sel de L-arginine du périndopril - à partir du périndopril (acide libre), dans un mélange binaire acétonitrile/DMSO 25/75 sans amorce

Le périndopril (12,5 g, 1 éq.) et la L-arginine (5,32 g - 0,9 éq) sont mis en suspension dans un mélange d'acétonitrile (20 g, d = 0,787) et de DMSO (61 g, d = 1,100). Le milieu réactionnel est chauffé à 50°C pendant une nuit. Le produit est ensuite isolé par filtration sur fritté. Le gâteau est lavé et séché.

Le périndopril arginine (14,5g) est obtenu avec un rendement de 79 % par rapport au périndopril. La phase cristalline isolée est la phase delta. La qualité HPLC du produit isolé est supérieure à 99,0 %.

Le débit de filtration des jus mères est de l'ordre de 6000 kg/h/m².

Le sel de L-arginine du périndopril ainsi obtenu est sous la forme cristalline delta. Celle-ci a le diagramme de diffraction X sur poudre suivant, mesuré sur un diffractomètre à anticathode de cuivre et exprimé en termes de distance inter-réticulaire d, d'angle de Bragg 2 θ et d'intensité relative, exprimée en pourcentage par rapport à la raie la plus intense :

Angle 2 θ (°)	Distance inter-réticulaire d [Å]	Intensité relative [%]
4,34	20,37	66,2
5,57	15,86	5,2
11,04	8,02	57,5
11,15	7,94	47,5
11,87	7,454	35,0
12,47	7,09	17,9
13,21	6,70	33,6
14,06	6,30	6,6
14,64	6,05	31,8
16,03	5,53	17,5
17,11	5,18	5,6
18,27	4,85	4,1
19,23	4,61	100
19,44	4,57	17,8
20,04	4,43	13,6
21,11	4,21	3,7
21,93	4,05	23,0
22,20	4,00	16,9
22,61	3,93	21,2
23,21	3,83	4,5
24,30	3,66	2,3
25,09	3,55	9,4
25,95	3,43	1,7
29,54	3,02	4,2

Chaque raie est considérée avoir une précision de $\pm 0,2^\circ$ en 2-thêta.

Figure 1 : Diffractogramme de la forme delta du périndopril L-arginine.

EXEMPLE 2 : Sel de L-arginine du périndopril - à partir du périndopril (acide libre), dans un mélange binaire acétonitrile/DMSO 25/75 avec amorce

Le périndopril (100 g, 1 éq.) et la L-arginine (42,6 g, 0,9 éq.) sont mis en suspension dans un mélange d'acétonitrile (220 g, d = 0,787) et de diméthylsulfoxyde (630 g, d = 1,100). Le milieu réactionnel est chauffé à 70°C pendant 3h et amorcé avec 2 % de phase delta puis refroidi à 40°C en lh. Le milieu est conservé sous agitation à 40°C pendant 18h puis refroidi à 20°C en lh. Le produit est ensuite isolé par filtration. Le gâteau est lavé et séché.

Le périndopril (L)-arginine (119 g) est obtenu avec un rendement de 79 % (amorce déduite) par rapport au périndopril. La qualité HPLC du produit isolé est supérieure à 99,0 %.

Le débit de filtration des jus mères se situe environ à 6000 kg/h/m².

EXEMPLE 3 : Procédure générale de fabrication du périndopril (acide libre) à partir de (2S, 3aS, 7aS)-2-carboxy-perhydroindole et de N-[l-(S)-éthoxycarbonyl-butyl]-(S)-alanine par activation avec le N, N'-carbonyldiimidazole.

La N-[l-(S)-éthoxycarbonyl-butyl]-(S)-alanine (65 g, 1 éq.) et le N, N'-carbonyldiimidazole (48 g, 1 éq.) sont chargés puis de l'acétonitrile (500 g) est additionné. Le milieu réactionnel est ensuite agité à une température inférieure à +10°C pendant 3h.

Le milieu réactionnel est coulé sur le (2S, 3aS, 7aS)-2-carboxyperhydroindole (50 g, 1 éq.), une nouvelle charge d'acétonitrile (80 g) est utilisée pour rincer l'équipement.

Le milieu réactionnel est ensuite agité pendant 5 h à une température inférieure à +10°C puis clarifié sur un filtre pour obtenir une solution limpide.

EXEMPLE 4 : Sel de L-arginine du périndopril - à partir de (2S, 3aS, 7aS)-2-carboxy-perhydroindole, dans un mélange binaire acétonitrile/DMSO 50/50 avec amorce

Le périndopril L-arginine (110 g) est obtenu par coulée de la solution dans l'acétonitrile de périndopril (100 g de produit) synthétisé selon la procédure générale de l'Exemple 3 sur une suspension de L-arginine (44,3 g, 0,85éq.) dans le DMSO (540 g, $d = 1,100$) à 50°C, le milieu réactionnel est amorcé avec 2% de la forme cristalline delta (composé de l'Exemple 1). Le milieu est maintenu sous agitation à 50°C pendant 15h puis refroidi à 20°C avec une pente de 0,5°C/min. La suspension est filtrée en cellule de filtration. Le rendement est de 75% (amorce déduite) par rapport au périndopril engagé. La qualité du produit isolé est supérieure à 99,0 % par HPLC.

Le débit de filtration des jus mères est d'environ 5000 kg/h/m².

EXEMPLE 5 : Sel de L-arginine du périndopril - à partir de (2S, 3aS, 7aS)-2-carboxy-perhydroindole, dans un mélange binaire acétonitrile/DMSO 75/25 avec amorce

Le périndopril L-arginine (42 g) est obtenu par coulée de la solution dans l'acétonitrile de périndopril (38 g de produit) synthétisé selon la procédure générale de l'Exemple 3 par ajout de L-arginine (17 g, 0,85 éq.) en suspension dans le diméthylsulfoxyde (78 g) à la température de 40°C et après amorçage avec 4 % massique de périndopril L-arginine sous forme delta (composé de l'Exemple 1). La filtration a lieu à 40°C en cellule de filtration.

Le rendement est de 73 % (amorce déduite) par rapport au périndopril engagé. La qualité du produit isolé est supérieure à 99,0 % par HPLC.

Le débit de filtration des jus mères est d'environ 5700 kg/h/m².

EXEMPLE 6 : Sel de L-arginine du périndopril - à partir de (2S, 3aS, 7aS)-2-carboxy-perhydroindole et de triphosgène.

La N-[l-(S)-éthoxycarbonyl-butyl]-(S)-alanine (20 g, 1 éq.), Na₂HP0₄·12 H₂O (43 g, 1,3 éq.) sont mis en suspension dans le dichlorométhane (212 g). Le milieu réactionnel est porté à reflux puis une solution de triphosgène (9,55g, 0,35 éq.) dans le dichlorométhane (64 g) est coulée. Après des lavages liquide/liquide de la phase organique à l'eau, le dichlorométhane est évaporé pour conduire à la N-[l-(S)-éthoxycarbonyl-butyl]-(S)-alanine activée de formule (III) (22 g). Celle-ci est ensuite mise en solution dans l'acétonitrile (180 g). La solution est coulée

sur le (2S, 3aS, 7aS)-2-carboxyperhydroindole (15 g, 1 éq.) et le milieu réactionnel est agité pendant environ 5 h en présence de triéthylamine (9,15 g, 1 éq.) à une température inférieure à 10°C puis clarifié sur un filtre pour obtenir une solution limpide. Le sel de L-arginine du périndopril est obtenu par ajout de L-arginine (14,5 g, 0,90 éq.) en suspension dans le DMSO (180 g) à la température de 50°C. Après un temps de contact d'environ 5h, le milieu est amorcé avec 2 % de forme delta puis agité une nuit à 50°C et filtré en cellule de filtration.

Le périndopril L-arginine (43 g) est obtenu avec un rendement de 89 % par rapport au (2S, 3aS, 7aS)-2-carboxyperhydroindole (amorce déduite). La qualité HPLC du produit isolé est supérieure à 99 %.

Le débit de filtration des jus mères est d'environ 2000 kg/h/m².

EXEMPLE 7 : Sel de L-arginine du périndopril - à partir du périndopril tert-butylamine, dans un mélange ternaire acétonitrile/ diméthylsulfoxyde / toluène 30/40/30, avec amorce

Mettre le périndopril tert-butylamine (103 g, 1 éq.) et du chlorure de sodium (5,84 g) en suspension dans le toluène (268 g, d = 0,867). Agiter à température ambiante.

Ajouter une solution d'acide chlorhydrique (57,8 mL, # 4 N, 1 éq.). Agiter 40 minutes à température ambiante. Séparer la phase toluénique de la phase aqueuse.

Laver la phase aqueuse par du toluène (2 x 90 g, d = 0,867).

A ce stade, le périndopril se trouve en solution dans le toluène à la concentration de 16% m/m.

La L-arginine (36,6 g, 0,90 éq.) et le diméthylsulfoxyde (566 g, d = 1,100) sont ajoutés et le milieu réactionnel est chauffé à 50°C pendant 5h. De l'acétonitrile (405 g, d = 0,787) est ajouté et le milieu réactionnel est amorcé avec 2 % massique de périndopril L-arginine sous forme delta (composé de l'Exemple 1).

La suspension est agitée pendant 17h puis la température est amenée à 30°C en 30 minutes.

Après 2h d'agitation, le produit est isolé par filtration. Le gâteau est lavé et séché.

Le périndopril L-arginine (95 g) est obtenu avec un rendement de 75 % (amorce déduite) par rapport au périndopril tert-butylamine. La qualité HPLC du produit isolé est supérieure à 99,8 %.

Le débit de filtration des jus mères est d'environ 4000 kg/h/m².

EXEMPLE 8 : Sel de L-arginine du périndopril - à partir du périndopril (acide libre), dans un mélange ternaire acétonitrile/DMSO/toluène 30/40/30, avec amorce

Le périndopril lyophilisé (8,3 g, 1 éq.) est mis en solution dans un mélange de toluène (43 g) et de DMSO (55 g). La L-arginine (3,9 g, 1 éq.) est introduite en suspension dans l'acétonitrile (40 g) et l'ensemble est chauffé à 50°C.

Le milieu réactionnel est amorcé avec 3 % de périndopril arginine sous la forme delta et la suspension est agitée à 50°C pendant 22h.

Le produit est isolé par filtration.

Le périndopril L-arginine (9 g) est obtenu avec un rendement de 73 % (amorce déduite) par rapport au périndopril. La qualité HPLC du produit isolé est supérieure à 99 %.

EXEMPLE 9 : Sel de L-arginine du périndopril - à partir du périndopril tert-butylamine, dans un mélange binaire acétate d'éthyle/DMSO 55/45, avec amorce

Dans un réacteur charger le périndopril erbumine (200g, 1 éq.), du méthyl tétrahydroiuranne (700g) et de l'acide méthanesulfonique (43,5g, 1 éq.).

Filtrer l'insoluble et ajouter sur la solution la L-arginine (78,8g, 1 éq) et du DMSO (500 g).

Distiller le méthyl tétrahydroiuranne et chauffer à 70°C pendant 1h.

Ajouter de l'acétate d'éthyle (600 g) et amorcer avec 2 % de périndopril arginine de forme cristalline delta.

Refroidir à 25°C en 4 heures, filtrer et laver le produit avec un mélange acétate d'éthyle/DMSO.

Le périndopril L-arginine (217 g amorce déduite) est obtenu avec un rendement de 88 % par rapport au périndopril. La qualité HPLC du produit isolé est supérieure à 99 %.

Le débit de filtration des jus mères est supérieur à 1500 kg/h/m².

EXEMPLE 10 : Sel de L-arginine du périndopril - à partir du périndopril (acide libre), dans un mélange ternaire acétonitrile/DMSO/toluène 45/50/5, avec amorce

Dans un réacteur, charger le périndopril lyophilisé (30 g, 1 éq.), le DMSO (100 g) et la L-arginine (13,8 g, 1 éq.). Le milieu est chauffé à 70°C pendant 2h puis un mélange d'acétonitrile (90 g) et de toluène (10 g) est ajouté. Le milieu réactionnel est amorcé avec 2 % de périndopril arginine de forme cristalline delta et la suspension est agitée pendant 2h à 70°C.

Refroidir à 25°C en environ 4 heures, filtrer et laver le produit avec de l'acétonitrile et du DMSO.

Le périndopril L-arginine (41 g amorce déduite) est obtenu avec un rendement de 92 % par rapport au périndopril.

La qualité HPLC du produit isolé est supérieure à 99 %.

Le débit de filtration des jus mères est supérieur à 1500 kg/h/m².

EXEMPLE comparatif A : Adaptation du mode de l'Exemple 3 de EP 1 279 665 à l'obtention du sel de L-arginine du périndopril

Le réacteur est préalablement refroidi à 0°C. La N-[l-(S)-éthoxycarbonyl-butyl]-(S)-alanine (80 g - 1 éq.) et le dichlorométhane (1325 g, d = 1,325) sont introduits. Le N, N'-carbonyldiimidazole (71,5 g - 1,2 éq.) et 0,336 L de dichlorométhane sont additionnés sur le milieu. La température du milieu est préalablement amenée à -5°C avant ajout du (2S, 3aS, 7aS)-2-carboxyperhydroindole (81 g - 1,3 éq.). Après 2h30 de temps de contact, le milieu est mis à sec puis repris avec de l'eau (1200 g, d = 1,00). Après acidification de la solution aqueuse (avec 185 ml d'une solution d'HCl 4N), la solution est extraite avec du dichlorométhane (2517,5 g, d = 1,325) et la phase aqueuse est saturée en NaCl. La phase organique est mise à sec et le résidu de mise à sec repris avec de l'acétate d'éthyle (1176,6 g, d = 0,902). La L-arginine est alors ajoutée (68 g- 1,06 éq.) et le milieu est maintenu sous agitation la nuit à 50°C.

La filtration du milieu se révèle impossible car le solide est d'aspect collant. Le solide est extrait du réacteur par démontage de la cuve.

Rendement (sur titre)= 1,6 %.

EXEMPLE comparatif B : selon l'Exemple 6 de la demande de brevet WO 2009/157018

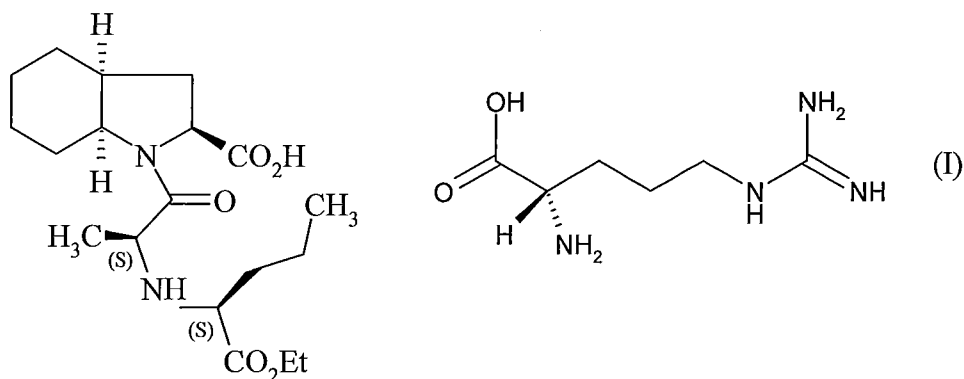
Le périndopril (30g) et la L-arginine (13,8g) sont mis en suspension dans le toluène (130 g, d = 0,867) à température ambiante. Le milieu est placé au reflux pendant une heure. Puis de

l'acétonitrile (1180,5 g, $d = 0,787$) est additionné à 80°C. Après maintien d'une heure sous agitation à cette température, la suspension est filtrée en cellule sous 0,3 bar d'azote.

Le débit moyen de filtration des jus mères a été mesuré à 100 kg/h/m². Le produit isolé est d'aspect collant et de couleur rose pâle. Le rendement pondéral est de 46,5%. La qualité HPLC du produit isolé est de l'ordre de 83 %.

REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation du sel de L-arginine du périndopril, de formule (I) :



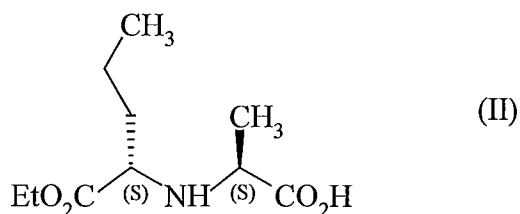
par réaction entre le périndopril et la L-arginine dans un système de solvants choisi parmi :

- un mélange binaire d'acétonitrile et de diméthylsulfoxyde,
- un mélange binaire d'acétate d'éthyle et de diméthylsulfoxyde,
- un mélange ternaire d'acétonitrile, de diméthylsulfoxyde et de toluène,

à une température de 10 à 100°C,

suivie de l'isolement par filtration du sel de L-arginine ainsi obtenu.

2. Procédé de préparation du sel de L-arginine du périndopril selon la revendication 1, dans lequel le périndopril est obtenu par réaction de laN-[1-(S)-éthoxycarbonyl-butyl]-(S)-alanine de formule (II) :

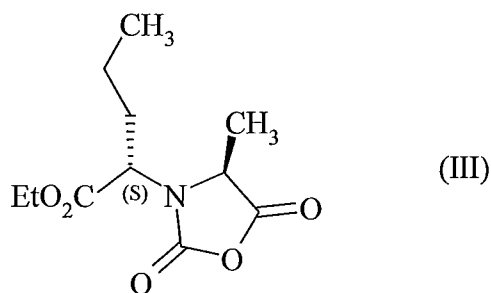


avec un agent d'activation de formule $X_2C=O$ dans laquelle X représente un groupe partant,

dans un solvant organique ou système de solvants organiques,

à une température de -20 à 80°C,

suivie de la réaction du composé intermédiaire de formule (III) ainsi obtenu :



avec le (2S, 3aS, 7aS)-2-carboxyperhydroindole,
à une température de 0 à 80°C,

puis le périndopril ainsi obtenu est mis en réaction avec la L-arginine selon le procédé de la revendication 1.

3. Procédé de préparation du sel de L-arginine du périndopril selon la revendication 2, où l'agent d'activation est le N, N'-carbonyldiimidazole, le phosgène, le triphosgène, le (l,l'-carbonyldi(1,2,4-triazole) ou le di(N-succinimidyl)carbonate.
4. Procédé de préparation du sel de L-arginine du périndopril selon la revendication 3, où l'agent d'activation est le N, N'-carbonyldiimidazole et la quantité de N, N'-carbonyldiimidazole est comprise entre 0,8 et 1,2 moles par mole de N-[1-(S)-éthoxycarbonyl-butyl]-(S)-alanine.
5. Procédé de préparation du sel de L-arginine du périndopril selon l'une quelconque des revendications 2 à 4, où la quantité de (2S, 3aS, 7aS)-2-carboxyperhydroindole est comprise entre 0,8 et 1,2 moles par mole de N-[1-(S)-éthoxycarbonyl-butyl]-(S)-alanine.
6. Procédé de préparation du sel de L-arginine du périndopril selon la revendication 1, dans lequel le périndopril est obtenu par désalification du périndopril tert-butylamine par action d'un acide, puis le périndopril ainsi obtenu est mis en réaction avec la L-arginine selon le procédé de la revendication 1.

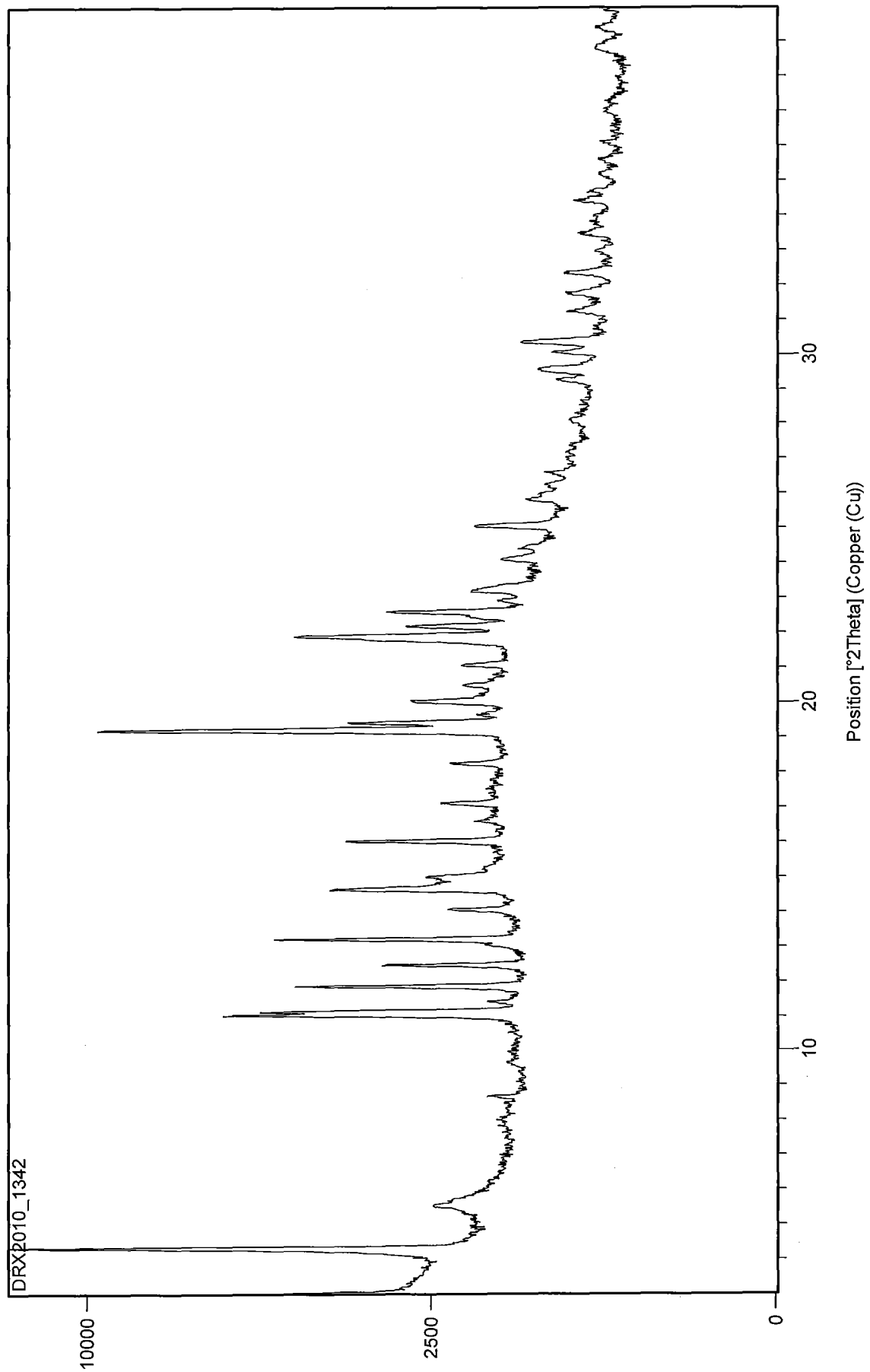


Figure n°1 : Diffractogramme de la forme delta du périndopril L-arginine

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2013/050017

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D209/42

ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification System followed by classification symbols)

C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal , BIOSIS, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Wo 2009/157018 A2 (MATRIX LAB LTD [IN] ; JETTI RAMAKOTESWARA RAO [IN] ; RAVAL CHETAN KANAI Y) 30 December 2009 (2009-12-30) cited in the application claims ; example 6	1-6
Y	Wo 2007/099216 A2 (SERVIER LAB [FR] ; COQUEREL GERARD [FR] ; LEFEBVRE LOÏC [FR] ; SOUVIE JEA) 7 September 2007 (2007-09-07) claim 4 ; example 1 & EP 2 016 051 A2 (SERVIER LAB [FR]) 21 January 2009 (2009-01-21)	1-6
Y	Wo 2007/099217 A1 (SERVIER LAB [FR] ; COQUEREL GERARD [FR] ; LEFEBVRE LOÏC [FR] ; SOUVIE JEA) 7 September 2007 (2007-09-07) claims 5-7 ; example 1 -/--	1-6



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Spécial catégories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 March 2013

Date of mailing of the international search report

18/03/2013

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Frel on , Di di er

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2013/050017

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	& EP 1 989 182 A1 (SERVIER LAB [FR]) 12 November 2008 (2008-11-12) -----	
Y	EP 1 864 973 A1 (SOCHINAZ SA [CH]) 12 December 2007 (2007-12-12) page 8, line 1; example 7 -----	1-6
Y	EP 1 279 665 A2 (ADIR [FR]) 29 January 2003 (2003-01-29) cited in the application page 7, paragraph 0032; examples 2,3 -----	1-6
A	EP 2 161 257 A1 (APOTEX PHARMACHEM INC [CA]) 10 March 2010 (2010-03-10) claims 4-14; example 1 -----	1-6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR2013/050017

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See Supplementary sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

The International Searching Authority has determined that this international application contains multiple (groups of) inventions, as follows:

1. Claims 1-6 (in part)

A method for preparing the L-arginine salt of perindopril, characterised by the acetonitrile/DMSO mixture

2. Claims 1-6 (in part)

A method for preparing the L-arginine salt of perindopril, characterised by the ethyl acetate/DMSO mixture

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2013/050017

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2009157018	A2	30-12-2009	AU 2009263737 A1 30-12-2009
		CA 2729604 A1 30-12-2009	
		EP 2318365 A2 11-05-2011	
		US 2011301357 A1 08-12-2011	
		WO 2009157018 A2 30-12-2009	
WO 2007099216	A2	07-09-2007	AT 465992 T 15-05-2010
		AU 2007220434 A1 07-09-2007	
		BR PI0708291 A2 24-05-2011	
		CA 2643803 A1 07-09-2007	
		CN 101389604 A 18-03-2009	
		DK 2016051 T3 09-08-2010	
		EA 200801772 A1 27-02-2009	
		EP 2016051 A2 21-01-2009	
		ES 2345291 T3 20-09-2010	
		FR 2897865 A1 31-08-2007	
		HR P20100357 T1 31-07-2010	
		JP 2009529500 A 20-08-2009	
		KR 20080106947 A 09-12-2008	
		MA 30277 B1 02-03-2009	
		MY 143557 A 31-05-2011	
		NZ 570366 A 27-05-2011	
		PT 2016051 E 13-05-2010	
		RS 51431 B 30-04-2011	
		SI 2016051 T1 30-07-2010	
		US 2009186934 A1 23-07-2009	
		WO 2007099216 A2 07-09-2007	
		ZA 200807025 A 25-11-2009	
WO 2007099217	A1	07-09-2007	AU 2007220435 A1 07-09-2007
		BR PI0708278 A2 24-05-2011	
		CA 2644467 A1 07-09-2007	
		CN 101389603 A 18-03-2009	
		EA 200801777 A1 27-02-2009	
		EP 1989182 A1 12-11-2008	
		FR 2897866 A1 31-08-2007	
		GE P20125433 B 26-03-2012	
		JP 2009534295 A 24-09-2009	
		KR 20080106948 A 09-12-2008	
		KR 20120001818 A 04-01-2012	
		MA 30276 B1 02-03-2009	
		NZ 570367 A 31-03-2011	
		US 2009203758 A1 13-08-2009	
		WO 2007099217 A1 07-09-2007	
		ZA 200807024 A 28-04-2010	
EP 1864973	A1	12-12-2007	NONE
EP 1279665	A2	29-01-2003	EP 1279665 A2 29-01-2003
		SI 1279665 T1 30-06-2008	
EP 2161257	A1	10-03-2010	AU 2009212902 A1 18-03-2010
		CA 2677563 A1 03-03-2010	
		EP 2161257 A1 10-03-2010	
		US 2010056802 A1 04-03-2010	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2013/050017

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
INV. C07D209/42
ADD.

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
C07D

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)
EPO-Internal , BIOSIS, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	Wo 2009/157018 A2 (MATRIX LAB LTD [IN] ; JETTI RAMAKOTESWARA RAO [IN] ; RAVAL CHETAN KANAIIY) 30 décembre 2009 (2009-12-30) cité dans la demande revendications ; exemple 6 -----	1-6
Y	Wo 2007/099216 A2 (SERVIER LAB [FR] ; COQUEREL GERARD [FR] ; LEFEBVRE LOÏC [FR] ; SOUVIE JEA) 7 septembre 2007 (2007-09-07) revendication 4 ; exemple 1 & EP 2 016 051 A2 (SERVIER LAB [FR]) 21 janvier 2009 (2009-01-21) -----	1-6
Y	wo 2007/099217 A1 (SERVIER LAB [FR] ; COQUEREL GERARD [FR] ; LEFEBVRE LOÏC [FR] ; SOUVIE JEA) 7 septembre 2007 (2007-09-07) revendications 5-7 ; exemple 1 -/-	1-6



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

7 mars 2013

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

18/03/2013

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Frelon, Didier

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2013/050017

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
	& EP 1 989 182 AI (SERVIER LAB [FR]) 12 novembre 2008 (2008-11-12) -----	
Y	EP 1 864 973 AI (SOCHINAZ SA [CH]) 12 décembre 2007 (2007-12-12) page 8, ligne 1; exemple 7 -----	1-6
Y	EP 1 279 665 A2 (ADIR [FR]) 29 janvier 2003 (2003-01-29) cité dans la demande page 7, alinéa 0032; exemples 2,3 -----	1-6
A	EP 2 161 257 AI (APOTEX PHARMACHEM INC [CA]) 10 mars 2010 (2010-03-10) revendications 4-14; exemple 1 -----	1-6

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR2013/05Q017

Cadre n°. II Observations - lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 2 de la première feuille)

Le rapport de recherche internationale n'a pas été établi en ce qui concerne certaines revendications conformément à l'article 17.2)a) pour les raisons suivantes :

1. ☐ Les revendications n^{os} se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration chargée de la recherche internationale n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir :

2. ☐ Les revendications n^{os} parce qu'elles se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier :

3. ☐ Les revendications n^{os} parce qu'elles sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

Cadre n°. III Observations - lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 3 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

voir feuille supplémentaire

1. ☐ Comme toutes les taxes additionnelles exigées ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.

2. ☒ Comme toutes les revendications qui se prêtent à la recherche ont pu faire l'objet de cette recherche sans effort particulier justifiant des taxes additionnelles, l'administration chargée de la recherche internationale n'a sollicité le paiement d'aucunes taxes de cette nature.

3. ☐ Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n^{os} :

4. ☐ Aucunes taxes additionnelles demandées n'ont été payées dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n^{os} :

Remarque quant à la réserve ☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant et, le cas échéant, du paiement de la taxe de réserve.

☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant mais la taxe de réserve n'a pas été payée dans le délai prescrit dans l'invitation.

☐ Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR PCT/ISA/ 210

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs (groupes d') inventions dans la demande internationale, à savoir :

1. revendications : I-6(en partie)

procédé de préparation du sel de L-arginine du péri ndopri l
caractérisé par le mélange acétoni tri l e/DMSO

2. revendications : I-6(en partie)

procédé de préparation du sel de L-arginine du péri ndopri l
caractérisé par le mélange acétate d'éthyl e/DMSO

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2013/050017

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
W0 2009157018 A2	30-12-2009	AU 2009263737 A1 CA 2729604 A1 EP 2318365 A2 US 2011301357 A1 W0 2009157018 A2	30-12-2009 30-12-2009 11-05-2011 08-12-2011 30-12-2009
W0 2007099216 A2	07-09-2007	AT 465992 T AU 2007220434 A1 BR PI0708291 A2 CA 2643803 A1 CN 101389604 A DK 2016051 T3 EA 200801772 A1 EP 2016051 A2 ES 2345291 T3 FR 2897865 A1 HR P20100357 T1 JP 2009529500 A KR 20080106947 A MA 30277 B1 MY 143557 A NZ 570366 A PT 2016051 E RS 51431 B SI 2016051 T1 US 2009186934 A1 W0 2007099216 A2 ZA 200807025 A	15-05-2010 07-09-2007 24-05-2011 07-09-2007 18-03-2009 09-08-2010 27-02-2009 21-01-2009 20-09-2010 31-08-2007 31-07-2010 20-08-2009 09-12-2008 02-03-2009 31-05-2011 27-05-2011 13-05-2010 30-04-2011 30-07-2010 23-07-2009 07-09-2007 25-11-2009
W0 2007099217 A1	07-09-2007	AU 2007220435 A1 BR PI0708278 A2 CA 2644467 A1 CN 101389603 A EA 200801777 A1 EP 1989182 A1 FR 2897866 A1 GE P20125433 B JP 2009534295 A KR 20080106948 A KR 20120001818 A MA 30276 B1 NZ 570367 A US 2009203758 A1 W0 2007099217 A1 ZA 200807024 A	07-09-2007 24-05-2011 07-09-2007 18-03-2009 27-02-2009 12-11-2008 31-08-2007 26-03-2012 24-09-2009 09-12-2008 04-01-2012 02-03-2009 31-03-2011 13-08-2009 07-09-2007 28-04-2010
EP 1864973 A1	12-12-2007	AUCUN	
EP 1279665 A2	29-01-2003	EP 1279665 A2 SI 1279665 T1	29-01-2003 30-06-2008
EP 2161257 A1	10-03-2010	AU 2009212902 A1 CA 2677563 A1 EP 2161257 A1 US 2010056802 A1	18-03-2010 03-03-2010 10-03-2010 04-03-2010