

PŘÍHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2002 - 3291

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **05.04.2001**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **06.04.2000**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2000/0004379**

(33) Země priority: **FR**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12.02.2003**
(Věstník č. 2/2003)

(86) PCT číslo: **PCT/FR01/01026**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/058868**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 209/42

C 07 K 1/02

(71) Přihlašovatel:

**LES LABORATOIRES SERVIER, Courbevoie Cedex,
FR;**

(72) Původce:

**Langlois Pascal, Saint Eustache la Foret, FR;
Turbe Hugues, Willers-Escalles, FR;**

(74) Zástupce:

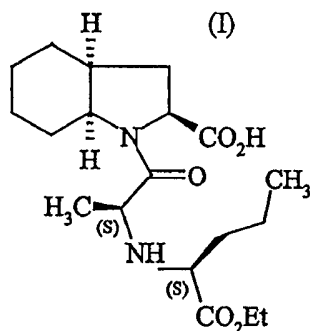
**Guttmann Michal JUDr. Ing., Nad Štolou 12, Praha 7,
17000;**

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Způsob syntézy perindoprilu a jeho
farmaceuticky přijatelných solí**

(57) Anotace:

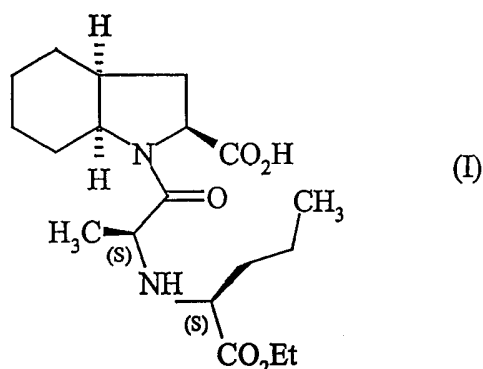
Předložené řešení se týká způsobu průmyslové výroby perindoprilu obecného vzorce I a jeho farmaceuticky přijatelných solí.



ZPŮSOB SYNTÉZY PERINDOPRILU A JEHO FARMACEUTICKY PŘIJATELNÝCH SOLÍ

Oblast techniky

Předložený vynález se týká způsobu průmyslové výroby perindoprilu obecného vzorce (I):



a jeho farmaceuticky přijatelných solí.

Dosavadní stav techniky

Perindopril a také jeho farmaceuticky přijatelné soli, zejména pak jeho *tert*-butylaminová sůl, mají cenné farmakologické vlastnosti.

Jeho hlavní význam spočívá v inhibici enzymu, který konvertuje angiotensin I (nebo kininázu II), jenž umožňuje na jedné straně prevenci konverze dekapektidu angiotensinu I na oktapeptid angiotensin II (vazokonstriktor) a na straně druhé prevenci degradace bradykininu (vazodilatátor) na inaktivní peptid. Tyto dva způsoby účinku přispívají k významným účinkům perindoprilu při kardiovaskulárních poruchách, zejména pak arteriální hypertenzi a srdeční insuficienci.

Perindopril, jeho příprava a terapeutické použití bylo popsáno v evropské patentové přihlášce EP 0 049 658.

Dále je důležité, že tuto sloučeninu, která je z farmaceutického hlediska významná, lze dobře vyrábět v průmyslovém měřítku v dobrém výtěžku a zejména ve výborném stupni čistoty.

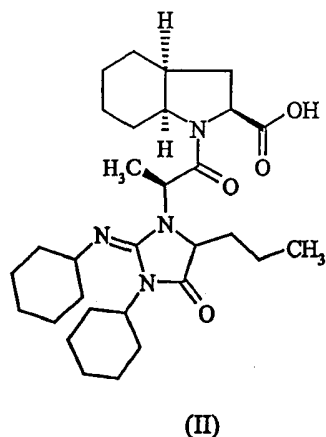
V přihlášce vynálezu EP 0 308 341 se popisuje průmyslová výroba perindoprilu zahrnující kopulaci benzylesteru (2*S*,3*aS*,7*aS*)-oktahydroindol-2-karboxylové kyseliny s

ethylesterem s *N*-[(*S*)-1-karboxybutyl]-(*S*)-alaninu, odstranění chránicí skupiny z karboxylové skupiny na heterocyklu katalytickou hydrogenací.

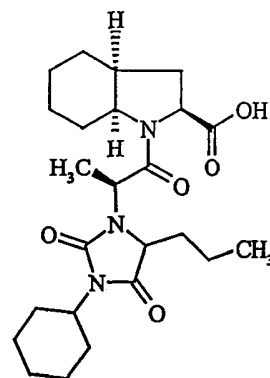
Tento způsob výroby perindoprilu je výhodný z hlediska dobrého výtěžku z výchozích látek, pro které byla již průmyslová výroba popsána.

Nicméně čistota perindoprilu získaná tímto způsobem není dostačující a je vyžadován další purifikační krok k získání perindoprilu v takové kvalitě, která umožňuje jeho použití jako farmaceuticky aktivní složky.

Vskutku, za podmínek popsanych ve výše uvedené přihlášce vynálezu se získá perindopril kontaminovaný významnými množstvími nečistot, které mají vzorce (II) a (III):



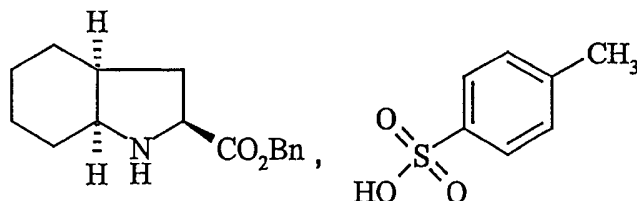
(II)



(III)

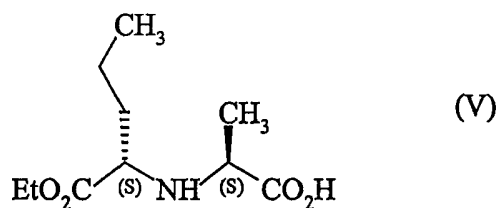
Přihlašovatel zde předkládá nový způsob průmyslové výroby, kterým lze připravit perindopril v takovém stupni čistoty, jenž ho umožňuje použít jako farmaceuticky aktivní složky, a množství látek vzorců (II) a (III) je menší než 0,2%, resp. 0,1%.

Podrobněji se předložený vynález týká způsobu průmyslové výroby perindoprilu, vyznačující se tím, že zahrnuje reakci benzylesteru vzorce (IV):



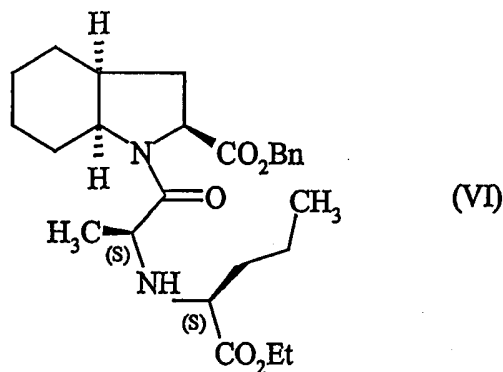
(IV)

ve kterém Bn reprezentuje benzylovou skupinu, se sloučeninou vzorce (V):



v ethylacetátu, v přítomnosti 1-hydroxybenzotriazolu v množství od 0,4 do 0,6 mol na mol použité sloučeniny vzorce (IV) a v přítomnosti dicyklohexylkarbodiimidu v množství od 1 do 1,2 mol na mol sloučeniny vzorce (IV) za absence triethylaminu nebo v přítomnosti triethylaminu v množství, které je menší než nebo rovné 1 mol na mol používané sloučeniny vzorce (IV), výhodně méně než nebo rovné 0,25 mol na mol používané sloučeniny vzorce (IV), při teplotě od 20 do 77°C,

čímž se po izolaci získá sloučenina vzorce (VI):



kde Bn reprezentuje benzylovou skupinu,

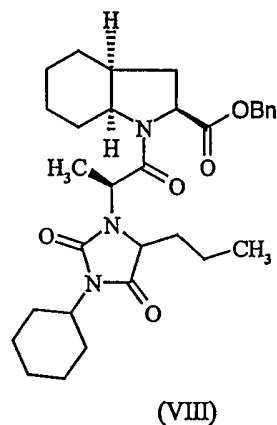
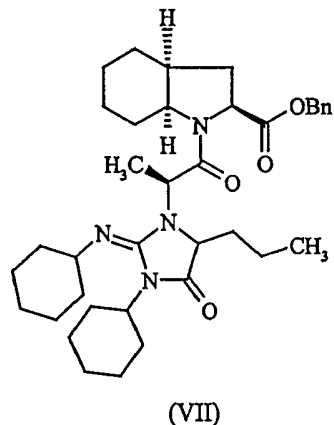
z karboxylové skupiny heterocyklu se odstraní chránicí skupina katalytickou hydrogenací, čímž se získá perindopril vzorce (I),

který se konvertuje, pokud je třeba, na farmaceuticky přijatelnou sůl, např. *tert*-butylaminová sůl.

Způsob je zejména důležitý kvůli následujícím důvodům:

Kopulace benzylesteru vzorce (IV) se sloučeninou vzorce (V) v alkalickém prostředí bylo popsáno v patentové přihlášce EP 0 308 341, ale za těchto popsanych podmínek (použití 3 molů sloučeniny vzorce (V), 3 molů triethylaminu, 3,8 molů 1-hydroxybenzotriazolu a 2,9 mol dicyklohexylkarbodiimidu na mol používané sloučeniny vzorce (IV) vzniká mnoho sekundárních produktů.

Zejména, získaná sloučenina vzorce (VI) obsahuje významná množství (5 až 15%) nečistot vzorců (VII) a (VIII), které při debenzylaci vedou k nečistotám vzorců (II) a (III)



- Přihlašovatel neočekávaně zjistil, že snížení, nebo dokonce vynechání, triethylaminu při kopulačním kroku, umožňuje omezit množství nečistot vzorců (VII) a (VIII) ve sloučenině vzorce (VI) na méně než 1,5%.
- Katalytickou hydrogenací sloučeniny vzorce (VI) se získá perindopril s daleko lepší čistotou a zejména množství nečistot vzorců (II) a (III) je menší než 0,2%, resp. 0,1%.
- Navíc snížení množství sloučeniny vzorce (V), 1-hydroxybenzotriazolu a dicyklohexylkarbodiimidu při kopulačním kroku umožňuje získat sloučeninu vzorce (VI) prakticky v takovém množství jako by se používalo větší množství činidel, čímž je tento způsob v průmyslovém měřítku mnohem výhodnější.

Příklady uvedené níže ilustrují předložený vynález, ale nemají ho nikterak limitovat.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Benzyl-(2*S*,3*aS*,7*aS*)-1-((2*S*)-2-[(1*S*)-1-(ethoxykarbonyl)-butylamino]-propionyl}-oktahydro-1*H*-indol-2-karboxylát:

Za stálého míchání se do reaktoru zavede 1 kg benzylesteru paratoluensulfonátu (2*S*,3*aS*,7*aS*)-oktahydroindol-2-karboxylové kyseliny, 0,06 kg triethylaminu, 4,6 l

ethylacetátu a po 10 minutách míchání při pokojové teplotě se přidá 0,52 kg *N*-[(*S*)-ethoxykarbonyl-1-butyl]-(*S*)-alanin, 0,15 kg 1-hydroxybenzotriazolu a 0,5 kg dicyklohexylkarbodiimidu. Heterogenní směs se pak za stálého míchání zahřívá při teplotu 30°C po dobu 3 hodin a následně ochladí na teplotu 0°C a filtruje. Filtrát se pak promyje a zahušťuje do sucha, čímž se získá požadovaný produkt ve výtěžku 92%.

Příklad 2

(2*S*,3*aS*,7*aS*)-1-[(2*S*)-2-[(1*S*)-1-(ethoxykarbonyl)-butylamino]-propionyl]-oktahydro-1*H*-indol-2-karboxylová kyselina

Zbytek získaný v předchozím kroku (1 kg) se rozpustí v 1 l methyl-cyklohexanu a roztok se převede od hydrogenátoru, přidá se 0,13 kg 5% palladia na aktivním uhlí suspendovaného v 0,4 l methyl-cyklohexanu a následně voda.

Směs se pak hydrogenuje za tlaku 0,5 bar při teplotě od 15 do 30°C, dokud se neabsorbují teoretické množství vodíku. Po odstranění katalyzátoru filtrací se vodná fáze z filtrátu promyje methyl-cyklohexanem a pak lyofilizuje, čímž se získá požadovaný produkt ve výtěžku 94%.

Příklad 3

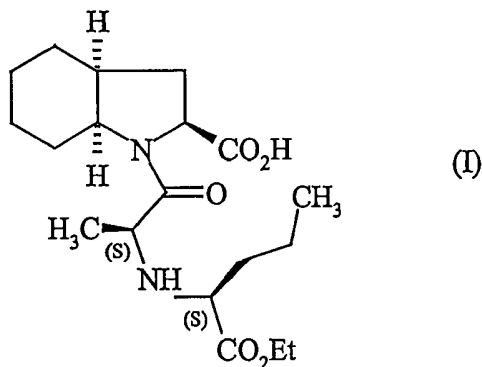
Terc-butylamin (2*S*,3*aS*,7*aS*)-1-[(2*S*)-2-[(1*S*)-1-(ethoxykarbonyl)-butylamino]-propionyl]-oktahydro-1*H*-indol-2-karboxylové kyseliny

Lyofilizát získaný v předchozím kroku (1 kg) se rozpustí v 14 l ethylacetátu, pak se přidá 0,2 kg *terc*-butylaminu a 2 l ethylacetátu. Vzniklá suspenze se zahřívá při refluxu, dokud se zcela nerozpustí a výsledný roztok se pak filtruje a chladí za stálého míchání na teplotu 15 – 20°C.

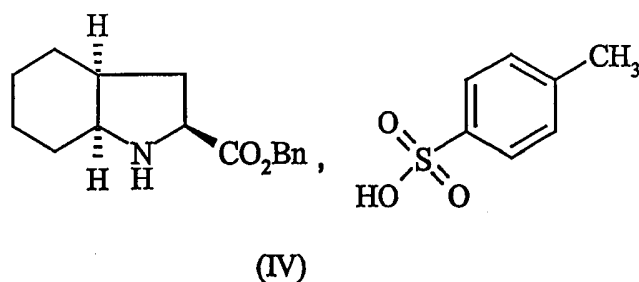
Získaný precipitát se pak odfiltruje, pomocí ethylacetátu se z něj opět udělá pasta, poté se suší a mele, čímž se získá požadovaný produkt ve výtěžku 95%.

PATENTOVÉ NÁROKY

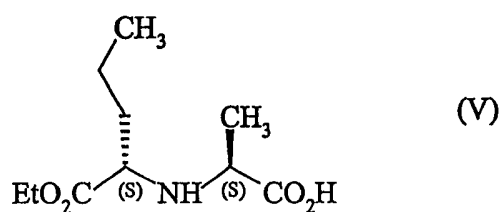
1. Způsob průmyslové výroby perindoprilu obecného vzorce (I):



a jeho farmaceuticky přijatelných solí, vyznačující se tím, že benzylester vzorce (IV):

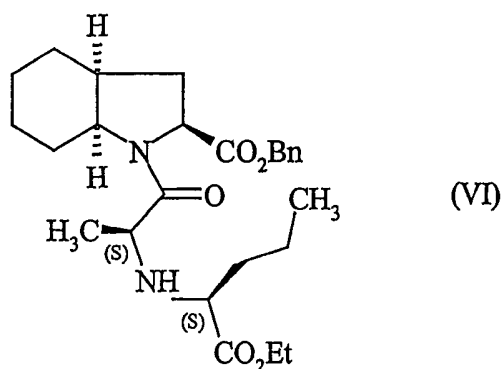


ve kterém Bn reprezentuje benzylovou skupinu,
reaguje se sloučeninou vzorce (V):



v ethylacetátu, v přítomnosti 1-hydroxybenzotriazolu v množství od 0,4 do 0,6 mol na mol použité sloučeniny vzorce (IV) a v přítomnosti dicyklohexylkarbodiimidu v množství od 1 do 1,2 mol na mol sloučeniny vzorce (IV) za absence triethylaminu nebo v přítomnosti triethylaminu v množství, které je menší než nebo rovné 1 mol na mol používané sloučeniny vzorce (IV), při teplotě od 20 do 77°C,

čímž se po izolaci získá sloučenina vzorce (VI):

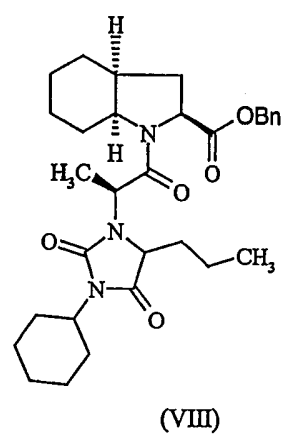
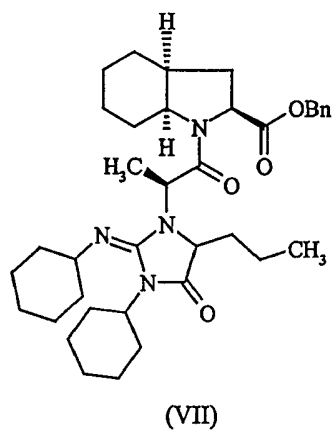


kde Bn reprezentuje benzylovou skupinu,

z karboxylové skupiny heterocyklu se odstraní chránicí skupina katalytickou hydrogenací, čímž se získá perindopril vzorce (I),

který se konvertuje, pokud je třeba, na farmaceuticky přijatelnou sůl.

2. Způsob výroby perindoprilu podle nároku 1, **vyznačující se tím, že perindopril je ve formě *terc*-butylaminové soli.**
3. Způsob výroby podle nároku 1, **vyznačující se tím, že kopulační reakci se provádí za absence triethylaminu.**
4. Způsob výroby podle nároku 1, **vyznačující se tím, že kopulační reakce se provádí v přítomnosti triethylaminu v množství, které je menší nebo rovno 1 mol na mol používané sloučeniny vzorce (IV).**
5. Způsob výroby podle nároku 4, **vyznačující se tím, že kopulační reakce se provádí v přítomnosti triethylaminu v množství, které je menší nebo rovno 0,25 mol na mol používané sloučeniny vzorce (IV).**
6. Způsob výroby podle kteréhokoliv z nároků 1 až 5, **vyznačující se tím, že sloučenina vzorce (VI) se získá s nečistotami sloučenin vzorců (VII) a (VIII), jejichž množství je menší než 1,5%.**



7. Způsob přípravy podle kteréhokoliv z nároků 1 až 6, vyznačující se tím, že perindopril se získá s nečistotami sloučenin vzorců (II) a (III), jejichž množství je menší než 0,2%, resp. 0,1%.

