



INSTITUTO NACIONAL  
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

(11) Número de Publicação: **PT 1565485 E**

(51) Classificação Internacional:

**C07K 5/62** (2006.01) **A61K 38/05** (2006.01)

**A61P 9/00** (2006.01)

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

(22) Data de pedido: **2003.11.18**

(30) Prioridade(s): **2002.11.18 GB 0226885**

(43) Data de publicação do pedido: **2005.08.24**

(45) Data e BPI da concessão: **2007.01.24**  
**003/2007**

(73) Titular(es):

**CIPLA LTD.**

**289, BELLASIS ROAD, MUMBAI CENTRAL**  
**MUMBAI 400 008**

**IN**

(72) Inventor(es):

**DHARMARAJ RAMACHANDRA RAO**  
**RAJENDRA NARAYANRAO KANKAN**

**IN**

**IN**

(74) Mandatário:

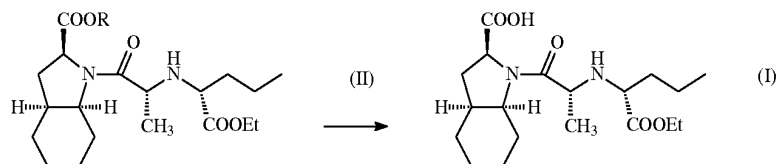
**MARIA SILVINA VIEIRA PEREIRA FERREIRA**  
**RUA CASTILHO, N.º 50, 5º - ANDAR 1269-163 LISBOA**

**PT**

(54) Epígrafe: **PERINDOPRIL**

(57) Resumo:

**RESUMO**  
**"PERINDOPRIL"**



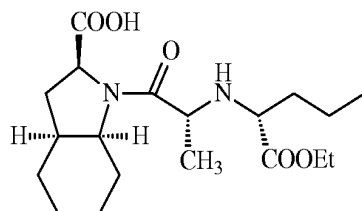
Um sal farmacologicamente aceitável de perindopril de fórmula (I) é feito a partir de um composto precursor protegido de fórmula (II) em que R representa um grupo protector carboxílico, cujo processo compreende a sujeição de um composto de fórmula (II) a desprotecção do grupo carboxílico COOR ligado ao anel heterocíclico de modo a originar o correspondente ácido livre, cuja desprotecção é levada a cabo na presença de uma base que forma um sal farmacologicamente aceitável com o referido ácido livre formado pela referida desprotecção.

**DESCRIÇÃO**  
**"PERINDOPRIL"**

Esta invenção relaciona-se com um processo para preparar um sal de perindopril farmacologicamente aceitável, e uma sua nova forma polimórfica.

Perindopril é a denominação comum internacional do ácido (2S,3aS,7aS)-1-{2-[1-(etoxicarbonil)-(S)-butilamino]-(S)-propionil}-octahidroindole-2-carboxílico. O Perindopril é conhecido ter aplicação terapêutica como um inibidor da enzima (ACE) conversora de angiotensina. A ACE é uma peptidildipeptidase que cataliza a conversão da angiotensina I a angiotensina II, bem como causando a degradação de bradiquinina. A angiotensina II é um vasoconstritor que também estimula a secreção de aldosterona pelo córtex supra-renal. A inibição de ACE tem, portanto, mostrado ter utilidade terapêutica em pacientes padecendo de estados de doenças tais como hipertensão e insuficiência cardíaca congestiva. Adicionalmente, foi descoberto que os inibidores de ACE são úteis no tratamento de patologias cognitivas.

O perindopril tem a seguinte fórmula estrutural (I)



(I)

O perindopril é descrito na Patente dos Estados Unidos da América nº 4508729. Os processos preparativos descritos nesta patente dos Estados Unidos da América são levados a cabo num meio alcoólico, e na presença de uma agente desidratante neutro e um cianoborohidreto orgânico ou inorgânico. Os processos de desprotecção podem ser levados a cabo onde necessário, por exemplo com referência a hidrólise e/ou hidrogenólise.

A patente dos Estados Unidos da América nº 4914214 descreve um processo para a preparação de perindopril e seu sal de *t*-butilamina. O processo compreende a condensação de um éster de (2*S*,3*aS*,7*aS*)-2-carboxiperhidroindole protegido com o diastereoisómero (*S,S*) de *N*-[(*S*)-1-carbetoxibutil]-(*S*)-alanina, seguido por desprotecção empregando carvão contendo paládio a 5% e água. É seguidamente adicionada butilamina terciária para originar o sal *t*-butilamina de perindopril.

O pedido de patente PCT WO 01/87835 descreve uma nova forma cristalina, nomeadamente a forma cristalina *a*, do sal *t*-butilamina de perindopril, processos de a preparar e formulações farmacêuticas contendo-a.

O pedido de patente PCT WO 01/87836 descreve uma nova forma cristalina, nomeadamente a forma cristalina *3*, do sal *t*-butilamina de perindopril, processos de a preparar e formulações farmacêuticas contendo-a.

O pedido de patente PCT WO 01/87835 descreve uma nova forma cristalina, nomeadamente a forma cristalina *y*, do sal *t*-butilamina de perindopril, processos de a preparar e formulações farmacêuticas contendo-a.

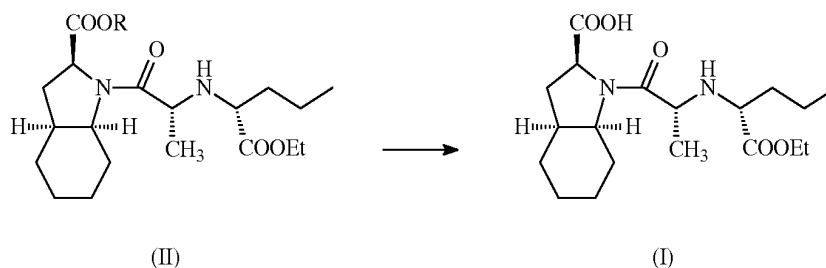
O pedido de patente PCT WO 01/58868 descreve um processo de preparar perindopril ou seus sais farmacologicamente aceitáveis, cujo processo providencia perindopril, ou um seu sal, com pureza melhorada. Mais particularmente, o nível de impurezas conhecido associado a perindopril ou um seu sal, preparado de acordo com o pedido de patente PCT WO 01/58868, é descrito como sendo inferior a 0,2 ou 0,1 % em peso. Os passos do processo intermediário são levados a cabo na presença de 1-hidroxibenzotriazole, diciclohexilcarbodiimida e opcionalmente trietilamina, e a uma temperatura no intervalo de 20 a 77 EC, seguido por desprotecção e onde requerido conversão do sal.

Os processos da técnica antecedente para a preparação de perindopril, ou seus sais farmacologicamente aceitáveis, tenderam de uma forma geral a ser morosos e resultaram muitas vezes em impurezas associadas indesejáveis, tais como os análogos de dicetopiperazina. Existe, portanto, uma necessidade de um processo melhorado para preparar perindopril, ou seus sais farmacologicamente aceitáveis, que aliviam os problemas mencionados atrás.

Nós desenvolvemos agora um processo para preparar um sal de perindopril farmacologicamente aceitável, que é vantajoso em termos do tempo reaccional mais rápido comprado com processos conhecidos para a preparação de um sal de perindopril farmacologicamente aceitável, e também obviando a produção de impurezas indesejáveis de modo a se conseguir um produto de pureza elevada.

De acordo com um aspecto da presente invenção, é providenciado um processo para preparar um sal de

perindopril farmacologicamente aceitável de fórmula (I) a partir de um composto precursor protegido de fórmula (II)



em que R representa um grupo protector carboxilo, cujo processo compreende a sujeição de um composto de fórmula (II) a desprotecção do grupo carboxílico COOR ligado ao anel heterocíclico a fim de originar o ácido livre correspondente, cuja desprotecção é levada a cabo na presença de uma base que forma um sal farmacologicamente aceitável com o referido ácido livre formado pela referida desprotecção.

Tipicamente, R pode representar qualquer grupo protector carboxilo adequado que pode ser removido selectivamente por um processo de acordo com a presente invenção. Preferencialmente, R pode representar aralquilo opcionalmente substituído, especialmente benzilo opcionalmente substituído. R pode, portanto, representar tipicamente benzilo não substituído; alternativamente pode ser empregue benzilo substituído, tal como benzilo 4-halogeno substituído, ou 4-C<sub>1-4</sub> alcoxi substituído, especialmente 4-Cl benzilo, ou 4-metoxibenzilo.

Adequadamente, a desprotecção como empregue num processo de acordo com a presente invenção pode compreender

hidrogenólise na presença de um catalizador de metal nobre, preferencialmente paládio em carvão.

O processo da presente invenção é vantajoso em conseguir um produto de pureza elevada. Um sal farmacologicamente aceitável de perindopril preparado por um processo de acordo com a presente invenção é preferencialmente superior a cerca de 99 % p/p puro; e mais preferencialmente superior a cerca de 99,5 % p/p puro. A pureza de um sal farmacologicamente aceitável de perindopril preparado por um processo de acordo com a presente invenção pode ser adicionalmente aumentada por um passo de cristalização opcional num solvente adequado, tal como acetato de etilo, isopropanol ou semelhantes, de modo a se obter um sal farmacologicamente aceitável de perindopril que seja preferencialmente cerca de 99,8 % p/p puro.

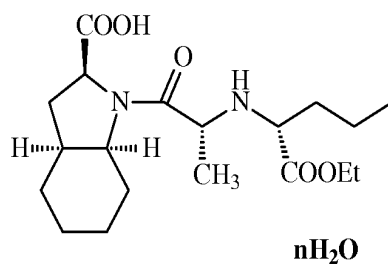
Preferencialmente, a base empregue no processo da presente invenção é seleccionada afim de formar um sal farmacologicamente aceitável com o ácido livre formado pela desprotecção como indicado atrás, pelo qual é possível obter um sal farmacologicamente aceitável de perindopril directamente a partir de um tal processamento de reacção. Numa concretização particularmente preferida de acordo com a presente invenção a base compreende *t*-butilamina e como tal um processo preferido da presente invenção pode providenciar um sal de *t*-butilamina de perindopril altamente puro directamente a partir do processo reaccional.

De acordo com a concretização preferida atrás da presente invenção, é providenciado um processo para preparar a *t*-butilamina de perindopril (que é bem conhecido

daqueles peritos na técnica como sendo erbumina de perindopril) a partir de um composto precursor protegido de fórmula (II) substancialmente como aqui anteriormente descrito (preferencialmente um composto precursor de benzilo protegido de fórmula (II) onde R representa benzilo), cujo processo compreende a sujeição de um composto de fórmula (II) para desprotecção (preferencialmente por hidrogenólise na presença de um catalizador de metal nobre tal como paládio em carvão) do grupo COOR carboxílico ligado ao anel heterocíclico a fim de originar o correspondente ácido livre, cuja desprotecção é levada a cabo na presença de *t*-butilamina a fim de formar o sal *t*-butilamina de perindopril.

Adequadamente um composto precursor de fórmula (II) é dissolvido inicialmente num solvente alcanol, tal como isopropanol ou semelhante, seguido pela adição da base a este. Isto é adicionalmente seguido pela desprotecção do grupo carboxílico COOR, adequadamente pela adição de paládio em carvão e hidrogenação durante várias horas. O solvente alcanol é concentrado adequadamente sob vácuo e substituído por um solvente imiscível com água, tal como acetato de etilo ou semelhante. Os sólidos resultantes podem seguidamente ser arrefecidos e filtrados para originar um sal de perindopril farmacologicamente aceitável.

O processo de acordo com a presente invenção substancialmente como descrito aqui anteriormente poderá compreender adicionalmente hidratar um sal farmacologicamente aceitável de perindopril obtido pelo processo a fim de originar um sal de perindopril hidratado farmacologicamente aceitável de fórmula (Ia)

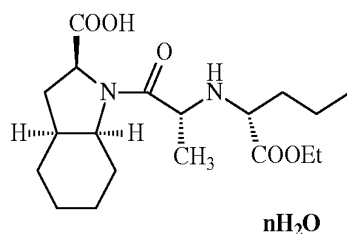


(Ia)

em que  $n$  é um inteiro de 1 a 5, ou um recíproco dos inteiros 2 a 5. A hidratação pode ser por via da adição de água ou por secagem no ar. A hidratação pode ser por via da adição da água ou secagem no ar, e preferencialmente o *t*-butilamina de perindopril é hidratado para originar o monohidrato de *t*-butilamina de perindopril.

Preferencialmente  $n$  é 1, pelo qual um monohidrato de sal de perindopril farmacologicamente aceitável é formado por um processo de acordo com a presente invenção.

O processo da presente invenção produz um sal de perindopril farmacologicamente aceitável opcionalmente na forma hidratada. Em particular, é produzido um sal de perindopril hidratado farmacologicamente aceitável de fórmula (Ia)



(Ia)

em que  $n$  é um inteiro de 1 a 5, ou um recíproco dos inteiros 2 a 5. Preferencialmente,  $n$  é 1. Um sal de

perindopril hidratado farmacêuticamente aceitável preferido de fórmula (Ia) é o sal *t*-butilamina. Numa concretização particularmente preferida, o processo da presente invenção produz monohidrato de *t*-butilamina (ou erbumina) de perindopril.

O processo da presente invenção poderá também produzir monohidrato de *t*-butilamina de perindopril possuindo um difractograma de raios-X, ou substancialmente o mesmo difractograma de raios-X, como exibido na Figura 1. Mais particularmente, o monohidrato de *t*-butilamina de perindopril pode ser caracterizado como possuindo um padrão de difracção de pó de raios-X com picos característicos (2 $\theta$ ): 9,5504, 14,8600, 15,7486, 16,5400, 20,0400, 21,0499, 22,0600, 24,1744, 26,3300 e 27,1600.

Os dados de caracterização adicional para o monohidrato de *t*-butilamina de perindopril como obtidos por difracção de raios-X são mostrados na Tabela 1 seguinte.

Tabela 1

Pico N°	$2\theta$ (graus)	d (Å)	I/II	FWHM (graus)	Intensidade (Counts)	I Integrado (Counts)
1	8,6400	10,22611	10	0,57600	151	6899
2	9,5504	9,25324	73	0,50470	1090	28204
3	10,5940	8,34394	5	0,97200	79	4071
4	13,6000	6,50569	6	0,42860	91	2112
5	14,1400	6,25844	14	0,47120	215	5210
6	14,8600	5,95678	22	0,59000	332	10293
7	15,7486	5,62262	75	0,14270	1111	49244
8	16,5400	5,35533	30	0,72500	450	15749
9	17,5400	5,05220	16	0,67120	231	9128
10	18,6100	4,76406	17	0,56000	249	7981
11	20,0400	4,42722	31	0,51660	458	13471
12	21,0499	4,21704	100	0,90700	1488	63860
13	22,0600	4,02618	50	0,59480	747	23998
14	23,1600	3,83738	17	0,71720	253	12014
15	24,1744	3,67860	47	0,50030	705	17912
16	24,8000	3,58721	5	0,26000	73	1463
17	26,3300	3,38213	31	0,94000	468	19402
18	27,1600	3,28062	20	0,68500	292	9230
19	28,4444	3,13534	15	0,96890	223	11023
20	30,8000	2,90071	7	0,59340	99	3196
21	31,8000	2,81173	9	0,65600	130	4356
22	32,5600	2,74782	11	0,61340	163	4411
23	33,2400	2,69314	6	0,75000	95	3116
24	34,1800	2,62120	4	0,64000	61	2155
25	35,4728	2,52857	7	0,85430	104	4353
26	36,8838	2,43502	6	0,61900	93	2985
27	38,7340	2,32285	4	0,50800	55	1432

O perindopril tem utilidade terapêutica como um inibidor de ACE.

Um paciente pode necessitar de tratamento para inibir ACE, por exemplo quando o paciente está sofrendo de hipertensão, deficiência cardíaca congestiva, ou semelhantes. A inibição de ACE reduz os níveis de angiotensina II e assim inibe os efeitos vasopressor, hipertensivo e hiperaldosteronémico causados. A inibição de ACE deveria também potenciar níveis endógenos de bradiquinina. Uma quantidade inibitória de ACE efectiva de perindopril como providenciada de acordo com a presente invenção é aquela quantidade que é efectiva na inibição de ACE num paciente em sua necessidade que resulta, por exemplo, num efeito hipotenso.

No tratamento efectivo de um paciente, o perindopril pode ser administrado em qualquer forma ou modo que torne o composto disponível biologicamente em quantidades efectivas, incluindo as vias oral e parentérica. Por exemplo, o perindopril pode ser administrado oralmente, subcutaneamente, intramuscularmente, intravenosamente, transdermicamente, intranasalmente, rectalmente, e semelhantes. A administração oral é geralmente preferida. Um perito na técnica de preparar formulações pode seleccionar prontamente a forma e o modo de administração adequado dependendo do estado da doença a ser tratada e do estágio da doença.

O perindopril pode ser administrado na forma de composições farmacêuticas ou medicamentos que são preparados por combinação de perindopril com veículos, diluentes ou excipientes farmacêuticamente aceitáveis para esse fim, cuja proporção e natureza são determinados pela via de administração escolhida, e prática farmacêutica padrão.

Por "farmaceuticamente aceitável" é entendido que o veículo, diluente ou excipiente deva ser compatível com perindopril como providenciado de acordo com a presente invenção, e não ser nocivo para um seu recipiente.

As composições farmacêuticas ou medicamentos são preparados de uma maneira bem conhecida na técnica farmacêutica. O veículo, diluente ou excipiente poderá ser um material sólido, semi-sólido, ou líquido, que pode servir como um veículo ou meio para o componente activo. Veículos diluentes ou excipientes adequados, são bem conhecidos na técnica. As composições farmacêuticas poderão ser adaptadas para uso oral ou parentérico e poderão ser administrados ao paciente na forma de comprimidos, cápsulas, supositórios, soluções, suspensões ou semelhantes.

As composições farmacêuticas poderão ser administradas oralmente, por exemplo, com um diluente inerte ou com ou com um veículo edível. Poderão estar contidas em cápsulas de gelatina ou comprimidas em comprimidos. Para o propósito de administração terapêutica oral, um monohidrato de acordo com a presente invenção poderá ser incorporado com excipientes e utilizado na forma de comprimidos, cápsulas, elixires, suspensões, xaropes e semelhantes.

Os comprimidos, pílulas, cápsulas, e semelhantes podem também conter um ou mais dos seguintes adjuvantes: aglutinantes, tais como celulose microcristalina, goma tragacanta ou gelatina; excipientes, tais como amido ou lactose; agentes desintegrantes tais como ácido algínico, amido de milho e semelhantes; lubrificantes, tais como estearato de magnésio; fluidificantes, tais como dióxido de

silício coloidal; e agentes adoçantes, tais como sacarose ou sacarina. Quando a forma unitária de dosagem é uma cápsula, poderá conter, adicionalmente a materiais do tipo acima, um veículo líquido tal como polietilenoglicol ou um óleo gordo. Outras formas de dosagem unitárias poderão conter outros materiais vários que modificam a forma física da unidade de dosagem, por exemplo, como revestimentos. Assim, os comprimidos ou pílulas poderão ser revestidos com açúcar, goma laca, ou outros agentes de revestimento entérico. Um xarope poderá conter, adicionalmente ao componente activo, sacarose como um agente adoçante e certos conservantes. Os materiais utilizados na preparação destas várias composições deverão ser farmacêuticamente puros e não tóxicos nas quantidades utilizadas.

Para o propósito de administração parentérica, o perindopril poderá ser incorporado numa solução ou suspensão. As soluções ou suspensões poderão também incluir um ou mais dos seguintes adjuvantes: diluentes estéreis tais como água para injeção, solução aquosa saturada de cloreto de sódio, óleos fixados, polietilenoglicóis, glicerina, propilenoglicol ou outros solventes sintéticos; agentes anti-bacterianos tais como álcool benzílico ou metilparabeno; antioxidantes tais como ácido ascórbico ou bissulfito de sódio; agentes quelantes tais como ácido etilenodiaminotetraacético; e tampões tais como acetatos, citratos ou fosfatos. A preparação parentérica pode estar incluída em ampolas, seringas descartáveis ou *vials* de dose múltipla feitos de vidro ou plástico.

A presente invenção irá agora ser adicionalmente ilustrada pelos seguintes Figuras e Exemplos, que não limitam o objectivo da invenção de qualquer maneira.

Figura 1: Padrão de difracção de raios-X de monohidrato de erbumina de perindopril de acordo com a presente invenção. A amostra foi analisada utilizando um difractómetro de raios-X Shimadzu-6000. A fonte utilizada foi radiação monocromática K de Cu possuindo um comprimento de onda de 1,5406 Å. A Fenda Divergente utilizada foi 1°. A Fenda de Recebimento foi 0,30 mm. O contador de Cintilação foi utilizado como o detector, com o intervalo sendo desde 3° a 40° (2θ) com uma velocidade de varrimento de 2° por minuto.

### **Exemplo 1**

O éster benzílico do ácido (2S,3aS,7aS)-1-{2-[1-(etoxicarbonil)-(S)-butilamino]-(S)-propionil]-octahidroindole-2-carboxílico, nomeadamente benzilperindopril, (10 gms) foi dissolvido em isopropanol (100 ml). A uma solução límpida, foram adicionados, *t*-butilamina (2,5 gms) e paládio a 10% p/p em carvão (2 gms). A mistura reaccional foi hidrogenada a uma pressão de 1 kg/cm<sup>2</sup> durante 2 horas.

A massa reaccional foi filtrada para remover o catalisador. O solvente foi concentrado sob vácuo e o isopropanol foi substituído por adição simultânea de acetato de etilo. Os sólidos obtidos foram arrefecidos a 0 EC e filtrados para se obter erbumina de perindopril (7,8 gms).

### **Exemplo 2**

Erbumina de perindopril (10 gms) foi suspenso em acetona (80 ml). A este foi adicionada água (0,4 ml) e o conteúdo aquecido para dissolver os sólidos e arrefecido à

temperatura ambiente. A pasta resultante foi filtrada para se obter monohidrato de erbumina de perindopril (9,4 gms).

### **Exemplo 3**

Erbumina de perindopril (20 gms) foi suspenso em acetato de etilo (300 ml). A este foi adicionada água (1,5 ml) e o conteúdo aquecido para dissolver os sólidos e arrefecido a 10 EC. A pasta resultante foi filtrada para se obter monohidrato de erbumina de perindopril (17 gms).

### **Exemplo 4**

Erbumina de perindopril (5 gms) foi suspenso em acetonitrilo (75 ml). A este foi adicionada água (0,4 ml) e o conteúdo aquecido para dissolver os sólidos e arrefecido a 0 EC. A pasta resultante foi filtrada para se obter monohidrato de erbumina de perindopril (2,9 gms).

### **Exemplo 5**

Erbumina de perindopril (20 gms) foi suspenso em acetato de etilo (300 ml). O conteúdo foi aquecido para dissolver os sólidos e arrefecido a 10 EC. A pasta resultante foi filtrada e seca ao ar possuindo uma humidade relativa de pelo menos 75 % para originar monohidrato de erbumina de perindopril (17 gms).

### **Exemplo 6**

#### Preparação do monohidrato de erbumina de perindopril

Materiais de Partida:-

- |                                   |          |
|-----------------------------------|----------|
| 1. Erbumina de perindopril anidro | = 10 gm. |
| 2. Álcool isopropílico            | = 70 ml. |
| 3. Água                           | = 2 ml.  |
| 4. Acetato de etilo               | = 85 ml. |

Procedimento :-

1. Carregar 10 gm de erbumina de perindopril (anidro) num balão de fundo redondo. Adicionar 70 ml de álcool isopropílico. Agitar durante 1/2 h. (aproximadamente 95 % de produto dissolvido).
2. Adicionar 2 ml de água. Agitar durante 15 min (foi obtida uma solução límpida).
3. Agitar a massa reaccional a 38 - 40 °C durante 2 h.
4. Remover por destilação completamente o álcool isopropílico sob vácuo (abaixo dos 600 mm) abaixo de 40°C. (foi observado um material tipo gel).
5. Carregar com 30 ml de acetato de etilo. Agitar durante 15 min abaixo de 40°C (foi observada uma solução límpida). Destilar sob vácuo abaixo de 40°C (foi observado um semi-sólido).
6. Carregar 40 ml de acetato de etilo a 36 - 38°C. Agitar durante 15 min (foi observado um sólido livre).
7. Agitar 1 h à temperatura ambiente (25 - 30 °C). (Foi observado um sólido cristalino livre).
8. Arrefecer a 10 °C. Agitar durante 2 h.
9. Filtrar o sólido filtrado e lavar com 15 ml de acetato de etilo. Secar por sucção durante 2 h.
10. Secar sob vácuo abaixo de 40°C durante 12 h.

Teor de água = 3,2 - 3,8 %

PF = 145 - 150 °C.

### **Exemplo 7**

Foram preparados os seguintes comprimidos:

(a) Formulação I:

	<b>Intensidades</b>		
	<b>2 mg</b>	<b>4 mg</b>	<b>8 mg</b>
<b>Componentes</b>			
Monohidrato de Erbumina de Perindopril	2 mg	4 mg	8 mg
Amido de milho	5 mg	10 mg	20 mg
Lactose anidra	12,5 mg	25,0 mg	100,0 mg
Celulose microcristalina	25,10 mg	50,20 mg	100,40 mg
Estearato de magnésio	0,4	0,8	1,6
<b>Peso total</b>	45,0 mg	90,0 mg	180,0 mg

Procedimento: Peneirar os componentes atrás através dos crivos respectivos. Misturar os componentes num misturador adequado. Comprimir os comprimidos nos dispositivos adequados.

(b) Formulação II:

	<b>Intensidades</b>		
	<b>2 mg</b>	<b>4 mg</b>	<b>8 mg</b>
<b>Componentes</b>			
Monohidrato de Erbumina de Perindopril	2 mg	4 mg	8 mg
Amido de milho	10 mg	10	10 mg
Lactose anidra	25 mg	25,0 mg	25,0 mg
Celulose microcristalina	52,2 mg	49,20 mg	45,20 mg
Óxido de ferro amarelo	-	1,0	-
Óxido de ferro vermelho	-	-	1,0
Óleo de rícino hidrogenado	0,8 mg	0,8 mg	0,8 mg
<b>Peso total</b>	90,0 mg	90,0 mg	90,0 mg

Procedimento:

1) Dissolver o Monohidrato de Erbumina de Perindopril em etanol.

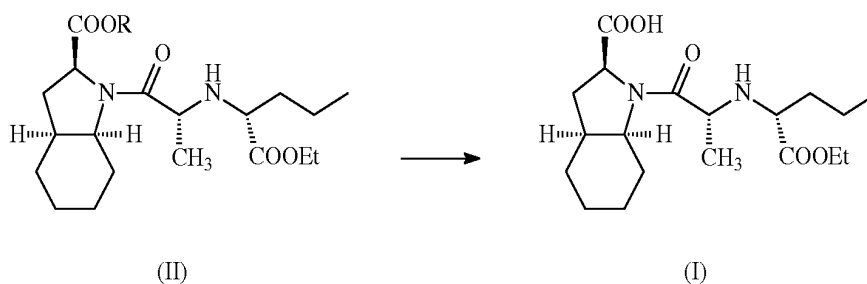
2) Granular os componentes atrás excepto o óleo de rícino hidrogenado com a solução atrás. Secar os grânulos e dimensionar.

3) Lubrificar com óleo de rícino hidrogenado num misturador adequado. Comprimir os grânulos num dispositivo adequado.

Lisboa, 28 de Fevereiro de 2007

## REIVINDICAÇÕES

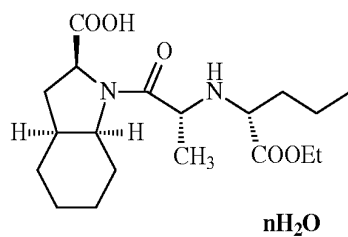
1. Um processo para preparar um sal de perindopril farmacologicamente aceitável de fórmula (I) a partir de um composto precursor protegido de fórmula (II)



em que R representa um grupo protector carboxilo, cujo processo compreende a sujeição de um composto de fórmula (II) a desprotecção do grupo carboxílico COOR ligado ao anel heterocíclico de modo a originar o ácido livre correspondente, cuja desprotecção é levada a cabo na presença de uma base que forma um sal farmacologicamente aceitável com o referido ácido livre formado pela referida desprotecção.

2. Um processo de acordo com a reivindicação 1, em que R representa um aralquilo opcionalmente substituído.
3. Um processo de acordo com a reivindicação 2, em que R representa benzilo não substituído.
4. Um processo de acordo com a reivindicação 2, em que R representa benzilo 4-halogeno substituído, ou 4-C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>alcoxyi substituído.

5. Um processo de acordo com a reivindicação 4, em que R representa 4-Cl benzilo, ou 4-metoxibenzilo.
6. Um processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, em que a desprotecção compreende hidrogenólise na presença de um catalisador de metal nobre.
7. Um processo de acordo com a reivindicação 6, em que o catalizador metal nobre compreende paládio em carvão.
8. Um processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, em que referida base compreende *t*-butilamina.
9. Um processo de acordo com a reivindicação 1, em que a desprotecção é levada a cabo na presença de *t*-butilamina a fim de formar o sal *t*-butilamina de perindopril.
10. Um processo de acordo com a reivindicação 9, em que R representa benzilo não substituído.
11. Um processo de acordo com a reivindicação 9 ou 10, em que a desprotecção compreende hidrogenólise na presença de paládio em carvão.
12. Um processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, que compreende adicionalmente hidratar um sal de perindopril farmacologicamente aceitável obtido pelo referido processo a fim de originar um sal de perindopril hidratado farmacologicamente aceitável de fórmula (Ia)



(Ia)

em que  $n$  é um inteiro de 1 a 5, ou um recíproco dos inteiros 2 a 5.

13. Um processo de acordo com a reivindicação 12, em que  $n$  é 1.

14. Um processo de acordo com a reivindicação 12 ou 13, em que  $t$ -butilamina de perindopril é hidratado para originar monohidrato de  $t$ -butilamina de perindopril.

Lisboa, 28 de Fevereiro de 2007

SHIMADZU XRD-6000 CuK $\alpha$  (1.54060 Å) 40 kV, 30 mA Fendas: Ds:1,00 grau, Ss:1,0 grau, RS: 0,30 mm

teta-2Teta (deg) Companhia: DIFRACÇÃO DE RAIOS-X

