

# CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com  
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI  
CARRERA 4 No. 72 - 35  
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

92  
R  
Teléfono: (57-1) 347 3611  
Telefax: (57-1) 211 8650  
(57-1) 540 0860

Señora Jefe de la  
**DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**  
Superintendencia de Industria y Comercio  
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-058277- -00004-0000

Fecha: 2007-06-15 17:35:43 Dep. 2020 NUECREACIONES  
Eleva: 379 FASE NACIONAL II  
Folios: 2

Trámite : 011  
Evento : 379  
Actuación : 538

Referencia : Expediente No. 05.058.277  
Asunto : Solicitud de Patente para **PERINDOPRIL**  
Solicitante : **CIPLA LIMITED**  
Clase : A61K 038/005, A61P 009/000, C07K 005/062  
Publicada en : La Gaceta No. **576** Del 31 de mayo de 2007  
Fecha de Solicitud : 15 de junio de 2005

1. Yo, Emilio FERRERO, identificado como aparece al pie de mi firma, actuando como apoderado en el asunto de la referencia, atentamente, solicito se efectúe el examen de patentabilidad de la solicitud en referencia presentada de acuerdo con el Capítulo II del PCT y según lo establecido en el artículo 44 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Para tal efecto presento junto con este escrito el recibo por valor de \$202.000.00, que corresponde a la tasa fijada según lo dispuesto en la resolución No. 36155 de 28 de diciembre de 2006.

2. Ruego atentamente a la Señora Jefe se sirva ordenar que se anexe este recibo para que se efectúe dicho examen y se continúe con el trámite de la solicitud.

Señora Jefe,

EMILIO FERRERO  
T.P.A. No. 31.929

COLO-12092-841-003-0  
ASGJGG\ID-113226\WPC12092  
No. M-2007-113226\ASG

93  
95

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



RECIBO DE PAGO  
Nº 00176089-2  
FECHA: 26/11/2007  
VALOR: \$ 37.416.000,00

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 75,915  
FECHA : NOVIEMBRE 26 DE 2007

\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*

| DEPOSITANTE       | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | Nº. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO      |
|-------------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|---------------|
| CAVELIER ABOGADOS | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 48325382 | 26/11/2007 | 37,416,000.00 |

\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*

| PANT. RENTISTICO          | CONCEPTO                               | TOTAL CONCEPTO |
|---------------------------|----------------------------------------|----------------|
| 1 50003-01-01 SOLICITUDES | 114 PTO CAP-III EXAMEN DE PATENTIBILIZ | 202,000.00     |
|                           | TOTAL :                                | 202,000.00     |

SOM: DOSCIENTOS DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : \_\_\_\_\_

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

0010:12092-841-003-0

**DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 05-058277

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **576** DE

FECHA **31 DE MAYO DE 2007** EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA LEY

EXPIRA EL **31 DE AGOSTO DEL 2007**

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI ☐ \_\_\_\_\_

NO ☒ X \_\_\_\_\_

**United States Patent** [19]  
**Vincent et al.**

[11] **Patent Number:** **4,914,214**  
[45] **Date of Patent:** **Apr. 3, 1990**

[54] **PROCESS FOR THE INDUSTRIAL  
SYNTHESIS OF PERINDOPRIL**

[75] **Inventors:** Michel Vincent, Bagnoux; Jean  
Ballards, Anthony; Bernard  
Marchand, Checy, Georges Remond,  
Versailles, all of France

[73] **Assignee:** Adir Et Cie, Neuilly-sur-Seine,  
France

[21] **Appl. No.:** **245,446**

[22] **Filed:** **Sep. 16, 1988**

[30] **Foreign Application Priority Data**

Sep. 17, 1987 [FR] France ..... 87 12896

[51] **Int. Cl.:** ..... C07D 209/18

[52] **U.S. Cl.:** ..... 548/492

[58] **Field of Search:** ..... 548/492

*Primary Examiner*—David B. Springer  
*Attorney, Agent, or Firm*—Gordon W. Huesch

[57] **ABSTRACT**

Process for the industrial synthesis of perindopril, in which (2S,3aS,7aS)-2-carboxyperhydroindole is condensed with N-[(S)-1-carbethoxybutyl]-(S)-alanine after protection of the carboxyl group, the product resulting from the condensation being then subjected to deprotection of the carboxyl carried by the heterocyclic ring.

The (2S,3aS,7aS)-2-carboxyperhydroindole and N-[(S)-1-carbethoxybutyl]-(S)-alanine are themselves obtained in excellent conditions from 2-carboxyindole and from L-alanine respectively, both available on an industrial scale.

**5 Claims, No Drawings**

(19) AUSTRALIAN PATENT OFFICE

(54) Title  
Method for synthesis of perindopril and its pharmaceutically acceptable salts

(51) 6 International Patent Classification(s)  
C07D 209/42 C07K 001/02

(21) Application No: 2001248470 (22) Application Date: 2001.04.05

(87) WIPO No: W001/58860

(30) Priority Data

|             |            |              |
|-------------|------------|--------------|
| (31) Number | (32) Date  | (33) Country |
| UU 04379    | 2000.04.06 | FR           |
|             |            | 7            |

(43) Publication Date: 2001.08.20

(43) Publication Journal Date: 2001.11.01

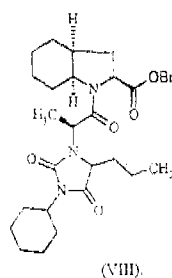
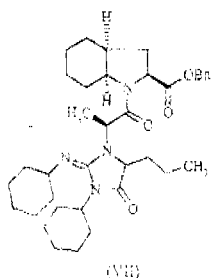
(71) Applicant(s)  
Les Laboratoires Servier

(72) Inventor(s)  
Turbe, Hugues; Langlois, Pascal

(74) Agent/Attorney  
Watermark Patent & Trademark Attorneys, 290 Burwood Road,  
Hawthorn, VIC, 3122

(56) Related Art  
EP 0308341  
VINCENT M. ET AL: "Synthesis and ACE Inhibitory Activity of the Stereoisomers of Perindopril (S 9490) and Perindoprilate (S 9780)", Drug Design and Discovery, vol. 9, no. 1, 1992, pages 11-28

- 5 -



- The Applicant has found, unexpectedly, that the reduction, or even omission, of triethylamine in the coupling step, has made it possible to restrict the levels of impurities of formulae (VII) and (VIII) in the compound of formula (VI) to less than 1.5 %.
- The catalytic hydrogenation of the compound of formula (VI) so obtained yields perindopril of far better purity, and in particular with levels of impurities of formulae (II) and (III) of less than 0.2 % and 0.1 %, respectively.
- In addition, the reduction, in the coupling step, of the amount of compound of formula (V), of 1-hydroxybenzotriazole and of dicyclohexylcarbodiimide, enables a yield of compound of formula (VI) to be obtained that is as good as that obtained with larger amounts of reagents, thus making the process far more advantageous on an industrial scale.

The Examples below illustrate the invention but do not limit it in any way.

**Example 1: Benzyl (2S,3aS,7aS)-1-[(2S)-2-[(1S)-1-(ethoxycarbonyl)-butylamino]-propionyl]-octahydro-1H-indole-2-carboxylate:**

There are introduced into a reactor, with stirring, 1 kg of (2S,3aS,7aS)-octahydroindole-2-carboxylic acid benzyl ester para-toluenesulfonate, 0.06 kg of triethylamine, 4.6 litres of ethyl acetate and then, after stirring for 10 minutes at ambient temperature, 0.52 kg of N-[(S)-ethoxycarbonyl-1-butyl]-[S]-alanine, 0.15 kg of 1-hydroxybenzotriazole and 0.5 kg

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**  
**DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

2020  
Bogotá, D.C.

Abogado  
**EMILIO FERRERO**

|        |            |          |
|--------|------------|----------|
| ASUNTO | Radicación | 05-58277 |
|        | Trámite    | 011      |
|        | Evento     | 379      |
|        | Actuación  | 430      |
|        | Oficio     |          |
|        | Folios     | 010      |

|                         |                                     |                               |                                     |
|-------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|
| Patente de Invención    | <input checked="" type="checkbox"/> | Patente de Modelo de Utilidad | <input type="checkbox"/>            |
| Vía Nacional            | <input type="checkbox"/>            |                               |                                     |
| Vía PCT (Fase Nacional) | <input checked="" type="checkbox"/> | Cap. I                        | <input type="checkbox"/>            |
|                         |                                     | Cap. II                       | <input checked="" type="checkbox"/> |

|                                      |                          |
|--------------------------------------|--------------------------|
| No. Sol. Internacional               | <u>PCT/GB2003/004981</u> |
| Fecha de Presentación Internacional. | <u>18/11/2003</u>        |

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

**1. Documentos estudiados**

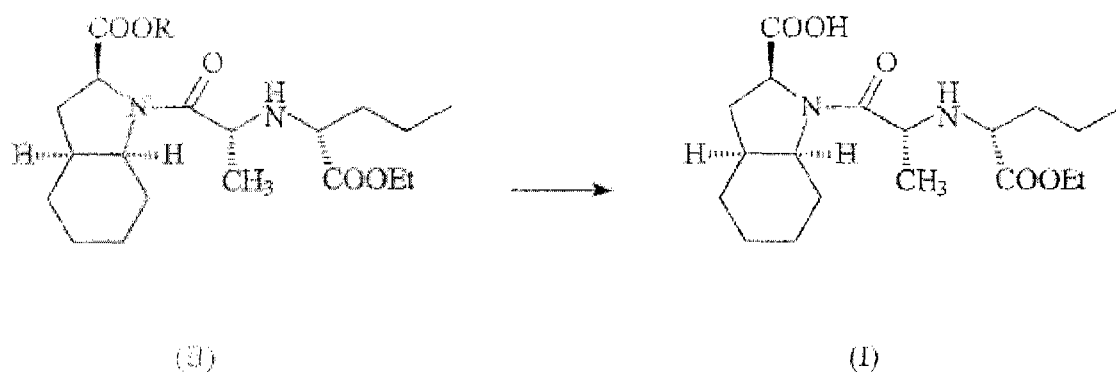
- 1.1. Descripción: Folios 54 a 73 como se radicó inicialmente.
- 1.2. Reivindicaciones: Folios 74 a 80 como se radicó inicialmente.
- 1.3. Prioridad: Folio 1 GB 0226885.2 del 18/11/2002.

**2. Objeto de la invención**

Título de la solicitud: PERINDOPRIL

Objeto de la invención:

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en un proceso para preparar una sal farmacéuticamente aceptable de perindopril de fórmula (I) a partir de un compuesto precursor protegido de fórmula (II), así como una forma polimórfica de éste.

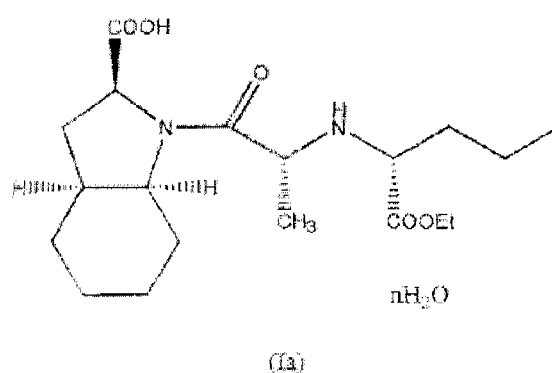


Reivindicaciones 1 a 11: Un proceso para la preparación una sal farmacéuticamente aceptable de perindopril de fórmula (I) a partir de un compuesto precursor conocido de fórmula (II).

Reivindicaciones 12 a 15: Un proceso de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 11 que además comprende hidratar una sal farmacéuticamente aceptable de perindopril para obtener la correspondiente sal hidratada de fórmula (Ia).

Reivindicación 16: Una sal farmacéuticamente aceptable de perindopril opcionalmente hidratada preparada según el proceso de las reivindicaciones 1 a 15.

Reivindicaciones 17 a 19: Una sal farmacéuticamente aceptable de perindopril hidratado de fórmula (Ia).



Reivindicaciones 20 a 22: Monohidrato de terbutilamina perindopril.

Reivindicación 23: Una composición farmacéutica que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de perindopril junto con uno o más portadores.

Reivindicación 24: El uso de una sal farmacéuticamente aceptable de perindopril en la fabricación de un medicamento.

Reivindicación 25: Un método para inhibir la enzima convertidor de angiotensina (ECA) en un paciente que comprende administrar una cantidad inhibitoria de ECA.

El problema planteado en esta solicitud de patente es la necesidad de proveer un proceso mejorado para preparar tetrabutilamina perindopril anhidra y monohidratada a partir de un precursor protegido de fórmula (II) en un tiempo de reacción menor y con un grado de pureza superior comparado con los procesos conocidos para la síntesis de este compuesto.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un proceso de síntesis de tetrabutilamina perindopril anhidra y monohidratada a partir de un precursor protegido de fórmula (II).

Se catalogó el objeto de la invención según la IPC en las categorías C07D 209/18, A61K 31/403 y A61P 9/12.

### 3. De la solicitud de Patente

#### 3.1. Título

El título de la solicitud debe especificar que la invención se refiere a un proceso para la preparación de una sal de perindopril.

#### 3.2. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

El contenido de la reivindicación 9 está incluido en la reivindicación 1, por lo tanto debe ser dependiente de ésta.

El proceso de la reivindicación 1 no es conciso al utilizar términos como "...sal farmacéuticamente aceptable de perindopril de fórmula (I...)", y "...en presencia de una base que forma una sal..." ya que según el capítulo descriptivo, la invención se refiere **específicamente** a un proceso para preparar tetrabutilamina perindopril anhidra y monohidratada mediante la desprotección del grupo carboxilo COOR adherido al anillo heterociclo del compuesto de fórmula (II) en presencia de terbutilamina formando la respectiva sal que luego puede ser hidratada.

La reivindicación 11 se presta para confusión con respecto a la reivindicación 9 ya que indica que la desprotección comprende hidrogenólisis en presencia de Pd/C y en la 9 se indica que es en presencia de terbutilamina. Se debe aclarar si la desprotección se hace en una etapa previa a la reacción con la amina o si es la presencia de ésta la que causa la desprotección.

La reivindicación 12 es muy general ya que no indica las condiciones de reacción en las cuales se lleva a cabo la hidratación de la sal.

De acuerdo a lo anterior, se debe modificar la reivindicación 1 de tal forma que sea más específica en cuanto a los reactivos y productos obtenidos incluyendo en la fórmula estructural el grupo  $H_2N-C(CH_3)_3$  que representa la sal de terbutilamina. De la misma manera deben indicarse de forma más concreta las etapas, catalizadores y condiciones de reacción que se llevan a cabo en el proceso.

### 4. Excepción a la patentabilidad (artículo 20 D 486 literal a)-d))

La reivindicación 25 se refiere a un método para inhibir la enzima convertidor de angiotensina (ECA), lo cual no es patentable de acuerdo a este artículo.

### 5. Reivindicaciones relativas a uso o a uso distinto (artículos 14 y 21 D 486)

La reivindicación 24 indica el uso de una sal farmacéuticamente aceptable de perindopril en la fabricación de un medicamento, lo cual no se considera como invención y por lo tanto no es patentable.

## 6. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 18/11/2002, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

| N° | Documento     | Título                                                                        | Fecha de publicación |
|----|---------------|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| D1 | US 4914214    | Process for the industrial synthesis of perindopril                           | 03/04/1990           |
| D2 | AU 2001248470 | Method for synthesis of perindopril and its pharmaceutically acceptable salts | 01/11/2001           |

## 7. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D 486)

Se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

### 7.1. Novedad: (artículo 16 D 486)

Las reivindicación 1 de la solicitud en estudio describe un proceso para preparar una sal farmacéuticamente aceptable de perindopril mediante la desprotección del grupo carboxilo COOR adherido al anillo heterociclo del compuesto de fórmula (II) en presencia de una base que forma una sal con dicho ácido libre formado mediante dicha desprotección.

El documento D1 describe la formación de la sal terbutilamina perindopril a partir del correspondiente ácido disuelto en acetato de etilo y la adición de terbutilamina obteniendo un rendimiento del 95%. Este proceso es idéntico al reivindicado si se tiene en cuenta que R puede ser cualquier grupo que pueda ser removido, en este caso se remueve el Hidrógeno para formar la sal.

El documento D2 (ejemplos 2 a 3) describe un proceso de síntesis de terbutilamina perindopril que comprende la desprotección del Bencil- (2S,3aS,7aS)-1-[(2S)-2-[(1S)-1-etoxicarbonil)-butilamino]-propionil]octahidro-1H-indol-carboxilato con, seguido de la reacción con terbutilamina para formar la terbutilamina perindopril con un rendimiento del 95%. Este proceso es idéntico al reivindicado en la reivindicación ya que el grupo bencilo es removido para formar la sal.

Las sales hidratadas de terbutilamina perindopril, entre ellas el monohidrato, se obtienen directamente sin necesidad de realizar etapas adicionales o desconocidas, lo cual se sustenta en el ejemplo 5 del capítulo descriptivo de la actual solicitud en el que se obtiene terbutilamina perindopril monohidrato a partir de terbutilamina perindopril suspendida en acetato de etilo calentada, filtrada y secada al aire con una HR>75%.

De acuerdo a lo anterior, el proceso de la reivindicación 1 de la presente solicitud de patente, así como las sales de las reivindicaciones 16 a 22 y las composiciones farmacéuticas de la reivindicación 23, no cumplen con el requisito de novedad.

8. Conclusión

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

| N° | Documento     | Reivindicaciones Afectadas | Requisito que Afecta |
|----|---------------|----------------------------|----------------------|
| D1 | US 4914214    | 1-23                       | Novedad              |
| D2 | AU 2001248470 | 1-23                       | Novedad              |

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001

**ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL**  
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha

|                           |                                         |
|---------------------------|-----------------------------------------|
| CONCEPTO TECNICO No. 1572 | EXAMINADOR TECNICO<br>Código No. 202077 |
|---------------------------|-----------------------------------------|