

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72
BOGOTA 8, COLOM

72739 138
Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-113705-00007-0000

Fecha: 2008-10-07 17:02:39 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 449 RESPUESOPOSICI Folios: 14

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

Trámite : 011 Evento : 378 Actuación : 449

Referencia : Expediente No. 06113705
Asunto : DEFENSA - PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE
PERINDOPRIL
Solicitante : NEOPHARMA LIMITED
Clase :
OPOSITOR : GYNOPHARM S.A.

I. ALEGATOS CONTESTACIÓN OPOSICIÓN

Yo, Emilio FERRERO, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante de la patente de invención de la referencia, por el presente escrito doy respuesta a la oposición formulada por la doctora Eliana Isaura MORENO BOHORQUEZ, apoderado de la sociedad GYNOPHARM S.A., opositora en el asunto de la referencia.

II. CONTESTACIÓN DENTRO DEL TÉRMINO LEGAL

El Oficio No. 5218, mediante el cual su Despacho dispuso otorgar a mi representada término para presentar sus argumentaciones a favor de la patentabilidad del invento de que

trata el asunto en referencia, me fue notificado por fijación en lista el dieciocho (18) de abril de dos mil ocho (2008). Mediante memorial radicado ante ese Despacho el catorce (14) de julio de dos mil ocho (2008) solicité un plazo adicional de sesenta (60) días para atender el mencionado Oficio. Por tanto, esta defensa está siendo presentada dentro de la oportunidad legal.

III. RESPUESTA A LA PETICIÓN

Me opongo a la petición de la sociedad opositora y en consecuencia, solicito a ese Despacho que con fundamento en las consideraciones de hecho y de derecho que se presentan en este escrito se declare sin fundamento la oposición presentada por GYNOPHARM S.A.

En consecuencia, se declare que el invento titulado **PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE PERINDOPRIL** cumple con los requisitos exigidos en los artículos 14, 16, Y 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y demás normas concordantes. Por tanto, solicito se sirva otorgar a mi representada la patente solicitada.

IV. MODIFICACIÓN DE LA SOLICITUD

Informo a ese Despacho, que junto con este escrito presento Formulario de Modificaciones y Correcciones, con un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual solicito sea tenido en cuenta por ese Despacho.

Este nuevo capítulo reivindicatorio está conformado por 140 diecinueve (19) reivindicaciones.

La nueva reivindicación independiente 1 es esencialmente la combinación de la materia anteriormente revelada en las cláusulas 1, 9, 15 y 23, para incluir en el método todas las etapas del procedimiento de preparación de perindopril, es decir que dicho procedimiento queda así caracterizado no solo por la etapa de condensación de los compuestos de fórmula (I) y (II) para formar el compuesto de fórmula (III), sino también por las etapas de síntesis de dichos intermediarios N-[(S)-1-carbetoxibutil]-(S)-alanina (II), (2s,3aS,7aS)-octahidroindol-2-carboxílico, y el bencil ester sustituido de ácido (2s,3aS,7aS)-octahidroindol-2-carboxílico (I).

De otro lado, las cláusulas relacionadas con métodos de tratamiento y usos del perindopril (33-35) fueron eliminadas del capítulo reivindicatorio modificado.

V. RESPUESTA A LOS HECHOS Y ALEGATOS

A continuación presento a su Despacho las razones que demuestran que el invento para el cual se solicita la protección a través de la concesión de la patente en el expediente de la referencia, cumple cabalmente con los requisitos de los artículos 14, 16, y 18 y demás normas concordantes de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

En primer lugar, solicito a ese Despacho tener en cuenta para el estudio de patentabilidad el nuevo pliego reivindicatorio aquí presentado.

73 142
141

En relación con las objeciones presentadas por la opositora al invento titulado **PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE PERINDOPRIL**, señalo lo siguiente:

5.1. Ausencia de novedad y nivel inventivo:

El opositor alega que la invención que se tramita en el expediente de la referencia carece de novedad y nivel inventivo dadas las enseñanzas de las publicaciones EP 0308341 (en adelante D1), WO0158868 (en adelante D2), respectivamente.

5.2. Argumentos a favor de la novedad y el nivel inventivo de la presente invención:

Inicialmente pongo de presente que la nueva reivindicación 1 comprende un método para la fabricación de perindopril a partir de:

(i) ácido pirúvico y etil ester de novalina para producir el intermediario N-[(S)-1-carbetoxibutil]-(S)-alanina de fórmula (II),

(ii) una sal de metal alcalino de ácido S-indolino-2-carboxílico para producir el intermediario (2S, 3aS, 7aS)-octahidroindol-2-carboxílico,

(iii) y un alcohol bencílico sustituido para producir el bencil ester sustituido de ácido (2s,3aS,7aS)-octahidroindol-2-carboxílico (I),

tras lo cual se condensan los compuestos de fórmula I y II, obtenidos en las etapas (i) y (iii) para dar lugar al compuesto de fórmula III.

74 143
142

Así las cosas, atentamente solicito a su Despacho tener en cuenta que ninguno de los documentos citados por el Opositor como anterioridades revela un método como el reivindicado en el nuevo pliego.

Por lo tanto, la cláusula 1 modificada y sus dependientes son novedosas.

Además, la nueva reivindicación 1 goza de altura inventiva como veremos a continuación:

Los inventores de la presente solicitud han encontrado en forma sorprendente que dichas etapas y condiciones optimizan la síntesis de perindopril, y por lo tanto la nueva cláusula 1 define estas etapas y condiciones optimizadas. Las ventajas de cada etapa, pueden verse en la memoria descriptiva, por ejemplo:

-El procedimiento de aislamiento y purificación especificado en la etapa (i) es considerablemente más sencillo en comparación con los procesos conocidos en el estado del arte, y además conduce a un rendimiento mayor del producto deseado.

-La presión de 5 a 20 bar en la etapa (ii) es significativamente menor en comparación con las condiciones operacionales usadas en los procesos revelados en el estado de la técnica, lo cual provee un etapa intermedia de proceso simplificada para la preparación de ácido (2s,3aS,7aS)-octahidroindol-2-carboxílico.

-Los dos procesos alternativos especificados en la etapa (iii) conllevan a productos de alta pureza en comparación con los procesos conocidos en el estado del arte.

75 144 143

En el presente caso, la anterior es muy relevante para el examen de nivel inventivo de la presente solicitud de patente, por cuanto para una persona versada en el desarrollo de procesos es claro que no todos los métodos, procedimientos y/o reacciones son favorables para llevar a cabo un proceso a gran escala a partir de uno llevado a cabo en una planta piloto. Algunos ejemplos de situaciones en donde la producción a gran escala puede ser problemática incluye aquellas operaciones que involucran el uso de disolventes y/o reactivos tóxicos o peligrosos; reacciones altamente exotérmicas; procesos de alto vacío o alta presión, tal como aquellos requeridos para ciertas reacciones de alta presión o destilaciones de alto vacío; separación cromatográfica y/o purificación; rendimiento reducido en producción a gran escala y similares. Una consideración más reciente para operaciones a gran escala son las limitaciones, que se han fijado sobre ciertas emisiones, así como también el desecho de productos de desperdicios de procesos químicos. Los procesos que involucran estos factores incurren en niveles mayores de costos de producción.

Así entonces no hay enseñanza o sugerencia alguna en D1 ó D2, en forma independiente o en combinación, que oriente a una persona medianamente versada en la técnica a modificar las etapas y condiciones particulares conocidas en el estado del arte para proveer un proceso de producción de perindopril o una sal del mismo, que resultara tan sencillo, con un rendimiento alto y un producto de alta pureza, como el acá reivindicado.

Teniendo en cuenta los argumentos arriba citados, resulta claro que las características técnicas de la materia reivindicada en la presente solicitud de patente no solamente no habían sido reveladas por los documentos D1 y D2 sino que no resultaban obvias y no se podían derivar de manera evidente de aquellos, y por consiguiente,

76 148
144

la invención para la cual mi representada solicita el privilegio de patente es inventiva respecto de los documentos citados como anterioridades por el opositor.

5.3. Los hechos anteriormente mencionados, permiten concluir que los documentos citados como fundamento de la oposición, no afectan los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial de la solicitud de patente que se tramita en el expediente de la referencia.

Adicionalmente, cualquier objeción en relación con estos requisitos de patentabilidad ha sido subsanada teniendo en cuenta la modificación al capítulo reivindicatorio aquí presentada.

En consecuencia, quedan desvirtuadas las afirmaciones de la opositora en contra de la ausencia de patentabilidad del invento para el cual solicita la protección mi representada.

VI. PETICIONES

Con fundamento en lo anterior solicito a ese Despacho lo siguiente:

6.1. Declarar infundada la oposición presentada por GYNOPHARM S.A.

6.2. Declarar que el invento titulado **PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE PERINDOPRIL** para el cual mi representada solicita el otorgamiento de la patente de invención cumple con los requisitos del artículo 14, 16 Y 18 y concordantes de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

77 146 145

6.3. Conceder la patente para el invento **PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE PERINDOPRIL** a nombre de mi representada.

VII. PRUEBAS

Atentamente solicito a ese Despacho se sirva tener como prueba, todos y cada uno de los documentos que obran en el expediente y que reposan en los archivos del Despacho a su cargo.

VIII. ANEXOS

Anexo a este escrito los siguientes documentos:

8.1. Formulario de Modificaciones y Correcciones con el cual se presenta nuevo capítulo reivindicatorio compuesto de 19 reivindicaciones y el recibo de pago por concepto de la tasa correspondiente para modificaciones.

IX. NOTIFICACIONES

Mi representada y yo recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mi oficina de abogado ubicada en la Carrera 4ª No. 72-35 de esta ciudad de Bogotá, D.C.
Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

COLO-15623-264-001-1

COLO-15623-841-001-3

AMG\AMG\ID-DEFENSA_NEOPHARMA\WPC15623
No. M-2008-119607\AMG

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1	SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud	
2 SOLICITANTE	Nombre: NEOPHARMA LIMITED Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Reino Unido. Dirección: 57 High Street, Odiham, Hants TG29 1LF, Reino Unido Domicilio: Odiham, Hants TG29 1LF, Reino Unido Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70 E-mail: clientes@camyp.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: Emilio FERRERO Dirección: Carrera 4ª No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 217 92 11 E-mail: cavelier@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: <u>438.019</u> TP <u>31.929</u>
4	Número de expediente: <u>06.113.705</u>	
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada: Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 19 reivindicaciones con el fin de dar alcance a las objeciones hechas por la Sociedad Opositora, y pido respetuosamente a Su Despacho que las tenga en cuenta al momento de efectuar el examen de patentabilidad de esta solicitud de Patente.	
6	Comprobante de pago No. <u>08-77.443</u> Fecha: <u>29 de septiembre de 2008</u>	
7	Anexos ☒ Comprobante de pago de la tasa por \$103.000, por concepto de modificaciones. ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.	
8	NOMBRE: EMILIO FERRERO	FIRMA:  C.C. 438.019 de Usaquén T.P.A. 31.929

79 148
147

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar perindopril, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, cuyo proceso comprende:

(i) condensación de etil éster de norvalina con ácido pirúvico para producir N-[(S)-1-carbetoxibutil]-(S)-alanina (II), en donde dicha condensación se lleva a cabo bajo hidrogenación catalítica, a una presión en el rango desde 5 hasta 10 bar, y dicho catalizador y cualquiera sales orgánicas presentes en el medio de reacción se remueven mediante filtración para obtener un filtrado, el filtrado se concentra y se aísla N-[(S)-1-carbetoxibutil]-(S)-alanina mediante precipitación por la adición de un solvente seleccionado de acetona y acetato de etilo;

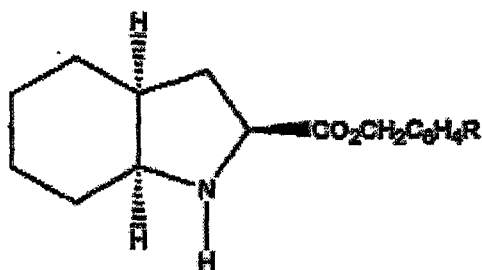


(ii) conversión de una sal de metal alcalino de ácido S-indolino-2-carboxílico a ácido (2S,3aS,7aS)-octahidroindol-2-carboxílico mediante la hidrogenación catalítica usando 5% de rodio sobre alúmina a una presión de desde 5 a 20 bares;

(iii) preparar un benzil éster sustituido de ácido (2S,3aS,7aS)-octahidroindol-2-carboxílico (I) mediante la reacción de ácido(2S,3aS,7aS)-octahidroindol-2-carboxílico con el correspondiente alcohol bencílico sustituido de fórmula ROH, en donde dicho ácido(2S,3aS,7aS)-octahidroindol-2-carboxílico se trata con un exceso de alcohol y cloruro de tionilo, el exceso de alcohol se destila y el residuo se trata con un solvente para obtener el éster bencílico sustituido de ácido (2S,3aS,7aS)-octahidroindol-2-carboxílico como un clorhidrato; o dicho

80 149
148

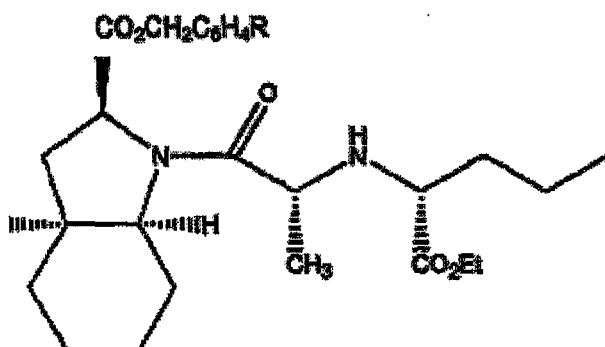
ácido(2S,3aS,7aS)-octahidroindol-2-carboxílico se trata con un exceso de alcohol y se calienta con tolueno utilizando una cantidad molar de ácido p-tolueno sulfónico, para obtener el éster bencílico sustituido del ácido(2S,3aS,7aS)-octahidroindol-2-carboxílico como una sal, y convertir la sal a la base, preferiblemente mediante el tratamiento con amonio;



I

y

(iv)acoplar el benciléster sustituido de ácido (2S,3aS,7aS)-octahidroindol-2-carboxílico(I) de la etapa (iii) con N-[(S)-1-carbetoxibutil]-(S)-alanina (II) de la etapa (i) para formar el ester de la fórmula III,



III

donde el acoplamiento se lleva a cabo en la presencia de N,N-diciclohexil carbodiimida (DCC) y 1-hidroxibensotriazol (HOBT): y convertir el éster de fórmula III a perindopril o una sal farmacéuticamente aceptable de este en donde R representa halo, alcoxi C₁₋₄ o nitro.

↓ desprotección

2. Un proceso de acuerdo a la reivindicación 1, en donde R representa un sustituyente 4.

84 150
149

3. Un proceso de acuerdo a la reivindicación 1 o 2, en donde el acoplamiento en la etapa (iv) se lleva a cabo a una temperatura por debajo de 20°C, preferiblemente en el rango de 10-15°C.
4. Un proceso de acuerdo a la reivindicación 1, 2 o 3, en donde de 1.5 a 1.7 moles de DCC se emplean por mol de éster de fórmula I.
5. Un proceso de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que incluye la desprotección del compuesto de fórmula III mediante la hidrogenólisis en la presencia de un catalizador de metal noble.
6. Un proceso de acuerdo a la reivindicación 5, en donde el catalizador es paladio sobre carbono.
7. Un proceso de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en donde el perindopril se convierte a una sal farmacéuticamente aceptable.
8. Un proceso de acuerdo a la reivindicación 7, en donde el perindopril se convierte a una sal de tert butil amina.
9. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la hidrogenación en la etapa (ii) se lleva a cabo a una presión de 10 a 15 bares.
10. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicha hidrogenación en la etapa (ii) se efectúa en la presencia de álcalis y la sal de ácido octahidroindol-2-carboxílico así formada se trata con ácido mineral para liberar el ácido libre.
11. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la sal de metal alcalino de dicho ácido S-indolino-2-carboxílico es la sal de sodio.

82 154

156

12. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la hidrogenación en la etapa (ii) se lleva a cabo en un solvente polar seleccionado de alcoholes C₁₋₄ y agua, o mezclas de éstos.
13. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el producto de la etapa (ii) se cristaliza de acetonitrilo.
14. Un proceso de acuerdo con con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la condensación de la etapa (i) se efectúa en un alcohol inferior, preferiblemente etanol.
15. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicho etil éster de norvalina esta incluido en el medio de reacción como la sal de clorhidrato de éste, en la presencia de una base.
16. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicha hidrogenación catalítica se lleva a cabo en un hidrogenador, en la presencia de paladio sobre carbono como el catalizador.
17. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 16, en donde dicho catalizador es paladio al 10% sobre carbono.
18. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el solvente de precipitación para N-[(S)-1-carbetoxibutil]-(S)-alanina en la etapa (i) es acetona.
19. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además convertir la base libre de perindopril a perindopril erbúmina.

83 152
151

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 06-113705- -00007-0000

Fecha: 2008-10-07 17:02:39 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI
Act. 449 RESPUESOPOSICI Folios: 14

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 77,443
FECHA : SEPTIEMBRE 29 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	80756200	29/09/2008	48,040,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
12		MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	103,000.00
TOTAL :			\$ 103,000.00

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Colo 15623 - 264-001-1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/GB2005/001355

153
152

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D209/42

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)

IPC 7 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 practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	VINCENT M ET AL: "Stereoselective Synthesis of a New Perhydroindole Derivative of Chiral Iminodiacid, a Potent Inhibitor of Angiotensin Converting Enzyme" TETRAEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 23, no. 16, 1982, pages 1677-1680, XP002155080 ISSN: 0040-4020 cited in the application compounds 6,7,3 compounds 10,12,13,2	23-29
Y	-----	1-22
X	EP 0 308 341 A (ADIR ET COMPAGNIE) 22 March 1989 (1989-03-22) stade 1E, stade 2 and stade 3D, p.8-9;claim 1	15-21, 23-29,31
Y	stade 3A-3C, p.8-9; -----	1-14
-/-		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

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

"E" earlier document 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

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 June 2005

Date of mailing of the international search report

08.09.05

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 8818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer:

Schuemacher, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Interne Application No
PCT/GB2005/001355

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 01/58868 A1 (ADIR ET COMPAGNIE, FR.) 16 August 2001 (2001-08-16) cited in the application claim 1; examples 1,2	1-8
X	example 3	31
Y	----- PASCARD C ET AL: "CONFIGURATION AND PREFERENTIAL SOLID-STATE CONFORMATIONS OF PERINDOPRILAT (S-9780). COMPARISON WITH THE CRYSTAL STRUCTURES OF OTHER ACE INHIBITORS AND CONCLUSIONS RELATED TO STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIPS" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 34, no. 2, 1991, pages 663-669, XP001156382 ISSN: 0022-2623 figure 6; compounds 10,11,12,13,14	1-22,31
A	----- WO 01/56353 A (ADIR ET COMPAGNIE; SOUVIE, JEAN-CLAUDE; LABORATOIRES SERVIER) 9 August 2001 (2001-08-09) claims 1-6	23-29
Y	----- US 4 933 361 A (URBACH ET AL) 12 June 1990 (1990-06-12) examples 5,11,17,20,42	1-14
Y	----- EP 1 256 590 A (LES LABORATOIRES SERVIER S.A) 13 November 2002 (2002-11-13) claims 1,2	1-8, 15-21
P,Y	----- EP 1 420 029 A (LES LABORATOIRES SERVIER) 19 May 2004 (2004-05-19) claims 1-6	1-8,31
P,X	----- WO 2004/046172 A (CIPLA LTD; RAO, DHARMARAJ, RAMACHANDRA; KANKAN, RAJENDRA, NARAYANRAO;) 3 June 2004 (2004-06-03) the whole document	1-8,31
P,X	----- WO 2004/099138 A (CIPLA LIMITED; KANKAN, RAJENDRA, NARAYANRAO; RAO, DHARMARAJ, RAMACHAND) 18 November 2004 (2004-11-18) the whole document	1-22

~ EP 0308341 155
D1

United States Patent [19]

Vincent et al.

[11] Patent Number: 4,914,214

[45] Date of Patent: Apr. 3, 1990

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

[75] Inventors: Michel Vincent, Bagneux; Jean
Ballarda, 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

[31] Int. Cl.⁴ 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. Hueschen

[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

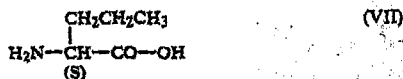
154

It is furthermore known to a person skilled in the art that, as a very general rule, to permit the separation of diastereoisomers which are obtained in the course of syntheses where the stereochemistry of the starting materials is not fixed beforehand, traditional techniques such as fractional crystallization or chromatography on a silica column are resorted to.

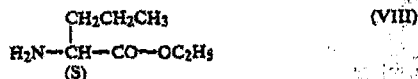
In the case of the industrial synthesis of the compound of the formula (I), the Applicant Company employs a process for the industrial synthesis of the compound of formula (VI) which is of great interest because, on the one hand, it is particularly simple to implement and, on the other hand, it makes possible, by means of a judicious choice of the reactants (catalysts and solvents) employed to obtain the (S,S) diastereoisomer directly in yields which are highly advantageous on an industrial scale.

Furthermore, the synthesis according to the process of the invention offers the advantage of employing inexpensive compounds as starting materials, and this is of importance on an industrial scale.

More particularly, the starting material employed in the process employed by the Applicant Company for the industrial synthesis of the compound of formula (I) is a compound of a natural amino acid, of formula (VII):



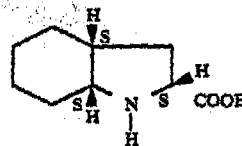
in which the asymmetric carbon has the S configuration, since it is well known to a person skilled in the art that the carboxyl-bearing carbon in natural amino acids has the S configuration (with the exception of cysteine), which is treated, in the presence of an acidic esterification catalyst, and preferably of thionyl chloride, with ethanol, which is industrially available at a low price, to give the ester of formula (VIII):



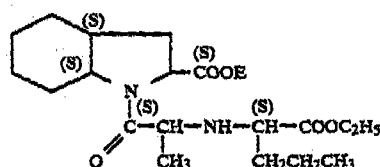
which is condensed under catalytic hydrogenation, under a hydrogen pressure of between 10 and 150 bars, preferably chosen between 20 and 60 bars, preferably at ambient temperature, the catalyst being chosen from rhodium, palladium, platinum or nickel, mixed with a support such as charcoal, a catalyst carefully chosen so as to direct the selectivity of the reaction, thus making it possible to obtain a maximum proportion of the (S,S) diastereoisomer, with pyruvic acid $\text{CH}_3-\text{CO}-\text{COOH}$, a natural, inexpensive and industrially available product, to lead directly, after a single crystallization from a solvent carefully chosen from lower aliphatic alcohol, acetonitrile, ethyl acetate and dioxane, by itself or mixed with water, or mixed with each other and with water, provided that the mixture obtained forms a single phase, cooling and filtration, solely to the (S,S) diastereoisomer of the compound of formula (VI).

The final stage of the industrial synthesis of the compound of formula (I) according to the invention consists in the condensation of the compound of formula (IIaS), whose carboxylic acid group has been protected beforehand by esterification with an alcohol EOH, where E preferably denotes a linear or branched lower alkyl or

benzyl group in the presence of an acidic esterification catalyst, to give an ester of (2S,3aS,7aS)-2-carboxypropionindole of formula (IX):



which is condensed directly with the compound of formula (VI) in an alkaline medium in the presence of a catalyst for peptide synthesis such as dicyclohexylcarbodiimide, to lead to the derivative of formula (X):



in which E has the same meaning as in formula (IX), which is subjected to deprotection of the carboxylic group of the heterocyclic ring, to lead the compound of formula (I), in the form of a base, which is dissolved in a solvent chosen from lower aliphatic alcohol, acetonitrile, ethyl acetate, dioxane by itself or mixed with each other, before the addition of tert-butylamine, the salt thus obtained being crystallized by heating the reaction mixture, filtering hot, cooling and finally filtering off.

The following example illustrates the invention, but does not limit it in any way.

EXAMPLE

Industrial Synthesis of the tert-Butylamine Salt of (2S,3aS,7aS)-1-2-[1-(ethoxycarbonyl)-(S)-butylamino]-(S)-propionyl]-octahydroindole-2-carboxylic acid

Stage 1: (2S,3aS,7aS)-2-Carboxyoctahydroindole

Stage 1a: 2-Ethoxycarbonylindole

Heat 5 kg of 2-carboxyindole suspended in ethanol in the presence of sulfuric acid to boiling for 8 hours. Evaporate.

Evaporate off the ethyl acetate, take up the crystalline mass with hexane. After filtering off and drying, 5.3 kg of crystals are obtained.

Melting point: 123°-125° C.

Microanalysis: Calculated: C % 69.83; H % 5.86; N % 7.40; Found: C % 69.56; H % 5.74; N % 7.30.

Spectrometry in the infrared: 2150 cm^{-1} (NH); 1680 cm^{-1} (carboxylic acid).

Stage 1B: (R,S)-2-Ethoxycarbonylindoline

Suspend, in a reactor, 10 kg of 2-ethoxycarbonylindoline obtained previously in 110 liters of hydrochloric ethanol. Next, add 20 kg of granulated tin. Keep stirring for approximately 2 days at ambient temperature.

Evaporate off the ethanol, take up the residue with water and add 110 liters of toluene. Stir for approximately 20 minutes. Alkalify with aqueous ammonia.

Separate off the aqueous phase and extract once again with 150 liters of toluene.

Combine the toluene phases and wash them with water. Separate off the toluene phases, filter. Remove the water by distilling the water-toluene azeotrope. 5 Cool and pass through a stream of anhydrous HCl gas.

Cool. Evaporate down and wash with pure toluene.

Weight obtained: 10.11 kg.

Yield: 84%.

Thin layer chromatography: Solvent: toluene: 10; 10 ethyl acetate: 5; Support: Merck silica 60 F 254; Developer: UV; R_f : 0.55.

Stage 1C: (R,S)-2-Carboxyindoline

2.15 kg of (R,S)-2-ethoxycarbonylindoline dissolved in ethanol are saponified with 12.5 liters of N sodium hydroxide with stirring for 24 hours. After washing the alkaline solution, neutralize with concentrated hydrochloric acid. After filtering off, washing and drying, 1.57 kg of white crystals of the expected product are obtained. 20

Yield: 86%.

Melting point: 188°–189° C.

Spectrometry in the infrared: NH_2^+ : 2500–2000 cm^{-1} ; COO^- : 1620 cm^{-1} . 25

Stage 1D: (S)-2-Carboxyindoline

6.05 kg of (R,S)-2-carboxyindoline are added to a solution of 4.49 kg of (+)- α -methylbenzylamine in anhydrous ethanol. A white precipitated product is obtained which, after filtering off, is digested in refluxing isopropanol. After cooling, the solid is filtered off and washed with a little isopropanol; the white crystals obtained are dried: 3.68 kg.

Rotatory power: $[\alpha]_{21}^D = -5.3$ ($c=1\%$ ethanol).

(S)-2-Carboxyindoline is prepared in a quantitative yield by dissolving 1 kg of the above salt in 5 liters of water and neutralizing with an aqueous hydrochloric acid solution. This precipitate is filtered off, washed with water and dried. 30

Stage 1E: (2S,3aS,7aS)-2-Carboxyoctahydroindole

Place 25 kg of (S)-2-carboxyindoline, obtained previously, in 110 liters of methanol in a vessel. Keep stirred. Charge the rhodium (5% dry) catalyst into a mixer. 45

Start up the stirring in a hydrogenator, charge the methanolic suspension of (S)-2-carboxyindoline by passing it through the mixer and rinse the assembly with water. Heat to 60° C. and pressurize with hydrogen (30 bars).

Filter off the catalyst on a single-plate filter. Collect the hydroalcoholic liquors in a reactor and evaporate the methanol off under vacuum.

After concentrating, charge approximately 300 kg of dioxane. Heat to boiling and add water until a solution is obtained. Allow to cool. Filter off and dry. 22.3 kg of crystals are obtained. 55

Yield: 86.1%.

Stage 2: N-[(S)-1-Carbethoxybutyl]-(S)-alanine

Stage 2A: Ethyl L-norvalinate hydrochloride

Place 35 kg of L-norvaline in approximately 300 kg of denatured ethanol in a reactor. Introduce approximately 60 kg of thionyl chloride, slowly and gradually. 65

After stirring for a quarter of an hour, heat to reflux for 3 hours and then evaporate off the ethanol under vacuum.

Take up the residue with 300 liters of cyclohexane and heat to boiling. Allow to cool, filter, wash with cyclohexane and dry. 52.9 kg of ethyl L-norvalinate hydrochloride are obtained, that is a 97.6% yield.

The product thus obtained is employed as such in the next stage.

Stage 2B: N-[(S)-1-carbethoxybutyl]-(S)-alanine

Place 45 kg of ethyl N-norvalinate hydrochloride obtained in the preceding stage and approximately 110 liters of water in a vessel equipped with a stirrer.

Alkalify, then pour 23 kg of pyruvic acid very gradually into the solution obtained previously and stir the reaction mixture for 30 minutes.

Place an aqueous suspension of charcoal containing 5% palladium and the alkaline solution of ethyl L-norvalinate obtained previously in a hydrogenation apparatus.

Hydrogenate under pressure (30 bars) at ambient temperature for approximately one day.

Filter under vacuum and evaporate the filtrate under reduced pressure, filter off and dry. Treat the residue obtained with ethanol; remove the insoluble material, consisting of sodium chloride, by filtration and rinse it with ethanol. Combine the ethanolic solutions; evaporate off the ethanol under reduced pressure and crystallize the residue from acetonitrile.

34.3 kg of N-[(S)-1-carbethoxybutyl]-(S)-alanine are obtained, that is a 63.9% yield. 30

Stage 3: tert-Butylamine salt of

(2S,3aS,7aS)-1-[2-[1-ethoxycarbonyl]-(S)-butylamino]-(S)-propionyl]octahydroindole-2-carboxylic acid

35 Stage 3A: para-Toluenesulfonate of the benzyl ester of (2S,3aS,7aS)-2-carboxyoctahydroindole

In a 30-liter reactor, reflux 12.5 kg of (2S,3aS,7aS)-2-carboxyperhydroindole, 50 kg of para-toluenesulfonic acid and 14.2 kg of benzyl alcohol and 38.4 kg of toluene, removing the water formed with the aid of a continuous separator. When no more water separates out, cool, filter off the precipitate formed, and dry.

Yield: 91.3%.

Stage 3B: Benzyl ester of

(2S,3aS,7aS)-1-[2-[1-(ethoxycarbonyl]-(S)-butylamino]-(S)-propionyl]octahydroindole-2-carboxylic acid

Add approximately 3.5 kg of triethylamine to a suspension of approximately 5 kg of para-toluenesulfonate of the benzyl ester of (2S,3aS,7aS)-2-carboxyoctahydroindole in approximately 60 kg of ethyl acetate, followed by approximately 6 kg of 1-hydroxybenzotriazole, approximately 7.5 kg of the N-[(S)-1-carbethoxybutyl]-(S)-alanine obtained in stage 2 and approximately 7.0 kg of dicyclohexylcarbodiimide. 50

Stir, cooling slightly for approximately 3 hours, then filter off the dicyclohexylurea formed by filtration and wash the organic phase with water. The dried organic phase is evaporated to dryness. 55

Yield: 92.3%.

Stage 3C:

(2S,3aS,7aS)-1-[2-[1-(Ethoxycarbonyl]-(S)-butylamino]-(S)-propionyl]octahydroindole-2-carboxylic acid

Dissolve, in a hydrogenator, 14 kg of benzyl ester of the (2S,3aS,7aS)-1-[2-[1-(ethoxycarbonyl]-(S)-

157
156

butylamino]-(S)-propionyl]octahydroindole-2-carboxylic acid obtained in the preceding stage in cyclohexane.

Add the charcoal containing 5% palladium and approximately 50 liters of water. Hydrogenate at ordinary temperature and pressure until the theoretical volume of hydrogen has been absorbed. Filter, wash the insoluble material with cyclohexane, separate off the organic phase and wash the aqueous phase again with cyclohexane. Isolate the product from the aqueous phase by freeze-drying.

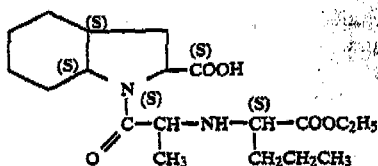
Stage 3D: tert-Butylamine salt of (2S,3aS,7aS)-1-[2-[1-(ethoxycarbonyl)-(S)-butylamino]-(S)-propionyl]octahydroindole-2-carboxylic acid

Place in a reactor approximately 140 liters of ethyl acetate and 10 kg of (2S,3aS,7aS)-1-[2-[1-(ethoxycarbonyl)-(S)-butylamino]-(S)-propionyl]octahydroindole-2-carboxylic acid obtained previously. Add gradually approximately 2.20 kg of tert-butylamine, heat to reflux until all has dissolved; filter. Cool, filter off and dry.

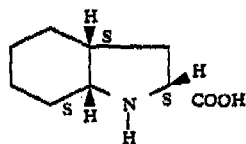
Yield: 95%.

I claim:

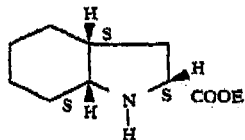
1. Process for the synthesis of the tert-butylamine salt of (2S,3aS,7aS)-1-[2-[1-(ethoxycarbonyl)-(S)-butylamino]-(S)-propionyl]octahydroindole-2-carboxylic acid of formula (I):



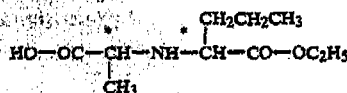
wherein (2S,3aS,7aS)-2-carboxyperhydroindole of formula (IIaS)



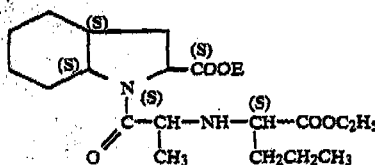
is protected by esterification with an alcohol EOH, where E denotes a linear or branched lower alkyl group or the benzyl group, in the presence of an acidic esterification catalyst to give an ester of (2S,3aS,7aS)-2-carboxyperhydroindole of formula (IX):



is condensed with to the (S,S) diastereoisomer of N-[(S)-1-carbethoxybutyl]-(S)-alanine of formula (VI):



in an alkaline medium in the presence of a catalyst for peptide synthesis such as dicyclohexylcarbodiimide in the presence of 1-hydroxybenzotriazole to lead to the compound of formula (X):



in which E has the same meaning as in formula (IX), which is subjected to deprotection of the carboxylic group of the heterocyclic ring, to lead to the compound of formula (I) in the form of a base,

which is dissolved in a solvent chosen from lower aliphatic alcohol, acetonitrile, ethyl acetate, dioxane by itself or mixed with each other, before the addition of tert-butylamine, the salt thus obtained being crystallized by heating the reaction mixture, filtering hot, cooling and finally filtering off.

2. A process for the synthesis of the tert-butylamine salt of (2S,3aS,7aS)-1-[2-[1-(ethoxycarbonyl)-(S)-butylamino]-(S)-propionyl]octahydroindole-2-carboxylic acid, as claimed in claim 1, wherein the carboxylic acid group of (2S,3aS,7aS)-2-carboxyperhydroindole preceding the condensation of the latter with N-[(S)-1-carbethoxybutyl]-(S)-alanine of formula (VIII), is protected by reaction with benzyl alcohol.

3. A process for the synthesis of the tert-butylamine salt of (2S,3aS,7aS)-1-[2-[1-(ethoxycarbonyl)-(S)-butylamino]-(S)-propionyl]octahydroindole-2-carboxylic acid, as claimed in one of claim 1 or 2, wherein the carboxylic acid group of (2S,3aS,7aS)-2-carboxyperhydroindole preceding the condensation of the latter with N-[(S)-1-carbethoxybutyl]-(S)-alanine of formula (VIII) is protected by reaction with benzyl alcohol, using para-toluenesulfonic acid as catalyst.

4. A process for the synthesis of the tert-butylamine salt of (2S,3aS,7aS)-1-[2-[1-(ethoxycarbonyl)-(S)-butylamino]-(S)-propionyl]octahydroindole-2-carboxylic acid, as claimed in one of claim 1, 2, or 3, wherein the deprotection of the carboxylic acid group of (2S,3aS,7aS)-2-carboxyperhydroindole following the condensation of the latter with N-[(S)-1-carbethoxybutyl]-(S)-alanine of formula (VIII) is performed by catalytic hydrogenation.

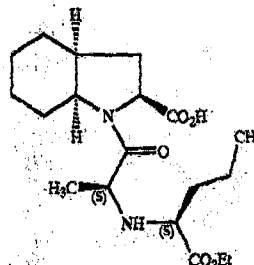
5. A process for the synthesis of the tert-butylamine salt of (2S,3aS,7aS)-1-[2-[1-(ethoxycarbonyl)-(S)-butylamino]-(S)-propionyl]octahydroindole-2-carboxylic acid, as claimed in one of claim 1, 2, 3, or 4, wherein the deprotection of the carboxylic acid group of (2S,3aS,7aS)-2-carboxyperhydroindole following the condensation of the latter with N-[(S)-1-carbethoxybutyl]-(S)-alanine of formula (VIII) is performed by catalytic hydrogenation at ambient temperature and pressure, in the presence of palladized charcoal.



US006835843B2

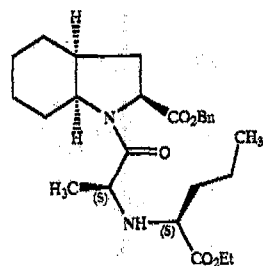
159
158(12) **United States Patent**
Langlois et al.(10) Patent No.: **US 6,835,843 B2**
(45) Date of Patent: **Dec. 28, 2004**(54) **METHOD FOR SYNTHESIS OF
PERINDOPRIL AND ITS
PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE
SALTS**(75) Inventors: **Pascal Langlois, Saint Eustache la
Foret (FR); Hugues Turbe,
Villers-Ecalfe (FR)**(73) Assignee: **Les Laboratoires Servier, Courbevoie
(FR)**(*) Notice: **Subject to any disclaimer, the term of this
patent is extended or adjusted under 35
U.S.C. 154(b) by 0 days.**(21) Appl. No.: **10/239,129**(22) PCT Filed: **Apr. 5, 2001**(86) PCT No.: **PCT/FR01/01026****§ 371 (c)(1),
(2), (4) Date: Sep. 19, 2002**(87) PCT Pub. No.: **WO01/58868****PCT Pub. Date: Aug. 16, 2001**(65) **Prior Publication Data****US 2003/0069431 A1 Apr. 10, 2003**(30) **Foreign Application Priority Data****Apr. 6, 2000 (FR) 00 04379**(51) Int. Cl.⁷ **C07D 209/42**(52) U.S. Cl. **548/452**(58) Field of Search **548/452**(56) **References Cited****U.S. PATENT DOCUMENTS****4,914,214 A * 4/1990 Vincent et al. 548/492****FOREIGN PATENT DOCUMENTS**

EP	0049658	4/1982
EP	0116842	8/1984
EP	0308341	3/1989
EP	0309324	3/1989

OTHER PUBLICATIONS**Vincent, et al., *Drug Design and Discovery*, vol. 9, No. 1,
1992, pp. 11-28.***** cited by examiner****Primary Examiner—Joseph K. McKane****Assistant Examiner—Rebecca Anderson****(74) Attorney, Agent, or Firm—The Firm of Hueschen and
Sage****(57) ABSTRACT****The invention concerns a method for synthesis of perin-
dopril of formula (I) and its pharmaceutically acceptable
salts****4 Claims, No Drawings**

3

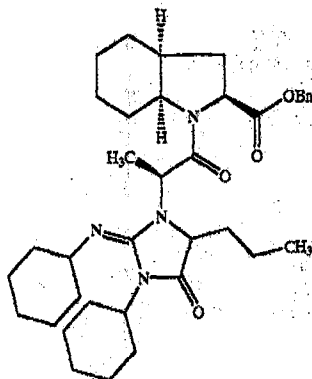
compound of formula (IV) employed, in the absence of triethylamine or in the presence of an amount of triethylamine that is less than or equal to 1 mol per mol of compound of formula (IV) employed, preferably less than or equal to 0.25 mol per mol of compound of formula (IV) employed, at a temperature of from 20 to 77° C., to yield, after isolation, the compound of formula (VI):



wherein Bn represents the benzyl group, the carboxylic group of the heterocycle of which is deprotected by catalytic hydrogenation to yield perindopril of formula (I), which is converted, if desired, into a pharmaceutically acceptable salt, such as the tert-butylamine salt.

The process is of particular interest for the following reasons:

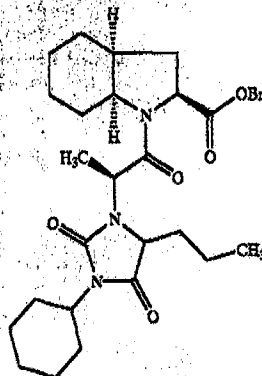
The coupling in alkaline medium of the benzyl ester of formula (IV) with the compound of formula (V) has been described in the Patent Specification EP 0 308 341. But, under the conditions described (the use of 3 mols of compound of formula (V), 3 mol of triethylamine, 3.8 mol of 1-hydroxybenzotriazole and 2.9 mol of dicyclohexylcarbodiimide per mol of compound of formula (IV) employed), numerous secondary products are formed. In particular, the compound of formula (VI) obtained contains in significant amounts (5 to 15%) the impurities of formulae (VII) and (VIII) which, when debenzilation is carried out, result in the impurities of formulae (II) and (III)



4

-continued

(VIII)



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 liters 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 of dicyclohexylcarbodiimide. The heterogeneous mixture is then brought to 30° C. for 3 hours while stirring well, and is subsequently cooled to 0° C. and filtered. The filtrate is then washed and subsequently evaporated to dryness to produce the expected product in a yield of 92%.

EXAMPLE 2

(2S,3aS,7aS)-1-[(2S)-2-[(1S)-1-(Ethoxycarbonyl)-butylamino]-propionyl]-octahydro-1H-indole-2-carboxylic acid

The residue obtained in the preceding step (1 kg) is dissolved in 1 liter of methylcyclohexane and the solution is transferred to a hydrogenator; 0.13 kg of 5% palladium-on-carbon suspended in 0.4 liters of methylcyclohexane are then added, followed by 3.2 liters of water. The mixture is then hydrogenated under a pressure of 0.5 bar at a tempera-

ture of from 15 to 30° C. until the theoretical amount of hydrogen has been absorbed. After removal of the catalyst by filtration, the aqueous phase of the filtrate is washed with methycyclohexane and then lyophilised to produce the expected product in a yield of 94%.

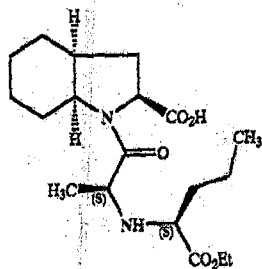
EXAMPLE 3

(2S,3aS,7aS)-1-[(2S)-2-[(1S)-1-(ethoxycarbonyl)-butylamino]-propionyl]-octahydro-1H-indole-2-carboxylic acid tert-butylamine salt

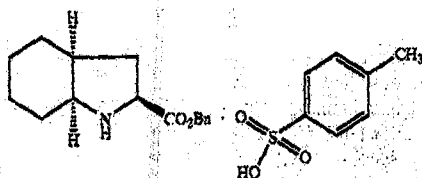
The lyophilisate obtained in the preceding step (1 kg) is dissolved in 14 liters of ethyl acetate; 0.2 kg of tert-butylamine and 2 liters of ethyl acetate are then added. The suspension obtained is subsequently heated at reflux until complete dissolution is achieved, and the resulting solution is then filtered while hot and cooled, with stirring, to a temperature of 15-20° C. The precipitate obtained is then filtered off, made into a paste again with ethyl acetate, dried and then ground to produce the expected product in a yield of 95%.

We claim:

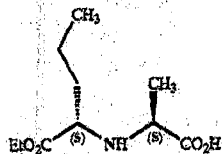
1. A process for the industrial synthesis of perindopril of formula (I)



or a pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein the benzyl ester of formula (IV):

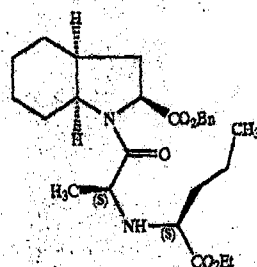


in which Bn represents benzyl, is reacted with the compound of formula (V):

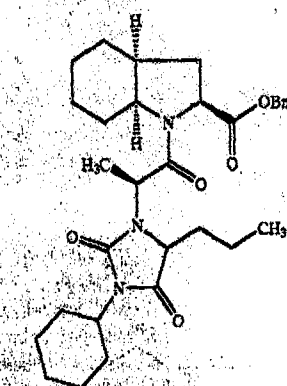
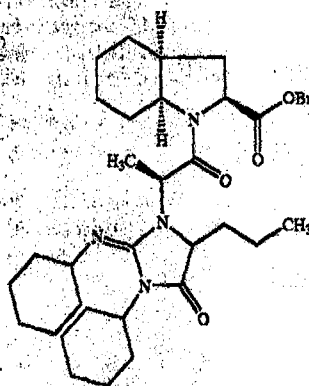


in ethyl acetate, in the presence of an amount of from 0.4 to 0.6 mol of 1-hydroxybenzotriazole per mol of the compound

of formula (IV) employed and in the presence of an amount of from 1 to 1.2 mol of dicyclohexylcarbodiimide per mol of compound of formula (IV) employed, in the absence of triethylamine, at a temperature of 20 to 77° C., to yield, after isolation, the compound of formula (VI):



which is low in the impurities of formulae (VII) and (VIII)



in which Bn represents benzyl, and the carboxylic group of the heterocycle of the formula (IV) is deprotected by catalytic hydrogenation to yield perindopril of formula (I), which is low in the impurities of formulae (II) and (III):

162 / 161

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

2020
Bogotá, D.C., 04/10/2010

Abogado
Emilio Ferrero
(Apoderado)

ASUNTO

Radicación **06 113705**
Trámite **002**
Evento **001**
Actuación **430**
Oficio **13169**
Folios **010**

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☒ Cap. II ☐

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: 23 a 40
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 41 a 47
Folios: 148 a 151 Memorial de 07/10/2008
- 1.3. Datos PCT: Solicitud Internacional: PCT/GB05/001355
Capítulo II
Fecha Sol. Internacional: 07/04/2005
Publicación Internacional: WO05/0100317
Fecha Pub. Internacional: 27/10/2005
Fecha Inicio Fase Nacional: 13/11/2006
Fecha Sol. Nacional: 08/11/2006
- 1.4. Prioridad: GB 0408258.2 de 13/04/2004
- 1.5. Oposiciones: Folios: 70 a 132 Memorial de 13/03/2008
- 1.6. Respuesta a la oposición: Folios: 139 a 152 Memorial de 07/10/2008

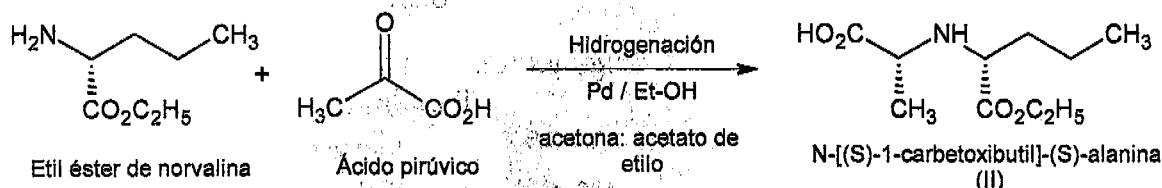
2. Objeto de la invención

Título de la solicitud

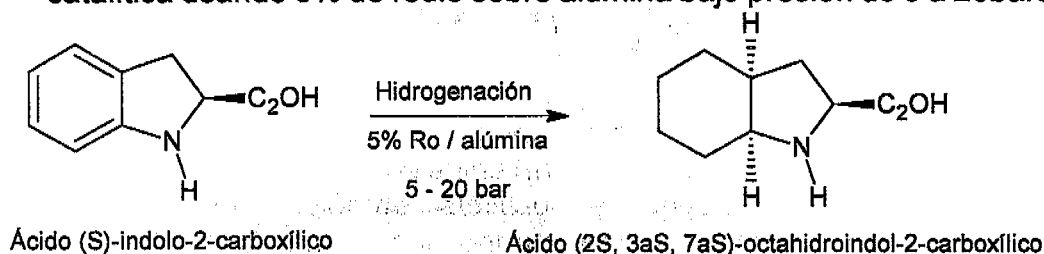
Reivindicaciones

Reivindicaciones 1 a 8: Se reivindica un proceso para preparar perindopril o una sal farmacéuticamente aceptable de éste que comprende:

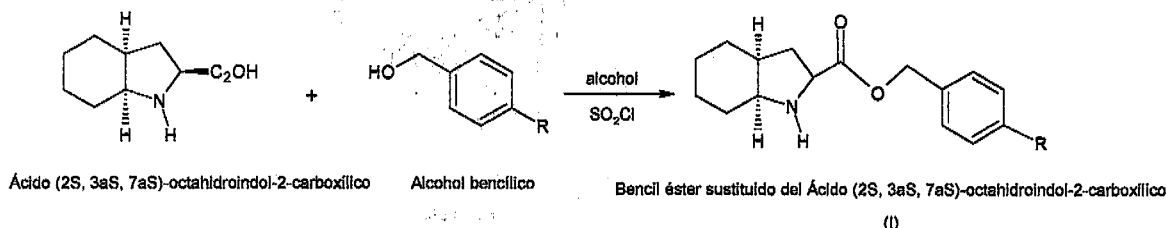
- condensación de etil éster de norvalina con ácido pirúvico para producir N-[(S)-1-carbetoxibutil]-(S)-alanina (II), bajo hidrogenación catalítica, presión 5 a 10 bar y remoción de catalizador y cualquier sal orgánica mediante filtración. El filtrado se concentra y aísla por precipitación mediante la acción de un solvente como acetona y acetato de etilo.



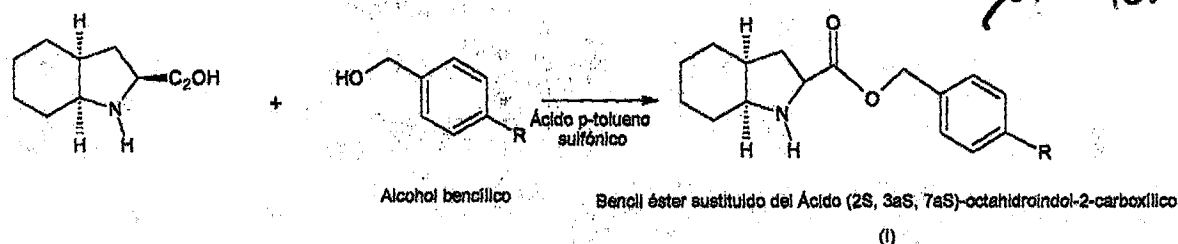
- Conversión de una sal de metal alcalino de ácido S-indolino-2-carboxílico a ácido (2S,3aS,7aS)-octahidroindol-2-carboxílico mediante la hidrogenación catalítica usando 5% de rodio sobre alúmina bajo presión de 5 a 20 bares.



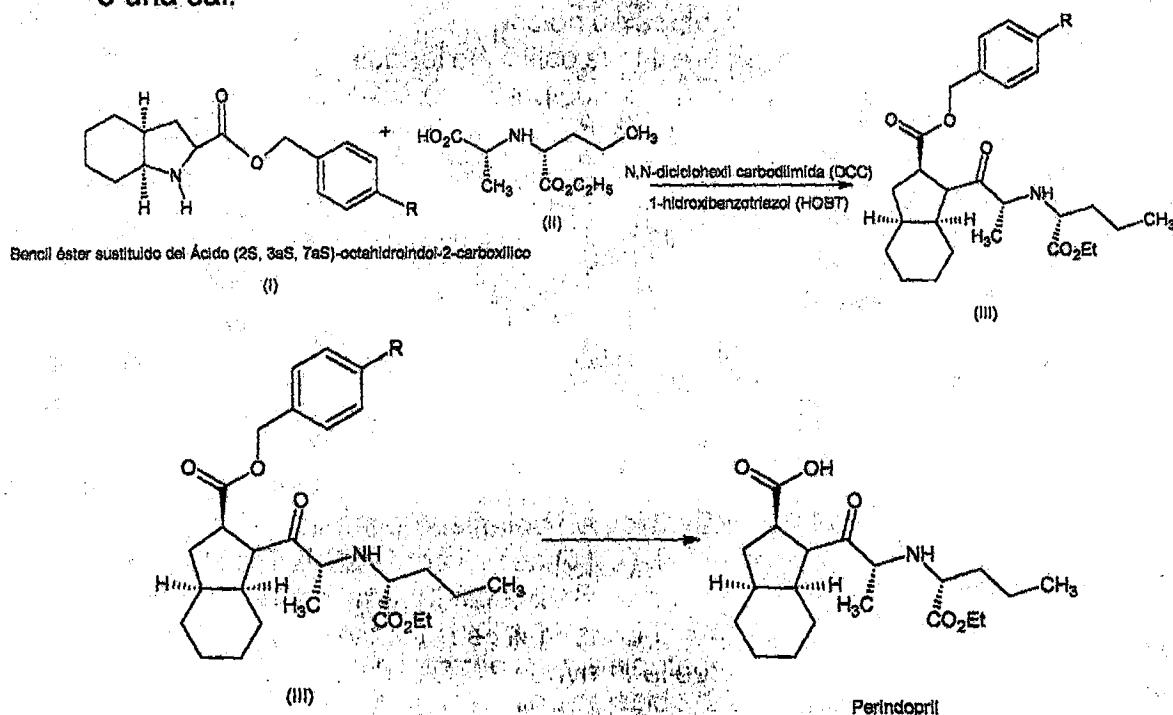
- Preparar un bencil-éster sustituido de ácido (2S,3aS,7aS)-octahidroindol-2-carboxílico (I) mediante la reacción de ácido (2S,3aS,7aS)-octahidroindol-2-carboxílico con alcohol bencilíco sustituido de fórmula ROH, en donde el ácido se trata con exceso de alcohol y cloruro de tionilo, el exceso de alcohol se destila y el residuo se trata con solvente para obtener un éster bencilíco sustituido de ácido (2S,3aS, 7aS)-octahidroindol-2-carboxílico como un clorhidrato,



o dicho ácido (2S,3aS,7aS)-octahidroindol-2-carboxílico se trata con exceso de alcohol y se calienta con tolueno utilizando una cantidad molar de ácido p-tolueno-sulfónico para obtener el éster bencilíco sustituido del ácido (2S,3aS, 7aS)-octahidroindol-2-carboxílico como una sal y convertir la sal a la base, preferiblemente mediante tratamiento con amonio.



- iv. Acoplar el bencil-éster sustituido de ácido (2S,3aS,7aS)-octahidroindoliz-2-carboxílico (I) de la etapa iii. con N-[(S)-1-carbetoxibutil]- (S)-alanina (II) de la etapa i. para formar el éster de la fórmula (III). El acoplamiento se lleva a cabo en presencia de N,N-diciclohexil carbodiimida (DCC) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) y convertir el éster de fórmula (III) a perindopril o una sal.



Sustento Descriptivo

De acuerdo con la memoria descriptiva de la solicitud, Perindopril es la denominación común internacional asignada al compuesto: (2S,3aS,7aS)-1-{2-[1-(etoxicarbonil)-(S)-butilamino]-(S)-propionil]-octahidroindoliz-2-carboxílico, sustancia conocida porque presenta aplicación terapéutica como inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA).

Por medio de la solicitud se presenta un proceso para la preparación de N-[(S)-1-carbetoxibutil]- (S)-alanina mediante a reacción del éster de norvalina con ácido pirúvico en etanol bajo condiciones de aminación reductiva para conseguir una mezcla 7:3 de compuestos isómeros que son separados al preparar primero el clorhidrato de acetato de etilo para filtrar el isómero no requerido.

Y en otro aspecto de la invención se presenta un proceso para preparar perindopril o una sal farmacéuticamente aceptable de éste mediante acoplamiento de un benciléster sustituido de ácido (2S,3aS,7aS)-octahidroindoliz-2-carboxílico (I) con N-[(S)-1-carbetoxibutil]- (S)-alanina.

- 165
164
- Una vez catalogada la invención ésta se clasificó en la sección: **A 61 K** ³¹/₄₀₄ // **A 61 P** ⁹/₁₂ de la **Clasificación Internacional de Patentes**.

3. Oposiciones: (artículo 43 D. 486)

3.1 Argumentos del señor opositor

Mediante el memorial de fecha 13/03/2008, la Dra. Eliana Isaura Moreno Bohorquez en calidad de apoderada de la sociedad GYNOPHARM S.A. presentó un pliego de observaciones con respecto a la patentabilidad de la materia técnica originalmente reivindicada en los folios 41 a 47, debido a que la materia fue anticipada por las anterioridades EP0308341 y WO0158868 (ver folios 70 a 132).

Las citadas publicaciones forman parte del informe de búsqueda internacional emitido por la autoridad de búsqueda para el caso de la solicitud internacional PCT/GB2005/001355 y en virtud de sus enseñanzas se concluye que la materia carece de novedad y altura inventiva, como quiera que en los antecedentes se revela un proceso para la síntesis industrial de perindopril y particularmente en los ejemplos 1E, 2, 3A, 3B, 3C y 3D de la publicación EP0308341 se describe la preparación de N-((S)-1-carbetoxibutil-(S)-alanina y en el ejemplo 1E se describe el proceso de hidrogenación del ácido indol-2-carboxílico en presencia de rodio. Por su parte, la publicación WO0158868 revela en sus ejemplos 1, 2 y 3 un proceso para la preparación de perindopril donde se recurre a un grupo protector tipo alcohol bencilico.

De esta manera, al combinar las enseñanzas de las publicaciones EP0308341 y WO0158868 una persona versada en el arte podría anticipar los elementos característicos del proceso reivindicado.

3.2 Respuesta del solicitante a la oposición presentada

El señor solicitante en consideración a los argumentos técnicos señalados en la oposición presenta un nuevo pliego de reivindicaciones en el que la cláusula 1 es esencialmente el método para la fabricación de perindopril caracterizado no solo por la etapa de condensación de los compuestos de fórmula (I) y (II) para obtener el compuesto de fórmula (III) sino también por las etapas de síntesis de los intermediarios N-[(S)-1-carbetoxibutil]-(S)-alanina (II) y (2S,3aS,7aS)-octahidroindol-2-carboxílico y el bencil éster sustituido del ácido (2S,3aS,7aS)-octahidroindol-2-carboxílico.

Además, el señor solicitante establece en el memorial de respuesta de fecha 07/10/2008 que ninguno de los documentos citados por el opositor revela un método como el reivindicado y el procedimiento, tal y como se encuentra reivindicado, constituye un salto cualitativo en la regla técnica porque tanto las etapas como las condiciones de reacción optimizan la síntesis de perindopril y en el caso de la etapa de aislamiento y purificación i) conduce a un rendimiento mayor del producto deseado y las condiciones de presión de la etapa ii) son significativamente menores en comparación con las condiciones operaciones usadas en los procesos revelados por el estado del arte. De otro lado, los dos procesos alternativos específicos de la etapa iii) conllevan a la obtención de productos de alta pureza en comparación con los procesos conocidos en el estado del arte.

3.3 Consideraciones de la Oficina

Una vez estudiado el contenido de las publicaciones del estado del arte EP0308341 y WO0158868 fue posible concluir que anticipan los elementos esenciales y característicos de la secuencia de síntesis reivindicada, tal y como se encuentra modificada mediante el nuevo juego de reivindicaciones presentado mediante memorial de fecha 07/10/2008, en el siguiente orden de ideas:

El antecedente EP0308341 presenta un procedimiento de síntesis para la preparación de perindopril que señala desde la reacción química que se lleva a cabo para obtener el intermediario de síntesis N-[(S)-1-carboxibutil]-(S)-alanina, identificado en la solicitud con la fórmula (II), hasta la secuencia lógica de etapas que permiten reducir mediante hidrogenación catalítica un ácido S-indolino-2-carboxílico a ácido (2S,3aS,7aS)-octahidroindol-2-carboxílico, pasando por la etapa de protección del grupo carboxílico de la posición 2 sobre el anillo de (2S,3aS,7aS)-octahidroindol, mediante esterificación con alcohol bencílico y posterior reacción con el derivado de alanina para obtener el compuesto protegido mediante esterificación del grupo ácido de (2S,3aS,7aS)-octahidroindol-2-carboxílico (I) con N-[(S)-carboxibutil]-(S)-alanina, para luego desprotegerlo mediante hidrogenación.

En consecuencia, la citada publicación EP0308341 anticipa todos los elementos esenciales y característicos que definen el procedimiento conforme a la reivindicación independiente 1 por lo que esta Superintendencia coincide con el señor opositor en el sentido que la materia reivindicada carece de novedad.

Por otra parte, la publicación WO0158868 si bien no contempla todos los elementos esenciales del procedimiento reclamado, al combinar sus enseñanzas con las divulgadas por la publicación EP0308341, le permitiría a una persona versada en ciencias farmacéuticas derivar las características de la materia reivindicada.

4. De la solicitud de Patente

4.1 Reivindicaciones (artículo 30 D. 486)

Teniendo en cuenta el contenido y alcance de las modificaciones realizadas sobre el pliego reivindicatorio y allegadas mediante memorial de fecha 07/10/2008 esta Superintendencia se permite señalar lo siguiente:

- Considerando que el proceso reivindicado tiene como objetivo esencial la fabricación de perindopril, es claro que en la última etapa de reacción iv) es indispensable precisar en qué consiste la reacción química que permite la transformación del intermediario de fórmula (III) en el compuesto perindopril. Y dado que en las cláusulas dependientes 5 y 6 se establece que corresponde a una reacción de hidrogenólisis en presencia de un catalizador de metal noble, en particular paladio, resulta relevante incluir las citadas características dentro del contenido de la cláusula independiente a fin de dar cumplimiento a las disposiciones normativas de la Decisión 486 sobre definición precisa del objeto.

5. 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: 13/04/2004, se procedió a efectuar la búsqueda de documentos relacionados en el estado de la técnica con fecha de publicación anterior a ésta.

N°	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	EP0308341	"Procédé de synthèse industrielle du perindopril et de ses principaux intermédiaires de synthèse"	22/03/1989
D2	WO0158868	"Method for synthesis of perindopril and its pharmaceutically acceptable salts"	16/08/2001

Anterioridades D1 y D2 en los folios 89 a 124.

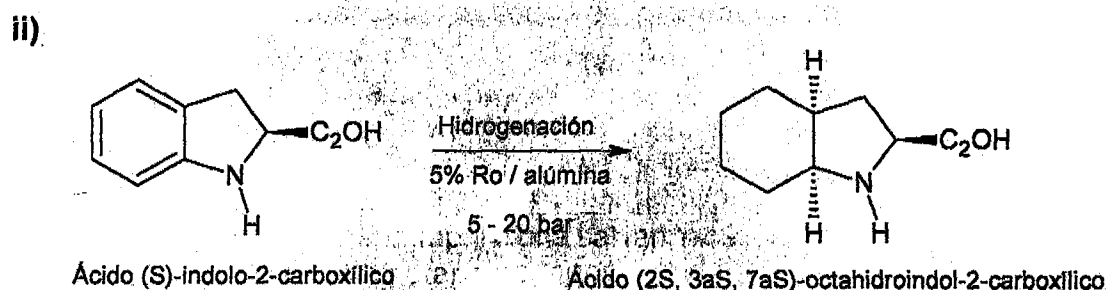
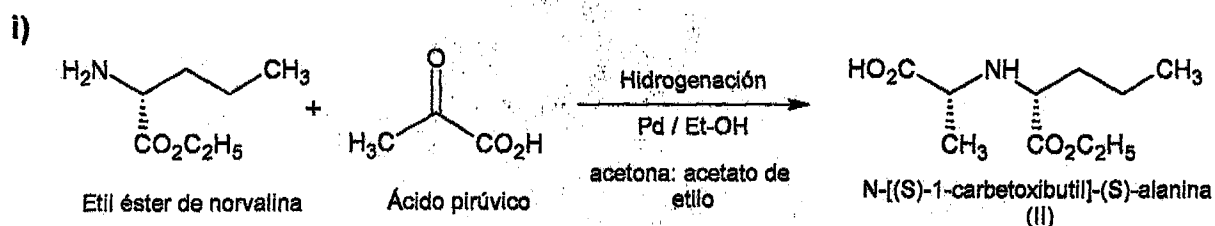
6. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D. 486)

6.1 Novedad (artículo 16 D. 486)

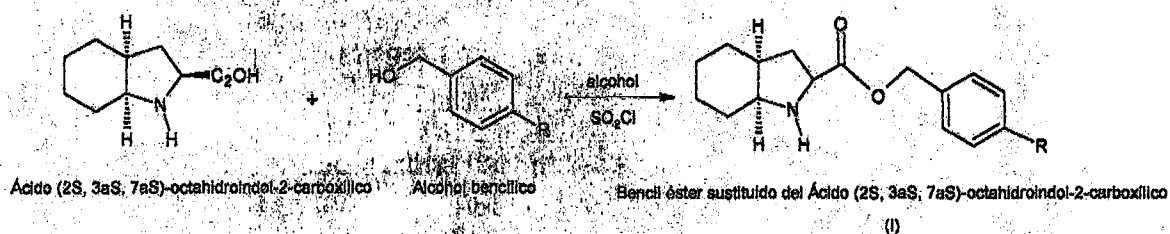
La novedad se evaluó mediante comparación y análisis de identidad técnica entre los elementos característicos que definen el procedimiento reivindicado y las enseñanzas de la publicación D1.

• Se reivindica:

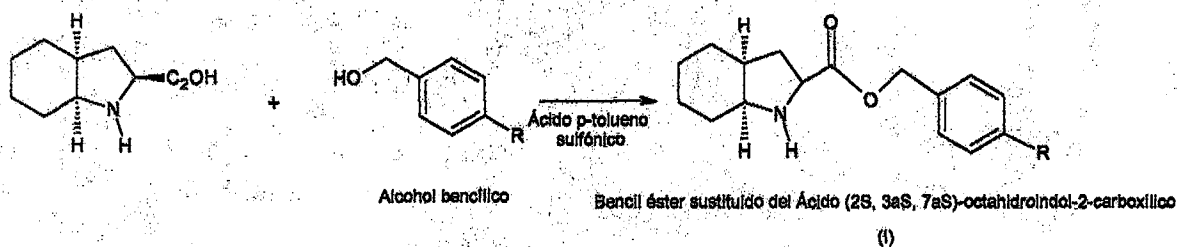
Un proceso para preparar perindopril o una sal farmacéuticamente aceptable de éste que comprende las siguientes etapas:



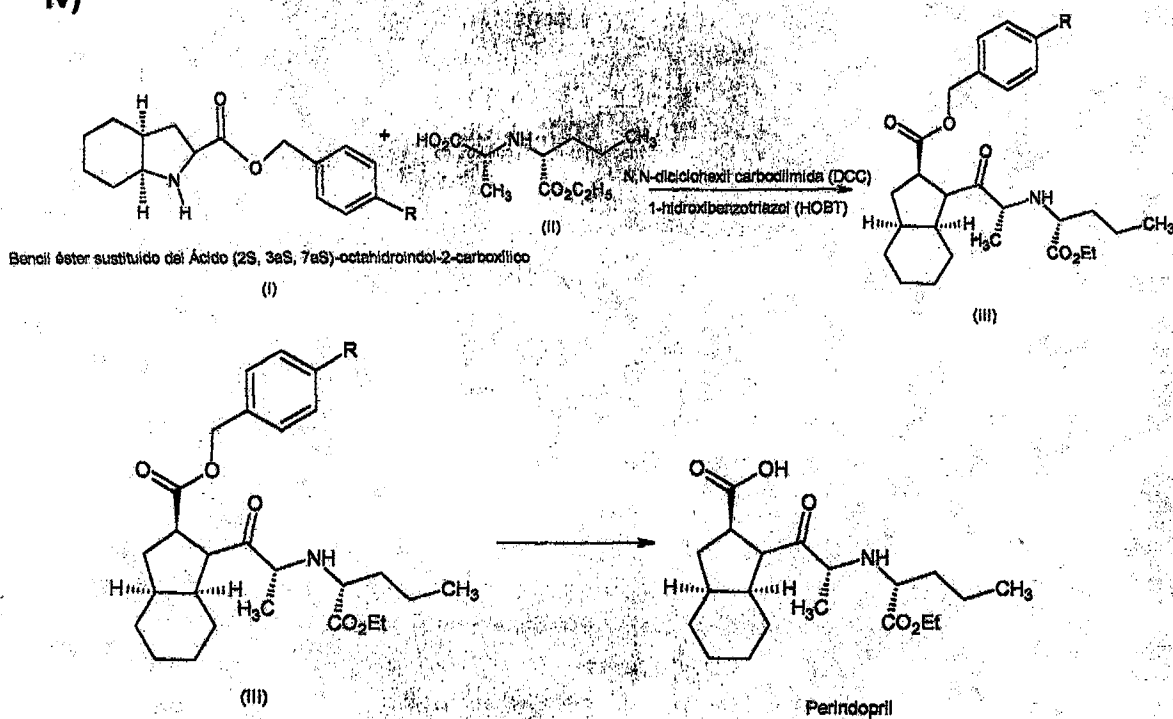
iii)



ó



iv)



- El estado del arte previo a la invención presenta los siguientes documentos:

Anterioridad D1:

La publicación D1 revela un procedimiento de síntesis para la preparación de la sal de terbutilamina del ácido (2S,3aS,7aS)-{[(etoxicarbonil)-1-butilamino-(S)]-2propionil (S)}-1-octahidroindol carboxílico caracterizado porque el ácido indol-2-carboxílico es convertido en un éster alquílico tipo 2-etoxi-carbonil-indol mediante reacción con ácido sulfúrico en presencia de etanol.

Al 2-etoxi-carbonil-indol se adiciona tolueno y alcaliniza con una solución acuosa de amonio con el fin de conseguir en la siguiente etapa saponificarlo con hidróxido de sodio a fin de obtener la mezcla racémica del compuesto (R,S)-2-carboxiindolina. El isómero (S)-2-carboxiindolina se obtiene a partir de la reacción del racemato del compuesto (R,S)-2-carboxiindolina con (+)- α -metil-bencilamina en etanol anhidro. Luego se filtra y lava con isopropanol.

El isómero (S)-2-carboxiindolina se hace reaccionar con catalizador de rodio/metanol con el fin de lograr la reducción por hidrogenación del compuesto y obtener el intermediario (2S,3aS,7aS)-2-carboxioctahidroindol, éste a su vez se hace reaccionar con alcohol bencílico en ácido p-toluensulfónico y tolueno con el fin de obtener el p-toluensulfonato del éster bencílico de (2S,3aS,7aS)-2-carboxioctahidroindol.

De otro lado, paralelamente se hace reaccionar L-norvalina con cloruro de tionilo en etanol y se calienta a reflujo. El residuo se calienta en ciclohexano con el fin de obtener clorhidrato de etil-L-norvalina que luego se hace reaccionar con ácido pirúvico se alcaliniza e hidrogena con paladio (30bar). El residuo se filtra y se trata con etanol con el fin de remover el material insoluble a fin de obtener N-[(S)-1-carbetoxibutil]-(S)-alanina.

Y el compuesto p-toluensulfonato del éster bencílico de (2S,3aS,7aS)-2-carboxioctahidroindol en suspensión con trietilamina en acetato de etilo se hace reaccionar adicionalmente con N-[(S)-1-carbetoxibutil]-(S)-alanina en diclohexilcarbodiimida con el fin de obtener el compuesto éster bencílico del ácido (2S,3aS,7aS)-1-{2-[1-etoxicarbonil]-(S)-butilamino}-(S)-propionil-octahidroindol-2-carboxílico.

Y con el fin de eliminar la protección sobre el compuesto se hidrogena el éster bencílico del ácido (2S,3aS,7aS)-1-{2-[1-etoxicarbonil]-(S)-butilamino}-(S)-propionil-octahidroindol-2-carboxílico en presencia de ciclohexano y paladio, a fin de obtener el compuesto ácido (2S,3aS,7aS)-1-{2-[1-etoxicarbonil]-(S)-butilamino}-(S)-propionil-octahidroindol-2-carboxílico.

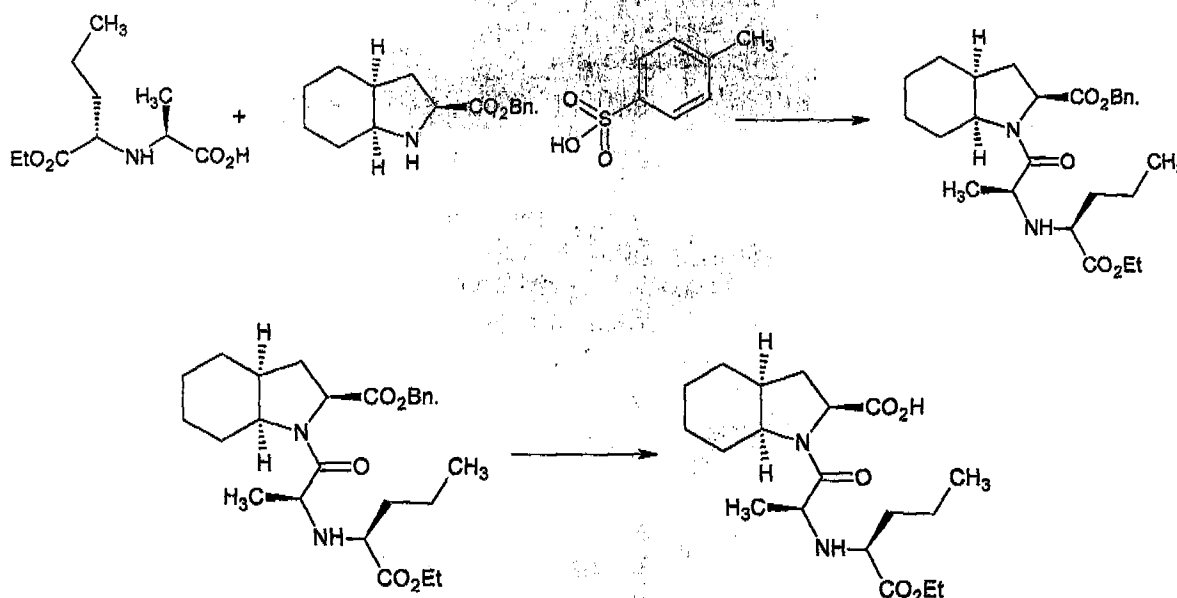
De esta manera, al evaluar los elementos característicos de la secuencia reivindicada a la luz de las enseñanzas divulgadas por la publicación D1 para la fabricación de perindopril fue posible concluir que existe identidad técnica entre ellos, por lo que la materia reivindicada carece de novedad.

6.2 Nivel inventivo (artículo 18 D. 486)

El nivel inventivo del objeto se evaluó mediante análisis comparativo entre los elementos característicos que definen la secuencia de síntesis reivindicada y las anticipaciones más cercanas a la invención reveladas por los antecedentes D1 y D2.

Anterioridad D2:

La publicación D2 revela un procedimiento para la síntesis de perindopril en el cual, el éster bencílico de fórmula (IV) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (V) en acetato de etilo y en presencia de 1-hidroxi-benzotriazol y diciclohexilcarbodiimida y en ausencia de trietilamina a una temperatura de 20 a 77°C para obtener el compuesto de fórmula (VI). Y la hidrogenación catalítica del compuesto de fórmula (VI) permite obtener el agente farmacológicamente activo perindopril.



Determinación de Diferencias técnicas:

Teniendo en cuenta los elementos característicos de la secuencia de síntesis para la preparación de perindopril reivindicada fue posible concluir que existen las siguientes diferencias técnicas con respecto a las enseñanzas de la publicación D2:

La publicación D2 no establece el proceso para la preparación del compuesto de fórmula (V), es decir, de la N-[(S)-1-carboxibutil]-[S]-alanina y tampoco establece la manera como se lleva a cabo la obtención del intermediario de fórmula (IV), es decir, el éster bencílico, mientras que la secuencia de síntesis reivindicada presenta toda una secuencia sintética que concatena desde la obtención del derivado de alanina hasta la desprotección del compuesto éster bencílico del ácido (2S,3aS,7aS)-1-{2-[1-etoxicarbonil]-(S)-butilamino}-(S)-propionil]-octahidroindol-2-carboxílico para la obtención de perindopril.

Del problema técnico objetivo y del efecto inesperado:

El problema técnico objetivo subyacente a la invención se deriva de la necesidad de diseñar una secuencia lógica de etapas para la obtención de perindopril con mayores rendimientos y pureza del producto.

Y de acuerdo con la memoria descriptiva de la solicitud se presenta un proceso mejorado para la preparación de perindopril que supera los problemas asociados a la pureza del producto, en particular se hace referencia al proceso divulgado en la publicación US4914214 (D1), indicando que al utilizar un exceso de ácido p-toluen-sulfónico se produce un detrimento en la pureza del fármaco perindopril, sin embargo, la segunda opción definida en la etapa iii) de la materia reivindicada se establece que el ácido (2S,3aS,7aS)-octahidroindol-2-carboxílico se trata con un exceso de alcohol y se calienta con tolueno utilizando cantidades molares de ácido p-toluen sulfónico, es decir, recurre a la utilización del mismo reactivo divulgado en D1 para la fabricación del éster bencílico sustituido del ácido (2S,3aS,7aS)-octahidroindol-2-carboxílico.

En consecuencia, no existe ningún salto cualitativo en la regla técnica asociado al

171 170

proceso reivindicado y por el contrario, una persona versada en ciencias farmacéuticas se encontraba en capacidad de derivar los elementos esenciales y característicos del proceso en virtud de las enseñanzas que en conjunto divulgan los antecedentes D1 y D2.

Por las razones expuestas anteriormente esta dependencia encuentra que el arte previo afecta la altura inventiva de la materia reclamada y por consiguiente considera que existe incumplimiento de las disposiciones contempladas en el artículo 18 del ordenamiento jurídico andino.

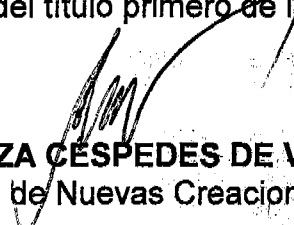
7. Conclusión:

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

N°	Documento N°	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	EP0308341≈US4914214	1 a 19	Novedad y Nivel Inventivo
D2	WO0158868	1 a 19	Nivel Inventivo

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 CESPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

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

CONCEPTO TÉCNICO No. 3591	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202044
---------------------------	---