



No. 06-113705-00004-0000

Fecha: 2008-03-13 14:27:45 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSRVTER Folios: 63

FORMULARIO ÚNICO DE OPOSICIÓN

①

OPOSICIÓN A:

- | | |
|--|--|
| ☒ Patente de Invención. | ☐ Marca Colectiva. |
| ☐ Patente de Modelo de Utilidad. | ☐ Marca de Certificación. |
| ☐ Diseño Industrial. | ☐ Lema Comercial. |
| ☐ Esquema de Trazado para Circuitos Integrados. | |
| ☐ Marcas de Productos o Servicios. | |

②

SOLICITUD
PUBLICADA

Numero del expediente: 06-113705
Solicitante: NEOPHARMA LIMITED
Apoderado: EMILIO FERRERO
Titulo de la nueva creación o denominación del signo: "PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE PERINDOPRIL".
Gaceta: 583

③ OPOSICIÓN PRESENTADA POR:

SOLICITANTE	Nombre: <u>GYNOPHARM S.A</u>	IDENTIFICACION	
	Dirección: <u>CALLE 80 No. 78B -201</u>	C.C. ☐	NIT ☒
	Nacionalidad o Domicilio: <u>COLOMBIA</u>	C.E. ☐	Otro ☐
	Lugar de Constitución: <u>BARRANQUILLA</u>	Cual <u> </u>	
	Teléfono: <u>(571)3719900</u> Fax: <u>(571)3730818</u>	Número <u>802.006.279-4</u>	
	E-mail: <u> </u>		
REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: <u>ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ</u>	IDENTIFICACION	
	Dirección: <u>CARRERA 13 No. 119-95 104</u>	C.C. ☒	NIT ☐
	Teléfono: <u>(571) 2131213</u> Fax: <u>(571) 6121979</u>	C.E. ☐	Otro ☐
	E-mail: <u>negocios@optimum-co.com</u>	Cual <u> </u>	
		Número <u>51'975.664</u> TP <u>83823</u>	

④ FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN:

Causal: Art.14, 16, 18, 20 y 30 de la Decisión 486 de la CAN
Signo opositor: No cumple con los requisitos de patentabilidad.
Justificación:

La presente solicitud no cumple con los requisitos de patentabilidad dado que lo revelado, ya se encontraba en el estado de la técnica o es posible derivarlo de la misma tal y como se demostrará en el capítulo "Fundamento de Hechos".

70 71 2

⑤ Comprobante de pago No. _____

Fecha _____

⑥ ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Pruebas de los fundamentos de la oposición.
- ☐ Documentos que acrediten el legítimo interés, si fuere el caso.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

⑦

NOMBRE: ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ

FIRMA: 

C.C. 51.975.664

TP. 83823

12 3
71

Señora Jefe,
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Referencia : Expediente N° 06. 113705 ✓
Asunto : Oposición a la solicitud de patente de Invención
titulada "PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE
PERINDOPRIL"
Solicitante : NEOPHARMA LIMITED.
Opositora : Gynopharm S.A.

Publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial
N° 583 del 18 de diciembre de 2007

Yo, **ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ**, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 83823 del Consejo Superior de la Judicatura, en mi condición de apoderada de la sociedad **Gynopharm S.A.** conformada bajo las leyes de la República de Colombia y domiciliada en la ciudad de Barranquilla, Colombia, atentamente manifiesto que estando dentro del término de ley y por orden expresa de mi representada, presento oposición a la concesión

73 72

del registro de la Patente de Invención titulada **"PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE PERINDOPRIL"**, cuyo titular es **NEOPHARMA LIMITED**, y pido a Usted declarar fundada esta oposición y en consecuencia negar el registro de la patente solicitada.

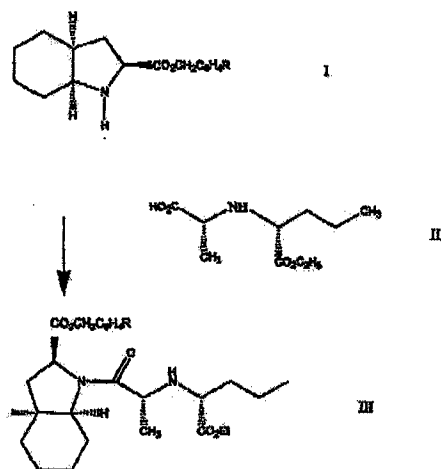
1. INTERÉS PARA ACTUAR

Conforme a lo dispuesto en el artículo 42 de la Decisión 486 de 2000 de la CAN, estando dentro del término estipulado por la ley, manifiesto el legítimo interés de nuestra representada para oponerse al registro de la patente de la referencia, atendiendo a que la solicitud pretendida no cumple con los requisitos dispuestos en la ley como se analizará más adelante y de ser concedida afectaría directamente la comercialización de algunos productos de mi representada, que contienen, en particular perindopril. Por lo tanto, solicito respetuosamente a ese Despacho se sirva tener en cuenta la presente oposición dentro del trámite administrativo que se surte en esta Superintendencia.

2. FUNDAMENTOS DE HECHOS

2.1. La solicitud objeto de la presente fue presentada el 8 de noviembre de 2006, reivindicando prioridad bajo la solicitud GB20040008258 del 2004-04-13; y fue publicada en Colombia, en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 583 del 18 de diciembre de 2007, cuya publicación internacional corresponde a la WO2005100317 del 2005-10-27.

2.2. La solicitud colombiana 06. 113705 objeto de la presente oposición, se refiere a una proceso para preparar perindopril, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, cuyo proceso comprende acoplar un benciléster sustituido de ácido (2S,3aS,7aS)-octahidroindol-2-carboxílico(I) con N-[(S) 1-carbetoxibutil]-(S)-alanina (II):



donde R representa un halo, alcoxi C₁₄ o nitro sustituyente, para formar el éster de fórmula III, en donde el acoplante 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; donde R representa un sustituyente 4; en donde el acoplamiento se lleva a cabo

a una temperatura por debajo de 20°C, preferiblemente en el rango de 10-15°C; en donde de 1.5 a 1.7 moles de DCC se emplean por mol de éster de fórmula I; que incluye la desprotección del compuesto de fórmula III mediante la hidrogenólisis en la presencia de un catalizador de metal noble.

2.3. En primera instancia, se debe advertir que las reivindicaciones 34 y 35 se refieren al uso y a un método de tratamiento y no sólo a la composición farmacológica o a un método de fabricación mediante la cual se obtenga un producto tangible y según la legislación, decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 14.- *“Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento (...)”*, los usos no están contemplados como patentables; y, Artículo 20.- *“No serán patentables (...) d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales”*. Solo serán patentables los productos o procedimientos. Por lo tanto a luz de la norma, dicha materia referente refieren al uso y a un método de tratamiento no sería patentable.

2.4. Ahora bien, con base en el artículo 14 de la Decisión 486 de la CAN consagra lo siguiente: *“Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles*

de aplicación industrial". Así las cosas, las invenciones objeto de patente deben ser nuevas y tener nivel inventivo. Bien, pues antes de la fecha de prioridad de esta solicitud se encuentran los siguientes documentos que afecta la patentabilidad de la presente solicitud:

- D1: EP0308341 publicada el 22 de marzo de 1989.
- D2: WO0158868 publicada el 16 de agosto de 2001.

2.5. Ahora bien, el documento D1, particularmente en la descripción revela un proceso para la síntesis industrial de perindopril. Particularmente en los ejemplos de síntesis industrial en los estados 1E, 2, 3A, 3B, 3C y 3D, así como las páginas 8 a 9 y las reivindicaciones 1 y 2, describen la misma preparación de N-((S)-1-carbethoxybutyl)(S)-alanina (página 8, estado 2) que la aquí reivindicada. De hecho, los estados 1E de este documento D1, define la hidrogenación de ácido indol-2-carboxílico en presencia de rodium, el cual anticipa la materia revelada en la solicitud objeto de oposición. Adicionalmente, la preparación de perindopril erbumina según la presente solicitud, es también es anticipada con base en lo revelado en el estado 3D de dicho documento D1. Así, las cosas, como lo evidencia dicho documento D1, la presente solicitud no es novedosa pues lo revelado ya se encontraba en el estado de la técnica, particularmente en el documento D1.

2.6. Ahora bien , el documento D2, revela un método para la síntesis de perindopril de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables donde, con base en la reivindicación 1 y ejemplos 1, 2 y 3, se revela con anterioridad un proceso para la preparación de perindopril donde un grupo protector de benzol es usado a cambio de un grupo benzol -R sustituido del ácido peridroindole-2-carboxílico protegido. Por lo tanto, cualquier persona versada en la materia, a partir de la materia revelada en dicho documento D2, en combinación con la materia definida en el documento D1, puede llegar de manera evidente a un proceso para preparar perindopril usando un obvio derivado de un grupo benzol. Así las cosas, visto dicho documento D2, en combinación con el documento D1, la presente solicitud carece evidentemente de altura inventiva.

2.7. Por lo tanto, este documento objeto de oposición a la luz del documento D1 carece evidentemente de NOVEDAD y con base en el documento D2, carece de ALTURA INVENTIVA.

2.8. En consecuencia y de acuerdo a lo descrito anteriormente, se deriva que la solicitud colombiana 06-113705 no puede pretender un monopolio por patente toda vez que lo que pretende no cumple con los tres requisitos necesarios para su protección.

2.9. Que por consiguiente, respecto a la solicitud pretendida se tiene que:

2.9.1. **CARECE DE NOVEDAD:** Según la decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 16.- *“Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.”*. A la fecha de prioridad, 13 de abril de 2004 ya era conocido, pues como se demostró, era parte del arte anterior con base en el documento D1, un proceso para preparar perindopril, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, sobre el cual busca protección en el capítulo reivindicatorio.

2.9.2. **CARENCIA DE ALTURA INVENTIVA.** Según la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 18.- *“Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.”*. A la fecha de prioridad, 13 de abril de 2004, a partir del documento D2 en combinación con D1, puede llegar de manera evidente a un proceso para preparar perindopril usando un obvio derivado de un grupo benzol sobre el cual busca protección en el capítulo reivindicatorio.

10
79 78

2.9.3. CARENCIA DE APLICACIÓN INDUSTRIAL La Decisión 486

de la CAN consagra en su artículo 14 lo siguiente: *“Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial”.*

La presente solicitud carece de aplicación Industrial ya que como se demostró anteriormente, algunas cláusulas reclaman el método terapéutico y estos no son aplicables industrialmente porque primero no se obtiene un producto o proceso; y segundo no es reproducible o repetible a escala industrial. Por lo tanto, el objeto de la presente invención referido a los usos y métodos terapéuticos, no cumplen con el requisito de la aplicación industrial.

2.10. Dado lo anterior, es posible deducir que la solicitud y lo reivindicado no es objeto de patentabilidad pues es contrario a lo que dicta la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 14.- *“Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.”.* La solicitud pretendida no cumple con los tres requisitos de patentabilidad.

2.11. Por todo lo anterior, atentamente solicito a usted que se sirva declarar fundada la presente oposición y negar el registro Patente de invención denominada **"PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE PERINDOPRIL"**, cuyo titular es **NEOPHARMA LIMITED**, solicitud Colombiana que apareció publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 583 del 18 de diciembre de 2007.

3. PRUEBAS

De conformidad con lo dispuesto por las normas vigentes, solicito a usted tener como prueba en este asunto los siguientes:

- D1: EP0308341 publicada el 22 de marzo de 1989.
- D2: WO0158868 publicada el 16 de agosto de 2001.

4. FUNDAMENTO DE DERECHO

Fundamento esta observación en las normas legales siguientes:

4.1. Numeral 1 del artículo 586 del Código de Comercio.

H
82

PODER ESPECIAL

Yo, **LUIS PALACIOS ARAGÓN**, mayor de edad y vecino de la ciudad de Barranquilla (Colombia), identificado como aparece al pie de mi firma, quien en el presente documento actúa en calidad de Representante Legal de la sociedad **GYNOPHARM S.A.** sociedad legalmente constituida y domiciliada en la ciudad de Barranquilla (Colombia), por el presente documento otorgo a la doctora **ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ**, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 83823 del C.S. de la J., poder especial, amplio y suficiente, para formular oposiciones u observaciones a la solicitud de patente No. **06,113,705**, titulada "**PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE PERINDOPRIL**", cuyo titular es **NEOPHARMA LIMITED**, publicada en la gaceta No. 583 del 18 de Diciembre de 2007.

Nuestro apoderado queda facultado, de manera expresa, para realizar todo tipo de actos necesarios para llevar a cabo el trámite de la oposición, incluyendo, sin limitación, preparar y presentar solicitudes, hacer declaraciones, pagar tasas, contribuciones e impuestos, recabar los títulos o certificados. Asimismo quedan autorizados para impugnar administrativa y judicialmente todo lo que fuere resuelto en el expediente a que se hace expresa referencia en el presente poder, con todas las facultades generales y específicas que fuera requerido para ella.

De la misma manera, además de las facultades que le confiere la naturaleza del presente mandato, se encuentran facultados para recibir, desistir, transigir, sustituir, y reasumir el presente poder, incoar acciones, interponer recursos y demás facultades conferidas por la ley.

Dado y Firmado en Barranquilla (Colombia) a los 12 días del mes de Marzo de 2008.

GYNOPHARM S.A.

Cédula de Extranjería: No. 319788.

NIT: 802.006.279-4

Representante Legal

Acepto:

ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ

C.C. 51'975.664 de Bogotá

T.P.A. 83823 del C.S. de la J.

RECONOCIMIENTO DE DOCUMENTO PRIVADO

Ante mi, NIBARDO AGUSTIN FUERTES MORALES,
Notario Veinticinco del Circulo de Bogotá (E),
comparece Luis Blacio Arangon

identificado con cédula de ciudadanía
CE 31928831-C
y declara que la firma puesta en el presente
instrumento privado es suya y que el contenido
del mismo es cierto.

2 MAR 2008

FIRMA

NIBARDO AGUSTIN FUERTES MORALES
NOTARIO VEINTICINCO(E)

PRESENTACION PERSONAL

El anterior escrito fue presentado ante la
NOTARIA DIECIOCHO DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.

personalmente por Clara Buitrago

quien exhibió la c.c. 51915664 de NT

y Tarjeta Profesional No. 8380 C.S.J.

Fecha 1 MAR 2008

HECTOR FABIO CORTES DIAZ
NOTARIO ENCARGADO

Clara Buitrago





01



* 8 8 0 1 9 9 2 1 *

75 16 84

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

Fecha : 20080305

Hora Certificado 16:08:05

Operacion : 02CP20305069

PAGINA No. 1

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

EN JUNIO DE ESTE AÑO SE ELEGIRÁ JUNTA DIRECTIVA DE LA CÁMARA DE COMERCIO. LAS INSCRIPCIONES DE CANDIDATOS DEBEN HACERSE EN LA PRIMERA QUINCENA DE MAYO. PARA INFORMACIÓN DETALLADA DIRIGIRSE A LA SEDE PRINCIPAL O COMUNICARSE AL SIGUIENTE TELÉFONO: 3303911.

EL SUSCRITO SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA, CON FUNDAMENTO EN LAS INSCRIPCIONES DEL REGISTRO MERCANTIL:

CERTIFICA

Que por Escritura Pública No. 3,551 del 17 de Dic/bre de 1997, otorgada en la Notaria 3a. de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 18 de Dic/bre de 1997 bajo el No. 72,965 del libro respectivo, fue constituida la sociedad -----
anonima denominada GYNOPHARM S.A. -----

CERTIFICA

CERTIFICA

.463.982, actuando como Presidente y representante legal de la sociedad GYNOPHARM S.A., otorga Poder Especial, Amplio y Suficiente a KAREN JENNIFER FIGUEROA GARCIA C.C. No. 32.732.070, para que en nombre y representación de la sociedad suscriba todas las declaraciones cambiarias a que esta obligada GYNOPHARM S.A., en el giro normal de sus negocios y operaciones sociales. ---

CERTIFICA

Que dicha sociedad ha sido reformada por las siguientes escrituras y/o documentos privados:

Numero aaaa/mm/dd Notaria No. Insc o Reg aaaa/mm/dd
532 1999/03/25 Notaria 3a. de Barranquilla 80,373 1999/04/13

CERTIFICA

Que de acuerdo con la(s) escritura(s) arriba citada(s), la sociedad se rige por las siguientes disposiciones:

DENOMINACION O RAZON SOCIAL:

GYNOPHARM S.A.

DOMICILIO PRINCIPAL: Barranquilla.

NIT No: 802.006.279-4.

MATRICULA MERCANTIL: 245,470.

CERTIFICA

*** CONTINUA ***

PREMI
COLOMBIANO
ALCALDE
DE LA CIUDAD

IMPRESO POR BARRANQUILLA S.A. NIT. 800.013.7116 0440-09-2007

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

Fecha : 20080305

Hora Certificado 16:08:05

Operacion : 02CP20305069

PAGINA No. 2

Direccion para notificaciones judiciales:

CL 80 No 78 B - 201.

De la ciudad de Barranquilla.

C E R T I F I C A

DURACION: El término de duración de la sociedad se fijó hasta el 16 de Diciembre de 2047.

C E R T I F I C A

OBJETO SOCIAL: a) La fabricacion de capsulas y otro productos similares a partir de materiales tales como gelatinas u otros de distinta naturaleza, que puedan ser utilizados como envases o recipientes de productos y sustancias quimicas, farmaceuticas y cosmeticas, para uso y consumo humano y veterinario. b) La investigacion, desarrollo y fabricacion de toda clase de productos y sustancias quimicas, farmaceuticas y cosmeticas para uso y consumo humano, animal y vegetal. c) La compra y venta de materias primas, insumos y productos intermedios necesarios para los procesos de fabricacion de sustancias quimicas, farmaceuticas y cosmeticas, asi como la comercializacion interna y externa de los productos terminados. d) La compra, venta, importacion, exportacion y distribucion de toda clase de elementos instrumentales y equipos, medicos, quirurgicos, odontologicos y hospitalarios para la salud humana y animal. e) Actuar como representante o agente de personas naturales y juridicas nacionales y extranjeras en la realizacion de operaciones o transacciones relacionadas con la industria farmaceutica y en especial con cualesquiera de las actividades descritas en los literales a), b), c) y d) antes transcritos. f) Prestar los servicios de asesoria y consultoria en las areas administrativa, de mercadeo, analisis clinico, asistencia tecnica, investigacion, costos y produccion exportaciones, importaciones, ventas, relacionadas con iguales o similares actividades a las que constituyen el objeto de GYNOPHARM S.A., asi como los de publicidad y promocion de productos quimicos, cosmeticos y farmaceuticos para uso humano, animal o industrial. g) Adquirir, operar, administrar y explotar, a cualquier titulo, empresas o establecimientos dedicados a la investigacion, desarrollo, fabricacion o comercializacion de productos quimicos, farmaceuticos, hospitalarios o cosmeticos. En desarrollo de su objeto principal, la sociedad podra tomar interes social como accionista, socio o fundador de empresas que tengan igual o similar objeto; comprar, vender, importar y exportar maquinarias, insumos y repuestos requeridos para el desarrollo de sus actividades; tomar dinero en prestamo, financiar y garantizar las operaciones comerciales que celebre con terceros relativas a su objeto; celebrar y ejecutar todo tipo de actos y contratos necesarios para desarrollar sus operaciones; girar, aceptar, otorgar y protestar todo tipo de titulos valores e instrumentos negociables; comprar,

*** CONTINUA ***



01



* 5 9 0 1 9 9 2 2 *



17
85

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

Fecha : 20080305

Hora Certificado 16:08:05

Operacion : 02CP20305069

PAGINA No. 3

vender y constituir gravámenes sobre bienes muebles e inmuebles; designar representantes o apoderados en el país y en el exterior y, en general, realizar cualquier acto o negocio que sea necesario o conveniente para el desarrollo de su objeto social y para la mejor protección de sus intereses corporativos o lo de sus socios.-----

C E R T I F I C A

CAPITAL	Nro Acciones	Valor Acci?n
Autorizado		
\$*****4,000,000,000 *****	4,000,000 *****	1,000
Suscrito		
\$*****2,672,646,000 *****	2,672,646 *****	1,000
Pagado		
\$*****2,672,646,000 *****	2,672,646 *****	1,000

C E R T I F I C A

ADMINISTRACION: Seran funciones de la junta directiva, entre otras: Autorizar cualquier acto o contrato cuya cuantia sea superior al equivalente en pesos Colombianos a cincuenta mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$50.000.00), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la aprobacion y para enajenar o gravar bienes inmuebles y demas activos fijos de la sociedad, cualquiera que sea la cuantia de la transaccion. Las demas que le sean propias y no esten atribuidas a otro organo social y las que le correspondan en virtud de la ley. la sociedad tendra un Gerente General, quien ejercera la administracion y representacion legal de la sociedad y tendra las siguientes atribuciones, entre otras: Ejercer la representacion legal de la sociedad en todos los actos y contratos que se requieran para el desarrollo del objeto social; de conformidad con lo previsto en las leyes y en los presentes estatutos. Aprobar y celebrar en nombre de la sociedad todo acto o contrato cuya cuantia sea igual o inferior al equivalente en pesos Colombianos a cincuenta mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$50.000.00), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la aprobacion o celebracion del acto. Para enajenar, a cualquier titulo, bienes inmuebles de la sociedad o constituir gravámenes sobre los mismos, debera obtener la aprobacion de la junta directiva, cualquiera que sea la cuantia de la transaccion; o las demas funciones que le correspondan como representante legal por disposicion de la ley, de estos estatutos o de la junta directiva. El Gerente General tendra un suplente, designado por la junta directiva, quien lo reemplazara con identicas facultades en sus faltas temporales, absolutas o meramente accedenciales, sin que sea necesario para ello acreditar la ausencia del principal.-----

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

Fecha : 20080305

Hora Certificado 16:08:05

Operacion : 02CP20305069

PAGINA No. 4

C E R T I F I C A

Que seg?n Acta No. 15 del 18 de Febrero de 2008 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Bogota, de la sociedad:

GYNOPHARM S.A.-----

cuya parte pertinente se inscribi? en esta C?mara de Comercio, el 25 de Febrero de 2008 bajo el No. 137,919 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

CLASE: JUNTA DIRECTIVA

Principales

1. Llobet Poal Manuel	CC.*****14,670,196
2. Zanatta Reheman Leonardo Andres	CC.*****2,760,271
3. Munoz Marroquin Diego	CC.*****36,304,037
4. Montealegre Gonzalez Andres Leonardo	CC.*****79,950,262

Suplentes

1. Agudelo Pelaez Luis Hernando	CC.*****14,238,997
2. Aroca Almanza Arleth Ayelina	CC.*****36,718,415
3. Penaranda Urbina Adriana Paola	CC.*****53,120,683
4. tovar Vasquez Ruth	CC.*****52,175,756

C E R T I F I C A

Que seg?n Acta No. 18 del 30 de Octubre de 2003 correspondiente a la Junta Directiva en Barranquilla, de la sociedad: GYNOPHARM S.A. cuya parte pertinente se inscribi? en esta C?mara de Comercio, el 06 de Nov/bre de 2003 bajo el No. 107,783 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificaci?n
Gerente General.	
Palacios Aragon Luis Alberto	CE.*****319,788

C E R T I F I C A

Que seg?n Acta No. 33 del 19 de Octubre de 2005 correspondiente a la Junta Directiva en Barranquilla, de la sociedad: GYNOPHARM S.A. cuya parte pertinente se inscribi? en esta C?mara de Comercio, el 05 de Abril de 2006 bajo el No. 123,530 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificaci?n
Suplente del Gerente.	
Olmos Posada Henry	CC.*****73,097,735

C E R T I F I C A

Que seg?n Acta No. 2 del 13 de Enero de 1998 correspondiente a la

*** CONTINUA ***



01



* 8 8 0 1 9 9 2 3 *



86

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

Fecha : 20080305

Hora Certificado 16:08:05

Operacion : 02CP20305069

PAGINA No. 5

Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad: GYNOPHARM S.A. cuya parte pertinente se inscribi? en esta C?mara de Comercio, el 20 de Enero de 1998 bajo el No. 73,393 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificaci?n
Revisor Fiscal Ppal.	
Barros Cera William Alberto	CC.*****8,715,941
Suplente del Revisor Fiscal.	
Duarte Diaz David	CC.*****73,115,965

C E R T I F I C A

Que segun Documento Privado de fecha 10 de Octubre del 2.000, inscrito en esta Camara de Comercio el 23 de Noviembre del 2.000 bajo el No. 1.872 del libro respectivo, consta que el señor RUBEN MINSKI GONTOVNIK C.C. No. 7.463.982, actuando como Presidente y representante legal de la sociedad GYNOPHARM S.A., otorga Poder Especial, Amplio y Suficiente a KAREN JENNIFER FIGUEROA GARCIA C.C. No. 32.-732.070, para que en nombre y representacion de la sociedad suscriba todas las declaraciones cambiarias a que esta obligada GYNOPHARM S.A., en el giro normal de sus negocios y operaciones sociales.-----

C E R T I F I C A

Que por escritura publica No. 522 del 16 de Febrero de 1.998, otorgada en la Notaria Segunda de Barranquilla, inscrita en esta Camara de Comercio el 9 de Marzo de 1.998 bajo los Números 1.348 y 1.349 de los libros respectivos, el señor MARIO LOMBANA GARZON C.C. No. 19.-358.058, quien actua en su condicion de Gerente General de la sociedad GYNOPHARM S.A., otorga Poder Especial a los señores WALTER TANAKA TATEKAWA C.C. No. 16.251.923, para que en nombre y representacion de GYNOPHARM S.A., suscriba todas las declaraciones tributarias, aduaneras y cambiarias a que este obligada la sociedad, asi como para que responda todo tipo de requerimientos o solicitudes de informacion de las autoridades tributarias, aduaneras y cambiarias, en las ordenes distrital, departamental y nacional; y JOSEFINA DEL CARMEN MIELES BUELVAS C.C. No. 33.138.497, para que represente a GYNOPHARM S.A., ante todo tipo de autoridades administrativas y judiciales en asuntos de naturaleza aduanera, cambiaria, fiscal tales como contestar e interponer demandas y requerimientos, comparecer en juicio, pedir la practica de pruebas, recibir notificaciones, interponer recursos, ejercer la accion de tutela, transigir, conciliar, recibir en nombre de la sociedad, desistir, sustituir, y reasumir este mandato. Para la celebracion de cualquier acuerdo conciliatorio o transaccional judicial o extrajudicial, cualquiera que sea su cuantia, la apoderada debera aportar la autorizacion escrita del representante legal de la sociedad. La apoderada podra presentar solicitudes de devolucion y/o compensacion de impuestos y rentas reciba

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

Fecha : 20080305

Hora Certificado 16:08:05

Operacion : 02CP20305069

PAGINA No. 6

los pagos por devoluciones.-----

C E R T I F I C A

Que segun Documento Privado de fecha 10 de Octubre del 2.000, inscrito en esta Camara de Comercio el 12 de junio del 2.002, bajo el 2.164 del libro respectivo, consta que el señor JORGE CASTELLANOS MARTINEZ, identificado con C.C.No.19.460.089, actuando como representante legal de la sociedad GYNOPHARM S.A, otorga Poder Especial Amplio y Suficiente a KAREN FIGUEROA GARCIA, identificada con la cedula de ciudadanía No.32.732.070 de Barranquilla, mediante documento privado de octubre 10/2000, inscrito en la Camara de Comercio de Barranquilla bajo el No.1.872 del libro respectivo, para que en representacion de GYNOPHARM S.A, suscriba las declaraciones cambiarias a los que esta obligada GYNOPHARM S.A. en el giro ordinario de sus negocios y operaciones sociales.-----

C E R T I F I C A

.463.982, actuando como Presidente y representante legal de la sociedad GYNOPHARM S.A., otorga Poder Especial, Amplio y Suficiente a KAREN JENNIFER FIGUEROA GARCIA C.C. No. 32.-732.070, para que en nombre y representacion de la sociedad suscriba todas las declaraciones cambiarias a que esta obligada GYNOPHARM S.A., en el giro normal de sus negocios y operaciones sociales.-----

C E R T I F I C A

Que en esta Camara de Comercio no aparecen inscripciones posteriores de documentos referentes a reforma, disolucion, liquidacion o nombramientos de representantes legales de la expresada sociedad.-----

C E R T I F I C A

Que su ultima Renovacion fue el: 23 de Marzo de 2007.

La informacion sobre embargos de establecimiento se suministra en Certificados de Matricula, la de contratos sujetos a registro, en Certificados Especiales.

mkejas

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

⑲ Numéro de dépôt: 88402339.1

⑳ Int. Cl.⁴: **C 07 K 5/06**
C 07 D 209/42, C 07 C 101/18
// A61K37/02

㉑ Date de dépôt: 16.09.88

㉒ Priorité: 17.09.87 FR 8712896

㉓ Date de publication de la demande:
22.03.89 Bulletin 89/12

㉔ Etats contractants désignés:
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

㉕ Demandeur: **ADIR ET COMPAGNIE**
22, rue Garnier
F-92201 Neuilly sur Seine (FR)

㉖ Inventeur: **Vincent, Michel**
8 allée du Prunier Hardy
F-92220 Bagneux (FR)

Ballarda, Jean
25 avenue Jeanne d'Arc
F-92160 Anthony (FR)

Marchand, Bernard
71 rue Laveau
F-45430 Checy (FR)

Remond, Georges
9 avenue des Etats-Unis
F-78000 Versailles (FR)

Revendications pour les Etats contractants suivants: ES + GR.

㉗ Procédé de synthèse industrielle du périndopril et de ses principaux intermédiaires de synthèse.

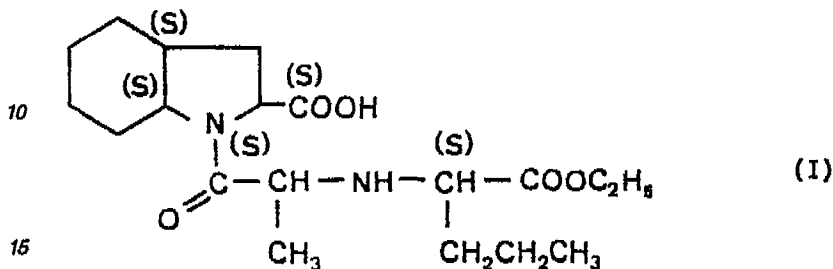
㉘ Procédé de synthèse industrielle du périndopril caractérisé en ce que l'on condense l'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS), après protection du groupement carboxyle avec la N - [(S) carbéthoxy - 1 butyl] - (S) alanine, le produit résultant de la condensation étant ensuite soumis à déprotection du carboxyle porté par l'hétérocycle.

L'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS), et la N - [(S) carbéthoxy - 1 butyl] - (S) alanine, sont eux-mêmes obtenus dans d'excellentes conditions respectivement à partir de l'acide indole carboxylique - 2, et de la L - alanine, tous deux industriellement disponibles.

Description

PROCEDE DE SYNTHESE INDUSTRIELLE DU PERINDOPRIL ET DE SES PRINCIPAUX INTERMEDIAIRES DE SYNTHESE

La présente invention concerne un procédé de synthèse industrielle du perindopril de formule (I):



ou acide [[(éthoxy carbonyl) - 1 butylamine - (S)] - 2 propionyl - (S)] - 1 octahydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) et son sel de tert.butylamine.

20 Le composé de formule (I) ainsi que ses sels d'addition et plus particulièrement, son sel de tert.butylamine possèdent des propriétés pharmacologiques intéressantes. Ils exercent une activité inhibitrice sur certains enzymes, comme les carboxypeptidases, les enképhalinases ou la kininase II. Ils inhibent notamment, la transformation du décapeptide angiotensine I en l'octapeptide angiotensine II, responsable dans certains cas de l'hypertension artérielle, en agissant sur l'enzyme de conversion.

25 L'emploi en thérapeutique de ces composés permet donc de réduire ou même supprimer l'activité de ces enzymes responsables de la maladie hypertensive ou de l'insuffisance cardiaque.

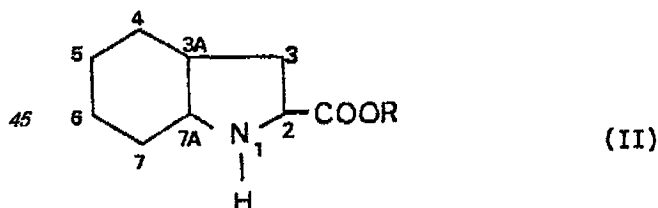
En particulier, le composé de formule (I) se distingue des autres inhibiteurs d'enzyme de conversion par l'intensité et la durée de son action.

30 Le composé de formule (I), sa préparation et son utilisation en thérapeutique ont été décrits dans le brevet européen n° 0 049 658.

Toutefois, la préparation industrielle d'un dérivé tel que le dérivé de formule (I) nécessite une étude approfondie de toutes les étapes réactionnelles, du choix des matières premières, des réactifs, et des solvants permettant d'obtenir les rendements optima.

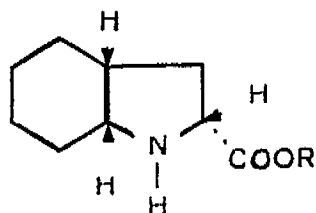
35 La demanderesse a découvert un procédé de synthèse du dérivé de formule (I) dans lequel ces conditions ont été réunies par l'utilisation d'un ensemble de techniques et procédés particulièrement intéressants.

En particulier, une des matières premières utilisables pour la préparation des composés de formule (I) est l'acide perhydroindole carboxylique - 2, décrit dans la demande de brevet européen n° 0 037 231 ou l'un de ses esters, de formule (II) :



où R signifie un atome d'hydrogène, un groupement alcoyle inférieur ou benzyle.

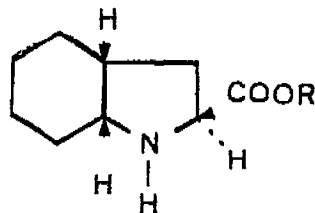
Le composé de formule (II) existe sous forme de quatre paires de racémiques :
les deux épimères cis IIa et IIb,
les deux épimères trans IIc et IId,



(±) IIa

cis, endo

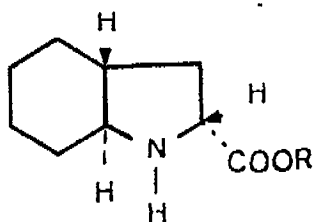
2S, 3aS, 7aS ou 2R, 3aR, 7aR



(±) IIb

cis, exo

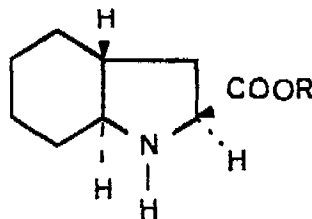
2S, 3aR, 7aR ou 2R, 3aS, 7aS



(±) IIc

trans α

2S, 3aS, 7aR ou 2R, 3aR, 7aS



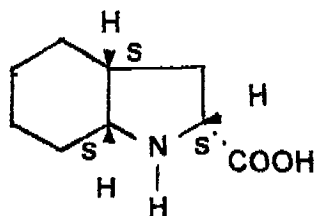
(±) IIId

trans β

2R, 3aS, 7aR ou 2S, 3aR, 7aS

La préparation d'un composé de formule (II) peut être réalisée par des techniques bien connues de l'art antérieur (EP 0 037 231, EP 0 084 164, EP 0 115 345, EP 0 173 199, EP 0 132 580).

Toutefois, l'isomère spécifiquement utilisé dans la synthèse du composé de formule (I), eu égard à sa structure est l'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) de formule (IIaS) :



(IIaS)

La préparation de l'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) peut être réalisée selon des techniques décrites dans l'art antérieur (EP 0 037 231, EP 0 115 345, EP 0 173 199, EP 0 132 580).

Certaines d'entre elles utilisent comme matière première l'acide indole carboxylique - 2 qui a l'avantage d'être une matière première facilement disponible et relativement peu onéreuse (EP 0 037 231), lequel est soumis à réduction catalytique sur rhodium pour donner un mélange des deux isomères cis endo de configuration respective (2S, 3aS, 7aS) et (2R, 3aR, 7aR).

Cependant, la séparation de l'isomère (2S, 3aS, 7aS) utile dans la synthèse du dérivé de formule (I) de l'isomère (2R, 3aR, 7aR), nécessite généralement l'emploi de méthodes dont la mise en oeuvre est particulièrement laborieuse.

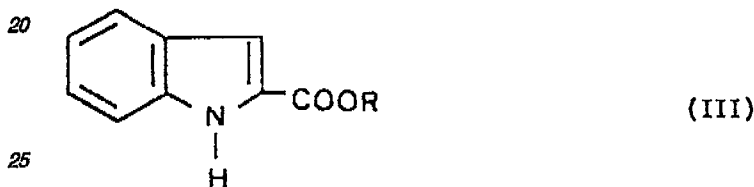
Ainsi, le brevet n° 0 037 231, pour réaliser cette séparation des isomères (2S, 3aS, 7aS) et (2R, 3aR, 7aR) (cis, endo racémique) utilise de nombreuses étapes nécessitant la synthèse du dérivé N - benzoylé, la cristallisation fractionnée du sel du diastéréoisomère avec la S α phényléthylamine, la libération des deux dérivés SSS et RRR N benzoylés, puis l'élimination du groupement benzoylé suivi d'un passage sur colonne

échangeuse d'ions et d'une recristallisation.

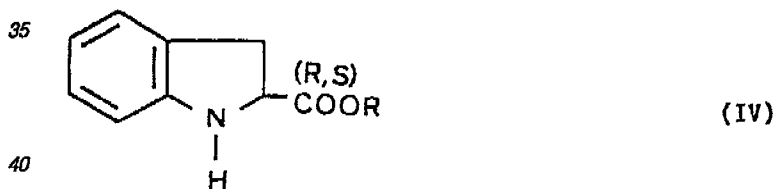
La demande de brevet européen n° 0 115 345 pour cette même séparation, utilise plusieurs étapes nécessitant l'estérification de la fonction acide carboxylique par l'alcool benzylique, la salification de l'amino ester par la N benzyloxycarbonyl - (S) phénylalanine, la séparation par cristallisation fractionnée de l'isomère S,S,S, la libération de la fonction aminée optionnellement suivie de la libération du groupement acide carboxylique.

La demanderesse pour synthétiser industriellement le dérivé de formule (I), utilise un procédé original de synthèse de l'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) présentant également l'avantage d'utiliser comme matière première l'acide indole carboxylique - 2, mais qui n'offre pas l'inconvénient de cette laborieuse séparation des deux isomères (2S, 3aS, 7aS) et (2R, 3aR, 7aR) puisque l'acide indole carboxylique - 2 est, dans un premier temps réduit en acide indoline carboxylique - 2, pour donner un mélange d'acide indoline carboxylique 2R et 2S lesquels sont aisément séparés en une seule étape, par cristallisation fractionnée. L'isomère 2S est ensuite soumis à hydrogénation catalytique pour conduire stéréosélectivement à l'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS).

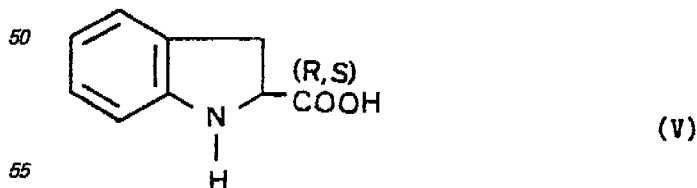
Plus particulièrement, la synthèse industrielle de l'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) utilisée pour la synthèse industrielle du dérivé de formule (I) par la demanderesse met en oeuvre comme matière première l'acide indole carboxylique - 2, ou l'un de ses ester de formule (III) :



30 dans laquelle R représente un atome d'hydrogène, un groupement alcoyle inférieur, lequel est soumis à réduction par un procédé tel que l'utilisation du couple étain/acide chlorhydrique, préférentiellement en milieu d'alcool aliphatique inférieur, préférentiellement à température ambiante en acide indoline carboxylique - 2 (R, S) ou l'un de ses esters de formule (IV) :



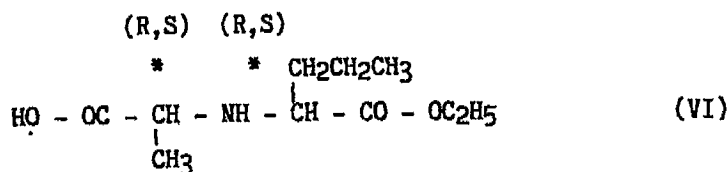
45 dans laquelle R a la même signification que dans la formule (III), qui lorsque R = H, est l'acide indoline carboxylique - 2 de formule (V), qui lorsque R est différent de H est transformé par hydrolyse alcaline en acide indoline carboxylique - 2 de formule (V) :



constitué en fait, par un mélange de deux isomères selon que le carbone porteur du carboxyle se trouve :
 - dans la configuration R (isomère R),
 - dans la configuration S (isomère S),
 mélange dont on isole l'isomère S par addition du dit mélange à une solution de (+) α méthyl benzylamine dans un alcool aliphatique inférieur, pour obtenir un précipité du sel de l'acide indoline carboxylique - 2 (S) avec l' α méthyl benzylamine,
 qui, après filtration, est dissous dans l'eau, la solution obtenue étant alors acidifiée pour permettre la libération de l'acide indoline - 2 (S) carboxylique,

lequel après filtration et lavage, est soumis à hydrogénation catalytique, sous une pression d'hydrogène comprise entre 10 et 150 bars, préférentiellement choisie entre 20 et 60 bars, en chauffant à une température comprise entre 30 et 100 °C, préférentiellement comprise entre 40 et 80 °C, le catalyseur étant choisi parmi le rhodium, le palladium, le platine ou le nickel en mélange à un support tel que le charbon, de façon à permettre l'obtention d'un taux maximal d'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS), celui-ci étant séparé de l'isomère (2S, 3aR, 7aR) obtenu en faible proportion par une cristallisation unique dans un solvant polaire rigoureusement sélectionné parmi alcool aliphatique inférieur, acétonitrile, acétate d'éthyle, dioxanne seul ou en mélange à l'eau, ou en mélange entre eux et à l'eau, à condition que le mélange obtenu soit monophasique.

La seconde matière première utilisée pour la synthèse du composé de formule (I), selon l'invention est le dérivé de formule (VI) :



Le composé de formule (VI) existe sous forme de quatre stéréoisomères que l'on peut désigner par (R,R) ; (R,S) ; (S,R) ou (S,S) selon la configuration des deux carbones dits asymétriques.

Or, le composé de formule (I) le plus actif est celui pour lequel les deux carbones de la chaîne latérale ont tous deux la configuration S.

C'est la raison pour laquelle le procédé de synthèse industrielle du dérivé de formule (I) selon l'invention s'intéresse exclusivement à la synthèse industrielle du composé de formule (VI) dans lequel les deux carbones asymétriques ont tous deux la configuration S.

Aucun procédé de synthèse industrielle spécifique du dérivé de formule (VI) n'a été décrit. On connaît la demande de brevet européen n° 0 117 488, très générale, qui utilise des trifluorométhane sulfonates α carboxylés. Toutefois, la stéréochimie des deux produits de départ doit être rigoureusement choisie afin d'obtenir le diastéréoisomère voulu du produit de formule (I).

Il est par ailleurs connu de l'homme de l'Art que, de façon très générale, pour permettre la séparation de diastéréoisomères obtenus au cours de synthèses où la stéréochimie des matières premières n'est pas préalablement fixée, on a recours à des techniques classiques telles que cristallisation fractionnée ou chromatographie sur colonne de silice.

La demanderesse utilise pour la synthèse industrielle du dérivé de formule (I), un procédé de synthèse industrielle du dérivé de formule (VI) très intéressant car d'une part particulièrement simple à mettre en oeuvre, et qui d'autre part permet par un choix judicieux des réactifs (catalyseurs et solvants) utilisés l'obtention directe du diastéréoisomère (S, S) avec des rendements industriellement très intéressants.

En outre, la synthèse selon le procédé de l'invention présente l'avantage d'utiliser comme matières premières des dérivés peu coûteux, ce qui, industriellement est d'importance.

Plus particulièrement, le procédé utilisé par la demanderesse pour la synthèse industrielle du dérivé de formule (I) utilise comme produit de départ un dérivé d'acide aminé naturel, de formule (VII) :



dans lequel le carbone asymétrique a la configuration S puisqu'il est bien connu de l'homme de l'Art que le carbone porteur du carboxyle des amino acides naturels a la configuration S (cystéine exceptée), que l'on traite, en présence d'un catalyseur d'estérification acide, et préférentiellement de chlorure de thionyle, par l'éthanol, industriellement disponible à bas prix, pour donner l'ester de formule (VIII) :



10

27



35



50

60

65

26
94

EP 0 308 341 A1

STADE 1 : ACIDE OCTAHYDROINDOLE CARBOXYLIQUE - 2 (2S, 3aS, 7aS)

STADE 1A : Ethoxycarbonyl - 2 Indole

Chauffer à ébullition 5 kg de carboxy - 2 Indole, mis en suspension dans l'éthanol en présence d'acide sulfurique durant 8 heures. Evaporer

Evaporer l'acétate d'éthyle, reprendre la masse cristalline par l'hexane. Après essorage et séchage, on obtient 5,3 kg de cristaux.

Point de fusion : 123 - 125 °C

Microanalyse :

Calculé : C % 69,83 H % 5,86 N % 7,40

Trouvé : C % 69,56 H % 5,74 N % 7,30

Spectrométrie dans l'infra-rouge :

2150 cm⁻¹ (NH)

1680 cm⁻¹ (acide carboxylique)

STADE 1B : Ethoxycarbonyl - 2 (R, S) Indoline

Dans un réacteur mettre en suspension 10 kg d'éthoxycarbonyl - 2 Indoline obtenue précédemment dans 110 litres d'éthanol chlorhydrique. Ajouter ensuite, 20 kg d'étain en grenaille. Maintenir sous agitation à température ambiante pendant 2 jours environ.

Evaporer l'éthanol, reprendre le résidu par l'eau et ajouter 110 litres de toluène. Agiter 20 minutes environ. Alcaliniser par l'ammoniaque. Décanter la phase aqueuse et l'extraire une nouvelle fois par 150 litres de toluène.

Réunir les phases toluéniques et les laver à l'eau. Décanter les phases toluéniques, filtrer. Eliminer l'eau par distillation de l'azéotrope eau toluène Refroidir et faire passer un courant d'HCl gazeux anhydre.

Refroidir. Evaporer, et laver par du toluène pur.

Poids obtenu : 10,11 kg

Rendement : 84 %

Chromatographie sur couche mince :

Solvant :

toluène : 10

acétate d'éthyle : 5

Support : silice 60 F 254 MERCK

Révéléateur : UV

Rf. : 0,55

STADE 1C : Carboxy - 2 (R, S) Indoline

2,15 kg d'éthoxy carbonyl - 2 (R, S) indoline en solution dans l'éthanol sont saponifiées par 12,5 litres de soude N, sous agitation pendant 24 heures. Après lavage de la solution alcaline, neutraliser par l'acide chlorhydrique concentré. Après essorage, lavage, séchage, on obtient 1,57 kg de cristaux blancs du produit attendu.

Rendement : 88 %.

Point de fusion : 188 - 189 °C

Spectrométrie dans l'infra-rouge :

NH₂⁺ : 2500 - 2000 cm⁻¹

COO⁻ : 1620 cm⁻¹

STADE 1D : Carboxy - 2 (S) indoline

6,05 kg de (R, S) carboxy - 2 indoline sont ajoutées à une solution de 4,49 kg de (+) α méthyl benzylamine dans l'éthanol anhydre. On obtient un produit précipité blanc qui, après essorage est digéré dans l'isopropanol chauffé au reflux. Après refroidissement, on essore, lave avec un peu d'isopropanol ; les cristaux blancs obtenus sont séchés : 3,68 kg.

Pouvoir rotatoire :

$[\alpha]_D^{25} = -5,3 (c = 1\% \text{ éthanol})$

La (S) carboxy - 2 Indoline est préparée avec un rendement quantitatif par dissolution de 1 kg du sel

précédent dans 5 litres d'eau et neutralisation par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique. Ce précipité est essoré, lavé à l'eau et séché.

STADE 1E : Acide octahydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS)

5

Dans une cuve, placer 25 kg d'acide indoline carboxylique - 2 (S), précédemment obtenus dans 110 litres de méthanol. Maintenir sous agitation. Dans un mélangeur, charger le catalyseur au rhodium (5 % sec).

Dans un hydrogénateur, mettre l'agitation en route, charger la suspension méthanolique d'acide indoline carboxylique - 2 (S) en la faisant transiter par le mélangeur et rincer l'ensemble à l'eau. Chauffer à 60°C et mettre en pression d'hydrogène (30 bars).

Filtrer le catalyseur sur filtre monoplaque. Recueillir les jus hydroalcooliques dans un réacteur, et évaporer le méthanol sous vide.

Après concentration, charger 300 kg environ de dioxanne. Porter à ébullition et ajouter de d'eau jusqu'à l'obtention d'une solution. Laisser refroidir. Essorer et sécher.

On obtient 22,3 kg de cristaux.

Rendement : 86,1 %.

STADE 2 : N - [(S) CARBETHOXY - 1 BUTYL] (S) ALANINE

20

STADE 2A : Chlorhydrate de L - Norvalinate d'éthyle

Dans un réacteur, placer 35 kg de L - Norvaline dans 300 kg environ d'éthanol dénaturé. Introduire lentement et progressivement 60 kg environ de chlorure de thionyl.

Après un quart d'heure d'agitation, chauffer au reflux pendant 3 heures, puis évaporer l'éthanol sous vide.

Reprendre le résidu par 300 litres de cyclohexane, et porter à ébullition. Laisser refroidir, filtrer, laver au cyclohexane et sécher. On obtient 52,9 kg de chlorhydrate de L - Norvalinate d'éthyle, soit un rendement de 97,6 %.

Le produit ainsi obtenu est utilisé tel quel au stade suivant.

30

STADE 2B : N - [(S) carbéthoxy - 1 butyl] (S) alanine

Dans une cuve équipée d'un agitateur placer 4,5 kg de chlorhydrate de L - Norvalinate d'éthyle obtenu au stade précédent, et environ 110 litres d'eau.

Alcaliniser, verser ensuite très progressivement 23 kg d'acide pyruvique dans la solution précédemment obtenue et agiter le milieu réactionnel pendant 30 minutes.

Placer dans un appareil à hydrogéner du charbon palladié à 5% en suspension dans l'eau et la solution alcaline de L - Norvalinate d'éthyle précédemment obtenue.

Hydrogéner sous pression (30 bars) à température ambiante pendant une journée environ.

Filtrer sous vide, et évaporer le filtrat sous pression réduite, essorer et sécher. Traiter le résidu obtenu par de l'éthanol ; éliminer l'insoluble, constitué de chlorure de sodium, par filtration et le rincer à l'éthanol. Réunir les solutions éthanoliques ; évaporer l'éthanol sous pression réduite et, cristalliser le résidu dans l'acétonitrile.

On obtient 34,3 kg de N - [(S) carbéthoxy - 1 butyl] - (S) alanine, soit un rendement de 63,9%.

STADE 3 : SEL DE TERT.BUTYLAMINE DE L'ACIDE [(ETHOXYCARBONYL) - 1 BUTYLAMINO - (S)] - 2 PROPIONYL - (S)} - 1 OCTANHDROINDOLE CARBOXYLIQUE - 2 (2S, 3aS, 7aS)

STADE 3A : Para toluène sulfonate de l'ester benzylique de l'acide octahydroindole carboxylique - 2 - (2S, 3aS, 7aS)

Dans un réacteur de 30 litres, chauffer à reflux 12,5 kg d'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS), 50 kg d'acide para toluène sulfonique et 14,2 kg d'alcool benzylique et 38,4 kg de toluène en éliminant l'eau formée à l'aide d'un décanteur en continu. Lorsqu'il ne décante plus d'eau, refroidir, essorer le précipité formé, et sécher.

Rendement : 91,3 %

STADE 3B : Ester benzylique de l'acide [(éthoxycarbonyl) - 1 butylamino - (S)] - 2 propionyl (S)} - 1 octahydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS)

60

Dans une suspension de 5 kg environ de para toluène sulfonate de l'ester benzylique de l'acide octahydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) dans 60 kg environ d'acétate d'éthyle, ajouter 3,5 kg environ de triéthylamine puis 6 kg environ d'hydroxy - 1 benzotriazole, 7,5 kg environ de N - [(S) carbéthoxy - 1 butyl] - (S) alanine obtenue au stade 2 et 7,0 kg environ de dicyclohexyl carbodiimide.

Agiter, en refroidissant légèrement pendant 3 heures environ, puis filtrer la dicyclohexylurée formée par

97 ~~28~~
96

EP 0 308 341 A1

filtration et laver la phase organique par l'eau. La phase organique séchée est évaporée à sec.
Rendement : 92,3 %

STADE 3C : Acide {[[(éthoxycarbonyl) - 1 butylamino - (S)] - 2 propionyl (S)] - 1 octahydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS)}

5

Dans un hydrogénateur, dissoudre 14 kg d'ester benzylque de l'acide {[[(éthoxycarbonyl) - 1 butylamino - (S)] - 2 propionyl (S)] - 1 octahydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS)}, obtenu au stade précédent dans le cyclohexane.

Ajouter le charbon palladié à 5 %, et 50 litres d'eau environ. Hydrogéner à température et pression ordinaires jusqu'à absorption du volume théorique d'hydrogène. Filtrer, laver l'insoluble au cyclohexane, décarter la phase organique, et laver la phase aqueuse à nouveau au cyclohexane. Isoler le produit par lyophilisation de la phase aqueuse.

10

STADE 3D : Sel de tert.butylamine de l'acide {[[(éthoxycarbonyl) - 1 butylamino - (S)] - 2 propionyl (S)] - 1 octahydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS)}

15

Dans un réacteur placer 140 litres environ d'acétate d'éthyle et 10 kg d'acide {[[(éthoxycarbonyl) - 1 butylamino - (S)] - 2 propionyl (S)] - 1 de l'acide octahydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS)} obtenu précédemment. Additionner progressivement 2,20 kg environ de tert.butylamine, porter à reflux jusqu'à dissolution totale ; filtrer. Refroidir, filtrer et sécher.

20

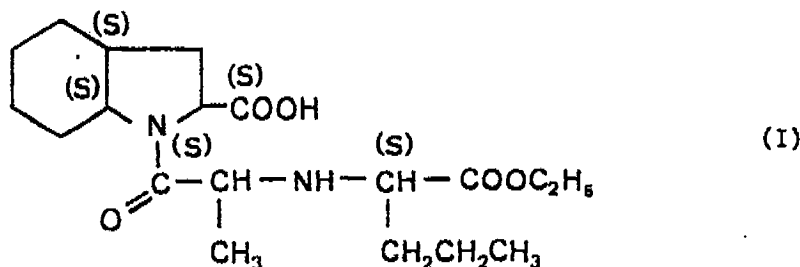
Rendement : 95 %

25

Revendications

1/ Procédé de synthèse industrielle du sel de tert.butylamine de l'acide {[[(éthoxycarbonyl) - 1 butylamino - (S)] - 2 propionyl (S)] - 1 octahydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS)} de formule (I) :

30



35

40

caractérisé en ce que premièrement l'on soumeté :
d'une part, l'acide indole carboxylique - 2, ou de l'un de ses esters de formule (III) :

45



50

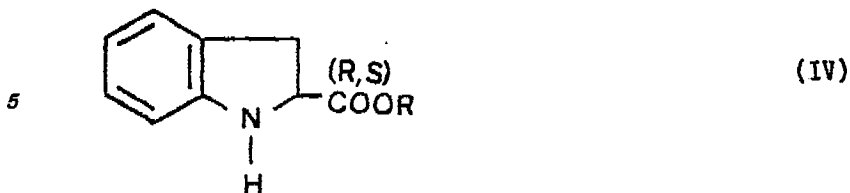
55

dans laquelle R représente un atome d'hydrogène, ou un groupement alcoyle inférieur à réduction par un procédé tel que l'utilisation du couple étain/acide chlorhydrique en acide indoline carboxylique - 2 (R, S) ou en l'un de ses esters de formule (IV) :

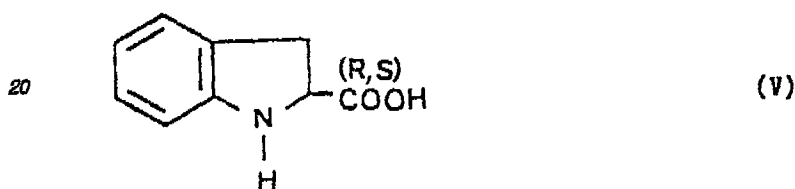
60

65

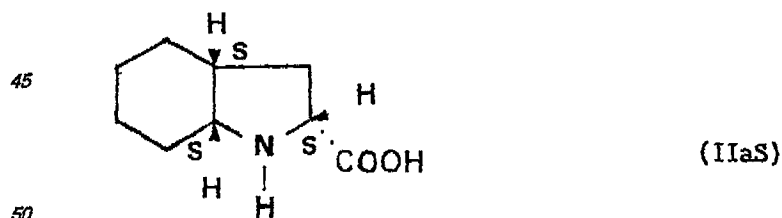
29
97



10 dans laquelle R a la même signification que dans la formule (III),
 qui, lorsque R = H est l'acide indoline carboxylique - 2 ;
 ou
 qui, lorsque R est différent de H, est transformé par hydrolyse alcaline en acide indoline carboxylique - 2
 15 de formule (V) :

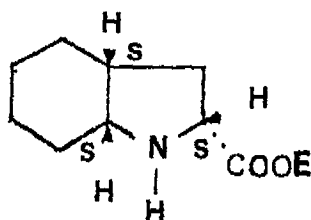


25 constitué en fait, par un mélange de deux isomères selon que le carbone porteur du carboxyle se trouve :
 - dans la configuration R (isomère R),
 - dans la configuration $\bar{S}$ (isomère S),
 30 mélange dont on isole l'isomère S par addition du dit mélange à une solution de (+) α méthyl
 benzylamine dans un alcool aliphatique inférieur, pour obtenir un précipité du sel de l'acide indoline
 carboxylique - 2 (S) avec l' α méthyl benzylamine,
 qui, après filtration, est dissous dans l'eau, la solution obtenue étant alors acidifiée pour permettre la
 libération de l'acide indoline carboxylique - 2 (S),
 35 lequel après filtration et lavage, est soumis à hydrogénation catalytique, sous une pression d'hydrogène
 comprise entre 10 et 150 bars, préférentiellement choisie entre 20 et 60 bars, en chauffant à une
 température comprise entre 30 et 100 °C, préférentiellement comprise entre 40 et 80 °C,
 le catalyseur étant choisi parmi le rhodium, le palladium, le platine ou le nickel en mélange à un support tel
 que le charbon, de façon à permettre l'obtention d'un taux maximal d'acide perhydroindole
 40 carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) de formule (IIaS)



50 celui-ci étant séparé de l'isomère (2S, 3aR, 7aR) obtenu en faible proportion par une cristallisation unique
 dans un solvant polaire rigoureusement sélectionné parmi alcool aliphatique inférieur, acétonitrile, acétate
 55 d'éthyle, dioxanne seul ou en mélange à l'eau ou en mélange entre eux et à l'eau, à condition que le
 mélange obtenu soit monophasique,
 la fonction acide carboxylique du dérivé de formule (IIaS) étant alors protégée par estérification par un
 alcool EOH ou E représente un groupement alcoyle inférieur linéaire ou ramifié ou le groupement
 60 benzyle, en présence d'un catalyseur acide d'estérification pour donner un ester de l'acide
 perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) de formule (IX) :

99 730 98

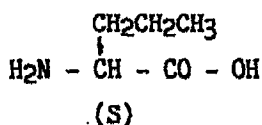


(IX)

5

10

d'autre part, la L - Norvaline de formule (VII) :

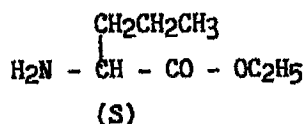


(VII)

15

20

dans lequel le carbone asymétrique a la configuration S, à estérification par l'éthanol en présence d'un catalyseur acide, pour donner l'ester de formule (VIII) :

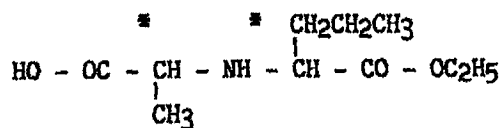


(VIII)

25

30

lequel est condensé sous hydrogénation catalytique, sous une pression d'hydrogène comprise entre 10 et 150 bars, le catalyseur étant choisi parmi le rhodium, le palladium, le platine ou le nickel en mélange à un support tel que le charbon, catalyseur soigneusement sélectionné de façon à orienter la sélectivité de la réaction, avec l'acide pyruvique $\text{CH}_3 - \text{CO} - \text{COOH}$, pour conduire directement, après simple cristallisation dans un solvant soigneusement choisi parmi alcool aliphatique inférieur, acétonitrile, acétate d'éthyle, dioxanne seul ou en mélange à l'eau, ou en mélange entre eux et à l'eau, à condition que le mélange obtenu soit monophasique, refroidissement et filtration, au seul diastéréoisomère (S, S) de la N - [(S) carbéthoxy - 1 butyl] - (S) alanine de formule (VI) :



(VI)

45

deuxièmement, en ce que l'on condense le dérivé de formule (VI), avec le dérivé de formule (IX), en milieu alcalin en présence d'un catalyseur de synthèse peptidique comme la dicyclohexylcarbodiimide en présence d'hydroxy - 1 benzotriazole pour conduire au dérivé de formule (X) :

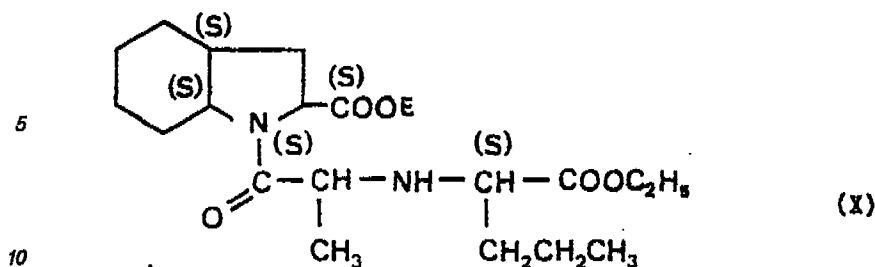
50

55

60

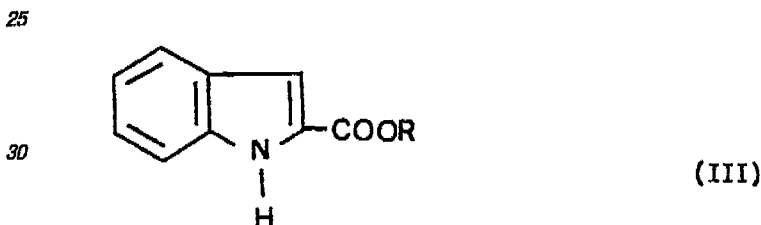
65

100 31 99

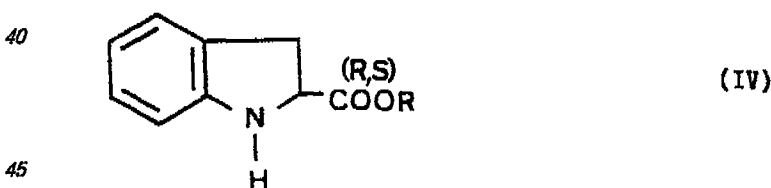


15 dans laquelle E a la même signification que dans la formule (IX),
qui est soumis à déprotection du groupement carboxylique de l'hétérocycle pour conduire au dérivé de
formule (I) sous forme de base,
laquelle est dissoute dans un solvant choisi parmi alcool aliphatique inférieur, acétonitrile, acétate
d'éthyle, dioxane seul, ou en mélange entre eux, avant addition de tert.butylamine,
le sel ainsi obtenu étant cristallisé par chauffage du milieu réactionnel, filtration à chaud, refroidissement
et essorage final.

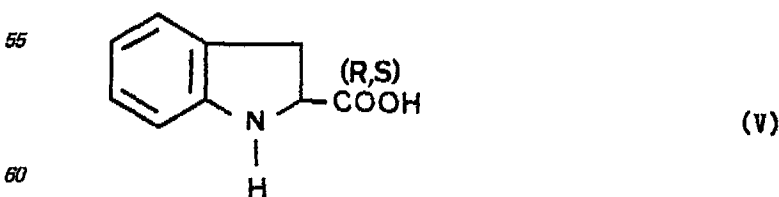
20 2/ Procédé de synthèse industrielle de l'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS), utile
dans la synthèse du sel de tert.butylamine de l'acide {[[(éthoxycarbonyl) - 1 butylamino - (S)] - 2 propionyl
(S)] - 1 de l'acide octahydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS), caractérisé en ce que l'on soumet
l'acide indole carboxylique - 2, ou de l'un de ses esters de formule (III)



35 dans laquelle R représente un atome d'hydrogène, ou un groupement alcoyle inférieur,
à réduction par un procédé tel que l'utilisation du couple étain/acide chlorhydrique en acide indoline
carboxylique - 2 (R, S) ou en l'un de ses esters de formule (IV) :



50 dans laquelle R a la même signification que dans la formule (III),
qui lorsque R = H est utilisé tel quel dans le stade suivant,
qui, lorsque R est différent de H, est transformé par hydrolyse alcaline en acide indoline carboxylique - 2
de formule (V) :

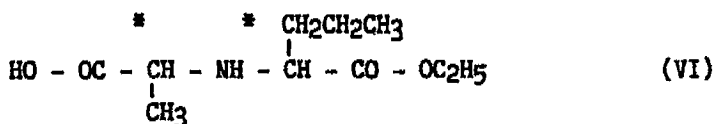


65 constitué en fait, par un mélange de deux isomères selon que le carbone porteur du carboxyle se trouve :
- dans la configuration R (isomère R),

101 32 100

- dans la configuration S (isomère S),
mélange dont on isole l'isomère S par addition du dit mélange à une solution de (+) α méthyl benzylamine dans un alcool aliphatique inférieur, pour obtenir un précipité du sel de l'acide indoline carboxylique - 2 (S) avec l'α méthyl benzylamine, qui, après filtration, est dissous dans l'eau, la solution obtenue étant alors acidifiée pour permettre la libération de l'acide indoline carboxylique - 2 (S), lequel après filtration et lavage, est soumis à hydrogénation catalytique, sous une pression d'hydrogène comprise entre 10 et 150 bars, préférentiellement choisie entre 20 et 60 bars, en chauffant à une température comprise entre 30 et 100 °C, préférentiellement comprise entre 40 et 80 °C, le catalyseur étant choisi parmi le rhodium, le palladium, le platine ou le nickel en mélange à un support tel que le charbon, de façon à permettre l'obtention d'un taux maximal d'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) de formule (IIaS), celui-ci étant séparé de l'isomère (2S, 3aR, 7aR) obtenu en faible proportion par une cristallisation unique dans un solvant polaire rigoureusement sélectionné parmi alcool aliphatique inférieur, acétonitrile, acétate d'éthyle, dioxanne seul ou en mélange à l'eau, ou en mélange entre eux et à l'eau, à condition que le mélange obtenu soit monophasique.

3/ Procédé de synthèse industrielle de la N - [(S) carbéthoxy - 1 butyl] - (S) alanine de formule (VI) :



dans lequel les deux carbones asymétriques ont la configuration S, utile dans la synthèse du sel de tert.butylamine de l'acide {[[(éthoxycarbonyl) - 1 butylamino - (S)] - 2 propionyl (S)] - 1 de l'acide octahydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS), caractérisé en ce que l'on soumet la L - Norvaline de formule (VII) :



dans lequel le carbone asymétrique a la configuration S, à estérification par l'éthanol en présence d'un catalyseur acide, pour donner l'ester de formule (VIII) :



lequel est condensé sous hydrogénation catalytique, sous une pression d'hydrogène comprise entre 10 et 150 bars, le catalyseur étant choisi parmi le rhodium, le palladium, le platine ou le nickel en mélange à un support tel que le charbon, catalyseur soigneusement sélectionné de façon à orienter la sélectivité de la réaction, avec l'acide pyruvique $\text{CH}_3 - \text{CO} - \text{COOH}$, pour conduire directement, après simple cristallisation dans un solvant soigneusement choisi parmi alcool aliphatique inférieur, acétonitrile, acétate d'éthyle, dioxanne seul ou en mélange à l'eau, ou en mélange entre eux et à l'eau, à condition que le mélange obtenu soit monophasique, refroidissement et filtration, au seul diastéréoisomère (S, S) du dérivé de formule (VI).

4/ Procédé de synthèse industrielle du sel de tert.butylamine de l'acide {[[(éthoxycarbonyl) - 1 butylamino - (S)] - 2 propionyl (S)] - 1 octahydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS), selon la revendication 1, caractérisé en ce que la réduction de l'acide indole carboxylique - 2, ou de l'un de ses esters en acide indoline carboxylique - 2 ou en l'un de ses esters s'effectue par le couple étain/acide chlorhydrique à température ambiante.

5/ Procédé de synthèse industrielle du sel de tert.butylamine de l'acide [[[éthoxycarbonyl] - 1 butylamino - (S)] - 2 propionyl (S)] - 1 octahydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS), selon l'une des revendications 1 ou 4, caractérisé en ce que la réduction de l'acide indoline carboxylique - 2 (2S) s'effectue en utilisant le charbon rhodié à 5 % comme catalyseur.

6/ Procédé de synthèse industrielle du sel de tert.butylamine de l'acide [[[éthoxycarbonyl] - 1 butylamino - (S)] - 2 propionyl (S)] - 1 octahydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS), selon l'une des revendications 1, 4 ou 5, caractérisé en ce que la recristallisation ayant pour but d'isoler l'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) à partir du mélange réactionnel obtenu après réduction catalytique de l'acide indoline carboxylique - 2 (S) s'effectue en utilisant comme solvant le mélange dioxanne-eau.

7/ Procédé de synthèse industrielle du sel de tert.butylamine de l'acide [[[éthoxycarbonyl] - 1 butylamino - (S)] - 2 propionyl (S)] - 1 octahydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS), selon l'une des revendications 1, 4, 5 ou 6, caractérisé en ce que la séparation de l'acide indoline carboxylique - 2 (2S) du mélange des deux isomères de l'acide indoline carboxylique - 2 (R, S) est réalisée par addition du dit-mélange à une solution de (+) α méthyl benzylamine dans un alcool aliphatique inférieur pour obtenir un précipité du sel de l'acide indoline carboxylique - 2 (S) avec la (+) α méthyl benzylamine.

8/ Procédé de synthèse industrielle du sel de tert.butylamine de l'acide [[[éthoxycarbonyl] - 1 butylamino - (S)] - 2 propionyl (S)] - 1 octahydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS), selon l'une des revendications 1, 4, 5, 6 ou 7, caractérisé en ce que la cristallisation du sel de l'acide indoline carboxylique - 2 (S) avec la (+) α méthyl benzylamine est effectuée dans l'isopropanol.

9/ Procédé de synthèse industrielle du sel de tert.butylamine de l'acide [[[éthoxycarbonyl] - 1 butylamino - (S)] - 2 propionyl (S)] - 1 octahydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS), selon l'une des revendications 1, 4, 5, 6, 7 ou 8, caractérisé en ce que la réduction de l'acide indole carboxylique - 2, ou de l'un de ses esters en acide indoline carboxylique - 2 ou en l'un de ses esters s'effectue par le couple étain/acide chlorhydrique en milieu d'alcool aliphatique inférieur.

10/ Procédé de synthèse industrielle du sel de tert.butylamine de l'acide [[[éthoxycarbonyl] - 1 butylamino - (S)] - 2 propionyl (S)] - 1 octahydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS), selon l'une des revendications 1, 4, 5, 6, 7, 8 ou 9, caractérisé en ce que la condensation de l'acide pyruvique avec l'ester éthylique de la L -Norvaline sous hydrogénation, s'effectue sous une pression d'hydrogène comprise entre 20 et 60 bars.

11/ Procédé de synthèse industrielle du sel de tert.butylamine de l'acide [[[éthoxycarbonyl] - 1 butylamino - (S)] - 2 propionyl (S)] - 1 octahydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS), selon l'une des revendications 1, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 caractérisé en ce que la condensation de l'acide pyruvique avec l'ester éthylique de la L -Norvaline sous hydrogénation, s'effectue à température ordinaire.

12/ Procédé de synthèse industrielle du sel de tert.butylamine de l'acide [[[éthoxycarbonyl] - 1 butylamino - (S)] - 2 propionyl (S)] - 1 octahydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS), selon l'une des revendications 1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11, caractérisé en ce que la condensation de l'acide pyruvique avec l'ester éthylique de la L -Norvaline sous hydrogénation s'effectue dans l'eau.

13/ Procédé de synthèse industrielle du sel de tert.butylamine de l'acide [[[éthoxycarbonyl] - 1 butylamino - (S)] - 2 propionyl (S)] - 1 octahydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS), selon l'une des revendications 1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ou 12 caractérisé en ce que la protection de la fonction acide carboxylique de l'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) préalable à la condensation de ce dernier avec la N - [(S) carbéthoxy - 1 butyl] - (S) alanine de formule (VIII) s'effectue par l'alcool benzylique.

14/ Procédé de synthèse industrielle du sel de tert.butylamine de l'acide [[[éthoxycarbonyl] - 1 butylamino - (S)] - 2 propionyl (S)] - 1 octahydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS), selon l'une des revendications 1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13, caractérisé en ce que la protection de la fonction acide carboxylique de l'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) préalable à la condensation de ce dernier avec la N - [(S) carbéthoxy - 1 butyl] - (S) alanine de formule (VIII) s'effectue par l'alcool benzylique, en utilisant comme catalyseur l'acide para toluène sulfonique.

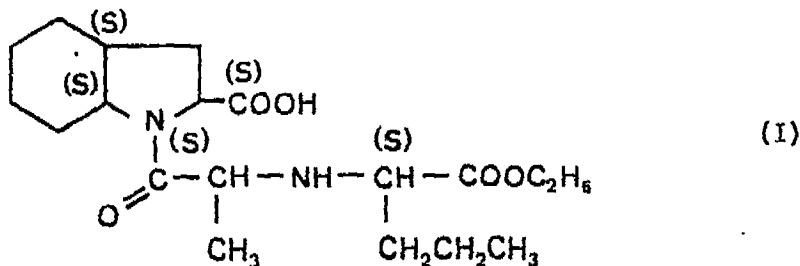
15/ Procédé de synthèse industrielle du sel de tert.butylamine de l'acide [[[éthoxycarbonyl] - 1 butylamino - (S)] - 2 propionyl (S)] - 1 octahydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS), selon l'une des revendications 1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, ou 14, caractérisé en ce que la déprotection de la fonction acide carboxylique de l'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) faisant suite à la condensation de ce dernier avec la N - [(S) carbéthoxy - 1 butyl] - (S) alanine de formule (VIII) s'effectue par hydrogénation catalytique.

16/ Procédé de synthèse industrielle du sel de tert.butylamine de l'acide [[[éthoxycarbonyl] - 1 butylamino - (S)] - 2 propionyl (S)] - 1 octahydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS), selon l'une des revendications 1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15, caractérisé en ce que la déprotection de la fonction acide carboxylique de l'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) faisant suite à la condensation de ce dernier avec la N - [(S) carbéthoxy - 1 butyl] - (S) alanine de formule (VIII) s'effectue par hydrogénation catalytique à température et pression ambiantes, en présence de charbon palladié.

34
102 102

Revendications pour l'Etat contractant suivant : GR

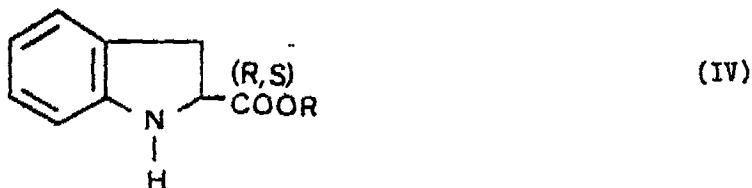
1/ Procédé de synthèse industrielle du sel de tert.butylamine de l'acide {[[(éthoxycarbonyl) - 1 butylamino - (S)] - 2 propionyl (S)] - 1 octahydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) de formule (I) :



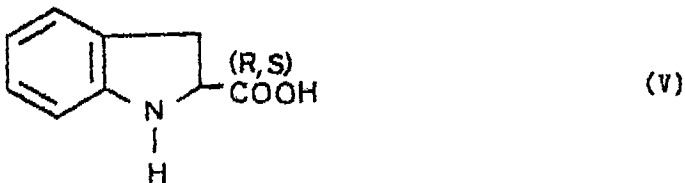
caractérisé en ce que premièrement l'on soumet :
d'une part, l'acide indole carboxylique - 2, ou de l'un de ses esters de formule (III) :



dans laquelle R représente un atome d'hydrogène, ou un groupement alcoyle inférieur à réduction par un procédé tel que l'utilisation du couple étain/acide chlorhydrique en acide indoline carboxylique - 2 (R, S) ou en l'un de ses esters de formule (IV) :

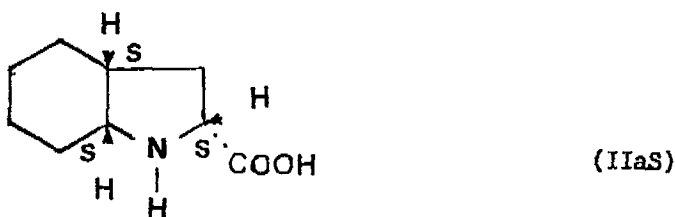


dans laquelle R a la même signification que dans la formule (III),
qui, lorsque R = H est l'acide indoline carboxylique - 2 ;
ou
qui, lorsque R est différent de H, est transformé par hydrolyse alcaline en acide indoline carboxylique - 2 de formule (V) :



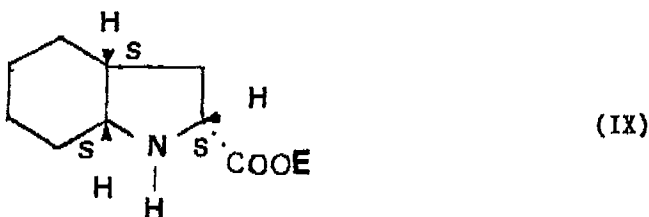
constitué en fait, par un mélange de deux isomères selon que le carbone porteur du carboxyl se trouve :
- dans la configuration R (isomère R),
- dans la configuration S (isomère S),
mélange dont on isole l'isomère S par addition du dit mélange à une solution de (+) α méthyl benzylamine dans un alcool aliphatique inférieur, pour obtenir un précipité du sel de l'acide indoline

carboxylique - 2 (S) avec l' α méthyl benzylamine, qui, après filtration, est dissous dans l'eau, la solution obtenue étant alors acidifiée pour permettre la libération de l'acide indoline carboxylique - 2 (S), lequel après filtration et lavage, est soumis à hydrogénation catalytique, sous une pression d'hydrogène comprise entre 10 et 150 bars, préférentiellement choisie entre 20 et 60 bars, en chauffant à une température comprise entre 30 et 100 °C, préférentiellement comprise entre 40 et 80 °C, le catalyseur étant choisi parmi le rhodium, le palladium, le platine ou le nickel en mélange à un support tel que le charbon, de façon à permettre l'obtention d'un taux maximal d'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) de formule (IIaS)



celui-ci étant séparé de l'isomère (2S, 3aR, 7aR) obtenu en faible proportion par une cristallisation unique dans un solvant polaire rigoureusement sélectionné parmi alcool aliphatique inférieur, acétonitrile, acétate d'éthyle, dioxanne seul ou en mélange à l'eau, ou en mélange entre eux et à l'eau, à condition que le mélange obtenu soit monophasique,

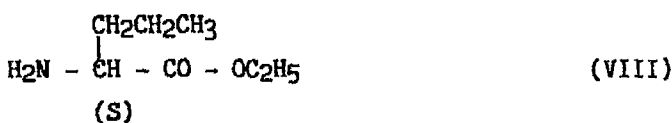
la fonction acide carboxylique du dérivé de formule (IIaS) étant alors protégée par estérification par un alcool EOH ou E représente un groupement alcoyle inférieur linéaire ou ramifié ou le groupement benzyle, en présence d'un catalyseur acide d'estérification pour donner un ester de l'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) de formule (IX) :



d'autre part, la L - Norvaline de formule (VII) :



dans lequel le carbone asymétrique a la configuration S, à estérification par l'éthanol en présence d'un catalyseur acide, pour donner l'ester de formule (VIII) :



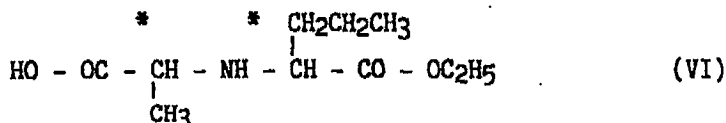
lequel est condensé sous hydrogénation catalytique, sous une pression d'hydrogène comprise entre 10 et 150 bars, le catalyseur étant choisi parmi le rhodium, le palladium, le platine ou le nickel en mélange à un support tel que le charbon,

105-36
104

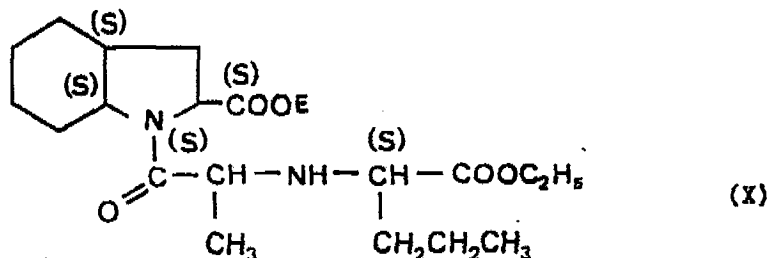
EP 0 308 341 A1

catalyseur soigneusement sélectionné de façon à orienter la sélectivité de la réaction, avec l'acide pyruvique $\text{CH}_3 - \text{CO} - \text{COOH}$, pour conduire directement, après simple cristallisation dans un solvant soigneusement choisi parmi alcool aliphatique inférieur, acétonitrile, acétate d'éthyle, dioxane seul ou en mélange à l'eau, ou en mélange entre eux et à l'eau, à condition que le mélange obtenu soit monophasique, refroidissement et filtration,

au seul diastéréoisomère (S, S) de la N - [(S) carbéthoxy - 1 butyl] - (S) alanine de formule (VI) :



deuxièmement, en ce que l'on condense le dérivé de formule (VI), avec le dérivé de formule (IX), en milieu alcalin en présence d'un catalyseur de synthèse peptidique comme la dicyclohexylcarbodiimide en présence d'hydroxy - 1 benzotriazole pour conduire au dérivé de formule (X) :



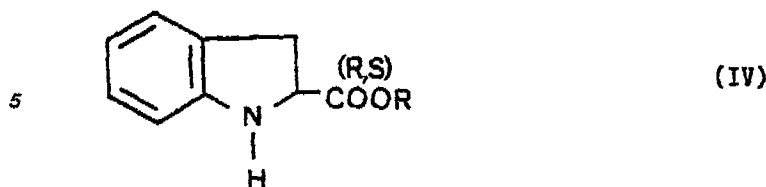
dans laquelle E a la même signification que dans la formule (IX), qui est soumis à déprotection du groupement carboxylique de l'hétérocycle pour conduire au dérivé de formule (I) sous forme de base, laquelle est dissoute dans un solvant choisi parmi alcool aliphatique inférieur, acétonitrile, acétate d'éthyle, dioxane seul, ou en mélange entre eux, avant addition de tert.butylamine, le sel ainsi obtenu étant cristallisé par chauffage du milieu réactionnel, filtration à chaud, refroidissement et essorage final.

2/ Procédé de synthèse industrielle de l'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS), utile dans la synthèse du sel de tert.butylamine de l'acide {[éthoxycarbonyl] - 1 butylamino - (S)] - 2 propionyl (S)} - 1 de l'acide octahydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS), caractérisé en ce que l'on soumet l'acide indole carboxylique - 2, ou de l'un de ses esters de formule (III)

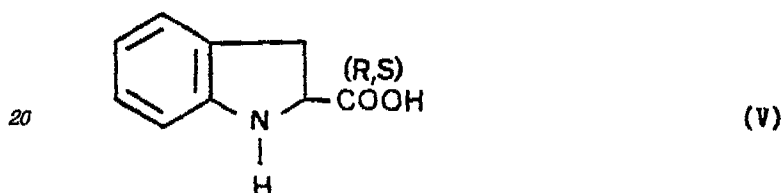


dans laquelle R représente un atome d'hydrogène, ou un groupement alcoyle inférieur, à réduction par un procédé tel que l'utilisation du couple étain/acide chlorhydrique en acide indoline carboxylique - 2 (R, S) ou en l'un de ses esters de formule (IV) :

37
106 105

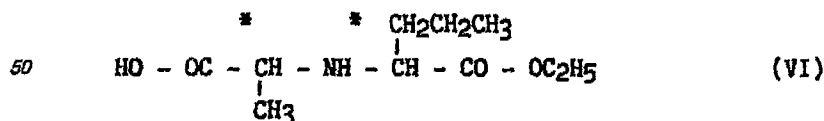


10 dans laquelle R a la même signification que dans la formule (III),
qui lorsque R = H est utilisé tel quel dans le stade suivant,
qui, lorsque R est différent de H, est transformé par hydrolyse alcaline en acide indoline carboxylique - 2
de formule (V) :



25 constitué en fait, par un mélange de deux isomères selon que le carbone porteur du carboxyle se trouve :
- dans la configuration R (isomère R),
- dans la configuration $\bar{S}$ (isomère S),
mélange dont on isole l'isomère S par addition du dit mélange à une solution de (+) α méthyl
30 benzylamine dans un alcool aliphatique inférieur, pour obtenir un précipité du sel de l'acide indoline
carboxylique - 2 (S) avec l' α méthyl benzylamine,
qui, après filtration, est dissous dans l'eau, la solution obtenue étant alors acidifiée pour permettre la
libération de l'acide indoline carboxylique - 2 (S),
lequel après filtration et lavage, est soumis à hydrogénation catalytique,
35 sous une pression d'hydrogène comprise entre 10 et 150 bars, préférentiellement choisie entre 20 et 60
bars,
en chauffant à une température comprise entre 30 et 100 °C, préférentiellement comprise entre 40 et 80
°C,
le catalyseur étant choisi parmi le rhodium, le palladium, le platine ou le nickel en mélange à un support tel
40 que le charbon, de façon à permettre l'obtention d'un taux maximal d'acide perhydroindole
carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) de formule (IIaS),
celui ci étant séparé de l'isomère (2S, 3aR, 7aR) obtenu en faible proportion par une cristallisation unique
dans un solvant polaire rigoureusement sélectionné parmi alcool aliphatique inférieur, acétonitrile,
acétate d'éthyle, dioxanne seul ou en mélange à l'eau, ou en mélange entre eux et à l'eau, à condition que
45 le mélange obtenu soit monophasique.

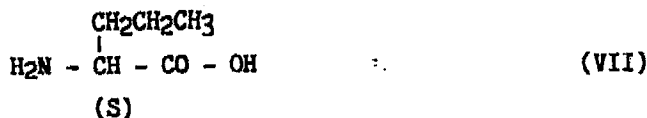
3/ Procédé de synthèse industrielle de la N - [(S) carbéthoxy - 1 butyl] - (S) alanine de formule (VI) :



55 dans lequel les deux carbones asymétriques ont la configuration S, utile dans la synthèse du sel de
tert.butylamine de l'acide [(éthoxycarbonyl) - 1 butylamino - (S)] - 2 propionyl (S) - 1 de l'acide
octahydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS),
caractérisé en ce que l'on soumet la L - Norvaline de formule (VII) :

60

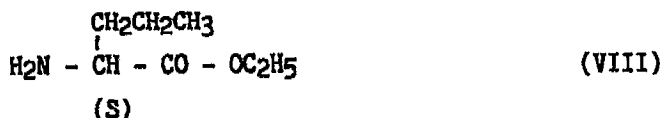
65



5

dans lequel le carbone asymétrique a la configuration S,
à estérification par l'éthanol en présence d'un catalyseur acide,
pour donner l'ester de formule (VIII) :

10



15

lequel est condensé sous hydrogénation catalytique,
sous une pression d'hydrogène comprise entre 10 et 150 bars,
le catalyseur étant choisi parmi le rhodium, le palladium, le platine ou le nickel en mélange à un support tel
que le charbon,
catalyseur soigneusement sélectionné de façon à orienter la sélectivité de la réaction,
avec l'acide pyruvique $\text{CH}_3 - \text{CO} - \text{COOH}$, pour conduire directement, après simple cristallisation dans un
solvant soigneusement choisi parmi alcool aliphatique inférieur, acétonitrile, acétate d'éthyle, dioxanne
seul ou en mélange à l'eau, ou en mélange entre eux et à l'eau, à condition que le mélange obtenu soit
monophasique, refroidissement et filtration,
au seul diastéréoisomère (S, S) du dérivé de formule (VI).

20

4/ Procédé de synthèse industrielle du sel de tert.butylamine de l'acide {[(éthoxycarbonyl) - 1
butylamino - (S)] - 2 propionyl (S)] - 1 octahydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS), selon la
revendication 1, caractérisé en ce que la réduction de l'acide indole carboxylique - 2, ou de l'un de ses
esters en acide indoline carboxylique - 2 ou en l'un de ses esters s'effectue par le couple étain/acide
chlorhydrique à température ambiante.

30

5/ Procédé de synthèse industrielle du sel de tert.butylamine de l'acide {[(éthoxycarbonyl) - 1
butylamino - (S)] - 2 propionyl (S)] - 1 octahydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS), selon l'une des
revendications 1 ou 4, caractérisé en ce que la réduction de l'acide indoline carboxylique - 2 (2S)
s'effectue en utilisant le charbon rhodié à 5 % comme catalyseur.

35

6/ Procédé de synthèse industrielle du sel de tert.butylamine de l'acide {[(éthoxycarbonyl) - 1
butylamino - (S)] - 2 propionyl (S)] - 1 octahydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS), selon l'une des
revendications 1, 4 ou 5, caractérisé en ce que la recristallisation ayant pour but d'isoler l'acide
perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) à partir du mélange réactionnel obtenu après réduction
catalytique de l'acide indoline carboxylique - 2 (S) s'effectue en utilisant comme solvant le mélange
dioxanne-eau.

40

7/ Procédé de synthèse industrielle du sel de tert.butylamine de l'acide {[(éthoxycarbonyl) - 1
butylamino - (S)] - 2 propionyl (S)] - 1 octahydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS), selon l'une des
revendications 1, 4, 5 ou 6, caractérisé en ce que la séparation de l'acide indoline carboxylique - 2 (2S) du
mélange des deux isomères de l'acide indoline carboxylique - 2 (R, S) est réalisée par addition du
dit-mélange à une solution de (+) α méthyl benzylamine dans un alcool aliphatique inférieur pour obtenir
un précipité du sel de l'acide indoline carboxylique - 2 (S) avec la (+) α méthyl benzylamine.

45

8/ Procédé de synthèse industrielle du sel de tert.butylamine de l'acide {[(éthoxycarbonyl) - 1
butylamino - (S)] - 2 propionyl (S)] - 1 octahydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS), selon l'une des
revendications 1, 4, 5, 6 ou 7, caractérisé en ce que la cristallisation du sel de l'acide indoline
carboxylique - 2 (S) avec la (+) α méthyl benzylamine est effectuée dans l'isopropanol.

50

9/ Procédé de synthèse industrielle du sel de tert.butylamine de l'acide {[(éthoxycarbonyl) - 1
butylamino - (S)] - 2 propionyl (S)] - 1 octahydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS), selon l'une des
revendications 1, 4, 5, 6, 7 ou 8, caractérisé en ce que la réduction de l'acide indole carboxylique - 2, ou de
l'un de ses esters en acide indoline carboxylique - 2 ou en l'un de ses esters s'effectue par le couple
étain/acide chlorhydrique en milieu d'alcool aliphatique inférieur.

55

10/ Procédé de synthèse industrielle du sel de tert.butylamine de l'acide {[(éthoxycarbonyl) - 1
butylamino - (S)] - 2 propionyl (S)] - 1 octahydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS), selon l'une des
revendications 1, 4, 5, 6, 7, 8 ou 9, caractérisé en ce que la condensation de l'acide pyruvique avec l'ester
éthylque de la L-Norvaline sous hydrogénation, s'effectue sous une pression d'hydrogène comprise
entre 20 et 60 bars.

60

11/ Procédé de synthèse industrielle du sel de tert.butylamine de l'acide {[(éthoxycarbonyl) - 1
butylamino - (S)] - 2 propionyl (S)] - 1 octahydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS), selon l'une des

65

revendications 1, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 caractérisé en ce que la condensation de l'acide pyruvique avec l'ester éthylique de la L-Norvaline sous hydrogénation, s'effectue à température ordinaire.

12/ Procédé de synthèse industrielle du sel de tert.butylamine de l'acide {[(éthoxycarbonyl) - 1 butylamino - (S)] - 2 propionyl (S)} - 1 octahydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS), selon l'une des revendications 1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11, caractérisé en ce que la condensation de l'acide pyruvique avec l'ester éthylique de la L-Norvaline sous hydrogénation s'effectue dans l'eau.

13/ Procédé de synthèse industrielle du sel de tert.butylamine de l'acide {[(éthoxycarbonyl) - 1 butylamino - (S)] - 2 propionyl (S)} - 1 octahydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS), selon l'une des revendications 1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ou 12 caractérisé en ce que la protection de la fonction acide carboxylique de l'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) préalable à la condensation de ce dernier avec la N - [(S) carbéthoxy - 1 butyl] - (S) alanine de formule (VIII) s'effectue par l'alcool benzylique.

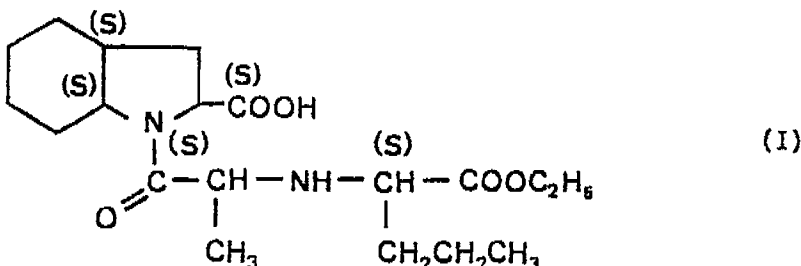
14/ Procédé de synthèse industrielle du sel de tert.butylamine de l'acide {[(éthoxycarbonyl) - 1 butylamino - (S)] - 2 propionyl (S)} - 1 octahydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS), selon l'une des revendications 1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13, caractérisé en ce que la protection de la fonction acide carboxylique de l'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) préalable à la condensation de ce dernier avec la N - [(S) carbéthoxy - 1 butyl] - (S) alanine de formule (VIII) s'effectue par l'alcool benzylique, en utilisant comme catalyseur l'acide para toluène sulfonique.

15/ Procédé de synthèse industrielle du sel de tert.butylamine de l'acide {[(éthoxycarbonyl) - 1 butylamino - (S)] - 2 propionyl (S)} - 1 octahydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS), selon l'une des revendications 1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, ou 14, caractérisé en ce que la déprotection de la fonction acide carboxylique de l'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) faisant suite à la condensation de ce dernier avec la N - [(S) carbéthoxy - 1 butyl] - (S) alanine de formule (VIII) s'effectue par hydrogénation catalytique.

16/ Procédé de synthèse industrielle du sel de tert.butylamine de l'acide {[(éthoxycarbonyl) - 1 butylamino - (S)] - 2 propionyl (S)} - 1 octahydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS), selon l'une des revendications 1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15, caractérisé en ce que la déprotection de la fonction acide carboxylique de l'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) faisant suite à la condensation de ce dernier avec la N - [(S) carbéthoxy - 1 butyl] - (S) alanine de formule (VIII) s'effectue par hydrogénation catalytique à température et pression ambiantes, en présence de charbon palladié.

Revendications pour l'Etat contactant suivant: ES

1/ Procédé de synthèse industrielle du sel de tert.butylamine de l'acide {[(éthoxycarbonyl) - 1 butylamino - (S)] - 2 propionyl (S)} - 1 octahydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) de formule (I) :

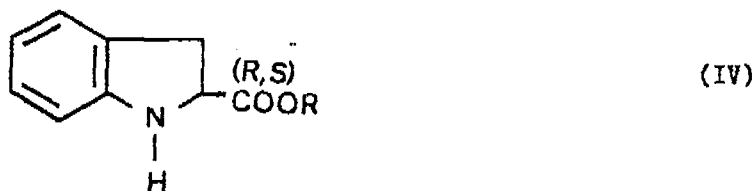


caractérisé en ce que premièrement l'on soumet :
d'une part, l'acide indole carboxylique - 2, ou de l'un de ses esters de formule (III) :



dans laquelle R représente un atome d'hydrogène, ou un groupement alcoyle inférieur à réduction par un procédé tel que l'utilisation du couple étain/acide chlorhydrique en acide indoline carboxylique - 2 (R, S) ou en l'un de ses esters de formule (IV) :

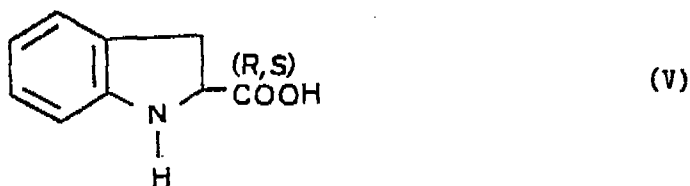
109 108



dans laquelle R a la même signification que dans la formule (III),
qui, lorsque R = H est l'acide indoline carboxylique - 2 ;

ou

qui, lorsque R est différent de H, est transformé par hydrolyse alcaline en acide indoline carboxylique - 2
de formule (V) :



constitué en fait, par un mélange de deux isomères selon que le carbone porteur du carboxyl se trouve :

- dans la configuration R (isomère R),

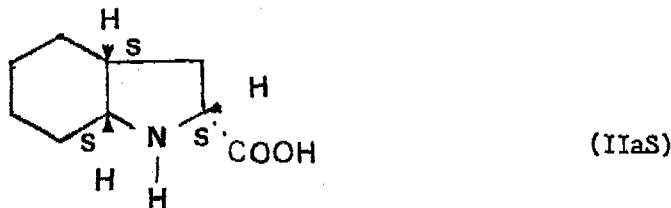
- dans la configuration S (isomère S),

mélange dont on isole l'isomère S par addition du dit mélange à une solution de (+) α méthyl
benzylamine dans un alcool aliphatique inférieur, pour obtenir un précipité du sel de l'acide indoline
carboxylique - 2 (S) avec l' α méthyl benzylamine,

qui, après filtration, est dissous dans l'eau, la solution obtenue étant alors acidifiée pour permettre la
libération de l'acide indoline carboxylique - 2 (S),

lequel après filtration et lavage, est soumis à hydrogénation catalytique, sous une pression d'hydrogène
comprise entre 10 et 150 bars, préférentiellement choisie entre 20 et 60 bars, en chauffant à une
température comprise entre 30 et 100 °C, préférentiellement comprise entre 40 et 80 °C,

le catalyseur étant choisi parmi le rhodium, le palladium, le platine ou le nickel en mélange à un support tel
que le charbon, de façon à permettre l'obtention d'un taux maximal d'acide perhydroindole
carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) de formule (IIaS)

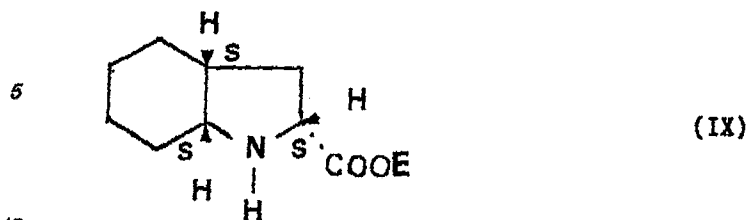


celui-ci étant séparé de l'isomère (2S, 3aR, 7aR) obtenu en faible proportion par une cristallisation unique
dans un solvant polaire rigoureusement sélectionné parmi alcool aliphatique inférieur, acétonitrile,
acétate d'éthyle, dioxane seul ou en mélange à l'eau, ou en mélange entre eux et à l'eau, à condition que
le mélange obtenu soit monophasique,

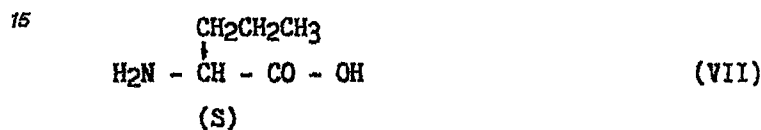
la fonction acide carboxylique du dérivé de formule (IIaS) étant alors protégée par estérification par un
alcool EOH ou E représente un groupement alcoyle inférieur linéaire ou ramifié ou le groupement
benzyle, en présence d'un catalyseur acide d'estérification pour donner un ester de l'acide
perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) de formule (IX) :

170

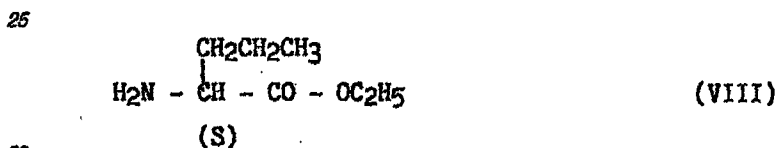
109



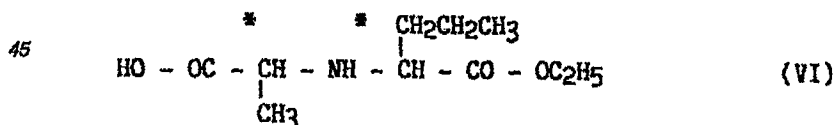
d'autre part, la L - Norvalline de formule (VII) :



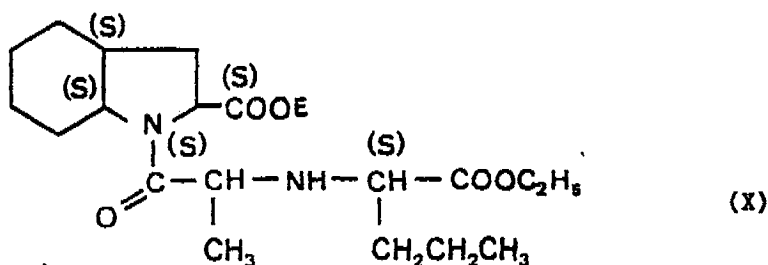
dans lequel le carbone asymétrique a la configuration S, à estérification par l'éthanol en présence d'un catalyseur acide, pour donner l'ester de formule (VIII) :



lequel est condensé sous hydrogénation catalytique, sous une pression d'hydrogène comprise entre 10 et 150 bars, le catalyseur étant choisi parmi le rhodium, le palladium, le platine ou le nickel en mélange à un support tel que le charbon, catalyseur soigneusement sélectionné de façon à orienter la sélectivité de la réaction, avec l'acide pyruvique $\text{CH}_3 - \text{CO} - \text{COOH}$, pour conduire directement, après simple cristallisation dans un solvant soigneusement choisi parmi alcool aliphatique inférieur, acétonitrile, acétate d'éthyle, dioxane seul ou en mélange à l'eau, ou en mélange entre eux et à l'eau, à condition que le mélange obtenu soit monophasique, refroidissement et filtration, au seul diastéréoisomère (S, S) de la N - [(S) carbéthoxy - 1 butyl] - (S) alanine de formule (VI) :



deuxièmement, en ce que l'on condense le dérivé de formule (VI), avec le dérivé de formule (IX), en milieu alcalin en présence d'un catalyseur de synthèse peptidique comme la dicyclohexylcarbodiimide en présence d'hydroxy - 1 benzotriazole pour conduire au dérivé de formule (X) :

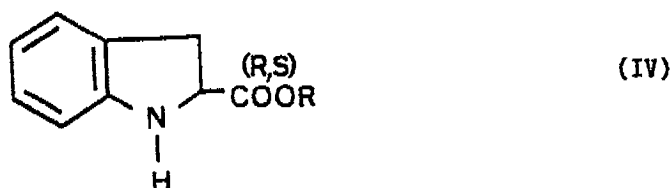


dans laquelle E a la même signification que dans la formule (IX),
qui est soumis à déprotection du groupement carboxylique de l'hétérocycle pour conduire au dérivé de
formule (I) sous forme de base,
laquelle est dissoute dans un solvant choisi parmi alcool aliphatique inférieur, acétonitrile, acétate
d'éthyle, dioxane seul, ou en mélange entre eux, avant addition de tert.butylamine,
le sel ainsi obtenu étant cristallisé par chauffage du milieu réactionnel, filtration à chaud, refroidissement
et essorage final.

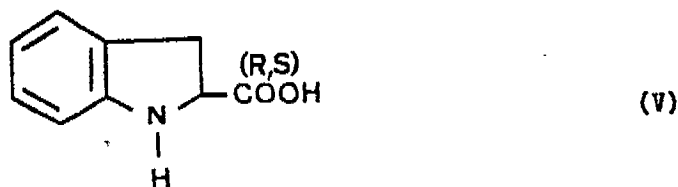
2/ Procédé de synthèse industrielle de l'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS), utile
dans la synthèse du sel de tert.butylamine de l'acide {[éthoxycarbonyl] - 1 butylamino - (S)} - 2 propionyl
(S) - 1 de l'acide octahydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS), caractérisé en ce que l'on soumet
l'acide indole carboxylique - 2, ou de l'un de ses esters de formule (III)



dans laquelle R représente un atome d'hydrogène, ou un groupement alcoyle inférieur,
à réduction par un procédé tel que l'utilisation du couple étain/acide chlorhydrique en acide indoline
carboxylique - 2 (R, S) ou en l'un de ses esters de formule (IV) :



dans laquelle R a la même signification que dans la formule (III),
qui lorsque R = H est utilisé tel quel dans le stade suivant,
qui, lorsque R est différent de H, est transformé par hydrolyse alcaline en acide indoline carboxylique - 2
de formule (V) :

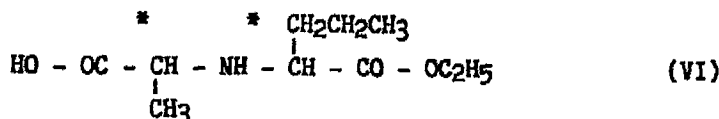


constitué en fait, par un mélange de deux isomères selon que le carbone porteur du carboxyle se trouve :
- dans la configuration R (isomère R),

42 43 111

- dans la configuration S (isomère S),
mélange dont on isole l'isomère S par addition du dit mélange à une solution de (+) α méthyl
benzylamine dans un alcool aliphatique inférieur, pour obtenir un précipité du sel de l'acide indoline
carboxylique - 2 (S) avec l' α méthyl benzylamine,
qui, après filtration, est dissous dans l'eau, la solution obtenue étant alors acidifiée pour permettre la
libération de l'acide indoline carboxylique - 2 (S),
lequel après filtration et lavage, est soumis à hydrogénation catalytique,
sous une pression d'hydrogène comprise entre 10 et 150 bars, préférentiellement choisie entre 20 et 60
bars,
en chauffant à une température comprise entre 30 et 100 °C, préférentiellement comprise entre 40 et 80
°C,
le catalyseur étant choisi parmi le rhodium, le palladium, le platine ou le nickel en mélange à un support tel
que le charbon, de façon à permettre l'obtention d'un taux maximal d'acide perhydroindole
carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) de formule (IIaS),
celui ci étant séparé de l'isomère (2S, 3aR, 7aR) obtenu en faible proportion par une cristallisation unique
dans un solvant polaire rigoureusement sélectionné parmi alcool aliphatique inférieur, acétonitrile,
acétate d'éthyle, dioxanne seul ou en mélange à l'eau, ou en mélange entre eux et à l'eau, à condition que
le mélange obtenu soit monophasique.

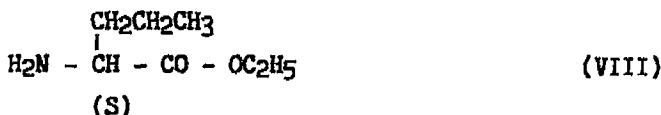
3/ Procédé de synthèse industrielle de la N - [(S) carbéthoxy - 1 butyl] - (S) alanine de formule (VI) :



dans lequel les deux carbones asymétriques ont la configuration S, utile dans la synthèse du sel de
tert.butylamine de l'acide [(éthoxycarbonyl) - 1 butylamino - (S)] - 2 propionyl (S) - 1 de l'acide
octahydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS),
caractérisé en ce que l'on soumet la L - Norvaline de formule (VII) :



dans lequel le carbone asymétrique a la configuration S,
à estérification par l'éthanol en présence d'un catalyseur acide,
pour donner l'ester de formule (VIII) :



lequel est condensé sous hydrogénation catalytique,
sous une pression d'hydrogène comprise entre 10 et 150 bars,
le catalyseur étant choisi parmi le rhodium, le palladium, le platine ou le nickel en mélange à un support tel
que le charbon,
catalyseur soigneusement sélectionné de façon à orienter la sélectivité de la réaction,
avec l'acide pyruvique $\text{CH}_3 - \text{CO} - \text{COOH}$, pour conduire directement, après simple cristallisation dans un
solvant soigneusement choisi parmi alcool aliphatique inférieur, acétonitrile, acétate d'éthyle, dioxanne
seul ou en mélange à l'eau, ou en mélange entre eux et à l'eau, à condition que le mélange obtenu soit
monophasique, refroidissement et filtration,
au seul diastéréoisomère (S, S) du dérivé de formule (VI).

4/ Procédé de synthèse industrielle du sel de tert.butylamine de l'acide [(éthoxycarbonyl) - 1
butylamino - (S)] - 2 propionyl (S) - 1 octahydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS), selon la
revendication 1, caractérisé en ce que la réduction de l'acide indole carboxylique - 2, ou de l'un de ses
esters en acide indoline carboxylique - 2 ou en l'un de ses esters s'effectue par le couple étain/acide
chlorhydrique à température ambiante.

5/ Procédé de synthèse industrielle du sel de tert.butylamine de l'acide {[(éthoxycarbonyl) - 1 butylamino - (S)] - 2 propionyl (S)} - 1 octahydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS), selon l'une des revendications 1 ou 4, caractérisé en ce que la réduction de l'acide indoline carboxylique - 2 (2S) s'effectue en utilisant le charbon rhodé à 5 % comme catalyseur.

6/ Procédé de synthèse industrielle du sel de tert.butylamine de l'acide {[(éthoxycarbonyl) - 1 butylamino - (S)] - 2 propionyl (S)} - 1 octahydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS), selon l'une des revendications 1, 4 ou 5, caractérisé en ce que la recristallisation ayant pour but d'isoler l'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) à partir du mélange réactionnel obtenu après réduction catalytique de l'acide indoline carboxylique - 2 (S) s'effectue en utilisant comme solvant le mélange dioxanne-eau.

7/ Procédé de synthèse industrielle du sel de tert.butylamine de l'acide {[(éthoxycarbonyl) - 1 butylamino - (S)] - 2 propionyl (S)} - 1 octahydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS), selon l'une des revendications 1, 4, 5 ou 6, caractérisé en ce que la séparation de l'acide indoline carboxylique - 2 (2S) du mélange des deux isomères de l'acide indoline carboxylique - 2 (R, S) est réalisée par addition du dit-mélange à une solution de (+) α méthyl benzylamine dans un alcool aliphatique inférieur pour obtenir un précipité du sel de l'acide indoline carboxylique - 2 (S) avec la (+) α méthyl benzylamine.

8/ Procédé de synthèse industrielle du sel de tert.butylamine de l'acide {[(éthoxycarbonyl) - 1 butylamino - (S)] - 2 propionyl (S)} - 1 octahydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS), selon l'une des revendications 1, 4, 5, 6 ou 7, caractérisé en ce que la cristallisation du sel de l'acide indoline carboxylique - 2 (S) avec la (+) α méthyl benzylamine est effectuée dans l'isopropanol.

9/ Procédé de synthèse industrielle du sel de tert.butylamine de l'acide {[(éthoxycarbonyl) - 1 butylamino - (S)] - 2 propionyl (S)} - 1 octahydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS), selon l'une des revendications 1, 4, 5, 6, 7 ou 8, caractérisé en ce que la réduction de l'acide indole carboxylique - 2, ou de l'un de ses esters en acide indoline carboxylique - 2 ou en l'un de ses esters s'effectue par le couple étain/acide chlorhydrique en milieu d'alcool aliphatique inférieur.

10/ Procédé de synthèse industrielle du sel de tert.butylamine de l'acide {[(éthoxycarbonyl) - 1 butylamino - (S)] - 2 propionyl (S)} - 1 octahydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS), selon l'une des revendications 1, 4, 5, 6, 7, 8 ou 9, caractérisé en ce que la condensation de l'acide pyruvique avec l'ester éthylique de la L-Norvaline sous hydrogénation, s'effectue sous une pression d'hydrogène comprise entre 20 et 60 bars.

11/ Procédé de synthèse industrielle du sel de tert.butylamine de l'acide {[(éthoxycarbonyl) - 1 butylamino - (S)] - 2 propionyl (S)} - 1 octahydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS), selon l'une des revendications 1, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 caractérisé en ce que la condensation de l'acide pyruvique avec l'ester éthylique de la L-Norvaline sous hydrogénation, s'effectue à température ordinaire.

12/ Procédé de synthèse industrielle du sel de tert.butylamine de l'acide {[(éthoxycarbonyl) - 1 butylamino - (S)] - 2 propionyl (S)} - 1 octahydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS), selon l'une des revendications 1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11, caractérisé en ce que la condensation de l'acide pyruvique avec l'ester éthylique de la L-Norvaline sous hydrogénation s'effectue dans l'eau.

13/ Procédé de synthèse industrielle du sel de tert.butylamine de l'acide {[(éthoxycarbonyl) - 1 butylamino - (S)] - 2 propionyl (S)} - 1 octahydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS), selon l'une des revendications 1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ou 12 caractérisé en ce que la protection de la fonction acide carboxylique de l'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) préalable à la condensation de ce dernier avec la N - [(S) carbéthoxy - 1 butyl] - (S) alanine de formule (VIII) s'effectue par l'alcool benzylique.

14/ Procédé de synthèse industrielle du sel de tert.butylamine de l'acide {[(éthoxycarbonyl) - 1 butylamino - (S)] - 2 propionyl (S)} - 1 octahydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS), selon l'une des revendications 1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13, caractérisé en ce que la protection de la fonction acide carboxylique de l'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) préalable à la condensation de ce dernier avec la N - [(S) carbéthoxy - 1 butyl] - (S) alanine de formule (VIII) s'effectue par l'alcool benzylique, en utilisant comme catalyseur l'acide para toluène sulfonique.

15/ Procédé de synthèse industrielle du sel de tert.butylamine de l'acide {[(éthoxycarbonyl) - 1 butylamino - (S)] - 2 propionyl (S)} - 1 octahydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS), selon l'une des revendications 1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, ou 14, caractérisé en ce que la déprotection de la fonction acide carboxylique de l'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) faisant suite à la condensation de ce dernier avec la N - [(S) carbéthoxy - 1 butyl] - (S) alanine de formule (VIII) s'effectue par hydrogénation catalytique.

16/ Procédé de synthèse industrielle du sel de tert.butylamine de l'acide {[(éthoxycarbonyl) - 1 butylamino - (S)] - 2 propionyl (S)} - 1 octahydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS), selon l'une des revendications 1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15, caractérisé en ce que la déprotection de la fonction acide carboxylique de l'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) faisant suite à la condensation de ce dernier avec la N - [(S) carbéthoxy - 1 butyl] - (S) alanine de formule (VIII) s'effectue par hydrogénation catalytique à température et pression ambiantes, en présence de charbon palladié.

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
16 août 2001 (16.08.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 01/58868 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
C07D 209/42, C07K 1/02

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR01/01026

(22) Date de dépôt international : 5 avril 2001 (05.04.2001)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
00/04379 6 avril 2000 (06.04.2000) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : ADIR
ET COMPAGNIE [FR/FR]; 1, rue Carle Hébert, F-92415
Courbevoie Cedex (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : LAN-
GLOIS, Pascal [FR/FR]; 26, Les Bosquets, F-76210 Saint
Eustache la Forêt (FR). TURBE, Hugues [FR/FR]; 181,
rue Emile Eliot, F-76360 Villers-Ecalles (FR).

(74) Représentant commun : ADIR ET COMPAGNIE; 1,
rue Carle Hébert, F-92415 Courbevoie Cedex (FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,
NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,
MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

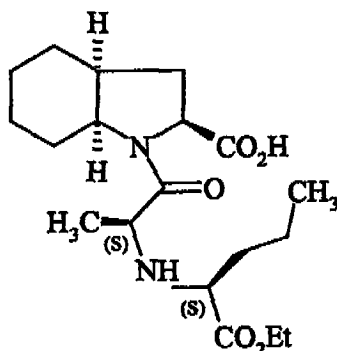
- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des
revendications, sera republiée si des modifications sont
reçues
- sur requête du déposant, avant l'expiration du délai men-
tionné à l'article 21.2)a)

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: METHOD FOR SYNTHESIS OF PERINDOPRIL AND ITS PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE SALTS

(54) Titre : PROCEDE DE SYNTHÈSE DU PERINDOPRIL ET DE SES SELS PHARMACEUTIQUEMENT ACCEPTABLES

WO 01/58868 A1



(I)

(57) Abstract: The invention concerns a method for synthesis of
perindopril of formula (I) and its pharmaceutically acceptable salts.

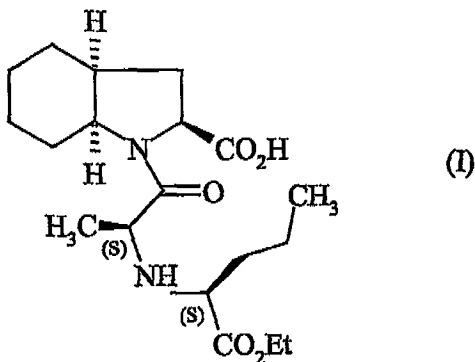
(57) Abrégé : Procédé de synthèse industrielle du perindopril de for-
mule (I) et de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

46 67
115

- 1 -

PROCÉDE DE SYNTHÈSE DU PERINDOPRIL ET DE SES SELS PHARMACEUTIQUEMENT ACCEPTABLES

La présente invention concerne un procédé de synthèse industrielle du perindopril de formule (I) :



5

et de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

Le perindopril, ainsi que ses sels pharmaceutiquement acceptables, et plus particulièrement son sel de tert-butylamine, possèdent des propriétés pharmacologiques intéressantes.

10 Leur principale propriété est d'inhiber l'enzyme de conversion de l'angiotensine I (ou kininase II), ce qui permet d'une part d'empêcher la transformation du décapeptide angiotensine I en octapeptide angiotensine II (vasoconstricteur), et d'autre part de prévenir la dégradation de la bradykinine (vasodilatateur) en peptide inactif.

Ces deux actions contribuent aux effets bénéfiques du perindopril dans les maladies cardiovasculaires, tout particulièrement l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque.

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

20 Compte-tenu de l'intérêt pharmaceutique de ce composé, il était important de pouvoir y accéder avec un procédé de synthèse industrielle performant, facilement transposable à l'échelle industrielle, conduisant au perindopril avec un bon rendement, et surtout avec une excellente pureté.

117-42
116

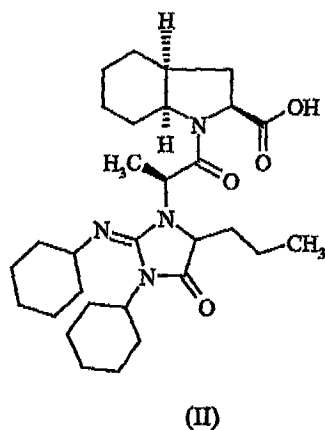
- 2 -

Le brevet EP 0 308 341 décrit la synthèse industrielle du perindopril par couplage de l'ester benzylique de l'acide (2*S*, 3*aS*, 7*aS*)-octahydroindole 2-carboxylique avec l'ester éthylique de la N-[(*S*)-1-carboxybutyl]-(*S*)-alanine, suivie de la déprotection du groupement carboxylique de l'hétérocycle par hydrogénation catalytique.

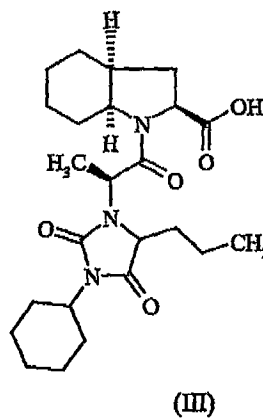
- 5 Ce procédé présente l'avantage de conduire au perindopril avec un bon rendement, à partir de matières premières dont la synthèse industrielle est décrite.

Cependant, la pureté du perindopril obtenu par ce procédé n'est pas satisfaisante, ce qui nécessite une étape de purification pour parvenir au perindopril avec une qualité permettant son emploi comme principe actif pharmaceutique.

- 10 En effet, dans les conditions décrites dans ce brevet, le perindopril obtenu est contaminé dans des proportions importantes par les impuretés de formules (II) et (III) :



(II)



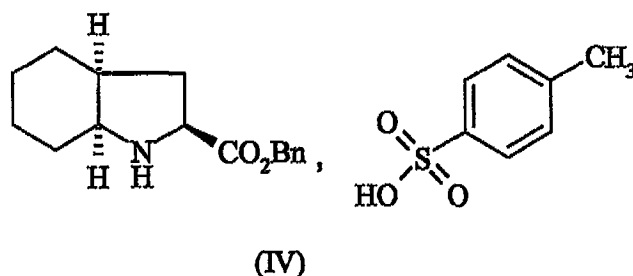
(III)

- 15 La demanderesse a présentement mis au point un nouveau procédé de synthèse industrielle conduisant au perindopril avec une pureté qui est compatible avec son utilisation comme principe actif pharmaceutique, et dont les taux en impuretés de formules (II) et (III) sont respectivement inférieurs à 0,2 % et 0,1 %.

Plus spécifiquement, la présente invention concerne un procédé de synthèse industrielle du perindopril caractérisé en ce que l'on met en réaction l'ester benzylique de formule (IV) :

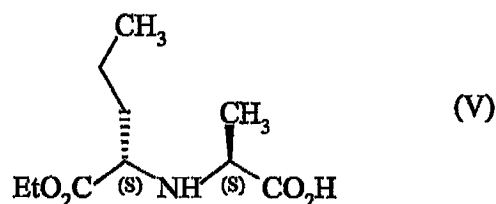
14849
17

- 3 -



dans laquelle Bn représente le groupement benzyle,

avec le composé de formule (V) :

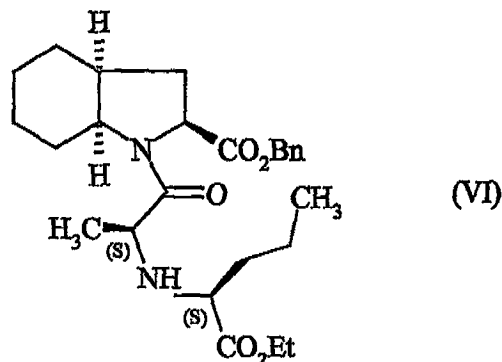


- 5 dans l'acétate d'éthyle,
en présence d'une quantité de 1-hydroxybenzotriazole comprise entre 0,4 et 0,6 mole par mole de composé de formule (IV) utilisé et d'une quantité de dicyclohexylcarbodiimide comprise entre 1 et 1,2 mole par mole de composé de formule (IV) utilisé,
en l'absence de triéthylamine ou en présence d'une quantité de triéthylamine inférieure ou
10 égale à 1 mole par mole de composé de formule (IV) utilisé, préférentiellement inférieure ou égale à 0,25 mole par mole de composé de formule (IV) utilisé,
à une température comprise entre 20 et 77°C,

pour conduire après isolement au composé de formule (VI) :

129-50
1/8

- 4 -



dans laquelle Bn représente le groupement benzyle,

dont on déprotège le groupement carboxylique de l'hétérocycle par hydrogénation catalytique, pour conduire au perindopril de formule (I),

5 et que l'on transforme, si on le souhaite, en un sel pharmaceutiquement acceptable tel que le sel de *tert*-butylamine.

Ce procédé est particulièrement intéressant pour les raisons suivantes :

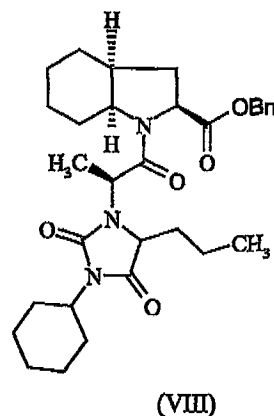
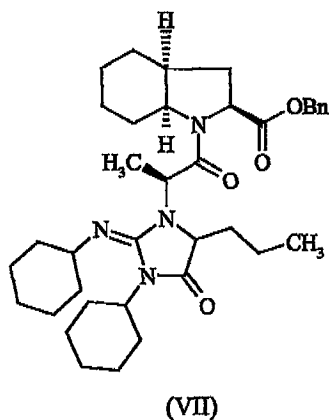
- Le couplage en milieu alcalin de l'ester benzylique de formule (IV) avec le composé de formule (V) a été décrit dans le brevet EP 0 308 341.

10 Cependant, dans les conditions décrites (utilisation de 3 moles de composé de formule (V), 3 moles de triéthylamine, 3,8 moles de 1-hydroxybenzotriazole et 2,9 moles de dicyclohexylcarbodiimide par mole de composé de formule (IV) engagé), il se forme de nombreux produits secondaires.

15 En particulier, le composé de formule (VI) obtenu contient dans des proportions importantes (5 à 15 %) les impuretés de formules (VII) et (VIII), qui lors de la débenzylation conduisent aux impuretés de formules (II) et (III).

120 119 51

- 5 -



- La demanderesse a trouvé que, de manière inattendue, la diminution, voire la suppression de la triéthylamine dans l'étape de couplage permettait de limiter le taux en impuretés de formules (VII) et (VIII) dans le composé de formule (VI) à moins de 1,5 %.
- L'hydrogénation catalytique du composé de formule (VI) ainsi obtenu conduit au perindopril avec une pureté bien meilleure, et notamment avec des taux en impuretés de formules (II) et (III) inférieurs respectivement à 0,2 % et 0,1 %.
- De plus, la diminution, dans l'étape de couplage, de la quantité en composé de formule (V), en 1-hydroxybenzotriazole et en dicyclohexylcarbodiimide, permettent d'obtenir un rendement aussi bon en composé de formule (VI) qu'avec des quantités de réactifs plus importantes, rendant ainsi le procédé beaucoup plus avantageux à l'échelle industrielle.

Les exemples ci-dessous illustrent l'invention, mais ne la limitent en aucune façon.

Exemple 1 : (2S, 3aS, 7aS)-1-[(2S)-2-[(1S)-1-(Ethoxycarbonyl)-butylamino]-propionyl]-octahydro-1H-indole-2-carboxylate de benzyle :

Dans un réacteur sous agitation sont introduits 1 kg de paratoluènesulfonate de l'ester benzylique de l'acide (2S, 3aS, 7aS)-octahydroindole 2-carboxylique, 0,06 kg de triéthylamine, 4,6 l d'acétate d'éthyle puis, après 10 mn d'agitation à température ambiante, 0,52 kg de N-[(S)-carbéthoxy-1-butyl]-(S)-alanine, 0,15 kg de 1-hydroxybenzotriazole et

12A 120

- 6 -

0,5 kg de dicylohexylcarbodiimide. Le mélange hétérogène est ensuite porté à 30°C pendant 3h sous bonne agitation, puis il est refroidi à 0°C et filtré.

Le filtrat est ensuite lavé, puis évaporé à sec pour conduire au produit attendu avec un rendement de 92%.

5 **Exemple 2 :** *Acide (2S, 3aS, 7aS)-1-[(2S)-2-[(1S)-1-(éthoxycarbonyl)-butylamino]-propionyl]-octahydro-1H-indole-2-carboxylique :*

Le résidu obtenu dans le stade précédent (1 kg) est mis en solution dans 1 l de méthylcyclohexane et transféré dans un hydrogénateur, puis 0,13 kg de charbon palladié à 5% en suspension dans 0,4 l de méthylcyclohexane sont ajoutés, suivis de 3,2 l d'eau.

- 10 Le mélange est ensuite hydrogéné sous une pression de 0,5 bar, à une température comprise entre 15 et 30°C, jusqu'à absorption de la quantité théorique d'hydrogène.
- Après filtration du catalyseur, la phase aqueuse du filtrat est lavée par du méthylcyclohexane, puis lyophilisée pour conduire au produit attendu avec un rendement de 94%.

15 **Exemple 3 :** *Sel de tert-butylamine de l'acide (2S, 3aS, 7aS)-1-[(2S)-2-[(1S)-1-(éthoxycarbonyl)-butylamino]-propionyl]-octahydro-1H-indole-2-carboxylique :*

Le lyophilisat obtenu dans le stade précédent (1 kg) est mis en solution dans 14 l d'acétate d'éthyle, puis 0,2 kg de tert-butylamine et 2 l d'acétate d'éthyle sont ajoutés.

- 20 La suspension obtenue est ensuite portée au reflux jusqu'à dissolution totale, puis la solution obtenue est filtrée à chaud et refroidie sous agitation jusqu'à une température de 15-20°C.

Le précipité obtenu est alors filtré, réempâté à l'acétate d'éthyle, séché puis broyé pour conduire au produit attendu avec un rendement de 95%.

123 54
122

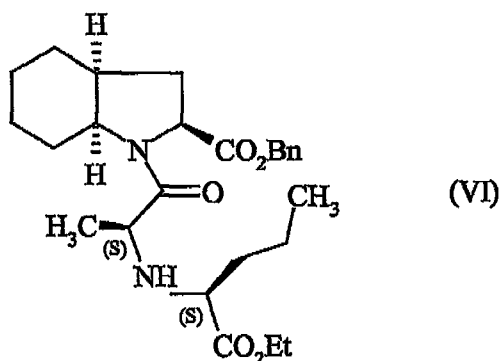
- 8 -

dans l'acétate d'éthyle,

en présence d'une quantité de 1-hydroxybenzotriazole comprise entre 0,4 et 0,6 mole par mole de composé de formule (IV) utilisé et d'une quantité de dicyclohexylcarbodiimide comprise entre 1 et 1,2 mole par mole de composé de formule (IV) utilisé,

- 5 en l'absence de triéthylamine ou en présence d'une quantité de triéthylamine inférieure ou égale à 1 mole par mole de composé de formule (IV) utilisé,
à une température comprise entre 20 et 77°C,

pour conduire après isolement au composé de formule (VI) :

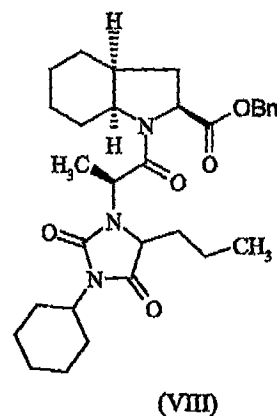
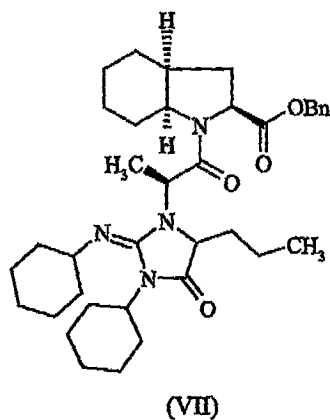


- 10 dans laquelle Bn représente le groupement benzyle,

dont on déprotège le groupement carboxylique de l'hétérocycle par hydrogénation catalytique, pour conduire au perindopril de formule (I),
que l'on transforme, si on le souhaite, en un sel pharmaceutiquement acceptable.

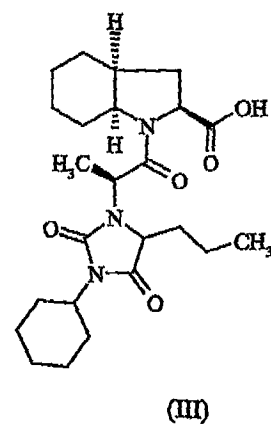
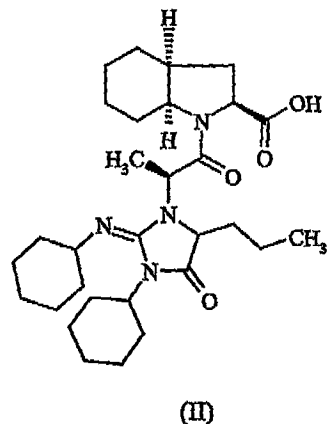
- 15 2. Procédé de synthèse selon la revendication 1 du perindopril sous sa forme de sel de tert-butylamine.
3. Procédé de synthèse selon la revendication 1, caractérisé en ce que la réaction de couplage est effectuée en l'absence de triéthylamine.

4. Procédé de synthèse selon la revendication 1, caractérisé en ce que la réaction de couplage est effectuée en présence d'une quantité de triéthylamine inférieure ou égale à 1 mole par mole de composé de formule (IV) engagé.
5. Procédé de synthèse selon la revendication 4, caractérisé en ce que la réaction de couplage est effectuée en présence d'une quantité de triéthylamine inférieure ou égale à 0,25 mole par mole de composé de formule (IV) engagé.
6. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que le composé de formule (VI) est obtenu avec un taux en impuretés de formules (VII) et (VIII) qui est inférieur à 1,5 %.



10

7. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que le perindopril est obtenu avec des taux en impuretés de formules (II) et (III) qui sont respectivement inférieurs à 0,2 % et 0,1 %.



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In *national* Application No
PCT/FR 01/0102686
125 129**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**
IPC 7 C07D209/42 C07K1/02

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 C07K

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, WPI Data, PAJ, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 308 341 A (ADIR) 22 March 1989 (1989-03-22) cited in the application * exemple 1, stade 3; revendications 1, 15, 16*	1-7
Y	VINCENT M ET AL: "SYNTHESIS AND ACE INHIBITORY ACTIVITY OF THE STEREOISOMERS OF PERINDOPRIL (S 9490) AND PERINDOPRILATE (S 9780)" DRUG DESIGN AND DISCOVERY, XX, HARWOOD ACADEMIC PUBLISHERS GMBH, vol. 9, no. 1, 1992, pages 11-28, XP000885876 ISSN: 1055-9612 * schema II; page 27 * --- -/--	1-7



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

14 June 2001

Date of mailing of the international search report

22/06/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Frelon, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 01/0102657
126
125

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 116 842 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG ;BOEHRINGER INGELHEIM INT (DE)) 29 August 1984 (1984-08-29) page 6 -page 7 -----	1-7
A	EP 0 049 658 A (ADIR) 14 April 1982 (1982-04-14) cited in the application * exemple 3, stade D; exemple 17 * -----	1-7
A	EP 0 309 324 A (ADIR) 29 March 1989 (1989-03-29) claim 17 -----	1-7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 01/01026

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0308341 A	22-03-1989	FR 2620709 A	24-03-1989
		AT 59047 T	15-12-1990
		AU 2236288 A	23-03-1989
		CA 1336348 A	18-07-1995
		CA 1338015 A	30-01-1996
		DE 3861275 D	24-01-1991
		DK 515188 A	18-03-1989
		GR 3001539 T	23-11-1992
		IE 61453 B	02-11-1994
		JP 1110696 A	27-04-1989
		JP 1831914 C	29-03-1994
		JP 5043717 B	02-07-1993
		NZ 226224 A	26-09-1990
		OA 8915 A	31-10-1989
		PT 88527 A,B	01-10-1988
		US 4914214 A	03-04-1990
		ZA 8806932 A	30-05-1989
EP 0116842 A	29-08-1984	DE 3302125 A	26-07-1984
		AU 567124 B	12-11-1987
		AU 2364584 A	26-07-1984
		CA 1243032 A	11-10-1988
		DK 26784 A	23-07-1984
		ES 529035 D	16-04-1985
		ES 8505518 A	16-09-1985
		FI 840206 A,B,	23-07-1984
		JP 59139382 A	10-08-1984
		NO 840212 A,B,	23-07-1984
		US 4766129 A	23-08-1988
		US 4826855 A	02-05-1989
		US 4555511 A	26-11-1985
		US 4683238 A	28-07-1987
		ZA 8400439 A	25-09-1985
EP 0049658 A	14-04-1982	FR 2491469 A	09-04-1982
		FR 2503155 A	08-10-1982
		AT 7910 T	15-06-1984
		AU 542611 B	28-02-1985
		AU 7594981 A	08-04-1982
		DD 201783 A	10-08-1983
		DE 3164201 D	19-07-1984
		DK 434381 A,B,	03-04-1982
		EG 15361 A	30-04-1987
		ES 505999 D	16-04-1983
		ES 8305723 A	16-07-1983
		FI 813034 A,B,	03-04-1982
		GR 75016 A	12-07-1984
		HU 185147 B	28-12-1984
		IE 51821 B	01-04-1987
		IL 63940 A	30-06-1985
		JP 1032239 B	29-06-1989
		JP 1712706 C	27-11-1992
		JP 57091974 A	08-06-1982
		KR 8601875 B	24-10-1986
		LT 2504 R	15-02-1994
		LU 88262 A	03-02-1994
		LV 5484 A	10-03-1994
		MX 6654 E	01-10-1985

58
126

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 01/01026

59
128 127

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0049658 A		NO 813339 A,B,	05-04-1982
		NZ 198535 A	28-09-1984
		OA 6914 A	31-05-1983
		PH 17516 A	13-09-1984
		PT 73755 A,B	01-11-1981
		SU 1153827 A	30-04-1985
		US 4508729 A	02-04-1985
		US 4565819 A	21-01-1986
		US 4644008 A	17-02-1987
		US 4616029 A	07-10-1986
		US 4616031 A	07-10-1986
		US 4616030 A	07-10-1986
		YU 236681 A	30-09-1983
		ZA 8106844 A	29-09-1982
EP 0309324 A	29-03-1989	FR 2620700 A	24-03-1989
		AT 61567 T	15-03-1991
		AU 2235688 A	23-03-1989
		DE 3862006 D	18-04-1991
		DK 515288 A	18-03-1989
		ES 2034324 T	01-04-1993
		GR 3001874 T	23-11-1992
		HK 55196 A	03-04-1996
		IE 60995 B	07-09-1994
		JP 1110651 A	27-04-1989
		JP 2009265 C	11-01-1996
		JP 7025723 B	22-03-1995
		JP 2524489 B	14-08-1996
		JP 7206792 A	08-08-1995
		NZ 226222 A	26-06-1990
		OA 8941 A	31-10-1989
		PT 88530 A,B	01-10-1988
		ZA 8806933 A	30-05-1989

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

D e Internationale No
PCT/FR 01/01026

129 179

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 C07D209/42 C07K1/02

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

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

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

CIB 7 C07D C07K

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

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

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

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	EP 0 308 341 A (ADIR) 22 mars 1989 (1989-03-22) cité dans la demande * exemple 1, stade 3; revendications 1, 15, 16*	1-7
Y	VINCENT M ET AL: "SYNTHESIS AND ACE INHIBITORY ACTIVITY OF THE STEREOISOMERS OF PERINDOPRIL (S 9490) AND PERINDOPRILATE (S 9780)" DRUG DESIGN AND DISCOVERY, XX, HARWOOD ACADEMIC PUBLISHERS GMBH, vol. 9, no. 1, 1992, pages 11-28, XP000885876 ISSN: 1055-9612 * schema II; page 27 *	1-7

-/--



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



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

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

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

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

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

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

14 juin 2001

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

22/06/2001

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5816 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Frelon, D

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

D Internationale No
PCT/FR 01/01026

61
130129

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 0 116 842 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG ;BOEHRINGER INGELHEIM INT (DE)) 29 août 1984 (1984-08-29) page 6 -page 7	1-7
A	EP 0 049 658 A (ADIR) 14 avril 1982 (1982-04-14) cité dans la demande * exemple 3, stade D; exemple 17 *	1-7
A	EP 0 309 324 A (ADIR) 29 mars 1989 (1989-03-29) revendication 17	1-7

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE
Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

D. le Internationale No
PCT/FR 01/01026

62
31
120

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0308341 A	22-03-1989	FR 2620709 A	24-03-1989
		AT 59047 T	15-12-1990
		AU 2236288 A	23-03-1989
		CA 1336348 A	18-07-1995
		CA 1338015 A	30-01-1996
		DE 3861275 D	24-01-1991
		DK 515188 A	18-03-1989
		GR 3001539 T	23-11-1992
		IE 61453 B	02-11-1994
		JP 1110696 A	27-04-1989
		JP 1831914 C	29-03-1994
		JP 5043717 B	02-07-1993
		NZ 226224 A	26-09-1990
		QA 8915 A	31-10-1989
		PT 88527 A, B	01-10-1988
		US 4914214 A	03-04-1990
		ZA 8806932 A	30-05-1989
EP 0116842 A	29-08-1984	DE 3302125 A	26-07-1984
		AU 567124 B	12-11-1987
		AU 2364584 A	26-07-1984
		CA 1243032 A	11-10-1988
		DK 26784 A	23-07-1984
		ES 529035 D	16-04-1985
		ES 8505518 A	16-09-1985
		FI 840206 A, B,	23-07-1984
		JP 59139382 A	10-08-1984
		NO 840212 A, B,	23-07-1984
		US 4766129 A	23-08-1988
		US 4826855 A	02-05-1989
		US 4555511 A	26-11-1985
		US 4683238 A	28-07-1987
		ZA 8400439 A	25-09-1985
EP 0049658 A	14-04-1982	FR 2491469 A	09-04-1982
		FR 2503155 A	08-10-1982
		AT 7910 T	15-06-1984
		AU 542611 B	28-02-1985
		AU 7594981 A	08-04-1982
		DD 201783 A	10-08-1983
		DE 3164201 D	19-07-1984
		DK 434381 A, B,	03-04-1982
		EG 15361 A	30-04-1987
		ES 505999 D	16-04-1983
		ES 8305723 A	16-07-1983
		FI 813034 A, B,	03-04-1982
		GR 75016 A	12-07-1984
		HU 185147 B	28-12-1984
		IE 51821 B	01-04-1987
		IL 63940 A	30-06-1985
		JP 1032239 B	29-06-1989
		JP 1712706 C	27-11-1992
		JP 57091974 A	08-06-1982
		KR 8601875 B	24-10-1986
		LT 2504 R	15-02-1994
		LU 88262 A	03-02-1994
		LV 5484 A	10-03-1994
		MX 6654 E	01-10-1985

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

D: e Internationale No

PCT/FR 01/01026

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0049658 A		NO 813339 A, B,	05-04-1982
		NZ 198535 A	28-09-1984
		OA 6914 A	31-05-1983
		PH 17516 A	13-09-1984
		PT 73755 A, B	01-11-1981
		SU 1153827 A	30-04-1985
		US 4508729 A	02-04-1985
		US 4565819 A	21-01-1986
		US 4644008 A	17-02-1987
		US 4616029 A	07-10-1986
		US 4616031 A	07-10-1986
		US 4616030 A	07-10-1986
		YU 236681 A	30-09-1983
		ZA 8106844 A	29-09-1982
EP 0309324 A	29-03-1989	FR 2620700 A	24-03-1989
		AT 61567 T	15-03-1991
		AU 2235688 A	23-03-1989
		DE 3862006 D	18-04-1991
		DK 515288 A	18-03-1989
		ES 2034324 T	01-04-1993
		GR 3001874 T	23-11-1992
		HK 55196 A	03-04-1996
		IE 60995 B	07-09-1994
		JP 1110651 A	27-04-1989
		JP 2009265 C	11-01-1996
		JP 7025723 B	22-03-1995
		JP 2524489 B	14-08-1996
		JP 7206792 A	08-08-1995
		NZ 226222 A	26-06-1990
		OA 8941 A	31-10-1989
		PT 88530 A, B	01-10-1988
		ZA 8806933 A	30-05-1989

64 132
133

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No 06-113705

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 583 DE

FECHA 18 DE DICIEMBRE DE 2007 EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR

LA LEY EXPIRA EL 14 DE MARZO DEL 2008.

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 X

NO A

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
Emilio Ferrero
Apoderado

Oficio N°: 5218

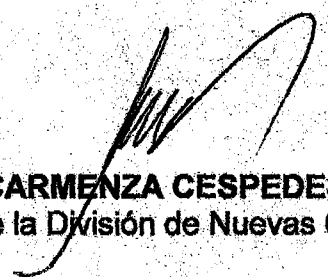
ASUNTO:

Radicación PCT N°	06-113705
Trámite	011
Evento	379
Actuación	440
Folios	012

Con fundamento en lo previsto por el artículo 43 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que la oposición presentada por la doctora Eliana Isaura Moreno Bohórquez, en su calidad de apoderada de Gynopharm S.A., reúne los requisitos formales exigidos por la ley al momento de su presentación.

En cumplimiento de lo dispuesto en la citada norma, se le concede el término de sesenta (60) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, para que haga valer sus argumentaciones y presente pruebas.

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 la División de Nuevas Creaciones.

18 ABR. 2008

El anterior oficio fue notificado por fijación en lista de fecha, _____.

202021