

Q.F.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

06-113705

54. TÍTULO

PROCESO PARA LA PREPARACION DE PERINDOPRIL

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K31/404.

A61P9/12.

71. SOLICITANTE

NEOPHARMA LIMITED

DOMICILIO

HANTS TG29 1LF, REINO UNIDO

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

22. BOGOTÁ, D. C.,

C.C. 438.019 de Usaquén

8/11/2006.

(SS)



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

Exp. SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-113705-00000-0000
Pes: 2006-11-08 17:41:10 Dep 2000 NUESTRAS REACCIONES
Tra. 11 PATENTE VII
Eve: 376 FABENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 50

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

13. Nov - 06

SOLICITUD DE:

1

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

2

S LICITANTE
(71)

Nombre: **NEOPHARMA LIMITED**
sociedad constituida y existente bajo las
leyes del Reino Unido.

Dirección: 57 High street
Odham
Hants TG29 1LF
Reino Unido

Domicilio: Hants TG29 1LF
Reino Unido

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **EMILIO FERRERO**
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 38 11
Fax: 211 88 50
E-mail: clientes@camyp.com.
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual

Número 438.019 T.P 31.929

4

INVENTOR (ES)
(72)

1. **Rajendra Narayanrao KANKAN**
A-3/5, NBD Society, NSS Road
Ghatkopar (West)
Mumbai 400 084
Maharashtra
India

2. **Dharmaraj Ramachandra RAO**
4/403 Garden Enclave
Pokhran Road 2
Thane West
Mumbai 400 601
Maharashtra

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/GB2005/001355

Fecha: 7 de abril de 2005

Publicación Internacional No. WO 2005/100317 A1

Fecha: 27 de Octubre de 2005

6

Título (54)

PROCESO PARA LA PREPARACION DE PERINDOPRIL

7

Clasificación Internacional (51) C07D 209/42 // A61K 31/404 // A61P 9/12

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

GB

(32) Fecha

13 de abril de 2004

(31) Número de Solicitud

0408258.2

9

Comprobante de pago No.: 06-80,328

Fecha: 18 de octubre de 2006

06-80,329

18 de octubre de 2006

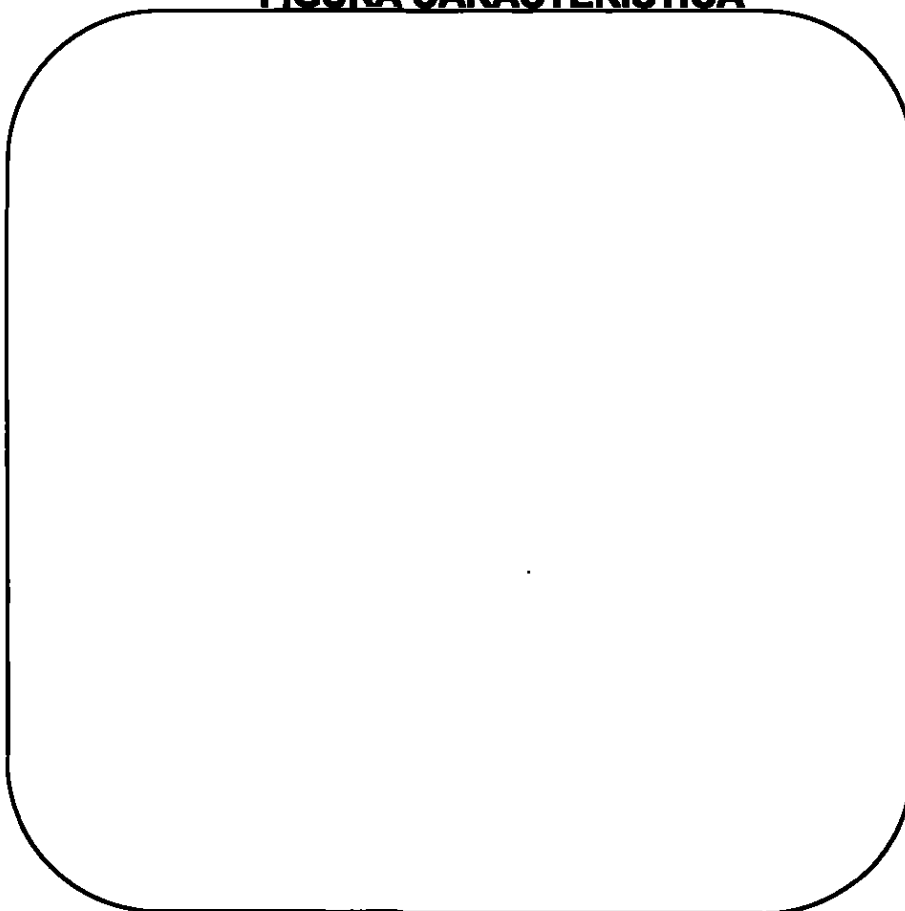
10

An xos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 463.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante. relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ Otros VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS.

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA:

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

JDF

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2005/100317 A1
2. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES
EN FASE INTERNACIONAL**

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
27 October 2005 (27.10.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/100317 A1

- (51) International Patent Classification⁷: **C07D 209/42**
- (21) International Application Number: **PCT/GB2005/001355**
- (22) International Filing Date: **7 April 2005 (07.04.2005)**
- (25) Filing Language: **English**
- (26) Publication Language: **English**
- (30) Priority Date:
0408258.2 **13 April 2004 (13.04.2004)** **GB**
- (71) Applicants (for all designated States except US): **NEOPHARMA LIMITED [GB/GB]; 57 High Street, Odiham, Hants TG29 1LF (GB). NEOPHARMA LIMITED [GB/GB]; 57 High Street, Odiham, Hants TG29 1LF (GB).**
- (71) Applicant (for MW only): **WAIN, Christopher, Paul [GB/GB]; A.A. Thornton & Co, 235 High Holborn, London WC1V 7LE (GB).**
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): **RANKAN, Rajendra, Narayanrao [IN/IN]; A-3/5, NBD Society, NSS Road, Ghatkoper (West), Mumbai 400 084, Maharashtra (IN). BAO, Dharmaraj, Ramachandra [IN/IN]; 4/403 Garden Enclave, Pokhman Road 2, Thane West, Mumbai 400 601, Maharashtra (IN).**
- (74) Agents: **WAIN, Christopher, Paul et al.; A.A. Thornton & Co., 235 High Holborn, London WC1V 7LE (GB).**
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): **AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.**
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): **ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).**
- Published:
- with international search report
 - before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: **PROCESS FOR THE PREPARATION OF PERINDOPRIL**

(57) Abstract: A process for preparing perindopril (III) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which process comprises a substituted benzyl ester of (2S,3aS,7aS)-octahydroindole-2-carboxylic acid (I) with N-[(S)-carbethoxybutyl]-(S)-alanine (II) where R represents a halo, C₁₋₄ alkoxy or nitro substituent.

WO 2005/100317 A1

WO 2005/100317

PCT/GB2003/001355

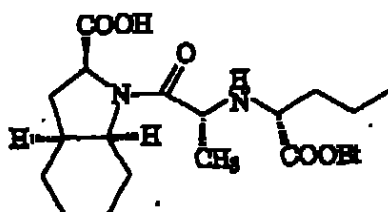
1

PROCESS FOR THE PREPARATION OF PERINDOPRIL

The present invention relates to a process for preparing perindopril and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Perindopril is the international non-proprietary name of (2S,3aS,7aS)-1-[2-[1-(ethoxycarbonyl)-(S)-butylamino)-(S)-propionyl]-octahydroindole-2-carboxylic acid. Perindopril is known to have therapeutic application as an angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor. ACE is a peptidyl dipeptidase which catalyzes the conversion of angiotensin I to angiotensin II, as well as causing the degradation of bradykinin. Angiotensin II is a vasoconstrictor which also stimulates aldosterone secretion by the adrenal cortex. Inhibition of ACE has, therefore, been shown to have therapeutic utility in patients suffering from disease states such as hypertension and congestive heart failure. In addition, it has been discovered that ACE inhibitors are useful in treating cognitive disorders.

Perindopril has the following structural formula (I)



(I)

Perindopril is described in US patent no. 4508729. Preparative processes described in this US patent are carried out in an alcoholic medium, and in the presence of a neutral dehydrating agent and an organic or inorganic cyanoborohydride. Deprotection processes can be carried out where necessary, for example with reference to hydrolysis and/or hydrogenolysis. US patent no. 4508729 also describes the hydrogenation of (2S)-2-ethoxycarbonylindoline (which is now known as S-indoline-2-carboxylic acid) as a hydrochloride to (2S)-2-ethoxycarbonyloctahydroindole (now (2S,3aS,7aS)-octahydroindole-2-carboxylic acid). The reaction is done in acidic pH and the pressure required is 30 kg/cm².

WO 2005/104317

PCT/GB2005/001355

2

US patent no. 4914214 describes a process for the preparation of the benzyl ester of (2S,3aS,7aS)-octahydroindole-2-carboxylic acid. In the preparation of the benzyl ester of perhydroindole-2-carboxylic acid, an excess of p-toluene sulphonic acid is used. This excess of p-toluene sulphonic acid has been found to be detrimental to the purity of the product. US patent no. 4914214 also describes a process for the preparation of perindopril and its t-butylamine salt. The process comprises condensation of the p-toluene sulphonic acid salt of the benzyl ester of (2S,3aS,7aS)-octahydroindole-2-carboxylic acid with N-[(S)-1-carboethoxybutyl]-(S)-alanine, followed by deprotection employing charcoal containing 5% palladium and water. Tertiary-butylamine is then added to yield the t-butylamine salt of perindopril. The coupling step is carried out in the presence of N,N-dicyclohexyl carbodiimide (DCC) and 1-hydroxybenzotriazole (HOBT). Due to the presence of p-toluene sulphonic acid, a 3-fold excess of triethylamine and the coupling reagents have to be used.

An improved process for the above coupling step is described in WO 01/58868 where little or no triethylamine, 1 to 1.2 moles of DCC and 0.4 to 0.6 moles of HOBT are used and the reaction is done above 20°C. It has, however, been observed that with 1.2 moles of DCC under the conditions mentioned in the patent there is some unreacted ester in the reaction.

Tetrahedron Letters Vol. 23, No. 16, pp 1677-80, 1982 describes a process for preparation of N-[(S)-1-carboethoxybutyl]-(S)-alanine by reaction of norvaline ethyl ester with pyruvic acid in ethanol under reductive amination conditions to get a 7:3 mixture of isomeric compounds that are separated by first preparing the hydrochloride in ethyl acetate to filter off the unrequired isomer. The filtrate is evaporated to dryness and the residue is purified by applying to Dowex 50 H+ resin and eluting with ammonia followed by crystallization from acetonitrile.

There is now provided by the present invention, however, an improved process for the preparation of perindopril, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which process has been modified over the disclosure of the prior art processes, and now alleviates many of the above described problems associated with the prior art processes.

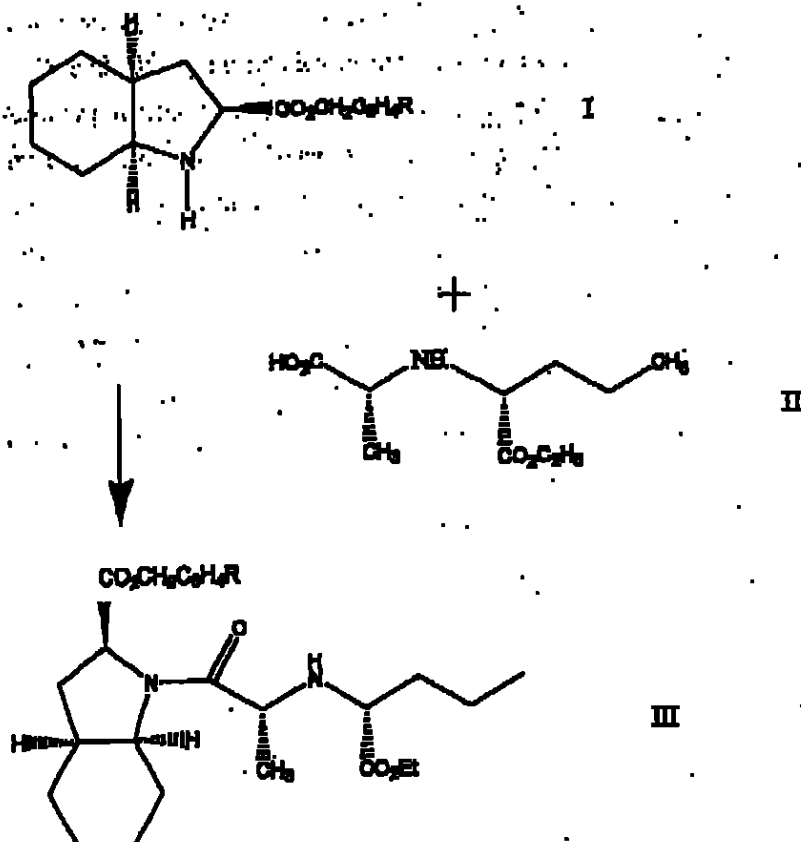
In one aspect, the present invention provides a process for preparing perindopril, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which process comprises coupling a substituted benzyl ester of (2S,3aS,7aS)-octahydroindole-2-carboxylic acid (I) with N-[(S)-carboethoxybutyl]-(S)-alanine (II):

7

WO 2005/100317

PCT/GB2005/001355

3



where R represents at least one ring substituent, preferably a halo, C_{1-4} alkoxy or nitro substituent, to form the ester of formula III, wherein the coupling is carried out in the presence of N,N -dicyclohexyl carbodiimide (DCC) and 1-hydroxybenzotriazole (HOBT) and converting the ester of formula III to perindopril or a pharmaceutically acceptable salt thereof. This low temperature process avoids impurity formation that can be associated with prior art procedures, and also provides advantages in the choice of protecting group.

In another aspect, the invention provides a process for preparing perindopril, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which includes an intermediate process step wherein an alkyl ester of (2S,3aS,7aS)-octahydroindole-2-carboxylic acid is prepared by reaction of (2S,3aS,7aS)-octahydroindole-2-carboxylic acid with an alkyl alcohol, wherein either said (2S,3aS,7aS)-octahydroindole-2-carboxylic acid is treated with an excess of the

WO 2005/100317

PCT/GB2005/001345

4

alcohol and thionyl chloride, excess alcohol is distilled off and the residue treated with a solvent to obtain the alkyl ester of (2S,3aS,7aS)-octahydroindole-2-carboxylic acid as a hydrochloride; or said (2S,3aS,7aS)-octahydroindole-2-carboxylic acid is treated with an excess of the alcohol and heated with toluene using a molar quantity p-toluene sulphonic acid, to obtain the alkyl ester of (2S,3aS,7aS)-octahydroindole-2-carboxylic acid as a base.

In another aspect, the invention provides a process for preparing perindopril, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which includes an intermediate process step which comprises conversion of an alkali metal salt of 8-indoline-2-carboxylic acid to (2S,3aS,7aS)-octahydroindole-2-carboxylic acid by hydrogenation at a pressure of from 5 to 20 bar, and the product is crystallised from acetonitrile. This aspect provides a simplified intermediate process step for preparation of (2S,3aS,7aS)-octahydroindole-2-carboxylic acid by hydrogenation of 8-indoline-2-carboxylic acid under reduced pressure conditions, when compared to the process disclosure of prior art US patent no. 4508729.

In another aspect, the invention provides a process for preparing perindopril, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which includes an intermediate process step which comprises condensation of norvaline ethyl ester with pyruvic acid to yield N-[(S)-1-carboxybutyl]-(S)-alanine (II), wherein said condensation is carried out under catalytic hydrogenation and acid catalyst and any inorganic salts present in the reaction medium are removed by filtration to obtain a filtrate, the filtrate is concentrated and N-[(S)-1-carboxybutyl]-(S)-alanine is isolated by precipitation by the addition of a solvent selected from acetone and ethyl acetate. This aspect provides a simplified work-up procedure in the intermediate process step of obtaining the amino-acid ester, namely N-[(S)-1-carboxybutyl]-(S)-alanine, in good yield, when compared to the above described techniques of separation, resin purification and crystallization of the prior art article in Tetrahedron letters.

In the process of the first aspect of the invention, R represents a 4-halo, 4-C₁₋₄alkoxy or 4-nitro substituent, and the coupling is carried out in the presence of N,N-dicyclohexyl carbodiimide (DCC) and 1-hydroxybenzotriazole (HOBt). Preferably, the coupling is carried out at a temperature of below about 20°C, and about 1.5 to 1.7 moles of DCC are employed.

Preferably R represents a 4-chloro or 4-methoxy substituent, with 4-chloro being preferred.

9

WO 2005/103317

PCT/GB2003/001355

5

The above operation at a low temperature of below about 20°C is advantageous in obviating impurity formation associated with prior art procedures and also the use of DCC in molar proportion of 1:5 to 1:7 achieves substantially complete conversion of the substituted benzyl ester of (2S,3aS,7aS)-octahydroindole-2-carboxylic acid to perindopril. Typically, the coupling is carried out at a temperature in the range of 10-15°C.

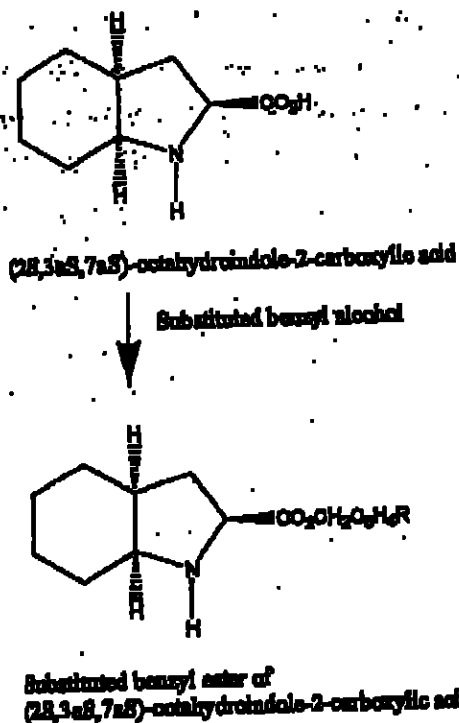
The above coupling initially results in the formation of 4-substituted benzyl perindopril, which is converted to perindopril free base by deprotection in an alcoholic solvent, such as IPA, suitably using palladium on carbon as a catalyst. The perindopril free base is then advantageously converted to a pharmaceutically acceptable salt thereof, with the formation of the carbamate salt being particularly preferred.

In the second aspect of the present invention, there is provided a process for preparing perindopril, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which includes an intermediate process step wherein the above substituted benzyl ester of (2S,3aS,7aS)-octahydroindole-2-carboxylic acid is prepared by reaction of (2S,3aS,7aS)-octahydroindole-2-carboxylic acid with the corresponding substituted benzyl alcohol, namely 4-halo-benzyl alcohol, 4-C₁₋₄-alkoxy benzyl alcohol, or 4-nitro-benzyl alcohol, as follows:

WO 2005/100317

PCT/GB2005/001333

6



The esters may be prepared by treating the acid with an excess of alcohol and thionyl chloride and distilling off the excess alcohol and treating the residue with a suitable solvent such as ethyl ether to obtain the ester as a hydrochloride; alternatively the acid and an excess of alcohol are heated with toluene using molar quantity p-toluene sulphonic acid and obtaining the ester as a base after a suitable work-up. These procedures according to the present invention alleviate the lack of purity associated with the prior art techniques.

In the third aspect of the present invention, there is provided a process for preparing perindopril, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which includes an intermediate process step which comprises conversion of 8-indoline-2-carboxylic acid (as an alkali metal salt) to above (2R,3aS,7aS)-octahydroindole-2-carboxylic acid. The hydrogenation is carried out at medium pressure, with a preferred operating pressure being in the range of about 5 to 20 bar, more preferably in the range of about 10 to 15 bar and even more preferably at about 12 bar. Preferably, the hydrogenation is carried out under alkaline conditions.

21

WO 2005/100317

PCT/GB2005/001335

7

Suitably *S*-indoline-2-carboxylic acid is employed in the hydrogenation reaction in the form of an alkali metal salt, typically the sodium salt further to the inclusion of the *S*-indoline-2-carboxylic free acid and a base such as sodium hydroxide in the reaction medium.

Preferably the hydrogenation is carried out in a polar solvent selected from C_{1-4} alcohols and water, or mixtures thereof. Most preferably the hydrogenation solvent is water.

A preferred catalyst is 5% rhodium on alumina, although other supports can be used with similar results. Advantageously, however, the use of rhodium on alumina allows repeated recycling of the catalyst with substantially no loss in activity.

In a further aspect of the present invention, there is provided a process for preparing perindopril, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which includes an intermediate process step which comprises condensation of norvaline ethyl ester with pyruvic acid to yield the above referred to *N*-[(*S*)-1-carboxybutyl]-(*S*)-alanine.

The condensation is carried out under catalytic hydrogenation and the catalyst and any inorganic salts present in the reaction medium are removed by filtration to obtain a filtrate, the filtrate is concentrated, and the *N*-[(*S*)-1-carboxybutyl]-(*S*)-alanine is isolated by precipitation by the addition of acetone or ethyl acetate.

Suitably, the norvaline ethyl ester is included in the reaction medium as the hydrochloride salt thereof, in the presence of a base, such as sodium hydroxide, so as to convert the norvaline ethyl ester hydrochloride to the free base form shown above, suitable for subsequent reaction with the pyruvic acid. The norvaline ethyl ester hydrochloride can suitably be prepared from norvaline, by techniques well known in the art.

Preferably, the catalytic hydrogenation is carried out in a hydrogenator, in the presence of palladium on carbon as the catalyst, typically 10% palladium on carbon, and suitably hydrogenation is carried out at a pressure in the range of 5 to 10 bar, preferably about 7 bar, for a period of about 8 hours.

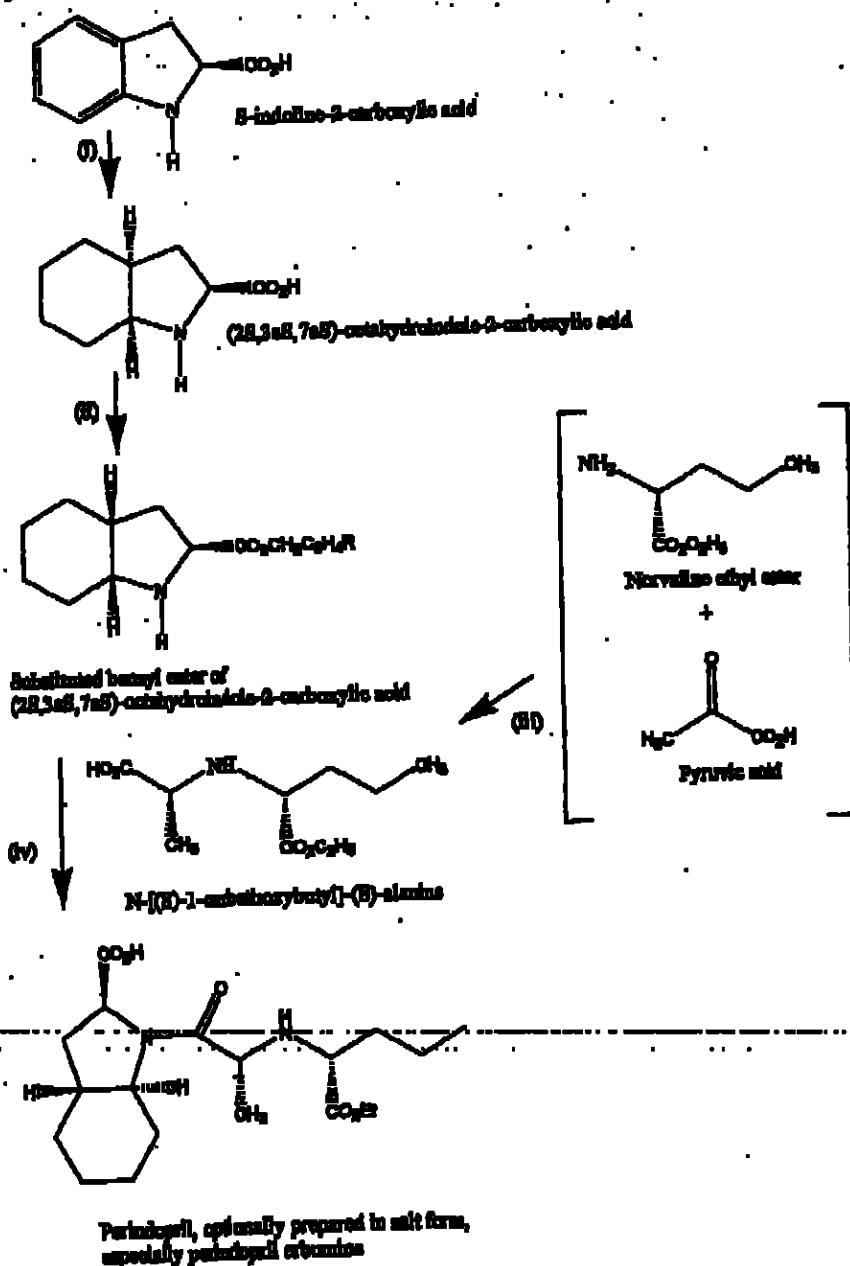
Typically, the filtration stage of the above intermediate process step involves filtration over celite together with washing, suitably employing ethanol or other suitable washing agent. Preferably, the resulting filtrate is concentrated under vacuum, typically at about 50°C. As indicated above the precipitation solvent for *N*-[(*S*)-1-carboxybutyl]-(*S*)-alanine is selected from acetone, acetonitrile or ethyl acetate, and in a preferred embodiment acetone is employed.

WO 2005/104317

PCT/GB2005/001355

8

The present invention thus now provides an improved overall synthesis for the preparation of perindopril, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which alleviates many of the problems associated with the prior art, which overall synthesis can be illustrated by the following reaction scheme:



WO 2005/100317

PCT/GB2005/001355

9

The reaction conditions in each of steps (i) to (iv) as shown in the overall scheme are as described above in relation to each of the respective intermediate steps. More particularly, for step (i), the hydrogenation is carried out at medium pressure; for step (ii), this alleviates impurity problems associated with the prior art and involves ester preparation by treating the acid with an excess of alcohol and thionyl chloride and distilling off the excess alcohol and treating the residue with a suitable solvent such as ethyl ether to obtain the ester as a hydrochloride, alternatively the acid and an excess of alcohol are heated with toluene using molar quantity p-toluene sulphonic acid and obtaining the ester as a base after a suitable work-up; for step (iii), the catalyst and any inorganic salts present in the reaction medium are removed by filtration to obtain a filtrate, the filtrate is concentrated and N-[(S)-1-carboethoxybutyl]-(S)-alanine is isolated by precipitation by the addition of acetone or ethyl acetate; and for step (iv), the coupling is carried out in the presence of N,N-dicyclohexyl carbodiimide (DCC) and 1-hydroxybenzotriazole (HOBT), and the coupling is preferably carried out at a temperature of below about 20°C, and preferably about 1.5 to 1.7 moles of DCC are employed.

Perindopril as provided by a process according to the present invention has therapeutic utility as an ACE inhibitor.

In addition, the present invention further provides a method of inhibiting ACE in a patient in need thereof comprising administering to said patient an effective ACE inhibitory amount of perindopril (preferably perindopril erbumine) as provided according to the present invention.

The present invention also provides use of perindopril as provided according to the present invention (preferably perindopril erbumine) in the manufacture of a medicament for inhibiting ACE.

A patient can be in need of treatment to inhibit ACE, for example when the patient is suffering from hypertension, chronic congestive heart failure, or the like. Inhibition of ACE reduces levels of angiotensin II and thus inhibits the vasoconstrictor, hypertensive and hyperaldosteronemic effects caused thereby. Inhibition of ACE would also potentiate endogenous levels of bradykinin. An effective ACE inhibitory amount of perindopril as provided according to the present invention is that amount which is effective in inhibiting ACE in a patient in need thereof which results, for example, in a hypotensive effect.

WO 2005/100317

PCT/GB2005/001335

10

In effecting treatment of a patient, perindopril as provided according to the present invention can be administered in any form or mode which makes the compound bioavailable in effective amounts, including oral and parenteral routes. For example, perindopril as provided according to the present invention can be administered orally, subcutaneously, intramuscularly, intravenously, transdermally, intranasally, rectally, and the like. Oral administration is generally preferred. One skilled in the art of preparing formulations can readily select the proper form and mode of administration depending upon the disease state to be treated and the stage of the disease.

Perindopril as provided according to the present invention can be administered in the form of pharmaceutical compositions or medicaments which are prepared by combining the perindopril according to the present invention with pharmaceutically acceptable carriers, diluents or excipients thereof, the proportion and nature of which are determined by the chosen route of administration, and standard pharmaceutical practice.

In another embodiment, the present invention provides pharmaceutical compositions comprising an effective ACE inhibitory amount of perindopril as provided according to the present invention (preferably perindopril erbumine), together with one or more pharmaceutically acceptable carriers, diluents or excipients thereof.

By "pharmaceutically acceptable" it is meant that the carrier, diluent or excipient must be compatible with perindopril as provided according to the present invention, and not be deleterious to a recipient thereof.

The pharmaceutical compositions or medicaments are prepared in a manner well known in the pharmaceutical art. The carrier, diluent or excipient may be a solid, semi-solid, or liquid material, which can serve as a vehicle or medium for the active ingredient. Suitable carriers, diluents or excipients are well known in the art. Pharmaceutical compositions according to the present invention may be adapted for oral or parenteral use and may be administered to the patient in the form of tablets, capsules, suppositories, solutions, suspensions or the like.

The pharmaceutical compositions may be administered orally, for example, with an inert diluent or with an edible carrier. They may be enclosed in gelatin capsules or compressed into tablets. For the purpose of oral therapeutic administration, perindopril as provided by the present invention may be incorporated with excipients and used in the form of tablets, capsules, elixirs, suspensions, syrups and the like.

75

WO 2005/100317

PCT/GB2005/001335

11

The tablets, pills, capsules, and the like may also contain one or more of the following adjuvants: binders, such as microcrystalline cellulose, gum tragacanth or gelatin; excipients, such as starch or lactose; disintegrating agents such as alginic acid, corn starch and the like; lubricants, such as magnesium stearate; glidants, such as colloidal silicon dioxide; and sweetening agents, such as sucrose or saccharin. When the dosage unit form is a capsule, it may contain, in addition to materials of the above type, a liquid carrier such as polyethylene glycol or a fatty oil. Other dosage unit forms may contain other various materials which modify the physical form of the dosage unit, for example, as coatings. Thus, tablets or pills may be coated with sugar, shellac, or other enteric coating agents. A syrup may contain, in addition to the active ingredient, sucrose as a sweetening agent and certain preservatives. Materials used in preparing these various compositions should be pharmaceutically pure and non-toxic in the amounts used.

For the purpose of parenteral administration penidopril as provided according to the present invention may be incorporated into a solution or suspension. The solutions or suspensions may also include one or more of the following adjuvants: sterile diluents such as water for injection, saline solution, fixed oils, polyethylene glycols, glycerine, propylene glycol or other synthetic solvents; antibacterial agents such as benzyl alcohol or methyl paraben; antioxidants such as ascorbic acid or sodium bisulfite; chelating agents such as ethylene diaminetetraacetic acid; and buffers such as acetates, citrates or phosphates. The parenteral preparation can be enclosed in ampoules, disposable syringes or multiple dose vials made of glass or plastic.

The present invention will now be further illustrated by the following Examples, which do not limit the scope of the invention in any way.

Example 1

Preparation of N-[1(S)-1-carboxybutyl]-L-(S)-alanine

L-Norvaline ethyl ester hydrochloride (30 gm) was dissolved in ethanol (500 ml). Sodium hydroxide (15.4 gm) dissolved in ethanol (500 ml) was added to the above at 10°C and stirred for 30 minutes. Pyruvic acid (34.5 gm) solution in ethanol (200 ml) was then added to above reaction mass at 10°C and stirred for 30 minutes. The reaction mass was then transferred to a hydrogenator along with 10% palladium on carbon (5 gm) and hydrogenated at 7 bar for 8 hours. The contents were filtered over celite and washed with ethanol (200 ml).

WO 2005/106317

PCT/GB2005/001835

12

The filtrate was concentrated completely under vacuum at about 50°C. Acetone (800 ml) was added to the residue and the contents refluxed for 1 hour, and then cooled to room temperature and filtered to obtain the product (39 gm) as white crystals.

Example 2

Preparation of 2S,3aS,7aS-Octahydroindole-2-Carboxylic Acid

8-Indoline-2-carboxylic acid (50 gm) (0.31 mole), sodium hydroxide (12.27 gm) (0.31 mole), 5% rhodium on alumina (7.5 gm), were mixed with water (1 lit) in an autoclave and hydrogenated at a pressure of 12 bar at 50°C. The catalyst was filtered off and the bed washed with water (200 ml). This reaction mass was cooled to 15-20°C and acidified to pH 3.0 to 3.2 using conc. HCl and washed with (4 x 250 ml) ethyl acetate. The pH of the aqueous phase was adjusted to 6.5 with 10% sodium hydroxide solution. Water was then removed by distillation under vacuum and the traces were further removed by addition of toluene and continuing the distillation. The product was isolated by addition of acetonitrile (500 ml) and filtration. The crude product was recrystallized from methanol to give the title compound (40 gm).

Example 3

Preparation of 2S,3aS,7aS-Octahydroindole-2-carboxylic acid-4-chlorobenzylmethyl ester

2S,3aS,7aS-Octahydroindole-2-carboxylic acid (50 gm) (0.3 mole), 4-chlorobenzyl alcohol (46.37 gm) (0.33 mol), p-toluene sulfonic acid (67.52 gm) (0.35 mol), and toluene (400 ml) were heated to reflux temperature and water removed azeotropically. The contents were cooled and water (100ml) was added and stirred for 15 minutes. The lower aqueous layer was discarded and the toluene was distilled under vacuum at 60°C to get an oil. Diisopropyl ether (200 ml) was added to the residue and stirred at room temp.

The solids were filtered and the wet cake was added to dichloromethane (500 ml) and aqueous ammonia (60 ml) was added dropwise under stirring. The aqueous phase was separated and the organic phase washed with water till the washings were neutral. Dichloromethane was concentrated at 50°C under vacuum to get oil (37.2 gm) which solidifies on standing.

WO 2005/108317

PCT/GB2005/001355

13

Example 4**Preparation of Perindopril erbumine**

The oil obtained from Example 3 (24 gm) was dissolved in dichloromethane (230 ml) and cooled below 10°C. 1-hydroxybenzotriazole (6 gm) and N-[(S)-1-carboxybutyl]-(S)-alanine (21.26 gm) were added to the reaction mass. The solution of DCC (25 gm) in MDC (100 ml) was added drop wise to the reaction mass below 15°C in about 60 min. The reaction mass was stirred for 4 hrs at 10-15°C and was filtered through celite. The filtrate was then washed with saturated solution of sodium bicarbonate followed by water. Dichloromethane was concentrated at 50°C under vacuum to get oil which was dissolved in diisopropyl ether and chilled to 10°C, stirred for 30 min and filtered through celite. The filtrate was then concentrated to get a yellowish oil (43 gm).

The oil was dissolved in isopropyl alcohol (430 ml). Tert-butyl amine (20.5 gm) was added and hydrogenated at 40 psi for 3 hrs using 10% Pd/C (50% wet, 7 gm). After completion of reaction catalyst was filtered through celite and the filtrate was vacuum distilled below 40°C. Traces of isopropyl alcohol were removed by co-distilling with acetone (400 ml) under vacuum. Acetone (100 ml) was added, warmed up to 45-50°C, and stirred for 30 min. It was then cooled to 10-15°C, filtered and washed with acetone. After drying at 40°C, perindopril erbumine (20.5 gm) was obtained as white crystalline solid.

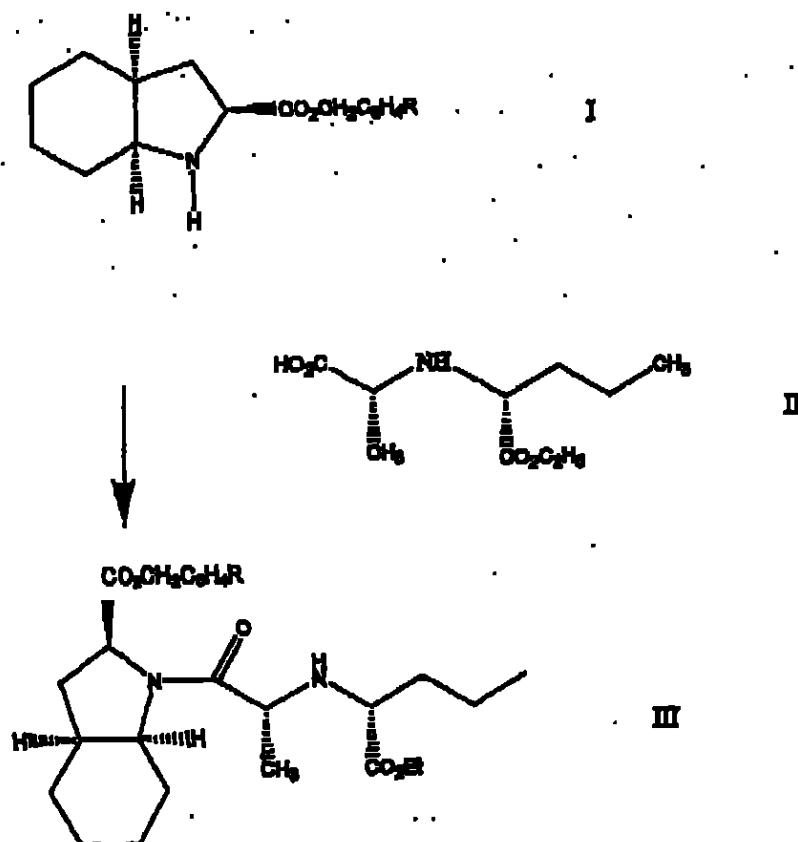
WO 2005/100317

PCT/GB2005/001935

14

CLAIMS

1 A process for preparing perindopril, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which process comprises coupling a substituted benzyl ester of (2S,3aS,7aS)-octahydroindole-2-carboxylic acid (I) with N-[(S)-carboxybutyl]-[S]-alanine (II):



where R represents a halo, C₁-alkoxy or nitro substituent, to form the ester of formula III, wherein the coupling is carried out in the presence of N,N-dicyclohexyl carbodiimide (DCC) and 1-hydroxybenzotriazole (HOBt); and converting the ester of formula III to perindopril or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

19

WO 2005/100317

PCT/GB2005/001355

15

2 A process according to claim 1, wherein R represents a 4-substituent.

3 A process according to claim 1 or 2, wherein the coupling is carried out at a temperature below 25°C, preferably in the range 10-15°C.

4 A process according to claim 1, 2 or 3, wherein from 1.5 to 1.7 mole DCC are employed per mole of the ester of formula I.

5 A process according to any of claims 1 to 4, which includes deprotection the compound of formula III by hydrogenolysis in the presence of a noble metal catalyst.

6 A process according to claim 5, wherein the catalyst is palladium on carbon.

7 A process according to any of claims 1 to 6 wherein the perindopril is converted to a pharmaceutically acceptable salt.

8 A process according to claim 7, wherein the perindopril is converted to the tert butyl amine salt.

9 A process for preparing perindopril, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which includes an intermediate process step wherein an alkyl ester of (2S,3aS,7aS)-octahydroindole-2-carboxylic acid is prepared by reaction of (2S,3aS,7aS)-octahydroindole-2-carboxylic acid with an alkyl alcohol, wherein either said (2S,3aS,7aS)-octahydroindole-2-carboxylic acid is treated with an excess of the alcohol and thionyl chloride, excess alcohol is distilled off and the residue treated with a solvent to obtain the alkyl ester of (2S,3aS,7aS)-octahydroindole-2-carboxylic acid as a hydrochloride; or said (2S,3aS,7aS)-octahydroindole-2-carboxylic acid is treated with an excess of the alcohol and heated with toluene using a molar quantity p-toluene sulphonic acid, to obtain the alkyl ester of (2S,3aS,7aS)-octahydroindole-2-carboxylic acid as a salt, and converting the salt to the base, preferably by treatment with ammonia.

20

WO 2005/100317

PCT/GB2003/001355

16

10 A process according to claim 9, wherein the aralkyl alcohol has a substituent in the aryl group.

11 A process according to claim 10, wherein the aryl group has a halo, alkoxy or nitro substituent.

12 A process according to claim 11, wherein the aryl group has a 4-chloro, 4-C₁₋₄-alkoxy or 4-nitro group, substituent.

13 A process according to any of claims 9 to 12, wherein the aralkyl group is a benzyl group or a substituted benzyl group.

14 A process according to any of claims 1 to 8, wherein the compound of formula I has been made a process according to any of claims 9 to 13.

15 A process for preparing perindopril, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which includes an intermediate process step which comprises conversion of an alkali metal salt of 8-indoline-2-carboxylic acid to (2S,3aR,7aR)-octahydroindole-2-carboxylic acid by hydrogenation at a pressure of from 5 to 20 bar.

16 A process according to claim 15, wherein the hydrogenation is carried out at a pressure of 10 to 15 bar.

17 A process according to claim 15 or 16, wherein said hydrogenation is effected in the presence of alkali and the octahydroindole-2-carboxylic acid salt so formed is treated with mineral acid to release the free acid.

18 A process according to any of claims 15 to 17, wherein the alkali metal salt of said 8-indoline-2-carboxylic acid is the sodium salt.

19 A process according to any of claims 15 to 18, wherein the hydrogenation is carried out in a polar solvent selected from C₁₋₄ alcohols and water, or mixtures thereof.

WO 2005/100317

PCT/GB2005/001935

17

20 A process according to any of claims 15 to 19, wherein the product is crystallized from acetonitrile.

21 A process according to any of claims 15 to 20, wherein said catalyst is 5% rhodium on alumina.

22 A process according to any of claims 9 to 14, wherein the (2S,3aS,7aS)-octahydroindole-2-carboxylic acid has been made by the process of any of claims 15 to 21.

23 A process for preparing perindopril, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which includes an intermediate process step which comprises condensation of norvaline ethyl ester with pyruvic acid to yield N-[(S)-1-carboethoxybutyl]-(S)-alanine (II), wherein said condensation is carried out under catalytic hydrogenation and said catalyst and any inorganic salts present in the reaction medium are removed by filtration to obtain a filtrate, the filtrate is concentrated and N-[(S)-1-carboethoxybutyl]-(S)-alanine is isolated by precipitation by the addition of a solvent selected from acetone, acetonitrile and ethyl acetate.

24 A process according to claim 23, wherein the condensation is effected in a lower alcohol, preferably ethanol.

25 A process according to claim 23 or 24, wherein said norvaline ethyl ester is included in the reaction medium as the hydrochloride salt thereof, in the presence of a base.

26 A process according to claim 23, 24 or 25, wherein said catalytic hydrogenation is carried out in a hydrogenator, in the presence of palladium on carbon as the catalyst.

27 A process according to claim 26, wherein said catalyst is 10% palladium on carbon.

28 A process according to any of claims 23 to 27, wherein said hydrogenation is carried out at a pressure in the range of 5 to 10 bar.

22

WO 2805/100317

PCT/GB2005/001353

18

29 A process according to any of claims 23 to 28, wherein the precipitation solvent for N-[(S)-1-carboethoxybutyl]-(S)-alanine is acetone.

30 A process according to any of claims 1 to 14 and 22, wherein compound II has been made by the process of any of claims 23 to 29.

31 A process according to any of claims 9 to 30, which further comprises converting perindopril free base to perindopril erbumine.

32 Perindopril, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, prepared by a process according to any of claims 1 to 31.

33 A pharmaceutical composition comprising an effective ACE inhibitory amount of perindopril, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to claim 32, together with one or more pharmaceutically acceptable carriers, diluents or excipients therefor.

34 Use of perindopril, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to claim 32, in the manufacture of a medicament for inhibiting ACE.

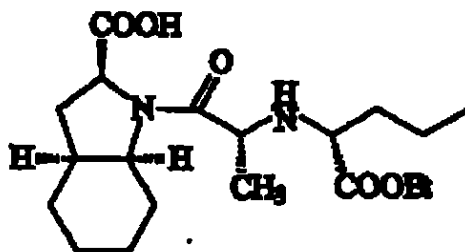
35 A method of inhibiting ACE in a patient in need thereof, comprising administering to said patient an effective ACE inhibitory amount of perindopril, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to claim 32.

PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE PERINDOPRIL

La presente invención se relaciona con un proceso para preparar perindopril y sales farmacéuticamente aceptables de este.

El perindopril es el nombre no propietario internacional del ácido (2S,3aS,7aS)-1-{2-[1-(etoxicarbonil)-(S)-butilamino]-(S)-propionil]-octahidroindol-2-carboxílico. El perindopril es conocido por tener aplicación terapéutica como un inhibidor de la enzima que convierte la angiotensina (ACE). El ACE es una peptidil dipeptidasa que cataliza la conversión de la angiotensina I a angiotensina II, así como también causa la degradación de bradiquinina. La angiotensina II es un vasoconstrictor que también estimula la secreción de aldosterona mediante el cortex adrenal. La inhibición del ACE, ha, por lo tanto, mostrado tener utilidad terapéutica en pacientes que sufren de estados de enfermedad tales como la hipertensión y la falla cardíaca congestiva. Además, se ha descubierto que los inhibidores ACE son útiles para tratar desordenes cognitivos.

El perindopril tiene la siguiente fórmula estructural (I)



(I)

El perindopril se describe en la patente Estadounidense No. 4508729. Los procesos preparativos descritos en esta patente Estadounidense son llevados a

28
24

cabo en medio alcohólico, y en la presencia de un agente deshidratante neutro y un clonoborohidruro orgánico o inorgánico. Los procesos de desprotección se pueden llevar a cabo cuando es necesario, por ejemplo con referencia a la hidrólisis y/o hidrogenólisis. La patente Estadounidense No. 4508729 también describe la hidrogenación de (2S)-2-etoxicarbonilindolina (que es ahora conocida como ácido S-indolino-2-carboxílico) como un clorhidrato para (2S)-2-etoxicarbonilperhidroindol ahora ácido (2S,3aS,7aS)-octahidroindol-2-carboxílico. La reacción se hace en pH ácido y en la presión requerida es 50 kg/cm².

La patente estadounidense No. 4914214 describe un proceso para la preparación del benciléster de ácido (2S,3aS,7aS)-octahidroindol-2-carboxílico. En la preparación del benciléster de ácido perhidroindol-2-carboxílico, se utiliza un exceso de ácido p-tolueno sulfónico. Este exceso de ácido p-tolueno sulfónico se ha encontrado que obra en detrimento de la pureza del producto. La patente Estadounidense No. 4914214 también describe un proceso para la preparación de perindopril y su sal de t-butilamina. El proceso comprende la condensación de sal de ácido p-tolueno sulfónico de benciléster de ácido (2S,3aS,7aS)-octahidroindol-2-carboxílico con N-[(S)-1-carboxibutil]-(S)-alanina, seguida por desprotección empleando carbón mineral que contiene 5% de paladio y agua. La butilamina terciaria es luego agregada para producir la sal de t-butilamina de perindopril. La etapa acoplante se lleva a cabo en la presencia de N,N-diciclohexil carbodiimida (DCC) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBt). Debido a la presencia de ácido p-tolueno sulfónico, ha sido utilizado un exceso de 3 veces de trietilamina y reactivos acoplantes.

Un proceso mejorado para la etapa de acoplamiento anterior se describe en la WO 01/58868 donde poca o ninguna trietilamina, 1 a 1.2 moles de DCC y 0.4 y

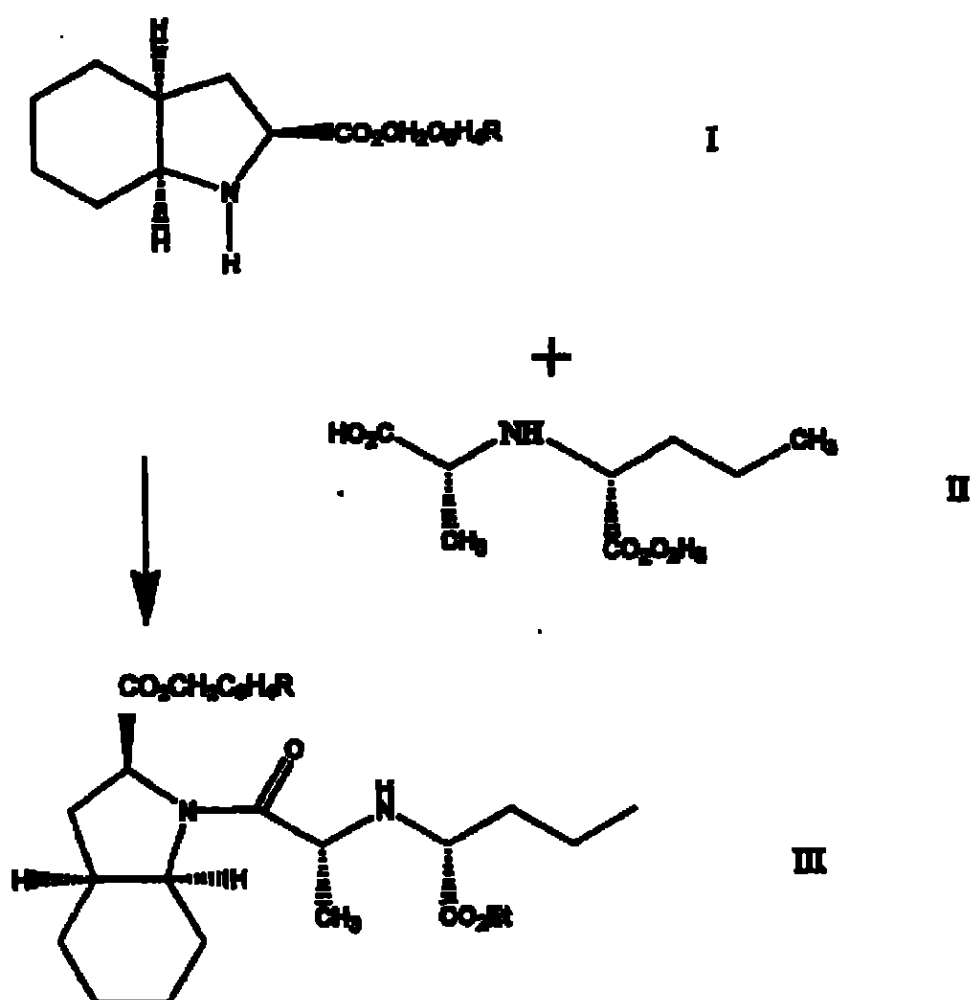
25

0.6 moles de HOBt son utilizados y la reacción se hace por encima de 20°C. Se ha observado, sin embargo, que con 1.2 moles de DCC bajo las condiciones mencionadas en la patente existe algo de éster que no reacciona en la reacción.

Tetrahedron Letters Vol 23, No. 16, pp 1677-80, 1982 describe un proceso para la preparación de N-[(S)-1-carboxibutil]-(S)-alanina mediante la reacción de etil éster de norvalina con ácido pirúvico en etanol bajo condiciones de aminación reductiva para conseguir una mezcla 7:3 de compuestos isoméricos que son separados al preparar primero el clorhidrato en acetato de etilo para filtrar el isómero no requerido. El filtrado se evapora hasta sequedad y el residuo se purifica al aplicarse a la resina Dowex 50 H+ y eluir con amonio seguido por cristalización de acetonitrilo.

Se suministra ahora por medio de la presente invención, sin embargo, un proceso mejorado para la preparación de perindopril, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, cuyo proceso ha sido modificado sobre la descripción de los procesos de la técnica anterior, y alivia ahora muchos de los problemas anteriormente descritos asociados con los procesos de la técnica anterior.

En un aspecto, la presente invención suministra un 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)-carboxibutil]-(S)-alanina (II):



Donde R representa al menos un anillo sustituyente, preferiblemente un halo, alcoxi C_{1-4} o sustituyente nitró, para formar el éster de fórmula III, en donde el acoplamiento es llevado a cabo en la presencia de N,N-diciclohexil carbodiimida (DCC) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBT): y convertir el éster de fórmula III a perindopril o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Este proceso de baja temperatura evita la formación de impurezas que puede estar asociada con procedimientos de la técnica anterior, y también suministra ventajas en la escogencia del grupo protector.

En otro aspecto, la invención suministra un proceso para preparar perindopril, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que incluye una etapa de proceso intermedia en donde el éster de aralkilo de ácido(2S,3aS,7aS)-octahidroindol-2-carboxílico se prepara mediante la reacción de ácido

27

(2S,3aS,7aS)-octahidroindol-2-carboxílico con un alcohol aralquilo, en donde dicho ácido (2S,3aS,7aS)-octahidroindol-2-carboxílico se trata con un exceso del alcohol de cloruro de tionilo, el exceso de alcohol es destilado y el residuo tratado con un solvente para obtener el éster de aralquilo de ácido(2S,3aS,7aS)-octahidroindol-2-carboxílico como un clorhidrato, o dicho ácido(2S,3aS,7aS)-octahidroindol-2-carboxílico se trata con un exceso de alcohol y se calienta con tolueno utilizando una cantidad molar de ácido p-tolueno sulfónico, para obtener el éster de aralquilo de ácido (2S,3aS,7aS)-octahidroindol-2-carboxílico como una base.

En otro aspecto, la invención suministra un proceso para preparar perindopril, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, que incluye una etapa de proceso intermedia que comprende la conversión de una sal de metal alcalino de ácido S-indolino-2-carboxílico a ácido (2S,3aS,7aS)-octahidroindol-2-carboxílico mediante la hidrogenación a una presión de desde 5 a 20 bares, y el producto se cristaliza de acetonitrilo. Este aspecto suministra una etapa de proceso intermedia simplificada para la preparación de ácido (2S,3aS,7aS)-octahidroindol-2-carboxílico mediante la hidrogenación de ácido S-indolino-2-carboxílico bajo condiciones de presión reducida, cuando se compara al proceso descrito en la patente Estadounidense No. 4508729 de la técnica anterior.

En otro aspecto, la invención suministra un proceso para preparar perindopril, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que incluye una etapa de proceso intermedia que comprende la condensación de etil éster de norvalina con ácido pirúvico para producir N-[(S)-1-carboxibutyl]-(S)-alanina (II), en donde dicha condensación se lleva a cabo bajo hidrogenación catalítica y dicho catalizador y cualquiera sales inorgánicas presentes en el medio de reacción son removidas mediante filtración para obtener un filtrado, el filtrado se concentra y se

aisla N-[(S)-1-carboxibutyl]-(S)-alanina mediante la precipitación mediante la adición de un solvente seleccionado de acetona y acetato de etilo. Este aspecto suministra un procedimiento de trabajo simplificado en la etapa de proceso intermedia de obtener el éster de amino ácido, a saber N-[(S)-1-carboxibutyl]-(S)-alanina, con buen rendimiento, cuando se compara con las técnicas de separación anteriormente descritas, la purificación de resina y la cristalización del artículo de la técnica anterior en Tetrahedron letters.

En el proceso del primer aspecto de la invención, R representa un sustituyente 4-halo, 4-alcoxi C_{1-4} o 4-nitro, y el acoplamiento se lleva a cabo en la presencia de N,N-diciclohexil carbodimida (DCC) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBT). Preferiblemente, el acoplamiento se lleva a cabo a una temperatura de menos de aproximadamente 20°C, y se emplean aproximadamente 1.5 a 1.7 moles de DCC.

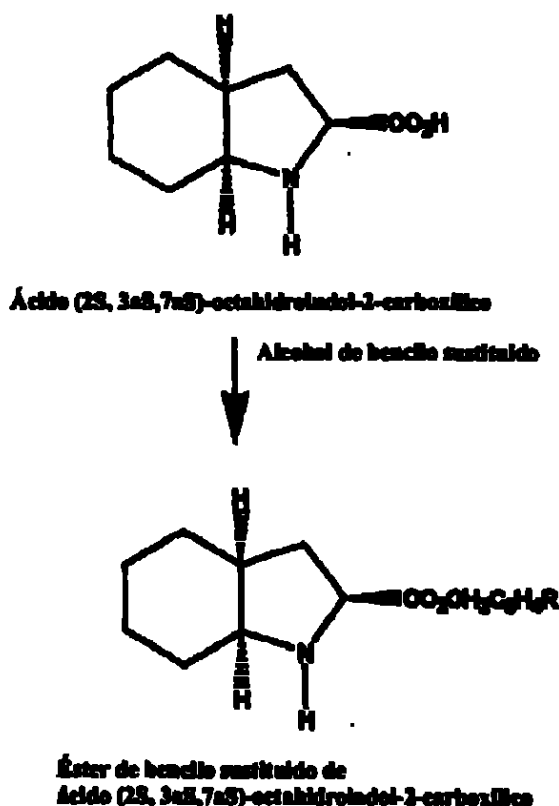
Preferiblemente R representa un sustituyente 4-cloro o 4-metoxi, siendo el 4-cloro preferido.

La operación anterior a baja temperatura de menos de aproximadamente 20°C es ventajosa para obtener la formación de impureza asociada con los procedimientos de la técnica anterior y también el uso de DCC en proporción molar de 1:5 a 1:7 logra completar sustancialmente la conversión del benciléster sustituido de ácido (2S,3aS,7aS)-octahidroindol-2-carboxílico a perindopril. Típicamente, el acoplamiento se lleva a cabo a una temperatura en el rango de 10 a 15° C.

El acoplamiento anterior inicialmente resulta en la formación de bencil perindopril 4-sustituido, que se convierte a base libre de perindopril mediante la

desprotección en un solvente alcohólico, tal como IPA, utilizando adecuadamente paladio sobre carbono como un catalizador. La base libre de perindopril es luego ventajosamente convertida a sal farmacéuticamente aceptable de esta, con la formación de la sal de erbumina siendo particularmente preferida.

En el segundo aspecto de la presente invención, se suministra un proceso para preparar perindopril, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que incluye una etapa de proceso intermedia en donde el benciléster anteriormente sustituido de ácido (2S,3aS,7aS)-octahidroindol-2-carboxílico se prepara mediante la reacción de ácido (2S,3aS,7aS)-octahidroindol-2-carboxílico con el alcohol de bencilo sustituido correspondientemente, a saber 4-halo-bencil alcohol, 4-alcoxi bencil alcohol C₁₋₄, o 4-nitro-bencil alcohol, como sigue:



Los ésteres se pueden preparar al tratar el ácido con un exceso de alcohol y cloruro de tionilo y destilar el exceso de alcohol y tratar el residuo con un

solvente adecuado tal como etil éter para obtener el éster de un clorhidrato; alternativamente el ácido y un exceso de alcohol son calentados con tolueno utilizando una cantidad molar de ácido p-tolueno sulfónico y obtener el éster como una base después de un trabajo adecuado. Estos procedimientos de acuerdo con la presente invención alivian la falta de pureza asociada con las técnicas del arte anterior.

En el tercer aspecto de la presente invención, se suministra un proceso para preparar perindopril, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que incluye una etapa de proceso intermedia que comprende la conversión de ácido S-indolino-2-carboxílico (como una sal de metal alcalino) al anterior ácido (2S,3aS,7aS)-octahidroindol-2-carboxílico. La hidrogenación se lleva a cabo a presión media, con una presión operativa preferida que esta en el rango de aproximadamente 5 a 20 bares, más preferiblemente en el rango de aproximadamente 10 a 15 bares y aún más preferiblemente a aproximadamente 12 bares. Preferiblemente, la hidrogenación se lleva a cabo bajo condiciones alcalinas.

El ácido S-indolino-2-carboxílico adecuado se emplea en la reacción de hidrogenación en la forma de una sal de metal alcalino, típicamente la sal de sodio además de la inclusión del ácido libre S-indolino-2-carboxílico y una base tal como hidróxido de sodio en el medio de reacción.

Preferiblemente la hidrogenación se lleva a cabo en un solvente polar seleccionado de alcoholes C₁₋₄ y agua, o mezclas de éstos. Más preferiblemente el solvente de hidrogenación es agua.

Un catalizador preferido es sodio al 5% sobre alúmina, aunque se pueden utilizar otros soportes con resultados similares. Ventajosamente, sin embargo, el uso de rodio sobre alúmina permite el reciclamiento repetido de catalizador con sustancialmente ninguna pérdida en la actividad.

En un aspecto adicional de la presente invención, se suministra un proceso para preparar perindopril, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que incluye una etapa de proceso intermedia que comprende la condensación de etil éster de norvalina con ácido pirúvico para producir la anterior denominada N-[(S)-1-carbetoxibutil]-(S)-alanina.

La condensación se lleva a cabo bajo hidrogenación catalítica y el catalizador y cualquiera de las sales orgánicas presentes en el medio de reacción se remueven mediante filtración para obtener un filtrado, el filtrado se concentra, y el N-[(S)-1-carbetoxibutil]-(S)-alanina se aísla mediante precipitación mediante la adición de acetona o etil acetato.

Adecuadamente, es etil éster de norvalina se incluye en el medio de reacción como la sal de clorhidrato de esta, en la presencia de una base, tal como hidróxido de sodio, con el fin de convertir el etil éster clorhidrato de norvalina a la forma de base libre mostrada anteriormente, adecuada para la reacción subsecuente con el ácido pirúvico. El etil éster clorhidrato de norvalina puede ser adecuadamente preparado de norvalina, mediante técnicas bien conocidas en el arte.

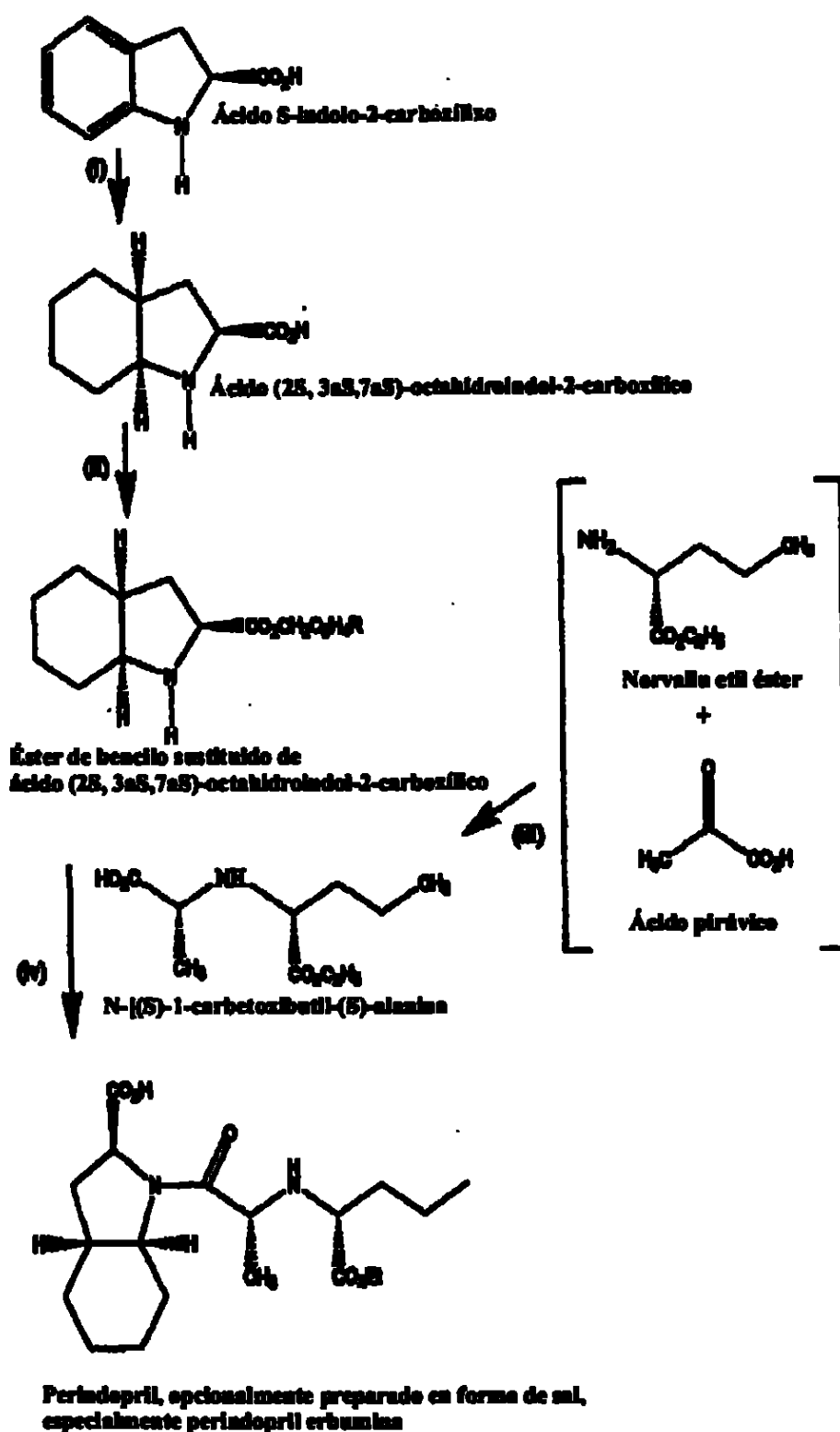
Preferiblemente, la hidrogenación catalítica se lleva a cabo en un hidrogenador, en la presencia de paladio sobre carbono como el catalizador,

32
32

típicamente 10% de paladio sobre carbono, y adecuadamente la hidrogenación se lleva a cabo a una presión en el rango de 5 a 10 bares, preferiblemente aproximadamente 7 bares, durante un período de aproximadamente 8 horas.

Típicamente, la etapa de filtración de la etapa del proceso intermedio anterior involucra la filtración sobre celita junto con lavado, empleando adecuadamente etanol u otro agente de lavado adecuado. Preferiblemente, el filtrado resultante se concentra bajo vacío, típicamente a aproximadamente 50°C. Como se indica anteriormente el solvente de precipitación para N-[(S)-1-carboxibutyl]-(S)-alanina se selecciona de acetona, acetonitrilo o acetato de etilo, y se emplea acetona en una modalidad preferida.

La presente invención suministra así una síntesis total mejorada para la preparación de perindopril, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que alivia muchos de los problemas asociados con la técnica anterior, cuya síntesis total se puede ilustrar mediante el siguiente esquema de reacción:



Las condiciones de reacción en cada una de las etapas (i) a (iv) como se muestra en el esquema total son como se describió anteriormente en relación con cada una de las etapas intermedias respectivas. Más particularmente, para la etapa (i), la hidrogenación se lleva a cabo a un presión media; para la etapa (ii),

esta alivia los problemas de impureza asociados con la técnica anterior e involucra la preparación de éster al tratar el ácido con un exceso de alcohol y cloruro de tionilo y destilar el exceso de alcohol y tratar el residuo con un solvente adecuado tal como etil éter para obtener el éster como un clorhidrato, alternativamente el ácido y un exceso de alcohol se calientan con tolueno utilizando una cantidad molar de ácido p-tolueno sulfónico y obtener el éster como una base después de un trabajo adecuado; para la etapa (iii), el catalizador y cualquiera sales inorgánicas presentes en el medio de reacción se remueven mediante filtración para obtener un filtrado, el filtrado se concentra y se aísla N-[(S)-1-carbetoxibutil]- (S)-alanina mediante precipitación mediante la adición de acetona o etil acetato; y para la etapa (iv), el acoplamiento se lleva a cabo en la presencia de N,N-diciclohexil carbodimida (DCC) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBT), y el acoplamiento se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura de menos de aproximadamente 20°C, y preferiblemente se emplea aproximadamente 1.5 a 1.7 moles de DCC.

El perindopril tal como se suministra mediante un proceso de acuerdo con la presente invención tiene utilidad terapéutica como un inhibidor ACE.

Además, la presente invención suministra adicionalmente un método para inhibir ACE en un paciente necesitado de ello que comprende administrar a dicho paciente una cantidad inhibitoria de ACE efectiva de perindopril (preferiblemente perindopril erbumina) tal como se suministra de acuerdo con la presente invención.

La presente invención también suministra el uso de perindopril tal como se suministra de acuerdo con la presente invención (preferiblemente perindopril erbumina) en la elaboración de un medicamento para inhibir ACE.

Un paciente puede estar necesitado de tratamiento para inhibir ACE, por ejemplo, cuando el paciente esta sufriendo de hipertensión, falla cardiaca congestiva crónica, o similar. La inhibición de ACE reduce los niveles de angiotensina II e inhibe así el vasopresor, los efectos hipertensivos e hiperaldosteronémicos causados de esta forma. La inhibición del ACE también potenciaría los niveles endógenos de bradiquinina. Una cantidad inhibitoria de ACE efectiva de perindopril tal como se suministra de acuerdo con la presente invención es aquella cantidad que es efectiva para inhibir ACE en un paciente necesitado de ello, que resulta, por ejemplo, en un efecto hipotensivo.

Para efectuar el tratamiento de un paciente, el perindopril tal como se suministra de acuerdo con la presente invención se puede administrar en cualquier forma o modo que haga el compuesto bio-disponible en cantidades efectivas, que incluyen rutas orales y parenterales. Por ejemplo, el perindopril tal como se suministra de acuerdo con la presente invención se puede administrar oralmente, subcutáneamente, intramuscularmente, intravenosamente, transdérmicamente, intranasalmente, rectalmente, y similar. La administración oral es generalmente la preferida. Un experto en la técnica de preparar formulaciones puede fácilmente seleccionar la forma y modo adecuado de administración dependiendo del estado de enfermedad para ser tratado y la etapa de la enfermedad.

El perindopril tal como se suministra de acuerdo con la presente invención se puede administrar en la forma de composiciones farmacéuticas o medicamentos que son preparados al combinar el perindopril de acuerdo con la presente invención con vehículos farmacéuticamente aceptables, diluyentes o excipientes para estos, cuya proporción y naturaleza se determinan por la ruta escogida de administración, y la práctica farmacéutica estándar.

En otra modalidad, la presente invención suministra composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad inhibitoria ACE efectiva de perindopril tal como se suministra de acuerdo con la presente invención (preferiblemente perindopril erbumina), junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, diluyentes o excipientes para estos.

Por "farmacéuticamente aceptable" se significa que el vehículo, diluyente o excipiente debe ser compatible con perindopril tal como se suministra de acuerdo con la presente invención, y no ser deletreo al receptor de este.

Las composiciones o medicamentos farmacéuticos son preparados de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica. El vehículo, diluyente o excipiente puede ser un material sólido, semisólido o líquido, que puede servir como un vehículo o medio para el ingrediente activo. Los vehículos, diluyentes o excipientes adecuados son bien conocidos en la técnica. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención se pueden adaptar para uso oral o parenteral y se pueden administrar a un paciente en la forma de tabletas, cápsulas, supositorios, soluciones, suspensiones o similares.

Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar oralmente, por ejemplo, con un diluyente inerte o con un vehículo comestible. Ellos se pueden incluir en cápsulas de gelatina o ser comprimidos en tabletas. Para el propósito de la administración terapéutica oral, el perindopril tal como se suministra por medio de la presente invención se puede incorporar con excipientes y utilizar en la forma de tabletas, cápsulas, elixires, suspensiones, melazas y similares.

Las tabletas, píldoras, cápsulas, y similares también pueden contener uno o más de los siguientes adyuvantes: ligadores, tal como celulosa micro cristalina, goma tragacanto o gelatina; excipientes, tales como almidón o lactosa; agentes desintegrantes tal como ácido algínico, almidón de maíz y similares; lubricantes, tal como estearato de magnesio; deslizantes, tal como dióxido de silicio coloidal; y agentes endulzantes, tal como sucrosa o sacarina. Cuando la forma de unidad de dosis es una cápsula, esta puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un vehículo líquido tal como polietilenglicol o aceite graso. Otras formas de unidad de dosis pueden contener otros varios materiales que modifican la forma física de la unidad de dosis, por ejemplo, como recubrimientos. Así, las tabletas o píldoras se pueden recubrir con azúcar, shellac, u otros agentes de recubrimiento entérico. Una melaza puede contener, además del ingrediente activo, sucrosa como un agente endulzante y ciertos preservativos. Los materiales utilizados para preparar estas varias composiciones deben ser farmacéuticamente puros y no tóxicos en las cantidades utilizadas.

Para el propósito de la administración parenteral el perindopril tal como se suministra de acuerdo con la presente invención se puede incorporar en una solución o suspensión. Las soluciones o suspensiones pueden también incluir uno o más de los siguientes adyuvantes: diluyentes estériles tal como agua para inyección, solución salina, aceites fijos, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros solventes sintéticos; agentes antibacteriales tal como bencil alcohol o metil parabeno; antioxidantes tal como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; agentes quelantes tal como ácido etileno diamino tetra acético; y amortiguantes tal como acetatos, citratos o fosfatos. La preparación parenteral se puede incluir en ampollas, jeringas desechables o frascos de dosis múltiples hechas de vidrio o plástico.

La presente invención será ahora ilustrada adicionalmente por medio de los siguientes ejemplos, que no limitan el alcance de la invención de ninguna manera.

Ejemplo 1

Preparación de N-L-(S)-1-carboxibutir-(S)-alanina

Etil éster clorhidrato de L-Norvalina (50 gm) se disolvió en etanol (600 ml). Se disolvió hidróxido de sodio (15.4 gm) en etanol (500 ml) se agregó al anterior a 10 °C y se agitó durante 30 minutos. La solución de ácido pirúvico (34.5 gm) en etanol (200 ml) se agregó entonces a la masa de reacción anterior a 10°C y se agitó durante 30 minutos. La masa de reacción fue entonces transferida a un hidrogenador junto con 10% de paladio sobre carbono (5 gm) y se hidrogenó a 7 bares durante 8 horas. Los contenidos fueron filtrados sobre celita y lavados con etanol (200 ml). El filtrado se concentró completamente bajo vacío a aproximadamente 50°C. Se agregó acetona (800 ml) al residuo y los contenidos refluyeron durante 1 hora y luego se enfriaron a temperatura ambiente y se filtraron para obtener el producto (30 gm) como cristales blancos.

Ejemplo 2

Preparación de ácido 2S,3aS,7aS-Octahidroindol-2-Carboxílico

Ácido S-indol-2-carboxílico (50 gm) (0.31 mol), hidróxido de sodio (12.27 gm)(0.31 mol), 5% de rodio sobre alúmina (7.5 gm), se mezclaron con agua (1 lit) en un autoclave y se hidrogenó a una presión de 12 bares a 50°C. El catalizador

se filtró del lecho lavado con agua (200 ml). La masa de reacción se enfrió a 15-20°C y se acidificó a un pH 3.0 a 3.2 utilizando HCl concentrado y se lavo con (4 x 250 ml) de etil acetato. El pH de la fase acuosa se ajustó a 6.5 con 10% de solución de hidróxido de sodio. El agua fue entonces removida mediante destilación bajo vacío y las trazas fueron adicionalmente removidas mediante la adición de tolueno y continuando la destilación. El producto se aisló mediante la adición de acetonitrilo (500 ml) y filtración. El producto crudo se recristalizó de metanol para dar el compuesto del título (40 gm).

Ejemplo 3

Preparación de 4-Clorofenilmetil éster de ácido 2S,3aS,7aS-Octahidroindol-2-Carboxílico

Ácido 2S,3aS,7aS-octahidroindol-2-carboxílico(50 gm)(0.3 mol), 4-clorobencil alcohol (46.37 gm)(0.33 mol), ácido p-tolueno sulfónico (67.52 gm)(0.35), y tolueno (400 ml)se calentaron a temperatura de reflujo y se removió agua azeotrópicamente. Los contenidos fueron enfriados y se agregó agua (100 ml) y se agitó durante 15 minutos. La capa acuosa inferior se descartó y se destiló tolueno bajo vacío a 60°C para conseguir un aceite. Se agregó diisopropil éter (200 ml) al residuo y se agitó a temperatura ambiente.

Los sólidos fueron filtrados y la torta húmeda se agregó a diclorometano (500 ml) y amonio acuoso (60 ml) se agregó gota a gota bajo agitación. La fase acuosa se separó y la fase orgánica se lavó con agua hasta que los lavados estuvieron neutros. Se concentró diclorometano a 50°C bajo vacío para conseguir el aceite (37.2 gm) que solidifica al permanecer en reposo.

Ejemplo 4

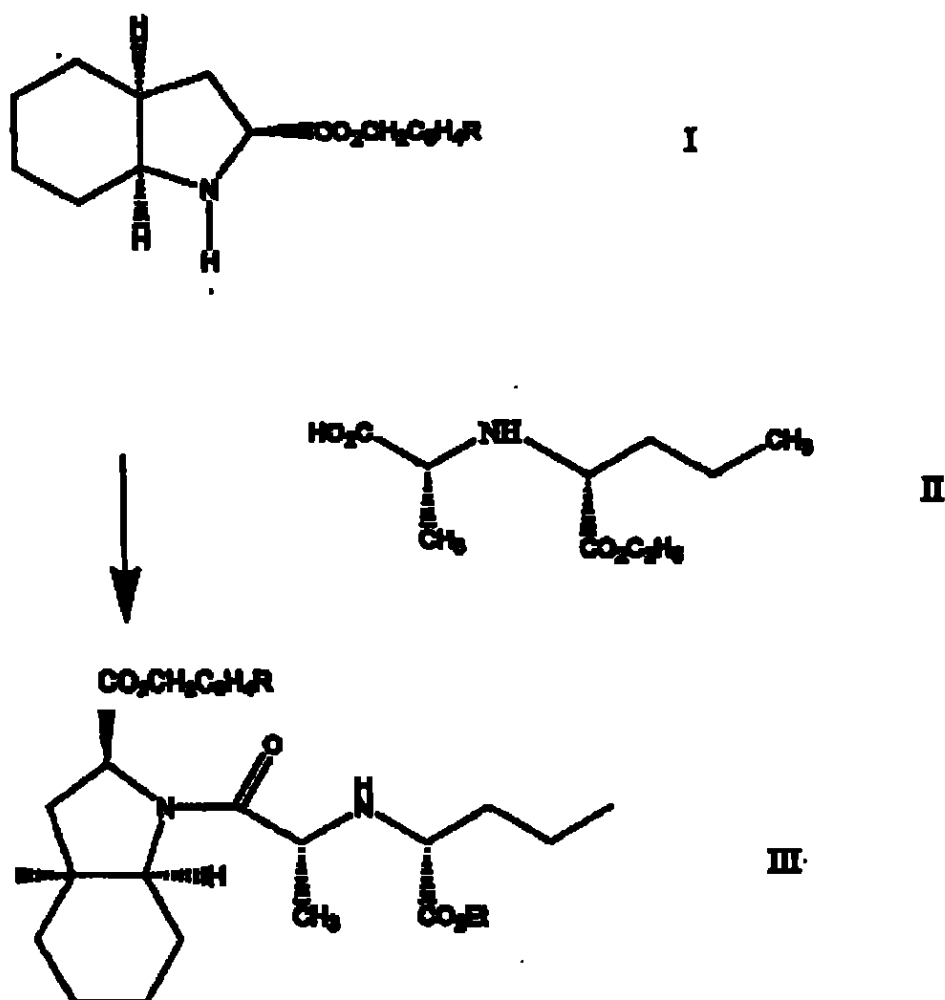
Preparación de Perindopril erbumina

El aceite obtenido del Ejemplo 3 (24 gm) se disolvió en diclorometano (230 ml) y se enfrió por debajo de 10°C. Se agregó 1-hidroxibenzotriazol(6 gm) y N-[(S)-1-carbetoxibutil]- (S)-alanina (21.26 gm) se agregaron a esta masa de reacción. La solución de DCC (25 gm) en MDC (100 ml) se agregó gota a gota a la masa de reacción por debajo de 15°C en aproximadamente 60 minutos. La masa de reacción se agitó durante 4 horas a 10-15°C y se filtró a través de celita. El filtrado fue entonces lavado con solución saturada de bicarbonato de sodio seguida por agua. Se concentró diclorometano a 50°C bajo vacío para conseguir el aceite que se disolvió en diisopropil éter y se enfrió a 10°C, se agitó durante 30 minutos y se filtró a través de celita. El filtrado fue entonces concentrado para conseguir un aceite amarilloso (43 gm).

El aceite se disolvió en isopropil alcohol (430 ml). Se agregó Tert-butilamina (20.5 gm) y se hidrogenó a 40 psi durante 3 horas utilizando 10% de Pd/C (50% humedad, 7 gm). Después de completar la reacción el catalizador se filtró a través de celita y el filtrado fue destilado en vacío por debajo de 40°C. Se removieron las trazas de isopropil alcohol mediante co-destilación con acetona (400 ml) bajo vacío. Se agregó acetona (100 ml), se calentó a 45-50°C, y se agitó durante 30 minutos. Este luego se enfrió a 10-15°C, se filtró y se lavó con acetona. Después de secar a 40°C, se obtuvo perindopril erbúmina (20.5 gm) como un sólido cristalino blanco.

REIVINDICACIONES

1. Un 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 C₁₋₄ 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-hidroxibenzotriazol (HOBT); y convertir el éster de fórmula III a perindopril o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

2. Un proceso de acuerdo a la reivindicación 1, en donde R representa un sustituyente 4.
3. Un proceso de acuerdo a la reivindicación 1 o 2, en donde el acoplamiento se lleva a cabo a una temperatura por debajo de 20°C, preferiblemente en el rango de 10-15°C.
4. Un proceso de acuerdo a la reivindicación 1, 2 o 3, en donde de 1.5 a 1.7 moles de DCC se emplean por mol de éster de fórmula I.
5. Un proceso de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que incluye la desprotección del compuesto de fórmula III mediante la hidrogenólisis en la presencia de un catalizador de metal noble.
6. Un proceso de acuerdo a la reivindicación 5, en donde el catalizador es paladio sobre carbono.
7. Un proceso de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en donde el perindopril se convierte a una sal farmacéuticamente aceptable.
8. Un proceso de acuerdo a la reivindicación 7, en donde el perindopril se convierte a una sal de terc butil amina.
9. Un proceso para preparar perindopril, o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, que incluye una etapa de proceso intermedia en

donde un aralkil éster de ácido (2S,3aS,7aS)-octahidroindol-2-carboxílico se prepara mediante la reacción de ácido(2S,3aS,7aS)-octahidroindol-2-carboxílico con alcohol aralkilo, en donde dicho ácido(2S,3aS,7aS)-octahidroindol-2-carboxílico se trata con un exceso de alcohol y cloruro de tionilo, el exceso de alcohol se destila y el residuo se trata con un solvente para obtener un éster de aralkilo de ácido (2S,3aS,7aS)-octahidroindol-2-carboxílico como un clorhidrato; o dicho ácido(2S,3aS,7aS)-octahidroindol-2-carboxílico se trata con un exceso de alcohol y se calienta con tolueno utilizando una cantidad molar de ácido p-tolueno sulfónico, para obtener el éster de aralkilo del ácido(2S,3aS,7aS)-octahidroindol-2-carboxílico como una sal, y convertir la sal a la base, preferiblemente mediante el tratamiento con amonio.

10. Un proceso de acuerdo a la reivindicación 9, en donde el alcohol aralkilo tiene un sustituyente en el grupo arilo.
11. Un proceso de acuerdo a la reivindicación 10, en donde el grupo arilo tiene un sustituyente halo, alcoxi o nitro.
12. Un proceso de acuerdo a la reivindicación 11, en donde el grupo arilo tiene un sustituyente 4-cloro, 4-alcoxi C₁₋₄, o un grupo 4-nitro.
13. Un proceso de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, en donde el grupo aralkilo es un grupo bencilo o un grupo bencilo sustituido.

14. Un proceso de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el compuesto de fórmula I se ha hecho mediante un proceso de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 9 a 13.
15. Un proceso para preparar perindopril, o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, que incluye una etapa de proceso intermedia que comprende la conversión de una sal de metal alcalino de ácido S-indolino-2-carboxílico a ácido (2S,3aS,7aS)-octahidroindol-2-carboxílico mediante la hidrogenación a una presión de desde 5 a 20 bares.
16. Un proceso de acuerdo a la reivindicación 15, en donde la hidrogenación se lleva a cabo a una presión de 10 a 15 bares.
17. Un proceso de acuerdo a la reivindicación 15 o 16, en donde dicha hidrogenación se efectúa en la presencia de álcalis y la sal de ácido octahidroindol-2-carboxílico así formada se trata con ácido mineral para liberar el ácido libre.
18. Un proceso de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17, en donde la sal de metal álcalis de dicha ácido S-indolino-2-carboxílico es la sal de sodio.
19. Un proceso de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 15 a 18, en donde la hidrogenación se lleva a cabo en un solvente polar seleccionado de alcoholes C₁₋₄ y agua, o mezclas de éstos.

20. Un proceso de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 15 a 19, en donde el producto se cristaliza de acetonitrilo.
21. Un proceso de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 15 a 20, en donde dicho catalizador es rodio sobre alúmina al 5%.
22. Un proceso de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 9 a 14, en donde el ácido (2S,3aS,7aS)-octahidroindol-2-carboxílico se ha hecho mediante el proceso de cualquiera de las reivindicaciones 15 a 21.
23. Un proceso para preparar perindopril, o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, que incluye una etapa de proceso intermedia que comprende la condensación de etil éster de norvalina con ácido pirúvico para producir N-[(S)-1-carboxibutil]-(S)-alanina (II), en donde dicha condensación se lleva a cabo bajo hidrogenación catalítica y dicho catalizador y cualquiera sales orgánicas presentes en el medio de reacción se remueven mediante filtración para obtener un filtrado, el filtrado se concentra y se aísla en el N-[(S)-1-carboxibutil]-(S)-alanina mediante la precipitación por la adición de un solvente seleccionado de acetona, acetonitrilo y acetato de etilo.
24. Un proceso de acuerdo a la reivindicación 23, en donde la condensación se efectúa en un alcohol inferior, preferiblemente etanol.
25. Un proceso de acuerdo a la reivindicación 23 o 24, en donde dicho etil éster de norvalina está incluido en el medio de reacción como la sal de clorhidrato de éste, en la presencia de una base.

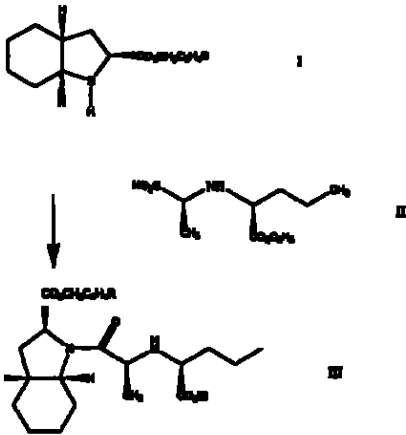
26. Un proceso de acuerdo a la reivindicación 23, 24 o 25, en donde dicha hidrogenación catalítica se lleva a cabo en un hidrogenador, en la presencia de paladio sobre carbono como el catalizador.
27. Un proceso de acuerdo a la reivindicación 26, en donde dicho catalizador es paladio sobre carbono al 10%.
28. Un proceso de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 23 a 27, en donde dicha hidrogenación se llevada a cabo a una presión en el rango de 5 a 10 bares.
29. Un proceso de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 23 a 28, en donde el solvente de precipitación para N-[(S)-1-carbetoxibutil]-(S)-alanina es acetona.
30. Un proceso de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 y 22, en donde el compuesto II se ha hecho mediante el proceso de cualquiera de las reivindicaciones 23 a 29.
31. Un proceso de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 9 a 30, que comprende además convertir la base libre de perindopril a perindopril erbumina.
32. Perindopril, o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, preparada mediante un proceso de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31.

33. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad inhibitoria ACE efectiva de perindopril, o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, de acuerdo a la reivindicación 32, junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, diluyentes o excipientes para éste.
34. Uso de perindopril, o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, de acuerdo a la reivindicación 32, en la elaboración de un medicamento para inhibir ACE.
35. Un método para inhibir ACE en un paciente necesitado de ello, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad inhibitoria ACE efectiva de perindopril, o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, de acuerdo a la reivindicación 32.

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: 06-113705 (22) Fecha de solicitud: 08/11/06 (30) Prioridad (31) 0408258.2 (32) 13/04/2004 (33) GB		(51) Int Cl: C07D 209/042 (71) Solicitante(s): NEOPHARMA LIMITED (72) Inventor(es): RAJENDRA NARAYANRAO KANKAN Y OTROS (74) Apoderado: EMILIO FERRERO	
(85) Fecha limita inicio fase nacional: 13/11/2006 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 07/04/2005 No. de solicitud PCT/GB2005/001355		(87) Publicación Internacional Fecha: 27/10/2005 N° publicación: WO 2005/100317 A1	
(54) Título: PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE PERINDOPRIL			

Reivindicación(es):

- Un 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-carboxibutyl]-[S]-alanina (II):



Donde R representa un halo, alcohol C₁₋₄ o nitró sustituyente, para formar el éster de fórmula III, en donde el acoplamiento se lleva a cabo en la presencia de N,N-diciclohexil carbodilimida (DCC) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBt); y convertir el éster de

fórmula III a perindopril o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

- Un proceso de acuerdo a la reivindicación 1, en donde R representa un sustituyente 4.
- Un proceso de acuerdo a la reivindicación 1 o 2, en donde el acoplamiento se lleva a cabo a una temperatura por debajo de 20°C, preferiblemente en el rango de 10-15°C.
- Un proceso de acuerdo a la reivindicación 1, 2 o 3, en donde de 1.5 a 1.7 moles de DCC se emplean por mol de éster de fórmula I.
- Un proceso de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que incluye la desprotección del compuesto de fórmula III mediante la hidrogenólisis en la presencia de un catalizador de metal noble.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-113705- -00001-0000
Fee: 2006-11-08 17:41:10 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTE CIVIL
Eve: 376 FASE NACIONAL
Act 411 PRESENTACION Folio: 50

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 80,328
FECHA : OCTUBRE 18 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	49368283	18/10/2006	44,210,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-06	REGISTRO DE CESION, CAMBIO NOM	
		13	NOMBRES Y ENSENAS COMERCIALES, MAR
			234,000.00
		TOTAL :	\$ 234,000.00

SOM: DOSCIENTOS TREINTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO 15623 841 001 3

50

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-113705-00000-0000
Fec: 2006-11-08 17:41:10 Dep. 2020 NUECREACIONES
Trib. 11 PATENTEYII
Eva: 376 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folio: 50

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

MIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 80,329
FECHA : OCTUBRE 18 DE 2006

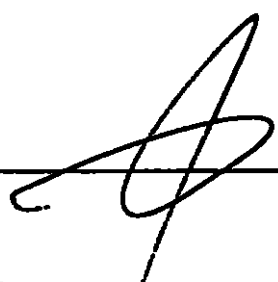
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	49368283	18/10/2006	44,210,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-06	REGISTRO DE CESION, CAMBIO NOM	
		13 NOMBRES Y ENSENAS COMERCIALES, MAR	234,000.00
		TOTAL :	\$ 234,000.00

SOM: DOSCIENTOS TREINTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : 
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

0000 15623 841 001 3



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-113705- -00000-0000
Fec: 2006-11-06 17:41:10 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYN
Ext: 376 FASENACIONALI
Adj 411 PRESENTACION Folio 50

**REQUISITOS MINIMOS PARA
PCT**

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Fdo 13
Firma Responsable

Fecha Nov. 8/06.

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO

REFERENCIA	Radicación No.	6 113705
	Solicitud internacional	PCT/GB2005/001355
	Fecha inicio fase nacional	13/11/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

00014657

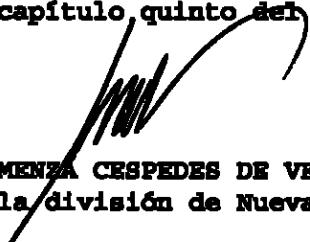
Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

2. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


ALIX CARMONA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 22 DIC. 2006 alvarado