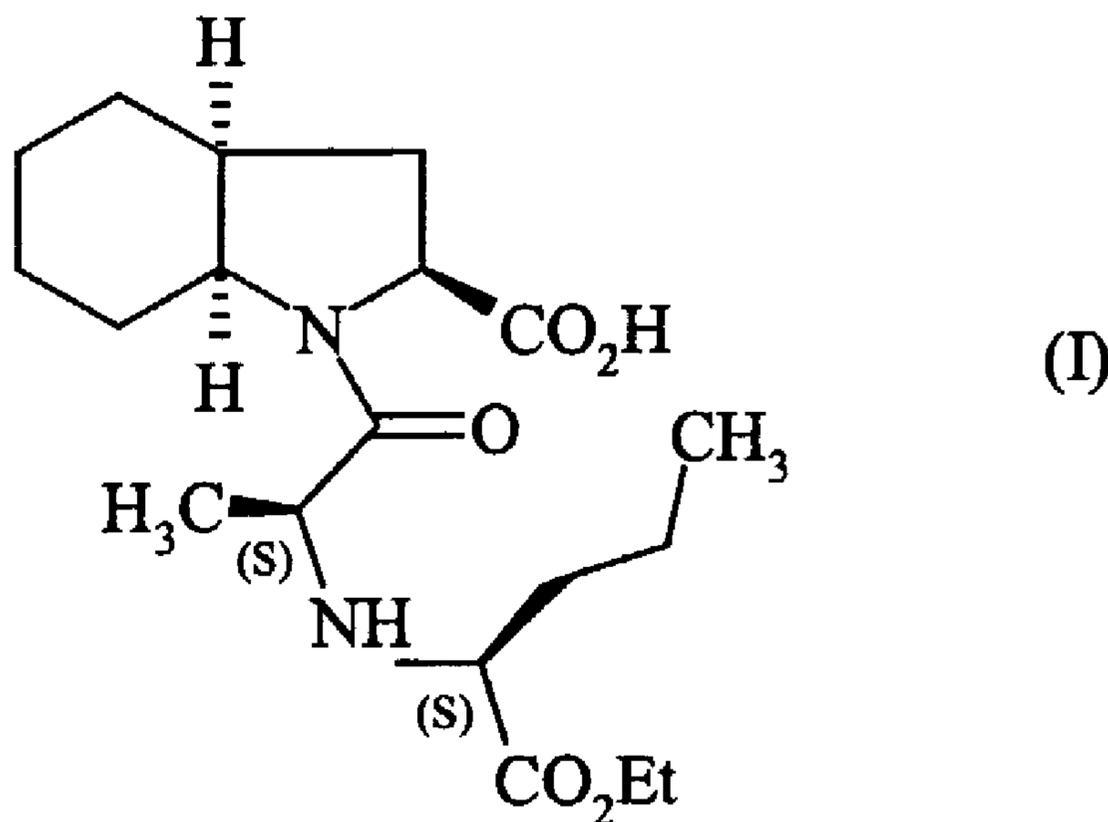




(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2001/04/05
(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2001/08/16
(85) Entrée phase nationale/National Entry: 2002/10/04
(86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 2001/001026
(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2001/058868
(30) Priorité/Priority: 2000/04/06 (00/04379) FR

(51) Cl.Int.⁷/Int.Cl.⁷ C07D 209/42, C07K 1/02
(71) Demandeur/Applicant:
LES LABORATOIRES SERVIER, FR
(72) Inventeurs/Inventors:
LANGLOIS, PASCAL, FR;
TURBE, HUGUES, FR
(74) Agent: OGILVY RENAULT

(54) Titre : PROCEDE DE SYNTHESE DU PERINDOPRIL ET DE SES SELS PHARMACEUTIQUEMENT
ACCEPTABLES
(54) Title: METHOD FOR SYNTHESIS OF PERINDOPRIL AND ITS PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE SALTS



(57) Abrégé/Abstract:

Procédé de synthèse industrielle du perindopril de formule (I) et de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

(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).

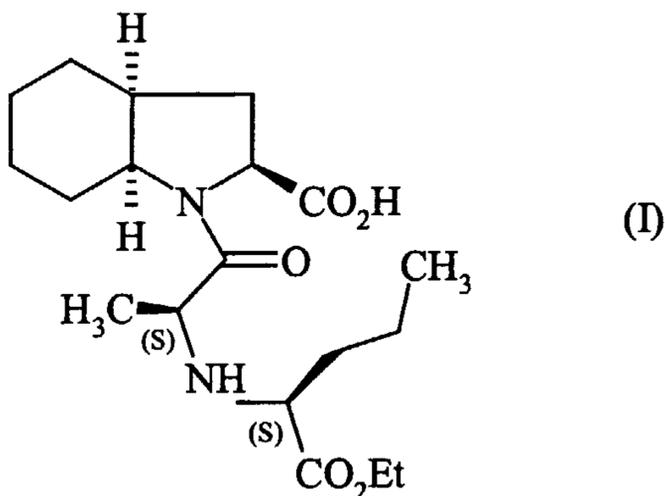
Publiée :

- 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 mentionné à l'article 21.2)a)

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, 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 SYNTHESE DU PERINDOPRIL ET DE SES SELS PHARMACEUTIQUEMENT ACCEPTABLES



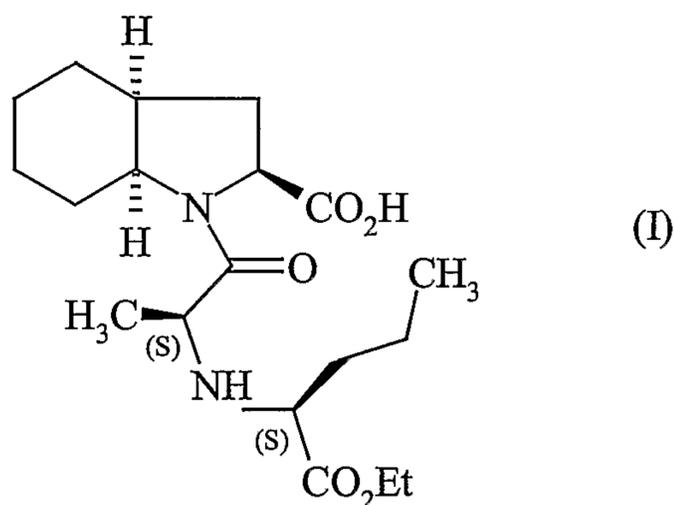
(57) Abstract: The invention concerns a method for synthesis of perindopril of formula (I) and its pharmaceutically acceptable salts.

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

WO 01/58868 A1

PROCEDE DE SYNTHESE 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.

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.

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

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.

20

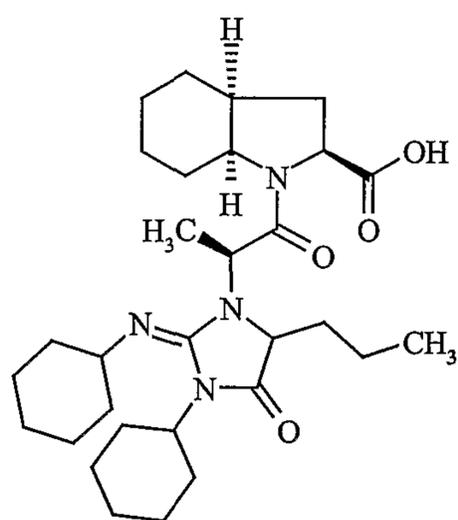
- 2 -

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.

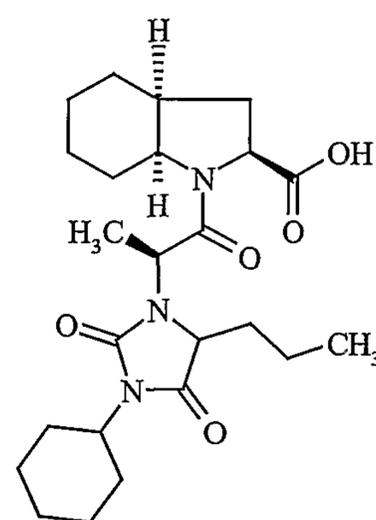
5 Ce procédé présente l'avantage de conduire au perindopril avec un bon rendement, à partir de matières premières dont la synthèse industrielle est décrite.

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)

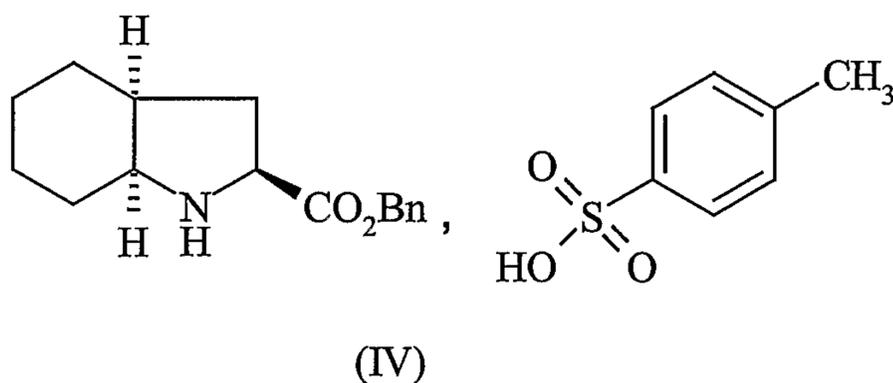


(III)

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 %.

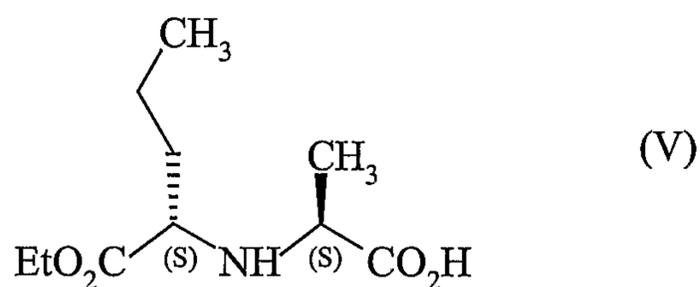
Plus spécifiquement, la présente invention concerne un procédé de synthèse industrielle du perindopril caractérisé en ce que l'on met en réaction l'ester benzylique de formule (IV) :

- 3 -



dans laquelle Bn représente le groupement benzyle,

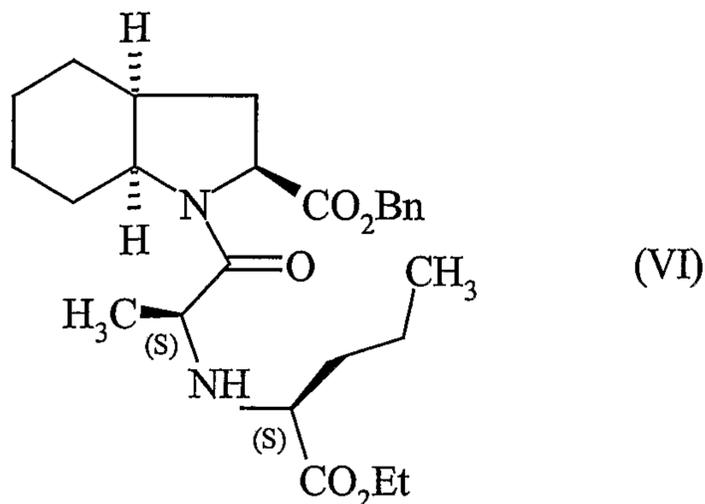
avec le composé de formule (V) :



- 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) :

- 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),

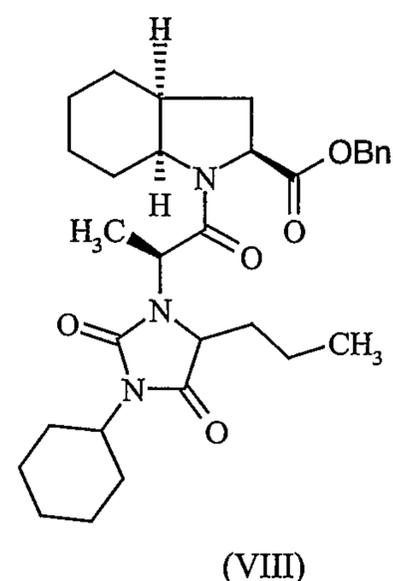
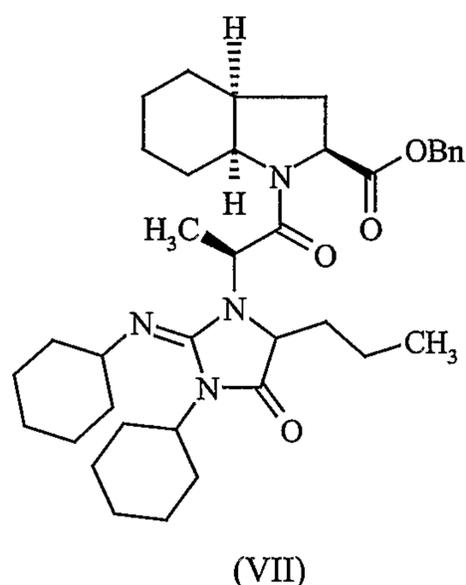
5 et que l'on transforme, si on le souhaite, en un sel pharmaceutiquement acceptable tel que le sel de tert-butylamine.

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).



- 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 10 (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.

15 **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, 20 0,52 kg de N-[(S)-carbéthoxy-1-butyl]- (S)-alanine, 0,15 kg de 1-hydroxybenzotriazole et

0,5 kg de dicyclohexylcarbodiimide. 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.

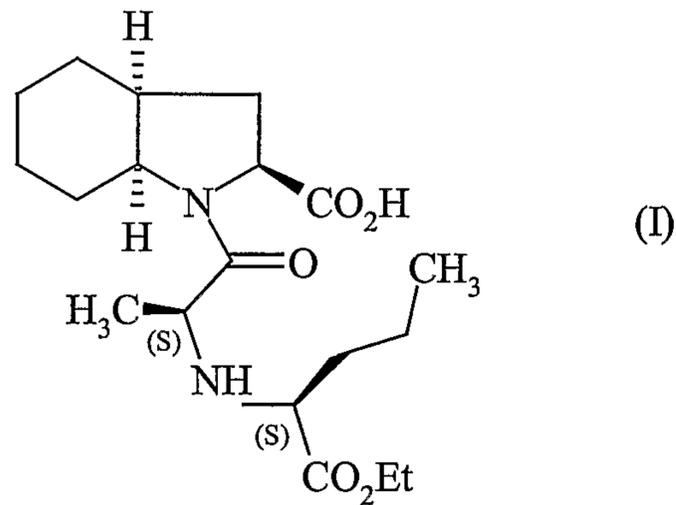
Après filtration du catalyseur, la phase aqueuse du filtrat est lavée par du méthylcyclohexane, puis lyophilisée pour conduire au produit attendu avec un rendement de 94%.

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 :***

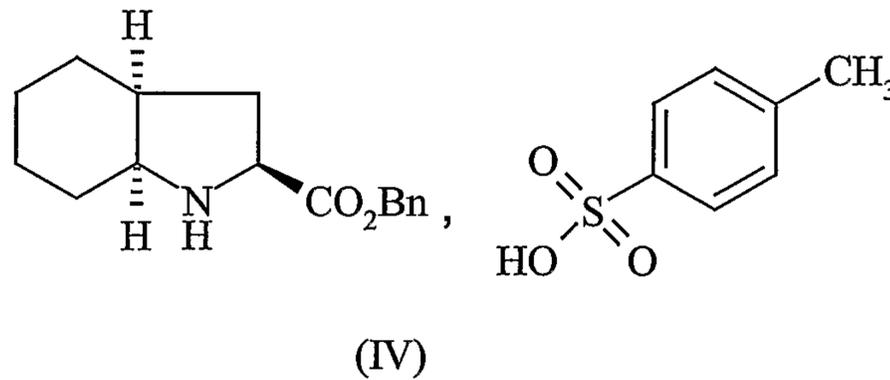
Le lyophilisat obtenu dans le stade précédent (1 kg) est mis en solution dans 14 l d'acétate d'éthyle, puis 0,2 kg de tert-butylamine et 2 l d'acétate d'éthyle sont ajoutés.

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%.

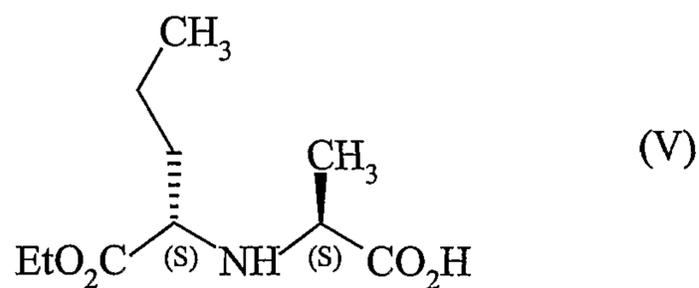
REVENDICATIONS**1. Procédé de synthèse industrielle du perindopril de formule (I)**

5 et de ses sels pharmaceutiquement acceptables, caractérisé en ce que l'on met en réaction l'ester benzylique de formule (IV) :



dans laquelle Bn représente le groupement benzyle,

avec le composé de formule (V) :

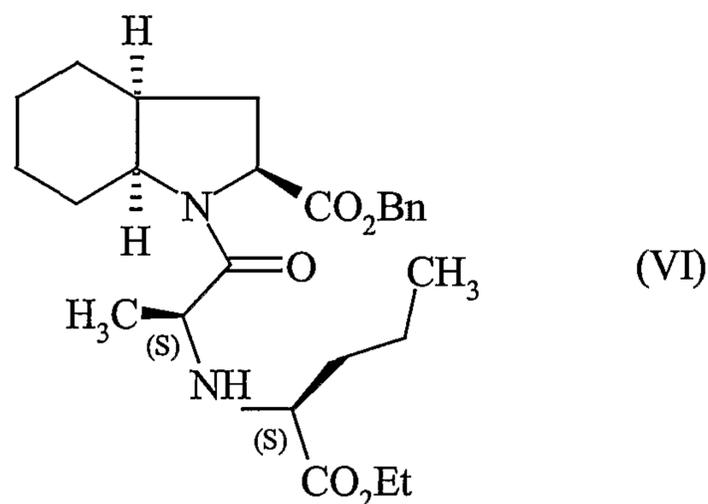


dans l'acétate d'éthyle,

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,

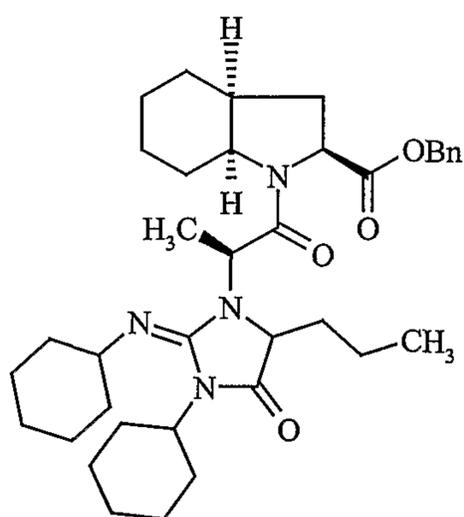
dont on déprotège le groupement carboxylique de l'hétérocycle par hydrogénation catalytique, pour conduire au perindopril de formule (I),

que l'on transforme, si on le souhaite, en un sel pharmaceutiquement acceptable.

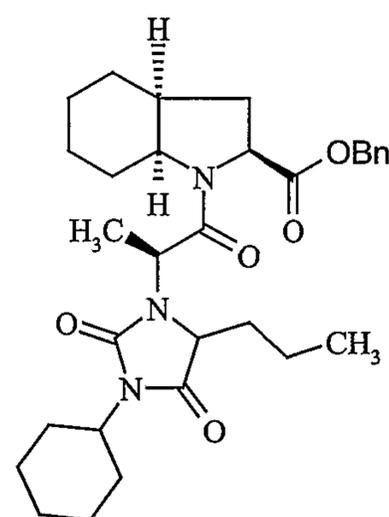
15 2. Procédé de synthèse selon la revendication 1 du perindopril sous sa forme de sel de tert-butylamine.

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 %.



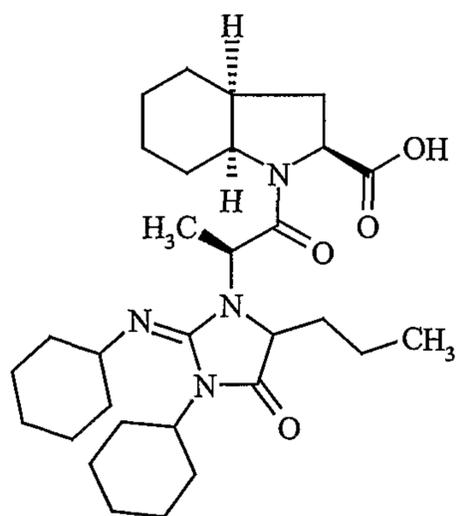
(VII)



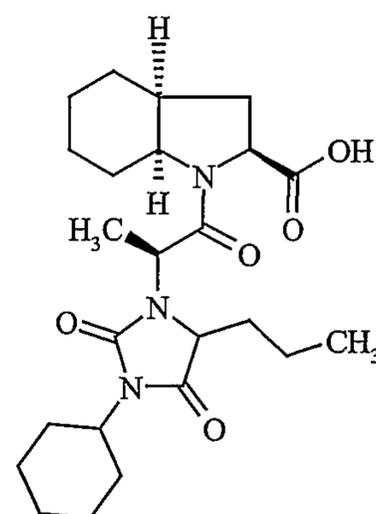
(VIII)

10

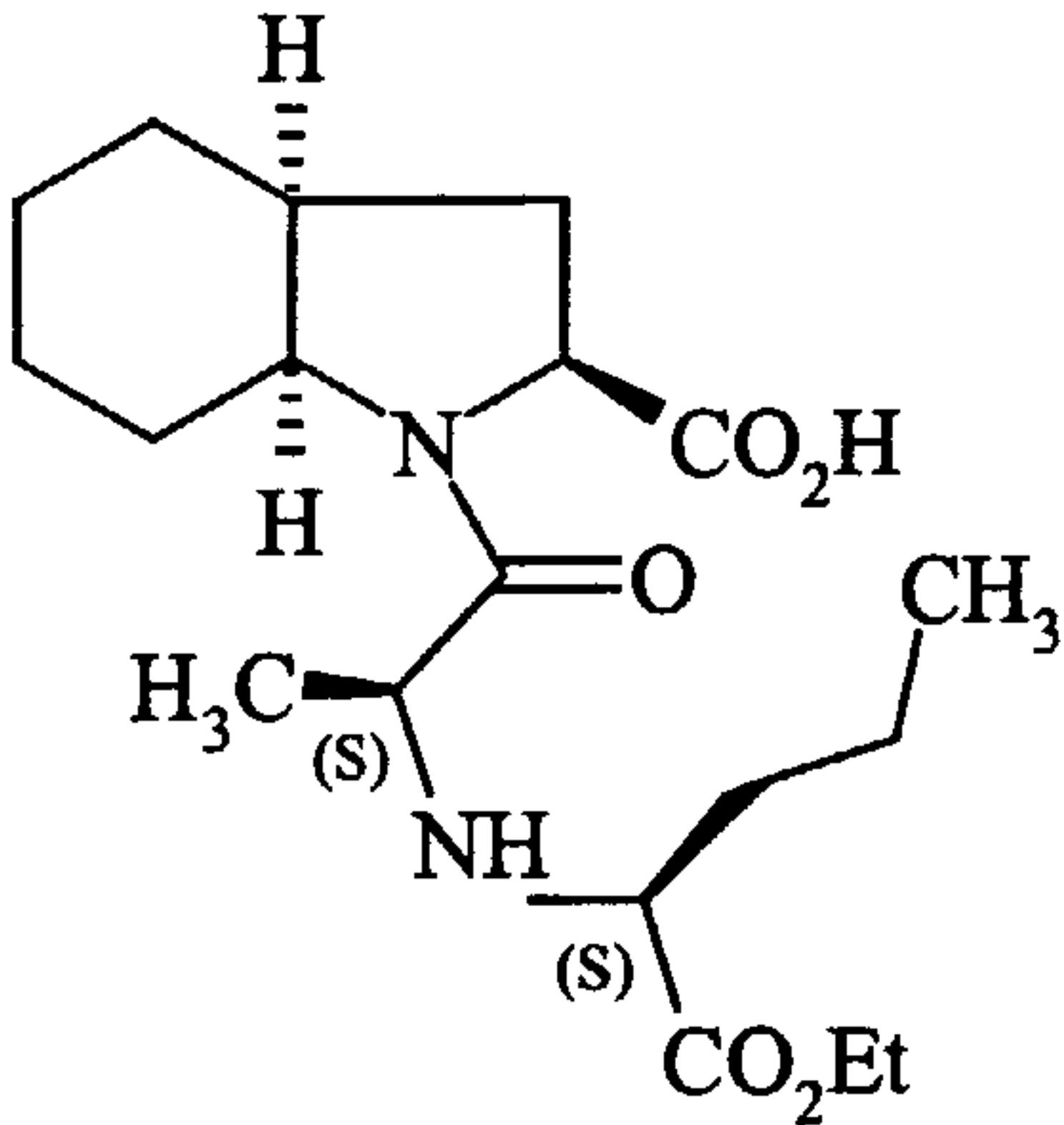
7. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que le perindopril est obtenu avec des taux en impuretés de formules (II) et (III) qui sont respectivement inférieurs à 0,2 % et 0,1 %.



(II)



(III)



(I)