



MD 4415 B1 2016.04.30

REPUBLICA MOLDOVA

(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală(11) **4415** (13) **B1**(51) Int.Cl: C07D 209/42 (2006.01)
C07D 209/26 (2006.01)
C07C 277/08 (2006.01)
C07C 279/12 (2006.01)
C07C 279/14 (2006.01)
C07D 263/44 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE

In termen de 6 luni de la data publicării mențiunii privind hotărârea de acordare a brevetului de invenție, orice persoană poate face opoziție la acordarea brevetului(21) Nr. depozit: a 2012 0129
(22) Data depozit: 2012.12.28(31) Nr.: 12/00034
(32) Data: 2012.01.05
(33) Țara: FR
(41) Data publicării cererii:
2013.07.31, BOPI nr. 7/2013(45) Data publicării hotărârii de
acordare a brevetului:
2016.04.30, BOPI nr. 4/2016

(71) Solicitant: LES LABORATOIRES SERVIER, FR

(72) Inventatori: LINOL Julie, FR; LAURENT Stephane, FR; GRENIER Arnaud, FR; MATHIEU
Sebastien, FR

(73) Titular: LES LABORATOIRES SERVIER, FR

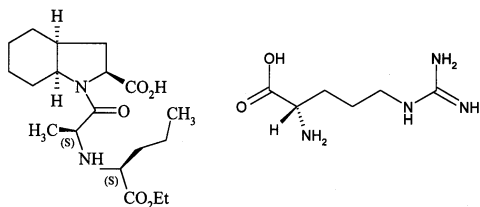
(74) Mandatar autorizat: SIMANENKOVA Tatiana

(54) Procedeu de preparare a formei cristaline delta a sării perindopril-L-arginină

(57) Rezumat:

1

Prezenta invenție se referă la un procedeu de preparare a sării de L-arginină a perindoprilului cu formula (I):



ce cuprinde reacția dintre perindopril și L-arginină într-un amestec de solvenți selectat dintr-un:

amestec binar de acetonitril și dimetilsulfoxid,

2

amestec binar de acetat de etil și dimetilsulfoxid,
amestec ternar de acetonitril, dimetilsulfoxid și toluen,

la o temperatură cuprinsă între 10 și 100°C, urmată de izolarea prin filtrare a sării de L-arginină obținută în acest mod.

Procedeu descris permite de a obține sare de L-arginină a perindoprilului cu un randament bun și de o puritate excelentă, totodată izolarea sării din amestecul de reacție are loc foarte ușor.

Revendicări: 6

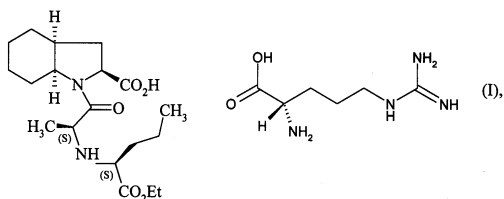
Figuri: 1

MD 4415 B1 2016.04.30

(54) Process for the preparation of delta crystalline form of perindopril-L-arginine salt

(57) Abstract:

The present invention relates to a process for the preparation of perindopril L-arginine salt of formula (I):



by means of reaction between perindopril and L-arginine in a solvent system selected from: a binary mixture of acetonitrile and dimethyl sulphoxide,

a binary mixture of ethyl acetate and dimethyl sulphoxide,
a ternary mixture of acetonitrile, dimethyl sulphoxide and toluene,
at a temperature from 10 to 100°C,
followed by isolation by means of filtration of the L-arginine salt thereby obtained.

The process described allows of preparing the perindopril L-arginine salt in a good yield and with excellent purity, and of readily isolating the salt from the reaction mixture.

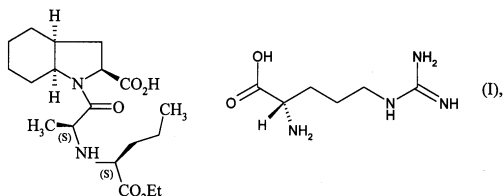
Claims: 6

Fig.: 1

(54) Способ получения кристаллической формы дельта соли периндоприл-L-аргинин

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к способу получения L-аргининовой соли периндоприла формулы (I):



который включает реакцию между периндоприлом и L-аргинином в смеси растворителей, выбранной из: двухкомпонентной смеси ацетонитрила и диметилсульфоксида,

двухкомпонентной смеси этилацетата и диметилсульфоксида,
трехкомпонентной смеси ацетонитрила, диметилсульфоксида и толуола,
при температуре от 10 до 100°C,
после чего следует отделение посредством фильтрования L-аргининовой соли, полученной таким образом.

Описанный способ позволяет получить L-аргининовую соль периндоприла с хорошим выходом и отличной чистотой, при этом отделение соли из реакционной смеси происходит очень легко.

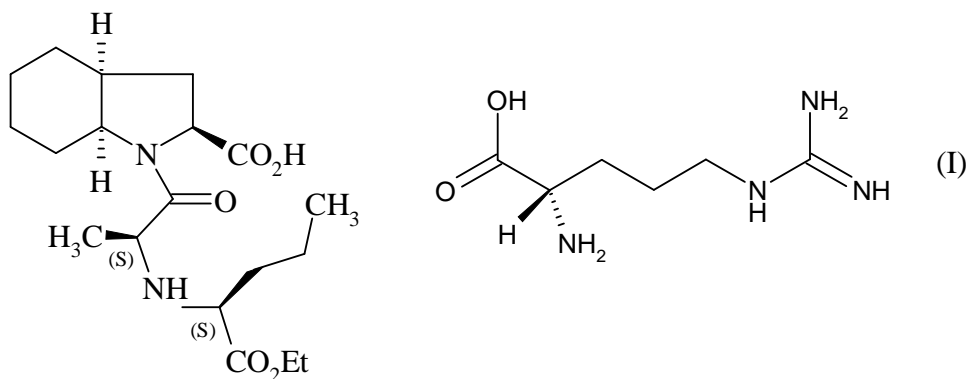
П. формулы: 6

Фиг.: 1

Descriere:

Prezenta invenție se referă la un procedeu de preparare a sării de L-arginină a perindoprilului cu formula (I):

5



Perindoprilul și sărurile sale acceptabile farmaceutic, îndeosebi sarea sa cu L-arginină, posedă proprietăți farmacologice valoroase.

10 Proprietatea lor principală este de a inhiba enzima de conversie a angiotensinei I (sau kininaza II), fapt ce face posibilă, pe de o parte, împiedicarea transformării angiotensinei I decapeptid în angiotensina II octapeptid (vasoconstrictor), și, pe de altă parte, degradarea bradikininei (vasodilator) în peptidă inactivă.

15 Aceste două acțiuni contribuie la efectele benefice ale perindoprilului în bolile cardiovasculare, îndeosebi în hipertensiunea arterială, insuficiența cardiacă și boala coronariană stabilă.

Perindoprilul, prepararea și utilizarea acestuia în terapeutică au fost descrise în brevetul european [1]. Sarea de L-arginină a perindoprilului (perindopril-L-arginina) a fost descrisă pentru prima dată în brevetul european [2]. Formele cristaline alfa și beta ale sării de L-arginină a perindoprilului au fost descrise în brevetele europene [3] și [4]. Forma cristalină gamma a sării de L-arginină a perindoprilului a fost descrisă în cererea de brevet [5].

20 Având în vedere valoarea farmaceutică a sării perindopril-L-arginină, era foarte important de a obține acest compus cu un randament bun și o puritate excelentă. Problema constă, în special, atât în găsirea condițiilor în care transformarea perindoprilului în sare cu L-arginină să aibă loc corect, cât și în izolarea cu ușurință a sării de L-arginină a perindoprilului din amestecul reacției.

25 Majoritatea testelor efectuate cu scopul obținerii sării de L-arginină a perindoprilului, pornind de la perindopril și L-arginină, au condus la obținerea unui produs cu aspect gelatinos care era foarte dificil de prelucrat ulterior.

30 Brevetul [6] descrie o metodă de obținere a sărurilor perindoprilului, mai exact a sării cu terț-butilamină. Metoda descrisă permite cuplarea părții N-[1-(S)-etoxicarbonil-butyl]-(S)-alanină la partea (2S, 3aS, 7aS)-2-carboxiperhidroindol, evitând impuritățile ciclizării care rezultă de obicei în urma cuplării peptidice. Sarea terț-butilamină a perindoprilului este obținută în mod corespunzător în Exemplul 3 al brevetului [6] cu un randament bun (80%) și o puritate excelentă (99%).

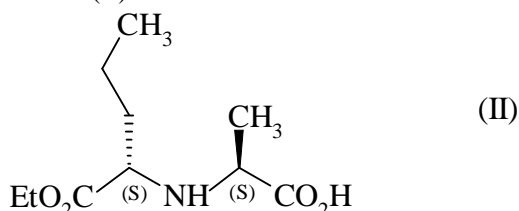
35 Solicitantul a aplicat procedeul descris în Exemplul 3 din brevetul [6] în prepararea sării de L-arginină a perindoprilului. Cu toate acestea, înlocuirea terț-butilaminei cu (L)-arginină și în rest urmând procedura descrisă în brevetul [6] nu a permis obținerea sării de L-arginină a perindoprilului cu un randament bun (a se vedea Exemplul comparativ A).

40 În mod surprinzător s-a constatat că atunci când salificarea este în schimb efectuată într-un amestec de solvenți selectați din acetonitril/dimetilsulfoxid, acetat de etil/dimetilsulfoxid și acetonitril/ dimetilsulfoxid/toluen, sarea de L-arginină a perindoprilului este obținută cu un randament bun și o puritate excelentă, iar izolarea este facilitată considerabil.

45 În special, prezenta invenție se referă la un procedeu de preparare a sării de L-arginină a perindoprilului ce cuprinde reacția dintre perindopril și L-arginină într-un amestec de solvenți selectat dintr-un:

- amestec binar de acetonitril și dimetilsulfoxid,
 amestec binar de acetat de etil și dimetilsulfoxid,
 amestec ternar de acetonitril, dimetilsulfoxid și toluen,
 la o temperatură cuprinsă între 10 și 100°C, de preferință între 40 și 80°C,
 5 urmată de izolarea prin filtrare a sării de L-arginină obținută în acest mod.

În conformitate cu varianta de executare a prezentei invenții, perindoprilul (în formă de acid liber), folosit în reacție, este obținut prin reacția N-[1-(S)-etoxicarbonil-butil]-(S)-alaninei cu formula (II):



10

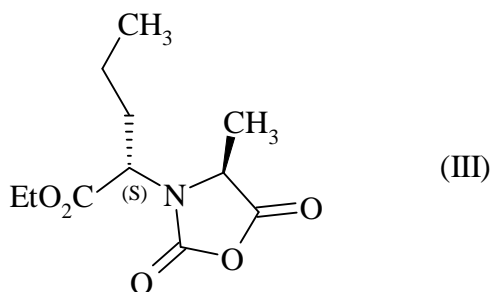
cu un agent de activare, de preferință N,N'-carbonildiimidazol, fosgen, trifosgen, (1,1'-carbonildi(1,2,4-triazol) sau di(N-succinimidil) carbonat,

intr-un solvent organic sau într-un amestec de solvenți organici, de preferință acetonitril, acetat de etil sau diclorometan,

15

la o temperatură cuprinsă între -20°C și 80°C, de preferință între -10 și 40°C,

după care urmează reacția în acetonitril a compusului intermediar cu formula (III) obținut în acest mod:



20

cu (2S, 3aS, 7aS)-2-carboxiperhidroindol,

la o temperatură cuprinsă între 0 și 80°C, de preferință între 5 și 40°C.

Prin „agent de activare” se subînțelege un compus cu formula X₂C=O, în care X reprezintă o grupă fugace cum ar fi, de exemplu, un atom de halogen sau o grupă tosilat, mesilat, imidazolil, 1,2,4-triazolil, succinimidil sau alcoxi substituită opțional.

25

Când agentul de activare este N,N'-carbonildiimidazol, cantitatea de N,N'-carbonildiimidazol este, de preferință, cuprinsă între 0,8 și 1,2 moli, inclusiv, per mol de N-[1-(S)-etoxicarbonil-butil]-(S)-alanină. Cantitatea de (2S, 3aS, 7aS)-2-carboxiperhidroindol este cuprinsă, de preferință, între 0,8 și 1,2 moli, inclusiv, per mol de N-[1-(S)-etoxicarbonil-butil]-(S)-alanină.

30

În conformitate cu o altă variantă de executare a prezentei invenții, perindoprilul (în formă de acid liber), folosit în reacție, este obținut prin desalinizarea perindoprilului terț-butilamină prin acțiunea unui acid.

Prin „desalinizarea perindoprilului terț-butilamină” se subînțelege returnarea lui în perindopril în formă de acid liber.

35

Următoarele Exemple ilustrează invenția.

Totodată nu toate Exemplele prezentate mai jos duc la obținerea formei cristaline delta pure.

Abrevieri:

40

CDT(1,1'-CarbonilDi(1,2,4-Triazol))

DMSO Dimetilsulfoxid

DSC (Di(N-Succinimidil) Carbonat)

MD 4415 B1 2016.04.30

5

HPLCHigh Performance Liquid Chromatography (Cromatografie lichidă de înaltă performanță)

5 Viteza de filtrare este exprimată în formă standard: în kg de soluție filtrată la oră și pe m² al suprafeței de filtrare (kg/oră·m²).

EXEMPLUL 1: Sare de L-arginină a perindoprilului – pornind de la perindopril (în formă de acid liber), într-un amestec binar de acetonitril/DMSO 25/75 fără însămânțare

10

Se suspendă perindoprilul (12,5 g, 1 echiv.) și L-arginina (5,32 g – 0,9 echiv.) într-un amestec de acetonitril (20 g, d = 0,787) și DMSO (61 g, d = 1,100). Amestecul de reacție este încălzit la temperatura de 50°C timp de o noapte. Apoi produsul este izolat prin filtrare printr-un filtru de sticlă poroasă. Precipitatul de filtrare este spălat și uscat.

15

Perindopril-arginina (14,5 g) este obținut cu un randament de 79% în raport cu perindoprilul. Faza cristalină izolată este faza delta. Puritatea HPLC a produsului izolat este mai mare de 99,0%.

Viteza de filtrare a soluțiilor inițiale constituie aproximativ 6000 kg/oră·m².

20

Sarea de L-arginină a perindoprilului, obținută în acest mod, este în formă cristalină delta. Această formă are următoarea diagramă de difracție a razelor X pe pulbere, măsurată cu ajutorul unui difractometru cu un anticatod de cupru și exprimată prin distanța interplanară d, unghiul Bragg 2 teta, și intensitatea relativă exprimată în procente în raport cu cea mai intensă linie:

Unghiul 2 teta (°)	Distanța interplanară d [Å]	Intensitatea relativă [%]
4,34	20,37	66,2
5,57	15,86	5,2
11,04	8,02	57,5
11,15	7,94	47,5
11,87	7,454	35,0
12,47	7,09	17,9
13,21	6,70	33,6
14,06	6,30	6,6
14,64	6,05	31,8
16,03	5,53	17,5
17,11	5,18	5,6
18,27	4,85	4,1
19,23	4,61	100
19,44	4,57	17,8
20,04	4,43	13,6
21,11	4,21	3,7
21,93	4,05	23,0
22,20	4,00	16,9
22,61	3,93	21,2
23,21	3,83	4,5
24,30	3,66	2,3
25,09	3,55	9,4
25,95	3,43	1,7
29,54	3,02	4,2

25

Se consideră că fiecare linie are o precizie de ± 0,2° în 2-teta.

În continuare invenția este ilustrată în Figura 1, care reprezintă difractograma formei delta a perindopril-L-argininei.

5 **EXEMPLUL 2:** Sare de L-arginină a perindoprilului – pornind de la perindopril (în formă de acid liber), într-un amestec binar de acetonitril/DMSO 25/75 cu însămânțare

10 Se suspendă perindoprilul (100 g, 1 echiv.) și L-arginina (42,6 g, 0,9 echiv.) într-un amestec de acetonitril (220 g, d = 0,787) și dimetilsulfoxid (630 g, d = 1,100). Amestecul de reacție este încălzit la temperatura de 70°C timp de 3 ore și este însămânțat cu 2% de fază delta, apoi este răcit până la 40°C timp de o oră. Amestecul este menținut la 40°C timp de 18 ore prin agitare, apoi este răcit până la 20°C timp de o oră. Ulterior produsul este izolat prin filtrare. Precipitatul de filtrare este spălat și uscat.

15 Perindopril-L-arginina (119 g) este obținută cu un randament de 79% în raport cu perindoprilul. Calitatea HPLC a produsului izolat este mai mare de 99,0%.

Viteza de filtrare a soluțiilor inițiale constituie aproximativ 6000 kg/oră·m².

20 **EXEMPLUL 3:** Procedura generală de producere a perindoprilului (în formă de acid liber) pornind de la (2S, 3aS, 7aS)-2-carboxi-perhidroindol și N-[1-(S)-etoxi-carbonil-butil]-(S)-alanină prin activarea cu N,N'-carbonil-diimidazol.

25 Se introduce N-[1-(S)-etoxicarbonil-butil]-(S)-alanină (65 g, 1 echiv.) și N,N'-carbonildiimidazol (48 g, 1 echiv.), apoi se adaugă acetonitril (500 g). Amestecul de reacție este apoi agitat la o temperatură mai mică de +10°C timp de 3 ore. Amestecul de reacție este turnat în (2S, 3aS, 7aS)-2-carboxiperhidroindol (50 g, 1 echiv.); se utilizează o cantitate de acetonitril proaspăt (80 g) pentru clătirea aparatului. Ulterior amestecul este agitat timp de 5 ore la o temperatură mai mică de +10°C, apoi este curățat printr-un filtru pentru a obține o soluție pură.

30 **EXEMPLUL 4:** Sare de L-arginină a perindoprilului – pornind de la (2S, 3aS, 7aS)-2-carboxiperhidroindol, într-un amestec binar de acetonitril/DMSO 50/50 cu însămânțare

35 Perindopril-L-arginina (110 g) este obținută prin turnarea soluției acetonitrilice de perindopril (100 g de produs), sintetizat conform procedurii generale din Exemplul 3, într-o suspensie de L-arginină (44,3 g, 0,85 echiv.) în DMSO (540 g, d = 1,100) la temperatura de 50°C; amestecul este însămânțat cu 2% de formă cristalină delta (compusul din Exemplul 1) și menținut, prin agitare, la temperatura de 50°C timp de 15 ore, apoi este răcit până la 20°C cu o viteză de 0,5°C/min. Suspensia este filtrată printr-o celulă de filtrare.

40 Randamentul constituie 75% în raport cu perindoprilul utilizat. Calitatea produsului izolat este mai mare de 99,0% conform HPLC.

Viteza de filtrare a soluțiilor inițiale constituie aproximativ 5000 kg/oră·m².

45 **EXEMPLUL 5:** Sare de L-arginină a perindoprilului – pornind de la (2S, 3aS, 7aS)-2-carboxiperhidroindol, într-un amestec binar de acetonitril/DMSO 75/25 cu însămânțare

50 Perindopril-L-arginina (42 g) este obținută din soluția acetonitrilică de perindopril (38 g de produs), sintetizat conform procedurii generale din Exemplul 3, la care se adaugă L-arginină (17 g, 0,85 echiv.) suspendată în dimetilsulfoxid (78 g) la temperatura de 40° după însămânțare cu 4% mas. de perindopril-L-arginină în formă delta (compusul din Exemplul 1). Filtrarea este efectuată la temperatura de 40°C cu ajutorul unei celule de filtrare.

55 Randamentul constituie 73% în raport cu perindoprilul utilizat. Calitatea produsului izolat este mai mare de 99,0% conform HPLC.

Viteza de filtrare a soluțiilor inițiale constituie aproximativ 5700 kg/oră·m².

EXEMPLUL 6: Sare de L-arginină a perindoprilului – pornind de la (2S, 3aS, 7aS)-2-carboxiperhidroindol și trifosgen

Se suspendă N-[1-(S)-etoxicarbonil-butil]-(S)-alanină (20 g, 1 echiv.) și Na₂HPO₄·12 H₂O (43 g, 1,3 echiv.) în diclormetan (212 g). Amestecul este încălzit până la reflux, apoi se toarnă o soluție de trifosgen (9,55 g, 0,35 echiv.) în diclormetan (64 g). După câteva spălări lichide a fazei organice cu apă, diclormetanul este evaporat pentru a obține N-[1-(S)-etoxicarbonil-butil]-(S)-alanină activat cu formula (III) (22 g). Apoi acesta din urmă este dizolvat în acetonitril (180 g). Soluția se toarnă în (2S, 3aS, 7aS)-2-carboxiperhidroindol (15 g, 1 echiv.) și amestecul este agitat timp de 5 ore în prezența trietilaminei (9,15 g, 1 echiv.) la o temperatură mai mică de 10°C, apoi este curățat printr-un filtru pentru a obține o soluție pură. Sarea de L-arginină a perindoprilului este obținută prin adăugarea L-argininei (14,5 g, 0,90 echiv.) suspendate în DMSO (180 g) la temperatura de 50°C. După o perioadă de contact de circa 5 ore, amestecul este însământat cu 2% de formă delta, ulterior este agitat timp de o noapte la temperatura de 50°C și filtrat cu ajutorul unei celule de filtrare.

Perindopril-L-arginina (43 g) este obținută cu un randament de 89% în raport cu (2S, 3aS, 7aS)-2-carboxiperhidroindol (amorsa este extrasă). Calitatea HPLC a produsului izolat este mai mare de 99%.

Viteza de filtrare a soluțiilor inițiale constituie aproximativ 2000 kg/oră·m².

EXEMPLUL 7: Sare de L-arginină a perindoprilului – pornind de la perindopril terț-butilamină, într-un amestec ternar de acetonitril/dimetilsulfoxid/toluen 30/40/20, cu însământare

Se suspendă perindopril-terț-butilamină (103 g, 1,00 echiv.) și clorură de sodiu (5,84 g) în toluen (268 g, d = 0,867). Se amestecă la temperatura mediului ambiant. Se adaugă o soluție de acid clorhidric (57,8 mL, 4 N, 1 echiv.). Se amestecă timp de 40 minute la temperatura mediului ambiant. Se separă faza toluenică de faza apoasă. Se spală faza apoasă cu toluen (2 x 90 g, d = 0,867). La această etapă, perindoprilul se află în soluție în toluen în concentrație de 16% m/m.

Se adaugă L-arginină (36,6 g, 0,90 echiv.) și dimetilsulfoxid (566 g, d = 1,100), amestecul este încălzit la temperatura de 50°C timp de 5 ore. Se adaugă acetonitrilul (405 g, d = 0,787), amestecul este însământat cu 2% masă de perindopril-L-arginină în formă delta (compusul din Exemplul 1).

Suspensia este amestecată timp de 17 ore, apoi temperatura este adusă la 30°C timp de 30 minute. După amestecare timp de 2 ore, produsul este izolat prin filtrare. Precipitatul de filtrare este spălat și uscat.

Perindopril-L-arginina (95 g) este obținută cu un randament de 75% în raport cu perindoprilul-terț-butilamina. Calitatea HPLC a produsului izolat este mai mare de 99,8%.

Viteza de filtrare a soluțiilor inițiale constituie aproximativ 4000 kg/oră·m².

EXEMPLUL 8: Sare de L-arginină a perindoprilului – pornind de la perindopril (în formă de acid liber), într-un amestec ternar de acetonitril/DMSO/toluen 30/40/30, cu însământare

Se dizolvă perindoprilul liofilizat (8,3 g, 1 echiv.) într-un amestec de toluen (43 g) și DMSO (55 g). Se introduce L-arginina (3,9 g, 1 echiv.) în formă de suspensie în acetonitril (40 g) și se încălzește amestecul la temperatura de 50°C. Amestecul de reacție este însământat cu 3% de perindopril-arginină în formă delta și suspensia este amestecată la 50°C timp de 22 de ore. Produsul este izolat prin filtrare.

Perindopril-L-arginina (9 g) este obținută cu un randament de 73% în raport cu perindoprilul. Puritatea, conform HPLC, a produsului izolat este mai mare de 99%.

EXEMPLUL 9: Sare de L-arginină a perindoprilului – pornind de la perindopril terț-butilamină, într-un amestec binar de acetat de etil/DMSO 55/45, cu însământare

Intr-un reactor se încarcă perindopril-erbumină (200 g, 1 echiv.), metiltetrahidrofuran (700 g) și acid metansulfonic (43,5 g, 1 echiv.). Materialul insolubil se filtrează și se adaugă L-arginină (78,8 g, 1 echiv.) și DMSO (500 g) în soluție. Metiltetrahidrofuranul se distilează și se încălzește la temperatura de 70°C timp de o oră. Se adaugă acetat de etil (600 g) și se însământează cu 2% de perindopril-arginină în formă cristalină delta. Se răcește până la

temperatura de 25°C timp de 4 ore, se filtrează și se spală produsul cu un amestec de etil acetat/DMSO.

Perindopril-L-arginina (217 g, agentul de cristalizare este extras) este obținută cu un randament de 88% în raport cu perindoprilul. Puritatea HPLC a produsului izolat este mai mare de 99%.

Viteza de filtrare a soluțiilor inițiale este mai mare de 1500 kg/oră·m².

EXEMPLUL 10: Sare de L-arginină a perindoprilului – pornind de la perindopril (în formă de acid liber), într-un amestec ternar de acetonitril/DMSO/toluen 45/50/5, cu însămânțare

Intr-un reactor se încarcă perindopril liofilizat (30 g, 1 echiv.), DMSO (100 g) și L-arginină (13,8 g, 1 echiv.). Amestecul este încălzit la temperatura de 70°C timp de 2 ore. Se adaugă un amestec de acetonitril (90 g) și toluen (10 g) și se însămânțează cu 2% de perindopril-arginină în forma cristalină delta. Suspensia se amestecă la temperatura de 70°C timp de 2 ore. Se răcește până la temperatura de 25°C timp de 4 ore, produsul se filtrează și se spală cu acetonitril și DMSO.

Perindopril-L-arginina (41 g, agentul de cristalizare este extras) este obținută cu un randament de 92% în raport cu perindoprilul. Puritatea HPLC a produsului izolat este mai mare de 99%.

Viteza de filtrare a soluțiilor inițiale este mai mare de 1500 kg/oră·m².

EXEMPLUL comparativ A: Adaptarea procedurii descrise în Exemplul 3 din EP 1 279 665 [6] pentru a obține sarea de L-arginină a perindoprilului

Reactorul este răcit în prealabil până la 0°C. Se introduce N-[1-(S)-etoxicarbonil-butil]-(S)-alanină (80 g – 1 echiv.) și diclormetan (1325 g, d = 1,325). La amestec se adaugă N,N'-carbonildiimidazol (71,5 g – 1,2 echiv.) și 0,336 L de diclormetan. Temperatura amestecului este adusă până la -5°C înainte de a adăuga (2S, 3aS, 7aS)-2-carboxiperhidroindol (81 g – 1,3 echiv.). După o perioadă de contact de 2 ore 30 minute, amestecul este uscat, apoi impregnat cu apă (1200 g, d = 1,00). După acidificarea fazei apoase (cu 185 mL de soluție de HCl 4N), soluția este extrasă cu diclormetan (2517,5 g, d = 1,325) și faza apoasă este saturată cu NaCl. Faza organică este uscată, după uscare precipitatul este impregnat cu acetat de etil (1176,6 g, d = 0,902). Apoi se adaugă L-arginina (68 g – 1,06 echiv.) și amestecul este menținut, prin agitare, la temperatura de 50°C timp de o noapte.

S-a constatat că filtrarea amestecului este imposibilă, deoarece substanța solidă are o consistență lipicioasă. Substanța solidă este înlăturată din reactor prin demontarea cuvei.

Randamentul (determinat prin titrare): 1,6%.

EXEMPLUL comparativ B: conform Exemplului 6 din WO 2009/157018 [5]

Se suspendă perindoprilul (30 g) și L-arginina (13,8 g) în toluen (130 g, d = 0,867) la temperatura mediului ambiant. Amestecul este supus refluxului timp de o oră. Apoi se adaugă acetonitril (1180,5 g, d = 0,787) la temperatura de 80°C. După menținerea amestecului timp de o oră la temperatura dată, suspensia este filtrată într-o celulă de filtrare la o presiune de azot de 0,3 bar.

Viteza medie de filtrare a soluțiilor inițiale a fost măsurată la 100 kg/oră·m². Produsul izolat are o consistență lipicioasă și o culoare roz pal. Randamentul este de 46,5% masă. Puritatea HPLC a produsului izolat constituie aproximativ 83%.

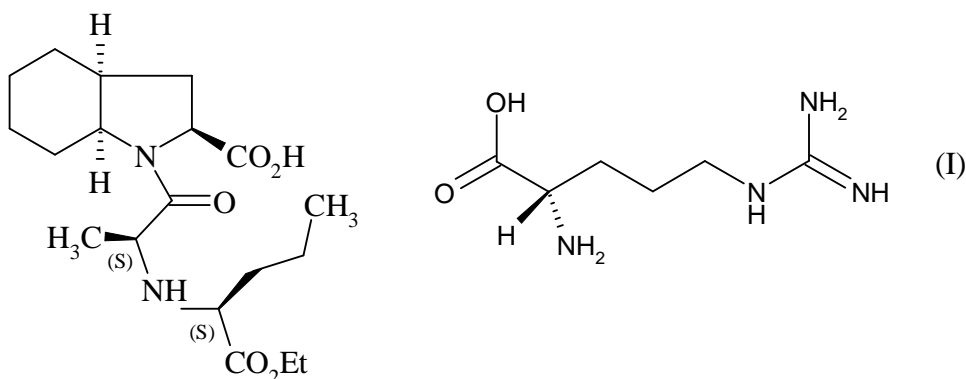
50

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. EP 049658 A1 1982-04-14
2. EP 1354873 A1 2003-10-22
3. EP 1989182 A1 2009-02-27
& WO 2007099217 A1 2007-09-07
& EA 014716 B1 2011-02-28
4. WO 2007099216 A2 2007-09-07
& EP 2016051 A1 2009-01-29
& EA 014715 B1 2011-02-28
5. WO 2009157018 A2 2009-12-30
6. EP 1279665 A2 2003-01-29

(57) Revendicări:

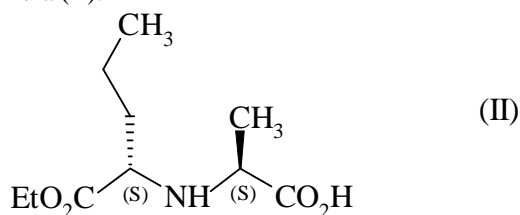
1. Procedeu de preparare a sării de L-arginină a perindoprilului cu formula (I):



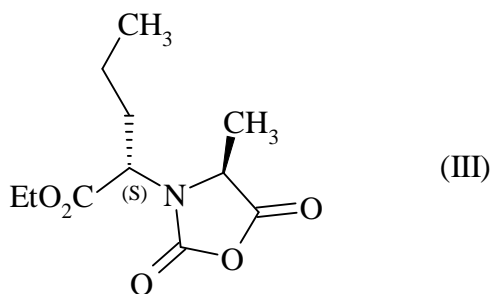
ce cuprinde reacția dintre perindopril și L-arginină într-un amestec de solvenți selectați dintr-un:

- amestec binar de acetonitril și dimetilsulfoxid,
- amestec binar de acetat de etil și dimetilsulfoxid,
- amestec ternar de acetonitril, dimetilsulfoxid și toluen,
- la o temperatură cuprinsă între 10 și 100°C,
- urmată de izolarea prin filtrare a sării de L-arginină obținută în acest mod.

2. Procedeu de preparare a sării de L-arginină a perindoprilului conform revendicării 1, în care perindoprilul este obținut prin reacția N-[1-(S)-etoxicarbonil-butil]-(S)-alaninei cu formula (II):



cu un agent de activare cu formula $X_2C=O$, în care X reprezintă o grupă fugace, într-un solvent organic sau într-un amestec de solvenți organici, la o temperatură cuprinsă între -20 și 80°C, urmată de reacția în acetonitril a compusului intermediar cu formula (III) obținut în acest mod:



cu (2S, 3aS, 7aS)-2-carboxiperhidroindol,
la o temperatură cuprinsă între 0 și 80°C,
apoi soluția obținută de perindopril în acetonitril este supusă reacției cu L-arginină în
conformitate cu procedeul din revendicarea 1.

3. Procedeul de preparare a sării de L-arginină a perindoprilului conform revendicării 2, în care agentul de activare reprezintă N,N'-carbonildiimidazol, fosgen, trifosgen, (1,1'-carbonildi(1,2,4-triazol) sau di(N-succinimidil) carbonat.

4. Procedeul de preparare a sării de L-arginină a perindoprilului conform revendicării 3, în care agentul de activare reprezintă N,N'-carbonildiimidazol și cantitatea de N,N'-carbonildiimidazol este cuprinsă între 0,8 și 1,2 moli, inclusiv, pe mol de N-[1-(S)-etoxicarbonil-butyl]-(S)-alanină.

5. Procedeul de preparare a sării de L-arginină a perindoprilului conform uneia din revendicările 2 – 4, în care cantitatea de (2S, 3aS, 7aS)-2-carboxiperhidroindol este cuprinsă între 0,8 și 1,2 moli, inclusiv, pe mol de N-[1-(S)-etoxicarbonil-butyl]-(S)-alanină.

6. Procedeul de preparare a sării de L-arginină a perindoprilului conform revendicării 1, în care perindoprilul este obținut prin desalinizarea în toluen a sării de perindopril-terț-butilamină prin acțiunea unui acid, apoi perindoprilul obținut în acest mod, sub formă de soluție în toluen, este supus reacției cu L-arginină în conformitate cu procedeul din revendicarea 1.

Șef Secție Examinare:

LEVIȚCHI Svetlana

Examinator:

JOVMIR Tudor

Redactor:

LOZOVANU Maria

MD 4415 B1 2016.04.30

11

