

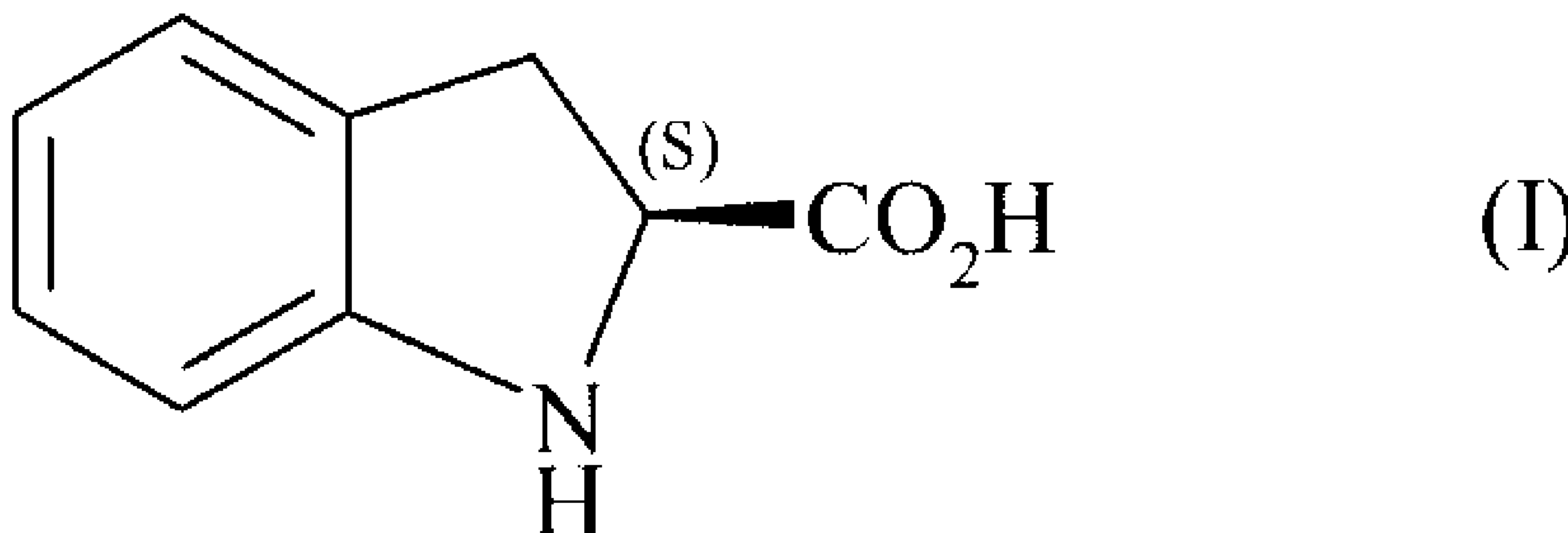


(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2004/04/07  
(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2004/10/28  
(45) Date de délivrance/Issue Date: 2010/06/22  
(85) Entrée phase nationale/National Entry: 2005/10/07  
(86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 2004/000857  
(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2004/092095  
(30) Priorité/Priority: 2003/04/09 (EP03/290879.0)

(51) Cl.Int./Int.Cl. *C07B 57/00* (2006.01),  
*C07D 209/42* (2006.01)  
(72) Inventeurs/Inventors:  
SOUVIE, JEAN-CLAUDE, FR;  
LECOUVE, JEAN-PIERRE, FR  
(73) Propriétaire/Owner:  
LES LABORATOIRES SERVIER, FR  
(74) Agent: OGILVY RENAULT LLP/S.E.N.C.R.L.,S.R.L.

(54) Titre : NOUVEAU PROCÉDE DE SYNTHÈSE DE L'ACIDE (2S)-INDOLINE-2-CARBOXYLIQUE, ET APPLICATION A LA SYNTHÈSE DU PERINDOPRIL

(54) Title: NOVEL METHOD FOR THE SYNTHESIS OF S-INDOLINE-2-CARBOXYLIC ACID AND APPLICATION THEREOF IN THE SYNTHESIS OF PERINDOPRIL



(57) Abrégé/Abstract:

Procédé de synthèse de l'acide (2S) indoline 2-carboxylique de formule (I). Application à la synthèse du perindopril 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  
28 octobre 2004 (28.10.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
WO 2004/092095 A1(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :  
C07B 57/00, C07D 209/42(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR2004/000857

(22) Date de dépôt international : 7 avril 2004 (07.04.2004)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
03/290879.0 9 avril 2003 (09.04.2003) EP(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : LES  
LABORATOIRES SERVIER [FR/FR]; 12, place de la  
Défense, F-92415 Courbevoie Cedex (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : SOUVIE,  
Jean-Claude [FR/FR]; 36, avenue Foch, F-76600 Le Havre  
(FR). LECOUBE, Jean-Pierre [FR/FR]; 93, rue du Doc-  
teur Vigné, F-76600 Le Havre (FR).(74) Représentant commun : LES LABORATOIRES  
SERVIER; 12, place de la Défense, F-92415 Courbevoie  
Cedex (FR).(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de  
protection nationale disponible) : 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,  
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, SY, TJ, TM, TN,  
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de  
protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM,  
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasi-  
en (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT,  
BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR,  
HU, IE, IT, 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).

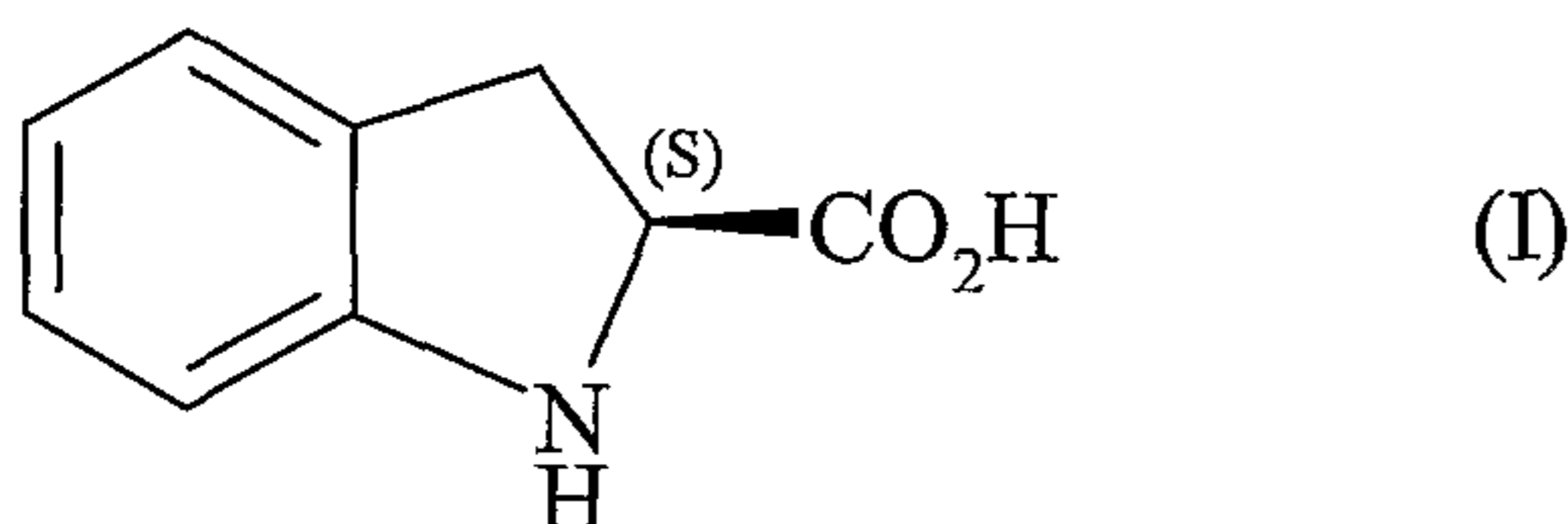
## Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

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: NOVEL METHOD FOR THE SYNTHESIS OF S-INDOLINE-2- CARBOXYLIC ACID AND APPLICATION THEREOF IN THE SYNTHESIS OF PERINDOPRIL

(54) Titre : NOUVEAU PROCÉDE DE SYNTHÈSE DE L'ACIDE (2S)-INDOLINE-2- CARBOXYLIQUE, ET APPLICATION A LA SYNTHÈSE DU PERINDOPRIL



(57) Abstract: The invention relates to a method for the synthesis of S-indoline-2-carboxylic acid of formula (I) and application thereof in the synthesis of perindopril and the pharmaceutically-acceptable salts thereof.

(57) Abrégé : Procédé de synthèse de l'acide (2S) indoline 2-carboxylique de formule (I). Application à la synthèse du perindopril et de ses sels pharmaceutiquement acceptables.



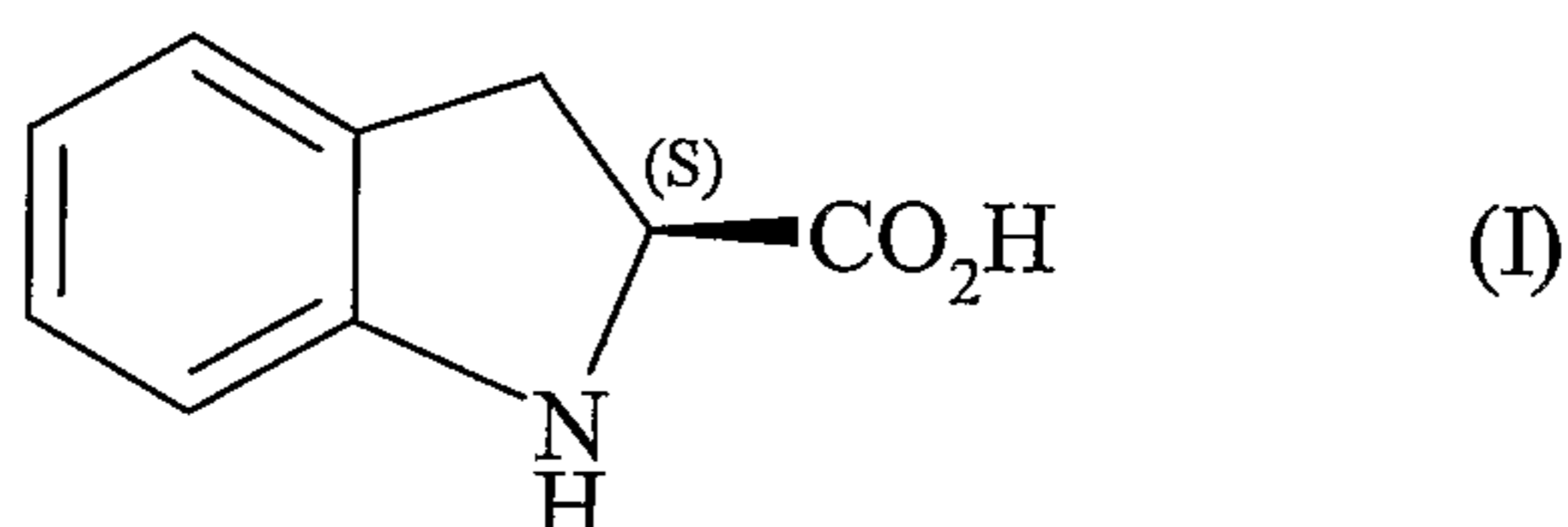
WO 2004/092095 A1

-1-

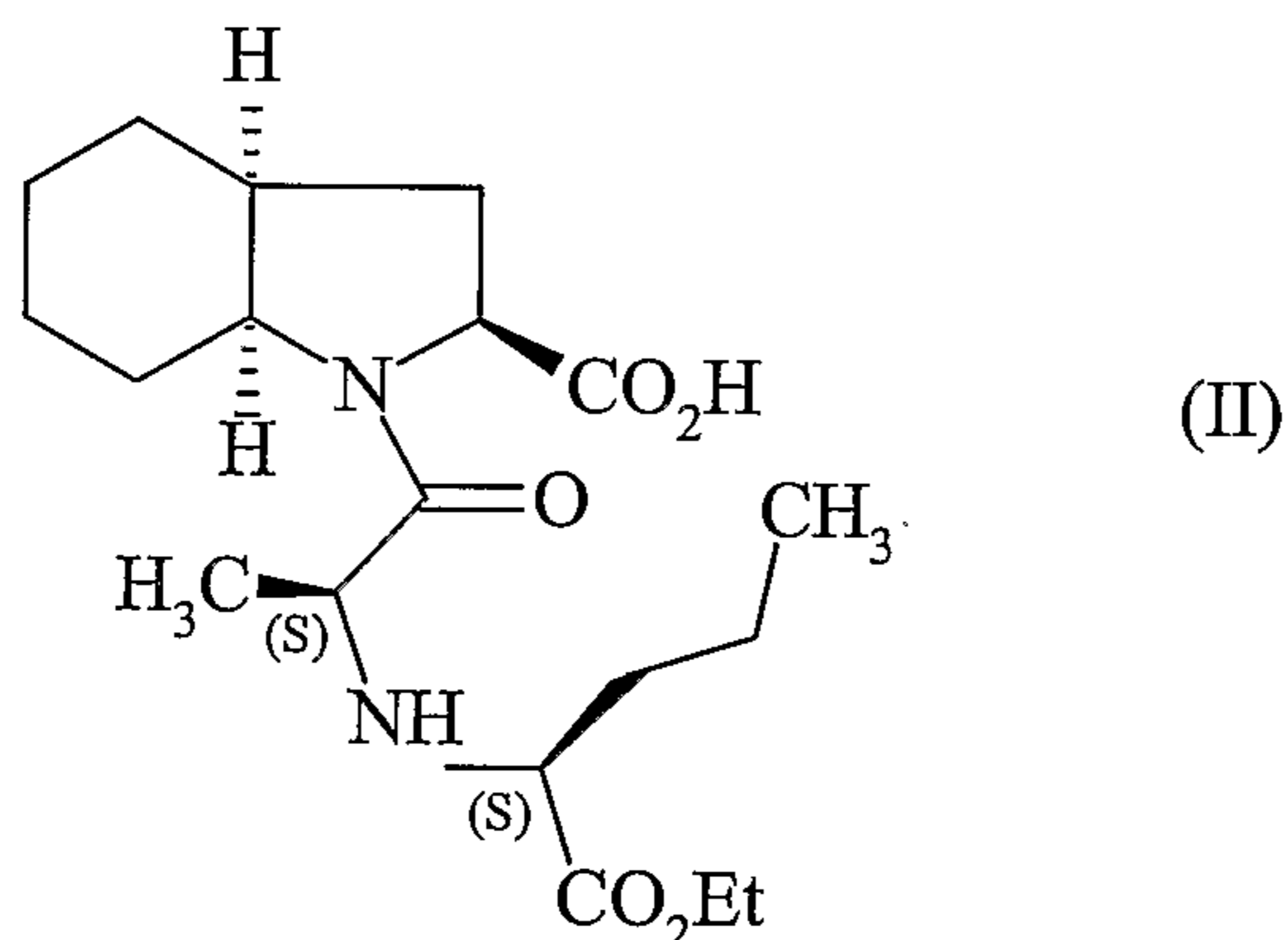
**NOUVEAU PROCÉDE DE SYNTHÈSE DE L'ACIDE (2S)-INDOLINE-2-CARBOXYLIQUE, ET APPLICATION A LA SYNTHÈSE DU PERINDOPRIL**

La présente invention concerne un procédé de synthèse de l'acide (2S)-indoline-2-carboxylique, et son application à la synthèse du perindopril et de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

5 Plus spécifiquement, la présente invention concerne un nouveau procédé de synthèse industrielle de l'acide (2S)-indoline-2-carboxylique de formule (I) :



Le composé de formule (I) obtenu selon le procédé de l'invention est utile dans la synthèse du perindopril de formule (II) :



10 ainsi que dans celle de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

Le perindopril, ainsi que ses sels, possèdent des propriétés pharmacologiques intéressantes.

15 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.

-2-

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.

- 5 Compte-tenu de l'intérêt pharmaceutique de ce composé, il était important de pouvoir accéder à l'intermédiaire de formule (I) avec un procédé de synthèse performant, permettant l'obtention sélective de l'énantiomère (S) avec une excellente pureté et un très bon rendement.

Quelques méthodes de préparation du composé de formule (I) sont déjà connues.

- 10 Ainsi, les brevets EP 0 308 339 et EP 0 308 341 décrivent l'obtention de l'acide (2S)-indoline-2-carboxylique par dédoublement de l'acide indoline 2-carboxylique racémique à l'aide de (R)- $\alpha$ -méthylbenzylamine. Le sel de (R)- $\alpha$ -méthylbenzylamine de l'acide (2S)-indoline-2-carboxylique est isolé par cristallisation fractionnée, puis acidifié pour conduire au composé de formule (I).

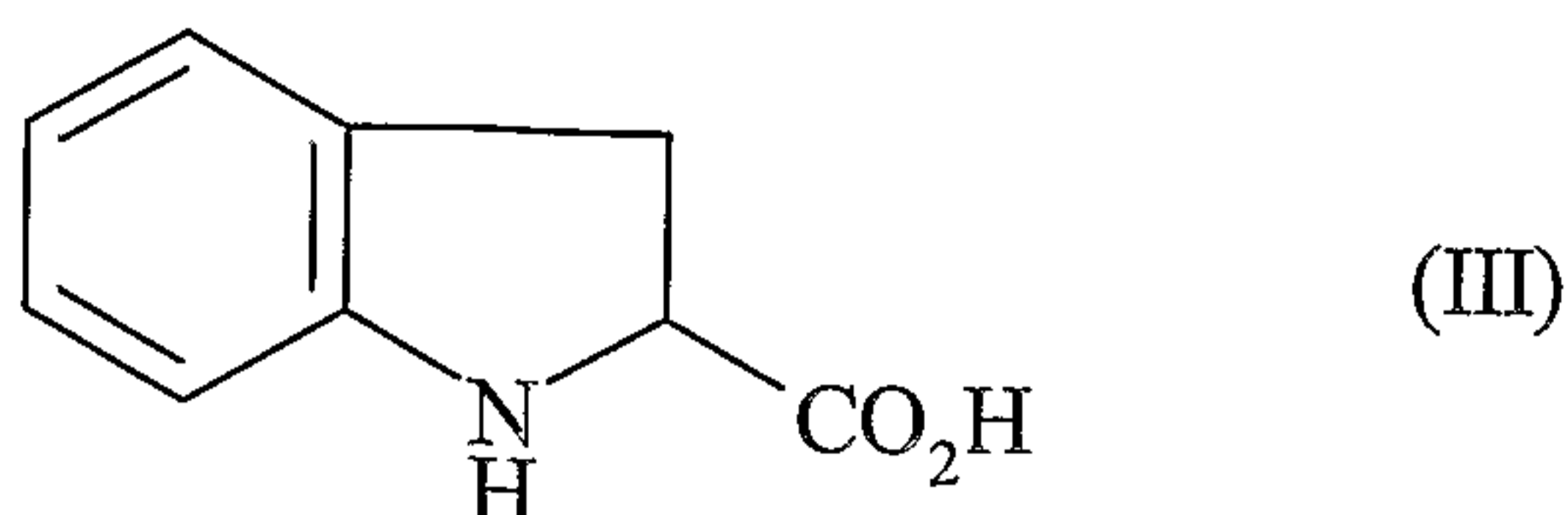
- 15 Cette méthode présente l'avantage d'utiliser une matière première et des réactifs peu coûteux et très aisément accessibles.

Par contre, elle ne conduit au composé de formule (I) qu'avec un rendement de 35 %.

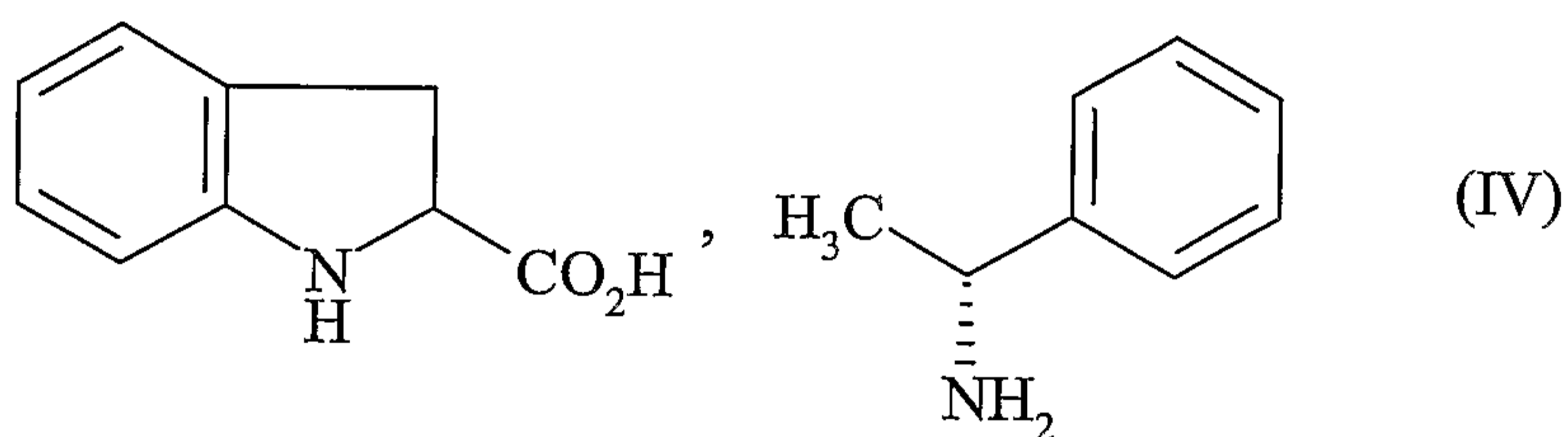
- 20 La Demanderesse a présentement mis au point un procédé de synthèse du composé de formule (I), dans lequel l'isomère (2R) qui est formé au cours de la réaction de dédoublement est recyclé. Le procédé ainsi mis au point permet d'obtenir le composé de formule (I) avec un rendement à partir de l'acide indoline 2-carboxylique racémique allant de 50 % à 70 % selon le nombre de recyclages effectué.

- 25 Plus spécifiquement, la présente invention concerne un procédé de synthèse du composé de formule (I), caractérisé en ce que l'on fait réagir l'acide indoline 2-carboxylique racémique de formule (III) :

-3-

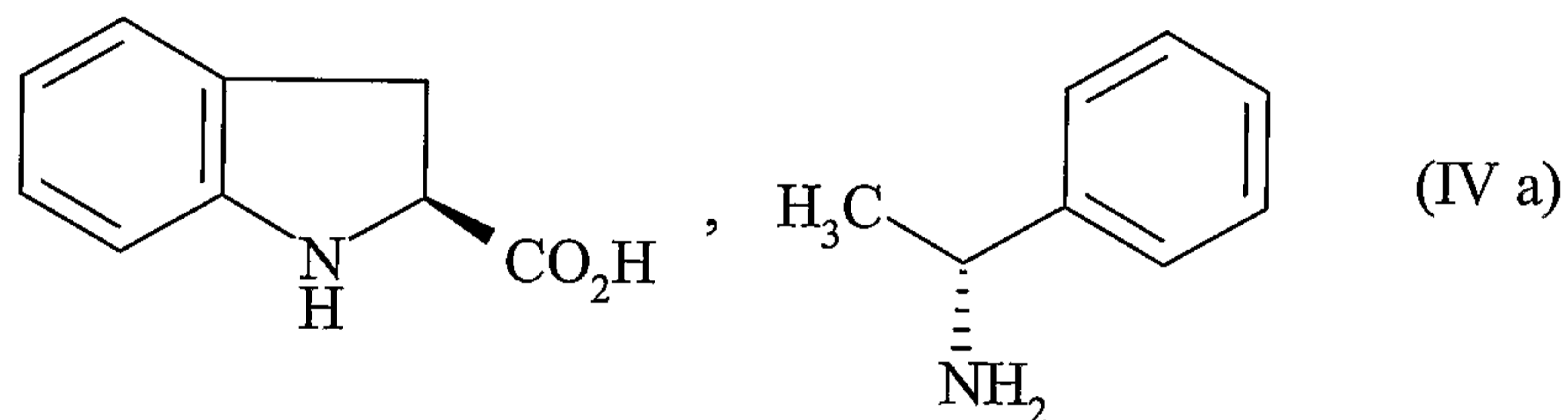


avec une amine chirale,  
pour conduire au sel de formule (IV) :



5 que l'on filtre, et isole ainsi :

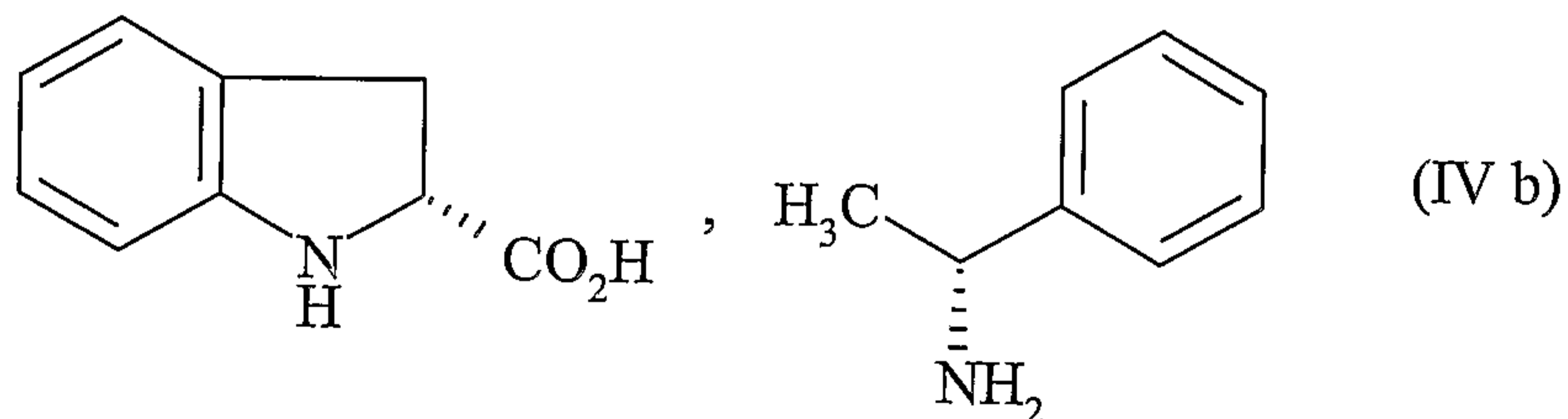
- d'une part l'isomère (2S) de formule (IV a) :



sous forme de cristaux,  
composé de formule (IV a) qui est ensuite traité par l'acide chlorhydrique pour  
conduire au composé de formule (I),

10

- et d'autre part un mélange majoritairement (2R) de l'isomère (2S) de formule (IV a) et de l'isomère (2R) de formule (IV b) :



par évaporation du filtrat,

-4-

mélange qui est ensuite traité par l'acide chlorhydrique, pour conduire à un mélange majoritairement (2R) de l'acide (2R)-indoline 2-carboxylique et de l'acide (2S) indoline 2-carboxylique,

que l'on racémise par réaction avec de la soude,

5 à une température comprise entre 140 et 200°C,

sous une pression comprise entre 5 et 15 bars,

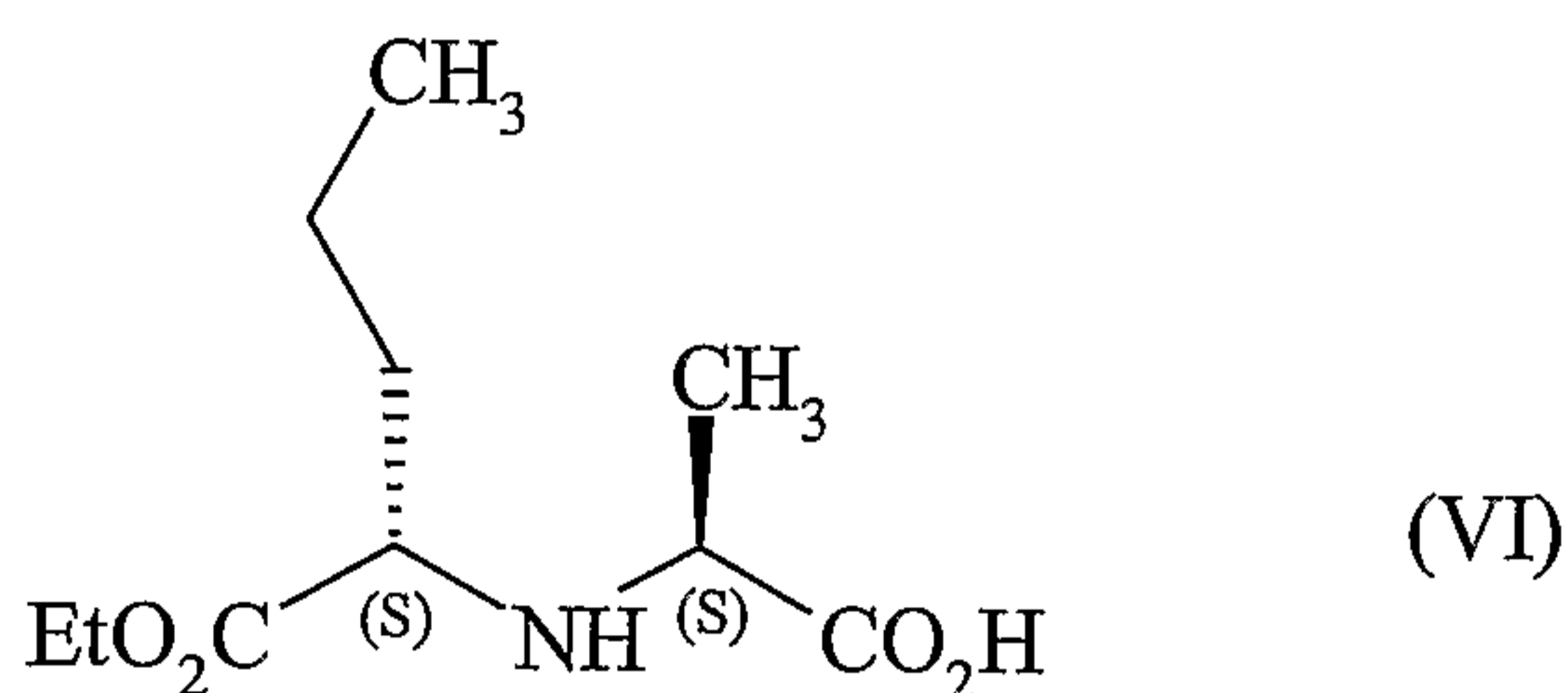
pour conduire après isolement au composé de formule (III), sur lequel on réitère la série d'opérations précédemment décrites,

10 puis, après avoir effectué entre 2 et 6 cycles, on rassemble toutes les fractions constituées du composé de formule (I).

Le composé de formule (I) est ainsi obtenu avec un rendement allant de 50 % à 70 % suivant le nombre de cycles effectué.

Sa pureté chimique et énantiomérique est très bonne, ce qui rend son emploi particulièrement avantageux dans la synthèse du perindopril de formule (II).

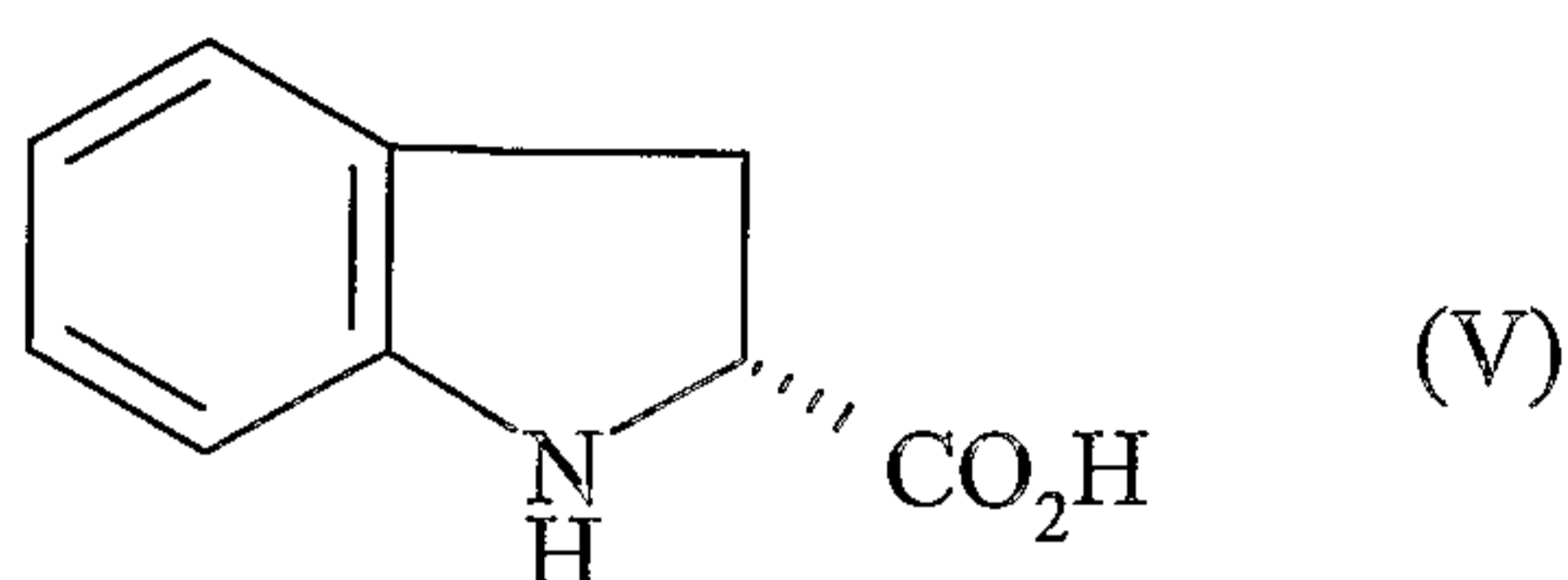
15 A titre d'illustration, l'hydrogénation catalytique du composé de formule (I) obtenu selon le procédé de l'invention, suivie du couplage de l'acide (2S, 3aS, 7aS)-perhydroindole 2-carboxylique ainsi obtenu avec le composé de formule (VI) :



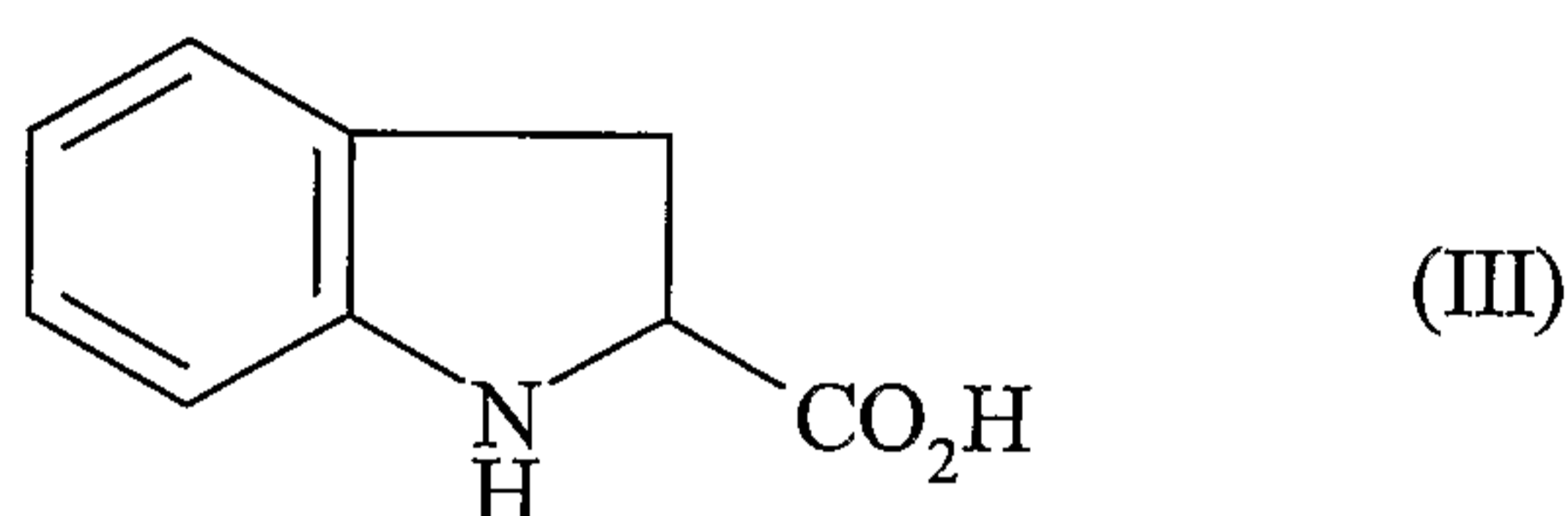
20 permet d'obtenir le perindopril de formule (II) avec une pureté et un rendement très satisfaisants.

La présente invention concerne également une variante du procédé précédent, dans laquelle on met en réaction l'acide (2R)-indoline 2-carboxylique de formule (V) :

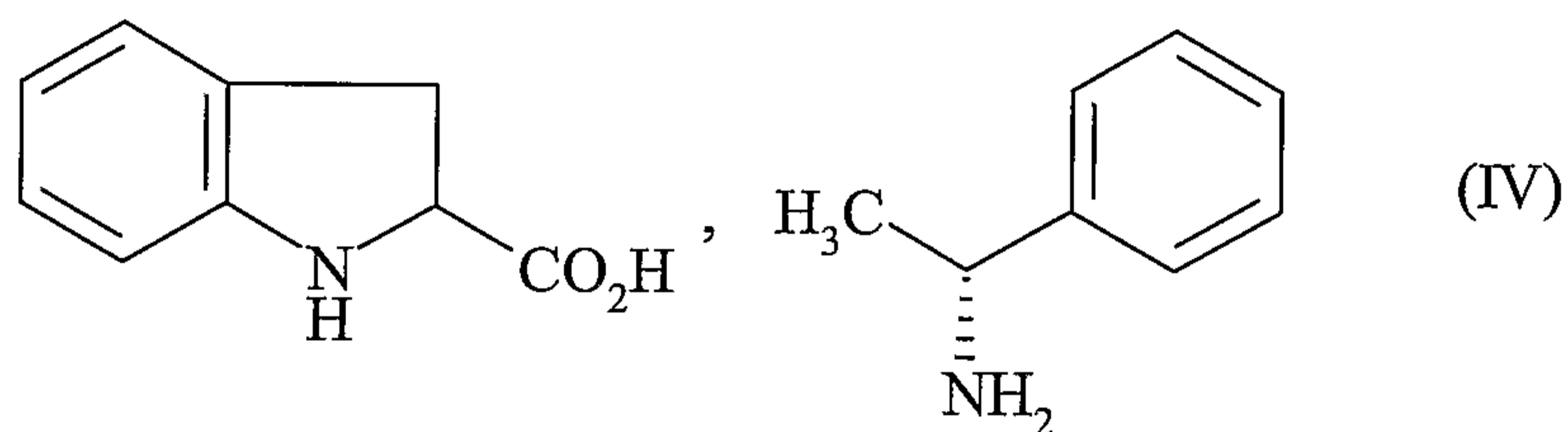
-5-



que l'on racémise par réaction avec de la soude,  
à une température comprise entre 140 et 200°C,  
sous une pression comprise entre 5 et 15 bars,  
pour conduire après isolement au composé de formule (III) :

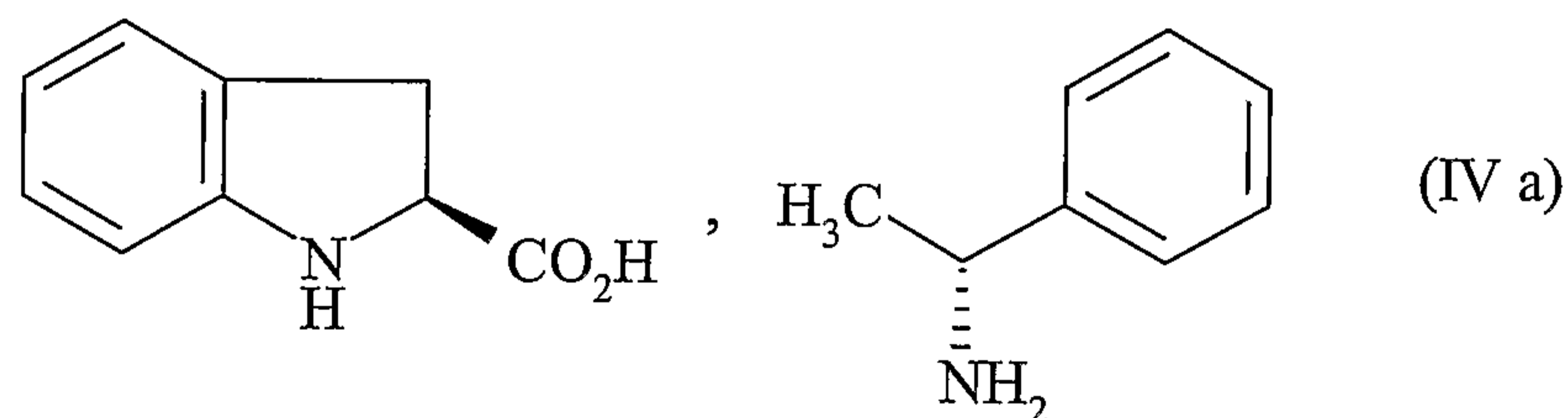


que l'on met en réaction avec une amine chirale,  
pour conduire au sel de formule (IV) :



10 que l'on filtre, et isole ainsi :

- d'une part l'isomère (2S) de formule (IV a) :

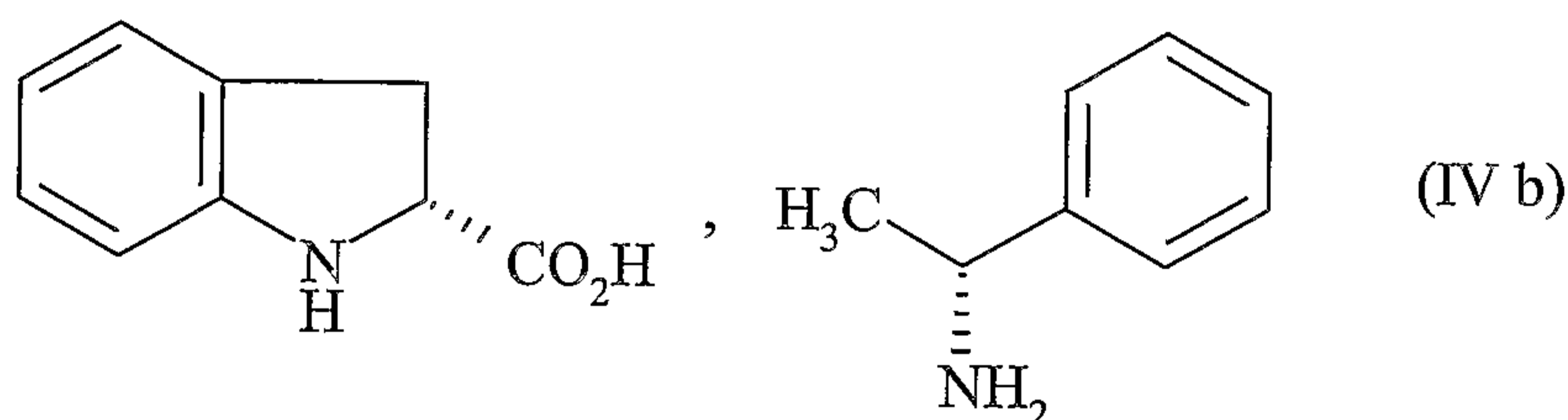


sous forme de cristaux,  
composé de formule (IV a) qui est ensuite traité par l'acide chlorhydrique pour  
conduire au composé de formule (I),

15

-6-

- et d'autre part un mélange majoritairement (2R) de l'isomère (2S) de formule (IV a) et de l'isomère (2R) de formule (IV b) :



par évaporation du filtrat,

- 5 mélange qui est ensuite traité par l'acide chlorhydrique, pour conduire à un mélange majoritairement (2R) de l'acide (2R)-indoline 2-carboxylique et de l'acide (2S) indoline 2-carboxylique, sur lequel on réitère, lorsqu'on le souhaite, la série d'opérations précédemment décrites,

- 10 puis, après avoir effectué entre 1 et 6 cycles, on rassemble toutes les fractions constituées du composé de formule (I).

Parmi les amines chirales utilisables dans le procédé selon l'invention ou sa variante, on peut citer à titre non limitatif la (R)- $\alpha$ -méthylbenzylamine, la 1-(1-naphtyl)-éthylamine, l'éphédrine, la  $\alpha$ -chymotrypsine, la sec-butylamine, le 1-amino-2-méthylbutane, la N,N-  
 15 diméthyl-1-phényléthylamine, la 1-cyclohexyléthylamine, la cyclosérine, la 2-(méthoxyméthyl)-pyrrolidine, le  $\alpha$ -diméthylamino- $\epsilon$ -caprolactame, l'isobornylamine, la 1-(4-nitrophényl)-éthylamine, le  $\alpha$ -amino- $\epsilon$ -caprolactame, le 2-amino-1-butanol, le 1-amino-2-propanol, la cinchonidine, la cinchonine, la N-méthyl-éphédrine, le phénylalaninol, la quinidine, le valinol, le  $\alpha$ -phényl-glycinol, le leucinol.

- 20 L'amine chirale préférée est la (R)- $\alpha$ -méthylbenzylamine.

Par mélange majoritairement (2R), on entend un mélange d'isomères (2R) et (2S) dans lequel l'isomère (2R) est majoritaire.

L'exemple ci-dessous illustre l'invention.



**EXEMPLE : Acide (2S) indoline 2-carboxylique***Stade A : Dédoublément de l'acide indoline 2-carboxylique racémique*

3,7 kg de (R)- $\alpha$ -méthylbenzylamine sont ajoutés à une solution de 5 kg d'acide indoline 2-carboxylique dans l'éthanol, puis le mélange est agité pendant 2h et filtré.

5 *Stade A<sub>1</sub> : Acide (2S) indoline 2-carboxylique*

Le précipité blanc recueilli dans le stade A est recristallisé dans l'isopropanol, puis dissout dans 13 l d'eau, et 12 l d'une solution d'acide chlorhydrique 1 N sont ajoutés.

Après 2h d'agitation, le précipité est filtré, puis lavé et séché, pour conduire à l'acide (2S) indoline 2-carboxylique (« 1<sup>ère</sup> fraction ») sous forme de cristaux (1,80 kg) avec une  
10 pureté chimique de 98 % et une pureté énantiomérique supérieure à 99,5 %.

*Stade A<sub>2</sub> : Acide indoline 2-carboxylique (mélange majoritairement (2R))*

Le filtrat recueilli dans le stade A est évaporé, et le résidu obtenu est dissout dans 13 l d'eau, puis 12 l d'une solution d'acide chlorhydrique 1 N sont ajoutés.

Après 2h d'agitation, le précipité est filtré, puis lavé et séché, pour conduire à l'acide  
15 indoline 2-carboxylique sous forme de mélange majoritairement (2R) des énantiomères (2R) et (2S) (2,6 kg).

*Stade B : Racémisation*

Dans un autoclave, charger le précipité obtenu au stade A<sub>2</sub> (2,6 kg), puis 12 l d'eau et 3,1 l d'une solution de soude 8,65 N, puis porter à 170°C pendant 3h sous une pression de  
20 7 bars.

Le mélange réactionnel est ensuite ramené à température ambiante, puis transvasé dans un réacteur, puis de l'acide chlorhydrique concentré est ajouté jusqu'à pH=3,4, en maintenant la température entre 20 et 25°C.

-8-

Le mélange est ensuite agité pendant 1h, puis le précipité est filtré, lavé et séché, pour conduire à l'acide indoline 2-carboxylique racémique avec un rendement de 90 % (2,34 kg).

Stade C :     *Recyclage de l'acide indoline 2-carboxylique*

5     L'acide indoline 2-carboxylique racémique obtenu au stade B (2,34 kg) est dédoublé selon le procédé du stade A.

Le sel de (R)- $\alpha$ -méthylbenzylamine de l'acide (2S) indoline 2-carboxylique ainsi formé est isolé puis traité par l'acide chlorhydrique selon le procédé du stade A<sub>1</sub>, pour conduire à l'acide (2S) indoline 2-carboxylique (« 2<sup>ème</sup> fraction ») sous forme de cristaux (0,84 kg)  
10     avec une pureté chimique de 98 % et une pureté énantiomérique supérieure à 99,5 %.

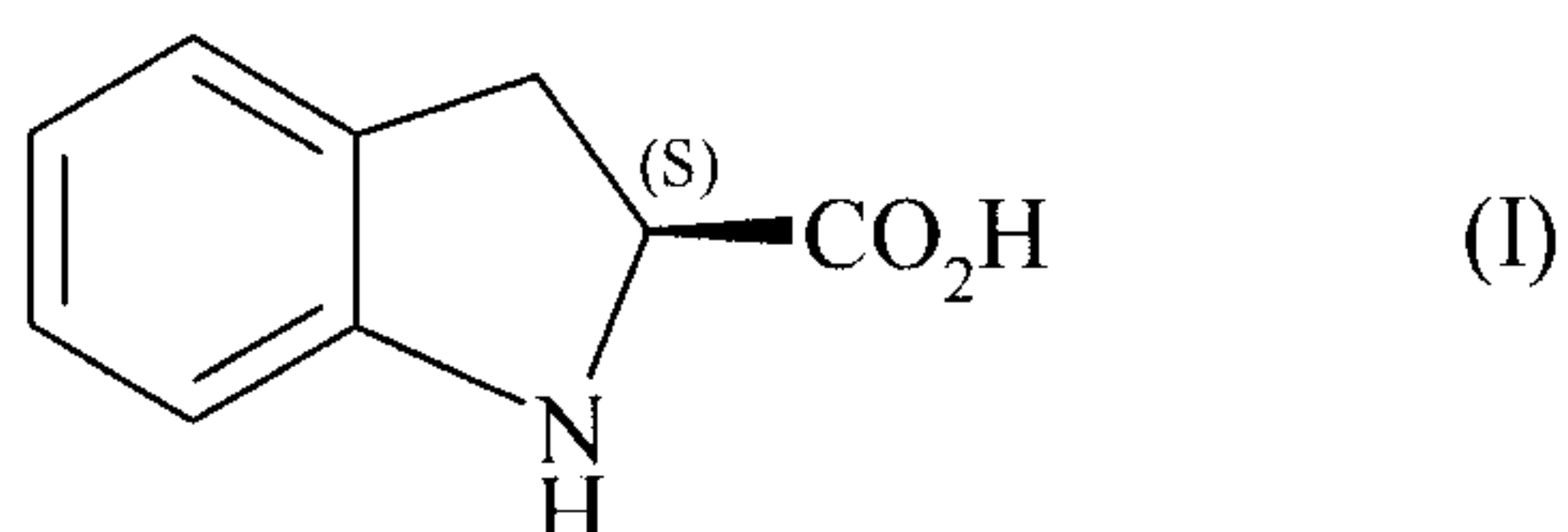
La 1<sup>ère</sup> fraction, obtenue au stade A<sub>1</sub>, et la 2<sup>ème</sup> fraction, obtenue au stade C, sont ensuite rassemblées.

L'acide (2S) indoline 2-carboxylique est ainsi obtenu avec un rendement global de 52,8 %, une pureté chimique de 98 % et une pureté énantiomérique supérieure à 99,5 %.

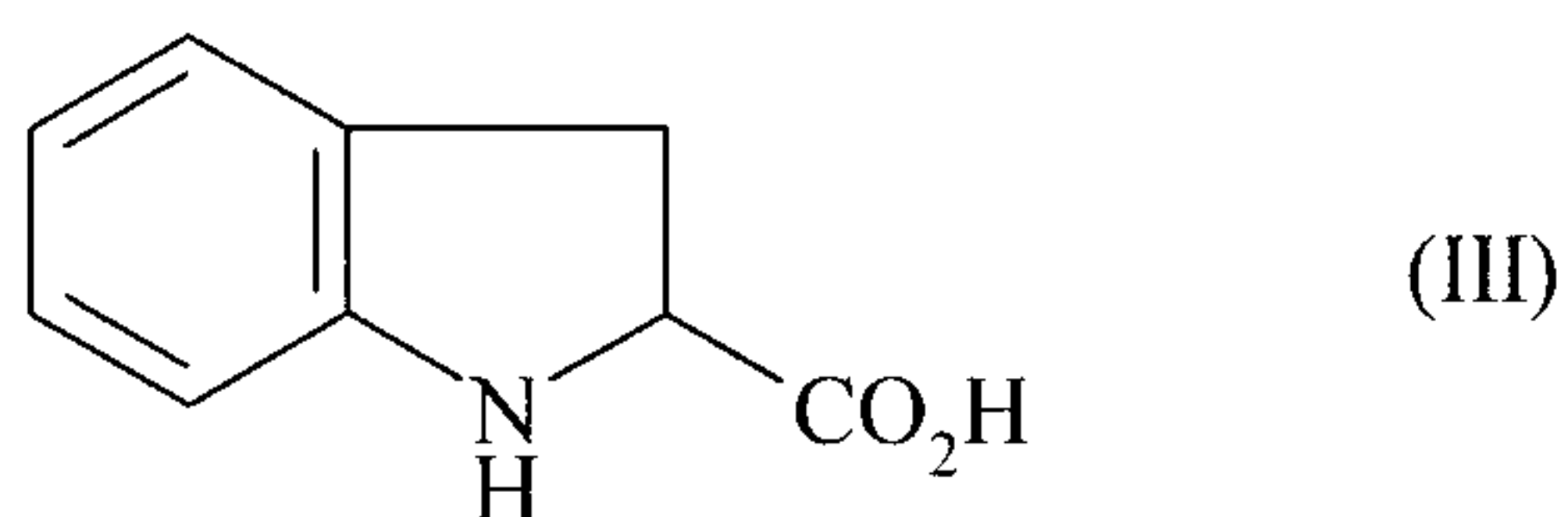
15

**REVENDICATIONS**

1. Procédé de synthèse de l'acide (2S) indoline 2-carboxylique de formule (I) :

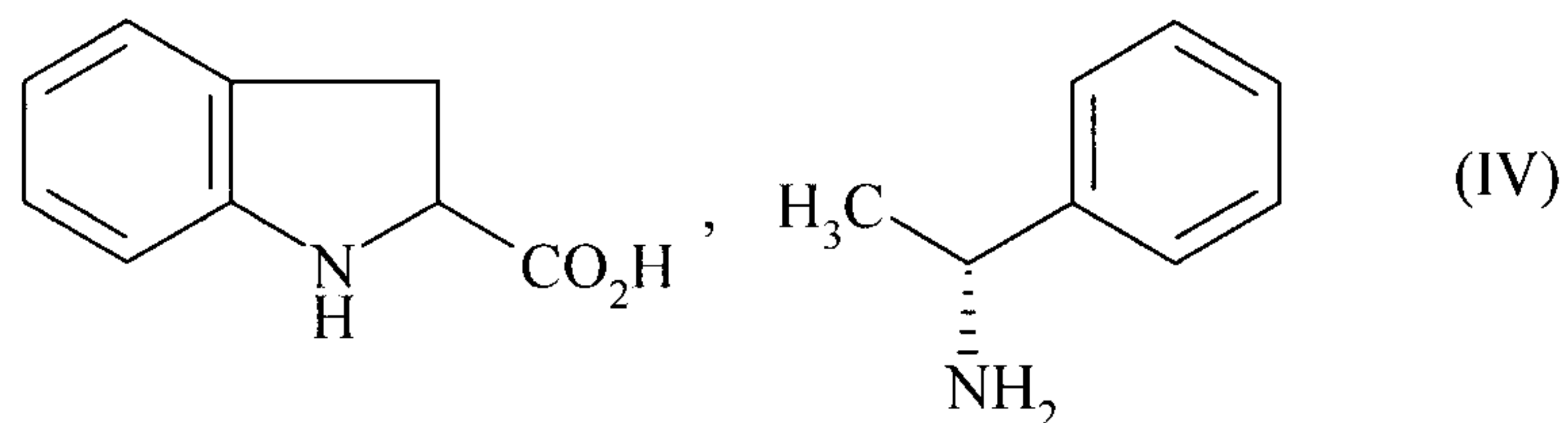


caractérisé en ce que l'on fait réagir l'acide indoline 2-carboxylique racémique de formule (III) :



5

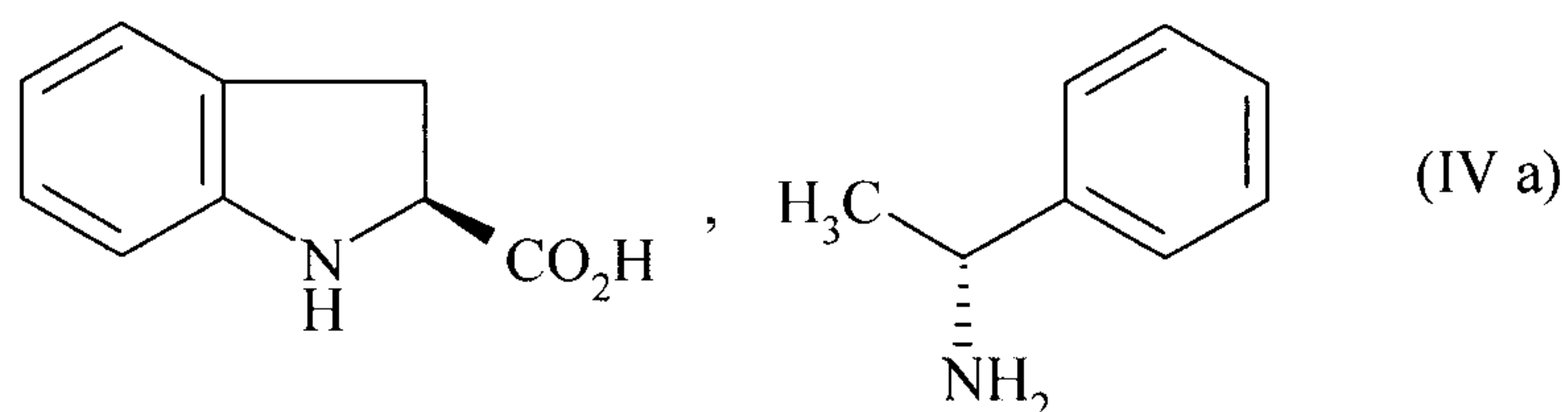
avec une amine chirale,  
pour conduire au sel de formule (IV) :



que l'on filtre, et isole ainsi :

10

- d'une part l'isomère (2S) de formule (IV a) :

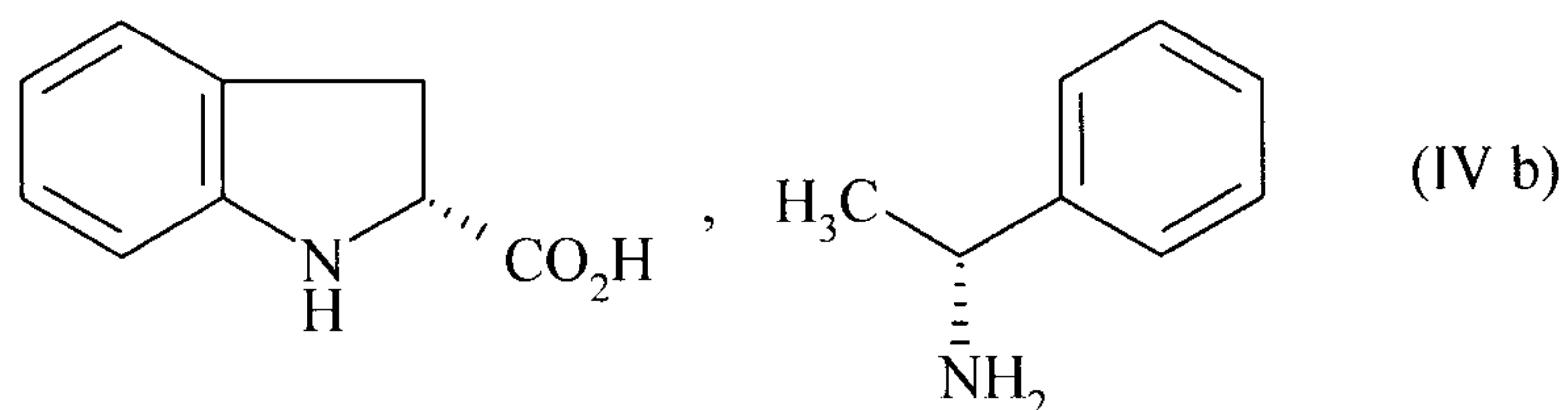


sous forme de cristaux,

-10-

composé de formule (IV a) qui est ensuite traité par l'acide chlorhydrique pour conduire au composé de formule (I),

- et d'autre part un mélange majoritairement (2R) de l'isomère (2S) de formule (IV a) et de l'isomère (2R) de formule (IV b) :



5

par évaporation du filtrat,

mélange qui est ensuite traité par l'acide chlorhydrique, pour conduire à un mélange majoritairement (2R) de l'acide (2R)-indoline 2-carboxylique et de l'acide (2S) indoline 2-carboxylique,

10

que l'on racémise par réaction avec de la soude,

à une température comprise entre 140 et 200°C,

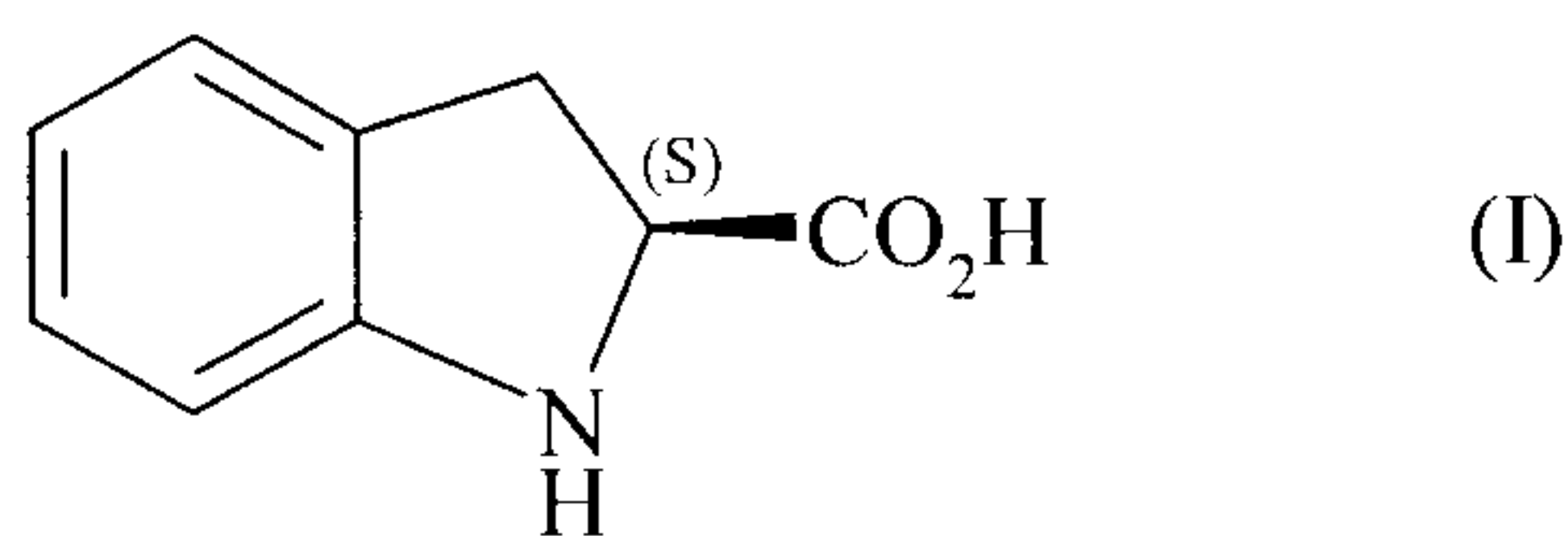
sous une pression comprise entre 5 et 15 bars,

pour conduire après isolement au composé de formule (III), sur lequel on réitère la série d'opérations précédemment décrites,

15

puis, après avoir effectué entre 2 et 6 cycles, on rassemble toutes les fractions constituées du composé de formule (I).

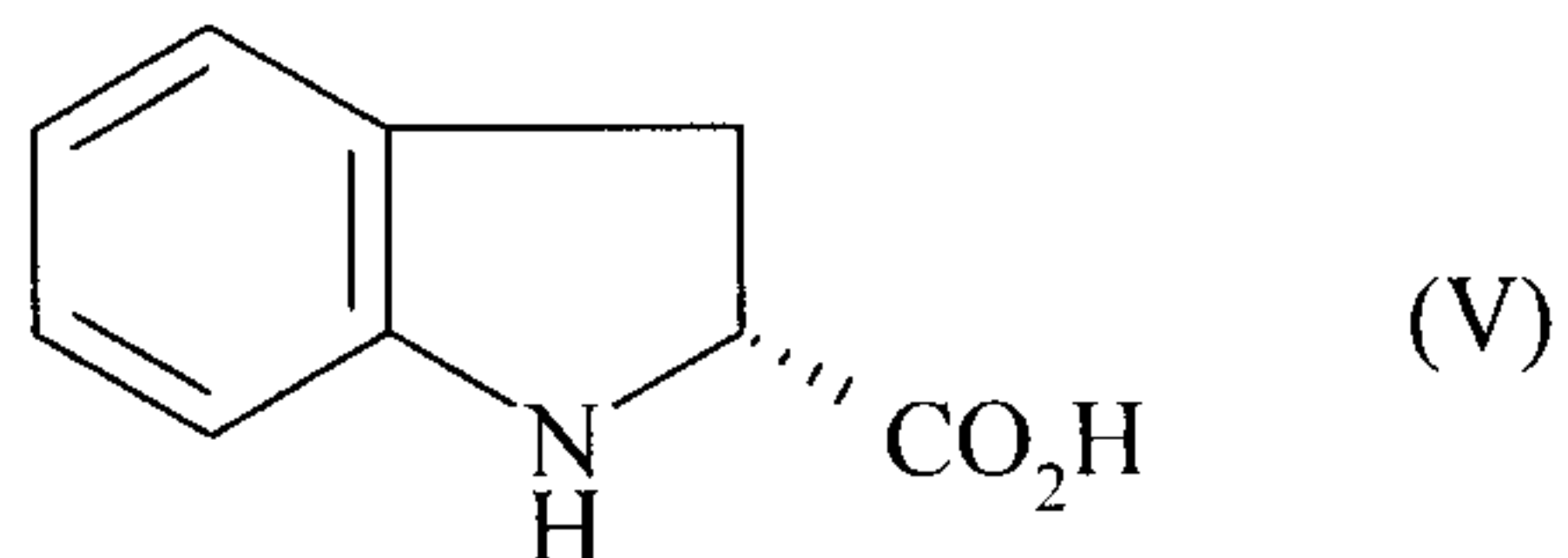
## 2. Procédé de synthèse de l'acide (2S) indoline 2-carboxylique de formule (I) :



caractérisé en ce que l'on met en réaction l'acide (2R)-indoline 2-carboxylique de formule (V) :

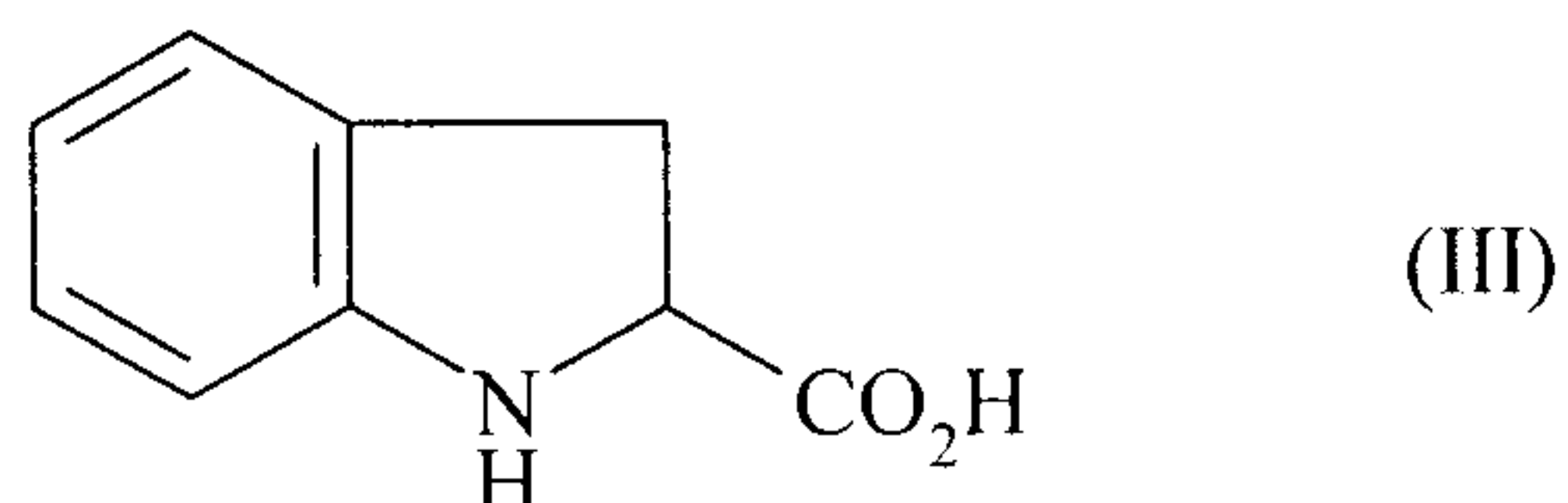
20

-11-

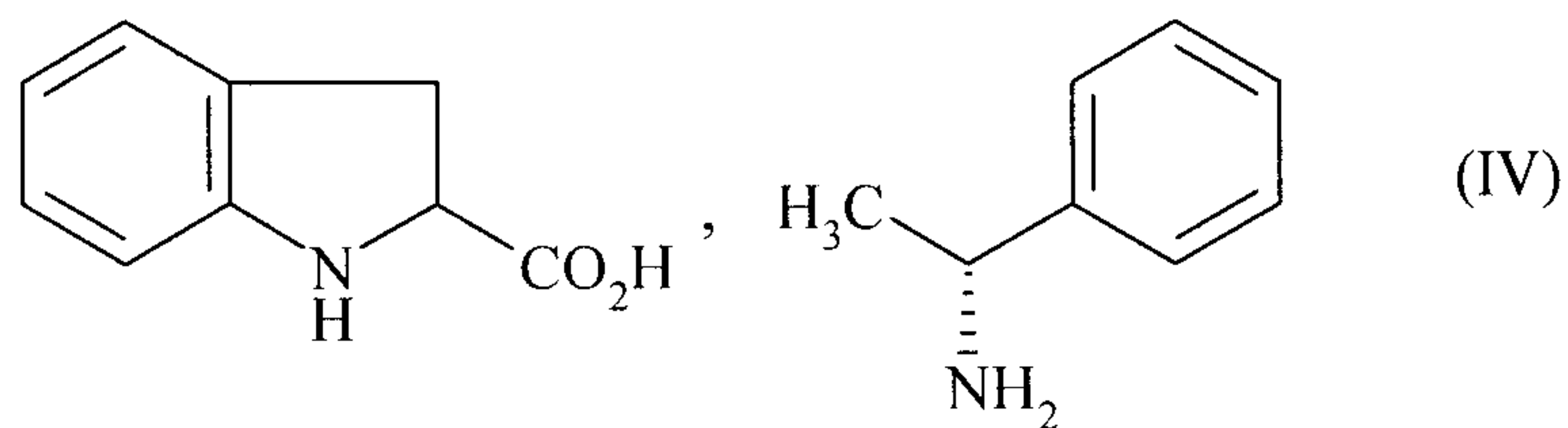


que l'on racémise par réaction avec de la soude,  
à une température comprise entre 140 et 200°C,  
sous une pression comprise entre 5 et 15 bars,

5 pour conduire après isolement au composé de formule (III) :

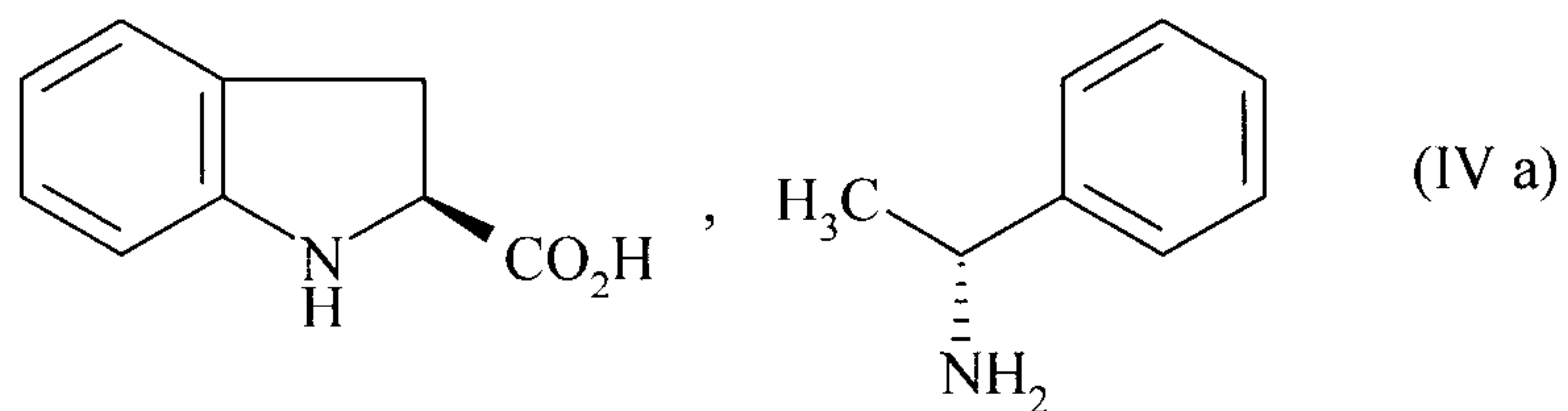


que l'on met en réaction avec une amine chirale,  
pour conduire au sel de formule (IV) :



10 que l'on filtre, et isole ainsi :

- d'une part l'isomère (2S) de formule (IV a) :



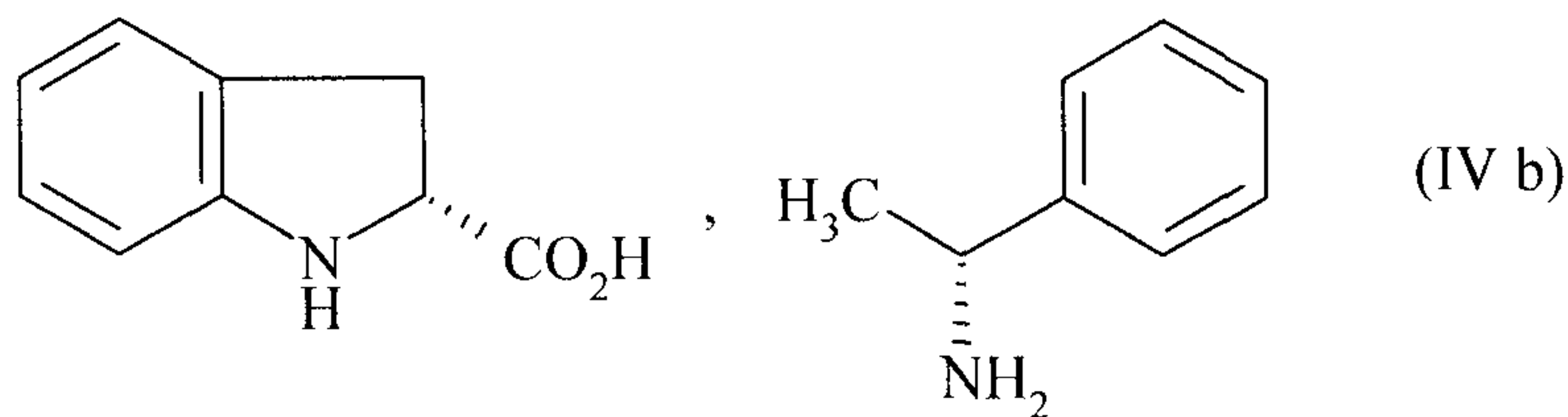
sous forme de cristaux,

composé de formule (IV a) qui est ensuite traité par l'acide chlorhydrique pour  
conduire au composé de formule (I),

15

-12-

- et d'autre part un mélange majoritairement (2R) de l'isomère (2S) de formule (IV a) et de l'isomère (2R) de formule (IV b) :



par évaporation du filtrat,

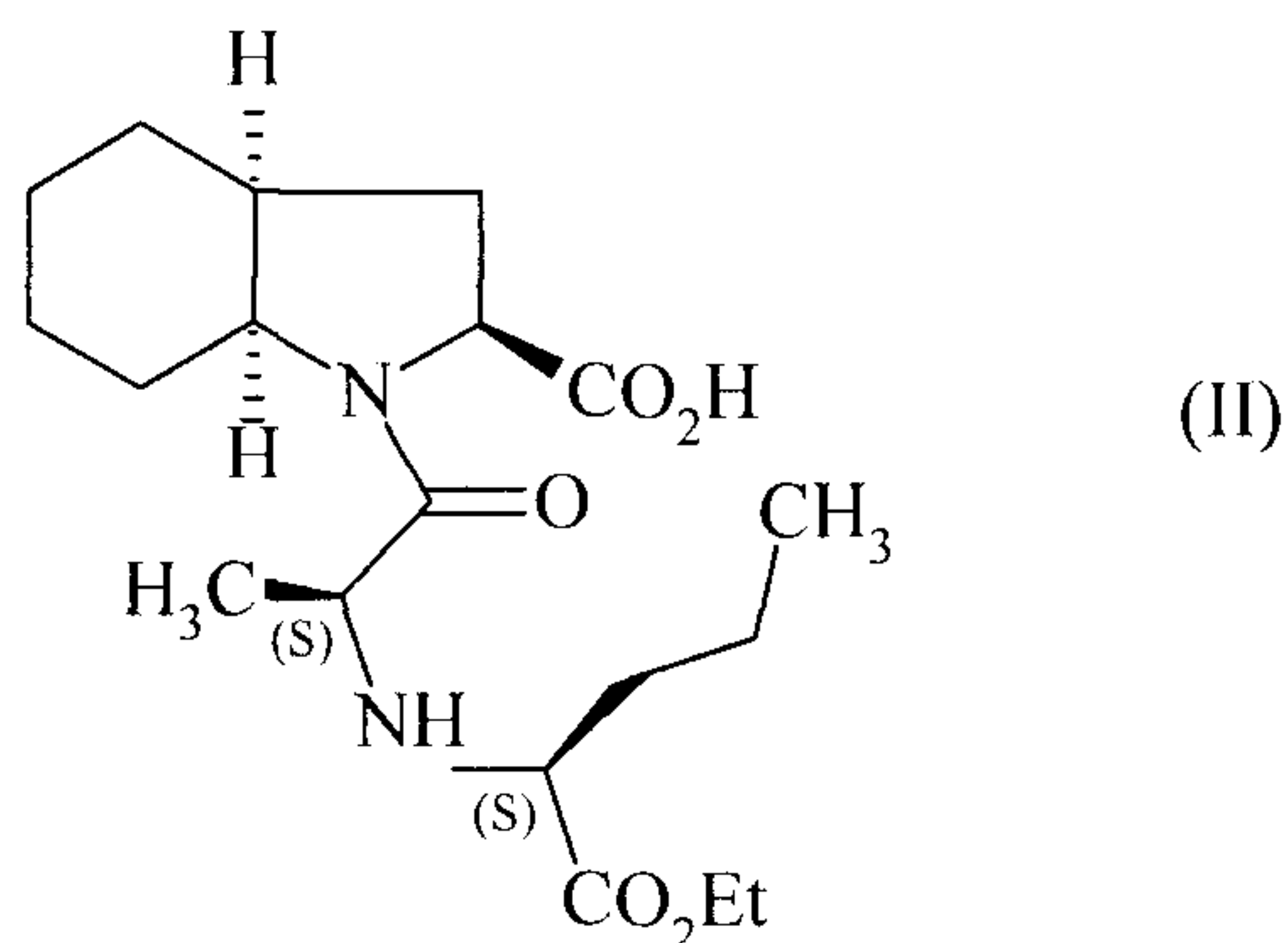
- 5 mélange qui est ensuite traité par l'acide chlorhydrique, pour conduire à un mélange majoritairement (2R) de l'acide (2R)-indoline 2-carboxylique et de l'acide (2S) indoline 2-carboxylique,
- sur lequel on réitère éventuellement la série d'opérations précédemment décrites,

- 10 puis, après avoir effectué entre 1 et 6 cycles, on rassemble toutes les fractions constituées du composé de formule (I).

3. Procédé de synthèse selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que l'amine chirale est la (R)- $\alpha$ -méthylbenzylamine.

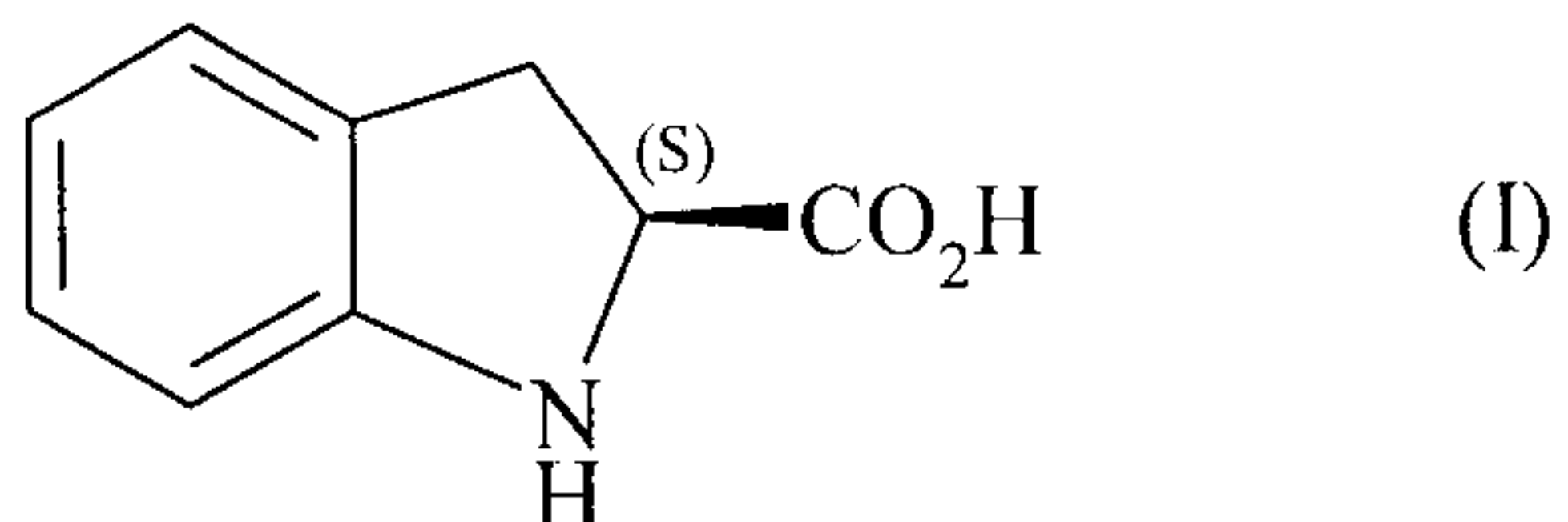
4. Procédé de synthèse du perindopril de formule II :

15



à partir du composé de formule (I) :

-13-



caractérisé en ce que l'on prépare le composé de formule (I) selon le procédé défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 3, puis on le soumet à une hydrogénation catalytique suivie du couplage de l'acide (2S, 3aS, 7aS)-perhydroindole-2-carboxylique  
5 ainsi obtenu avec le composé de formule (VI) :

