

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl. <i>C07K 5/062</i> (2006.01)	(45) 공고일자 2006년03월03일
	(11) 등록번호 10-0557512
	(24) 등록일자 2006년02월24일

(21) 출원번호 (22) 출원일자 번역문 제출일자	10-1999-7002184 1999년03월15일 1999년03월15일	(65) 공개번호 (43) 공개일자	10-2000-0068566 2000년11월25일
(86) 국제출원번호 국제출원일자	PCT/JP1998/003240 1998년07월21일	(87) 국제공개번호 국제공개일자	WO 1999/05164 1999년02월04일

(81) 지정국	국내특허 : 캐나다, 중국, 헝가리, 이스라엘, 일본, 대한민국, 싱가포르, 슬로베니아, 미국, EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 핀란드, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투칼, 스웨덴, 사이프러스,
----------	--

(30) 우선권주장	97-195865	1997년07월22일	일본(JP)
------------	-----------	-------------	--------

(73) 특허권자	가부시키가이샤 가네가 일본 오사카후 오사카시 기타쿠 나가노시마 3-2-4
-----------	---

(72) 발명자	우에다야스요시 일本国효오고켄히메지시아보시쿠와쿠140-15 키노시타코오이찌 일本国효오고켄카코가와시히가시칸키쵸오칸키475-28
----------	---

	모로시마타다시 일本国효오고肯카코가와시베후쵸오히가시마찌21-403
--	--

	야나기다요시후미 일本国효오고肯카코가와시히라오카쵸오잇시키72-1
--	---------------------------------------

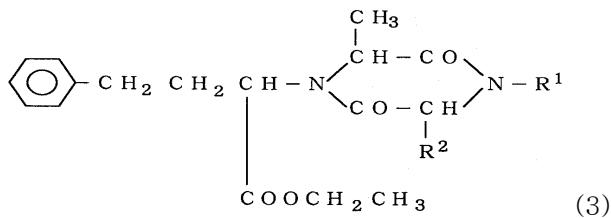
	후세요시히데 일本国효오고肯히메지시시로미다이3-7-11
--	----------------------------------

(74) 대리인	박종만
----------	-----

심사관 : 김지윤

(54) 엔 - (1(에스) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - 엘 - 아라닐 -아미노산의 약리적으로 허용되는 염의 제조법

아미노산과 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닌·N - 카르복시 무수물을 염기성 조건하 축합시킨 후, 중성 내지 산성 조건 하에서 탈탄산하여 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닐 - 아미노산을 얻고, 다시 그 약리적으로 허용되는 염으로 하는 방법에 있어서, 약리적으로 허용되는 염을 형성하기 까지 또는 약리적으로 허용되는 염을 취출하기 까지의 일련의 조작을 수성액 중에서 행하므로써, 부생물 (3) :



의 생성을 억제하는 것을 특징으로 하는 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닐 - 아미노산의 약리적으로 허용되는 염의 제법을 제공한다. 본 제법에 의하여 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닐 - 아미노산의 약리적으로 허용되는 염을 고품질, 고수율 및 경제적으로 상업적 규모로 제조할 수 있다.

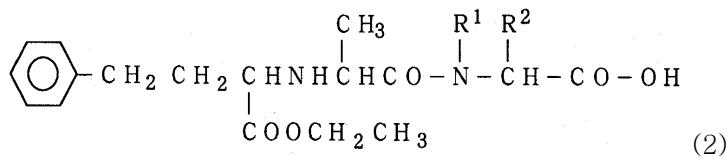
색인어

N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닐 - 아미노산, 에나라프릴, 말레인산

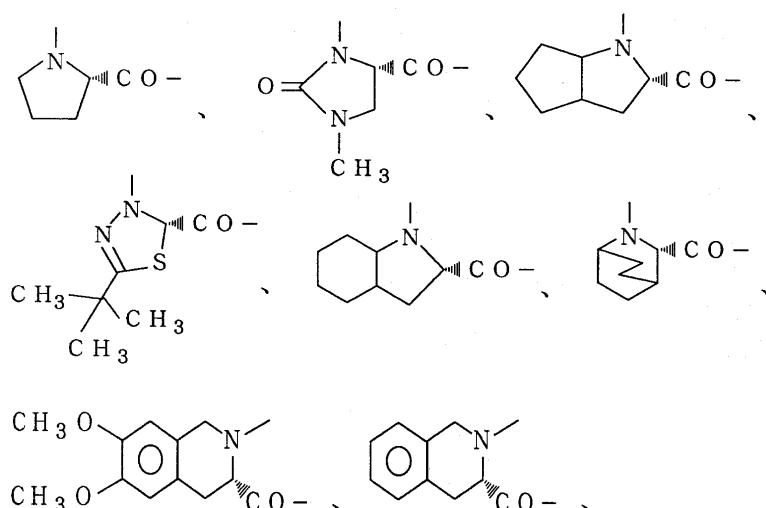
명세서

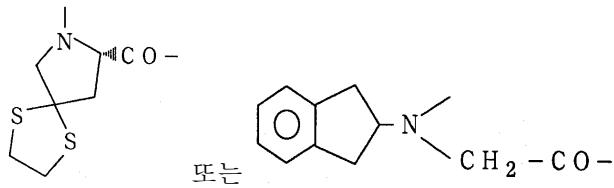
기술분야

본 발명은 일반식 (2) :



(식중, 가 : R^1, R^2
 예를 들면 식 :



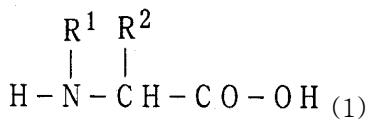


로 표시되는 기이다)로 표시되는 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닐 - 아미노산 또는 그의 약리적으로 허용되는 염을 고품질, 고수율 및 경제적으로 상업적 규모로 유리하게 제조하는 방법에 관한 것이다.

N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닐 - 아미노산 (2) 및 그의 약리적으로 허용되는 염은 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닐 - L - 프롤린 (에나라프릴)이나 그 말레인산염 (에나라프릴·말레인산염) 등 종종의 혈압강화제로서 매우 유용한 화합물이다.

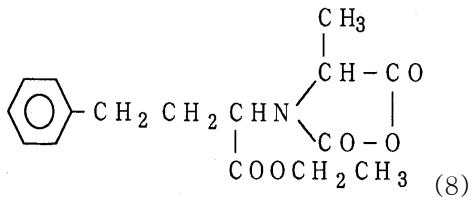
배경기술

N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닐 - 아미노산 (2) 또는 그의 약리적으로 허용되는 염을 취득하는 방법으로서는, 일반식 (1) :



(식중, 기 : 는 전기와 동일함)로 표시되는 아미노산과

식 (8) :



로 표시되는 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닌·N - 카르복시 무수물에서 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닐 - 아미노산 (2)을 형성하고, 다시 이로부터 약리적으로 허용되는 염을 취득하는 방법이 알려져 있고, 예를 들면 일본국 특허공개 소62-48696호 공보에 기재된 바와 같이, N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닐 - L - 프롤린 또는 그 말레인산염을 제조하는 방법이 알려져 있다.

전기 일본국 특허공개 소62-48696호 공보에는 아래에 나타내는 방법이 기재되어 있다.

1. N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닌·N - 카르복시 무수물과 그 1~1.5 몰당량의 L - 프롤린을 물과의 상용성이 높거나 또는 낮은 유기용제와 물과의 혼합계 중에서 염기성 조건하 (바람직하게는 pH 9~10)에 축합시킨 후, 탈탄산시켜 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닐 - L - 프롤린을 함유하는 반응 혼합물을 취득한다. 또한 동 공개특허공보에는 아세톤 등의 물과의 상용성이 높은 유기용제와 물과의 혼합계에서 높은 반응 수율이 얻어지는 것으로 기재되어 있다.

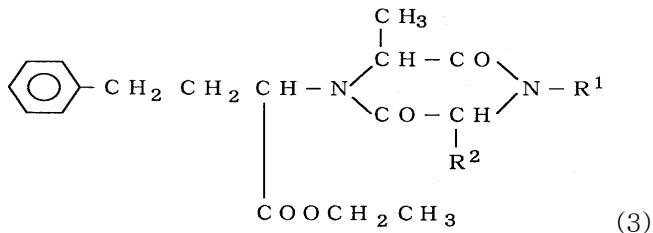
2. 전기 반응 혼합물에서 아세톤 등의 물과의 상용성이 높은 유기용제를 유거하고, 물과의 상용성이 낮은 유기용제인 초산 에틸로 교환하여 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닐 - L - 프롤린을 추출한다. 또한 이때 물층을 염화나트륨으로 포화시켜 수용성이 높은 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닐 - L - 프롤린의 추출 효율을 높인다.

3. 추출액을 무수 황산나트륨을 사용하여 탈수한 후, 용매를 농축 제거하여 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닐 - L - 프롤린을 취득한다.

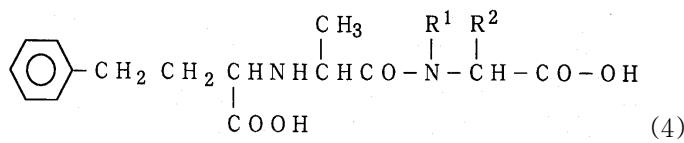
4. N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닐 - L - 프롤린과 아세토니트릴을 혼합하고, 70 °C에서 가온하, 말레인산을 첨가하여 서서히 냉각하여 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닐 - L - 프롤린의 말레인산염을 취득한다.

5. N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닐 - L - 프롤린의 말레인산염을 아세토니트릴에서 재결정하여 정제한다.

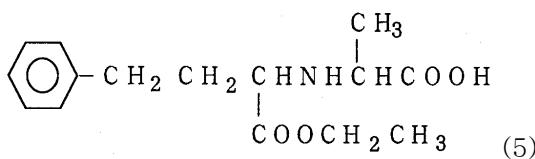
그렇지만, 전기 공보 기재의 방법을 비롯하여 아미노산 (1)과 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닌 · N - 카르복시 무수물에서 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닐 - 아미노산 (2)을 형성하고 다시 그 약리적으로 허용되는 염을 취득하는 방법은 수율 및 품질에 불리를 초래하고, 일반식 (3) :



(식중, 기 : -N - C H - C O - 는 전기와 동일함)로 표시되는 디케토피페라진 유도체, 일반식 (4) :



(식중, 기 : -N - C H - C O - 는 전기와 동일함)로 표시되는 N - (1(S) - 카르복시 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닐 - 아미노산 (이하, 카르복시 유도체 (4)라고 한다) 및 식 (5) :



로 표시되는 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닌의 부생 (副生)이라는 문제를 잠재적으로 포함하고 있는 것이 판명되었다. 특히 조작 시간을 요하는 상업적 규모에서의 제조에 있어서는 디케토피페라진 유도체 (3)의 부생이 현저하여 소망하는 화합물의 수율을 예상외로 저하시키는 요인으로 된다. 또한 카르복시 유도체 (4)와 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닌 (5)이 부생한 경우, 이들의 제거는 매우 어렵고 정제 (精製) 면에서의 부하 (負荷)의 증대를 초래한다.

또한 일본국 특허공개 소62-48696호 공보의 기재 방법에서는, 대량의 추출 용제의 사용이나 여러 종류의 용제의 사용, 반응 용제와 추출 용제의 교환, 무기염에 의한 물층의 포화 등의 프로세스의 번잡, 또한 이에 따르는 시간의 소비, 설비의 대형화, 코스트 인상 등의 문제도 있다.

이와 같이 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닐 - 아미노산 (2) 또는 그 약리적으로 허용되는 염을 상업적 규모로 고품질, 고수율 및 경제적으로 제조하는 간편한 방법을 개발하는 것은 매우 중요하다.

본 발명의 목적은 전기 디케토피페라진 유도체 (3), 카르복시 유도체 (4), 및 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닌 (5)의 부생을 억제하고, 상업적 규모로 고품질, 고수율 및 경제적으로 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - 아미노산 (2) 및 그 약리적으로 허용되는 염을 매우 간편하게 제조하는 방법을 제공하는 것이다.

본 발명의 목적은 특히, 전술의 문제를 극복하고 상업적 규모로 고품질, 고수율 및 경제적으로 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - L - 프롤린 및 그 말레인산염을 매우 간편하게 제조하는 방법을 제공하는 것이다.

우선, 아미노산 (1)과 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닌·N - 카르복시 무수물에서의 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - 아미노산 (2)의 생성 및 그 약리적으로 허용되는 염의 형성이라는 일련의 조작을 물 존재하에 실시하므로써 물이 본래 가지는 탈수 억제 효과에 더하여, 프로톤성 용매로서의 용매화(和)에 의한 환화 반응으로 부터의 보호 효과에 의하여, 다시 또 반응계 중에 생성하는 N - 카바민산을 염기성 염으로 유지하는 조건을 선택하므로써 디케토피페라진 유도체 (3)의 부생을 억제할 수 있는 것이 발견되었다.

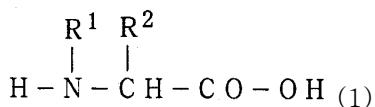
또한 아미노산 (1)과 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닌·N - 카르복시 무수물에서의 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - 아미노산 (2)의 생성을 물 존재하, 특정의 반응 조건하에서 실시하므로써 디케토피페라진 유도체 (3) 뿐만 아니라 카르복시 유도체 (4) 및 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닌 (5)의 함유량이 적은 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - 아미노산 (2)이 얻어지는 것이 발견되었다.

다시, 전기 2 가지의 방법을 조합하므로써 고수율로 고품질의 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - 아미노산 (2) 및 그 약리적으로 허용되는 염을 매우 간편한 프로세스로 제조할 수 있는 것이 발견되었다.

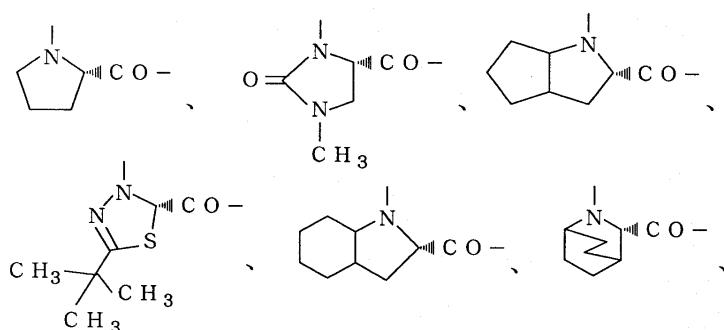
또한, 특히 수용성이 높고, 추출·분리 조작이 번잡하게 되는 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - L - 프롤린에 대하여, 추출·분리 조작을 특정의 온도 조건하에서 행하므로써 수상(水相)을 무기염으로 포화하지 않고, 또한 대량의 추출 용제를 사용하지 않고 매우 간편하고 효율적으로 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - L - 프롤린을 분리할 수 있는 것도 발견되었다.

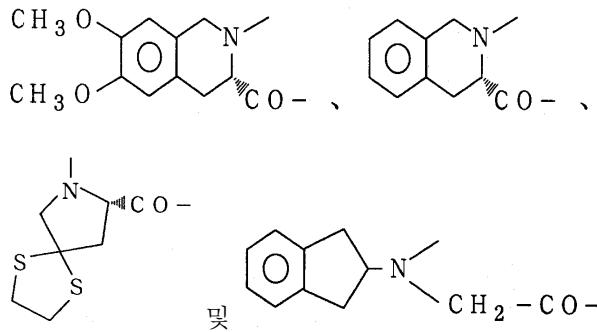
본 발명은,

(1) 일반식 (1) :

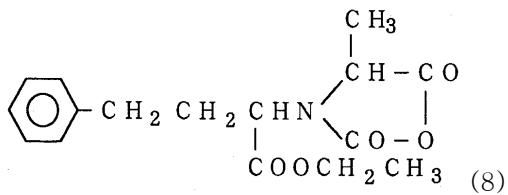


(식중, 기 : $- N - C H - C O -$ 는

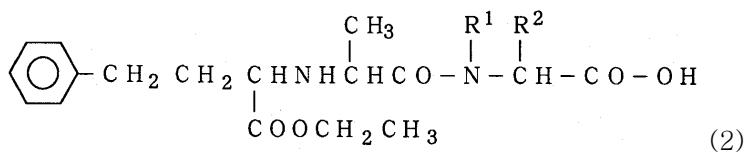




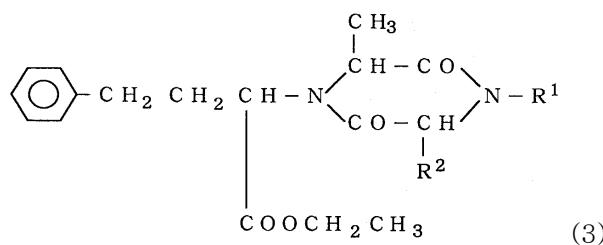
로 되는 군에서 선택된 기이다)로 표시되는 아미노산과 식 (8) :



로 표시되는 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닌·N - 카르복시 무수물을 염기성 조건하에서 축 합시킨 후, 생성한 카바민산 유도체를 중성내지 산성 조건하에 탈탄산시켜 일반식 (2) :

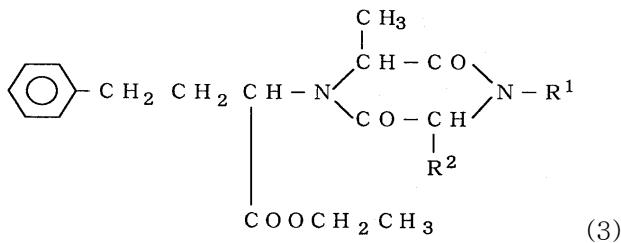


(식중, 기 : -N - C H - C O - 는 전기와 동일함)로 표시되는 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라 닐 - 아미노산으로 하고, 다시 그 약리적으로 허용되는 염으로 하는 방법에 있어서, 전기 반응 및 약리적으로 허용되는 염 을 형성하기 까지의 일련의 조작 또는 전기 반응 및 약리적으로 허용되는 염을 취출하기 까지의 일련의 조작을 수성액 중 에서 행하므로써 일반식 (3) :

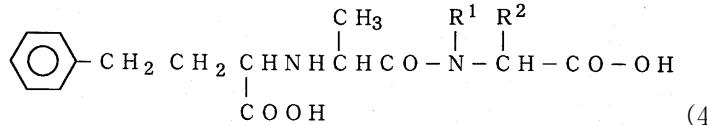


(식중, 기 : -N - C H - C O - 는 전기와 동일함)로 표시되는 디케토피페라진 유도체의 부생을 억제하는 것을 특징으로 하는 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - 아미노산 (2)의 약리적으로 허용되는 염의 제조 방 법,

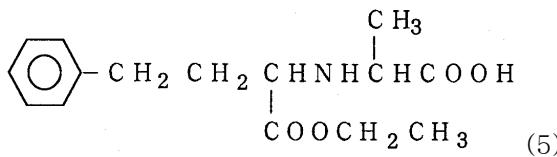
(2) N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - 아미노산 (2)의 생성반응에 있어서, 아미노산 (1) 및 필요에 따라 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닌·N - 카르복시 무수물을 함유하는 수성액에 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닌·N - 카르복시 무수물 및/또는 염기성 pH 조정제를 축차 첨가하 면서 당해 수성액의 pH를 9~12의 범위로 유지하면서 축합한 후, 탈탄산하므로써 일반식 (3) :



(식중, 기 : $-\text{N}-\text{C}(\text{H})-\text{C}=\text{O}-$ 는 전기와 동일함) 으로 표시되는 디케토피페라진 유도체, 일반식 (4) :



(식중, 기 : $-\text{N}-\text{C}(\text{H})-\text{C}=\text{O}-$ 는 전기와 동일함) 로 표시되는 $\text{N}-(1(\text{S})-\text{카르복시}-3-\text{페닐프로필})-\text{L}-\text{아라닐}-\text{아미노산}$ 및 일반식 (5) :

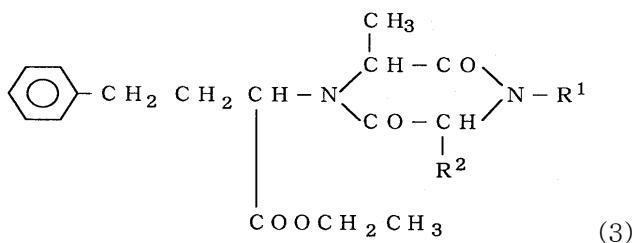


로 표시되는 $\text{N}-(1(\text{S})-\text{에톡시카르보닐}-3-\text{페닐프로필})-\text{L}-\text{아라닌}$ 의 함유량이 적은 $\text{N}-(1(\text{S})-\text{에톡시카르보닐}-3-\text{페닐프로필})-\text{L}-\text{아라닐}-\text{아미노산}$ (2)을 얻는 것을 특징으로 하는 전기 (1)항 기재의 제조 방법,

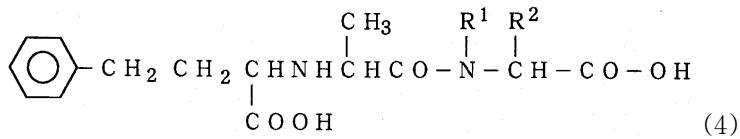
(3) $\text{N}-(1(\text{S})-\text{에톡시카르보닐}-3-\text{페닐프로필})-\text{L}-\text{아라닌}\cdot\text{N}-\text{카르복시}$ 무수물 및/또는 염기성 pH 조정제를 1/4 시간 이상 걸쳐서 축차 첨가하는 전기 (2)항 기재의 제조 방법,

(4) $\text{N}-(1(\text{S})-\text{에톡시카르보닐}-3-\text{페닐프로필})-\text{L}-\text{아라닌}\cdot\text{N}-\text{카르복시}$ 무수물에 대하여 아미노산 (1)을 2 몰당량 이상 사용하는 전기 (1), (2) 또는 (3)항 기재의 제조 방법,

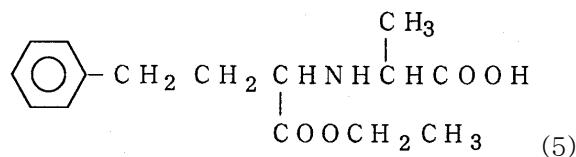
(5) $\text{N}-(1(\text{S})-\text{에톡시카르보닐}-3-\text{페닐프로필})-\text{L}-\text{아라닐}-\text{아미노산}$ (2)의 생성반응에 있어서, 염기성 염을 이루는 아미노산(1)을 $\text{N}-(1(\text{S})-\text{에톡시카르보닐}-3-\text{페닐프로필})-\text{L}-\text{아라닌}\cdot\text{N}-\text{카르복시}$ 무수물에 대하여 2 몰당량 이상 함유하는 수성액에, $\text{N}-(1(\text{S})-\text{에톡시카르보닐}-3-\text{페닐프로필})-\text{L}-\text{아라닌}\cdot\text{N}-\text{카르복시}$ 무수물을 첨가하여 반응을 개시하고, 당해 수성액의 pH가 9~12의 범위로 되고 나서 염기성 조정제를 축차 첨가하여 pH를 9~12의 범위로 유지하면서 축합한 후, 탈탄산하므로써 일반식 (3) :



(식중, 기 : $-\text{N}-\text{C}(\text{H})-\text{C}=\text{O}-$ 는 전기와 동일함)로 표시되는 디케토피페라진 유도체, 일반식 (4) :



(식중, 기 : $\text{N}-\text{CH}-\text{CO}-$ 는 전기와 동일함)로 표시되는 $\text{N}-(1(\text{S})-\text{카르복시}-3-\text{페닐프로필})-\text{L}-\text{아라닐}-\text{아미노산}$ 및 식 (5) :



로 표시되는 $\text{N}-(1(\text{S})-\text{에톡시카르보닐}-3-\text{페닐프로필})-\text{L}-\text{아라닌}$ 의 함유량이 적은 $\text{N}-(1(\text{S})-\text{에톡시카르보닐}-3-\text{페닐프로필})-\text{L}-\text{아라닐}-\text{아미노산}$ (2)을 얻는 것을 특징으로 하는 전기 (1)항 기재의 제조 방법,

(6) pH 9~12 의 수성액의 pH가 pH 10.5±1.0 의 범위로 유지되는 전기 (2) 또는 (5)항 기재의 제조 방법,

(7) 수성액이 유기용제 및 물의 중량비 96:4 ~ 0:100 으로 되는 전기 (1), (2), (3), (4), (5) 또는 (6)항 기재의 제조 방법,

(8) 유기용제가 물과의 상용성이 낮은 유기용제인 전기 (7)항 기재의 제조 방법

(9) 유기용제가 할로겐화 탄화수소류, 지방산 에스테르류, 캐톤류 및 에테르류로 되는 군에서 선택되는 적어도 1종인 전기 (7) 또는 (8)항 기재의 제조 방법,

(10) 아미노산 (1)과 $\text{N}-(1(\text{S})-\text{에톡시카르보닐}-3-\text{페닐프로필})-\text{L}-\text{아라닌}\cdot\text{N}-\text{카르복시}$ 무수물과의 축합 반응에 있어서, 교반 강도 0.1 kW/m³ 이상으로 교반, 혼합하는 전기 (2), (3), (4), (5), (6), (7), (8) 또는 (9)항 기재의 제조 방법,

(11) 반응후의 반응 혼합물에서 $\text{N}-(1(\text{S})-\text{에톡시카르보닐}-3-\text{페닐프로필})-\text{L}-\text{아라닐}-\text{아미노산}$ (2)을 물과의 상용성이 낮은 유기용제와 물로 되는 2상계에서, 어느 일방의 상으로 이행시켜 분리한 $\text{N}-(1(\text{S})-\text{에톡시카르보닐}-3-\text{페닐프로필})-\text{L}-\text{아라닐}-\text{아미노산}$ (2)을 함유하는, 유기용제 및 물의 중량비 96:4 ~ 0:100 으로 되는 매체 중에서, 그 약리적으로 허용되는 염으로 하는 전기 (1) ~ (10)항의 어느 1항 기재의 제조 방법,

(12) $\text{N}-(1(\text{S})-\text{에톡시카르보닐}-3-\text{페닐프로필})-\text{L}-\text{아라닐}-\text{아미노산}$ (2)의 생성 및 그 약리적으로 허용되는 염으로 하는 조작에 있어서, 반응 및 약리적으로 허용되는 염을 형성하기 까지의 일련의 조작 또는 반응 및 약리적으로 허용되는 염을 취출하기 까지의 일련의 조작을 실질적으로 물 중에서 행하는 전기 (1), (2), (3), (4), (5), (6) 또는 (7)항 기재의 제조 방법,

(13) 아미노산 (1)이 L-프롤린이고, 얻어지는 $\text{N}-(1(\text{S})-\text{에톡시카르보닐}-3-\text{페닐프로필})-\text{L}-\text{아라닐}-\text{아미노산}$ (2)이 $\text{N}-(1(\text{S})-\text{에톡시카르보닐}-3-\text{페닐프로필})-\text{L}-\text{아라닐}-\text{L}-\text{프롤린}$ 인 전기 (1) ~ (12)항의 어느 1항 기재의 제조 방법,

(14) $\text{N}-(1(\text{S})-\text{에톡시카르보닐}-3-\text{페닐프로필})-\text{L}-\text{아라닐}-\text{L}-\text{프롤린}$, 물과의 상용성이 낮은 유기용제와 물로 되는 2상계의 액체를 20 °C 이상의 온도에서 분액한 당해 유기용제 상중 또는 20 °C 보다 낮은 온도에서 분액한 당해 수상중으로 이행시키고, 당해 유기용제상 또는 수상 중에서 그 약리적으로 허용되는 염을 형성하고 필요에 따라 취출하는 전기 (13)항 기재의 제조 방법,

(15) 약리적으로 허용되는 염이 말레인산염인 전기 (13) 또는 (14)항 기재의 제조 방법,

(16) 염을 형성하고 정출(晶出)시키는 과정을 무기염이 공존하는 실질적으로 수계에서 행하는 전기 (15)항 기재의 제조 방법,

(17) 말레인산을 함유하는 수성액에, N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닐 - L - 프롤린을 함유하는 수성액을 축차 첨가하므로써 당해 말레인산염으로 하는 전기 (13), (14), (15) 또는 (16)항 기재의 제조 방법,

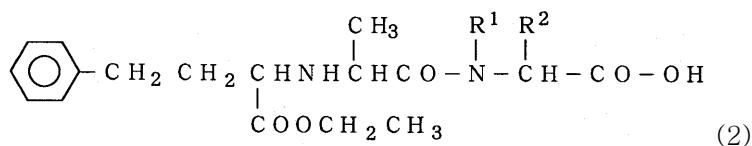
(18) 염을 형성하고 정출(晶出)시키는 과정을 40 ~ 70 °C에서 행하는 전기 (15), (16) 또는 (17)항 기재의 제조 방법,

(19) N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - 아미노산 (2)을 생성하는 반응에서 그 약리적으로 허용되는 염의 형성 까지의 일련의 조작, 또는 반응에서 그 약리적으로 허용되는 염을 취출하기 까지의 일련의 조작에 있어서, 생성하는 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - 아미노산 (2)에 대하여 동등 몰량 이상의 물이 존재하는 전기 (1) ~ (18)항의 어느 1항 기재의 제조 방법,

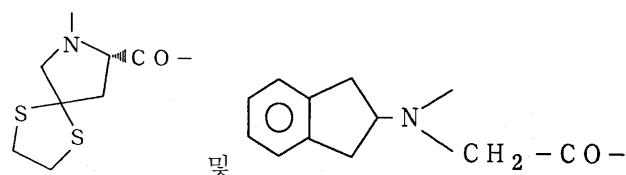
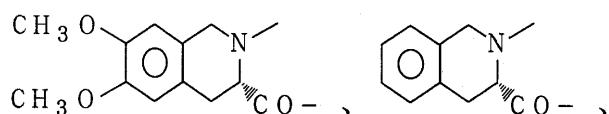
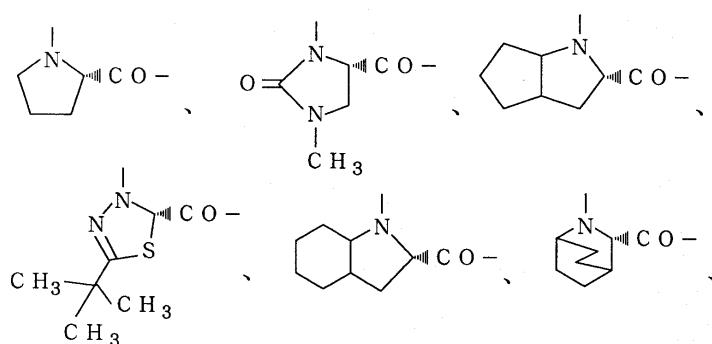
(20) N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - L - 프롤린 및 말레인산을 함유하는 수성액 중에서 염을 형성시키고, 정출시키는 과정을 실질적으로 수계에서 행하는 방법을, 무기염 공존하 및/또는 40 ~ 70 °C에서 실시하는 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - L - 프롤린의 말레인산염의 제조 방법,

(21) N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닐 - L - 프롤린 생성후의 반응 혼합물을 사용하여 행하는 전기 (20)항 기재의 제조 방법,

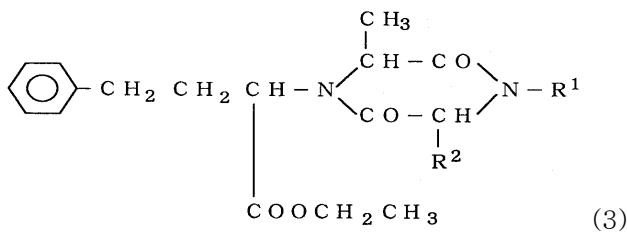
(22) 일반식 (2) :



(식중기) : - N - C H - C O - 는



으로 되는 군에서 선택된 기이다)로 표시되는 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닐 - 아미노산 (2) 생성후의 반응 혼합물중의 당해 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닐 - 아미노산 (2)에서 그 약리적으로 허용되는 염을 형성하고, 필요에 따라 약리적으로 허용되는 염을 취출하는 방법에 있어서, 유기용제 및 물로 되고 그 중량비가 96:4 보다 물을 많이 포함하는 매체 중에서 조작하므로써 일반식 (3) :



$\text{R}^1 \text{ R}^2$

(식중, 기 : $-\text{N}-\text{C H}-\text{C O}-$ 는 전기와 동일함)로 표시되는 디케토피페라진 유도체의 부생을 억제하는 것을 특징으로 하는 $\text{N}-(1(\text{S})-\text{에톡시카르보닐}-3-\text{페닐프로필})-\text{L}-\text{아라닐}-\text{아미노산}(2)$ 의 약리적으로 허용되는 염의 제조 방법,

(23) $\text{N}-(1(\text{S})-\text{에톡시카르보닐}-3-\text{페닐프로필})-\text{L}-\text{아라닐}-\text{아미노산}(2)$ 을 함유하는 반응 혼합물을 추출 또는 세정하여 얻어지는 물이 공존하는 유기용제상 중에서 그 약리적으로 허용되는 염을 형성하고, 필요에 따라 약리적으로 허용되는 염을 취출하는 전기 (22)항 기재의 제조 방법,

(24) $\text{N}-(1(\text{S})-\text{에톡시카르보닐}-3-\text{페닐프로필})-\text{L}-\text{아라닐}-\text{아미노산}(2)$ 의 약리적으로 허용되는 염을 형성하고, 또한 필요에 따라 취출하는 조작에 있어서, $\text{N}-(1(\text{S})-\text{에톡시카르보닐}-3-\text{페닐프로필})-\text{L}-\text{아라닐}-\text{아미노산}(2)$ 에 대하여 동등 몰량 이상의 물이 존재하는 전기 (22) 또는 (23)항 기재의 제조 방법,

(25) $\text{N}-(1(\text{S})-\text{에톡시카르보닐}-3-\text{페닐프로필})-\text{L}-\text{아라닐}-\text{아미노산}(2)$ 이 $\text{N}-(1(\text{S})-\text{에톡시카르보닐}-3-\text{페닐프로필})-\text{L}-\text{아라닐}-\text{L}-\text{프롤린}$ 인 전기 (22), (23) 또는 (24)항 기재의 제조 방법,

(26) 약리적으로 허용되는 염이 말레인산염인 전기 (22), (23), (24) 또는 (25)항 기재의 제조 방법,

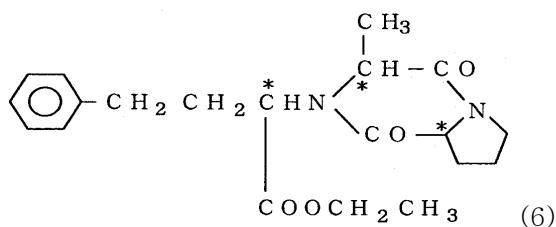
(27) 염을 형성하고 정출시키는 과정을 $40 \sim 70^\circ\text{C}$ 에서 행하는 전기 (22), (23), (24), (25) 또는 (26)항 기재의 제조 방법,

(28) $\text{N}-(1(\text{S})-\text{에톡시카르보닐}-3-\text{페닐프로필})-\text{L}-\text{아라닐}-\text{L}-\text{프롤린}$ 을 함유하는 물과의 상용성이 낮은 유기용제와 물의 2상계를, 20°C 이상의 온도에서 분액하여 $\text{N}-(1(\text{S})-\text{에톡시카르보닐}-3-\text{페닐프로필})-\text{L}-\text{아라닐}-\text{L}-\text{프롤린}$ 을 그 유기용제상으로 이행시키거나, 또는 20°C 보다 낮은 온도에서 분액하여 $\text{N}-(1(\text{S})-\text{에톡시카르보닐}-3-\text{페닐프로필})-\text{L}-\text{아라닐}-\text{L}-\text{프롤린}$ 을 그 수상으로 이행시키는 것을 특징으로 하는 $\text{N}-(1(\text{S})-\text{에톡시카르보닐}-3-\text{페닐프로필})-\text{L}-\text{아라닐}-\text{L}-\text{프롤린}$ 의 분리 방법,

(29) 유기용제가 초산 에스테르인 전기 (28)항 기재의 분리 방법,

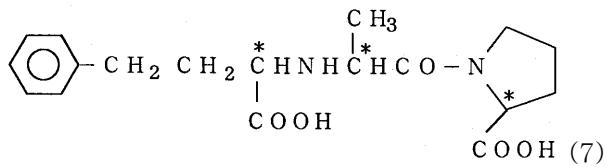
(30) $\text{N}-(1(\text{S})-\text{에톡시카르보닐}-3-\text{페닐프로필})-\text{L}-\text{아라닐}-\text{L}-\text{프롤린}$ 을 그 유기용제상으로 이행시키는 방법에 있어서, 수상을 무기염으로 포화하지 않고 이행시키는 전기 (28) 또는 (29)항 기재의 분리 방법,

(31) $\text{L}-\text{프롤린}$ 및 $\text{N}-(1(\text{S})-\text{에톡시카르보닐}-3-\text{페닐프로필})-\text{L}-\text{아라닌}\cdot\text{N}-\text{카르복시 무수물}$ 에서 $\text{N}-(1(\text{S})-\text{에톡시카르보닐}-3-\text{페닐프로필})-\text{L}-\text{아라닐}-\text{L}-\text{프롤린}$ 을 생성하는 방법에 있어서, $\text{L}-\text{프롤린}$ 및 필요에 따라 $\text{N}-(1(\text{S})-\text{에톡시카르보닐}-3-\text{페닐프로필})-\text{L}-\text{아라닌}\cdot\text{N}-\text{카르복시 무수물}$ 을 함유하는 수성액에 $\text{N}-(1(\text{S})-\text{에톡시카르보닐}-3-\text{페닐프로필})-\text{L}-\text{아라닌}\cdot\text{N}-\text{카르복시 무수물}$ 및/또는 염기성 pH 조정제를 축차 첨가하면서 당해 수성액의 pH를 $9 \sim 12$ 의 범위로 유지하면서 축합한 후, 중성내지 산성 조건하에서 탈탄산하므로써 식 (6) :



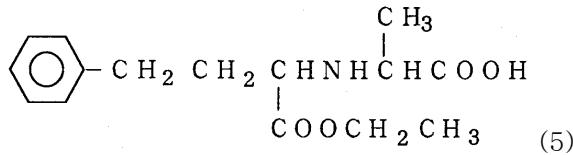
(* 를 붙인 부제 탄소는 모두 S 배치이다)

로 표시되는 디케토피페라진 유도체, 식(7) :



(* 를 붙인 부제 탄소는 모두 S 배치이다)

로 표시되는 N - (1(S) - 카르복시 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - L - 프롤린 및 식 (5) :

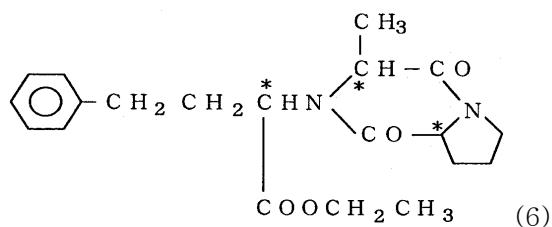


로 표시되는 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닌의 함유량이 적은 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - L - 프롤린을 얻는 것을 특징으로 하는 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - L - 프롤린의 제조 방법,

(32) N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닌·N - 카르복시 무수물 및/또는 염기성 pH 조정제를 1/4 시간 이상 걸쳐서 첨가하는 전기 (31)항 기재의 제조 방법,

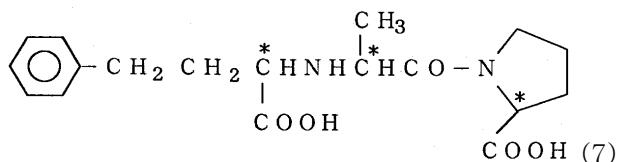
(33) N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닌·N - 카르복시 무수물에 대하여 L - 프롤린을 2 몰당량 이상 사용하는 전기 (31) 또는 (32)항 기재의 제조 방법,

(34) L - 프롤린 및 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닌·N - 카르복시 무수물에서 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - L - 프롤린을 생성하는 반응에 있어서, 염기성 염을 이루는 L - 프롤린을 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닌·N - 카르복시 무수물에 대하여 2 몰당량 이상 함유하는 수성액에 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닌·N - 카르복시 무수물을 첨가하여 반응을 개시하고, 당해 수성액의 pH가 9~12 의 범위로 되고 나서 염기성 pH 조정제를 축차 첨가하여 pH를 9~12 의 범위로 유지하면서 축합한 후, 중성내지 산성 조건하에서 탈탄산하므로써 식 (6) :



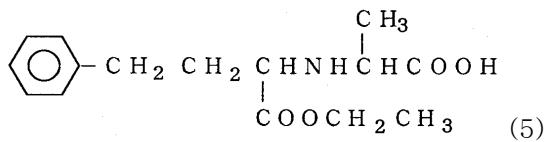
(* 를 붙인 부제 탄소는 모두 S 배치이다)

로 표시되는 디케토피페라진 유도체, 식(7) :



(* 를 붙인 부제 탄소는 모두 S 배치이다)

로 표시되는 N - (1(S) - 카르복시 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - L - 프롤린 및 식 (5) :



로 표시되는 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닌의 함유량이 적은 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - L - 프롤린을 얻는 것을 특징으로 하는 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - L - 프롤린의 제조 방법,

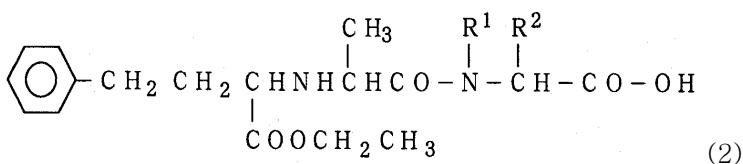
(35) 수성액이 유기용제 및 물의 중량비 96:4 ~ 0:100 으로 되는 전기 (31), (32), (33) 또는 (34)항 기재의 제조 방법,

(36) L - 프롤린과 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닌·N - 카르복시 무수물과의 반응에 있어서, 교반 강도 0.1 kW/m³ 이상으로 교반, 혼합하는 전기 (31), (32), (33), (34) 또는 (35)항 기재의 제조 방법,

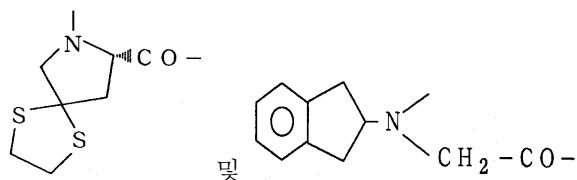
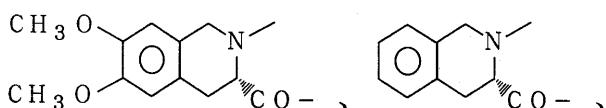
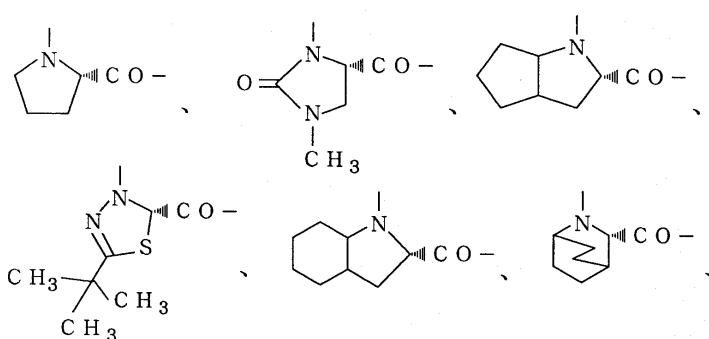
(37) 유기용제가 할로겐화 탄화수소류, 지방산 에스테르류, 케톤류 및 에테르류로 되는 군에서 선택되는 적어도 1종인 전기 (35) 또는 (36)항 기재의 제조 방법,

(38) 전기 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - L - 프롤린의 생성 반응이 실질적으로 물 중에서 행해지는 전기 (31), (32), (33), (34), (35) 또는 (36)항 기재의 제조 방법,

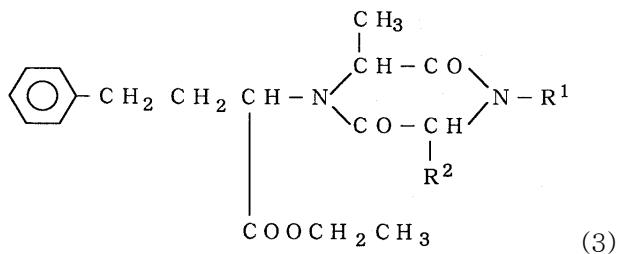
(39) 일반식 (2) :



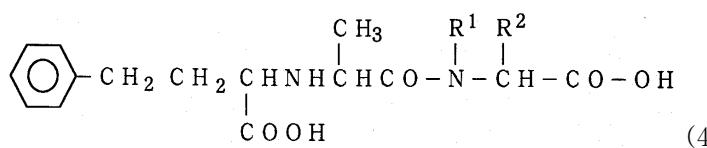
(식중, 가) : $\text{R}^1 - \text{N} - \text{C H} - \text{C O} - \text{R}^2$ 는



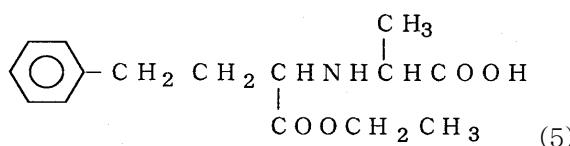
로 되는 군에서 선택된 기이다)로 표시되는 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닐 - 아미노산의 약리적으로 허용되는 염을 정제하는 방법에 있어서, 수성액 중에서 정제하므로써 일반식 (3) :



(식중, 기) : $\text{R}^1 - \text{N} - \overset{\text{R}^1}{\underset{|}{\text{C}}} \text{H} - \overset{\text{R}^2}{\underset{|}{\text{C}}} \text{O} -$ 는 전기와 동일함)으로 표시되는 디케토피페라진 유도체의 부생을 억제하면서 일반식 (4) :



(식중, 기 : $-N-C(H)-CO-$ 는 전기와 동일함)로 표시되는 $N-(1(S)-카르복시-3-페닐프로필)-L-아라닐-아미노산$ 및 식 (5) :

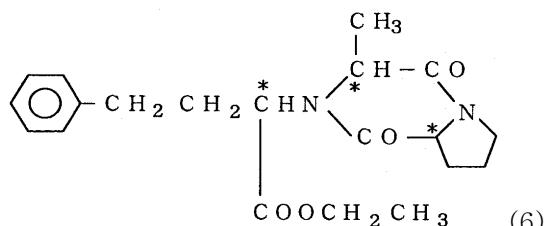


로 표시되는 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닌의 함유량이 적은 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닐 - 아미노산 (2) 및 그 약리적으로 허용할 수 있는 염을 얻는 것을 특징으로 하는 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닐 - 아미노산 (2)의 약리적으로 허용되는 염의 정제 방법.

(40) 수성액이 유기용제 및 물의 중량비 96:4 보다 물을 많이 포함하는 매체로 되는 전기 (39)형 기재의 제작 방법.

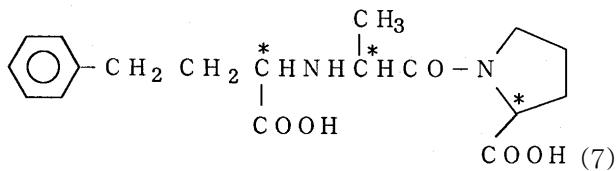
(41) 양리적으로 허용되는 열의 정제를 $40 \sim 70^{\circ}\text{C}$ 에서 행하는 전기 (39) 또는 (40)형 기재의 정제 방법.

(42) N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닐 - L - 프롤린의 말레인산염의 정제를 실질적으로 수계에서 실시하는 방법에 있어서, 무기염 공존하 및/또는 40 ~ 70 °C에서 당해 말레인산염을 정제하므로 써 식 (6) :



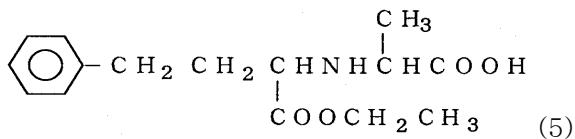
(* 를 붙인 부제 탄소는 모두 S 배치이다)

로 표시되는 디케토피페라진 유도체의 부생을 억제하면서 . 식 (7) :



(* 를 부여한 부제 탄소는 모두 S 배치이다)

로 표시되는 N - (1(S) - 카르복시 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - L - 프롤린 및 식 (5) :

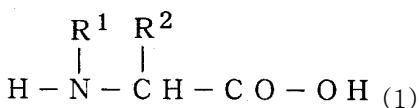


로 표시되는 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닌의 함유량이 적은 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - L - 프롤린의 말레인산염을 얻는 것을 특징으로 하는 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - L - 프롤린의 말레인산염의 정제 방법, 및

(43) 정제 방법이 재결정 또는 리슬러리 세정인 전기 (39), (40), (41) 또는 (42)항 기재의 정제 방법에 관한 것이다.

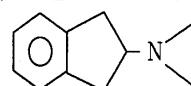
발명의 상세한 설명

본 발명에서의 일반식 (1) :



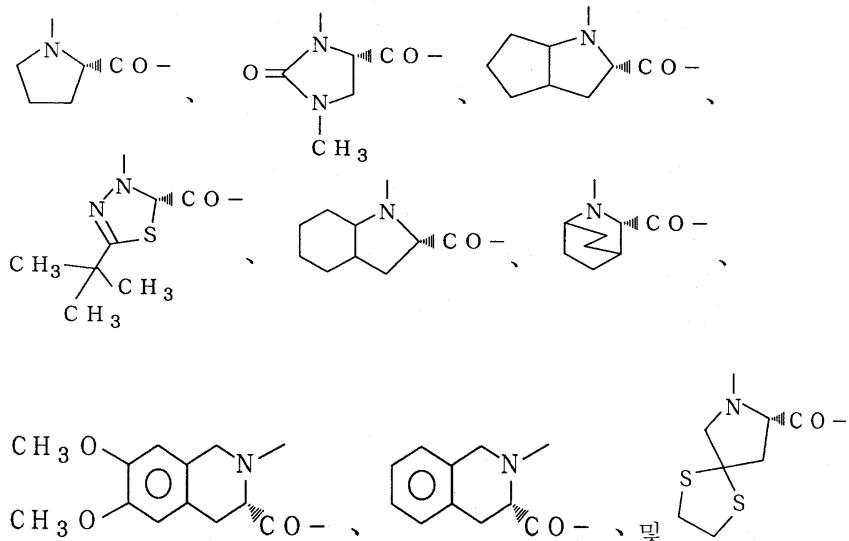
로 표시되는 아미노산은 식중의 기 : $- N - C H - C O -$ 가 이미노산 잔기, 바람직하게는 환상 이미노산 잔기의 군에서 선택되는 기인 이미노산이다.

이미노산 잔기의 경우는 R^1 은 5~10의 환원(環員)을 가지는 지환식 단환(脂環式 單環) 또는 2환상(環狀) 계열이고, R^2 는



수소원자이다. 전기 이미노산 잔기의 대표적인 예를 들면, 식 :

환상 이미노산 잔기의 경우는, R^1 과 R^2 는 함께 R^1 과 R^2 가 결합하는 질소원자 및 탄소원자와 같이 5 ~ 10의 환원을 가지는 복소환식(複素環式)단환 또는 2 환상 계열을 형성한다. 당해 환상 이미노산 잔기는 예를 들면, 프롤린 또는 프롤린 유사체의 잔기, 또는 이들로부터 유도되는 기이고, 전기 기에 있어서 피톨리딘환은 예를 들면, 피페리딘환, 퀴누크리딘(quinuclidine)환, 이소인돌린환, N - 알킬이미다졸리딘환, 옥타하이드로 인돌환, 옥타하이드로 이소인돌환, 데카하이드로퀴놀린환, 데카하이드로 이소퀴놀린환, 1,2,3,4 - 테트라하이드로 이소퀴놀린환이나 이에 유사한 환 등으로 치환할 수 있고, 이들 환은 옥소기, 하이드록시기, 메르캅토기, 알킬메르캅토기, 알콕시기, 알킬기 등에 의하여 치환 또는 가교되어 있어도 좋다. 전기 환상 이미노산 잔기의 대표적인 예는 식 :

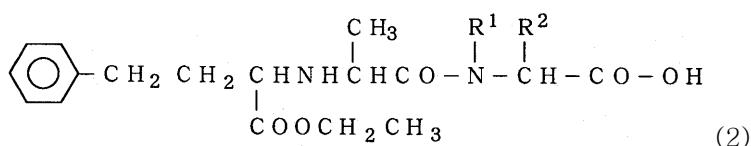


로 표시되는 기 등이다.

이들 아미노산류에 대해서는 예를 들면, L - 프롤린 및 1,2,3,4 - 테트라하이드로 - 3 - 이소퀴놀린 카르본산은 시판되고 있는 것을 사용할 수 있다. 1,2,3,4 - 테트라하이드로 - 6,7 - 디메톡시 - 3 - 이소퀴놀린 카르본산은 예를 들면, 미국 특허 제 4912221호 명세서, 1,4 - 디치아 - 7 - 아자스페로 [4,4] 노난 - 8 - 카르본산은 예를 들면, 미국 특허 제 4468396호 명세서에 기재된 방법에 의해 얻어진 것을 사용할 수 있다. 또한 1 - 메틸 - 2 - 옥소 - 4 - 이미다졸리딘 카르본산은 예를 들면, 인터내쇼날 쟈널 오브 펩타이드 앤드 프로틴 리서치(Int. J. Pept. Protein Res.), 33(6), 403-11 (1989), 옥타하이드로 사이클로펜타 [b] 피롤 - 2 - 카르본산은 예를 들면, 테트라헤드론 레터즈(Tetrahedron Lett.), 34(41), 6603-6(1993), 2 - 아자비사이클로 [2,2,2] 옥탄 - 3 - 카르본산은 예를 들면, 테트라헤드론 레터즈(Tetrahedron Lett.), 33(48), 7369-72(1992)에 기재된 방법에 의하여 각각 얻어진 것을 사용할 수 있다.

본 발명에 사용하는 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닌·N - 카르복시 무수물은 예를 들면, 일본 특허공개 소62-48696호 공보, 미국특허 제 4686295호 명세서나 미국특허 제 5359086호 명세서 등에 기재된 방법을 사용하여 조제할 수 있다. 예를 들면, N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닌 (5)이나 그 염산염 등의 무기산염에 유기용매 중에서 가온하, 포스겐 용액을 첨가 또는 포스겐 가스를 도입하여 반응시키므로써 용이하게 거의 정량적으로 조제할 수 있다. 반응에 의하여 생성된 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닌·N - 카르복시 무수물은 보통 잔존하는 포스겐이나 염화수소를 제거한 후, 특별히 정제할 필요없이 얻어진 반응 용액을 그대로 사용할 수 있고, 또는 결정화한 것을 사용할 수도 있다. 반응 용액을 사용하는 경우에는 본 발명에 그대로 적합하게 이용할 수 있도록 물과의 상용성이 낮은 유기용제를 반응 용제로서 사용하는 것이 유리하다. 결정화하여 사용하는 경우는 이후의 본 발명을 유기용제를 전혀 사용하지 않고 실시할 수도 있다.

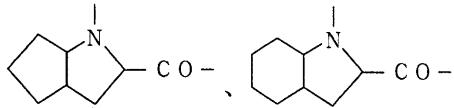
본 발명의 일반식 (2) :



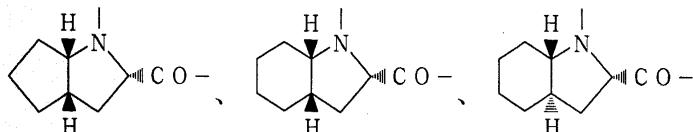
로 표시되는 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닐 - 아미노산에 있어서, 기 : $- \text{N} - \overset{\text{R}^1}{\underset{|}{\text{C}}} \text{H} - \overset{\text{R}^2}{\underset{|}{\text{C}}} \text{O} -$ 는 전기와 동일하다.

전기 이미노산 잔기나 환상 이미노산 잔기가 양호한 혈압강화 작용의 발현에 기여한다. 일반식(2)에서 카르복실기가 결합한 탄소원자가 부제 탄소원자의 경우에는 그 탄소원자가 S 배치를 갖는 화합물(2)이 일반적으로 혈압강화제로서 유용하다. 또한 기타의 부제 탄소원자가 있는 경우에는 그 부제 탄소원자에 관하여 소망의 입체 배치의 것을 사용할 수 있다. 전

기 기 : $\begin{array}{c} \text{R}^1 \quad \text{R}^2 \\ | \qquad | \\ -\text{N}-\text{C}\text{H}-\text{C}\text{O}- \end{array}$ 가식 :



로 표시되는 기인 경우는 예를 들면,



가 특히 바람직한 입체 배치이다.

전기 환상 이미노산 잔기가 프롤린 잔기, 특히 L 형(즉 S 배치)의 프롤린 잔기인 경우 생성물(2)는 에나라프릴이고, 특히 유용한 혈압강화제이다.

본 발명에 의하여 얻어지는 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - 아미노산(2)의 약리적으로 허용되는 염으로서는 염산염, 황산염, 인산염등의 무기산염, 초산염, 말레인산염, 푸마르산염, 주석산염, 구연산염 등의 유기산염, 글리신, 페닐아라닌 등의 아미노산 부가물을 들 수 있다.,

수성액은 물이 공존하는 용액으로 수성액으로서는 유기용제와 물과의 혼합물 또는 물을 들수 있다. 전기 유기용제는 물과의 상용성이 높은 유기용제이라도 물과의 상용성이 낮은 유기용제이라도 된다.

물과의 상용성이 높은 유기용제로서는 예를 들면, 아세톤, 아세토니트릴, 테트라하이드로 푸란(THF), 디옥산 및 이들의 혼합물 등을 들수 있다. 이들중 취급의 용이, 용제의 안전성등의 관점에서 아세톤 및 테트라하이드로 푸란이 바람직하다. 전기 물과의 상용성이 높은 유기용제란, 일반적으로 1 기압에서 온도 20 °C에서 동 용량의 순수와 완만하게 섞은 경우에 유동이 가라 앉은 후에도 당해 혼합물이 균일한 외관을 가지는 것을 말한다.

또한, 물과의 상용성이 낮은 유기용제로서는 예를 들면, 염화메틸렌, 클로로포름, 1,2- 디클로로에탄 등의 할로겐화 탄화수소류, 초산 메틸, 초산 에틸, 초산 n-프로필, 초산 이소프로필, 초산 n-부틸, 초산 이소부틸, 프로피온산 메틸, 프로피온산 에틸 등의 지방산 에스테르류, 메틸 에틸 케톤, 메틸 n-프로필 케톤, 디에틸 케톤, 메틸 이소부틸 케톤 등의 케톤류, 톨루엔, n-헥산 등의 탄화수소류, 디에틸 에테르, 디프로필 에테르, 디이소프로필 에테르, 디부틸 에테르, 메틸 t-부틸 에테르 등의 에테르류 및 이들의 혼합물 등을 들 수 있다. 이들중 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닌 · N - 카르복시 무수물의 용해성 등의관점에서 할로겐화 탄화수소류, 지방산 에스테르류, 케톤류, 에테르류가 바람직하고, 그 중에서도 취급의 용이, 용제의 안전성, 용제의 가격, 추출시나 염 형성시의 용제로서의 사용 유리성, N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - 아미노산 (2)의 높은 안정화 효과 (디케토피페라진 유도체의(3)의 부생 억제 효과) 등의 관점에서 지방산 에스테르류, 특히 초산 에스테르류, 더욱 초산 에틸이 바람직하다. 전기 물과의 상용성이 낮은 유기용제란 전술의 물과의 상용성이 높은 유기용제 이외의 유기용제를 말한다.

또한, 전기 유기용제는 병용할수도 있다. 예를 들면, 물과의 상용성이 높은 유기용제와 물과의 상용성이 낮은 유기용제를 병용할 수도 있다.

전기 수성액의 유기용제와 물과의 양비는 반응물 (1)이나 생성물 (2) 등의 용해성에 따라 다르다. 중량비는 96:4 ~ 0:100 이지만 일반적으로 20:1 ~ 0:100, 생산성 등의 관점에서 보통 10:1 ~ 0:100 이 선택된다. 아미노산 (1)이 L- 프롤린이고, 생성물 (2)이 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - L - 프롤린 (에나라프릴)의 경우도 유기용제와 물과의 중량비는 96:4 ~ 0:100 이 좋지만, 생산성의 관점에서 20:1 ~ 0:100, 특히 10:1 ~ 0:100 이 바람직하다. 또한 전기 수성액은 실질적으로 물이어야도 좋다.

본 발명에서의 「실질적으로 물」이란 반응이나 염 형성에서 얻어지는 효과가 물 단독 중에서 실시한 경우와 거의 차이가 없는 범위로 유기용제를 포함하고 있어도 좋은 수계를 의미한다. 포함되는 물의 비율은 사용하는 유기용제의 종류나 공정에 따라 다르다.

물의 양으로서는 생성물(2)에 대하여 보통 동등 물 이상, 바람직하게는 2배 물 이상, 보다 바람직하게는 3배 물 이상, 더욱 바람직하게는 4배 물 이상의 물을 공존시키는 것이 디케토피페라진 유도체(3)의 부생을 억제하는데 좋다. 예를 들면, 후술하는 실시예 8, 10과 같이 부생물(3)의 생성은 1/2 ~ 1/3 이하, 바람직하게는 거의 무시할 수준으로 억제할 수 있다.

본 발명의 방법에서는 우선 N-(1(S)-에톡시카르보닐-3-페닐프로필)-L-아라닌·N-카르복시 무수물과 아미노산(1)을 염기성 조건하에서 수성액 중에서 축합 반응시켜 카바민산 유도체를 얻는다.

축합 반응을 염기성 조건하에서 행하기 위해서, 본 발명에서 사용하는 염기성 pH 조정제로서는 예를 들면 알칼리 금속 또는 알칼리토류 금속의 수산화물, 탄산염 및 탄산수소염 등의 무기 염기, 또한 2급 아민, 3급 아민 및 4급 암모늄 하이드록시드 등의 유기 염기를 들 수 있다. 구체적인 예로서는 예를 들면, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화리튬 등의 알칼리 금속 수산화물, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산리튬 등의 알칼리 금속 탄산염, 탄산수소 나트륨, 탄산수소 칼륨 등의 알칼리 금속 탄산수소염, 수산화마그네슘, 수산화칼슘 등의 알칼리토류 금속 수산화물, 디메틸 아민, 디에틸 아민, 디이소프로필 아민, 디시클로헥실 아민 등의 2급 아민, 트리에틸 아민, 트리프로필 아민, 트리부틸 아민, 트리아밀 아민, 피리딘, N-메틸모르포린(morpholine) 등의 3급 아민, 테트라메틸, 테트라에틸, 테트라프로필, 테트라부틸, 테트라아밀, 테트라헥실, 벤질트리메틸의 각각의 4급 암모늄 하이드록시드 등을 들 수 있고, 이들에 한정되는 것은 아니다.

전기 염기성 pH 조정제로서는 싸고, 취급의 용이, 폐수 처리의 용이 등의 관점에서 무기 염기, 특히 수산화나트륨, 수산화칼륨 및 수산화리튬 등의 알칼리 금속 수산화물이 바람직하고, 특히 수산화나트륨, 수산화칼륨이 바람직하다. 전기 무기 염기는 조작성 등의 관점에서 수용액으로 사용하는 것이 좋고, 보통 예를 들면, 2~20 N, 바람직하게는 5~20 N의 알칼리 금속 수산화물의 수용액으로서 사용하는 것이 유리하다. 또한 전기 염기성 pH 조정제는 단독으로 사용하여도 좋고, 2종 이상 병용하여도 된다.

전기 염기성 pH 조정제의 사용량은 수성액을 소정의 염기성으로 유지하기 위한 필요량이다.

수성액은 전기 염기성 pH 조정제에 의하여 염기성으로 되지만, 특별히 전기 수성액을 염기성으로 하기 위해서 염기를 가할 필요는 없다. 그러나 인산수소 2 나트륨, 염산, 봉산 등을 첨가하여 pH 완충성이 있는 수성액으로 한 것을 수성액으로 사용할 수도 있고, 계면활성제나 상간이동촉매 등을 필요에 따라 첨가하여도 된다.

본 반응에 있어서 안정한 고수율, 고품질 확보를 위해서는 다시 반응시의 가수분해에 의한 카르복시 유도체(4)나 N-(1(S)-에톡시카르보닐-3-페닐프로필)-L-아라닌(5)의 부생 등의 부반응을 억제하고 주반응을 원활히 진행시키는 것이 중요하다. 이를 위해서는 아미노산(1) 및 필요에 따라 N-(1(S)-에톡시카르보닐-3-페닐프로필)-L-아라닌·N-카르복시 무수물을 함유하는 수성액에 N-(1(S)-에톡시카르보닐-3-페닐프로필)-L-아라닌·N-카르복시 무수물 및/또는 염기성 pH 조정제를 축차 첨가하면서 pH 9~12에서 축합을 진행하면 좋다. 이에 의해, 예를 들면, 후술하는 실시예 7과 같이 부생물의 생성을 전체로서 1/2 ~ 1/3 이하로 억제하여 생성물(2)에서의 부생물(3)~(5)의 함유량을 적게, 구체적으로는 5 중량% 미만, 바람직하게는 2 중량% 미만으로 할 수 있다. 따라서 목적 생성물(2)의 수율을 95 % 이상의 수준으로 할 수 있다.

이 경우 사용하는 아미노산(1) 양을 많이 하는 것도 가수분해 등의 부반응을 억제하면서 주반응을 원활히 진행하기 위해서 효과적이고, 구체적으로는 N-(1(S)-에톡시카르보닐-3-페닐프로필)-L-아라닌·N-카르복시 무수물에 대하여 2 몰당량 이상의 아미노산(1)의 사용이 효과를 보다 크게하는 점에서 바람직하다.

N-(1(S)-에톡시카르보닐-3-페닐프로필)-L-아라닌·N-카르복시 무수물 및/또는 염기성 pH 조정제의 첨가 시간은, 전량이 첨가되는 시간으로서 일반적으로 1/4 시간 이상, 보통 1/3 시간 이상, 바람직하게는 1/2 시간 이상이고, 상한에 제한은 없지만 생산성 등의 관점에서 일반적으로 20 시간 이하, 보통 15 시간 이하, 바람직하게는 10 시간 이하이다. 축차 첨가하는 방법으로서는 예를 들면, 일정 속도로 첨가하는 방법, 분할 첨가하는 방법 등을 채용할 수 있고, 특히 수율, 품질의 향상, 조작성 등의 관점에서 일정 속도로 첨가하는 방법이 바람직하게 사용될 수 있다. N-(1(S)-에톡시카르보닐-3-페닐프로필)-L-아라닌·N-카르복시 무수물은 예를 들면, 전기 반응에 사용하는 용매에 혼합 또는 용해하여 첨가할 수 있고, 분말 상태로 그대로 첨가할 수도 있다.

이에 의해, 일반적으로 물과의 상용성이 높은 유기용제와 물의 혼합계 뿐만 아니라 물과의 상용성이 낮은 유기용제와 물의 혼합계에서도 적합하게 반응을 실시할 수 있지만, 사용하는 수성액의 물의 비율을 높이고, 특히 디케토피페라진 유도체(3)의 부생 억제 효과를 최대로 하는, 실질적으로 물 중에서의 반응에서는 주반응 속도가 저하하여 반응 시간 지연에 의한 부반응의 영향이 크게 되는 경향이 있는 점에서, 사용하는 아미노산(1)의 활성종으로서의 염기성 염을 이루는 비율을 높이고, 구체적으로는 당해 활성종이 N-(1(S)-에톡시카르보닐-3-페닐프로필)-L-아라닌·N-카르복시 무수물에 대하여 2 몰당량 이상이 존재하는 수성액에 N-(1(S)-에톡시카르보닐-3-페닐프로필)-L-아라닌·N-카르복시 무수물을 첨가하여 반응하는 것이 이러한 문제 해결에는 바람직하다. 이 경우 반응 개시시의 수성액의 pH는 12를 넘는 경우도 포함되지만, 주반응의 원활한 진행에 따라 pH는 신속하게 저하하고, 이후 pH 9~12의 범위로 된 후 반응액에 염기성 pH 조정제를 축차 첨가하면서 pH를 9~12의 범위로 유지하여 축합하면, 생성하는 N-카바민산기를 염기성 염으로 유지함과 동시에 당해 아미노산(1)의 활성종이 항상 최대량으로 유지되어 반응 시간을 단축하여 가수분해에 의한 카르복시 유도체(4)나 N-(1(S)-에톡시카르보닐-3-페닐프로필)-L-아라닌(5)의 부생을 최소화할 수 있다. 이에 의해 실질적으로 반응장소가 물인 경우에서도 특히 적합하게 반응을 실시할 수 있다.

전기, 유지하는 pH 9~12의 범위는 바람직하게는 pH 10.5±1.0의 범위, 보다 바람직하게는 pH 10.5±0.5의 범위인 것이 유리하다.

반응 pH가 상기 범위 외인 경우, 부생성물의 총량이 증가하는 경향이 있다. pH가 낮을수록 부반응이 진행하기 어렵고, 카르복시 무수물 부분의 가수분해에 의하여 N-(1(S)-에톡시카르보닐-3-페닐프로필)-L-아라닌(5)가 부생하기 쉽다. 또한 pH가 높을수록 에톡시카르보닐 부분의 가수분해에 의하여 카르복시 유도체(4)가 부생하기 쉽다.

반응에 있어서, 특히 물과의 상용성이 낮은 유기용제와 물과의 혼합계나 실질적으로 물 중에서는 반응계가 액-액 또는 고(固)-액(液)의 불균일계로 되는 경향이 있으므로 충분한 분산이 얻어지도록 적절히 교반, 혼합하는 것이 바람직하다. 이 경우 일반적으로 교반 강도 0.1 kW/m³ 이상, 품질, 수율 향상의 점에서 0.2 kW/m³ 이상, 보다 바람직하게는 0.5 kW/m³ 이상에서 실시하는 것이 유리하다. 상한은 특별히 없지만, 교반기의 실용면에서 5 kW/m³ 이하이다. 따라서 일반적으로는 0.1~5 kW/m³ 이상, 보통 0.5~3 kW/m³ 범위 내에서 바람직하게 선택할 수 있다.

본 발명에 있어서, N-(1(S)-에톡시카르보닐-3-페닐프로필)-L-아라닌·N-카르복시 무수물에 대한 아미노산(1)의 몰비는 일반적으로 0.5~5 이지만, 얻어지는 N-(1(S)-에톡시카르보닐-3-페닐프로필)-L-아라닐-아미노산(2)의 품질, 생산성의 면에서는 일반적으로 0.7 이상, 보통 1 이상이고, 앞서 기술한 바와 같이 본 발명의 효과를 최대한으로 발휘시키기 위해서는 2 이상인 것이 적합하다. 상한은 특별히 한정은 없지만 경제성, 폐수 처리면의 부하 등의 관점에서 일반적으로는 5 이하, 보통 4 이하이고, 특히 3 이하로 하는 것이 유리하다.

아미노산(1)은 최초부터 전량 부가하여 두는 것이 고수율을 확보하고, 조작성을 간편히 하는 등의 점에서 바람직하다.

아미노산(1)의 조합 농도는, 아미노산(1)의 종류에 따르지만, 수성액에 대한 아미노산(1)의 총량으로서 일반적으로 5~200 % (w/v) 정도이다. 수율, 품질, 반응 속도나 생산성의 면에서는 고농도가 유리하다. 물과의 상용성이 높은 유기용제와 물의 혼합계에 비하여 물과의 상용성이 낮은 유기용제와 물의 혼합계나 실질적으로 물에서는 수용성 물질의 용해도가 높으므로 전기 수성액의 용매로서 물과의 상용성이 낮은 유기용제와 물의 혼합계 또는 실질적으로 물을 사용하는 경우는 10 % (w/v) 이상, 바람직하게는 20 % (w/v) 이상, 보다 바람직하게는 30 % (w/v) 이상의 고농도에서 유리하게 실시할 수 있는 것이 판명되었다. 예를 들면, N-(1(S)-에톡시카르보닐-3-페닐프로필)-L-아라닐-L-프롤린(에나라프릴)을 제조하는 경우, 수성액에 대한 L-프롤린의 총량으로서 100 % (w/v) 이상의 고농도 반응도 가능하다.

반응 온도는 보통 60 °C 이하, 바람직하게는 50 °C 이하, 보다 바람직하게는 40 °C 이하의 반응액이 빙결하지 않는 온도이다. 반응 온도가 너무 높으면 부반응이 증가하여 수율, 품질이 저하하기 쉽다. 예를 들면, N-(1(S)-에톡시카르보닐-3-페닐프로필)-L-아라닐-L-프롤린(에나라프릴)의 제조는 일반적으로 25 ±15 °C의 범위의 온도에서 양호하게 실시할 수 있다.

다음, N-(1(S)-에톡시카르보닐-3-페닐프로필)-L-아라닌·N-카르복시 무수물과 아미노산(1)과의 축합 반응 후, 생성한 카바민산 유도체를 중성 내지 산성 조건하에서 분해(탈탄산)하여 N-(1(S)-에톡시카르보닐-3-페닐프로필)-L-아라닐-아미노산(2)을 생성시킨다.

탈탄산은 수성액 중에서 행해지고, 반응 혼합물에 산을 혼합하므로써 용이하게 진행한다. 탈탄산은 보통 60 °C 이하, 바람직하게는 50 °C 이하, 보다 바람직하게는 40 °C 이하의 반응액이 빙결하지 않는 온도에서 실시된다. 탈탄산 온도가 너무 높으면 부반응이 증가하여 수율, 품질이 저하하기 쉬우므로, 디케토피페라진 유도체 (3)의 부생을 적게 하기 위해서는 예를 들면, 20 °C 이하, 바람직하게는 10 °C 이하의 저온 쪽에서 실시하는 것이 일반적으로 유리하다.

반응 온도에도 의하지만, 발열, 발포에 주의하면서 중성 내지 산성 조건하에서 탈탄산하는 것이 좋다. 반응액의 pH는 탈탄산 속도의 점에서 보통 pH 8 이하, 바람직하게는 pH 7 이하로 하는 것이 유리하다. 특별히 강산성으로 할 필요는 없고, 일반적으로 pH 1~6의 범위 내에서 자유로 선택할 수 있다. 최종적으로는 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닐 - 아미노산 (2)의 등전점 부근인 pH 4~5로 조정하므로써 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닐 - 아미노산 (2)를 형성시킨다.

탈탄산 반응에 사용하는 산은 특히 제한은 없지만 실용성의 점에서 강산이 바람직하다. 보통, 염산이나 황산 등의 광산이 바람직하다. 특히 염산이 바람직하고, 농(濃)염산이 가장 좋다. 이들은 단독으로 사용하여도 되고, 2종 이상을 병용하여 사용하여도 된다. 사용하는 산의 양은 염기 성분을 중화하고, N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닐 - 아미노산 (2)의 등전점으로 하는데 필요한 양이다. 산은 발열, 발포에 주의하면서 반응 혼합물을 함유하는 수성액에 첨가할 수 있고, 또는 산에 반응 혼합물을 함유하는 수성액을 첨가할 수도 있다.

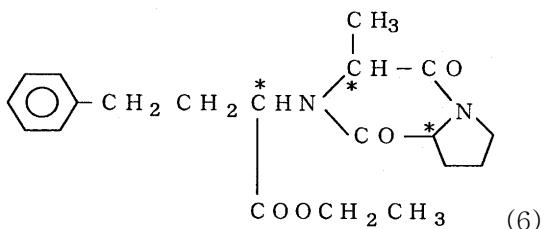
전기 축합 반응 ~ 탈탄산 반응에서의 바람직한 염기 성분과 산 성분의 사용은 폐기하기 쉬운 무기염의 생성, 생성한 무기염의 염석(鹽折) 효과에 의한 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닐 - 아미노산 (2)의 추출 효율의 향상에 기여한다. 염화나트륨, 염화칼륨 등의 무기염에 의한 염석 효과가 뛰어나다.

얻어진 반응 혼합물은 물의 존재에 의하여 디케토피페라진 유도체 (3)의 부생이 억제되고, N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닐 - 아미노산 (2)이 안정화되어 있지만 바람직하게는 신속하게 다음 공정에 사용하는 것이 좋다.

본 발명의 반응 방법에 의하여, 종래, 적합한 용매계로 되는 물과의 상용성이 높은 유기용제와 물의 혼합계 뿐만 아니라, 물과의 상용성이 낮은 유기용제와 물의 혼합계 또는 실질적으로 물 중에서의 반응에서도 부생물의 생성이 억제되므로 생성물 (2)의 수율의 큰 향상이 기대되고, 예를 들면, N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닐 - L - 프롤린 (에나라프릴)의 제조에 있어서는, 상기 어느 용매계에서도 약 95 몰% 이상의 반응 수율을 기대할 수 있다. 이와 같은 고수율의 달성 (불순물의 저감)은 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닐 - 아미노산 (2) 또는 그 약리적으로 허용되는 염의 고품질화에 크게 기여한다. 또한, 후술하는 바와 같이 이 물과의 상용성이 낮은 유기용제와 물의 혼합계 또는 실질적으로 물이 적합하게 사용되므로써 그 후의 추출 조작에서의 용제의 교환을 불필요로 하는 등의 추출 조작의 간편화 또는 추출 조작의 생략이 가능하게 된다.

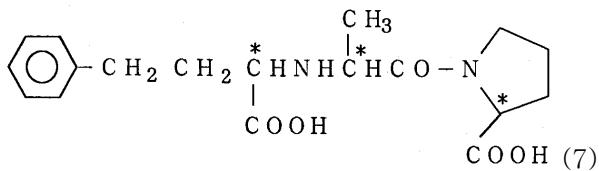
여기서 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닐 - L - 프롤린 (에나라프릴)을 제조하는 경우에 대하여 기술한다.

L - 프롤린 및 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닌·N - 카르복시 무수물에서 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닐 - L - 프롤린 (에나라프릴)을 생성하는 경우, L - 프롤린 및 필요에 따라 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닌·N - 카르복시 무수물을 함유하는 수성액에 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닌·N - 카르복시 무수물 및/또는 염기성 pH 조정제를 축차 첨가하면서 당해 수성액의 pH를 9~12의 범위로 유지하면서 축합한 후, 중성 내지 산성 조건하에서 탈탄산하므로써 식(6) :



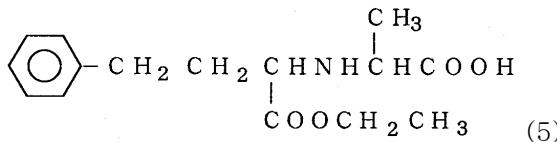
(* 를 붙인 부제탄소는 전부 S 배치이다)

로 표시되는 디케토피페라진 유도체 식(7) :



(* 를 붙인 부제탄소는 전부 S 배치이다)

로 표시되는 N - (1(S) - 카르복시 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - L - 프롤린 및 식 (5) :



로 표시되는 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닌의 함유량이 적은 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - L - 프롤린을 얻을 수 있다.

N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닌·N - 카르복시 무수물 및/또는 염기성 pH 조정제는 1/4 시간 이상 걸쳐서 첨가하는 것이 바람직하다. 상한은 특별히 없지만, 생산성 등의 관점에서 20 시간 이하이다.

또한 특히 디케토피페라진 유도체 (3)의 부생 억제의 효과를 최대로 하는, 실질적으로 물 중에서의 반응에서는, 염기성 염을 이루는 L - 프롤린을 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닌·N - 카르복시 무수물에 대하여 2 몰 당량 이상 함유하는 수성액에 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닌·N - 카르복시 무수물을 첨가하여 반응을 개시하고, 그 수성액의 pH가 9~12로 되고 나서 염기성 pH 조정제를 축차 첨가하여 pH를 9~12의 범위로 유지하면서 축합한 후, 탈탄산하므로써 디케토피페라진 유도체 (6), N - (1(S) - 카르복시 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - L - 프롤린 (7) 및 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닌 (5)의 함유량이 적은 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - L - 프롤린을 적합하게 얻을 수 있다.

전기 수성액은 유기용제 및 물의 중량비 96:4 ~ 0:100, 바람직하게는 20:1 ~ 0:100, 보다 바람직하게는 10:1 ~ 0:100으로 되는 매체이다. 전기 유기용제는 전술한 물과의 상용성이 높은 유기용제 또는 물과의 상용성이 낮은 유기용제로 부터 적의 선택되지만 특히, 할로겐화 탄화수소류, 지방산 에스테르류, 케톤류, 에테르류가 바람직하다. 전기 수성액은 실질적으로 물이여도 좋다.

축합 반응에 있어서, 수성액이 유지하는 pH는 9~12의 범위이지만 바람직하게는 10.5±1.0의 범위, 더욱 바람직하기로는 10.5±0.5의 범위이다. pH의 범위를 전기 범위로 하므로써 얻어지는 에나라프릴에서의 부생물 (5)~(7)의 함유량을 적게, 구체적으로는 5 중량% 미만, 바람직하게는 2 중량% 미만으로 할 수 있다.

축합 반응에서의 교반 강도는 0.1 kW/m³ 이상으로 교반, 혼합하는 것이 좋다. 상한은 특별히 없지만 교반기의 실용면에서 5 kW/m³ 이하이다.

그 밖의 에나라프릴에 대한 물의 양, N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닌·N - 카르복시 무수물에 대한 L - 프롤린의 양, L - 프롤린의 조합 농도, 염기성 pH 조정제의 종류 및 양, 및 탈탄산 반응에 사용하는 산, 반응 조건 및 반응 방법 등은 전술한 화합물 (2)의 생성 반응의 경우와 동일하다.

이와 같이 얻어지는 전기 탈탄산 반응후의 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - 아미노산 (2)을 함유하는 반응 혼합물은, 그대로 약리적으로 허용되는 염의 생성에 사용할 수 있지만 수용성 불순물의 제거를 고려하여 일단 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - 아미노산 (2)을 분리한 후 약리적으로 허용되는 염을 생성시킬 수 있다.

다음, 전기 탈탄산 반응후의 반응 혼합물에서 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - 아미노산 (2)을 분리하는 프로세스에 대하여 설명한다.

탈탄산 후의 반응 혼합물 중에 존재하는 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - 아미노산 (2)의 분리에 있어서, N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - 아미노산 (2)의 등전점 pH 부근에서 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - 아미노산 (2)을 유기용제와 물의 2 상계에서 유기용제에 추출 한다. N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - 아미노산 (2)의 등전점은 각각 다소 다르지만 보통 pH 4~5 부근이고, 등전점 pH에서 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - 아미노산 (2)의 수용액 중에의 용해도는 최소로 된다. 추출 효율을 높이기 위해서는 등전점±2 의 범위, 바람직하게는 등전점±1 의 범위, 보다 바람직하게는 등전점±0.5 의 범위의 pH에서 추출하는 것이 좋다. 추출은 수상과 유기용제상의 2 상계에서 실시되고, 잔존하는 아미노산 (1)이나 생성한 무기염 등의 수용성 불순물을 수상으로 이행시켜 제거하고, 한편 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - 아미노산 (2)을 유기용제상으로 이행시키는 것이 좋다.

추출에 사용하는 유기용제는 전기 수상과 2상을 이루는 유기용제상을 형성하는 용제이고, 보통, 전기 화합물 (2)의 생성 반응에 사용할 수 있는 물과의 상용성이 낮은 유기용제가 바람직하게 사용된다. 물과의 상용성이 낮은 유기용제로서는 전술한 바와 같이 할로겐화 탄화수소류, 지방산 에스테르류, 캐톤류, 에테르류가 좋고, 그 중에서도 취급의 용이, 용제의 안전성, 용제의 가격, 약리적으로 허용되는 염 형성시의 용제로서의 사용 유리성, N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - 아미노산 (2)의 높은 안정화 효과 (디케토피페라진 유도체(3)의 부생 억제 효과)등의 관점에서 지방산 에스테르류, 특히 초산 에스테르류, 더욱 초산 에틸이 바람직하다.

따라서 본 발명에서의 화합물 (2)의 생성 반응을 물과의 상용성이 낮은 유기용제와 물의 2 상계에서 실시하면, 탈탄산하면서 또는 탈탄산한 후에 수상을 분리하고, N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - 아미노산 (2)의 생성 반응에 사용한 당해 유기용제로 되는 용액을 얻을 수 있다. 이에 의하여 간편하고 효율적으로 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - 아미노산 (2)을 함유하는 유기용제상을 얻을 수 있다. 수상에 잔존하는 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - 아미노산 (2)은 필요에 따라 전기 유기용제상을 사용하여 추출 회수할 수 있다. 또한 얻어진 유기용제상은 필요에 따라 수세할 수 있다.

이 추출·분리 조작을 통하여 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - 아미노산 (2)을 함유하는 수 성액 중의 물의 존재량을 유기용제:물의 중량비가 전체로서 96:4 또는 이보다 물의 비율이 많게 되도록 조합하면 디케토피페라진 유도체 (3) 등의 부생물의 생성을 억제할 수 있다. 이에 의해 부생물의 생성은 후술하는 실시예 8, 10과 같이 적어도 1/2 ~ 1/3 이하로 억제할 수 있다. 말할 필요도 없이 물의 존재량이 높으면, 즉 유기용제와 물과의 중량비가 바람직하게는 96:4 보다 물의 비율이 높을수록 이 억제 효과는 높아진다.

전기의 추출 조작이나 세정 조작은 용제의 종류나 조작 시간에도 따르지만, 용제의 비점 이하에서 용제가 빙결하지 않는 온도 사이에서 행한다. 특별히 고온으로 할 필요는 없고, 실용적으로는 일반적으로 60 °C 이하, 보통 50 °C 이하, 바람직하게는 40 °C 이하의, 용액이 빙결하지 않는 온도에서 실시된다. 디케토피페라진 유도체 (3)의 부생을 최소화하기 위해서는 전기의 조작은 예를 들면, 20 °C 이하 바람직하게는 10 °C 이하라는 저온 쪽에서 실시하는 것이 일반적으로 유리하다.

그러나, N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - 아미노산 (2)이 특히 수용성이 높은 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - L - 프롤린 (에나라프릴)인 경우, 전기 조작을 고온 쪽의 온도에서 실시하는 것으로 매우 효율 좋게 유기용제상을 분배할수 있는 것을 발견하였다. 예를 들면, 수상과 유기용제상의 2상계 중에서의 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - L - 프롤린 (에나라프릴)의 분배율은 온도 의존성이 크고, 20 °C 이상 바람직하게는 25 °C 이상, 보다 바람직하게는 30 °C 이상의 고온 영역에서 유기용제상으로의 높은 분배율을 얻을 수 있다. 이 고온 쪽에서의 유기용제상으로의 분배율 개선은 특히 유기용제량이 적은 경우나 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - L - 프롤린 (에나라프릴)의 추출 효과가 반드시 좋다고는 할 수 없는 유기용제, 예를 들면 초산 에틸 등의 초산 에스테르류 등을 사용하는 경우에 큰 효과를 발휘한다.

전기 조작 온도의 상한은 연속 추출이나 회분(回分)식 추출 등의 조작 방법에도 의하므로 특히 한정되지 않지만, 특별히 고온으로 할 필요는 없고, 실용적으로는 일반적으로 60 °C 이하, 보통 50 °C 이하, 바람직하게는 40 °C 이하이다.

종래 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - L - 프롤린 (에나라프릴)의 추출에 있어서, 그 높은 수용성 때문에 염석 효과의 이용이나 대량의 추출 용제의 사용 등 매우 수고가 들었지만, 본 발명에 의하여 대량의 염을 사

용하여 수상을 포화시키는 처리도 없이, 또한 대량의 유기용제를 사용하여 다수회의 추출을 행하지 않고도 전기 온도 조건 하에서 조작하므로써 간편하고 효율적으로 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닐 - L - 프롤린 (에나라프릴)를 함유하는 유기용제상의 용액을 수율, 품질 좋게 얻을 수 있다.

물과의 상용성이 높은 유기용제를 사용하여 반응시킨 경우는, 유기용제의 제거 후, 물과의 상용성이 낮은 유기용제로 치환하고 물로 세정 등, 동등의 조작을 동 조건하에서 행한다.

또한 전기 분배 거동을 이용하여 물과의 상용성이 낮은 유기용제와 물과의 2상계에 있어서 저온, 보통 20 °C 보다 낮은 온도, 바람직하게는 10 °C 보다 낮은 온도에서 조작하므로써 반대로 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닐 - L - 프롤린 (에나라프릴)을 효율적으로 수상으로 분배할 수 있고, 수상을 유기용제상로 세정하여 디케토피페라진 유도체 (3) 등의 수용성이 낮은 불순물을 효과적으로 유기상으로 추출할 수 있다. 이 경우, 전기 수용성 불순물을 제거한 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닐 - L - 프롤린 (에나라프릴)을 함유하는 유기용제의 용액에서 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닐 - L - 프롤린 (에나라프릴)을 물에 추출하는 방법이 바람직하게 사용될 수 있다.

요약하면, N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닐 - L - 프롤린을 함유하는 물과의 상용성이 낮은 유기용제와 물과의 2상계를 20 °C 이상의 온도에서 분액하면, N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닐 - L - 프롤린을 그 유기용제상으로 이행시킬 수 있고, 또는 전기 2상계를 20 °C 보다 낮은 온도에서 분액하면, N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닐 - L - 프롤린을 그 수상으로 이행시킬 수 있고, 이에 의해 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닐 - L - 프롤린을 분리할 수 있다. 더욱 전기 유기용제가 초산 에스테르인 경우가 취급 용이, 용매의 안전성, N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닐 - L - 프롤린의 높은 안정화 효과의 점에서 바람직하다. 다시 전기 2상계를 20 °C 이상의 온도에서 분액한 경우에서도 수상을 무기염으로 포화할 필요 없고, N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닐 - L - 프롤린을 유기용제상으로 이행시킬 수 있다.

다음, N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닐 - 아미노산 (2)를 함유하는 반응 혼합물, 추출액 또는 세정액 등의 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닐 - 아미노산 (2)에서 그 약리적으로 허용되는 염으로 하는 조작을 물 공존하에 실시하는 것에 대하여 설명한다.

물의 존재는 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닐 - 아미노산 (2)에서의 디케토피페라진 유도체 (3)의 부생 억제 뿐만 아니라, 얻어진 그 약리적으로 허용되는 염으로 부터의 디케토피페라진 유도체 (3)의 부생 억제에도 기여한다.

다른 쳐방에 의하여 얻어지는 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닐 - 아미노산 (2)을 함유하는 반응 혼합물, 추출액, 또는 세정액을 약리적으로 허용되는 염의 형성에 사용할 수도 있다.

이 염의 형성 및 분리 조작의 사이, 유기용제와 물의 중량비는 전술의 반응·분리의 조작과 마찬가지로 96:4 ~ 0:100의 범위에 해당하도록 행한다. 따라서 견조제의 첨가나 농축 조작에 의한 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닐 - 아미노산 (2)을 함유하는 용액의 탈수는 오히려 디케토피페라진 유도체(3) 부생의 불리를 초래한다.

본 발명에 있어서는,

N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닐 - 아미노산 (2)을 함유하는 반응후의 반응 혼합물에서 생성물 (2)을 물과의 상용성이 낮은 유기용제와 물로 되는 2상계에서 전술한 바와 같이 하여 추출하므로써, 어느 일방의 상으로 이행시켜 분리한 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닐 - 아미노산 (2)을 함유하는 유기용제 및 물의 중량비 96:4 ~ 0:100 으로 되는 매체 중에서 그 약리적으로 허용되는 염으로 하는 것,

N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닐 - 아미노산 (2)을 함유하는 반응 혼합물을 유기용제 및 물로 되고, 유기용제:물의 중량비가 96:4 ~ 0:100 인 매체를 사용하여 추출 또는 세정하여 얻어지는 물이 공존하는 유기용제상 중 또는 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닐 - 아미노산 (2)을 함유하는 반응 혼합물을 전기 매체를 사용하여 추출 또는 세정하여 얻어지는 수상중에서 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닐 - 아미노산 (2)의 약리적으로 허용되는 염을 형성하고, 필요에 따라 약리적으로 허용되는 염을 취출하는 것, 및

N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닐 - L - 프롤린을 물과의 상용성이 낮은 유기용제와 물로 되는 2상계 액체를 사용하여 20 °C 이상의 온도에서 분액하여 유기용제상중으로 이행시키고, 또는 20 °C 보다 낮은 온도에서 분액하여 수상중으로 이행시키고, 전기 유기용제상중 또는 수상 중에서 그 약리적으로 허용되는 염으로 하고 분리하는 것도 가능하다.

전기 약리적으로 허용되는 염의 형성에 사용하는 용매는 원칙적으로는 화합물 (2)의 생성 반응의 경우와 동일하다. 바람직한 용매의 종류나 유기용제와 물의 양비는 사용하는 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닐 - 아미노산 (2)의 용해성에 따라 다르다. 그러나 대개 반응의 설명에서 기술한 용매이면 사용할 수 있다. 또한 유가용제:물의 비율이나 생성물 (2)와 물의 몰비도 화합물 (2)의 생성 반응의 경우와 동일하다.

전기 약리적으로 허용되는 염의 형성은 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닐 - 아미노산 (2)과 염산, 황산, 또는 인산 등의 무기산, 초산, 말레인산, 푸마르산, 주석산 또는 구연산 등의 유기산, 또는 글리신, 폐닐아라닌 등의 아미노산을 수성액 중에서 혼합하므로써 용이하게 행할 수 있다. 혼합법으로는 특히 한정되지 않고 예를 들면, N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닐 - 아미노산 (2)을 함유하는 수성액에 전기 무기산, 유기산이나 아미노산을 첨가하는 방법, N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닐 - 아미노산 (2)을 함유하는 수성액을 전기 무기산, 유기산 또는 아미노산의 수성액에 첨가하는 방법 등을 들 수 있다.

전기의 무기산, 유기산, 아미노산의 사용량은 특히 한정되지 않지만 일반적으로 특별히 악영향을 미치는 물질이 존재하지 않는 경우, N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닐 - 아미노산 (2)에 대하여 대개 필요 이론량 있으면 되고, N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닐 - 아미노산 (2)의 약리적으로 허용되는 염의 용해도가 비교적 높은 용매중 등에서는 과잉량 사용하는 것이 염 형성의 형평을 일탈하여 석출율을 높일 수 있다. 예를 들면, 이론량의 0.9~2.5 배량, 바람직하게는 0.95~2.0 배량, 보다 바람직하게는 0.95~1.2 배량 사용하는 것이 경제성 등의 점에서 유리하다.

N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닐 - 아미노산 (2)이 이성체를 포함하는 경우, 예를 들면 일반식 (2) 중의 에톡시카르보닐기가 결합한 탄소 원자가 부제탄소 원자의 경우에는 전기 무기산, 유기산 또는 아미노산은 그 탄소 원자가 S 배치를 가지는 바람직한 혈압강하 작용을 가지는 이성체에 대하여 대략 필요 이론량, 예를 들면 이론량의 0.9~1.2 배량, 바람직하게는 0.95~1.1 배량 사용할 수 있다.

전기 약리적으로 허용되는 염의 형성을 실질적으로 물 중에서 실시하면, 특히 디케토피페라진 유도체 (3)의 부생 억제 효과가 매우 높고 또한, 인체에 바람직하지 않은 유기용제의 최종제품에의 함입이 해소된다는 점에서도 바람직하다. 그러나 특히 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닐 - 아미노산 (2)이 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닐 - L- 프롤린이고, 약리적으로 허용되는 염이 말레인산염인 경우에는 그 말레인산염의 물에의 용해도가 저온에서 대체로 높다는 점에서 높은 수율을 얻기 어렵고, 또한 얻어진 결정 성상이 나쁘게 되어 여과성, 건조성에 악영향을 미치는 등 공업적 규모에서의 생산에는 문제가 있는 것이 알려져 있다. 또한 종래 만족할만한 해결법은 알려져 있지 않았다.

그러나 이와같은 문제점은 염석 효과가 높은 무기염, 특히 염화나트륨, 염화칼륨 등을 첨가 및/또는 공존시키므로써, 또한 염 형성 정출의 과정을 40~70 °C 의 범위에서 행하므로써 또한 이들을 단독으로 또는 조합하여 사용하므로써 적합하게 해결될 수 있는 것이 판명되었다.

특히 실질적으로 물 중에서 아미노산 (1)과 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닐 ·N - 카르복시무수물을 축합시킨 반응액으로부터 약리적으로 허용되는 염의 형성을 행하는 경우에는 특별히 무기염을 다시 첨가하지 않아도 pH 조정제에 유래하는 무기염의 염석 효과에 의하여 약리적으로 허용되는 염의 수득량을 높일수 있다. 특히 반응농도 10 % (w/v) 이상, 바람직하게는 20 % (w/v) 이상, 보다 바람직하게는 30 % (w/v) 이상의 고농도로 축합한 반응액에서는 pH 조정제에 유래하는 무기염의 농도도 필연적으로 높아지고 보다 높은 염석 효과를 기대할 수 있다.

N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닐 - L- 프롤린의 말레인산염 (에나라프릴·말레인산염)의 형성에 있어서, 화합물 (2)의 생성 반응에 의하여 발생하는 수용성 무기염 등이 대량으로 용해하여 있는 수성액 중에서 염 형성하는 경우, 그 수성액에 대한 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닐 - L- 프롤린이나 말레인산의 용해도가 낮아지고, 말레인산염의 형성이 불완전하게 되어 수율이 저하하거나 불용분의 말레인산염의 잔존, 혼입에 관련되는 경향이 있다. 또한 얻어지는 결정의 성상도 대체로 좋지 않고, 여과성, 건조성에도 악영향을 나타낸다. 이와 같이 말

레인산염이 형성되고 정출하는 과정에서의 무기염 농도는 너무 높지 않는 것이 중요하다. 한편, 염 형성, 정출시의 무기염 농도의 상한치는 조작의 농도, 온도나 방법 또는 무기염의 종류 등에도 의존하므로 일률적으로 규정할 수는 없지만 일반적으로는 15 중량% 이하, 바람직하게는 10 중량% 이하로 하는 것으로 적합하게 실시할 수 있다.

전기와 같은 관점에서 이들의 문제를 보다 바람직하게 해결하는 데는, 말레인산을 함유하는 수성액에 무기염이 공존하는 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - L- 프롤린 (에나라프릴)의 수성액을 축차 첨가하는 방법을 사용할 수 있다. 이 방법에 의하여 의외로 대량의 말레인산을 사용하지 않고 수율 및 품질 좋게 염을 형성할 수 있다. 이 방법에 의하면, 염 형성 초기는 무기염 농도를 낮게 하면서 최종적으로는 무기염 농도가 높아지는 것에 의한 염석 효과의 증대에 의하여 정출량을 높힐 수 있다. 한편 통상은 이 조작에 의하여 충분한 정출량을 얻을 수 있지만, 필요에 따라 다시 무기염을 첨가하여 더욱 정출량을 높히는 것도 가능하다. 또한 불순물 제거성에 대하여 이야기하면, N - (1(S) - 카르복시 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - L- 프롤린 (7) 및 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닌 (5)을 잘 제거할 수 있고, 이들 불순물의 함유량이 적은 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - L- 프롤린을 얻을 수 있다.

무기염이 공존하는 에나라프릴의 수성액의 첨가 시간은 특히 제한되지 않지만, 일반적으로 전량이 첨가되는 시간으로서 1/4 시간 이상, 보통 1/3 시간 이상, 바람직하게는 1/2 시간 이상이다. 사용하는 말레인산의 양은 에나라프릴에 대하여 0.9 ~ 3.0 몰당량, 바람직하게는 0.95 ~ 2.0 몰당량, 보다 바람직하게는 0.95 ~ 1.2 몰당량이다.

본 발명의 전기 약리적으로 허용되는 염의 형성의 조작 온도는 용제의 종류, 형성하는 염의 종류, 조작 방법 등에도 의존하므로 특히 한정할 수 없지만, 40~70 °C에서의 실시가 바람직하고, 보다 바람직하게는 50~70 °C, 특히 60 °C 전후에서 적합하게 실시된다. 한편, 물이 공존하지 않는 계에서의 가온은 디케토피페라진 유도체 (3)의 부생에 결부되는 점에서 물이 공존하는 것이 특히 중요하다. 낮은 온도에서의 염 형성은 미세한 결정이 석출하여 휩 (whip)상의 슬러리로 되어 유동성이나 여과성이 나빠지고, 얻어진 결정의 합액율이 높아져서 건조하기 어려운 등 바람직하지 않다. 그러나 전술한 바와 같이, 염 형성 온도를 높이는 것으로 이들 문제점은 잘 개선되고, 나아가서 불순물 제거성 향상에 바람직하다는 것이 판명되었다. 염 형성 온도를 높이는 유리한 방법으로서는 전술한 바와 같이, 말레인산의 수성액에 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - L- 프롤린 (에나라프릴)을 축차 첨가하는 방법이 염 형성 전의 에나라프릴에의 열이력을 저감할 수 있는 점에서 바람직하다. 또한 사용하는 수성액의 물의 비율을 증가하는 것도 디케토피페라진 유도체 (3)의 부생 억제 효과를 보다 높이는 점에서 유리하다. 최종적으로 20 °C 이하, 바람직하게는 10 °C 이하로 냉각하여 정출량을 증대시킬 수 있다.

특히 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - L- 프롤린 (에나라프릴)을 그의 말레인산염으로 하는 방법에 있어서는, N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - L- 프롤린 및 말레인산을 함유하는 수성액 중에 염화나트륨 또는 염화칼륨 등의 무기염을 첨가 및/또는 공존시키므로써 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - L- 프롤린의 말레인산염의 정출량을 높일 수 있다. 전기 수성액은 유기용제 및 물의 중량비 96:4 ~ 0:100 으로 되는 매체가 바람직하고, 전기 유기용제는 전술한 바와 같이 화합물 (2)의 생성 반응에 사용할 수 있는 것을 적의 사용할 수 있다. 에나라프릴에 대한 물의 양은 전술한 화합물 (2)의 경우와 동등하면 된다. 말레인산의 양은 에나라프릴에 대하여 0.9~3.0 몰당량, 바람직하게는 0.95~2.0 몰당량, 보다 바람직하게는 0.95~1.2 몰당량이다.

이렇게 하여 얻어지는 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - 아미노산 (2)의 약리적으로 허용되는 염은 필요에 따라 예를 들면, 재결정이나 리슬러리 세정 등의 방법으로 정제할 수 있다. 리슬러리 세정이란 결정을 매체 중에 넣어 슬러리 상태로 교반하고, 여취하므로써 정제하는 방법을 말한다. 염으로서 안정화되어 있는 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - 아미노산 (2)에서도 약간의 디케토피페라진 유도체 (3)를 부생하지만, 이 정제 조작을 수성액 중에서 행하므로써 디케토피페라진 유도체 (3)의 부생을 억제할 수 있다. 즉, 이 정제 조작에서도 물의 존재는 디케토피페라진 유도체(3)의 부생을 억제한다.

또한 전술한 바와 같이 수율을 향상시킨 위에 무기염을 첨가하는 것도 적합하게 실시할 수 있고, 더욱 얻어지는 슬러리나 결정의 성상을 양호하게 하는 점에서 재결정이나 리슬러리 세정의 조작 온도를 높여서 전기와 마찬가지로 40~70 °C의 범위에서 실시하는 것이 바람직하고, 보다 바람직하기로는 50~70 °C, 특히 60 °C 전후에서 적합하게 실시할 수 있다.

이와 같은 조작에 의하여 N - (1(S) - 카르복시 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - 아미노산 (4) 및 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닌 (5)을 유효하게 저감할 수 있고, 이들 불순물의 함유량이 적은 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - 아미노산 (2)을 얻을 수 있다. 이 불순물 제거 효과는 정제 조작법이나 용제종에 따라 달라 일률적으로 말할 수는 없지만, 예를 들면 후술하는 실시에 9와 같이 불순물의 양을 1/10 이하, 바람직하게는

얻어지는 염에서의 함유량을 무시할 수 있을 수준까지 저감할 수 있다. 전기 수성액은 유기용제 및 물의 중량비 96:4 ~ 0:100 으로 되는 매체가 바람직하다. 전기 유기용제는 전술하는 바와 같이 화합물 (2)의 생성 반응에 사용할 수 있는 것을 적의 사용할 수 있다.

또한 탈수된 용액 중에서의 조작에 의하여 일단 부생한 디케토피페라진 유도체 (3)는 그 후에 수분을 공존시켜도 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - 아미노산 (2) 및 그 약리적으로 허용되는 염을 재생하기 어렵다.

가장 바람직한 본 발명의 태양의 한 가지는, 실질적으로 물 중에서 아미노산 (1)과 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닌·N - 카르복시 무수물을 전술의 조건하에 반응시키고, 얻어진 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - 아미노산 (2)을 함유하는 반응 혼합물에서 생성물 (2)를 추출하지 않고 계속하여 그 약리적으로 허용되는 염을 형성하는 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - 아미노산 (2)의 약리적으로 허용되는 염의 제조 방법이다.

또 한 가지는 물과의 상용성이 낮은 유기용제와 물의 혼합계 또는 실질적으로 물 중에서 아미노산 (1)과 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닌·N - 카르복시 무수물을 전술의 특정 조건하에 반응시키고, 얻어진 반응 혼합물에서 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - 아미노산 (2)의 추출·분리에 의하여 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - 아미노산 (2)을 함유하는 수포화 유기용제상을 얻고, 그 후 그 약리적으로 허용되는 염을 형성하는 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - 아미노산 (2)의 약리적으로 허용되는 염의 제조 방법이다.

이와 같이 하여 얻어진 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - 아미노산 (2)의 약리적으로 허용되는 염은 원심분리, 가압, 또는 감압여과 등의 방법을 사용하여 결정을 분리, 세정하고 상압 또는 감압하에 건조할 수 있다.

이하 실시예를 들어 본 발명을 다시 상세히 설명하지만, 본 발명은 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.

또한, HPLC 분석은 이하의 조건에서 행하였다.

칼럼 : 화인팩(FINEPAK) SIL C18-5

(상품명, 4.6 mm X 25 cm, 일본분광(주)제)

용매 : 0.1 M KH₂PO₄ (pH 2.8) / CH₃CN (70:30 용량비)

유속 : 1.0 ml/분

온도 : 45 °C

검출조건 : UV 210 nm

실시예 1

L - 프롤린 22.02 g (191 m mol)에 초산 에틸 20 ml 와 H₂O 22 ml 를 가하고, 30 중량% NaOH 수용액으로 pH를 10.5 로 조정하였다. 내온(內溫)을 19~20 °C 로 하고, 교반하 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닌·N - 카르복시 무수물 29.20 g (96 m mol)을 초산 에틸 156 ml 에 함유하는 용액을 4 시간 걸쳐서 천천히 적하하였다. 적하중에는 30 중량% NaOH 수용액을 적하하면서 반응 혼합물을 pH 10.5±0.5 으로 유지함과 동시에 내온 19~20 °C, 교반 강도 1 kW/m³ 으로 유지하였다. 적하 종료후 1시간 동 조건하 교반을 계속하였다. 내온을 30 °C 로 가온하여 35 중량% HCl 로 pH를 4.5±0.2 로 조정하였다. 동 조건하 10분간 교반을 계속하고, 탈탄산을 종료시켰다. 유기상을 30 °C 에서 분액한 후, 다시 수상을 30 °C 에서 초산 에틸 20 ml 로 1회 추출하였다. 얻어진 유기상을 혼합하고, 30 °C 에서 유기상의 5 % 용량의 H₂O 로 1회 세정하였다. 수포화의 유기상을 HPLC 분석한 결과 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - L - 프롤린을 14 중량% 함유하는 용액이 얻어졌다.

반응율은 97 %, 추출 회수율은 96 % 이었다 (어느 것도 HPLC 절대 검량선법에 의하여 산출하였다. 이하 동일). 각 부생성 물의 생성량은 디케토피페라진 유도체 (3) 0.5 중량%, 카르복시 유도체 (4) 0.4 중량%, N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닌 (5) 0.5 중량% 이었다.

다시 내온 30 °C에서 교반하, 이 용액에 말레인산 10.49 g (90 m mol)을 첨가하였다. 1 시간 동 조건하 교반을 계속한 후, 3시간 걸쳐 내온을 5 °C로 냉각하고, 다시 2 시간 교반을 계속하였다. 석출한 결정을 감압여과에 의하여 채취하고, 5 °C로 냉각한 초산 에틸 80 ml로 2회 세정하였다. 얻어진 습(濕)결정을 진공 건조 (20~50 °C, 30→1 mm Hg)하여 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - L - 프롤린의 말레인산염 42.54 g (86 m mol)을 얻었다.

순도 99 % 이상, 디케토피페라진 유도체 (3), 카르복시 유도체 (4) 및 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닌 (5)의 함량은 각각 0.05 중량% 이하이고, N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닌·N - 카르복시 무수물로 부터의 취득 수율은 90 % 이었다.

실시예 2

L - 프롤린 22.02 g (191 m mol)를 H₂O 40 ml에 가하고, 30 중량% NaOH 수용액으로 pH를 10.5로 조정하였다. 내온을 19~20 °C로 하고, 교반하 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닌·N - 카르복시 무수물의 결정 29.20 g (96 m mol)을 6 시간에 걸쳐서 천천히 첨가하였다. 첨가중에는 30 중량% NaOH 수용액을 적하하면서 반응 혼합물을 pH 10.5±0.5로 유지함과 동시에 내온 19~20 °C, 교반 강도 1.2 kW/m³으로 유지하였다. 첨가 종료후 1 시간 동 조건하 교반을 계속하였다. 내온을 30 °C로 가온하여 35 중량% HCl로 pH를 4.2±0.2로 조정하고, 그 후 동 조건하 10 분간 교반을 계속하고, 탈탄산을 종료시켰다. 반응 혼합물을 HPLC 분석한 결과 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - L - 프롤린을 21 중량% 함유하는 용액이 얻어졌다.

반응율은 97 %, 각 부생성물의 생성량은 디케토피페라진 유도체 (3) 0.05 중량% 이하, 카르복시 유도체 (4) 0.4 중량%, N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닌 (5) 0.6 중량% 이었다.

말레인산 10.66 g (92 m mol)을 H₂O 20 ml에 용해한 용액에, 이 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - L - 프롤린을 함유하는 용액을 내온 60 °C에서 교반하 1 시간 걸쳐 첨가하였다. 1 시간 동 조건하 교반을 계속한 후, 3 시간에 걸쳐 내온을 5 °C로 냉각하였다. 다시 2 시간 교반을 계속하고, 석출한 결정을 감압여과에 의하여 채취하고, 0~3 °C에서 냉각한 H₂O 80 ml로 신속하게 3회 세정하였다. 얻어진 결정은 여과성이 좋고, 광택이 있는 양호한 성상이었다 (내온 30 °C에서 염을 형성한 경우는 흡상의 슬러리로 되고, 여과성도 나쁘고, 또한 미세한 결정 성상이었다). 얻어진 습결정을 진공 건조 (20~50 °C, 30→1 mm Hg)하여 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - L - 프롤린의 말레인산염 42.05 g (85 m mol)을 얻었다.

순도 99 % 이상. 디케토피페라진 유도체 (3), 카르복시 유도체 (4) 및 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닌 (5)의 함량은 각각 0.05 중량% 이하이고, N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닌·N - 카르복시 무수물로 부터의 취득 수율은 89 % 이었다.

실시예 3

L - 프롤린 22.02 g (191 m mol)를 H₂O 22 ml에 가하고, 이 L - 프롤린 수용액에 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닌·N - 카르복시 무수물 29.20 g (96 m mol)을 초산 에틸 176 ml에 함유하는 용액을 가하였다. 내온을 19~20 °C로 하고, 교반하 5 시간 30 중량% NaOH 수용액을 적하하면서 반응 혼합물을 pH 10.5±1.0으로 유지함과 동시에 교반 강도 1 kW/m³으로 유지하였다. 내온을 30 °C로 가온하여 35 중량% HCl로 pH를 4.5±0.2로 조정하고, 그 후 동 조건하 10 분간 교반을 계속하고, 탈탄산을 종료시켰다. 유기상을 30 °C에서 분액하고, 다시 수상을 30 °C에서 초산 에틸 20 ml로 1회 추출하였다. 유기상을 혼합하고, 30 °C에서 유기상의 5 % 용량의 H₂O로 1회 세정하였다. 수포화의 유기상을 HPLC 분석한 결과 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - L - 프롤린을 14 중량% 함유하는 용액이 얻어졌다.

반응율은 96 %, 추출율은 96 %, 각 부생성물의 생성량은 디케토피페라진 유도체 (3) 0.4 중량%, 카르복시 유도체 (4) 0.5 중량%, N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닌 (5) 0.6 중량% 이었다.

다시 내온 30 °C에서 교반하, 이 용액에 말레인산 10.25 g (88 m mol)을 H₂O 20 ml에 용해한 용액을 첨가하였다. 1시간 동 조건하 교반을 계속한 후, 3시간 걸쳐 내온을 5 °C로 냉각하고, 다시 2시간 교반을 계속하였다. 석출한 결정을 감압여과에 의하여 채취하고, 5 °C로 냉각한 초산 에틸 80 ml로 2회 세정하였다. 얻어진 습(濕)결정을 진공 건조 (20~50 °C, 30→1 mm Hg)하여 N-(1(S)-에톡시카르보닐-3-페닐프로필)-L-아라닐-L-프롤린의 말레인산염 41.67 g (85 m mol)을 얻었다.

순도 99 % 이상. 디케토피페라진 유도체 (3), 카르복시 유도체 (4) 및 N-(1(S)-에톡시카르보닐-3-페닐프로필)-L-아라닌 (5)의 함량은 각각 0.05 중량% 이하이고, N-(1(S)-에톡시카르보닐-3-페닐프로필)-L-아라닌·N-카르복시 무수물로 부터의 취득 수율은 88 % 이었다.

실시예 4

L-프롤린 22.02 g (191 m mol)과 N-(1(S)-에톡시카르보닐-3-페닐프로필)-L-아라닌·N-카르복시 무수물 29.20 g (96 m mol)에 H₂O 60 ml를 가하였다. 내온을 19~20 °C로 하고, 교반하 6시간 30 중량% NaOH 수용액을 적하하면서 반응 혼합물을 pH 10.5±1.0으로 유지함과 동시에 교반 강도 0.9 kW/m³으로 유지하였다. 내온을 30 °C로 가온하여 35 중량% HCl로 pH를 4.2±0.2로 조정하였다. pH 조정후, 동 조건하 10분간 교반을 계속하고, 탈탄산을 종료시켰다. 반응 혼합물을 HPLC 분석한 결과 N-(1(S)-에톡시카르보닐-3-페닐프로필)-L-아라닐-L-프롤린을 18 중량% 함유하는 용액이 얻어졌다.

반응율은 96 %, 각 부생성물의 생성량은 디케토피페라진 유도체 (3) 0.05 중량% 이하, 카르복시 유도체 (4) 0.4 중량%, N-(1(S)-에톡시카르보닐-3-페닐프로필)-L-아라닌 (5) 0.7 중량% 이었다.

이 용액에 내온 30 °C에서 교반하, 말레인산 21.09 g (182 m mol)을 H₂O 40 ml에 용해한 용액을 첨가하였다. 1시간 동 조건하 교반을 계속한 후, 3시간 걸쳐 내온을 5 °C로 냉각하고, 다시 2시간 교반을 계속하였다. 석출한 결정을 여과에 의하여 채취하고, 0~3 °C로 냉각한 H₂O 20 ml로 신속하게 2회 세정하였다. 얻어진 습(濕)결정을 진공 건조 (20~50 °C, 30→1 mm Hg)하여 N-(1(S)-에톡시카르보닐-3-페닐프로필)-L-아라닐-L-프롤린의 말레인산염 41.29 g (84 m mol)을 얻었다.

순도 99 % 이상. 디케토피페라진 유도체 (3), 카르복시 유도체 (4) 및 N-(1(S)-에톡시카르보닐-3-페닐프로필)-L-아라닌 (5)의 함량은 각각 0.05 중량% 이하이고, N-(1(S)-에톡시카르보닐-3-페닐프로필)-L-아라닌·N-카르복시 무수물로 부터의 취득 수율은 87 % 이었다.

실시예 5

L-프롤린 22.02 g (191 m mol)를 H₂O 60 ml에 가하고, 30 중량% NaOH 수용액 25.47 g (191 m mol)을 교반하 가하였다. 이때 용액의 pH는 12.9 이었다. 내온을 14~15 °C로 하고, 교반하 N-(1(S)-에톡시카르보닐-3-페닐프로필)-L-아라닌·N-카르복시 무수물 29.20 g (96 m mol)을 30분 걸쳐서 첨가하였다. 첨가 종료후 30분에서 반응액의 pH는 10부근으로 되고, 이 시점에서 8시간 30 중량% NaOH 수용액을 적하하면서 반응 혼합물을 pH 10.5±0.5으로 유지함과 동시에 교반 강도 0.9 kW/m³으로 유지하여 반응을 완결시켰다. 내온을 15 °C로 유지한채 35 중량% HCl로 pH를 4.0±0.2로 조정하였다. pH 조정후, 동 조건하 10분간 교반을 계속하고, 탈탄산을 종료시켰다. 반응 혼합물을 HPLC 분석한 결과 N-(1(S)-에톡시카르보닐-3-페닐프로필)-L-아라닐-L-프롤린을 18 중량% 함유하는 용액이 얻어졌다.

반응율은 99 %, 각 부생성물의 생성량은 디케토피페라진 유도체 (3) 0.05 중량%, 카르복시 유도체 (4) 0.1 중량%, N-(1(S)-에톡시카르보닐-3-페닐프로필)-L-아라닌 (5) 0.6 중량% 이었다.

말레인산 11.31 g (97 m mol)을 H₂O 20 ml에 용해한 용액에, 이 N-(1(S)-에톡시카르보닐-3-페닐프로필)-L-아라닐-L-프롤린을 함유하는 용액을 내온 60 °C에서 교반하 1시간 걸쳐 첨가하였다. 1시간 동 조건하 교반을 계속한 후, 3시간 걸쳐 내온을 5 °C로 냉각하였다. 다시 1시간 교반을 계속하였다. 석출한 결정을 여과에 의하여 채취하고, 0~3 °C로 냉각한 H₂O 80 ml로 신속하게 2회 세정하였다. 얻어진 결정은 여과성이 좋고, 광택이 있는 양호한 성상이었

다(내온 30 °C에서 염을 형성한 경우는 휩상의 슬러리로 되고, 여과성도 나쁘고, 또한 미세한 결정 성상이었다). 얻어진 습결정을 진공 건조 (20~50 °C, 30→1 mm Hg)하여 N-(1(S)-에톡시카르보닐-3-페닐프로필)-L-아라닐-L-프롤린의 말레인산염 42.52 g (86 m mol)을 얻었다.

순도 99 % 이상. 디케토피페라진 유도체 (3), 카르복시 유도체 (4) 및 N-(1(S)-에톡시카르보닐-3-페닐프로필)-L-아라닌 (5)의 함량은 각각 0.05 중량% 이하이고, N-(1(S)-에톡시카르보닐-3-페닐프로필)-L-아라닌·N-카르복시 무수물로 부터의 취득 수율은 90 % 이었다.

실시예 6

실시예 1에 따라, 표 1에 표시하는 각종 용매계에서 N-(1(S)-에톡시카르보닐-3-페닐프로필)-L-아라닐-L-프롤린을 합성하고, 각종 용매의 적용성을 조사하였다. 각종 용매계에서의 반응율을 표 1에 나타낸다.

표 1

유기용제의 물과의 상용성	용매계	반응율(%)
저(低)	초산 에틸/H ₂ O	98
	염화메틸렌/H ₂ O	96
	메틸이소부틸케톤/H ₂ O	95
	메틸이소프로필케톤/H ₂ O	95
고(高)	CH ₃ CN/H ₂ O	95
	THF/H ₂ O	96
-	H ₂ O	97

실시예 7

실시예 1에 따라, 표 2에 표시하는 pH로 변경하여 N-(1(S)-에톡시카르보닐-3-페닐프로필)-L-아라닐-L-프롤린을 합성하고, pH의 영향을 조사하였다. 각 pH에서의 반응율 및 디케토피페라진 유도체 (3), N-(1(S)-카르복시-3-페닐프로필)-L-아라닐-L-프롤린 (카르복시 유도체 (4)) 및 N-(1(S)-에톡시카르보닐-3-페닐프로필)-L-아라닌 (ALE (5))의 생성량 (중량%)를 표 2에 나타낸다. 또한 pH의 콘트롤은 ±1.0의 범위에서 실시하였다.

표 2

pH	반응율(%)	디케토피페라진 유도체(3) 의 생성량 (중량%)	카르복시 유도체(4) 의 생성량 (중량%)	ALE(5)의 생성량 (중량%)
8.0	84	0.3	0.0	9.5
9.0	95	0.4	0.0	4.2
10.5	98	0.5	0.4	0.6
12.0	95	0.5	1.5	0.3
13.0	90	0.4	5.5	0.2

실시예 8

실시예 1에 따라, N-(1(S)-에톡시카르보닐-3-페닐프로필)-L-아라닐-L-프롤린의 초산 에틸 용액을 취득하였다. 이 유기상 129.40 g 을 포화 식염수 30 ml로 2회 세정하고, 황산마그네슘으로 탈수하였다. 다시, 용매 농축후 진공 건조시켜 오일상의 반응 생성물을 얻었다. 이것을 표 3에 나타내는 양의 수분을 함유하는 초산 에틸 또는 물에 용해시키고, 약 13 중량% 농도의 용액으로 하고, 30 °C로 가온하고 6 시간 교반하였다. HPLC에서 디케토피페라진 유도체 (3)의 생성량을 분석하고, 수분량과 시간당의 디케토피페라진 유도체 (3)의 평균 증가량의 관계를 조사하였다. 결과를 표 3에 나타낸다. 또한 표3 중의 몰비는 N-(1(S)-에톡시카르보닐-3-페닐프로필)-L-아라닐-L-프롤린 1 몰에 대한 물의 몰수이다.

표 3

수분량 (중량%) (몰비)	시간당의 평균 증가량 (중량%/시간)
0.1 0.1	2.85
0.4 0.6	2.06
1.1 1.6	1.32
2.1 3.1	0.99
3.8 6.1	0.48
5.1 8.2	0.39
100 160	0.02

실시예 9

실시예 1에 따라, N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - L - 프롤린의 말레인산염을 얻었다. 여기에 0.1 %의 수분을 함유하는 초산에틸 또는 물을 가하고, 농도가 16 중량%로 되도록 하고, 60 °C로 가온하고 6 시간 교반하였다. HPLC에서 디케토피페라진 유도체 (3)의 생성량을 분석하고, 수분량과 시간당의 디케토피페라진 유도체 (3)의 평균 증가량의 관계를 조사하였다. 결과를 표 4에 나타낸다.

표 4

용제	시간당의 평균 증가량 (중량%/시간)
0.1 % 수분 함유 초산 에틸	0.55
H ₂ O	0.06

실시예 10

1,2,3,4 - 테트라하이드로 이소퀴놀린 - 3 - 카르본산 5.00 g (28.2 m mol)에 초산 에틸 20 ml 와 H₂O 100 를 가하고, 30 중량% NaOH 수용액으로 pH를 10.5로 조정하였다. 내온을 20 °C로 하고, 교반하 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닌·N - 카르복시 무수물의 결정 4.31 g (14.1 m mol)을 5 시간 걸쳐서 천천히 첨가하였다. 첨가중에는 30 중량% NaOH 수용액을 적하하면서 반응 혼합물을 pH 10.5±1.0으로 유지함과 동시에 내온 20 °C, 교반 강도 1.3 kW/m³으로 유지하였다. 첨가 종료후 2 시간 동 조건하 교반을 계속하였다. 5 °C로 냉각하고 35 중량% HCl로 pH를 4.5±0.2로 조정하고, 그 후 동 조건하 10 분간 교반을 계속하고, 탈탄산을 종료하였다. 석출물을 감압여과로 제거하고, 유기상을 5 °C에서 분액하고, 다시 수상을 10 °C에서 초산 에틸 20 ml로 1회 추출하였다. 유기상을 혼합하고, 5 °C에서 유기상의 5 % 용량의 H₂O로 3회 세정하였다. 유기상을 감압 농축하여 유상(油狀)물 6.43 g 을 얻었다. 유상물을 표 5에 나타내는 양의 수분을 함유하는 초산 에틸에 용해시키고, 약 12 중량%의 용액으로 하고, 얻어진 용액을 10 °C에서 6 시간 교반하였다. HPLC로 디케토피페라진 유도체 (3)의 생성량을 분석하고, 수분량과 시간당의 디케토피페라진 유도체 (3)의 평균 증가량의 관계를 조사하였다. 결과를 표 5에 나타낸다.

표 5

수분량 (중량%)	시간당의 평균 증가량 (중량%/시간)
0.1	5.3
1.0	2.2
2.1	1.7
3.8	1.3

실시예 11

실시예 1에 따라, N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - L - 프롤린의 초산 에틸 용액을 취득하였다. 이 초산 에틸 용액 50 ml에 H₂O를 10 % 용량(대 초산에틸)가했다. 표 6에 나타내는 각 온도에서 10 분간 교반하고, 10 분간 정치후 분액하였다. 수포화 유기상중의 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - L - 프롤린의 양을 HPLC로 분석하고, 온도와 유기상에의 분배율과의 관계를 조사하였다. 결과를 표 6에 나타낸다.

표 6

온도 (°C)	유기상에의 분배율 (%)
5	26
10	35
20	57
25	72
30	88
40	94

실시예 12

L - 프롤린 22.02 g (191 m mol)에 초산 에틸 20 ml 와 H₂O 22 ml 를 가하고, 30 중량% NaOH 수용액으로 pH를 10.5로 조정하였다. 내온을 19~20 °C로 하고, 교반하 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닌·N - 카르복시 무수물 29.20 g (96 m mol)을 초산 에틸 156 ml 에 함유하는 용액을 4 시간 걸쳐서 천천히 적하하였다. 적하중에는 30 중량% NaOH 수용액을 적하하면서 반응 혼합물을 pH 10.5±1.0 으로 유지함과 동시에 내온 19~20 °C, 교반 강도 0.7 kW/m³ 으로 유지하였다. 적하 종료후 1 시간 동 조건하 교반을 계속하였다. 내온을 30 °C로 가온하여 35 중량% HCl로 pH를 4.5±0.2로 조정하고, 그 후 동 조건하 10분간 교반을 계속하고, 탈탄산을 종료시켰다. 유기상을 30 °C에서 분액한 후, 다시 수상을 30 °C에서 초산 에틸 20 ml로 1회 추출하였다. 유기상을 혼합하고, 0~3 °C로 냉각하고, H₂O 250 ml로 역추출하였다.

반응율은 98 %, 추출 회수율은 94 %, 각 부생성물의 생성량은 디케토피페라진 유도체 (3) 0.3 중량%, 카르복시 유도체 (4) 0.6 중량%, N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닌 (5) 0.4 중량% 이었다.

얻어진 12 중량% N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - L - 프롤린 수용액을 내온 30 °C로 가온하고, 교반하 말레인산 10.73 g (93 m mol)을 첨가하였다. 1 시간 동 조건하 교반을 계속한 후, 3 시간 걸쳐 내온을 5 °C로 냉각하고, NaCl 62.05 g 을 첨가하였다. 다시 2 시간 교반을 계속하고, 석출한 결정을 감압여과하여 채취하고, 0~3 °C로 냉각한 H₂O 80 ml로 신속히 3회 세정하였다. 얻어진 습(濕)결정을 진공 건조 (20~50 °C, 30→1 mm Hg)하여 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - L - 프롤린의 말레인산염 40.35 g (82 m mol)을 얻었다.

순도 99 % 이상. 디케토피페라진 유도체 (3), 카르복시 유도체 (4) 및 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닌 (5)의 함량은 각각 0.05 중량% 이하이고, N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닌·N - 카르복시 무수물로 부터의 취득 수율은 86 % 이었다.

실시예 13

L - 프롤린 22.02 g (191 m mol)에 초산 에틸 20 ml 와 H₂O 22 ml 를 가하고, 30 중량% NaOH 수용액으로 pH를 10.5로 조정하였다. 내온을 19~20 °C로 하고, 교반하 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닌·N - 카르복시 무수물 29.20 g (96 m mol)을 초산 에틸 156 ml 에 함유하는 용액을 4 시간 걸쳐서 천천히 적하하였다. 적하중에는 30 중량% NaOH 수용액을 적하하면서 반응 혼합물을 pH 10.5±0.5로 유지함과 동시에 내온 19~20 °C, 교반 강도 0.5 kW/m³으로 유지하였다. 적하 종료후 1 시간 동 조건하 교반을 계속하였다. 내온을 30 °C로 가온하여 35 중량% HCl로 pH를 4.5±0.2로 조정하였다. 동 조건하 10 분간 교반을 계속하고, 탈탄산을 종료시켰다.

반응율은 98 %, 각 부생성물의 생성량은 디케토피페라진 유도체 (3) 0.5 중량%, 카르복시 유도체 (4) 0.4 중량%, N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닌 (5) 0.6 중량% 이었다.

이 2상 용액을 내온 30 °C에서 교반하고 말레인산 10.88 g (94 m mol)을 첨가하였다. 1 시간 동 조건하 교반을 계속한 후, 3 시간 걸쳐 내온을 5 °C로 냉각하고, 다시 2 시간 교반을 계속하였다. 석출한 결정을 감압여과에 의하여 채취하고, 0~3 °C로 냉각한 H₂O 80 ml로 1회, 5 °C로 냉각한 초산 에틸 80 ml로 1회 세정하였다. 얻어진 습(濕)결정을 진공 건조 (20~50 °C, 30→1 mm Hg)하여 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - L - 프롤린의 말레인산염 41.54 g (84 m mol)을 얻었다.

순도 99 % 이상. 디케토피페라진 유도체 (3), 카르복시 유도체 (4) 및 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닌 (5)의 함량은 각각 0.05 중량% 이하이고, N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닌·N - 카르복시 무수물로 부터의 취득 수율은 86 % 이었다.

실시예 14

L - 프롤린 22.02 g (191 m mol)에 염화메틸렌 20 ml 와 H₂O 22 ml 를 가하고, 30 중량% NaOH 수용액으로 pH를 10.5로 조정하였다. 내온을 19~20 °C 로 하고, 교반하 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닌·N - 카르복시 무수물 29.20 g (96 m mol)을 염화메틸렌 156 ml 에 용해한 용액을 4 시간 걸쳐서 천천히 적하하였다. 적하중에는 30 중량% NaOH 수용액을 적하하면서 반응 혼합물을 pH 10.5±1.0 으로 유지함과 동시에 내온 19~20 °C, 교반 강도 1 kW/m³ 으로 유지하였다. 적하 종료후 1 시간 동 조건하 교반을 계속하였다. 내온을 30 °C 로 가온하여 35 중량% HCl로 pH를 4.5±0.2 로 조정하였다. 동 조건하 10 분간 교반을 계속하고, 탈탄산을 종료시켰다. 유기상을 25 °C 에서 분액한 후, 수상을 25 °C 에서 염화메틸렌 20 ml 로 1회 추출하였다. 얻어진 유기상을 혼합하고, 25 °C 에서 유기상의 5 % 용량의 H₂O 로 1회 세정하였다. 수포화의 유기상을 HPLC 분석한 결과 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - L - 프롤린을 10 중량% 함유하는 용액이 얻어졌다.

반응율은 97 %, 추출 회수율 99 %, 각 부생성물의 생성량은 디케토피페라진 유도체 (3) 0.6 중량%, 카르복시 유도체 (4) 0.5 중량%, N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닌 (5) 0.5 중량% 이었다.

다시 내온 30 °C 에서 교반하, 이 용액에 말레인산 10.87 g (94 m mol)을 첨가하였다. 1 시간 동 조건하 교반을 계속한 후, 3 시간 걸쳐 내온을 5 °C 로 냉각하고, 다시 2 시간 교반을 계속하였다. 석출한 결정을 감압여과에 의하여 채취하고, 5 °C 로 냉각한 염화메틸렌 80 ml 로 1회 세정하였다. 얻어진 습(濕)결정을 진공 건조 (20~50 °C, 30→1 mm Hg)하여 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - L - 프롤린의 말레인산염 43.41 g (88 m mol)을 얻었다.

순도 99 % 이상. 디케토피페라진 유도체 (3), 카르복시 유도체 (4) 및 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닌 (5)의 함량은 각각 0.05 중량% 이하이고, N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닌·N - 카르복시 무수물로 부터의 취득 수율은 92 % 이었다.

실시예 15

실시예 2에 따라, 30 % NaOH 수용액 대신에 30 % KOH 수용액을 사용하여 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - L - 프롤린을 취득하였다.

반응율은 96 %, 각 부생성물의 생성량은 디케토피페라진 유도체 (3) 0.05 중량% 이하, 카르복시 유도체 (4) 0.4 중량%, N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닌 (5) 0.6 중량% 이었다.

다시 실시예 2에 따라, 말레인산의 양을 10.66 g (92 m mol)에서 13.85 g (119 m mol)로 증가하여 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - L - 프롤린의 말레인산염을 얻었다.

순도 99 % 이상. 디케토피페라진 유도체 (3), 카르복시 유도체 (4) 및 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닌 (5)의 함량은 각각 0.05 중량% 이하이고, N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닌·N - 카르복시 무수물로 부터의 취득 수율은 90 % 이었다.

실시예 16

NaCl 의 첨가를 생략하는 이외는 실시예 12에 따라, N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - L - 프롤린의 말레인산염을 얻었다. 실시예 12와 비교하는 것으로 NaCl 의 염석 효과를 조사하였다. 결과를 표 7에 나타낸다. 또한 표 7 중의 정석(晶析)수율은 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - L - 프롤린에 대한 석출한 말레인산염의 비율 (몰 환산)이다.

용매계	정석 수율 (%)
수용액 수용액 + NaCl (실시예 12)	83
	93

실시예 17

N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닌 (5)을 3.0 중량% 함유하는 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닐 - L - 프롤린의 말레인산염 20.0 g (40.6 m mol)에 H₂O 300 ml 을 첨가하고, 이 혼합물을 60 °C 로 가열하여 용해시켰다. 교반하 4 시간 걸쳐 5 °C 까지 냉각시키고 NaCl 38 g 을 첨가하고 다시 1 시간 교반을 계속하고, 석출물을 여과하여 채취하였다. 0~3 °C 로 냉각한 H₂O 100 ml 로 2회 세정하였다. 얻어진 결정은 여과성이 좋고, 광택이 있는 양호한 성상이었다. 얻어진 습결정을 진공 건조 (20~50 °C, 30→1 mm Hg) 하여 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닐 - L - 프롤린의 말레인산염 17.2 g (34.9 m mol)을 얻었다.

순도 99 % 이상. N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닌 (5)의 함유량은 0.05 중량% 이하이었다. 조작중에 디케토피페라진 유도체 (3)의 부생은 확인되지 않았다.

실시예 18

N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닌 (5)을 3.0 중량% 함유하는 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닐 - L - 프롤린의 말레인산염 20.0 g (40.6 m mol)에 H₂O 300 ml 을 첨가하고, 이 혼합물을 30 °C 로 가온하였다. 교반하 4 시간 걸쳐 5 °C 까지 냉각시키고 NaCl 38 g 을 첨가하고 다시 1 시간 교반을 계속하고, 석출물을 여과하여 채취하였다. 0~3 °C 로 냉각한 H₂O 100 ml 로 2회 세정하였다. 얻어진 습결정을 진공 건조 (20~50 °C, 30→1 mm Hg) 하여 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닐 - L - 프롤린의 말레인산염 17.2 g (34.9 m mol)을 얻었다.

순도 99 % 이상. N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닌 (5)의 함유량은 0.05 중량% 이하이었다. 조작중에 디케토피페라진 유도체 (3)의 부생은 확인되지 않았다.

실시예 19

N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닌 (5)을 3.0 중량% 함유하는 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닐 - L - 프롤린의 말레인산염 20.0 g (40.6 m mol)에 H₂O 300 ml 을 첨가하고, 이 혼합물을 교반하 5 °C 에 4 시간 유지하고 NaCl 38 g 을 첨가하고, 다시 1 시간 교반을 계속하고 석출물을 여과하여 채취하였다. 0~3 °C 로 냉각한 H₂O 100 ml 로 2회 세정하였다. 얻어진 습결정을 진공 건조 (20~50 °C, 30→1 mm Hg) 하여 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닐 - L - 프롤린의 말레인산염 17.2 g (34.9 m mol)을 얻었다.

순도 99 % 이상. N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닌 (5)의 함유량은 0.05 중량% 이하이었다. 조작중에 디케토피페라진 유도체 (3)의 부생은 확인되지 않았다.

비교예 1

N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닐 - L - 프롤린의 디케토피페라진 유도체 (6) 10.0 g (27.9 m mol)에 초산 에틸 50 ml 와 H₂O 50 ml 를 가하고, 60 °C 에서 8 시간 교반한 바, N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닐 - L - 프롤린의 생성은 확인되지 않았다.

산업상 이용 가능성

본 발명에 의하여, 고품질, 고수율 또한 경제적으로 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닐 - 아미노산 및 그 약리적으로 허용되는 염을 간편히 유리하게 제조할 수 있다.

구체적으로는, N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닐 - 아미노산 (2)의 생성 반응 및 그 약리적으로 허용되는 염의 형성 반응, 필요에 따라 염을 취출하기 까지의 일련의 조작을 수성액 중에서 행하므로써 디케토피페라진 유도체 (3)의 부생을 억제할 수 있으므로 화합물 (2)를 고수율로 얻을 수 있다. 또한 본 발명에서는 전기 일련의 조작을 동일의 용매에서 행할 수 있으므로 용매 교환 등이 불필요하고, 따라서 보다 간편하게 조작을 행할 수 있다.

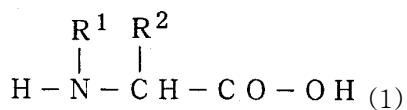
나아가서, 화합물 (2)의 생성 반응을 특정 조건하 실시하므로써 디케토피페라진 유도체 (3) 외에 카르복시 유도체 (4) 및 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닌 (5)의 함유량이 적은 화합물 (2)를 얻을 수 있다.

또한, N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닐 - L - 프롤린에 대하여 추출·분리 조작을 특정의 온도 조건하에서 실시하므로써 효율적으로 분리할 수 있다

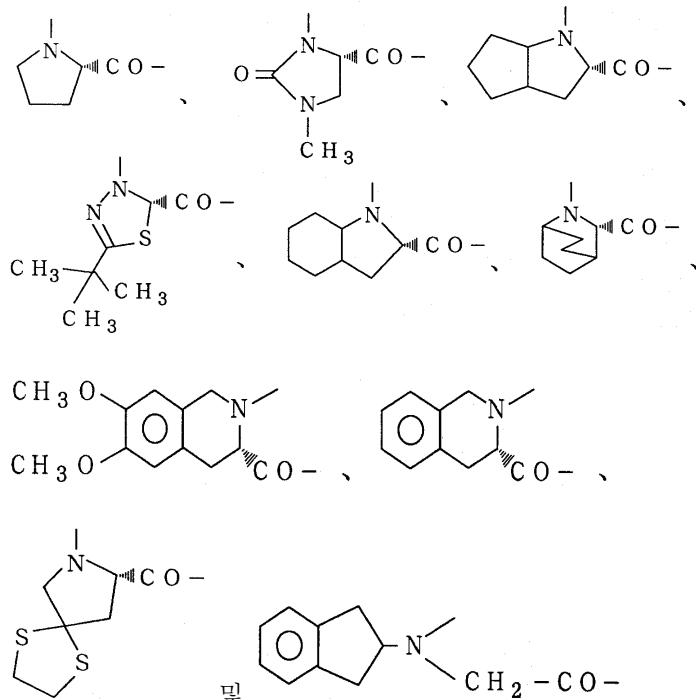
(57) 청구의 범위

청구항 1.

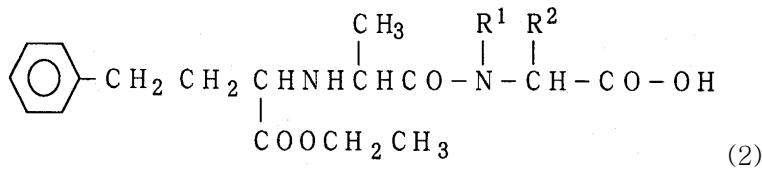
일반식 (1) :



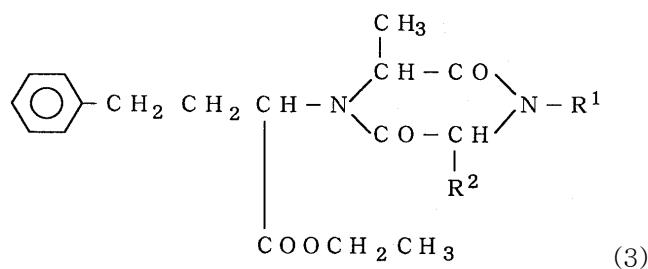
(식중, 기 : $-N - C H - C O -$ 는



로 되는 군에서 선택된 기이다)로 표시되는 아미노산과 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닌·N - 카르복시 무수물을 그 무수물에 대하여 전기 아미노산(1)을 0.5~5 몰 사용하여 pH 9~12의 조건하에서 축합시키는 공정 (A), 생성한 카바민산 유도체를 pH 8 이하의 조건하에 탈탄산시켜 일반식 (2) :



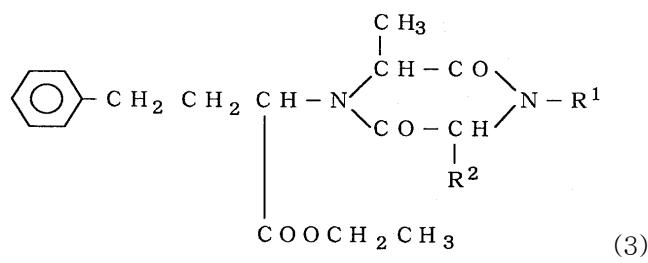
(식중, 기 : $-\text{N}-\text{C}\text{H}-\text{C}\text{O}-$ 는 전기와 동일함)로 표시되는 $\text{N}-(1(\text{S})-\text{에톡시카르보닐}-3-\text{페닐프로필})-\text{L}-\text{아라닐}-\text{아미노산}$ 으로 하는 공정(B), 그리고 그 약리적으로 허용되는 염을 형성하는 공정(C)으로 이루어지는 방법으로서, 전기 공정(A), (B), (C) 및 다시 필요하면 전기 공정(C)에서 형성된 약리적으로 허용되는 염을 단리하는 공정을 수성액 중에서 행하므로써 일반식 (3) :



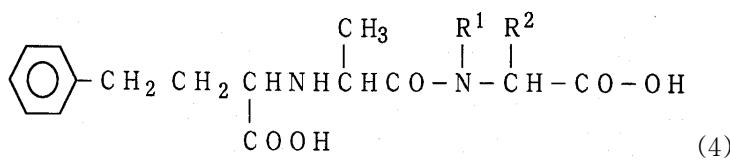
(식중, 기 : $-\text{N}-\text{C}\text{H}-\text{C}\text{O}-$ 는 전기와 동일함)로 표시되는 디케토피페라진 유도체의 부생을 억제하는 것을 특징으로 하는 $\text{N}-(1(\text{S})-\text{에톡시카르보닐}-3-\text{페닐프로필})-\text{L}-\text{아라닐}-\text{아미노산}$ (2)의 약리적으로 허용되는 염의 제조 방법.

청구항 2.

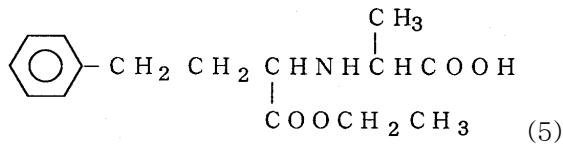
제 1 항에 있어서, $\text{N}-(1(\text{S})-\text{에톡시카르보닐}-3-\text{페닐프로필})-\text{L}-\text{아라닐}-\text{아미노산}$ (2)의 생성 반응에 있어서, 아미노산 (1) 및 필요에 따라 $\text{N}-(1(\text{S})-\text{에톡시카르보닐}-3-\text{페닐프로필})-\text{L}-\text{아라닌}\cdot\text{N}-\text{카르복시 무수물}$ 을 함유하는 수성액에 $\text{N}-(1(\text{S})-\text{에톡시카르보닐}-3-\text{페닐프로필})-\text{L}-\text{아라닌}\cdot\text{N}-\text{카르복시 무수물}$ 및/또는 염기성 pH 조정제를 축차 첨가하면서 당해 수성액의 pH를 9~12의 범위로 유지하면서 축합한 후, 탈탄산하므로써 일반식 (3) :



(식중, 기 : $-\text{N}-\text{C}\text{H}-\text{C}\text{O}-$ 는 전기와 동일함)로 표시되는 디케토피페라진 유도체, 일반식 (4) :



$\begin{array}{c} \text{R}^1 \quad \text{R}^2 \\ | \quad | \\ -\text{N}-\text{C}\text{H}-\text{C}\text{O}- \end{array}$ (식중, 기 : $-\text{N}-\text{C}\text{H}-\text{C}\text{O}-$ 는 전기와 동일함)로 표시되는 $\text{N}-(1(\text{S})-\text{카르복시}-3-\text{페닐프로필})-\text{L}-\text{아라닐}-\text{아미노산}$ 및 일반식 (5) :



로 표시되는 $\text{N}-(1(\text{S})-\text{에톡시카르보닐}-3-\text{페닐프로필})-\text{L}-\text{아라닌}$ 의 함유량이 적은 $\text{N}-(1(\text{S})-\text{에톡시카르보닐}-3-\text{페닐프로필})-\text{L}-\text{아라닐}-\text{아미노산}$ (2)을 얻는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

청구항 3.

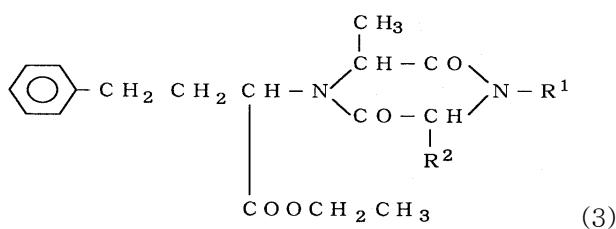
제 2 항에 있어서, $\text{N}-(1(\text{S})-\text{에톡시카르보닐}-3-\text{페닐프로필})-\text{L}-\text{아라닌}\cdot\text{N}-\text{카르복시}$ 무수물 및/또는 염기성 pH 조정제를 1/4 시간 이상 걸쳐서 축차 첨가하는 제조 방법.

청구항 4.

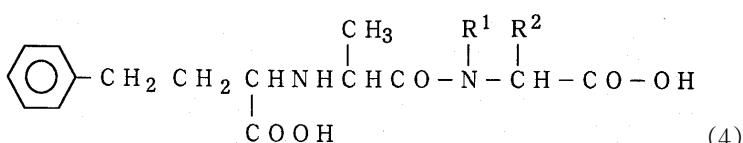
제 1 항, 제 2 항 또는 제 3 항 중 어느 한항에 있어서, $\text{N}-(1(\text{S})-\text{에톡시카르보닐}-3-\text{페닐프로필})-\text{L}-\text{아라닌}\cdot\text{N}-\text{카르복시}$ 무수물에 대하여 아미노산 (1)을 2 몰당량 이상 사용하는 제조 방법.

청구항 5.

제 1 항에 있어서, $\text{N}-(1(\text{S})-\text{에톡시카르보닐}-3-\text{페닐프로필})-\text{L}-\text{아라닐}-\text{아미노산}$ (2)의 생성반응에 있어서, 염기성 염을 이루는 아미노산 (1)을 $\text{N}-(1(\text{S})-\text{에톡시카르보닐}-3-\text{페닐프로필})-\text{L}-\text{아라닌}\cdot\text{N}-\text{카르복시}$ 무수물에 대하여 2 몰당량 이상 함유하는 수성액에, $\text{N}-(1(\text{S})-\text{에톡시카르보닐}-3-\text{페닐프로필})-\text{L}-\text{아라닌}\cdot\text{N}-\text{카르복시}$ 무수물을 첨가하여 반응을 개시하고, 그 수성액의 pH가 9~12의 범위로 되고 나서 염기성 조정제를 축차 첨가하여 pH를 9~12의 범위로 유지하면서 축합한 후, 탈탄산하므로써 일반식 (3) :

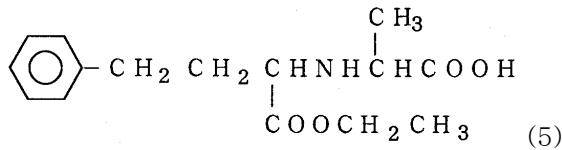


$\begin{array}{c} \text{R}^1 \quad \text{R}^2 \\ | \quad | \\ -\text{N}-\text{C}\text{H}-\text{C}\text{O}- \end{array}$ (식중, 기 : $-\text{N}-\text{C}\text{H}-\text{C}\text{O}-$ 는 전기와 동일함)로 표시되는 디케토피페라진 유도체, 일반식 (4) :





(식중, 기 : $-\text{N}-\text{C}\text{H}-\text{C}\text{O}-$ 는 전기와 동일함)로 표시되는 $\text{N}-(1(\text{S})-\text{카르복시}-3-\text{페닐프로필})-\text{L}-\text{아라닐}-\text{아미노산}$ 및 식 (5) :



로 표시되는 $\text{N}-(1(\text{S})-\text{에톡시카르보닐}-3-\text{페닐프로필})-\text{L}-\text{아라닌}$ 의 함유량이 적은 $\text{N}-(1(\text{S})-\text{에톡시카르보닐}-3-\text{페닐프로필})-\text{L}-\text{아라닐}-\text{아미노산}$ (2)을 얻는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

청구항 6.

제 2 항 또는 제 5 항에 있어서, pH 9~12 의 수성액의 pH가 pH 10.5 ± 1.0 의 범위로 유지되는 제조 방법.

청구항 7.

제 1 항, 제 2 항, 제 3 항 또는 제 5 항중 어느 한항에 있어서, 수성액이 유기용제 및 물의 중량비 96:4 ~ 0:100 으로 되는 제조 방법.

청구항 8.

제 7 항에 있어서, 유기용제가 물과의 상용성이 낮은 유기용제인 제조 방법.

청구항 9.

제 8 항에 있어서, 유기용제가 할로겐화 탄화수소류, 지방산 에스테르류, 케톤류 및 에테르류로 되는 군에서 선택되는 적어도 1종인 제조 방법.

청구항 10.

제 2 항, 제 3 항, 제 5 항, 제 8 항 또는 제 9항중 어느 한항에 있어서, 아미노산 (1)과 $\text{N}-(1(\text{S})-\text{에톡시카르보닐}-3-\text{페닐프로필})-\text{L}-\text{아라닌}\cdot\text{N}-\text{카르복시}$ 무수물과의 축합 반응에 있어서, 교반 강도 0.1 kW/m^3 이상으로 교반, 혼합하는 제조 방법.

청구항 11.

제 1 항, 제 2 항, 제 3 항, 제 5 항, 제 8 항 또는 제 9 항중 어느 한항에 있어서, 반응후의 반응 혼합물에서 $\text{N}-(1(\text{S})-\text{에톡시카르보닐}-3-\text{페닐프로필})-\text{L}-\text{아라닐}-\text{아미노산}$ (2)을 물과의 상용성이 낮은 유기용제와 물로 되는 2상계에서 어느 일방의 상으로 이행시켜 분리한 $\text{N}-(1(\text{S})-\text{에톡시카르보닐}-3-\text{페닐프로필})-\text{L}-\text{아라닐}-\text{아미노산}$ (2)을 함유하는, 유기용제 및 물의 중량비 96:4 ~ 0:100 으로 되는 매체중에서, 그 약리적으로 허용되는 염으로 하는 제조 방법.

청구항 12.

제 1 항, 제 2 항, 제 3 항 또는 제 5 항중 어느 한항에 있어서, N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - 아미노산 (2)의 생성 및 그 약리적으로 허용되는 염으로 하는 조작에 있어서, 반응 및 약리적으로 허용되는 염을 형성하기 까지의 일련의 조작 또는 반응 및 약리적으로 허용되는 염을 취출하기 까지의 일련의 조작을, 반응이나 염 형성에서 얻어지는 효과가 물 단독 중에서 실시한 경우와 차이가 없는 범위로 유기용제를 포함하고 있어도 좋은 물 중에서 행하는 제조 방법.

청구항 13.

제 1 항, 제 2 항, 제 3 항, 제 5 항, 제 8 항 또는 제 9 항중 어느 한항에 있어서, 아미노산 (1)이 L - 프롤린이고, 얻어지는 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - 아미노산 (2)이 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - L - 프롤린인 제조 방법.

청구항 14.

제 13 항에 있어서, N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - L - 프롤린을, 물과의 상용성이 낮은 유기용제와 물로 되는 2상계의 액체를 20 °C 이상의 온도에서 분액한 그 유기용제상중 또는 20 °C 보다 낮은 온도에서 분액한 그 수상중으로 이행시키고, 그 유기용제상 또는 수상중에서 그 약리적으로 허용되는 염을 형성하고 필요에 따라 취출하는 제조 방법.

청구항 15.

제 14 항에 있어서, 약리적으로 허용되는 염이 말레인산염인 제조 방법.

청구항 16.

제 15 항에 있어서, 염을 형성하고 정출시키는 과정을 무기염이 공존하고, 유기용제와 물의 중량비가 96:4~0:100인 수성액 중에서 행하는 제조 방법.

청구항 17.

제 15 항 또는 제 16 항에 있어서, 말레인산을 함유하는 수성액에, N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - L - 프롤린을 함유하는 수성액을 축차 첨가하므로써 당해 말레인산염으로 하는 제조 방법.

청구항 18.

제 15 항 또는 제 16 항에 있어서, 염을 형성하고 정출시키는 과정을 40~70 °C에서 행하는 제조 방법.

청구항 19.

제 1 항, 제 2 항, 제 3 항, 제 5 항, 제 8 항, 제 9 항, 제 14 항, 제 15 항 또는 제 16 항중 어느 한항에 있어서, N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - 아미노산 (2)을 생성하는 반응에서 그 약리적으로 허용되는 염의 형성

까지의 일련의 조작 또는 반응에서 그 약리적으로 허용되는 염을 취출하기 까지의 일련의 조작에 있어서, 생성하는 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닐 - 아미노산 (2)에 대하여 동등 몰량 이상의 물이 존재하는 제조 방법.

청구항 20.

삭제

청구항 21.

삭제

청구항 22.

삭제

청구항 23.

삭제

청구항 24.

삭제

청구항 25.

삭제

청구항 26.

삭제

청구항 27.

삭제

청구항 28.

삭제

청구항 29.

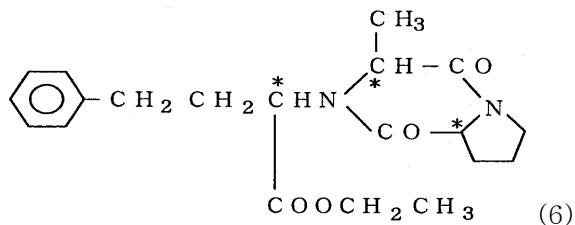
삭제

청구항 30.

삭제

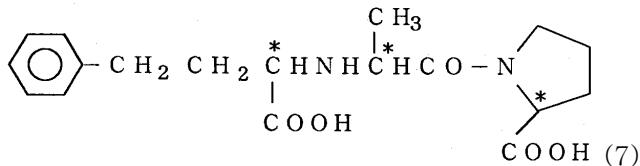
청구항 31.

L - 프롤린 및 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닌·N - 카르복시 무수물에서 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닐 - L - 프롤린을 생성하는 방법에 있어서, L - 프롤린 및 필요에 따라 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닌·N - 카르복시 무수물을 함유하는 수성액에 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닌·N - 카르복시 무수물 및/또는 염기성 pH 조정제를 축차 첨가하면서 그 수성액의 pH를 9~12의 범위로 유지하면서 축합한 후, pH 8 이하의 조건하에서 탈탄산하므로써 식 (6) :



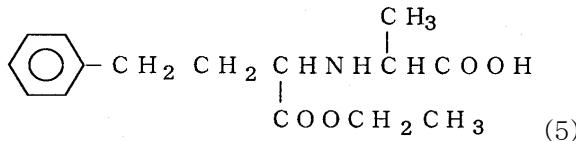
(* 를 붙인 부제 탄소는 모두 S 배치이다)

로 표시되는 디케토피페라진 유도체, 식(7) :



(* 를 붙인 부제 탄소는 모두 S 배치이다)

로 표시되는 N - (1(S) - 카르복시 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - L - 프롤린 및 식 (5) :



로 표시되는 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닌의 함유량이 적은 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - L - 프롤린을 얻는 것을 특징으로 하는 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - L - 프롤린의 제조 방법.

청구항 32.

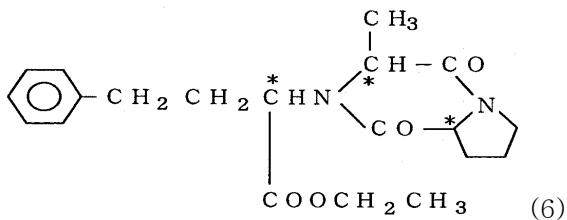
제 31 항에 있어서, N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닌·N - 카르복시 무수물 및/또는 염기성 pH 조정제를 1/4 시간 이상 걸쳐서 첨가하는 제조 방법.

청구항 33.

제 31 항 또는 제 32 항에 있어서, N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닌·N - 카르복시 무수물에 대하여 L - 프롤린을 2 몰당량 이상 사용하는 제조 방법.

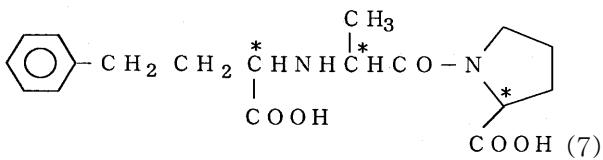
청구항 34.

L - 프롤린 및 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닌·N - 카르복시 무수물에서 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - L - 프롤린을 생성하는 방법에 있어서, 염기성 염을 이루는 L - 프롤린을 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닌·N - 카르복시 무수물에 대하여 2 몰당량 이상 함유하는 수성액에 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닌·N - 카르복시 무수물을 첨가하여 반응을 개시하고, 그 수성액의 pH가 9~12의 범위로 되고 나서 염기성 pH 조정제를 축차 첨가하여 pH를 9~12의 범위로 유지하면서 축합한 후, pH 8 이하의 조건하에서 탈탄산하므로써 식 (6) :



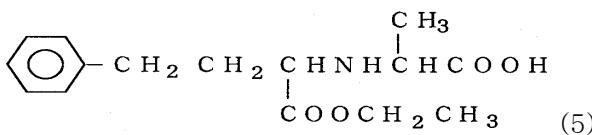
(* 를 붙인 부제 탄소는 모두 S 배치이다)

로 표시되는 디케토피페라진 유도체, 식(7) :



(* 를 붙인 부제 탄소는 모두 S 배치이다)

로 표시되는 N - (1(S) - 카르복시 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - L - 프롤린 및 식 (5) :



로 표시되는 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닌의 함유량이 적은 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - L - 프롤린을 얻는 것을 특징으로 하는 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닐 - L - 프롤린의 제조 방법.

청구항 35.

제 31 항, 제 32 항 또는 제 34 항중 어느 한항에 있어서, 수성액이 유기용제 및 물의 중량비 96:4 ~ 0:100 으로 되는 제조 방법.

청구항 36.

제 31 항, 제 32 항 또는 제 34 항중 어느 한항에 있어서, L - 프롤린과 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 페닐프로필) - L - 아라닌·N - 카르복시 무수물과의 반응에 있어서, 교반 강도 0.1 kW/m³ 이상으로 교반, 혼합하는 제조 방법.

청구항 37.

제 35 항에 있어서, 유기용제가 할로겐화 탄화수소류, 지방산에스테르류, 케톤류 및 에테르류로 되는 군에서 선택되는 적어도 1종인 제조 방법.

청구항 38.

제 31 항, 제 32 항 또는 제 34 항중 어느 한항에 있어서, 전기 N - (1(S) - 에톡시카르보닐 - 3 - 폐닐프로필) - L - 아라닐 - L - 프롤린의 생성 반응이, 반응이나 염 형성에서 얻어지는 효과가 물 단독 중에서 실시한 경우와 차이가 없는 범위로 유기용제를 포함하고 있어도 좋은 물 중에서 행해지는 제조 방법.

청구항 39.

삭제

청구항 40.

삭제

청구항 41.

삭제

청구항 42.

삭제

청구항 43.

삭제