



HU000227816B1

(19) **HU****MAGYARORSZÁG**
Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala(11) Lajstromszám: **227 816**(13) **B1**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 00 01145**(22) A bejelentés napja: **1998. 07. 21.**(40) A közzététel napja: **2000. 11. 28.**(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlöny és Védjegyértéskönyvben: **2012. 03. 28.**(51) Int. Cl.: **C07K 50/62** (2006.01)**A61P 9/12** (2006.01)**C07K 1/02** (2006.01)**C07K 1/08** (2006.01)

(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:

PCT/JP 98/03240

(87) A nemzetközi közzétételi szám:

WO 9905164

(30) Elsőbbségi adatok:

9/195865**1997. 07. 22.****JP**

(73) Jogosult(ak):

Kaneka Corporation, Osaka (JP)

(72) Feltaláló(k):

Moroshima, Tadashi, Hyogo 675-0135 (JP)**Ueda, Yasuyoshi, Hyogo 671-1227 (JP)****Kinoshita, Koichi, Hyogo 675-0057 (JP)****Yanagida, Yoshifumi, Hyogo 675-0115 (JP)****Fuse, Yoshihide, Hyogo 670-0803 (JP)**

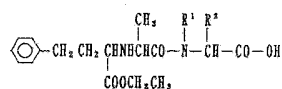
(74) Képviselő:

**Somlai Mária, SBGK Budapesti Nemzetközi
Szabadalmi Iroda, Budapest**(54) **Eljárás N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosav gyógyászatiilag alkalmazható sóinak előállítására**

(57) Kivonat

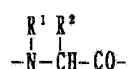
A találmány tárgya új eljárás a (2) általános képletű N-(1(S)-etoxikarbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosav

(2)

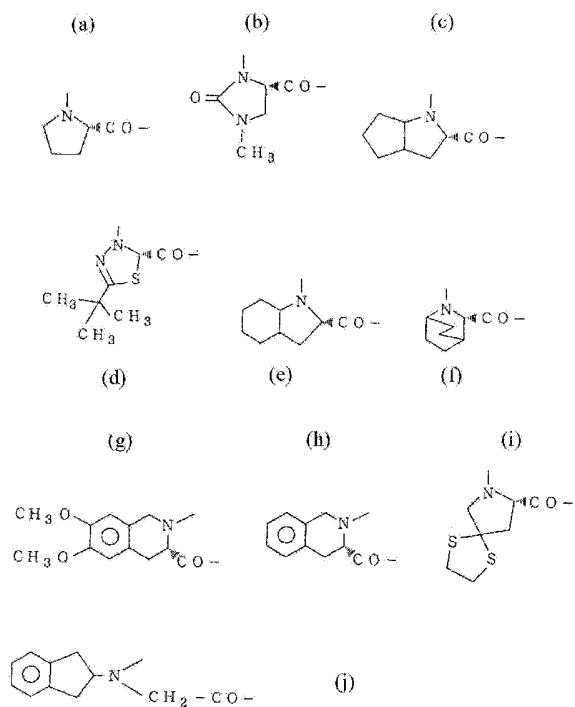


gyógyászatiilag alkalmazható szerves savas sóinak előállítására, ahol a képletben szereplő (x) általános képletű csoport

(x)



jelentése



képletű csoport.

Az eljárás során egy aminosavat és N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin N-karboxi-anhidridet kondenzálnak bázisos körülmények között, majd dekarboxilezést végeznek semleges és savas körülmények között, majd a kapott N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosavat sóvá alakítják és kívánt esetben izolálják, a műveleti lépéseket egy vizet és egy szerves oldószert tartalmazó vizes folyadék közegben hajtva végre.

A találmány szerinti eljárásnál a melléktermékek képződésének visszaszorulása miatt a termék jó minőségben és kitermeléssel állítható elő.

P00 11/11

S.B.G. & K.

Nemzetközi

Scabialm: Irod

B-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 34-34-950, Fax: 34-34-373

17965

47365/05

67.452/SM

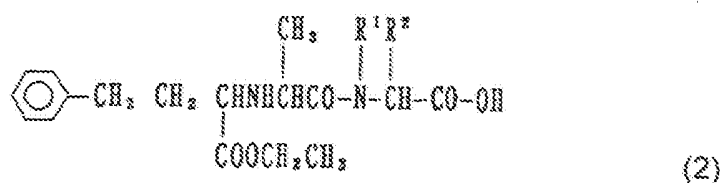
Megadás alapjául szolgáló változat

NYOMDAPÉLDÁNY

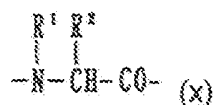
ELJÁRÁS N-(1(S)-ETOXI-KARBONIL-3-FENIL-PROPI)-L-ALANIL-AMINOSAV

GYÓGYÁSZATILAG ALKALMAZHATÓ SÓINAK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

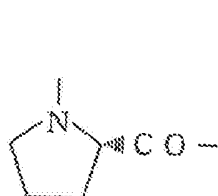
A találmány tárgya eljárás a (2) általános képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosav -



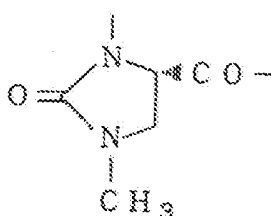
ahol a képletben szereplő, a továbbiakban x jelzésű általános képletű csoport



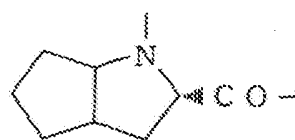
jelentése például



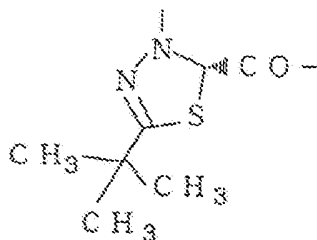
(a),



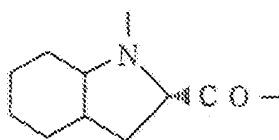
(b),



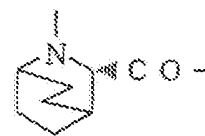
(c)



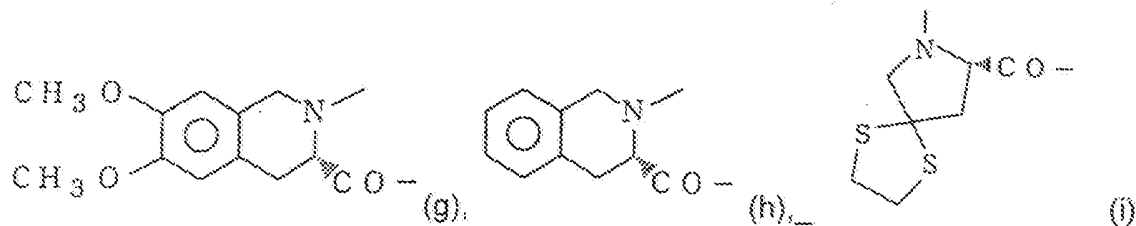
(d),



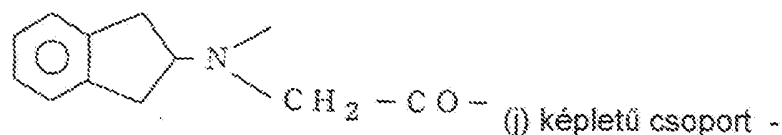
(e),



(f),

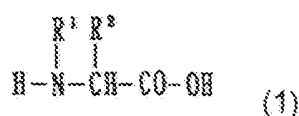


vagy

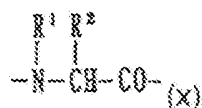


vagy egy gyógyászati lag alkalmazható sójának kereskedelmi méretben gazdasá-
gos, jó termeléssel és nagy tisztaságban történő előállítására. A (2) általános képletű
 N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosav és gyógyászati lag alkalmaz-
 ható sói vérnyomáscsökkentő szerekként alkalmazhatóak, ilyen az N-(1(S)-etoxi-
 karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-L-prolin (enalapril) és maleát sója (enalapril-maleát).

Egy, a (2) általános képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosav vagy gyógyászati lag alkalmazható sójának előállítására vonatkozó ismert módszer szerint a (2) általános képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosavat valamilyen (1) általános képletű aminosav

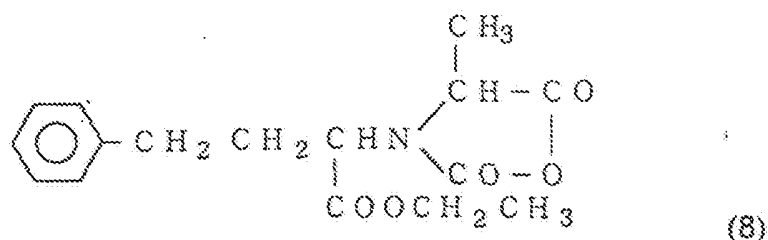


-ahol a képletben az alábbi általános képletű csoportot x jelzéssel jelöljük,



melynek jelentése a fenti-

és a (8) képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin, N-karboxi-anhidrid



reagáltatásával állítják elő, majd gyógyászatilag alkalmazható sóvá alakítják. Például, az N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-L-prolin vagy maleát sójának előállítását a 48696/1987 számú japán nyilvánossághozatali irat ismerteti.

A fenti 48696/1987 számú japán nyilvánossághozatali irat szerinti eljárást az alábbiakban ismertetjük.

1. N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-N-karboxi-anhidridet és 1 - 1,5 molnyi mennyiségű L-prolint kondenzáltatnak egy vízből és valamilyen vízzel jól, vagy rosszul elegyedő szerves oldószerből álló vegyes oldószerrendszerben, bázisos körülmények között, célszerűen pH 9 - 10 érték között, majd a kondenzációs terméket ~~is~~ dekarboxilezik, egy N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-L-prolint tartalmazó reakcióelegy keletkezése közben. A szabadalmi leírásban ismertetettek szerint jó termeléssel állítják elő a vegyületet, ha a vegyes oldószerrendszerben víz mellett vízzel jól elegyedő szerves oldószer, így aceton van.

2. A vízzel jól elegyedő szerves oldószert, így az acetont ledesztillálják a fenti oldószerelegyből és etil-acetáttal helyettesítik, amely vízzel rosszul elegyedő szerves oldószer, és az N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-L-prolint ezzel kiextrahálják. Az eljárásban a vizes fázist nátrium-kloriddal telítik, a vízben jól oldódó N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-L-prolin extrahálási hatékonyságának növelése céljából.

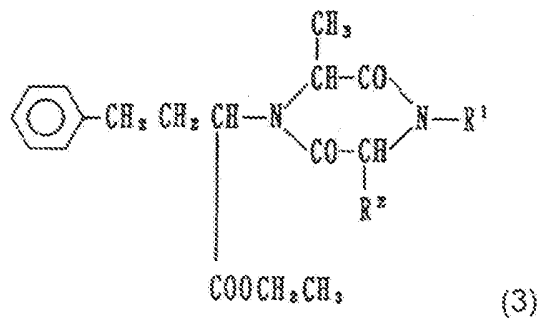
3. Az extrakciós oldatot vízmentes nátrium-szulfáttal dehidratálják, majd az oldószert koncentrációval eltávolítva megkapják az N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-

L-alanil-L-prolint.

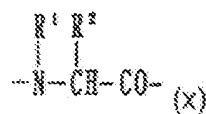
4. A kapott N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-L-prolint acetonitrillel összekeverik és ehhez a keverékhez maleinsavat adnak 70°C hőmérsékletre melegítve, majd az elegyet fokozatosan lehűtve N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-L-prolin-maleátot kapnak.

5. A kapott N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-L-prolin-maleátot acetonitrilből való átkristályosítással tisztítják.

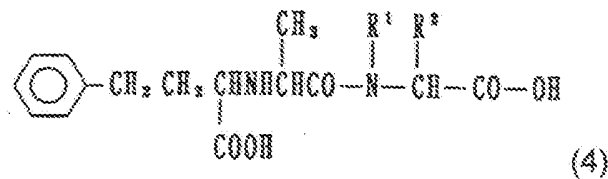
Azt találtuk, hogy azok a módszerek, amelyekben a (2) ^{általános képletű} N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosavat valamely (1) általános képletű aminosav és N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin-N-karboxi-anhidrid reagáltatásával állítják elő, majd a kapott terméket gyógyászatiilag alkalmazható sójává alakítják, ide értve az előbb ismertetett publikáció szerinti módszert is, melléktermékek keletkezése miatt problémásak, mert a melléktermékek keletkezése a ^Ktermelés és a minőség romlását vonja maga után. Ezek a melléktermékek a következők: a (3) általános képletű diketo-piperazin-származékok,



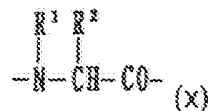
amely képletben az x általános képletű csoport



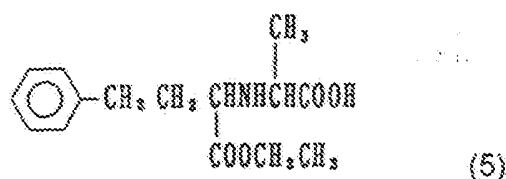
jelentése a fenti, a (4) általános képletű N-(1(S)-karboxi-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosav-származékok (a későbbiekben "(4) általános képletű karboxi-származék",



amely képletben az x általános képletű csoport



jelentése a fenti, és az (5) képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin.



Különösen nagy problémát jelent a melléktermékek képződése a hosszabb műveleti időt igénylő kereskedelmi méretű gyártásoknál , ahol a (3) általános képletű melléktermék diketo-piperazin-származék jelentős mennyiségben képződik, a kívánt célvegyület termelését jelentősen visszaszorítva. Emellett, amikor a (4) és (5)^{képletű} melléktermékek, a karboxi származék és az N-(1 (S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin képződik, ezeknek a vegyületeknek az eltávolítása igen nehéz és tisztítási nehézségeket okoz.

A fentiekén kívül a 48696/1987 számú japán nyilvánossághozatali iratban ismertetett módszer a bonyolult eljárások miatt is nehézkes. Ilyen nehézségek az alkalmazott extrakciós oldószer nagy mennyisége, a különböző fajtájú oldószerek alkalmazása, a reakció oldószerének egy extrakciós oldószerrel való helyettesítése, a vizes fázis telítése egy szervetlen sóval, valamint problémát jelent a hosszabb reakcióidő, a berendezés méretnövelése, a költségek megnövekedése, stb., melyek mindegyike az ilven komplikált módszerek következménye.

Amint a fentiekben említettük, igen nagy fontosságú egy egyszerű, gazdasá-

gos eljárás kidolgozása a (2) általános képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosav vagy gyógyászatilag alkalmazható sójának előállítására, amely eljárással a célvegyületet kereskedelmi méretekben jó termeléssel és jó minőségben lehet előállítani.

A találmány tárgya különlegesen egyszerű eljárás a (2) általános képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosav ^{szerves} vagy gyógyászatilag alkalmazható ^{szerves} sójának kereskedelmi méretekben jó termeléssel és jó minőségben történő előállítására, amely eljárással a melléktermékek, a (3) általános képletű diketo-piperazín-származék, a (4) általános képletű karboxi-származék és az (5) képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin képződése visszaszorul.

A találmány tárgya közelebbről különlegesen egyszerű eljárás N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-L-prolin és maleát sójának kereskedelmi méretekben jó minőségben és jó termeléssel történő előállítására, megoldva a fentiekben részletezett problémákat.

Kísérleteink során azt találtuk, hogy a (3) általános képletű diketo-piperazín származék melléktermék képződése visszaszorítható olyan módon, hogy valamilyen (1) általános képletű aminosavból és N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin ^{szerves} N-karboxi-anhidridből víz jelenlétében egy (2) általános képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosavat állítunk elő, ebből egy gyógyászatilag alkalmazható ^{szerves} sót képzünk, és hogy a dehidratáción kívül, amelynek elnyomását a víz jelenléte biztosítja, a ciklizációs reakciót is elkerüljük, a kapott terméket egy protikus oldószerben szolvatáljuk, és a reakciókörülményeket úgy választjuk meg, hogy a reakcióban keletkezett N-karbaminsav bázisos sóként maradjon meg.

Azt találtuk továbbá, hogy a (2) általános képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosavat az (1) általános képletű aminosavból és N-(1(S)-

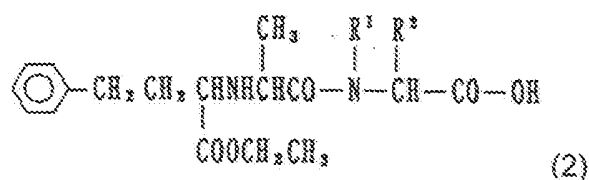
etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin-N-karboxi-anhidridből úgy állíthatjuk elő kis mennyiségű (3) általános képletű diketo-piperazin-származék, (4) általános képletű karboxi-származék és (5) képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin melléktermék keletkezésével, hogy a reakciót víz jelenlétében, speciális reakciókörülmények között hajtjuk végre.

A fentieken kívül azt találtuk, hogy a (2) általános képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosavat és gyógyászatiilag alkalmazható sóját jó minőségben és jó termeléssel különlegesen egyszerű módon, a fenti két módszer kombinálásával állíthatjuk elő. Azt találtuk továbbá, hogy az N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-L-prolint igen egyszerűen és hatékonyan elkülöníthetjük a vizes fázisnak valamilyen szerves oldószerrel történő telítése és nagy mennyiségű extrakciós oldószer alkalmazása nélkül olyan módon, hogy a jó vízoldhatósága miatt bonyolult extrakciós és elkülönítési műveleteket igénylő N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-L-prolin extrakciós és elkülönítési műveleteit specifikus hőmérsékleti körülmények között hajtjuk végre.

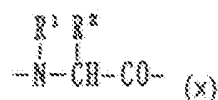
A találmányt az alábbiakban ismertetjük részletesen.

A találmány tárgya

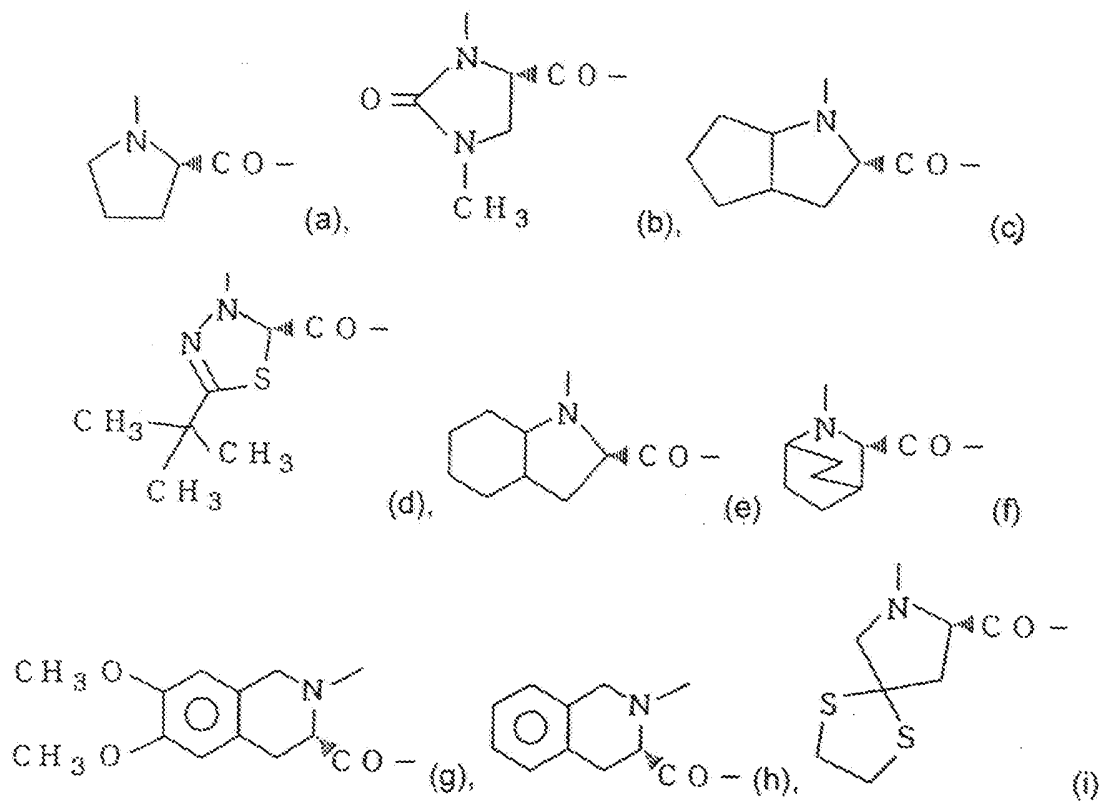
1) eljárás a (2) általános képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosav -



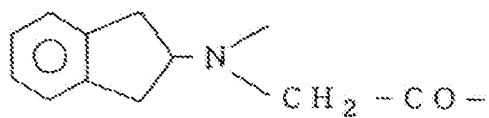
ahol a képletben az x általános képletű csoport



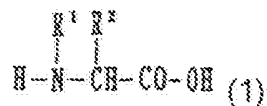
jelentése



vagy



- egy gyógyászati lag alkalmazható (sójának előállítására, olyan módon, hogy valamely (1) általános képletű aminosavat ,

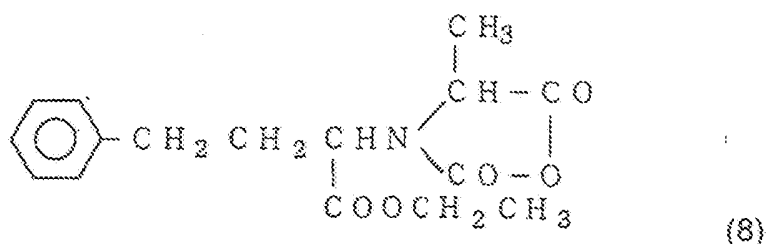


ahol az x általános képletű csoport



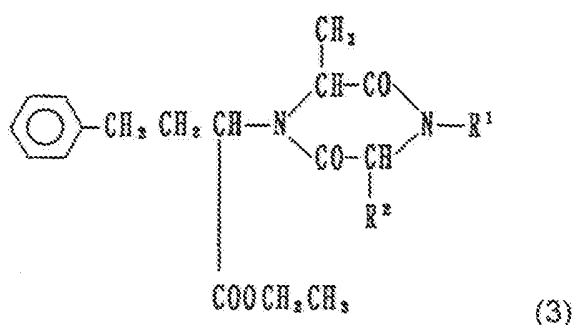
jelentése a fenti,

és a (8) képletű

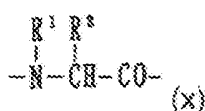


N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin-N-karboxi-anhidridet bázisos körülmények között kondenzáltatjuk, ^(B) a kapott karbaminsav származékot semleges és savas közötti reakciókörülmények között dekarboxilezzük a (2) általános képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosav keletkezése közben és ^(C) előállítjuk egy gyógyászatiilag alkalmazható só ~~só~~ sóját,

ahol a (3) általános képletű melléktermék diketo-piperazín-származék -



ahol az x általános képletű csoport:



(A), (B), (C)

jelentése a fenti - keletkezését visszاسzorítjuk olyan módon, hogy a reakcióművelet és a (C) lépésben kapott só kívánt esetben való izolálását

~~tek a reakció lejátszódásától a gyógyászatiilag alkalmazható só képződéséig, vagy~~

~~a reakció lejátszódásától a gyógyászatiilag alkalmazható só izolálásáig egy~~ ^{vízet vagy}

~~víz és egy szerves oldószert tartalmazó vires folyadék közegben~~ ^{víz és egy szerves oldószert tartalmazó vires folyadék közegben} hajtjuk végre.

2) az 1) pont szerinti eljárás, ahol a (2) általános képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosav előállítás reakciójában a kondenzációt úgy hajtjuk ^{egy,} végre, hogy az (1) általános képletű aminosavat és kívánt esetben N-(1(S)-etoxi-

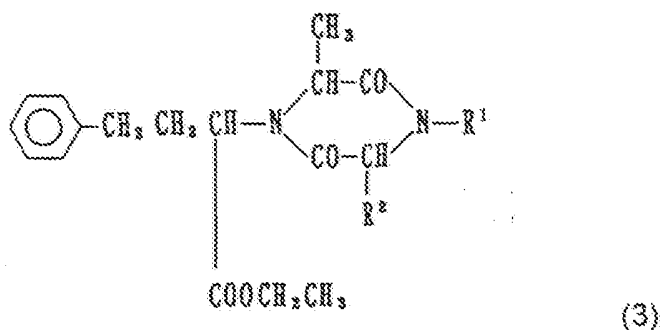
karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin N-karboxi-anhidridet tartalmazó vizes folyadék ^{közeghez}

szakaszosan hozzáadjuk az N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin N-karboxi-anhidrid és valamilyen bázisos pH beállító szer közül legalább az egyiket, ^{míg} ~~miközben~~

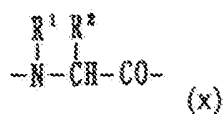
a vizes folyadék ^{közeg} pH-ját a 9-12 pH tartományban tartjuk, majd ~~yégrehajtjuk a~~

dekarboxilezést a (3) általános képletű diketo-piperazin származékot

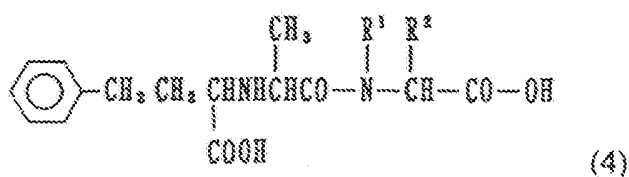
hajtunk végre,



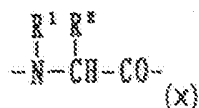
-ahol az (x) általános képletű csoport



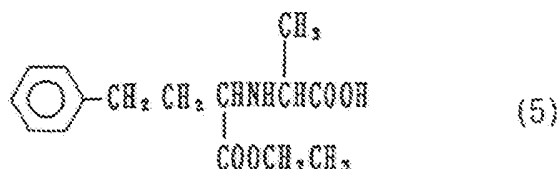
jelentése a fenti, a (4) általános képletű N-(1(S)-karboxi-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosavat



-ahol az (x) általános képletű csoport



jelentése a fenti, és az (5) képletű

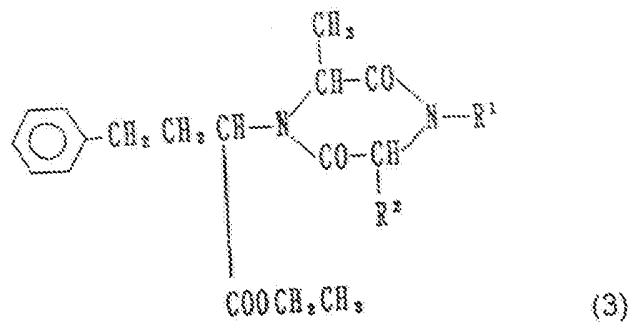


N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanint kis mennyiségben tartalmazó (2) általános képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosav keletkezése közben,

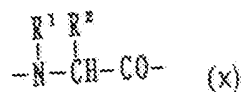
3) a 2) pont szerinti eljárás, ahol az N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin-N-karboxi-anhidrid és a bázisos pH beállító szer legalább egyikének szakaszos beadagolását legalább 1/4 óra alatt hajtjuk végre,

4) a fenti 1), 2) vagy 3) pontok szerinti eljárás, ahol legalább 2 molekvivalens (1) általános képletű aminosavat használunk az N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin-N-karboxi-anhidridre számítva,

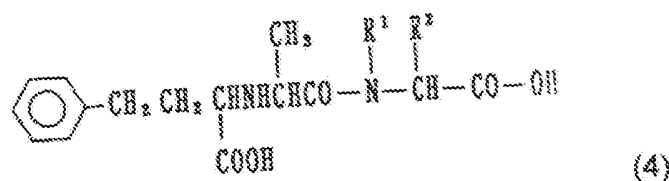
5) az 1) ^{vagy 2)} pont szerinti eljárás, ahol a (2) általános képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosav előállítása során a reakcióban először N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin-N-karboxi-anhidridet adunk egy ^{közeghez,} vizes folyadékhoz, amely legalább 2 molekvivalens (1) általános képletű aminosavat tartalmaz, létrehozva az N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin-N-karboxi-anhidrid bázisos ^{közeg} sóját és miután a vizes folyadék ^{közeg} pH-ja eléri a 9 - 12 közötti értéket, egy bázisos pH beállító szert adunk részletekben a vizes folyadék ^{közeghez} ~~hoz~~ a kondenzáció végrehajtása céljából, miközben a pH-t a 9-12 közötti pH tartományban tartjuk, majd dekarboxilezést hajtunk végre a (2) általános képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosav keletkezése közben, amely kis mennyiségben tartalmazza a (3) általános képletű diketo-piperazin származékot,



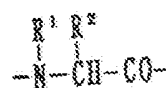
ahol az (x) általános képletű csoport



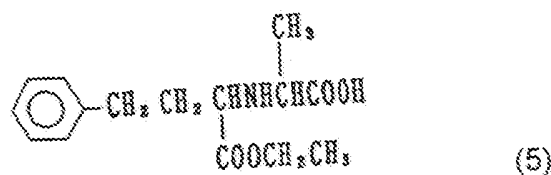
jelentése a fenti, a (4) általános képletű N-(1(S)-karboxi-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosavat



ahol az (x) általános képletű csoport



jelentése a fenti, és az (5) képletű



N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanint,

6) A fenti 2) vagy 5) pontok szerinti eljárás, ahol a 9-12 pH-jú vizes folyadék ^{környez} pH-ját

a pH=10,5 ± 1,0 tartományban tartjuk,

7) a fenti 1), 2), 3), 4), 5) vagy 6) pontok szerinti eljárás, ahol a vizes folyadék ^{környez} pH-ját

0:100 közötti tömegarányban ^{egy} szerves oldószert és vizet tartalmaz,

8) a 7) pont szerinti eljárás, ahol szerves oldószerként vízzel rosszul keveredő szerves oldószert alkalmazunk,

9) a 7) vagy 8) pont szerinti eljárás, ahol szerves oldószerként a következő oldószercsoportok^{egy} legalább egy tagját alkalmazzuk: ~~halogénezett szénhidrogének~~, zsírsav-~~észterek~~, keton~~ok~~ vagy éter~~ek~~,

10) a fenti 2), 3), 4), 5), 6), 7), 8) vagy 9) pontok szerinti eljárás, ahol az (1) általános képletű aminosav és az N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin^N-karboxi-anhidrid kondenzációs reakciójában a keverést és az összekeverést legalább 0,1 kW/m³ keverő erővel hajtjuk végre,

11) a fenti 1) -10) pontok bármelyike szerinti eljárás, ahol a (2) általános képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosav^{egy} gyógyászatiilag alkalmazható sóját 96:4 - 0:100 tömegarányban^{valamilyen} szerves oldószert és vizet^{és} tartalmazó reakciókö-

zégben hajtjuk végre, amely közeg tartalmazza a (2) általános képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosavat^{tartalmazó közegben képezzük}, amely (2) általános képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosavat^{a reakció lejátszódása után}

egy reakcióközéből nyerjük ki azáltal^{hogy}, hogy

reakció lejátszódása után^{egy}, a (2) általános képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-

propil)-L-alanil-aminosavat^{egy} (vagy két) fázisú^{reakcióközeg valamelyik fázisába átviszik} szert tartalmazó^{reakcióközegbe helyezve} egy- vagy két fázisú

12) a fenti 1), 2), 3), 4), 5), 6) vagy 7) pontok szerinti eljárás, ahol a (2) általános

képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosav^{előállítás} és gyógyászatiilag al-

kalmazható sója^{képzése során a vegyület előállításából a só képzéséig, vagy a vegyület előállításától a só izolálásáig terjedő művelet sorozat} előállítás^{előállítás} eljárásának műveleteit, és a gyógyászatiilag alkalmazható^{só izolálási művelet} a vegyület előállításától a só izolálásáig terjedő művelet sorozat^{só izolálási művelet} olyan vizes folyadékban hajtjuk végre, amely lényegében vízből áll,

13) a fenti 1) -12) pontok szerinti eljárás, ahol (1) általános képletű aminosavként L-prolint alkalmazunk és (2) általános képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-

alanil-aminosavként N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-L-prolint állítunk elő,

14) a 13) pont szerinti eljárás, ahol vizet és egy vízzel rosszul elegyedő szerves oldószert tartalmazó kétfázisú folyadékot alkalmazva, az N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-L-prolint a kétfázisú folyadék legalább 20°C hőmérsékleten történő elválasztásával átvisszük a szerves oldószer fázisba, vagy a kétfázisú folyadék 20°C alatti hőmérsékleten történő elválasztásával átvisszük a vizes fázisba és ^aszerves oldószeres fázisban vagy a vizes fázisban ^{képezzük a}keletkezett gyógyászatilag alkalmazható sót ^{esetben} kivánt esetben izoláljuk,

15) a 13) vagy 14) pont szerinti eljárás, ahol gyógyászatilag alkalmazható sóként maleinsavas sót állítunk elő,

16) a 15) pont szerinti eljárás, ahol a só előállításának és kristályosításának reakciólépéseit olyan, lényegében vízből álló vizes folyadék ^{közegben} hajtjuk végre, amelyben egy szervesetlen só is ^{jelen} van,

17) a 13), 14), 15) vagy 16) pont szerinti eljárás, ahol a maleinsavas sót úgy ^{ke-} ^{l-} állítjuk elő, hogy N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-L-prolint tartalmazó vizes folyadék ^{közeg} adunk részletekben egy maleinsavat tartalmazó vizes folyadékhoz, ^{közeghez}

18) a fenti 15), 16) vagy 17) pontok szerinti eljárás, ahol a só előállításának és kristályosításának reakciólépéseit 40 és 70 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre, ^{az (A), (B) és (C) lépésekben,}

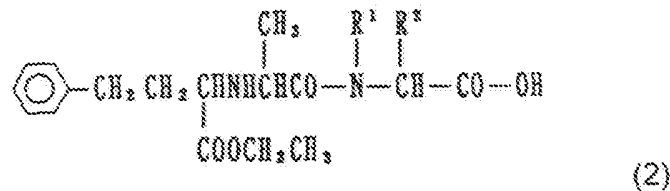
19) a fenti 1) -18) pontok bármelyike szerinti eljárás, ahol ^{az (A), (B) és (C) lépésekben,} a (2) általános képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosav előállításától ^{és az adott esetben végrehajtott} gyógyászatilag alkalmazható sója előállításáig, ^{só izolálásáig végrehajtott} reakciólépésekben ^{izolálás} legalább ekvimoláris mennyiségű víz van jelen a kapott (2) általános képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosavra számítva,

20) eljárás N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-L-prolin-maleát előállítására,

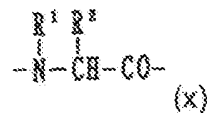
ahol az N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-L-prolint és a maleinsavat tartalmazó vizes folyadékban végrehajtott ^{sókészítés} előállítási és ^{só} kristályosítási reakciólépéseket egy lényegében vízből álló vizes folyadékban ^{közvetlen} hajtjuk végre, valamilyen szervesetlen só jelenlétében és/vagy 40-70°C közötti hőmérsékleten,

21) a 20) pont szerinti eljárás, ahol az eljárást az N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-L-prolin előállítása utáni reakcióelegy alkalmazásával hajtjuk végre,

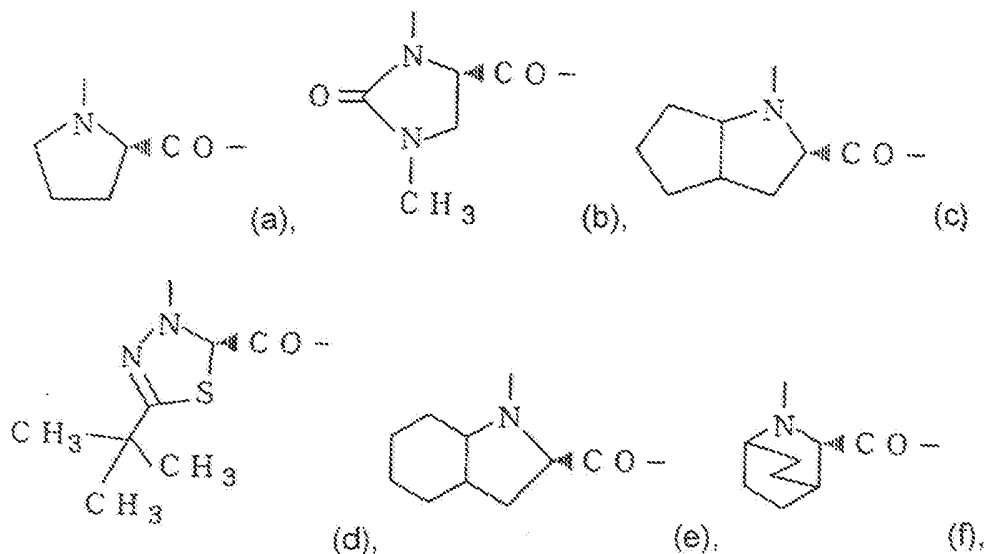
22) eljárás a (2) általános képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosav

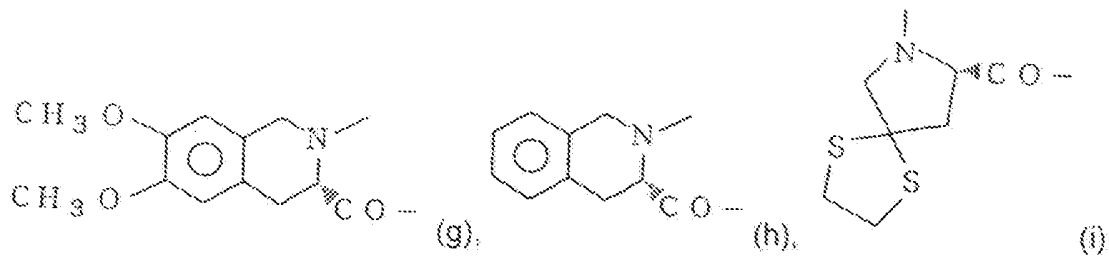


- ahol az (x) általános képletű csoport

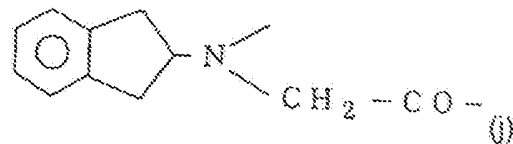


jelentése

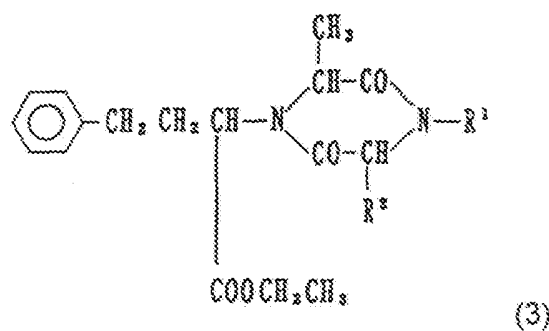




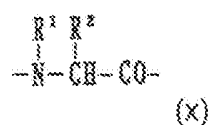
és



képletű csoport - egy gyógyászatilag alkalmazható ^{szerűes savas} sójának előállítására, oly módon, hogy valamely (2) általános képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosavat tartalmazó reakcióelegyben a (2) általános képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosav előállítása után a (2) általános képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosavból előállítjuk az N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosav ^{szerűes savas} gyógyászatilag alkalmazható ^{szerűes savas} sóját, és kívánt esetben a gyógyászatilag alkalmazható sót izoláljuk, ahol a (3) általános képletű melléktermék diketo-piperazin-származék



- ahol az (x) általános képletű csoport



jelentése a fenti - keletkezését visszaszorítjuk, ^{azt is, hogy} a műveletet olyan szerves oldószert és vizet tartalmazó közegben ^{hajtjuk} végre, ahol a víz egy 96/4 tömegarányú szerves oldószert/víz aránynál nagyobb arányban van jelen.

23) a fenti 22) pont szerinti eljárás, ahol a gyógyászatilag alkalmazható só a szerves oldószeres fázisban állítjuk elő, amelyben víz is van jelen egyidejűleg és amelyet a (2) általános képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosavat tartalmazó reakcióelegy extrahálásával vagy mosásával nyerünk és kívánt esetben a gyógyászatilag alkalmazható só izoláljuk,

24) a 22) vagy 23) pont szerinti eljárás, ahol a (2) általános képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosavra számítva legalább egy ekvimoláris mennyiségű víz van jelen a (2) vegyület előállítás ^{reakciója során} és kívánt esetben a

(2) általános képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosav gyógyászatikai alkalmazható ^{sókat izoláljuk, sójának izolálási lépései során,}

25) a fenti 22), 23) vagy 24) pontok szerinti eljárás, ahol (2) általános képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosavként N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-L-prolint alkalmazunk,

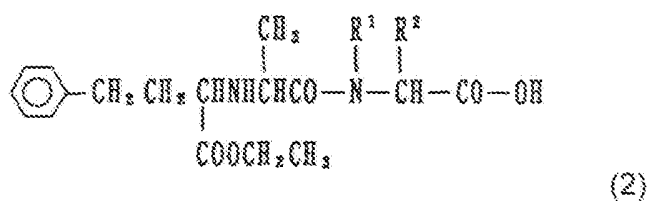
26) a fenti 22), 23), 24) vagy 25) pontok szerinti eljárás, ahol gyógyászatilag alkalmazható sóként maleinsavas só állítunk elő,

27) a fenti 22), 23), 24), 25) vagy 26) pontok szerinti eljárás, ahol a só előállításának és kristályosításának műveleteit 40-70°C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre,

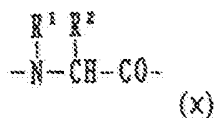
28) eljárás N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-L-prolin elkülönítésére, ahol egy vizet és vízzel rosszul elegyedő szerves oldószert tartalmazó kétfázisú közeg, amely közeg N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-L-prolint tartalmaz, legalább 20°C hőmérsékleten elválasztunk, az N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-L-prolint átvisszük a szerves oldószeres fázisba, vagy, a kétfázisú közeg

38) a fenti 31), 32), 33), 34), 35). vagy 36). pontok szerinti eljárás, ahol az N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-L-prolin előállítási reakciót egy lényegében vízből álló vizes folyadékban hajtjuk végre.

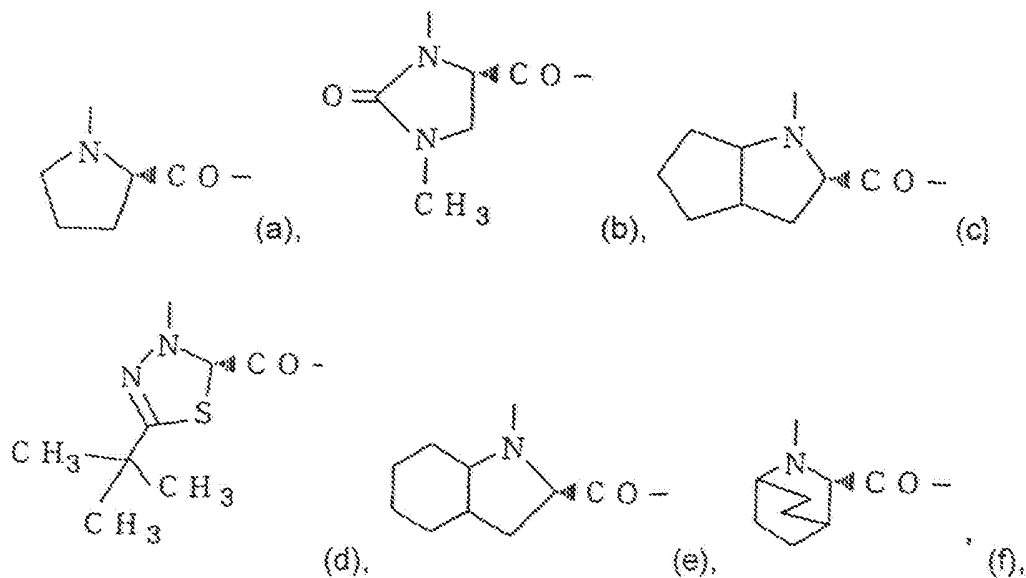
39) eljárás a (2) általános képletű of N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosav

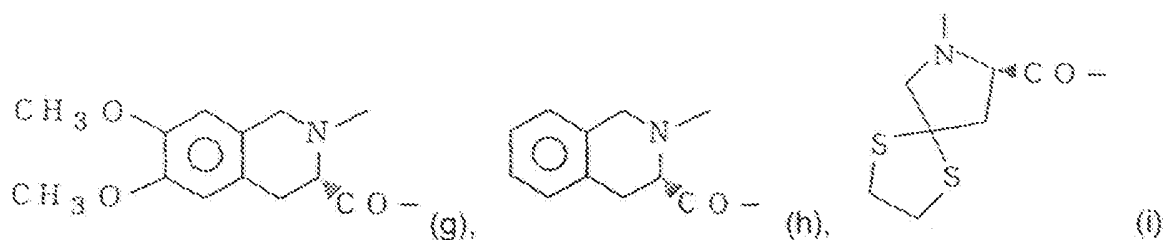


- ahol az (x) általános képletű csoport

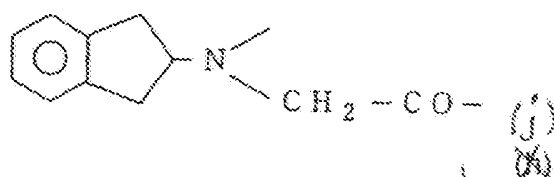


jelentése

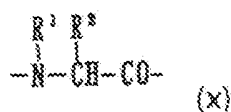




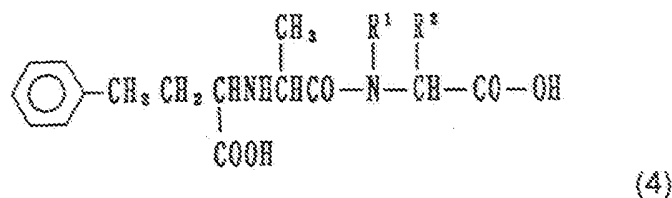
és



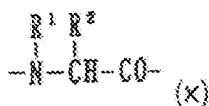
képletű csoport - gyógyászati lág alkalmazható sójának tisztítására, ahol a tisztítást egy vizes folyadékban hajtjuk végre, miáltal a (3) általános képletű melléktermék diketo-piperazin-származék - ahol az (x) általános képletű csoport



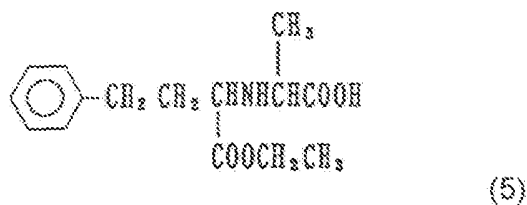
jelentése a fenti - keletkezését visszاسzorítjuk és a (2) általános képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosav és gyógyászati lág alkalmazható sóját is kis mennyiségben tartalmaz (4) általános képletű N-{1(S)-karboxi-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosavat-



ahol az (x) általános képletű csoport



jelentése a fenti- és (5) képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanint.



29 ²⁸ 46) a 39) pont szerinti eljárás, ahol a vizes folyadék ^{közeg} (szerves oldószert és vizet tartalmaz, amelyben a víz aránya egy 96/4 szerves oldószer/víz tömegaránynál nagyobb.

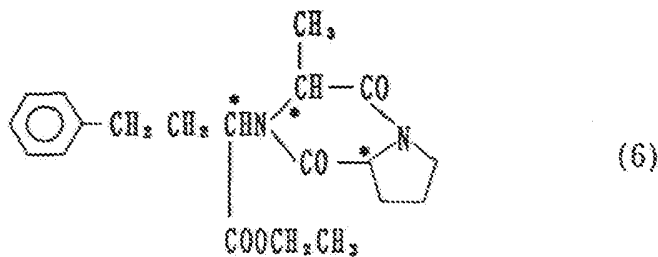
30 ~~41~~ a ²⁸~~39~~ vagy ²⁹~~40~~ pont szerinti eljárás, ahol a gyógyászatilag alkalmazható só tisztítását 40-70°C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre,

31 a 28) pont szerinti

42) eljárás N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-L-prolin maleát tisztítására, olyan módon, hogy

az az N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-L-prolin maleát tisztítását egy közegben lényegében vízből álló vizes folyadékba hajtjuk végre, amelyben a maleát tisztítását egyidejűleg

sát valamilyen szervetlen sójelenlétében és/vagy 40-70°C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre, miáltal a (6) képletű melléktermék diketo-piperazin-származék -



ahol minden * - gal jelölt aszimmetriás szénatom (S)-konfigurációjú - képződése
visszaszorul és a kapott N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-L-prolin maleát
kis mennyiségben tartalmaz (7) képletű N-(1(S)-karboxi-3-fenil-propil)-L-alanil-L-
prolint-



ahol minden * - gal jelölt aszimmetriás szénatom (S)-konfigurációjú- és (5) képletű

N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanint,

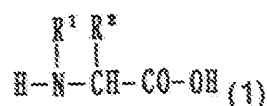
25



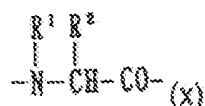
32 28, 29, 30 / 31
 46) a 38), 40, 41 / vagy 42) pontok szerinti eljárás, ahol a tisztítást átkristályosítással
 vagy újrakisztósításos mosással hajtjuk végre.
 újraiszapoláros

~~A találmány legelőnyösebb megvalósítási módját az alábbiakban ismertetjük.~~

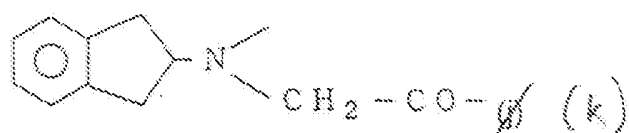
A találmány szerinti (1) általános képletű aminosav



olyan aminosav, ahol a képletben az x jelű általános képletű csoport

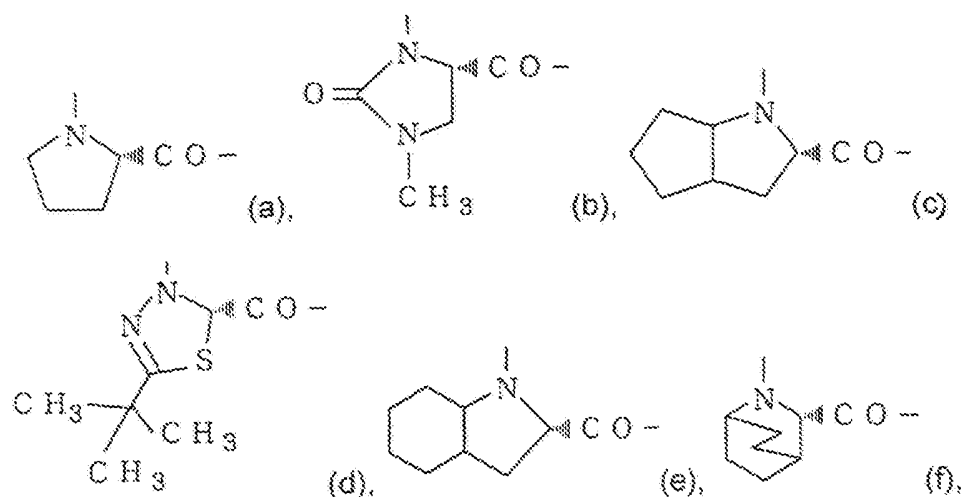


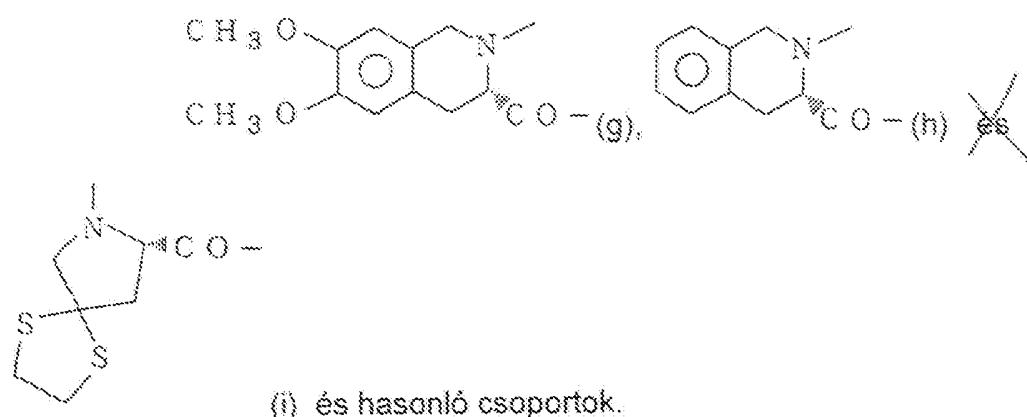
egy iminosav maradék, célszerűen egy ciklikus iminosav maradék. ~~Az~~ Iminosav ma-
 radék esetében R^1 jelentése valamilyen 5-10 gyűrűtagú, aliciklusos monociklusos
 vagy biciklusos csoport és R^2 jelentése hidrogénatom. Az iminosav maradék repre-
 zentatív példája például a γ (k)



képletű csoport, és hasonló csoportok.

Egy ciklikus iminosav maradék esetében R^1 and R^2 összekapcsolódva, a hozzájuk kapcsolódó nitrogén- és szénatomokkal együtt 5-10 gyűrűtagú, heterociklusos monociklusos vagy biciklusos csoportot képezhet. Az előbb ismertetett ^(k) képletű ciklikus iminosav maradék például a prolin vagy valamilyen prolin analóg maradéka, vagy egy azokból származó csoport, és ebben a csoportban a pirrolidín gyűrű például piperidín gyűrűre, kinuklidín gyűrűre, izoindolín gyűrűre, N-alkil-imidazolidín gyűrűre, oktahidro-indol gyűrűre, oktahidro-izoindol gyűrűre, dekahidro-kinolin gyűrűre, dekahidro-izokinolin gyűrűre, 1, 2, 3, 4-tetrahidro-izokinolin gyűrűre, stb. cserélhető. Ezek a gyűrűk egy oxo-, hidroxil-, merkaptocsoporttal, egy alkil-merkaptocsoporttal, egy alkoxi-, vagy alkilcsoporttal, stb. lehetnek szubsztituálva. Ilyen ciklikus aminosavcsoportok például az alábbi képletű csoportok:



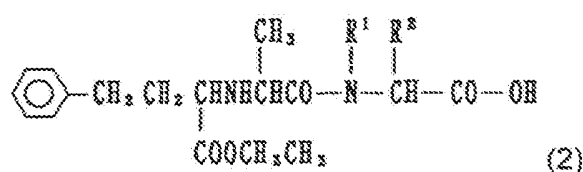


Ezek közül az aminosavak közül például az L-prolin és az 1, 2, 3, 4-tetrahydro-3-izokinolin-karbonsav kereskedelemben kapható. Az 1, 2, 3, 4-tetrahydro-6,7-dimetoxi-3-izokinolin-karbonsavat például a 4 912 221 számú USA-beli szabadalmi leírásban ismertették szerint, és az 1, 4-ditia-7-azaspiro[4,4]nonán-8-karbonsavat például a 4 468 396 számú USA-beli szabadalmi leírásban ismertették szerint állíthatjuk elő. Az 1-metil-2-oxo-4-imidazolidinkarbonsavat, az oktahidro-ciclopenta[b]pirrol-2-karbonsavat és a 2-azabicyclo[2, 2, 2]octán-3-karbonsavat például a következő irodalmakban ismertették szerint állíthatjuk elő: Int. J. Pept. Protein Res., 33(6), 403-11 (1989), Tetrahedron Lett., 34 (41), 6603-6 (1993) és Tetrahedron Lett., 33(48), 7369-72 (1992), megfelelőleg.

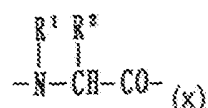
A találmány szerinti megoldásban alkalmazott N-(1 (S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin-N-karboxi-anhidridet például a 48696/1987 számú japán nyilvánossághozatalt íratban, a 4 686 295 és az 5 359 086 számú USA-beli szabadalmi leírásokban ismertették szerint állíthatjuk elő. Például, az N-karboxi-anhidridet közelítőleg kvantitatív termeléssel egyszerűen előállíthatjuk olyan módon, hogy egy foszgén oldatot adunk vagy foszgén gázt vezetünk be az (5) képletű N-(1 (S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alaninba vagy szervesetlen sójába, így hidroklorid sójába, valamilyen szerves oldószerben, és melegítés közben hagyjuk végbemenni a

reakciót. A reakcióban kapott N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin karboxi-anhidridet a kapott oldatban, további tisztítás nélkül használhatjuk fel a megmaradt foszgén és hidrogén-klorid eltávolítása után, vagy kívánt esetben kristályosítással kinyerhetjük a további felhasználás előtt. A kapott oldat felhasználása esetén a reakció oldószereként előnyös valamilyen vízzel rosszul elegyedő szerves oldószer alkalmazása, így a találmány szerinti eljárásban ezt a lehetőséget alkalmazzuk. Abban az esetben, amikor a kapott vegyületet kristályosítással kinyerjük a további felhasználás előtt, a találmány szerinti eljárást szerves oldószer nélkül hajthatjuk végre.

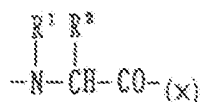
A (2) általános képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosavban



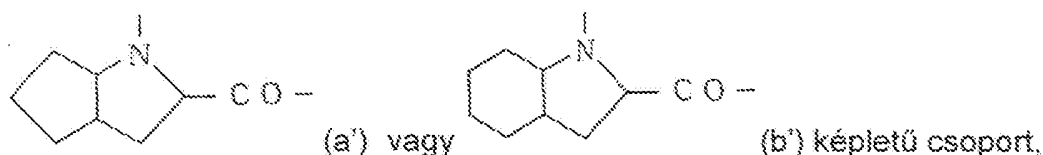
az (x) jelű általános képletű csoport



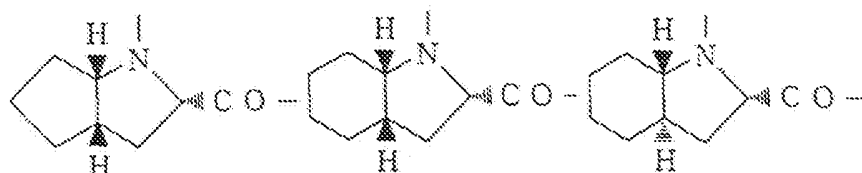
jelentése a fentiekben megadott. Az előbbieken említett iminosav maradék és ciklikus iminosav maradék hozzájárul a kiváló magas vérnyomás elleni hatás létrejöttéhez. Amikor a (2) általános képletű vegyületben az a szénatom, amelyikhez egy karboxilcsoport kapcsolódik, egy aszimmetriás szénatom, a (2) általános képletű vegyület, amelyikben ez a szénatom (S)-konfigurációjú, általában magas vérnyomás elleni szerként használható. Ha másik aszimmetriás szénatom létezik, a kívánt konfigurációjú, megfelelő aszimmetriás szénatommal rendelkező vegyület alkalmazható. Abban az esetben, amikor az (x) általános képletű csoport:



jelentése



különösen kívánatos konfigurációk az alábbiak:



Abban az esetben, amikor az előzőekben említett iminosav maradék prolin maradék, különösen ha L-formájú (azaz, (S)-konfigurációjú) prolin maradék, a (2) képletű vegyület az enalapril, amely különösen jó hatású magas vérnyomás elleni szer.

A (2) általános képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosavnak a találmány szerinti eljárással előállítható gyógyászatiilag alkalmazható sója valamilyen ~~szerves sav sója, így hidroklorid, szulfát vagy foszfát, valamilyen~~ szerves sav sója, így acetát, maleát, fumarát, tartarát vagy citrát, ^{vagy} valamint egy aminosav addukt, így glicin vagy fenilalanin lehet.

A vizes folyadék egy oldatot jelent, amelyben viz is jelen van, ^{egyidejűleg} például ilyen vizes folyadék a víz, vagy valamilyen szerves oldószer és víz keveréke. A szerves oldószer vízzel jól elegyedő vagy vízzel rosszul elegyedő szerves oldószer egyaránt lehet.

~~X~~ ^{α2} Vízrel jól elegyedő szerves oldószer lehet például acetón, acetonitril, tetrahidrofurán (THF), dioxán, valamint ezek keveréke. Jó kezelhetősége és biztonságossága szempontjából előnyös az acetón és tetrahidrofurán alkalmazása. A víz-

zel jól elegyedő szerves oldószer olyan oldószert jelent, amelyet ugyanannyi térfogatú tiszta vízzel enyhén összekeverve általában 20°C hőmérsékleten, 1 atmoszféra nyomáson, az elegy egységes megjelenése az áramlás abbamaradása után is megmarad.

A vízzel rosszul elegyedő szerves oldószer például halogénezett szénhidrogén, így metilén-klorid, kloroform vagy ¹(1) 2-diklór-etán; valamilyen zsírsav-észter, így metil-acetát, etil-acetát, izopropil-acetát, n-butil-acetát, izobutil-acetát, metil-propionát vagy etil-propionát; keton, így metil-etil-keton, metil-n-propil-keton, dietil-keton vagy metil-izobutil-keton; valamilyen szénhidrogén, így toluol vagy n-hexán; éter, így dietil-éter, dipropil-éter, diizopropil-éter, dibutil-éter vagy metil-terc-butil-éter vagy ezek keveréke lehet.

A fentiek közül a halogénezett szénhidrogének, zsírsav-észterek, ketonok és éterek alkalmazása előnyös az N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin-N-karboxi-anhidrid oldékonysága szempontjából, a zsírsav-észterek, különösen az acetátok, így az etil-acetát alkalmazása előnyös a könnyű kezelhetőség, az oldószer biztonságossága, ára, előnyös extrahálási és sóképzési tulajdonságai és a (2) általános képletű N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosav stabilitása, vagyis a (3) általános képletű melléktermék diketo-piperazin-származék képződésének visszaszorítása szempontjából. *A vízzel rosszul elegyedő szerves oldószer eltérő a vízzel jól elegyedő szerves oldószertől.*

Az előzőekben ismertetett szerves oldószerek együtt is alkalmazhatók. Például, a vízzel jól elegyedő szerves oldószer és a vízzel rosszul elegyedő szerves oldószer együtt alkalmazható.

A fent említett vizes folyadékban a szerves oldószer/víz arány az (1) általános képletű kiindulási anyag és a (2) általános képletű célvegyület oldékonyságától

függ. Az előnyös tömegarány a kitermelés szempontjából 96:4-0:100, általában 20:1-0:100 és közelebbről 10:1-0:100 között van. Ha az (1) általános képletű aminosav L-prolin, és a (2) általános képletű termék N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosav (enalapril), a szerves oldószer és víz tömegaránya 96:4-0:100, előnyösen 20:1-0:100, még előnyösebben 10:1-0:100 között lehet, a jó kitermelést figyelembe véve; A vizes folyadék egy, lényegében vízből álló vizes folyadék lehet.

A „lényegében vízből álló” kifejezés olyan vizes rendszert jelent, amely olyan mennyiségben tartalmazhat valamilyen szerves oldószert, hogy a reakcióban és a sóképzésben a kapott eredmény csaknem azonos azzal, amikor a reakciót és a sóképzést vízben hajtjuk végre. A víz aránya a rendszerben az alkalmazott szerves oldószer fajtájától függ.

A víz mennyisége kívánatosan legalább molekvivalensnyi, célszerűen legalább kétszeres molnyi, még célszerűbben legalább háromszoros molnyi, legcélszerűbben legalább négyszeres molnyi kell legyen a (2) általános képletű termékre vonatkoztatva, ezáltal a (3) általános képletű melléktermék diketo-piperazin képződést visszaszorítva. Például, a (3) általános képletű melléktermék képződése 1/2-1/3 részre, célszerűen csaknem elhanyagolható mértékűre visszaszorítható a 8. és 10. példákban ismertetett módon eljárva.

A találmány szerinti eljárásban az N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin-N-karboxi-anhidridet és egy (1) általános képletű aminosavat először kondenzációs reakcióban reagáltatjuk valamilyen vizes folyadékban, bázisos körülmények között, egy karbaminsav-származék keletkezése közben.

A találmány szerinti eljárásban a bázisos körülmények között végrehajtott kondenzációs reakcióban alkalmazott pH-szabályozó szer például valamilyen szervetlen bázis, így szekunder amin, tercier amin vagy kvaterner ammónium-hidroxid

lehet. Közelebbről, például nátrium-hidroxid, kálium-hidroxid vagy lítium-hidroxid; valamilyen alkálifém karbonát, így nátrium-karbonát, kálium-karbonát vagy lítium-karbonát; alkálifém hidrogénkarbonát, így nátrium-hidrogénkarbonát vagy kálium-hidrogénkarbonát; valamilyen alkálifém-hidroxid, így magnézium-hidroxid vagy kalcium-hidroxid; szekunder amin, így dimetil-amin, dietil-amin, diizorpropil-amin vagy diciklohexil-amin, tercier-amin, így trietil-amin, tripropil-amin, tributil-amin, triamil-amin, piridin vagy N-metil-morfolin; valamilyen kvanterner ammónium-hidroxid, így tetrametil-, tetraetil-, tetrapropil-, tetrabutil-, tetraamil-, tetrahexil- vagy benzil-trimetil-ammónium-hidroxid alkalmazható, a korlátozás igénye nélkül.

pH beállító szerként valamilyen szervetlen bázis, főként valamilyen alkálifém-hidroxid, így nátrium-hidroxid, kálium-hidroxid vagy lítium-hidroxid alkalmazása előnyös, a költségkímélés, könnyű kezelhetőség és az ampalúg víz könnyű kezelhetősége szempontjából nátrium-hidroxid és kálium-hidroxid alkalmazása előnyös. A fenti szervetlen bázist célszerűen valamilyen vizes oldat formájában alkalmazzuk, előnyös például 2-20 M, előnyösen 5-20 M vizes alkáli-metil-hidroxid oldat használata. A bázisos pH beállító szer egymagában vagy két- vagy több hasonló szer keveréke formájában is alkalmazható.

A pH beállító szer mennyisége annyi kell legyen, hogy a vizes folyadék szükséges bázisosságát fenntartsuk.

A vizes folyadék bázisosságának a bázisos pH beállító szerrel való beállításához nem kell külön bázist adni. Vizes folyadékként olyan vizes folyadék alkalmazható, amely dinátrium-hidrogénfoszfát, sósav, bórsav, stb. hozzáadásával pH pufferoló hatást fejt ki. Kivánt esetben felületaktív anyag, fázistranszfer katalizátor, stb. is adható.

A találmány szerinti eljárás nagy kitermelésének és a kapott vegyület jó minőségének elérése céljából fontos a mellékreakciók visszaszorítása, azaz a (4) általános képletű karboxi-származék és az (5) képletű N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin hidrolízis következtében fellépő termelődésének visszaszorítása és fontos a fő reakcióút könnyű végbemenetele. Ezen célból a kondenzációs reakciót a 9-12 közötti pH tartományban kell végrehajtani, fokozatosan adagolva az (1) általános képletű aminosavat és kívánt esetben az N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin-N-karboxi-anhidridet tartalmazó vizes folyadékhoz az N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin-N-karboxi-anhidrid és valamilyen pH beállító szer közül legalább az egyiket. Ilyen módon lehetséges az összes melléktermékek ^{Közelebb} 1/2-1/3 részre való visszaszorítása és lehetséges a (3) - (5) képletű termékeknek a (2) általános képletű célvegyületben 5 tömeg%-nál, előnyösen 2 tömeg%-nál kisebb mennyiségben való előfordulása, amint a 7. példában ismertetettek szerint látható. Ilyen módon a (2) általános képletű céltermék kitermelése 95%-ra, vagy még nagyobb értékre emelhető.

Ebben az esetben az alkalmazott (1) általános képletű aminosav mennyiségének emelése is hatásos a fő reakcióút végbemenetele ^{és} a hidrolízis mellékreakció visszaszorítása céljából. Közelebből az N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin-N-karboxi-anhidridre számítva legalább 2 molekvivalens (1) általános képletű aminosav alkalmazása előnyös a hatás továbbnövelése szempontjából.

A N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin-N-karboxi-anhidrid és valamilyen pH beállító szer közül legalább az egyiknek a beadási ideje legalább 1/4 óra, általában legalább 1/3 óra, célszerűen legalább 1/2 óra. Ez nem jelenti a felső időhatárt, a beadás felső időhatára lehet 20 óra, általában 15 óra, célszerűen 10 óra, a kitermelést figyelembe véve. A fokozatos beadagolás történhet állandó sebességgel,

részletekben, stb. A kitermelés és a kapott célvegyület jó minőségének szempontjából előnyös az állandó sebességgel történő beadagolás. Az N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin-N-karboxi-anhidridet beadhatjuk például valamilyen, a reakcióban használt oldószerrel összekeverve, vagy feloldva, de beadhatjuk por formában is.

A reakciót általában végrehajthatjuk nemcsak víz és vízzel jól keveredő szerves oldószer elegyében, hanem olyan oldószerrendszerben is, amely víz és vízzel rosszul elegyedő szerves oldószer keveréke. Ha a reakció során a lényegében vízből álló vizes folyadékban a víz arányát megnöveljük és a (3) általános képletű diketo-piperazin-származék képződését maximálisan visszaszorítjuk, a fő reakcióút reakciósebessége csökken, és a megnövekedett reakcióidő következtében a mellékreakció hatása megnövekszik. Ezért a fenti problémák megoldása céljából fontos, hogy az (1) általános képletű aminosav aktív formájaként a bázisos só arányát növeljük, és főként fontos az, hogy az N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin-N-karboxi-anhidridet olyan vizes folyadékhoz adjuk, amelyben a fenti aktív forma legalább 2 molekvivalensnyi mennyiségben van jelen az N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin-N-karboxi-anhidridre számítva. Ez vonatkozik arra az esetre is, amikor a reakció indulásakor a vizes folyadék pH-ja a 12 érték felett van. Ha azonban a kondenzációs reakciót a 9-12 pH tartományban hajtjuk végre egy bázisos pH beállító szer fokozatos adagolásával, a fő reakció simán végbermegy, a keletkezett N-karbaminsav csoport bázisos sója formájában marad és az (1) általános képletű aminosav aktív formájának mennyisége mindig maximális, ezáltal a reakcióidő lerövidülhet és a (4) általános képletű karboxi-származék és az (5) képletű N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin hidrolízis következtében való képződése mini-

malizálható. Ilyen módon a reakció megfelelően végrehajtható még abban az esetben is, amikor a reakcióközeg gyakorlatilag víz.

A célszerű pH tartomány 9-12, ez előnyösen $10,5 \pm 1,0$, még előnyösebben $10,5 \pm 0,5$.

Ha a reakció pH-ja a fenti tartományon kívül van, a melléktermékek összes mennyisége emelkedni kezd. Ha a pH érték csökken, a fő reakció nem megy könnyen végbe, és az (5) képletű N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin képződése a karboxi-anhidrid csoport hidrolízise következtében előtérbe lép. Másrészt, ha a pH érték növekszik, a (4) általános képletű karboxi-származék képződése lép előtérbe az etoxi-karbonil csoport hidrolízise következtében.

A reakcióban van egy olyan tendencia, hogy a rendszer heterogén folyadék-folyadék vagy szilárd-folyadék rendszerré váljék, különösen az esetben, amikor a vegyes oldószerrendszer víz és vízzel rosszul elegyedő szerves oldószer keveréke, vagy a vizes folyadék ^{közege} lényegében vízből áll. Ennek elkerülésére célszerű a reakció rendszert úgy összekeverni és keverni, hogy megfelelő diszperziós állapotban maradjon. A megfelelő termék-minőség és kitermelés szempontjából a keverőerő általában legalább $0,1 \text{ kW/m}^3$, előnyösen legalább $0,2 \text{ kW/m}^3$, még előnyösebben legalább $0,5 \text{ kW/m}^3$ kell legyen. Felső határ nincs, gyakorlati szempontból azonban ez célszerűen 5 kW/m^3 . Célszerű a $0,1\text{-}5 \text{ kW/m}^3$, általában a $0,5\text{-}3 \text{ kW/m}^3$ keverőerő alkalmazása.

A találmány szerinti reakcióban az (1) általános képletű aminosav és az N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin ^N-karboxi-anhidrid molaránya általában 0,5-5, azonban a (2) általános képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosav minősége és kitermelése szempontjából a molarány általában legalább 0,7 gyakorlatilag legalább 1. Amint az előzőekben említettük, a találmány maximális ha-

tékonyasága szempontjából a mólarány szükségszerűen legalább 2 kell legyen. A felső határ nincs meghatározva, ez általában 5, gyakorlatilag 4, célszerűen pedig 3, az eljárás gazdaságosságát, az anyalúg kezelhetőségét, stb. figyelembe véve.

Az (1) általános képletű vegyületet a reakció elején célszerűen teljes mennyiségben adjuk hozzá a reakcióelegyhez.

Az (1) általános képletű vegyület töltési koncentrációja az (1) általános képletű vegyület teljes mennyiségében kifejezve, a vizes folyadékra számítva általában körülbelül 5 körülbelül 200 tömeg/tf %, az (1) általános képletű aminosav fajtájától függően. A magasabb koncentráció előnyösebb a kitermelés, minőség, reakciósebesség és produktivitás szempontjából, és egy vízből és vízzel rosszul elegyedő szerves oldószerből álló vegyes oldószerrendszer és egy lényegében vízből álló vizes folyadék jobban oldja a vízzel oldható anyagot, összehasonlítva egy olyan vegyes oldószerrendszerrel, amely víz és vízzel jól elegyedő szerves oldószer elegye. Azt találtuk, hogy a reakciót célszerűen legalább 10 tömeg/tf %, előnyösen legalább 20 tömeg/tf %, még előnyösebben legalább 30 tömeg/tf % koncentrációval hajtjuk végre abban az esetben, amikor vizes folyadékként olyan vegyes oldószerrendszert használunk, amely valamilyen vízzel rosszul elegyedő szerves oldószerből és vízből áll. Például N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-L-prolin előállításánál a reakciót legalább 100 tömeg/tf % összes L-prolin/vizes folyadék koncentráció mellett is végrehajthatjuk.

A reakcióhőmérséklet olyan kell legyen, amelynél a reakcióelegy nem fagy meg, általában ez maximálisan 60°C, előnyösen maximálisan 50°C, még előnyösebben maximálisan 40°C hőmérséklet. Ha a reakcióhőmérséklet túl magas, emelkedik a mellékreakció képződési hajlam, miáltal a kitermelés csökken. Például, ha a N-(1-

(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-L-prolint (enalapril) állítjuk elő, a reakcióhőmérséklet általában $25 \pm 15^\circ\text{C}$ tartományban van.

Az N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin-N-karboxi-anhidrid és az (1) általános képletű aminosav kondenzációs reakciójának végbemenetele után a kapott karbaminsav-származékot elbontjuk - dekarboxilezzük - semleges és savas közötti reakciókörülmények között, a (2) általános képletű N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosav keletkezése közben.

A dekarboxilezést egy vizes folyadékban hajtjuk végre, célszerűen egy sav jelenlétében. A dekarboxilezést olyan hőmérsékleten hajtjuk végre, amelynél a reakcióelegy nem fagy meg, ez általában maximálisan 60°C , előnyösen 50°C , még előnyösebben 40°C hőmérséklet. Ha a dekarboxilezési hőmérséklet túl magas, ez a mellékreakciónak kedvez a kitermelés és a minőség kárára. Ennek megfelelően általában előnyös alacsony hőmérsékleten végrehajtani a reakciót, például maximálisan 20°C , célszerűen maximálisan 10°C hőmérsékleten, a (3) általános képletű melléktermék diketo-piperazin-származék keletkezéseinek visszaszorítása céljából.

A dekarboxilezést előnyösen semleges és savas közötti reakciókörülmények között hajtjuk végre, figyelve a hő és habképződésre, amely a reakció koncentrációjától függően előfordul. A dekarboxilezés sebességét figyelembe véve előnyös a reakcióelegy pH-ját maximálisan 8, célszerűen 7, pH értékre beállítani. Nincs szükség erősen savas körülményekre, így általában a pH-t az 1-6 tartományban célszerű tartani. A pH-t végül pH=4 értékre állítjuk be, ez olyan pH érték, amely közel van a (2) általános képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosav izoelektromos pontjához.

A dekarboxilezési reakcióban használt sav általában nem meghatározott, gyakorlati szempontból előnyös valamilyen erős sav alkalmazása. Általában előnyös

valamilyen ásványi sav, így sósav vagy kénsav, még előnyösebb a sósav, legelőnyösebb a koncentrált sósav alkalmazása. Ezeket önmagukban, vagy keverékük formájában használhatjuk. A szükséges savmennyiség annyi, ami a bázisos komponens semlegesítéséhez kell azon célból, hogy a pH-t a (2) általános képletű N-(1(S)-etoxikarbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosav izoelektromos pontjához beállítsuk. A savat hozzáadhatjuk a reakcióelegyet tartalmazó vizes folyadékhoz, figyelve a hő- és habképződésre, vagy ezt a vizes folyadékot adhatjuk a savhoz.

A kondenzációs és dekarboxilezési reakciók ^{között} folyamán a bázisos és savas komponens használata hozzájárul egy inorganikus só képződéséhez, amely könnyen eltávolítható és ^{egy} kisózási effektus következtében növeli a (2) általános képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosav extrakciójának hatásosságát. Szervetlen sóként a nátrium-klorid vagy kálium-klorid rendelkezik kiváló kisózási hatással.

A kapott reakcióelegyben a (3) általános képletű melléktermék diketo-piperazin-származék képződése víz jelenlétében visszaszorul és a (2) általános képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosav stabilizálódik. A reakcióelegy a következő lépésben előnyösen kezelés nélkül felhasználható.

A találmány szerinti eljárásban a melléktermékek képződése nemcsak vizet és vízzel jól elegyedő szerves oldószert tartalmazó vegyes oldószerrendszerben szorítható vissza, hanem vizet és vízzel rosszul elegyedő oldószerrendszerben vagy egy gyakorlatilag vizet tartalmazó vizes folyadékban is. Mindezekkel jó kitermelési értékeket kaphatunk. Például a N-(1(S)-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-L-prolin (enalapril) előállítása esetén legalább körülbelül 95%-os kitermelés érhető el bármelyik előbb említett oldószerrendszer alkalmazásával. A magasabb kitermelés - a szennyeződések csökkenése - biztosítása nagymértékben hozzájárul a (2) általános képletű N-

(1(S)-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosav vagy valamilyen gyógyászatilag alkalmazható sója jó minőségben való előállításához. Továbbá, amint a fentiekben említettük, ha vizet és vízzel rosszul elegyedő szerves oldószert tartalmazó vegyes oldószerrendszert vagy gyakorlatilag vízből álló vizes folyadékot alkalmazunk, az extrakciós művelet könnyebbé válik, mivel nincs szükség oldószercserére a reakciót követő extrakciós műveletben.

Az N-(1(S)-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-L-prolin (enalapril) előállítását az alábbiakban ismertetjük részletesen.

Abban az esetben amikor N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-L-prolint (enalapril) állítunk elő L-prolinból és N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin-N-karboxi-anhidridből, olyan N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-L-prolint, amely kis mennyiségben tartalmaz valamely (6) képletű diketo-piperazin származékot - ahol minden * jelölt asszimetriás szénatom (S)-konfigurációjú -, (7) képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-L-prolint - ahol minden * jelölt asszimetriás szénatom (S)-konfigurációjú - és (5) képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanint, úgy állíthatunk elő, ha egy kondenzációs reakciót hajtunk végre, úgy, hogy fokozatosan adagolunk N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin-N-karboxi-anhidrid és egy bázisos pH beállító szer közül legalább az egyiket egy vizes folyadékhoz, amely L-prolint és kívánt esetben N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin-N-karboxi-anhidridet tartalmaz, oly módon, hogy a vizes folyadék pH-ját 9-12 tartományban tartjuk, és egy dekarboxilezési reakciót hajtunk végre semleges és savas ^{közötti} reakciókörülmények között.

Az N-1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin-N-karboxi-anhidrid és egy bázisos pH beállító szer közül legalább az egyiket célszerűen legalább 1/4 óra alatt

ide jönnek

adjuk a reakcióelegyhez. A beadagolásnak nincs felső határa, ez maximálisan 20 óra lehet, ha a kitermelést vesszük tekintetbe.

Ha a reakciót olyan vizes folyadékban hajtjuk végre, amely lényegében vízből áll, amelyben a (3) általános képletű melléktermék diketo-piperazin-származék képződésének visszaszorítása maximális, olyan N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-L-prolint, amely kis mennyiségben tartalmaz (6) képletű diketo-piperazin-származékot, (7) képletű N-(1-(S)-karboxi-3-fenil-propil)-L-alanil-L-prolint és (5) képletű N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanint, úgy állítunk elő legelőnyösebben, ha az N-1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin-N-karboxi-anhidridet egy vizes folyadékhoz adjuk, amely legalább 2 mólekvalens L-prolint tartalmaz bázisos só formájában, az N-1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin-N-karboxi-anhidridre számítva, és ezután kondenzációs reakciót hajtunk végre, a pH-értéket a 9-12 tartományban tartva ^{azáltal, hogy} fokozatosan ~~beadagolva~~ ^{adagolunk} a reakcióelegybe egy bázisos pH beállító szert a 9-12 pH tartomány eléréséig, majd egy dekarboxilezési reakciót hajtunk végre.

Az előbbieken említett vizes folyadék olyan reakcióközeg, amely szerves oldószert és vizet 96:4 - 0:100, célszerűen 20:1 - 0:100, még célszerűbben 10:1 - 0:100 arányban tartalmaz. A szerves oldószer az előzőekben említett szerves oldószerek valamelyike lehet, ez egyaránt lehet vízzel jól elegyedő szerves oldószer és vízzel rosszul elegyedő szerves oldószer. A szerves oldószer célszerűen valamilyen halogénezett szénhidrogén, egy zsírsav észter, keton vagy valamilyen éter. A fentiekben említett vizes folyadék lehet olyan, amely gyakorlatilag vízből áll.

A kondenzációs reakció alatt a vizes folyadék pH-ját 9-12 célszerűen $10,5 \pm 1,0$ még célszerűbben $10,5 \pm 0,5$ tartományban tartjuk. A pH-t az előbb említett tartományban tartva az (5) - (7) képletű melléktermékek tartalma a kapott

enalaprilban lecsökkenthető, közelebből ez a melléktermék tartalom 5 tömeg %-nál, előnyösen 2 tömeg %-nál kisebb.

A kondenzációs reakcióban a összekeverést és a keverést előnyösen legalább $0,1 \text{ kW/m}^3$ keverési erővel hajtjuk végre. Habár nincs különösebb felső határ, ez a keverőerő gyakorlati szempontokat figyelembe véve maximálisan 5 kW/m^3 .

Az egyéb reakciókörülmények, így a víz mennyisége az enalaprilhoz viszonyítva, az L-prolin mennyisége N-1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin-N-karboxi-anhidridhoz viszonyítva, az L-prolin töltőkoncentrációja, a bázisos pH beállító szer és a sav mennyisége és milyensége, az alkalmazott reakciókörülmények és reakció módszerek ugyanazok, mint amelyeket a fentiekben a (2) általános képletű vegyület előállításánál felsoroltunk.

Az így kapott N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosavat tartalmazó reakcióelegyet a dekarboxilezési reakció után felhasználhatjuk további kezelés nélkül ~~egy~~ gyógyászatilag alkalmazható só előállítása céljából, ~~és~~ ^{vagy} alternatív módon eljárva, a (2) általános képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosavat elkülöníthetjük a gyógyászatilag alkalmazható só előállítása előtt, ha el kívánjuk távolítani a vízzeloldható szennyeződések.

A (2) általános képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosav elkülönítési műveletét az alábbiakban részletezzük.

A dekarboxilezési reakció után a reakcióelegyben lévő N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosav elkülönítése céljából a (2) általános képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosavat valamilyen szerves oldószerbe ~~szerves~~ ^{szerves} extraháljuk egy szerves oldószerből és vízből álló kétfázisú közeg segítségével, a (2) általános képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosav izoelektromos pH pontjához közeli tartományban. A (2) általános képletű N-(1(S)-etoxi-

karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosav izoelektromos pontjai némiképp különböznek egymástól és általában a pH 4 - pH 5 értékekhez vannak közel. Az izoelektromos pH értéknél a (2) általános képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosav oldékonysága ~~egy~~ vizes oldatban minimális. A extrakció hatékonyságát növelendő célszerű az extrakciót olyan pH-nál végrehajtani, amely a ± 2 izoelektromos pont tartományon belül, célszerűen a ± 1 , még célszerűbben a $\pm 0,5$ izoelektromos pont tartományon belül van. Az extrakciót egy vizes fázisból és egy szerves oldószeres fázisból álló kétfázisú rendszerben hajtjuk végre, eltávolítva a vízzel oldható szennyeződések, mint amilyen a visszamaradt (1) általános képletű aminosav és a képződött szerves sav, olyan módon, hogy a szennyeződések átvisszük egy vizes fázisba és a képződött (2) általános képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosav célvegyületet átvisszük egy szerves fázisba.

Az extrakcióhoz használt szerves oldószer ^{olyan oldószer} ~~amely egy~~ kétfázisú rendszerben képes szerves oldószeres fázist alkotni, együtt a vizes fázissal. Ez általában egy olyan szerves oldószer, amely vízzel rosszul elegyed; célszerűen azt az oldószert alkalmazzuk, amelyet a (2) általános képletű vegyület előállításánál használtunk. Vízzel rosszul elegyedő szerves oldószerként halogénezett szénhidrogén, zsírsav-észter, keton vagy egy éter alkalmazható a fentieknek megfelelően, ezek közül a zsírsav-észter, különösen egy acetát, még előnyösebben az etil-acetát alkalmazható a könnyű kezelhetőség, az oldószer biztonságossága, az oldószer ára, valamint a gyógyászatilag alkalmazható só képzésének előnyössége, valamint a (2) általános képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosav stabilizációja - amely hatással van a (3) általános képletű diketo-piperazin-származék képződésének visszaszorítására - stb. szempontok figyelembevételével.

A fentiek alapján, ha a (2) általános képletű vegyület előállítási reakcióját vízből és vízzel rosszul elegyedő szerves oldószerből álló kétfázisú közegben hajtjuk végre, lehetséges a vizes fázis elkülönítése a dekarboxilezési reakció végrehajtásával, a vagy a dekarboxilezés után, ^{azon célból, hogy} ~~egy szerves oldószeres oldatot nyers,~~ ^{kapjunk} amelyet a (2) általános képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosav előállítási reakciójában használunk. A vizes fázisban maradt (2) általános képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosavat szükség esetén valamilyen fent említett szerves oldószerrel való extrahálással nyerhetjük ki. A kapott szerves oldószeres fázist szükség esetén vízzel mossuk.

Ha a (2) általános képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosavat tartalmazó vizes folyadék víztartalmát szabályozzuk az extrakciós és elkülönítési műveletek alatt, úgy hogy a szerves oldószer és a víz tömegaránya 96:4 vagy a víz aránya az előbbi értéknél nagyobb, a melléktermékek, ^{így} mint ~~amilyen~~ a (3) általános képletű diketo-piperazin-származék képződése visszaszorítható. Ilyen módon a melléktermékek képződése a ^{legfeljebb} $1/2-1/3$ mennyiségre szorítható vissza, amint az a 8. és 10. példákban a későbbiekben látható. Ez a visszaszorítási hatás annál nagyobb minél nagyobb a víztartalom, azaz a víz aránya célszerűen magasabb mint az előbbi 96:4 arányú szerves oldószer víz arányban látható.

Az előbb említett extrakciós és mosási műveletet legfeljebb az alkalmazott oldószer forráspontján hajtjuk végre, ^{és} ~~valamint~~ olyan hőmérsékleten, amelynél az oldószer nem fagy meg, az oldószer fajtájától és a műveleti időtől függően. Magasabb hőmérsékletek alkalmazása célszerű, és ezeket a műveleteket gyakorlatilag olyan hőmérsékleten hajtjuk végre, amelyen az oldat nem fagy meg, ez általában maximum 60°C, többnyire maximum 50°C, célszerűen maximum 40°C. A (3) általános képletű diketo-piperazin-származék melléktermék képződésének minimalizálása

céljából általában célszerű a fent említett műveleteket alacsonyabb hőmérsékleten, maximálisan 20°C-on, célszerűen maximálisan 10°C hőmérsékleten végezni.

Azt találtuk, hogy ha a (2) általános képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosav ^{ként} N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-L-prolint ^{alkalmazunk} (enalapril) ^{amely} vízben igen jól oldódik, a szerves oldószerbe való átvitelt igen hatékonyan úgy hajthatjuk végre a fent említett műveleteknél, ha minél magasabb hőmérsékleteken hajtjuk végre azokat. Például az N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-L-prolin (enalapril) megoszlási aránya egy vízből és egy szerves oldószerből álló kétfázisú rendszerben nagy mértékben függ a hőmérséklettől és annál nagyobb megoszlási arányt érünk el egy szerves oldószer fázisban, ha hőmérséklet legalább 20°C, célszerűen legalább 25°C, még célszerűbben legalább 30°C. Ennek a megoszlási arálynak a javítása magasabb hőmérsékleten akkor kiváló, ha a szerves oldószer mennyisége kicsi és olyan szerves oldószert alkalmazunk, amelynek az N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-L-prolinra (enalapril) vonatkozóan az extrakció hatékonysága nem szükségszerűen kiváló, ilyen például a egy acetát, így az etil-acetát.

^{toztható} Az előbb említett műveleti hőmérséklet felső határa a művelet módjával változik, így változik ha folyamatos extrahálást vagy szakaszos extrahálást hajtunk végre. Ez a hőmérséklet gyakorlati szempontból maximálisan 60°C, általában maximálisan 50°C, célszerűbben maximálisan 40°C.

Az N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-L-prolin (enalapril) extrahálásához különösen nehéz műveletekre van szükség, így kisézési művelet, valamint nagy mennyiségű extrakciós oldószer alkalmazására, az enalapril igen jó vízoldékonyságának következtében. Azonban a találmány szerint eljárva az N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-L-prolint (enalapril) tartalmazó szerves oldósze-

res oldatot egyszerűen és igen hatékonyan jó kitermeléssel és jó minőségben állíthatjuk elő a fent említett hőmérsékleti körülmények között végrehajtva az eljárást, amikor is nincs szükség a vizes fázis nagy mennyiségű sóval való telítésére és nagy mennyiségű szerves oldószerrel való többszörös extrahálásra.

Ha a reakciót vízzel jól elegyedő szerves oldószerrel hajtjuk végre, a szerves oldószert eltávolítjuk, majd egy olyan szerves oldószerrel helyettesítjük, amely vízzel rosszul elegyedő és ugyanazokat a műveleteket, azaz vízzel való mosás, hajtjuk végre, ugyanolyan körülmények között, mint ahogyan a fentiekben ismertettük.

A műveletet alacsony hőmérsékleten végrehajtva az alacsony hőmérséklet általában 20°C-nál, célszerűen 10°C-nál alacsonyabb hőmérséklet jelent, vízből és vízzel rosszul elegyedő szerves oldószerből álló kétfázisú közegben, az előbb említett megosztási körülményeket alkalmazva az N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-L-prolint (enalapril) átvihetjük a vizes fázisba, és a vízben rosszul oldódó szennyeződések, mint amilyen a (3) általános képletű diketo-piperazin-származék, a szerves fázisba extrahálhatjuk oly módon, hogy a vizes fázist egy szerves oldószerrel mossuk. Ez esetben célszerűen alkalmazható az a módszer, amely szerint az N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-L-prolint (enalapril) a fent említett N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-L-prolint (enalapril) tartalmazó szerves oldószeres oldatból, amelyből a vízzeloldható szennyeződések eltávolítottuk, vízzel kiextraháljuk.

Közelebbről, ha egy, az N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-L-prolint, vizet és vízzel rosszul elegyedő szerves oldószerből álló kétfázisú közeget legalább 20°C hőmérsékleten elválasztunk, az N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-L-prolint átvihetjük a szerves fázisba, vagy ha a kétfázisú közeget 20°C-nál alacsonyabb hőmérsékleten választjuk el, az N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-

alanil-L-prolint a vizes fázisba vihetjük át, így az N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-L-prolin elkülöníthető. A könnyű kezelhetőség, az oldószer biztonságossága és N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-L-prolin jó stabilitása szempontjából célszerű szerves oldószerként valamilyen acetátot alkalmazni. Ha az előbb említett kétfázisú közeget legalább 20°C hőmérsékleten választjuk el, az N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-L-prolin átvihető a szerves oldószeres fázisba anélkül, hogy a vizes fázist valamilyen szervetlen sóval telítenénk.

Az alábbiakban azt az eljárást ismertetjük, amikor víz ^{egyidejű} jelenlétében hajtjuk végre a (2) általános képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosav ^{szerves savas} egy gyógyászatilag alkalmazható ^{a (2) általános képletű} sójának előállítását egy, ~~az~~ N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosavat tartalmazó reakcióelegyben, egy extrahált oldatban vagy mosóoldatban.

A víz jelenléte nem csak a (2) általános képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosav ^{előállítás} ~~előállítás~~ eljárásban járul hozzá a (3) általános képletű melléktermék diketo-piperazin-származék keletkezésének visszaszorításához, de visszaszorítja a (3) általános képletű melléktermék diketo-piperazin-származék képződését a kapott gyógyászatilag alkalmazható sóból is.

Egy, valamilyen előző eljárásokkal előállított ^{az} N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosavat tartalmazó reakcióelegy, extrakciós oldat vagy mosóoldat egyaránt alkalmazható a gyógyászatilag elfogadható só előállítására.

A só előállítása és elkülönítése alkalmával a szerves oldószer és víz tömegarányát úgy kell megválasztani, hogy ^{a tömegarány} 96.4 - 0.100 között legyen, ^{az előállítási és} az előállítási és elkülönítési művelet alatt A (2) általános képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosavat tartalmazó oldat valamilyen dehidratáló szer hozzáadásá-

val vagy bepárlási művelettel történő dehidratálása előnytelen a (3) általános képletű melléktermék diketo-piperazin-származék képződése szempontjából.

A találmány oltalmi körébe a következő eljárások is beletartoznak:

a (2) általános képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosav valamely gyógyászatiilag alkalmazható ^{szerves oldószer} sójának előállítására szerves oldószert és vizet 96:4 - 0:100 tömegarányban tartalmazó közegben, amely közeg tartalmazza a (2) általános képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosavat, amely (2) általános képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosavat átvisszük egyik vagy másik fázisba és a reakció lejátszódása után a (2) általános képletű vegyületet tartalmazó reakcióelegyet, a fentiekben ismertetett módon, vizet és egy vízzel rosszul elegyedő szerves oldószert tartalmazó kétfázisú közeggel extraháljuk,

a (2) általános képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosav ~~egy gyógyászatiilag alkalmazható sójának~~ előállítására egy vizet is tartalmazó szerves oldószert fázisban, amely fázist egy, a (2) általános képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosavat tartalmazó reakcióelegy extrahálásával vagy mosásával kapunk egy szerves oldószert és vizet tartalmazó közeg alkalmazásával, amely ^{ben a} közeg szerves oldószer % víz tömegaránya 96:4 - 0:100, vagy egy vizes fázisban, amelyet egy, a (2) általános képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosavat tartalmazó reakcióelegy extrahálásával vagy mosásával kapunk az előbb említett közeg alkalmazásával, és kívánt esetben a gyógyászatiilag alkalmazható ^{szerves savas} só izoláljuk,

és

egy kétfázisú folyadékot alkalmazva, amely vizet és egy vízzel rosszul elegyedő szerves oldószert tartalmaz, az N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-L-prolint

a szerves oldószeres fázisba visszük át a kétfázisú folyadékot legalább 20°C-on elválasztva, vagy a vizes fázisba visszük át a kétfázisú folyadékot 20°C hőmérséklet-nél alacsonyabb hőmérsékleten elválasztva, és az ilyen módon képződött gyógy-

ászatilag alkalmazható sót a szerves fázisban vagy a vizes fázisban képezzük, és izoláljuk.

A gyógyászatilag alkalmazható só képzéséhez alkalmazott oldószer lényegében ugyanaz, amelyet a (2) általános képletű vegyület előállítási eljárásánál használtunk. A megfelelő oldószer és a megfelelő szerves oldószer/víz arány megválasztása a felhasznált (2) általános képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosav oldékonyságától függ. Általában a reakció leírásánál ismertetett oldószereket használhatjuk. A szerves oldószer/víz arány és a (2) általános képletű vegyületnek a vízhez viszonyított molaránya szintén ugyanaz mint amit a (2) általános képletű vegyület előállítási reakciójában ismertettünk.

A gyógyászatilag alkalmazható só előállítását könnyen végrehajthatjuk olyan módon, hogy egy (2) általános képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosavat egy vizes folyadékban valamilyen ~~szervetlen savval, így sósavval, kén-~~ ~~savval vagy foszforsavval, egy~~ szerves savval, így ecetsavval, maleinsavval, fumársavval, borkósavval vagy citromsavval, vagy valamilyen aminosavval, így glicinnel vagy fenil-alaninnal összekeverjük. A keverési eljárás ^{nincs} korlátozva, eljárhatunk például úgy, hogy a fent említett ~~szervetlen savat~~ szerves savat vagy aminosavat hozzáadjuk ahhoz a vizes folyadékhoz, amely a (2) általános képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosavat tartalmazza, vagy a (2) általános képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosavat tartalmazó vizes folyadékot adjuk egy ~~szervetlen sav~~ szerves sav vagy aminosav stb. vizes oldatához.

A fent említett ~~szerves sav~~, szerves sav vagy aminosav mennyisége nincs különösebben korlátozva, általában előnyös a (2) általános képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosavra számított elméleti mennyiség alkalmazása. Egy olyan oldószerben, amelyben a (2) általános képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosav ~~egy~~ gyógyászatilag alkalmazható sója viszonylag nagy oldékonyságú, a sóképzés egyensúlya feleslegben vett mennyiségű oldószer alkalmazásával elfoltható, megnövelve ezáltal a só oldékonyságát. Gazdaságossági szempontból előnyös például az oldószert 0,9 - 2,5 -szörös, előnyösen 0,95 - 2,0 -szörös, még előnyösebben 0,95 - 1,2-szörös mennyiségben alkalmazni az elméleti mennyiséghez viszonyítva.

Ha a (2) általános képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosav egy izomer, például a (2) általános képletben az a szénatom, amelyhez egy etoxi-karbonilcsoport kapcsolódik, egy asszimmetriás szénatom, az előzőekben említett ~~szerves sav vagy~~ szerves sav vagy aminosav közelítőleg elméleti mennyiségben alkalmazható, ez például az elméleti mennyiségnek 0,9 - 1,2-szerese, célszerűen 0,95 - 1,1-szerese a kiváló magas vérnyomást csökkentő hatású izomerre számítva, amelyben az előbb említett szénatom (S)-konfigurációjú.

A gyógyászatilag alkalmazható ^{szerves savas} só előnyösen egy lényegében vízből álló vizes folyadékban állítjuk elő, mert ez igen jó hatású a (3) általános képletű diketopiperazin melléktermék visszaszorítása szempontjából és azért is előnyös, mert a szerves oldószerben lévő szennyezéseket célszerű elkerülni a gyógyászati készítmény felhasználásakor. Ha a (2) általános képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosav ^{képt} N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-L-prolin ^{alkalmazunk} és annak gyógyászatilag alkalmazható sója maleinsav só, az ipari méretekben való gyártás szempontjából problémát jelent az, hogy nem könnyű elérni a nagy kiter-

melést, a kapott kristályos anyag tulajdonságai, így a szűrési és szárítási tulajdonságok romlanak, mivel a maleát só vízoldékonysága igen magas még alacsony hőmérsékleten is.

Azt találtuk, hogy a fenti problémák igen jól megoldhatók ha valamilyen szervetlen sót adunk a rendszerhez és/vagy hagyunk létezni benne, amelynek igen jó kisózási tulajdonságai vannak, ilyen a nátrium-klorid, kálium-klorid és hasonló ~~ok~~ hajtva a sóképzési és kristályosítási lépést $40^{\circ}\text{C} - 70^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten ~~hajtjuk~~ végre, vagy ezeket a módszereket külön-külön vagy egymással kombinálva alkalmazzuk.

Közelebbről, ha egy gyógyászati lag alkalmazható só állítunk elő egy olyan reakcióelegyből, amelyet egy (1) általános képletű aminosav és N-1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin N-karboxi-anhidrid kondenzációjával állítottunk elő egy vizes folyadékban, ~~amely~~ gyakorlatilag vízből áll a gyógyászati lag alkalmazható Szerves savas só kitermelését emelhetjük egy pH beállító szerből származó szervetlen só kisózási hatása következtében, még akkor is ha egy másik szervetlen sót nem adunk a rendszerhez. Az esetben, ha a kondenzációt legalább 10 tömeg/térfogat %-os, célszerűen 20 tömeg/térfogat %-os, még célszerűbben legalább 30 tömeg/térfogat %-os reakcióelegy koncentrációval hajtottuk végre, a pH beállító-szerből származó szervetlen só koncentrációja szükségszerűen megnövekszik és ezért magasabb kisózási hatást érünk el.

Ha N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-L-prolin maleátot (enalapril maleát) állítunk elő egy olyan vizes folyadékban, amelyben nagy mennyiségű vízoldható szervetlen só keletkezik a (2) általános képletű vegyület előállítási reakciójában, és ez a só a reakcióelegyben feloldva van jelen, van egy olyan tendencia, hogy az N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-L-prolin és a maleinsav oldékonysága a fent említett vizes folya-

dékban csökken, aminek következtében a maleát képződés tökéletlenné válik, a kitermelést csökkentve és oldhatatlan maleinsav szennyeződést okozva. Emellett a kapott kristályos anyag tulajdonságai általában gyengék, a szűrési és szárítási tulajdonságok is romlanak. Tehát fontos, hogy a szervesetlen sav koncentráció ne legyen túl nagy a maleát só képzési és kristályosítási lépésben. A szervesetlen só koncentráció felső határa az előállítási és kristályosítási lépésben függ a koncentrációtól, a hőmérséklettől és az előállítási módszertől, a szervesetlen sav fajtájától stb. A koncentráció általában maximum 15 tömeg %, célszerűen maximum 10 tömeg %.

Az előbbi szempontok figyelembevételével, a fenti problémák megoldása céljából egy olyan módszert alkalmazhatunk, amelyben az N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-L-prolint (enalapril) egy vízes folyadékban, amelyben egy szervesetlen sav is ^{egyidejűleg} jelen van, részletekben hozzáadjuk egy maleinsavat tartalmazó vízes folyadékhoz. Ezzel az eljárással ~~egy~~ előre nem várható sóképződés érhető el kiváló kitermelési és minőségű tulajdonságokkal anélkül, hogy szükség lenne nagy mennyiségű maleinsav alkalmazására. Ezzel a módszerrel a kisózási hatás következtében a kristályosodott mennyiség előnyösen megnő annak a jelenségnek a nyomán, amelyben a szervesetlen só koncentráció a sóképzés kezdeti szakaszában alacsony és végül megemelkedik. Általában ezzel a művelettel elegendő kristályosodott mennyiség kapható, de ha egy szervesetlen savat adunk a rendszerhez, a kikristályosodott anyag mennyisége megnövekedik. Ami a szennyezések eltávolítását illeti, a (7) képletű N-(1-(S)-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-L-prolin és az (5) képletű N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin előnyösen eltávolítható, és ennek következtében az N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-L-prolint igen tiszta állapotban nyerhetjük ki. Az enalapril és egy szervesetlen savat tartalmazó vízes folyadék a reakcióelegyhez való hozzáadási ideje nincs korlátozva, általában a tel-

jes mennyiség beadagolásához legalább egy 1/4 óra, általában legalább 1/3, célszerűen legalább 1/2 óra szükséges. Az alkalmazott maleinsav mennyisége 0,9 - 3,0 mólekivivalens, célszerűen 0,95 - 2,0 mólekivivalens, még célszerűbben 0,95 - 1,2 mólekivivalens az enalaprilra vonatkoztatva.

A gyógyászatilag alkalmazható só előállításának reakcióhőmérséklete az oldószer fajtájától, a képződő só fajtájától, a műveleti módszertől és hasonlóktól függ és nincs különösebben korlátozva. A reakciót célszerűen 40°C - 70°C hőmérséklet között, előnyösen 50°C - 70°C hőmérsékleti tartományban, legelőnyösebben körülbelül 60°C hőmérsékleten hajtjuk végre. Egy vizet is tartalmazó rendszer alkalmazása különösen fontos, mivel egy víz nélküli rendszernek a melegítése a (3) általános képletű melléktermék diketo-piperazin képződéshez vezet. Az alacsonyabb hőmérsékleteken való sóképzés nem célszerű, mivel finom kristályok keletkeznek és ez az iszapos anyag rontja a szűrhetőséget és a kapott kristály igen magas folyadéktartalmú, nehezen szárítható, stb. Ezek a problémák előnyösen megoldhatók a sóképzés hőmérsékletének emelésével. Azt találtuk, hogy a sóképzés hőmérsékletét emelve a szennyeződések eltávolításának lehetősége is megjavul. Előnyös eljárás a sóképzés hőmérsékletének emelésére az a módszer, amelyben az N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-L-prolint (enalapril) fokozatosan adjuk egy maleinsavat tartalmazó vizes folyadékhoz, és ez célszerű abból a szempontból is, hogy az enalapril termális hiszterézise a sóképződés előtt csökkenhet. Emellett a vizes folyadékban a víz arányának az emelése szintén előnyös, mert tovább javítja a (3) általános képletű diketo-piperazin melléktermék képződésének visszaszorítását. Végül, a reakcióelegyet maximálisan 20°C hőmérsékletre, célszerűen maximálisan 10°C hőmérsékletre hűthetjük, a kikristályosodott só mennyiségének növelése céljából.

Az N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-L-prolin (enalapril) maleát
 sójává való átalakítási eljárásában az N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-L-
 prolin maleát kikristályosodott mennyiségét megnövelhetjük egy szervetlen só hoz-
 záadásával és/vagy meghagyásával, ilyen só a nátrium-klorid vagy kálium-klorid, a
 reakciót egy N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-L-prolint és maleinsavat
 tartalmazó vizes folyadékban végrehajtva. A vizes folyadék célszerűen egy olyan
 közeg, amely 96:4 - 0:100 tömeg arányban szerves oldószert és vizet tartalmaz.
 Szerves oldószerként azok az oldószerek alkalmazhatók, amelyeket a (2) általános
 képletű vegyület előállításánál említettünk. A víznek az enalaprilhoz viszonyított
 mennyisége ^{annyi} ~~azonos~~ lehet, mint amit az előbb említett (2) általános képletű vegyület
 előállítási eljárásban alkalmaztunk. A maleinsav mennyisége 0,9 - 3,0 mólekivivalens,
 célszerűen 0,95 - 2,0 mólekivivalens, még célszerűbben 0,95 - 1,2 mólekivivalens az
 enalaprilra számítva.

szerves savas

Az így kapott gyógyászatilag alkalmazható ^{sót kívánt esetben} ~~szerves savas~~
 például újra ^{iszapolásos} ~~iszapolásos~~ mosással vagy valamilyen oldószerből való átkristályosi-
 tással. ^{tisztíthatjuk} ~~tisztíthatjuk~~ Az újra ^{iszapolásos} ~~iszapolásos~~ mosás egy olyan módszert jelent, amely szerint a kris-
 tályos anyagot egy oldószerhez adjuk, ^{iszapolt formában keverjük} ~~feliszapoljuk~~ és tisztás céljából szűrjük. A
 sóban nyomnyi mennyiségű (3) általános képletű diketo-piperazin származék is ke-
 letkezik a (2) általános képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-
 aminosavból, amelyet sóként stabilizálhatunk, de a (3) általános képletű diketo-
 piperazin származéknak a képződése visszaszorítható úgy, hogy ha ezt a tisztítási
 műveletet vizes folyadékban hajtjuk végre. Nevezetesen a víz jelenléte visszaszorítja
 a (3) általános képletű diketo-piperazin melléktermék képződést ebben a tisztítási
 műveletben is.

Amint az előzőekben említettük, a kitermelés emelése céljából célszerű egy szervetlen só^{szerves} hozzáadni az elegyhez, és emelhető az átkristályosítás és az újraszapon^{szaponosítás} mosás műveletének a hőmérséklete is, előnyösen a művelet 40°C - 70°C között, még előnyösebben 50°C - 70°C között, legelőnyösebben körülbelül 60°C hőmérsékleten hajtható végre, miáltal a kapott a kapott iszap és kristály tulajdonságai javulnak.

Ezekkel a műveletekkel a (4) általános képletű N-(1(S)-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosav és az (5) képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin képződése előnyösen csökkenthető és ennek következtében olyan (2) általános képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosavat kapunk, amely kis mennyiségben tartalmazza ezeket a szennyezéseket. Ez a szennyezés eltávolító^o ~~tási~~ hatás a tisztítási módszertől, az oldószer milyenségétől függ és általában nem definiálható, de a szennyezések mennyisége maximálisan 1/10-re, célszerűen olyan szintre csökkenthető, amely a sóban elhanyagolható mennyiségű, amint az alábbiakban a 9. példában ismertetjük. A fent említett vizes folyadék célszerűen olyan közeg, amely 96:4 - 0:100 tömeg arányban valamilyen szerves oldószert és vizet tartalmaz. Szerves oldószerként ugyanazok a szerves oldószerek alkalmazhatók mint a (2) általános képletű vegyület előállításánál ismertetettek.

A találmány egy legelőnyösebb megvalósítási módja ~~egy~~ eljárás a (2) általános képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosav egy gyógyászati-^{szerves savas} lag alkalmazható sójának előállítására oly módon, hogy egy (1) általános képletű aminosavat és N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin-N-karboxi- anhidridet egy lényegében vízből álló vizes folyadékban a fentiekben ismertetett körülmények között reagáltatunk, majd a kapott (2) általános képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-

propil)-L-alanil-aminosavból ^{annak} a termék extrahálása nélkül gyógyászatilag alkalmazható sőt képzünk.

A találmány szerinti eljárás másik legelőnyösebb megvalósítási módja eljárás a (2) általános képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosav egy ^{szerves savas} gyógyászatilag alkalmazható sójának előállítására, oly módon, hogy egy (1) általános képletű aminosavat és N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin N-karboxi-anhidridet vízből és valamilyen vízzel rosszul elegyedő szerves oldószerből álló vegyes oldószerrendszerben vagy egy lényegében vízből álló vizes folyadékban reagáltatunk az előzőekben ismertetett specifikus reakciókörülmények között és a kapott reakcióelegyből kiextraháljuk és elkülönítjük a (2) általános képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosavat és a kapott (2) általános képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosavat tartalmazó, vízzel telített szerves oldószeres fázisban ^{annak} képezzük ^{szerves savas sóját,} a gyógyászatilag alkalmazható ~~sót.~~

Az így kapott (2) általános képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosav ^{sóiból a kristályokat} gyógyászatilag alkalmazható ~~szerves oldószeres fázisban képezzük a gyógyászatilag alkalmazható sőt.~~ egy kristályos anyag, amelyet centrifugálásos elkülönítéssel, nyomás alatti szűréssel vagy csökkentett nyomáson való szűréssel ⁸különíthetünk el, majd mossuk és normál nyomáson vagy csökkentett nyomáson szárítjuk.

A találmány szerinti eljárást az alább következő példák szemléltetik anélkül, hogy igényünket ezekre a példákra korlátoznánk.

A HPLC analízist a következő körülmények között hajtjuk végre:

Oszlop: FINEPAK SIL C18-5 (Márkanév, 4,6 mm x 25 cm, JASCO CORP. gyártmány.)

Eluens: 0,1 M KH_2PO_4 (pH 2,8)/ CH_3CN (70:30 (tf/ff))

Áramlási sebesség: 1,0 ml/perc

Hőmérséklet: 45°C

Detektálási körülmény: UV 210 nm

1. Példa

22,02 g (191 mmol) L-prolint adunk 20 ml etil-acetáthoz és 22 ml vízhez, majd a pH-t 10,5 értékre állítjuk be 30 tömeg % vizes nátrium-hidroxid oldattal. A belső hőmérsékletet 19-20°C között tartjuk be, majd lassan, cseppenként 29,20 g (96 mmol) N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin-N-karboxi-anhidridet tartalmazó 156 ml etil-acetátot adunk hozzá 4 óra alatt, keverés közben. A becsepegtetés alatt a reakcióelegy pH-ját a $10,5 \pm 0,5$ tartományban tartjuk 30 tömeg %-os vizes nátrium-hidroxid oldat cseppenkénti hozzáadásával ezzel egyidejűleg a belső hőmérsékletet 19-20°C között, a keverőerőt 1 kW/m^3 értéken tartjuk. Miután a becsepegtetést befejeztük, a keverést 1 órán át ugyanilyen körülmények között folytatjuk. A belső hőmérsékletet 30°C-ra emeljük és az elegy pH-ját $4,5 \pm 0,2$ értékre állítjuk be 35 tömeg %-os sósav oldat hozzáadásával. Ugyanilyen körülmények között a keverést 10 percen át folytatjuk a dekarboxilezési reakció befejezése céljából. A szerves fázist 30°C hőmérsékleten elkülönítjük, majd a vizes fázist egyszer 20 ml etil-acetáttal 30°C hőmérsékleten extraháljuk. A kapott szerves fázisokat összekeverjük, majd szerves fázis 5 térfogat %-ának megfelelő mossuk vízzel, 30°C hőmérsékleten. A vízzel telített szerves fázist HPLC-vel analizáljuk és ilyen módon 14 tömeg % N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-L-prolin tartalmú oldatot kapunk. A reakcióarány 97 % az extrakciós kinyerés 96 %, mindkettőt HPLC-vel számoltuk abszolút kalibrációs módszerrel. A melléktermékek mennyisége a következő: (3) általános képletű diketo-piperazin származék 0,5 tömeg %, (4) általános képletű karboxi-

származék 0,4 tömeg %, (5) általános képletű N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin 0,5 tömeg %.

A kapott oldathoz 10,49 g (90 mmol) maleinsavat adunk keverés közben 30°C belső hőmérsékleten. A keverést tovább folytatjuk 1 órán át ugyanilyen körülmények között, majd a belső hőmérsékletet 5°C-ra hűtjük 3 órán át és a keverést további 2 órán át folytatjuk. A kicsapódott kristályokat csökkentett nyomáson szűréssel elkülönítjük és kétszer mossuk 80 ml 5°C hőmérsékletre hűtött etil-acetáttal. A kapott nyers kristályos anyagot csökkentett nyomáson (20-50°C, 30 → 1 Hgmm) szárítjuk, így 42,54 g (86 mmol) N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-L-prolin maleátot kapunk. A tisztaság legalább 99 %-os és a szennyezések, azaz a (3) általános képletű diketo-piperazin-származék, a (4) általános képletű karboxi-származék és az (5) képletű N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin mennyisége maximálisan 0,05 tömeg %, megfelelőleg.

Az N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin-N-karboxi-anhidridből számított ki-termelés 90 %.

2. Példa

40 ml vízhez 22,02 g (191 mmol) L-prolint adunk, majd a pH-t 10,5 értékre állítjuk be 30 tömeg %-os vizes nátrium-hidroxid oldat hozzáadásával. A belső hőmérsékletet 19-20°C között tartjuk, majd az elegyhez lassan 29,20 g (96 mmol) kristályos N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin-N-karboxi-anhidridet adunk 6 órán át keverés közben. A beadagolás alatt a reakcióelegy pH-ját $10,5 \pm 0,5$ értéken tartjuk 30 tömeg %-os vizes nátrium-hidroxid oldat cseppenkénti hozzáadásával és ezzel egyidejűleg a belső hőmérsékletet 19-20°C között, a keverőerőt $1,2 \text{ kW/m}^3$ értéken tartjuk. A beadagolás befejeztével a keverést 1 órán át folytatjuk ugyanolyan

körülmények között. A reakcióelegy belső hőmérsékletét 30°C-ra emeljük és a pH-t $4,2 \pm 0,2$ értékre állítjuk be 35 tömeg % sósav hozzáadásával. Ezt követően ugyanilyen körülmények között a keverést tovább folytatjuk 10 percig a dekarboxilezési reakció befejezése céljából. A reakcióelegyet HPLC-vel analizáljuk és ilyen módon 21 tömeg % N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-L-prolin tartalmú oldatot kapunk. A reakció arány 97% és a melléktermékek mennyisége a következő: (3) általános képletű diketo-piperazin-származék legfeljebb 0,05 tömeg %, (4) általános képletű karboxi-származék 0,4 tömeg %, (5) képletű N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin 0,6 tömeg %.

Ehhez az N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-L-prolint tartalmazó oldathoz adjuk 10,66 g (92 mmol) maleinsav 20 ml vízben készült oldatát keverés közben, 60°C belső hőmérsékleten, 1 óra alatt. A keverést további 1 órán át folytatjuk ugyanilyen körülmények között, majd a belső hőmérsékletet 5°C-ra hűtjük 3 óra alatt és a keverést további két órán át folytatjuk. A kicsapódott kristályokat csökkentett nyomáson szűréssel elkülönítjük, majd gyorsan mossuk háromszor 80 ml 0 - 3°C közé lehűtött vízzel. A kapott kristály jó szűrhető és kiváló kristályformájú, a 30°C-os belső hőmérsékleten való sóképzés esetén a kapott só iszapos és rossz szűrhetőségű és túlzottan finom kristályformájú. A kapott nyers kristályokat csökkentett nyomáson (20 - 50°C, 30 → 1 Hgmm) szárítjuk, így 42,05 g (85 mmol) N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-L-prolin maleátot kapunk. A tisztaság legalább 99 %-os és a szennyezés tartalom a következő: (3) általános képletű diketo-piperazin-származék, (4) általános képletű karboxi-származék, és (5) általános képletű N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin maximálisan 0,05 tömeg %.

Az N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin N-karboxi-anhidridből számított termelés 89%.

3. Példa

22 ml vízhez 22,02 g (191 mmol) L-prolint adunk, majd ehhez az L-prolinos vizes oldathoz 29,20 g (96 mmol) N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin-N-karboxi-anhidridet tartalmazó 176 ml etil-acetátot adunk. A belső hőmérsékletet 19 - 20°C között tartjuk, majd a reakcióelegy pH-ját $10,5 \pm 1,0$ tartományban tartjuk 30 tömeg %-os nátrium-hidroxid vizes oldatának 5 órán át tartó, keverés közbeni cseppenkénti hozzáadásával, a keverőerőt 1 kW/m^3 -en tartjuk. A belső hőmérsékletet 30°C-ra emeljük és a pH-t $4,5 \pm 0,2$ értékre állítjuk be 35 tömeg %-os sósav hozzáadásával. Ezt követően ugyanilyen körülmények között a keverést 10 percen át tovább folytatjuk a dekarboxilezés befejezése céljából. A szerves fázist 30°C hőmérsékleten elkülönítjük, majd a vizes fázist tovább extraháljuk 20 ml etil-acetáttal 30°C hőmérsékleten. A szerves fázisokat egyesítjük, majd a szerves fázis 5 tf%-ának megfelelő vízzel mossuk.

30°C hőmérsékleten. A vízzel telített szerves fázist HPLC-vel analizáljuk, így 14 tömeg % N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-L-prolin tartalmú oldatot kapunk. A reakcióarány 96 % és az extrakciós arány 96 %. A melléktermékek mennyisége a következő: (3) általános képletű diketo-piperazin-származék 0,4 tömeg %, (4) általános képletű karboxi-származék 0,5 tömeg %, és (5) képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin 0,6 tömeg %. Ehhez az oldathoz 10,25 g (88 mmol) maleinsav 20 ml vízben készült oldatát adjuk keverés közben, 30°C belső hőmérsékleten. A keverést 1 órán át folytatjuk ugyanilyen körülmények között és ezt követően a belső hőmérsékletet 5°C-ra csökkentjük 3 órán keresztül, és a keverést tovább folytatjuk további 2 órán át. A kicsapódott kristályokat csökkentett nyomáson szűréssel elkülönítjük és kétszer 80 ml, 5°C hőmérsékletre hűtött etil-acetáttal mossuk. A kapott

nyers kristályokat csökkentett nyomáson (20 - 50°C, 30 → 1 Hgmm) szárítjuk. Így 41,67 g (85 mmol) N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-L-prolin maleátot kapunk. A tisztaság legalább 99 % és a melléktermék tartalom a következő: (3) általános képletű diketo-piperazin-származék, (4) általános képletű karboxi-származék, és (5) képletű N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin maximálisan 0,05 tömeg %. Az N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin-N-karboxi-anhidridből számított termelés 88%.

4. Példa

22,02 g (191 mmol) L-prolinhoz és 29,20 g (96 mmol) N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin-N-karboxi-anhidridhez 60 ml vizet adunk. A belső hőmérsékletet 19 -20°C-ra állítjuk és ezt követően a reakcióelegy pH-ját $10,5 \pm 1,0$ értéken tartjuk 30 tömeg %-os vizes nátrium-hidroxid oldat cseppenkénti hozzáadásával. A csepegtetést 6 órán át végezzük keverés közben, a keverőerőt egyidejűleg $0,9 \text{ kW/m}^3$ értéken tartva. A belső hőmérsékletet 30°C-ra emeljük és az elegy pH-ját $4,2 \pm 0,2$ értékre állítjuk be 35 tömeg % sósav hozzáadásával. A pH beállítása után ugyanilyen körülmények között a keverést 10 percen át tovább folytatjuk a dekarboxilezés befejezése céljából. A reakcióelegyet HPLC-vel analizáljuk, ilyen módon 18 tömeg % N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-L-prolin tartalmú oldatot kapunk. A reakcióarány 96 %, a melléktermékek mennyisége a következő: (3) általános képletű diketo-piperazin-származék maximálisan 0,05 tömeg %, (4) általános képletű karboxi-származék 0,4 tömeg %, és (5) képletű N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin 0,7 tömeg %.

Ehhez az oldathoz egy oldatot adunk, amelyben 21,09 g (182 mmol) maleinsavat oldottunk fel 40 ml vízben, keverés közben, a belső hőmérsékletet

30°C-on tartva. A keverést további egy órán át tovább folytatjuk ugyanilyen körülmények között, majd a belső hőmérsékletet 5°C-ra csökkentjük 3 órán át és a keverést további 2 órát át tovább folytatjuk. A kicsapódott kristályokat szűréssel elkülönítjük és gyorsan mossuk kétszer 20 ml 0 - 3°C-ra hűtött vízzel. A kapott nyers kristályokat csökkentett nyomáson szárítjuk, (20 - 50°C, 30 → 1 Hgmm) így 41,29 g (84 mmol) N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-L-prolin maleátot kapunk. A tisztaság legalább 99 % és a szennyezés tartalom: (3) általános képletű diketo-piperazin-származék, (4) általános képletű karboxi-származék és (5) képletű N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin maximálisan 0,05 tömeg %. Az N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin-N-karboxi-anhidridből számított termelés 87 %.

5. Példa

60 ml vízhez 22,02 g (191 mmol) L-prolint adunk, majd az elegyhez keverés közben 25,47 g (191 mmol) 30 tömeg %-os vizes nátrium-hidroxid oldatot adunk az. Ez idő alatt az oldat pH-ja 12,9. A belső hőmérsékletet 14 -15°C között tartjuk, majd az elegyhez 29,20 g (96 mmol) N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin-N-karboxi-anhidridet adunk 30 percen át, keverés közben. Miután a beadagolás befejeződött a pH közelítőleg 10-30 perc múlva, majd ezt követően 8 órán át a reakcióelegy pH-ját $10,0 \pm 0,5$ értéken tartjuk 30 tömeg %-os vizes nátrium-hidroxid oldat becsepegtetésével, és ezzel egyidejűleg a keverőerőt $0,9 \text{ kW/m}^3$ értéken tartjuk a reakció teljessé tétele céljából. A belső hőmérséklet 15°C-on tartásával egyidejűleg a pH-t $4,0 \pm 0,2$ értékre állítjuk be 35 tömeg % sósav hozzáadásával. A pH beállítása után ugyanilyen körülmények között a keverést 10 percen át folytatjuk a dekarboxilezés teljessé tétele céljából. A reakcióelegyet HPLC-vel analizáljuk és ilyen módon 18 tömeg % N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-L-prolin olda-

tot kapunk. A reakcióarány 99 % és a keletkezett melléktermékek mennyisége a következő: (3) általános képletű diketo-piperazin-származék 0,05 tömeg %, (4) általános képletű karboxi-származék 0,1 tömeg % és (5) képletű N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin 0,6 tömeg %.

Ehhez az N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-L-prolin tartalmú oldathoz egy oldatot adunk, amelyet 11,31 g (97 mmol) maleinsav 20 ml vízben való feloldásával készítettünk keverés közben, 60°C belső hőmérsékleten, 1 órán át. A keverést további egy órán át folytatjuk ugyanilyen körülmények között, majd a belső hőmérsékletet 5°C-ra csökkentjük 3 órán át és a keverést további egy órán át folytatjuk. A kicsapódott kristályokat szűréssel elkülönítjük és gyorsan mossuk kétszer 80 ml 0 - 3°C hőmérsékletre hűtött vízzel. A kapott kristály jól szűrhető, kiváló kristály formájú; a sót 30°C belső hőmérsékleten képezve a kapott só iszapos és rossz szűrhetőségű, túlzottan finom kristály formájú. A kapott nyers kristályokat csökkentett nyomáson szárítjuk (20 - 50°C, 30 → 1 Hgmm) így 42,52 g (86 mmol) N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-L-prolin maleátot kapunk. A tisztaság legalább 99 %, és a (3) általános képletű diketo-piperazin-származék, a (4) általános képletű karboxi-származék és (5) képletű N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin tartalom maximálisan 0,05 tömeg %. Az N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin-N-karboxi-anhidridből számított termelés 90 %.

6. Példa

Az 1. példában ismertetettek szerint eljárva az 1. táblázatban ismertetett különböző oldószereket alkalmazva, N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-L-prolint állítunk elő, így vizsgálva a különböző oldószerek alkalmazhatóságát. A különböző oldószerekkel mutatókozó reakcióarányok az 1. táblázatban láthatók.

1. táblázat

A szerves oldószer elegyedése a vízzel	Oldószerek	Reakció arány %
Rosszul elegyedő	Etil-acetát/H ₂ O	98
	Metilén-klorid/H ₂ O	96
	Metil-izobutil-ke-ton/H ₂ O	95
	Metil-izopropil-ke-ton/H ₂ O	95
Jól elegyedő	CH ₃ CN/H ₂ O	95
	THF/H ₂ O	96
-	H ₂ O	97

7. Példa

Az első példában ismertettek szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy a pH-t a 2. táblázatban látható módon változtatjuk a N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-L-prolin előállításá-közben, így vizsgálva a pH hatását. A reakció arány, a (3) általános képletű diketo-piperazin-származék, a (4) általános képletű N-(1-(S)-karboxi-3-fenil-propil)-L-alanil-L-prolin (karboxi-származék) és az (5) képletű N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin (ALE) mennyiségek a 2. táblázatban láthatók. A kontroll pH-t $\pm 1,0$ tartományon belül tartottuk.

2. táblázat

pH	reakció arány (%)	diketo-piperazin származék (3) mennyisége (tömeg %)	karboxi-származék (4) mennyisége (tömeg %)	ALE (5) mennyisége (tömeg %)
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

8. Példa

Az 1. példa szerint eljárva egy etil-acetátos N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-L-prolin oldatot állítunk elő. Ennek a szerves fázisnak 129,40 g-ját kétszer mossuk 30 ml telített nátrium-klorid oldattal és magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert elpárologtatjuk, majd a koncentrált folyadékot csökkentett nyomáson szárítjuk, így egy olajos maradékot kapunk. Ezt a maradékot etil-acetátban feloldjuk, melynek víztartalma a 3. táblázat szerinti, vagy vízben feloldjuk körülbelül 13 tömeg %-os oldatot készítve és az oldatot 30°C-ra melegítjük és 6 órán át keverjük. A keletkezett (3) általános képletű diketo-piperazin-származék mennyiségét HPLC-vel analizáljuk és vizsgáljuk az összefüggést a víztartalom és a (3) általános képletű diketo-piperazin-származék keletkezésének óránkénti növekedése között. Az eredmények a 3. táblázatban láthatók. A 3. táblázatban a molarány víz/mólszám/1 mól N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-L-prolint jelent.

3. táblázat

Víztartalom		Átlagos emelkedés/óra (tömeg % /óra)
(tömeg %)	(mólarány)	
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

9. Példa

Az 1. példa szerint eljárva N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-L-prolin maleátot állítunk elő. Ehhez 0,1 % vizet tartalmazó etil-acetátot vagy vizet adunk ilyen módon egy 16 tömeg %-os oldatot állítunk elő. Ezt az oldatot 60°C-ra melegítjük és 6 órán át keverjük. A képződött (3) általános képletű diketo-piperazin származék mennyiségét HPLC-vel analizáljuk és vizsgáljuk a víztartalom, valamint a (3) általános képletű melléktermék mennyiség óránkénti átlagos növekedés közötti kapcsolatot. Az eredmények a 4. táblázatban láthatók.

4. táblázat

Oldószerek	Átlagos emelkedés/óra (tömeg %/óra)
0,1% vizet tartalmazó etil-aceát	0,55
H ₂ O	0,06

10. Példa

5,00 g (28,2 mmol) 1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin-3-karbonsavhoz 20 ml etil-acetot és 10 ml vizet adunk, majd a pH-t 10,5 értékre állítjuk be 30 tömeg %-os vizes nátrium-hidroxid oldat hozzáadásával. A belső hőmérsékletet 20°C-ra állítjuk be, majd 4,31 g (14,1 mmol) kristályos N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin-N-karboxi-anhidridet adunk hozzá lassan, 5 órán át, keverés közben. A beadagolás alatt a reakcióelegy pH-ját $10,5 \pm 1,0$ értéken tartjuk, cseppenként hozzáadva 30 tömeg %-os vizes nátrium-hidroxid oldatot és ezzel egyidejűleg a belső hőmérsékletet 20°C-on, a keverőerőt $1,3 \text{ kW/m}^3$ -en tartjuk. A beadagolás befejeztével a keverést 2 órán át tovább folytatjuk ugyanilyen körülmények között. Az elegyet lehűtjük 5°C hőmérsékletre és a pH-t $4,5 \pm 0,2$ értékre állítjuk be 35 tömeg % sósav hozzáadásával. Ezután ugyanilyen körülmények között a keverést további 10 percen át folytatjuk a dekarboxilezés befejezése céljából. A kicsapódott anyagot csökkentett nyomáson szűréssel elkülönítjük és a szerves fázist 5°C hőmérsékleten elkülönítjük és a vizes fázist 20 ml etil-acetáttal extraháljuk 10°C hőmérsékleten. A kapott szerves fázisokat egyesítjük, majd háromszor mossuk a szerves fázis 5 tömeg %-ának megfelelő vízzel, 5°C hőmérsékleten. A szerves fázist csökkentett nyomáson bepároljuk, így 6,43 g olajat kapunk. Az olajat etil-acetátban feloldjuk, melynek víztartalma az 5. táblázat szerinti, így egy oldatot készítünk, melynek koncentrációja körülbelül 12 tömeg % és a kapott oldatot 6 órán át 10°C hőmérsékleten keverjük. A keletkezett (3) általános képletű diketo-piperazin származék mennyiségét HPLC-vel analizáljuk és vizsgáljuk a víztartalom és a (3) általános képletű diketo-piperazin származék keletkezésének óránkénti átlagos emelkedése közti kapcsolatot. Az eredmények az 5. táblázatban láthatók.

5. Táblázat

Víztartalom (tömeg %)	Átlagos emelkedés/óra (tömeg%/óra)
0,1	5,3
1,0	2,2
2,1	1,7
3,8	1,3

11. Példa

Az 1. példa szerint eljárva egy etil-acetátos N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-L-prolin oldatot készítünk. Az etil-acetátos oldat 50 ml-éhez vizet adunk, az etil-acetátra számítva 10 térfogat % mennyiségben. Az elegyet 10 percen át keverjük a 6. táblázat szerinti hőmérsékleten és még 10 percen át, állni hagyjuk majd szétválasztjuk. A vízzel telített szerves fázisban HPLC-vel analizáljuk az N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-L-prolin mennyiséget és vizsgáljuk a hőmérséklet és a megoszlási arány közti kapcsolatot. Az eredmények a 6. táblázatban láthatók.

6. táblázat

Hőmérséklet	Megoszlási arány a szerves fázishoz (%) viszonyítva
5	26
10	35
20	57
25	72
30	88
40	94

12. Példa

22,02 g (191 mmol) L-prolinhoz 20 ml etil-acetátot és 22 ml vizet adunk, majd a pH-t 10,5 értékre állítjuk be 30 tömeg %-os vizes nátrium-hidroxid oldattal. A belső hőmérsékletet 19-20°C közé állítjuk be, majd az elegyhez cseppenként 29,20 g (96 mmol) N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin-N-karboxi-anhidridet tartalmazó 156 ml etil-acetátos oldatot adunk 4 órán át, keverés közben. A becsöpögtetés alatt a reakcióelegy pH-ját a $10,5 \pm 1,0$ tartományban tartjuk 30 tömeg %-os vizes nátrium-hidroxidos oldat cseppenkénti hozzáadásával és ezzel egyidejűleg a belső hőmérsékletet 19-20°C között, keverőerőt $0,7 \text{ kW/m}^3$ -értéken tartjuk. Miután a becsöpögtetést befejeztük, a keverést még egy órán át folytatjuk ugyanilyen körülmények között. A belső hőmérsékletet 30°C-ra emeljük és a elegy pH-ját $4,5 \pm 0,2$ értékre állítjuk be 35 tömeg % sósav hozzáadásával. Ugyanilyen körülmények között a keverést 10 percen át folytatjuk a dekarboxilezés teljessé tétele céljából. A szerves fázist 30°C hőmérsékleten elkülönítjük és a vizes fázist egyszer 20 ml etil-acetáttal extraháljuk 30°C hőmérsékleten. A kapott szerves fázisokat összekeverjük és 0-3°C közötti hőmérsékletre hűtjük, majd újra extraháljuk 250 ml vízzel. A reakcióarány 98% és az extrakciós kinyerés 94%. A melléktermékek mennyisége: (3) általános képletű diketo-piperazin-származék 0,3 tömeg %, a (4) általános képletű karboxi-származék 0,6 tömeg % és az (5) képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin 0,4 tömeg %.

A kapott 12 tömeg %-os vizes N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin-L-prolin oldatot 30°C belső hőmérsékletre melegítjük és 10,73 g (93 mmol) maleinsavat adunk hozzá keverés közben. A keverés 1 órán át folytatjuk ugyanilyen körülmények között, majd a belső hőmérsékletet 5°C-ra csökkentjük 3 órán át. Az elegyhez 62,05 g nátrium-kloridot adunk és a keverést további 2 órán át folytatjuk. A

kicsapódott kristályokat csökkentett nyomáson szűréssel elkülönítjük és gyorsan mossuk háromszor 80 ml 0-3°C-ra hűtött vízzel. A kapott nyers kristályokat csökkentett nyomáson szárítjuk (20-50°C, 30 → 1 Hgmm) így 40,35 g (82 mmol) N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-L-prolin maleátot kapunk. A tisztaság legalább 99% és a szennyezés tartalom a következő: (3) általános képletű diketo-piperazin-származék, (4) általános képletű karboxi-származék és (5) képletű N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin maximálisan 0,05 tömeg %. Az N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin-N-karboxi-anhidridből számított termelés 86%.

13. Példa

22,02 g (191 mmol) L-prolinhoz 20 ml etil-acetátot és 22 ml vizet adunk, majd a pH-t 10,5 értékre állítjuk be 30 tömeg %-os vizes nátrium-hidroxidos oldattal. A belső hőmérsékletet 19-20°C közé állítjuk majd az elegyhez lassan cseppenként 29,20 g (96 mmol) N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin-N-karboxi-anhidridet tartalmazó 156 ml etil-acetátos oldatot adunk 4 órán át, keverés közben. A becsepegtetés alatt a reakcióelegy pH-ját a $10,5 \pm 0,5$ tartományban tartjuk 30 tömeg % vizes nátrium-hidroxid oldat cseppenkénti hozzáadásával és ezzel egyidejűleg a belső hőmérsékletet 19-20°C között, a keverőerőt $0,5 \text{ kW/m}^3$ -értéken tartjuk. A becsepegtetés befejeződése után a keverést még egy órán át folytatjuk ugyanilyen körülmények között. A belső hőmérsékletet 30°C-ra emeljük és a pH-t $4,5 \pm 0,2$ értékre állítjuk be 35 tömeg % sósav hozzáadásával. Ugyanilyen körülmények között a keverést 10 percen át folytatjuk a dekarboxilezés befejezése céljából. A reakcióarány 98% és a keletkező melléktermékek mennyisége a következő: (3) általános képletű diketo-piperazin-származék 0,5 tömeg %, (4) általános képletű karboxi-származék

0,4 tömeg % és (5) képletű N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin 0,6 tömeg %.

Ezt a két fázisú folyadékot 30°C belső hőmérsékleten keverjük és 10,88 g (94 mmol) maleinsavat adunk hozzá. A keverést tovább folytatjuk még egy órán át ugyanilyen körülmények között, majd a belső hőmérsékletet 5°C-ra hűtjük 3 órán át és a keverést még további 2 órán át folytatjuk. A kicsapódott kristályokat csökkentett nyomáson szűréssel elkülönítjük és egyszer mossuk 80 ml 0-3°C hőmérsékletre hűtött vízzel és egyszer 80 ml 5°C-ra hűtött etil-acetáttal. A kapott nyers kristályokat csökkentett nyomáson szárítjuk (20-50°C, 30 → 1 Hgmm), így 41,54 g (84 mmol) N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin-L-prolin maleátot kapunk. A tisztaság legalább 99% és a (3) általános képletű diketo-piperazin-származék, a (4) általános képletű karboxi-származék és az (5) képletű N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin tartalom maximálisan 0,05 tömeg %. Az N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin-N-karboxi-anhidridből számított termelés 86%.

14. Példa

22,02 g (191 mmol) L-prolinhoz 20 ml metilén-kloridot és 22 ml vizet adunk, a pH-t 10,5 értékre állítjuk be 50 tömeg %-os vizes nátrium-hidroxid oldattal. A belső hőmérsékletet 19-20°C közé állítjuk be, majd az elegyhez lassan, cseppenként egy oldatot adunk, melyet 29,20 g (96 mmol) N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin-N-karboxi-anhidrid 156 ml metilén-kloridban való feloldásával állítotunk elő 4 óra alatt, keverés közben. A becsöpögtetés alatt a reakcióelegy pH-ját $10,5 \pm 1,0$ értéken tartjuk 30 tömeg % vizes nátrium-hidroxid oldat cseppenkénti beadásával és egyidejűleg a belső hőmérsékletet 19-20° között, a keverőerőt 1 kW/m^3 értéken tartjuk. Miután a becsöpögtetés befejeződött, a keverést egy órán át folytat-

juk ugyanilyen körülmények között. A belső hőmérsékletet 30°C-ra emeljük és a pH-t $4,5 \pm 0,2$ értékre állítjuk 35 tömeg % sósav hozzáadásával. Ugyanilyen körülmények között a keverést 10 percen át folytatjuk a dekarboxilezés befejezése céljából. A szerves fázist 25°C-on elkülönítjük, majd a vizes fázist 20 ml metilén-kloriddal mossuk 25°C hőmérsékleten. A kapott szerves fázisokat összekeverjük, majd a szerves fázis 5 térfogat %-ának megfelelő vízzel mossuk 25°C hőmérsékleten. A vízzel telített vizes fázist HPLC-vel analizáljuk és ilyen módon 10 tömeg % N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-L-prolin oldatot kapunk. A reakcióarány 97% és az extrakciós eredmény 99%. A melléktermékek mennyisége a következő: (3) általános képletű diketo-piperazin-származék 0,6 tömeg %, a (4) általános képletű karboxi-származék 0,5 tömeg % és az (5) képletű N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin 0,5 tömeg %.

Ehhez az oldathoz 10,87 g (94 mmol) maleinsavat adunk keverés közben 30°C belső hőmérsékleten. A keverés további 1 órán át folytatjuk ugyanilyen körülmények között, majd a belső hőmérsékletet 5°C-ra lehűtjük 3 órán keresztül és a keverést további 2 órán át folytatjuk. A keletkezett kristályokat csökkentett nyomáson szűréssel elkülönítjük és 80 ml 5°C-ra lehűtött metilén-kloriddal mossuk. A kapott nyers kristályokat csökkentett nyomáson szárítjuk (20-50°C, 30 → Hgmm) így 43,41 g (88 mmol) N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin-L-prolin maleátot kapunk. A tisztaság legalább 99 % és a szennyezések a következők: a (3) általános képletű diketo-piperazin-származék, a (4) általános képletű karboxi-származék és az (5) általános képletű N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin maximálisan 0,05 tömeg %. Az N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin-N-karboxi-anhidridből számított termelés 92%.

15. Példa

A 2. példa szerint eljárva, 30 %-os vizes kálium-hidroxid oldatot alkalmazva 30 %-os vizes nátrium-hidroxid oldat helyett, N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin-L-prolint kapunk. A reakcióarány 96% és melléktermékek mennyisége a következő: a (3) általános képletű diketo-piperazin-származék maximálisan 0,05 tömeg %, a (4) általános képletű karboxi-származék 0,4 tömeg % és az (5) képletű N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin 0,6 tömeg %.

A továbbiakban is a 2. példa szerint eljárva az ott alkalmazott mennyiséghez képest (10,66 g, 92 mmol) megnövelt mennyiségű, 13,85 g (119 mmol) maleinsavat alkalmazva N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin-L-prolin maleátot kapunk. A tisztaság legalább 99 % és a melléktermékek mennyisége: a (3) általános képletű diketo-piperazin-származék, a (4) általános képletű karboxi-származék és az (5) általános képletű N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin maximálisan 0,05 tömeg %. Az N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin-N-karboxi-anhidridből számított termelés 90 %.

16. Példa

A 12. példa szerint eljárva, azzal a különbséggel, hogy nátrium-kloridot nem adagolunk, N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin-L-prolin maleátot állítunk elő. A nátrium-klorid kisózási hatását vizsgáltunk összehasonlítva a 12. példában látottakkal. Az eredmények a 7. táblázatban láthatók. A kristályosítási kitermelés a 7. táblázatban a kikristályosodott maleát %-át jelenti az N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin-L-prolinra számítva, mólban számolva.

7. táblázat

Oldószerek	Kristályosodási kitermelés %
Vizes oldat	83
Vizes oldat + NaCl (12. példa)	93

17. Példa

20,0 g (40,6 mmol) N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin-L-prolin maleáthoz, amely 3,0 tömeg % N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanint (5) tartalmaz, 300 ml vizet adunk, majd ezt az elegyet 60°C-ra melegítjük. Ezt követően az elegyet 5°C-ra hűtjük 4 órán át, keverés közben, 38 g nátrium-kloridot adunk hozzá és keverést további 1 órán át folytatjuk. A kicsapódott kristályokat szűréssel elkülönítjük és kétszer mossuk 100 ml vízzel, amelyet 0-3°C-ra hűtöttünk. A kapott kristály jól szűrhető és kiváló kristályformájú. A kapott nyers kristályos anyagot csökkentett nyomáson szárítjuk (20-50°C, 30 → Hgmm), így 17,2 g (34,9 mmol) N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin-L-prolin maleátot kapunk. A tisztaság legalább 99 % és az (5) képletű N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin szennyezéstartalom maximálisan 0,05 tömeg %. A művelet alatt a (3) általános képletű diketo-piperazin származék képződése nem volt megfigyelhető.

18. Példa

20,0 g (40,6 mmol) N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin-L-prolin maleáthoz, amely 3,0 tömeg % N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanint (5) tartalmaz 300 ml vizet adunk és az elegyet 30°C-ra melegítjük. Az elegyet ezt követően 5°C-ra hűtjük 4 órán át, keverés közben, és 38 g nátrium-kloridot adunk

hozzá majd a keverést 1 órán át tovább folytatjuk. A kivált kristályokat szűrőssel elkülönítjük és kétszer 100 ml 0-3°C-ra lehűtött vízzel mossuk. A kapott nyers kristály csökkentett nyomáson szárítjuk (20-50°C, 30 → 1 Hgmm), így 17,02 g (34,9 mmol) N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin-L-prolin maleátot kapunk. A tisztaság legalább 99 % és a (5) képletű N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin szennyezéstartalom maximálisan 0,05 tömeg %. A művelet alatt a (3) általános képletű melléktermék diketo-piperazin származék képződése nem volt megfigyelhető.

19. Példa

20,0 g (40,6 mmol) N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin-L-prolin maleáthoz, amely 3,0 tömeg % N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanint (5) tartalmaz 300 ml vizet adunk, majd az elegyet 5°C hőmérsékleten tartjuk 4 órán át, keverés közben. Az elegyhez ezt követően 38 g nátrium-kloridot adunk és keverést további 1 órán át folytatjuk. A kivált kristályokat szűrőssel elkülönítjük és kétszer 100 ml 0-3°C-ra lehűtött vízzel mossuk. A kapott nyers kristályok csökkentett nyomáson szárítjuk (20-50°C, 30 → 1 Hgmm), így 17,2 g (34,9 mmol) N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin-L-prolin maleátot kapunk. A tisztaság legalább 99 % és (5) képletű N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin tartalom maximálisan 0,05 tömeg %. A művelet alatt a (3) általános képletű melléktermék diketo-piperazin származék képződése nem volt megfigyelhető.

1. Összehasonlító példa

10,0 g (27,9 mmol) (6) általános képletű N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin-L-prolin diketo-piperazin származékhoz 50 ml etil-acetátot és 50 ml

vízzel adunk és az elegyet 60°C hőmérsékleten, 8 órán át keverjük. Az N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin-L-prolin képződés nem volt megfigyelhető.

Ipari alkalmazhatóság

A találmány szerinti eljárással az N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosav és egy gyógyászati lag alkalmazható sója jó minőségben, egyszerűen és előnyösen, jó kitermeléssel állítható elő.

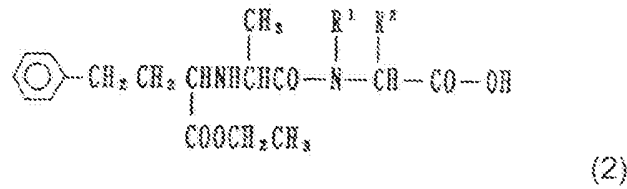
Közelebbről, a (2) általános képletű N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosavat jó kitermeléssel állíthatjuk elő mert a (3) általános képletű melléktermék diketo-piperazin-származék képződését visszaszorítjuk, az eljárást egy vizes folyadékban végrehajtva. A találmány szerinti eljárásban nincs szükség oldószercserére, az eljárás ugyanabban az oldószerben, egyszerűen végrehajtható.

A kapott (2) általános képletű vegyület a találmány szerinti speciális eljárással végrehajtva igen kis mennyiségben tartalmaz szennyezéseket, így (4) általános képletű karboxi-származékot, (5) képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin, valamint (3) általános képletű diketo-piperazin-származékot.

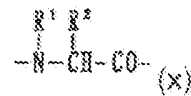
A fentiekén kívül a N-(1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-L-prolin hatékonyan elkülöníthető a specifikus hőmérsékleti körülmények között végrehajtott extrakciós és szeparációs műveletekkel.

Szabadalmi igénypontok

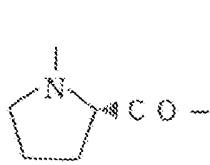
1. Eljárás a (2) általános képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosav



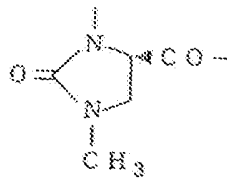
-ahol az (x) általános képletű csoport



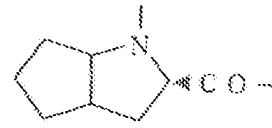
jelentése



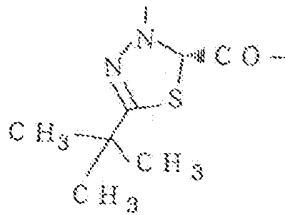
(a),



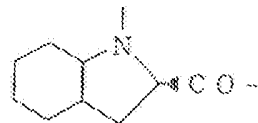
(b),



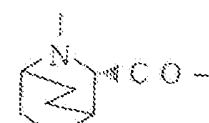
(c)



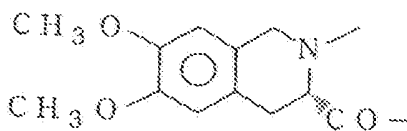
(d),



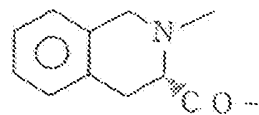
(e),



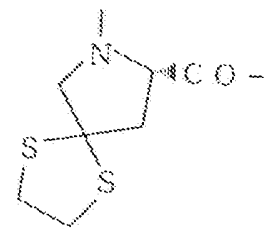
(f),



(g),

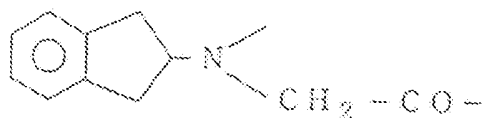


(h),



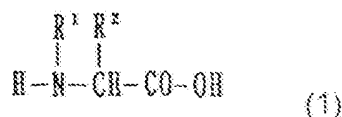
(i)

és (f) (g) (h) (i)

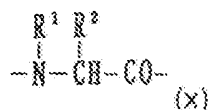


(j) képletű csoport - gyógyászatilag alkal-

mazható szerves savas sóinak előállítására, **azzal jellemezve**, hogy (A) valamely (1) általános képletű aminosavat -



ahol az (x) általános képletű csoport



jelentése a fenti - és N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin-N-karboxi-anhidridet kondenzáltatunk bázisos körülmények között, (B) a keletkezett karbaminsav származékot semleges és savas közötti reakciókörülmények között dekarboxilezzük és (C) a kapott (2) általános képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosavat valamilyen gyógyászatilag alkalmazható szerves savas sóvá alakítjuk, ahol az (A), (B) és (C) reakciólépéseket és a (C) lépésben kapott só adott esetben végrehajtott izolálását vizet vagy vizet és egy szerves oldószert tartalmazó vizes folyadék közegben hajtjuk végre.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a (2) általános képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosav előállítási reakciójában a kondenzációt úgy hajtjuk végre, hogy az (1) általános képletű aminosavat tartalmazó vizes folyadék közeghez szakaszosan hozzáadjuk az N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin-N-karboxi-anhidrid és valamilyen bázisos pH beállító szer közül legalább az egyiket, és kívánt esetben N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin-N-karboxi-anhidridet, miáltal a vizes folyadék közeg pH-ját a 9-12

tartományban tartjuk, majd végrehajtjuk a dekarboxilezést a (2) általános képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosav keletkezése közben.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy az N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin N-karboxi-anhidrid és a bázisos pH beállító szer legalább egyikének szakaszos beadagolását legalább 1/4 óra alatt hajtjuk végre.

4. Az 1., 2. vagy 3. igénypontok szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy legalább 2 molekvivalens (1) általános képletű aminosavat használunk az N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin N-karboxi-anhidridre számítva.

5. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a (2) általános képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosav előállítása során a reakcióban először N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin N-karboxi-anhidridet adunk egy vizes folyadék közeghez, amely legalább 2 molekvivalens (1) általános képletű aminosavat tartalmaz, létrehozva az N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin N-karboxi-anhidrid bázisos sóját és miután a vizes folyadék közeg pH-ja eléri a 9 - 12 közötti értéket, egy bázisos pH beállító szert adunk részletekben a vizes folyadék közeghez a pH-nak a 9 - 12 közötti tartományban tartása mellett végrehajtva a kondenzációt, majd dekarboxilezést hajtunk végre a (2) általános képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosav keletkezése közben.

6. A 2. vagy 5. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a 9-12 pH-jú vizes folyadék közeg pH-ját a $\text{pH}=10,5 \pm 1,0$ tartományban tartjuk.

7. Az 1., 2., 3., 4., 5. vagy 6. igénypontok szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a vizes folyadék közeg szerves oldószert és vizet tartalmaz 96:4 - 0:100 közötti tömegarányban.

8. A 7. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy szerves oldószert

ként vízzel rosszul keveredő szerves oldószert alkalmazunk.

9. A 7. vagy 8. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy szerves oldószerként legalább egyet alkalmazunk a következő oldószer csoportból választva: valamely halogénezett szénhidrogén, zsírsav-észter, keton vagy éter.

10. A 2., 3., 4., 5., 6., 7., 8. vagy 9. igénypontok szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy az (1) általános képletű aminosav és az N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanin N-karboxi-anhidrid kondenzációs reakciójában a keverést és az összekeverést legalább $0,1 \text{ kW/m}^3$ keverő erővel hajtjuk végre.

11. Az 1., 2., 3., 4., 5., 6., 7., 8. 9. vagy 10. igénypontok szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a (2) általános képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosav gyógyászatilag alkalmazható sóját egy 96:4 - 0:100 tömegarányban egy szerves oldószert és vizet és a (2) általános képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosavat tartalmazó közegben képezzük, amely (2) általános képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosavat a reakció lejátszódása után egy reakcióközegtől nyerjük ki azáltal, hogy a (2) általános képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosavat egy vizet és valamilyen vízzel rosszul elegyedő szerves oldószert tartalmazó kétfázisú reakcióközegben valamilyen fázisába átvisszük.

12. Az 1., 2., 3., 4., 5., 6. vagy 7. igénypontok szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a (2) általános képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosav előállítási eljárása és gyógyászatilag alkalmazható sója képzése során a vegyület előállításától a gyógyászatilag alkalmazható só képzéséig vagy a vegyület előállításától a gyógyászatilag alkalmazható só izolálásáig terjedő műveleti sorokat egy lényegében vízből álló vizes folyadék közegben hajtjuk végre.

13. Az 1., 2., 3., 4., 5., 6., 7., 8., 9., 10., 11. vagy 12. igénypontok szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy (1) általános képletű aminosavként L-prolint alkalmazunk és (2) általános képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosavként N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-L-prolint állítunk elő.

14. A 13. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy egy vizet és vízzel rosszul elegyedő szerves oldószert tartalmazó kétfázisú folyadékot alkalmazva, az N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-L-prolint a kétfázisú folyadék legalább 20°C hőmérsékleten történő elválasztásával a szerves oldószeres fázisba, vagy a kétfázisú folyadék 20°C alatti hőmérsékleten történő elválasztásával a vizes fázisba visszük át és a gyógyászatilag alkalmazható sót a szerves oldószeres fázisban vagy a vizes fázisban képezzük és kívánt esetben izoláljuk.

15. A 13. vagy 14. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy gyógyászatilag alkalmazható sóként maleinsavas sót állítunk elő.

16. A 15. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a só előállításának és kristályosításának reakciólépéseit olyan, lényegében vízből álló vizes folyadék közegben hajtjuk végre, amelyben egy szervetlen só is jelen van.

17. A 15. vagy 16. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a maleinsavas sót úgy képezzük, hogy az N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-L-prolint tartalmazó vizes folyadék közegbe maleinsavat tartalmazó vizes folyadék közeghez adjuk részletekben.

18. A 15., 16. vagy 17. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a só előállításának és kristályosításának lépéseit 40° és 70 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

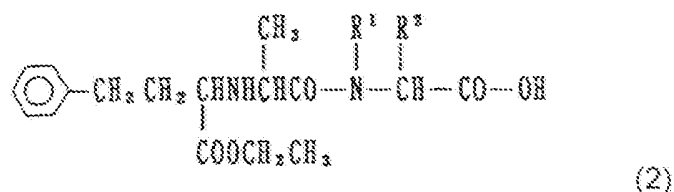
19. Az 1., 2., 3., 4., 5., 6., 7., 8., 9., 10., 11., 12., 13., 14., 15., 16., 17. vagy 18. igénypontok szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy az (A), (B) és (C) lépések-

ben, valamint az adott esetben végrehajtott só izolálási lépésben legalább ekvimoláris mennyiségű víz van jelen a keletkezett (2) általános képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosavra számítva.

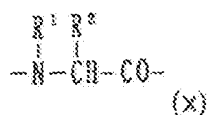
20. Eljárás N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-L-prolin maleát előállítására, **azzal jellemezve**, hogy az N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-L-prolint és a maleinsavat tartalmazó vizes folyadék közegben végrehajtott sóképzési és só kristályosítási reakciólépéseket egy lényegében vízből álló vizes folyadék közegben hajtjuk végre valamilyen szervesetlen só jelenlétében és/vagy 40-70°C közötti hőmérsékleten.

21. A 20. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy az eljárást az N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-L-prolin előállítása utáni reakcióelegy alkalmazásával hajtjuk végre.

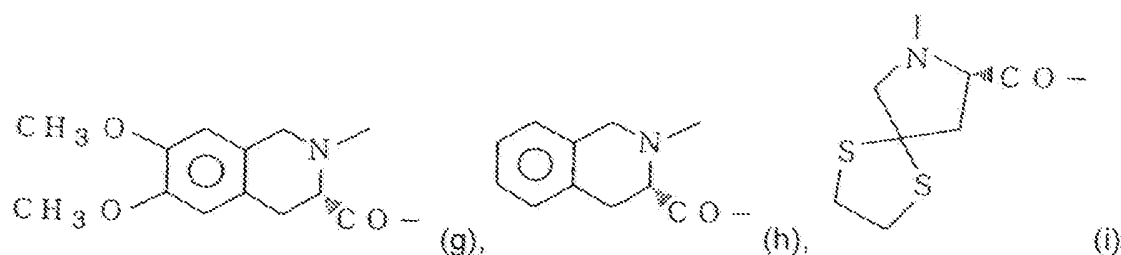
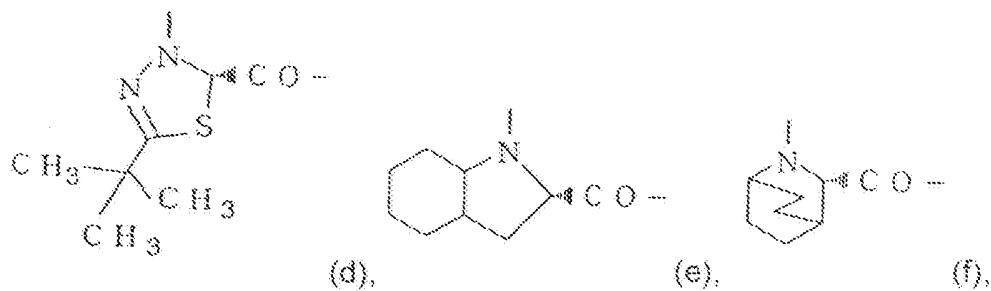
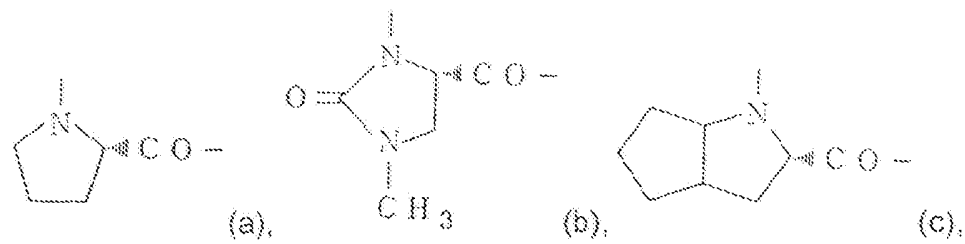
22. Eljárás a (2) általános képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosav



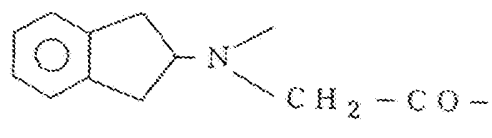
- ahol az (x) általános képletű csoport



jelentése



és nagy



alkalmazható szerves savas sójának előállítására, **azzal jellemezve**, hogy egy (2) általános képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosavat tartalmazó reakcióelegyben a (2) általános képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosav előállítása után a (2) általános képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosavból előállítjuk és adott esetben izoláljuk az N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosav gyógyászatilag alkalmazható szerves savas sóját, ahol a reakciólépéseket olyan szerves oldószert és vizet tartalmazó közegben hajtjuk végre, ahol a víz 96/4 szerves oldószert/víz tömegarányánál nagyobb arányban van jelen.

23. A 22. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a gyógyászatilag

alkalmazható só a szerves oldószeres fázisban állítjuk elő, amelyben víz is jelen van egyidejűleg, és amelyet a (2) általános képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosavat tartalmazó reakcióelegy extrahálásával vagy mosásával kaptunk és kívánt esetben a gyógyászatilag alkalmazható só izoláljuk.

24. A 22. vagy 23. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a (2) általános képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosavra számítva legalább egy ekvimoláris mennyiségű víz van jelen a (2) általános képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosav előállítás és a gyógyászatilag alkalmazható sója kívánt esetben végrehajtott izolálási művelete során.

25. A 22., 23. vagy 24. igénypontok szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy (2) általános képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-aminosavként N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-L-prolint alkalmazunk.

26. A 22., 23., 24. vagy 25. igénypontok szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy gyógyászatilag alkalmazható sóként maleinsavas só állítunk elő.

27. A 22., 23., 24., 25. vagy 26. igénypontok szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a só előállítási és kristályosítási ^{lépéseiből} művelet^{ek} 40-70°C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

28. Eljárás az ^{1.} (1) igénypont szerint meghatározott (2) általános képletű N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-L-prolin^{alkalmaz} gyógyászatilag alkalmazható szerves savas sójának tisztítására, **azzal jellemezve**, hogy a tisztítást vizet és szerves oldószert tartalmazó vizes folyadék közegben hajtjuk végre.

29. A 28. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a vizes folyadék közeg szerves oldószert és vizet tartalmazó közeg, amelyben a víz aránya a 96/4 szerves oldószer/víz tömegarálynál nagyobb.

30. A 28. vagy 29. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a

gyógyászati lág alkalmazható só tisztítását 40-70°C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

31. A 28. igénypont szerinti eljárás N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-L-prolin maleát tisztítására, **azzal jellemezve**, hogy az N-(1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-L-prolin maleát tisztítását egy gyakorlatilag vízből álló vizes folyadék közegben hajtjuk végre, ahol a maleátot egy szervetlen só egyidejű jelenlétében és/vagy 40-70°C közötti hőmérsékleten tisztítjuk.

32. A 28, 29, 30 vagy 31. igénypontok szerinti eljárás, azzal jellemezve,
hogy tisztítási eljárásként átkristályosítást vagy újracsapolásos mosást alkalmazunk.

A meghatalmazott

total de 80 total

Page 1 of 1

60 - 61 - 62

to supply and

S.B.G.&K.
Nemzetközi
Szabadalmi Iroda
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-323