

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

293 008

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLUVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2000 - 1004**

(22) Přihlášeno: **19.07.1999**

(30) Právo přednosti:
21.07.1998 JP 1998/205236

(40) Zveřejněno: **16.08.2000**

(Věstník č. 8/2000)

(47) Uděleno: **20.11.2003**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **14.01.2004**
(Věstník č. 1/2004)

(86) PCT číslo: **PCT/JP99/03872**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 00/005247**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁷:

C 07 K 5/062

C 07 K 1/30

C 07 B 57/00

//(C 07 M 7:00)

(73) Majitel patentu:

KANEKA CORPORATION, Osaka-shi, JP;

(72) Původce vynálezu:

Kinoshita Koichi, Takasago-shi, JP;
Moroshima Tadashi, Takasago-shi, JP;
Yanagida Yoshifumi, Takasago-shi, JP;
Fuse Yoshihide, Takasago-shi, JP;
Ueda Yasuyoshi, Takasago-shi, JP;

(74) Zástupce:

Matějka Jan JUDr., Národní 32, Praha 1, 11000;

(54) Název vynálezu:

Způsob krystalizace soli kyseliny maleinové s N-(1(S)-ethoxykarbonyl-3-fenylpropyl)-L-alanyl-L-prolinem

(57) Anotace:

Způsob jednoduché a snadné krystalizace soli kyseliny maleinové s N-(1(S)-ethoxykarbonyl-3-fenylpropyl)-L-alanyl-L-prolinem (enalapril) o vysoké kvalitě z vodného roztoku, který zahrnuje smíchání vodného roztoku o pH alespoň 4 obsahujícího N-(1(S)-ethoxykarbonyl-3-fenylpropyl)-L-alanyl-L-prolin, maleinovou kyselinu a bázi s dostatečným množstvím kyseliny pro konverzi veškeré báze na neutrální sůl.

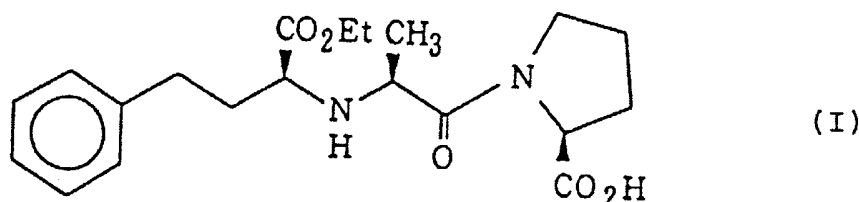
CZ 293008 B6

Způsob krystalizace soli kyseliny maleinové s N-(1(S)-ethoxykarbonyl-3-fenylpropyl)-L-alanyl-L-prolinem

5 Oblast techniky

Předmětný vynález se vztahuje ke způsobu ekonomicky výhodné krystalizace soli kyseliny maleinové s N-(1(S)-ethoxykarbonyl-3-fenylpropyl)-L-alanyl-L-prolinem (zde také nazýván jako „enalapril“) vzorce I

10



15 v komerčním měřítku, ve vysoké kvalitě a ve vysokém výtěžku takto čištěné soli kyseliny maleinové. Maleátová sůl N-(1(S)-ethoxykarbonyl-3-fenylpropyl)-L-alanyl-L-prolinu (enalapril maleát) je sloučenina velice užitečná jako antihypertenzivní činidlo.

Dosavadní stav techniky

20 Způsob krystalizace farmaceuticky akceptovatelné soli enalaprilu vzorce I, zejména soli s kyselinou maleinovou, tedy enalapril maleátu, je například uveden v patentu US 4 442 030, US 4 374 829 a US 5 359 086. Krystalizace je zde prováděna z organických rozpouštědel jako je acetonitril. Předpokládá se však, že stopy organického rozpouštědla jsou nevyhnutelně zavedeny do finálního produktu, což s sebou přináší nežádoucí vlastnosti enalapril maleátu po požití člověkem. Z tohoto hlediska by použití vody jako rozpouštědla vedlo k příznivým výsledkům.

30 Jako proces pro získání enalapril maleátu z vodného prostředí ve formě krystalů uvádí například Journal of Organic Chemistry Vol. 53, 836–844 (1988) postup, kde je enalapril maleát s malým obsahem maleátové soli N-(1(R)-ethoxykarbonyl-3-fenylpropyl)-L-alanyl-L-prolinu, který je optickým izomerem s odlišnou konfigurací uhlíkového atomu, ke kterému se váže ethoxykarbonylová skupina, získán rekrystalizací enalapril maleátu z vody. Není zde však uveden žádný detailní postup, výtěžek, čistící účinek apod.

35 US patent č. 4 374 829 uvádí také proces pro získání soli enalaprilu konverzí enalaprilu na jeho farmaceuticky přijatelnou sůl ve vodě následovanou operací jako je vypařování vody kryosušením. tento proces však vyžaduje dlouhý čas pro jeho realizaci a proto vznikají problémy jako je ztráta času, snížení produktivity, značná ztráta energie a komplikovaný provoz, takže proces obsahuje mnoho problémů, které musí být při výrobě v komerčním měřítku vyřešeny.

40 Bylo proto potřebné najít způsob ekonomicky výhodné krystalizace enalapril maleátu přímo z vodného roztoku, s vysokou kvalitou produktu a ve vysokém výtěžku.

45 Maleátová sůl enalaprilu může být obecně připravena smícháním enalaprilu a maleinové kyseliny ve vhodném rozpouštědle, přednostně ve vodné kapalině, za vzniku enalapril maleátu a jeho krystalizací po vzniku suspenze o vysoké koncentraci, získané koncentrováním, kryosušením apod. Při přípravě krystalů přímo z výše uvedené vodné kapaliny, bez použití speciálního postupu, je obtížné z hlediska rozpustnosti dosáhnout velkého podílu krystalizace. Zvláště při čištění rekrystalizační metodou, kdy je enalapril maleát rozpuštěn ve vodné kapalině a potom rekrys-

talizován, je zejména obtížné zvýšit podíl krystalizace v důsledku rozpouštěcích vlastností enalapril maleátu. Pro zvýšení množství krystalů vyloučených při krystalizační metodě je požadován velký rozdíl v rozpustnosti při přípravě roztoku a při krystalizaci. Například při krystalizaci ochlazením není dosaženo velkého podílu krystalizace, protože změna rozpustnosti enalapril maleátu založená na rozdílu teplot je relativně malá. Je proto nezbytné kombinovat tuto metodu s koncentrační krystalizací. Takto lze snížit množství matečného roztoku a zvýšit množství vyloučených krystalů. Tento proces však vyžaduje dlouhou dobu a není proto výhodný z důvodu časové ztráty, snížení produktivity, ztráty velkého množství energie a komplikovaného provozu. Protože je rozpustnost enalapril maleátu obecně nízká dokonce při vysokých teplotách, objem roztoku relativně narůstá. To pak vede k nevýhodnému zvětšování zařízení pro rozpouštěcí operaci, ke snížení produktivity a zvýšení množství odpadní vody. Aplikace tohoto postupu v komerčním měřítku vyžaduje proto další zlepšení. Také zvýšení termální hystereze při rozpouštění a koncentrování je nevýhodné, protože vede k vážným problémům jako je zvýšení produkce nečistot. Není žádný efektivní způsob řešení těchto problémů.

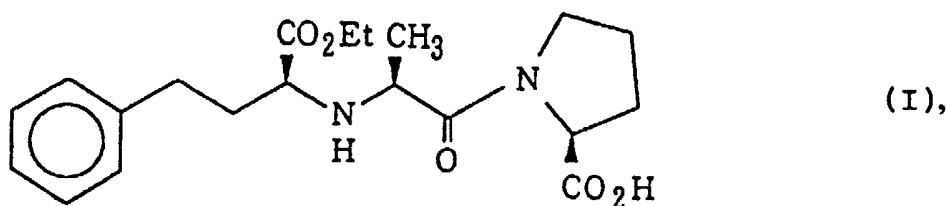
V případě vzniku enalapril maleátu v rozpouštědle z enalaprilu a maleinové kyseliny s následnou krystalizací maleátu, dochází k tvorbě diketopiperazinu jako vedlejšího produktu a kontaminaci karboxyderivátem.

Cílem předmětného vynálezu je proto poskytnout jednoduchý a ekonomicky výhodný proces vhodný pro průmyslovou výrobu, při kterém je získáván enalapril maleát o vysoké kvalitě a ve vysokém výtěžku rozpouštěním enalapril maleátu ve vodné kapalině při vysokých koncentracích a krystalizací maleátu přímo ze vznikajícího roztoku.

Dalším cílem předmětného vynálezu je poskytnout způsob získání enalapril maleátu o vysoké kvalitě ve vysokém výtěžku a s vysokou účinností vzhledem k enalaprilu a maleinové kyselině.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu je způsob krystalizace soli kyseliny maleinové s N-(1(S)-ethoxykarbonyl-3-fenylpropyl)-L-alanyl-L-prolinem vzorce I



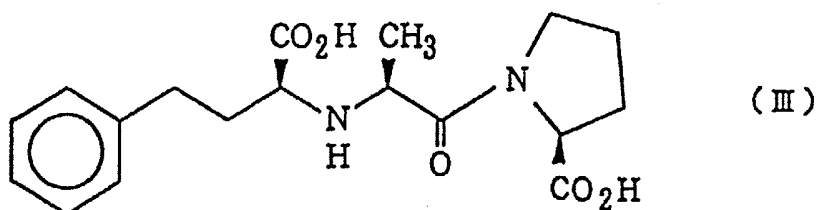
jehož podstata spočívá v tom, že zahrnuje smíchání vodného roztoku o pH ne nižším než 4 obsahujícího N-(1(S)-ethoxykarbonyl-3-fenylpropyl)-L-alanyl-L-prolin vzorce I, maleinovou kyselinu a bázi s dostatečným množstvím kyseliny pro konverzi v podstatě veškeré báze na neutrální sůl.

Bylo zjištěno, že

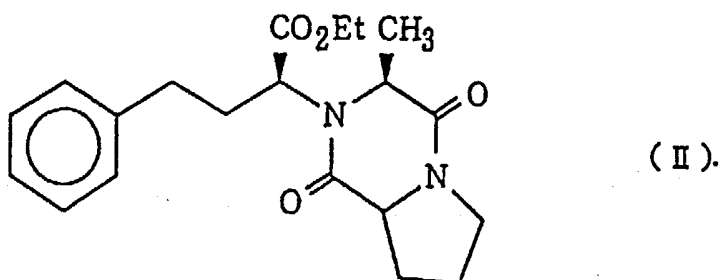
- (i) jako způsob získání roztoku enalapril maleátu rozpuštěného ve vodné kapalině ve vysoké koncentraci je účinné rozpustit maleát při pH ne nižším než 4 použitím báze,
- (ii) velkého rozdílu v rozpustnosti enalapril maleátu je dosaženo smícháním vodné kapaliny s pH 4 nebo vyšším získané v bodě (i), kde je enalapril maleát rozpuštěn ve vysoké koncentraci, s kyselinou pro snížení pH, přednostně se snížením pH na hodnotu 2 až 3,

(iii) důsledkem toho je, že enalapril maleát o vysoké kvalitě může být ekonomicky krystalizován jednoduchým způsobem ve vysokém výtěžku pouze snížením pH vodné kapaliny získané v bodě (i) bez aplikace dalšího postupu za současného přispění vysolovacího efektu založeného na neutrální soli (zejména anorganické soli) produkované kyselinou ke zvýšení množství vyloučených krystalů, a

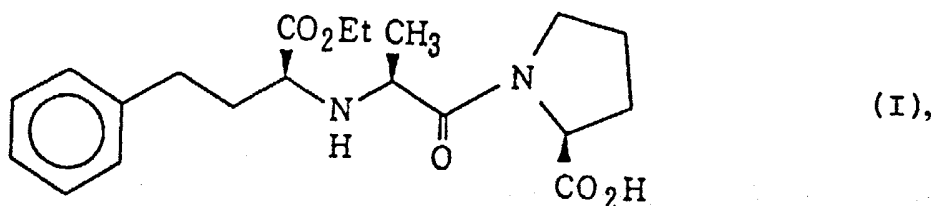
(iv) použitím procesu uvedeného výše je získán enalapril maleát s nízkým obsahem nečistot jako je N-(1(S)-karboxy-3-fenylpropyl)-L-alanyl-L-prolin (zde nezývaný také „karboxyderivát vzorce III“) se strukturou vzorce III:



při potlačení vzniku vedlejších produktů jako je diketopiperazinový derivát vzorce II

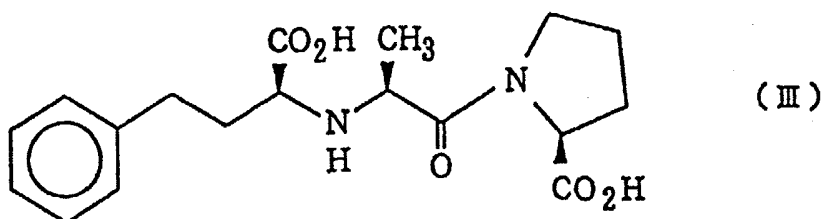


Předmětný vynález tak poskytuje způsob krystalizace maleátové soli N-(1(S)-ethoxykarbonyl-3-fenylpropyl)-L-alanyl-L-prolinu vzorce I

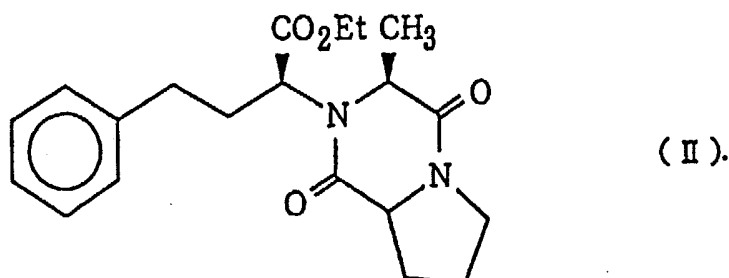


která zahrnuje smíchání vodné kapaliny s pH ne nižším než 4 obsahující N-(1(S)-ethoxykarbonyl-3-fenylpropyl)-L-alanyl-L-prolin, maleinovou kyselinu a bázi s dostatečným množstvím kyseliny pro konverzi veškeré uvedené báze na neutrální sůl.

Báze se přemění na neutrální sůl smícháním vodné kapaliny s kyselinou, čímž se sníží rozpustnost a dojde ke krystalizaci sloučeniny vzorce I jako její maleátové soli z vodné kapaliny. Produkovaná neutrální sůl přispívá dále ke krystalizaci maleátové soli vysolovacím efektem. Procesem podle předmětného vynálezu může být získána maleátová sůl N-(1(S)-ethoxykarbonyl-3-fenylpropyl)-L-alanyl-L-prolinu s nízkým obsahem N-(1(S)-karboxy-3-fenylpropyl)-L-alanyl-L-prolinu vzorce III



při potlačení tvorby vedlejšího produktu – diketopiperazinového derivátu vzorce II



5

Vodná kapalina s pH alespoň 4 obsahující enalapril, maleinovou kyselinu a bázi může být získána, například, rozpuštěním enalapril maleátu ve vodné kapalině při pH ne nižším než 4. Alternativně může být také získána rozpuštěním enalaprilu a maleinové kyseliny ve vodné kapalině. V případě rozpuštění enalaprilu ve vodě je pH vzniklého roztoku 2 až 3, proto je pH vodné kapaliny obvykle nastaveno na pH ne nižší než 4 pomocí báze.

10

Enalapril a jeho maleátová sůl mohou být připraveny například procesem popsaným v japonské patentové přihlášce Kokai č. 62-48646, patent US 4 374 829 a WO 99/05164.

15

Báze použitá pro rozpuštění enalapril maleátu ve vodné kapalině při pH ne nižším než 4 není zvláště omezena a může být vybrána z organických a organických bází. Příkladem mohou být například anorganické báze jako jsou hydroxidy, uhličitany a hydrogenuhličitany alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin a organické báze jako jsou kvartérní amoniové hydroxidy. Reprezentativními příklady těchto bází jsou například hydroxidy alkalických kovů jako je hydroxid sodný, hydroxid draselný nebo hydroxid lithný, uhličitany kovů alkalických zemin jako je uhličitán sodný, uhličitán draselný nebo uhličitán lithný, hydrogenuhličitany alkalických kovů jako je hydrogenuhličitán sodný nebo hydrogenuhličitán draselný, hydroxidy kovů alkalických zemin jako je hydroxid hořečnatý nebo hydroxid vápenatý, kvartérní amoniové hydroxidy jako je tetramethylamoniumhydroxid, tetraethylamoniumhydroxid, tetrapropylamoniumhydroxid, tetra-butylamoniumhydroxid, tetraamylamoniumhydroxid, tetrahexylamoniumhydroxid nebo tetra-benzylamoniumhydroxid apod. Mohou být použity také jiné báze.

20

25

Je výhodné používat báze, které nejsou drahé, snadno se s nimi manipuluje, se snadným zpracováním odpadních vod a které mají navíc vysoký vysolovací efekt založený na neutrální soli vzniklé po smíchání s kyselinou. Preferovány jsou například anorganické báze, zvláště hydroxidy alkalických kovů jako je hydroxid sodný, hydroxid draselný nebo hydroxid lithný, uhličitany alkalických kovů jako je uhličitán sodný, uhličitán draselný nebo uhličitán lithný a hydrogenuhličitany alkalických kovů jako je hydrogenuhličitán sodný nebo hydrogenuhličitán draselný. Z těchto bází jsou více preferovány hydroxidy alkalických kovů, zvláště pak hydroxid sodný a hydroxid draselný. Z hlediska proveditelnosti apod. jsou přednostně anorganické báze ve formě vodného roztoku. Je například výhodné používat vodné roztoky hydroxidů alkalických kovů s koncentrací od 2 do 20 N, přednostně 5 až 20 N. Báze mohou být použity samostatně nebo ve směsi těchto bází.

30

35

40

Báze je použita v množství dostatečném pro nastavení pH vodné kapaliny obsahující enalapril a maleinovou kyselinu na hodnotu 4 nebo více, například v množství nezbytném pro rozpuštění enalapril maleátu ve vodné kapalině při pH ne nižším než 4. Obecně se množství použité báze rovná nebo je vyšší než molární ekvivalenty (ekvivalent kyselina – báze) použité kyseliny maleinové. Při provedení, kdy je rozpuštěn enalapril maleát, je množství stejné nebo vyšší než molární ekvivalenty maleátu. Použití báze v množství nezbytném pro maximalizaci vysolovacího efektu, založeném na neutrální soli vznikající v následném kroku při smíchání s kyselinou, může být výhodně využito ke zvýšení množství vyloučených krystalů.

Z tohoto hlediska není pH vodné kapaliny při rozpuštění přednostněji nižší než 5, ačkoli proces může být dobře realizován není-li pH nižší než 4. Je-li pH vodné kapaliny ve výše uvedeném rozmezí, je možné rozpouštět enalapril maleát ve vysoké koncentraci. Při rozpuštění není vhodné zvyšovat pH na vyšší hodnotu než je nezbytné, protože to vede k tvorbě karboxyderivátu vzorce III jako vedlejšího produktu hydrolyzou ethoxykarbonylové skupiny. Obecně je proto preferována hodnota pH vodné kapaliny při rozpouštění nejvýše 10, přednostně nejvýše 8 a zejména nejvýše 7.

Vodná kapalina je v podstatě voda, ale může to být směs vody a organického rozpouštědla v rozsahu, kdy nedochází k žádným nežádoucím vlivům.

Koncentrace enalaprilu ve vodné kapalině nemůže být obecně specifikována, protože se liší v závislosti na procesní teplotě, druhu a množství použité báze, složení vodné kapaliny, druhu a koncentraci koexistující anorganické soli. Koncentrace může být volně zvolena v rozsahu schopném tvorby homogenního roztoku. Pro zvětšení množství vyloučených krystalů v následném krystalizačním kroku je preferováno připravit roztok s co nejvyšší koncentrací. Roztok může být použit například při koncentraci nasycení za daných provozních podmínek (pH a teplota), v blízkosti koncentrace nasycení nebo v přesyceném stavu. Prakticky může být proces uskutečněn při koncentraci alespoň 10 %, přednostně alespoň 20 % a přednostněji alespoň 30 %.

Koncentrace maleinové kyseliny je v rozsahu, kdy nedochází k žádným problémům při praktickém provádění. Kyselina maleinová může být použita v takovém množství, které je schopno konvertovat nejméně všechny enalapril na jeho maleátovou sůl, tj. v množství ekvimolárním nebo větším než množství enalaprilu. Při provedení, kdy je enalapril maleát rozpuštěn ve vodné kapalině, maleinová kyselina je přítomna v množství ekvimolárním k množství enalaprilu.

Teplota pro přípravu vodné kapaliny s pH alespoň 4 obsahující enalapril, maleinovou kyselinu a bázi není zvláště omezena, protože při postupu podle předmětného vynálezu není zvláště vyžadována vysoká teplota pro získání roztoku s vysokou koncentrací a rozpuštění může být dosaženo ve vysokých koncentracích dokonce při relativně nízké teplotě. Prakticky může být celý proces proveden obvykle při teplotě ne vyšší než 70 °C, přednostně ne vyšší než 60 °C, přednostněji ne vyšší než 50 °C a při teplotě, kdy rozpouštědlo nemrzne. Proces může být zejména výhodně realizován při teplotě přibližně 20 až 40 °C. Stejná teplota jako je uvedena výše je také aplikovatelná na provedení, kde je roztok připraven rozpouštěním enalapril maleátu.

Enalapril maleát může být krystalizován s vysokým výtěžkem smícháním vodné kapaliny s pH alespoň 4 obsahující maleinovou kyselinu a bázi ve vysoké koncentraci s kyselinou pro snížení pH.

Kyselina je použita v množství schopném konvertovat všechnu bázi ve vodné kapalině na neutrální sůl. Tímto množstvím kyseliny je veškerý enalapril převeden na maleátovou sůl a pH vodného roztoku se blíží pH samotného enalapril maleátu. Toto pH je obecně od 2 do 3 a maximalizuje množství vyloučených krystalů. Použití kyseliny v množství větším než je uvedeno výše není vždy upřednostňováno, protože vykrytalizovaný maleát je konvertován použitou kyselinou na sůl a opět se rozpouští, což vede ke snížení množství krystalů. Použití kyseliny v množství menším než je výše uvedeno není vždy upřednostňováno, protože v mnoha případech nekrysta-

lizuje enalapril jako maleátová sůl a zůstává ve vodné kapalině a tak dochází ke snížení množství vyloučených krystalů.

Použitá kyselina není zvláště omezena. Z hlediska praktického použití jsou však upřednostňovány silné kyseliny. Je zvláště výhodné používat kombinaci báze s kyselinou, která může zvyšovat vysolovací efekt neutrální soli tvořené s použitou bází. Z tohoto hlediska jsou preferovány minerální kyseliny jako je kyselina chlorovodíková, kyselina sírová nebo fosforečná. Také z hlediska ekonomicky a snadnosti zpracování odpadní vody je více preferována kyselina chlorovodíková a sírová, přičemž kyselina chlorovodíková je nejvíce preferována. Maleinová kyselina může být vhodně použita pro tento účel. Kyseliny mohou být použity samostatně nebo ve směsi. Kyseliny také mohou být použity v čisté formě a nebo mohou být zředěny vodnou kapalinou pro použití ve formě roztoku.

Preferovanou kombinací báze a kyseliny je kombinace hydroxidu sodného a kyseliny chlorovodíkové a kombinace hydroxidu draselného a kyseliny chlorovodíkové.

Procesní teplota pro krystalizaci enalapril maleátu smícháním výše uvedené vodné kapaliny s kyselinou není obecně specifikována, protože se mění v závislosti na složení vodné kapaliny, postupu procesu apod. Prakticky je krystalizace uskutečněna při teplotě nižší než je teplota varu vodné kapaliny a nad teplotou tuhnutí. Ačkoli není nezbytné zvýšit teplotu na vyšší hodnotu, krystalizace při vyšší teplotě poskytuje krystaly se žádnými vlastnostmi, jako je vynikající filtrovatelnost, sušící vlastnosti a vynikající odstranitelnost nečistot. Z tohoto hlediska je procesní teplota přednostně od 40 do 70 °C a přednostněji v blízkosti 60 °C. Po provedení krystalizace při této teplotě je vodná kapalina ochlazená na teplotu ne vyšší než 20 °C, přednostně na teplotu ne vyšší než 10 °C, čímž může být množství krystalů zvýšeno.

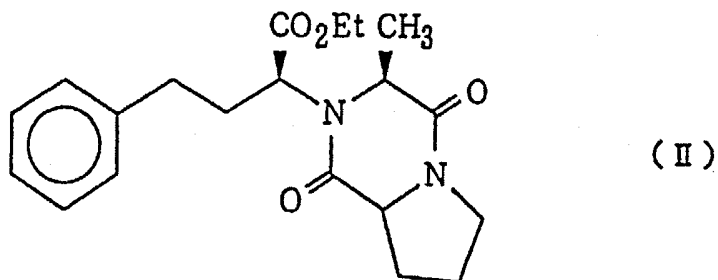
Obecně může být smíchání vodné kapaliny s kyselinou realizováno přidáním kyseliny k vodné kapalině s pH alespoň 4 obsahující enalapril, maleinovou kyselinu a bázi, ale způsob přidávání vodné kapaliny je také adaptabilní. Tento způsob může být zvláště vhodně použit také z hlediska toho, že při přidávání kyseliny při vyšší teplotě může být sníženo dodávání tepla roztoku dokud nedojde ke krystalizaci maleátové soli.

Doba potřebná pro přidání veškeré kyseliny nebo vodné kapaliny při procesu smíchání je obecně alespoň 1/4 hodiny, přednostně 1/3 hodiny a nejvýše 1/2 hodiny. Neexistuje horní limit pro dobu přidávání, ale doba přidávání je obecně nejvýše 20 hodin, přednostně 10 hodin, přednostněji nejvýše 5 hodin, z hlediska produktivity apod.

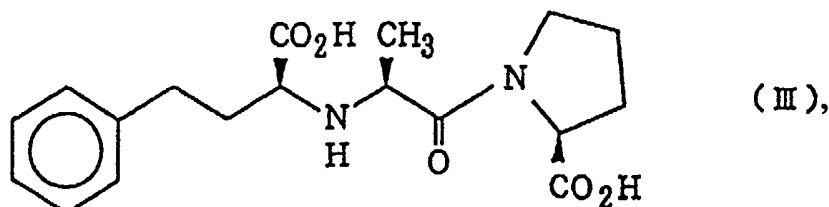
V procesu krystalizace enalapril maleátu z vodné kapaliny je také důležitým faktorem pro zvýšení množství vyloučených krystalů faktor vysolovacího efektu neutrální soli tvořené z báze a kyseliny přítomné ve vodné kapalině. Zvláště vysolovací efekt anorganické soli může být efektivně využit. Koncentrace anorganické soli s ve vodné kapalině nemůže být obecně specifikována, protože se liší v závislosti na koncentraci, teplotě a způsobu provedení krystalizace a druhu anorganické soli. Pro podporu dobrého růstu krystalů je však důležité nezvyšovat příliš koncentraci anorganické soli během růstu. Obecně je koncentrace anorganické soli nejvýše 15 hmotn. %, zejména nejvýše 10 hmotn. % a preferována je koncentrace 3 až 5 hmotn. %. Proces podle předemného vynálezu je také výhodný tím, že operací smíchání vodné kapaliny s kyselinou se koncentrace anorganické soli příznivě zvýší s postupem krystalizace maleátové soli. Ačkoliv je koncentrace anorganické soli nevyhnutelně zvýšena a je získán dostatečný vysolovací efekt, vyžaduje-li to situace lze přidat další anorganickou sůl.

Vyloučené krystaly maleátové soli mohou být snadno ve vysokém výtěžku odděleny jednoduchou operací jako je filtrace bez speciálních postupů. Použití vodné kapaliny jako rozpouštědla ve výše uvedených procesech je výhodné také tím, že při přípravě maleátové soli enalaprilu může být účinně minimalizována kontaminace produktu anorganickou solí koexistující v systému bez použití jakýchkoli speciálních postupů.

Proces podle výše uvedeného postupu ve vodné kapalině je také výhodný v tom, že tvorba diketopiperazinového derivátu vzorce II



jako vedlejšího produktu, může být účinně omezena. Čištění podle výše uvedeného procesu je také účinné pro odstranění N-(1(S)-karboxy-3-fenylpropyl)-L-alanyl-L-prolinu vzorce III



který je dobře známou nečistotou produkovanou hydrolýzou ethoxykarbonylové skupiny enalaprilu a jeho obsah v získaném enalapril maleátu může být snížen na zanedbatelnou úroveň. Takto může být enalapril maleát získán jednoduchým způsobem, ve vysokém výtěžku, vysoké kvalitě a s nízkým obsahem těchto nečistot.

Předmětný vynález je více specificky vysvětlen pomocí následujících příkladů. Předmětný vynález však není na tyto příklady omezen.

Příklady provedení vynálezu

V uvedených příkladech byla čistota a obsah karboxyderivátu vzorce III a diketopiperazinu vzorce II měřena pomocí HPLC a určena pomocí absolutní kalibrační metody. Podmínky HPLC měření byly následující:

Kolona: FINEPAK SIL C18-5 (obchodní název, 4,6 mm x 25 cm, Nippon Bunkoh Kabushiki Kaisha).

Rozpouštědlo: 0,1 M KH_2PO_4 (pH 2,8)/ CH_3CN (70:30 v/v).

Průtok: 1,0 ml/min.

Teplota: 45 °C.

Detekce: UV 210 nm.

Příklad 1

K 200 ml vody při 20 °C bylo přidáno 56,2 g (0,114 mol) maleátové soli karbonyl-3-fenylpropyl)-L-alanyl-L-prolinu obsahující 0,2 hmot. % karboxyderivátu vzorce III. Maleát byl rozpuštěn ve vodě za míchání přidáním 32,1 g (0,241 mol) 30 hmotn. % vodného roztoku NaOH, čímž bylo pH nastaveno na hodnotu $6,0 \pm 0,5$ a roztok byl ochlazen na hodnotu 0 °C během 4 hodin. Vzniklá sraženina byla filtrována a promyta 70 ml studené vody při 0 až 3 °C. Získané mokré krystaly byly sušeny za vakua (20 až 50 °C, 30 → 1 mm Hg) za vzniku 51,0 g (výtěžek 91 %) maleátové soli N-(1(S)-ethoxykarbonyl-3-fenylpropyl)-L-alanyl-L-prolinu. Čistota produktu nebyla nižší než 99 %. Obsah karboxyderivátu i deketopiperazinu nebyl vyšší než 0,05 hmotn. %.

15 Příklad 2

K 120 ml vody při 30 °C bylo přidáno 33,0 g (0,067 mol) maleátové soli N-(1(S)-ethoxykarbonyl-3-fenylpropyl)-L-alanyl-L-prolinu obsahující 0,2 hmotn. % karboxyderivátu vzorce III. Maleát byl rozpuštěn ve vodě za míchání přidáním 18,1 g (0,136 mol) 30 hmotn. % vodného roztoku NaOH, čímž bylo pH nastaveno na hodnotu $6,0 \pm 0,5$. Vzniklý roztok byl zahřát na 60 °C a bylo přidáno během 2 hodin po kapkách 14,3 g (0,137 mol) koncentrované kyseliny chlorovodíkové a pH nastaveno na hodnotu $2,3 \pm 0,5$. Směs byla ochlazená na 0 °C během 4 hodin a bylo přidáno 12,0 g NaCl a míchání pokračovalo 2 hodiny. Vzniklá sraženina byla filtrována a promyta 40 ml studené vody při 0 až 3 °C. Získané mokré krystaly byly sušeny za vakua (20 až 50 °C, 30 mm → 1 mm Hg) za vzniku 30,4 g (výtěžek 92 %) maleátové soli N-(1(S)-ethoxykarbonyl-3-fenylpropyl)-L-alanyl-L-prolinu. Čistota produktu nebyla nižší než 99 %. Obsah karboxyderivátu i deketopiperazinu nebyl vyšší než 0,05 hmotn. %.

30 Příklad 3

K 180 ml vody při 30 °C bylo přidáno 59,7 g (0,121 mol) maleátové soli N-(1(S)-ethoxykarbonyl-3-fenylpropyl)-L-alanyl-L-prolinu obsahující 0,2 hmotn. % karboxyderivátu vzorce III. Maleát byl rozpuštěn ve vodě za míchání přidáním 32,4 g (0,243 mol) 30 hmotn. % vodného roztoku NaOH, čímž bylo pH nastaveno na hodnotu $6,0 \pm 0,5$. Vzniklý roztok byl přidán během 4 hodiny po kapkách ke 44,4 h (0,244 mol) 20 hmotn. % kyseliny chlorovodíkové s teplotou 60 °C a pH nastaveno na hodnotu $2,3 \pm 0,5$. Směs byla ochlazená na 0 °C během 3 hodin. Vzniklá sraženina byla filtrována a promyta dvakrát 70 ml studené vody při 0 až 3 °C. Získané mokré krystaly byly sušeny za vakua (20 až 50 °C, 30 mm → 1 mm Hg) za vzniku 55,2 g (výtěžek 92 %) maleátové soli N-(1(S)-ethoxykarbonyl-3-fenylpropyl)-L-alanyl-L-prolinu. Čistota produktu nebyla nižší než 99 %. Obsah karboxyderivátu i diketopiperazinu nebyl vyšší než 0,05 hmotn. %.

45 Příklad 4

K 155 ml vody při 40 °C bylo přidáno 59,7 g (0,121 mol) maleátové soli N-(1(S)-ethoxykarbonyl-3-fenylpropyl)-L-alanyl-L-prolinu obsahující 0,2 hmotn. % karboxyderivátu vzorce III. Maleát byl rozpuštěn ve vodě za míchání přidáním 16,2 g (0,122 mol) 30 hmotn. % vodného roztoku NaOH, čímž bylo pH nastaveno na hodnotu $5,2 \pm 0,5$. Vzniklý roztok byl přidán po kapkách k 46,7 g (0,121 mol) 30 hmotn. % maleinové kyseliny o teplotě 60 °C během 1 hodiny a pH nastaveno na hodnotu $2,5 \pm 0,5$. Směs byla ochlazená na 0 °C během 4 hodin. Vzniklá sraženina byla filtrována a promyta dvakrát 70 ml studené vody při 0 až 3 °C. Získané mokré krystaly byly sušeny za vakua (20 až 50 °C, 30 mm → 1 mm Hg) za vzniku 56,2 g (výtěžek

94 %) maleátové soli N-(1(S)-ethoxykarbonyl-3-fenylpropyl)-L-alanyl-L-prolinu. Čistota produktu nebyla nižší než 99 %. Obsah karboxyderivátu i diketopiperazinu nebyl vyšší než 0,05 hmotn. %.

- 5 K 200 g (0,177 mol) 22 hmotn. % roztoku maleátové soli N-(1(S)-ethoxykarbonyl-3-fenylpropyl)-L-alanyl-L-prolinu obsahující 0,2 hmotn. % karboxyderivátu vzorce III bylo během 1 hodiny přidáno při 20 °C 13,8 g (0,119 mol) maleinové kyseliny za současného rozpustného přidávání 30 hmotn. % vodného roztoku NaOH, čímž byla hodnota pH držena na $6,2 \pm 0,5$. Bylo použito 34,3 g (0,257 mol) 30 hmotn. % vodného roztoku NaOH. Vzniklý roztok byl přidán po
10 kapkách k 47,1 g (0,258 mol) 20 hmotn. % roztoku kyseliny chlorovodíkové o teplotě 60 °C během 6 hodin a pH nastaveno na hodnotu $2,3 \pm 0,5$. Směs byla ochlazená na 0 °C během 3 hodin. Vzniklá sraženina byla filtrována a promyta dvakrát 70 ml studené vody při 0 až 3 °C. Získané mokré krystaly byly sušeny za vakua (20 až 50 °C, 30 mm → 1 mm Hg) za vzniku 52,4 g (výtěžek 91 %) maleátové soli N-(1(S)-ethoxykarbonyl-3-fenylpropyl)-L-alanyl-L-prolinu. Čistota produktu nebyla nižší než 99 %. Obsah karboxyderivátu i diketopiperazinu nebyl
15 vyšší než 0,05 hmotn. %.

Srovnávací příklad

- 20 K 400 ml vody bylo přidáno 24,4 (0,050 mol) maleátové soli N-(1(S)-ethoxykarbonyl-3-fenylpropyl)-L-alanyl-L-prolinu obsahující 0,2 hmotn. % karboxyderivátu vzorce III a maleát rozpuštěn při 60 °C (pH $2,5 \pm 0,5$). Získaný roztok byl ochlazen za míchání na 0 °C během 4 hodin a dále míchán 2 hodiny. Vzniklá sraženina byla filtrována a promyta dvakrát 30 ml
25 studené vody při 0 až 3 °C. Získané mokré krystaly byly sušeny za vakua (20 až 50 °C, 30 mm → 1 mm Hg) za vzniku 17,8 g (výtěžek 73 %) maleátové soli N-(1(S)-ethoxykarbonyl-3-fenylpropyl)-L-alanyl-L-prolinu. Čistota produktu nebyla nižší než 99 %. Obsah karboxyderivátu i diketopiperazinu nebyl vyšší než 0,05 hmotn. %.

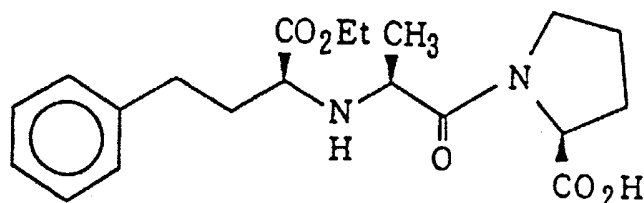
30

Průmyslová využitelnost

- Procesem podle předmětného vynálezu může být jednoduchým způsobem z vodné kapaliny krystalizován enalapril maleát o vysoké kvalitě a ve vysokém výtěžku. To znamená, že procesem
35 podle předmětného vynálezu může být enalapril maleát čištěn s efektivním odstraněním nečistot jako je karboxyderivát, za současného výhodného potlačení tvorby diketopiperazinového derivátu jako vedlejšího produktu.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob krystalizace soli kyseliny maleinové s N-(1(S)-ethoxykarbonyl-3-fenylpropyl)-L-alanyl-L-prolinem vzorce I



(I),

- vyznačující se tím, že se smíchá vodný roztok o pH ne nižším než 4 obsahující N-(1(S)-ethoxykarbonyl-3-fenylpropyl)-L-alanyl-L-prolin vzorce I, maleinovou kyselinu a bázi s dostatečným množstvím kyseliny pro konverzi v podstatě veškeré báze na neutrální sůl.
2. Způsob podle nároku 1, vyznačující se tím, že vzhledem N-(1(S)-ethoxykarbonyl-3-fenylpropyl)-L-alanyl-L-prolinu je přítomno ve vodném roztoku o pH ne nižším než 4 alespoň ekvimolární množství maleinové kyseliny a alespoň ekvivalentní množství báze.
3. Způsob podle nároku 1 nebo 2, vyznačující se tím, že vodný roztok o pH ne nižším než 4 je připraven rozpuštěním soli kyseliny maleinové s N-(1(S)-ethoxykarbonyl-3-fenylpropyl)-L-alanyl-L-prolinem vzorce I ve vodě při pH udržovaném báží na hodnotě ne nižší než 4.
4. Způsob podle nároku 1, 2 nebo 3, vyznačující se tím, že smíchání se provede přidáním kyseliny k vodnému roztoku pro konverzi báze na neutrální sůl.
5. Způsob podle nároku 1, 2 nebo 3, vyznačující se tím, že smíchání se provede přidáním vodného roztoku ke kyselině pro konverzi báze na neutrální sůl.
6. Způsob podle některého z nároků 1 až 5, vyznačující se tím, že báží je hydroxid alkalického kovu.
7. Způsob podle některého z nároků 1 až 6, vyznačující se tím, že kyselinou je minerální kyselina.
8. Způsob podle nároku 7, vyznačující se tím, že kyselinou je kyselina chlorovodíková.
9. Způsob podle některého z nároků 1 až 6, vyznačující se tím, že kyselinou je kyselina maleinová.
10. Způsob podle některého z nároků 1 až 9, vyznačující se tím, že uvedená maleátová sůl se krystalizuje za míchání vodného roztoku s kyselinou při teplotě 40 až 70 °C.
11. Způsob podle některého z nároků 1 až 10, vyznačující se tím, že pH vodného roztoku po skončení míchání s kyselinou je od 2 do 3.

Konec dokumentu