

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4307594号
(P4307594)

(45) 発行日 平成21年8月5日(2009.8.5)

(24) 登録日 平成21年5月15日(2009.5.15)

(51) Int. Cl. F 1
C07K 1/14 (2006.01) C07K 1/14
C07K 5/068 (2006.01) C07K 5/068

請求項の数 12 (全 16 頁)

(21) 出願番号	特願平10-212595	(73) 特許権者	501073862
(22) 出願日	平成10年7月28日(1998.7.28)		エボニック デグサ ゲーエムベーハー
(65) 公開番号	特開平11-92496		Evonik Degussa GmbH
(43) 公開日	平成11年4月6日(1999.4.6)		ドイツ連邦共和国 エッセン レリングハウザー シュトラッセ 1-11
審査請求日	平成17年7月28日(2005.7.28)		Rellinghauser Strasse 1-11, D-45128 Essen, Germany
(31) 優先権主張番号	19732839.3	(74) 代理人	100061815
(32) 優先日	平成9年7月30日(1997.7.30)		弁理士 矢野 敏雄
(33) 優先権主張国	ドイツ(DE)	(74) 代理人	100094798
			弁理士 山崎 利臣
		(74) 代理人	100099483
			弁理士 久野 琢也

最終頁に続く

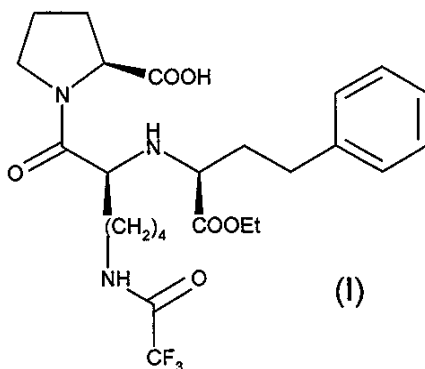
(54) 【発明の名称】 1 - [N2 - ((S - エトキシカルボニル) - 3 - フェニルプロピル) - N6 - トリフルオロアセチル] - L - リシル - L - プロリンの単離方法およびその単離生成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

LPE (1 - [N 2 - ((S) - エトキシカルボニル) - 3 - フェニルプロピル) - N 6 - トリフルオロアセチル] - L - リシル - L - プロリン) 製造プロセスの水溶液から、抽出および引き続き結晶化により式 I :

【化 1】

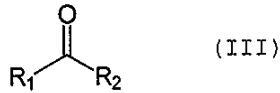


10

の LPE を単離するための方法において、LPE (I) の抽出に使用した溶剤または溶剤混合物が、結晶化に使用される溶剤または溶剤混合物の主要部分でもあり、かつ一般式 I I :

20

【化 2】



〔式中、 $R_1 = (C_1 \sim C_6)$ - アルキル、かつ

$R_2 = (C_1 \sim C_6)$ - アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ - アルコキシ〕

のエステルおよび/またはケトンから成る溶剤または溶剤混合物を、溶剤としての開鎖状脂肪族または脂環式炭化水素と一緒に混合し、その際、前記開鎖状脂肪族または脂環式炭化水素を抽出の前または後に溶剤または溶剤混合物に加えることを特徴とする、LPE製造プロセスの水溶液から、抽出および引き続く結晶化による式 I の LPE の単離方法。

10

【請求項 2】

抽出の前に、水性の生成物相を 0 から 3 . 5 までの pH において一種の溶剤または溶剤混合物を用いて処理し、引き続き水性の生成物相を分離する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

有機相中への LPE (I) の抽出の前に、かつ一種の溶剤または溶剤混合物を用いる水性の生成物相の処理の後に、0 から 3 . 5 の pH 範囲において活性炭精製を行う、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

水溶液からの LPE (I) の抽出を 3 . 9 から 4 . 8 までの pH 値において行う、請求項 1 から 3 までのいずれか 1 項に記載の方法。

20

【請求項 5】

有機 LPE 抽出溶液を結晶化の前に水を用いて 4 . 8 から 6 . 3 の pH において十分に洗浄し、水相を分離する、請求項 1 から 4 までのいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6】

LPE 抽出溶液を結晶化の前に共沸蒸留により脱水する、請求項 1 から 5 までのいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7】

抽出工程を 0 から 60 の間の温度において行う、請求項 4 または 5 に記載の方法。

【請求項 8】

溶剤混合物中における使用したエステルおよび/またはケトンと使用した開鎖状脂肪族または脂環式炭化水素の間の体積比率が、1 : 0 . 0 1 と 1 : 1 0 0 の間にある、請求項 1 から 7 までのいずれか 1 項に記載の方法。

30

【請求項 9】

結晶化の際の温度が - 4 0 と + 5 0 の間にある、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 0】

結晶化の後に、あらためて母液に対して開鎖状脂肪族または脂環式炭化水素を結晶化の完結のために加える、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 1 1】

結晶化の完結のために炭化水素添加の前に母液を濃縮する、請求項 1 0 に記載の方法。

40

【請求項 1 2】

透過回折計により測定して

6 . 7 2 4 1

9 . 4 8 5 1

1 1 . 9 0 3 4

1 6 . 3 0 7 4

1 7 . 8 7 2 2 (2 シータ)

における回折角を有する LPE (1 - [N 2 - ((S) - エトキシカルボニル) - 3 - フェニルプロピル) - N 6 - トリフルオロアセチル] - L - リシル - L - プロリン) 結晶体、その際、主回折角は 2 1 . 2 6 6 3 であり、回折角は主回折角に対して 3 0 % 以上の比

50

強度を有し、かつ2シータ値の許容限度は最大±10%である。

【発明の詳細な説明】

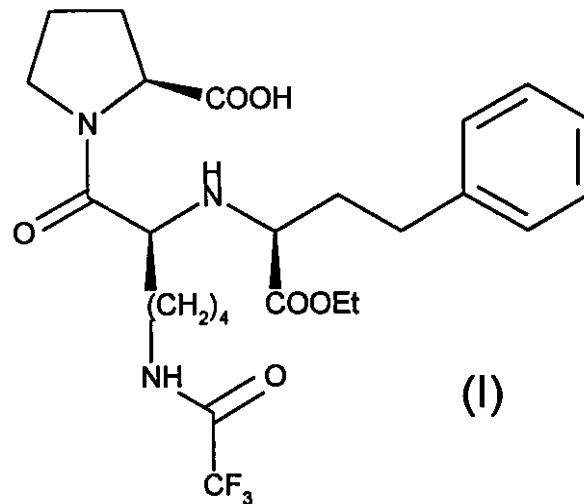
【0001】

【産業上の利用分野】

本発明は、1-[N²-((S)-エトキシカルボニル)-3-フェニルプロピル]-N⁶-トリフルオロアセチル]-L-リシル-L-プロリン(LPE、化合物I)の単離のための方法に関する。

【0002】

【化3】



10

20

【0003】

【従来の技術】

このタイプのN-置換アミノ酸は、血圧調節剤として作用するアンギオテンシン転換酵素(ACE)の抑制剤製造のための価値ある中間製品である。(I)は、1-[N²-((S)-カルボキシ)-3-フェニルプロピル]-L-リシル-L-プロリン(リシノプリルII)の直接の前製品であり、これは血圧抑制の際に優れた治療効果を有する(ゼストリル^(R)、コーリック(Coric)^(R)、プリニビル(Prinivil)^(R))。

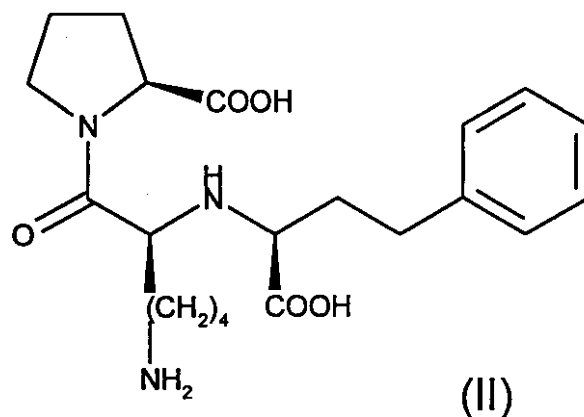
30

【0004】

化合物(I)は、従来の技術によると、2-オキソ-4-フェニル-酪酸エチルエステルのジペプチドLys(Tfa)-Proを用いる還元性アミノ化により得られる。

【0005】

【化4】



40

【0006】

J. Org. Chem. 1988, 53, 836~844には、次のような方法が記載さ

50

れている。これによると、(I)は、収率42%で、反応原系溶液の塩基性抽出、引き続く塩化メチレン中、pH4.6における生成物の抽出、および引き続くメチル-t-ブチルエーテルからシクロヘキサンへの溶剤交換による結晶化により得られる。

【0007】

欧州特許(E P)第0523449号明細書は、(I)の合成に関するものであり、実施例3によると、これが収率60%で得られている。この方法により得られる反応原系溶液の操作には、塩基性および1,1,1-トリクロロエタンを用いる酸性抽出工程の他に、メチル-t-ブチルエーテルからの結晶化が含まれる。

【0008】

基本的に、別の還元性アミノ化に基づかないで、有利性が低い化合物(I)の製造法も公知である〔欧州特許(E P)第0336368A2号明細書〕。この方法では、水性製品相を塩化メチレンを用いて抽出する。しかし、硫酸ナトリウム上で有機相を乾燥させた後、溶剤を結晶化のために再びメチル-t-ブチルエーテルに交換しなければならない。

10

【0009】

純粋のメチル-t-ブチルエーテルからの結晶化は、濾過が困難な結晶粒およびしばしば不利な収率に導く〔欧州特許(E P)第0645398A1号明細書〕。(I)を高濃度の溶液から結晶化させると、追加の再結晶が必要となる。結晶化の際の収率向上のために、シクロヘキサンの添加も記載されている(J. Org. Chem. 1988, 53, 836~844)。これでは、生成物の単離を工業的規模で著しく困難とする油状物の分離の危険がある。

20

【0010】

欧州特許(E P)第0645398A1号明細書には、種々の溶剤または溶剤混合物からの化合物(I)の結晶化の可能性を詳細に試験している。その際、メチル-t-ブチルエーテルまたはメチル-t-ブチルエーテル含有混合物を使用した場合に、結晶化の後の結晶の残留溶剤含有量が著しく高く、あるいは残留溶剤が結晶内に結合していることが認められる。このようにして得られたLPEの粗製品は、乾燥が著しく困難である。製品品質に影響を与えかねない長い乾燥時間(特に高温におけるDKP形成)、ならびに生成物の粘着傾向は、特にコストがかかる乾燥工程が必要となる。

【0011】

WO95/07928明細書から、抽出と引き続く結晶化による操作方法が公知になっている。これによると、pH範囲0~6.3において、LPE製造の原料を場合によれば数段の液体/液体抽出工程を用いて予備精製し、次いでメチル-t-ブチルエーテルとメチルシクロヘキサンとの混合物から低い温度において結晶化する。この場合にも、抽出と結晶化の間に溶剤交換が存在する。

30

【0012】

従来技術によるLPEの加工のための方法は、しばしば環境に危険な塩素化溶剤を使用し、かつ操作の間に溶剤を交換しなければならない、これは工業規模において完全な到達が困難であり、そのためにはっきりしない溶剤組成で結晶化に使用できるだけであるという欠点を有する。さらに、このような溶剤交換には、生成物の感受性のために温和な温度でなければならない、これは長い蒸留時間をそれ自体に伴っている。その上、従来技術の方法は、しばしば濾過が困難で、大量の残留溶剤を含む結晶に導く。このような生成物は、長い乾燥手順を要し、これは工業規模では焼きつきや粘着の制御が困難である。

40

【0013】

【発明が解決しようとする課題】

上記に記載して考察した従来技術を考慮して、簡単かつ経済的な方法により、LPE製造プロセスから得られる粗原料を水性生成物相からより良く単離でき、これは有利な沈殿物質の有利な結晶特性により、通常長く、LPEにストレスを与える乾燥時間の短縮に役立つような、LPE(I)の単離ための新規の方法の発見が本発明の目的であった。

【0014】

さらに本発明の課題は、この新規で簡単な単離方法を用いて、同程度の乾燥時間において

50

、残留溶剤含有量が従来技術より殊に良好な L P E 最終製品を生成させることでもある。

【 0 0 1 5 】

本発明の課題は、改善された L P E (I) でもある。

【 0 0 1 6 】

【課題を解決するための手段】

本発明の課題は、プロセス工学的に請求項 1 記載の特徴項部分により解決された。本発明の有利な方法変更は、請求項 1 に関する従属請求項の対象でもある。生成物に関しては、請求項 1 2 が解決方法を示す。

【 0 0 1 7 】

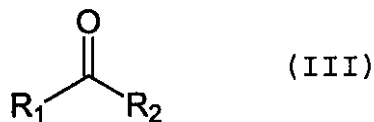
従来技術で製造された L P E 製造プロセスの製品水溶液から、溶剤または溶剤混合物を用いて L P E (I) を抽出し、引き続きこの溶剤または溶剤混合物を溶剤または溶剤混合物の主要溶剤として使用し、これから L P E (I) を結晶化させることにより、この方法および多数の経済的な方法を用いて、L P E から結晶化に達し、これは有利な結晶特性を特徴とする。このようにして生成した L P E は、結晶化の後に僅かな混入溶剤を有するだけであり、かつその完全に構成された結晶構造により、優れた濾過性を有する。混入した残留溶剤の低い含有量は、そのために同じ乾燥原料に対して従来技術の長い乾燥時間が著しく短縮できる原因となる。その際、このようにして製造された L P E は、従来技術と同程度に低い副生成物含有量を有するだけである。そのため、意外にも、L P E の簡単な抽出および結晶化の方法にもかかわらず、従来技術に対して有利に製品を製造でき、これはコスト的に有利な L P E 製造法の提供の原因である。

【 0 0 1 8 】

一般式 (I I I) :

【 0 0 1 9 】

【化 5】



【 0 0 2 0 】

のエステルおよび/またはケトンから成る溶剤または溶剤混合物を用いる L P E (I) の抽出および結晶化のためのこの新規の方法を実施すると殊に有利であり、その際、場合によればこの溶剤または溶剤混合物は、開鎖状脂肪族または脂環式炭化水素を溶剤として追加して混合する。

【 0 0 2 1 】

ここで、基 R_1 および R_2 は、有利には ($C_1 \sim C_6$) - アルキル基の群を表す。その際、これらの基は、線状でも分枝状でもよい。殊には、基は下記を含んでもよい。メチル、エチル、*n*-プロピル、イソ-プロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソ-ブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル。基 R_2 には、基 R_1 の基の群ならびに ($C_1 \sim C_6$) - アルコキシ基の群が含まれる。これらは線状でも分枝状でもよい。殊には R_2 には下記が許容される。メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソ-プロポキシ、*n*-ブトキシ、*sec*-ブトキシ、イソ-ブトキシ、*t*-ブトキシ、*n*-ペントキシ、*n*-ヘキソキシ。その際、溶剤または溶剤混合物と炭化水素との混合は、抽出の前でも後でも行ってよい。開鎖状脂肪族炭化水素として、炭素原子 5 ~ 9 個を有するものが該当する。これらは線状でも任意に分枝状であってもよい。脂環式炭化水素では、環は 5 ~ 7 員環を意味し、これは分枝状であってもよい ($C_1 \sim C_4$) - アルキル基により置換されていてもよい。特に有利な溶剤ならびに溶剤混合物としては、下記が知られている。

【 0 0 2 2 】

エステル - 酢酸エチル、酢酸 n - プロピル、酢酸 n - ブチル、プロピオン酸エチル、
 ケトン - メチルイソブチルケトン、ジエチルケトン、メチルイソプロピルケトン、
 脂肪族 - n - ペンタン、n - ヘキサン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン。

【 0 0 2 3 】

同様に、上記の溶剤の高級同族体も好適であり、その際、沸点の上昇およびこれによる湿った結晶体の乾燥特性の悪化に基づく当然の限界は存在する。殊に有利な溶剤混合物は、上記の殊に有利な溶剤のいかなる混合物であってもよい。

【 0 0 2 4 】

これらの溶剤および/または溶剤混合物は、有利には同様に水性生成物相の予備精製のために pH 0 ~ 3.5 で使用される。この予備精製は、有機相への L P E (I) の本来の抽出の前に行う。これにより、水性の生成物相に副生成物が少なくなる。抽出にも結晶化にも使用できる同じ溶剤および/または溶剤混合物を使用できることにより、有利なことには、溶剤および/または溶剤混合物が異なる場合の溶剤および/または溶剤混合物のための追加の貯蔵能力を準備する必要性が低くなる。同様に、これにより溶剤の再利用の可能性も著しく向上する。工業的プロセスにおいて、できるだけ少ない種類の溶剤を使用することは殊に有利である。

10

【 0 0 2 5 】

さらに、上記の溶剤処理の後、かつ L P E (I) の本来の抽出の前に、有機溶剤または溶剤混合物中に活性炭精製を 0 ~ 3.5 の同じ pH 範囲で実施することも本方法の一つの有利な実施態様である。これにより L P E (I) の抽出があらためて著しく改善される。

20

【 0 0 2 6 】

上記の水性の生成物相からの L P E (I) の抽出は、引き続き 3.5 ~ 6.3 の間の pH 範囲、殊に有利には 3.9 ~ 4.8 で実施する。特に有利には、このようにして得られた L P E (I) の有機溶液を結晶化の前に水を用いて pH 値 4.8 ~ 6.3、殊に有利には 5.7 ~ 6.0 の範囲内で十分に洗浄し、次いで水相を有機相から分離する。

【 0 0 2 7 】

本発明によると、L P E 抽出溶液は、引き続き結晶化の前に、場合によれば蒸留により共沸脱水してもよい。上記の溶剤ならびに溶剤混合物は、この際に水同伴媒体として作用する。

【 0 0 2 8 】

上記の抽出工程は、有利には温度 0 ~ 60 °C、有利には 20 ~ 50 °C、殊に有利には 35 ~ 45 °C で実施する。その際、溶剤混合物使用の場合には、エステルおよび/またはケトンと使用する脂肪族/脂環式炭化水素の体積比は、1 : 0.01 ~ 1 : 100、殊に有利には 1 : 0.5 ~ 1 : 2 の間の比を使用する。引き続き結晶化は、本発明によると温度 -40 °C ~ +50 °C の間で行う。結晶化の後に、有利には再度脂肪族ならびに脂環式炭化水素、例えば上記にすでに詳しく記載したものを母液の濃縮の後に、これに加えてもよい。これにより、再度の結晶化となり、その際、L P E (I) 75% 以上とすでに高い収率をさらに約 10% 上昇させることができる。

30

【 0 0 2 9 】

本発明は、新規かつ有利な結晶変性の特徴とする新規の L P E (I) も含む。従来の技術で製造された L P E (I) は、本発明で得られたものとは全く異なる X 線回折性を示す。S T O E 社/ダルムシュタットの透過回折計による X 線回折における重要で新しく異なる回折角を表 1 に示す。

40

【 0 0 3 0 】

【表 1】

表 1:

番号	2 シータ
1	6,7241
2	9,4851
3	11,9034
4	16,3074
5	17,8722

10

【0031】

回折計：透過式

モノクロメーター：わん曲Ge(III)

波長：1.540598 Cu

検出器：わん曲PSD

スキャンモード：透過/固定PSD/固定オメガ2シータスキャン

20

表1に記載した回折角は、ここで21.2663における主回折角に対していずれも比強度30%以上を有している。2シータ値の許容限度は最大±10%である。有利には偏り±5%であり、殊に有利には不正確度±1%である。通常、良く調整され、かつ良く校正された装置では、±0.02%単位以下の誤差が現れる。

【0032】

図1および2には、2種のLPE試料のX線図を対比している。図1は、従来の技術で製造〔欧州特許(EP)第0719279号明細書、比較例1、完全に乾燥した生成物〕したLPE(I)の回折角を示している。図2は、本発明の実施例8により得られた試料である。当然のことながら、実施例2~10のすべての試料のX線図は同じ回折分布および同じ相対強度を示す。

30

【0033】

この新規の結晶変性は、LPE(I)に殊に良好な濾過性を与える。

【0034】

本発明により、このようにして得られたLPE(I)の乾燥時間は、従来技術のものより著しく短い。従って、新規の結晶変性の発見は、LPE製造法を経済的に有利に実施できる可能性の原因となることができる。

【0035】

以下の実施例は、本発明を明確にするが、これを制限するものではない。

【0036】

【実施例】

40

比較例1:

1-[N²-((S-エトキシカルボニル)-3-フェニルプロピル)-N⁶-トリフルオロアセチル]-L-リシル-L-プロリン(化合物I)

操作:

代表的な副生成物類の他に、合計して希望するLPE-(SSS)-ジアステレオマー(I)150ミリモルが存在するように、操作のための使用量を選定した反応溶液を、真空中で浴温度45において十分に蒸発濃縮した。残留物を水1400ml中に取込み、真空中で短時間ストリッピングした。トルエン120mlおよび酢酸エチル30mlを加えた後、濃塩酸を用いてpH値を1に調整した。さらに10分間攪拌し、引き続き相を分離した。5において、水相をpH値4に調整し、これを酢酸エチル400mlを用いて

50

抽出した。相を分離し、有機相を水 110 ml と混合させ、カセイソーダ (50%) を用いて pH 値 5.8 に調整した。相分離の後、有機相を真空中で最高 33 のボトム温度で十分に濃縮した。ボトムをトルエン 125 ml と混合させ、さらに 120 g となるまで濃縮した。その後、メチル-t-ブチルエーテル 240 ml を加え、+4 まで冷却した。その際、結晶性沈殿が生成する。この結晶懸濁液にメチルシクロヘキサン 50 ml を 4 において 3 時間以内に滴下する。1 時間さらに攪拌、濾過、後洗浄および引き続き油ポンプ真空中、4 時間、室温で乾燥させた。

【0037】

収量：67.7 g (理論量の 85.2%)

分析値

【0038】

【表 2】

SSS-ジアステレオマー含有量 [重量%]	融点 [°C]	残留溶剤 [mg/kg]	$[\alpha]_{25/D}$ (c = 1 MeOH/ 0,1N HCl) [度]
92,0(+/- 0,4)	測定せず	6400 トルエン 49100 メチル-t-ブチル エーテル 770 メチルシクロヘキサン	-24,0

【0039】

実施例 2 :

1 - [N² - ((S-エトキシカルボニル) - 3 - フェニルプロピル) - N⁶ - トリフルオロアセチル] - L - リシル - L - プロリン (化合物 I)

欧州特許出願 (EP) 第 0523449 号明細書の 10 頁、実施例 3 による還元性アミノ化を実施した。

【0040】

操作 :

代表的な副生成物類の他に、合計して希望する LPE - (SSS) - ジアステレオマー (I) 150 ミリモルが存在するように、操作のための使用量を選定した反応溶液を、真空中で浴温度 45 において十分に蒸発濃縮した。残留物を水 1400 ml 中に取込み、真空中で短時間ストリップングした。トルエン 120 ml および酢酸エチル 30 ml を加えた後、濃塩酸を用いて pH 値を 1 に調整した。さらに 10 分間攪拌し、引き続き相を分離した。40 において、水相を pH 値 4 に調整し、これを酢酸エチル 450 ml を用いて抽出した。相を分離し、有機相を水 110 ml と混合させ、カセイソーダ (50%) を用いて pH 値 5.8 に調整した。相分離の後、有機相にメチルシクロヘキサン 235 ml を加え、真空中で最高 40 のボトム温度で 290 g となるまで濃縮した。ボトムを -5 に冷却した。その際生成した結晶性沈殿を濾過、後洗浄および引き続き油ポンプ真空中、4 時間、室温で乾燥させた。

【0041】

収量：48.0% (理論量の 60.5%)

分析値

【0042】

【表 3】

SSS-ジアステ レオマー含有量 【重量%】	融 点 [°C]	残 留 溶 剤 [mg/kg]	[α] 25/D (c = 1 MeOH/ 0,1N HCl) [度]
98,3(+ - 0,3)	85 - 90	検出されず 酢酸エチル 126 メチルシクロヘキサン	-25,2

10

【 0 0 4 3 】

実施例 3 :

1 - [N² - ((S - エトキシカルボニル) - 3 - フェニルプロピル) - N⁶ - トリフル
オロアセチル] - L - リシル - L - プロリン (化合物 I)

欧州特許出願 (E P) 第 0 5 2 3 4 4 9 号明細書の 1 0 頁、実施例 3 による還元性アミノ
化を実施した。

【 0 0 4 4 】

操作 :

代表的な副生成物類の他に、合計して希望する L P E - (S S S) - ジアステレオマー (I) 1 5 0 ミリモルが存在するように、操作のための使用量を選定した反応溶液を、真空中で浴温度 4 5 において十分に蒸発濃縮した。残留物を水 1 4 0 0 m l 中に取込み、真空中で短時間ストリップングした。トルエン 1 2 0 m l および酢酸エチル 3 0 m l を加えた後、濃塩酸を用いて p H 値を 1 に調整した。さらに 1 0 分間攪拌し、引き続き相を分離した。4 0 において、水相を p H 値 4 に調整し、これをプロピオン酸エチル 4 5 0 m l を用いて抽出した。相を分離し、有機相を水 1 1 0 m l と混合させ、カセイソーダ (5 0 %) を用いて p H 値 5 . 8 に調整した。相分離の後、有機相にメチルシクロヘキサン 2 2 5 m l を加え、真空中で最高 4 0 のボトム温度で 2 7 0 g となるまで濃縮した。ボトムをメチルシクロヘキサン 2 5 0 m l と混合し、+ 5 に冷却した。その際生成した結晶性沈殿を濾過、後洗浄および引き続き油ポンプ真空中、4 時間、室温で乾燥させた。

20

30

【 0 0 4 5 】

収量 : 5 9 . 9 % (理論量の 7 5 . 4 %)

分析値

【 0 0 4 6 】

【 表 4 】

SSS-ジアステ レオマー含有量 【重量%】	融 点 [°C]	残 留 溶 剤 [mg/kg]	[α] 25/D (c = 1 MeOH/ 0,1N HCl) [度]
96,8(+ - 0,8)	87 - 90	< 20 プロピオン酸エチル 598 メチルシクロヘキサン	-25,5

40

【 0 0 4 7 】

実施例 4 :

50

1 - [N² - ((S - エトキシカルボニル) - 3 - フェニルプロピル) - N⁶ - トリフルオロアセチル] - L - リシル - L - プロリン (化合物 I)

欧州特許出願 (E P) 第 0 5 2 3 4 4 9 号明細書の 1 0 頁、実施例 3 による還元性アミノ化を実施した。

【 0 0 4 8 】

操作 :

代表的な副生成物類の他に、合計して希望する L P E - (S S S) - ジアステレオマー (I) 1 5 0 ミリモルが存在するように、操作のための使用量を選定した反応溶液を、真空中で浴温度 4 5 において十分に蒸発濃縮した。残留物を水 1 4 0 0 m l 中に取込み、真空中で短時間ストリッピングした。トルエン 1 2 0 m l および酢酸エチル 3 0 m l を加えた後、濃塩酸を用いて p H 値を 1 に調整した。さらに 1 0 分間攪拌し、引き続き相を分離した。4 0 において、水相を p H 値 4 に調整し、これを酢酸 n - プロピル 4 5 0 m l を用いて抽出した。相を分離し、有機相を水 1 1 0 m l と混合させ、カセイソーダ (5 0 %) を用いて p H 値 5 . 8 に調整した。相分離の後、有機相に n - ヘキサン 3 0 0 m l を加え、真空中で最高 4 0 のボトム温度で 2 4 0 g となるまで濃縮した。ボトムに n - ヘキサン 2 0 6 m l を加え、+ 5 まで冷却した。その際、結晶性沈殿が生成し、濾過、後洗浄および引き続き油ポンプ真空中、4 時間、室温で乾燥させた。

【 0 0 4 9 】

収量 : 5 4 . 8 % (理論量の 6 9 . 0 %)

分析値

【 0 0 5 0 】

【 表 5 】

SSS-ジアステレオマー含有量 [重量%]	融 点 [°C]	残留溶剤 [mg/kg]	[α] _D 25/D (c = 1 MeOH/ 0,1N HCl) [度]
97,0 (+- 0,6)	87 - 91	< 20 酢酸 n-プロピル 43 n-ヘキサン	-25,4

【 0 0 5 1 】

実施例 5 :

1 - [N² - ((S - エトキシカルボニル) - 3 - フェニルプロピル) - N⁶ - トリフルオロアセチル] - L - リシル - L - プロリン (化合物 I)

欧州特許出願 (E P) 第 0 5 2 3 4 4 9 号明細書の 1 0 頁、実施例 3 による還元性アミノ化を実施した。

【 0 0 5 2 】

操作 :

代表的な副生成物類の他に、合計して希望する L P E - (S S S) - ジアステレオマー (I) 1 5 0 ミリモルが存在するように、操作のための使用量を選定した反応溶液を、真空中で浴温度 4 5 において十分に蒸発濃縮した。残留物を水 1 4 0 0 m l 中に取込み、真空中で短時間ストリッピングした。トルエン 1 2 0 m l および酢酸エチル 3 0 m l を加えた後、濃塩酸を用いて p H 値を 1 に調整した。さらに 1 0 分間攪拌し、引き続き相を分離した。4 0 において、水相を p H 値 4 に調整し、これをプロピオン酸エチル 4 5 0 m l を用いて抽出した。相を分離し、有機相を水 1 1 0 m l と混合させ、カセイソーダ (5 0 %) を用いて p H 値 5 . 8 に調整した。相分離の後、有機相を真空中で最高 4 0 のボト

△温度で230gとなるまで濃縮した。ボトムにシクロヘキサン275mlを加え、+5
まで冷却した。その際、結晶性沈殿が生成し、濾過、後洗浄および引き続き油ポンプ真
空中、4時間、室温で乾燥させた。

【0053】

収量：60.0%（理論量の75.6%）

分析値

【0054】

【表6】

SSS-ジアステ レオマー含有量 [重量%]	融 点 [°C]	残留溶剤 [mg/kg]	[α] 25/D (c = 1 MeOH/ 0,1N HCl) [度]
97,4(+/- 0,8)	87 - 91	< 20 プロピオン酸エチル 524シクロヘキサン	-25,3

10

20

【0055】

実施例6：

1 - [N² - ((S - エトキシカルボニル) - 3 - フェニルプロピル) - N⁶ - トリフル
オロアセチル] - L - リシル - L - プロリン (化合物 I)

欧州特許出願 (EP) 第 0 5 2 3 4 4 9 号明細書の 1 0 頁、実施例 3 による還元性アミノ
化を実施した。

【0056】

操作：

代表的な副生成物類の他に、合計して希望する L P E - (S S S) - ジアステレオマー (
I) 1 5 0 ミリモルが存在するように、操作のための使用量を選定した反応溶液を、真空
中で浴温度 4 5 において十分に蒸発濃縮した。残留物を水 1 4 0 0 m l 中に取込み、真
空中で短時間ストリッピングした。トルエン 1 2 0 m l および酢酸エチル 3 0 m l を加え
た後、濃塩酸を用いて p H 値を 1 に調整した。さらに 1 0 分間攪拌し、引き続き相を分離
した。4 0 において、水相を p H 値 4 に調整し、これを酢酸 n - プロピル 4 5 0 m l を
用いて抽出した。相を分離し、有機相を水 1 1 0 m l と混合させ、カセイソーダ (5 0 %
) を用いて p H 値 5 . 8 に調整した。相分離の後、有機相を真空中で最高 4 0 のボトム
温度で 2 0 0 g となるまで濃縮した。ボトムにシクロヘキサン 2 7 0 m l を加え、+ 5
まで冷却した。その際、結晶性沈殿が生成し、濾過、後洗浄および引き続き油ポンプ真空
中、4時間、室温で乾燥させた。

30

【0057】

収量：56.5%（理論量の71.2%）

分析値

【0058】

【表7】

40

SSS-ジアステレオマー含有量 [重量%]	融点 [°C]	残留溶剤 [mg/kg]	[α] 25/D (c = 1 MeOH/ 0,1N HCl) [度]
97,6(+ - 0,2)	87 - 91	< 20 酢酸n-プロピル 253 シクロヘキサン	-25,4

10

【0059】

実施例7:

1 - [N² - ((S - エトキシカルボニル) - 3 - フェニルプロピル) - N⁶ - トリフルオロアセチル] - L - リシル - L - プロリン (化合物 I)

欧州特許出願 (EP) 第0523449号明細書の10頁、実施例3による還元性アミノ化を実施した。

【0060】

操作:

代表的な副生成物類の他に、合計して希望するLPE - (SSS) - ジアステレオマー (I) 150ミリモルが存在するように、操作のための使用量を選定した反応溶液を、真空中で浴温度45において十分に蒸発濃縮した。残留物を水1400ml中に取込み、真空中で短時間ストリッピングした。トルエン120mlおよび酢酸エチル30mlを加えた後、濃塩酸を用いてpH値を1に調整した。さらに10分間攪拌し、引き続き相を分離した。40において、水相をpH値4に調整し、これをメチルイソブチルケトン450mlを用いて抽出した。相を分離し、有機相を水110mlと混合させ、カセイソーダ(50%)を用いてpH値5.8に調整した。相分離の後、有機相を真空中で最高40のボトム温度で230gとなるまで濃縮した。ボトムにメチルシクロヘキサン185mlを加え、+5まで冷却した。その際、結晶性沈殿が生成し、濾過、後洗浄および引き続き油ポンプ真空中、4時間、室温で乾燥させた。

20

30

【0061】

収量: 56.1% (理論量の70.6%)

分析値

【0062】

【表8】

SSS-ジアステレオマー含有量 [重量%]	融点 [°C]	残留溶剤 [mg/kg]	[α] 25/D (c = 1 MeOH/ 0,1N HCl) [度]
97,6(+ - 0,6)	87 - 91	91 メチルイソブチルケトン 253 シクロヘキサン	-25,5

40

【0063】

50

実施例 8 :

1 - [N² - ((S - エトキシカルボニル) - 3 - フェニルプロピル) - N⁶ - トリフルオロアセチル] - L - リシル - L - プロリン (化合物 I)

欧州特許出願 (E P) 第 0 5 2 3 4 4 9 号明細書の 1 0 頁、実施例 3 による還元性アミノ化を実施した。

【 0 0 6 4 】

操作 :

代表的な副生成物類の他に、合計して希望する L P E - (S S S) - ジアステレオマー (I) 1 5 0 ミリモルが存在するように、操作のための使用量を選定した反応溶液を、真空中で浴温度 4 5 において十分に蒸発濃縮した。残留物を水 1 4 0 0 m l 中に取込み、真空中で短時間ストリッピングした。トルエン 1 2 0 m l および酢酸エチル 3 0 m l を加えた後、濃塩酸を用いて p H 値を 1 に調整した。さらに 1 0 分間攪拌し、引き続き相を分離した。4 0 において、水相を p H 値 4 に調整し、これをメチルイソブチルケトン 4 5 0 m l を用いて抽出した。相を分離し、有機相を水 1 1 0 m l と混合させ、カセイソーダ (5 0 %) を用いて p H 値 5 . 8 に調整した。相分離の後、有機相を真空中で最高 4 0 のボトム温度で 1 8 5 g となるまで濃縮した。ボトムにシクロヘキサン 2 3 5 m l を加え、+ 5 まで冷却した。その際、結晶性沈殿が生成し、濾過、後洗浄および引き続き油ポンプ真空中、4 時間、室温で乾燥させた。

【 0 0 6 5 】

収量 : 6 0 . 5 % (理論量の 7 6 . 2 %)

分析値

【 0 0 6 6 】

【 表 9 】

SSS-ジアステレオマー含有量 [重量%]	融点 [°C]	残留溶剤 [mg/kg]	[α] 25/D (c = 1 MeOH/ 0, 1N HCl) [度]
98, 4 (+- 0, 5)	87 - 91	207 メチルイソブチルケトン 226 シクロヘキサン	-25, 4

【 0 0 6 7 】

実施例 9 :

1 - [N² - ((S - エトキシカルボニル) - 3 - フェニルプロピル) - N⁶ - トリフルオロアセチル] - L - リシル - L - プロリン (化合物 I)

欧州特許出願 (E P) 第 0 5 2 3 4 4 9 号明細書の 1 0 頁、実施例 3 による還元性アミノ化を実施した。

【 0 0 6 8 】

操作 :

代表的な副生成物類の他に、合計して希望する L P E - (S S S) - ジアステレオマー (I) 1 5 0 ミリモルが存在するように、操作のための使用量を選定した反応溶液を、真空中で浴温度 4 5 において十分に蒸発濃縮した。残留物を水 1 4 0 0 m l 中に取込み、真空中で短時間ストリッピングした。メチルイソブチルケトン 4 5 m l およびシクロヘキサン 4 5 m l を加えた後、濃塩酸を用いて p H 値を 1 に調整した。さらに 1 0 分間攪拌し、引き続き相を分離した。4 0 において、水相を p H 値 4 に調整し、これをメチルイソブ

チルケトン 450 ml を用いて抽出した。相を分離し、有機相を水 110 ml と混合させ、カセイソーダ (50%) を用いて pH 値 5.8 に調整した。相分離の後、有機相を真空中で最高 40 のボトム温度で 185 g となるまで濃縮した。ボトムにシクロヘキサン 235 ml を混合させ、+5 まで冷却した。その際、結晶性沈殿が生成し、濾過、後洗浄および引き続き油ポンプ真空中、4 時間、室温で乾燥させた。

【0069】

収量：61% (理論量の 76.8%)

分析値

【0070】

【表10】

10

SSS-ジアステレオマー含有量 [重量%]	融点 [°C]	残留溶剤 [mg/kg]	[α] 25/D (c = 1 MeOH/ 0, 1N HCl) [度]
98,6 (+- 0,4)	87 - 91	215 メチルイソブチルケトン 280 シクロヘキサン	-25,6

20

【0071】

実施例 10:

1 - [N² - (S - エトキシカルボニル) - 3 - フェニルプロピル) - N⁶ - トリフルオロアセチル] - L - リシル - L - プロリン (化合物 I)

欧州特許出願 (EP) 第 0523449 号明細書の 10 頁、実施例 3 による還元性アミノ化を実施した。

【0072】

操作:

代表的な副生成物類の他に、合計して希望する LPE - (SSS) - ジアステレオマー (I) 150 ミリモルが存在するように、操作のための使用量を選定した反応溶液を、真空中で浴温度 45 において十分に蒸発濃縮した。残留物を水 1400 ml 中に取込み、真空中で短時間ストリッピングした。メチルイソブチルケトン 45 ml およびシクロヘキサン 45 ml を加えた後、濃塩酸を用いて pH 値を 1 に調整した。さらに 10 分間攪拌し、引き続き相を分離した。40 において、水相を pH 値 4 に調整し、これをメチルイソブチルケトン 450 ml を用いて抽出した。相を分離し、有機相を水 110 ml と混合させ、カセイソーダ (50%) を用いて pH 値 5.8 に調整した。相分離の後、有機相を真空中で最高 40 のボトム温度で 160 g となるまで濃縮した。ボトムにシクロヘキサン 175 ml を混合させ、+5 まで冷却した。その際、結晶性沈殿が生成した。その際、結晶性沈殿が生成した。この結晶懸濁液にシクロヘキサン 103 ml を 5 において、1.5 時間以内に滴下した。1 時間さらに攪拌し、濾過、後洗浄および引き続き油ポンプ真空中、4 時間、室温で乾燥させた。

30

40

【0073】

収量：66.0% (理論量の 83.1%)

分析値

【0074】

【表11】

SSS-ジアステ レオマー含有量 [重量%]	融 点 [°C]	残留溶剤 [mg/kg]	[α] 25/D (c = 1 MeOH/ 0,1N HCl) [度]
97,4 (+- 0,3)	87 - 91	167 メチルイソブチルケトン 218 シクロヘキサン	-25,6

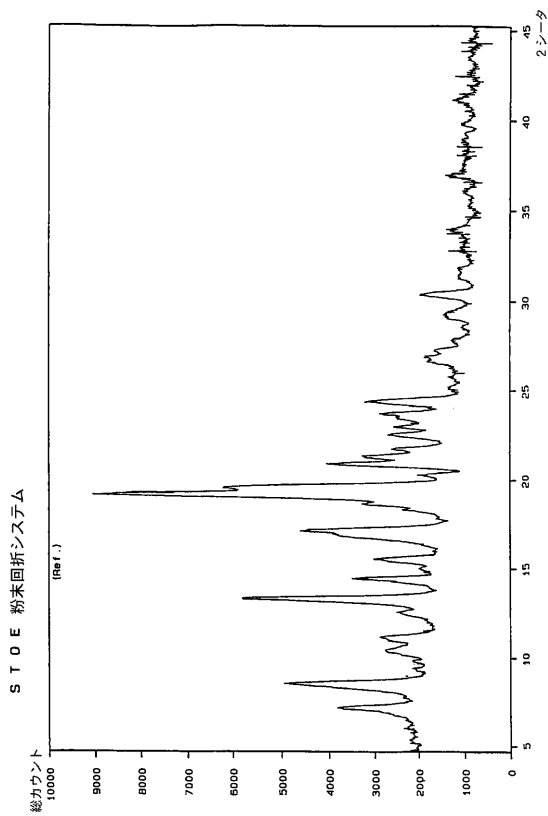
10

【図面の簡単な説明】

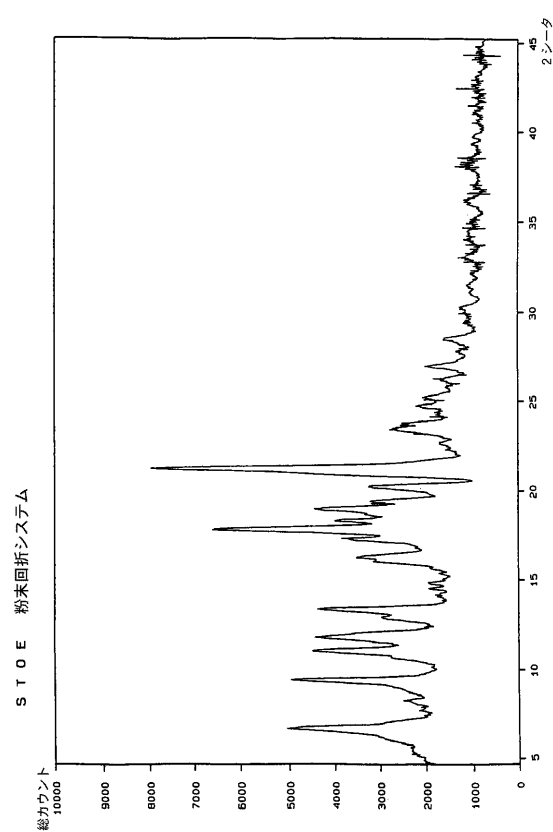
【図 1】従来の技術で製造した L P E (I) の回折角を表す図

【図 2】本発明の実施例 8 で製造した L P E (I) の回折角を表す図

【図 1】



【図 2】



フロントページの続き

- (74)代理人 100114890
弁理士 アインゼル・フェリックス＝ラインハルト
- (74)代理人 230100044
弁護士 ラインハルト・アインゼル
- (72)発明者 マティアス コッテンハーン
ドイツ連邦共和国 フライゲリヒト ブリュッケンシュトラッセ 9
- (72)発明者 ローラント メラー
ドイツ連邦共和国 ハマースバッハ ハウプトシュトラッセ 6 5
- (72)発明者 ミヒャエル クラフト
ドイツ連邦共和国 ローデンバッハ アカーツィエンヴェーク 1 3
- (72)発明者 カールハインツ ドラウツ
ドイツ連邦共和国 フライゲリヒト ツア マリーエンルーエ 1 3
- (72)発明者 クラウス シュティンゲル
ドイツ連邦共和国 アルツェナウ ブーヘンヴェーク 2

審査官 吉田 知美

- (56)参考文献 特表平09 - 501697 (JP, A)
特開平05 - 201882 (JP, A)
国際公開第94 / 015957 (WO, A1)
特開昭61 - 036297 (JP, A)
特開平08 - 253497 (JP, A)
特開平08 - 283289 (JP, A)
J.Org. Chem., 1988年, Vol.53, p.836-844

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07K 1/14
C07K 1/30
C07K 5/068
CA(STN)