

(12)

PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 199/96

(51) Int.Cl.⁶ : **C07C 229/36**
C07C 227/42

(22) Anmeldetag: 5. 2.1996

(42) Beginn der Patentdauer: 15.11.1996

(45) Ausgabetag: 25. 7.1997

(73) Patentinhaber:

DSM CHEMIE LINZ GMBH
A-4021 LINZ, OBERÖSTERREICH (AT).

(72) Erfinder:

HACKL KURT A. DIPL.ING. DR.
LINZ, OBERÖSTERREICH (AT).
SCHALLER JOSEF
LINZ, OBERÖSTERREICH (AT).

(54) VERBESSERTES VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON REINEM (S,S)-N-(1-ETHOXYCARBONYL-3-PHENYLPROPYL)-ALANIN

(57) Verfahren zur Herstellung von reinem (S,S)-N-(1-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-alanin bei welchem verunreinigtes (S,S)-N-(1-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-alanin in Wasser suspendiert, durch Erhitzen auf Siedetemperatur gelöst und durch Abfiltrieren von unlöslichen Verunreinigungen abgetrennt und im Anschluß daran das gewünschte Endprodukt durch Abkühlen ausgefällt, abfiltriert und getrocknet wird.

(S,S)-N-(1-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)alanin (ECPA) ist eine wesentliche Vorstufe in der Synthese von verschiedenen blutdrucksenkenden Wirkstoffen vom Typ der Angiotensin Converting Enzyme-Inhibitors (ACE-Hemmer), wie etwa Enalapril, Enalaprilat, Ramipril, Delapril u. a.. In der Literatur sind bereits mehrere Herstellungsverfahren für ECPA beschrieben. ECPA wird beispielsweise durch Hydrierung von (S,S)-N-(1-Ethoxycarbonyl-3-oxo-3-phenylpropyl)-alaninester (EOPAE) erhalten. Dieser Teilschritt in der Synthese von ACE-Hemmern ist bereits aus der Literatur, beispielsweise aus Tetrahedron Letter, Vol. 25 (11) S. 1143 - 1146, 1984, bekannt.

Eine weitere Herstellungsmöglichkeit geht, gemäß DE-OS 35 42 735, von Ethyl-2-oxo-4-phenylbutyrat aus, das mit L-Alanin in Anwesenheit von Reduktionsmitteln, wie Natriumcyanoborhydrid oder Wasserstoff und einem Katalysator und einem Trocknungsmittel in einem polaren Lösungsmittel zu ECPA umgesetzt wird. Aus Organic Preparations and Procedures Int. 20 (2) 109 - 115 (1988) ist eine dritte Variante bekannt, wonach ein Ethylester des Alanins entweder mit tert. Butyl-2-brompropionate oder Benzyl-2-brompropionat in Anwesenheit von Triethylamin mittels Rückflußkochen in CH₃CN umgesetzt wird. Der so erhaltene Ester wird sodann mittels HCl/p-Dioxan oder durch katalytische Hydrogenolyse mit Ethanol in Anwesenheit von 10 % Pd/C in ECPA überführt.

Das Problem bei diesen Verfahren liegt jedoch in der Isolierung des Produktes und zwar in Hinsicht auf die Reinheit des erhaltenen ECPA. Das nach Zusatz einer Base entweder ausfallende oder durch Extraktion erhaltene Rohprodukt enthält oft über 5 Gew.% an Verunreinigungen und muß daher noch durch Kristallisation, beispielsweise wie im Stand der Technik beschrieben, mit Ethylacetat gereinigt werden. Unter den bisher bekannten Reaktionsbedingungen, tritt jedoch das Hydrolyseprodukt (S,S)-N-(1-Carboxyl-3-phenylpropyl) alanin als Nebenprodukt auf, das auch durch wiederholte Umkristallisation aus Ethylacetat nicht beseitigt werden kann.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es demnach, ein verbessertes Verfahren insbesondere zur Aufarbeitung der Reaktionslösungen zu finden, das die Bildung des Hydrolyseproduktes verhindert, bzw. die weitgehende Entfernung aus dem gewünschten Endprodukt ermöglicht. Unerwarteterweise konnte diese Aufgabe ohne Verwendung eines organischen Extraktiosmittels, durch eine Umkristallisation aus Wasser gelöst werden.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist demnach ein verbessertes Verfahren zur Herstellung von reinem (S,S)-N-(1-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-alanin, das dadurch gekennzeichnet ist, daß verunreinigtes, rohes (S,S)-N-(1-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-alanin in Wasser suspendiert, durch Erhitzen auf Siedetemperatur gelöst und durch Abfiltrieren von unlöslichen Verunreinigungen abgetrennt und im Anschluß daran das gewünschte Endprodukt durch Abkühlen ausgefällt, abfiltriert und getrocknet wird.

Das erfindungsgemäße Verfahren geht von verunreinigtem, rohem (S,S)-N-(1-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-alanin das gemäß dem Stand der Technik erhalten wurde aus. Das verunreinigte ECPA wird dabei erfindungsgemäß in Wasser suspendiert und durch Erhitzen auf Siedetemperatur gelöst. Bevorzugt wird in soviel Wasser suspendiert, sodaß sich das gesamte ECPA löst. Zu große Wassermengen sind nicht zu empfehlen, da dies zu mehr Verlust bei der Umkristallisation führt. Die heiße Lösung wird sodann filtriert, um unlösliche Verunreinigungen abzutrennen. Im Anschluß daran wird unter Rühren auf etwa 0 bis 20 °C, bevorzugt 5 bis 15 °C gekühlt, das ausgefallene reine ECPA abfiltriert oder abgesaugt und getrocknet.

Bevorzugt wird von einer beispielsweise gemäß Tetrahedron Letters, Vol. 25 (11), S. 1143 - 1146, 1984 oder gemäß Beispiel 12 aus EP- 0 190 687, durch katalytische Hydrierung von EOPAE in Essigsäure unter Zusatz katalytischer Mengen an Schwefelsäure erhaltenen Hydrierlösung ausgegangen. Zur Isolierung des gewünschten Endproduktes wird dabei zuerst der Katalysator abgetrennt und das Lösungsmittel Essigsäure destillativ, beispielsweise durch Abrotieren im Vakuum, entfernt. Der so erhaltene ölige Rückstand wird sodann in Wasser aufgenommen, wobei bevorzugt soviel Wasser zugegeben wird, daß eine 40 bis 70 %ige besonders bevorzugt eine 50 bis 60 %ige Lösung, bezogen auf das im Rückstand enthaltene Sulfat, erhalten wird. Anschließend wird durch den Zusatz einer Base ein pH-Wert von etwa 2 bis 5, bevorzugt von etwa 3 bis 4, eingestellt. Als Base eignen sich bevorzugt Natriumhydroxyd, Kaliumhydroxyd, Natrium- oder Kaliumcarbonat oder -hydrogencarbonat, wobei auch Mischungen derselben eingesetzt werden können. Die so erhaltene Lösung oder Suspension wird sodann unter Rühren auf etwa 0 bis 20 °C, bevorzugt 5 bis 15 °C, für eine Zeitraum von etwa 10 bis 120 Minuten gekühlt und das ausgefallene Produkt abgesaugt oder abfiltriert. ECPA wird dann wie oben beschrieben, in Wasser suspendiert und durch Erhitzen auf Siedetemperatur gelöst. Die Menge an Wasser kann dabei variieren und hängt von der zu lösenden Menge an ECPA ab. Es sollte dabei wiederum bevorzugt soviel Wasser verwendet werden, daß sich das gesamte ECPA gerade löst. Die heiße Lösung wird sodann analog oben beschriebenem Verfahren zur Abtrennung von unlöslichen Verunreinigungen filtriert, etwa über eine Glassinternutsche, und im Anschluß daran unter Rühren auf etwa 0 bis 20 °C, bevorzugt 5 bis 15 °C gekühlt. Das ausgefallene Produkt ECPA wird abfiltriert oder abgesaugt und bevorzugt im Vakuumtrockenschrank bei 30 bis 50 °C, bevorzugt bei etwa 40 °C,

getrocknet.

Durch das erfindungsgemäße Verfahren wird ECPA in einer Ausbeute von über 85% mit einer Reinheit von bis zu 99,9 % erhalten, wobei der Anteil an dem Hydrolyseprodukt (S,S)-N-(1-Carboxyl-3-phenylpropyl)alanin sowie an dem R,S-Isomeren jeweils unter 0,1 % liegt.

5

Beispiel 1

80 g (0,21 mol) (S,S)-N-(1-Ethoxycarbonyl-3-oxo-3-phenylpropyl)alaninbenzylester wurden in 900 ml Essigsäure gelöst und mit 21,6 g (0,21 mol) konzentrierter Schwefelsäure versetzt.

10 Anschließend wurden 5 Stück Palladiumkatalysatoren der Fa. Degussa (Festbett groß) zugegeben und bei 35 °C und 8 L Umlauf/min 2 Stunden lang hydriert, bis keine H₂-Aufnahme mehr erfolgte.

Von der so erhaltenen Hydrierlösung wurde Essigsäure im Vakuum (etwa 10 mbar) bei 40 °C abrotiert, worauf 121,3 g Rohprodukt erhalten wurden, die sodann mit 200 ml Wasser verdünnt wurden. Anschließend wurden 500 ml 1N NaOH zugegeben, worauf sich ein pH-Wert von 3,5 einstellte. Die Reaktionsmischung
15 wurde dann 1 Stunde unter Eiskühlung auf 10 °C unter Rühren gekühlt und das ausgefallene Produkt abgesaugt. Der Feststoff wurde in 800 ml Wasser heiß gelöst, heiß über eine Glassinternutsche filtriert und anschließend 1 Stunde unter Eiskühlung auf 10 °C unter Rühren gekühlt. Das ausgefallene (S,S)-N-(Ethoxycarbonyl-3-oxo-phenylpropyl)alanin (81,7 g) wurde abgesaugt und im Vakuumtrockenschrank bei 40 °C getrocknet.

20 Ausbeute: 51,1 g (87,7 % d. Th.)
Schmelzpunkt: 148,4 - 148,9 °C
opt. Drehung: 24,24° (c = 1; MeOH)
HPLC-Gehalt: 99,88 Fl%
Hydrolyseprodukt: < 0,1 Fl%

25

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von reinem (S,S)-N-(1-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-alanin **dadurch gekennzeichnet**, daß verunreinigtes (S,S)-N-(1-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-alanin in Wasser suspendiert, durch Erhitzen auf Siedetemperatur gelöst und durch Abfiltrieren von unlöslichen Verunreinigungen abgetrennt und im Anschluß daran das gewünschte Endprodukt durch Abkühlen ausgefällt, abfiltriert und getrocknet wird.
30
2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß das verunreinigte (S,S)-N-(1-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-alanin in soviel Wasser suspendiert wird, daß sich das gesamte (S,S)-N-(1-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-alanin beim Erhitzen auf Siedetemperatur gerade noch löst.
35
3. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß im Anschluß an eine katalytische Hydrierung von (S,S)-N-(1-Ethoxycarbonyl-3-oxo-3-phenylpropyl)-alaninbenzylester in Essigsäure und unter Zusatz einer katalytischen Menge an Schwefelsäure nach beendeter Reaktion das Lösungsmittel Essigsäure destillativ entfernt, der ölige Rückstand in Wasser aufgenommen und durch Zusatz einer Base auf einen pH-Wert von 2 bis 5 eingestellt wird, worauf der dabei erhaltene Niederschlag an (S,S)-N-(1-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-alanin in Wasser suspendiert, durch Erhitzen auf Siedetemperatur gelöst, durch Abfiltrieren von unlöslichen Verunreinigungen abgetrennt wird und im Anschluß daran das gewünschte Endprodukt durch Abkühlen ausgefällt, abfiltriert und getrocknet wird.
40
45
4. Verfahren nach Anspruch 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß der ölige Rückstand in soviel Wasser aufgenommen wird, daß eine 40 bis 70 %ige Lösung, bezogen auf das im Rückstand enthaltene Sulfat, erhalten wird.
50
5. Verfahren nach Anspruch 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß als Base Natriumhydroxyd, Kaliumhydroxyd, Natrium- oder Kaliumcarbonat oder -hydrogencarbonat verwendet wird.
6. Verfahren nach Anspruch 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß ein pH-Wert von 3 bis 4 eingestellt wird.
55
7. Verfahren nach Anspruch 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß der nach Einstellung eines pH-Wertes von 2 bis 5 erhaltene Niederschlag an (S,S)-N-(1-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-alanin in gerade soviel Wasser suspendiert wird, daß sich das gesamte (S,S)-N-(1-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-alanin beim

AT 402 639 B

Erhitzen auf Siedetemperatur gerade noch löst.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55