

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5269798号
(P5269798)

(45) 発行日 平成25年8月21日(2013.8.21)

(24) 登録日 平成25年5月17日(2013.5.17)

(51) Int.Cl.
C07D 405/14 (2006.01)F1
C07D 405/14

請求項の数 27 (全 24 頁)

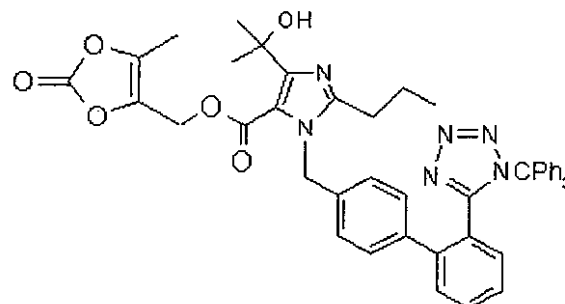
(21) 出願番号	特願2009-531902 (P2009-531902)	(73) 特許権者	511109180
(86) (22) 出願日	平成19年10月9日 (2007.10.9)		シブラ・リミテッド
(65) 公表番号	特表2010-505926 (P2010-505926A)		インド国 ムンバイ 400 008 ム
(43) 公表日	平成22年2月25日 (2010.2.25)		ンバイ セントラル
(86) 国際出願番号	PCT/GB2007/003821	(74) 代理人	100108855
(87) 国際公開番号	W02008/043996		弁理士 蔵田 昌俊
(87) 国際公開日	平成20年4月17日 (2008.4.17)	(74) 代理人	100091351
審査請求日	平成22年8月5日 (2010.8.5)		弁理士 河野 哲
(31) 優先権主張番号	1663/MUM/2006	(74) 代理人	100088683
(32) 優先日	平成18年10月9日 (2006.10.9)		弁理士 中村 誠
(33) 優先権主張国	インド (IN)	(74) 代理人	100109830
			弁理士 福原 淑弘
		(74) 代理人	100075672
			弁理士 峰 隆司

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 トリチルオルメサルタンメドキシミルおよびオルメサルタンメドキシミルの製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

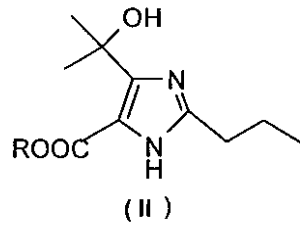
【請求項1】

次式(VI)のトリチルオルメサルタンメドキシミルの製造方法であって、
【化1】

(VI)

a) 極性非プロトン溶媒ならびにアルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属水酸化物、アルカリ金属アルコキシド、および3級アミンからなる群より選択される塩基の存在下において、次式(II)の4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-2-プロピル-イミダゾール-5-カルボン

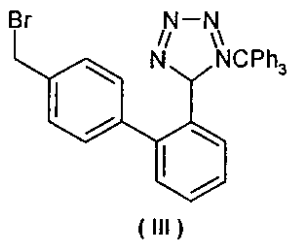
酸アルキルエステルと、式(III)のトリチルピフェニルブロミドとを縮合させ、
【化2】



10

(式中、RはC₁～C₆アルキルである)

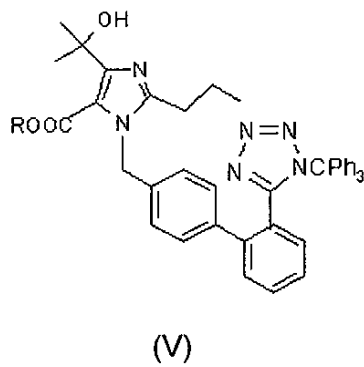
【化3】



20

次式Vの化合物を得る工程と、

【化4】



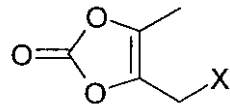
30

b) 式(V)の化合物を塩基を用いて脱エステル化する工程と、

c) 前記工程(b)の生成物と次式(IV)の4-ハロメチル-5-メチル-2-オキソ-1,3-ジ
オキソレンを反応させ、

40

【化5】



(IV)

- (式中、Xは、FまたはClまたはBrまたはIから選択されるハロゲンである)
- 式(VI)のトリチルオルメサルタンメドキシミルを得る工程と含んでなり、
前記工程(a)および(b)の生成物のいずれも単離されず、
前記工程(a)、(b)および(c)は単一の反応容器で行われる方法。
- 【請求項2】
RはC₁～C₆アルキルである、請求項1に記載の方法。
- 【請求項3】
Rはエチルである、請求項1または2に記載の方法。
- 【請求項4】
前記工程(a)における極性非プロトン溶媒は、アセトン、テトラヒドロフラン、メチルエチルケトン、アセトニトリル、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシドおよびそれらの混合物からなる群より選択される、請求項1～3のいずれか1項に記載の方法。
- 【請求項5】
前記極性非プロトン溶媒はジメチルアセトアミドである、請求項4に記載の方法。
- 【請求項6】
前記アルカリ金属炭酸塩は炭酸カリウムである、請求項1～5のいずれか1項に記載の方法。
- 【請求項7】
前記アルカリ金属水酸化物は水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムである、請求項1～5のいずれか1項に記載の方法。
- 【請求項8】
前記工程(a)は40～55の範囲の温度で行われる、請求項1～7のいずれか1項に記載の方法。
- 【請求項9】
前記工程(a)は40～50の範囲の温度で行われる、請求項8に記載の方法。
- 【請求項10】
前記工程(a)は45～50の範囲の温度で行われる、請求項9に記載の方法。
- 【請求項11】
前記工程(b)で使用される塩基は、無機塩基および有機塩基からなる群より選択される、請求項1～10のいずれか1項に記載の方法。
- 【請求項12】
前記無機塩基は、アルカリ金属水酸化物、アルカリ金属炭酸塩およびアルカリ金属アルコキシドからなる群より選択される、請求項11に記載の方法。
- 【請求項13】
前記有機塩基は3級アミンである、請求項11に記載の方法。
- 【請求項14】

10

20

30

40

50

前記工程(c)の反応物を、カルボン酸および無機酸からなる群より選択される酸で中和する工程をさらに含んでなる、請求項1～13のいずれか1項に記載の方法。

【請求項15】

前記カルボン酸はギ酸または酢酸である、請求項14に記載の方法。

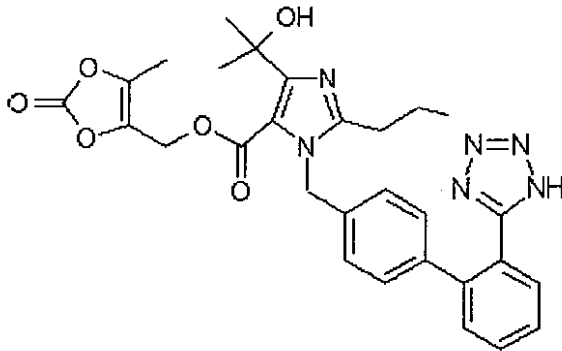
【請求項16】

前記無機酸は、塩酸、臭化水素酸または硫酸である、請求項14に記載の方法。

【請求項17】

次式Iのオルメサルタンメドキシミルを調製する方法であって、

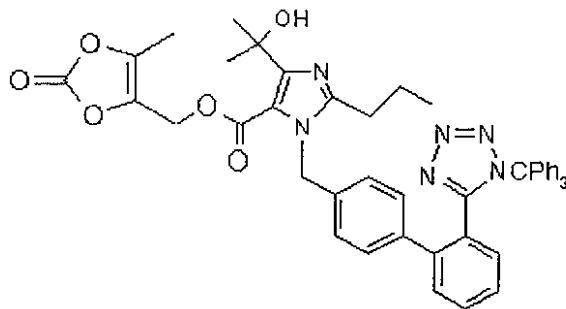
【化6】



式 I

請求項1～16のいずれか1項に従って次式(VI)のトリチルオルメサルタンメドキシミルを調製する工程と；

【化7】



(VI)

d) トリチルオルメサルタンメドキシミル(VI)を脱保護してオルメサルタンメドキシミルを得る工程とを含んでなる方法。

【請求項18】

前記工程(a)、(b)、(c)および(d)は単一の反応容器で行われる、請求項17に記載の方法。

【請求項19】

10

20

30

40

50

前記式(VI)のトリチルオルメサルタンメドキシミルは、前記工程(d)の脱保護の前に単離される、請求項17に記載の方法。

【請求項20】

前記式(VI)のトリチルオルメサルタンメドキシミルは、前記工程(d)の脱保護の前に精製される、請求項19に記載の方法。

【請求項21】

前記工程(a)、(b)または(c)の生成物のいずれも固体として単離されない、請求項17または18に記載の方法。

【請求項22】

前記脱保護は、有機カルボン酸、スルホン酸、および無機酸からなる群より選択される酸の存在下で行われる、請求項17~21のいずれか1項に記載の方法。

10

【請求項23】

前記有機カルボン酸は、ギ酸、シュウ酸、酢酸、トリメチル酢酸またはトリフルオロ酢酸である、請求項22に記載の方法。

【請求項24】

前記有機カルボン酸は酢酸である、請求項23に記載の方法。

【請求項25】

前記スルホン酸は、メタンスルホン酸またはp-トルエンスルホン酸である、請求項22に記載の方法。

【請求項26】

前記無機酸は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、ピバル酸またはリン酸である、請求項22に記載の方法。

20

【請求項27】

前記無機酸は塩酸である、請求項26に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、トリチルオルメサルタンメドキシミルおよびオルメサルタンメドキシミルの合成のための改善された方法に関する。

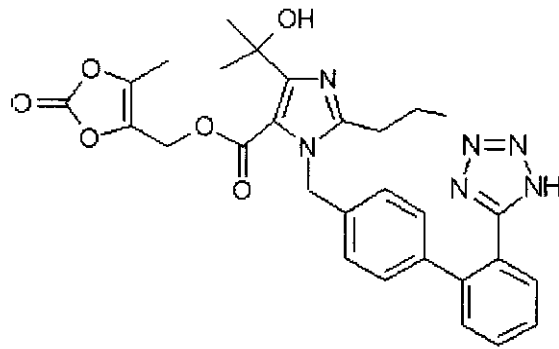
【背景技術】

30

【0002】

オルメサルタンメドキシミル(Olmesartan medoxomil)は、消化管からの吸収の間にオルメサルタンに加水分解されるプロドラッグである。オルメサルタンは、選択的なAT1型アンジオテンシンII受容体アンタゴニストであり、その薬理学的な特性により、特に高血圧の治療において有用である。オルメサルタンメドキシミルの化学名は、4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-2-プロピル-1-[[2-(1H-テトラゾール-5-イル)[1,1-ビフェニル]-4-イル]メチル]-1H-イミダゾール-5-カルボン酸(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサール-4-イル)メチルエステルであり、以下の構造で表される(式I)。

【化1】



式I

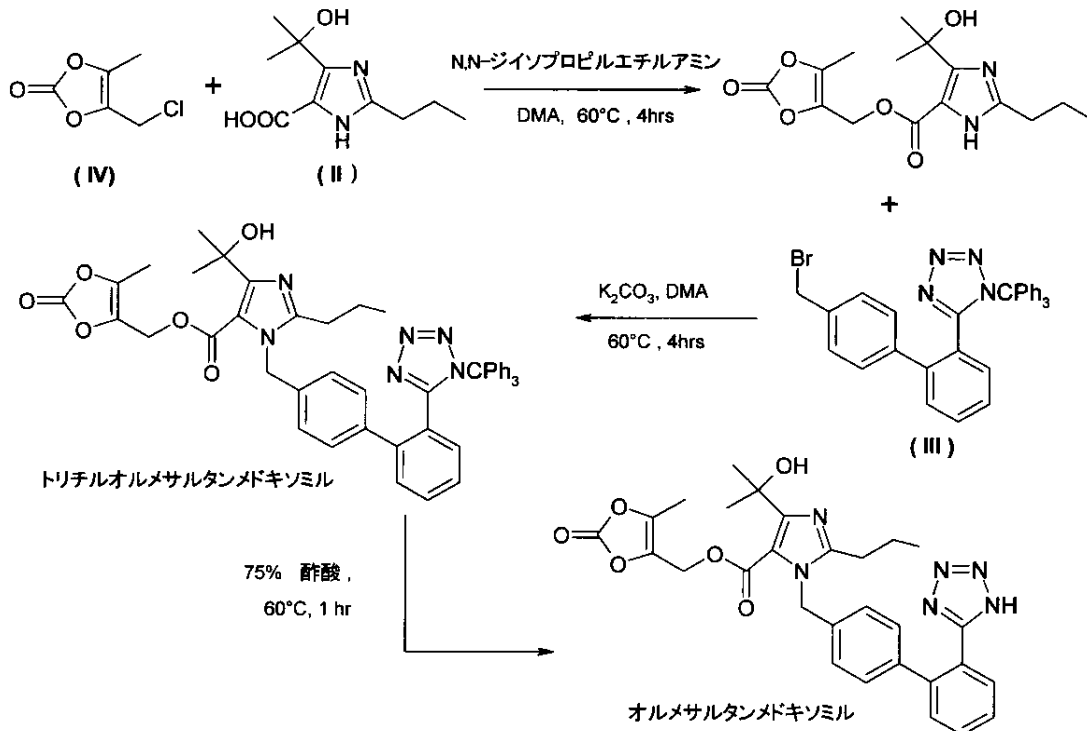
【0003】

オルメサルタンメドキシミルは、米国特許第5,616,599号に最初に開示された。使用された合成方法は、以下の反応スキーム1に示す方法であり、イミダゾール誘導体がジオキソリル化合物と縮合され、その後、置換されたピフェニルメチルハライドと反応させ、トリチルオルメサルタンメドキシミルが得られ、その後脱保護され、粗製のオルメサルタンメドキシミルが得られる。

【0004】

スキーム1

【化2】



【0005】

599特許では、実施例18(a)および78に、オルメサルタンメドキシミルの製造方法も開示されている。該方法は、イミダゾール誘導体と置換されたピフェニルメチルハライドとの間のカップリング反応、ジオキソリル化合物との縮合、およびそれに続く脱保護により粗製のオルメサルタンメドキシミルを単離することに焦点を当てている。実施例18(a)は、強塩基(水素化ナトリウム)の使用を含むカップリング反応について述べている。そのような強塩基は、危険であり、工業的な規模で扱うことが難しい。前記カッ

10

20

30

40

50

プリング反応は、60の温度で行われる。このカップリングステップにおける反応条件は、不純物を生成するため、縮合中間体を単離し、精製する必要がある。さらに、前記縮合中間体は、カラムクロマトグラフィーによる精製を必要とする残渣として単離される。カラムクロマトグラフィーにかけられた生成物は、ジソプロピルエーテルにおける結晶化を含むさらなる単離ステップを受ける。実施例18(a)に従って調製されたエチル4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-2-プロピル-1-{4-[2-(トリチルテトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル}メチルイミダゾール-5-カルボン酸の収率は、238.4% w/wである。実施例78(a)において、実施例18の生成物が使用され、リチウム4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-2-プロピル-1-{4-[2-(トリチルテトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル}-メチルイミダゾール-5-カルボキシレートが作られる。実施例78における方法に従って調製されたトリチルオルメサルタンメドキシミルの収率は、97.6% w/wである。実施例18(a)と実施例78の全体的な収率は、230% w/wである。全体的に、前記方法は、危険であり、長く、時間がかかり、単離ステップを含む多くのステップを含む。

10

【0006】

WO 2004/085428は、オルメサルタンメドキシミルの製造方法であって、：a) 4,4-ジメチル-2-プロピル-1-[4-{2-(トリフェニルメチルテトラゾール-5-イル)フェニル}フェニル]メチル-4,6-ジヒドロフラン[3,4-d]イミダゾール-6-オンの開環；b) アルカリの存在下における4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-2-プロピル-1-[4-{2-(トリフェニルメチルテトラゾール-5-イル)フェニル}フェニル]メチルイミダゾール-5-カルボン酸と4-ハロメチル-5-メチル-オキソ-1,3-ジオキシヘテロシクロペンテンとの縮合；c) 脱保護によるオルメサルタンメドキシミルの生成を含んでなる方法を開示している。

20

【0007】

トリチルオルメサルタンメドキシミルの脱保護およびオルメサルタンメドキシミルの精製について入手可能な文献はたくさんある。オルメサルタンメドキシミルおよびその中間体の調製についての先行技術文献では、いくつかの他の方法も報告されている。

【0008】

先行技術文献において記載されているオルメサルタンの合成は、複数の反応ステップを含み、それぞれ異なる条件、溶媒、温度等を必要とする。これは、不連続な工程および2以上の単離ステップを必要とし、連続工程と比較して、より長い加工時間を必要とし、収率は低くなり(各単離ステップの間に生成物が失われる)、流出量が多くなり、溶媒量が増大する。それ故、工業的な規模に適した、より効率的で経済的な合成方法を開発する一定の必要性がある。

30

【0009】

本発明者らは、従来において使用される複数の単離ステップを必要としない、トリチルオルメサルタンメドキシミルおよびオルメサルタンメドキシミルの合成方法を見出した。

【発明の目的】**【0010】**

本発明の目的は、経済的で工業的な使用に適しており、環境に優しいオルメサルタンメドキシミルの改善された合成方法を提供することにある。

40

【0011】

本発明のもう1つの目的は、単一の反応容器でトリチルオルメサルタンメドキシミルを合成し、生成物を単離し、さらに脱トリチル化してオルメサルタンメドキシミルを得る方法を提供することにある。

【0012】

本発明のもう1つの目的は、反応中間体を単離することなく行うオルメサルタンメドキシミルの合成のための1ポット方法を提供することであり、それによって、複数の容器の使用、多量の溶媒の使用、および付加的な工程を必要とせず、それにより前記方法を対費用効果の高いものとする。

【発明の概要】

50

【0013】

上記目的によると、本発明は、高い純度のオルメサルタンメドキシミルの対費用効果の高い合成方法を提供する。

【0014】

前記合成方法には、不純物の生成を最小限にする条件下で、4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-2-プロピル-イミダゾール-5-カルボン酸アルキルエステルとトリチルピフェニルハライドとの最初のカップリングを含む。前記カップリング反応の生成物は、該生成物またはオルメサルタンメドキシミルを調製する過程で精製する中間体の単離および精製の必要なく、オルメサルタンメドキシミルの引き続く合成において使用するのに十分純粋である。

10

【0015】

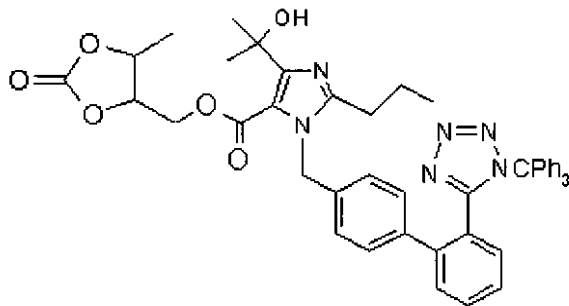
本発明において、「1ポット」という用語は、言及されるステップが単一の反応容器で行われることを意味するものである。本発明において、「単離された」という用語は、言及される生成物/中間体が固体として分離されたことを意味するものである。それ故、種々のステップは2以上の反応容器で行われてよいが、中間体は単離される必要がない。あるいは、全てのステップが単一の反応容器で行われてよく、中間体は単離されない。

【0016】

本発明の第1側面によると、次式(VI)のトリチルオルメサルタンの製造方法が提供される。

【化3】

20



(VI)

30

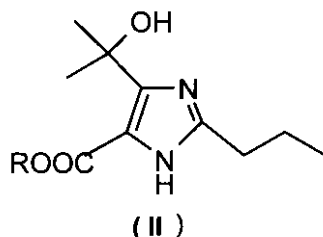
【0017】

前記方法は、

a) 極性非プロトン溶媒ならびにアルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属水酸化物、アルカリ金属アルコキシド、および3級アミンからなる群より選択される塩基の存在下において、次式(II)の4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-2-プロピル-イミダゾール-5-カルボン酸アルキルエステルと、式(III)のトリチルピフェニルプロミドとを縮合させ、

【化4】

40



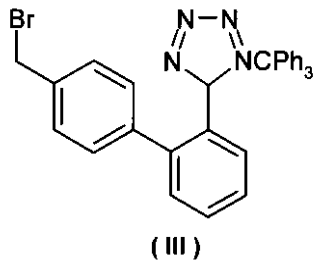
(II)

【0018】

(式中、RはC₁~C₆アルキルである)

50

【化5】

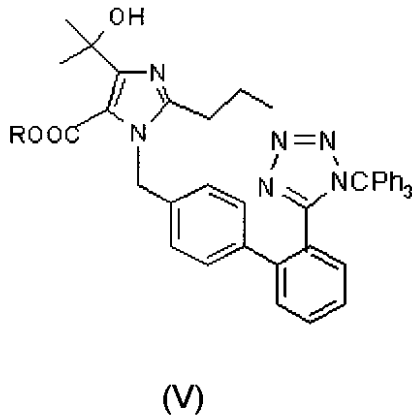


【0019】

10

次式Vの化合物を得る工程と、

【化6】



20

【0020】

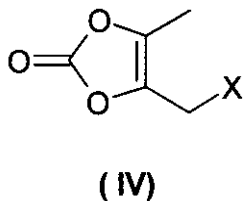
b) 式(V)の化合物を塩基を用いて脱エステル化する工程と、

c) 前記工程(b)の生成物と次式(IV)の4-ハロメチル-5-メチル-2-オキソ-1,3-ジ

オキソレンを反応させ、式(VI)のトリチルオルメサルタンメドキシミルを得る工程と

【化7】

30



【0021】

40

(式中、Xは、FまたはClまたはBrまたはIから選択されるハロゲンである)
を含まない。

【0022】

前記方法は、アルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属水酸化物、アルカリ金属アルコキシド、および3級アミンのような緩塩基の存在下で行われる。例えば、US '599の実施例18(a)のような先行技術の方法は、水素化ナトリウムのようなより強い塩基の存在下で行われる。驚くべきことに、緩塩基を使うことにより不純物の生成がほとんどなくなるを見出した。それ故、工程における中間体を、次の反応ステップで使用する前に単離および精

50

製する必要がなくなる。適切には、前記アルカリ金属炭酸塩は、炭酸カリウムである。任意に、前記アルカリ金属水酸化物は、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムであり、好ましくは水酸化ナトリウムである。

【0023】

他のトリチルビフェニルハライド、例えばトリチルビフェニルクロリドおよびトリチルビフェニルヨージドも本発明の方法において使用できことは理解されるであろう。

【0024】

ある実施形態において、Rは、直鎖または分枝鎖の $C_1 \sim C_6$ アルキル基である。例えば、R'は、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル等であってよい。好ましくは、Rはエチルである。

10

【0025】

ある実施形態において、ステップ(a)における極性非プロトン溶媒は、アセトン、テトラヒドロフラン、メチルエチルケトン、アセトニトリル、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、およびこれらの混合物からなる群より選択される。好ましくは、前記極性非プロトン溶媒は、ジメチルアセトアミドである。

【0026】

驚くべきことに、ステップ(a)における反応混合物の温度が不純物の生成に影響を与え得ることも見出した。前記ステップ(a)は、 $40 \sim 55$ 、好ましくは $40 \sim 50$ 、最も好ましくは $45 \sim 50$ の範囲の温度で行われてよい。例えば実施例18(a)のような先行技術の方法は、より高い温度、例えば 60 で行われる。

20

【0027】

ステップ(b)で使用される塩基は、無機塩基および有機塩基からなる群より選択されてよい。例えば、前記無機塩基は、アルカリ金属水酸化物、アルカリ金属炭酸塩およびアルカリ金属アルコキシドからなる群より選択される。適切には、前記アルカリ金属炭酸塩は、炭酸カリウムである。任意に、前記アルカリ金属水酸化物は、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムであり、好ましくは水酸化ナトリウムである。適切には、前記有機塩基は、3級アミンである。

【0028】

必要な場合、ステップ(c)の後、反応物を適切な酸で中和することにより、トリチルオルメサルタンメドキシミル(式(VI))が得られる。前記酸は、カルボン酸および無機酸からなる群より選択されてよい。ある実施形態において、前記カルボン酸は、ギ酸または酢酸であり、好ましくは酢酸である。もう1つの実施形態において、前記無機酸は、塩酸、臭化水素酸、または硫酸であり、好ましくは塩酸である。

30

【0029】

ある実施形態において、ステップ(a)、(b)および(c)は、単一の反応容器中で行われる。

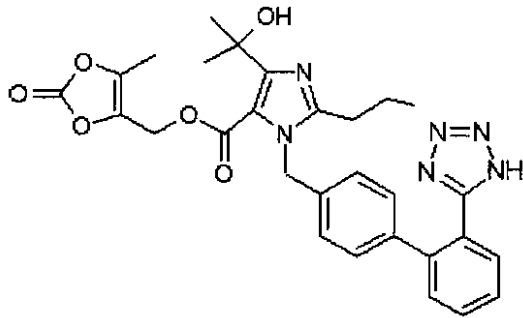
もう1つの実施形態において、ステップ(a)または(b)の生成物のいずれも単離されない。

【0030】

本発明のもう1つの側面によると、次式Iのオルメサルタンメドキシミルの製造方法であって、

40

【化8】



式 I

10

【0031】

上述した方法により式(VI)のトリチルオルメサルタンメドキシミルを調製する工程と、d)トリチルオルメサルタンメドキシミル(VI)を脱保護してオルメサルタンメドキシミル(I)を得る工程を含んでなる方法を提供する。この方法の全体的な収率は、240% w/wである。

【0032】

ある実施形態において、ステップ(a)、(b)、(c)および(d)は、単一の反応容器で行われる。

20

【0033】

もう1つの実施形態において、ステップ(a)、(b)および(c)は、単一の反応容器で行われる。式(VI)のトリチルオルメサルタンメドキシミルは、ステップ(d)の脱保護の前に単離されてよい。式(VI)の単離されたトリチルオルメサルタンメドキシミルは、ステップ(d)の脱保護の前に精製されてよい。

【0034】

ある実施形態において、ステップ(a)または(b)の生成物のいずれも、固体として単離されない。

30

さらなる実施形態において、ステップ(a)、(b)または(c)の生成物のいずれも、固体として単離されない。

【0035】

トリチルオルメサルタンメドキシミルの脱保護は、いずれかの通常の方法で行われてよい。

【0036】

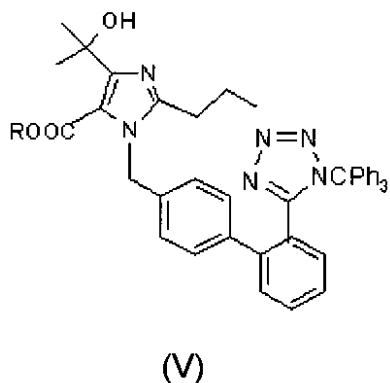
ある実施形態において、前記脱保護は、酸の存在下で行われる。適切な酸は、有機カルボン酸、スルホン酸、および無機酸からなる群より選択される。前記有機カルボン酸は、ギ酸、シュウ酸、酢酸、トリメチル酢酸またはトリフルオロ酢酸であってよく、好ましくは酢酸である。前記スルホン酸は、メタンスルホン酸またはp-トルエンスルホン酸であってよい。前記無機酸は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、ピバル酸またはリン酸であってよく、好ましくは塩酸である。

40

【0037】

本発明のもう1つの側面によると、次式(V)の化合物の製造方法であって、

【化9】

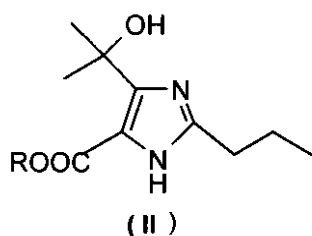


10

【0038】

極性非プロトン溶媒およびアルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属水酸化物、アルカリ金属アルコキシド、および3級アミンからなる群より選択される塩基の存在下で、次式(II)の4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-2-プロピル-イミダゾール-5-カルボン酸アルキルエステルを、

【化10】



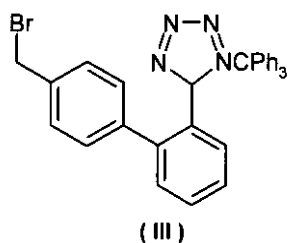
20

【0039】

(式中、RはC₁~C₆アルキルである)

次式(III)のトリチルビフェニルプロミドと縮合し、

【化11】



30

40

【0040】

式Vの化合物を得ることを含んでなる方法を提供する。

【0041】

このカップリング反応の生成物は、いずれかの通常の方法によりトリチルオルメサルタンメドキシミルおよびオルメサルタンメドキシミルを生成するために使用されてよい。前記カップリング反応の生成物は、トリチルオルメサルタンメドキシミルまたはオルメサルタンメドキシミルを生成するためのさらなるステップに供する前に単離される必要はない。

上記方法は、反応容器を替えることなく、単一のポットで都合よく行われる。

50

【発明の詳細な説明】

【0042】

ある一定の好ましく、任意の実施形態と関連させて、本発明をここで詳細に説明することにより、その種々の側面がより完全に理解され、認識されるであろう。

【0043】

本発明は、より実用的で、経済的で、効率的な高い純度のトリチルオルメサルタンメドキシミルおよびオルメサルタンメドキシミルの製造方法について述べる。

【0044】

この方法は、先行するステップで形成された中間体を単離することなく反応を実行できるため、形成される不純物が減少し、生成物の収率および純度が高まる点で、既知の方法と比較して特に有利である。本発明の方法は、危険な化学物質を扱うリスクを排除し、複数の反応器に付随する増大するコストを低下させ、反応時間および清掃を減少させるため、方法をより経済的に、産業的に実施可能にする。

10

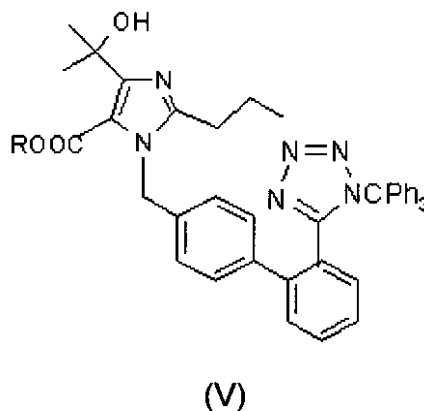
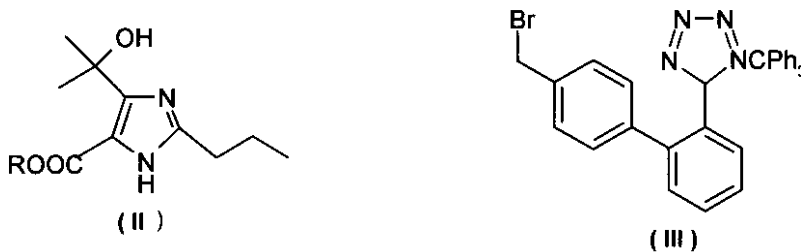
【0045】

ある実施形態において、本発明は、オルメサルタンメドキシミルを合成する方法であって、

(a) 極性非プロトン溶媒および緩塩基の存在下で、式(II)で表される4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-2-プロピルイミダゾール-5-カルボン酸アルキルエステル(RはC₁~C₆アルキルである)と式(III)で表されるトリチルピフェニルプロミドとを縮合させて、式(V)で表される化合物(第1の中間体)を得る工程と；

20

【化12】



30

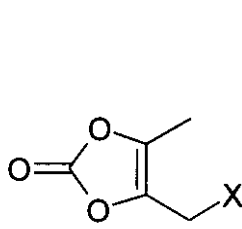
40

【0046】

(b) 前記工程(a)で得られる中間体(V)を脱エステル化して、第3の中間体を得る工程と；

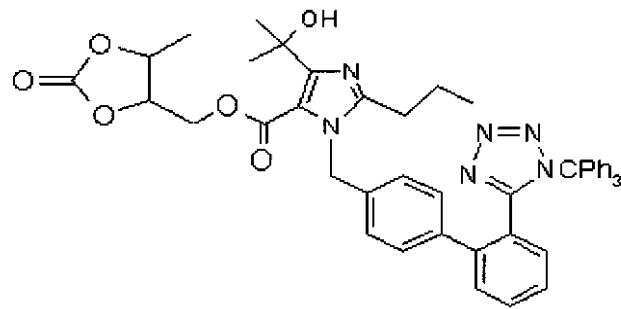
(c) 前記工程(b)の生成物を式(IV)の4-ハロメチル-5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレンと反応させて、式VIのトリチルオルメサルタンメドキシミル(第3の中間体)を得る工程と；

【化 1 3】



(IV)

X = F または Cl または Br または I



(VI)

10

【0047】

(d) トリチルオルメサルタンメドキシミル (VI) を脱保護して、オルメサルタンメドキシミルを得る工程と
 を含んでなるオルメサルタンメドキシミルの合成方法を提供する。

20

【0048】

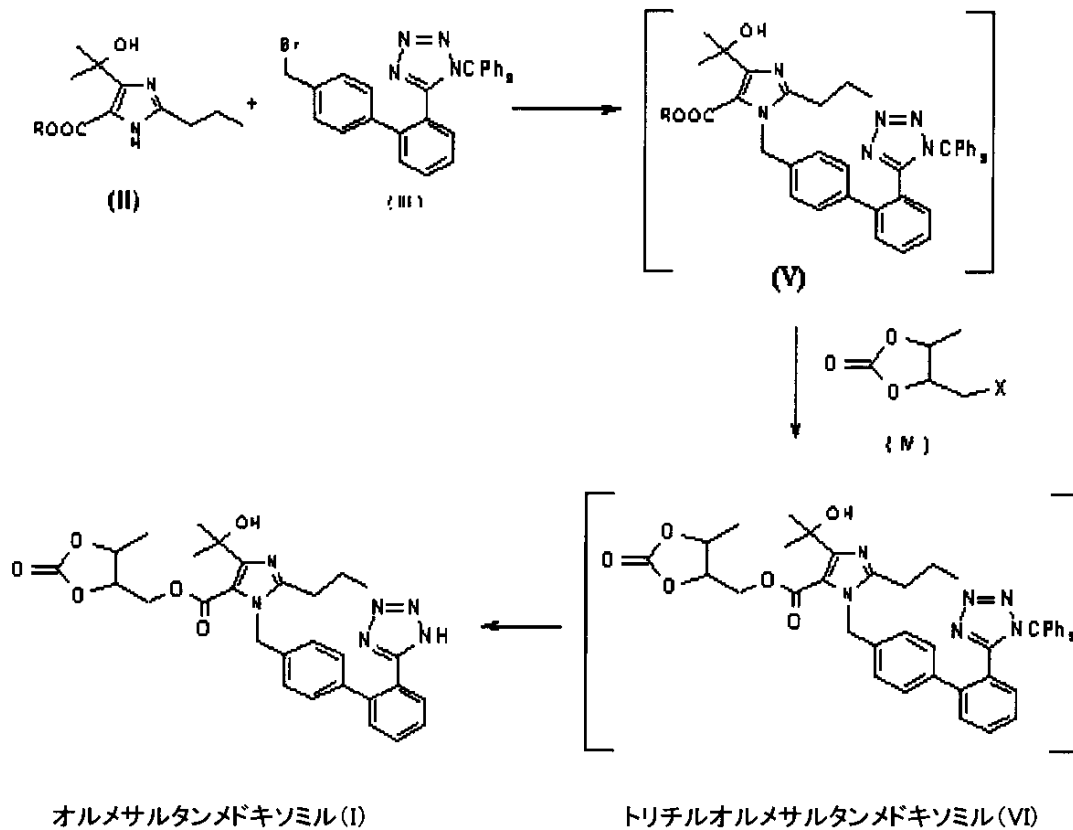
最も好ましい実施形態において、工程 (a)、(b)、(c) および任意に (d) は、
 単一の反応容器で行われ、形成される中間体を単離しない。

ある実施形態において、オルメサルタンメドキシミルを調製するための本発明の方法は、
 スキーム 2 のようにも示される。

【0049】

スキーム 2

【化 1 4】



10

20

30

【 0 0 5 0】

[かっこは、単離できるが、統合された方法においては単離されない中間体を示す]

本発明のオルメサルタンメドキシミルの全体的な合成方法は、単一の反応容器で行われてよいステップ (a)、(b)、(c) および (d) を含んでなる。

【 0 0 5 1】

ステップ (a) において、極性非プロトン溶媒および緩塩基の存在下、式 (II) の 4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-2-プロピルイミダゾール-5-カルボン酸アルキルエステルを式 (III) のトリチルピフェニルブロミドと反応させて、対応する式 (V) のアルキル-4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-2-プロピル-1-{4-[2-(トリチルテトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル}-メチルイミダゾールカルボキシレート (中間体 1) (式中、R は C₁ ~ C₆ アルキル基から選択されるアルキル基、好ましくはエチル基である) を得る。

【 0 0 5 2】

前記方法のステップ a) において使用される極性非プロトン溶媒は、アセトン、テトラヒドロフラン、メチルエチルケトン、アセトニトリル、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシドまたはこれらの混合物から選択されて

40

50

よく、好ましくは、ジメチルホルムアミドまたはジメチルアセトアミドである。

【0053】

ステップ a) において使用される好ましい塩基には、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、アルカリ金属アルコキシドのような無機塩基、または3級アミンのような有機塩基が含まれる。

【0054】

前記方法は、使用される溶媒の還流温度のような、25～30 または25～より高い温度の範囲の温度、好ましくは40～65 の範囲の温度で行われる。特に好ましい実施形態において、ステップ(a)は、40～65、より好ましくは40～50、最も好ましくは45～50 の範囲の温度で行われる。

10

【0055】

ステップ(a)の生成物は、好ましくは、ステップ(b)に供される前に単離されない。言い換えると、ステップ(a)の生成物は、ステップ(b)の反応に直接使用される。ステップ(b)において、式Vの化合物(中間体1)の脱エステル化は、適切な塩基を用いて行われてよい。適切な塩基には、アルカリ金属水酸化物、アルカリ金属炭酸塩、またはアルカリ金属アルコキシドのような種々の無機塩基が含まれる。あるいは、適切な塩基には、3級アミンのような有機塩基が含まれる。好ましくは、前記塩基は、カリウムtertブトキシドまたはジイソプロピルエチルアミンである。

【0056】

ステップ(b)の生成物は、好ましくは、ステップ(c)の反応に供される前に単離されない。言い換えると、ステップ(b)の生成物は、ステップ(c)の反応に直接使用される。ステップ(c)において、ステップ(b)の生成物は、式(IV)の4-ハロメチル-5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレンと縮合され、ここでのXは、プロモ、クロロ、ヨードおよびフルオロから選択されるハロゲンであり、好ましくはプロモである。前記反応物は、適切な酸で中和され、式VIのトリチルオルメサルタンメドキシミルが得られる(中間体3、単離されない)。中和に使用される酸は、例えばギ酸、酢酸のようなカルボン酸、塩酸、臭化水素酸または硫酸のような無機酸から選択されてよい。

20

【0057】

ステップ(c)の生成物は、ステップ(d)に供される前に単離されても単離されなくてもよい。言い換えると、ステップ(c)の生成物は、ステップ(d)の脱トリチル化反応に直接使用されるか、または脱トリチル化の前に単離されてよい。ステップ(c)の生成物が単離される場合、脱トリチル化の前に精製されてよい。

30

【0058】

トリチルオルメサルタンメドキシミルを含む反応物は、有機カルボン酸、スルホン酸、無機酸またはそれらの混合物から選択される適切な酸で処理されてよい。有機カルボン酸には、ギ酸、シュウ酸、酢酸、トリメチル酢酸またはトリフルオロ酢酸が含まれてよい。スルホン酸には、メタンスルホン酸またはp-トルエンスルホン酸が含まれてよい。無機酸には、塩酸、臭化水素酸、硫酸、ピバル酸またはリン酸が含まれてよく、好ましくは塩酸または酢酸である。反応物のpHは、有機塩基または無機塩基で中和されてよい。オルメサルタンメドキシミルは、その後、通常の方法により反応混合物から単離される。必要であれば、さらに、適切な溶媒または溶媒混合物から精製されてよい。

40

【0059】

本発明のもう1つの側面において、トリチルオルメサルタンメドキシミルは、上述したように単一の容器で調製され、例えば水中におけるクエンチングにより単離される。粗製のトリチルオルメサルタンメドキシミルは、さらに、適切な溶媒または溶媒混合物から精製されてよい。

【0060】

トリチルオルメサルタンメドキシミルは、その後、通常の方法または上述した方法の何れかにより脱保護され、オルメサルタンメドキシミルが得られる。

【0061】

50

好ましい実施形態を含む以下の実施例は、本発明の実施を説明し、示されている特定のものは例であり、本発明の好ましい実施形態を説明することを目的とする。

【実施例】

【0062】

例1

オルメサルタンメドキシミルの調製

ジメチルアセトアミド(300 ml)に4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-2-プロピルイミダゾール-5-カルボン酸エチルエステル(50 gms)および粉末の水酸化ナトリウム(26 gms)を加えた。これに、4-[2-(トリチルテトラゾール-5-イル)フェニル]ベンジルプロミド(135 gms)を45~50 で投入した。内容物を45~50 で5時間攪拌した。ジイソプロピルエチルアミン(100 ml)を反応物に40~45 で投入した。ジメチルアセトアミド(160 ml)で希釈した5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキササン-4-イル)メチルクロリド(80 gms)の溶液を反応物に、40~45 で、1時間以上かけてゆっくりと加えた。内容物を60~65 に加熱し、4時間維持した。反応物を30~35 に冷却し、濃塩酸で中和した。反応物をろ過して無機不純物を除去し、木炭(10 gms)を用いて木炭化(charcoalized)し、40~45 で30分間攪拌した。反応物を、hyfloを通してろ過した。透明なる液を、25~30 でゆっくりと、塩酸(100 ml)で酸性化した。内容物を60 で1時間攪拌した。反応物を0~5 に冷却し、ろ過してトリタノール(tritanol)を除去した。反応物を減圧下で濃縮した。水(500ml)で残留物を急冷し、塩基で中和し、ジクロロメタン(500 ml)中で抽出した。その後、透明なジクロロメタン抽出物を減圧下で濃縮し、アセトンで洗浄した。得られた残留物をアセトン(250 ml)から単離し、55 gmsの表題の化合物を得た。クロマトグラフィー純度：>99%。

10

20

【0063】

例2

オルメサルタンメドキシミルの調製

ジメチルアセトアミド(600 ml)に、4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-2-プロピルイミダゾール-5-カルボン酸エチルエステル(100 gms)および粉末の水酸化カリウム(50 gms)を加えた。これに、4-[2-(トリチルテトラゾール-5-イル)フェニル]ベンジルプロミド(270 gms)を45~50 で投入した。内容物を45~50 で5時間攪拌した。ジイソプロピルエチルアミン(200 ml)を反応物に40~45 で加えた。これに、ジメチルアセトアミド(320 ml)で希釈した5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキササン-4-イル)メチルクロリド(160 gms)を、45~45 で、1時間以上かけてゆっくりと加えた。内容物を60~65 に加熱し、4時間維持した。その後、反応物を30~35 に冷却し、濃塩酸で中和した。反応物をろ過し、無機不純物を除去した。木炭(20 gms)を用いて反応物を木炭化し、40~45 で30分間攪拌した。反応物を、hyfloを通してろ過した。透明のろ液を、塩酸(200 ml)を用いて25~30 でゆっくりと酸性化した。内容物を60 で1時間攪拌した。反応物を0~5 に冷却し、ろ過してトリタノールを除去した。反応物を減圧下で濃縮した。水(1000 ml)で残留物を急冷し、塩基を用いて中和し、ジクロロメタン(1000 ml)で抽出した。その後、透明なジクロロメタン抽出物を減圧下で濃縮し、アセトンで洗浄した。その後、得られた残留物をアセトン(500 ml)から単離し、110 gmsの表題の化合物を得た。クロマトグラフィー純度：>99%。

30

40

【0064】

例3

オルメサルタンメドキシミルの調製

ジメチルアセトアミド(800 ml)に、4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-2-プロピルイミダゾール-5-カルボン酸エチルエステル(100 gms)および粉末の炭酸カリウム(200 gms)を加えた。これに、4-[2-(トリチルテトラゾール-5-イル)フェニル]ベンジルプロミド(300 gms)を45~50 で加えた。内容物を45~50 で8~10時間攪拌した。不溶物をろ過した。内容物を5~10 に冷却した。カリウムtertブトキシド(100 gms)を45 以下の温度で加えた。反応は、40~45 で3時間維持した。これに、5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキササン-4-イル)メチルクロリドを40~45 で、1時間以上かけて加えた。内容物を60~65 に加熱し、4時間維持した。その後、反応物を30~35 まで冷却し、濃塩酸で中和した。反応物を

50

ろ過し、無機物を除去した。木炭(10 gms)を用いて反応物を木炭化し、40~45 で30分間攪拌した。Hyfloを通して反応物をろ過した。透明なる液を、25~30 でゆっくりと、塩酸(100 ml)で酸性化した。内容物を60 で1時間攪拌した。反応物を0~5 に冷却し、ろ過してトリタノールを除去した。反応物を減圧下で濃縮した。水(500 ml)を用いて残留物を急冷し、塩基で中和し、ジクロロメタン(500 ml)中で抽出した。透明なジクロロメタン抽出物を減圧下で濃縮し、アセトンで洗浄した。得られた残留物をアセトン(250 ml)から単離し、55 gmsの表題の化合物を得た。クロマトグラフィー純度：>99%。

【0065】

実施例1~3において、ろ過のステップが含まれるが、工程中の中間体は、固体としては単離されない。ろ過のステップは、不溶性の副産物および不純物を除去するために行われ、中間体は、ろ液として溶液中に残存している。オルメサルタンメドキシミルは、最後のステップで固体として単離される。これらの実施例は、いずれの中間体も(第1、第2、または第3)単離されない実施形態を説明する。

【0066】

例4

トリチルオルメサルタンメドキシミルの調製

ジメチルアセトアミド(300 ml)に、4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-2-プロピルイミダゾール-5-カルボン酸エチルエステル(50 gms)および粉末の水酸化カリウム(25 gms)を加えた。これに、4-[2-(トリチルテトラゾール-5-イル)フェニル]ベンジルプロミド(135 gms)を45~50 で加えた。内容物を45~50 で5時間攪拌した。ジイソプロピルエチルアミン(100 ml)を反応物に40~45 で加えた。これに、ジメチルアセトアミド(160 ml)で希釈した5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサン-4-イル)メチルクロリド(80 gms)の溶液を、ゆっくりと1時間以上かけて、40~45 で加えた。内容物を60~65 に加熱し、4時間維持した。その後、反応物を30~35 に冷却し、濃塩酸で中和した。反応物をろ過し、無機物をろ過した。木炭(10 gms)を用いて反応物を木炭化し、40~45 で30分間攪拌した。hyfloを通して反応物をろ過した。精製水(200 ml)を用いて、25~30 で3~4時間以上かけて、透明のろ液を急冷した。内容物を25~30 で30分間攪拌した。粗製のトリチルオルメサルタンメドキシミルをろ過により単離し、水(500 ml)中でスラリー化し、遠心分離し、45~50 の減圧下で乾燥した。

【0067】

例5

トリチルオルメサルタンメドキシミルの調製

ジメチルスルホキシド(800 ml)に、窒素雰囲気下で水酸化ナトリウムの粉末(50 gms)を加え、20~25 で10分間攪拌した。これに、4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-2-プロピル-イミダゾール-5-エチルカルボキシレート(100 gms)を20~25 で加えた。5-(4'-プロモメチル-ビフェニル)-2-イル-1-トリチルテトラゾール(270 gms)を20~25 でゆっくりと加え、反応物を20~25 で12時間攪拌した。さらに、10% 水酸化ナトリウム溶液(100 ml)を20~25 で反応物に加えた。反応物の温度を40~45 に上げ、内容物を40~45 で2時間攪拌し、5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサン-4-イル)メチルクロリド(160 gms)を、40~50 で、45分以上かけてゆっくりと加えた。内容物を45~50 で2時間攪拌した。その後、反応物を0~5 に冷却し、0~5 で1時間攪拌し、水(1.0 lt)中において40~45 で1時間スラリー化し、40 でろ過し、40 で乾燥した。乾燥した物質に、酢酸エチル(2.5 lt)を加え、完全に溶解するまで50~55 に加熱し、減圧下、45~50 で、1.0 lt程度まで酢酸エチルを蒸留した。内容物を0~5 に冷却し、0~5 で3時間攪拌し、ろ過し、冷却メタノール(100 ml)で洗浄し、40~45 、減圧下で乾燥し、250 gmsの表題の化合物を得た。

HPLC純度：>99%。

【0068】

実施例4および5において、ろ過のステップが含まれるが、前記工程における第1および第2の中間体は固体として単離されない。ろ過のステップは不溶性の副産物および不純

物を除去するために行われ、中間体はろ液として溶液中に残存する。トリチルオルメサルタンメドキシミルは、最後のステップで固体として単離される。これらの実施例は、第1の中間体も第2の中間体も単離されない実施形態を説明する。単離されたトリチルオルメサルタンメドキシミルは、実施例6に示すように、精製に供される。

【0069】

例6

精製

粗製のトリチルオルメサルタンメドキシミル(140 gms)を1120 mlの酢酸エチルに溶解し、560 mlまで蒸留し、0~5℃に冷却した。イソプロピルアセテート(70 ml)およびメタノール(35 ml)を反応物に加えた。内容物を0~5℃で30分間攪拌した。純粋なトリチルオルメサルタンメドキシミルをろ過により単離し、減圧下、45~50℃で乾燥し、110 gmsの表題の化合物を得た。HPLC純度：>99%。

10

【0070】

例7

オルメサルタンメドキシミルの調製

75%酢酸水溶液(1000 ml)に、トリチルオルメサルタンメドキシミル(110 gms)[実施例5に記載したように調製]を25~30℃で加えた。内容物を60℃で1時間攪拌した。反応物を0~5℃に冷却し、ろ過してトリタノールを除去した。反応物を減圧濃縮した。残留物を水(500 ml)で急冷し、塩基で中和し、ジクロロメタン(500 ml)で抽出した。その後、透明なジクロロメタン抽出物を減圧濃縮し、アセトンで洗浄した。得られた残留物をアセトン(250 ml)から単離し、55 gmsの表題化合物を得た。クロマトグラフィー純度：>99%。

20

【0071】

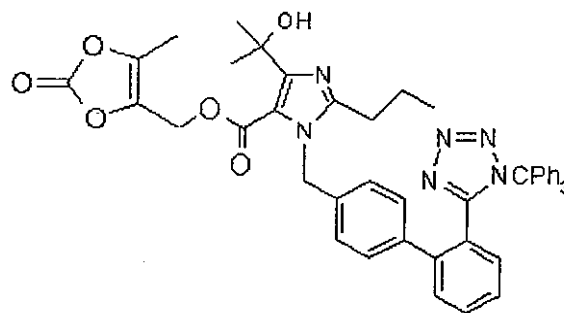
本発明は、添付した特許請求の範囲の範囲内で修飾されてよいと解されるであろう。

以下に、本願の当初の特許請求の範囲に記載された発明を付記する。

[1]

次式(VI)のトリチルオルメサルタンメドキシミルの製造方法であって、

【化15】



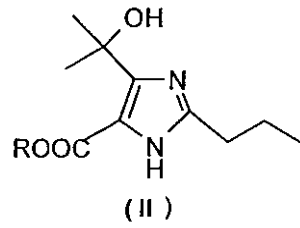
(VI)

30

40

a) 極性非プロトン溶媒ならびにアルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属水酸化物、アルカリ金属アルコキシド、および3級アミンからなる群より選択される塩基の存在下において、次式(II)の4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-2-プロピル-イミダゾール-5-カルボン酸アルキルエステルと、式(III)のトリチルピフェニルプロミドとを縮合させ、

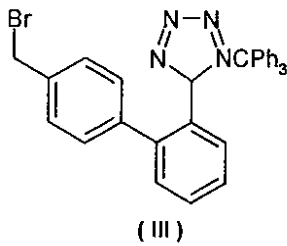
【化16】



10

(式中、RはC₁～C₆アルキルである)

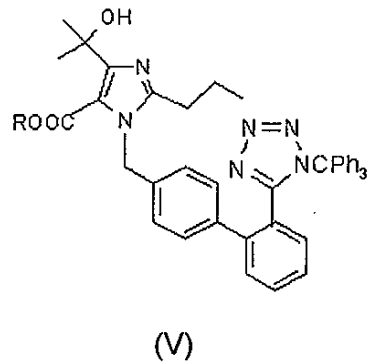
【化17】



20

次式Vの化合物を得る工程と、

【化18】



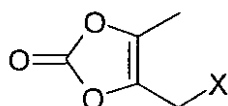
30

b) 式(V)の化合物を塩基を用いて脱エステル化する工程と、

40

c) 前記工程(b)の生成物と次式(IV)の4-ハロメチル-5-メチル-2-オキソ-1,3-ジ
オキソレンを反応させ、

【化 19】



(IV)

- (式中、Xは、FまたはClまたはBrまたはIから選択されるハロゲンである)
- 式(VI)のトリチルオルメサルタンメドキシミルを得る工程とを含んでなる方法。
- [2]
RはC₁ ~ C₆ アルキルである、[1]に記載の方法。
- [3]
Rはエチルである、[1]または[2]に記載の方法。
- [4]
前記工程(a)における極性非プロトン溶媒は、アセトン、テトラヒドロフラン、メチルエチルケトン、アセトニトリル、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシドおよびそれらの混合物からなる群より選択される、[1] ~ [3]のいずれか1に記載の方法。
- [5]
前記極性非プロトン溶媒はジメチルアセトアミドである、[4]に記載の方法。
- [6]
前記アルカリ金属炭酸塩は炭酸カリウムである、[1] ~ [5]のいずれか1に記載の方法。
- [7]
前記アルカリ金属水酸化物は水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムである、[1] ~ [5]のいずれか1に記載の方法。
- [8]
前記工程(a)は40 ~ 55 の範囲の温度で行われる、[1] ~ [7]のいずれか1に記載の方法。
- [9]
前記工程(a)は40 ~ 50 の範囲の温度で行われる、[8]に記載の方法。
- [10]
前記工程(a)は45 ~ 50 の範囲の温度で行われる、[9]に記載の方法。
- [11]
前記工程(b)で使用される塩基は、無機塩基および有機塩基からなる群より選択される、[1] ~ [10]のいずれか1に記載の方法。
- [12]
前記無機塩基は、アルカリ金属水酸化物、アルカリ金属炭酸塩およびアルカリ金属アルコキシドからなる群より選択される、[11]に記載の方法。
- [13]
前記有機塩基は3級アミンである、[11]に記載の方法。
- [14]
前記工程(c)の反応物を、カルボン酸および無機酸からなる群より選択される酸で中和する工程をさらに含んでなる、[1] ~ [13]のいずれか1に記載の方法。
- [15]

10

20

30

40

50

前記カルボン酸はギ酸または酢酸である、[1 4]に記載の方法。

[1 6]

前記無機酸は、塩酸、臭化水素酸または硫酸である、[1 4]に記載の方法。

[1 7]

前記工程 (a)、(b) および (c) は単一の反応容器で行われる、[1] ~ [1 6] のいずれか 1 に記載の方法。

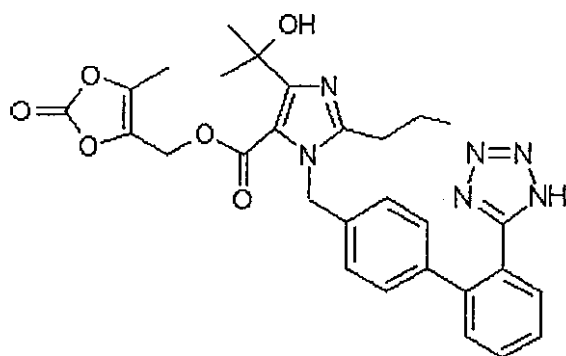
[1 8]

前記工程 (a) および (b) の生成物のいずれも単離されない、[1] ~ [1 7] のいずれか 1 に記載の方法。

[1 9]

次式 I のオルメサルタンメドキシミルを調製する方法であって、

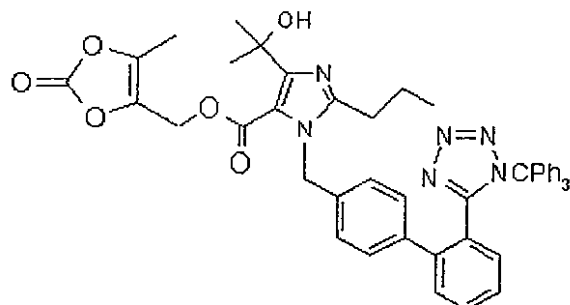
【化 2 0】



式 I

[1] ~ [1 8] のいずれか 1 に従って次式 (VI) のトリチルオルメサルタンメドキシミルを調製する工程と；

【化 2 1】



(VI)

d) トリチルオルメサルタンメドキシミル (VI) を脱保護してオルメサルタンメドキシミルを得る工程とを含んでなる方法。

[2 0]

前記工程 (a)、(b)、(c) および (d) は単一の反応容器で行われる、[19] に記載の方法。

[21]

前記工程 (a)、(b) および (c) は単一の反応容器で行われる、[19] に記載の方法。

[22]

前記式 (VI) のトリチルオルメサルタンメドキシミルは、前記工程 (d) の脱保護の前に単離される、[21] に記載の方法。

[23]

前記式 (VI) のトリチルオルメサルタンメドキシミルは、前記工程 (d) の脱保護の前に精製される、[22] に記載の方法。

10

[24]

前記工程 (a) および (b) の生成物のいずれも固体として単離されない、[1] ~ [23] のいずれか 1 に記載の方法。

[25]

前記工程 (a)、(b) または (c) の生成物のいずれも固体として単離されない、[19] または [20] に記載の方法。

[26]

前記脱保護は、有機カルボン酸、スルホン酸、および無機酸からなる群より選択される酸の存在下で行われる、[19] ~ [25] のいずれか 1 に記載の方法。

20

[27]

前記有機カルボン酸は、ギ酸、シュウ酸、酢酸、トリメチル酢酸またはトリフルオロ酢酸である、[26] に記載の方法。

[28]

前記有機カルボン酸は酢酸である、[27] に記載の方法。

[29]

前記スルホン酸は、メタンスルホン酸または p - トルエンスルホン酸である、[26] に記載の方法。

[30]

前記無機酸は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、ピバル酸またはリン酸である、[26] に記載の方法。

30

[31]

前記無機酸は塩酸である、[30] に記載の方法。

[32]

上述した実施例 1 ~ 3 および 7 において実質的に述べられている、オルメサルタンメドキシミルの製造方法。

[33]

上述した実施例 4 および 5 において実質的に述べられている、トリチルオルメサルタンメドキシミルの製造方法。

フロントページの続き

- (74)代理人 100095441
弁理士 白根 俊郎
- (74)代理人 100084618
弁理士 村松 貞男
- (74)代理人 100103034
弁理士 野河 信久
- (74)代理人 100140176
弁理士 砂川 克
- (74)代理人 100100952
弁理士 風間 鉄也
- (72)発明者 パシ、スリニバス・ラクスマナラヤン
インド国、カーナタカ、バンガロア 560 040、ビジャイナガー、セブンス・ビー・メイン
・アールピーシー・レイアウト 2475/24
- (72)発明者 プッバラ、ラビクマー
インド国、バンガロア、バナスワディ、ビジャヤ・バンク・コロニー、ハウス・ナンバー5 エー
・クロス
- (72)発明者 カンカン、ラジェンドラ・ナラヤンラオ
インド国、マハラシュラ、ムンバイ 400 076、ボワイ、ヒラナンダニ・ガーデンズ、ヘリ
テージ 1204
- (72)発明者 ラオ、ダーマラジ・ラマチャンドラ
インド国、マハラシュトラ、ムンバイ 400 601、ターネ(ダブリュ)、ポカラン・ロード
2、ガーデン・エンクレイブ 4/403

審査官 磯部 洋一郎

- (56)参考文献 特表平08-500103(JP,A)
国際公開第04/085428(WO,A1)
米国特許第05616599(US,A)
YU, HUADONG LIGONG DAXUE XUEBAO, 中国, HUADONG LIGONG DAXUE, 2005年 4月, V31 N2
, P189-192

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D 405/14
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)