

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C07D 403/10 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580021903.7

[43] 公开日 2007 年 6 月 6 日

[11] 公开号 CN 1976926A

[22] 申请日 2005.9.2

[21] 申请号 200580021903.7

[30] 优先权

[32] 2004.9.2 [33] US [31] 60/606,437

[86] 国际申请 PCT/US2005/031481 2005.9.2

[87] 国际公布 WO2006/029056 英 2006.3.16

[85] 进入国家阶段日期 2006.12.29

[71] 申请人 特瓦制药工业有限公司

地址 以色列佩塔提克瓦

[72] 发明人 L·赫德瓦蒂 G·皮拉斯基

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 张轶东 李炳爱

权利要求书 2 页 说明书 6 页

[54] 发明名称

奥美沙坦酯的制备

[57] 摘要

本发明提供一种制备奥美沙坦酯的方法。

1. 一种制备奥美沙坦酯的方法, 包括:
 - a) 在可与水混溶的有机溶剂中将三苯甲基奥美沙坦酯与酸接触从而得到奥美沙坦酯的溶液以及三苯基甲醇的沉淀;
 - b) 从所述奥美沙坦酯的溶液中分离所述三苯基甲醇沉淀;
 - c) 将所述奥美沙坦酯溶液与碱接触从而得到奥美沙坦酯沉淀; 以及
 - d) 回收奥美沙坦酯。
2. 权利要求 1 的方法, 其中将所述三苯甲基奥美沙坦酯与所述可与水混溶的有机溶剂和水接触。
3. 权利要求 2 的方法, 其中水与所述可与水混溶的有机溶剂的比例按体积计为大约 1:3 到大约 3:1。
4. 权利要求 1 的方法, 其中所述可与水混溶的有机溶剂选自丙酮、乙腈以及叔丁醇。
5. 权利要求 4 的方法, 其中所述可与水混溶的有机溶剂为丙酮。
6. 权利要求 5 的方法, 其中将所述三苯甲基奥美沙坦酯与丙酮和水接触, 并且所述水与丙酮的比例按体积计为大约 1:3 到大约 3:1。
7. 权利要求 1 的方法, 其中所述酸具有大约 0 到大约 4 的 pH 值。
8. 权利要求 1 的方法, 其中所述酸选自硫酸、盐酸以及对甲苯磺酸。
9. 权利要求 8 的方法, 其中所述酸为硫酸。
10. 权利要求 1 的方法, 其中所述酸的量为大约 2-8 当量。
11. 权利要求 10 的方法, 其中所述酸的量为大约 3 当量。
12. 权利要求 1 的方法, 其中步骤 a) 在大约 10°C 到大约 60°C 的温度下进行。
13. 权利要求 12 的方法, 其中步骤 a) 在大约 40°C 下进行。
14. 权利要求 1 的方法, 其中在步骤 b) 之前, 将所述奥美沙坦酯溶液保持大约 3 到大约 15 小时。
15. 权利要求 14 的方法, 将所述奥美沙坦酯溶液保持大约 4 到大约 6 小时。
16. 权利要求 15 的方法, 其中将所述奥美沙坦酯溶液保持大约 4

小时。

17. 权利要求 1 的方法，进一步包括在步骤 b)之前加入水。

18. 权利要求 17 的方法，其中所加入的水的量为大约 2 体积/每克三苯甲基奥美沙坦酯。

19. 权利要求 1 的方法，其中所述碱选自碳酸钾和碳酸氢钠。

20. 权利要求 19 的方法，其中所述碱为碳酸氢钠。

21. 权利要求 1 的方法，其中所使用的碱的量与所使用的酸的量相比为大约 0.8 到 1.5 当量。

22. 权利要求 1 的方法，其中步骤 c)在大约 2°C 到大约 25°C 的温度下进行。

23. 权利要求 22 的方法，其中步骤 c)在大约室温下进行。

奥美沙坦酯的制备

本申请要求享受于 2004 年 9 月 2 日申请的美国临时专利申请系列号 60/606,437 的权益。

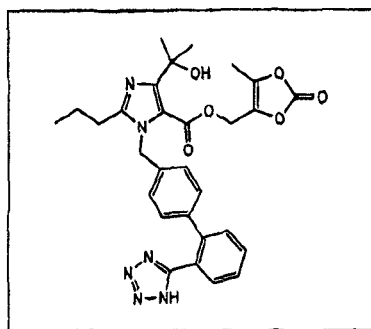
发明领域

本发明涉及制备奥美沙坦酯 (olmesartan medoxomil) 的方法。

发明背景

奥美沙坦酯的化学名为 4-(1-羟基-1-甲基乙基)-2-丙基-1-[[2'-(1H-四唑-5-基)[1,1'-联苯]-4-基]甲基]-1H-咪唑-5-羧酸(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲酯 (Merck 索引第 13 版)。

奥美沙坦酯的化学结构为：

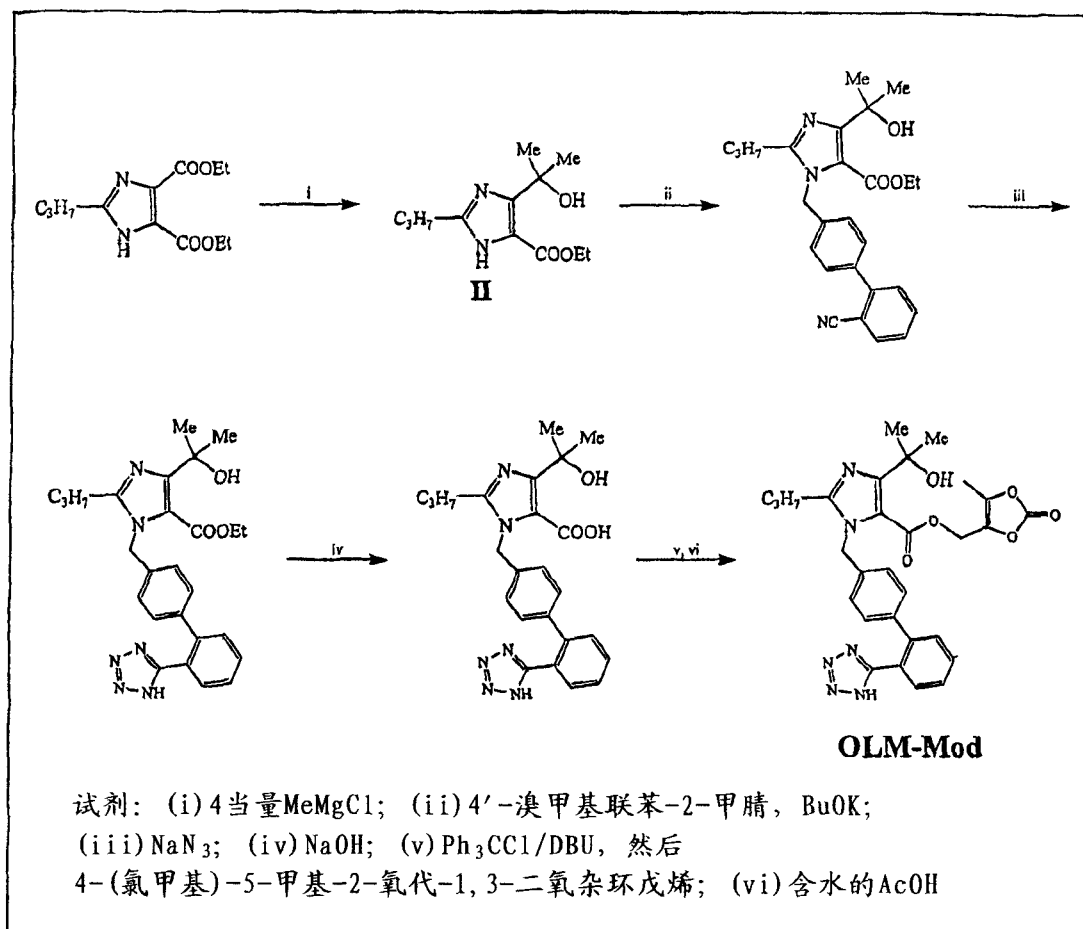


化学分子式为 $C_{29}H_{30}N_6O_6$ 。

分子量为 558.58。

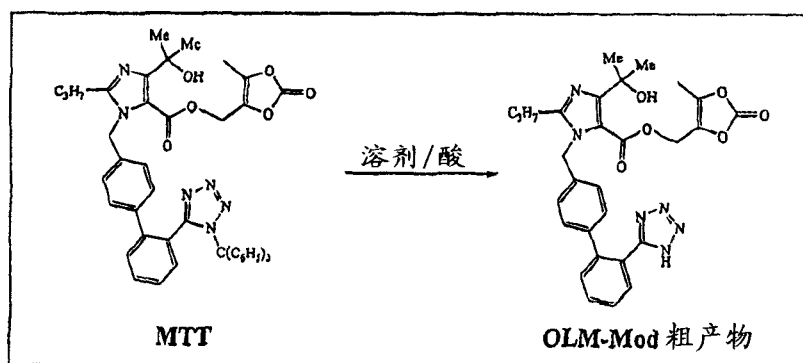
奥美沙坦酯是一种前药，其在吸收期间水解，并且它是一种选择性 AT_1 亚型血管紧张素 II 受体拮抗剂。奥美沙坦酯由 Yanagisawa 等人在美国专利号 5,616,599 中公开。它以 BENICAR® 且 5 mg、20 mg 和 40 mg 的薄膜包衣片剂形式销售，用于人类高血压的治疗。

奥美沙坦酯 (OLM-Mod) 本身的合成方法说明如下 (也参见 Annu. Rep. Sankyo Res. Lab 2003, 55, 1-91)：



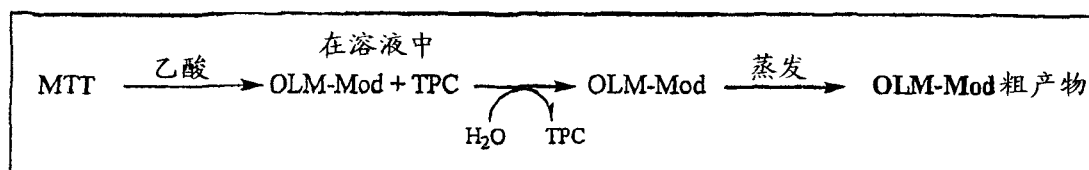
现有技术的合成方法集中在取代咪唑与取代联苯基亚甲基溴化物之间的偶联上。这些奥美沙坦酯中间体的其他合成方法描述于: JP 11302260、JP 11292851、JP 07053489、JP 06298683、US 5621134、EP 838458、DE 19757995、US 6111114 及 US 6214999。

现有技术合成方法的步骤(vi) (脱保护步骤) 说明如下:



所述'599 专利的实施例 61(b)公开了一种从三苯甲基奥美沙坦酯

(MTT) 与含水醋酸的混合物制备粗奥美沙坦酯的方法。第 176 栏，第 24-37 行。除去三苯基甲醇 (TPC)，并通过蒸发分离奥美沙坦酯。



因为酸性条件以及水的存在，在所述反应期间也由所述酯键的水解形成了杂质 OLM-酸。现有技术的方法得到每 HPLC 面积百分比含有 2.2% OLM-酸的粗奥美沙坦酯。

存在对制备奥美沙坦酯的改善方法的需要。

发明概述

在一个方面，本发明提供了一种制备奥美沙坦酯的方法，其包括以下步骤：在可与水混溶的有机溶剂中将三苯甲基奥美沙坦酯与酸接触从而得到奥美沙坦酯溶液以及三苯基甲醇沉淀，所述可与水混溶的有机溶剂有或者没有水，优选丙酮与水；将所述三苯基甲醇沉淀从所述奥美沙坦酯溶液中分离；以及将所述奥美沙坦酯溶液与碱接触从而得到奥美沙坦酯沉淀。

发明详述

本发明提供了一种制备奥美沙坦酯的方法，其包括以下步骤：在可与水混溶的有机溶剂中将三苯甲基奥美沙坦酯与酸接触从而得到奥美沙坦酯溶液以及三苯基甲醇沉淀，所述可与水混溶的有机溶剂有或者没有水；将所述三苯基甲醇沉淀从所述奥美沙坦酯溶液中分离；以及将所述奥美沙坦酯溶液与碱接触从而得到奥美沙坦酯沉淀。

优选的可与水混溶的有机溶剂包括，但不限于，丙酮、乙腈以及叔丁醇。尤其优选丙酮。优选地，将所述三苯甲基奥美沙坦酯与可与水混溶的有机溶剂和水的混合物接触。最优选地，将所述三苯甲基奥美沙坦酯与丙酮和水的混合物接触。优选地，水与所述可与水混溶的有机溶剂，例如，丙酮的比例按体积计优选为大约 1:3 到大约 3:1。

与所述三苯甲基奥美沙坦酯接触的所述酸除去所述三苯基甲醇从

而形成奥美沙坦酯的酸盐。优选地，所述酸是 pH 值为大约 0 到大约 4 的强酸。适宜的酸包括，但不限于，有机酸例如甲酸、醋酸、苯甲酸以及草酸；含氧酸例如高氯酸、氯酸、亚氯酸、次氯酸、硫酸、亚硫酸、对甲苯磺酸、硝酸、亚硝酸、磷酸以及碳酸；以及二元酸 (binary acid) 例如氢氟酸、盐酸、氢溴酸、氢氰酸以及氢硫酸。优选盐酸、对甲苯磺酸以及尤其是硫酸。优选地，酸的量为大约 2 到大约 8 当量，更优选为大约 3 到大约 4 当量，以及最优选为大约 3 当量。

当将所述三苯甲基奥美沙坦酯与所述酸接触时，温度优选为大约 10°C 到大约 60°C，更优选为大约 40°C。在一个优选实施方案中，将三苯甲基奥美沙坦酯、所述可与水混溶的有机溶剂以及所述酸的混合物保持大约 3 到大约 15 小时。优选地，将所述混合物保持大约 4 到大约 6 小时，最优选大约 4 小时。

在一个优选实施方案中，在分离所述三苯基甲醇之前，加入水从而避免不需要的副产品形成。优选地，所加入的水的量为大约 2 体积/每克三苯甲基奥美沙坦酯。当所述溶液混浊或者悬浮在所述溶液中的或在含有所述溶液的容器底部收集到的沉淀形成清楚的颗粒时，视觉上可以觉察到沉淀。

可以用本领域已知的任何方法，例如过滤或离心进行从所述溶液中分离所述三苯基甲醇。

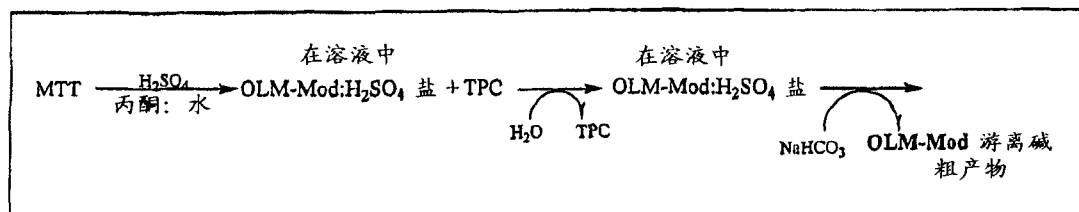
在分离所述三苯基甲醇之后，将所述奥美沙坦酯溶液与碱接触。适宜的碱包括，但不限于，碱金属和碱土金属氢氧化物、碳酸盐以及碳酸氢盐。具体的示例性碱包括，但不限于，氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、氢氧化镁、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾及碳酸钙。优选碳酸钾以及尤其是碳酸氢钠。优选地，所使用的碱的当量与所使用的酸的当量大致相等，也就是说，所使用的碱的量与所使用的酸的量相比优选为大约 0.8 到 1.5 当量。所述碱优选地增加所述溶液的 pH 值，但是所述溶液不必达到碱性 pH 值。在将所述溶液与所述碱接触之后，将所述溶液优选地保持在大约 2°C 到大约 25°C 温度的下，优选在大约室温下。当在此使用时，术语“室温”是指大约 20°C-30°C 的温度，优选 20°C-25°C。保持所述溶液直到沉淀出奥美沙坦酯。

然后可以用本领域已知的任何方法，例如过滤或离心回收该奥美沙坦酯沉淀。以其游离碱的形式回收奥美沙坦酯，即，所述四唑上的

氮是游离的。

可以用本领域已知的任何方法检测所述反应进程，诸如，例如，HPLC、GC、TLC、NMR 及质谱。

本发明的示例性实施方案用以下方案描述：



通过使用本发明的方法，可以直接得到奥美沙坦酯，而无需现有技术方法所要求的蒸发步骤，该蒸发步骤是一种不便利的工业方法。参见美国专利号 5,616,599 实施例 61(b)。并且，所述'599 方法的产物是以胶状形式得到的，其在工业方法中难以掌控。除了存在工业上的缺点之外，所述'599 方法得到的收率低于通过本发明所得到的收率。另外，根据本发明得到的奥美沙坦酯具有较少量的杂质奥美沙坦酸（OLM-酸）。根据所述'599 方法制得的粗奥美沙坦酯含有 2.2% 的 OLM-酸。比较起来，根据本发明制得的粗奥美沙坦酯含有小于大约 1% 的 OLM-酸，例如，仅仅大约 0.89% 的 OLM-酸。在此所描述的杂质的所有百分比以 220 nm 处的 HPLC 面积百分比提供。

实施例

实施例 1: 奥美沙坦酯的制备

将 MTT (10 g)、丙酮/水 (2/2 体积) 及 3 当量的 H₂SO₄ 装入 250 圆底烧瓶中。在室温下将所述混合物搅拌大约 4-6 小时。通过加入水沉淀三苯基甲醇并将其滤出。将 NaHCO₃ 加入所述滤液中，并将所述混合物冷却到 5°C 并搅拌 1 小时。以白色晶体形式得到粗奥美沙坦酯 (90% 收率)。

实施例 2: 粗奥美沙坦酯的制备

将 MTT (70 g)、丙酮 (140 ml)、水 (140 ml) 以及 H₂SO₄ (19.47

g) 装入配备有机械搅拌器及温度计的 1L 反应器中。将该反应器加热到 40°C 持续 2.5 小时 (在 EOR 处, MTT 为 LT 1%)。在 40°C 下加入水 (140 ml), 并搅拌所述反应 1.5 小时或直到 MTT 为 LT 0.1%。在冷却到 15°C 并搅拌 1 小时之后, 过滤所述 TPC 并用水 (70 ml) 洗涤。

在室温下, 将 NaHCO_3 分批加入所述滤液中。将所述反应混合物搅拌 1 小时, 然后过滤, 并用水 (140 ml) 洗涤所述滤饼。在 45°C 下在真空干燥箱中将所述固体干燥过夜从而得到粗 OLM-Mod (98% 收率)。

已经参考具体的优选实施方案和说明性实施例如此描述了本发明, 则本领域技术人员能够理解对所描述与说明的本发明所进行的不背离在本说明书所公开的本发明的精神和范围的修改。前文所列举的实施例有助于理解本发明但并不意味着, 也不应当被理解为在任何方面限制其范围。所述实施例不包括常规方法的详细说明。