



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I464162 B

(45)公告日：中華民國 103 (2014) 年 12 月 11 日

(21)申請案號：099113167

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 04 月 27 日

(51)Int. Cl. : C07D405/14 (2006.01)

A61K31/41 (2006.01)

A61K31/4178 (2006.01)

(30)優先權：2009/04/28 日本

2009-109160

(71)申請人：第一三共股份有限公司 (日本) DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (JP)
日本

(72)發明人：清田洋 KIYOTA, HIROSHI (JP)；石河秀明 ISHIKAWA, HIDEAKI (JP)

(74)代理人：何金塗

(56)參考文獻：

WO 2009/019304A1

審查人員：廖彥昱

申請專利範圍項數：20 項 圖式數：7 共 26 頁

(54)名稱

新穎溶劑合物結晶

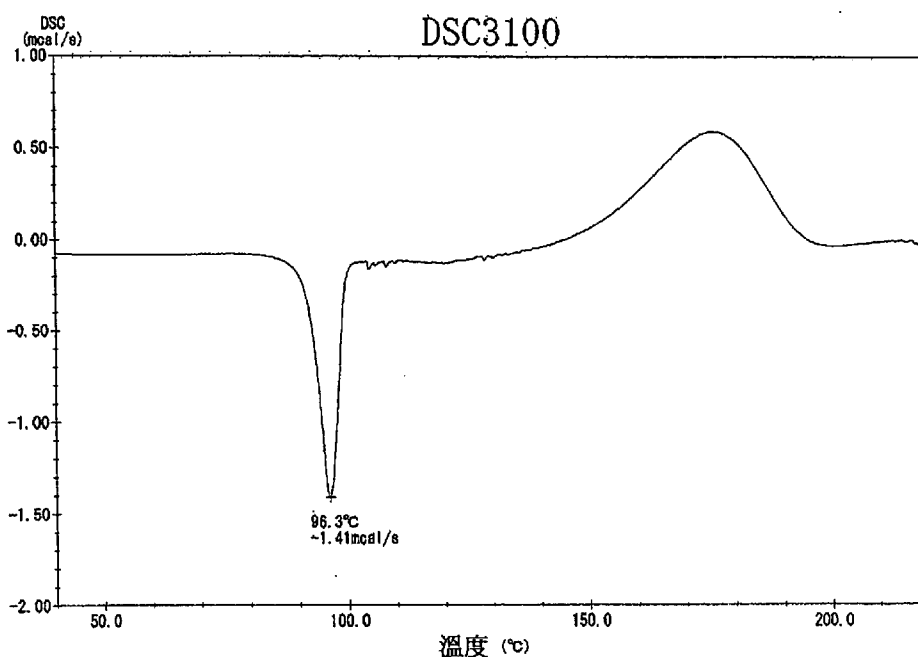
NOVEL CRYSTALLINE SOLVATE

(57)摘要

本發明提供一種新穎的含三苯甲基奧美沙坦酯之結晶。提供三苯甲基奧美沙坦酯之丙酮合物結晶。

The invention provides a novel crystal that contains trityl olmesartan medoxomil. The invention provides an acetone ory crystalline solvate of trityl olmesartan medoxomil.

第 4 圖



發明專利說明書

PD1106510(7)

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：a9113167

※申請日：99.4.27

※IPC 分類：

C07D405/14

(2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

新穎溶劑合物結晶

NOVEL CRYSTALLINE SOLVATE

Ab1k 31/41

(2006.01)

Ab1k 31/4178

(2006.01)

二、中文發明摘要：

本發明提供一種新穎的含三苯甲基奧美沙坦酯之結晶。提供三苯甲基奧美沙坦酯之丙酮合物結晶。

三、英文發明摘要：

The invention provides a novel crystal that contains trityl olmesartan medoxomil. The invention provides an acetone orystalline solvate of trityl olmesartan medoxomil.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 4 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無。

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無。

六、發明說明：

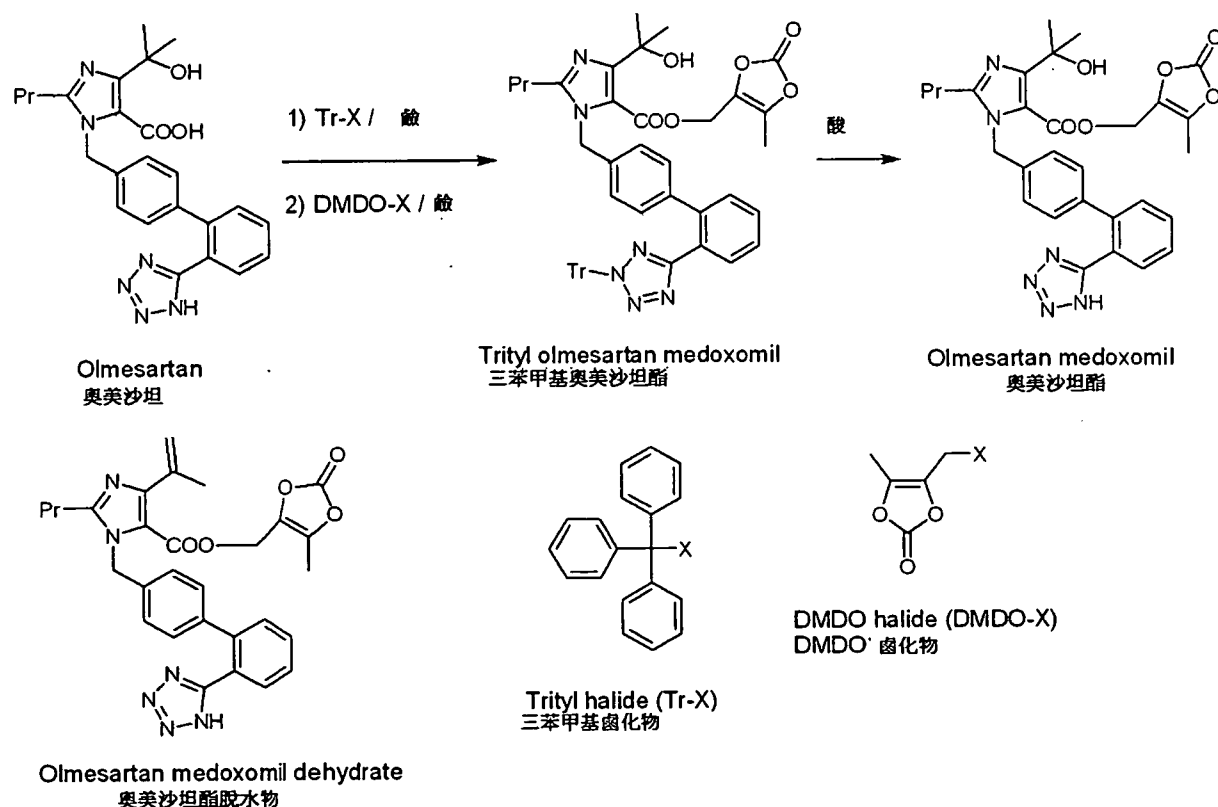
【發明所屬之技術領域】

本發明係關於新穎的溶劑合物結晶。

【先前技術】

為血管加壓素 II 之受體拮抗劑的奧美沙坦酯，作為用於治療或預防高血壓症之醫藥之有效成分為有用（例如，專利文獻 1 至 4，及非專利文獻 1 及 2）。

奧美沙坦酯係從奧美沙坦經過以下步驟製造，但是，關於為最終生成物之前驅體的三苯甲基奧美沙坦酯，為了達成操作性改善及達成高純度之最終生成物的良好效率的生產，希望得到新穎的結晶。



[先 前 技 術 文 獻]

[專 利 文 獻]

[專 利 文 獻 1] 特 公 平 7 - 121918 號 公 報 (專 利 第 2082519 號)

[專 利 文 獻 2] 美 國 專 利 第 5616599 號 公 報

[專 利 文 獻 3] 國 際 公 開 第 2006/029056 號 小 冊

[專 利 文 獻 4] 國 際 公 開 第 2006/029057 號 小 冊

[專 利 文 獻 5] 國 際 公 開 第 2006/073519 號 小 冊

[非 專 利 文 獻]

[非 專 利 文 獻 1] J. Med. Chem., 39, 323-338 (1996)

[非 專 利 文 獻 2] Annu. Rep. Sankyo Res. Lab. (Sankyo Kenkyusho Nempo) 55, 1-91 (2003)

【 發 明 內 容 】

[發 明 欲 解 決 之 課 題]

本 發 明 之 課 題 在 於 提 供 一 種 新 穎 的 三 苯 甲 基 奧 美 沙 坦 酯 之 丙 酮 合 物 結 晶 。

[解 決 課 題 之 方 法]

本 案 發 明 人 等 經 過 努 力 研 究 ， 結 果 發 現 藉 由 於 含 水 丙 酮 中 進 行 三 苯 甲 基 化 及 DMDO 酯 化 步 驟 後 將 反 應 物 冷 卻 ， 能 析 出 三 苯 甲 基 奧 美 沙 坦 酯 之 丙 酮 合 物 結 晶 ， 乃 完 成 本 發 明 。

本 發 明 之 態 樣 ， 包 含 下 述 (1) 至 (23) 。

(1) 一 種 三 苯 甲 基 奧 美 沙 坦 酯 之 丙 酮 合 物 結 晶 。

(2) 如 (1) 之 結 晶 ， 於 粉 末 X 射 線 結 晶 繞 射 顯 示 與 第 1 圖 或 第 2 圖 同 等 之 圖 案 。

(3) 如(1)或(2)之結晶，於結晶之熱分析顯示與第4圖或第5圖同等之圖案。

(4) 如(1)至(3)中任一項之結晶，其中，三苯甲基奧美沙坦酯每1莫耳含有丙酮1莫耳。

(5) 一種如(1)至(4)中任一項之結晶之製造方法，包含使三苯甲基奧美沙坦酯之丙酮合物結晶從三苯甲基奧美沙坦酯之含丙酮之溶液析出之步驟。

(6) 如(5)之方法，其中，含丙酮之溶液的溶劑為也可含水之丙酮。

(7) 如(5)之方法，其中，含丙酮之溶液的溶劑為含20%(w/w)以下之水的丙酮。

(8) 如(5)之方法，其中，含丙酮之溶液的溶劑為含10%(w/w)以下之水的丙酮。

(9) 如(5)之方法，其中，含丙酮之溶液的溶劑為含5%(w/w)以下之水的丙酮。

(10) 如(5)之方法，其中，含丙酮之溶液的溶劑為含2%(w/w)以下之水的丙酮。

(11) 如(5)之方法，其中，含丙酮之溶液的溶劑為丙酮。

(12) 如(5)至(11)中任一項之方法，其中，進行種晶之接種。

(13) 一種(1)至(4)中任一項之結晶之製造方法，包含以下步驟而成：

第1步驟，在也可含水之丙酮溶劑中將奧美沙坦進行三苯甲基化及DMDO酯化；

第2步驟，由第1步驟得到之反應物使三苯甲基奧美沙坦酯之丙酮合物結晶析出。

(14) 如(13)之方法，其中，結晶析出時，丙酮溶劑中之水分含量為 20%(w/w)以下。

(15) 如(13)之方法，其中，結晶析出時，丙酮溶劑中之水分含量為 10%(w/w)以下。

(16) 如(13)之方法，其中，結晶析出時，丙酮溶劑中之水分含量為 5%(w/w)以下。

(17) 如(13)之方法，其中，結晶析出時，丙酮溶劑中之水分含量為 2%(w/w)以下。

(18) 如(13)至(17)中任一項之方法，其中，藉由將第 1 步驟得到之反應物冷卻至 0 至 25℃，使三苯甲基奧美沙坦酯之丙酮合物結晶析出。

(19) 如(13)至(17)中任一項之方法，其中，藉由將第 1 步驟得到之反應物冷卻至 15 至 25℃，使三苯甲基奧美沙坦酯之丙酮合物結晶析出。

(20) 如(13)至(19)中任一項之方法，其中，進行種晶之接種。

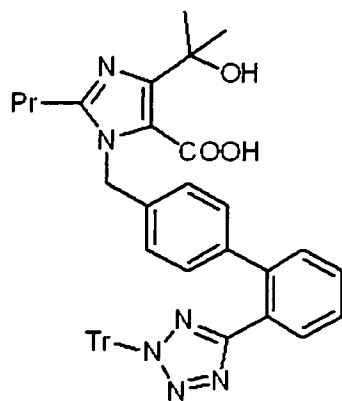
(21) 一種奧美沙坦酯之製造方法，係包含由(1)至(4)中任一項之結晶除去三苯甲基之步驟而成。

(22) 如(21)之方法，係包含(5)之步驟而成。

(23) 如(21)之方法，係包含(13)之第 1 步驟及第 2 步驟而成。

本發明中，奧美沙坦、三苯甲基奧美沙坦酯、奧美沙坦酯、奧美沙坦酯脫水物、三苯甲基鹵化物、及 DMDO 鹵化物，各代表以上圖記載之構造式表示之化合物。三苯甲基鹵化物及 DMDO 鹵化物之構造式中，X 獨立而表示如氯、

溴、碘之鹵素原子。Tr 表示三苯基甲基。DMDO 表示 DMDO 鹵化物之構造式中排除 X 後之部分。三苯甲基奧美沙坦代表以下圖記載之構造式表示之化合物。



Trityl olmesartan
三苯甲基奧美沙坦

奧美沙坦、三苯甲基奧美沙坦酯、奧美沙坦酯、及 DMDO 鹵化物(DMDO-C1)之化合物名，於下述實施例中表示，如下所示。

奧美沙坦：4-(1-羥基-1-甲基乙基)-2-丙基-1-[[2'-(1H-四唑-5-基)聯苯-4-基]甲基]咪唑-5-羧酸；

三苯甲基奧美沙坦酯：(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基 4-(1-羥基-1-甲基乙基)-2-丙基-1-[[2'-(2-(三苯基甲基)-2H-四唑-5-基)聯苯-4-基]甲基]咪唑-5-羧酸酯；

奧美沙坦酯：(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基 4-(1-羥基-1-甲基乙基)-2-丙基-1-[[2'-(1H-四唑-5-基)聯苯-4-基]甲基]咪唑-5-羧酸酯；

DMDO 鹵化物(DMDO-C1)：4-氯甲基-5-甲基-1,3-二氧雜環戊烯-2-酮。

本發明之結晶，係指內部構造以三維地規則重複構成原子(或其集團)而成之固體，係與不具有如此規則之內部構造的無定形固體區別。

即使是同化合物之結晶，也會因為結晶化條件而有時生成多數的具不同內部構造及物理化學性質之結晶(結晶多形)，本發明之結晶，也可為此等結晶多形中任一者，也可為2種以上結晶多形之混合物。

本發明之結晶形態，例如以X射線結晶繞射呈現第1圖或第2圖之圖案者，於熱分析呈現第4圖或第5圖之圖案者，但是只要是三苯甲基奧美沙坦酯之丙酮合物結晶即可，不限於此等。

[發明之效果]

本發明提供之新穎的溶劑合物結晶，容易操作，作為奧美沙坦酯之合成中間體為有用。

【實施方式】

[實施發明之形態]

本發明之製造方法使用之起始原料奧美沙坦，可依照日本特公平7-121918號公報(專利第2082519號；美國專利第5616599號公報)等記載之方法，輕易地製造。

本發明之三苯甲基奧美沙坦酯之丙酮合物結晶，例如可經過以下步驟得到。

(三苯甲基化步驟)

本步驟係使奧美沙坦於溶劑中、鹼存在下與三苯甲基鹵化物反應而製造三苯甲基奧美沙坦之步驟。

三苯甲基鹵化物，通常係使用三苯甲基氯化物、三苯

甲基溴化物，但宜為三苯甲基氯化物。

反應溶劑通常相對於奧美沙坦係使用 5 至 20(v/w)倍量，但無特別限制。

使用之鹼無特別限制，宜使用如三乙胺、二異丙基乙胺、吡啶、1,8-二氮雜雙環[5,4,0]-7-十一烯(DBU)之胺類，DBU 為最適。

反應溫度無特別限制，通常於 0℃ 至溶劑之沸點溫度之範圍進行，較佳為 20 至 60℃。

反應終了後，可利用有機合成化學領域通常實行的手法，將三苯甲基奧美沙坦單離，但本發明中不單離三苯甲基奧美沙坦，而直接將反應液使用在其次的 DMDO 酯化步驟中較佳。

(DMDO 酯化步驟)

本步驟係使三苯甲基奧美沙坦於丙酮中、鹼存在下與 DMDO 鹵化物反應而製造三苯甲基奧美沙坦酯之步驟。

DMDO 鹵化物，通常使用 DMDO 氯化物、DMDO 溴化物，但是以 DMDO 氯化物較佳。

使用之鹼與先前三苯甲基化步驟同，以 DBU 較佳。

反應溫度無特別限制，通常於 0℃ 至溶劑之沸點溫度之範圍進行，較佳為 20 至 60℃。

本發明，於上述三苯甲基化步驟及 DMDO 酯化步驟中，以使反應系含水較佳。

反應系含水之量，通常可藉由在反應系中加水以調整。水可於三苯甲基化步驟中一次加入，也可分成在三苯甲基化步驟與 DMDO 酯化步驟中加入。

反應系中加水之量，宜考慮起始原料、反應試藥及溶劑含有之水分量，而調整為使反應系全體含水分之含量(反應系內之水分含量)為適當量。

反應系內之水分含量，為加總起始原料、反應試藥及反應溶劑含有之水分量，定義為總水分量(重量)相對於反應混合物全體之總重量的比例(w/w)%[或%(w/w)]。

起始原料、反應試藥及反應溶劑含有之水分量，可利用卡爾費雪水分測定裝置測定。又，關於市售之試藥或溶劑，也可利用依照提供者的添附文書記載之測定值或規格值計算。

反應系內之水分含量，就下限而言通常為 0.3(w/w)% 以上，較佳為 0.4(w/w)% 以上，最佳為 0.5(w/w)% 以上。

就上限而言，通常為 3(w/w)% 以下，較佳為 2(w/w)% 以下，最佳為 1.5(w/w)% 以下。

反應系內之水分含量若增加，則三苯甲基化、DMDO 酯化反應之效率降低且與反應時間延長或反應產率降低有關。因此，考慮雜質含量之減低與反應效率兩者時，反應系內之水分含量為 1.3(w/w)% 以下較佳。

因此，考慮雜質含量之減低及反應效率兩者時，反應系內之水分含量通常為 0.3 至 3.0(w/w)%，較佳為 0.3 至 1.5(w/w)%，更佳為 0.4 至 1.5(w/w)%，最佳為 0.4 至 1.3(w/w)%。

反應系中加水之量，更簡便為以相對於起始原料之奧美沙坦(重量)之比例(w/w)%的形式調整。

起始原料之奧美沙坦，通常使用水分含量為 0.3 至

0.5(w/w)%者。DBU 通常使用水分含量約 0.5%者。三苯基甲基氯化物(TPC)與 DMDO 氯化物中，通常幾乎不含水。溶劑使用丙酮時，通常使用含有約 0.2%之水分者。丙酮通常相對於奧美沙坦使用 5 至 20(v/w)倍量。

以如此之條件進行反應時，添加之水之量，就下限而言，相對於奧美沙坦通常為 1.0(w/w)%以上，較佳為 2.0(w/w)%以上，最佳為 4.0(w/w)%以上。惟，起始原料、試藥及溶劑中所含水分比起上述為多時，反應系中加水之量也可為少量。

就上限而言，通常為 28(w/w)%以下，較佳為 18(w/w)%以下，最佳為 13(w/w)%以下。考慮雜質含量之減低與反應效率兩者時，以 10(w/w)%以下較佳。

反應系中加水之量，相對於奧美沙坦通常為 1.0 至 28(w/w)%，較佳為 1.0 至 13(w/w)%，更佳為 2.0 至 13(w/w)%，最佳為 2.0 至 10(w/w)%。

(使結晶析出之步驟)

藉由將上述步驟得到之反應物(反應液)冷卻，能使三苯基奧美沙坦酯之丙酮合物結晶析出。

丙酮合物之結晶，可藉由將反應溶液濃縮或冷卻而使析出。又，也可藉由在反應液中加入適量的水使析出。

結晶析出時，丙酮溶劑中之水分含量通常為 20%(w/w)以下，較佳為 10%(w/w)以下，更佳為 5%(w/w)以下，最佳為 2%(w/w)以下。

冷卻溫度以 0 至 25℃ 為佳，15 至 25℃ 更佳。

冷卻時間通常為 10 分鐘以上，較佳為 30 分鐘以上。

也可冷卻 6 小時以上。

爲了以良好效率使所望之結晶析出，冷卻時宜進行攪拌。

結晶之析出，可於反應容器中自然開始，但是，也可利用種晶之接種、超音波刺激、摩擦反應器表面等給予機械性刺激而使開始或促進。丙酮溶劑中之水分含量超過 5%(w/w)時，宜接種種晶。

又，本發明之三苯甲基奧美沙坦酯之丙酮合物結晶，也可與經過上述步驟之製造方法係獨立而依照以下方法製造。

亦即，三苯甲基奧美沙坦酯之丙酮合物結晶，可藉由將既存方法製造之三苯甲基奧美沙坦酯或其鹽溶於含丙酮之溶劑，進行 pH 調整、溶液濃縮、不良溶劑之混合、種結晶之添加等，使三苯甲基奧美沙坦酯之丙酮合物導入過飽和狀態而使析出以製造。

含丙酮之溶劑，宜爲亦可含水之丙酮。也可將三苯甲基奧美沙坦酯溶於丙酮後加水。

丙酮所含水之量，只要是不妨礙丙酮合物結晶析出之範圍即可，不特別限制，通常爲 20%(w/w)以下，較佳爲 10%(w/w)以下，更佳爲 5%(w/w)以下，又更佳爲 2%(w/w)以下。

結晶之析出，可於反應容器中自然開始，但是，也可利用種晶之接種、超音波刺激、摩擦反應器表面等給予機械性刺激而使開始或促進。丙酮溶劑中之水分含量超過 5%(w/w)時，宜接種種晶。

又，視需要，也可進行 pH 調節、濃縮、冷卻等操作。

例如，可藉由將三苯甲基奧美沙坦酯溶於丙酮，並加入適量水而調整水分含量，並將溶液濃縮或冷卻以使丙酮合物結晶析出。

例如，可將苯甲基奧美沙坦酯溶於丙酮，並使溶液濃縮或使溶液冷卻，藉此使丙酮合物結晶析出。

例如，可使三苯甲基奧美沙坦酯溶於含有 20%(w/w)以下之水的丙酮，使溶液濃縮或將溶液冷卻，藉此，使丙酮合物結晶析出。

析出之結晶例如，可利用過濾、離心分離或傾斜法進行單離。經單離之結晶可視需要以適當的溶劑清洗。

將丙酮合物結晶清洗時，例如可使用如水、乙醇、異丙醇、丙酮、乙酸乙酯、甲苯、乙腈、乙酸甲酯或醚之溶劑，較佳為水或含水丙酮。

經單離之結晶通常於 10 至 100℃ 之溫度，較佳為 30 至 50℃ 之溫度乾燥至使重量大致成為一定為止。結晶之乾燥，可視需要，於如矽膠或氯化鈣之乾燥劑之存在下或於減壓下進行。

乾燥之結晶，通常可於 10 至 30℃ 之溫度，於 20%至 90%之相對濕度，較佳為 20 至 30℃ 之溫度、50%至 80%之相對濕度，使吸濕至重量成為大致一定為止。

本發明之三苯甲基奧美沙坦酯之丙酮合物結晶，於 X 射線繞射呈現與第 1 圖或第 2 圖為同等圖案，於熱分析(DSC)中呈現與第 4 圖或第 5 圖為同等圖案。

本發明中，「同等圖案」係指主要峰部的行為沒有顯著

差異之圖案。

本發明之三苯甲基奧美沙坦酯之丙酮合物結晶，其乾燥體中，三苯甲基奧美沙坦酯每 1 莫耳含有丙酮 1 莫耳。

本發明之三苯甲基奧美沙坦酯之丙酮合物結晶，可經脫三苯甲基化步驟(將三苯甲基除去之步驟)而衍生為奧美沙坦酯。亦即，本發明之奧美沙坦酯之製造方法，也包含藉由將上述步驟得到之三苯甲基奧美沙坦酯之丙酮合物結晶進行脫三苯甲基化步驟，得到奧美沙坦酯之步驟。本發明之特徵為：將新穎的三苯甲基奧美沙坦酯之丙酮合物結晶作為脫三苯甲基化步驟之起始原料。脫三苯甲基化步驟，例如：專利文獻 1、專利文獻 2、非專利文獻 1、非專利文獻 2 記載之方法，但不特別限定。

藉由將本發明之三苯甲基奧美沙坦酯之丙酮合物結晶作為合成中間體，可製造雜質或類緣物質之含量減低的高純度奧美沙坦酯。含量減低之雜質或類緣物質，例如：奧美沙坦、奧美沙坦酯脫水物。

本發明得到之高純度奧美沙坦酯作為醫藥使用時，投予量可依患者之症狀、年齡、體重等各種條件變化。其投予量視症狀、年齡等而異，但是經口投予時，每日的下限為 0.001mg/kg(較佳為 0.01mg/kg)，上限為 10mg/kg(較佳為 1mg/kg)，可將其依症狀一日投予 1 至 6 次。

對成人使用時，通常 1 日 1 次經口投予 5 至 40mg，最佳為 1 日 1 次經口投予含有選自 5mg、10mg、20mg、40mg 中之投予量之錠劑。

本發明得到之含有高純度奧美沙坦酯之醫藥，例如對

於高血壓症或來自於高血壓症之疾病(更具體而言，為高血壓症、心臟疾病[狹心症、心肌梗塞、心律不整、心臟衰竭或心肥大]、腎臟疾病[糖尿病性腎症、腎絲球體腎炎或腎硬化症]或腦血管性疾病[腦梗塞或腦出血])等之預防或治療有效。

[實施例]

以下以實施例等對於本發明更詳細說明，但本發明不限於此等。

(實施例 1)

(1)三苯甲基化及 DMDO 酯化反應

將 4-(1-羥基-1-甲基乙基)-2-丙基-1-[[2'-[1H-四唑-5-基]聯苯-4-基]甲基]咪唑-5-羧酸(30g)、丙酮(210ml)、1,8-二氮雜雙環[5,4,0]-7-十一烯[DBU](25.5g)及三苯基甲基氯化物[TPC](23.79g)混合，加水(0.6ml)，以丙酮(30mL)清洗，於 48～52℃ 攪拌 2 小時。之後加水(0.9ml)，注加 4-氯甲基-5-甲基-1,3-二氧雜環戊烯(dioxole)-2-酮[DMDO-C1](18.5g)，於 48～52℃ 攪拌 5 小時。

(2) 取得三苯甲基奧美沙坦酯粗結晶(丙酮合物晶)

將反應液冷卻至 20℃，晶析後，於 15～25℃ 攪拌 40 分鐘，於 25 分鐘滴加水(96mL)後，冷卻至 0～5℃，並攪拌 30 分鐘。濾取析出之結晶，以丙酮水(150ml)清洗，得到(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基 4-(1-羥基-1-甲基乙基)-2-丙基-1-[[2'-[2-(三苯基甲基)-2H-四唑-5-基]聯苯-4-基]甲基]咪唑-5-羧酸酯粗結晶[三苯甲基奧美沙坦酯粗結晶]濕品(57.83g)。之後於真空下於 60℃ 乾燥約 15 小

時，得到乾品(57.50g)之丙酮合物晶。

(實施例 2)

(1)三苯甲基化及 DMDO 酯化反應

將 4-(1-羥基-1-甲基乙基)-2-丙基-1-[[2'-[1H-四唑-5-基]聯苯-4-基]甲基]咪唑-5-羧酸(700kg)、丙酮(4630L)、1,8-二氮雜雙環[5,4,0]-7-十一烯 [DBU](610L)及三苯基甲基氯化物[TPC](570kg)混合，加水(14L)，以丙酮(800L)清洗，並於 48~52℃ 攪拌 2 小時。之後加水(20L)，注加 4-氯甲基-5-甲基-1,3-二氧雜環戊烯-2-酮[DMDO-C1](315L)，於 48~52℃ 攪拌 5 小時。

(2) 取得三苯甲基奧美沙坦酯粗結晶(丙酮合物晶)

將反應液於 15~25℃ 攪拌一夜晶析後，於 30℃ 加水(2170L)，冷卻至 0~5℃，並攪拌 30 分鐘。濾取析出之結晶，以丙酮水(3360L)清洗，得到(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基 4-(1-羥基-1-甲基乙基)-2-丙基-1-[[2'-[2-(三苯基甲基)-2H-四唑-5-基]聯苯-4-基]甲基]咪唑-5-羧酸酯粗結晶丙酮合物晶 濕品(1360kg)。

(參考例)

(1)三苯甲基化及 DMDO 酯化反應

將 4-(1-羥基-1-甲基乙基)-2-丙基-1-[[2'-[1H-四唑-5-基]聯苯-4-基]甲基]咪唑-5-羧酸(700kg)、丙酮(5300L)、1,8-二氮雜雙環[5,4,0]-7-十一烯 [DBU](614L)及三苯基甲基氯化物[TPC](570kg)混合，以丙酮(140L)清洗，加水(14L)，於 30~45℃ 攪拌 1 小時，之後，於 48~54℃ 攪拌 2 小時。之後，於 10~20℃ 加水(20L)，注加 4-氯甲基-5-甲基-1,3-二

氧雜環戊烯-2-酮 [DMDO-C 1](316L)，於 28～32℃ 攪拌 3 小時，之後，於 48～52℃ 攪拌 3.5 小時。

(2) 取得三苯甲基奧美沙坦酯粗結晶

將反應液於 28～32℃ 攪拌一夜後，於 25℃ 加水 (2240L)，於 15～25℃ 攪拌晶析後，冷卻至 0～5℃，並攪拌 30 分鐘。濾取析出之結晶，以丙酮水 (3420L) 清洗，得到 (5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基 4-(1-羥基-1-甲基乙基)-2-丙基-1-[[2' -[2-(三苯基甲基)-2H-四唑-5-基]聯苯-4-基]甲基]咪唑-5-羧酸酯粗結晶濕品 (1460kg)。

(實施例 3) 丙酮合物晶之 X 射線結晶繞射

對於將實施例 1 得到之乾品之結晶及實施例 2 及參考例得到之結晶之濕品於真空下於 60℃ 乾燥約 15 小時得到之乾品之結晶，測定粉末 X 射線結晶繞射。

實施例 1 得到之結晶之 X 射線結晶繞射圖案如第 1 圖。

實施例 2 得到之結晶之 X 射線結晶繞射圖案如第 2 圖。

參考例得到之結晶之 X 射線結晶繞射圖案如第 3 圖。

(實施例 4) 丙酮合物晶之熱分析 (DSC)

將實施例 1 得到之乾品之結晶，及實施例 2 及參考例得到之結晶之濕品於真空下於 60℃ 乾燥約 15 小時得到之乾品之結晶，供熱分析 (DSC)。

實施例 1 得到之結晶之熱分析 (DSC) 圖案如第 4 圖。

實施例 2 得到之結晶之熱分析 (DSC) 圖案如第 5 圖。

參考例得到之結晶之熱分析 (DSC) 圖案如第 6 圖。

(實施例 5) 丙酮合物晶之丙酮含量

對於實施例 1 得到之乾品之結晶及實施例 2 及參考例

得到之結晶之濕品於真空下於 60℃ 乾燥約 15 小時得到之乾品之結晶，以下述條件測定丙酮含量。

試驗條件

檢測器：氫離子化檢測器

管柱：內徑 0.53mm、長度 30m 之 FSOT 管之內面以氣相層析用聚乙二醇被覆厚度 1 μ m。

管柱溫度：於 50℃ 保持 5 分鐘，之後以每分鐘 10℃ 升溫至 180℃，並於 180℃ 保持 5 分鐘。

注入口溫度：200℃ 附近之定溫。

檢測器溫度：200℃ 附近之定溫。

載流氣體：氮氣

流量：調整為丙酮之滯留時間為約 2.5 分鐘。

分流比：1：5

頂部空間試樣導入裝置之操作條件

小玻璃瓶內平衡溫度：80℃ 附近之定溫

小玻璃瓶內平衡時間：30 分鐘

注入管線溫度：90℃ 附近之定溫

載流氣體：氮氣

試樣注入量：1mL

如第 7 圖所示，實施例 1 及實施例 2 得到之結晶之丙酮含量為 6.8%。三苯甲基奧美沙坦酯分子量為 800.91、丙酮分子量為 58.08，後者 1 莫耳相當於 6.76%，啓示實施例 1 及實施例 2 得到之結晶中，三苯甲基奧美沙坦酯每 1 莫耳含有丙酮 1 莫耳。

相對於此，參考例得到之結晶之丙酮含量為 0.4%。

【圖式簡單說明】

第 1 圖顯示實施例 1 得到之結晶之 X 射線結晶繞射圖案。

第 2 圖顯示實施例 2 得到之結晶之 X 射線結晶繞射圖案。

第 3 圖顯示參考例得到之結晶之 X 射線結晶繞射圖案。

第 4 圖顯示實施例 1 得到之結晶之熱分析(DSC)圖案。

第 5 圖顯示實施例 2 得到之結晶之熱分析(DSC)圖案。

第 6 圖顯示參考例得到之結晶之熱分析(DSC)圖案。

第 7 圖顯示實施例 1 及 2 及參考例得到之結晶之丙酮含量。

【主要元件符號說明】

無。

七、申請專利範圍：

1. 一種三苯甲基奧美沙坦酯之丙酮合物結晶，其特徵為在結晶之熱分析圖中於 96.3°C 具有吸熱波峰，且每 1 莫耳三苯甲基奧美沙坦酯含有丙酮 1 莫耳。
2. 一種如申請專利範圍第 1 項之結晶的製造方法，係包含使三苯甲基奧美沙坦酯之丙酮合物結晶從三苯甲基奧美沙坦酯之含丙酮之溶液析出之步驟。
3. 如申請專利範圍第 2 項之製造方法，其中，該三苯甲基奧美沙坦酯之含丙酮之溶液的溶劑為可含水之丙酮。
4. 如申請專利範圍第 2 項之製造方法，其中，該三苯甲基奧美沙坦酯之含丙酮之溶液的溶劑為含 20%(w/w) 以下之水的丙酮。
5. 如申請專利範圍第 2 項之製造方法，其中，該三苯甲基奧美沙坦酯之含丙酮之溶液的溶劑為含 10%(w/w) 以下之水的丙酮。
6. 如申請專利範圍第 2 項之製造方法，其中，該三苯甲基奧美沙坦酯之含丙酮之溶液的溶劑為含 5%(w/w) 以下之水的丙酮。
7. 如申請專利範圍第 2 項之製造方法，其中，該三苯甲基奧美沙坦酯之含丙酮之溶液的溶劑為含 2%(w/w) 以下之水的丙酮。
8. 如申請專利範圍第 2 項之製造方法，其中，該三苯甲基奧美沙坦酯之含丙酮之溶液的溶劑僅含丙酮。
9. 如申請專利範圍第 2 至 8 項中任一項之製造方法，其中，進行種晶之接種。

10. 一種如申請專利範圍第 1 項之結晶的製造方法，係包含以下步驟而成：

第 1 步驟，在也可含水之丙酮溶劑中將奧美沙坦三苯甲基化及 DMDO 酯化；

第 2 步驟，使三苯甲基奧美沙坦酯之丙酮合物結晶由第 1 步驟中所得之反應物析出。

11. 如申請專利範圍第 10 項之製造方法，其中，結晶析出時，丙酮溶劑中之水分含量為 20%(w/w) 以下。

12. 如申請專利範圍第 10 項之製造方法，其中，結晶析出時，丙酮溶劑中之水分含量為 10%(w/w) 以下。

13. 如申請專利範圍第 10 項之製造方法，其中，結晶析出時，丙酮溶劑中之水分含量為 5%(w/w) 以下。

14. 如申請專利範圍第 10 項之製造方法，其中，結晶析出時，丙酮溶劑中之水分含量為 2%(w/w) 以下。

15. 如申請專利範圍第 10 至 14 項中任一項之製造方法，其中，藉由將第 1 步驟中所得之反應物冷卻至 0 至 25℃，而使三苯甲基奧美沙坦酯之丙酮合物結晶析出。

16. 如申請專利範圍第 10 至 14 項中任一項之製造方法，其中，藉由將第 1 步驟中所得之反應物冷卻至 15 至 25℃，而使三苯甲基奧美沙坦酯之丙酮合物結晶析出。

17. 如申請專利範圍第 10 至 14 項中任一項之製造方法，其中，於第 2 步驟中進行種晶之接種。

18. 一種奧美沙坦酯之製造方法，係包含由如申請專利範圍第 1 項之結晶除去三苯甲基之步驟而成。

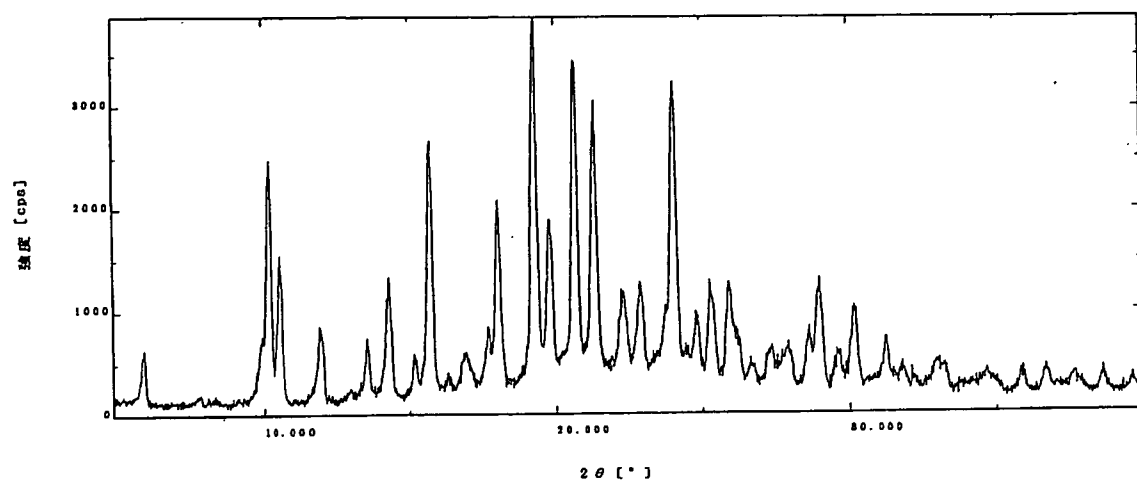
19. 如申請專利範圍第 18 項之製造方法，係包含如申請專

利 範 圍 第 2 項 之 步 驟 而 成 。

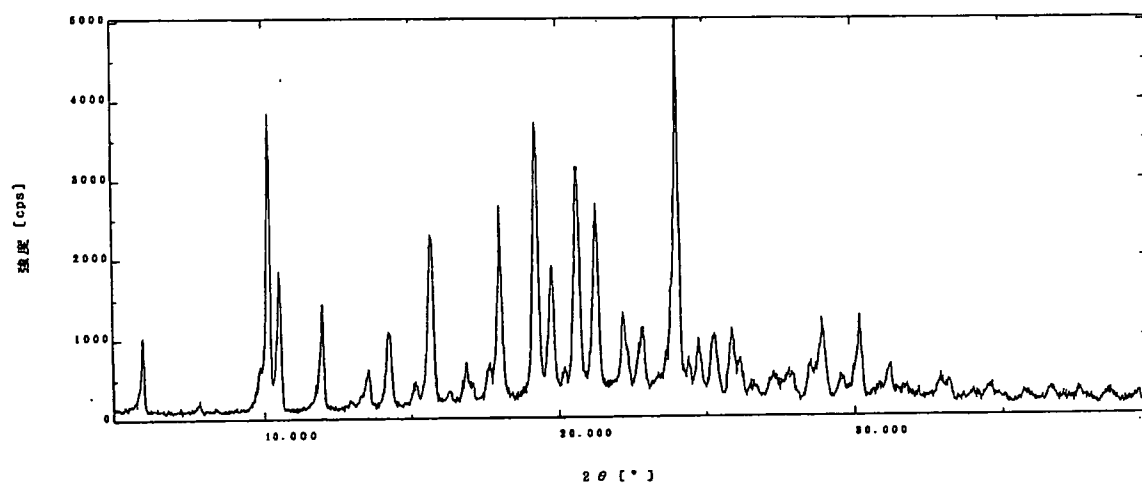
20. 如 申 請 專 利 範 圍 第 18 項 之 製 造 方 法 ， 係 包 含 如 申 請 專
利 範 圍 第 10 項 之 第 1 步 驟 及 第 2 步 驟 而 成 。

八、圖式：

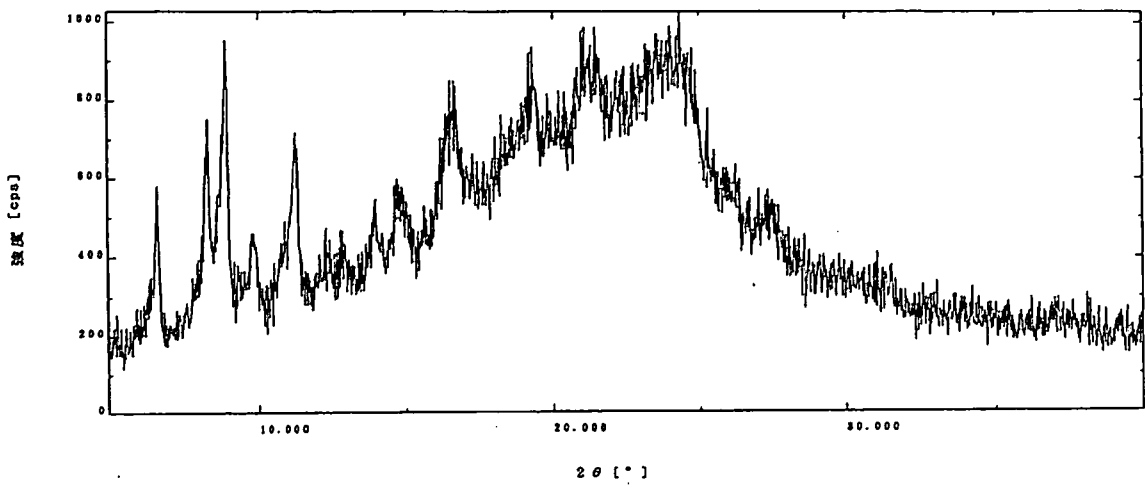
第 1 圖



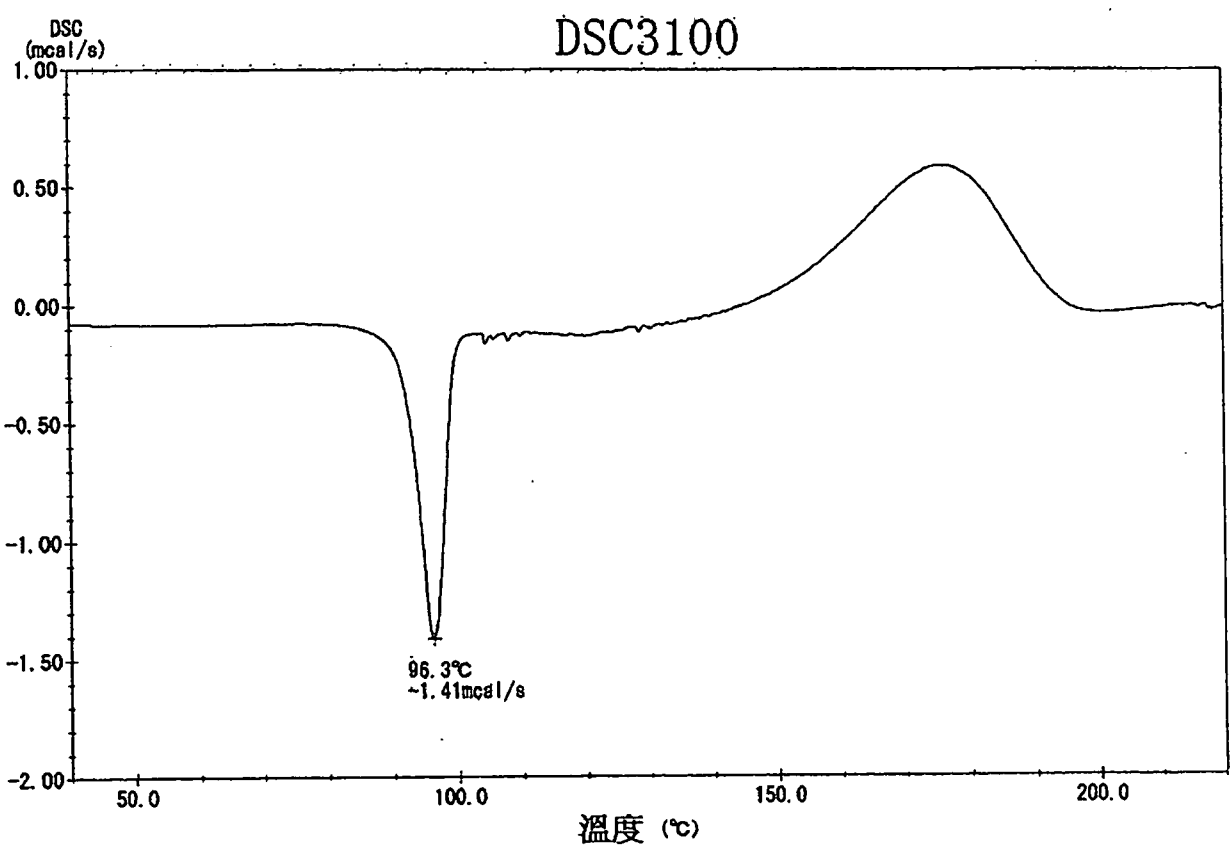
第 2 圖



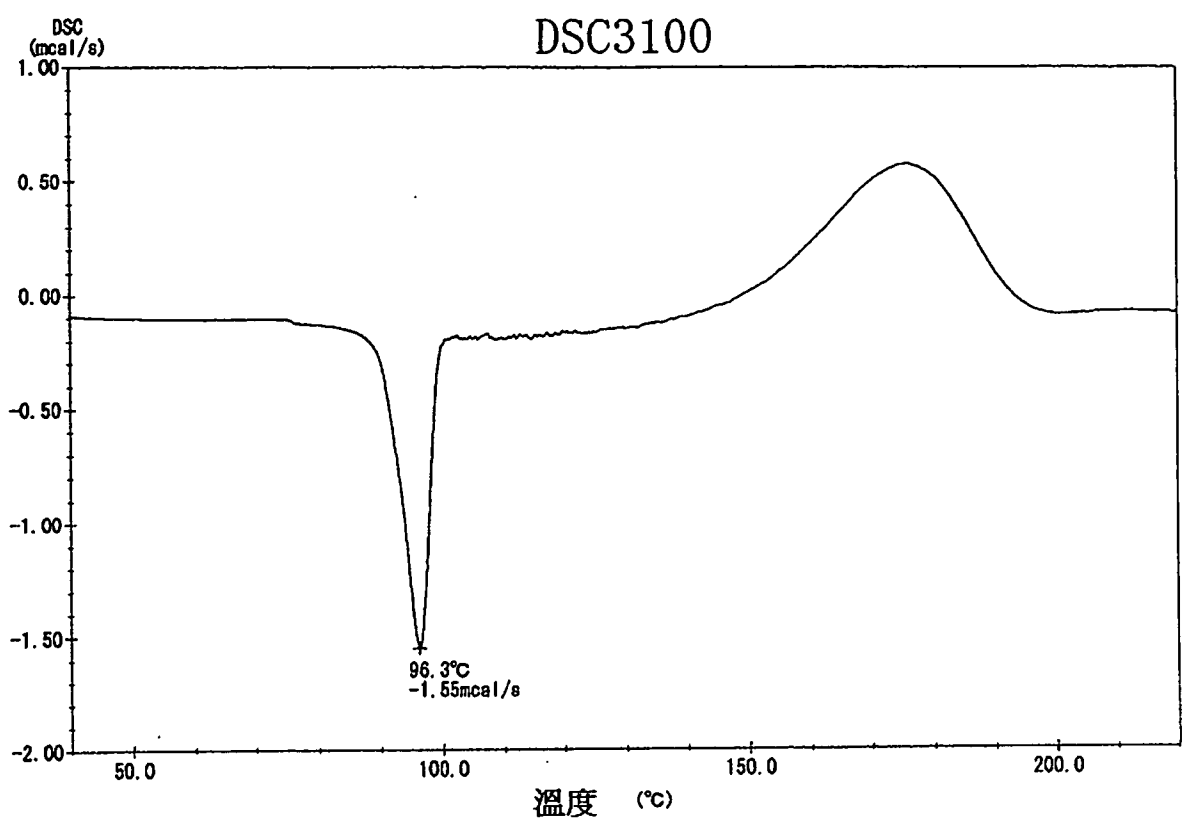
第 3 圖



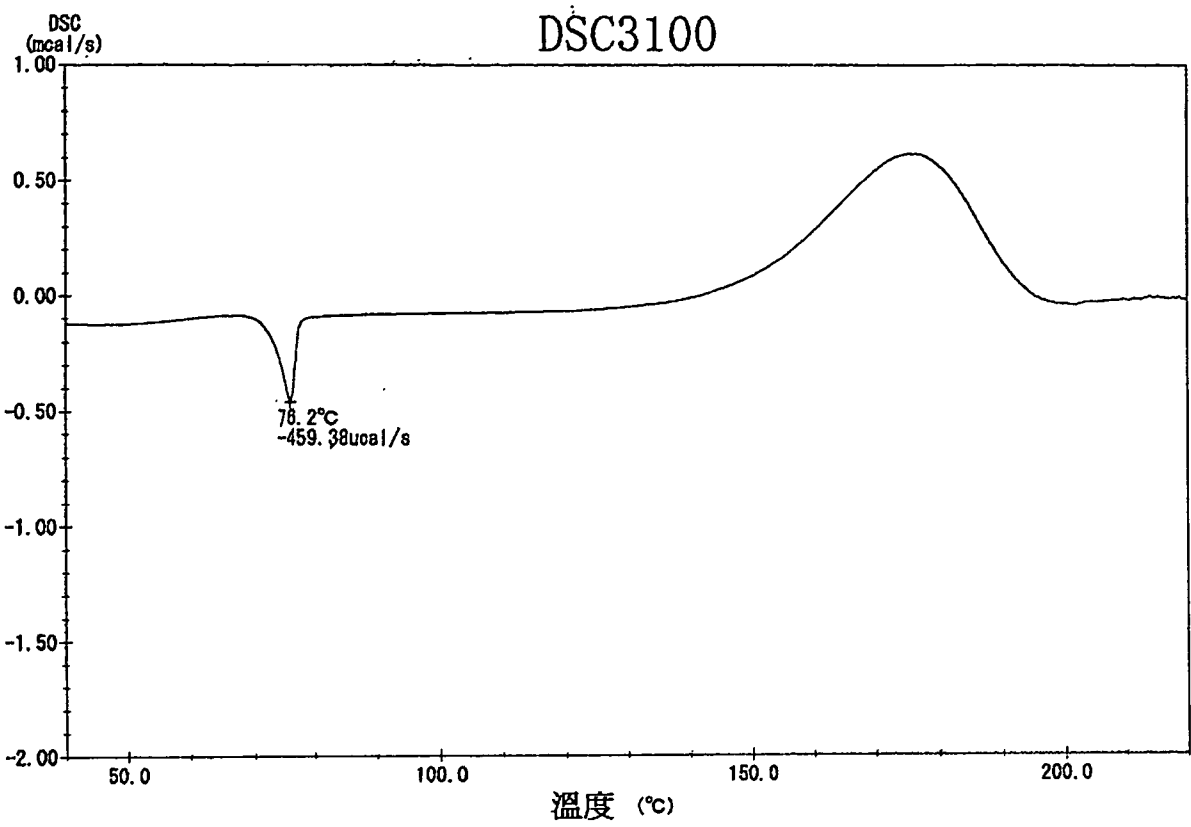
第 4 圖



第 5 圖



第 6 圖



第 7 圖

	丙酮含量
實施例 1	6.8%
實施例 2	6.8%
參考例	0.4%