



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년11월05일
(11) 등록번호 10-1458369
(24) 등록일자 2014년10월30일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 405/14 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2009-7009497
(22) 출원일자(국제) 2007년10월09일
심사청구일자 2012년04월25일
(85) 번역문제출일자 2009년05월08일
(65) 공개번호 10-2009-0080516
(43) 공개일자 2009년07월24일
(86) 국제출원번호 PCT/GB2007/003821
(87) 국제공개번호 WO 2008/043996
국제공개일자 2008년04월17일
(30) 우선권주장
1663/MUM/2006 2006년10월09일 인도(IN)
(56) 선행기술조사문헌
Journal of East China University of Science
and Technology, (Natural Science Edition),
2005, Vol. 31, No. 2 ,pages 189-192*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
씨아이피엘에이 엘티디.
인도 뭄바이 400 013 로워 파렐 간파트라오 카담
마르그 페닌술라 비지니스 파크 시플라 하우스
(72) 발명자
파씨 스리니바스 락스미나라얀
인도 카르나타카 방갈로르 560 040 비자이나가르
알피씨 레이아웃 7층 비 메인 2475/24
푸빠라 라비쿠마르
인도 방갈로르 바나스와디 비자야 बैंक 콜로니 하
우스 넘버 5 에이 크로스
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
오국진

전체 청구항 수 : 총 28 항

심사관 : 윤소라

(54) 발명의 명칭 트리틸 올메사탄 메독소밀 및 올메사탄 메독소밀의 제조방법

(57) 요약

(a) 4-(1-히드록시-1-메틸에틸)-2-프로필-이미다졸-5-카르복실산 알킬 에스테르를 트리틸 비페닐 브로마이드와 극성 비양자성 용매, 및 알칼리 금속 카르보네이트, 알칼리 금속 히드록시드, 알칼리 금속 알콕시드 및 3급 아민으로 이루어진 군으로부터 선택된 염기 존재하에서 축합시켜 화학식 V의 화합물을 얻는 단계를 포함하는 트리틸 올메사탄의 제조방법.

(72) 발명자

칸칸 라젠드라 나라얀라오

인도 마하라쉬트라 뭄바이 400 076 포와이 히라난다
니 가든스 헤리티지 1204

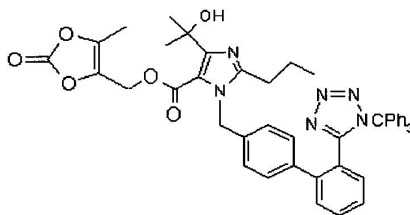
라오 다르마라즈 라마찬드라

인도 마하라쉬트라 세인 (더블유) 뭄바이-400 601
포카란 로드 2 가든 엔클레이브 4/403

특허청구의 범위

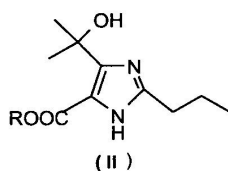
청구항 1

화학식 (VI)의 트리틸 올메사탄 메독소밀의 제조방법으로서,



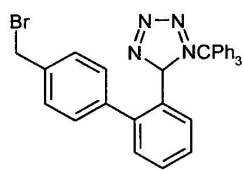
(VI)

(a) 화학식 (II)의 4-(1-히드록시-1-메틸에틸)-2-프로필-이미다졸-5-카르복실산 알킬 에스테르(식 중, R은 C₁-C₆ 알킬이다)를



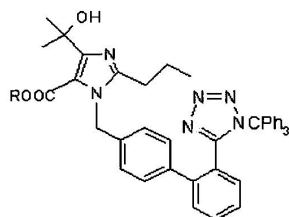
(II)

화학식 (III)의 트리틸 비페닐 브로마이드와



(III)

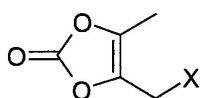
극성 비양자성 용매, 및 알칼리 금속 카르보네이트, 알칼리 금속 히드록시드, 알칼리 금속 알콕시드 및 3급 아민으로 이루어진 군으로부터 선택된 염기 존재하에서 축합시켜 화학식 V의 화합물을 얻는 단계



(V)

(b) 상기 화학식 (V)의 화합물을 염기를 사용하여 탈에스테르화하는 단계; 및

(c) 상기 단계(b)의 생성물을 화학식 (IV)의 4-할로메틸-5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔렌(식 중, X는 F 또는 Cl 또는 Br 또는 I로부터 선택된 할로젠이다)과 반응시켜 화학식 (VI)의 트리틸 올메사탄 메독소밀을 얻는 단계



(IV)

를 포함하고, 단계 (a) 또는 (b)의 생성물 어느 것도 분리하지 않는, 제조방법.

청구항 2

삭제

청구항 3

제1항에 있어서, R이 에틸인 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 4

제1항 또는 제3항에 있어서, 단계(a)의 상기 극성 비양자성 용매가 아세톤, 테트라히드로퓨란, 메틸 에틸 케톤, 아세토니트릴, 에틸 아세테이트, 디메틸 포름아미드, 디메틸 아세트아미드, 디메틸 술폰옥사이드 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 극성 비양자성 용매가 디메틸 아세트아미드인 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 6

제1항 또는 제3항에 있어서, 상기 알칼리 금속 카르보네이트가 포타슘 카르보네이트인 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 7

제1항 또는 제3항에 있어서, 상기 알칼리 금속 히드록시드가 소듐 히드록시드 또는 포타슘 히드록시드인 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 8

제1항 또는 제3항에 있어서, 상기 단계(a)가 40℃ 내지 55℃ 범위의 온도에서 수행되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 단계(a)가 40℃ 내지 50℃ 범위의 온도에서 수행되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 단계(a)가 45℃ 내지 50℃ 범위의 온도에서 수행되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 11

제1항 또는 제3항에 있어서, 상기 단계(b)에서 사용되는 염기가 무기 염기 및 유기 염기로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 무기 염기가 알칼리 금속 히드록시드, 알칼리 금속 카르보네이트 및 알칼리 금속 알콕시드로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 13

제11항에 있어서, 상기 유기 염기가 3급 아민인 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 14

제1항에 있어서, 단계(c)의 반응 혼합물을 카르복실산 및 무기산으로 이루어진 군으로부터 선택된 산으로 중화시키는 단계를 추가로 포함하는 제조방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 카르복실산이 포름산 또는 아세트산인 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 16

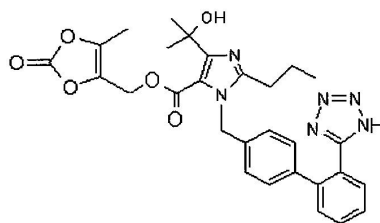
제14항에 있어서, 상기 무기산이 염산, 브롬산(hydrobromic acid), 또는 황산인 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 17

제14항에 있어서, 단계 (a), (b) 및 (c)가 단일 반응 용기 중에서 수행되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

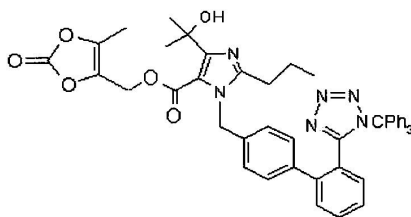
청구항 18

화학식 I의 올메사탄 메독소밀의 제조방법으로서,



화학식 I

제1항 또는 제14항에 따라 화학식 (VI)의 트리틸 올메사탄 메독소밀을 제조하는 단계 및



(VI)

(d) 상기 트리틸 올메사탄 메독소밀(VI)을 탈보호하여 올메사탄 메독소밀을 얻는 단계를 포함하는 제조방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 단계 (a), (b), (c), 및 (d)가 단일 반응 용기 중에서 수행되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 20

제18항에 있어서, 단계 (a), (b) 및 (c)가 단일 반응 용기 중에서 수행되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 화학식 (VI)의 트리틸 올메사탄 메독소밀을 단계 (d)의 탈보호화전에 분리하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 화학식 (VI)의 트리틸 올메사탄 메독소밀을 단계 (d)의 탈보호화전에 정제하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 23

삭제

청구항 24

제18항에 있어서, 단계 (a), (b) 또는 (c)의 생성물 어느 것도 고체로서 분리하지 않는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 25

제18항에 있어서, 상기 탈보호화가 유기 카르복실산, 술폰산, 및 무기산으로 이루어진 군으로부터 선택된 산 존재하에서 수행되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 26

제25항에 있어서, 상기 유기 카르복실산이 포름산, 옥살산, 아세트산, 트리메틸 아세트산 또는 트리플루오로아세트산인 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 27

제26항에 있어서, 상기 유기 카르복실산이 아세트산인 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 28

제25항에 있어서, 상기 술폰산이 메탄술폰산 또는 p-톨루엔술폰산인 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 29

제25항에 있어서, 상기 무기산이 염산, 브롬산(hydrobromic acid), 황산, 피발산 또는 인산인 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 30

제29항에 있어서, 상기 무기산이 염산인 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

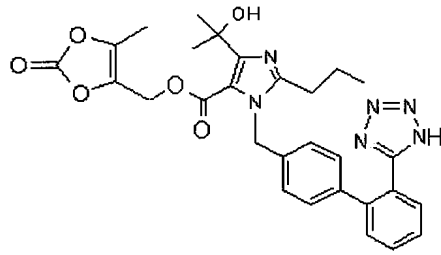
명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 트리틸 올메사탄 메독소밀 및 올메사탄 메독소밀의 개선된 합성 방법에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 올메사탄 메독소밀은 위장관으로부터의 흡수 과정에서 올메사탄으로 가수분해되는 프로드럭이다. 올메사탄은 선택적인 AT1 형 안지오텐신 II 수용체 길항제이며, 그의 약리학적 특성 때문에, 고혈압 치료에 특히 유용하다. 올메사탄 메독소밀의 화학명은 4-(1-히드록시-1-메틸에틸)-2-프로필-1-[[2-(1H-테트라졸-5-일)[1,1-비페닐]-4-일]메틸]-1H-이미다졸-5-카르복실산 (5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일)메틸 에스테르이고, 하기 구조식(화학식 I)으로 나타내진다.



화학식 I

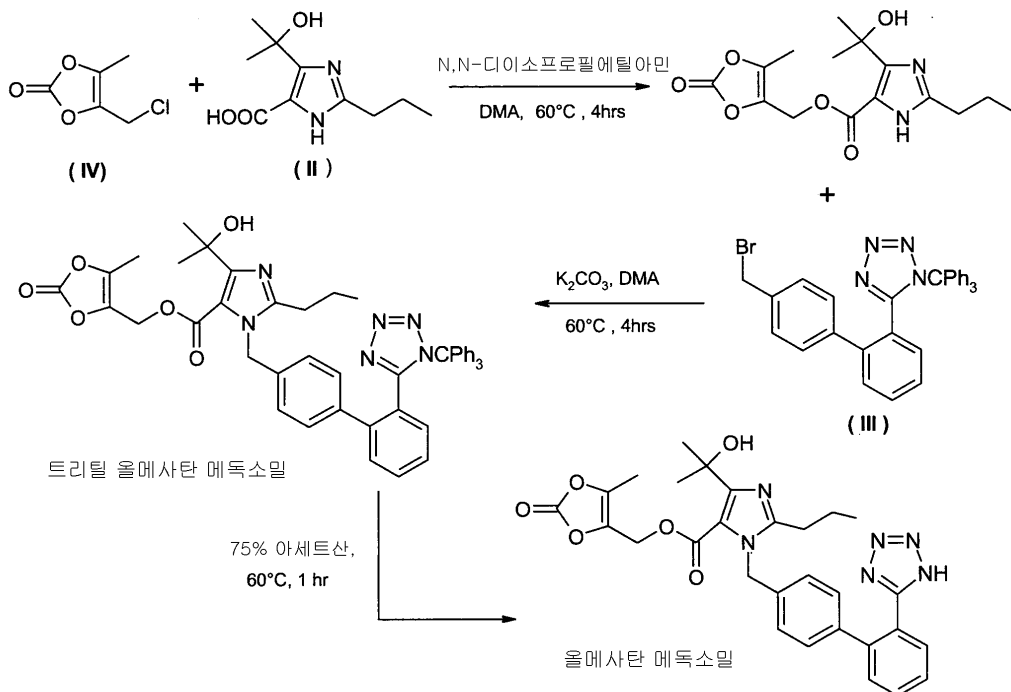
[0003]

[0004]

올메사탄 메독소밀은 미국 특허 제5,616,599호에 최초로 개시되었다. 사용된 합성 방법은 하기 반응식 1에 도시되며, 여기에서 이미다졸 유도체를 디옥솔일 화합물과 축합시킨 다음, 치환된 비페닐 메틸 할라이드와 반응시켜 트리틸 올메사탄 메독소밀을 얻고, 다시 탈보호시켜 조(crude) 올메사탄 메독소밀을 얻는다.

[0005]

반응식 1



[0006]

[0007]

상기 '599 특허는 또한 실시예 18(a) 및 78에 올메사탄 메독소밀을 제조하는 방법을 개시하고 있다. 상기 제조 방법은 상기 이미다졸 유도체와 상기 치환된 비페닐 메틸 할라이드 사이의 커플링 반응, 상기 디옥솔일 화합물과의 축합, 및 조(crude) 올메사탄 메독소밀을 분리하기 위한 이어지는 탈보호화에 중점을 두고 있다. 실시예 18(a)는 강염기(수소화나트륨)의 사용을 포함하는 커플링 반응을 개시하고 있다. 상기 강염기는 위험하고 산업적 규모로 취급하기 곤란하다. 상기 커플링 반응은 60°C의 온도에서 수행된다. 상기 커플링 단계의 반응 조건은 불순물들이 형성되는 조건이며, 이는 커플링화된 중간체가 분리 및 정제되어야만 한다. 더욱 구체적으로는, 상기 커플링화된 중간체들은 잔사로서 분리되며, 상기 잔사는 컬럼 크로마토그래피에 의한 정제를 필요로 한다. 상기 크로마토그래피된 생성물은, 디이소프로필 에테르 중에서의 결정화를 포함한, 추가의 분리 단계를 거친다. 실시예 18(a)에 따라 제조된 에틸 4-(1-히드록시-1-메틸에틸)-2-프로필-1-(4-[2-(트리틸테트라졸-5-일)페닐]페닐)메틸 이미다졸-5-카르복실레이트의 수율은 238.4 % w/w이다. 실시예 78(a)에서, 실시예 18의 생성물을 사용하여 리튬 4-(1-히드록시-1-메틸에틸)-2-프로필-1-(4-[2-(트리틸테트라졸-5-일)페닐]페닐)-메틸이미다졸-5-카르복실레이트를 제조한다. 실시예 78의 제조방법에 따라 제조된 상기 트리틸 올메사탄 메독소밀의 수율은 97.6 % w/w이다. 실시예 18(a) 및 실시예 78 공정들의 전체 수율은 230 % w/w이다. 전체 공정이 위험하고, 장황하며, 시간-소모적이고, 또한, 분리 단계를 포함하여, 많은 단계를 포함한다.

[0008]

WO 2004/085428은 올메사탄 메독소밀의 제조방법을 개시하며, 상기 제조방법은 a) 4,4-디메틸-2-프로필-1-[4-

{2-(트리페닐 메틸테트라졸-5-일)페닐}페닐}메틸-4,6-디히드로퓨란[3,4-d]이미다졸-6-온을 개환하는 단계; b) 얻어지는 4-(1-히드록시-1-메틸에틸)-2-프로필-1-[4-{2-(트리페닐메틸테트라졸-5-일)페닐}페닐}메틸이미다졸-5-카르복실산을 4-할로메틸-5-메틸-옥소-1,3-디옥시헥테로시클로펜텐과 알칼리 존재하에서 축합시키는 단계; 및 c) 탈보호시켜 올메사탄 메독소밀을 얻는 단계를 포함한다.

[0009] 트리틸 올메사탄 메독소밀의 탈보호화 및 올메사탄 메독소밀의 정제에 관하여 사용될 수 있는 충분한 문헌이 존재한다. 또한, 올메사탄 메독소밀 및 그의 중간체 제조를 위한 몇가지 다른 제조방법들이 선행문헌에 보고되어 있다.

[0010] 선행 문헌에 기술된 올메사탄의 합성은 다단계의 반응 단계들을 포함하며, 각각 상이한 조건, 용매, 온도 등을 필요로 한다. 이는 비연속적인 공정 및 하나 이상의 분리 단계를 필요로 하고, 이들은 연속적인 공정에 비하여, 더욱 긴 공정 시간, 낮은 수율들(생성물들이 각각의 분리 단계 중에서 소실되기 때문), 폐액(effluent) 부담 증가, 및 용매 사용 증가를 야기한다. 따라서, 산업적 규모로 적용될 수 있는, 더욱 효율적이고 경제적인 합성 경로를 개발하여야 하는 지속적인 필요성이 존재한다.

발명의 상세한 설명

[0011] 본 발명자들은 기존에 기술된 제조방법에서 사용되는 다단계 분리 단계를 피하는 트리틸 올메사탄 메독소밀 및 올메사탄 메독소밀의 합성 방법을 새롭게 발견하였다.

[0012] 발명의 목적

[0013] 본 발명의 목적은 올메사탄 메독소밀의 개선된 합성 방법으로서, 경제적이고, 산업적으로 적용하는데 적합하고 또한 환경 친화적인 합성 방법을 제공하는 것이다.

[0014] 본 발명의 다른 목적은 단일 반응 용기 중에서 트리틸 올메사탄 메독소밀을 합성한 후, 생성물을 분리하고, 추가로 탈트리틸화하여 올메사탄 메독소밀을 제조할 수 있는 합성 방법을 제공하는 것이다.

[0015] 본 발명의 또다른 목적은, 반응 중간체의 분리 없이 수행되어, 다단계 용기들의 사용, 다량의 용매 및 추가의 공정들을 회피함으로써 제조방법을 비용 효율적이게 하는, 올메사탄 메독소밀의 단일-용기(one-pot) 합성 방법을 제공하는 것이다.

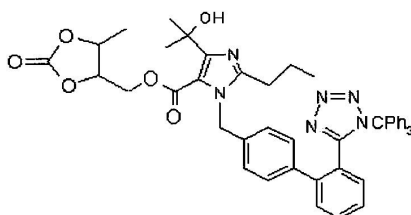
[0016] 발명의 요약

[0017] 상기 목적에 따라, 본 발명은 고순도의 올메사탄 메독소밀의 비용 효율적인 합성방법을 제공한다.

[0018] 상기 합성 방법은, 불순물 생성을 최소화하는 조건을 사용한, 4-(1-히드록시-1-메틸에틸)-2-프로필-이미다졸-5-카르복실산 알킬 에스테르와 트리틸 비페닐 할라이드와의 1차적인 커플링을 포함한다. 상기 커플링 반응의 생성물은 충분히 순수하여, 커플링화된 생성물의 분리 및 정제의 필요없이, 올메사탄 메독소밀의 이어지는 합성에 사용되거나, 혹은 올메사탄 메독소밀 제조를 위하여 이어지는 합성에서 형성되는 중간체들의 합성에 사용된다.

[0019] 본 발명의 명세서에서, 상기 용어 "단일-용기(one-pot)"라 함은 언급되는 단계가 단일의 반응 용기 중에서 수행되는 것을 의미하도록 의도된다. 본 발명의 명세서에서 상기 용어 "분리된(isolated)"이라 함은 언급된 생성물/중간체가 고체로서 분리(separated)되지 않는다는 것을 의미하도록 의도된다. 따라서, 다양한 단계들이 하나 이상의 반응 용기 중에서 수행될 수 있으나, 상기 중간체(들)이 반드시 분리되는 것은 아니다. 선택적으로, 상기 모든 단계들은 단일의 반응 용기 중에서 수행될 수 있으며, 어떠한 중간체들도 분리하지 않는다.

[0020] 본 발명의 첫번째 태양에 따라, 화학식 (VI)의 트리틸 올메사탄 메독소밀의 제조방법으로서,

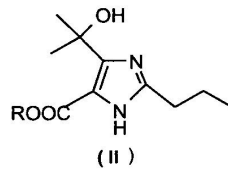


(VI)

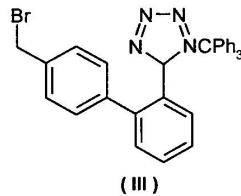
[0021]

[0022] (a) 화학식 (II)의 4-(1-히드록시-1-메틸에틸)-2-프로필-이미다졸-5-카르복실산 알킬 에스테르(식 중, R은 C₁-

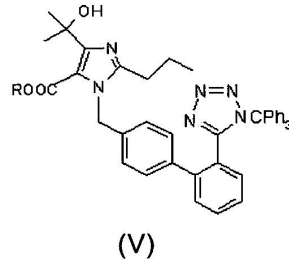
C₆ 알킬이다)를



화학식 (III)의 트리틸 비페닐 브로마이드와

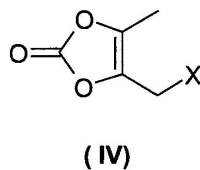


극성 비양자성 용매, 및 알칼리 금속 카르보네이트, 알칼리 금속 히드록시드, 알칼리 금속 알콕시드 및 3급 아민으로 이루어진 군으로부터 선택된 염기 존재하에서 축합시켜 화학식 V의 화합물을 얻는 단계



(b) 상기 화학식 (V)의 화합물을 염기를 사용하여 탈에스테르화(deesterifying)하는 단계; 및

(c) 상기 단계(b)의 생성물을 화학식 (IV)의 4-할로메틸-5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔렌(식 중, X는 F 또는 Cl 또는 Br 또는 I로부터 선택된 할로겐이다)과 반응시켜 화학식 (VI)의 트리틸 올메사탄 메독소밀을 얻는 단계



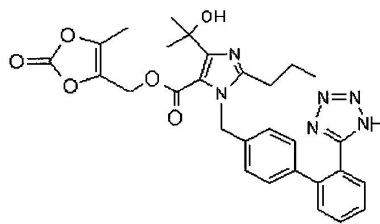
를 포함하는 제조방법이 제공된다.

상기 제조방법은 알칼리 금속 카르보네이트, 알칼리 금속 히드록시드, 알칼리 금속 알콕시드, 3급 아민과 같은 온화한 염기 존재하에서 수행된다. 선행기술의 제조공정, 예를 들어, US '599의 실시예 18(a)는 수소화나트륨(sodium hydride)과 같은 강염기 존재하에서 수행된다. 놀랍게도, 온화한 염기를 사용하면 더욱 소수의 불순물이 형성된다는 것이 발견되었다. 따라서, 상기 공정에서의 중간체를 다음 반응 단계에서 사용되기 전에 분리하고 정제할 필요가 없다. 적합하게는, 상기 알칼리 금속 카르보네이트는 포타슘 카르보네이트이다. 선택적으로, 상기 알칼리 금속 히드록시드는 소듐 히드록시드 또는 포타슘 히드록시드이며, 바람직하게는 소듐 히드록시드이다.

다른 트리틸 비페닐 할라이드, 예를 들어, 트리틸 비페닐 클로라이드 및 트리틸 비페닐 요오다이드가 본 발명의 제조방법에 사용될 수 있다는 것이 이해될 것이다.

일 구현예에서, R은 직쇄 또는 분지쇄 C₁-C₆ 알킬기이다. 예를 들어, R은 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, t-부틸, n-펜틸, n-헥실 등일 수 있다. 바람직하게는 R은 에틸이다.

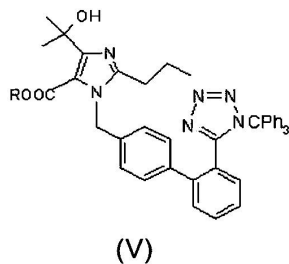
- [0035] 일 구현예에서, 단계(a)의 상기 극성 비양자성 용매는 아세톤, 테트라히드로퓨란, 메틸 에틸 케톤, 아세토니트릴, 에틸 아세테이트, 디메틸 포름아미드, 디메틸 아세트아미드, 디메틸 술폭시드 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 바람직하게는 상기 극성 비양자성 용매는 디메틸 아세트아미드이다.
- [0036] 놀랍게도, 단계(a)의 상기 반응 혼합물의 온도가 불순물 형성에 영향을 줄 수 있다는 것이 발견되었다. 상기 단계(a)의 공정은 40℃ 내지 55℃, 바람직하게는 40℃ 내지 50℃, 가장 바람직하게는 45℃ 내지 50℃ 범위의 온도에서 수행될 수 있다. 상기 종래기술의 방법, 예를 들어 실시예 18(a)는 더욱 높은 온도, 예를 들어 60℃에서 수행된다.
- [0037] 상기 단계(b)에서 사용되는 염기는 무기 염기 및 유기 염기로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 예를 들어, 상기 무기 염기는 알칼리 금속 히드록시드, 알칼리 금속 카르보네이트 및 알칼리 금속 알콕시드로 이루어진 군으로부터 선택된다. 적합하게는, 상기 알칼리 금속 카르보네이트는 포타슘 카르보네이트이다. 선택적으로, 상기 알칼리 금속 히드록시드는 소듐 히드록시드 또는 포타슘 히드록시드이며, 바람직하게는 소듐 히드록시드이다. 적합하게는 상기 유기 염기는 3급 아민이다.
- [0038] 필요할 경우, 단계(c)의 커플링화 후에, 상기 반응 혼합물을 적절한 산으로 중화시켜 트리틸 올메사탄 메독소밀(화학식 (VI))을 얻는다. 상기 산은 카르복실산 및 무기산으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 일 구현예에서, 상기 카르복실산은 포름산 또는 아세트산이고, 바람직하게는 아세트산이다. 다른 구현예에서, 상기 무기산은 염산, 브롬산(hydrobromic acid), 또는 황산이고, 바람직하게는 염산이다.
- [0039] 일 구현예에서, 단계 (a), (b) 및 (c)는 단일 반응 용기 중에서 수행된다.
- [0040] 다른 구현예에서, 단계 (a) 또는 (b)의 생성물 어느 것도 분리하지 않는다.
- [0041] 본 발명의 다른 태양에 따라, 화학식 I의 올메사탄 메독소밀의 제조방법으로서,



화학식 I

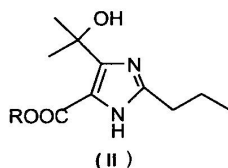
- [0042]
- [0043] 상기한 제조방법에 따라 화학식 (VI)의 트리틸 올메사탄 메독소밀을 제조하는 단계 및 (d) 상기 트리틸 올메사탄 메독소밀 (VI)를 탈보호하여 올메사탄 메독소밀(I)을 얻는 단계를 포함하는 제조방법이 제공된다. 상기 제조방법의 전체 수율은 240 % w/w이다.
- [0044] 일 구현예에서, 단계 (a), (b), (c), 및 (d)가 단일 반응 용기 중에서 수행된다.
- [0045] 다른 구현예에서, 단계 (a), (b) 및 (c)가 단일 반응 용기 중에서 수행된다. 상기 화학식 (VI)의 트리틸 올메사탄 메독소밀은 단계 (d)의 탈보호화전에 분리될 수 있다. 상기 분리된 화학식 (VI)의 트리틸 올메사탄 메독소밀은 단계 (d)의 탈보호화전에 정제될 수 있다.
- [0046] 일 구현예에서, 단계 (a) 또는 (b)의 생성물 어느 것도 고체로서 분리하지 않는다.
- [0047] 또다른 구현예에서, 단계 (a), (b) 또는 (c)의 생성물 어느 것도 고체로서 분리하지 않는다.
- [0048] 상기 트리틸 올메사탄 메독소밀의 탈보호화는 통상의 방법에 따라 수행될 수 있다.
- [0049] 일 구현예에서, 상기 탈보호화는 산 존재하에서 수행된다. 적절한 산은 유기 카르복실산, 술폰산, 및 무기산으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 상기 유기 카르복실산은 포름산, 옥살산, 아세트산, 트리메틸 아세트산 또는 트리플루오로아세트산일 수 있으며, 바람직하게는 아세트산이다. 상기 술폰산은 메탄술폰산 또는 p-톨루엔술폰산일 수 있다. 상기 무기산은 염산, 브롬산, 황산, 피발산(pivalic acid) 또는 인산일 수 있으며, 바람직하게는 염산이다.

[0050] 본 발명의 다른 태양에 따라, 화학식 (V)의 화합물의 제조방법으로서,



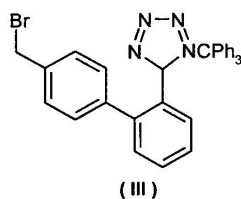
[0051]

[0052] 화학식 (II)의 4-(1-히드록시-1-메틸에틸)-2-프로필-이미다졸-5-카르복실산 알킬 에스테르(식 중, R은 C₁-C₆ 알킬이다)를



[0053]

[0054] 화학식 (III)의 트리틸 비페닐 브로마이드와



[0055]

[0056] 극성 비양자성 용매, 및 알칼리 금속 카르보네이트, 알칼리 금속 히드록시드, 알칼리 금속 알콕시드 및 3급 아민으로 이루어진 군으로부터 선택된 염기 존재하에서 축합시켜 화학식 V의 화합물을 얻는 단계를 포함하는 제조방법이 제공된다. 상기 커플링 반응의 생성물은 통상의 방법에 따라 트리틸 올메사탄 메독소밀 및 올메사탄 메독소밀을 제조하기 위하여 사용될 수 있다. 상기 커플링 반응의 생성물은 트리틸 올메사탄 메독소밀 또는 올메사탄 메독소밀을 제조하기 위한 추가의 단계를 수행하기 전에 분리할 필요가 없다.

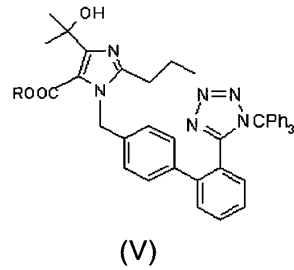
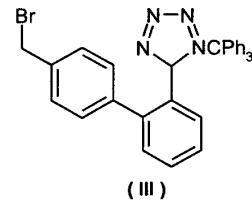
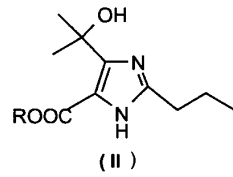
[0057] 상기 반응 단계들은, 반응 용기의 변경 없이, 단일 용기 중에서 편리하게 수행된다.

[0058] 발명의 상세한 설명

[0059] 본 발명의 다양한 태양이 더욱 완전히 이해되고 인식될 수 있도록 하기 위하여, 본 발명은 특정의 바람직하고 선택적인 구현예와 관련지어 상세히 설명될 것이다.

[0060] 본 발명은 더욱 실용적이고, 경제적이고, 효율적인 고순도의 트리틸 올메사탄 메독소밀 및 올메사탄 메독소밀의 제조방법을 기술한다. 상기 제조방법은 공지的方法和 비교하여 특히 유리하며, 이는 상기 반응이 선행 단계에서 형성되는 중간체를 분리하지 않고 수행되며, 따라서 불순물 형성을 감소시키고 생성물의 수율 및 순도를 증가시키기 때문이다. 본 발명의 제조방법은 위험한 화학물질들의 취급 위험성을 제거하고, 다단계의 반응기들과 연관된 상승된 비용을 감소시키며, 또한 반응시간 및 청소(cleanup)를 감소시키므로, 제조방법을 더욱 경제적이고 하고 또한 산업적으로 활용될 수 있도록 한다.

[0061] 일 구현예에서, 본 발명은 올메사탄 메독소밀의 합성방법을 제공하며, 상기 제조방법은: (a) 화학식 (II)의 4-(1-히드록시-1-메틸에틸)-2-프로필 이미다졸-5-카르복실산 알킬 에스테르(식 중, R은 C₁-C₆ 알킬이다)를 화학식 (III)의 트리틸 비페닐 브로마이드와 극성 비양자성 용매 및 온화한 염기 존재하에서 축합시켜 화학식 V의 화합물(첫번째 중간체)을 얻는 단계,



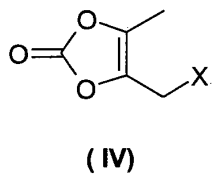
[0062]

[0063]

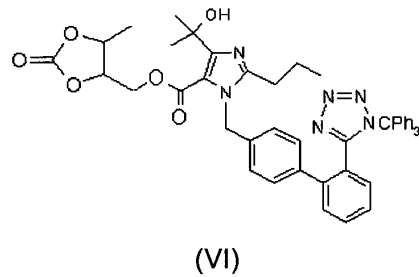
[0064]

(b) 단계(a)의 상기 얻어진 중간체(V)를 탈에스테르화(deesterifying)하여 세번째 중간체를 얻는 단계;

(c) 상기 단계(b)의 생성물을 화학식 (IV)의 4-할로메틸-5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔렌과 반응시켜 화학식 (VI)의 트리틸 올메사탄 메독소밀(세번째 중간체)을 얻는 단계



식 중, X = F 또는 Cl 또는 Br 또는 I



[0065]

[0066]

[0067]

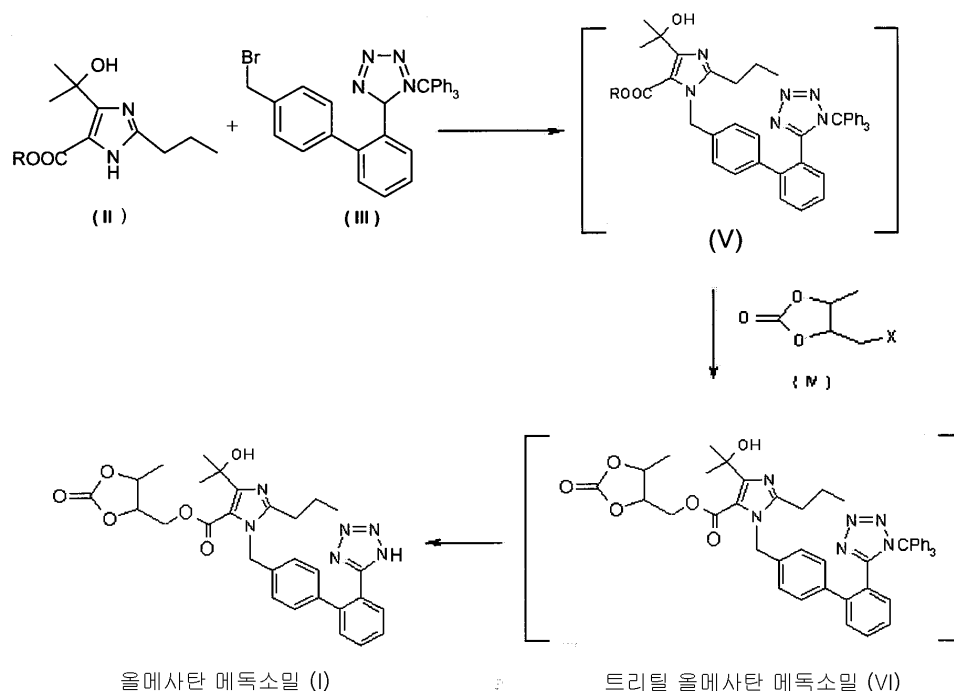
[0068]

및 (d) 상기 트리틸 올메사탄 메독소밀(VI)을 탈보호하여 올메사탄 메독소밀을 얻는 단계를 포함한다.

가장 바람직한 구현예에서, 단계 (a), (b), (c) 및 선택적으로 (d)는 단일 반응 용기 중에서 수행되며, 형성되는 중간체들을 분리하지 않고 수행된다.

일 구현예에서, 올메사탄 메독소밀을 제조하기 위한 본 발명의 방법은 또한 반응식 2에서와 같이 도시될 수 있다.

반응식 2



[괄호들(Brackets)은 분리될 수 있는 중간체들을 나타내나, 전체 공정에서 분리되지 않는다].

본 발명의 올메사탄 메독소밀의 전체 합성 제조방법은 단계 (a), (b), (c) 및 (d)를 포함하며, 이들은 모두 단일 반응 용기 중에서 수행될 수 있다.

단계(a)에서, 화학식 (II)의 4-(1-히드록시-1-메틸에틸)-2-프로필 이미다졸-5-카르복실산 알킬 에스테르를 화학식 (III)의 트리틸 비페닐 브로마이드와 극성 비양자성 용매 및 온화한 염기 존재하에서 반응시켜 화학식 V의 상응하는 알킬-4-(1-히드록시-1-메틸에틸)-2-프로필-{4-[2-(트리틸테트라졸-5-일)페닐]페닐}-메틸이미다졸 카르복실레이트를 얻으며, 여기에서 R은 C₁ 내지 C₆ 알킬기로부터 선택된 알킬기, 바람직하게는 에틸기이다.

상기 제조방법의 단계(a)에서 사용되는 상기 극성 비양자성 용매는 아세톤, 테트라히드로푸란, 메틸 에틸 케톤, 아세토니트릴, 에틸 아세테이트, 디메틸 포름아미드, 디메틸 아세트아미드, 디메틸 술폰시드 또는 이들의 혼합물로부터 선택될 수 있으며, 바람직하게는 디메틸 포름아미드 또는 디메틸 아세트아미드이다.

상기 단계(a)에서 사용되는 바람직한 염기는 포타슘 카르보네이트와 같은 알칼리 금속 카르보네이트, 소듐 히드록시드 또는 포타슘 히드록시드와 같은 알칼리 금속 히드록시드, 알칼리 금속 알콕시드 등의 무기 염기, 또는 3급 아민과 같은 유기 염기를 포함한다.

상기 제조방법은 25 내지 30℃ 범위의 온도에서 수행되거나 혹은 25℃ 내지 사용된 용매의 환류 온도와 같은 승온된 온도, 바람직하게는 40 내지 65℃ 범위의 온도에서 수행된다. 특히 바람직한 구현예에서, 단계(a)는 40℃ 내지 65℃, 더욱 바람직하게는 40℃ 내지 50℃, 가장 바람직하게는 45℃ 내지 50℃ 범위의 온도에서 수행된다.

바람직하게는, 단계(a)의 생성물은 단계(b) 수행전에 분리하지 않는다. 즉, 단계(a)의 생성물은 단계(b)의 반응에 직접 사용된다. 단계(b)에서, 화합식 V의 화합물(중간체 1)의 탈에스테르화는 적절한 염기를 사용하여 수행될 수 있다. 적절한 염기는 알칼리 금속 히드록사이드, 알칼리 금속 카르보네이트, 또는 알칼리 금속 알콕사이드와 같은 다양한 무기 염기를 포함한다. 선택적으로, 적절한 염기는 3급 아민과 같은 유기 염기를 포함한다. 바람직하게는, 상기 염기는 포타슘 t-부톡사이드 또는 디이소프로필에틸 아민이다.

바람직하게는, 단계(b)의 생성물은 단계(c)의 반응 수행 전에 분리하지 않는다. 즉, 단계(b)의 생성물은 단계(c)의 반응에 직접 사용된다. 단계(c)에서, 단계(b)의 생성물은 화학식 (IV)의 4-할로메틸-5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔렌과 축합되며, 여기에서 X는 브로모, 클로로, 요오도, 및 플루오로부터 선택된 할로젠이고, 바람직하게는 브로모이다. 이후, 상기 반응혼합물은 적절한 산으로 중화시켜 화학식 VI의 트리틸 올메사탄 메독소일 (중간체 3, 이는 분리되지 않을 수 있다)을 얻을 수 있다. 상기 중화를 위하여 사용되는 산은 카르복실산, 예를

들어 포름산 또는 아세트산으로부터 선택되거나 혹은 염산, 브롬산(hydrobromic acid), 또는 황산과 같은 무기산으로부터 선택될 수 있다.

- [0079] 단계(c)의 생성물은 단계(d)의 수행 전에 분리하거나 혹은 분리하지 않을 수 있다. 즉, 단계(c)의 생성물은 단계(d)의 탈트리틸화 반응에 직접 사용할 수 있거나 혹은 탈트리틸화 전에 분리할 수 있다. 단계(c)의 생성물을 분리하는 경우, 이는 탈트리틸화 전에 정제될 수 있다.
- [0080] 트리틸 올메사탄 메독소밀을 함유하는 반응 혼합물은 유기 카르복실산, 술폰산, 무기산, 또는 이들의 혼합물로부터 선택된 적절한 산으로 처리될 수 있다. 상기 유기 카르복실산은 포름산, 옥살산, 아세트산, 트리메틸 아세트산 또는 트리플루오로아세트산을 포함할 수 있다. 상기 술폰산은 메탄술폰산 또는 p-톨루엔술폰산을 포함할 수 있다. 상기 무기산은 염산, 브롬산, 황산, 피발산 또는 인산을 포함할 수 있으며, 바람직하게는 염산 또는 아세트산을 포함할 수 있다. 반응혼합물의 pH는 유기 또는 무기 염기로 중화시킬 수 있다. 이 후, 올메사탄 메독소밀은 통상의 방법으로 반응 혼합물로부터 분리된다. 필요할 경우, 적절한 용매 또는 용매 혼합물로부터 추가로 정제될 수 있다.
- [0081] 본 발명의 다른 태양에서, 트리틸 올메사탄 메독소밀은 상기한 바와 같이 단일 반응 용기 중에서 제조되고, 예를 들어 물 중에서 퀀칭하여 분리된다. 상기 조 트리틸 올메사탄 메독소밀은 적절한 용매 또는 용매 혼합물로부터 추가로 정제될 수 있다.
- [0082] 상기 트리틸 올메사탄 메독소밀은 다시 통상의 방법에 의하여 혹은 상기한 방법에 의하여 탈보호시켜 올메사탄 메독소밀을 얻는다.
- [0083] 바람직한 구현예를 포함한, 하기 실시예는 본 발명의 실시를 설명하며, 특정사항들은 예로서 및 본 발명의 바람직한 구현예의 설명적인 논의를 목적으로 나타낸 것임이 이해되어야 한다.

실시예

- [0084] 실시예 1
- [0085] 올메사탄 메독소밀의 제조
- [0086] 디메틸 아세트아미드(300 ml)에 4-(1-히드록시-1-메틸에틸)-2-프로필 이미다졸-5-카르복실산 에틸 에스테르(50 gms) 및 수산화나트륨 분말(26 gms)를 가하였다. 여기에, 4-[2-(트리틸테트라졸-5-일)페닐]벤질 브로마이드(135 gms)를 45-50℃에서 가하였다. 상기 내용물을 5 시간 동안 45-50℃에서 교반하였다. 디이소프릴에틸 아민(100 ml)을 상기 반응 혼합물에 40-45℃에서 가하였다. 디메틸 아세트아미드(160 ml)로 희석한 5-메틸-2-옥소-1,3-디옥산-4-일)메틸 클로라이드(80 gms)의 용액을 상기 반응혼합물에 40-45℃에서 1 시간에 걸쳐 서서히 가하였다. 상기 내용물을 60-65℃로 가온하고, 4 시간 동안 유지시켰다. 이후, 상기 반응혼합물을 30-35℃로 냉각하고, 진한 염산으로 중화하였다. 상기 반응혼합물을 여과하여 무기 불순물을 제거하고, 활성탄(10 gms)을 사용하여 활성탄처리하고, 30 분 동안 40-45℃에서 교반하였다. 상기 반응혼합물을 하이플로(hyflo) 상에서 여과하였다. 상기 맑은 여액을 염산(100 ml)으로 서서히 25-30℃에서 산성화하였다. 상기 내용물을 60℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 상기 반응혼합물을 0-5℃로 냉각하고, 여과하여 트리탄올(tritanol)을 제거하였다. 상기 반응혼합물을 감압농축하였다. 상기 잔사를 물(500ml)로 퀀칭하고, 염기로 중화하고, 디클로로메탄(500 ml)으로 추출하였다. 상기 맑은 디클로로메탄 추출물을 감압 농축하고, 아세톤으로 스트리핑(stripping)하였다. 이렇게 얻어진 잔사를 아세톤(250 ml)으로부터 분리하여 55 gms의 표제 화합물을 얻었다. 크로마토그래피 순도- > 99%
- [0087] 실시예 2
- [0088] 올메사탄 메독소밀의 제조
- [0089] 디메틸 아세트아미드(600 ml)에 4-(1-히드록시-1-메틸에틸)-2-프로필 이미다졸-5-카르복실산 에틸 에스테르(100 gms) 및 수산화칼륨 분말(50 gms)를 가하였다. 여기에, 4-[2-(트리틸테트라졸-5-일)페닐]벤질 브로마이드(270 gms)를 45-50℃에서 가하였다. 상기 내용물을 5 시간 동안 45-50℃에서 교반하였다. 디이소프릴에틸 아민(200 ml)을 상기 반응 혼합물에 40-45℃에서 가하였다. 여기에 디메틸 아세트아미드(320 ml)로 희석한 5-메틸-2-옥소-1,3-디옥산-4-일)메틸 클로라이드(160 gms)의 용액을 40-45℃에서 1 시간에 걸쳐 서서히 가하였다. 상기 내용물을 60-65℃로 가온하고, 4 시간 동안 유지시켰다. 이후, 상기 반응혼합물을 30-35℃로 냉각하고, 진한 염산으로 중화하였다. 상기 반응혼합물을 여과하여 무기 불순물을 제거하였다. 상기 반응혼합물을 활성탄(20 gms)을

사용하여 활성탄처리하고, 30 분 동안 40-45℃에서 교반하였다. 상기 반응혼합물을 하이플로(hyflo) 상에서 여과하였다. 상기 맑은 여액을 염산(200 ml)으로 서서히 25-30℃에서 산성화하였다. 상기 내용물을 60℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 상기 반응혼합물을 0-5℃로 냉각하고, 여과하여 트리탄올(tritanol)을 제거하였다. 상기 반응혼합물을 감압농축하였다. 상기 잔사를 물(1000ml)로 퀀칭하고, 염기로 중화하고, 디클로로메탄(1000 ml)으로 추출하였다. 상기 맑은 디클로로메탄 추출물을 감압 농축하고, 아세톤으로 스트리핑(stripping)하였다. 이렇게 얻어진 잔사를 아세톤(500 ml)으로부터 분리하여 110 gms의 표제 화합물을 얻었다. 크로마토그래피 순도- > 99%

[0090] 실시예 3

[0091] 올메사탄 메독소밀의 제조

[0092] 디메틸 아세트아미드(800 ml)에 4-(1-히드록시-1-메틸에틸)-2-프로필 이미다졸-5-카르복실산 에틸 에스테르(100 gms) 및 탄산칼륨 분말(200 gms)를 가하였다. 여기에, 4-[2-(트리틸테트라졸-5-일)페닐]벤질 브로마이드(300 gms)를 45-50℃에서 가하였다. 상기 내용물을 8-10 시간 동안 45-50℃에서 교반하였다. 불용물들을 여과하였다. 상기 내용물을 5-10℃로 냉각하였다. 포타슘 t-부톡사이드(100 gms)를 45℃ 이하의 온도에서 가하였다. 반응 혼합물을 40-45℃에서 3시간 동안 유지하였다. 여기에 5-메틸-2-옥소-1,3-디옥산-4-일)메틸 클로라이드를 40-45℃에서 1 시간에 걸쳐 서서히 가하였다. 상기 내용물을 60-65℃로 가온하고, 4 시간 동안 유지시켰다. 이후, 상기 반응혼합물을 30-35℃로 냉각하고, 진한 염산으로 중화하였다. 상기 반응혼합물을 여과하여 무기물을 제거하였다. 상기 반응혼합물을 활성탄(10 gms)을 사용하여 활성탄처리하고, 30 분 동안 40-45℃에서 교반하였다. 상기 반응혼합물을 하이플로(hyflo) 상에서 여과하였다. 상기 맑은 여액을 염산(100 ml)으로 서서히 25-30℃에서 산성화하였다. 상기 내용물을 60℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 상기 반응혼합물을 0-5℃로 냉각하고, 여과하여 트리탄올(tritanol)을 제거하였다. 상기 반응혼합물을 감압농축하였다. 상기 잔사를 물(500ml)로 퀀칭하고, 염기로 중화하고, 디클로로메탄(500 ml)으로 추출하였다. 상기 맑은 디클로로메탄 추출물을 감압 농축하고, 아세톤으로 스트리핑(stripping)하였다. 이렇게 얻어진 잔사를 아세톤(250 ml)으로부터 분리하여 55 gms의 표제 화합물을 얻었다. 크로마토그래피 순도- > 99%

[0093] 실시예 1 내지 3에서, 여과 단계들이 포함되나, 공정중의 상기 중간체들은 고체로서 분리되지 않는다. 상기 여과 단계들은 불용성 부생성물 및 분순물을 제거하기 위하여 사용된다; 상기 중간체들은 용액중에 여액으로서 남아있다. 상기 올메사탄 메독소밀은 최종 단계에서 고체로서 분리된다. 이들 실시예들은 상기 구현예를 예시하며, 상기 구현예에서 중간체들(첫번째, 두번째, 또는 세번째) 어떤 것도 분리되지 않는다.

[0094] 실시예 4

[0095] 트리틸 올메사탄 메독소밀의 제조

[0096] 디메틸 아세트아미드(300 ml)에 4-(1-히드록시-1-메틸에틸)-2-프로필 이미다졸-5-카르복실산 에틸 에스테르(50 gms) 및 수산화칼륨 분말(25 gms)를 가하였다. 여기에, 4-[2-(트리틸테트라졸-5-일)페닐]벤질 브로마이드(135 gms)를 45-50℃에서 가하였다. 상기 내용물을 5 시간 동안 45-50℃에서 교반하였다. 디이소프릴에틸 아민(100 ml)을 상기 반응 혼합물에 40-45℃에서 가하였다. 여기에 디메틸 아세트아미드(160 ml)로 희석한 5-메틸-2-옥소-1,3-디옥산-4-일)메틸 클로라이드(80 gms)의 용액을 40-45℃에서 1 시간에 걸쳐 서서히 가하였다. 상기 내용물을 60-65℃로 가온하고, 4 시간 동안 유지시켰다. 이후, 상기 반응혼합물을 30-35℃로 냉각하고, 진한 염산으로 중화하였다. 상기 반응혼합물을 여과하여 무기물을 제거하였다. 상기 반응 혼합물을 활성탄(10 gms)을 사용하여 활성탄처리하고, 30 분 동안 40-45℃에서 교반하였다. 상기 반응혼합물을 하이플로(hyflo) 상에서 여과하였다. 상기 맑은 여액을 정제수(200 ml)로 25-30℃에서 3-4 시간에 걸쳐 퀀칭하였다. 상기 내용물을 25-30℃에서 30 분 동안 교반하였다. 조 트리틸 올메사탄 메독소밀을 여과하여 분리하고, 물(500 ml) 중에서 슬러리화하고, 원심분리하고, 45-50℃에서 감압 건조하였다.

[0097] 실시예 5

- [0098] 트리틸 올메사탄 메독소밀의 제조
- [0099] 디메틸 술폭시드(800 ml)에 수산화나트륨 분말(50 gms)을 질소 분위기 하에서 가하고, 20-25℃에서 10 분 동안 교반하였다. 여기에, 4-(1-히드록시-1-메틸에틸)-2-프로필-이미다졸-5-에틸 카르복실레이트(100 gms)을 20-25℃에서 가하였다. 5-(4'-브로모메틸-비페닐)-2-일-1-트리틸 테트라졸(270 gms)을 서서히 20-25℃에서 가하고, 상기 반응혼합물을 20-25℃에서 12 시간 동안 교반하였다. 추가로 10% 수산화나트륨 용액(100 ml)을 상기 반응혼합물에 20-25℃에서 가하였다. 반응 혼합물의 온도를 40-45℃로 올리고, 상기 내용물을 40-45℃에서 2 시간 동안 교반하고, 5-메틸-2-옥소-1,3-디옥산-4-일)메틸 클로라이드(160 gms)를 45-50℃에서 45 분에 걸쳐 서서히 가하였다. 상기 내용물을 45-50℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 이후, 상기 반응혼합물을 0-5℃로 냉각하고, 1 시간 동안 0-5℃에서 교반하고, 여과하고, 물(1.0 lt) 중에서 40-45℃에서 1 시간 동안 슬러리화하고, 40℃에서 여과하고, 40℃에서 건조하였다. 상기 건조된 물질에, 에틸 아세테이트(2.5 lt)를 가하고, 완전한 용해를 위하여 50-55℃로 가온하고, 에틸 아세테이트를 1.0 lt 스테이지(stage)로 45-50℃에서 진공증류하였다. 내용물을 0-5℃로 냉각하고, 0-5℃에서 3 시간 동안 교반하고, 여과하고, 차가운 메탄올(100 ml)로 세척하고, 40-45℃에서 진공 건조하여 250 gms의 표제 화합물을 얻었다.
- [0100] HPLC 에 의한 순도 : > 99%
- [0101] 실시예 4 및 5에서, 여과 단계들이 포함되나, 상기 공정중의 첫번째 및 두번째 중간체들은 고체로서 분리되지 않는다. 상기 여과 단계들은 불용성 부생성물 및 분순물을 제거하기 위하여 사용된다; 상기 중간체들은 용액중에 여액으로서 남아있다. 상기 트리틸 올메사탄 메독소밀은 최종 단계에서 고체로서 분리된다. 이들 실시예들은 상기 구현예를 예시하며, 상기 구현예에서 첫번째 또는 두번째 중간체들이 어떤 것도 분리되지 않는다. 상기 분리된 트리틸 올메사탄 메독소밀은 실시예 6에 예시한 바와 같이, 정제를 위하여 위하여 취해질 수 있다.
- [0102] 실시예 6
- [0103] 정제
- [0104] 조 트리틸 올메사탄 메독소밀(140 gms)을 1120 ml의 에틸 아세테이트에 용해시키고, 560 ml 까지 증류하고, 0-5℃로 냉각하였다. 이소프로필 아세테이트(70 ml) 및 메탄올(35 ml)을 상기 반응혼합물에 가하였다. 상기 내용물을 0-5℃에서 30 분 동안 교반하였다. 순수한 트리틸 올메사탄 메독소밀을 여과에 의해 분리하고, 45-50℃에서 감압 건조하여 110 gms의 표제화합물을 얻었다. HPLC 에 의한 순도 - > 99%.
- [0105] 실시예 7
- [0106] 올메사탄 메독소밀의 제조
- [0107] 75 % 수성 아세트산(1000 ml)에 [실시예 5에 기재된 바와 같이 제조한] 트리틸 올메사탄 메독소밀(110 gms)을 25-30℃에서 서서히 가하였다. 상기 내용물을 60℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 상기 반응혼합물을 0-5℃로 냉각하고, 여과하여 트리탄올(tritanol)을 제거하였다. 상기 반응혼합물을 감압 농축하였다. 상기 잔사를 물(500 ml)로 퀀칭하고, 염기로 중화하고, 디클로로메탄(500 ml)으로 추출하였다. 상기 맑은 디클로로메탄 추출물을 감압 농축하고, 아세톤으로 스트리핑(stripping)하였다. 이렇게 얻어진 잔사를 아세톤(250 ml)으로부터 분리하여 55 gms의 표제 화합물을 얻었다. 크로마토그래피 순도- > 99%
- [0108] 본 발명이 첨부된 청구항의 범위 내에서 변형될 수 있음이 이해될 것이다.