

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4511550号  
(P4511550)

(45) 発行日 平成22年7月28日(2010.7.28)

(24) 登録日 平成22年5月14日(2010.5.14)

(51) Int.Cl.

F 1

C O 7 D 405/12 (2006.01)

C O 7 D 405/12

請求項の数 23 (全 9 頁)

(21) 出願番号	特願2006-538570 (P2006-538570)	(73) 特許権者	501079705
(86) (22) 出願日	平成17年9月2日(2005.9.2)		テバ ファーマシューティカル インダス
(65) 公表番号	特表2007-509992 (P2007-509992A)		トリーズ リミティド
(43) 公表日	平成19年4月19日(2007.4.19)		イスラエル国, 4 9 1 3 1 ペターーティ
(86) 国際出願番号	PCT/US2005/031481		クバ, ピー. オー. ボックス 3 1 9 0,
(87) 国際公開番号	W02006/029056		バーゼル ストリート 5
(87) 国際公開日	平成18年3月16日(2006.3.16)	(74) 代理人	100099759
審査請求日	平成18年5月2日(2006.5.2)		弁理士 青木 篤
(31) 優先権主張番号	60/606, 437	(74) 代理人	100077517
(32) 優先日	平成16年9月2日(2004.9.2)		弁理士 石田 敬
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100087871
			弁理士 福本 積
		(74) 代理人	100087413
			弁理士 古賀 哲次

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 オルメサルタンメドキシミルの調製法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

オルメサルタン メドキシミル (olmesartan medoxomil) の調製方法であって、

a) トリチルオルメサルタン メドキシミルと酸とを、水混和性有機溶媒において接触せしめ、オルメサルタン メドキシミルの溶液及びトリフェニルカルビノールの沈殿物を得；

b) 前記オルメサルタン メドキシミルの溶液からトリフェニルカルビノールの沈殿物を分離し；

c) 前記オルメサルタン メドキシミルの溶液と塩基とを接触せしめ、オルメサルタンメドキシミルの沈殿物を得；そして

d) オルメサルタン メドキシミルを回収することを含んで成る方法。

【請求項 2】

前記トリチルオルメサルタン メドキシミルと、水混和性有機溶媒及び水とを接触せしめる請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】

水：水混和性有機溶媒の比が、1 : 3 ~ 3 : 1 (体積) である請求項 2 記載の方法。

【請求項 4】

前記水混和性有機溶媒が、アセトン、アセトニトリル及び t - ブタノールから成る群から選択される請求項 1 記載の方法。

【請求項 5】

前記水混和性有機溶媒が、アセトンである請求項 4 記載の方法。

【請求項 6】

前記トリチルオルメサルタン メドキシミルが、アセトン及び水と接触せしめられ、そして水：アセトンの比が 1：3～3：1（体積）である請求項 5 記載の方法。

【請求項 7】

前記酸が、0～4のpHを有する請求項 1 記載の方法。

【請求項 8】

前記酸が、硫酸、塩酸及び p - トルエンスルホン酸から成る群から選択される請求項 1 記載の方法。

【請求項 9】

前記酸が、硫酸である請求項 8 記載の方法。

【請求項 10】

前記酸の量が、2～8当量である請求項 1 記載の方法。

【請求項 11】

前記酸の量が、3当量である請求項10記載の方法。

【請求項 12】

段階 a ) が、10 ～ 60 の温度で行われる請求項 1 記載の方法。

【請求項 13】

段階 a ) が、40 の温度で行われる請求項12記載の方法。

【請求項 14】

段階 b ) の前、前記オルメサルタン メドキシミルの溶液が、3～15時間、維持される請求項 1 記載の方法。

【請求項 15】

前記オルメサルタン メドキシミルの溶液が、4～6時間、維持される請求項14記載の方法。

【請求項 16】

前記オルメサルタン メドキシミルの溶液が、4時間、維持される請求項15記載の方法。

【請求項 17】

段階 b ) の前、水を添加することをさらに含んで成る請求項 1 記載の方法。

【請求項 18】

前記添加される水の量が、g トリチルオルメサルタン メドキシミル当たり2体積である請求項17記載の方法。

【請求項 19】

前記塩基が、炭酸カリウム及び炭酸水素ナトリウムから成る群から選択される請求項 1 記載の方法。

【請求項 20】

前記塩基が、炭酸水素ナトリウムである請求項19記載の方法。

【請求項 21】

前記使用される塩基の量が、使用される酸の量に比較して、0.8～1.5当量である請求項 1 記載の方法。

【請求項 22】

段階 c ) が、2 ～ 25 の温度で行われる請求項 1 記載の方法。

【請求項 23】

段階 c ) が、ほぼ室温で行われる請求項22記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野：

本発明は、オルメサルタン メドキシミル (olmesartan medoxomil) の調製方法に関する

10

20

30

40

50

る。

【背景技術】

【0002】

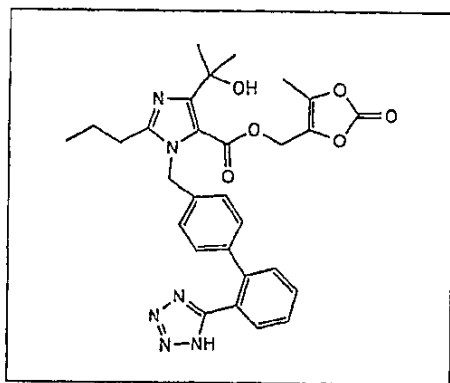
発明の背景：

オルメサルタン メドキシミルについての化学名称は、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 - ジオキソール - 4 - イル) メチルエステル ( Merck Index 13th ed. ) である。

【0003】

オルメサルタン メドキシミルの化学構造は、下記の通りである：

【化1】



【0004】

実験式は、 $C_{29}H_{30}N_6O_6$ である。

分子量は、558.58である。

オルメサルタン メドキシミルは、吸収の間、加水分解されるプロドラッグであり、そしてそれは、選択的AT1サブタイプアンギオテンシンII受容体アンタゴニストである。オルメサルタン メドキシミルは、アメリカ特許第5,616,599号 (Yanagisawaなど.) により開示される。それは、ヒトにおける高血圧の処理のために、5mg、20mg及び40mgのフィルム - 被覆された錠剤においてBENICAR (商標) として市販されている。

【0005】

オルメサルタン メドキシミル (OLM - Mod) 自体の合成は、次の通りに示される (Annu. Rep. Sankyo Res. Lab 2003, 55, 1-91を参照のこと)：

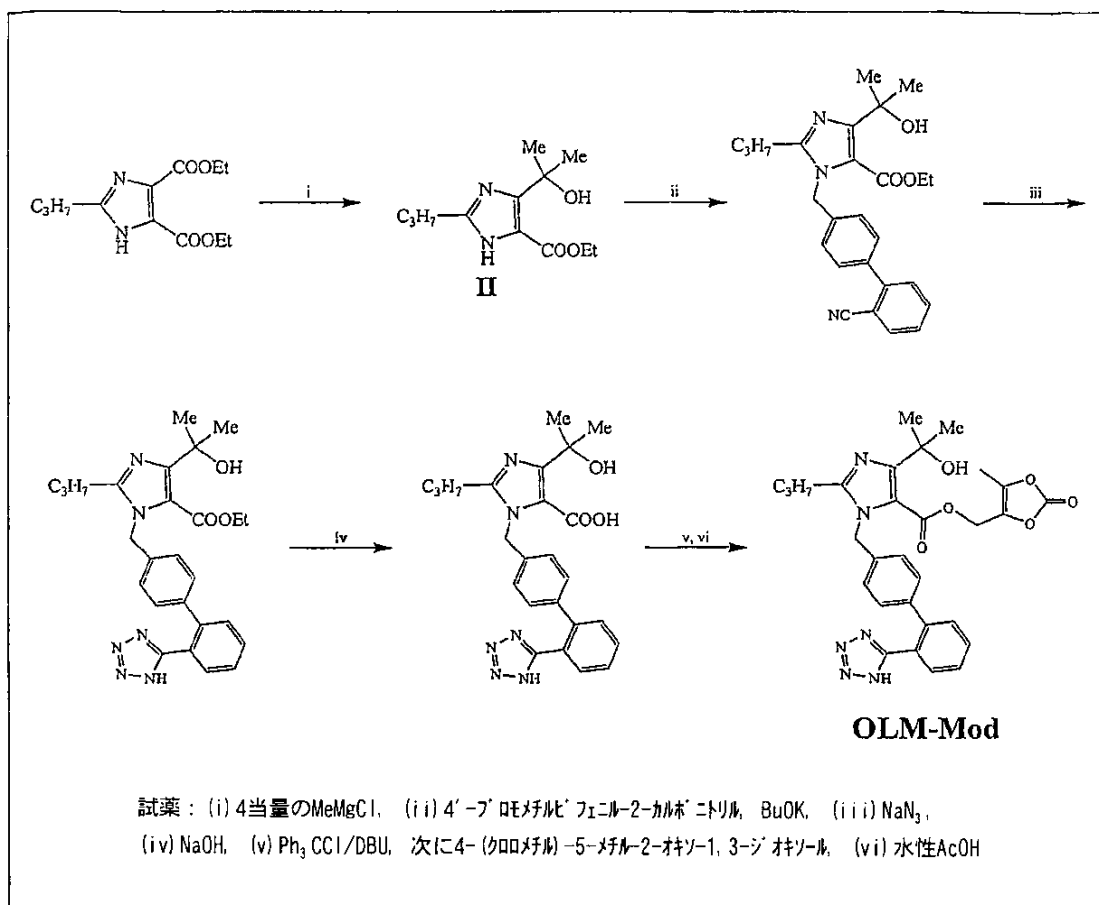
【0006】

10

20

30

## 【化 2】



## 【0007】

従来技術の合成方法は、置換されたイミダゾールと置換されたビフェニルメチレンプロミドとの間のカップリングに向けられている。それらのオルメサルタンメドキシミル中間体についての追加の合成方法は、日本特許第11302260号、日本特許第11292851号、日本特許第07053489号、日本特許第06298683号、アメリカ特許第5621134号、ヨーロッパ特許第838458号、ドイツ特許第19757995号、アメリカ特許第6111114号、及びアメリカ特許第6214999号により記載されている。

## 【0008】

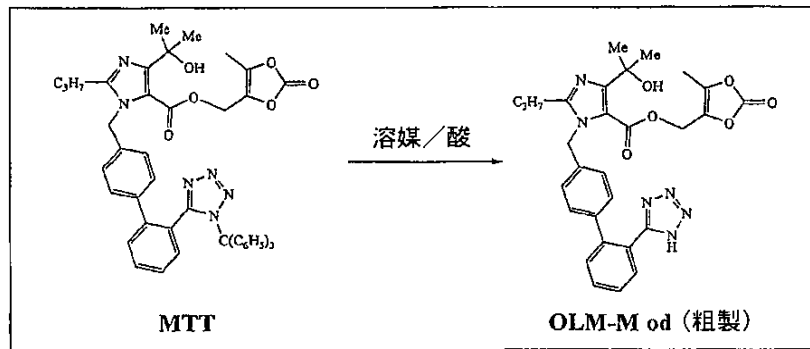
従来技術の合成の段階(vi)(保護解除段階)が、次の通りに示される：

10

20

30

## 【化 3】



10

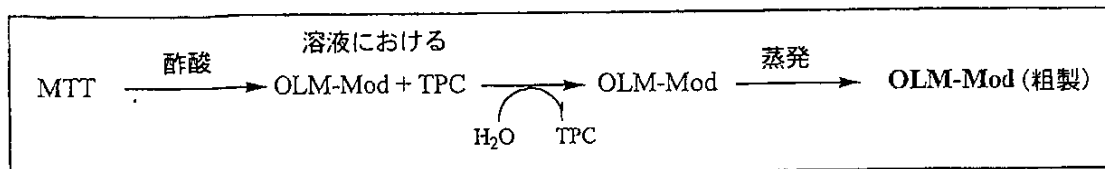
## 【0009】

599特許の例61(b)は、トリチルオルメサルタン メドキシミル (MTT) 及び水性酢酸の混合物から粗オルメサルタン メドキシミルの調製方法を開示する。第176頁、24 - 37行。トリフェニルカルビノール (TPC) が除去され、そしてオルメサルタン メドキシミルが蒸発により単離される。

## 【0010】

20

## 【化 4】



## 【0011】

30

酸性条件及び水の存在のために、不純物OLM - 酸がまた、エステル結合の加水分解により、その反応の間に形成される。従来技術の方法は、面積%HPLC当たり2.2%のOLM - 酸を含む粗オルメサルタン メドキシミルを生成する。

オルメサルタン メドキシミルを調製するための改良された方法についての必要性が存在する。

## 【発明の開示】

## 【0012】

発明の要約：

1つの観点においては、本発明は、トリチルオルメサルタン メドキシミルと酸とを、水混和性有機溶媒において、水、好ましくはアセトン及び水を伴って又はそれを伴わないで、接触せしめ、オルメサルタン メドキシミルの溶液及びトリフェニルカルビノールの沈殿物を得；前記オルメサルタン メドキシミルの溶液からトリフェニルカルビノールの沈殿物を分離し；そして前記オルメサルタン メドキシミルの溶液と塩基とを接触せしめ、オルメサルタン メドキシミルの沈殿物を得る ことを含んで成る、オルメサルタン メドキシミルの調製方法を提供する。

## 【0013】

本発明は、トリチルオルメサルタン メドキシミルと酸とを、水混和性有機溶媒において、水を伴って又はそれを伴わないで、接触せしめ、オルメサルタン メドキシミルの溶液及びトリフェニルカルビノールの沈殿物を得；前記オルメサルタン メドキシミルの溶液からトリフェニルカルビノールの沈殿物を分離し；そして前記オルメサルタン メドキシミルの調製方法を提供する。

50

ソミルの溶液と塩基とを接触せしめ、オルメサルタン メドキシミルの沈殿物を得る ことを含んで成る、オルメサルタン メドキシミルの調製方法を提供する。

【 0 0 1 4 】

好ましい水混和性有機溶媒は、アセトン、アセトニトリル及び *t* - ブタノールを包含するが、但しそれらだけに限定されない。アセトンが特に好ましい。好ましくは、トリチルオルメサルタン メドキシミルが、水混和性有機溶媒及び水の混合物と接触せしめられる。最も好ましくは、トリチルオルメサルタン メドキシミルは、アセトン及び水の混合物と接触せしめられる。好ましくは、水：水混和性有機溶媒、例えばアセトンの比は好ましくは、約 1：3 ~ 約 3：1（体積）である。

【 0 0 1 5 】

トリチルオルメサルタン メドキシミルと接触される酸は、トリフェニルカルビノールを除去し、オルメサルタン メドキシミルの酸性塩を形成する。好ましくは、酸は、約 0 ~ 約 4 の pH を有する強酸である。適切な酸は、有機酸、例えば蟻酸、酢酸、安息香酸及びシュウ酸；オキソ酸、例えば過塩素酸、塩素酸、亜塩素酸、次亜塩素酸、硫酸、亜硫酸、*p* - トルエンスルホン酸、硝酸、亜硝酸、リン酸、及び炭酸；及び、二元酸、例えばフッ化水素酸、塩酸、臭酸、青酸、及びヒドロ硫酸を包含するが、但し、それらだけに限定されない。塩酸、*p* - トルエンスルホン酸及び特に硫酸が好ましい。好ましくは、酸の量は、約 2 ~ 約 8 当量、より好ましくは約 3 ~ 約 4 当量、及び最も好ましくは、約 3 当量である。

【 0 0 1 6 】

トリチルオルメサルタン メドキシミルと酸とを接触させる場合、その温度は好ましくは、約 10 ~ 約 60 °C、より好ましくは約 40 °C である。好ましい態様においては、トリチルオルメサルタン メドキシミル、水混和性有機溶媒及び酸の組合せが、約 3 ~ 約 15 時間、維持される。好ましくは、その組合せは、約 4 ~ 約 6 時間、より好ましくは約 4 時間、維持される。

【 0 0 1 7 】

好ましい態様においては、トリフェニルカルビノールの分離の前、水が添加され、所望しない副生成物の形成が回避される。好ましくは、添加される水の量は、*g* トリチルオルメサルタン メドキシミル当たり約 2 体積である。沈殿は、溶液の曇り、又は溶液に懸濁されるか又はその溶液を含む容器の底で集められる沈殿物の明確な粒子の形成として視覚的に見ることができる。

溶液からトリフェニルカルビノールの分離は、当業界において知られているいずれかの手段、例えば濾過又は遠心分離により行われ得る。

【 0 0 1 8 】

トリフェニルカルビノールの分離の後、オルメサルタン メドキシミル溶液は、塩基と接触される。適切な塩基は、アルカリ及びアルカリ土類金属の水酸化物、炭酸塩及び炭酸水素塩を包含するが、但しそれだけに限定されない。特に典型的な塩基は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム、炭酸ソーダ、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、及び炭酸カルシウムであるが、但しそれだけに限定されない。

【 0 0 1 9 】

炭酸カリウム及び特に炭酸水素カリウムが好ましい。好ましくは、使用される塩基の当量は、使用される酸の当量に、ほぼ等しく、すなわち使用される塩基の量は、使用される酸の量に比較して、好ましくは約 0.8 ~ 1.5 当量である。塩基は好ましくは、溶液の pH を高めるが、しかし溶液は塩基性 pH に達する必要はない。溶液と塩基との接触の後、その溶液は好ましくは、約 20 ~ 約 25 °C、好ましくはほぼ室温で維持される。本明細書において使用される場合、用語“室温”とは、約 20 ~ 30 °C、好ましくは 20 ~ 25 °C の温度を言及する。溶液は、オルメサルタン メドキシミルが沈殿するまで、維持される。

【 0 0 2 0 】

次にオルメサルタン メドキシミルの沈殿物は、当業界において知られているいずれか

10

20

30

40

50

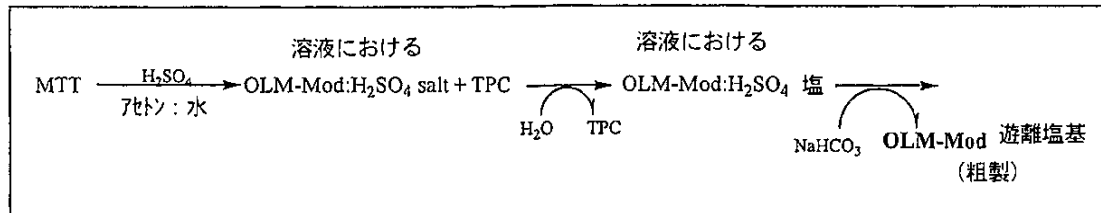
の手段、すなわちテトラゾール上の窒素は遊離である。

反応の進行は、当業界において知られているいずれかの方法、例えばHPLC、GC、TLC、MNR及び質量分光法により検出され得る。

【0021】

本発明の典型的な態様は、次のスキームにより示される：

【化5】



10

【0022】

本発明の方法を用いることにより、オルメサルタン メドキシミルは、不便な産業的方法である、従来技術の方法により必要とされる蒸発段階を伴わないで、直接的に得られる。アメリカ特許第5,616,599号（例61（b））を参照のこと。また、前記 '599号方法の生成物は、産業的方法での取り扱いにおいて困難であるゲル - 様形で得られる。産業的な欠点を提供する他に、'559号方法は、本発明により得られるよりも低い収率を達成する。

20

【0023】

さらに、本発明に従って得られるオルメサルタン メドキシミルは、低量の不純物オルメサルタン酸（OLM - 酸）を有する。'599号方法に従って、調製される粗オルメサルタン メドキシミルは、2.2%のOLM - 酸を含む。対照的に、本発明に従って調製される粗オルメサルタン メドキシミルは、約1%以下のOLM - 酸、例えばわずか約0.89%のOLM - 酸を含む。本明細書に記載される不純物のすべての%は、220nmでの面積% HPLCとして提供される。

【実施例】

【0024】

例1：オルメサルタン メドキシミルの調製：

250mlの丸底フラスコを、MTT（10g）、アセトン/水（2/2体積）及び3当量のH<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>により充填した。その組合せを、室温で約4～6時間、攪拌した。トリフェニルカルビノール（TPC）を、水の添加により沈殿し、そして濾過した。NaHCO<sub>3</sub>を濾液に添加し、そしてその混合物を5℃に冷却し、そして1時間、攪拌した。粗オルメサルタン メドキシミルを、白色結晶として得た（90%の収率）。

【0025】

例2：粗オルメサルタン メドキシミルの調製：

機械的攪拌機及び温度計を備えた1Lの反応器を、MTT（70g）、アセトン（140mg）、水（140mg）及び硫酸（19.47g）により充填した。反応器を、40℃に2.5時間、加熱した（EORで、MTTはLT1%である）。水（140ml）を40℃で添加し、そしてその反応を、1.5時間、又はMTTがLT0.1%になるまで、攪拌した。15℃への冷却、及び1時間の攪拌の後、TPCを濾過し、そして水（70ml）により洗浄した。

40

【0026】

炭酸水素ナトリウムを、室温で濾液に少しずつ添加した。反応混合物を1時間、攪拌し、次に濾過し、そしてケーキを水（140ml）により洗浄した。固形物を、真空オーブンにおいて45℃で一晩、乾燥し、粗OLM - Modを得た（98%の収率）。

特定の好ましい態様及び例示的な例により本発明を記載してきたが、当業者は、本発明の範囲内で修飾を行うことができる。実施例は、本発明の理解を助けるために示されており、本発明の範囲を制限するものではない。実施例は、従来の方法の詳細な記載を包含し

50

ない。



---

フロントページの続き

(74)代理人 100108903

弁理士 中村 和広

(74)代理人 100120145

弁理士 田坂 一朗

(72)発明者 ヘドバティ, リアヒ

イスラエル国, 3 7 8 4 5, ドア ナ イーエファー, アイン - シェマー

(72)発明者 ピラルスキー, ギデオン

イスラエル国, 5 8 4 8 7, ホロン, アタロス 1 2 / 2 9

審査官 馬場 亮人

(56)参考文献 特開平05 - 078328 (JP, A)