

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2011-153080

(P2011-153080A)

(43) 公開日 平成23年8月11日(2011.8.11)

(51) Int.Cl.
C07D 235/20 (2006.01)F1
C07D 235/20

テーマコード (参考)

審査請求 未請求 請求項の数 4 O L (全 12 頁)

(21) 出願番号 特願2010-13977 (P2010-13977)
(22) 出願日 平成22年1月26日 (2010.1.26)(71) 出願人 307013570
株式会社DNPファインケミカル福島
福島県南相馬市小高区蛭沢字笠谷26番地
(74) 代理人 100091096
弁理士 平木 祐輔
(74) 代理人 100096183
弁理士 石井 貞次
(74) 代理人 100118773
弁理士 藤田 節
(74) 代理人 100101904
弁理士 島村 直己
(72) 発明者 松本 孝文
福島県南相馬市小高区蛭沢字笠谷26番地
株式会社DNPファインケミカル福島内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 テルミサルタンアルキルエステルの製造法

(57) 【要約】

【課題】 高品質なテルミサルタンアルキルエステルの安定的且つ効率的な製造法を提供する。

【解決手段】 2 - n - プロピル - 4 - メチル - 6 - (1 ' - メチルベンゾイミダゾール - 2 - イル) ベンゾイミダゾール、極性非プロトン性溶媒及び塩基を混合した後、4 ' - プロモメチルピフェニル - 2 - カルボン酸アルキルエステルの溶液を逐次添加することで不純物の少ないテルミサルタンアルキルエステルを効率良く製造することができる。

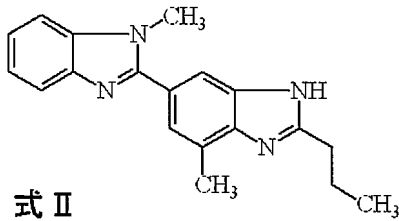
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 II

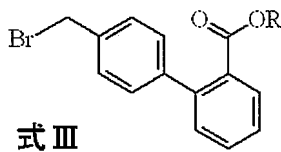
【化 1】



10

で表される 2 - n - プロピル - 4 - メチル - 6 - (1 ' - メチルベンゾイミダゾール - 2 - イル) ベンゾイミダゾール、極性非プロトン性溶媒及び塩基を混合した後、式 III

【化 2】

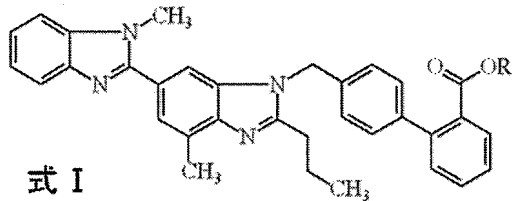


20

(式中、R は直鎖または分岐鎖の C₁ ~ 4 アルキルである)

で表される 4 ' - プロモメチルピフェニル - 2 - カルボン酸アルキルエステルを逐次添加することを特徴とする式 I

【化 3】



30

(式中、R は前記と同義である)

で表されるテルミサルタンアルキルエステルの製造法。

【請求項 2】

テルミサルタンアルキルエステル形成後、反応液を水及び酸と混合して酸性化し、水非混和性有機溶媒で前記反応液を洗浄することを特徴とする請求項 1 に記載のテルミサルタンアルキルエステルの製造法。

【請求項 3】

極性非プロトン性溶媒として N - メチルピロリドンを使用することを特徴とする請求項 1 または 2 に記載のテルミサルタンアルキルエステルの製造法。

40

【請求項 4】

塩基としてアルカリ金属アルコラートを使用することを特徴とする請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載のテルミサルタンアルキルエステルの製造法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

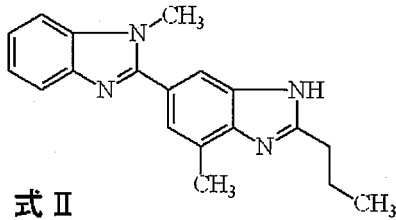
本発明はテルミサルタンアルキルエステルの製造法に関する。

【背景技術】

【0002】

50

【化 2】

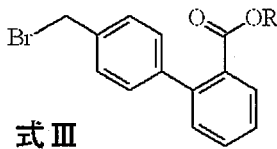


で表される 2 - n - プロピル - 4 - メチル - 6 - (1 ' - メチルベンゾイミダゾール - 2 - イル) ベンゾイミダゾール、極性非プロトン性溶媒及び塩基を混合した後、式 III

10

【 0 0 1 1】

【化 3】



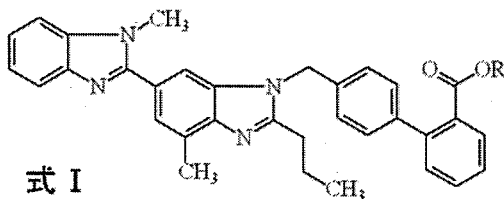
(式中、R は直鎖または分岐鎖の C₁ - 4 アルキルである)

で表される 4 ' - プロモメチルピフェニル - 2 - カルボン酸アルキルエステルを逐次添加することを特徴とする式 I

20

【 0 0 1 2】

【化 4】



30

(式中、R は前記と同義である)

で表されるテルミサルタンアルキルエステルの製造法。

【 0 0 1 3】

(2) テルミサルタンアルキルエステル形成後、反応液を水及び酸と混合して酸性化し、水非混和性有機溶媒で前記反応液を洗浄することを特徴とする (1) に記載のテルミサルタンアルキルエステルの製造法。

【 0 0 1 4】

(3) 極性非プロトン性溶媒として N - メチルピロリドンを使用することを特徴とする (1) または (2) に記載のテルミサルタンアルキルエステルの製造法。

(4) 塩基としてアルカリ金属アルコラートを使用することを特徴とする (1) ~ (3) のいずれかに記載のテルミサルタンアルキルエステルの製造法。

40

【発明の効果】

【 0 0 1 5】

本発明によれば、高品質なテルミサルタンアルキルエステルを安定的且つ効率的に製造できる。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 1 6】

以下、本発明を詳細に説明する。

2 - n - プロピル - 4 - メチル - 6 - (1 ' - メチルベンゾイミダゾール - 2 - イル) ベンゾイミダゾール、極性非プロトン性溶媒及び塩基を混合した後、4 ' - プロモメチル

50

ビフェニル - 2 - カルボン酸アルキルエステルを逐次添加することで高品質なテルミサルタンアルキルエステルを安定的且つ効率的に製造することができる。

【0017】

本発明において、2 - n - プロピル - 4 - メチル - 6 - (1' - メチルベンゾイミダゾール - 2 - イル) ベンゾイミダゾールと塩基の混合時に使用する溶媒は、極性非プロトン性溶媒または複数種の極性非プロトン性溶媒の混合物であればよく、工業的に入手可能であり、さらには、服用する患者及び製造作業者の安全性の観点から低毒性の溶媒が好ましい。

【0018】

極性非プロトン性溶媒としてはアミド、スルホキシド、エーテル、ニトリルなどが挙げられ、またそれらの混合物が挙げられる。幾つか、特定の溶媒の例としてはN - メチルピロリドン、N, N - ジメチルアセトアミド、N, N - ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、シクロペンチルメチルエーテル、アニソール、テトラヒドロフラン、アセトニトリルなどが挙げられ、また、それらの混合物が挙げられる。N - メチルピロリドン、N, N - ジメチルアセトアミド、N, N - ジメチルホルムアミドが好ましく、N - メチルピロリドンがさらに好ましい。

10

【0019】

2 - n - プロピル - 4 - メチル - 6 - (1' - メチルベンゾイミダゾール - 2 - イル) ベンゾイミダゾールと塩基の混合時に使用する溶媒の使用量は特に限定されないが、2 - n - プロピル - 4 - メチル - 6 - (1' - メチルベンゾイミダゾール - 2 - イル) ベンゾイミダゾールの重量に対して1 ~ 20倍重量が好ましい。

20

【0020】

塩基としては有機塩基及び無機塩基のいずれも使用することができる。例えば、第3級ブトキシカリウム、第3級ブトキシナトリウム、エトキシナトリウム、メトキシナトリウムなどのアルカリ金属アルコラートや水素化ナトリウムなどの金属水素化合物などが挙げられる。本発明においてはアルカリ金属アルコラートが好ましく使用される。

【0021】

塩基の使用量としては2 - n - プロピル - 4 - メチル - 6 - (1' - メチルベンゾイミダゾール - 2 - イル) ベンゾイミダゾールに対して0.9 ~ 1.5当量が好ましく、さらに好ましくは1.0 ~ 1.2当量である。

30

【0022】

本発明における4' - プロモメチルビフェニル - 2 - カルボン酸アルキルエステルの逐次添加とは、一括して添加しないことであり、連続的に滴下する方法や、多段階に分割して断続的に添加する方法のいずれでもよい。

【0023】

4' - プロモメチルビフェニル - 2 - カルボン酸アルキルエステルを逐次添加する方法としては4' - プロモメチルビフェニル - 2 - カルボン酸アルキルエステルそのものを数回に分ける方法、または4' - プロモメチルビフェニル - 2 - カルボン酸アルキルエステルを溶媒に溶解した溶液として滴下する方法があるが、溶液として加える方法が操作性の観点から好ましい。4' - プロモメチルビフェニル - 2 - カルボン酸アルキルエステルの溶液は4' - プロモメチルビフェニル - 2 - カルボン酸アルキルエステルを溶媒に溶解して調製できる。

40

【0024】

4' - プロモメチルビフェニル - 2 - カルボン酸アルキルエステルを連続的に滴下する場合には2分 ~ 12時間、特に2分 ~ 120分かけて滴下することが好ましい。一方、数回に分けて添加する場合には、2 ~ 30回、特に2 ~ 10回に分けて添加することが好ましい。

【0025】

4' - プロモメチルビフェニル - 2 - カルボン酸アルキルエステルの使用量は2 - n - プロピル - 4 - メチル - 6 - (1' - メチルベンゾイミダゾール - 2 - イル) ベンゾイミ

50

ダゾールに対して 0.9 ~ 1.5 当量が好ましく、さらに好ましくは 1.0 ~ 1.2 当量である。

【0026】

4'-プロモメチルピフェニル-2-カルボン酸アルキルエステルの溶液の調製に使用する溶媒は極性非プロトン性溶媒または複数種の極性非プロトン性溶媒の混合物であればよく、工業的に入手可能であり、さらには、服用する患者及び製造作業者の安全性の観点から低毒性の溶媒が好ましい。

【0027】

極性非プロトン性溶媒としてはアミド、スルホキシド、エーテル、ニトリルなどが挙げられ、またそれらの混合物が挙げられる。幾つか、特定の溶媒の例としてはN-メチルピロリドン、N,N-ジメチルアセトアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、シクロペンチルメチルエーテル、アニソール、テトラヒドロフラン、アセトニトリルなどが挙げられ、また、それらの混合物が挙げられる。N-メチルピロリドン、N,N-ジメチルアセトアミド、N,N-ジメチルホルムアミドが好ましく、N-メチルピロリドンがさらに好ましい。

10

【0028】

2-n-プロピル-4-メチル-6-(1'-メチルベンゾイミダゾール-2-イル)ベンゾイミダゾール、極性非プロトン性溶媒(複数種の極性非プロトン性溶媒の混合物でも良い)及び塩基を混合する温度は 50 ~ 50 が好ましく、10 ~ 10 がさらに好ましい。

20

【0029】

4'-プロモメチルピフェニル-2-カルボン酸アルキルエステルを逐次添加する温度は 50 ~ 50 が好ましく、10 ~ 10 がさらに好ましい。

【0030】

4'-プロモメチルピフェニル-2-カルボン酸アルキルエステルを逐次添加した後、攪拌させることでテルミサルタンアルキルエステルが生成する。テルミサルタンアルキルエステルが生成した反応液に水非混和性有機溶媒及び水を加え反応を停止させることができる。また、水非混和性有機溶媒及び水に反応液を加えて反応を停止してもよい。

【0031】

水非混和性有機溶媒としては、脂肪族炭化水素、芳香族炭化水素、エステル、ケトン、エーテルなどが挙げられ、またそれらの混合物が挙げられる。幾つか、特定の溶媒の例としてはペンタン、ヘキサン、ヘプタン、トルエン、酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸イソプロピル、酢酸イソブチル、酢酸ブチル、酢酸プロピル、ギ酸エチル、メチルブチルケトン、ジエチルエーテル、t-ブチルメチルエーテルなどが挙げられる。また、これらの溶媒の組合せも好適である。

30

【0032】

反応後に水非混和性有機溶媒及び水を添加し反応を停止させた後、酸を加え酸性化しテルミサルタンアルキルエステルを水層に溶解せしめることができる。テルミサルタンアルキルエステルが溶解した酸性水溶液と有機層を分離し、水層を有機溶媒で洗浄してもよい。

40

【0033】

加える酸としては無機酸または有機酸が使用され、無機酸としては塩酸、硝酸、リン酸、硫酸などが挙げられ、有機酸としてはメタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸などが挙げられるが、安価で入手容易な塩酸が好ましい。

【0034】

テルミサルタンアルキルエステルが溶解した酸性水溶液を前述の水非混和性有機溶媒で洗浄することを繰り返し、反応時に生成した不純物を効率よく除去することができ、さらにテルミサルタンアルキルエステルが溶解した酸性水溶液を塩基で中和することで、テルミサルタンアルキルエステルを前記の水非混和性有機溶媒に抽出することができる。

【0035】

50

テルミサルタンアルキルエステルの有機溶媒抽出物を濃縮することでテルミサルタンアルキルエステルの固体を得ることができ、この固体を溶媒によって再結晶しさらに精製しても良い。

【0036】

再結晶に使用する溶媒は、極性非プロトン性溶媒、複数種の極性非プロトン性溶媒の混合物、または極性非プロトン性溶媒と無極性溶媒の混合物であればよく、工業的に入手可能であり、さらには、服用する患者及び製造作業者の安全性の観点から低毒性の溶媒が好ましい。極性非プロトン性溶媒としてはアミド、スルホキシド、エーテル、ニトリルなどが挙げられ、またそれらの混合物が挙げられる。幾つかの特定の溶媒の例としてはN-メチルピロリドン、N,N-ジメチルアセトアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、シクロペンチルメチルエーテル、アニソール、テトラヒドロフラン、アセトニトリルなどが挙げられ、また、それらの混合物が挙げられる。

10

【0037】

無極性溶媒としては脂肪族炭化水素、芳香族炭化水素、エステル、ケトン、エーテルなどが挙げられ、またそれらの混合物が挙げられる。幾つかの特定の溶媒の例としてはペンタン、ヘキサン、ヘプタン、トルエン、酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸イソプロピル、酢酸イソブチル、酢酸ブチル、酢酸プロピル、ギ酸エチル、メチルブチルケトン、ジエチルエーテル、t-ブチルメチルエーテルなどが挙げられる。また、これらの溶媒の組合せも好適である。

20

【実施例】

【0038】

以下、実施例によって本発明を具体的に説明するが、本発明は、これらの実施例に限定されるものではない。

【0039】

実施例における液体クロマトグラフィー純度は、下記条件にて液体クロマトグラフィー分析を行い、各成分ピークの面積%を用いたものであり純度の指標とした。

【0040】

カラム：内径4.6mm、長さ15cmのステンレス管に粒子径が5 μ mの液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんしたもの

カラム温度：40 付近の一定温度

移動相：移動相Aと移動相Bのグラジエント

30

【0041】

【表1】

時間 (分)	移動相A (% v/v)	移動相B (% v/v)
0~3	70	30
3~28	70→20	30→80

移動相A：リン酸二水素カリウム2.0gとペンタンスルホン酸ナトリウム1水和物3.8gを水に溶解し、薄いリン酸でpH3.0に調製し水で1,000mlに希釈

移動相B：メタノール200mlとアセトニトリル800mlを混合

流速：1.0ml/min

検出波長：230nm

40

【0042】

実施例1 テルミサルタンメチルエステルの合成

メカニカルスターラー及び温度計を備えた500mlの4口フラスコに2-n-プロピル-4-メチル-6-(1'-メチルベンゾイミダゾール-2-イル)ベンゾイミダゾール30.0g(98.6mmol)、N-メチルピロリドン124g及びカリウムtert-ブトキシド11.1g(98.9mmol)を投入し攪拌を開始した。4口フラスコ

50

を氷水で冷却しながら、4'-プロモメチルピフェニル-2-カルボン酸メチルエステル 33.1 g (108.5 mmol) を N-メチルピロリドン 124 g に溶解した溶液を内温 0~10 で 25 分かけて滴下した。滴下後、内温 0~10 で 3 時間攪拌した。反応液をサンプリングして HPLC 分析した結果、2-n-プロピル-4-メチル-6-(1'-メチルベンゾイミダゾール-2-イル)ベンゾイミダゾールは検出されず、82.5% が 4'-[[4-メチル-6-(1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-2-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]メチル]ピフェニル-2-カルボン酸メチルエステルであった。メカニカルスターラーを備えた 1000 mL の 4 口フラスコに水 150 g 及びトルエン 130 g を投入し攪拌しながら、500 mL の 4 口フラスコの反応液を滴下した。35% 塩酸 30 g を加え水層を酸性化し、有機層と水層に分離した。水層にトルエン 209 g 及び 25% 水酸化ナトリウム水溶液 46 g を加え、水層をアルカリ性とし、有機層と水層に分離した。500 mL の分液ロートに水層とトルエン 78 g を投入し抽出し、有機層と水層に分離した。有機層を合わせ濃縮し、4'-[[4-メチル-6-(1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-2-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]メチル]ピフェニル-2-カルボン酸メチルエステルの粗体 63.3 g を得た。この粗体はトルエンを約 13.5 g 含み、目的物の含量は 49.8 g (収率 95.6%) であった。

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO): 1.0 (t, 3H), 1.8 (m, 2H), 2.7 (s, 3H), 2.9 (t, 2H), 3.5 (s, 3H), 3.8 (s, 3H), 5.6 (s, 2H), 7.2 - 7.8 (m, 14H)

HPLC: 94.0%

【0043】

実施例 2 テルミサルタンメチルエステルの精製

100 mL のフラスコに 4'-[[4-メチル-6-(1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-2-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]メチル]ピフェニル-2-カルボン酸メチルエステルの粗体 21.1 g (トルエンを約 4.5 g 含み、含量は 16.6 g、31.4 mmol) 及び N,N-ジメチルホルムアミド 16.4 g を投入し、マグネチックスターラーで攪拌しながら 95 に加温し、結晶を分散させた。室温にて一夜攪拌し、15 まで冷却した後、濾過した。得られた湿結晶を乾燥し 4'-[[4-メチル-6-(1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-2-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]メチル]ピフェニル-2-カルボン酸メチルエステル 13.7 g (収率 82.5%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO): 1.0 (t, 3H), 1.8 (m, 2H), 2.7 (s, 3H), 2.9 (t, 2H), 3.5 (s, 3H), 3.8 (s, 3H), 5.6 (s, 2H), 7.2 - 7.8 (m, 14H)

HPLC: 99.0%

【0044】

実施例 3 テルミサルタンメチルエステルの精製

100 mL のフラスコに 4'-[[4-メチル-6-(1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-2-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]メチル]ピフェニル-2-カルボン酸メチルエステルの粗体 21.1 g (トルエンを約 4.5 g 含み、含量は 16.6 g、31.4 mmol) 及び N,N-ジメチルホルムアミド 8.2 g を投入し、マグネチックスターラーで攪拌しながら 95 に加温し、結晶を分散させた。アセトニトリル 6.8 g を加え、室温にて攪拌し、濾過した。得られた湿結晶を乾燥し 4'-[[4-メチル-6-(1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-2-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]メチル]ピフェニル-2-カルボン酸メチルエステル 14.4 g (収率 86.7%) を得た。

HPLC: 98.7%

【0045】

実施例 4 テルミサルタンの合成

100 mLのフラスコに4'-[[4-メチル-6-(1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-2-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]メチル]ピフェニル-2-カルボン酸メチルエステル5.0 g (9.5 mmol)、エタノール23.7 g、水2.5 g及び25%水酸化ナトリウム水溶液2.3 gを投入した。マグネチックスターラーで攪拌しながら3時間還流した。室温まで冷却し、酢酸1.1 g及び水10 gを加えスラリーを調製した。スラリーを濾過し、得られた結晶を乾燥した。テルミサルタン4.4 g (収率90.4%)を得た。

【0046】

実施例5 テルミサルタンの精製

100 mLのフラスコに4'-[[4-メチル-6-(1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-2-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]メチル]ピフェニル-2-カルボン酸メチルエステルから合成したテルミサルタン5.0 g (9.7 mmol)、エタノール39.5 g及び25%アンモニア水溶液1.0 gを投入した。マグネチックスターラーで攪拌しながら酢酸1.2 gと水10.0 gの混合液を滴下した。1時間氷水冷却した後、スラリーを濾過し、得られた結晶を乾燥した。テルミサルタン4.2 g (収率86.3%)を得た。

【0047】

実施例6 テルミサルタンの精製

メカニカルスターラー及び温度計を備えた500 mLの4口フラスコに4'-[[4-メチル-6-(1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-2-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]メチル]ピフェニル-2-カルボン酸メチルエステルから合成したテルミサルタン30.0 g (58.3 mmol)、エタノール225.2 g及び25%アンモニア水溶液5.9 gを投入した。攪拌しながら液温を35に温め、結晶を溶解させ、フィルター(孔径1ミクロン)を通し、除埃濾過した。フィルターをエタノール11.9 gで洗浄し、洗液と濾液を合わせ、メカニカルスターラー及び温度計を備えた500 mLの4口フラスコに投入した。攪拌しながら液温を60に温め、酢酸7.0 gと水60.0 gの混合液を滴下した。1時間氷水冷却した後、スラリーを濾過し、得られた結晶を乾燥した。テルミサルタン27.8 g (収率92.7%)を得た。

【0048】

実施例7 テルミサルタンの精製

100 mLのフラスコに4'-[[4-メチル-6-(1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-2-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]メチル]ピフェニル-2-カルボン酸メチルエステルから合成したテルミサルタン5.0 g (9.7 mmol)及びN,N-ジメチルホルムアミド47.2 gを投入し、攪拌しながら92に加熱し溶解した。室温まで冷却し、1.5時間氷水冷却した後、スラリーを濾過し、得られた結晶を乾燥した。テルミサルタン3.9 g (収率78.0%)を得た。

【0049】

実施例8 テルミサルタンtert-ブチルエステルの合成

100 mLのフラスコに2-n-プロピル-4-メチル-6-(1'-メチルベンゾイミダゾール-2-イル)ベンゾイミダゾール1.0 g (3.3 mmol)、N-メチルピロリドン4.1 g及びカリウムtert-ブトキシド0.4 g (3.6 mmol)を投入しマグネチックスターラーにて攪拌を開始した。10以下に冷却しながら、4'-プロモメチルピフェニル-2-カルボン酸tert-ブチルエステル1.2 g (3.5 mmol)をN-メチルピロリドン4.1 gに溶解した溶液を2時間かけて滴下した。滴下後、内温0~10で2時間攪拌した。反応液をサンプリングし液体クロマトグラフィー分析した結果、2-n-プロピル-4-メチル-6-(1'-メチルベンゾイミダゾール-2-イル)ベンゾイミダゾールは検出されず、4'-[[4-メチル-6-(1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-2-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]メチル]ピフェニル-2-カルボン酸tert-ブチルエステルが86.0%(面積百分率)生成していた。

10

20

30

40

50

【0050】

実施例 9 テルミサルタンメチルエステルの合成

100 mL のフラスコに 2 - n - プロピル - 4 - メチル - 6 - (1 ' - メチルベンゾイミダゾール - 2 - イル) ベンゾイミダゾール 1 . 0 g (3 . 3 mmol)、N - メチルピロリドン 4 . 1 g 及び 28 % ナトリウムメトキシド 0 . 6 g (3 . 3 mmol) を投入し、マグネチックスターラーにて攪拌を開始した。4 ' - プロモメチルビフェニル - 2 - カルボン酸メチルエステル 1 . 1 g (3 . 6 mmol) を N - メチルピロリドン 4 . 1 g に溶解した溶液を内温 0 ~ 10 で 2 分かけて滴下した。滴下後、室温で一夜攪拌した。反応液をサンプリングし液体クロマトグラフィ分析した結果、2 - n - プロピル - 4 - メチル - 6 - (1 ' - メチルベンゾイミダゾール - 2 - イル) ベンゾイミダゾールは検出されず、4 ' - [[4 - メチル - 6 - (1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 2 - プロピル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] メチル] ビフェニル - 2 - カルボン酸メチルエステルが 81 . 7 % (面積百分率) 生成していた。

10

【0051】

実施例 10 テルミサルタンメチルエステルの精製

50 mL のフラスコに 4 ' - [[4 - メチル - 6 - (1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 2 - プロピル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] メチル] ビフェニル - 2 - カルボン酸メチルエステル 2 . 0 g (6 . 6 mmol) 及びメタノール 8 . 0 g を投入し、マグネチックスターラーで攪拌しながら 66 に加温した。攪拌しながら 10 まで冷却し結晶を析出させた。スラリーを濾過し、得られた湿結晶を乾燥し 4 ' - [[4 - メチル - 6 - (1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 2 - プロピル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] メチル] ビフェニル - 2 - カルボン酸メチルエステル 1 . 5 g (収率 75 . 0 %) を得た。

20

【0052】

実施例 11 テルミサルタンメチルエステルの精製

50 mL のフラスコに 4 ' - [[4 - メチル - 6 - (1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 2 - プロピル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] メチル] ビフェニル - 2 - カルボン酸メチルエステル 2 . 0 g (6 . 6 mmol) 及びエタノール 8 . 0 g を投入し、マグネチックスターラーで攪拌しながら 80 に加温した。攪拌しながら 10 まで冷却し結晶を析出させた。スラリーを濾過し、得られた湿結晶を乾燥し 4 ' - [[4 - メチル - 6 - (1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 2 - プロピル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] メチル] ビフェニル - 2 - カルボン酸メチルエステル 1 . 7 g (収率 85 . 0 %) を得た。

30

【0053】

実施例 12 テルミサルタンメチルエステルの精製

50 mL のフラスコに 4 ' - [[4 - メチル - 6 - (1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 2 - プロピル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] メチル] ビフェニル - 2 - カルボン酸メチルエステル 2 . 0 g (6 . 6 mmol) 及びアセトニトリル 7 . 8 g を投入し、マグネチックスターラーで攪拌しながら 82 に加温した。攪拌しながら 10 まで冷却し結晶を析出させた。スラリーを濾過し、得られた湿結晶を乾燥し 4 ' - [[4 - メチル - 6 - (1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 2 - プロピル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] メチル] ビフェニル - 2 - カルボン酸メチルエステル 1 . 8 g (収率 90 . 0 %) を得た。

40

【0054】

実施例 13 テルミサルタンメチルエステルの精製

50 mL のフラスコに 4 ' - [[4 - メチル - 6 - (1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 2 - プロピル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] メチル] ビフェニル - 2 - カルボン酸メチルエステル 2 . 0 g (6 . 6 mmol) 及びアセトン 7 . 9 g を投入し、マグネチックスターラーで攪拌しながら 56 に加温した。攪拌しながら 10 まで冷却し結晶を析出させた。スラリーを濾過し、得られた湿結晶を乾燥し 4 ' -

50

[[4 - メチル - 6 - (1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 2 - プロピル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] メチル] ビフェニル - 2 - カルボン酸メチルエステル 1 . 8 g (収率 90 . 0 %) を得た。

【 0055 】

実施例 14 テルミサルタンメチルエステルの精製

50 mL のフラスコに 4 ' - [[4 - メチル - 6 - (1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 2 - プロピル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] メチル] ビフェニル - 2 - カルボン酸メチルエステル 2 . 0 g (6 . 6 mmol) 及び酢酸エチル 8 . 9 g を投入し、マグネチックスターラーで攪拌しながら 78 に加温した。攪拌しながら 10 まで冷却し結晶を析出させた。スラリーを濾過し、得られた湿結晶を乾燥し 4 ' - [[4 - メチル - 6 - (1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 2 - プロピル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] メチル] ビフェニル - 2 - カルボン酸メチルエステル 1 . 9 g (収率 95 . 0 %) を得た。

10

【 0056 】

実施例 15 テルミサルタンメチルエステルの精製

50 mL のフラスコに 4 ' - [[4 - メチル - 6 - (1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 2 - プロピル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] メチル] ビフェニル - 2 - カルボン酸メチルエステル 2 . 0 g (6 . 6 mmol) 及び酢酸イソプロピル 8 . 8 g を投入し、マグネチックスターラーで攪拌しながら 80 に加温した。攪拌しながら 10 まで冷却し結晶を析出させた。スラリーを濾過し、得られた湿結晶を乾燥し 4 ' - [[4 - メチル - 6 - (1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 2 - プロピル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] メチル] ビフェニル - 2 - カルボン酸メチルエステル 1 . 7 g (収率 85 . 0 %) を得た。

20

【 0057 】

実施例 16 テルミサルタンメチルエステルの精製

50 mL のフラスコに 4 ' - [[4 - メチル - 6 - (1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 2 - プロピル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] メチル] ビフェニル - 2 - カルボン酸メチルエステル 2 . 0 g (6 . 6 mmol) 及びトルエン 8 . 7 g を投入し、マグネチックスターラーで攪拌しながら 80 に加温した。攪拌しながら 10 まで冷却し結晶を析出させた。スラリーを濾過し、得られた湿結晶を乾燥し 4 ' - [[4 - メチル - 6 - (1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 2 - プロピル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] メチル] ビフェニル - 2 - カルボン酸メチルエステル 1 . 7 g (収率 85 . 0 %) を得た。

30

【 0058 】

比較例 1 テルミサルタンメチルエステルの合成

トルエン / 水

200 mL のフラスコに 2 - n - プロピル - 4 - メチル - 6 - (1 ' - メチルベンゾイミダゾール - 2 - イル) ベンゾイミダゾール 4 . 0 g (13 . 1 mmol) 、硫酸水素テトラブチルアンモニウム 0 . 45 g (1 . 3 mmol) 、水酸化ナトリウム 1 . 05 g (26 . 5 mmol) 、水 15 mL 及びトルエン 40 mL を投入しマグネチックスターラーにて攪拌を開始した。80 ~ 90 に加温し、トルエン 16 mL 中の 4 ' - プロモメチルビフェニル - 2 - カルボン酸メチルエステル 4 . 5 g (14 . 8 mmol) を加え 3 . 5 時間攪拌した。反応液をサンプリングし液体クロマトグラフィー分析した結果、2 - n - プロピル - 4 - メチル - 6 - (1 ' - メチルベンゾイミダゾール - 2 - イル) ベンゾイミダゾールは検出されず、4 ' - [[4 - メチル - 6 - (1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 2 - プロピル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] メチル] ビフェニル - 2 - カルボン酸メチルエステルが 71 . 4 % (面積百分率) 生成していた。

40

フロントページの続き

- (72)発明者 池田 伸
福島県南相馬市小高区蛭沢字笠谷2 6 番地 株式会社DNPファインケミカル福島内
- (72)発明者 鈴木 良信
福島県南相馬市小高区蛭沢字笠谷2 6 番地 株式会社DNPファインケミカル福島内