

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5129918号

(P5129918)

(45) 発行日 平成25年1月30日 (2013. 1. 30)

(24) 登録日 平成24年11月9日 (2012. 11. 9)

(51) Int. Cl.

F 1

C O 7 D 235/20 (2006. 01)

B O 1 D 9/02 (2006. 01)

C O 7 D 235/20

B O 1 D 9/02 6 O 1 K

B O 1 D 9/02 6 O 2 B

B O 1 D 9/02 6 O 4

B O 1 D 9/02 6 O 6

請求項の数 12 (全 7 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-559994 (P2003-559994)
 (86) (22) 出願日 平成15年1月15日 (2003. 1. 15)
 (65) 公表番号 特表2005-529064 (P2005-529064A)
 (43) 公表日 平成17年9月29日 (2005. 9. 29)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2003/000319
 (87) 国際公開番号 W02003/059890
 (87) 国際公開日 平成15年7月24日 (2003. 7. 24)
 審査請求日 平成18年1月16日 (2006. 1. 16)
 審判番号 不服2010-16647 (P2010-16647/J1)
 審判請求日 平成22年7月23日 (2010. 7. 23)
 (31) 優先権主張番号 102 01 725.5
 (32) 優先日 平成14年1月18日 (2002. 1. 18)
 (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

(73) 特許権者 503137975
 ベーリンガー インゲルハイム ファルマ
 ゲゼルシャフト ミット ベシュレンク
 テル ハフツング ウント コンパニー
 コマンディトゲゼルシャフト
 ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル
 ハイム ビンガー シュトラーセ 1 7 3
 (74) 代理人 100082005
 弁理士 熊倉 禎男
 (74) 代理人 100084009
 弁理士 小川 信夫
 (74) 代理人 100084663
 弁理士 箱田 篤
 (74) 代理人 100093300
 弁理士 浅井 賢治

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 1, 7' -ジメチル-2' -プロピル-2, 5' -ビー1H-ベンゾイミダゾールの調製及び精製方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

2-プロピル-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-6-カルボン酸又はその塩をN-メチル-o-フェニレン-ジアミン又はその塩と反応させて調製した1,7'-ジメチル-2'-プロピル-2,5'-ビ-1H-ベンゾイミダゾールの精製方法であって、前記反応後、水を加えてからpHを0.2～1.8に調整した反応混合液を活性炭で処理することを特徴とする前記方法。

【請求項 2】

2-プロピル-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-6-カルボン酸をN-メチル-o-フェニレン-ジアミン又はその塩とメタンスルホン酸及び五酸化リンの存在下で反応させる、請求項1記載の方法。

【請求項 3】

125～145℃の温度で前記反応を行う請求項1又は2記載の方法。

【請求項 4】

前記反応後、水を加えてからpHを0.2～1.8に調整した反応混合液を活性炭に加え、又は活性炭を反応混合液に加える、請求項1～3のいずれか1項記載の方法。

【請求項 5】

70～80℃の温度で活性炭処理を行う請求項4記載の方法。

【請求項 6】

0.7～1.2のpHで活性炭処理を行う請求項4又は5記載の方法。

【請求項 7】

使用される活性炭の量が使用される2-プロピル-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-6-カルボン酸の5～20重量%である、請求項4～6のいずれか1項に記載の方法。

【請求項8】

活性炭で処理した反応混合液の濾過又は遠心分離後、活性炭処理による精製工程を1～3回繰り返す請求項4～7のいずれか1項記載の方法。

【請求項9】

活性炭処理による精製後、以下の工程を連続的に行う請求項4～8のいずれか1項記載の方法：

- a) 有機溶媒を添加する、
- b) 塩基を加えて5～6のpHを得る、
- c) 水相を分離する、
- d) 結晶化と、続く濾過又は遠心分離により、1,7'-ジメチル-2'-プロピル-2,5'-ビ-1H-ベンゾイミダゾールを有機相から単離する。

【請求項10】

工程a)において、イソプロパノールを有機溶媒として使用する請求項9記載の方法。

【請求項11】

工程b)において、塩基を70～80℃の温度で添加する請求項9又は10記載の方法。

【請求項12】

工程d)において、結晶化を水の添加により行う請求項9～11のいずれか1項記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、工業スケールで 사용할 ことができる1,7'-ジメチル-2'-プロピル-2,5'-ビ-1H-ベンゾイミダゾールの調製及び精製方法に関する。

【0002】

発明の背景

2-プロピル-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-6-カルボン酸をN-メチル-o-フェニレン-ジアミン二塩酸塩と反応させることによる1,7'-ジメチル-2'-プロピル-2,5'-ビ-1H-ベンゾイミダゾールの調製は、J. Med. Chem. (1993), 36(25), 4040-51及び国際特許出願WO 0063158により知られている。

1,7'-ジメチル-2'-プロピル-2,5'-ビ-1H-ベンゾイミダゾールは、医薬活性物質、特に医薬活性物質テルミサルタン (Drugs of the future 1997, 22(10), 1112-1116) の工業合成における中間生成物として非常に重要である。これは、高いレベルの純度を要求する。上記文献により知られる、酢酸エチル及びジエチルエーテルを用いる精製方法は、ジエチルエーテルが、例えば安全性の問題を示し、その毒性ゆえに注意深い取り扱いを要求し、過酸化物を生成する傾向を示し、例えば静電気によるその蒸気の爆発の危険を示すために、大スケールプロセスに不適である。

従って、本発明の目的は、上記合成方法及び本明細書に記載されるその改良方法によって調製される1,7'-ジメチル-2'-プロピル-2,5'-ビ-1H-ベンゾイミダゾールを精製するための工業スケールで 사용할 ことができる方法を提供することである。

【0003】

発明の詳細な説明

驚いたことに、木炭を用いて必須の精製工程を行う場合、工業スケールで使用するのに適した方法によって、1,7'-ジメチル-2'-プロピル-2,5'-ビ-1H-ベンゾイミダゾールを高い純度の形態で得ることができることが分かった。

従って、本発明は、2-プロピル-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-6-カルボン酸又はその塩をN-メチル-o-フェニレン-ジアミン又はその塩と反応させることによって調製される1,7'-ジメチル-2'-プロピル-2,5'-ビ-1H-ベンゾイミダゾールを精製するために工業スケールで 사용할 ことができる方法に関し、前記方法において、活性炭によりその粗生成物

を処理する。

本発明の好ましい方法において、2-プロピル-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-6-カルボン酸は、N-メチル-o-フェニレン-ジアミン又はその塩と、好ましくは塩の形態で、好ましくはリン酸塩、塩化塩又は臭化塩の形態で、より好ましくはリン酸塩又は塩化塩の形態で、最も好ましくはリン酸塩の形態で、メタンスルホン酸及び五酸化リンの存在下で、反応させる。

また、前記反応を125～145℃の温度で行う方法が好ましい。

特に好ましい方法において、精製工程は、前記反応、加水分解及びpH調整後に、反応混合物を木炭に加えることによって行う。

また、精製工程を70～80℃の温度で行う方法が特に好ましい。

精製工程を0.7～1.2のpHで行う方法が特に重要である。

また、精製工程で使用される木炭の量が使用される2-プロピル-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-6-カルボン酸の5～20重量％である方法が、特に重要である。

特に好ましい方法において、反応混合物の濾過又は遠心分離後、精製工程を1～3回繰り返す。

【0004】

別の特に好ましい方法において、木炭処理による精製後、以下の工程を連続して行う：

- 有機溶媒を加える、
- 塩基を加えて5～6のpHを得る、
- 水相を分離する、
- 結晶化と、続く濾過又は遠心分離により1,7'-ジメチル-2'-プロピル-2,5'-ビ-1H-ベンゾイミダゾールを有機相から分離する。

別の好ましい方法では、工程a)において、イソプロパノールを有機溶媒として使用する。

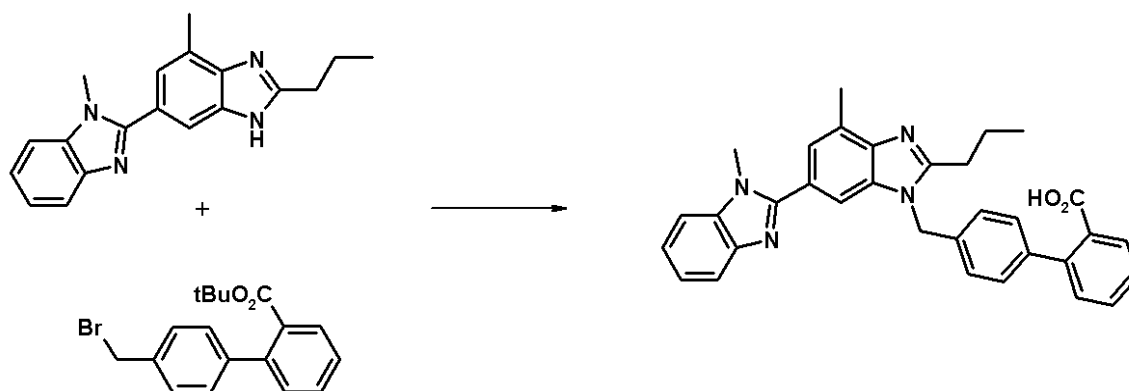
また、工程b)において、塩基を70～80℃の温度で加える方法が特に好ましい。

また、工程d)において、水の添加により結晶化を行う方法が特に好ましい。

1,7'-ジメチル-2'-プロピル-2,5'-ビ-1H-ベンゾイミダゾールは、テルミサルタンの調製のために特に使用される。テルミサルタンは、下記合成ダイアグラム I に従う、Drugs of the future 1997, 22(10), 1112-1116に記載の方法を用いて調製することができる：

【0005】

ダイアグラム I



【0006】

以下の改良方法A、B、C、D及びEは、本発明の方法の特に好ましい実施態様である。

【0007】

改良方法A

2-プロピル-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-6-カルボン酸 (PMBC) 及びN-メチル-o-フェニレンジアミン (NMPD) 又はその塩を、100～160℃、好ましくは115～150℃、特に125～145℃、最も好ましくは約135℃の温度で攪拌しながら、有機酸の溶液、好ましくはメ

10

20

30

40

50

タンスルホン酸、五酸化リン、塩化チオニル、塩化スルホニル、無水酢酸又はポリリン酸、好ましくはメタンスルホン酸、五酸化リン若しくは塩化チオニル及び／又は不活性有機溶媒、好ましくはN-メチルピロリジノン、o-、m-又はp-キシレン、最も好ましくはN-メチルピロリジノンとのその混合物若しくは希釈物に連続的に加える。PMBC及びNMPDは、1.0:0.5~1.0:2.0、好ましくは1.0:0.7~1.0:1.5、より好ましくは1.0:1.0のモル比で使用する。

有機酸及び有機溶媒の量は、使用されるPMBCの量により決まる。10モルまで、好ましくは2~8モル、最も好ましくは約7モルの有機酸及び2モルまで、好ましくは0.5~1.5モル、最も好ましくは約1モルの五酸化リンをPMBC1モル当たり使用する。

添加終了後、混合物を、10時間まで、好ましくは1~4時間、最も好ましくは3時間100~160℃、好ましくは125~145℃、好ましくは135℃で攪拌する。次いで、過剰の酸成分（無水物、酸塩化物）を加水分解するために、使用される有機酸、例えば五酸化リンに100℃以下、好ましくは90℃以下の温度で、1.0:2.0~1.0:0.1、好ましくは1.0:1.4~1.0:0.2の比で水を加える。

加水分解完了後、pHを、0.2~1.8、好ましくは0.5~1.5、最も好ましくは0.7~1.2、より好ましくは0.9に塩基、好ましくは水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム又はアミン、最も好ましくは水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、アンモニア、ピリジン又はトリエチルアミン、最も好ましくは水酸化ナトリウム溶液又はアンモニア、より好ましくは水酸化ナトリウムの添加により調整する。反応混合物の温度は、この添加の際に100℃を超えるべきではなく、好ましくは90℃未満、最も好ましくは70~80℃である。

【0008】

温度範囲は一定であり、木炭、好ましくは活性炭、好ましくは「乾燥活性炭」、「湿潤活性炭」又は「粒状活性炭」、より好ましくはSX 2、SX Ultra又はL2Sグレードの「乾燥活性炭」を反応混合物に添加してそれを精製する。本発明の方法で好ましく使用される活性炭は、例えばNorit、Atofina又はBegerow社から得ることができる。各精製工程で使用される木炭の量は、使用されるPMBCの量の5~20重量%、好ましくは6~15重量%、最も好ましくは8~12重量%、より好ましくは約10重量%であるべきである。木炭と混合される反応混合物は、少なくとも5分間、好ましくは5~60分間、好ましくは8~50分間、最も好ましくは10~30分間最大90℃、好ましくは50~80℃、最も好ましくは70~75℃の温度で攪拌し、次いで濾過又は遠心分離、好ましくは濾過する。精製工程は、1~10回、好ましくは1~5回、最も好ましくは1~3回、好ましくは2回、いずれの場合も濾過又は遠心分離された反応混合物について繰り返すことができる。

次いで、有機溶媒、好ましくはn-ブタノール、tert.-ブタノール、2-メチル-プロパノール、n-プロパノール、イソプロパノール、酢酸エチル、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン又はトルエン、好ましくはn-ブタノール又はイソプロパノール、最も好ましくはイソプロパノールは、攪拌しながら反応混合物に添加される。溶媒の量は、本発明の方法で先に使用されるPMBCの量により決まり、1:1~20:1、好ましくは1:1~10:1、最も好ましくは1:1~5:1、好ましくは3:1であるべきである。

【0009】

溶媒の添加完了後、塩基、好ましくは水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム又はアミン、例えばアンモニア、ピリジン又はトリエチルアミン、最も好ましくは水酸化ナトリウム又はアンモニア、より好ましくは水酸化ナトリウムを100℃以下、好ましくは50~90℃、最も好ましくは70~80℃、より好ましくは約75℃の温度で加えて4~8、好ましくは5~7、より好ましくは約5~6のpHを得る。温度を一定に保ちながら、少なくとも5分間、好ましくは10~30分間混合物を攪拌する。相分離完了後、水相を分離して除く。

生成物を結晶化するために、アセトン、酢酸エチル又は水、好ましくはアセトン又は水、最も好ましくは水を有機相に周囲温度又は高温、好ましくは還流しながら加える。使用される水の量は、使用される有機溶媒の50~200容量%、好ましくは70~150容量%、最も好ましくは80~130容量%、より好ましくは120容量%に相当する。

水の添加後、混合物を40℃以下、好ましくは5~30℃、最も好ましくは10~20℃、より

10

20

30

40

50

好ましくは15℃の温度に冷却される。

生成物を単離するために、混合物を濾過又は遠心分離してもよい。こうして得られる生成物は、水と、アセトン、n-ブタノール、tert.-ブタノール、シクロヘキサン、ジクロロメタン、酢酸エチル、イソプロパノール、メタノール、2-メチル-プロパノール、n-プロパノール、テトラヒドロフラン、トルエン又はキシレン、好ましくはアセトン、イソプロパノール又は酢酸エチル、最も好ましくはイソプロパノールの中から選択される1種以上の有機溶媒を含む洗浄溶液で処理してもよい。一般に、洗浄溶液は1:0~1:10、好ましくは1:1~1:8、最も好ましくは1:1.5~1:6、より好ましくは1:2の有機溶媒／水の容量比を含む。次いで、生成物を水で洗浄し、好ましくは減圧して110℃以下、好ましくは100℃以下、最も好ましくは75~90℃で乾燥する。

10

【0010】

改良方法B

改良方法Aの改良として、強酸性反応溶液は、木炭を反応溶液に添加する又は反応溶液を木炭に添加する代わりに、約2.0~1.8、好ましくは0.5~1.5、最も好ましくは0.7~1.2、より好ましくは0.9のpHで木炭充填容器又はカートリッジを通して濾過できる。濾液を有機溶媒による抽出によって精製すること及び追加の後処理は、改良方法Aに記載されるとおりに実施してもよい。

【0011】

改良方法C

改良方法Aの改良として、酸性から強酸性の反応溶液を木炭で処理する代わりに、有機生成溶液を木炭で処理すること、例えば木炭を加えること、有機生成溶液を木炭に加えること又は木炭を通して濾過することは可能であり、追加の後処理は改良方法Aに記載されるとおりに実施してもよい。

20

【0012】

改良方法D

改良方法A、B又はCの改良として、抽出は、多量の有機溶媒で、また低温で行ってもよく、沈殿する前に再度これを濃縮してもよい。

【0013】

改良方法E

純粋な生成物として1,7'-ジメチル-2'-プロピル-ビス-1H-ベンゾイミダゾールを得る別の可能な方法は、反応が完了したら反応生成物を直接沈殿させ、十分な量の塩基、好ましくは水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム又はアミン、例えばアンモニア、ピリジン又はトリエチルアミン、最も好ましくは水酸化ナトリウム又はアンモニア、より好ましくは水酸化ナトリウム又はアンモニアを添加することによってそれを加水分解し、又は反応溶液を前記塩基の溶液に添加することを含む。次の濾過後、粗生成物（乾燥されていてもよい）を、有機酸又は有機溶媒又はメタンスルホン酸、イソプロパノール、n-ブタノール、酢酸エチル、メタノール又はトルエン、好ましくはメタンスルホン酸又はイソプロパノールの中から選択される溶媒の混合物に溶解し、さらに後の後処理による木炭精製工程は、改良方法Aに記載されるとおりに行う。メタンスルホン酸が使用される場合、沈殿はアルコール溶液（例えばメタノール溶液）、水酸化ナトリウム溶液の添加によって、又は生成溶液をアルコール溶液（例えばメタノール溶液）、水酸化ナトリウム溶液に加えることによって行ってもよい。この改良方法において、アスコルビン酸又はBHT（2,6-ジ-tert-ブチル-4-メトキシフェノール）、好ましくはアスコルビン酸を加えてもよい。

30

40

以下の実施例は、1,7'-ジメチル-2'-プロピル-2,5'-ビ-1H-ベンゾイミダゾールの調製及び精製を説明するために提供される。それらは可能な方法を示すだけであり、本発明をその内容に限定するものではない。

【0014】

実施例1（改良方法A）

1,7'-ジメチル-2'-プロピル-2,5'-ビ-1H-ベンゾイミダゾールの調製及び精製

70kgの五酸化リンを300kgのメタンスルホン酸に溶解した（115~145℃）。125~145℃

50

で、100kgの2プロピル-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-6-カルボン酸（PMBC）と90kgのN-メチル-o-フェニレン-ジアミン（NMPD）を前記溶液に添加した。反応混合物を最大4時間前記温度で攪拌し、次いで約80℃に冷却した。混合物を約350リットルの水で冷却した。約180kgの50%水酸化ナトリウム溶液の添加によりpHを約1に調整した。強酸性反応溶液を約10kgの活性炭と混合し、少なくとも5分間70～80℃で攪拌した。次いで、活性炭を濾過し、水で洗浄した。溶液の活性炭処理を最大3回繰り返した。約400リットルのイソプロパノールを攪拌しながら濾液に添加し、約190kgの50%水酸化ナトリウム溶液の添加によりpHを約5～6に調整した。続く相分離の際に、下部水相を分離し、除いた。生成物を沈殿させるために、約420リットルの水を有機相に還流温度で添加した。混合物を約20℃に冷却した。沈殿生成物を遠心分離し、約280リットルの水とイソプロパノールの2:1混合物で洗浄し、最後に約70リットルの水で洗浄した。単離した生成物を少なくとも5時間90℃以下で減圧して乾燥した。それは、面積で少なくとも99.5%のHPLC純度を有する。収率は、使用したPMBCを基準にして約85%であった。

10

【0015】

実施例2（改良方法E）1,7'-ジメチル-2'-プロピル-2,5'-ビ-1H-ベンゾイミダゾールの調製及び精製

70kgの五酸化リンを115～145℃で300kgのメタンスルホン酸に溶解した。125～145℃で、100kgの2プロピル-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-6-カルボン酸（PMBC）と90kgのN-メチル-o-フェニレン-ジアミン（NMPD）を前記溶液に添加した。反応混合物を最大4時間前記温度で攪拌し、次いで約80℃に冷却した。混合物を約540リットルの水で冷却した。生成物を沈殿させるために、約370kgの50%水酸化ナトリウム溶液により50～60℃でpHを5～6に調整した。沈殿生成物を遠心分離し、780～1040リットルの水で洗浄し、90℃以下で減圧して乾燥した。収率は、使用したPMBCを基準にして80～100%であった。

20

150kgの1,7'-ジメチル-2'-プロピル-2,5'-ビ-1H-ベンゾイミダゾールと3kgのアスコルビン酸（任意成分）を285リットルの水に懸濁し、94kgのメタンスルホン酸と混合した。約10kgの活性炭を強酸性溶液に添加し、懸濁液を少なくとも5分間50～60℃で攪拌した。次いで、活性炭を濾過し、水で洗浄した。溶液の活性炭処理は最大6回繰り返した。生成物を沈殿させるために、濾液を約88kgの45%水酸化ナトリウム溶液と150リットルのメタノールの溶液に60～80℃で攪拌しながら添加した。あるいは、メタノール性水酸化ナトリウム溶液を濾液に添加してもよい。次いで、それを10～25℃に冷却し、水酸化ナトリウム溶液でpHを約9～12に調整した。次いで、生成物を遠心分離し、約700リットルの水で洗浄した。単離した生成物を90℃以下で減圧して乾燥した。それは、面積で約99.0%のHPLC純度を有する。収率は、使用した1,7'-ジメチル-2'-プロピル-2,5'-ビ-1H-ベンゾイミダゾールを基準にして約85%であった。

30

【0016】

実施例3（改良方法C）1,7'-ジメチル-2'-プロピル-2,5'-ビ-1H-ベンゾイミダゾールの精製

150kgの1,7'-ジメチル-2'-プロピル-2,5'-ビ-1H-ベンゾイミダゾールを70～80℃で750リットルのイソプロパノールに溶解し、7kgの木炭と混合した。最低限の5分間の攪拌後、木炭を濾過し、約70リットルのイソプロパノールと約145リットルの水で洗浄した。木炭処理は最大3回繰り返した。生成物を沈殿させるために、約420リットルの水を有機相に還流温度で加えた。混合物を約20℃に冷却した。沈殿生成物を遠心分離し、約400リットルの水とイソプロパノールの2:1混合物で洗浄し、最後に約70リットルの水で洗浄した。単離した生成物を少なくとも5時間90℃以下で減圧して乾燥した。それは、面積で約99.5%のHPLC純度を有する。収率は、使用した1,7'-ジメチル-2'-プロピル-2,5'-ビ-1H-ベンゾイミダゾールを基準にして85～95%であった。

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

B 0 1 D 9/02 6 0 8 A

B 0 1 D 9/02 6 1 5 A

B 0 1 D 9/02 6 2 5 Z

(72)発明者 ベルツァー ヴェルナー

ドイツ連邦共和国 5 6 3 2 9 サンクト ゴアル アウフ デン ヴァルトゲルテン 2 3

(72)発明者 ダッハ ロルフ

ドイツ連邦共和国 5 5 4 3 5 ガウーアルゲスハイム クロイツヴェーク 1 0

(72)発明者 ファヒンガー フォルカー

ドイツ連邦共和国 5 5 5 6 9 ヌスバウム ハウプトシュトラッセ 8

(72)発明者 ハイッツマン マルクス

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 8 インゲルハイム ヴォルデラー ベール 2 5

(72)発明者 シュミット ハルトムット

ドイツ連邦共和国 5 5 5 9 5 ボッケナウ テプファーヴェーク 5

合議体

審判長 柳 和子

審判官 齋藤 恵

審判官 村守 宏文

(56)参考文献 米国特許第 3 1 5 0 1 3 6 (US, A)

J. Med. Chem. , 1993年, Vol. 36, No. 25, p. 4040-4051

化学大辞典, 1993年, p. 437-438 「活性炭の項」

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D235/00-20