(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2012-0006512
(43) 공개일자 2012년01월18일

(51) Int. Cl.
C07D 405/14 (2006.01) *C07D 401/10* (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01) *A61P 9/12* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2011-7025159
(22) 출원일자(국제출원일자) 2010년04월27일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2011년10월25일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2010/057403
(87) 국제공개번호 WO 2010/126013
국제공개일자 2010년11월04일
(30) 우선권주장
JP-P-2009-109159 2009년04월28일 일본(JP)

(71) 출원인
다이이찌 산쿄 가부시키가이샤
일본 도쿄도 츄오쿠 니혼바시 혼쵸 3-5-1
(72) 발명자
야나기하라 시게오
일본 도쿄도 쥬오쿠 니혼바시 혼쵸 3쵸메 5방 1고 다이이찌 산쿄 가부시키가이샤 나이
(74) 대리인
특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 21 항

(54) 올메살탄메독소밀의 제조 방법

(57) 요 약

올메살탄, 올메살탄메독소밀데하이드레이트 등의 불순물 함량이 저감된 고순도 올메살탄메독소밀 및 그 제조 방법을 제공한다. 올메살탄의 트리틸화 및 DMDO 에스테르화 공정에서 함수 용매를 사용하는 것을 특징으로 하는 고순도 올메살탄메독소밀의 제조 방법을 제공한다.

특허청구의 범위

청구항 1

올메살탄을 용매 중, 염기의 존재하에, (ⅰ) 트리틸할라이드와 반응시키고, 이어서 (ii) DMDO 할라이드와 반응시켜, 트리틸올메살탄메독소밀을 제조하는 공정을 포함하는 올메살탄메독소밀의 제조 방법으로서, (ⅰ) 의 트리틸화 및 (ii) 의 DMDO 에스테르화 공정의 반응계에 물을 함유시키는 것을 특징으로 하는 올메살탄메독소밀의 제조 방법.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

트리틸올메살탄메독소밀의 트리틸기를 제거함으로써 올메살탄메독소밀을 제조하는 제조 방법.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

반응계 내의 수분 함량이 0.3 (w/w)% 이상인 제조 방법.

청구항 4

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

반응계 내의 수분 함량이 0.3 내지 3.0 (w/w)% 인 제조 방법.

청구항 5

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

반응계 내의 수분 함량이 0.3 내지 1.5 (w/w)% 인 제조 방법.

청구항 6

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

반응계 내의 수분 함량이 0.4 내지 1.3 (w/w)% 인 제조 방법.

청구항 7

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

반응계에, 올메살탄에 대해 1.0 내지 28 (w/w)% 의 물을 첨가하는 제조 방법.

청구항 8

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

반응계에, 올메살탄에 대해 1.0 내지 13 (w/w)% 의 물을 첨가하는 제조 방법.

청구항 9

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

반응계에, 올메살탄에 대해 2.0 내지 10 (w/w)% 의 물을 첨가하는 제조 방법.

청구항 10

제 1 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서,

올메살탄에 대해 5 내지 20 (v/w) 배량의 반응 용매를 사용하는 제조 방법.

청구항 11

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서,

반응 용매가 아세톤인 제조 방법.

청구항 12

제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서,

염기가 1,8-디아자비시클로[5,4,0]-7-운데센인 제조 방법.

청구항 13

제 1 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 있어서,

트리틸할라이드 및 DMDO 할라이드의 할라이드 부분이 클로라이드인 제조 방법.

청구항 14

제 1 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 기재된 방법에 의해 얻어지는, 0.3 % 이하의 올메살탄메독소밀데하이드레이트를 함유하는 것을 특징으로 하는 올메살탄메독소밀.

청구항 15

제 1 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 기재된 방법에 의해 얻어지는, 0.25 % 이하의 올메살탄메독소밀데하이드레이트를 함유하는 것을 특징으로 하는 올메살탄메독소밀.

청구항 16

제 1 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 기재된 방법에 의해 얻어지는, 0.2 % 이하의 올메살탄메독소밀데하이드레이트를 함유하는 것을 특징으로 하는 올메살탄메독소밀.

청구항 17

0.3 % 이하의 올메살탄메독소밀데하이드레이트를 함유하는 것을 특징으로 하는 올메살탄메독소밀.

청구항 18

0.25 % 이하의 올메살탄메독소밀데하이드레이트를 함유하는 것을 특징으로 하는 올메살탄메독소밀.

청구항 19

0.2 % 이하의 올메살탄메독소밀데하이드레이트를 함유하는 것을 특징으로 하는 올메살탄메독소밀.

청구항 20

제 14 항 내지 제 19 항 중 어느 한 항에 기재된 올메살탄메독소밀을 유효 성분으로서 함유하는 의약.

청구항 21

제 14 항 내지 제 19 항 중 어느 한 항에 기재된 올메살탄메독소밀을 유효 성분으로서 함유하는 고혈압증 치료제 또는 예방제.

명 세 서

기 술 분 야

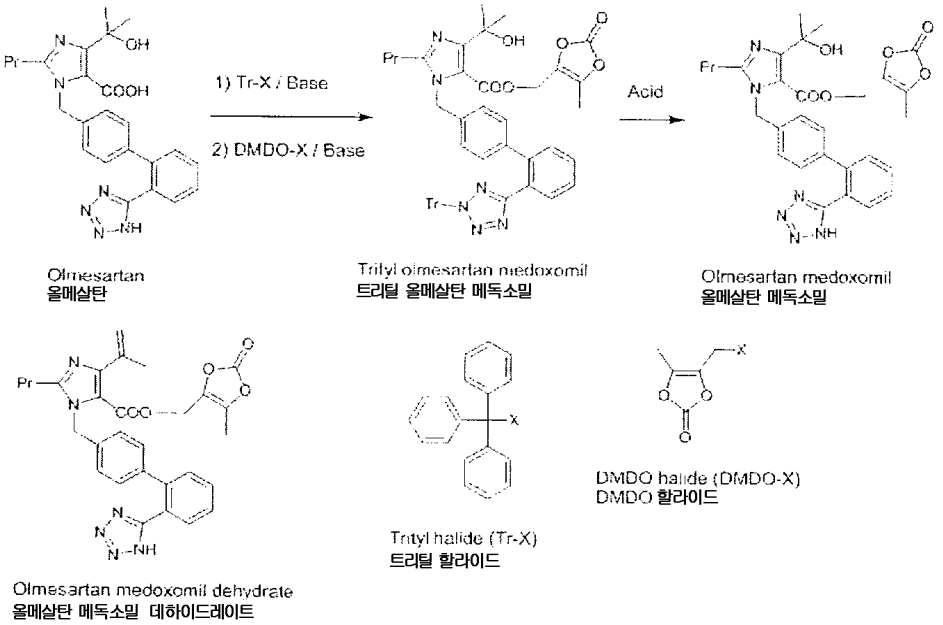
[0001] 본 발명은 고순도 올메살탄메독소밀의 제조 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 안지오텐신 Ⅱ 수용체 대항제인 올메살탄메독소밀은 고혈압증의 치료나 예방을 위한 의약의 유효 성분으로서 유용하다 (예를 들어, 특허문헌 1 내지 5, 혹은 비특허문헌 1 또는 2). 그러나, 올메살탄메독소밀을 의약으로서 사용하기 위해서는 올메살탄메독소밀을 고순도로 제조하는 기술이 필요하였다.

[0003] 올메살탄메독소밀은 올메살탄으로부터 하기의 공정을 거쳐 제조되는데, 불순물로서 출발 원료인 올메살탄, 부생성물인 올메살탄메독소밀데하이드레이트 등의 혼입이 문제가 된다.

[0004] [화학식 1]



[0005]

선행기술문헌

특허문헌

[0006] (특허문헌 0001) 일본 특허공보 평7-121918호 (일본 특허 제2082519호)

(특허문헌 0002) 미국 특허 제5616599호 공보

(특허문헌 0003) 국제 공개 제2006/029056호 팜플렛

(특허문헌 0004) 국제 공개 제2006/029057호 팜플렛

(특허문헌 0005) 국제 공개 제2006/073519호 팜플렛

비특허문헌

[0007] (비특허문헌 0001) J. Med. Chem., 39, 323-338 (1996)

(비특허문헌 0002) Annu. Rep. Sankyo Res. Lab. (Sankyo Kenkyusho Nempo) 55, 1-91 (2003)

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 본 발명의 과제는 올메살탄, 올메살탄메독소밀데하이드레이트 등의 불순물 함량, 특히 올메살탄메독소밀데하이드레이트 함량을 저감시킨 고순도 올메살탄메독소밀의 제조 방법을 제공하는 것에 있다.

과제의 해결 수단

[0009] 본 발명자들은 올메살탄, 올메살탄메독소밀데하이드레이트, 올메살탄락톤 등의 불순물 함량을 저감시킨 고순도 올메살탄메독소밀의 제조 방법에 대하여 예의 연구를 거듭한 결과, 놀랍게도 트리틸화 및 DMDO 에스테르화 공정에 있어서 반응 효율을 저하시키는 것으로 생각되는 함수 용매를 반응 용매로서 채용함으로써, 올메살탄메독소

밀데하이드레이트 함량을 저감시킬 수 있는 것을 알아내어, 본 발명을 완성하기에 이르렀다.

[0010] 본 발명은 함수 용매를 사용하는 트리틸화 및 DMDO 에스테르화 공정을 포함하는 것을 특징으로 하는 고순도 올메살탄메독소밀의 제조 방법을 제공한다.

[0011] 본 발명은 하기의 (1) 내지 (21) 을 포함한다.

[0012] (1) 올메살탄을 용매 중, 염기의 존재하에, (ⅰ) 트리틸할라이드와 반응시키고, 이어서 (ii) DMDO 할라이드와 반응시켜, 트리틸올메살탄메독소밀을 제조하는 공정을 포함하는 올메살탄메독소밀의 제조 방법으로서, (ⅰ) 의 트리틸화 및 (ii) 의 DMDO 에스테르화 공정의 반응계에 물을 함유시키는 것을 특징으로 하는 올메살탄메독소밀의 제조 방법.

[0013] (2) 트리틸올메살탄메독소밀의 트리틸기를 제거함으로써 올메살탄메독소밀을 제조하는 (1) 에 기재된 제조 방법.

[0014] (3) 반응계 내의 수분 함량이 0.3 (w/w)% 이상인 (1) 또는 (2) 에 기재된 제조 방법.

[0015] (4) 반응계 내의 수분 함량이 0.3 내지 3.0 (w/w)% 인 (1) 또는 (2) 에 기재된 제조 방법.

[0016] (5) 반응계 내의 수분 함량이 0.3 내지 1.5 (w/w)% 인 (1) 또는 (2) 에 기재된 제조 방법.

[0017] (6) 반응계 내의 수분 함량이 0.4 내지 1.3 (w/w)% 인 (1) 또는 (2) 에 기재된 제조 방법.

[0018] (7) 반응계에, 올메살탄에 대해 1.0 내지 28 (w/w)% 의 물을 첨가하는 (1) 또는 (2) 에 기재된 제조 방법.

[0019] (8) 반응계에, 올메살탄에 대해 1.0 내지 13 (w/w)% 의 물을 첨가하는 (1) 또는 (2) 에 기재된 제조 방법.

[0020] (9) 반응계에, 올메살탄에 대해 2.0 내지 10 (w/w)% 의 물을 첨가하는 (1) 또는 (2) 에 기재된 제조 방법.

[0021] (10) 올메살탄에 대해 5 내지 20 (v/w) 배량의 반응 용매를 사용하는 (1) 내지 (9) 중 어느 하나에 기재된 제조 방법.

[0022] (11) 반응 용매가 아세톤인 (1) 내지 (10) 중 어느 하나에 기재된 제조 방법.

[0023] (12) 염기가 1,8-디아자비시클로[5,4,0]-7-운데센인 (1) 내지 (11) 중 어느 하나에 기재된 제조 방법.

[0024] (13) 트리틸할라이드 및 DMDO 할라이드의 할라이드 부분이 클로라이드인 (1) 내지 (12) 중 어느 하나에 기재된 제조 방법.

[0025] (14) (1) 내지 (13) 중 어느 하나에 기재된 방법에 의해 얻어지는, 0.3 % 이하의 올메살탄메독소밀데하이드레이트를 함유하는 것을 특징으로 하는 올메살탄메독소밀.

[0026] (15) (1) 내지 (13) 중 어느 하나에 기재된 방법에 의해 얻어지는, 0.25 % 이하의 올메살탄메독소밀데하이드레이트를 함유하는 것을 특징으로 하는 올메살탄메독소밀.

[0027] (16) (1) 내지 (13) 중 어느 하나에 기재된 방법에 의해 얻어지는, 0.2 % 이하의 올메살탄메독소밀데하이드레이트를 함유하는 것을 특징으로 하는 올메살탄메독소밀.

[0028] (17) 0.3 % 이하의 올메살탄메독소밀데하이드레이트를 함유하는 것을 특징으로 하는 올메살탄메독소밀.

[0029] (18) 0.25 % 이하의 올메살탄메독소밀데하이드레이트를 함유하는 것을 특징으로 하는 올메살탄메독소밀.

[0030] (19) 0.2 % 이하의 올메살탄메독소밀데하이드레이트를 함유하는 것을 특징으로 하는 올메살탄메독소밀.

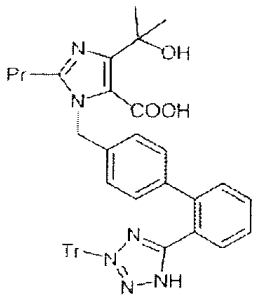
[0031] (20) (14) 내지 (19) 중 어느 하나에 기재된 올메살탄메독소밀을 유효 성분으로서 함유하는 의약.

[0032] (21) (14) 내지 (19) 중 어느 하나에 기재된 올메살탄메독소밀을 유효 성분으로서 함유하는 고혈압증 치료제 또는 예방제.

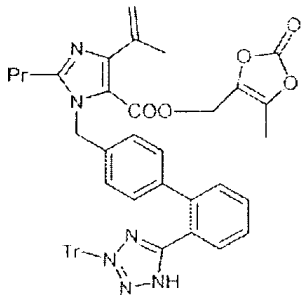
[0033] 본 발명에 있어서, 올메살탄, 트리틸올메살탄메독소밀, 올메살탄메독소밀, 올메살탄메독소밀데하이드레이트, 트리틸할라이드, 및 DMDO 할라이드는 각각 상기 도면에 기재된 구조식으로 나타내는 화합물을 나타낸다. 트리틸할라이드 및 DMDO 할라이드의 구조식에 있어서, X 는 독립적으로 클로로, 브로모, 요오도와 같은 할로겐 원자를 나타낸다. Tr 은 트리페닐메틸을 나타낸다. DMDO 는 DMDO 할라이드의 구조식에 있어서 X 를 제외한 부분을 나타낸다. 트리틸올메살탄 및 트리틸올메살탄메독소밀데하이드레이트는 각각 하기 도면에 기재된 구

조식으로 나타내는 화합물을 나타낸다.

[0034] [화학식 2]



Trityl olmesartan
트리틸 올메살탄



Trityl olmesartan medoxomil dehydrate
트리틸 올메살탄 메독소밀 데하이드레이트

[0035]

[0036] 올메살탄, 트리틸올메살탄메독소밀, 올메살탄메독소밀, 올메살탄메독소밀데하이드레이트, 및 DMDO 클로라이드(DMDO-Cl) 의 화합물명은 하기 실시예에서 나타낸다.

발명의 효과

[0037] 본 발명에 의하면, 올메살탄, 올메살탄메독소밀데하이드레이트 등의 불순물 함량, 특히 올메살탄메독소밀데하이드레이트 함량이 저감된 고순도 올메살탄메독소밀을 제공할 수 있게 된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0038] 본 발명의 제조 방법에 사용하는 출발 원료인 올메살탄은 일본 특허공보 평7-121918호 (일본 특허 제2082519호 ; 미국 특허 제 5616599호) 등에 기재된 방법에 따라 용이하게 제조할 수 있다.

[0039] 본 발명을 실시하여 고순도 올메살탄메독소밀을 제조하는 방법은 하기와 같다.

[0040] (트리틸화 공정)

[0041] 본 공정은 올메살탄에 용매 중, 염기의 존재하에 트리틸할라이드를 반응시켜 트리틸올메살탄을 제조하는 공정이다.

[0042] 트리틸할라이드로는, 통상적으로 트리틸클로라이드, 트리틸브로마이드가 사용되지만, 바람직하게는 트리틸클로라이드이다.

[0043] 사용되는 용매는 특별히 제한되지 않지만, 아세톤, 메틸에틸케톤과 같은 케톤류, 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란과 같은 에테르류, 아세트산메틸, 아세트산에틸과 같은 에스테르류 등의 물과 혼화되기 쉬운 용매인 것이 바람직하다. 이들 중, 케톤류가 바람직하고, 아세톤이 가장 바람직하다.

[0044] 반응 용매는 통상적으로 올메살탄에 대해 5 내지 20 (v/w) 배량이 사용되는데, 특별히 제한되지 않는다.

[0045] 사용되는 염기는 특별히 제한되지 않지만, 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 피리딘, 1,8-디아자비시클로[5,4,0]-7-운데센 (DBU) 과 같은 아민류를 사용하는 것이 바람직하고, DBU 가 가장 바람직하다.

[0046] 반응 온도는 특별히 제한되지 않지만, 통상적으로 0 ℃ 내지 용매의 비점 온도의 범위에서 실시되고, 바람직하게는 20 내지 60 ℃ 이다.

[0047] 반응 종료 후, 유기 합성 화학 분야에서 통상적으로 실시되는 수법에 의해, 트리틸올메살탄을 단리할 수 있다. 단리하지 않고, 반응액을 그대로 다음의 DMDO 에스테르화 공정에 사용할 수도 있다.

[0048] (DMDO 에스테르화 공정)

[0049] 본 공정은 트리틸올메살탄에 용매 중, 염기의 존재하에 DMDO 할라이드를 반응시켜 트리틸올메살탄메독소밀을 제조하는 공정이다.

[0050] DMDO 할라이드로는 통상적으로 DMDO 클로라이드, DMDO 브로마이드가 사용되지만, DMDO 클로라이드가 바람직하다.

[0051] 사용되는 용매는 상기의 트리틸화 공정과 동일하고, 케톤류, 특히 아세톤이 바람직하다.

[0052] 사용되는 염기는 상기의 트리틸화 공정과 동일하고, DBU 가 바람직하다.

[0053] 반응 온도는 특별히 제한되지 않지만, 통상적으로 0 ℃ 내지 용매의 비점 온도의 범위에서 실시되고, 바람직하게는 20 내지 60 ℃ 이다.

[0054] 반응 종료 후, 유기 합성 화학 분야에서 통상적으로 실시되는 수법에 의해, 트리틸올메살탄메독소밀을 단리할 수 있다.

[0055] 트리틸화 공정과 DMDO 에스테르화 공정을 함수 아세톤 중에서 실시한 경우, 반응액에 20 내지 40% 용량의 물을 첨가하고 냉각시킴으로써, 트리틸올메살탄메독소밀을 조결정으로서 취득할 수 있다. 트리틸올메살탄메독소밀 조결정은, 용매에 용해시켜 흡착제로 처리하고, 흡착제를 제거한 후에 물을 첨가하여 결정화시킴으로써, 정제 결정을 취득할 수 있다. 구체적으로는 조결정을 아세톤 중, 활성탄으로 처리하고, 활성탄을 제거한 후에 물을 첨가함으로써 정제 결정을 취득할 수 있다.

[0056] 본 발명은 상기의 트리틸화 공정과 DMDO 에스테르화 공정에 있어서 반응계에 물을 함유시키는 것을 특징으로 한다.

[0057] 반응계에 함유시키는 물의 양은 통상적으로 반응계에 물을 첨가함으로써 조정할 수 있다. 물은 트리틸화 공정에 있어서 한 번에 첨가할 수 있지만, 트리틸화 공정과 DMDO 에스테르화 공정으로 나누어 첨가할 수도 있다.

[0058] 반응계에 첨가하는 물의 양은, 출발 원료, 반응 시약 및 용매에 함유되는 수분량을 고려하여, 반응계 전체에 함유되는 수분 함량 (반응계 내의 수분 함량) 이 적절한 양이 되도록 조정하는 것이 바람직하다.

[0059] 반응계 내의 수분 함량은, 출발 원료, 반응 시약 및 반응 용매에 함유되는 수분량을 총 합계로 하여, 반응 혼합물 전체의 총 중량에 대한 총 수분량 (중량) 의 비율 (w/w)% 로서 정의된다.

[0060] 출발 원료, 반응 시약 및 반응 용매에 함유되는 수분량은 칼 피셔 수분 측정 장치에 의해 측정할 수 있다. 또한, 시판되는 시약이나 용매에 대해서는 제공자에 의한 첨부 문서에 기재된 측정값 또는 규격값을 사용하여 산출할 수도 있다.

[0061] 반응계 내의 수분 함량은, 하한에 관해서는, 통상적으로 0.3 (w/w)% 이상이고, 바람직하게는 0.4 (w/w)% 이상이고, 가장 바람직하게는 0.5 (w/w)% 이상이다.

[0062] 상한에 관해서는, 통상적으로 3 (w/w)% 이하, 바람직하게는 2 (w/w)% 이하, 가장 바람직하게는 1.5 (w/w)% 이하이다.

[0063] 반응계 내의 수분 함량이 증가하면, 트리틸화, DMDO 에스테르화 반응의 효율이 저하되고, 반응 시간의 연장이나 반응 수율의 저하로 연결된다. 따라서, 불순물 함량의 저감과 반응 효율의 양방을 고려한 경우, 반응계 내의 수분 함량 1.3 (w/w)% 이하인 것이 바람직하다.

[0064] 반응계 내의 수분 함량은, 통상적으로 0.3 내지 3.0 (w/w)% 이고, 바람직하게는 0.3 내지 1.5 (w/w)% 이고, 더욱 바람직하게는 0.4 내지 1.5 (w/w)% 이고, 가장 바람직하게는 0.4 내지 1.3 (w/w)% 이다.

[0065] 반응계에 첨가하는 물의 양은, 보다 간편하게는, 출발 원료의 올메살탄 (중량) 에 대한 비율 (w/w)% 로 하여 조정할 수 있다.

[0066] 출발 원료인 올메살탄은 통상적으로 수분 함량 0.3 내지 0.5 (w/w)% 의 것이 사용된다. DBU 는 통상적으로 수분 함량 약 0.5 % 의 것이 사용된다. 트리페닐메틸클로라이드 (TPC) 와 DMDO 클로라이드에는, 통상적으로 거의 물이 함유되지 않는다. 용매로서 아세톤을 사용하는 경우, 통상적으로 약 0.2 % 의 수분을 함유하는 것이 사용된다. 아세톤은 통상적으로 올메살탄에 대해 5 내지 20 (v/w) 배량을 사용한다.

[0067] 이와 같은 조건에서 반응을 실시하는 경우, 첨가하는 물의 양은, 하한에 관해서는, 올메살탄에 대해 통상적으로 1.0 (w/w)% 이상이고, 바람직하게는 2.0 (w/w)% 이상이고, 가장 바람직하게는 4.0 (w/w)% 이상이다. 단, 출발 원료, 시약 및 용매에 함유되는 수분이 상기에 비해 많은 경우에는, 반응계에 첨가하는 물의 양은 적어도 된다.

[0068] 상한에 관해서는, 통상적으로 28 (w/w)% 이하, 바람직하게는 18 (w/w)% 이하, 가장 바람직하게는 13 (w/w)% 이하이다. 불순물 함량의 저감과 반응 효율의 양방을 고려한 경우, 10 (w/w)% 이하인 것이 바람직하다.

[0069] 반응계에 첨가하는 물의 양은, 올메살탄에 대해, 통상적으로 1.0 내지 28 (w/w)% 이고, 바람직하게는 1.0 내지 13 (w/w)% 이고, 더욱 바람직하게는 2.0 내지 13 (w/w)% 이고, 가장 바람직하게는 2.0 내지 10 (w/w)% 이다.

[0070] 상기의 공정에서 얻어진 트리틸올메살탄메독소밀은 탈트리틸화 공정 (트리틸기를 제거하는 공정) 을 거쳐 고순도 올메살탄메독소밀로 유도할 수 있다. 즉, 본 발명의 올메살탄메독소밀의 제조 방법은 상기의 공정에서 얻어진 트리틸올메살탄메독소밀을 탈트리틸화 공정에 제공함으로써 올메살탄메독소밀을 얻는 공정도 포함하는 것이다. 본 발명의 특징은 올메살탄메독소밀데하이드레이트의 함유량을 저하시키는 것에 있다. 탈트리틸화 공정으로는, 예를 들어, 특허문헌 1, 특허문헌 2, 비특허문헌 1, 비특허문헌 2 에 기재된 방법을 들 수 있는데, 특별히 한정되지 않는다.

[0071] 본 발명의 제조 방법에 의해 얻어지는 올메살탄메독소밀은 0.3 % 이하, 바람직하게는 0.25 % 이하, 보다 바람직하게는 0.2 % 이하의 올메살탄메독소밀데하이드레이트를 함유하는 것을 특징으로 한다. 이러한 함유량은 액체 크마토그래프법에 의해 측정한 면적 백분율 (%) 로 나타낸 것으로, 예를 들어, 후술하는 「올메살탄메독소밀 및 불순물 함량의 측정 방법」의 항에 기재된 방법에 의해 결정할 수 있다.

[0072] 본 발명에서 얻어진 고순도 올메살탄메독소밀을 의약으로서 사용하는 경우, 투여량은 환자의 증상, 연령, 체중 등의 여러 가지 조건에 따라 변화될 수 있다. 그 투여량은 증상, 연령 등에 따라 상이한데, 경구 투여의 경우에는, 1 일당 0.001 ㎎/㎏ (바람직하게는 0.01 ㎎/㎏), 상한 10 ㎎/㎏ (바람직하게는 1 ㎎/㎏) 이고, 이것을 1 일 1 내지 6 회 증상에 따라 투여할 수 있다.

[0073] 성인에 대해 사용하는 경우, 통상적으로 5 내지 40 ㎎ 을 1 일 1 회 경구 투여하고, 가장 바람직하게는 5 ㎎, 10 ㎎, 20 ㎎, 40 ㎎ 에서 선택되는 투여량을 포함하는 정제를 1 일 1 회 경구 투여한다.

[0074] 본 발명에서 얻어진 고순도 올메살탄메독소밀을 함유하는 의약은, 예를 들어, 고혈압증 또는 고혈압증에서 유래하는 질환 (보다 구체적으로는 고혈압증, 심장 질환 [협심증, 심근경색, 부정맥, 심부전 혹은 심비대], 신장 질환 [당뇨병성 신부전, 사구체 신염 혹은 신경화증] 또는 뇌혈관성 질환 [뇌경색 혹은 뇌출혈]) 등의 예방 또는 치료에 유효하다.

[0075] 실시예

[0076] 이하, 실시예 등에 의해 본 발명을 더욱 상세하게 설명하는데, 본 발명은 이것에 한정되지 않는다.

[0077] (실시예 1)

[0078] (1) 트리틸화 및 DMDO 에스테르화 반응

[0079] 4-(1-하이드록시-1-메틸에틸)-2-프로필-1-[[2'-[1H-테트라졸-5-일]비페닐-4-일]메틸]이미다졸-5-카르복실산[올메살탄] (20 g), 아세톤 (155 ㎖), 1,8-디아자비시클로[5,4,0]-7-운데센[DBU] (22.6 g) 및 트리페닐메틸클로라이드[TPC] (16.2 g) 를 혼합하고, 물 (0.4 ㎖) 을 첨가하고, 30.5 ℃ 에서 1 시간 교반하고, 추가로 48 ~ 52 ℃ 에서 2 시간 교반하였다. 반응액을 15 ℃ 로 냉각시켜, 물 (0.6 ㎖) 을 첨가하고, 4-클로로메틸-5-메틸-1,3-디옥솔-2-온[DMDO-Cl] (14.67 g) 을 주가하고, 28 ~ 30 ℃ 에서 3 시간, 추가로 48 ~ 52 ℃ 에서 3.5 시간 교반하였다.

[0080] (2) 트리틸올메살탄메독소밀 조결정 취득

[0081] 반응액을 28 ~ 32 ℃ 로 냉각시켜, 물 (64 ㎖) 을 주가하고, 15 ~ 25 ℃ 에서 30 분간 교반한 후, 0 ~ 5 ℃ 로 냉각시켜, 30 분간 교반하였다. 석출된 결정을 여과 채취하고, 아세톤수 (98 ㎖) 로 세정하여, (5-메틸-2-옥소-1,3-디옥소렌-4-일)메틸 4-(1-하이드록시-1-메틸에틸)-2-프로필-1-[[2'-[2-(트리페닐메틸)-2H-테트라졸-5-일]비페닐-4-일]메틸]이미다졸-5-카르복시레이트 조결정 [트리틸올메살탄메독소밀 조결정] 습품 (47.45 g) 을 취득하였다.

[0082] (3) 트리틸올메살탄메독소밀 정제 결정 취득

[0083] 아세톤 (174.6 ㎖), 트리틸올메살탄메독소밀 조결정 습품 (42.75 g), 활성탄 (0.77 g) 을 혼합하여, 50 ℃ 에서 45 분간 교반하였다. 혼합액으로부터 활성탄을 여과하여, 아세톤 (17.4 ㎖) 으로 세정하였다. 여과 세정액에, 30 ℃ 에서 물 (58 ㎖) 를 주가한 후, 28 ~ 32 ℃ 에서 30 분간 교반하고, 추가로 물 (6.7 ㎖) 를 주가하고, 0 ~ 5 ℃ 로 냉각시켰다. 석출된 결정을 여과하고, 아세톤수 (88 ㎖), 물 (88 ㎖) 로 세정하여, (5-메틸-2-옥소-1,3-디옥소렌-4-일)메틸 4-(1-하이드록시-1-메틸에틸)-2-프로필-1-[[2'-[2-(트리페닐메틸)-2H-

테트라졸-5-일]비페닐-4-일]메틸]이미다졸-5-카르복시레이트[트리틸올메살탄메독소밀 정제 결정] 습품 (38.56 g) 을 취득하였다.

[0084] (4) 트리틸올메살탄메독소밀 정제 결정 습품 (34.71 g) 을 탈트리틸 반응에 부여하여, (5-메틸-2-옥소-1,3-디옥소렌-4-일)메틸 4-(1-하이드록시-1-메틸에틸)-2-프로필-1-[[2'-(1H-테트라졸-5-일)비페닐-4-일]메틸]이미다졸-5-카르복시레이트 [고순도 올메살탄메독소밀 결정] (18.23 g) 를 취득하였다.

[0085] (실시예 2)

[0086] (1) 트리틸화 및 DMDO 에스테르화 반응

[0087] 4-(1-하이드록시-1-메틸에틸)-2-프로필-1-[[2'-[1H-테트라졸-5-일]비페닐-4-일]메틸]이미다졸-5-카르복실산[올메살탄] (20 g), 아세톤 (155 ㎖), 1,8-디아자비시클로[5,4,0]-7-운데센[DBU] (18.4 g), 트리페닐메틸클로라이드[TPC] (16.28 g) 의 혼합물에, 물 (0.4 ㎖) 을 첨가하고, 31.8 ℃ 로 하여 1 시간 교반한 후, 48 ~ 52 ℃ 에서 2 시간 반응하였다. 반응액을 15 ℃ 로 냉각시켜, 물 (0.6 ㎖), 4-클로로메틸-5-메틸-1,3-디옥솔-2-온[DMDO-Cl] (12.12 g) 을 첨가하고, 28 ~ 30 ℃ 에서 3 시간 추가로 48 ~ 52 ℃ 에서 3.5 시간 반응하였다.

[0088] (2) 트리틸올메살탄메독소밀 조결정

[0089] 반응액을 28 ~ 32 ℃ 로 냉각시켜, 물 (64 ㎖) 을 주가하고, 15 ~ 25 ℃ 에서 30 분간 교반한 후, 0 ~ 5 ℃ 로 냉각시켰다. 석출된 결정을 여과하고, 아세톤수 (98 ㎖) 로 세정하여, (5-메틸-2-옥소-1,3-디옥소렌-4-일)메틸 4-(1-하이드록시-1-메틸에틸)-2-프로필-1-[[2'-[2-(트리페닐메틸)-2H-테트라졸-5-일]비페닐-4-일]메틸]이미다졸-5-카르복시레이트 조결정 [트리틸올메살탄메독소밀 조결정] 습품 (49.36 g) 을 취득하였다.

[0090] (3) 트리틸올메살탄메독소밀 정제 결정

[0091] 아세톤 (174.6 ㎖), 트리틸올메살탄메독소밀 조결정 습품 (44.46 g), 활성탄 (0.77 g) 의 혼합물을 48 ~ 52 ℃ 에서 50 분간 교반하였다. 활성탄을 여과하여, 아세톤 (17.4 ㎖) 으로 세정하였다. 여과 세정액에, 30 ℃ 에서 물 (58 ㎖) 을 주가한 후, 28 ~ 32 ℃ 에서 30 분간 교반하고, 추가로 물 (6.7 ㎖) 을 주가하고, 0 ~ 5 ℃ 로 냉각시켰다. 석출된 결정을 여과하고, 아세톤수 (88 ㎖), 물 (88 ㎖) 로 세정하여, (5-메틸-2-옥소-1,3-디옥소렌-4-일)메틸 4-(1-하이드록시-1-메틸에틸)-2-프로필-1-[[2'-[2-(트리페닐메틸)-2H-테트라졸-5-일]비페닐-4-일]메틸]이미다졸-5-카르복시레이트 [트리틸올메살탄메독소밀 정제 결정] 습품 (38.17 g) 을 취득하였다.

[0092] (4) 트리틸올메살탄메독소밀 정제 결정 습품 (34.37 g) 을 탈트리틸 반응에 부여하여, (5-메틸-2-옥소-1,3-디옥소렌-4-일)메틸 4-(1-하이드록시-1-메틸에틸)-2-프로필-1-[[2'-(1H-테트라졸-5-일)비페닐-4-일]메틸]이미다졸-5-카르복시레이트 [고순도 올메살탄메독소밀 결정] (18.18 g) 을 취득하였다.

[0093] (실시예 3)

[0094] (1) 트리틸화 및 DMDO 에스테르화 반응

[0095] 4-(1-하이드록시-1-메틸에틸)-2-프로필-1-[[2'-[1H-테트라졸-5-일]비페닐-4-일]메틸]이미다졸-5-카르복실산[올메살탄] (20.33 g), 아세톤 (160 ㎖), 1,8-디아자비시클로[5,4,0]-7-운데센[DBU] (18.41 g), 트리페닐메틸클로라이드[TPC] (16.56 g) 의 혼합물에, 물 (0.4 ㎖) 을 첨가하고, 48 ~ 52 ℃ 에서 2.5 시간 반응하였다. 반응액을 15 ~ 20 ℃ 로 냉각시켜, 물 (0.6 ㎖), 4-클로로메틸-5-메틸-1,3-디옥솔-2-온[DMDO-Cl] (12.2 g) 을 주가한 후, 28 ~ 30 ℃ 에서 3 시간 추가로 48 ~ 52 ℃ 에서 3 시간 반응하였다.

[0096] (2) 트리틸올메살탄메독소밀 조결정

[0097] 반응액을 28 ~ 32 ℃ 로 냉각시켜, 물 (66 ㎖) 을 주가하고, 15 ~ 25 ℃ 에서 30 분간 교반한 후, 0 ~ 5 ℃ 로 냉각시켜, 30 분간 교반하였다. 석출된 결정을 여과하고, 아세톤수 (100 ㎖) 로 세정하여, (5-메틸-2-옥소-1,3-디옥소렌-4-일)메틸
4-(1-하이드록시-1-메틸에틸)-2-프로필-1-[[2'-[2-(트리페닐메틸)-2H-테트라졸-5-일]비페닐-4-일]메틸]이미다졸-5-카르복시레이트 조결정[트리틸올메살탄메독소밀 조결정] 습품 (44.8 g) 을 취득하였다.

[0098] (3) 트리틸올메살탄메독소밀 정제 결정

[0099] 아세톤 (180 ㎖), 트리틸올메살탄메독소밀 조결정 습품 (40.32 g), 활성탄 (1.58 g) 의 혼합물을 45 ~ 55 ℃ 에서 36 분간 교반하였다. 활성탄을 여과하여, 아세톤 (18 ㎖) 으로 세정하였다. 여과 세정액에, 23.4

℃ 에서 물 (60 ㎖) 을 주가한 후, 15 ~ 35 ℃ 에서 30 분간 교반하고, 추가로 물 (6.8 ㎖) 을 주가하고, 0 ~ 5 ℃ 로 냉각시켰다. 결정을 여과하고, 아세톤수 (90 ㎖), 물 (90 ㎖) 로 세정하여, 40 ℃ 가 될 때까지 감압 건조시켰다. (5-메틸-2-옥소-1,3-디옥소렌-4-일)메틸 4-(1-하이드록시-1-메틸에틸)-2-프로필-1-[[2'-[2-(트리페닐메틸)-2H-테트라졸-5-일]비페닐-4-일]메틸]이미다졸-5-카르복시레이트 [트리틸올메살탄메독소밀 정제 결정] (30.04 g) 을 취득하였다.

[0100] (4) 트리틸올메살탄메독소밀 정제 결정 (27.04 g) 을 탈트리틸 반응에 부여하여, (5-메틸-2-옥소-1,3-디옥소렌-4-일)메틸 4-(1-하이드록시-1-메틸에틸)-2-프로필-1-[[2'-(1H-테트라졸-5-일)비페닐-4-일]메틸]이미다졸-5-카르복시레이트[고순도 올메살탄메독소밀 결정] (18.29 g) 을 취득하였다.

[0101] (실시예 4)

[0102] (1) 트리틸화 및 DMDO 에스테르화 반응

[0103] 4-(1-하이드록시-1-메틸에틸)-2-프로필-1-[[2'-[1H-테트라졸-5-일]비페닐-4-일]메틸]이미다졸-5-카르복실산[올메살탄] (10.53 g), 아세톤 (80 ㎖), 1,8-디아자비시클로[5,4,0]-7-운데센[DBU] (11.6 g), 트리페닐메틸클로라이드[TPC] (8.22 g) 의 혼합물에, 물 (0.185 ㎖) 을 첨가하고, 30 ~ 35 ℃ 로 하여 35 분간 교반한 후, 48 ~ 52 ℃ 에서 2.5 시간 반응하였다. 반응액을 15 ℃ 로 냉각시켜, 4-클로로메틸-5-메틸-1,3-디옥솔-2-온[DMDO-Cl] (7.45 g) 을 주가한 후, 30 ℃ 에서 2.5 시간 추가로 50 ℃ 에서 3 시간 반응하였다.

[0104] (2) 트리틸올메살탄메독소밀 조결정

[0105] 반응액을 28 ~ 32 ℃ 로 냉각시켜, 반응액에 물 (33 ㎖) 을 주가하고, 20 ℃ 에서 30 분간 교반한 후, 0 ~ 5 ℃ 로 냉각시켜, 30 분간 교반하였다. 석출된 결정을 여과하고, 아세톤수 (50 ㎖) 로 세정한 후, 진공 건조시켜, (5-메틸-2-옥소-1,3-디옥소렌-4-일)메틸 4-(1-하이드록시-1-메틸에틸)-2-프로필-1-[[2'-[2-(트리페닐메틸)-2H-테트라졸-5-일]비페닐-4-일]메틸]이미다졸-5-카르복시레이트 조결정[트리틸올메살탄메독소밀 조결정] (17.79 g) 을 취득하였다.

[0106] (실시예 5)

[0107] (1) 트리틸화 및 DMDO 에스테르화 반응

[0108] 아세톤 (1633.4 ℓ), 4-(1-하이드록시-1-메틸에틸)-2-프로필-1-[[2'-[1H-테트라졸-5-일]비페닐-4-일]메틸]이미다졸-5-카르복실산[올메살탄] (210 kg), 1,8-디아자비시클로[5,4,0]-7-운데센[DBU] (237 kg), 트리페닐메틸클로라이드[TPC] (168 kg) 의 혼합물에, 물 (4.2 kg) 을 첨가하고, 48 ~ 54 ℃ 로 하여, 2 시간 반응한 후, 10 ~ 20 ℃ 로 냉각시켜, 물 (6 kg), 4-클로로메틸-5-메틸-1,3-디옥솔-2-온[DMDO-Cl] (154 kg) 을 주가한 후, 28 ~ 32 ℃ 에서 3 시간 반응하였다. 추가로 48 ~ 52 ℃ 에서 3.5 시간 반응하였다.

[0109] (2) 트리틸올메살탄메독소밀 조결정

[0110] 반응액을 28 ~ 32 ℃ 로 냉각시켜, 물 (672 ℓ) 을 주가하고, 15 ~ 25 ℃ 에서 30 분간 교반한 후, 0 ~ 5 ℃ 로 냉각시켜, 30 분간 교반하였다. 결정을 원심 여과하여, 아세톤수 (765 ℓ) 로 세정하여, (5-메틸-2-옥소-1,3-디옥소렌-4-일)메틸 4-(1-하이드록시-1-메틸에틸)-2-프로필-1-[[2'-[2-(트리페닐메틸)-2H-테트라졸-5-일]비페닐-4-일]메틸]이미다졸-5-카르복시레이트 조결정[트리틸올메살탄메독소밀 조결정] 습품을 취득하였다.

[0111] (3) 트리틸올메살탄메독소밀 정제 결정

[0112] 아세톤 (2039.9 ℓ), 트리틸올메살탄메독소밀 조결정 습품 (전체량), 활성탄 (7.2 kg) 의 혼합물을 45 ~ 55 ℃ 에서 1 시간 교반하였다. 활성탄을 여과하여, 아세톤 (204.7 ℓ) 으로 세정하였다. 여과 세정액에 25 ~ 35 ℃ 에서 물 (678 ℓ) 을 주가한 후, 25.4 ℃ 에서 물 (78 ℓ) 을 주가하고, 0 ~ 5 ℃ 로 냉각시켰다. 결정을 원심 여과하여, 아세톤수 (873 ℓ) 로 세정하고, 추가로 물 (873 ℓ) 로 세정하여 (5-메틸-2-옥소-1,3-디옥소렌-4-일)메틸 4-(1-하이드록시-1-메틸에틸)-2-프로필-1-[[2'-[2-(트리페닐메틸)-2H-테트라졸-5-일]비페닐-4-일]메틸]이미다졸-5-카르복시레이트[트리틸올메살탄메독소밀 정제 결정] 습품 (405.2 kg) 을 취득하였다.

[0113] (4) 트리틸올메살탄메독소밀 정제 결정 습품 (405.2 kg) 을 탈트리틸 반응에 부여하여, (5-메틸-2-옥소-1,3-디옥소렌-4-일)메틸 4-(1-하이드록시-1-메틸에틸)-2-프로필-1-[[2'-(1H-테트라졸-5-일)비페닐-4-일]메틸]이미다졸-5-카르복시레이트[고순도 올메살탄메독소밀 결정] (227.81 kg) 을 취득하였다.

[0114] (실시예 6)

[0115] (1) 트리틸화 및 DMDO 에스테르화 반응

[0116] 4-(1-하이드록시-1-메틸에틸)-2-프로필-1-[[2'-[1H-테트라졸-5-일]비페닐-4-일]메틸]이미다졸-5-카르복실산[올메살탄] (10.53 g), 아세톤 (80 ㎖), 1,8-디아자비시클로[5,4,0]-7-운데센[DBU] (11.6 g), 트리페닐메틸클로라이드[TPC] (8.22 g) 의 혼합물에 물 (0.185 ㎖) 을 첨가하고, 30 ~ 35 ℃ 로 하여 1 시간 교반한 후, 50 ℃ 에서 3 시간 반응하였다. 반응액을 15 ℃ 로 냉각시켜, 물 (0.615 ㎖), 4-클로로메틸-5-메틸-1,3-디옥솔-2-온[DMDO-Cl] (7.45 g) 을 주가한 후, 30 ℃ 에서 2.5 시간 추가로 50 ℃ 에서 4.5 시간 반응하였다.

[0117] (2) 트리틸올메살탄메독소밀 조결정

[0118] 반응액을 28 ℃ 로 냉각시켜, 반응액에 물 (33 ㎖) 을 주가하고, 20 ℃ 에서 40 분간 교반한 후, 0 ~ 5 ℃ 로 냉각시켜, 30 분간 교반한 후, 여과를 실시하고, 진공 건조시켜, (5-메틸-2-옥소-1,3-디옥소렌-4-일)메틸 4-(1-하이드록시-1-메틸에틸)-2-프로필-1-[[2'-[2-(트리페닐메틸)-2H-테트라졸-5-일]비페닐-4-일]메틸]이미다졸-5-카르복시레이트 조결정[트리틸올메살탄메독소밀 조결정] (18.09 g) 을 취득하였다.

[0119] (실시예 7)

[0120] (1) 트리틸화 및 DMDO 에스테르화 반응

[0121] 4-(1-하이드록시-1-메틸에틸)-2-프로필-1-[[2'-[1H-테트라졸-5-일]비페닐-4-일]메틸]이미다졸-5-카르복실산[올메살탄] (10.53 g), 아세톤 (80 ㎖), 1,8-디아자비시클로[5,4,0]-7-운데센[DBU] (11.6 g), 트리페닐메틸클로라이드[TPC] (8.22 g) 의 혼합물에, 물 (0.185 ㎖) 을 첨가하고, 30 ~ 35 ℃ 로 하여 1 시간 교반한 후, 48 ~ 52 ℃ 에서 3 시간 반응하였다. 반응액을 15 ~ 20 ℃ 로 냉각시켜, 물 (0.95 ㎖), 4-클로로메틸-5-메틸-1,3-디옥솔-2-온[DMDO-Cl] (7.45 g) 을 주가한 후, 30 ℃ 에서 2.5 시간 추가로 50 ℃ 에서 4.5 시간 반응하였다.

[0122] (2) 트리틸올메살탄메독소밀 조결정

[0123] 반응액을 28 ~ 32 ℃ 로 냉각시켜, 반응액에 물 (33 ㎖) 을 주가하고, 20 ℃ 에서 30 분간 교반한 후, 0 ~ 5 ℃ 로 냉각시켜, 30 분간 교반한 후, 여과를 실시하여, 아세톤수 (50 ㎖) 로 세정하였다. 결정을 진공 건조시켜, (5-메틸-2-옥소-1,3-디옥소렌-4-일)메틸 4-(1-하이드록시-1-메틸에틸)-2-프로필-1-[[2'-[2-(트리페닐메틸)-2H-테트라졸-5-일]비페닐-4-일]메틸]이미다졸-5-카르복시레이트 조결정[트리틸올메살탄메독소밀 조결정] (17.54 g) 을 취득하였다.

[0124] (참고예 1)

[0125] (1) 트리틸화 및 DMDO 에스테르화 반응

[0126] 4-(1-하이드록시-1-메틸에틸)-2-프로필-1-[[2'-[1H-테트라졸-5-일]비페닐-4-일]메틸]이미다졸-5-카르복실산[올메살탄] (35.6 g), 아세톤 (280 ㎖), 1,8-디아자비시클로[5,4,0]-7-운데센[DBU] (40.56 g), 트리페닐메틸클로라이드[TPC] (28.8 g) 의 혼합물을 48 ~ 52 ℃ 에서 2 시간 반응하였다. 반응액에 4-클로로메틸-5-메틸-1,3-디옥솔-2-온[DMDO-Cl] (26.1 g) 을 주가하고, 30 ℃ 에서 3 시간 추가로 50 ℃ 에서 3 시간 반응하였다.

[0127] (2) 트리틸올메살탄메독소밀 조결정

[0128] 반응액을 28 ~ 32 ℃ 로 냉각시켜, 물 (116 ㎖) 을 주가하고, 15 ~ 35 ℃ 에서 30 분간 교반한 후, 0 ~ 5 ℃ 로 냉각시켜, 30 분간 교반하였다. 석출된 결정을 여과하고, 아세톤수 (175 ㎖) 로 세정하여, (5-메틸-2-옥소-1,3-디옥소렌-4-일)메틸 4-(1-하이드록시-1-메틸에틸)-2-프로필-1-[[2'-[2-(트리페닐메틸)-2H-테트라졸-5-일]비페닐-4-일]메틸]이미다졸-5-카르복시레이트 조결정[트리틸올메살탄메독소밀 조결정] 습품 (74.14 g) 을 취득하였다.

[0129] (3) 트리틸올메살탄메독소밀 결정

[0130] 아세톤 (350 ㎖), 트리틸올메살탄메독소밀 조결정 습품 (73.16 g), 활성탄 (3 g) 의 혼합물을 45 ~ 55 ℃ 에서 30 분간 교반하였다. 활성탄을 여과하여, 아세톤 (35 ㎖) 으로 세정하였다. 여과 세정액에 28.5 ℃ 에서 물 (130 ㎖) 을 주가한 후, 15 ~ 35 ℃ 에서 30 분간 교반하고, 그 후, 0 ~ 5 ℃ 로 냉각시킨 후, 30 분간 교반하였다. 결정을 여과하고, 아세톤수 (175 ㎖), 물 (175 ㎖) 로 세정하여, (5-메틸-2-옥소-1,3-디옥소렌-4-일)메틸 4-(1-하이드록시-1-메틸에틸)-2-프로필-1-[[2'-[2-(트리페닐메틸)-2H-테트라졸-5-일]비페닐-4-일]메

틸]이미다졸-5-카르복시레이트[트리틸올메살탄메독소밀 결정] 습품 (82.15 g) 을 취득하였다.

[0131] (4) 트리틸올메살탄메독소밀 결정(80.15 g) 을 탈트리틸 반응에 부여하여, (5-메틸-2-옥소-1,3-디옥소렌-4-일)메틸 4-(1-하이드록시-1-메틸에틸)-2-프로필-1-[[2'-(1H-테트라졸-5-일)비페닐-4-일]메틸]이미다졸-5-카르복시레이트[올메살탄메독소밀 결정] (36.70 g) 을 취득하였다.

[0132] (참고예 2)

[0133] (1) 트리틸화 및 DMDO 에스테르화 반응

[0134] 아세톤 (440.5 ℓ), 4-(1-하이드록시-1-메틸에틸)-2-프로필-1-[[2'-[1H-테트라졸-5-일]비페닐-4-일]메틸]이미다졸-5-카르복실산[올메살탄] (58.2 kg), 1,8-디아자비시클로[5,4,0]-7-운데센[DBU] (63.8 kg), 트리페닐메틸클로라이드[TPC] (44.9 kg) 의 혼합물을 48 ~ 52 ℃ 로 하여 2.5 시간 반응하였다. 반응액을 25.1 ℃ 로 냉각시켜, 4-클로로메틸-5-메틸-1,3-디옥솔-2-온[DMDO-Cl] (41.1 kg) 을 주가한 후, 28 ~ 32 ℃ 에서 3 시간 추가로 48 ~ 52 ℃ 에서 3 시간 반응하였다.

[0135] (2) 트리틸올메살탄메독소밀 조결정

[0136] 반응액을 28 ~ 32 ℃ 로 냉각시켜, 반응액에 물 (182 ℓ) 을 주가하고, 15 ~ 25 ℃ 에서 30 분간 교반한 후, 0 ~ 5 ℃ 로 냉각시켜, 30 분간 교반하였다. 결정을 원심 여과하고, 아세톤수 (276.1 ℓ) 로 세정하여, (5-메틸-2-옥소-1,3-디옥소렌-4-일)메틸 4-(1-하이드록시-1-메틸에틸)-2-프로필-1-[[2'-[2-(트리페닐메틸)-2H-테트라졸-5-일]비페닐-4-일]메틸]이미다졸-5-카르복시레이트 조결정[트리틸올메살탄메독소밀 조결정] 습품 (110.3 kg) 을 취득하였다.

[0137] (3) 트리틸올메살탄메독소밀 결정

[0138] 아세톤 (550.5 ℓ), 트리틸올메살탄메독소밀 조결정 습품 (110.3 kg), 활성탄 (4.7 kg) 의 혼합물을 45 ~ 55 ℃ 에서 40 분간 교반하였다. 활성탄을 여과하여, 아세톤 (83.5 ℓ) 으로 세정하였다. 여과 세정액에 15 ~ 35 ℃ 에서 물 (216 ℓ) 을 주가한 후, 15 분간 교반하고, 0 ~ 5 ℃ 로 냉각시켰다. 결정을 원심 여과하고, 아세톤수 (276.1 ℓ), 물 (275 ℓ) 로 세정하여, (5-메틸-2-옥소-1,3-디옥소렌-4-일)메틸 4-(1-하이드록시-1-메틸에틸)-2-프로필-1-[[2'-[2-(트리페닐메틸)-2H-테트라졸-5-일]비페닐-4-일]메틸]이미다졸-5-카르복시레이트[트리틸올메살탄메독소밀 결정] 습품 (107.77 kg) 을 취득하였다.

[0139] (4) 트리틸올메살탄메독소밀 결정 습품 (107.72 kg) 을 탈트리틸 반응에 부여하여, (5-메틸-2-옥소-1,3-디옥소렌-4-일)메틸 4-(1-하이드록시-1-메틸에틸)-2-프로필-1-[[2'-(1H-테트라졸-5-일)비페닐-4-일]메틸]이미다졸-5-카르복시레이트[올메살탄메독소밀 결정] (61.57 kg) 을 취득하였다.

[0140] (불순물 표품의 제조)

[0141] (올메살탄메독소밀데하이드레이트 (화합물 B))

[0142] 질소 기류하, 탈수 처리가 끝난 N,N-디메틸아세트아미드 (80 ㎖) 에 (5-메틸-2-옥소-1,3-디옥소렌-4-일)메틸 4-(1-하이드록시-1-메틸에틸)-2-프로필-1-[[2'-(1H-테트라졸-5-일)비페닐-4-일]메틸]이미다졸-5-카르복시레이트[올메살탄메독소밀] (20.0 g) 을 투입하고, 용해된 것을 확인한 후, 진한 황산 (3.0 ㎖) 을 주가하고, 약 100 ℃ 에서 2.5 시간 반응하였다. 반응 종료 후, 반응액을 약 40 ℃ 로 냉각시켜, 냉수 (80 ㎖) 중에 주가하였다. 염화메틸렌 (80 ㎖) 을 주가한 후, 25 % 수산화나트륨으로 pH 4.2 로 조정하였다. 분액하여 유기층을 식염수 (80 ㎖) 로 세정한 후, 감압 농축시켜 폼 형상의 (5-메틸-2-옥소-1,3-디옥소렌-4-일)메틸 4-이소프로페닐-2-프로필-1-[[2'-[1H-테트라졸-5-일]비페닐-4-일]메틸]이미다졸-5-카르복시레이트[미정제 올메살탄메독소밀데하이드레이트] 22.58 g 을 취득하였다.

[0143] 얻어진 미정제 올메살탄메독소밀데하이드레이트를 염화메틸렌 (45 ㎖) 에 용해시키고, 실리카 겔 (340 g) 에 흡착시켜, 염화메틸렌, 에탄올의 혼합비가 99 : 1 내지 99 : 5 를 용매계로 하는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 분리하여 감압 농축시켜, 고품질인 올메살탄메독소밀데하이드레이트 (화합물 B) 를 7.84 g 취득하였다.

매스 스펙트럼（ＦＡＢ）ｍ／ｚ：５４１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

^{1}Ｈ－ＮＭＲ **스펙트럼**　（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δppm　0.87(3H, t, J=7.3Hz), 1.53-1.63(2H, m), 2.02(3H, s), 2.11(3H, s), 2.58(2H, t, J=7.6Hz), 5.03(2H, s), 5.18(1H, s), 5.24(1H, s), 5.45(2H, s), 6.92(2H, d, J=8.1Hz), 7.05(2H, d, J=8.1Hz), 7.52-7.68(4H, m)

[0144]

[0145] (트리틸올메살탄메독소밀데하이드레이트 (화합물 B 의 트리틸체))

[0146] 4-이소프로페닐-2-프로필-1-[[2'-(1H-테트라졸-5-일)비페닐-4-일]메틸]이미다졸-5-카르복실산[올메살탄디하이드레이트, J. Med. Chem., 39, 323-338 (1996) 에 기재된 화합물 34b] (139.36 g), 아세톤 (1022.3 ㎖), 1,8-디아자비시클로[5,4,0]-7-운데센[DBU] (154.3 g), 트리페닐메틸클로라이드[TPC] (109.6 g) 를 혼합하여, 48 ~ 52 ℃ 에서 5 시간 교반하였다.　반응액을 20 ℃ 로 냉각시켜, 4-클로로메틸-5-메틸-1,3-디옥솔-2-온[DMDO-Cl] (99.1 g) 을 첨가하고, 48 ~ 52 ℃ 에서 2.5 시간 교반하였다.　추가로, 55 ~ 58 ℃ 에서 1.5 시간 교반하였다.　반응액에 1,8-디아자비시클로[5,4,0]-7-운데센[DBU] (45.4 g), 4-클로로메틸-5-메틸-1,3-디옥솔-2-온[DMDO-Cl] (49.5 g) 을 첨가하고, 56 ~ 57 ℃ 에서 5 시간 교반하였다.　감압 농축시키고, 아세트산에틸 (3000 ㎖), 물 (1000 ㎖) 로 용해시켜 추출 조작을 4 회 반복하였다.　얻어진 유기층을 감압 농축시켜 오일 형상의 (5-메틸-2-옥소-1,3-디옥소렌-4-일)메틸 4-이소프로페닐-2-프로필-1-[[2'-[2-(트리페닐메틸)-2H-테트라졸-5-일]메틸]이미다졸-5-카르복시레이트[조트리틸올메살탄메독소밀데하이드레이트] 327.83 g 을 취득하였다.

[0147] 얻어진 조트리틸올메살탄메독소밀데하이드레이트를 아세트산에틸 (500 ㎖) 에 용해시키고, 실리카 겔 (1700 g) 에 흡착시켜, n-헥산, 아세트산에틸의 혼합비가 8 : 2 내지 3 : 7 를 용매계로 하는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 분리하여 감압 농축시켜, 고품질인 트리틸올메살탄메독소밀데하이드레이트 (화합물 B 의 트리틸체) 를 68.8 g 취득하였다.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ **스펙트럼**　（ＣＤＣｌ$_{3}$）：δppm　0.89(3H, t, J=7.4Hz), 1.60-1.74(2H, m), 2.03(3H, s), 2.12(3H, s), 2.54(2H, t, J=7.8Hz), 4.76(2H, 2), 5.26(1H, s), 5.29(1H, s), 5.37(2H, s), 6.75(2H, d, J=8.1Hz), 6.94-6.97(6H, m), 7.08(2H, d, J=8.1Hz), 7.24-7.52(12H, m), 7.87(1H, dd, J=7.9, 1.3Hz)

[0148] **매스 스펙트럼**（ＦＡＢ）ｍ／ｚ：７８３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

[0149] (올메살탄메독소밀 및 불순물 함량의 측정 방법)

[0150] 측정 조건 (액체 크로마토그래프법)

[0151] 검출기 : 자외 흡광 광도계 (측정 파장 : 250 ㎚)

[0152] 분석 칼럼 : 내경 4.6 ㎜, 길이 10 ㎝ 의 스테인리스관에 3.5 ㎛ 의 액체 크로마토그래프용 옥틸실릴화 실리카겔을 충전한다.

[0153] 가이드 칼럼 : 내경 4.6 ㎜, 길이 5 ㎝ 의 스테인리스관에 액체 크로마토그래프용 충전제를 충전한다 (고압 그레이디언트 시스템의 이동상 A 측의 송액 펌프 직후에 장착한다).

[0154] 칼럼 온도 : 40 ℃ 부근의 일정 온도

[0155] 이동상 A : 0.015 ㏖/ℓ 인산염 완충액 (pH 3.5)/아세토니트릴 혼액 (4 : 1)

[0156] 이동상 B : 아세토니트릴/0.015 ㏖/ℓ 인산염 완충액 (pH 3.5) 혼액 (4 : 1)

[0157] 유량 : 올메살탄메독소밀의 유지 시간이 약 10 분이 되도록 조정한다 (매분 약 1 ㎖ 의 일정량).

[0158] 이동상의 이송액 : 이동상 A 및 이동상 B 의 혼합비를 다음과 같이 바꿔 농도 구배를 제어한다.

표 1

시료주입으로부터의 시간 (분)	이동상 A (%)	이동상 B (%)
0-10	75	25
10-35	75>>0 (linear gradient)	25>>100 (linear gradient)
35-45	0	100

[0159]

[0160] (트리틸올메살탄메독소밀 및 불순물 함량의 측정 방법)

[0161] 측정 조건 (액체 크로마토그래프법)

[0162] 검출기 : 자외 흡광 광도계 (측정 파장 : 225 nm)

[0163] 분석 칼럼 : 내경 4.6 ㎜, 길이 25 ㎝ 의 스테인리스관에 5 ㎛ 의 액체 크로마토그래프용 옥틸실릴화 실리카 겔을 충전한다.

[0164] 칼럼 온도 : 40 ℃ 부근의 일정 온도

[0165] 이동상 A : 0.005 ㏖/ℓ 인산 용액

[0166] 이동상 B : 아세토니트릴

[0167] 유량 : 트리틸올메살탄메독소밀의 유지 시간이 약 10 분이 되도록 조정한다 (매분 약 1 ㎖ 의 일정량).

[0168] 이동상의 송액 : 이동상 A 및 이동상 B 의 혼합비를 다음과 같이 바꿔 농도 구배를 제어한다.

표 2

시료주입으로부터의 시간 (분)	이동상 A (%)	이동상 B (%)
0-20	30	70
20-25	30>>10 (linear gradient)	70>>90 (linear gradient)
25-45	10	90

[0169]

표 3

(올메살탄 메독소밀 및 불순물 함량의 측정값)

	수분함량		OLM순도		
	계내 수분	첨가 수분	OLM함량	화합물A	화합물B
	(w/w)%	(w/w)%	%	%	%
실시예 1	0.70	5.0	99.58	0.14	0.15
			99.58 *1	0.06 *2	0.17 *3
실시예 2	0.71	5.0	99.58	0.15	0.19
			99.62 *1	0.07 *2	0.13 *3
실시예 3	0.75	4.9	99.61	0.07	0.21
			99.45 *1	0.12 *2	0.19 *3
실시예 4	0.35	1.8	— *5	— *5	— *5
			99.36 *1	0.15 *2	0.23 *3
실시예 5	0.70	4.9	99.66	0.07	0.15
			99.6 *1	ND *2*4	0.1 *3
실시예 6	1.00	7.6	— *5	— *5	— *5
			99.33 *1	0.15 *2	0.15 *3
실시예 7	1.35	10.8	— *5	— *5	— *5
			99.23 *1	0.26 *2	0.13 *3
참고예 1	0.22	0	99.34	0.13	0.43
			99.50 *1	0.09 *2	0.38 *3
참고예 2	0.25	0	99.14	0.04	0.32
			99.51 *1	0.03 *2	0.33 *3

[0170]

[0171] OLM 함량 및 불순물 함량은 상기의 액체 크로마토그래프법으로 측정한 면적 백분율 (%) 로 나타낸다.

[0172] 표 중, 계 내 수분은 트리틸화 및 DMDO 에스테르화 반응시의 반응 혼합물에 대한 총 수분 함량의 비율 (w/w)% 을 나타낸다. 첨가 수분은 트리틸화 및 DMDO 에스테르화 반응의 출발 원료 올메살탄에 대한 첨가 수분의 비율 (w/w)% 을 나타낸다.

[0173] OLM 은 올메살탄메독소밀, 화합물 A 는 올메살탄을 나타내고, 화합물 B 는 올메살탄메독소밀데하이드레이트를 나타낸다.

[0174] *1 은 트리틸화 및 DMDO 에스테르화 반응으로 얻어진 트리틸올메살탄메독소밀 결정 중의 트리틸올메살탄메독소밀 순도를 나타낸다.

[0175] *2 는 트리틸화 및 DMDO 에스테르화 반응으로 얻어진 트리틸올메살탄메독소밀 결정 중의 트리틸올메살탄 함량을 나타낸다.

[0176] *3 은 트리틸화 및 DMDO 에스테르화 반응으로 얻어진 트리틸올메살탄메독소밀 결정 중의 트리틸올메살탄메독소밀데하이드레이트 함량을 나타낸다.

[0177] *4 는 미검출 (검출 한계 이하) 인 것을 나타낸다.

[0178] *5 는 미측정인 것을 나타낸다.

[0179] 실시예 1, 실시예 2, 실시예 3, 실시예 5, 참고예 1 및 참고예 2 에서는, 올메살탄에 트리틸화 및 DMDO 에스테르화 반응을 실시하고, 탈트리틸 공정을 거쳐 올메살탄메독소밀에 이르는 공정을 실시하였다. 불순물 함량은 최종 생성물인 올메살탄메독소밀의 순도 및 불순물 함량을 분석함으로써 평가하였다.

[0180] 실시예 4, 실시예 6 및 실시예 7 은 올메살탄의 트리틸화 및 DMDO 에스테르화 반응까지를 실시하였다. 이들 예에서는, 올메살탄메독소밀의 제조 중간체인 트리틸올메살탄메독소밀의 순도 및 불순물 함량을 분석함으로써, 최종 생성물까지 유도된 경우의 올메살탄메독소밀의 순도 및 불순물 함량을 어림잡았다. 여기에서, 제조 중간체인 트리틸올메살탄메독소밀, 트리틸올메살탄, 트리틸올메살탄메독소밀데하이드레이트는 각각 최종 생성물인 올메살탄메독소밀, 올메살탄, 올메살탄메독소밀데하이드레이트에 상당한다. 탈트리틸화 반응에 의해 트리틸기가 제거되지만, 탈트리틸화 반응에 의해 올메살탄메독소밀데하이드레이트의 함량은 유지되었다.

[0181] 트리틸화 공정 및 DMDO 에스테르화 공정의 반응계에 물을 첨가한 실시예 1 내지 7 에서는, 물을 첨가하지 않는 참고예 1 및 2 와 비교하여, 올메살탄메독소밀데하이드레이트 (화합물 B) 의 생성량이 분명하게 저감되었다. 수분을 첨가함으로써 DMDO 에스테르의 가수분해체인 올메살탄 (화합물 A) 의 생성 증가가 염려되었지만, 최적의 수분 함량에 있어서 현저한 증가는 확인되지 않았다.

[0182] 산업상 이용가능성

[0183] 본 발명에 의하면, 올메살탄, 올메살탄메독소밀데하이드레이트 등의 불순물 함량, 특히 올메살탄메독소밀데하이드레이트 함량이 저감된 고순도 올메살탄메독소밀 및 그 제조 방법이 얻어진다.