

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局

(43) 国際公開日  
2017年8月3日(03.08.2017)



(10) 国際公開番号  
WO 2017/131218 A1

- (51) 国際特許分類:  
C07D 413/10 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2017/003073
- (22) 国際出願日: 2017年1月28日(28.01.2017)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願 2016-014006 2016年1月28日(28.01.2016) JP  
特願 2016-232241 2016年11月30日(30.11.2016) JP
- (71) 出願人: 株式会社トクヤマ(TOKUYAMA CORPORATION) [JP/JP]; 〒7458648 山口県周南市御影町1番1号 Yamaguchi (JP).
- (72) 発明者: 森 博志(MORI, Hiroyuki); 〒7458648 山口県周南市御影町1番1号 株式会社トクヤマ内 Yamaguchi (JP). 清家 吉貴(SEIKE, Yoshiki); 〒7458648 山口県周南市御影町1番1号 株式会社トクヤマ内 Yamaguchi (JP).
- (74) 代理人: 木村 嘉弘(KIMURA, Yoshihiro); 〒1700013 東京都豊島区東池袋3丁目1番4号 メゾンサンシャイン1004号 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:  
— 国際調査報告 (条約第21条(3))



WO 2017/131218 A1

(54) Title: AZILSARTAN AND METHOD FOR PRODUCING SAME

(54) 発明の名称: アジルサルタン及びその製造方法

(57) Abstract: The present invention provides: azilsartan which is characterized by providing distinct peaks at at least  $2\theta = 9.4 \pm 0.2^\circ$ ,  $11.5 \pm 0.2^\circ$ ,  $13.3 \pm 0.2^\circ$ ,  $14.8 \pm 0.2^\circ$ , and  $26.0 \pm 0.2^\circ$ , as measured by X-ray diffraction using Cu-K $\alpha$  rays; and a method for producing the azilsartan.

(57) 要約: 本発明により、Cu-K $\alpha$ 線を用いるX線回折により、少なくとも $2\theta = 9.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $11.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $26.0 \pm 0.2^\circ$ に特徴的なピークを与えることを特徴とするアジルサルタン、及びその製造方法が提供される。

## 明 細 書

発明の名称：アジルサルタン及びその製造方法

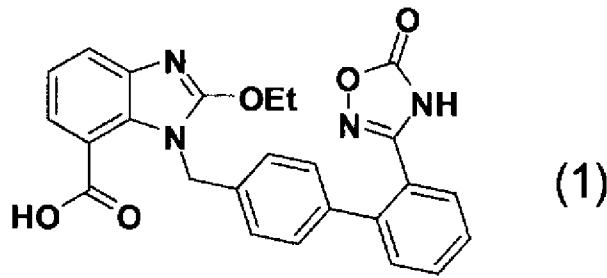
## 技術分野

[0001] 本発明は、アジルサルタン（化学名称：1-[[2'-(4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)[1,1'-ビフェニル-4-イル]メチル]-2-エトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-7-カルボン酸）及びその製造方法に関する。

## 背景技術

[0002] 下記式（1）

[0003] [化1]

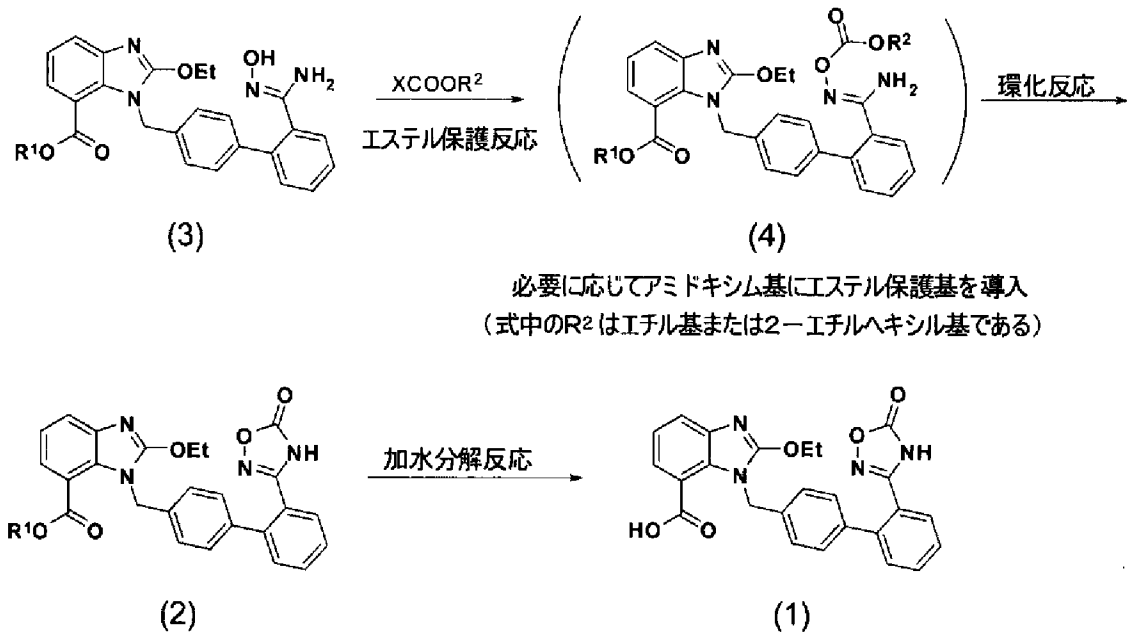


[0004] で示されるアジルサルタン（化学名称：1-[[2'-(4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)[1,1'-ビフェニル-4-イル]メチル]-2-エトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-7-カルボン酸）は、アンジオテンシンII受容体拮抗薬として優れた効果を示す治療薬として非常に有用な化合物である（特許文献1）。

[0005] アジルサルタンは、以下のような方法で合成されている。

[0006]

[化2]



[0007] 即ち、前記式 (3) で示されるアルキル 2-エトキシ-1-[[2'-(ヒドロキシイミノカルボキサミド)ピフェニル-4-イル]メチル]-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボキシラート (以下、単に、「アミドキシム化合物」とする場合もある) をそのまま環化反応に用いるか、又は、該アミドキシム化合物のヒドロキシル基をエステル保護基で保護するエステル保護反応を行い、前記式 (4) で示されるアルキル 2-エトキシ-1-[[2'-(アルキロキシーカルボニルオキシカルバムイミドイル)ピフェニル-4-イル]メチル]-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボキシラート (以下、単に、「エステル保護基含有化合物」とする場合もある) とした後、環化反応を行い、前記式 (2) で示されるアルキル 2-エトキシ-1-[[2'-(2,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボキシラート (以下、単に、「アジルスルタンアルキルエステル」とする場合もある) を製造する。そして、最後に、該アジルスルタンアルキルエステルを加水分解することにより、前記式 (1) で示されるアジルスルタンが製造される (例えば、特許文献 1~3、非特許文献 1 参照)。

- [0008] 以上のような方法で得られるアジルサルタンは、非常に高純度のものが望まれており、様々な合成方法、精製方法が検討されている。
- [0009] また、このアジルサルタンは、結晶多形を有することが知られている。ここで、結晶多形を有するとは、同一分子において結晶構造が異なる複数の結晶形が存在することを意味する。結晶多形における各結晶形は、外観、溶解性、融点、溶出率、バイオアベイラビリティ、安定性、有効性などの医薬品としての品質に関係する特性が異なることが多い。
- [0010] 特許文献1では、加水分解後の反応溶液から溶媒を留去して得られた残渣に酢酸エチルを加えて結晶化することで、156～157℃の融点を有する無色プリズム晶のアジルサルタンを得ることが記載されている。
- [0011] また、非特許文献1では、反応後の溶液を中和処理して得られた結晶をエタノールで洗浄することで、212～214℃の融点を有する無色プリズム晶のアジルサルタンを得ることが記載されている。
- [0012] さらに、非特許文献2では、アセトンと水の混合溶媒からアジルサルタンの粗結晶を取得した後、アセトン中に懸濁させて1時間攪拌することで、融点208～211℃の白色結晶のアジルサルタンを得る方法が記載されている。
- [0013] しかしながら、これらの方法によって合成されたアジルサルタンの各結晶は比較的低い溶解度、バイオアベイラビリティであることが報告されている（特許文献2）。
- [0014] そのため、特許文献2では、より優れた物理化学的性質を有する、特に相対的に高い溶解度、バイオアベイラビリティ及び/又は有効性を有するアジルサルタンの結晶形A～Kの製造方法が記載されている。

## 先行技術文献

### 特許文献

- [0015] 特許文献1：特許2645962号公報  
特許文献2：特表2014-530805号公報

特許文献3：特表2014-505097号公報

### 非特許文献

[0016] 非特許文献1：ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー、（米国）、  
1996年、vol. 39、p. 5228-5235

非特許文献2：オーガニック プロセス リサーチ アンド ディベロップメ  
ント、（米国）2013年、Vol. 17、p. 77-86

### 発明の概要

#### 発明が解決しようとする課題

[0017] 一般的に化合物を医薬品原薬として用いる場合には、非常に高純度のものが望まれている。有機溶媒を用いた再結晶法等の方法は精製効果が高いため、好適に採用される。

[0018] しかしながら、本発明者が特許文献1、非特許文献1及び2に記載の方法でアジルサルタンを合成したところ、得られたアジルサルタンの各結晶は、有機溶媒に対して非常に難溶性であることが分かった。さらに、特許文献2に記載の方法でアジルサルタンの結晶形A~Kを合成したところ、酸性水溶液に対する溶解度は、特許文献1、非特許文献1及び2に記載の方法で得られる従来の結晶に比べて改善されているものの、有機溶媒に対する溶解度は低いままであった。そのため、従来のアジルサルタンの結晶と同様、有機溶媒を用いて精製操作を行う場合には、多量の有機溶媒が必要となる。したがって、工業的に精製を行う場合には大きな問題があった。

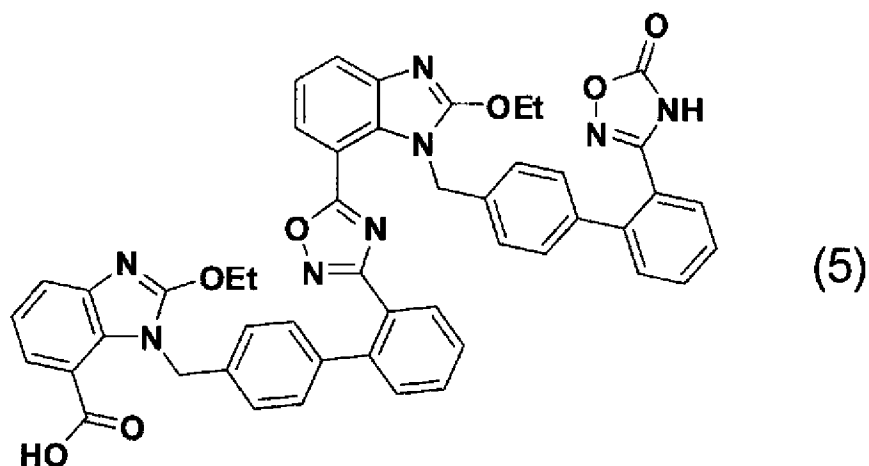
[0019] そのため、有機溶媒に対して可溶であって、有機溶媒を用いた再結晶法が採用可能なアジルサルタンの結晶の開発が望まれていた。

[0020] 本発明の第1の課題は、有機溶媒への溶解性が改善された、新規な結晶形を有するアジルサルタンの結晶、及びその製造方法を提供することにある。

[0021] また、本発明者等が検討したところ、上記特許文献1-3、及び非特許文献1の方法に従いアジルサルタンを製造したとしても、低減することが難しい不純物があることが分かった。この不純物を分析したところ、

下記式（5）

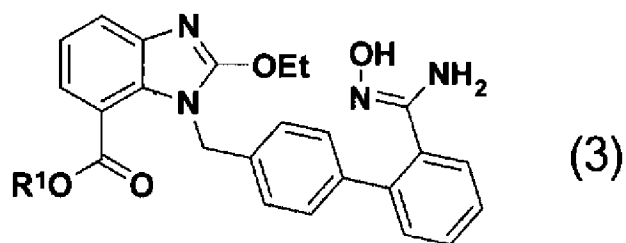
[0022] [化3]



[0023] 示されるアジルスルタンが二量化した不純物（以下、単に、「アジルスルタン二量体」という場合がある）であることが分かった。

[0024] 前記アジルスルタン二量体は、以下のようにして合成されるものと考えられた。すなわち、アジルスルタンを製造する際の前記環化反応において、下記式（3）

[0025] [化4]

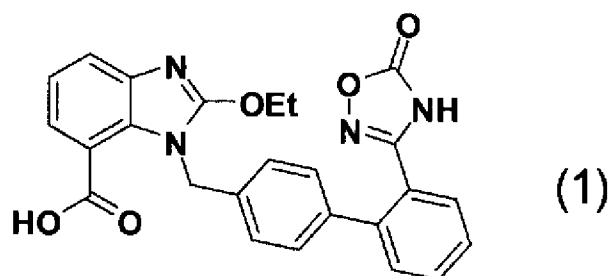


[0026] （式中、R<sup>1</sup>はアルキル基である）

示される未反応のアミドキシム化合物と、  
下記式（1）

[0027]

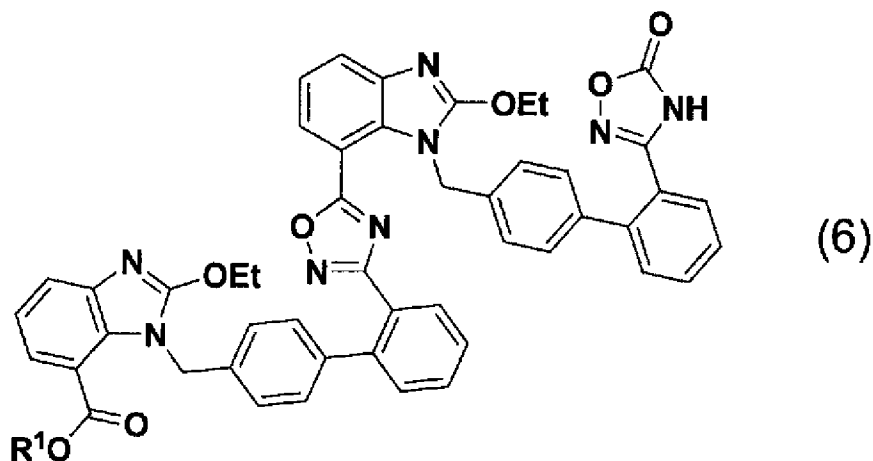
[化5]



[0028] 示されるアジルスルタンとが先ず反応して、

下記式 (6)

[0029] [化6]

[0030] (式中、R<sup>1</sup>はアルキル基である)

示されるアジルスルタンアルキルエステルの二量体（以下、単に、「アジルスルタンアルキルエステル二量体」とする場合もある）が製造される。次いで、このアジルスルタンアルキルエステル二量体が、そのまま加水分解されて副生するものと考えられた。つまり、アジルスルタンを製造する際に、他反応が同時に進行して製造されるもの（即ち、原料等を高純度化しても反応の際に生成してしまうもの）であると考えられた。

[0031] さらに、当該不純物（アジルスルタン二量体）は、従来の方法では、最終

生成物からの低減が困難であった。また、加水分解前のアジルスルタンアルキルエステル二量体も、同様に除去が困難であった。そのため、従来の方法において、アジルスルタン二量体をより低減するためには、精製操作を繰り返して行う必要があり、操作性や収率の点で工業的に製造するには改善の余地があった。

[0032] 本発明の第2の課題は、不純物としてアジルスルタン二量体を含む粗アジルスルタンから、特にアジルスルタン二量体の含有量を選択的に低減することができる、高純度のアジルスルタンの製造方法を提供することにある。

### 課題を解決するための手段

[0033] 本発明者らは、上記第1の課題に対して鋭意検討を行った。その結果、アジルスルタンをジメチルホルムアミドに溶解して得た溶液に、ケトン類及び／又はエステル類の溶媒を加えて析出させることで得たアジルスルタンの結晶は、その結晶形が従来の結晶形とは異なる結晶形態であることを見出した。そして、このアジルスルタンの結晶は、メタノールやエタノールなどのアルコール類や酢酸エチルなどのエステル類を含む、様々な溶媒に対する溶解度が非常に高い結晶であることを見出し、第1の本発明を完成するに至った。

[0034] 即ち、第1の本発明は、Cu-K $\alpha$ 線を用いるX線回折により、少なくとも $2\theta = 9.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $11.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $26.0 \pm 0.2^\circ$ に特徴的なピークを与える結晶構造を有するアジルスルタンである。なお、本明細書においては、この結晶構造を有する本発明のアジルスルタンを「アジルスルタンM型結晶」という場合がある。

[0035] 第1の本発明のアジルスルタンM型結晶の示差走査熱量(DSC)測定で決定される融点は、 $115^\circ\text{C}$ 以上 $135^\circ\text{C}$ 以下である。

[0036] 第1の本発明は、アジルスルタンをジメチルホルムアミドに溶解することで得た溶液に、ケトン類及び／又はエステル類の溶媒を加えてアジルスルタ



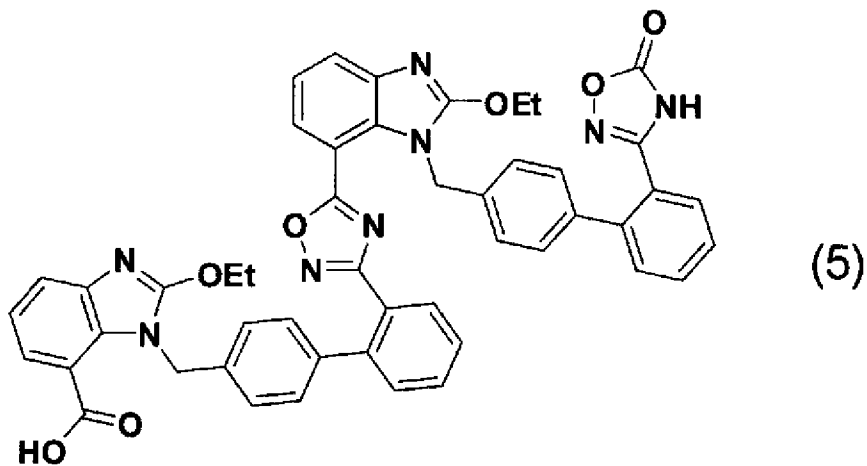
ンM型結晶を析出させることを特徴とするアジルサルタンM型結晶の製造方法である。

[0037] また、本発明者らは、上記第2の課題を解決するために鋭意検討を重ねた。具体的には、粗アジルサルタンの溶液から前記アジルサルタン二量体を効果的に除去する方法について検討を行った。その結果、粗アジルサルタンが溶解した溶液に、活性炭を接触させることによって、活性炭を除去した後の溶液における前記アジルサルタン二量体の含有量が大きく低減されることを見出し、第2の本発明を完成するに至った。

[0038] 即ち、第2の本発明は、

下記式(5)

[0039] [化7]

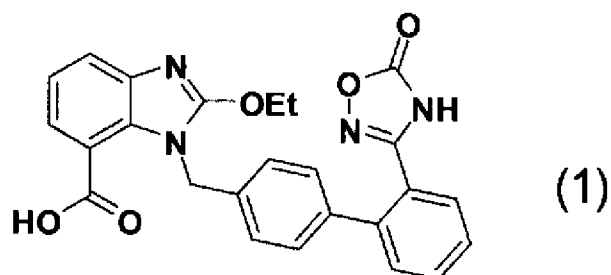


[0040] で示されるアジルサルタン二量体を含む粗アジルサルタンが溶解した溶液と、活性炭とを接触させた後、

下記式(1)

[0041]

[化8]

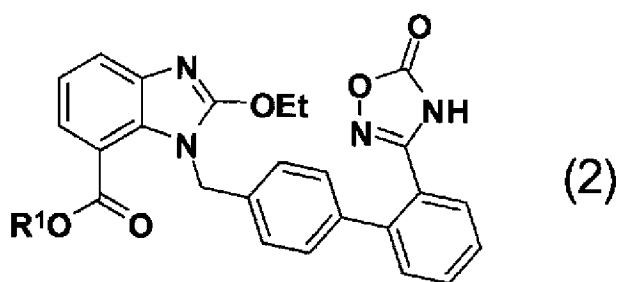


[0042] で示されるアジルサルタンの結晶を該溶液から分別することを特徴とするアジルサルタンの製造方法である。

[0043] なお、第2の本発明においては、前記活性炭が、BET法で求めた比表面積が1000~3500 m<sup>2</sup>/gであり、且つ、累積細孔容積が0.6~1.5 mL/gであること好ましい。

[0044] また、前記粗アジルサルタンは、  
下記式(2)

[0045] [化9]



[0046] (式中、R<sup>1</sup>はアルキル基である)

で示されるアジルサルタンアルキルエステルを、無機塩基により加水分解して得られたものである場合に、特に優れた効果を発揮する。

### 発明の効果

[0047] 第1の本発明の方法により得られたアジルサルタンM型結晶は、新規な結

晶構造を有しており、既知のアジルサルタン結晶と比較して、アルコール類、エステル類、ケトン類、エーテル類の各有機溶媒に対する溶解度が極めて高い。したがって、アジルサルタンM型結晶は、再結晶時の有機溶媒の必要量が少量で済み、精製効率が高い有機溶媒を用いた精製操作が容易に可能となり、その工業的利用価値は高い。特に高純度の原薬を必要とする医薬品等の中間体として、最適に利用することが出来る。

[0048] 第2の本発明の方法によれば、特に、不純物としてアジルサルタン二量体の含有量が低減された高純度のアジルサルタンを、精製操作を繰り返すことなく、効率的且つ簡便な方法で製造することができる。

### 図面の簡単な説明

[0049] [図1]実施例1において製造された本発明のアジルサルタンM型結晶のX線回折チャートである。

[図2]実施例1において製造された本発明のアジルサルタンM型結晶のDSCチャートである。

[図3]比較例1において製造された従来のアジルサルタン結晶（特許文献2における結晶形A）のX線回折チャートである。

[図4]比較例1において製造された従来のアジルサルタン結晶（特許文献2における結晶形A）のDSCチャートである。

### 発明を実施するための形態

[0050] 以下、第1の本発明、及び第2の本発明について、それぞれ説明する。

[0051] 1. 第1の本発明

(アジルサルタンM型結晶)

本発明のアジルサルタンM型結晶は、Cu-K $\alpha$ 線を用いるX線回折により、少なくとも $2\theta = 9.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $11.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $26.0 \pm 0.2^\circ$ に特徴的なピークを有する化合物である。なお、X線回折角の測定誤差である $\pm 0.2^\circ$ は、四捨五入により $\pm 0.2^\circ$ となる範囲を含む。このアジルサルタンM型結晶のX

線回折測定結果を図1に示した。

[0052] ここで、本発明における特徴的なピークとは、 $2\theta = 9.4 \pm 0.2^\circ$  に強度が最大となるピークを有するとともに、 $2\theta = 11.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $26.0 \pm 0.2^\circ$  に、最大ピーク強度 ( $2\theta = 9.4 \pm 0.2^\circ$  のピーク強度) に対して7%以上の強度を有するピークが現れることをいう。最大ピーク強度に対して7%未満の強度を有するピークは、ノイズ等と看做し、本発明における特徴的なピークには該当しないものとする。

[0053] 下記の実施例において詳細に説明するが、本発明のアジルサルタンM型結晶は、特許文献1～3、非特許文献1、2に記載されている既知のアジルサルタン結晶と比較して、メタノールやエタノールなどのアルコール類；酢酸エチルなどのエステル類；アセトンなどのケトン類；テトラヒドロフランなどのエーテル類の有機溶媒に対する溶解性が改善されている。具体的には、室温において、アジルサルタンM型結晶は、既知のアジルサルタン結晶よりも同量のメタノールに約7～10倍溶解させることができる。

[0054] また、本発明におけるアジルサルタンM型結晶は、既知のアジルサルタン結晶と比較して低い融点を示す。具体的には、示差走査熱量 (DSC) 測定で決定される融点が $115^\circ\text{C}$ 以上 $135^\circ\text{C}$ 以下である。本発明において、示差走査熱量 (DSC) 測定で決定される融点は、測定により得られた吸熱ピークのピークトップ温度を指す。

[0055] (アジルサルタンM型結晶の製造方法)

本発明におけるアジルサルタンM型結晶は、アジルサルタンをジメチルホルムアミドに溶解することで得た溶液に、ケトン類及び／又はエステル類の溶媒を加えてアジルサルタンM型結晶を析出させることにより製造することが出来る。

[0056] 本発明の製造方法により得られるアジルサルタンM型結晶は、新規な結晶構造を有しており、既知のアジルサルタン結晶と比較して、アルコール類、エステル類、ケトン類、エーテル類の有機溶媒に対する溶解度が極めて高い

。

## [0057] (アジルサルタン)

本発明において使用されるアジルサルタンは、特に制限されず、公知の方法で製造されたものを使用することができる。例えば、特許文献1に記載の方法、すなわち、アジルサルタンメチルエステル（化学名称：メチルー1-[ [2'- (5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) ピフェニル-4-イル] メチル] -2-エトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-7-カルボキシレート）をメタノールと水酸化リチウム水溶液の混合溶液中で3時間、加熱還流しながら反応させることによって製造することができる（特許文献1、実施例1eを参照）。

[0058] 本発明において使用されるアジルサルタンは、一旦溶液状態とするため、その結晶形などは特に限定されず、たとえば非特許文献1、2及び特許文献1、2に記載の結晶形、アモルファス、有機アミン塩、又はこれらが混合した形態であってもよく、粉末、塊状物、又はこれらが混合した形状であってもよく、無水物、水和物、溶媒和物、又はこれらが混合した形態であってもよい。水和物又は溶媒和物である場合、水又は溶媒の分子数は特に制限されない。また、アジルサルタンM型結晶の製造時にジメチルホルムアミドとケトン類及び／又はエステル類の溶媒を用いることから、当該有機溶媒を含む湿体であってもよく、その他の溶媒についても、結晶化の際に影響を及ぼさない範囲で残留していても良い。具体的には、当該アジルサルタンの50質量%以下の量で残留していてもよい。当該有機溶媒以外の溶媒を含まないことが最も好ましい。また、使用するアジルサルタンの純度は特に制限されず、上記製造方法によって得られたものをそのまま使用することができる。ただし、最終的に得られるアジルサルタンM型結晶の純度をより高くするためには、一般的な精製方法、例えば再結晶やリスラリー、カラムクロマトグラフィーなどの方法により、必要に応じて1回以上精製したものを、アジルサルタンとして利用することが好ましい。

[0059] 具体的には、下記の実施例に記載した高速液体クロマトグラフィー（HPLC）

L C) の条件で測定した際、アジルサルタンのピーク面積割合が95%以上であるアジルサルタンを用いることが好ましい。また、有機溶媒に対する溶解度が高い結晶を得ることを目的として、前記HPLCの純度測定において、アジルサルタンのピーク面積割合が100%となるものを使用することもできる。

[0060] (アジルサルタン溶液の調製方法)

本発明によるアジルサルタンM型結晶の製造方法は、まずアジルサルタンをジメチルホルムアミドに溶解することでアジルサルタン溶液を得る。この際、使用するジメチルホルムアミドは特に制限されることなく、市販のものをそのまま用いることができる。ジメチルホルムアミドの使用量は、使用するアジルサルタンの結晶形により適宜決定すれば良いが、一般的にアジルサルタン1gに対して、0.5mL以上10mL以下とすればよい。ジメチルホルムアミドの使用量が多くなると、収率が低下するため、0.5mL以上5mL以下とすることが好ましい。なお、本発明における溶媒の体積は、25℃におけるものとする。また、アジルサルタンを溶解させる際の温度は、使用するアジルサルタンの結晶形やジメチルホルムアミドの量によって適宜決定すればよく、10℃以上50℃以下の範囲で溶解させることが好ましい。なお、当然のことながら、完全に溶解しないものが存在する場合には、溶解しないものを濾別して処理することもできる。さらに、本発明においてアジルサルタン溶液を得る方法は、特に制限されず、アジルサルタンとジメチルホルムアミドとを混合して溶液を調整すれば良く、混合する方法や順序も特に制限されない。

[0061] (アジルサルタンM型結晶の結晶化)

本発明によるアジルサルタンM型結晶の製造方法は、得られたアジルサルタン溶液にケトン類及び／又はエステル類の溶媒を加えてアジルサルタンM型結晶を析出させることを特徴とする。本方法を採用することで、有機溶媒への溶解度が改善されたアジルサルタンM型結晶を高収率で取得することができる。本発明において、アジルサルタン溶液に加える溶媒は、アセトン、

メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、ジイソブチルケトン、シクロヘキサノンなどのケトン類；及び／又は酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル、酢酸イソブチルなどのエステル類から選択することができる。より高純度のアジルサルタンを取得するためにはエステル類の溶媒を加えることが好ましく、その中でも酢酸エチルを使用することが最も好ましい。また、本発明においては、これらケトン類の溶媒とエステル類の溶媒とを混合して加えることもできる。本発明においては、ケトン類及び／又はエステル類の溶媒を加えてアジルサルタンを析出させることで、有機溶媒に対する溶解性が向上したアジルサルタンM型結晶を析出させることができる。

[0062] 本発明において、アジルサルタン溶液に加えるケトン類及び／又はエステル類の溶媒の使用量は、選択する溶媒の種類により適宜決定すればよい。通常、上記アジルサルタン溶液の調製で使用したジメチルホルムアミド1 mLに対して、1 mL以上50 mL以下とすればよく、収率、操作性を考慮すると5 mL以上20 mL以下とすることが好ましい。この際、ケトン類及び／又はエステル類の溶媒を加える温度は特に制限されず、アジルサルタンがジメチルホルムアミドに溶解したことを確認した後、当該温度にてすぐに加えることもできるが、30℃以下で加えることがより好ましい。30℃以下で加えることにより、熱分解による不純物の増加を抑制することができ、得られるアジルサルタンM型結晶の純度もより高純度となる。また、ケトン類及び／又はエステル類の溶媒を加える方法も特に制限されず、一度で全量加える方法、数回に分割して加える方法のどちらも採用することができる。本発明では、ケトン類及び／又はエステル類の溶媒を加えた後、一定温度で攪拌することでアジルサルタンM型結晶を析出させる。この際に保持する温度は-5℃以上30℃以下とすればよく、より高収率でアジルサルタンを取得するためには、0℃以上10℃以下で保持することが好ましい。また、保持する時間は、保持する温度により適宜決定すればよいが、通常5時間以上とすることが好ましい。また、この際、アジルサルタンの結晶が析出しにくい場

合には、種結晶を添加することもできる。

[0063] このようにして析出したアジルサルタンM型結晶は、ろ過や遠心分離などにより固液分離した後、自然乾燥、送風乾燥、真空乾燥などの方法で乾燥することにより単離することが出来る。

[0064] 本方法にて取得したアジルサルタンは、新規な結晶構造を有したアジルサルタンM型結晶である。本発明のアジルサルタンM型結晶は、有機溶媒に対する溶解度が改善されており、既知の結晶形と比較してアルコール類、エステル類、ケトン類、エーテル類の溶媒に対する溶解度が極めて高い。したがって、アジルサルタンM型結晶を対象として精製操作を行う場合には、アルコール類、エステル類、ケトン類、エーテル類の各溶媒を用いて、容易に再結晶等の精製操作を行うことができる。

[0065] 2. 第2の本発明

本発明は、不純物としてアジルサルタン二量体を含む粗アジルサルタンの溶液と、活性炭とを接触させた後、アジルサルタンの結晶を該溶液から分別することを特徴とするアジルサルタンの製造方法である。

[0066] (粗アジルサルタン)

本発明において、粗アジルサルタンとは、不純物としてアジルサルタン二量体を含むアジルサルタンを意味する。本発明において、粗アジルサルタンは、特に制限されるものではなく、公知の方法で製造したものを使用することができる。例えば、上記第1の発明に記載したアジルサルタンを使用することができる。粗アジルサルタンは、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）分析で96.0～99.0%純度のアジルサルタンであってもよい（本発明において、純度、不純物の割合（%）は、HPLCで測定した際の面積%の値である。）。このような粗アジルサルタンは、アジルサルタンアルキルエステルを加水分解することで好適に製造することができる。また、精製の対象となる粗アジルサルタンには、前記アジルサルタン二量体が0.01～0.50%含まれるものであってもよい。本発明においては、前記アジル



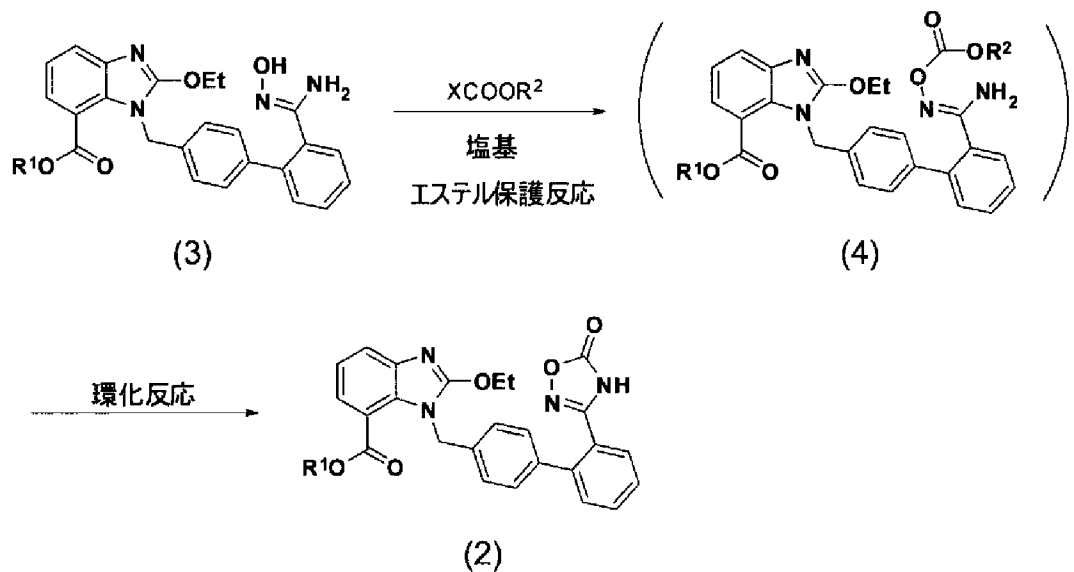
サルタン二量体を効率よく低減できるため、上記割合で前記アシルサルタン二量体が含まれていてもよい。

[0067] 先ず、精製の対象となる粗アシルサルタンの製造方法について説明する。低減する対象となるアシルサルタン二量体は、以下のようにして副生されると考えられる。すなわち、原料として使用するアミドキシム化合物（式（3）の化合物）と、該アミドキシム化合物を環化する際に、既に生成していると考えられるアシルサルタン（式（1）の化合物）とが先ず反応して、アシルサルタンアルキルエステル二量体を生成する。次いで、該アシルサルタンアルキルエステル二量体からアシルサルタン二量体が得られると考えられる。そのため、最初に、該アシルサルタンアルキルエステルの製造方法について説明する。

[0068] （原料化合物；アシルサルタンアルキルエステルの合成）

当該加水分解反応に用いるアシルサルタンアルキルエステルは、特に制限されず、公知の方法で製造されたものを使用することができる。例えば、特許文献1～3、非特許文献1に記載の方法で製造したものをそのまま使用することができる。具体的には、以下の反応式に従い製造することができる。

[0069] [化10]



[0070] 前記式（3）で示されるアミドキシム化合物は、公知の化合物であり、そ

の製造方法は、非特許文献 1、特許文献 1 に記載されている。つまり、塩基の存在下、前記式 (3) で示されるアミドキシム化合物と、 $\text{XCOOR}^2$  で示される化合物とを反応させて、エステル保護反応を行い、前記式 (4) で示されるエステル保護基含有化合物を製造した後、環化反応を行い、前記式 (2) で示されるアジルサルタンアルキルエステルを製造する。

[0071] 本発明の方法によれば、効率よく、前記アジルサルタン二量体を低減できる。しかしながら、最終的に得られるアジルサルタンは純度が高い方がよいことから、以下の方法を採用して、アジルサルタンアルキルエステル (式 (2) の化合物) を合成することが好ましい。

[0072] 以下の方法でアジルサルタンアルキルエステルを製造することで、アジルサルタン二量体の前駆体であるアジルサルタンアルキルエステル二量体、その他の前駆体不純物を低減することができ、原料となるアジルサルタンアルキルエステルを高純度化することができる。その結果、最終的に得られるアジルサルタンの純度もより高純度となる。

[0073] (アミドキシム化合物のエステル保護反応)

前記反応式において、前記式 (3) で示されるアミドキシム化合物と反応させる  $\text{XCOOR}^2$  は、 $\text{X}$  がハロゲン原子であり、 $\text{R}^2$  が前記式 (4) で示されるエステル保護基含有化合物における  $\text{R}^2$  と同じであり、ヒドロキシル基を保護する保護基である。

[0074] 前記  $\text{R}^2$  は、ヒドロキシル基を保護する、一般的な保護基が挙げられる。具体的には、置換基を有していてもよいアルキル基、ベンジル基、置換基を有していてもよいフェニル基等が挙げられる。中でも、工業的入手のし易さ、エステル保護基含有化合物における役割、最終的に除去すること等を考慮すると、炭素数 1 ~ 8 の非置換アルキル基であることが好ましい。この非置換アルキル基は、直鎖状のアルキル基であっても、分岐状のアルキル基であってもよい。

[0075] 前記  $\text{XCOOR}^2$  を具体的に例示すれば、クロロギ酸メチル、クロロギ酸エチル、クロロギ酸プロピル、クロロギ酸イソプロピル、クロロギ酸ブチル、

クロロギ酸イソブチル、クロロギ酸アミル、クロロギ酸-2-エチルヘキシル、クロロギ酸ヘキシル、クロロギ酸ヘプチル、クロロギ酸クロロメチル、クロロギ酸-2-クロロエチル、クロロギ酸ベンジル、クロロギ酸フェニル、クロロギ酸-4-クロロフェニル等が挙げられる。この中でも、工業的入手のし易さ、反応性、およびエステル保護基含有化合物における役割等を考慮すると、クロロギ酸メチル、クロロギ酸エチル、クロロギ酸プロピル等を用いることが好ましい。

[0076] 前記 $\text{XCOOR}^2$ の使用量は、特に制限されるものではない。具体的には、前記式(3)で示される化合物1モルに対して、 $\text{XCOOR}^2$ の使用量は1~5モルとすればよい。

[0077] エステル保護反応は、塩基の存在下で行う。使用する塩基を例示すれば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素カルシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸カルシウム、炭酸リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、水酸化リチウム等の無機塩基；メチルアミン、エチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、トリプロピルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ピペラジン、ピロリジン、アニリン、N,N-ジメチルアミノピリジン、ジアザビシクロウンデセン、N-メチルモルホリン等の有機塩基を挙げることができる。この中でも、反応の進行性、除去し易さ、後工程における処理等を考慮すると、トリエチルアミン、ピリジン、ジイソプロピルエチルアミンの有機塩基であることが好ましい。前記の塩基は、1種類を使用することもできるし、複数種類の塩基を使用することもできる。複数種類の塩基を使用する場合には、基準となる塩基の量は、複数種類の塩基の合計量である。

[0078] 前記塩基の使用量は、特に制限されるものではない。具体的には、前記式(3)で示されるアミドキシム化合物1モルに対して、前記塩基の使用量は1~5モルとすればよい。なお、後述するが、エステル基含有化合物を環化するには、塩基の存在下で実施することが好ましい。そのため、この反応

で得られるエステル基含有化合物を環化する場合には、前記塩基が残存している状態で環化反応を実施することもできる。

[0079] また、使用する溶媒は、 $\text{XCOOR}^2$ と反応しない非プロトン性溶媒の中から選択すればよい。具体的には、ベンゼン、トルエン、塩化メチレン、クロロホルム、1,4-ジオキサン等を挙げることができる。これら反応溶媒は、1種類を使用してもよいし、2種類以上の混合溶媒を使用してもよい。

[0080] 反応は、塩基の存在下、溶媒中、前記式(3)で示されるアミドキシム化合物、および前記 $\text{XCOOR}^2$ が十分に接するように、攪拌混合することが好ましい。これら成分を反応容器に導入する手順は、特に制限されるものではない。好ましい方法としては、予め溶媒中に前記式(3)で示されるアミドキシム化合物と前記塩基とを加え、次いで必要に応じて溶媒で希釈した $\text{XCOOR}^2$ を加えていくことが好ましい。この際、急激な発熱を防ぐため、 $\text{XCOOR}^2$ を滴下することが好ましい。その他、前記反応を行う際の条件は、特に制限されるものではない。反応温度は、 $-10\sim 10^\circ\text{C}$ であることが好ましい。また、反応時間は、原料であるアミドキシム化合物の残量をモニタリングしながら、適宜決定すればよいがアミドキシム化合物の残量が0.5%以下となることが好ましい。通常0.5~15時間行えば十分である。

[0081] 以上のような条件で反応させることにより、前記式(4)で示されるエステル保護基含有化合物を製造することができる。前記エステル保護基含有化合物を反応系から取り出す方法は、特に制限されるものではない。具体的には、前記エステル保護基含有化合物を酢酸エチル、トルエン、クロロホルム、塩化メチレンのような水に難溶性溶媒に溶解させ、水洗、濃縮、乾燥等を行うことにより、前記エステル保護基含有化合物を取り出すことができる。なお、溶媒に前記水に難溶性溶媒を使用した場合には、そのまま、溶液を水洗することもできる。

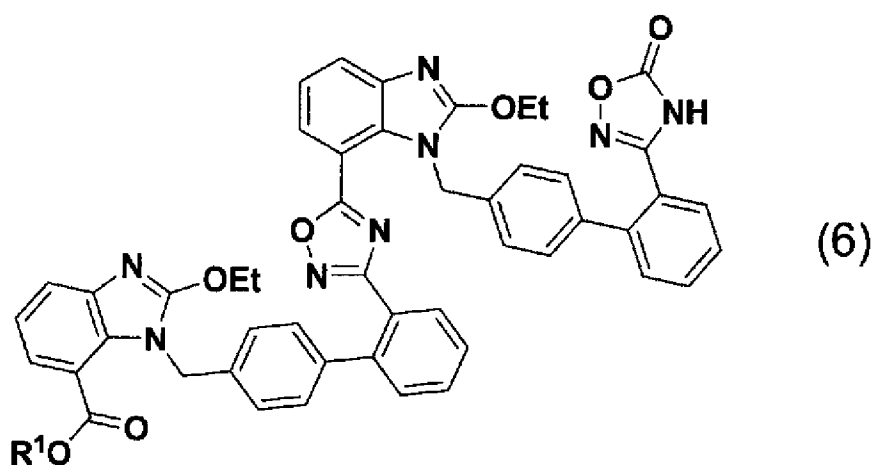
[0082] 以上のような条件で得られる前記式(4)で示されるエステル保護基含有化合物は、特に制限されるものではないが、純度が90.0~99.5%のものとすることができる。また、水洗を調整することにより、取り出した該

エステル保護基含有化合物が塩基を含んだ状態で、次の環化反応を実施することもできる。

[0083] (該エステル保護基含有化合物の環化反応)

環化反応は、前記反応で得られたエステル保護基含有化合物を反応溶媒中で加熱して実施することが好ましい。当該方法にて環化反応を行うことにより、除去が困難な不純物である下記式(6)

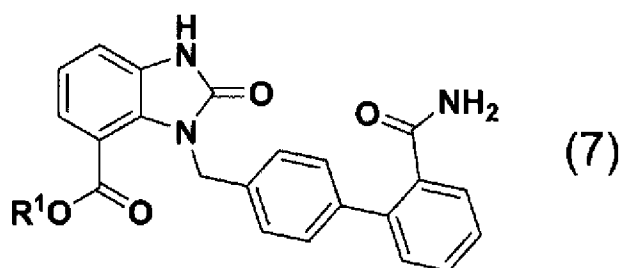
[0084] [化11]



[0085] (式中、R<sup>1</sup>はアルキル基である)

で示されるアジルスルタンアルキルエステル二量体や、  
下記式(7)

[0086] [化12]



[0087] (式中、R<sup>1</sup>はアルキル基である)

で示されるアジルスルタンアルキルエステルの加水分解物(以下、単に、「アジルスルタンアルキルエステルデスエチル体」とする場合もある)、

さらに構造は明らかではないが、液体クロマトグラフ質量分析計（LC-MASS）の分析結果において、アジルサルタンメチルエステルの分子量に10を加えた分子量の不純物を低減することができる。

[0088] 以上の不純物は、アジルサルタンアルキルエステルとの分離が難しく、最終的には、これら不純物由来の不純物（加水分解されたもの）がアジルサルタンに含まれる可能性がある。そのため、なるべくこれら不純物が生成しない、下記に詳述する方法を採用することが好ましい。

[0089] この環化反応は、加熱することにより、その反応を進行することができる。具体的には、前記エステル保護基含有化合物が反応溶媒に溶解した反応溶液を加熱することにより、環化反応が促進され、前記エステル保護基含有化合物をアジルサルタンアルキルエステルとすることができる。この環化反応の際には、前記エステル保護基含有化合物を反応溶媒に溶解し、攪拌混合しながら加熱することが好ましい。なお、当然のことながら、前記エステル保護基含有化合物と反応溶媒とを攪拌させながら加熱して反応溶液とし、その反応溶液をそのまま加熱してもよい。

[0090] 環化反応の反応温度は、反応速度を高め、かつ不純物を低減するためには、50℃以上、反応溶液の還流温度以下とすることが好ましく、60℃以上、反応溶液の還流温度以下とすることがより好ましく、70℃以上、反応溶液の還流温度以下とすることがさらに好ましい。反応溶液の還流温度は、使用する反応溶媒、前記エステル保護基含有化合物の濃度、副生するR<sup>2</sup>-OHの種類によって異なるため、一概に限定できない。ただし、より不純物の生成を抑制するためには、反応温度は、100℃以下とすることが好ましい。

[0091] 本発明においては、前記条件に従って環化反応を促進できる。中でも、反応時間をより短くするためには、塩基の存在下で実施する好ましい。具体的には、前記反応溶液中に塩基が含まれる状態であればよい。環化反応において使用できる塩基は、特に制限されるものではないが、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素カルシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸カルシウム、炭酸リチウム、水酸化ナトリウム、水酸

化カリウム、水酸化バリウム、水酸化リチウム等の無機塩基が挙げられる。また、メチルアミン、エチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、トリプロピルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ピペラジン、ピロリジン、アニリン、N, N-ジメチルアミノピリジン、ジアザビシクロウンデセン、N-メチルモルホリン等の有機塩基を使用することができる。中でも、得られるアジルサルタンアルキルエステルの精製のし易さ、操作性を向上するためには、トリエチルアミン、ピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基を使用することが好ましい。これら塩基は、1種類を使用することもできるし、複数種類の塩基を使用することもできる。複数種類の塩基を使用する場合には、基準となる塩基の量は、複数種類の塩基の合計量である。なお、この塩基は、前記の通り、前記エステル保護基含有化合物を製造する際に塩基を使用した場合には、該エステル保護基含有化合物を取り出す際に残存している塩基を使用することもできる。

[0092] 本発明においては、塩基を使用しなくとも、環化反応を進行させることができる。ただし、塩基を使用する場合には、前記エステル保護基含有化合物1モルに対して、使用する塩基の量は0.01~5モルとすることが好ましい。塩基をこの範囲で使用することにより、反応速度を高めることができ、かつアジルサルタンアルキルエステルの収率、および純度を高くすることができる。この効果をより高めるためには、前記エステル保護基含有化合物1モルに対して、使用する塩基の量は0.1~1モルとすることがより好ましい。本発明において、塩基を使用する場合には、反応溶媒に、予め塩基、および前記エステル保護基含有化合物を加えて、加熱しながら攪拌混合することもできる。また、攪拌混合しながら加熱している反応溶液に、途中から反応を促進させるために該塩基を追加することもできる。途中から塩基を追加した場合には、使用した塩基の全量が基準の量となる。

[0093] 以上のような条件で環化反応を行うことにより、アジルサルタンアルキルエステルを製造することができる。得られたアジルサルタンアルキルエステ

ルを反応系から取り出す方法は、特に制限されるものではなく、非特許文献 1、特許文献 1 に記載の方法を採用することができる。

[0094] 環化反応は、好ましくは加熱して行う。そして、より好ましい態様では、反応溶液の温度（反応温度）を 50℃以上とする。そのため、反応終了後の反応溶液を、30℃以下の範囲に冷却することが好ましく、さらに−10～30℃の範囲に冷却することが好ましく、特に−10～10℃の範囲に冷却することが好ましい。

[0095] 得られるアジルスルタンアルキルエステルの純度をより高くするためには、反応終了後の反応溶液を 10～30℃/時間の冷却速度で冷却して、30℃以下、好ましくは 0～30℃、さらに好ましくは−10～30℃、特に好ましくは−10～20℃の温度とすることが好ましい。さらに、得られたアジルスルタンアルキルエステルの収率を高めるためには、30℃以下、好ましくは 0～30℃、さらに好ましくは−10～30℃、特に好ましくは−10～20℃の温度として 1 時間以上、好ましくは 2 時間以上 20 時間以下放置することが好ましい。

[0096] 本発明においては、前記アジルスルタンアルキルエステルをそのまま加水分解して、粗アジルスルタンとすることもできる。ただし、このようにして得られた未精製のアジルスルタンアルキルエステルには、不純物としてアジルスルタンアルキルエステル二量体の他に複数の不純物を含有しており、より高純度のアジルスルタンを得るためには、前記方法で得られたアジルスルタンアルキルエステルを再結晶することが好ましい。再結晶を行うことで、アジルスルタンアルキルエステル二量体を含む不純物の量をさらに低減することができる。使用する溶媒を例示すれば、メチルエチルケトン、ジエチルケトン、メチルイソプロピルケトン、メチルブチルケトン、メチルイソブチルケトン等を挙げることができる。これら溶媒は 1 種類で使用することもできるし、複数種類の混合溶媒を使用することもできる。使用する溶媒の量は、特に制限されるものではない。具体的には、前記アジルスルタンアルキルエステルの結晶 1 g に対して、溶媒の量は 3～30 ml とすることが好まし



く、さらに5～20 mlとすることが好ましい。

[0097] 再結晶の方法としては、溶媒を含む溶媒中に前記アジルサルタンアルキルエステルの結晶を溶解させる。好ましくは、溶液の還流温度（約60℃）に加熱して前記アジルサルタンアルキルエステルの結晶を溶解させる。次いで、10～30℃/時間の冷却速度で冷却し、0～30℃、さらに好ましくは-10～30℃、特に好ましくは-10～20℃の温度範囲で一定時間放置することが好ましい。

[0098] 以上の方法で得られるアジルサルタンアルキルエステル（式（2）の化合物）は、不純物が少なく、最終的に得られるアジルサルタンの純度を高くすることができる。ただし、この方法においては、環化反応時に少量ではあるがアジルサルタンが生成（副生）するものと考えられる。そして、原料である前記アミドキシム化合物と該アジルサルタンとが反応し、その含有量は少ないがアジルサルタンアルキルエステル二量体が副生すると推定される。そのため、上記方法に従えば、アジルサルタンアルキルエステルの純度が97.0～99.5%であり、不純物であるアジルサルタンアルキルエステルデスエチル体の量が0.01%～0.15%、アジルサルタンアルキルエステル二量体の量が0.05～0.20%とすることも可能である。次に、以上の方法で得られたアジルサルタンアルキルエステルを加水分解する方法について説明する。

[0099] （アジルサルタンアルキルエステルの加水分解；粗アジルサルタンの製造）

前記方法で得られたアジルサルタンアルキルエステルは、公知の方法で加水分解することにより、本発明の精製の対象となる粗アジルサルタンとすることができる。以上の方法に従えば、比較的純度の高い粗アジルサルタンとすることができるため、最終的に得られるアジルサルタンの純度を高くすることができる。

[0100] アジルサルタンアルキルエステルの加水分解は、特に制限されるものではないが、無機塩基を使用することが好ましい。次に、無機塩基を使用して加

水分解する方法について説明する。

[0101] (無機塩基を使用したアジルスルタンアルキルエステルの加水分解)

当該加水分解反応においては、無機塩基を使用することが好ましい。特に、該加水分解は、アジルスルタンアルキルエステル、無機塩基、及び水を含む溶液中（水溶液中）で反応を行うことが好ましい。これらを混合する手順（反応容器内に導入する手順）は、特に制限されるものではない。その中でも、操作性を考慮すると、無機塩基の水溶液とアジルスルタンアルキルエステルとを接触させることが好ましい。当該無機塩基を含む水溶液は、特に制限されるものではなく、無機塩基を一定量の水で希釈・溶解したものを使用することができる。

[0102] 使用する無機塩基を例示すれば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素カルシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸カルシウム、炭酸リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、水酸化リチウム等を挙げることができる。この中でも、反応の進行性、後工程における処理等を考慮すると、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機水酸化物であることが好ましい。前記の無機塩基は、1種類をすることもできるし、複数種類の無機塩基を使用することもできる。複数種類の無機塩基を使用する場合には、基準となる無機塩基の量は、複数種類の無機塩基の合計量である。

[0103] 前記無機塩基の使用量は、特に制限されるものではない。具体的には、アジルスルタンアルキルエステル1モルに対して、前記無機塩基の使用量は1～10モルとすればよい。さらに、前記無機塩基は水で適当な濃度に希釈・溶解して水溶液の状態で使用すればよい。この際、用いる水の量は、使用する無機塩基の量、および種類により適宜決定すれば良いが、操作性等を考慮すると前記無機塩基の水溶液が0.1～5モル/Lの濃度（無機塩基の濃度）となるよう調整することが好ましく、1～3モル/Lの濃度であることがより好ましい。前記方法によって調整した無機塩基の水溶液は、アジルスルタンアルキルエステル1gに対して、1～50mL使用すればよい。

[0104] (アジルサルタンアルキルエステルを加水分解する際の反応条件)

当該加水分解反応は、アジルサルタンアルキルエステルと無機塩基の水溶液とを混合して行なうことができる。これらを混合する順序は、特に限定されず、攪拌混合して行うことが好ましい。

[0105] また、加水分解時の反応温度は、アジルサルタンの収率を高める観点、及び不純物であるアジルサルタン二量体の生成量を抑制する観点から、40～80℃が好ましく、50～70℃の範囲で行うがより好ましい。また、反応時間は、特に制限されるものではないが、通常1～10時間の範囲で行われる。このようにして得られた反応液を、粗アジルサルタンの溶液として、活性炭を接触させることが好ましい。

[0106] 前記方法で得られたアジルサルタンアルキルエステルを、前記方法で加水分解することにより、比較的の不純物の少ない粗アジルサルタンを得ることができる。この加水分解時に、アジルサルタンアルキルエステル二量体も加水分解されて、アジルサルタン二量体となる。

[0107] 以上のようにして得られる粗アジルサルタンは、アジルサルタンの純度が99.0～99.7%、不純物であるアジルサルタンデスエチル体の量が0.02～0.20%、アジルサルタン二量体の量が0.05～0.30%とすることができる。このような粗アジルサルタンを対象とすることにより、より一層最終生成物のアジルサルタンの純度を高くすることができる。本発明によれば、アジルサルタン二量体を効率よく除去できるため、前記範囲の純度、不純物量の粗アジルサルタン以外のものを精製の対象とすることができる。ただし、最終的に製造するアジルサルタンは、高純度のものとするのが好ましい。そのため、前記範囲の純度、不純物量の粗アジルサルタン以外のものを精製の対象とするのが好ましい。

[0108] (粗アジルサルタンが溶解した溶液と活性炭との接触方法)

本発明においては、アジルサルタン二量体を含む粗アジルサルタンの溶液と、活性炭とを接触させることを最大の特徴とする。

[0109] 本発明で使用する活性炭は、特に制限されるものではないが、BET法で

求めた比表面積が1000～3500 m<sup>2</sup>/gであり、且つ、累積細孔容積が0.6～1.5 mL/gであることが好ましい。当該範囲の物性を有する活性炭を用いることで、前記アジルサルタン二量体をより効果的に低減することができる。

[0110] 使用する活性炭の賦活（活性化）方法は、特に制限されず、薬品賦活法により得られる塩化亜鉛炭、水蒸気賦活法により得られる水蒸気炭のどちらも好適に使用することができる。また、活性炭の種類も特に制限されず、粉末炭、破碎炭、粒状炭、顆粒炭、成形炭等、前記物性を満たすものであれば使用することができる。中でも、取り扱い易さや、活性炭自体の除去効率等を考慮すると、粉末炭、粒状炭を使用することが好ましい。活性炭について、具体的に例示すれば、精製白鷺、特性白鷺、粒状白鷺、白鷺A、白鷺P、白鷺C、白鷺M（以上、大阪ガスケミカル製）、太閤A、太閤CA、太閤K、太閤M（以上、フタムラ化学製）等を挙げることができる。

[0111] 本発明において、活性炭と接触させる粗アジルサルタンの溶液は、不純物であるアジルサルタン二量体を含む粗アジルサルタンが溶解している溶液であれば、特に制限されるものではない。そのため、粗アジルサルタンの溶液に使用する溶媒は、該粗アジルサルタンが溶解できる溶媒であれば、有機溶媒であっても、水であってもよい。その中でも、前記の通り、アジルサルタンアルキルエステルを加水分解して得られる粗アジルサルタンを含む溶液（加水分解反応後に得られる粗アジルサルタンを含む溶液）と、活性炭とを接触させることが好ましい。この場合、粗アジルサルタンを含む溶液は塩基を含むことができる。また、アジルサルタン二量体を低減することを目的として、該溶液から取り出したアジルサルタンを、再度、塩基性水溶液等に溶解した溶液と活性炭とを接触させることもできる。ただし、作業性を考慮すると、加水分解反応後に得られる粗アジルサルタンを含む溶液を対象とすることが好ましい。

[0112] 粗アジルサルタンの溶液と上記活性炭を接触させる方法は、特に限定されるものではない。例えば、粗アジルサルタン、活性炭、及び粗アジルサルタ

ンを溶解できる溶媒を同時に混合する方法、粗アジルサルタンが溶解した溶液を準備し、該溶液に活性炭を添加して混合する方法、又は活性炭を充填したカラムに該溶液を通過させる方法などを採用することができる。中でも、操作の容易性から、該溶液に活性炭を添加して混合する方法を採用することが好ましい。

[0113] 本発明において、活性炭の使用量は、活性炭の種類、不純物量等によって適宜決定すればよい。前記方法で得られる粗アジルサルタンが溶解した溶液を使用する場合には、粗アジルサルタン 1 g に対して、活性炭を 0.03～0.2 g 使用することが好ましい。この際、該溶液と活性炭との混合は、攪拌して行なうことが好ましい。また、攪拌混合時の温度は 15～35℃で行うことが好ましく、20～30℃で行うことが特に好ましい。また、活性炭との接触時間は、特に制限されず、通常、当該温度にて 1～5 時間の範囲で行えば十分である。

[0114] (活性炭の除去方法)

前記のように、粗アジルサルタンの溶液と、活性炭とを接触させた後、次に、当該混合液から活性炭を分離して分離液を回収する。活性炭を分離する方法は、特に制限されず、公知の方法により実施することができる。例えば、デカンテーション、ろ過、遠心ろ過などの分離方法を採用すればよい。この際、ろ過の効率を向上させる目的で、セライト、ラヂオライトなどのろ過助剤を使用することもできる。

[0115] (アジルサルタンの分別)

本発明においては、前記活性炭処理後に得られた分離液からアジルサルタンの結晶を分別する必要がある。分離液からアジルサルタンの結晶を分別する方法についても、特に制限されず、公知の方法により実施することができる。例えば、分離液から溶媒をそのまま留去することによってアジルサルタンの結晶を分別する方法や、分離液を中和してアジルサルタンの結晶を析出させる方法が、特に制限なく採用できる。

[0116] 上記方法で析出させたアジルサルタンの結晶は、公知の方法により、分離

する（分取する）ことができる。具体的には、デカンテーション、減圧／加圧ろ過、遠心ろ過などの分離方法を採用すればよい。また、分離されたアジルサルタンの結晶は、前記溶媒と同種の溶媒を用いて洗浄することが好ましい。このようにして得られたアジルサルタンの結晶は湿体であり、30～50℃で3～20時間乾燥することによって、アジルサルタンの結晶の乾燥体が得られる。

[0117] 本発明では、上記のとおり、不純物としてアジルサルタン二量体を含む粗アジルサルタンと、活性炭とを接触させた後、アジルサルタンの結晶を該溶液から分別することにより、特にアジルサルタン二量体の含有量が低減された、高純度のアジルサルタンの結晶を得ることができる。さらに、上記活性炭として、BET法で求めた比表面積が1000～3500 m<sup>2</sup>/gであり、累積細孔容積が0.6～1.5 mL/gであるものを使用することによって、前記アジルサルタン二量体の含有量をより低減させることができ、より高純度のアジルサルタンの結晶が得られる。

[0118] 本発明によれば、効率的に、簡便な方法で高純度のアジルサルタンを得ることができる。当該アジルサルタンの結晶は、アジルサルタン二量体やその他の不純物の含有量が低減された、高純度のものであるから、そのまま医薬品として十分に使用可能なものである。

[0119] なお、本発明の方法により得られたアジルサルタンは、その後、より高純度のものとするために、公知の精製方法で精製することもできる。

[0120] この第2の発明によって不純物が除去されたアジルサルタンは、第1の本発明によりアジルサルタンM型結晶を製造するための原料とすることもできる。

## 実施例

[0121] 以下、実施例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例によって何等制限されることはない。

先ず、アジルサルタンの溶解性の評価、アジルサルタンの定量、および純

度の測定、粉末X線回折（XRD）の測定、示差走査熱量計（DSC）を用いた融点の測定は、以下の方法でおこなった。

[0122] <アジルサルタンの溶解性評価>

1 gのアジルサルタンをナスフラスコに量りとり、室温条件下、5 mLの有機溶媒を加えた後、スターラーピースを用いて1時間攪拌を行った。その後、30分間静置して得られた飽和溶液中のアジルサルタン量を、下記<アジルサルタンの純度の測定>における条件と同じ条件で高速液体クロマトグラフィー（HPLC）を用いて検量線法により定量した。

[0123] <アジルサルタンの純度の測定>

装置：高速液体クロマトグラフィー（HPLC）

機種：2695-2489-2998（Waters社製）

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：210 nm）

カラム：Kromasil C18、内径4.6 mm、長さ15 cm（粒子径5  $\mu$ m）（AkzoNobel社製）

カラム温度：30°C一定

サンプル温度：25°C一定

移動相A：アセトニトリル

移動相B：15 mMリン酸二水素カリウム水溶液（pH=2.5 リン酸にて調整）

移動相の送液：移動相A，Bの混合比を表1のように変えて濃度勾配制御する。

[0124] [表1]

（表1）

注入後の時間 (分)	移動相A (vol%)	移動相B (vol%)
0~30	60→40	40→60
30~90	40	60

[0125] 流速：1.0 mL/min

測定時間：40～90分

[0126] 上記条件において、前記アジルサルタンメチルエステルは約14.5分、前記アジルサルタンメチルエステルデスエチル体は約7.0分、前記アジルサルタンメチルエステル二量体は約49.1分、前記アジルサルタンメチルエステルよりも分子量が10大きい不純物は約5.5分、前記アジルサルタンは約7.3分、前記アジルサルタンデスエチル体は約3.5分、前記アジルサルタン二量体は約29.1分にピークが確認される。

以下の実施例、比較例において、前記エステル保護基含有化合物、前記アジルサルタンメチルエステル、前記アジルサルタンの各純度は、すべて、上記条件で測定される全ピークの面積値（溶媒由来のピークを除く）の合計に対する各化合物のピーク面積値の割合である。

[0127] <アジルサルタンの結晶形の測定>

装置：X線回折装置（XRD）

機種：SmartLab（株式会社リガク製）

測定方法：ASC6 BB Dtex

X線出力：40kV-30mA

波長：CuKa/1.541882Å

[0128] <アジルサルタンの融点の測定>

装置：示差走査熱量計（DSC）

機種：DSC6200（エスアイアイ・ナノテクノロジー社製）

昇温条件：5°C/分

ガス：アルゴン

[0129] A. 第1の本発明の実施例及び比較例

製造例1

（アジルサルタンの製造：特許文献1）

直径15cmの2枚攪拌翼を備えた5000mL四つ口フラスコにアジルサルタンメチルエステル100g、メタノール730mLを入れ、攪拌しな



がら加熱溶解した。そこに2 N水酸化リチウム水溶液590 mLを添加し、還流温度まで昇温した後、3時間反応を行った。得られた反応溶液を室温まで冷却し、2 N塩酸水溶液を用いて反応液のpHを3に調製した。該反応溶液を濃縮して、得られた残渣に水1200 mL、ジクロロメタン3000 mLを加えて30分間攪拌、15分間静置した後、ジクロロメタン層を分液により分取した。得られたジクロロメタン溶液を濃縮して、得られた残渣に酢酸エチル2000 mLを加えて20~30°Cで終夜攪拌した。次いで、減圧濾過して析出した結晶を分取し、50°Cで乾燥して、82.5 gのアジルサルタンの無色プリズム晶を得た（アジルサルタン純度：96.12%）。このアジルサルタンを試料として、XRDを測定すると $2\theta = 7.62^\circ$ 、 $9.32^\circ$ 、 $17.41^\circ$ 、 $19.53^\circ$ 、 $21.31^\circ$ に特徴的なピークを与える結晶構造を有する化合物であることが分かった。また、DSC測定による融点は157°Cであった。

[0130] (溶解性評価)

製造例1で得られたアジルサルタンの無色プリズム晶の各有機溶媒への溶解性を上記方法で確認したところ、メタノール：15.8 g/L、酢酸エチル：1.3 g/L、アセトン：1.9 g/L、テトラヒドロフラン：5.9 g/Lであった。

[0131] 製造例2

(アジルサルタンの製造：非特許文献1)

直径10 cmの2枚攪拌翼を備えた1000 mL四つ口フラスコにアジルサルタンメチルエステル50 g、0.4 N水酸化ナトリウム水溶液780 mLを入れ、70°Cまで昇温した後、同温度にて1.5時間反応を行った。得られた反応溶液を室温まで冷却し、2 N塩酸水溶液を用いて反応液のpHを3に調製した。析出したアジルサルタン結晶を減圧濾過により濾別した後、エタノールを用いてアジルサルタン結晶を洗浄した。得られたアジルサルタン湿体を50°Cで乾燥して、44.0 gのアジルサルタンの無色プリズム晶を得た（アジルサルタン純度：95.58%）。このアジルサルタンを試料

として、XRDを測定すると $2\theta = 9.08^\circ$ 、 $9.63^\circ$ 、 $18.19^\circ$ 、 $21.82^\circ$ 、 $24.44^\circ$ に特徴的なピークを与える結晶構造を有する化合物であることが分かった。また、DSC測定による融点は $212^\circ\text{C}$ であった。

[0132] (溶解性評価)

製造例2で得られたアジルサルタンの無色プリズム晶の各有機溶媒への溶解性を上記方法で確認したところ、メタノール： $11.1\text{ g/L}$ 、酢酸エチル： $1.1\text{ g/L}$ 、アセトン： $1.5\text{ g/L}$ 、テトラヒドロフラン： $5.6\text{ g/L}$ であった。

[0133] [実施例1]

直径 $2.5\text{ cm}$ の2枚攪拌翼を備えた $100\text{ mL}$ 三口フラスコに製造例1で得られたアジルサルタン $5\text{ g}$ を量りとり、ジメチルホルムアミド $10\text{ mL}$ を入れ、 $30^\circ\text{C}$ で加熱溶解した。得られたアジルサルタン溶液に酢酸エチル $50\text{ mL}$ を加えた後、 $5^\circ\text{C}$ まで冷却し、終夜攪拌した。次いで、減圧濾過して析出した結晶を分取し、 $50^\circ\text{C}$ で乾燥して、 $4.9\text{ g}$ のアジルサルタンの結晶を得た（アジルサルタン純度： $99.14\%$ ）。このアジルサルタンを試料として、XRDを測定すると、図1に示すX線回折チャートが得られ、この結晶は $2\theta = 9.31^\circ$ 、 $11.49^\circ$ 、 $13.28^\circ$ 、 $14.81^\circ$ 、 $26.00^\circ$ に特徴的なピークを与えるM型結晶構造を有する化合物であることが分かった。また、DSC測定による融点は $128^\circ\text{C}$ であった（図2）。

[0134] (溶解性評価)

実施例1で得られたアジルサルタンM型結晶の各有機溶媒への溶解性を上記方法で確認したところ、メタノール： $121.9\text{ g/L}$ 、酢酸エチル： $110.1\text{ g/L}$ 、アセトン： $113.8\text{ g/L}$ 、テトラヒドロフラン： $110.4\text{ g/L}$ であった。

[0135] [実施例2]

直径 $2.5\text{ cm}$ の2枚攪拌翼を備えた $100\text{ mL}$ 三口フラスコに製造例

2で得られたアジルサルタン5 gを量りとり、ジメチルホルムアミド10 mLを入れ、40°Cで加熱溶解した。得られたアジルサルタン溶液を30°C以下まで冷却した後、酢酸エチル50 mLを加え、さらに冷却し、5°Cで終夜攪拌した。次いで、減圧濾過して析出した結晶を分取し、50°Cで乾燥して、4.9 gのアジルサルタンの結晶を得た（アジルサルタン純度：98.49%）。このアジルサルタンを試料として、XRDを測定すると、 $2\theta = 9.40^\circ$ 、 $11.43^\circ$ 、 $13.39^\circ$ 、 $14.79^\circ$ 、 $26.06^\circ$ に特徴的なピークを与えるM型結晶構造を有する化合物であることが分かった。また、DSC測定による融点は123°Cであった。

[0136] （溶解性評価）

実施例2で得られたアジルサルタンM型結晶の各有機溶媒への溶解性を上記方法で確認したところ、メタノール：119.8 g/L、酢酸エチル：109.4 g/L、アセトン：111.3 g/L、テトラヒドロフラン：109.8 g/Lであった。

[0137] [実施例3]

追加溶媒としてアセトンを使用した以外は、実施例1と同様の操作を行い、4.6 gのアジルサルタン結晶を得た（アジルサルタン純度：98.85%）。このアジルサルタンを試料としてXRDを測定すると、 $2\theta = 9.32^\circ$ 、 $11.50^\circ$ 、 $13.33^\circ$ 、 $14.81^\circ$ 、 $26.02^\circ$ に特徴的なピークを与えるM型結晶構造を有する化合物であることが分かった。また、DSC測定による融点は118°Cであった。

[0138] （溶解性評価）

実施例3で得られたアジルサルタンM型結晶の各有機溶媒への溶解性を上記方法で確認したところ、メタノール：120.4 g/L、酢酸エチル：111.5 g/L、アセトン：112.2 g/L、テトラヒドロフラン：111.6 g/Lであった。

[0139] [実施例4]

追加溶媒として酢酸プロピルを使用した以外は、実施例1と同様の操作を

行い、4.4 gのアジルサルタン結晶を得た（アジルサルタン純度：99.02%）。このアジルサルタンを試料としてXRDを測定すると、 $2\theta = 9.29^\circ$ 、 $11.43^\circ$ 、 $13.32^\circ$ 、 $14.78^\circ$ 、 $26.07^\circ$ に特徴的なピークを与えるM型結晶構造を有する化合物であることが分かった。また、DSC測定による融点は $124^\circ\text{C}$ であった。

[0140] （溶解性評価）

実施例4で得られたアジルサルタンM型結晶の各有機溶媒への溶解性を上記方法で確認したところ、メタノール：118.6 g/L、酢酸エチル：112.4 g/L、アセトン：111.9 g/L、テトラヒドロフラン：111.8 g/Lであった。

[0141] [実施例5]

追加溶媒としてメチルエチルケトンを使用した以外は、実施例1と同様の操作を行い、4.8 gのアジルサルタン結晶を得た（アジルサルタン純度：98.80%）。このアジルサルタンを試料としてXRDを測定すると、 $2\theta = 9.31^\circ$ 、 $11.34^\circ$ 、 $13.22^\circ$ 、 $14.88^\circ$ 、 $26.08^\circ$ に特徴的なピークを与えるM型結晶構造を有する化合物であることが分かった。また、DSC測定による融点は $120^\circ\text{C}$ であった。

[0142] （溶解性評価）

実施例5で得られたアジルサルタンM型結晶の各有機溶媒への溶解性を上記方法で確認したところ、メタノール：121.1 g/L、酢酸エチル：111.4 g/L、アセトン：110.6 g/L、テトラヒドロフラン：109.9 g/Lであった。

[0143] [比較例1]

（特許文献2に記載の方法によるアジルサルタン結晶形Aの製造）

直径5.0 cmの2枚攪拌翼を備えた300 mL三口フラスコに製造例1で得られたアジルサルタン5 gを量りとり、メタノール50 mLを入れ、還流温度で加熱攪拌した。還流温度にて1時間攪拌を行ったが、完全に溶解しなかったため、不溶物を濾過した後に得られたアジルサルタン溶液を25

℃まで冷却し、同温度にて1時間攪拌を行った。その後、さらに10℃で2時間攪拌した。次いで、析出した結晶を減圧濾過して分取し、50℃で乾燥して、2.1gのアジルサルタンの結晶を得た（アジルサルタン純度：98.44%）。このアジルサルタンを試料として、XRDを測定すると、図3に示すX線回折チャートが得られ、 $2\theta = 9.09^\circ$ 、 $18.28^\circ$ 、 $21.52^\circ$ 、 $23.81^\circ$ に特徴的なピークを与えるA型結晶構造を有する化合物であることが分かった。また、DSC測定による融点は201℃であった（図4）。

[0144] （溶解性評価）

比較例1で得られたアジルサルタンA型結晶の各有機溶媒への溶解性を上記方法で確認したところ、メタノール：13.2g/L、酢酸エチル：1.9g/L、アセトン：2.4g/L、テトラヒドロフラン：7.1g/Lであった。

[0145] [比較例2]

（特許文献2に記載の方法によるアジルサルタン結晶形Bの製造）

直径5.0cmの2枚攪拌翼を備えた300mL三口フラスコに製造例1で得られたアジルサルタン5gを量りとり、テトラヒドロフラン25mLを入れ、還流温度まで加熱攪拌した。還流温度にて1時間攪拌を行ったが、完全に溶解しなかったため、不溶物を濾過した後に得られたアジルサルタン溶液を25℃まで冷却し、同温度にて1時間攪拌を行った。その後、さらに10℃で2時間攪拌した。次いで、減圧濾過して析出した結晶を分取し、50℃で乾燥して、2.5gのアジルサルタンの結晶を得た（アジルサルタン純度：97.22%）。このアジルサルタンを試料として、XRDを測定すると $2\theta = 9.11^\circ$ 、 $18.64^\circ$ 、 $21.51^\circ$ に特徴的なピークを与えるB型結晶構造を有する化合物であることが分かった。また、DSC測定による融点は197℃であった。

[0146] （溶解性評価）

比較例2で得られたアジルサルタンB型結晶の各有機溶媒への溶解性を上

記方法で確認したところ、メタノール：11.5 g/L、酢酸エチル：1.7 g/L、アセトン：1.9 g/L、テトラヒドロフラン：6.3 g/Lであった。

[0147] [実施例6]

比較例1で得られたアジルサルタンのA型結晶を使用した以外は、実施例2と同様の操作を行い、4.8 gのアジルサルタン結晶を得た（アジルサルタン純度：99.69%）。このアジルサルタンを試料としてXRDを測定すると、 $2\theta = 9.32^\circ$ 、 $11.25^\circ$ 、 $13.38^\circ$ 、 $14.73^\circ$ 、 $26.00^\circ$ に特徴的なピークを与えるM型結晶構造を有する化合物であることが分かった。また、DSC測定による融点は $130^\circ\text{C}$ であった。

[0148] (溶解性評価)

実施例6で得られたアジルサルタンM型結晶の各有機溶媒への溶解性を上記方法で確認したところ、メタノール：120.2 g/L、酢酸エチル：114.4 g/L、アセトン：110.9 g/L、テトラヒドロフラン：111.5 g/Lであった。

[0149] [実施例7]

比較例2で得られたアジルサルタンのB型結晶を使用した以外は、実施例2と同様の操作を行い、4.8 gのアジルサルタン結晶を得た（アジルサルタン純度：99.44%）。このアジルサルタンを試料としてXRDを測定すると、 $2\theta = 9.30^\circ$ 、 $11.25^\circ$ 、 $13.46^\circ$ 、 $14.64^\circ$ 、 $25.99^\circ$ に特徴的なピークを与えるM型結晶構造を有する化合物であることが分かった。また、DSC測定による融点は $126^\circ\text{C}$ であった。

[0150] (溶解性評価)

実施例7で得られたアジルサルタンM型結晶の各有機溶媒への溶解性を上記方法で確認したところ、メタノール：119.1 g/L、酢酸エチル：113.1 g/L、アセトン：111.1 g/L、テトラヒドロフラン：109.5 g/Lであった。

## [0151] B. 第2の本発明の実施例及び比較例

各実施例において原料として用いるアジルサルタンメチルエステルは以下のとおりである。

・原料1：アジルサルタンメチルエステルの結晶（アジルサルタンメチルエステルの純度：97.3%、アジルサルタンメチルエステルデスエチル体：0.14%、アジルサルタンメチルエステル二量体：0.20%、アジルサルタンメチルエステルよりも分子量が10大きい不純物：未検出）

・原料2：原料1を再結晶により精製したアジルサルタンメチルエステルの結晶（アジルサルタンメチルエステルの純度：99.1%、アジルサルタンメチルエステルデスエチル体：0.02%、アジルサルタンメチルエステル二量体：0.07%、アジルサルタンメチルエステルよりも分子量が10大きい不純物：未検出）

・原料3：アジルサルタンメチルエステルの結晶（アジルサルタンメチルエステルの純度：88.3%、アジルサルタンメチルエステルデスエチル体：0.36%、アジルサルタンメチルエステル二量体：0.27%、アジルサルタンメチルエステルよりも分子量が10大きい不純物：10.8%）（非特許文献1に記載の製造方法により製造される）

・原料4：アジルサルタンメチルエステルの結晶（アジルサルタンメチルエステルの純度：98.9%、アジルサルタンメチルエステルデスエチル体：未検出、アジルサルタンメチルエステル二量体：0.04%）

## [0152] [実施例8]（アジルサルタンの製造；活性炭処理あり）

（加水分解）

直径3.5cmの2枚攪拌翼を備えた100mL三口フラスコに原料2のアジルサルタンメチルエステル5gを量りとり、1.25M水酸化ナトリウム水溶液40mLを加え、70℃まで加熱した後、同温度にて2時間反応を行った。反応後の粗アジルサルタン溶液のアジルサルタン純度：99.61%、アジルサルタンデスエチル体：0.06%、アジルサルタン二量体：0.08%であった。反応後の粗アジルサルタン溶液のアジルサルタン純度

および不純物量の結果を表2に示した。

[0153] (活性炭処理)

加水分解反応終了後の溶液を30℃まで冷却した後、精製白鷺(大阪ガスケミカル製、比表面積:1430m<sup>2</sup>/g、累積細孔容積:1.17mL/g)0.24gを加えて、20~30℃で1時間攪拌を行った。活性炭処理後の溶液のアジルサルタン純度:99.85%、アジルサルタンデスエチル体:0.05%、アジルサルタン二量体:0.01%であった。

[0154] (活性炭の除去、及び精製)

次いで、減圧ろ過して精製白鷺を除去し、得られたろ液を40℃まで加温した後、同温度でアセトン25mL、酢酸17mL、水17mLを加えて、アジルサルタンの結晶を析出させた。反応液を20℃/時間の速度で20℃まで冷却した後、同温度にて6時間攪拌した。次いで、得られたスラリー液を減圧濾過して析出した結晶を分取し、40℃で乾燥して、4.6gのアジルサルタンの結晶を得た(収率:95.6%)。前記アジルサルタンの純度:99.89%、アジルサルタンデスエチル体:0.03%、アジルサルタン二量体:未検出、不明不純物:未検出であった。結果を表3に示した。

[0155] [実施例9~10]

(加水分解)

表2に示したアジルサルタンアルキルエステルを原料として使用した以外は、実施例8と同様にして、加水分解反応を行った。加水分解反応後の粗アジルサルタン溶液の純度、および不純物量の測定結果を表2に示した。

[0156] ((活性炭処理)、(活性炭の除去、および精製))

また、加水分解後の溶液に、実施例8と同様の方法で(活性炭処理)、(活性炭の除去、および精製)を行い、アジルサルタンの結晶を得た。得られたアジルサルタンの結晶について、同様に純度及び不純物量の測定を行った。その結果を表3に示した。

[0157] [実施例11~12]

(加水分解)



実施例 8 と同様にして、加水分解反応を行った。反応後の粗アジルサルタン溶液の純度および不純物量の測定結果を表 2 に示した。

[0158] (活性炭処理)

また、表 3 に示すように、活性炭処理時の活性炭の使用量を変更した以外は、実施例 8 と同様にして処理を行った。

[0159] (活性炭の除去、および精製)

活性炭の除去、および精製については、実施例 8 と同様の操作を行った。得られたアジルサルタンの結晶について純度及び不純物量の測定を行った。その結果を表 3 に示した。

[0160] [実施例 13～16]

(加水分解)

実施例 8 と同様にして、加水分解反応を行った。反応後の粗アジルサルタン溶液の純度および不純物量の測定結果を表 2 に示した。

[0161] (活性炭処理)

また、表 3 に示すように、活性炭処理時の活性炭の種類、使用量を変更した以外は、実施例 8 と同様にして処理を行った。表 4 に実施例で使用した活性炭の特性（比表面積、累積細孔容積）をまとめた。

[0162] (活性炭の除去、および精製)

活性炭の除去、および精製については、実施例 8 と同様の操作を行った。得られたアジルサルタンの結晶について純度及び不純物量の測定を行った。その結果を表 3 に示した。

[0163] [参考例 1] (アジルサルタンの製造；活性炭処理なし)

直径 3.5 cm の 2 枚攪拌翼を備えた 100 mL 三口フラスコに原料 1 のアジルサルタンメチルエステル 5 g を量りとり、1.25 M 水酸化ナトリウム水溶液 40 mL を加え、70℃まで加熱した後、同温度にて 2 時間反応を行った。反応後の粗アジルサルタン溶液のアジルサルタン純度：98.98%、アジルサルタンデスエチル体：0.20%、アジルサルタン二量体：0.22%であった。反応後の粗アジルサルタン溶液のアジルサルタン純度

および不純物量の結果を表2に示した。

[0164] 次いで、得られた反応液を45℃まで冷却した後、同温度でアセトン25 mL、酢酸17 mL、水17 mLを加えて、アジルサルタンの結晶を析出させた。反応液を20℃/時間の速度で20℃まで冷却した後、同温度にて6時間攪拌した。次いで、得られたスラリー液を減圧濾過して析出した結晶を分取し、40℃で乾燥して、4.7 gのアジルサルタンの結晶を得た（収率：96.5%）。前記アジルサルタンの純度：99.17%、アジルサルタンデスエチル体：0.15%、アジルサルタン二量体：0.20%、不明不純物：未検出であった。結果を表3に示した。

[0165] [参考例2～3]（アジルサルタンの製造；活性炭処理なし）

表2に示すアジルサルタンアルキルエステルを原料として使用した以外は、参考例1と同様にして、加水分解反応を行った。反応後の粗アジルサルタン溶液の純度および不純物量の測定結果を表2に示した。

[0166] また、参考例1と同様の方法で得られた反応液からアジルサルタンの結晶を取り出した。得られたアジルサルタンの結晶について、同様に純度及び不純物量の測定を行った。その結果を表3に示した。

[0167]

[表2]

表2

	原料 アジルスルタン アルキルエステル	粗アジルスルタン(精製対象物)溶液の アジルスルタン純度および不純物量(%)			
		アジルスルタン	アジルスルタン デスエチル体	アジルスルタン 二量体	不明 不純物*
実施例8	原料2	99.61	0.06	0.08	未検出
実施例9	原料1	99.00	0.18	0.21	未検出
実施例 10	原料3	88.82	0.53	0.32	10.01
実施例 11	原料2	99.61	0.06	0.08	未検出
実施例 12	原料2	99.61	0.06	0.08	未検出
実施例 13	原料2	99.61	0.06	0.08	未検出
実施例 14	原料2	99.61	0.06	0.08	未検出
実施例 15	原料2	99.61	0.06	0.08	未検出
実施例 16	原料2	99.61	0.06	0.08	未検出
参考例1	原料1	98.98	0.20	0.22	未検出
参考例2	原料2	99.62	0.06	0.07	未検出
参考例3	原料3	89.12	0.51	0.30	9.93

\* アジルスルタンメチルエステルよりも分子量が10大きい不純物

[0168]

[表3]

表3

	活性炭		取り出し後のアジルスルタン結晶の 純度および不純物量(%)				収率 (%)
	種類	使用量**	アジルスルタン	アジルスルタン デスエチル体	アジルスルタン 二量体	不明 不純物*	
実施例8	精製白鷺	0.05	99.89	0.03	未検出	未検出	95.6
実施例9	精製白鷺	0.05	99.44	0.13	0.01	未検出	92.1
実施例10	精製白鷺	0.05	95.13	0.41	0.03	3.81	83.6
実施例11	精製白鷺	0.01	99.85	0.04	0.02	未検出	96.4
実施例12	精製白鷺	0.10	99.90	0.02	未検出	未検出	94.0
実施例13	白鷺P	0.05	99.88	0.03	未検出	未検出	95.8
実施例14	太閤A	0.05	99.89	0.04	未検出	未検出	95.8
実施例15	太閤M	0.05	99.89	0.03	未検出	未検出	95.5
実施例16	太閤CA	0.05	99.89	0.03	未検出	未検出	95.6
参考例1	—	—	99.17	0.15	0.20	未検出	95.1
参考例2	—	—	99.71	0.03	0.06	未検出	97.0
参考例3	—	—	93.45	0.44	0.28	4.76	86.2

\* アジルスルタンメチルエステルよりも分子量が10大きい不純物

\*\* アジルスルタン1g当たりの使用量(g)

[0169] [表4]

表4

	活性炭	比表面積 ( $\text{m}^2/\text{g}$ )	累積細孔容積 ( $\text{mL}/\text{g}$ )
実施例 8~12	精製白鷺	1430	1.17
実施例 13	白鷺P	1020	0.60
実施例 14	太閤A	1230	0.85
実施例 15	太閤M	1250	0.75
実施例 16	太閤CA	1250	0.65

[0170] [実施例17]

(加水分解)

直径10cmの2枚攪拌翼を備えた1L四つ口フラスコに原料4のアジルスルタンメチルエステル40gを量りとり、1.25M水酸化ナトリウム水溶液260mLを加え、70℃まで加熱した後、同温度にて2時間反応を行った。反応後の粗アジルスルタン溶液におけるアジルスルタン純度：99.69%、アジルスルタンデスエチル体：0.05%、アジルスルタン二量体：0.04%であった。

加水分解反応終了後の溶液を30℃まで冷却した後、精製白鷺（大阪ガスケミカル製、比表面積：1430m<sup>2</sup>/g、累積細孔容積：1.17mL/g）2.0gを加えて、20～30℃で1時間攪拌を行った。活性炭処理後の溶液のアジルスルタン純度：99.85%、アジルスルタンデスエチル体：0.04%、アジルスルタン二量体：未検出であった。

次いで、減圧ろ過して精製白鷺を除去し、得られたろ液を40℃まで加温した後、同温度でメタノール260mL、酢酸29.2mLを加えて、アジルスルタンの結晶を析出させた。反応液を20℃/時間の速度で20℃まで冷却した後、同温度にて6時間攪拌した。次いで、得られたスラリー液を減圧濾過して析出した結晶を分取し、40℃で乾燥して、38.2gのアジルスルタン（前記アジルスルタンの純度：99.88%、アジルスルタンデスエチル体：0.02%、アジルスルタン二量体：未検出）の結晶を得た（収率：95.5%）。

[0171] (AZL精製)

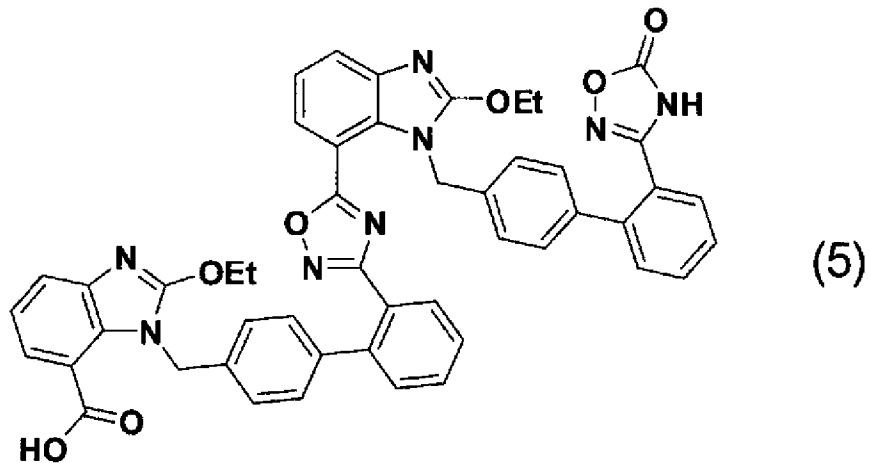
直径10cmの2枚攪拌翼を備えた1L四つ口フラスコに前記アジルスルタン35gを量りとり、ジメチルホルムアミド70mLを入れ、30℃で加熱溶解した。得られたアジルスルタン溶液に酢酸エチル350mLを加えた後、5℃まで冷却し、15時間攪拌した。次いで、減圧濾過して析出した結晶を分取し、50℃で乾燥して、34.7gのアジルスルタンの結晶を得た（収率：99.2%）。このアジルスルタンを試料として、XRDを測定すると、図1に示すX線回折チャートが得られ、この結晶は $2\theta = 9.41^\circ$

、 $11.52^\circ$ 、 $13.33^\circ$ 、 $14.81^\circ$ 、 $26.01^\circ$  に特徴的なピークを与える新規結晶構造を有する化合物であることが分かった。また、DSC測定による融点は $127^\circ\text{C}$ であった。

## 請求の範囲

- [請求項1] Cu-K $\alpha$ 線を用いるX線回折により、少なくとも $2\theta = 9.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $11.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $26.0 \pm 0.2^\circ$ に特徴的なピークを与えることを特徴とするアジルサルタン。
- [請求項2] 示差走査熱量 (DSC) 測定で決定される融点が、 $115^\circ\text{C}$ 以上 $135^\circ\text{C}$ 以下である請求項1に記載のアジルサルタン。
- [請求項3] アジルサルタンをジメチルホルムアミドに溶解することで得た溶液に、ケトン類、及び／又はエステル類の溶媒を加えてアジルサルタンを析出させることを特徴とする請求項1又は2記載のアジルサルタンの製造方法。
- [請求項4] 不純物として下記式 (5)

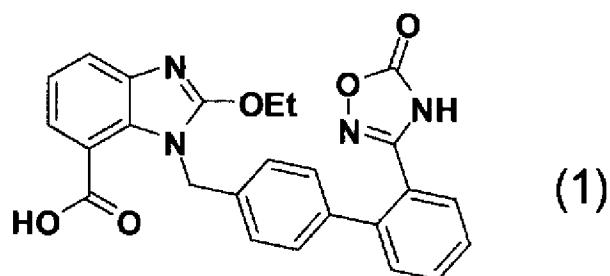
[化1]



で示されるアジルサルタン二量体を含む粗アジルサルタンが溶解した溶液と、活性炭とを接触させた後、

下記式 (1)

[化2]

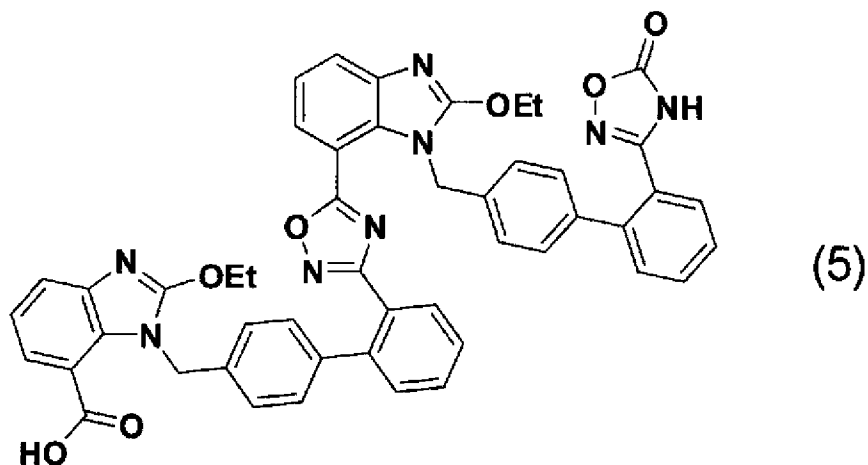


で示されるアジルサルタンの結晶を該溶液から分別する工程を有することを特徴とするアジルサルタンの製造方法。

[請求項5] 前記活性炭が、BET法で求めた比表面積が1000～3500 m<sup>2</sup>/gであり、且つ、累積細孔容積が0.6～1.5 mL/gである請求項4に記載のアジルサルタンの製造方法。

[請求項6] 不純物として下記式(5)

[化3]

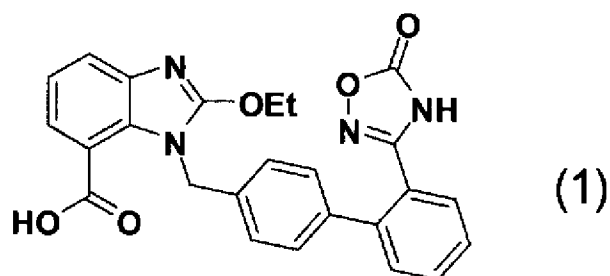


で示されるアジルサルタン二量体を含む粗アジルサルタンが溶解した溶液と、活性炭とを接触させた後、

下記式(1)



[化4]



で示されるアジルサルタンの結晶を該溶液から分別する工程と、

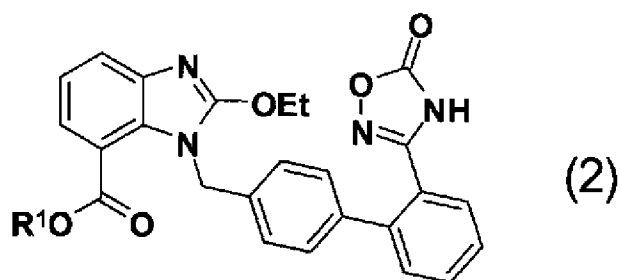
前記アジルサルタンの結晶をジメチルホルムアミドに溶解することで得た溶液に、ケトン類、或いはエステル類の溶媒を加えてアジルサルタンを析出させる工程と、

を有することを特徴とする請求項1又は2記載のアジルサルタンの製造方法。

[請求項7] 前記粗アジルサルタンが、

下記式(2)

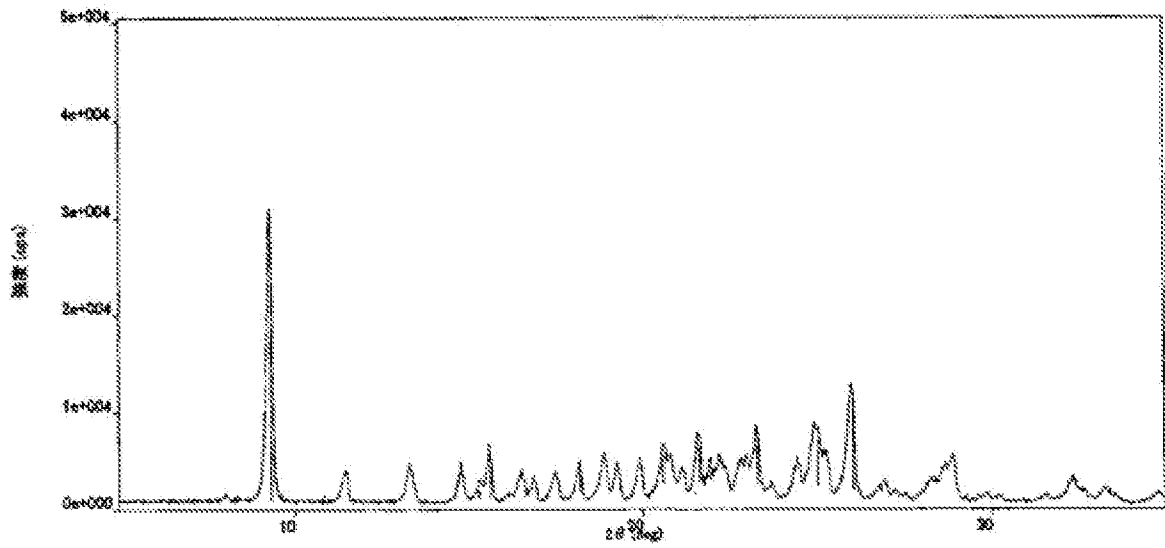
[化5]



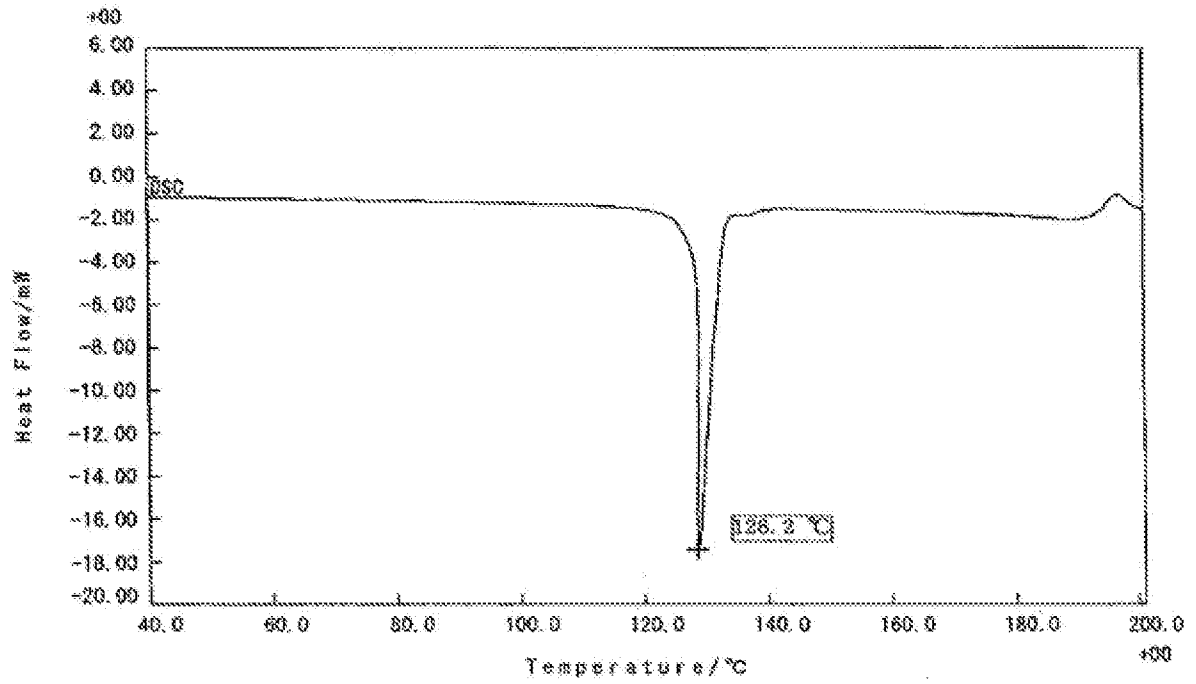
(式中、R<sup>1</sup>はアルキル基である)

で示されるアジルサルタンアルキルエステルを、無機塩基により加水分解して得られたものであることを特徴とする請求項4又は5に記載のアジルサルタンの製造方法。

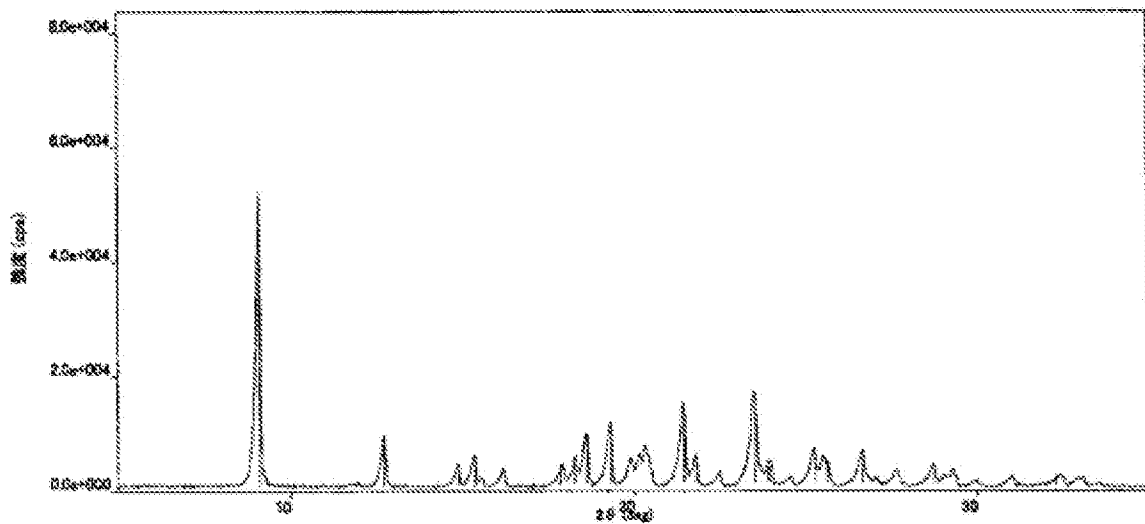
[図1]



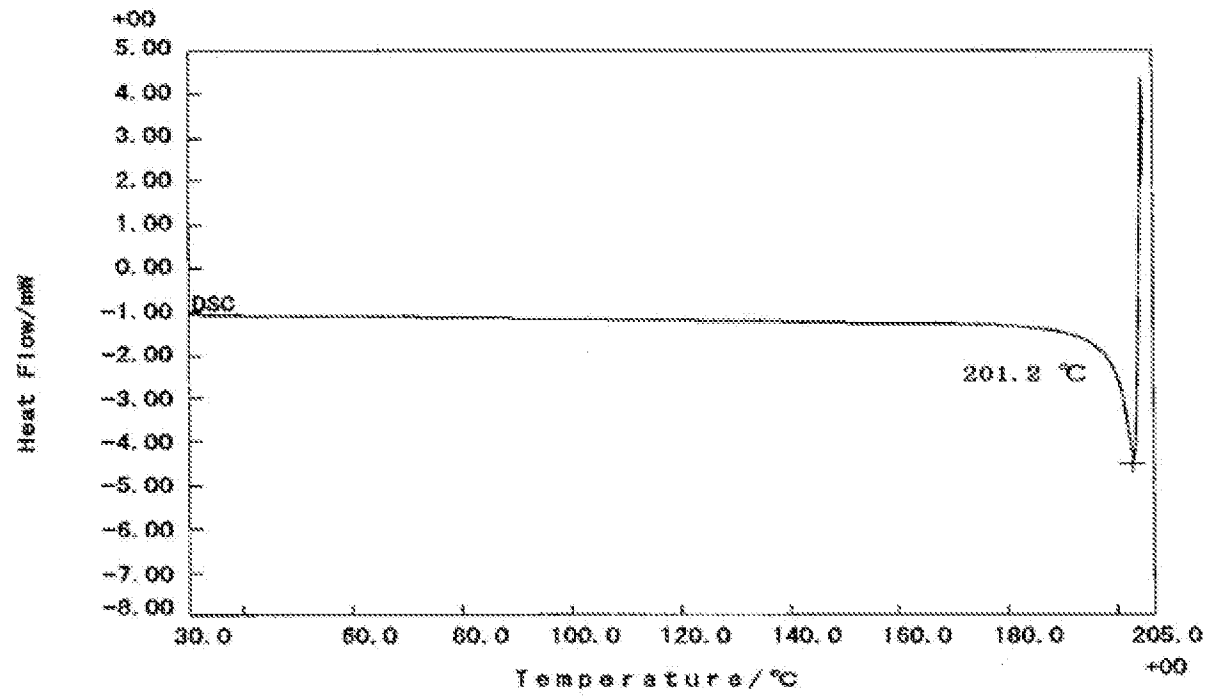
[図2]



[図3]



[圖4]



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2017/003073

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

C07D413/10(2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D413/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2017
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2017	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2017

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAplus/REGISTRY (STN)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP 2014-530805 A (Sunshine Lake Pharma Co., Ltd.), 20 November 2014 (20.11.2014), entire text; particularly, claims; paragraph [0031]; example 7; fig. 4 & WO 2013/044816 A1 claims; paragraph [031]; example 7; fig. 4 & CN 103930419 A & EP 2760859 A1 & US 2014/0371279 A1	1-3 6
Y	RADL, Stanislav et al, Improved process for Azilsartan Medoxomil: A New Angiotensin Receptor Blocker, ORGANIC PROCESS RESEARCH AND DEVELOPMENT, 2013, 17, 77-86	4-7

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
14 April 2017 (14.04.17)

Date of mailing of the international search report  
25 April 2017 (25.04.17)

Name and mailing address of the ISA/  
Japan Patent Office  
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,  
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2017/003073

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2016/147120 A1 (SMILAX LABORATORIES LTD.), 22 September 2016 (22.09.2016), entire text; particularly, example 7 (Family: none)	4-7
Y	WO 2013/186792 A1 (MSN LABORATORIES LTD.), 19 December 2013 (19.12.2013), entire text; particularly, claims; example 13 & IN 918CH2013 A	4-7
Y	CN 105669495 A (CHONGGING LANDTOWER PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 15 June 2016 (15.06.2016), entire text; particularly, claims; example 13 (Family: none)	4-7
Y	WO 2005/080384 A2 (TAKEDA PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 01 September 2005 (01.09.2005), entire text; particularly, claims; example 2 & US 2005/0187269 A1 & CA 2557538 A & JP 2005-272451 A & EP 1718641 A2 & US 2006/0281795 A1 & EP 1857457 A2 & JP 2009-137974 A & US 2009/0270464 A1 & EP 2119715 A1	4-7
Y	WO 2014/020381 A1 (ALEMBIC PHARMACEUTICALS LTD.), 06 February 2014 (06.02.2014), entire text; particularly, claims; examples (Family: none)	4-7
A	CN 103319473 A (HEFEI INDUSTRIAL PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 25 September 2013 (25.09.2013), entire text; particularly, claims; example 1; fig. 1 to 2 (Family: none)	1-3, 6
A	SHU B. et al., Synthesis of Azilsartan, Chinese Journal of Pharmaceuticals, Vol. 41, No. 12, 2010, pp. 881-883	1-3, 6
A	JP 2015-532267 A (Zentiva, k.s.), 09 November 2015 (09.11.2015), entire text; particularly, claims; 0014 to 0017 & CZ 20120663 A & WO 2014/048404 A1 & CN 104662019 A & KR 10-2015-0060733 A & MX 2015003209 A & EP 2900662 A1 & EA 201590657 A & JP 2015-532267 A & HK 1205505 A	4-7

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2017/003073

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2013/156005 A1 (Zentiva, k.s.), 24 October 2013 (24.10.2013), entire text; particularly, claims; pages 2 to 3 & EP 2838896 A1 & CZ 20120274 A	4-7
A	CN 104316608 A (Sunshine Lake Pharma Co., Ltd.), 28 January 2015 (28.01.2015), entire text; particularly, claims; paragraph [0024] (Family: none)	4-7
P,A	WO 2016/058563 A1 (Zentiva, k.s.), 21 April 2016 (21.04.2016), entire text; particularly, claims; pages 2 to 3 & CZ 20140702 A	4-7

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2017/003073

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

(Invention 1) claims 1-3 and 6

Inventions having a special technical feature of azilsartan in a novel crystalline form.

(Invention 2) claims 4-5 and 7

Inventions having a special technical feature of a method for identifying contaminating azilsartan dimer and treating azilsartan with activated carbon.

(Continued to extra sheet)

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2017/003073

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet(2)

(Invention 1) claims 1-3 and 6

Claims 1-3 and 6 have a special technical feature of azilsartan in a novel crystalline form.

(Invention 2) claims 4-5 and 7

The inventions in claims 4-5 and 7 relate to a method for identifying contaminating azilsartan dimer and treating azilsartan with activated carbon and have a technical feature of "azilsartan" common to claim 1 identified as Invention 1.

However, the above-said technical feature cannot be considered to be a special technical feature, since the technical feature does not make a contribution over the prior art in the light of the contents disclosed in the document 1 (JP 2014-530805 A) which is cited in this international search report.

Further, there is no other same or corresponding special technical feature between these inventions.

In addition, claims 4-5 and 7 are not dependent on claim 1.

Further, claims 4-5 and 7 have no relationship such that these claims are substantially same as or equivalent to any claim classified into Invention 1.

Consequently, claims 4-5 and 7 cannot be classified into Invention 1.

Meanwhile, this international search has been prepared on the assumption that the priority dates are 28 January, 2016 with respect to the inventions of claims 1-3, 30 November, 2016 with respect to the inventions of claims 4-5 and 7, and 28 January, 2017 with respect to the invention of claim 6, respectively.



A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C07D413/10(2006.01)i											
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C07D413/10											
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの <table style="width:100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 30%;">日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2017年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2017年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2017年</td> </tr> </table>				日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2017年	日本国実用新案登録公報	1996-2017年	日本国登録実用新案公報	1994-2017年
日本国実用新案公報	1922-1996年										
日本国公開実用新案公報	1971-2017年										
日本国実用新案登録公報	1996-2017年										
日本国登録実用新案公報	1994-2017年										
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAplus/REGISTRY (STN)											
C. 関連すると認められる文献											
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号									
X Y	JP 2014-530805 A (スンシネ ルアケ プハルマ カンパニー リ ミテッド) 2014. 11. 20, 全文、とくに特許請求の範囲、段落 0031、実施例 7、図 4 & WO 2013/044816 A1, CLAIMS, [031], Ex. 7, Fig. 4 & CN 103930419 A & EP 2760859 A1 & US 2014/0371279 A1	1-3 6									
Y	RADL, Stanislav et al, Improved process for Azilsartan Medoxomil: A New Angiotensin Receptor Blocker, ORGANIC PROCESS RESEARCH AND DEVELOPMENT, 2013, 17, 77-86	4-7									
☑ C 欄の続きにも文献が列挙されている。		☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。									
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願		の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献									
国際調査を完了した日 14. 04. 2017		国際調査報告の発送日 25. 04. 2017									
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号		特許庁審査官 (権限のある職員) 東 裕子	4 P   9709								
		電話番号 03-3581-1101	内線 3492								

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	WO 2016/147120 A1 (SMILAX LABORATORIES LIMITED) 2016. 09. 22, 全文、とくに実施例7 (ファミリーなし)	4-7
Y	WO 2013/186792 A1 (MSN LABORATORIES LIMITED) 2013. 12. 19, 全文、とくに請求の範囲、実施例-13 & IN 918CH2013 A	4-7
Y	CN 105669495 A (CHONGGING LANDTOWER PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 2016. 06. 15, 全文、とくに請求の範囲、例 13 (ファミリーなし)	4-7
Y	WO 2005/080384 A2 (TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) 2005. 09. 01, 全文、とくに請求の範囲、実施例 2 & US 2005/0187269 A1 & CA 2557538 A & JP 2005-272451 A & EP 1718641 A2 & US 2006/0281795 A1 & EP 1857457 A2 & JP 2009-137974 A & US 2009/0270464 A1 & EP 2119715 A1	4-7
Y	WO 2014/020381 A1 (ALEMBIC PHARMACEUTICALS LIMITED) 2014. 02. 06, 全文、とくに請求の範囲、実施例 (ファミリーなし)	4-7
A	CN 103319473 A (HEFEI INDUSTRIAL PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 2013. 09. 25, 全文、とくに請求の範囲、実施例 1、図 1～2 (ファミリーなし)	1-3, 6
A	SHU B. et al., Synthesis of Azilsartan, Chinese Journal of Pharmaceuticals, Vol. 41, No. 12, 2010, pp. 881-883	1-3, 6
A	JP 2015-532267 A (ゼンティールバ, カー. エス. ) 2015. 11. 09, 全文、とくに請求の範囲、0014-0017 & CZ 20120663 A & WO 2014/048404 A1 & CN 104662019 A & KR 10-2015-0060733 A & MX 2015003209 A & EP 2900662 A1 & EA 201590657 A & JP 2015-532267 A & HK 1205505 A	4-7
A	WO 2013/156005 A1 (ZENTIVA, K. S.) 2013. 10. 24, 全文、とくに請求の範囲、第 2 頁～第 3 頁 & EP 2838896 A1 & CZ 20120274 A	4-7
A	CN 104316608 A (SUNSHINE LAKE PHARMA CO., LTD.) 2015. 01. 28, 全文、とくに請求の範囲、段落 0024 (ファミリーなし)	4-7

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
P, A	WO 2016/058563 A1 (ZENTIVA, K. S.) 2016.04.21, 全文、とくに請求の範囲、第2頁～第3頁 & CZ 20140702 A	4-7

## 第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1.  請求項 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
  
2.  請求項 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
  
3.  請求項 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

（発明1）請求項1-3、6  
新規結晶形のアジルサルタンであることを特別な技術的特徴とする発明

（発明2）請求項4-5、7  
アジルサルタンの二量体不純物の特定及びアジルサルタンに活性炭処理を行う方法を特別な技術的特徴とする発明

（特別ページに続く）

1.  出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2.  追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3.  出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4.  出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。

<<第 III 欄の続き>>

(発明 1) 請求項 1-3、6

請求項 1-3、6 は、新規結晶形のアジルサルタンという特別な技術的特徴を有する。

(発明 2) 請求項 4-5、7

請求項 4-5、7 は、アジルサルタンの二量体不純物の特定及びアジルサルタンに活性炭処理を行う方法に係る発明であり、発明 1 に区分された請求項 1 とは、「アジルサルタン」という共通の技術的特徴を有している。しかしながら、当該技術的特徴は、国際調査報告で引用した文献 1 (JP 2014-530805 A) の開示内容に照らして、先行技術に対する貢献をもたらすものではないから、当該技術的特徴は、特別な技術的特徴であるとはいえない。また、これらの発明の間には、他に同一の又は対応する特別な技術的特徴は存在しない。

さらに、請求項 4-5、7 は、請求項 1 の従属請求項ではない。また、請求項 4-5、7 は、発明 1 に区分されたいずれの請求項に対しても実質同一又はそれに準ずる関係にはない。

したがって、請求項 4-5、7 は発明 1 に区分できない。

なお、本国際調査は、請求項 1-3 に係る発明については 2016 年 1 月 28 日を、請求項 4-5、7 に係る発明については 2016 年 1 月 30 日を、請求項 6 に係る発明については 2017 年 1 月 28 日を、それぞれ優先日として、作成した。