



- (51) 国際特許分類 :
C07D 257/04 (2006.01)
- (21) 国際出願番号 : PCT/JP20 11/064032
- (22) 国際出願日 : 2011 年 6 月 20 日 (20.06.2011)
- (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 2010-148892 2010 年 6 月 30 日 (30.06.2010) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について) : 株式会社上クヤマ (OKUYAMA CORPORATION)
[JP/JP]; 〒7458648 山口県周南市御影町 1-1 Yamaguchi (JP).
- (72) 発明者 ; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてののみ) : 宮奥 隆行 (IMIYAOKU, Takavuki) [JP/JP]; 〒7458648 山口県周南市御影町 1-1 株式会社トクヤマ内 Yamaguchi (JP). 田中 健次 (TANAKA, Kenji) [JP/JP]; 〒7458648 山口県周南市御影町 1-1 株式会社トクヤマ内 Yamaguchi (JP). 山本 博将 (MAMOTO, Hiromasa) [JP/JP]; 〒7458648 山口県周南市御影町 1-1 株式会社トクヤマ内 Yamaguchi (JPV)
- (74) 代理人 : 高畑 靖世 (AKAHATA Yasuyo); 〒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, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, 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, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, 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, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

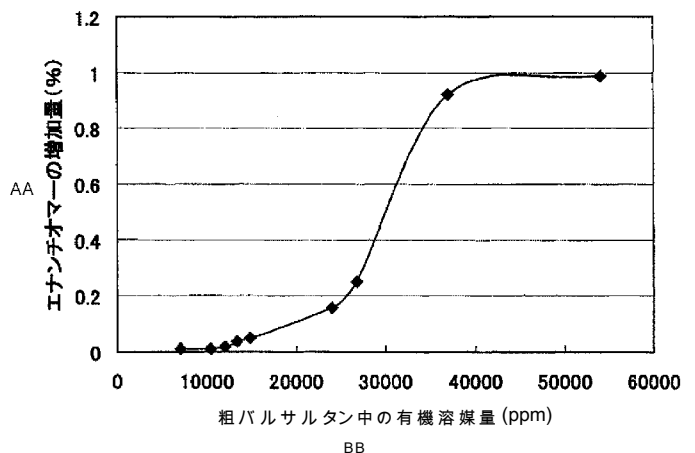
[続葉有]

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING VALSARTAN

(54) 発明の名称 : バルサルタンの製造方法

[図 1]

Fig. 1



AA... AMOUNT OF INCREASE IN ENANTIOMER (%)

BB... AMOUNT OF ORGANIC SOLVENT IN CRUDE VALSARTAN (ppm)

(57) Abstract: Disclosed is a method for producing valsartan having a valsartan enantiomer content of 0.25% or less and an organic solvent content of 1000 ppm or less, comprising drying crude valsartan having a valsartan enantiomer content of 0.20% or less and an organic solvent content of 3000-25000 ppm inclusive at a temperature of 50-65 °C. The crude valsartan is obtained by, for example, drying a wet substance of valsartan having a valsartan enantiomer content of 0.20% or less and an organic solvent content of 150000-600000 ppm inclusive obtained by depositing synthetically obtained valsartan in an organic solvent and separating the deposited crystals of valsartan at a temperature lower than 50°C.

(57) 要約: 本発明により、バルサルタンのエナンチオマー含有量が 0.20% 以下、有機溶媒含有量が 3000 ppm 以上 25000 ppm 以下の粗バルサルタンを、50 ~ 65 °C の温度で乾燥することを特徴とする、バルサルタンのエナンチオマー含有量が 0.25% 以下、有機溶媒含有量が 1000 ppm 以下のバルサルタンの製造方法が開示される。粗バルサルタンは、例えば、合成して得られるバルサルタンを有機溶媒中で析出させた後、前記析出したバルサルタンの結晶を分離することにより得られる、バルサルタンのエナンチオマー含有量が 0.20% 以下、有機溶媒含有量が 150000 ppm 以上 600000 ppm 以下のバルサルタンの湿体を、50 °C 未満の温度で乾燥することにより得られる。

晶を分離することにより得られる、バルサルタンのエナンチオマー含有量が 0.20% 以下、有機溶媒含有量が 150000 ppm 以上 600000 ppm 以下のバルサルタンの湿体を、50 °C 未満の温度で乾燥することにより得られる。



添付公開書類：

- 国際調査報告 (条約第 21 条 (3))

明 細 書

発明の名称 : バルサルタンの製造方法

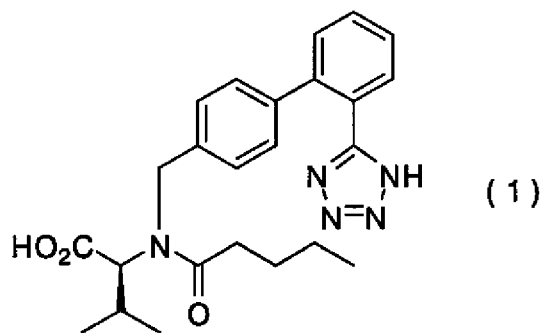
技術分野

[0001] 本発明は、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬として高血圧治療等に有用な、バルサルタンの新規な製造方法に関する。

背景技術

[0002] バルサルタンは、正式名称、N—ペンタノイル—N—[2,6-(1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イルメチル]—L—バリンであり、下記式(1)

[0003] [化1]



[0004] で示される化合物である。このバルサルタンは、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬として高血圧治療薬等に使用されている。

[0005] このバルサルタンは、高血圧治療薬製造用の原薬として使用されるので、純度を非常に高くしなければならない。従来、高純度のバルサルタンを製造することを目的として、様々な製造方法が検討されている(例えば、特許文献1~7参照)。

バルサルタンは、その化学構造、および結晶性が影響していると考えられるが、非常に溶媒をその内部に吸蔵し易い化合物である。従来、バルサルタンの内部に含有する有機溶媒の除去方法(以下、乾燥方法とも記載する)について検討されている。

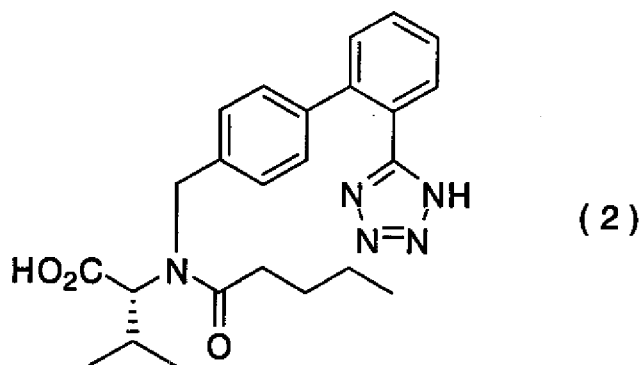
具体的には、バルサルタン内に含有する有機溶媒を5000ppm以下に低減させる乾燥方法として、以下の2つの方法が知られている。

[0006] 第1の方法は、有機溶媒中で合成して、生成する固体状の粗バルサルタンを、室温下で乾燥した後、粉碎し、更に乾燥する方法である（特許文献1参照）。より具体的に説明すると、この方法は、先ず、有機溶媒の含有量が5～20%となるまで室温下で粗バルサルタンを乾燥し、その後、乾燥した粗バルサルタンを、更に粉碎し、40～60℃で乾燥する方法である。

[0007] 第2の方法としては、合成工程を経て得られる、10%以下の有機溶媒を含む、粗バルサルタンを、（1）水中で粉碎処理した後、4～50℃で乾燥する方法、（2）25～50℃、湿度30%以上の雰囲気下で乾燥する方法、又は（3）5～60℃で長期間乾燥する方法が知られている（特許文献2参照）。より具体的に説明すると、第2の方法は、最少量で2%の有機溶媒を含むバルサルタンを上記（1）～（3）の何れかの方法で乾燥する方法である。これらの方法は、優れた乾燥方法であり、不純物であるバルサルタンの光学異性体（以下、バルサルタンのエナンチオマーと記載する）の含有量を0.10%以下に低減できる。

[0008] なお、バルサルタンのエナンチオマーは、下記式（2）

[0009] [化2]



[0010] で示される化合物である。

[0011] 上記方法は、20～60℃の温度範囲でバルサルタンを乾燥するその他の公知の乾燥方法よりも有機溶媒量を低減できるので、優れた製造方法である。しかし、本発明者等の検討によれば、上記方法等においても、バルサルタン中の有機溶媒を高度に低減させること、具体的には3000ppm未満に低減させることは困難であることが分かった。また、特許文献2に記載の方

法の場合は、水処理を必要とする場合や、湿度管理を必要とする場合があり、操作が煩雑になる点で改善の余地がある。

先行技術文献

特許文献

- [001 2] 特許文献1 : 国際公開第2006 / 058701号パンフレット
特許文献2 : 国際公開第2004 / 094391号パンフレット
特許文献3 : 欧州特許第1849777号明細書
特許文献4 : 欧州特許第1714963号明細書
特許文献5 : 特許第2749458号公報
特許文献6 : 特表2007 - 500733号公報
特許文献7 : 特表2007 — 533727号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [001 3] 上記従来の方法において、粗バルサルタンの乾燥温度を高くすると、当然のことながら、粗バルサルタンの有機溶媒含有量は低減する。しかし、乾燥温度を高くすると、不純物のエナンチオマー含有量が増加する。
- [0014] したがって、本発明の目的とするところは、有機溶媒の含有量が低く、かつ、不純物であるエナンチオマーの含有量も低い、バルサ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

- [001 5] 本発明者らは、前記課題を解決するため、鋭意研究を重ねた。本発明者らは、バルサルタンの乾燥に際し、エナンチオマーの増加量と、有機溶媒の含有量との関係に着目し、様々な検討を行った。その結果、バルサルタン中の有機溶媒の含有量が比較的多い場合に、比較的高い温度でバルサルタンを乾燥するとエナンチオマー含有量が大きく増加することを見出した。更に、比較的低い温度でバルサルタンを乾燥する場合は、有機溶媒の含有量の低減には限界があることを突き止めた。

[001 6] 上記検討結果を基礎にして更に乾燥方法の検討を行った。その結果、所定量以下の有機溶媒を含有する粗バルサルタンであって、且つ所定量以下のエナンチオマーを含有する粗バルサルタンを50～65℃で乾燥する場合は、有機溶媒を効率よく低減できることを見出した。更に、この場合は、エナンチオマーの増加を有効に抑制でき、その結果、純度の高いバルサルタンを得ることができることを見出した。本発明は、これらの成果を基礎として完成するに至ったものである。

[001 7] 本発明は、バルサルタンのエナンチオマー含有量が0.20%以下、有機溶媒含有量が3000ppm以上25000ppm以下の粗バルサルタンを、50～65℃の温度で乾燥することを特徴とする、バルサルタンのエナンチオマー含有量が0.25%以下、有機溶媒含有量が1000ppm以下のバルサルタンの製造方法である。

[001 8] また、本発明においては、前記粗バルサルタンが、合成して得られるバルサルタンを有機溶媒中で析出させた後、前記析出させたバルサルタンの結晶を分離することにより得られる、バルサルタンのエナンチオマー含有量が0.20%以下、有機溶媒含有量が150000～600000ppmのバルサルタンの湿体を、50℃未満の温度で乾燥して得られるものであることが好ましい。

[001 9] 上記方法で得られる粗バルサルタンを使用することにより、効率よく、純度の高いバルサルタンを得ることができる。

発明の効果

[0020] 本発明によれば、バルサルタンのエナンチオマー含有量が0.25%以下、有機溶媒の含有率が1000ppm以下のバルサルタンを製造できる。

[0021] 本発明によれば、従来の製造方法と比較して、バルサルタンの有機溶媒含有量を極めて少ない量に低減できる。その結果、高収率、高効率で、乾燥した高純度のバルサルタンを取得できる。バルサルタンは、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬として高血圧治療薬等に使用される。上記製造方法で得られるバルサルタンは、結晶形の変化、溶出挙動の変化を伴わない、信頼性の

高い製剤中の上記有効成分として使用することができる。

- [0022] さらに、不純物であるバルサルタンのエナンチオマーを増加させることなく、純度の高いバルサルタンを製造できる。従って、その工業的利用価値は極めて高い。

図面の簡単な説明

- [0023] [図1] 図1は、有機溶媒含有量の異なる粗バルサルタンを60℃で乾燥した場合のエナンチオマーの増加量を示すグラフである。

発明を実施するための最良の形態

- [0024] 本発明は、バルサルタンの製造方法及び高純度のバルサルタンに関するものである。本発明は、所定範囲のエナンチオマー含有量、および所定範囲の有機溶媒含有量の粗バルサルタンを準備し、該粗バルサルタンを所定範囲の温度雰囲気乾燥することにより、高純度のバルサルタンを製造することを特徴とする。

- [0025] 本発明において、乾燥するとは、乾燥の対象となる粗バルサルタンに含まれる有機溶媒量を低減する操作を指す。

- [0026] 本発明において、有機溶媒含有量は、測定の対象となるバルサルタンに含まれる有機溶媒の質量割合を指す。有機溶媒含有量は、後述する実施例に記載されるガスクロマトグラフィー（GC）による方法で測定した値である。エナンチオマーの含有量は、実施例で説明する高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で測定した。得られたクロマトグラムにおいて、バルサルタンとエナンチオマーとのピーク面積の合計に対するエナンチオマーのピーク面積の割合（面積%）をエナンチオマー含有量とした。

- [0027] バルサルタンの純度は、実施例で説明するHPLCで測定した。得られたクロマトグラムにおいて、測定試料の全ピーク面積に対するバルサルタンとバルサルタンのエナンチオマーとの合計ピーク面積の割合（面積%）をバルサルタンの純度とした。

- [0028] 以下、順を追って本製造方法を説明する。まず、乾燥の対象となる粗バルサルタンについて説明する。

[0029] (粗バルサルタン)

本発明の製造方法において、出発原料は、粗バルサルタンである。この粗バルサルタンの有機溶媒含有量は3000ppm以上25000ppm以下で、エナンチオマー含有量は0.20%以下である。

[0030] 本発明の製造方法においては、上記粗バルサルタンを、50～65℃の温度で乾燥し、バルサルタンのエナンチオマー含有量が0.25%以下、有機溶媒含有量が1000ppm以下のバルサルタンを得る。

[0031] 本発明の製造方法において使用する粗バルサルタンは、上記有機溶媒含有量、エナンチオマー含有量を満足するものであれば、特に制限はなく、任意の粗バルサルタンが使用できる。

[0032] なお、この粗バルサルタンは、最終製品に近いものであるため、純度の高いものであることが好ましい。粗バルサルタンの純度は、製造条件等により若干の差があるため一概に限定できないが、99.50%以上であることが好ましい。特に、工業的な生産、および乾燥後のバルサルタンを原薬に使用することを考慮すると、99.90%以上あることが好ましい。

[0033] (粗バルサルタンに含まれる有機溶媒)

粗バルサルタンに含まれる有機溶媒は、バルサルタンの合成に使用する有機溶媒、精製時に使用する有機溶媒等に由来する。合成や精製に使用する溶媒としては、通常、以下の有機溶媒がある。

[0034] メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロピルアルコール、1-ブタノール、2-ブタノール、ペンタノール、ヘキサノール、オクタノール等のアルコール類、ジメチルエーテル、ジエチルエーテル、エチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、ジオキサン等のエーテル類、アセトニトリル、プロピオニトリル、ブチロニトリル、イソブチロニトリル、ノレオニトリル、イソバレロニトリル、アクリロニトリル等のニトリル類、ヘキサン、ヘプタン、ペンタン、オクタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、メチルシクロヘキサン、メチルシクロヘプタン、シクロオクタン、デカリン等の脂肪族炭化

水素類、アセトン、メチルエチルケトン、3-メチル-2-ブタノン、ペンタノン、シクロペンタノン、シクロヘキサノン等のケトン類、トルエン、キシレン、エチルゼンゼン等の芳香族炭化水素類、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン等のハロゲン化芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化脂肪族炭化水素類、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、酢酸tert-ブチル等の酢酸エステル類、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類等。これらバルサルタンに含まれる溶媒は、一種類の場合や、複数の場合がある。

[0035] これらの溶媒の中でも、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロピルアルコール、1-ブタノール等のアルコール類、ジメチルエーテル、ジエチルエーテル、エチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、アセトニトリル、等のニトリル類、ヘキサン、ヘプタン、ペンタン、オクタン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン等の脂肪族炭化水素類、アセトン、メチルエチルケトン、3-メチル-2-ブタノン等のケトン類、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン等のハロゲン化芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化脂肪族炭化水素類、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル、酢酸イソブチル等の酢酸エステル類、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドンのアミド類等をバルサルタンの合成や精製に用いる場合は、得られる粗バルサルタン中の溶媒の含有量を低減させ易いので、好ましい。

[0036] さらに、これらの溶媒の中でも、粗バルサルタンの調製が容易になる点で、有機溶媒としては、酢酸エステル類、脂肪族炭化水素類、およびこれらの混合溶媒であることが好ましい。これら有機溶媒は、公知の方法で合成するバルサルタンを精製する際に好適に使用できる有機溶媒である。これら有機溶媒をバルサルタンの再結晶の際の溶媒として用いる場合は、粗バルサルタ

ンのエナンチオマー含有量を有効に低減できる。

[0037] 酢酸エステル類はバルサルタンの良溶媒として使用される。脂肪族炭化水素類はバルサルタンの貧溶媒として使用される。最終的に得られるバルサルタンの結晶性、エナンチオマーの含有量の低減、および有機溶媒の含有量の低減を考慮すると、これらの溶媒の中でも、酢酸エステル類が好ましく、酢酸エチルが最も好ましい。

[0038] 本発明製造方法においては、有機溶媒の含有量が3000ppm以上25000ppm以下の粗バルサルタンを50～65℃で乾燥する。有機溶媒含有量が25000ppmを超える粗バルサルタンを上記温度範囲内の温度で乾燥する場合は、エナンチオマーの含有量が増加するため、好ましくない。

[0039] この原因は明らかではないが、本発明者らは、以下の通り推定している。すなわち、バルサルタンに25000ppmを超える有機溶媒が含まれていると、上記温度範囲内の温度で乾燥している最中にバルサルタンは有機溶媒に溶解し易い状態になっている。その結果、バルサルタンはアモルファス状態になり、エナンチオマーに変換される。以上の考え方に従えば、乾燥を上記温度範囲内で行うこと、および乾燥前の粗バルサルタンの有機溶媒含有量の限定は、非常に重要な意味を有することが分かる。

[0040] エナンチオマー含有量の増加をより良く抑制するためには、粗バルサルタンに含まれる有機溶媒の量は、20000ppm以下が好ましく、15000ppm以下が特に好ましい。粗バルサルタンに含まれる有機溶媒量の下限は、できる限り少ないことが好ましい。しかし、製造設備上の制約、経済性等を考慮すると、粗バルサルタンに含まれる有機溶媒量の下限は、3000ppm以上であることが实际的で、4000ppm以上が好ましく、5000ppm以上がより好ましい。

[0041] なお、上記粗バルサルタンに含まれる有機溶媒含有量は、溶媒が単一有機溶媒である場合には、単一有機溶媒の含有量である。複数の溶媒が含まれる場合は、複数の有機溶媒の合計含有量である。

[0042] (粗バルサルタンに含まれるエナンチオマー)

粗バルサルタンに含まれるエナンチオマーは、不純物である。原薬等の、最終製品であるバルサルタンのエナンチオマー含有量はできる限り少ないことが望まれる。この要請に応えるため、本発明で使用する粗バルサルタンのエナンチオマー含有量は、0.20%以下であり、0.15%以下が好ましく、0.10%以下がより好ましく、0.05%以下が特に好ましい。

[0043] 粗バルサルタンのエナンチオマー含有量の下限は、理想的には0.00%（検出限界以下）である。しかし、バルサルタンの工業的な生産を考慮すると、粗バルサルタンのエナンチオマー含有量は0.01%以上が好ましく、0.02%以上がより好ましい。

[0044] 粗バルサルタン中のエナンチオマーは、バルサルタンを合成する際に生成する。このエナンチオマーは、例えば、良溶媒である酢酸エステル類を用いて結晶化させる精製方法によって、効率よく低減できる。

[0045] 本発明で使用する上記エナンチオマー含有量の粗バルサルタンを準備するためには、公知の方法でバルサルタンを合成した後、酢酸エステル類、特に、酢酸エチルを主成分とする（酢酸エチルのみでもよい）有機溶媒中でバルサルタンを結晶化させて精製すれば良い。結晶化は、バルサルタンが必要な純度になるまで、複数回繰返すことができる。この結晶化により、バルサルタン中のエナンチオマーを低減できる。結晶化としては、再結晶、晶析等の精製方法がある。

[0046] 次に、粗バルサルタンを準備する好適な方法について説明する。

[0047] （粗バルサルタンを準備する好適な方法）

本発明の製造方法においては、まず、粗バルサルタンを準備する。粗バルサルタンの準備方法としては、特に制限が無く、例えば、公知の方法で合成する方法や、市販品を購入し、必要により精製する方法がある。

[0048] 以下、バルサルタンを公知の方法で製造して、本発明の出発物質である粗バルサルタンを準備する方法について説明する。

[0049] この粗バルサルタンを準備する方法においては、まず、前記特許文献に記載される方法に従って、バルサルタンを合成し、バルサルタンの湿体を得る

。次いで、バルサルタンの湿体の有機溶媒含有量、エナンチオマー含有量を本発明で規定する範囲内になるように調節する。以下、粗バルサルタンを準備する方法を具体例で説明する。

[0050] [湿体の製造]

特許文献 6 に記載される方法を参考にする場合は、以下のようにしてバルサルタンを合成する。まず、特許文献 6 に記載される各種の製造工程を経てバルサルタンを合成し、定法により、得られる反応混合物からバルサルタンを分離する。得られるバルサルタンは、反応の際に用いる有機溶媒を多量に含む固体である。

[0051] 次に、分離したバルサルタンを酢酸エチル等の有機溶媒を用いて晶析する。得られるバルサルタンの結晶は、晶析の際に用いる有機溶媒を含む固体状の湿体である。このバルサルタンの湿体の内部に吸蔵されている有機溶媒の含有量は 2 5 0 0 0 p p m を超えている。

[0052] なお、上記晶析についての更なる詳細な具体例を以下に記載する。この例においては、まず、上記分離したバルサルタンを 5 0 ℃ で酢酸エチルに溶解させる。次いで、1 0 ℃ に冷却することによりバルサルタンが析出する。固液分離を行い、酢酸エチルを含むバルサルタンの湿体を取得する。

[0053] 他の具体例としては、特許文献 2 に記載の方法でエナンチオマーが少ないバルサルタンを合成し、そのバルサルタンを上記と同様にして再結晶して湿体を得る。

[0054] バルサルタンの湿体（以下、単に「湿体」と記載する場合もある）のエナンチオマーの含有量は 0 . 2 0 % 以下が好ましい。最終的に得られる精製バルサルタンの純度をより高くするためには、該湿体に含まれるエナンチオマーの含有量は、0 . 1 5 % 以下がより好ましく、0 . 1 0 % 以下が更に好ましく、0 . 0 5 % 以下が特に好ましい。

[0055] バルサルタンの湿体のエナンチオマーの含有量を上記範囲内にする方法としては、有機溶媒中で結晶化して精製する方法が好ましい。結晶化を繰返すことにより、エナンチオマーの含有量を上記範囲内に行うことができる。結

晶化に使用する有機溶媒は酢酸エステル類、特に、酢酸エチルを使用することが好ましい。

[0056] なお、この湿体のエナンチオマーの含有量の下限は、上記粗バルサルタンのエナンチオマー含有量の下限と同じであることが好ましく、具体的には、0.00%（検出限界以下）であることが好ましい。しかし、工業的な生産の場合を考慮すると、0.01%以上であることが望まれ、さらに0.02%以上であることが望まれる。

[0057] 湿体におけるバルサルタンの純度は、上記粗バルサルタンの純度と同じ範囲であることが好ましい。具体的には、純度は99.50%以上であることが好ましく、工業的な生産等を考慮すると、99.90%以上であることがより好ましい。

[0058] 上記湿体は、前述のように、バルサルタンを有機溶媒中で結晶化させた後、固液分離して得られる固体である。従って、通常、上記湿体の有機溶媒含有量は、150000ppm以上600000ppm以下である。ただし、少し乾燥、又は放置すれば、該有機溶媒含有量は、150000ppm以上500000ppm以下となる。

[0059] [湿体の乾燥]

上記、エナンチオマー含有量が0.20%以下、有機溶媒含有量が150000ppm以上600000ppm以下、純度が99.50%以上である上記湿体を乾燥することにより、有機溶媒量を低減させて、本発明において使用する粗バルサルタンを得る。乾燥に際しては、エナンチオマーの増加を最小限に抑制する。

[0060] 湿体は、なるべく早く、有機溶媒含有量が25000ppm以下の粗バルサルタンに誘導することが好ましい。最も好ましい態様は、合成したバルサルタンの結晶を有機溶媒から析出させ、該有機溶媒と結晶とを分離して得られる上記湿体を、保存することなく、そのまま乾燥して有機溶媒含有量が25000ppm以下である粗バルサルタンに導くことが好ましい。

[0061] この方法が好ましい理由は明らかではない。しかし、本発明者らは、以下

のように考えている。即ち、上記湿体を得た後、湿体を保存することなく、連続して乾燥を行って粗バルサルタンに導くことにより、バルサルタンの結晶表面が残留する溶媒によって溶解することを抑制し、更には塊状となるのを防止できる。その結果、有機溶媒含有量がより低減された粗バルサルタンを製造できる。

[0062] 本発明者等の検討によれば、バルサルタンを高い温度で取り扱うと、エナンチオマーは増加する傾向にあることが分かった。特に、バルサルタンに残留する有機溶媒量が多い場合には、その傾向が著しく高まることが分かった。

[0063] 図1は、それぞれ有機溶媒含有量の異なる粗バルサルタンを60℃で乾燥した際の、粗バルサルタン中の有機溶媒含有量とエナンチオマーの増加量との関係を示すグラフである。図1から、粗バルサルタン中の有機溶媒含有量が25000ppmを超えると、エナンチオマーの増加量が急激に増加することが分る。

[0064] グラフのデータを考慮すれば、通常150000ppm以上の有機溶媒を含有する上記湿体を乾燥して粗バルサルタンを得るには、なるべく低い温度下で乾燥することが好ましいことが分る。本発明者等の検討によれば、50℃未満の温度で乾燥することにより、エナンチオマーを増加させずに、有機溶媒を低減させて、粗バルサルタンを得ることができる。

[0065] エナンチオマーの増加量をより低減させるためには、乾燥温度は45℃以下が好ましい。また、乾燥温度の下限は、特に制限されるものではないが、0℃以上であることが好ましく、10℃以上であることがさらに好ましい。短時間で有機溶媒を低減するためには、乾燥温度は35℃以上が好ましい。なお、上記乾燥温度は、湿体を乾燥する際の雰囲気温度である。

[0066] 上記温度範囲で効率よく湿体から有機溶媒を低減するためには、結晶の析出に使用する有機溶媒は、酢酸エステル類、特に酢酸エチルが好ましい。

[0067] 上記湿体を上記温度範囲で乾燥する場合、その雰囲気は、特に制限されるものではないが、空気や不活性雰囲気下で行うことが好ましく、特に窒素雰

囲気下、または減圧下で行うことが好ましい。特に、湿体の状態で存在する期間を短くし、同時に生産性を高めるために、乾燥は減圧下に行うことが好ましい。減圧下で乾燥する場合、乾燥時間は、3～100時間であり、好ましくは8～50時間である。減圧度は、乾燥する装置の構造、湿体に含まれる有機溶媒量、乾燥時間（処理時間）等に応じて適宜決定すれば良く、通常0.01～100mmHgが好ましい。

[0068] 減圧下、上記温度範囲で湿体を乾燥して粗バルサルタンを得る乾燥機としては、公知の乾燥機が挙げられる。例えば、コニカルドライヤー、棚段乾燥機が好ましく、これを使用することにより、効率よく湿体の乾燥ができる。

[0069] 上記の方法に従って操作することにより、効率よく、不純物としてバルサルタンのエナンチオマー含有量が0.20%以下、有機溶媒含有量が3000ppm以上25000ppm以下の粗バルサルタンを得ることができる。なお、この場合、粗バルサルタンの純度は、前記の通り、99.50%以上であることが好ましい。

[0070] 本発明の最大の特徴は、上記粗バルサルタンを50～65℃の温度で乾燥する点にある。次に、この粗バルサルタンの乾燥方法について説明する。

[0071] （粗バルサルタンの乾燥方法）

本発明においては、エナンチオマー含有量が0.20%以下、有機溶媒含有量が3000ppm以上25000ppm以下の粗バルサルタンを50～65℃の温度範囲内で乾燥する。エナンチオマー含有量が0.20%以下の粗バルサルタンを使用することにより、最終的に得られるバルサルタン（以下、精製バルサルタンと記載する場合がある）に含まれるエナンチオマーの含有量を低減できる。

[0072] 更に、有機溶媒含有量が3000ppm以上、25000ppm以下の粗バルサルタンを使用し、50～65℃の温度範囲内の温度で乾燥するので、エナンチオマーの増加を抑制しつつ、短時間に粗バルサルタンの有機溶媒含有量を低減できる。前記の通り、有機溶媒含有量が25000ppmを超える粗バルサルタンを使用する場合は、50～65℃の温度内で乾燥しても、

精製バルサルタンのエナンチオマー含有量の増加を抑制することができない。

[0073] 上記粗バルサルタンを50℃未満の温度で乾燥する場合は、有機溶媒を十分に低減できないため、好ましくない。一方、65℃を超える温度で粗バルサルタンを乾燥する場合は、粗バルサルタンの有機溶媒含有量が25000 ppm以下になっても、精製バルサルタンのエナンチオマー含有量が増加するので好ましくない。

[0074] 効率よく、精製バルサルタンの有機溶媒含有量、およびエナンチオマー含有量を低減するためには、粗バルサルタンの乾燥温度は、55～65℃がより好ましく、55～60℃がさらに好ましい。なお、この乾燥温度は、粗バルサルタンを乾燥する際の雰囲気温度である。

[0075] 上記粗バルサルタンを上記温度範囲で乾燥する場合、その雰囲気は、特に制限されるものではないが、窒素雰囲気下、減圧下であることが好ましい。粗バルサルタンを短時間で乾燥する必要がある場合は、減圧下で乾燥することが好ましい。減圧下で乾燥する場合、減圧度は、乾燥する装置の構造、湿体に含まれる有機溶媒量、乾燥時間等に応じて適宜決定される。

[0076] 通常、減圧度は、0.01～100 mmHgが好ましい。なお、この減圧下で乾燥する場合、乾燥時間は、所望とする精製バルサルタンの有機溶媒含有量に応じて適宜決定すればよいが、通常、3～100時間であり、好ましくは3～50時間である。

[0077] 減圧下、上記温度範囲で粗バルサルタンを乾燥するために使用する乾燥機としては、公知の乾燥機が挙げられる。例えば、コニカルドライヤー、棚段乾燥機が好ましく、これを使用することにより、効率よく粗バルサルタンの乾燥ができる。

[0078] (乾燥されたバルサルタン)

上記のように乾燥して得られる精製バルサルタンの有機溶媒含有量は、通常1000 ppm以下、好ましくは500 ppm以下である。なお、精製バルサルタンの有機溶媒含有量の下限は、0 ppm (検出限界以下) であるこ

とが最も好ましい。しかし、工業的なバルサルタンの生産においては、通常、有機溶媒含有量は20 ppm以上である。

[0079] 精製バルサルタンのエナンチオマー含有量は、0.25%以下で、0.20%以下が好ましく、0.10%以下が特に好ましい。なお、精製バルサルタンのエナンチオマー含有量の下限は、0.00%（検出限界以下）であることが最も好ましい。しかし、工業的なバルサルタンの製造においては、通常、エナンチオマー含有量は0.01%以上である。

[0080] 精製バルサルタンの純度は、使用する粗バルサルタンの純度に依存するため、一概に定義できない。しかし、本発明の製造方法によれば、精製バルサルタンの純度は99.50%以上であり、好ましくは99.90%以上である。

[0081] 本発明の製造方法により得られる精製バルサルタンは、上記の通り、有機溶媒含有量が少なく、且つエナンチオマー含有量も非常に少なく、純度が高いものである。本精製バルサルタンは、必要に応じて粉碎し、好適にアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬として高血圧治療薬等に使用することができる。

[0082] 以下、実施例によって本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例によって何ら限定されるものではない。

[0083] (有機溶媒含有量の測定)

有機溶媒含有量はガスクロマトグラフィー (GC) により測定した。予め作製した検量線を用いて、有機溶媒含有量を定量した。含有量は、ppm(質量基準)で表示した。

使用した装置、測定条件を以下に記載した。

装置 : アジレント製6890N

検出器 : 水素炎イオン化検出器

カラム : 内径0.53mm、長さ30mのフューズドシリカ管の内面にガスクロマトグラフィー用ポリエチレングリコールを厚さ3μmで被覆したキャピラリーカラム。

カラム温度 : 注入後 35℃ 6 分、その後毎分 30℃ で 90℃ まで昇温し、90℃ で 3 分間維持した。更に、毎分 35℃ で 230℃ まで昇温し、更に 3 分間維持した。

カラム圧力 : 注入後 3 p s i で 8.5 分、その後毎分 1 p s i で 6 p s i まで圧力を上げ、6 p s i で 8.5 分間維持した。

測定条件は、注入口温度 (200℃)、検出器温度 (250℃)、キャリアーガス (ヘリウム)、スプリット (1/10) であった。

[0084] なお、上記測定は、対象となるバルサルタンを溶媒に溶解して実施する。

バルサルタンの溶解に用いる溶媒は、検出しようとする有機溶媒と上記測定条件で分離できるものであればよい。今回の測定には、バルサルタンを溶解する溶媒として、ジメチルホルムアミドを使用した。

[0085] (バルサルタンの純度の測定)

バルサルタンの純度は、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を用いて測定した。以下に装置、測定条件を記載した。

装置 : ウォーターズ社製 2695

検出器 : 紫外吸光光度計 (ウォーターズ社製 2489)

検出波長 : 225 nm

カラム : 内径 4.6 mm、長さ 15 cm のステンレス管カラム。充填剤は、5 μm の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルであった。

移動相 : アセトニトリル 500 mL、水 500 mL と酢酸 1 mL の混合溶液。

測定条件は、移動相流速 (毎分 1 mL)、カラム温度 (35℃ 付近の一定温度) であった。

[0086] (エナンチオマー含有量の測定)

エナンチオマーの含有量は、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により測定した。装置、測定条件を以下に記載した。

装置 : ウォーターズ社製 2695

検出器 : 紫外吸光光度計 (ウォータース社製 2489)

検出波長 : 230 nm

カラム : 内径 4.6 mm、長さ 25 cm のステンレス管カラム。充填剤は、5 μ m のセルロースカルバメート誘導体がコーティングされた液体クロマトグラフィー用シリカゲルであった。

移動相 : ヘキサン 850 mL、2-プロパノール 150 mL とトリフルオロ酢酸 1 mL の混合溶液。

測定条件は、移動相流速 (毎分 0.8 mL)、カラム温度 (35℃ 付近の一定温度) であった。

[0087] 製造例 1

(バルサルタンの湿体の製造)

特許文献 6 に従い、バルサルタンを合成し、その湿体を製造した。

還流冷却器付のフラスコに、メタノール 1400 mL を入れ、N- { [2'- (1-トリフエニルメチルーテトラゾール-5-イル) ビフエニル-4-イル] メチル } -N-バレリル-L-パリンベンジルエステル 660 g を添加した。フラスコを加熱して、メタノールの還流下で同エステルを溶解させた。更に、8 時間還流させ、同エステルの脱トリチル化を行った。次に、Pd-C 触媒 75 g (3%、50% 含水) をフラスコに加えた。40℃ で 16 時間、水素雰囲気下 (0.1 MPa) で還元反応を行うことにより、同エステルの脱ベンジル化を行い、バルサルタンを合成した。

[0088] 薄層クロマトグラフィー (以後、TLC と呼ぶ) により反応が進行したことを確認後、反応溶液をろ過して Pd-C 触媒を除去し、濾液を濃縮した。

濾液を濃縮して得られた残渣にイソプロピルアルコール 200 mL 及びイオン交換水 800 mL を加えた後、10 質量% 水酸化カリウム水溶液 1350 mL で pH を 8 に調整した。各回についてトルエン 750 mL を用いて 2 回抽出操作を行った。その後、水層に酢酸エチル 1250 mL を添加し、更に濃塩酸 200 mL を用いて pH = 1 に調整した。

[0089] 有機層を分離後、水層に酢酸エチル 600 mL を加え、逆抽出した。酢酸エチルからなる有機層を合わせ、イオン交換水 250 mL で2回水洗した。水洗した有機層を50℃で減圧下に濃縮し、濃縮物（主にバルサルタン）を取得した。

[0090] 続いて、この濃縮物に酢酸エチル 1200 mL を加え、50℃で濃縮物を溶解させた。10℃に冷却後、1時間熟成した。析出した結晶を固液分離した。得られた結晶を酢酸エチルを用いて2回再結晶し、バルサルタンの湿体 150 g（収率28%）を取得した。再結晶の方法は、上記濃縮物から結晶を取り出した方法と同様の方法であった。

[0091] 得られたバルサルタンの湿体をHPLCで分析した。バルサルタンの純度は99.96%であり、エナンチオマー含有量は0.03%であった。GCで有機溶媒の含有量を確認した。酢酸エチルの含有量は510350 ppmであった。

[0092] 実施例 1

（粗バルサルタンの準備）

製造例1で得られたバルサルタンの湿体40gを、内径20cmのガラス製シャーレに入れ、棚段乾燥機で減圧下（10 mmHg）、40℃で、10時間乾燥し、粗バルサルタンを準備した。HPLC分析で粗バルサルタンの純度を測定したところ、バルサルタン 99.96%、エナンチオマー含有量 0.03%、また、GCにより有機溶媒含有量を分析したところ、酢酸エチル含有量 10410 ppmであった。

[0093] （粗バルサルタンの乾燥）

前記粗バルサルタンを棚段乾燥機で減圧下（10 mmHg）、60℃で10時間乾燥して粗バルサルタンを得た。HPLC分析で純度を測定したところ、バルサルタン 99.96%、エナンチオマー 0.04%、また、GCにより有機溶媒量を分析したところ酢酸エチル含有量 178 ppmであった。

[0094] 実施例 2～7

実施例 1 の粗バルサルタンを準備する際の乾燥温度と時間、および粗バルサルタンを乾燥する際の乾燥温度と時間を代えた以外は実施例 1 と同様の方法で精製バルサルタンを製造した。その結果を表 1 に示した。

[0095]

[表1]

表 1

実施例								
	2	3	4	5	6	7	8	
粗バルサルタ ンの準備	乾燥温度 (℃)	40	40	25	35	40	25	
	乾燥時間 (時間)	10	10	50	25	5	25	
	純度 (%)	99.96	99.96	99.96	99.96	99.96	99.96	
	エナンチオマ ー (%)	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	
	有機溶媒量 (ppm)	10410	10410	14835	12080	13400	23980	
粗バルサルタ ンの乾燥 (精製バルサ ルタン)	乾燥温度 (℃)	50	65	60	60	60	60	
	乾燥時間 (時間)	30	10	10	10	10	10	
	純度 (%)	99.96	99.96	99.96	99.96	99.96	99.96	
	エナンチオマ ー (%)	0.03	0.09	0.08	0.04	0.07	0.03	0.19
	有機溶媒量 (ppm)	443	103	450	243	489	127	660

[0096] 比較例 1 ～ 6

実施例 1 の粗バルサルタンを準備する際の乾燥温度と時間、および粗バルサルタンを乾燥する際の乾燥温度と時間を代えた以外は実施例 1 と同様の方法でバルサルタンを製造した。その結果を表 2 に示した。

[0097]

[表2]

表 2

		比較例					
		1	2	3	4	5	6
粗バルサルタ ンの準備	乾燥温度 (℃)	40	40	25	40	25	60
	乾燥時間 (時間)	10	10	20	2	10	8
	純度 (%)	99.96	99.96	99.96	99.96	99.96	99.96
	エナンチオマ ー (%)	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	3.01
	有機溶媒量 (p p m)	10410	10410	26800	37009	53984	12400
粗バルサルタ ンの乾燥 (精製バルサ ルトン)	乾燥温度 (℃)	40	70	60	60	60	60
	乾燥時間 (時間)	30	10	10	10	10	10
	純度 (%)	99.96	99.96	99.96	99.96	99.96	99.96
	エナンチオマ ー (%)	0.03	0.39	0.29	0.95	1.02	3.04
	有機溶媒量 (p p m)	3003	111	610	780	1134	507

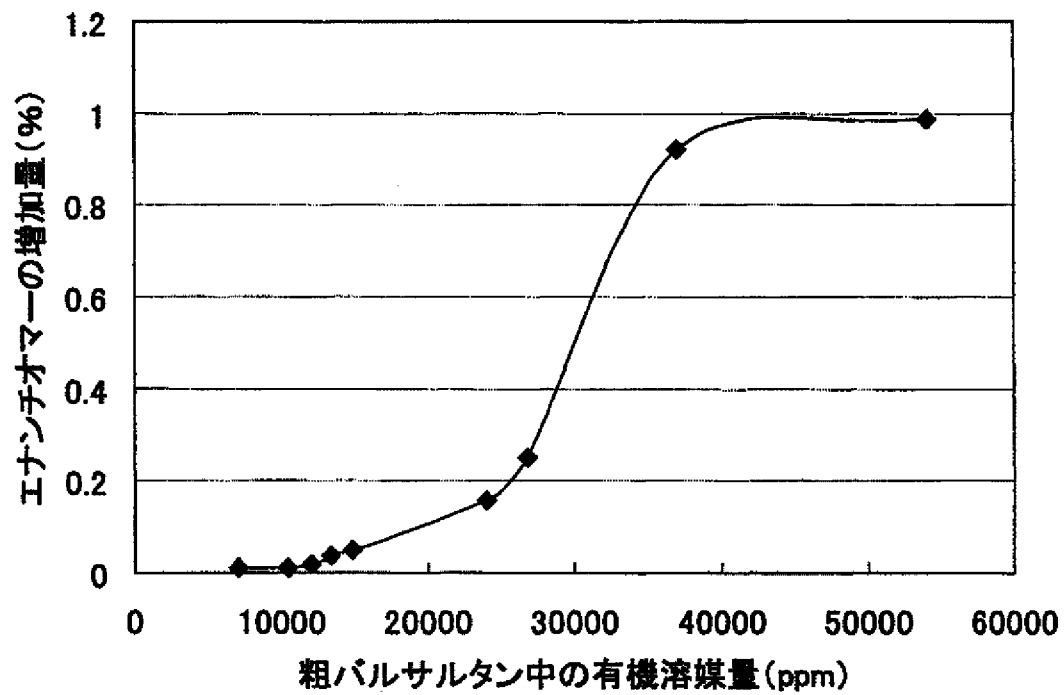
[0098] 上記実施例および比較例の内、粗バルサルタンの乾燥温度が60℃の場合を
取出し、粗バルサルタンに含まれる有機溶媒量と乾燥後のエナンチオマーの
増加量との関係を図1に示した。有機溶媒含有量が25000ppmを超える
粗バルサルタンを乾燥した比較例3～5においては、有機溶媒量が250
00ppm以下の粗バルサルタンを同じ乾燥条件で乾燥した実施例4～8よ
りも、明らかにエナンチオマーの増加量が多かった。

請求の範囲

- [請求項1] バルサルタンのエナンチオマー含有量が0.20%以下、有機溶媒含有量が3000ppm以上25000ppm以下の粗バルサルタンを、50～65℃の温度で乾燥することを特徴とする、バルサルタンのエナンチオマー含有量が0.25%以下、有機溶媒含有量が1000ppm以下のバルサルタンの製造方法。
- [請求項2] 粗バルサルタンが、合成して得られるバルサルタンを有機溶媒中で析出させた後、前記析出させたバルサルタンの結晶を分離することにより得られる、バルサルタンのエナンチオマー含有量が0.20%以下、有機溶媒含有量が150000ppm以上600000ppm以下のバルサルタンの湿体を、50℃未満の温度で乾燥して得られるものである請求項1に記載のバルサルタンの製造方法。
- [請求項3] 有機溶媒が酢酸エステル類である請求項1又は2に記載のバルサルタンの製造方法。
- [請求項4] 乾燥が、減圧下の窒素雰囲気中で行われる請求項1又は2に記載のバルサルタンの製造方法。
- [請求項5] 粗バルサルタンの純度が99.50%以上である請求項1又は2に記載のバルサルタンの製造方法。
- [請求項6] バルサルタンのエナンチオマー含有量が0.25%以下、有機溶媒含有量が1000ppm以下であるバルサルタン。
- [請求項7] バルサルタンの純度が99.50%以上である請求項6に記載のバルサルタン。

[図1]

Fig. 1



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT / JP2 011 / 064032

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C 07D25 7/04 (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)

C 07D257 / 04

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

Jitsuyo	Shinan	Koho	1922-1	996	Jitsuyo	Shinan	Toroku	Koho	1996-2011
Kokai	Jitsuyo	Shinan	Koho	1971-2011	Toroku	Jitsuyo	Shinan	Koho	1994-2011

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

CAPLUS / REGISTRY (STN), JST Plus / JME DPlus / JST 7580 (JDreaml I)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO 2006 / 058701 A1 (KRKA D.D. Novo Mesto), 08 June 2006 (08.06.2006), page 18, line 31 to page 20, line 8; example s 4, 6 to 8; claims 18 to 20; compound (I) & EP 1661891 A1 & EP 1831186 A1	6 - 7 1 - 5
X Y	WO 2004 / 094391 A2 (Teva Pharmaceutical Industries LTD.), 04 November 2004 (04.11.2004), claims 1 to 17; page 14, lines 31 to 33; page 15, line 30 to page 16, line 16; example 5 (VLS - 00), 7, 11, 16, 17, 20 to 22 & US 2004 / 242661 A1 & US 2005 / 059827 A1 & EP 1556363 A2 & US 7199144 B2 & US 2008 / 275096 A1	6 - 7 1 - 5



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

"I" 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

19 August, 2011 (19.08.11)

Date of mailing of the international search report

30 August, 2011 (30.08.11)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2 011/064032

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	KUMAR, S. et al, New and Improved Manufacturing Process for Valsartan, Organic Process Research & Development, 2009, Vol. 13, No. 6, p. 1185-9 page 1189, compound (1), paragraph of manufacture, table 2, page 1185, right column, lines 1 to 10	6- 7 1- 5
X Y	Preparation of (S)-N-(1-carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine, I.P.com Journal, 2009, No. 9(5B), 47 (No. IPCOM000183075D) entire text, particularly, paragraphs [0011] to [0015], examples 5, 7, paragraph [0001]	6- 7 1- 5
X A	EP 1849777 A1 (Inke, S.A.), 31 October 2007 (31.10.2007), paragraphs [0032], [0041]; compound I & WO 2008/148599 A2 & WO 2008/148599 A3	6- 7 1- 5
X A	EP 1714963 A1 (IPCA Laboratories Ltd.), 25 October 2006 (25.10.2006), paragraphs [0049] to [0051]; examples 10 to 12; compound IV & US 2006/281801 A1	6- 7 1- 5
X A	CN 101367772 A (Beijing Second Pharmaceutical Co., Ltd.), 18 February 2009 (18.02.2009), scheme 2 (VLSI-A); table 1; example 2; scheme 1 (VLS) (Family: none)	6- 7 1- 5

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07D257/04 (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 (I P C))

Int.Cl. C07D257/04

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

日本国実用新案公報	1 9 2 2 -
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 -
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2

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) , JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDream)

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	W0 2006/058701 AI (KRKA D.D. Novo Mesto) 2006. 06. 08, & EP 1661891 AI & EP 1831186 AI 18 頁 31 行 ~ 20 頁 8 行、実施例 4 ,6-8、請求項 18-20、化合物 (I)	6 - 7 1 - 5
X Y	W0 2004/094391 A2 (Teva Pharmaceutical Industries LTD) 2004. 11. 04, & US 2004/242661 AI & US 2005/059827 AI & EP 1556363 A2 & US 7199144 B2 & US 2008/275096 AI 請求項 1-17、14 頁 31~33 行、15 頁 30 行 ~ 16 頁 16 行、 実施例 5 (VLS- 00) ,7 ,11 ,16 ,17 ,20-22	6 - 7 1 - 5

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

IA」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

IE」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

IL」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)

IΘ」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

IP」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

IX」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

IY」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

I&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

1 9 . 0 8 . 2 0 1 1

国際調査報告の発送日

3 0 . 0 8 . 2 0 1 1

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

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)

瀬下 浩一

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 2

4 P

4 6 6 9

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
X Y	KUMAR, S. et al, New and improved Manufacturing Proces s for Val sartan, Organi c Proces s Research & Development, 2009 , Vol. 13 , No. 6 , p. 1185-9 1189 頁化合物 (I) の製造の項、Table2 、1185 頁右欄 1〜10 行	6 - 7 1 - 5
X Y	Preparat ion of (S) - N- (1- carboxy- 2- metnyl- prop- 1- YL) - N- pentanoyl - N- [2' - (1H-tetrazol-5-yl) biphenyl-4-ylmethyl] amine, IP. com Journal , 2009 , No. 9 (5B) , 47 (No. IPCOM000 183075D) 全文、特に [00 11] 〜[00 15] 、実施例 5 ,7、[000 1]	6 - 7 1 - 5
X A	EP 1849777 A1 (Inke, S. A.) 2007. 10. 31 , & w0 2008/148599 A2 & w0 2008/148599 A3 [0032] 、[0041]、化合物 I	6 - 7 1 - 5
X A	EP 1714963 A1 (IPCA Laboratori es Limi ted) 2006. 10. 25, & US 2006/28 180 1 A1 [0049] 〜[005 1]、実施例 10- 12、化合物 IV	6 - 7 1 - 5
X A	CN 101367772 A (Bei jing Second Pharmaceut ical Co. , Ltd.) 2009. 02. 18, (フアミリーなし) スキーム 2 (VLSI- A)、表 1、実施例 2、スキーム I (VLS)	6 - 7 1 - 5