

(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
2018年1月11日(11.01.2018)



(10) 国際公開番号

WO 2018/008219 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 235/26 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61K 31/4245 (2006.01) C07D 413/10 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2017/014529

(22) 国際出願日: 2017年4月7日(07.04.2017)

(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 2016-133605 2016年7月5日(05.07.2016) JP
特願 2016-138165 2016年7月13日(13.07.2016) JP
特願 2016-219237 2016年11月9日(09.11.2016) 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))

(54) Title: AZILSARTAN INTERMEDIATE, AZILSARTAN, METHOD FOR PRODUCING AZILSARTAN INTERMEDIATE, AND METHOD FOR PRODUCING AZILSARTAN

(54) 発明の名称: アジルサルタン中間体、アジルサルタン、及びこれらの製造方法

(57) Abstract: The present invention provides: a method for producing an amidoxime compound, wherein a nitrile compound and hydroxylamine and/or an acid salt of hydroxylamine are reacted with each other in a reaction solvent that contains an alcohol having 2-7 carbon atoms; a method for producing an azilsartan alkyl ester, wherein a compound containing an ester-protecting group is subjected to a cyclization reaction in a reaction solvent that contains an alcohol having 1-8 carbon atoms; a method for producing an azilsartan alkyl ester, wherein an azilsartan alkyl ester is crystallized in acetone or in a mixed solvent of acetone and an alcohol; and a method for producing azilsartan, wherein an azilsartan alkyl ester is hydrolyzed.

(57) 要約: 本発明により、ニトリル化合物と、ヒドロキシルアミン及び／又はヒドロキシルアミン酸塩とを、炭素数2～7のアルコールを含む反応溶媒中で反応させるアミドキシム化合物の製造方法; エステル保護基含有化合物を炭素数1～8のアルコールを含む反応溶媒中で環化反応を行うアジルサルタンアルキルエステルの製造方法; アジルサルタンアルキルエステルのアセトン又はアセトンとアルコールとの混合溶媒中で結晶化させるアジルサルタンアルキルエステルの製造方法; アジルサルタンアルキルエステルを加水分解するアジルサルタンの製造方法が提供される。



WO 2018/008219 A1

明 細 書

発明の名称：

アジルサルタン中間体、アジルサルタン、及びこれらの製造方法

技術分野

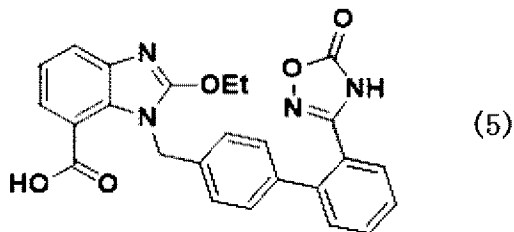
[0001] 本発明は、アジルサルタン中間体、アジルサルタン、及びこれらの製造方法に関する。

より具体的には、アジルサルタン中間体である、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)ビフェニル-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、及びアルキル 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)ビフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボキシラート；アジルサルタンである、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)ビフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボン酸、及びこれらの製造方法に関する。

背景技術

[0002] 下記式(5)

[0003] [化1]

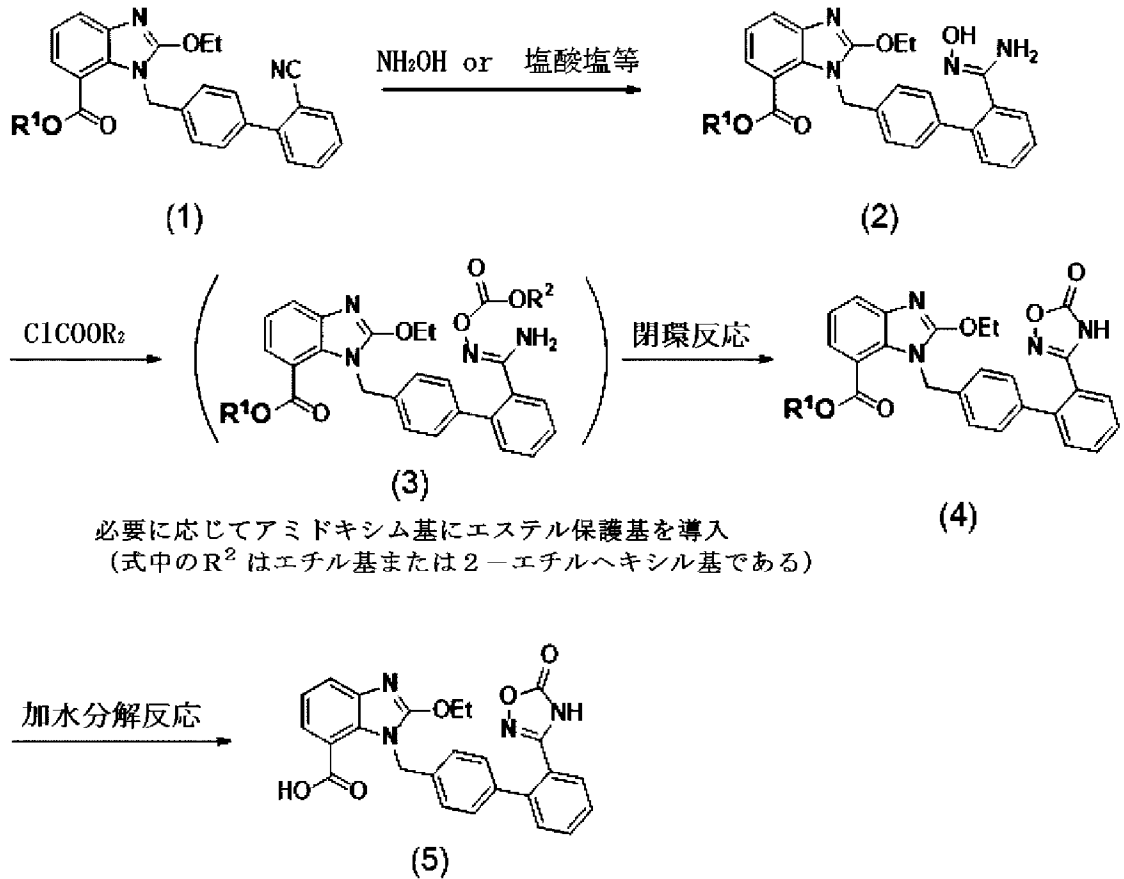


[0004] で示されるアジルサルタン（別名：1-[[2'-(4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)[1,1'-ビフェニル-4-イル]メチル]-2-エトキシ-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸）は、アンジオテンシンII受容体拮抗薬として優れた効果を示

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] このアジルスルタンは、以下のような製造方法で合成されている。

[0006] [化2]



[0007] すなわち、先ず、前記式(1)で示されるアルキル 1-[(2'-シアノピフェニル-4-イル)メチル]-2-エトキシベンズイミダゾール-7-カルボキシラート（以下、単に、「ニトリル化合物」とする場合もある）に、ヒドロキシルアミン、及び／又はヒドロキシルアミン酸塩を反応させて、前記式(2)で示されるアルキル 2-エトキシ-1-[[2'-（ヒドロキシ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）を製造する。

[0008] 次に、アミドキシム化合物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した前記式(3

)で示されるアルキル 2-エトキシ-1-[[2'-(アルキロキシ-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(4)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。

[0009] 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(5)で示されるアジルスルタンを製造する(例えば、特許文献1~3、非特許文献1参照)。

[0010] アジルスルタンのような原薬は、不純物を低減することが望まれている。しかしながら、前記の通り、多くの工程を経て製造されているため、各工程において、目的物とは異なる不純物が生成される場合がある。この不純物は、目的物と構造が似ているため、その量が多くなると精製等が非常に難しくなる。そのため、原薬を製造する場合においては、中間体の製造であっても、不純物を低減することが望まれている。

先行技術文献

特許文献

- [0011] 特許文献1: 特許26459962号公報
特許文献2: 特表2014-506898号公報
特許文献3: 特表2014-505097号公報
特許文献4: 特表2014-530805号公報

非特許文献

- [0012] 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

発明の概要

発明が解決しようとする課題

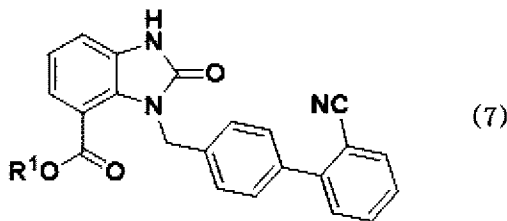
[0013] (1) 本発明の第1の課題

本発明者等の検討によれば、前記式(2)で示されるアミドキシム化合物を製造する際に、従来技術においては、以下の点で改善の余地があることが分かった。

[0014] 例えば、特許文献1では、ヒドロキシルアミン塩酸塩を使用し、塩基としてナトリウムメトキシドの存在下、ジメチルスルホキシドの反応溶媒中で反応を実施している。この方法によれば、主生成物は、

下記式(7)

[0015] [化3]

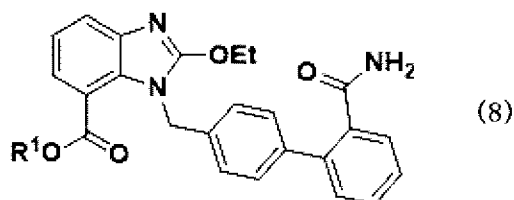


[0016] で示されるニトリル化合物のデスエチル体（以下、単に、「ニトリルデスエチル体」とする場合もある）であり、前記アミドキシム化合物の生成割合は少ない。

[0017] また、非特許文献1に記載の方法では、ヒドロキシルアミン塩酸塩を使用し、塩基としてトリエチルアミンのような有機塩基の存在下、ジメチルスルホキシドの反応溶媒中で反応を実施している。本発明者等の検討によれば、この方法においては、前記アミドキシム化合物の生成割合は増加する。しかしながら、同時にアミドキシム体と同等量の

下記式(8)

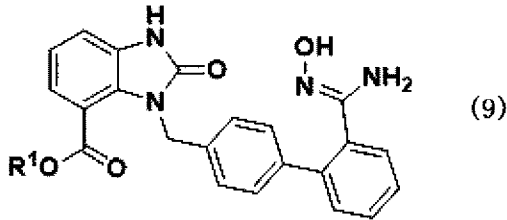
[0018] [化4]



[0019] で示されるアミド体（以下、単に、「アミド体」とする場合もある）が副生することが分かった。さらに、反応時間を長くすると、

下記式（9）

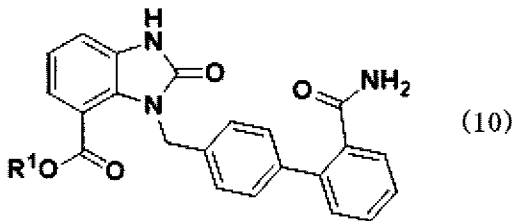
[0020] [化5]



[0021] で示されるアミドキシム化合物のデスエチル体（以下、単に、「アミドキシムデスエチル体」とする場合もある）、および

下記式（10）

[0022] [化6]



[0023] で示されるアミド体のデスエチル体（以下、単に、「アミドデスエチル体」とする場合もある）が増加する傾向にあることが分かった。

[0024] 特許文献2に記載の方法では、ヒドロキシルアミンの水溶液を使用し、ジメチルスルホキシドのような非プロトン性極性溶媒等の反応溶媒中で反応を実施している。本発明者等の検討によれば、この方法においては、前記アミド体が低減され、目的とするアミドキシム化合物を増加することができる。しかしながら、この方法においても、前記アミドキシム化合物の純度は70%程度であり、前記アミド体が10%程度含まれる。本発明者等の検討によれば、前記アミドキシム化合物を結晶として反応系から取り出した場合であ

っても、前記アミドキシム化合物の純度は約85%程度であり、前記アミド体が約5%程度含まれることが分かった。そして、反応時間が長くなると、前記アミドキシムデスエチル体、および前記アミドデスエチル体が増加する傾向にあることが分かった。

[0025] なお、本発明において、前記アミドキシム化合物の純度、その他の化合物の純度、および不純物の含有割合は、実施例で記載した高速液体クロマトグラフィー（HPLC）の測定条件で測定した各ピークの面積%である。

[0026] また、この他、特許文献3に記載の方法では、ヒドロキシルアミン塩酸塩を使用し、塩基として炭酸水素ナトリウムの存在下、ジメチルスルホキシドの反応溶媒中で反応を実施している。

[0027] この特許文献3に記載の方法だけでなく、前記の通り、非特許文献1、特許文献1、および2に記載の方法においても、反応溶媒としては主にジメチルスルホキシドを使用している。本発明者の検討によれば、反応溶媒としてジメチルスルホキシドが主成分になると、前記アミドキシム化合物の結晶が析出し難いことが分かった。そのため、反応溶媒としてジメチルスルホキシドを用いる従来の方法では、反応後の溶液に水を加えてアミドキシム化合物を結晶化させる方法が一般的に用いられている。該方法においては、低純度のアミドキシム化合物の結晶しか得ることができなかった。そして、高純度のアミドキシム化合物の結晶を取得するためには再結晶などの精製操作が別途必要であり、操作が煩雑になってしまうという問題があった。

[0028] したがって、本発明の第1の目的は、高収率で高純度の前記アミドキシム化合物を簡便な操作で得ることができる、前記アミドキシム化合物の製造方法を提供することにある。さらには、該方法で製造した前記アミドキシム化合物を使用して、高純度のアシルサルタンを製造する方法を提供することにある。

[0029] (2) 本発明の第2の課題

本発明者等の検討によれば、従来技術において、アシルサルタンアルキル

エステルを製造する際に、以下の点で改善の余地があることが分かった。

[0030] 例えば、非特許文献1では、R²が2-エチルヘキシル基であるエステル保護基含有化合物を、反応溶媒としてキシレンを用い、該キシレン中、還流温度（反応溶液の還流温度；約130℃）で環化反応を行い、アジルサルタンメチルエステルを製造している。この方法によれば、比較的短い反応時間でアジルサルタンメチルエステルを得ることができる（収率：52%）。しかしながら、本発明者等の検討によれば、非特許文献1に記載の方法においては、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が増加することが分かった。

[0031] 一方、特許文献1では、R²がエチル基であるエステル保護基含有化合物を、反応溶媒としてキシレンを用い、該キシレン中、還流温度（反応溶液の還流温度；約130℃）で環化反応を行い、アジルサルタンメチルエステルを製造している。しかしながら、この方法においても、前記不純物が増加してしまうことが分かった。さらに、前記特許文献1に記載の方法では、収率が23%程度と低く、改善の余地があった。

[0032] また、特許文献1には、酢酸エチル中、塩基（炭酸カリウム、ジアザビシクロウンデセン）の存在下で環化反応を行う方法についても示されている。しかしながら、この反応では、アジルサルタンメチルエステルが反応途中で析出する。そのため、該塩基を含んだ状態の固体でアジルサルタンメチルエステルが得られる。その結果、精製工程が煩雑になるという点で改善の余地があった。

[0033] したがって、本発明の第2の目的は、高収率で高純度のアジルサルタンアルキルエステルを製造する方法を提供することにある。加えて、後工程である、精製工程を容易にできるアジルサルタンアルキルエステルの製造方法を提供することにある。そして、最終的には、該方法で製造したアジルサルタンアルキルエステルを使用して、高純度のアジルサルタンを製造する方法を提供することにある。

[0034] (3) 本発明の第3の課題

また、本発明者等の検討によれば、従来技術において、アジルサルタンアルキルエステルを製造する際に、以下の点で改善の余地があることが分かった。

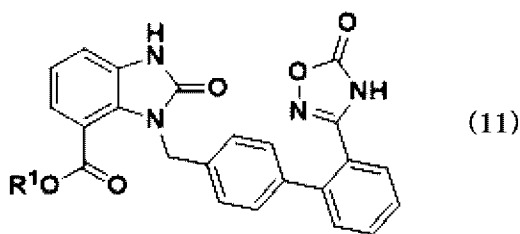
[0035] 例えば、特許文献1には、以下の方法が記載されている。まず、 R^1 がメチル基、 R^2 がエチル基であるエステル保護基含有化合物をキシレン中で環化反応を実施し、アジルサルタンメチルエステルを合成する。次いで、反応液に酢酸エチルを加えて水洗乾燥した後、キシレンを留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、得られた粗結晶を酢酸エチルとイソプロピルエーテルから再結晶する方法である。

[0036] また、非特許文献1においては、以下の方法が記載されている。まず、 R^1 がメチル基、 R^2 が2-エチルヘキシル基であるエステル保護基含有化合物をキシレン中で環化反応を実施し、アジルサルタンメチルエステルを合成する。次いで、キシレンを留去し、酢酸エチルを用いて再結晶する方法である。

[0037] しかしながら、本発明者等の検討によれば、前記特許文献1、および前記非特許文献1に記載の方法においては、

下記式(11)

[0038] [化7]

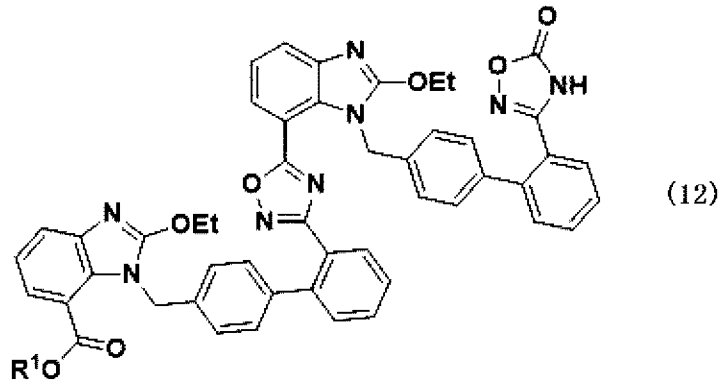


[0039] (式中、 R^1 はアルキル基である)

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

下記式(12)

[0040] [化8]



[0041] (式中、R¹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二量体（以下、単に、「二量体」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、アジルス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が低減できないという点で改善の余地があることが分かった。

[0042] つまり、酢酸エチルを含む溶媒で再結晶した場合には、不純物の低減という点で改善の余地があった。

[0043] また、従来知られているアジルスルタンメチルエステルの融点は、190～200℃と高い温度である。そのため、より融点のより低いアジルスルタンメチルエステルを製造することができれば、溶媒に溶解し易く、アジルスルタンとする場合に、不要な不純物を増加させることがないと考えられた。そのため、新規な結晶形を有するアジルスルタンメチルエステルの開発が求められていた。

[0044] したがって、本発明の第3の目的は、高純度のアジルスルタンアルキルエステルを製造する方法を提供することにある。加えて、低い融点部分を有する新規な結晶形のアジルスルタンメチルエステルを提供することにある。そして、最終的には、該方法で製造した純度の高いアジルスルタンアルキルエステル、および／または、純度が高く新規な結晶形である前記アジルスルタ

ンメチルエステルを使用して、高純度のアジルサルタンを製造する方法を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0045] 本発明者らは、上記(1)～(3)の課題を解決するために鋭意検討を重ねた。

そして、前記アミドキシム化合物を製造する際に、従来技術において、ジメチルスルホキシドのような非プロトン性極性溶媒を使用する理由を以下のように推定した。すなわち、プロトン性溶媒等を使用すると、前記式(1)で示されるニトリル化合物における、 $-OR$ (R ; 炭素数1～4のアルキル基)、 $-OEt$ (Et ; エチル基)部分がエステル交換反応を起こし、反応がより一層複雑になるおそれがあるからと考えた。

[0046] このことから、プロトン性極性溶媒を使用しても、 $-OR$ 、 $-OEt$ においてエステル交換反応を起こさないのであれば、高収率で高純度の前記アミドキシム化合物を得られるのではないかと考え検討を進めた。

[0047] その結果、特定のアルコールを含む反応溶媒を使用することにより、高収率で高純度の前記アミドキシム化合物が得られることを見出し、第1の本発明を完成するに至った。

[0048] 次に、環化反応を行うに際して、エステル保護基含有化合物、およびアジルサルタンアルキルエステルに対する溶解性が高く、環化反応においてエステル保護基含有化合物、およびアジルサルタンアルキルエステルを分解させることなく、反応を促進できる条件について検討した。その結果、特定の反応溶媒、すなわち、炭素数1～8のアルコールを含む反応溶媒中で環化反応を行うことにより、上記課題を解決できることを見出し、第2の本発明を完成するに至った。

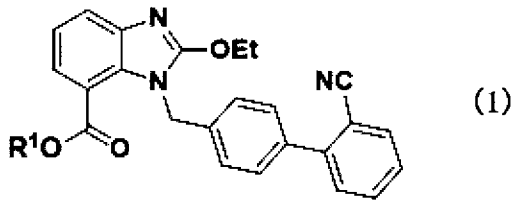
[0049] さらに、様々な溶媒を用いて、アジルサルタンアルキルエステルの再結晶の検討を行った。その結果、アセトン、又はアセトンとアルコールとの混合溶媒を使用して、アジルサルタンアルキルエステルの結晶化を行ったところ

、アジルサルタンアルキルエステルのデスエチル体や二量体の不純物を効率的に低減できることが分かった。加えて、アジルサルタンメチルエステルを、アセトン、又はアセトンとアルコールとの混合溶媒中で結晶化したところ、従来結晶にはない、低い融点部分を有する新規な結晶が得られることを見出し、第3の本発明を完成するに至った。

[0050] すなわち、第1の本発明は、

下記式(1)

[0051] [化9]



[0052] (式中、R¹は炭素数1～4アルキル基である)

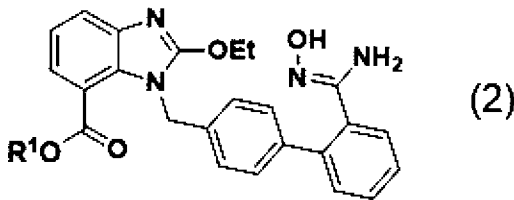
で示されるニトリル化合物と、

ヒドロキシルアミン、及び/又はヒドロキシルアミン酸塩とを、

炭素数2～7のアルコールを含む反応溶媒中で反応させることにより、

下記式(2)

[0053] [化10]



[0054] (式中、R¹は前記式(1)におけるものと同義である)

で示されるアミドキシム化合物を製造する方法である。

[0055] 第1の本発明においては、前記反応を塩基の存在下で行うことが好ましい。塩基の存在下で反応を行うことにより、前記アミド体、および前記アミドデスエチル体の副生をより抑制できる。中でも、より高度に前記アミド体、

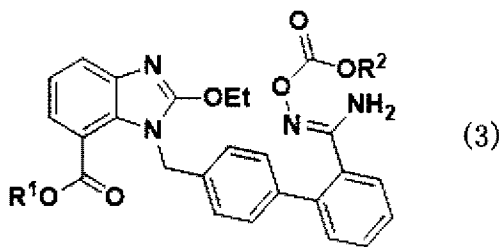
および前記アミドエチル体の副生を抑制し、かつ、操作性を向上するためには、前記塩基が有機塩基を含むことが好ましく、特に、該有機塩基の配合量が、前記式（１）で示されるニトリル化合物１モルに対して、０．０１～０．５モルとすることが好ましい。

[0056] また、本発明においては、高純度の前記アミドキシム化合物を製造することができ、かつ、より操作性を向上するためには、前記アルコールが、炭素数３～７の直鎖状または分岐状アルコールであるが好ましい。さらには、ヒドロキシアミンを使用し、かつ前記反応溶媒が水を含むことが好ましい。

[0057] 本発明の方法により得られるアミドキシム化合物は、高純度で不純物が少ない。そのため、本発明の方法で得られたアミドキシム化合物は、前記式（４）で示されるアシルサルタンアルキルエステル、および前記式（５）で示されるアシルサルタンの製造に好適に採用できる。

[0058] 第２の本発明は、
下記式（３）

[0059] [化11]

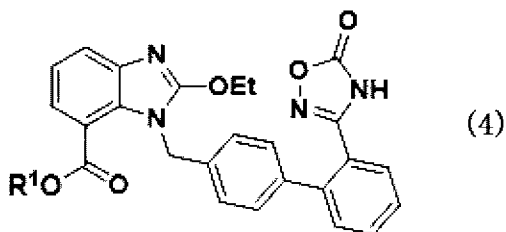


[0060] （式中、 R^1 はアルキル基、 R^2 はヒドロキシル基を保護する保護基である）
で示されるエステル保護基含有化合物を炭素数１～８のアルコールを含む反応溶媒中で環化反応を行うことにより、

下記式（４）

[0061]

[化12]



[0062] (式中、 R^1 は前記式(3)におけるものと同義である)

で示されるアジルスルタンアルキルエステルを製造する方法である。

[0063] 本発明においては、より収率を高くするためには、前記環化反応を 50°C 以上、反応溶液の還流温度以下で行うことが好ましい。なお、前記還流温度は反応溶媒が還流する温度とほぼ同じである。ただし、「反応溶液の還流温度」としたのは、副生する R^2-OH (R^2 基を有するアルコール)、溶解しているアジルスルタンアルキルエステル濃度等の違いによって、若干、反応溶媒の還流温度と差が生じるからである。本発明において、反応溶液とは、反応溶媒中にエステル基含有化合物、および／又はアジルスルタンアルキルエステルが溶解し、副生する R^2-OH を含むものを指す。なお、必要に応じて塩基を使用する場合には、当然のことながら反応溶液には塩基が含まれる。

[0064] 本発明においては、前記アルコールが炭素数3~8の直鎖状又は分岐状アルコールであることが好ましい。このアルコールを使用することにより、高収率で高純度のアジルスルタンアルキルエステルが得られるだけでなく、反応終了後に、該アジルスルタンアルキルエステルを反応溶媒中で結晶化させ易くなる。その結果、後処理工程を容易にすることができる。

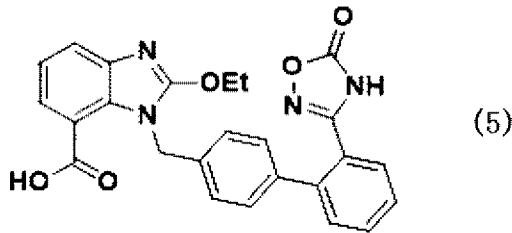
[0065] さらに、本発明においては、短時間で収率を高めるためには、前記環化反応を塩基存在下で実施することが好ましい。その中でも、前記塩基の使用量が、前記式(3)で示されるエステル保護基含有化合物1モルに対して、0.01~5モルであることが好ましい。さらには、前記塩基が、有機塩基であることが好ましい。

[0066] 第2の本発明により得られるアジルスルタンアルキルエステルは、新規な結晶構造のものとなる。具体的には、Cu-K α 線を用いるX線回折において、 $2\theta = 9.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $10.9 \pm 0.2^\circ$ に特徴的なピークを少なくとも有するアジルスルタンメチルエステルを得ることができる。

[0067] また、第2の本発明は、この方法によりアジルスルタンアルキルエステルを製造した後、得られた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、

下記式(5)

[0068] [化13]

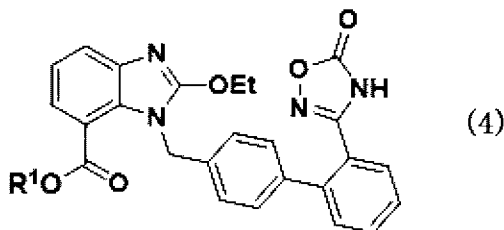


[0069] で示されるアジルスルタンを製造する方法を含む。本発明によれば、高純度によりアジルスルタンアルキルエステルを製造することができるため、高純度のアジルスルタンとすることができる。

[0070] 第3の本発明は、

下記式(4)

[0071] [化14]



[0072] (式中、R¹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を、アセトン、又はアセトンと

アルコールとの混合溶媒中で結晶化させることを特徴とするアジルスルタンアルキルエステルの製造方法である。

[0073] 第3の本発明は、前記式(4)において、式中、R¹がメチル基の場合、すなわち、メチル 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「アジルスルタンメチルエステル」とする場合もある)である場合に、特に効果を発揮する。そして、該アジルスルタンメチルエステルは、融点の低い部分を有する、準結晶状態のものとする事ができる。

[0074] 該アジルスルタンメチルエステルは、Cu-K α 線を用いるX線回折により、少なくとも、 $2\theta = 9.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.1 \pm 0.2^\circ$ に特徴的なピークを有する。また、アジルスルタンメチルエステルは、少なくとも、 $150 \sim 165^\circ\text{C}$ の温度範囲と、 $185 \sim 195^\circ\text{C}$ の温度範囲とに、少なくとも融点を有する化合物となることが好ましい。

[0075] さらに、第3の本発明は、この方法により製造されたアジルスルタンアルキルエステル、および/又はアジルスルタンメチルエステルを加水分解して、アジルスルタンを製造する方法を含む。これらを原料とすることにより、より一層、純度の高いアジルスルタンを製造することができる。

[0076] 第1～3の本発明のアジルスルタンの製造方法は、不純物として含まれるアジルスルタン二量体を活性炭を用いて除去する工程が付加された製造方法を含む。

[0077] また、第1～3の本発明のアジルスルタンの製造方法は、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、或いはエステル類の溶媒を加えて、該アジルスルタンを析出させる工程が付加された製造方法を含む。

[0078] さらに、本発明は、第1の本発明の製造方法により、前記ニトリル化合物から前記アミドキシム化合物を得、

次いで、前記アミドキシム化合物から前記エステル保護基含有化合物を得、

第2の本発明の製造方法により、前記エステル保護基含有化合物から前記アジルスルタンアルキルエステルを得、

第3の本発明の製造方法により、前記アジルスルタンアルキルエステルから前記アジルスルタンを得る製造方法を含む。

発明の効果

[0079] 第1の本発明の方法によれば、より簡便な操作により、高収率で高純度のアミドキシム化合物を得ることができる。その結果、本発明で得られたアミドキシム化合物を使用して、アジルスルタンアルキルエステル、およびアジルスルタンを製造することにより、これらも高純度のものとすることができる。

[0080] 第2の本発明の方法によれば、より簡便な操作により、高収率で高純度のよりアジルスルタンアルキルエステルを得ることができる。その結果、本発明で得られたよりアジルスルタンアルキルエステルを加水分解してアジルスルタンを製造することにより、高純度のアジルスルタンを得ることができる。加えて、よりアジルスルタンアルキルエステルを結晶として取り出し易くなるため、操作性も向上することができる。

[0081] 第3の本発明の方法によれば、高純度のアジルスルタンアルキルエステル、特に、高純度のアジルスルタンメチルエステルを得ることができる。その結果、本発明で得られたアジルスルタンアルキルエステル、および／またはアジルスルタンメチルエステルを加水分解してアジルスルタンを製造することにより、高純度のアジルスルタンを得ることができる。加えて、本発明の方法で得られるアジルスルタンメチルエステルは、融点の低い部分を有する準結晶とすることができる。

これらの方法は、特に、最終的に得られる、原薬として使用されるアジルスルタンの純度を高めることができるため、その工業的利用価値は高い。

図面の簡単な説明

[0082] [図1]実施例10において製造された本発明のアジルサルタンメチルエステル新規結晶のX線回折チャートである。

[図2]比較例4において製造された従来のアジルサルタンメチルエステル結晶のX線回折チャートである。

[図3]実施例18において製造された本発明のアジルサルタンメチルエステルの新規結晶（準結晶）のX線回折チャートである。

[図4]比較例5において製造された従来のアジルサルタンメチルエステル結晶のX線回折チャートである。

[図5]実施例18において製造された本発明のアジルサルタンメチルエステルの新規結晶（準結晶）のDSCチャートである。

[図6]比較例5において製造された従来のアジルサルタンメチルエステル結晶のDSCチャートである。

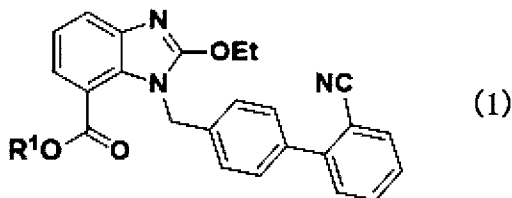
[図7]実施例33において製造された本発明のアジルサルタンM型結晶のX線回折チャートである。

発明を実施するための形態

[0083] 1. 第1の本発明

第1の本発明は、下記式(1)

[0084] [化15]



[0085] (式中、R¹は炭素数1~4アルキル基である)

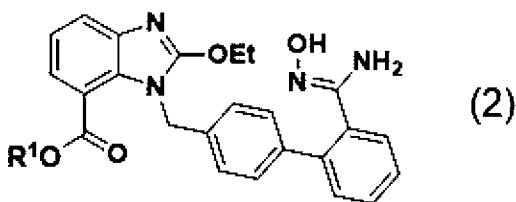
で示されるニトリル化合物と、

ヒドロキシルアミン、及び/又はヒドロキシルアミン酸塩とを反応させて

、

下記式 (2)

[0086] [化16]



[0087] (式中、R¹は前記式(1)におけるものと同義である)

で示されるアミドキシム化合物を製造するに際し、

炭素数2~7のアルコールを含む反応溶媒中で該反応を行うことを特徴とするものである。以下、順を追って説明する。

[0088] (原料化合物；ニトリル化合物)

前記式(1)で示されるニトリル化合物は、特に制限されるものではなく、公知の方法で製造することができる。具体的には、特許文献1に記載の方法、すなわちアルキル 3-アミノ-2-[[(2'-シアノビフェニル-4-イル) メチル] アミノ] ベンゾエートのエチルオルトカーボネートの溶液に酢酸を加えて、80℃で1時間攪拌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の実施例1bを参照)。

[0089] (原料化合物；ヒドロキシルアミン、及び/又はヒドロキシルアミン酸塩)

本発明においては、前記ニトリル化合物のニトリル部分とヒドロキシルアミン、及び/又はヒドロキシルアミン酸塩とを反応させて、前記アミドキシム化合物を製造する。

[0090] 使用するヒドロキシルアミン、及び/又はヒドロキシルアミン酸塩は、特に制限されるものではなく、市販のものを使用することができる。なお、「及び/又は」とは、当然のことではあるが、ヒドロキシルアミン単独、ヒドロキシルアミン酸塩単独、ヒドロキシルアミンとヒドロキシルアミン酸塩との混合物を指す。以下、これらをまとめて指す時には、ヒドロキシルアミン

類とする場合もある。

[0091] ヒドロキシルアミン酸塩は、ヒドロキシルアミン塩酸塩、ヒドロキシルアミン硫酸塩、ヒドロキシルアミンリン酸塩、ヒドロキシルアミンシュウ酸塩等を挙げることができる。

これらヒドロキシルアミン酸塩は塩基を用いて中和処理してヒドロキシルアミンとして使用することもできる。

[0092] ヒドロキシルアミン、及び／又はヒドロキシルアミン酸塩の使用量は、特に制限されるものではないが、前記ニトリル化合物1モルに対して、1～10モルとすることが好ましく、さらには、2～7モルとすることが好ましい。

[0093] ヒドロキシルアミン、及び／又はヒドロキシルアミン酸塩の中でも、前記ニトリルデスエチル体、および前記アミド体を低減し、得られるアミドキシム化合物の純度を高くするためには、ヒドロキシルアミンを使用することが好ましい。ヒドロキシルアミンを使用する場合には、入手の容易さという点から、ヒドロキシルアミン水溶液、例えば、ヒドロキシルアミンの濃度が30～50質量%の水溶液を使用することが好ましい。本発明において、ヒドロキシルアミンを使用することの利点は、明らかではない。ただし、本発明者等は、本反応における適切なpH条件下で反応を進行することができるため、前記アミドキシム化合物の純度を高くできるものと考えている。なお、ヒドロキシルアミンを水溶液として反応に用いる場合には、反応溶媒は、炭素数2～7のアルコールと水とを少なくとも含有することとなる。本発明の反応溶媒は、この水を含むものであってよい。

[0094] (反応溶媒)

本発明の最大の特徴は、炭素数2～7のアルコールを含む反応溶媒を使用する点にある。該反応溶媒を使用することにより、前記アミド体、前記デスエチル体の副生量を低減することができ、高純度の前記アミドキシム化合物を製造することができる。

[0095] 炭素数2～7のアルコールを例示すると、エタノール、1-プロパノール

、イソプロパノール、1-ブタノール、2-メチル-1-プロパノール、2-ブタノール、2-メチル-2-プロパノール、1-ペンタノール、3-メチル-1-ブタノール、1-ヘキサノール、2-メチル-1-ペンタノール、3-メチル-1-ペンタノール、2-メチル-2-ペンタノール、2,4-ジメチル-3-ペンタノール、3-エチル-3-ペンタノール等が挙げられる。この中でも、得られるアミドキシム化合物の収率、純度、および含まれる不純物の割合、並びに、最終的には反応溶媒を除去するという点から、炭素数3~7の直鎖状又は分岐状アルコールが好ましい。具体的には、1-プロパノール、イソプロパノール、1-ブタノール、2-ブタノールが好ましく、1-プロパノール、1-ブタノールが特に好ましい。

[0096] 以上例示したアルコールは、1種類で使用することもできるし、2種類以上の混合物を使用することができる。混合物として使用した場合には、使用する量の基準は、混合物の全量を対象とする。

[0097] 本発明において、反応溶媒は、炭素数2~7のアルコールを含むものであれば、その他の溶媒が含まれてもよい。具体的には、前記の通り、ヒドロキシルアミン水溶液を使用する場合の水、新たに配合する水、その他、炭素数2~7のアルコールと相溶する溶媒を配合することができる。反応の後処理等のことを考慮すると、その他の溶媒の含有量は、反応溶媒の全量100質量%中に、50質量%未満となることが好ましく、さらには、30質量%以下となることが好ましい（当然のことながら、反応溶媒の残分は、炭素数2~7のアルコールである。）。反応溶媒は、全量が炭素数2~7のアルコールであってもよいが、ヒドロキシルアミン水溶液を反応に使用する場合には、反応溶媒の全量を100質量%としたとき、炭素数2~7のアルコールを70~99質量%、水を1~30質量%とすることが好ましい。

[0098] 本発明において、反応溶媒の使用量は、特に制限されるものではなく、反応中に、原料化合物が十分に混合できる状態であって、かつ、原料化合物、および生成する前記アミドキシム化合物が十分に溶解できる量を使用すればよい。中でも、得られるアミドキシム化合物を結晶として取り出しやすくす

るためには、前記ニトリル化合物 1 g に対して、反応溶媒を 5 ~ 50 ml 使用することが好ましく、さらに 6 ~ 30 ml 使用することが好ましい。なお、この反応溶媒の使用量は、23℃における体積である。

[0099] (反応方法)

本発明においては、炭素数 2 ~ 7 のアルコールを含む反応溶媒中で、前記ニトリル化合物と、ヒドロキシルアミン類とを接触させることにより、反応させることができる。そのため、該反応溶媒中で、前記ニトリル化合物とヒドロキシルアミン類とを攪拌混合し、原料化合物である両者を接触させればよい。

[0100] (塩基)

本発明の方法においては、原料化合物である両者を接触（反応）させる際に、塩基の存在下で実施することもできる。塩基を使用することにより、前記アミドキシム化合物の純度をより高めることができ、特に、前記アミド体、および前記アミドデスエチル体の副生量を抑制することができる。

[0101] 使用する塩基としては、公知の塩基を使用することができる。具体的には、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ような無機塩基、およびメチルアミン、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ような有機塩基を使用することができる。これらは、単独で使用することもできるし、複数種類のものを同時に使用することもできる。複数種類のものを同時に使用する場合には、基準となる配合量は、複数種類のものの合計量を基準とする。

[0102] 以上のような塩基の中でも、特に、前記アミド体、および前記アミドデスエチル体の副生量を抑制したい場合には、有機塩基を使用することが好まし

い。有機塩基を使用することにより、該有機塩基の除去も容易となる。この有機塩基の中でも、工業的な生産を考慮すると、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を使用することが好ましい。

[0103] 塩基の使用量は、特に制限されるものではなく、通常触媒量とすればよい。中でも、有機塩基を使用する場合には、前記式(1)で示されるニトリル化合物1モルに対して、有機塩基の使用量が0.01~0.5モルであることが好ましい。有機塩基の使用量を前記範囲とすることにより、より一層、前記アミド体、および前記アミドデスエチル体の副生量を抑制できる。さらに、前記アミド体、および前記アミドデスエチル体の副生量を抑制するためには、前記式(1)で示されるニトリル化合物1モルに対して、有機塩基の使用量が、0.1~0.5モルであることが好ましく、0.2~0.5モルであることが特に好ましい。

[0104] (反応条件)

本発明において、その他の反応条件は、特に制限されるものではないが、以下の条件で実施することが好ましい。

[0105] 原料化合物、反応溶媒、および必要に応じて配合される塩基を反応容器中で混合する際に、各成分を反応容器中に導入する手順は、特に制限されるものではない。具体的には、反応容器中に、原料化合物、反応溶媒、および必要に応じて配合される塩基を同時に導入する方法を採用できる。また、一方の原料化合物と反応溶媒とを予め反応容器に導入しておき、次いで、他方の原料化合物(必要に応じて反応溶媒で希釈してもよい)、および必要に応じて配合される塩基(反応溶媒で希釈してもよい)を反応容器に導入することもできる。この際、後から添加する原料化合物は数回に分割して導入してもよい。中でも、より操作を簡便にするためには、反応容器中に、先ず、前記ニトリル化合物、および反応溶媒を仕込む。次いで、必要に応じて配合される塩基を導入し、さらにヒドロキシルアミン類を導入する。この際、ヒドロキシルアミン類は、当然のことながら、反応溶媒で希釈したものであってもよい。また、ヒドロキシルアミンを使用する場合には、30~50質量

％の濃度の水溶液を使用することもできる。

[0106] 本発明において、反応温度（全成分が混合された後の反応溶液の温度）は、特に制限されるものではないが、50℃以上、該反応溶液の還流温度以下で実施することが好ましい。反応溶液の還流温度は、使用する反応溶媒の種類、原料化合物の濃度等によって異なるため、一概に限定することはできない。ただし、前記アミドキシム化合物の分解を抑制するためには、反応溶液の温度は、50～100℃以下とすることが好ましく、60～95℃とすることが好ましい。

[0107] 本発明において、反応時間（全成分が混合されてからの時間）は、特に制限されるものではなく、前記ニトリル化合物の消費割合、得られるアミドキシム化合物の生成割合等を確認しながら決定すればよい。ただし、反応時間が長すぎると、前記アミドキシム化合物の分解等が生じる可能性があるため、通常、反応時間は1～20時間とすることが好ましい。その他、反応時の雰囲気も特に制限されるものではなく、空気存在下、または不活性ガス存在下で実施することができる。また、減圧下、加圧下、又は大気圧下で反応を実施することができる。中でも、操作性を向上するためには、空気存在下、大気圧下で反応を行うことが好ましい。

[0108] （後処理工程）

前記方法に従えば、前記アミドキシム化合物を製造することができる。反応溶液中に生成したアミドキシム化合物は、反応溶液を冷却、または反応溶媒を留去して結晶化させて取り出すことが好ましい。中でも、反応溶液の温度を50℃以上反応溶液の還流温度以下とした場合には、好ましくは、30℃以下、さらに好ましくは10～30℃の温度まで冷却して、使用した反応溶媒中に前記アミドキシム化合物の結晶を析出させることが好ましい。中でも、得られるアミドキシム化合物の純度を高くするためには、反応温度から30℃以下とする際の冷却速度を5～50℃/時間とすることが好ましい。また、収率を高めるためには、30℃以下の温度として1時間以上、好ましくは2時間以上10時間以下放置することが好ましい。

[0109] 析出したアミドキシム化合物の結晶は、公知の方法で処理することができる。通常であれば、濾過により結晶を取り出し、洗浄・乾燥を行うことが好ましい。また、より純度の高いヒドロキシルアミジノ化合物を得ようとする場合には、反応溶媒で再結晶してもよい。

[0110] 本発明によれば、得られるアミドキシム化合物は、純度が90.0~98.0%、アミド体0.1~3.0%、前記ニトリルデスエチル体0.0（未検出）~0.5%、前記アミドキシムデスエチル体0.1~1.0%、前記アミドデスエチル体0.05~1.0%とすることができる。より条件を調整することにより、好ましくは純度が94.0~98.0%、前記アミド体0.1~2.0%、前記ニトリルデスエチル体0.0（未検出）~0.1%、前記アミドキシムデスエチル体0.1~1.0%、前記アミドデスエチル体0.05~0.5%である高純度のものとすることもできる。さらに好ましくは純度が94.0~98.0%、前記アミド体0.1~1.0%、前記ニトリルデスエチル体0.0（未検出）~0.1%、前記アミドキシムデスエチル体0.1~1.0%、前記アミドデスエチル体0.05~0.5%である高純度のものとすることもできる。

[0111] なお、前記のアミドキシム化合物の純度、前記アミド体、前記ニトリルデスエチル体、前記アミドキシムデスエチル体、前記アミドデスエチル体割合は、その他の成分も含まれる場合もあるため、合計が必ずしも100%になるものではない。

[0112] そのため、得られたアミドキシム化合物は、アジルサルタンアルキルエステル、およびアジルサルタンの原料として好適に使用できる。

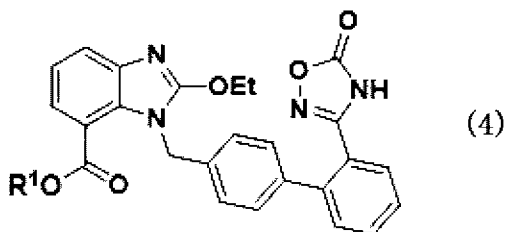
[0113] （アジルサルタンメチルエステルの製造方法）

本発明においては、前記方法で得られたアミドキシム化合物から、

下記式（4）

[0114]

[化17]



[0115] (式中、Rは前記式(1)におけるものと同義である)

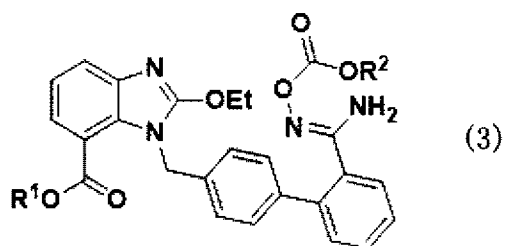
で示されるアジルスルタンアルキルエステルを製造することができる。

[0116] アジルスルタンアルキルエステルを製造する方法は、公知の方法を制限なく採用することができる。

[0117] 例えば、Org. Process. Res. Dev. 2013, 17に記載されているように、1, 1'-カルボニルイミダゾール、ジアザビシクロウンデセン、ジメチルスルホキドを含む反応溶媒中で反応させることにより、前記アミドキシム化合物から、直接、環化反応を実施することができ、前記アジルスルタンアルキルエステルを製造することができる。

[0118] また、以下の方法を採用することができる。非特許文献1、特許文献1に記載されている方法である。具体的には、先ず、前記アミドキシム化合物と、クロロギ酸アルキル(アルキル基は、ヒドロキシル基の保護基であり、具体的には、2-エチルヘキシル基、又はエチル基である)とを、有機塩基(ピリジンまたはトリエチルアミン)存在下、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン/ジクロロメタン溶媒中で反応させることにより、下記式(3)

[0119] [化18]



[0120] (式中、 R^2 はヒドロキシル基の保護基するアルキル基であり、具体的には、2-エチルヘキシル基、又はエチル基である)で示されるエステル保護基含有化合物を得る。次いで、得られたエステル保護基含有化合物をキシレン溶媒中において、還流温度下(約130°C)におくことにより、環化反応が行われ、アジルスルタンアルキルエステルを製造することができる。

[0121] 得られたアジルスルタンアルキルエステルは、特に制限されるものではなく、Org. Process. Res. Dev. 2013, 17、非特許文献1、および特許文献1に記載の方法で精製等を実施すればよい。

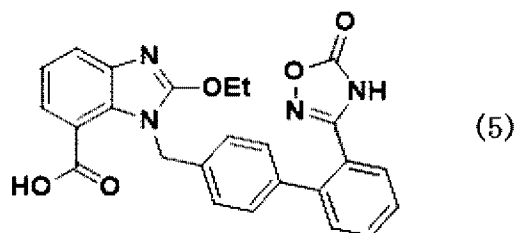
[0122] 具体的には、アセトン、酢酸エチル、酢酸エチル/イソプロピルエーテル、クロロホルム/酢酸エチルから再結晶する方法が挙げられる。得られるアジルスルタンアルキルエステルの純度をより高純度にするには、アセトンから再結晶する方法を選択することが好ましい。

[0123] (アジルスルタン製造方法)

本発明においては、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加水分解することにより、

下記式(5)

[0124] [化19]



[0125] で示されるアジルスルタンを製造することができる。使用するアジルスルタンアルキルエステルは、新規な結晶であってもよいし、ケトン溶媒を含む溶媒で再結晶したものであってもよい。

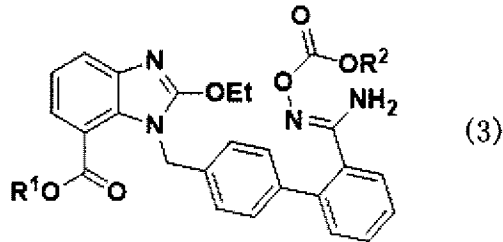
[0126] 加水分解する条件は、特に制限されるものではなく、公知の方法、例えば、特許文献1に記載の方法を採用することができる。具体的には、塩基、又は酸の存在下で加水分解を行うことにより、 $-COOR^1$ (アルキルエステル

基) を $-COOH$ (カルボン酸) へとすればよい。

[0127] 第2の本発明は、

下記式(3)

[0128] [化20]

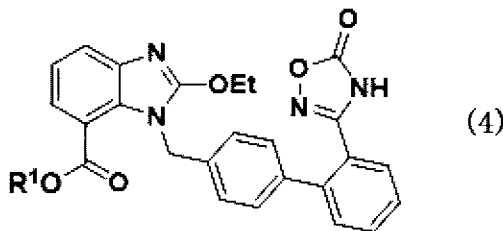


[0129] (式中、 R^1 はアルキル基、 R^2 はヒドロキシル基を保護する保護基である)

で示されるエステル保護基含有化合物の環化反応を行い、

下記式(4)

[0130] [化21]



[0131] (式中、 R^1 は前記式(3)におけるものと同義である)

で示されるアジルスルタンアルキルエステルを製造するに際し、炭素数1～8のアルコールを含む反応溶媒中で該環化反応を行うことを特徴とするものである。

[0132] なお、前記式中、 R^1 はアルキル基である。原料となるエステル保護基含有化合物、アジルスルタンアルキルエステルの安定性、及びアジルスルタンの製造のし易さを考慮すると、 R^1 は炭素数1～4のアルキル基であることが好ましい。具体的には、メチル基、エチル基、1-プロピル基、イソプロピル基、1-ブチル基、イソブチル基等が挙げられ、特に、メチル基であること

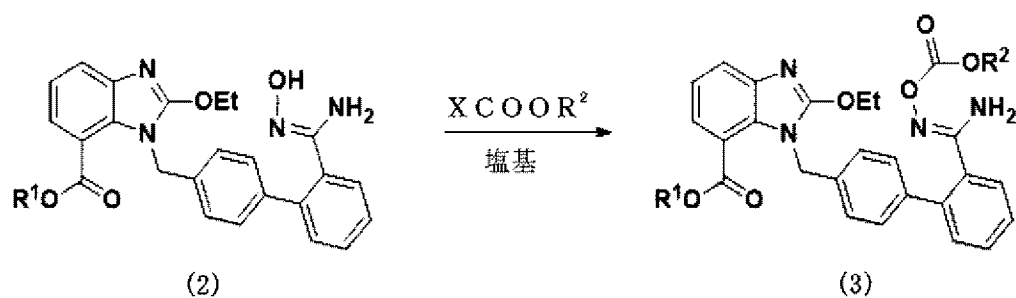
が好ましい。

以下、順を追って説明する。

[0133] (原料化合物；エステル保護基含有化合物)

前記式(3)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く、公知の方法で製造することができる。具体的には、非特許文献1、特許文献1に記載の方法で製造することができる。具体的には、以下の反応式に従い製造することができる。

[0134] [化22]



[0135] 前記式(2)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。また、第1の本発明によって製造されたものを使用することも好ましい。塩基の存在下、前記式(2)で示されるアミドキシム化合物と、 XCOOR^2 で示される化合物とを反応させて、前記式(3)で示されるエステル保護基含有化合物を製造できる。

[0136] 前記反応式において、前記式(2)で示される化合物と反応させる XCOOR^2 は、 X がハロゲン原子であり、 R^2 が前記式(3)で示されるエステル保護基含有化合物における 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。

[0137] XCOOR^2 において、 X は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。中でも、工業的な入手の容易さ、反応性等を考慮すると、塩素原子であることが好ましい。

[0138] 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。

[0139] 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。

[0140] 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(2)で示される化合物1モルに対して、 XCOOR^2 の使用量は1～5モルとすればよい。

[0141] 前記反応は、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。

- [0142] 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。
- [0143] 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。
- [0144] 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(2)で示される化合物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。
- [0145] また、使用する溶媒は、 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。
- [0146] 反応は、塩基の存在下、溶媒中、前記式(2)で示されるアミドキシム化合物、および 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(2)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 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、 XCOOR^2 を滴下することが好ましい。
- [0147] 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、0.5~15時間であれば十分である。
- [0148] 以上のような条件で反応させることにより、前記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

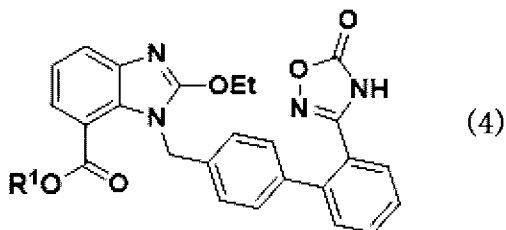
り出す方法は、特に制限されるものではない。具体的には、前記エステル保護基含有化合物を酢酸エチル、トルエン、クロロホルム、塩化メチレンのような水に難溶な溶媒に溶解させ、水洗、濃縮、乾燥等を行うことにより、前記エステル保護基含有化合物を取り出すことができる。なお、溶媒に前記水に難溶な溶媒を使用した場合には、そのまま、溶液を水洗することもできる。

[0149] 以上のような条件で得られるエステル基含有化合物は、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。

[0150] (環化反応)

本発明の特徴は、前記エステル保護基含有化合物の環化反応を行い、下記式(4)

[0151] [化23]



[0152] (式中、R¹は前記式(3)におけるものと同義である)

で示されるアシルサルタンアルキルエステルを製造するに際し、炭素数1～8のアルコールを含む反応溶媒中で実施することにある。この環化反応の際、R²-OHが副生することとなる。

[0153] 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炭素数1～8のアルコール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シ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。

[0154] (反応溶媒)

この環化反応において使用する反応溶媒は、炭素数1～8のアルコールを含む溶媒である。炭素数1～8のアルコールを具体的に例示すれば、メタノール、エタノール、1-プロパノール、イソプロパノール、1-ブタノール、2-メチル-1-プロパノール、2-ブタノール、2-メチル-2-プロパノール、1-ペンタノール、3-メチル-1-ブタノール、1-ヘキサノール、2-メチル-1-ペンタノール、3-メチル-1-ペンタノール、2-メチル-2-ペンタノール、2,4-ジメチル-3-ペンタノール、3-エチル-3-ペンタノール、オクタノール等が挙げられる。

[0155] この中でも、環化反応の際の温度を高くし、反応速度を高めることができ、かつ不純物を低減できる溶媒としては、炭素数3～8の直鎖状、又は分岐状のアルコールを使用することが好ましい。具体的には、1-プロパノール、イソプロパノール、1-ブタノール、2-ブタノールを使用することが好ましく、1-プロパノール、1-ブタノールが特に好ましい。

[0156] これら炭素数1～8のアルコールは、1種類を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。混合溶媒を使用する場合には、基準となる該アルコールの量は、混合溶媒の合計量である。

[0157] なお、反応溶媒は、炭素数1～8のアルコール以外のその他の溶媒を50質量%未満の割合で含むこともできるが、精製のし易さ等を考慮すると、その他の溶媒は、10質量%以下であることが好ましく、0質量%であることがさらに好ましい。

[0158] 本発明において、反応溶媒における炭素数1～8のアルコールの使用量は、特に制限されるものではない。反応の効率化、不純物の低減、および後工程の操作性を考慮すると、前記エステル保護基含有化合物1gに対して、反応溶媒における炭素数1～8のアルコールの量が3～30mlであることが

好ましい。この範囲を満足することにより、環化反応終了後、冷却してアジルスルタンメチルエステルを結晶として取り出し易くなる。前記効果をより発揮するためには、前記エステル保護基含有化合物 1 g に対して、反応溶媒における炭素数 1～8 のアルコールの量が 5～20 ml であることがさらに好ましい。なお、反応溶媒の前記体積は、23℃における体積である。

[0159] 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^2-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。

[0160] (塩基)

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。

[0161] 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く、前述の無機塩基や有機塩基を使用することができる。中でも、得られるアジルス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。

[0162] 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。

[0163] 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。

[0164] 本発明においては、塩基を使用なくとも、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。

[0165] 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。

[0166] (アジルサルタンアルキルエステルの取り出し方法)

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。

[0167] 中でも、本発明においては、反応溶媒に 1～8 のアルコールを含む溶媒を使用しているため、以下の方法を採用することが好ましい。具体的には、反応溶液を冷却するか、反応溶液から反応溶媒を一部留去して、炭素数 1～8 のアルコールを含む反応溶媒中でアジルサルタンアルキルエステルの結晶を析出させて、該結晶を取り出すことが好ましい。特に、反応溶液を冷却して、結晶を析出させることが好ましい。

[0168] 反応溶媒中でアジルサルタンアルキルエステルの結晶を析出させる場合には、特に制限されるものではない。具体的には、アジルサルタンアルキルエステル 1 g に対して、炭素数 1～8 のアルコールの量を 3～30 ml とすることが好ましい。炭素数 1～8 のアルコールが前記範囲を満足することにより、操作性が向上し、かつ純度を高くすることができる。よりこの効果を高

めるためには、アジルスルタンアルキルエステル 1 g に対して、炭素数 1～8 のアルコールの量を 5～20 ml とすることが好ましい。なお、炭素数 1～8 のアルコールの前記量は、23℃における体積である。

[0169] 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。本発明においては、炭素数 1～8 のアルコールを使用しているため、前記冷却温度の範囲において、アジルスルタンアルキルエステルの結晶が容易に析出する。また、結晶を析出させる際に種結晶を用いることもできる。そして、本発明においては、冷却してアジルスルタンアルキルエステルの結晶が析出するように調整すれば、該結晶が、副生物、および必要に応じて配合される塩基を取り込み難くなる。

[0170] 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。

[0171] 析出したアジルスルタンアルキルエステルの結晶は、公知の方法で処理することができる。通常であれば、濾過により結晶を取り出し、洗浄・乾燥を行うことが好ましい。また、より純度の高いアジルスルタンアルキルエステルを得ようとする場合には、炭素数 1～8 のアルコールで再結晶してもよい。

[0172] （新規なアジルスルタンアルキルエステルの結晶；新規な結晶の製造方法）

以上のようにして得られるアジルスルタンアルキルエステルは、再度、炭素数1～8のアルコールで再結晶したとしても、炭素数1～8のアルコールを含む溶媒和物の結晶となる。すなわち、炭素数1～8のアルコールの一部を結晶内部に取り込んでいるものと考えられる。

[0173] 炭素数1～8のアルコールの中でも、1-プロパノールを使用した場合であって、R¹がメチル基であるアジルスルタンメチルエステルは、Cu-K α 線を用いるX線回折において、少なくとも $2\theta = 9.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $10.9 \pm 0.2^\circ$ に特徴的なピークを有する結晶とすることができる。また、該アジルスルタンメチルエステルは、その他に、 $2\theta = 13.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.2 \pm 0.2^\circ$ 等にピークを有する結晶である。以上のようなピークを有する結晶は、従来技術にはなく、新規な結晶形である。この結晶は、1-プロパノールを0.5～5質量%含むこともできる（以下、この結晶を単に「新規な結晶」とする場合もある。）。

[0174] ここで、本発明における上記特徴的なピークとは、 $2\theta = 9.9 \pm 0.2^\circ$ に強度が最大となるピークを有するとともに、 $2\theta = 10.9 \pm 0.2^\circ$ に、最大ピーク強度（ $2\theta = 9.9 \pm 0.2^\circ$ のピーク強度）に対して5%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5%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。

[0175] （アジルスルタンアルキルエステルの再結晶）

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、アジルスルタンを合成することもできる。ただし、より純度の高いアジルスルタンアルキルエステルとするためには、前記方法で得られた新規な結晶形のアジルスルタンアルキルエステルを、ケトン溶媒を含む溶媒で再結晶することが好ましい。当然のことながら、新規な結晶形の該アジルスルタンアルキルエステルは、0.5～5質量%の1-プロパノールを含む溶媒和物であってもよい。

[0176] 使用するケトン溶媒を例示すれば、アセトン、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。中でも、純度を高め、操作性を改善するためには、アセトンを使用することが好ましい。これらケトン溶媒は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。混合溶媒を使用する場合には、基準となるケトン溶媒の量は、混合溶媒の合計量である。

[0177] なお、ケトン溶媒を含む溶媒は、ケトン溶媒以外のその他の溶媒を50質量%未満の割合で含むこともできるが、精製のし易さ等を考慮すると、その他の溶媒は、10質量%以下であることが好ましく、0質量%であることがさらに好ましい。

[0178] 使用するケトン溶媒の量は、特に制限されるものではない。具体的には、前記アジルサルタンアルキルエステルの結晶1gに対して、ケトン溶媒の量は3~30mlとすることが好ましく、さらに5~20mlとすることが好ましい。

[0179] 再結晶の方法としては、ケトン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。

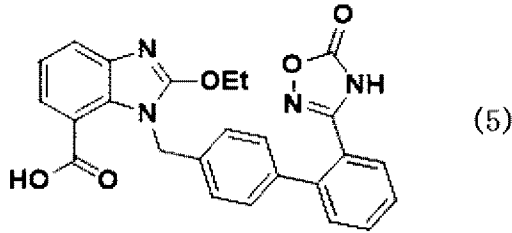
[0180] (アジルサルタンの製造方法)

本発明においては、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上記第1の発明と同様に加水分解することにより、

下記式(5)

[0181]

[化24]

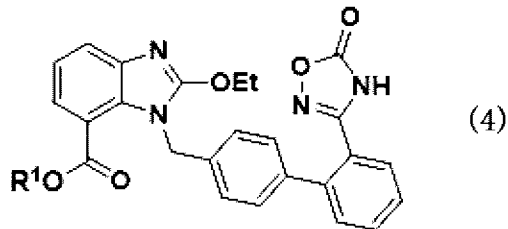


[0182] で示されるアジルスルタンを製造することができる。

[0183] 第3の本発明は、

下記式 (4)

[0184] [化25]



[0185] (式中、R¹はアルキル基である)

で示されるアジルスルタンメチルエステルを、アセトン、又はアセトンとアルコールとの混合溶媒中で結晶化させることを特徴とするアジルスルタンアルキルエステルの製造方法である。以下、順を追って説明する。

[0186] (対象アジルスルタンアルキルエステル)

先ず、結晶化させる対象となるアジルスルタンアルキルエステル（以下、対象アジルスルタンアルキルエステルとする場合もある）について説明する。なお、前記式中、R¹はアルキル基である。原料となるエステル保護基含有化合物、アジルスルタンアルキルエステルの安定性、及びアジルスルタンの製造のし易さを考慮すると、R¹は炭素数1～4のアルキル基であることが好ましい。具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基等が挙げられ、特に、メチル基であることが好まし

い。

[0187] (対象アジルスルタンアルキルエステルの製造)

本発明で使用する対象アジルスルタンアルキルエステルは、特に制限されるものではなく、公知の方法で合成したものを使用することができる。例えば、上記第2の本発明で説明した製造方法によって製造したものを採用することが好ましい。

[0188] 即ち、本発明において、対象アジルスルタンアルキルエステルは、第2の本発明で説明した通り、炭素数1～8のアルコールを含む反応溶媒中で環化反応を行って得られたものを使用することが好ましい。該方法で得られる対象アジルスルタンアルキルエステルは、キシレン溶媒中で環化反応を行い、酢酸エチルを含む溶媒中で析出させた、従来のアジルスルタンアルキルエステルよりも、構造が不明な不純物を低減できる。この従来のアジルスルタンアルキルエステルは、アジルスルタンアルキルエステルよりも分子量が大きい不純物を含む傾向にある（アジルスルタンメチルエステルの場合は、アジルスルタンメチルエステルよりも分子量が10大きい不純物を含む傾向にある。）。そのため、本発明においては、炭素数1～8のアルコールを含む反応溶媒中で環化反応を行うことにより、不純物を低減した対象アジルスルタンアルキルエステルを使用することが好ましい。ただし、本発明においては、下記に詳述するが、高純度のアジルスルタンアルキルエステルとすることができるため、構造が不明で分子量が大きい不純物を含む、従来のアジルスルタンアルキルエステルを対象アジルスルタンアルキルエステルとすることも、当然可能である。

[0189] (アジルスルタンアルキルエステルの結晶化方法；準結晶の製造方法)

(溶媒；アセトン、又はアセトンとアルコールとの混合溶媒)

本発明においては、前記対象アジルスルタンアルキルエステルの純度を高くし、かつ結晶形を変形させて融点の低いアジルスルタンアルキルエステルとするためには、対象アジルスルタンアルキルエステルを、アセトン、又はアセトンとアルコールとの混合溶媒中で結晶化させる必要がある。アセトン

、又はアセトンとアルコールとの混合溶媒を使用することにより、酢酸エチルを用いた従来の方法と比べて、アジルスルタンアルキルエステルのデスエチル体や二量体の不純物を効率よく低減することができる。

[0190] 本発明で使用する溶媒は、アセトン、又はアセトンとアルコールとの混合溶媒であり、アセトンとアルコールの合計の容積を100としたとき、アセトンの容積比率が100～50、アルコールの容積比率が0～50となるものが好ましい。本発明者等の検討によれば、容積比率50%以下の範囲でアルコールを含む場合であっても、アルコールを含まない（アセトンのみの）場合と同様に、新規の結晶形を取得できることが分かった。そのため、使用するアセトンの容積比率よりも、アルコールの容積比率が大きくなる範囲であれば、対象アジルスルタンアルキルエステル中のアルコール残量を厳密に管理する必要がない。つまり、炭素数1～8のアルコールを含む反応溶媒中で環化反応を行って得られた対象アジルスルタンアルキルエステルを使用する場合には、厳密に該アルコールを除去する必要がないため、操作性を向上できる。そのため、対象アジルスルタンアルキルエステルがアルコールを含む粗体である場合には、そのアルコール量を測定して、使用するアセトンの量を調整してやればよい。

[0191] 本発明において、アルコールを使用する場合には、該アルコールは、炭素数1～8のアルコールであることが好ましい。具体的に例示すれば、メタノール、エタノール、1-プロパノール、イソプロパノール、1-ブタノール、2-メチル-1-プロパノール、2-ブタノール、2-メチル-2-プロパノール、1-ペンタノール、3-メチル-1-ブタノール、1-ヘキサノール、2-メチル-1-ペンタノール、3-メチル-1-ペンタノール、2-メチル-2-ペンタノール、2,4-ジメチル-3-ペンタノール、3-エチル-3-ペンタノール、オクタノール等が挙げられる。この中でも、収率およびアジルスルタンアルキルエステルのデスエチル体や二量体の不純物の低減効果を考慮すると、炭素数3～8の直鎖状、又は分岐状のアルコールを使用することが好ましい。具体的には、1-プロパノール、イソプロパノ

ール、1-ブタノール、2-ブタノールを使用することが好ましく、1-ブ
ロパノール、1-ブタノールが特に好ましい。これらのアルコールは、1種
類を使用することもできるし、複数種類を混合して使用することもできる。
本発明において、アルコールを使用する場合には、アセトンの容積比率が9
9～51、アルコールの容積比率が1～49となるものが好ましく、さらに
、アセトンの容積比率が90～60、アルコールの容積比率が10～40と
なるものが好ましい。

[0192] (結晶化の方法)

また、使用するアセトン、又はアセトンとアルコールとの混合溶媒の量は
、特に制限されるものではないが、前記対象アジルスルタンアルキルエステ
ルの結晶1gに対して、3～30mlとすることが好ましく、さらに5～2
0mlとすることが好ましい。なお、使用する溶媒の前記体積は、23℃に
おける体積である。また、混合溶媒を使用する場合には、基準となる溶媒の
量は、アセトン、およびアルコールの合計量である。

[0193] 再結晶の方法としては、アセトン、又はアセトンとアルコールとの混合溶
媒中に前記対象アジルスルタンアルキルエステルを溶解させ、好ましくは、
得られる溶液の還流温度(約60℃)に加熱し、次いで、10～30℃/時
間の冷却速度で冷却し、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℃の温度範囲で一定時間保持すること
が好ましい。

[0194] (アジルスルタンアルキルエステル、新規アジルスルタンメチルエステル
)

アセトン、又はアセトンとアルコールとの混合溶媒中で結晶化して得られ
るアジルスルタンアルキルエステルにおいて、好適な化合物であるR¹がメチ
ル基となるアジルスルタンメチルエステルは、Cu-K α 線を用いるX線回
折により、少なくとも、 $2\theta = 9.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.1 \pm 0.2^\circ$ に特徴的なピークを有する新規な結晶となる。その他のピ
ークとしては、 $2\theta = 18.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.1 \pm 0.2^\circ$ 、 27.4

±0.2° にピークを有する結晶となる。

[0195] また、アセトン、又はアセトンとアルコールとの混合溶媒中で結晶化して得られるアジルスルタンメチルエステルは、融点が少なくとも2つ存在する、新規な結晶形（以下、この融点の低い結晶を単に「準結晶」とする場合もある）となる。中でも、アセトン、又はアセトンとアルコールとの混合溶媒中で結晶化させて得られるアジルスルタンメチルエステルは、実施例で示した示差走査熱量計の条件で測定した融点が、少なくとも150～165℃、185～195℃に観察されるものとなる。なお、該示差走査熱量（DSC）測定で決定される融点は、吸熱ピークのピークトップ温度である。この新規な準結晶は、従来知られているアジルスルタンアルキルエステルよりも融点が高いため、完全結晶体ではないものと考えられる。そのため、純度は高いが、容易に溶解することができるため、次の加水分解反応に好適に使用できる。

[0196] 準結晶のアジルスルタンメチルエステルの融解熱量は、図5にチャートを示した通り、吸熱ピークに対して綺麗な接線を引いて求めることができない。これは、該アジルスルタンメチルエステルが、不安定な状態の結晶であることに起因しているものと推定される。そのため、該融解熱量は正確な値ではないが、図5のように融解熱量を求めた場合には、150～165℃の温度範囲の融点（以下、単に、「低融点」とする場合もある）に関する融解熱量が2～15 J/gであり、185～195℃の温度範囲の融点（以下、単に、「高融点」とする場合もある）に関する融解熱量が40～70 J/gであることが好ましい。さらに低融点に関する融解熱量が4～10 J/gであり、高融点に関する融解熱量が50～60 J/gであることが好ましい。

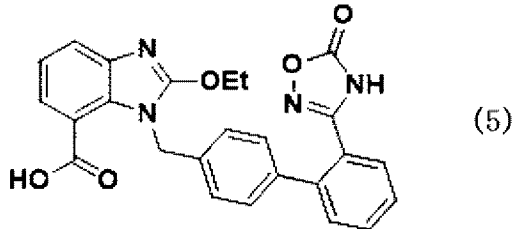
[0197] このように炭素数1～8のアルコールを含む溶媒中で得られた新規な結晶を、さらにアセトン、又はアセトンとアルコールの混合溶媒で再結晶することにより、純度を高めることができるだけでなく、容易に溶解できる融点の低い、準結晶とすることができる。

[0198] （アジルスルタン製造方法）

本発明においては、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上記第1の発明と同様に加水分解することにより、

下記式(5)

[0199] [化26]



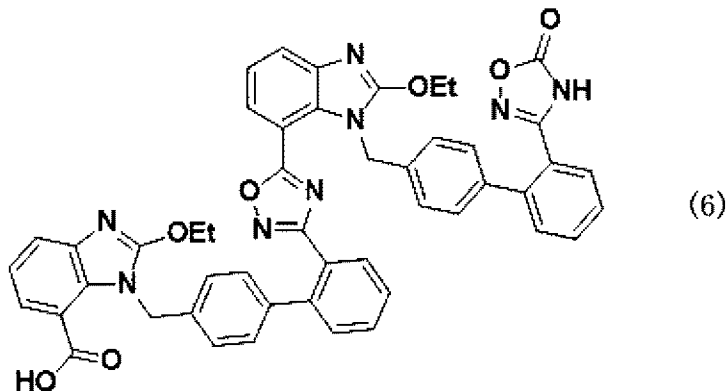
[0200] で示されるアジルスルタンを製造することができる。

[0201] 得られたアジルスルタンは、特に制限されるものではなく、公知の方法で精製して原薬とすればよい。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を用いる方法が挙げられる。

[0202] (アジルスルタン二量体の除去)

第1～第3の本発明により製造されるアジルスルタンは、不純物として下記式(6)

[0203] [化27]



[0204] で示されるアジルスルタン二量体を含む場合がある。係る場合、アジルスルタン二量体を含む粗アジルスルタンの溶液と、活性炭とを接触させた後、ア

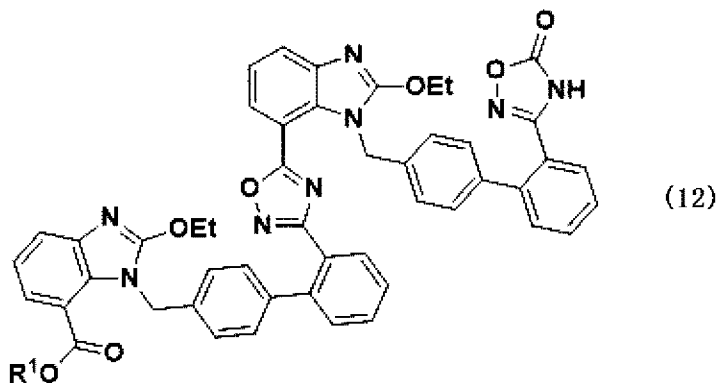
ジルスルタンの結晶を該溶液から分別する工程が付加されても良い。

[0205] (粗アジルサルタン)

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。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。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。

[0206] 低減する対象となるアジ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 (2) 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ジルサルタン (式 (5) の化合物) とが先ず反応して、
下記式 (12)

[0207] [化28]



[0208] (式中、R¹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二量体を生成する。次いで、該アジルサルタンアルキルエステル二量体からアジルサルタン二量体が得られると考えられる。

[0209] (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)

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方法について以下に説明する。

[0210] 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 m²/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。

[0211] 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）等を挙げるができる。

[0212] 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。

[0213] 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。

[0214] 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。

[0215] (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。

[0216] (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。

[0217] 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。

[0218] 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 m²/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。

[0219] (アジルサルタンM型結晶)

上記第1～第3の本発明により製造し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。そのため、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。これを改善するために、上記第1～第3の本発明により製造したアジルサルタンを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形態とすることも好ましい。

[0220] 具体的には、Cu-K α 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サルタンとすることが好ましい。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サルタンを「アジルサルタンM型結晶」という場合がある。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7に示した。

[0221] 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。

[0222] アジルサルタンM型結晶は、特許文献1～4、非特許文献1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。

[0223] また、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°C 以上 135°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。

[0224] (アジルサルタンM型結晶の製造方法)

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。

[0225] アジルサルタンが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、第1～第3の本発明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。

[0226] (アジルサルタン溶液の調製方法)

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、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、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。

[0227] (アジルサルタンM型結晶の結晶化)

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。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。

[0228] 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。本方法では、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。

[0229] 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。

[0230] 本方法にて取得したアジルスルタンは、新規な結晶構造を有したアジルスルタンM型結晶である。本発明のアジルスルタン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、アジルスルタン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。

実施例

[0231] 以下に実施例を挙げて、本発明を詳細に説明するが、これらは具体例であって、本発明はこれらにより限定されるものではない。

[0232] なお、実施例および比較例における純度評価は、以下の高速液体クロマトグラフィー（HPLC）を用いた方法でおこなった。

[0233] <HPLCの測定条件>

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：210nm）。

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

カラム温度：30℃一定。

サンプル温度：25℃一定。

移動相A：アセトニトリル。

移動相B：15mM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。

[0234] [表1]

表1

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

[0235] 流速：1.0 mL/min。

測定時間：0~90分。

[0236] 上記条件において、前記アミドキシムデスエチル体は約1.8分、前記アミドキシム化合物は約2.8分、前記アミドデスエチル体は約4.0分、前記アミド体は約8.5分、前記ニトリルデスエチル体は約11.2分、前記ニトリル化合物は約25.0分、前記エステル保護基含有化合物A (R¹:メチル基、R²:エチル基)は約16.2分、前記エステル保護基含有化合物B (R¹:メチル基、R²:2-エチルヘキシル基)は約52.3分、前記アジルサルタンメチルエステルは約14.5分、前記デスエチル体は約7.0分、前記アジルサルタンは約7.3分、前記二量体は約49.1分、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、前記アミドキシム化合物、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。

[0237] <アジルサルタンアルキルエステル、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：A S C 6 B B D t e x。

X 線出力：4 0 k V - 3 0 m A。

波長：C u K a / 1. 5 4 1 8 8 2 Å。

[0238] <アジルサルタンアルキルエステルの融点の測定>

装置：示差走査熱量計（D S C）。

機種：D S C 6 2 0 0（エスアイアイ・ナノテクノロジー社製）。

昇温条件：1 0 ° C / 分。

ガス：アルゴン。

[0239] <アジルサルタンの融点の測定>

装置：示差走査熱量計（D S C）

機種：D S C 6 2 0 0（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

[0240] A. 第1の本発明に係る実施例及び比較例

〔実施例1〕

直径2. 5 c mの2枚攪拌翼を備えた1 0 0 m L三つ口フラスコに前記ニトリル化合物5 g（1 2. 2 m m o l）を量りとり、1-プロパノール5 0 m L、市販の5 0質量%ヒドロキシルアミン水溶液4. 0 g（6 0. 8 m m o l）を加え、還流温度（約9 2 ° C）まで加熱した後、同温度にて1 2時間反応を行った。前記アミドキシム化合物純度：8 2. 2%、前記アミド体：9. 1%、前記ニトリル化合物：2. 2%、前記アミドキシムデスエチル体：6. 0%、前記アミドデスエチル体：0. 3%、前記ニトリルデスエチル体：0. 0 5%であった。

[0241] 反応後の溶液を3 0 ° C / 時間の速度で2 0 ° Cまで冷却し、2 0 ° Cで終夜攪拌した。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、5 0 ° Cで乾燥して、4. 0 gの前記アミドキシム化合物の結晶（前記アミドキシム化合物の純度：9 4. 7%、前記アミド体：3. 0%、前記ニトリ

ル化合物：0.2%、前記アミドキシムデスエチル体：0.7%、前記アミドデスエチル体：0.3%、前記ニトリルデスエチル体：未検出)を得た(収率：77.1%)。結果を表2、3にまとめた。

[0242] [実施例2]

直径10cmの2枚攪拌翼を備えた1L三口フラスコに前記ニトリル化合物70g(170.1mmol)を量りとり、1-プロパノール700mL、トリエチルアミン5.16g(51.0mmol)、市販の50質量%ヒドロキシルアミン水溶液56.2g(850.5mmol)を加え、還流温度(約92℃)まで加熱した後、同温度にて13時間反応を行った。前記アミドキシム化合物の純度：83.9%、前記アミド体：2.4%、前記ニトリル化合物：2.4%、前記アミドキシムデスエチル体：7.6%、前記アミドデスエチル体：0.2%、前記ニトリルデスエチル体：0.01%であった。

[0243] 反応後の溶液を20℃/時間の速度で20℃まで冷却し、20℃で13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、50℃で乾燥して、61.0gの前記アミドキシム化合物の結晶(前記アミドキシム化合物の純度：96.9%、前記アミド体：0.5%、前記ニトリル化合物：0.1%、前記アミドキシムデスエチル体：0.5%、前記アミドデスエチル体：0.1%、前記ニトリルデスエチル体：未検出)を得た(収率：81.0%)。結果を表2、3にまとめた。

[0244] [実施例3]

直径2.5cmの2枚攪拌翼を備えた100mL三口フラスコにニトリル化合物5g(12.2mmol)を量りとり、1-プロパノール50mL、トリエチルアミン0.62g(6.1mmol)、市販の50質量%ヒドロキシルアミン水溶液4.0g(60.8mmol)を加え、還流温度(約92℃)まで加熱した後、同温度にて13時間反応を行った。前記アミドキシム化合物の純度：84.2%、前記アミド体：1.8%、前記ニトリル化合物：2.6%、前記アミドキシムデスエチル体：7.4%、前記アミドデ

スエチル体：0.2%、前記ニトリルDESエチル体：0.01%であった。

[0245] 反応後の溶液を20℃/時間の速度で20℃まで冷却し、20℃で13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、50℃で乾燥して、4.1gの前記アミドキシム化合物の結晶（前記アミドキシム化合物の純度：97.1%、前記アミド体：0.3%、前記ニトリル化合物：0.1%、前記アミドキシムDESエチル体：0.5%、前記アミドDESエチル体：0.1%、前記ニトリルDESエチル体：未検出）を得た（収率：77.4%）。結果を表2、3にまとめた。

[0246] [実施例4]

実施例3において、反応溶媒を1-プロパノールを1-ブタノールに、トリエチルアミンの使用量を0.62g（6.1mmol）から0.37g（3.66mmol）に変更した以外は同様の操作を行った。

[0247] 4.4gの前記アミドキシム化合物の結晶（前記アミドキシム化合物の純度：97.0%、前記アミド体：0.4%、前記ニトリル化合物：0.1%、前記アミドキシムDESエチル体：0.6%、前記アミドDESエチル体：0.1%、前記ニトリルDESエチル体：未検出）を得た（収率：81.1%）。結果を表2、3にまとめた。

[0248] [実施例5]

実施例3において、使用した塩基をトリエチルアミンからピリジンへ、塩基の使用量を0.62g（6.1mmol）から0.37g（3.66mmol）に変更した以外は同様の操作を行った。

[0249] 4.3gの前記アミドキシム化合物の結晶（前記アミドキシム化合物の純度：96.5%、前記アミド体：0.4%、前記ニトリル化合物：0.2%、前記アミドキシムDESエチル体：0.6%、前記アミドDESエチル体：0.1%、前記ニトリルDESエチル体：未検出）を得た（収率：79.4%）。結果を表2、3にまとめた。

[0250] [実施例6]

実施例3において、トリエチルアミンの使用量を0.62g（6.1mmol）に変更した以外は同様の操作を行った。

o l) から 0.12 g (1.22 mm o l) に変更した以外は同様の操作を行った。

[0251] 4. 3 g の前記アミドキシム化合物の結晶 (前記アミドキシム化合物の純度 : 95.3%、前記アミド体 : 1.5%、前記ニトリル化合物 : 0.2%、前記アミドキシムデスエチル体 : 0.6%、前記アミドデスエチル体 : 0.3%、前記ニトリルデスエチル体 : 未検出) を得た (収率 : 80.2%)。結果を表 2、3 にまとめた。

[0252] [実施例 7]

実施例 1 において、1-プロパノールの使用量を 50 mL から 75 mL に変更した以外は同様の操作を行った。

[0253] 3. 9 g の前記アミドキシム化合物の結晶 (前記アミドキシム化合物の純度 : 94.9%、前記アミド体 : 2.8%、前記ニトリル化合物 : 0.2%、前記アミドキシムデスエチル体 : 0.7%、前記アミドデスエチル体 : 0.3%、前記ニトリルデスエチル体 : 未検出) を得た (収率 : 73.1%)。結果を表 2、3 にまとめた。

[0254] [実施例 8] (アジルサルタンメチルエステルの合成)

直径 10 cm の 2 枚攪拌翼を備えた 1 L 三つ口フラスコに、実施例 2 で得られた前記アミドキシム化合物 40 g を量りとり、ジメチルスルホキシド 350 mL、1, 1'-カルボニルイミダゾール 17.5 g、ジアザビシクロウンデセン 15.5 g を加え、室温で 4 時間攪拌しながら反応を行った。別途用意した 3 L 三つ口フラスコに水 1500 mL を量りとり、該反応液をゆっくりと滴下した。得られた溶液に 5% 塩酸水溶液を加えて pH を約 4 に調製した後、析出したアジルサルタンメチルエステルの結晶を減圧濾過により分取し、50°C で乾燥した後、アセトン 400 mL から再結晶を行い、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、50°C で乾燥して、32.0 g のアジルサルタンメチルエステルの結晶を得た (アジルサルタンメチルエステルの純度 : 99.4%)。

[0255] [実施例 9] (アジルサルタンの合成)

直径10cmの2枚攪拌翼を備えた1L三口フラスコに実施例8で得られたアジルサルタンメチルエステル20gを量りとり、1.25M水酸化ナトリウム水溶液200mLを加え、50℃まで加熱した後、同温度にて3時間反応を行った。反応液を45℃まで冷却した後、同温度でアセトン100mL、酢酸75mL、水70mL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5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、16.6gのアジルサルタンの結晶を得た（アジルサルタンの純度：99.4%）。

[0256] 〔比較例1〕（非特許文献1に記載の方法による前記アミドキシム化合物の製造）

直径7.5cmの2枚攪拌翼を備えた500mL三口フラスコに前記ニトリル化合物5g（12.2mmol）を量りとり、ジメチルスルホキシド50mL、ヒドロキシルアミン塩酸塩4.2g（60.8mmol）、トリエチルアミン6.15g（60.8mmol）を加え、90℃まで加熱した後、同温度にて16時間反応を行った。前記アミドキシム化合物純度：42.6%、前記アミド体：37.0%、前記ニトリル化合物：4.5%、前記アミドキシムデスエチル体：9.3%、前記アミドデスエチル体：4.8%、前記ニトリルデスエチル体：1.0%であった。

[0257] 反応後の溶液を20℃まで冷却し、12時間攪拌したが前記アミドキシム化合物の結晶は析出しなかった。そのため、反応液に水125mLを加えて前記アミドキシム化合物の結晶を析出させた。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、50℃で乾燥して、3.1gの前記アミドキシム化合物の結晶（前記アミドキシム化合物の純度：49.9%、前記アミド体：46.4%、前記ニトリル化合物：0.5%、前記アミドキシムデスエチル体：1.7%、前記アミドデスエチル体：0.9%、前記ニトリルデスエチル体：0.1%）を得た（収率：57.1%）。結果を表2、3にまとめた。

[0258] 〔比較例 2〕（特許文献 2 に記載の方法によるアミドキシム化合物の製造）

直径 7.5 cm の 2 枚攪拌翼を備えた 500 mL 三口フラスコに前記ニトリル化合物 5 g（12.2 mmol）を量りとり、ジメチルスルホキシド 50 mL、市販の 50 質量%ヒドロキシルアミン水溶液 2.0 g（30.4 mmol）を加え、90℃まで加熱した後、同温度にて 15 時間反応を行った。前記アミドキシム化合物の純度：72.0%、前記アミド体：9.8%、前記ニトリル化合物：0.5%、前記アミドキシムデスエチル体：9.3%、前記アミドデスエチル体：1.0%、前記ニトリルデスエチル体：0.2%であった。

[0259] 反応後の溶液を 20℃まで冷却し、12 時間攪拌したが前記アミドキシム化合物の結晶は析出しなかった。そのため、反応液に水 125 mL を加えて前記アミドキシム化合物の結晶を析出させた。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、50℃で乾燥して、4.2 g の前記アミドキシム化合物の結晶（前記アミドキシム化合物純度：85.7%、前記アミド体：5.1%、前記ニトリル化合物：0.5%、前記アミドキシムデスエチル体：5.9%、前記アミドデスエチル体：0.4%、前記ニトリルデスエチル体：0.1%）を得た（収率：78.8%）。結果を表 2、3 にまとめた。

[0260]

[表2]

表2

	反応溶媒		ヒドロキシルアミン類		塩基		アミドキシム化合物の結晶	
	種類	量* (mL)	形態	量** (mol)	種類	量** (mol)	収率 (%)	純度 (%)
実施例1	1-プロパノール	10	50質量% 水溶液	5.0	なし	—	77.1	94.7
実施例2	1-プロパノール	10	50質量% 水溶液	5.0	トリエチル アミン	0.3	81.0	96.9
実施例3	1-プロパノール	10	50質量% 水溶液	5.0	トリエチル アミン	0.5	77.4	97.1
実施例4	1-ブタノール	10	50質量% 水溶液	5.0	トリエチル アミン	0.3	81.1	97.0
実施例5	1-プロパノール	10	50質量% 水溶液	5.0	ピリジン	0.3	79.4	96.5
実施例6	1-プロパノール	10	50質量% 水溶液	5.0	トリエチル アミン	0.1	80.2	95.3
実施例7	1-プロパノール	15	50質量% 水溶液	5.0	なし	—	73.1	94.9
比較例1	ジメチル スルホキシド	10	塩酸塩	5.0	トリエチル アミン	5.0	57.1	49.9
比較例2	ジメチル スルホキシド	7.5	50質量% 水溶液	2.5	なし	—	78.8	85.7

* ニトリル化合物1g当たりの使用量(mL)

** ニトリル化合物1mol当たりの使用量(mol)

[0261] [表3]

表3

	アミドキシム化合物の純度、原料の残存割合、不純物(副生物)の割合 (%)					
	アミドキシム 化合物	アミド体	ニトリル 化合物	アミドキシム デスエチル体	アミド デスエチル体	ニトリル デスエチル体
実施例1	94.7	3.0	0.2	0.7	0.3	未検出
実施例2	96.9	0.5	0.1	0.5	0.1	未検出
実施例3	97.1	0.3	0.1	0.5	0.1	未検出
実施例4	97.0	0.4	0.1	0.6	0.1	未検出
実施例5	96.5	0.4	0.2	0.6	0.1	未検出
実施例6	95.3	1.5	0.2	0.6	0.3	未検出
実施例7	94.9	2.8	0.2	0.7	0.3	未検出
比較例1	49.9	46.4	0.5	1.7	0.9	0.1
比較例2	85.7	5.1	0.5	5.9	0.4	0.1

[0262] B. 第2の本発明に係る実施例及び比較例

〔製造例１〕（エステル保護基含有化合物A；R¹：メチル基、R²：エチル基の合成）

直径15cmの2枚攪拌翼を備えた2L四つ口フラスコに前記アミドキシム化合物120g（270.0mmol）を量りとり、塩化メチレン840mL、トリエチルアミン33.0g（324.0mmol）を加え、攪拌しながら0℃まで冷却した。得られた溶液にクロロギ酸エチル35.4g（324.0mmol）を塩化メチレン360mLで希釈した溶液をゆっくりと滴下しながら加えた。全量滴下後、0℃で2時間攪拌しながら反応した。反応後の溶液を20℃まで昇温し、水480mLを加えて有機層を抽出した。得られた有機層を減圧濃縮した後、残渣に1-プロパノール600mLを加えて20℃で3時間攪拌した。得られたスラリー溶液を減圧濾過により固液分離した後、40℃で減圧乾燥してエステル保護基含有化合物A 122.86g（エステル保護基含有化合物A純度：96.1%）を得た（収率88.1%）。

[0263] 〔製造例２〕（エステル保護基含有化合物B；R¹：メチル基、R²：2-エチルヘキシル基の合成）

直径7.5cmの2枚攪拌翼を備えた500mL四つ口フラスコに前記アミドキシム化合物30g（67.5mmol）を量りとり、塩化メチレン210mL、トリエチルアミン8.2g（81.0mmol）を加え、攪拌しながら0℃まで冷却した。得られた溶液にクロロギ酸-2-エチルヘキシル15.6g（81.0mmol）を塩化メチレン90mLで希釈した溶液をゆっくりと滴下しながら加えた。全量滴下後、0℃で2時間攪拌しながら反応した。反応後の溶液を20℃まで昇温し、水120mLを加えて有機層を抽出した。得られた有機層を減圧濃縮した後、残渣に1-プロパノール150mLを加えて20℃で3時間攪拌した。得られたスラリー溶液を減圧濾過により固液分離した後、40℃で減圧乾燥してエステル保護基含有化合物B 31.9g（エステル保護基含有化合物B純度：94.5%）を得た（収率78.7%）。

[0264] [実施例10]

直径3.5cmの2枚攪拌翼を備えた100mL三口フラスコに製造例1で得られたエステル保護基含有化合物A 5g (9.7mmol)を量りとり、1-プロパノール45mLを加え、還流温度(約95℃)まで加熱した後、同温度にて16時間反応を行った。前記アジルサルタンメチルエステルの純度:91.5%、前記エステル保護基含有化合物A:1.8%であった。反応後の反応溶液を20℃/時間の速度で0℃まで冷却し、0℃で14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℃で減圧乾燥して、3.7gの前記アジルサルタンメチルエステルの結晶(前記アジルサルタンアルキルエステルの純度:97.3%)を得た(収率:81.1%)。結果を表4にまとめた。アジルサルタンメチルエステルよりも分子量が10大きい不純物は確認できなかった。また、このアジルサルタンメチルエステルを試料として、XRDを測定すると、図1に示すX線回折チャートが得られた。この結晶は $2\theta = 9.9^\circ$ 、 10.9° 、 13.6° 、 17.2° 、 23.2° 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。

[0265] [実施例11]

直径5cmの2枚攪拌翼を備えた200mL三口フラスコに製造例1で得られたエステル保護基含有化合物A 10g (19.4mmol)を量りとり、1-プロパノール90mL、トリエチルアミン0.4g (3.9mmol)を加え、還流温度(約94℃)まで加熱した後、同温度にて9時間反応を行った。前記アジルサルタンメチルエステルの純度:93.0%、前記エステル保護基含有化合物A:0.7%であった。反応後の反応溶液を20℃/時間の速度で0℃まで冷却し、0℃で12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℃で減圧乾燥して、7.6gの前記アジルサルタンメチルエステルの結晶(前記アジルサルタンメチルエステルの純度:97.8%)を得た(収率:83.4%)。結果を表4にまとめた。アジルサルタンメチルエステルよりも分子量が10大

きい不純物は確認できなかった。また、このアジルサルタンメチルエステルを試料として、XRDを測定すると、 $2\theta = 9.8^\circ$ 、 10.9° 、 13.6° 、 17.2° 、 23.2° 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。

[0266] [実施例12]

直径3.5cmの2枚攪拌翼を備えた100mL三口フラスコに製造例2で得られたエステル保護基含有化合物B 5g (8.3mmol)を量りとり、1-プロパノール45mL、トリエチルアミン0.2g (1.7mmol)を加え、還流温度(約94°C)まで加熱した後、同温度にて10時間反応を行った。前記アジルサルタンメチルエステルの純度:91.7%、前記エステル保護基含有化合物B:0.6%であった。反応後の反応溶液を20°C/時間の速度で0°Cまで冷却し、0°Cで12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°Cで減圧乾燥して、3.2gの前記アジルサルタンメチルエステルの結晶(前記アジルサルタンメチルエステルの純度:97.5%)を得た(収率:81.8%)。結果を表4にまとめた。アジルサルタンメチルエステルよりも分子量が10大きい不純物は確認できなかった。また、XRDの結果も実施例10、11のアジルサルタンメチルエステルと変わらなかった。

[0267] [実施例13]

実施例11において、トリエチルアミンの使用量を0.4g (3.9mmol)から1.96g (19.4mmol)に変更した以外は同様の操作を行った。反応は6時間で完結した。

[0268] 5.9gの前記アジルサルタンメチルエステルの結晶(前記アジルサルタンメチルエステルの純度:98.6%)を得た(収率:64.4%)。結果を表4にまとめた。アジルサルタンメチルエステルよりも分子量が10大きい不純物は確認できなかった。また、XRDの結果も実施例10、11のアジルサルタンメチルエステルと変わらなかった。

[0269] [実施例14]

実施例10において、反応溶媒を1-プロパノールから1-ブタノールに変更した以外は同様の操作を行った。

[0270] 3. 7 gの前記アジルサルタンメチルエステルの結晶（前記アジルサルタンメチルエステルの純度：97.1%）を得た（収率：80.9%）。結果を表4にまとめた。アジルサルタンメチルエステルよりも分子量が10大きい不純物は確認できなかった。また、XRDの結果も実施例10、11のアジルサルタンメチルエステルと変わらなかった。

[0271] [実施例15]

実施例10において、1-プロパノールの使用量を45 mLから125 mLに変更した以外は同様の操作を行った。

[0272] 2. 3 gの前記アジルサルタンメチルエステルの結晶（前記アジルサルタンメチルエステルの純度：98.2%）を得た（収率：50.9%）。結果を表4にまとめた。アジルサルタンメチルエステルよりも分子量が10大きい不純物は確認できなかった。また、XRDの結果も実施例10、11のアジルサルタンメチルエステルと変わらなかった。

[0273] [実施例16]

実施例11において、使用した塩基をトリエチルアミンからピリジンに変更した以外は同様の操作を行った。

[0274] 7. 6 gの前記アジルサルタンメチルエステルの結晶（前記アジルサルタンメチルエステルの純度：97.7%）を得た（収率：83.8%）。結果を表4にまとめた。アジルサルタンメチルエステルよりも分子量が10大きい不純物は確認できなかった。また、XRDの結果も実施例10、11のアジルサルタンメチルエステルと変わらなかった。

[0275] [実施例17]（アジルサルタンの合成）

直径10 cmの2枚攪拌翼を備えた1 L三口フラスコに実施例11で得られた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50 mLを加え、50℃まで加熱した後、同温度にて3時間反応を行った。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°C/時間の速度で 20°C 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°C で乾燥して、4.2 g のアジルサルタンの結晶を得た（アジルサルタンの純度：99.0%）。

[0276] 〔比較例 3〕（特許文献 1 記載の方法による前記アジルサルタンメチルエステルの製造）

直径 5 cm の 2 枚攪拌翼を備えた 200 mL 三口フラスコに製造例 1 で得られたエステル保護基含有化合物 A 5 g を量りとり、キシレン 50 mL を加え、還流温度（約 130°C）まで加熱した後、同温度にて 1.5 時間反応を行った。前記アジルサルタンメチルエステルの純度：70.1%、前記エステル保護基含有化合物 A：未検出であった。反応後の溶液を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチル 100 mL を加えたが残渣中の結晶は溶解しなかった。そのため、イソプロピルエーテル 50 mL を加え、20°C で 12 時間攪拌した。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°C で減圧乾燥して、1.4 g の前記アジルサルタンメチルエステルの結晶（前記アジルサルタンアルキルエステルの純度：79.8%）を得た（収率：30.4%）。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 12.1% であった。結果を表 4 にまとめた。

[0277] 〔比較例 4〕（非特許文献 1 記載の方法による前記アジルサルタンメチルエステルの製造）

直径 5 cm の 2 枚攪拌翼を備えた 200 mL 三口フラスコに製造例 2 で得られたエステル保護基含有化合物 B 5 g を量りとり、キシレン 50 mL を加え、還流温度（約 130°C）まで加熱した後、同温度にて 2 時間反応を行った。前記アジルサルタンメチルエステルの純度：72.8%、前記エステル保護基含有化合物 B：未検出であった。反応後の溶液を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチル 50 mL を加え、還流温度（約 80°C）まで昇温し、濃縮残渣の結晶を完全に溶解した。得られた溶液を 20°C まで冷却し、20°C で 1

2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℃で減圧乾燥して、2.0gの前記アジルサルタンメチルエステルの結晶（前記アジルサルタンメチルエステルの純度：88.4%）を得た（収率：50.2%）。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10.8%であった。結果を表4にまとめた。また、このアジルサルタンメチルエステルを試料として、XRDを測定すると、図2に示すX線回折チャートが得られ、この結晶は $2\theta = 8.0^\circ$ 、 10.4° 、 12.0° 、 15.9° 、 21.4° に特徴的なピークを与える化合物であることが分かった。

[0278] [表4]

表4

	対象 エステル 保護基 含有化合物	反応溶媒		反応 時間 (h)	塩基		アジルサルタンアルキ ルエステル化合物結晶	
		種類	量* (mL)		種類	量** (mol)	収率 (%)	純度 (%)
実施例10	製造例1	1-プロパノール	9	16	なし	—	81.1	97.3
実施例11	製造例1	1-プロパノール	9	9	トリエチルアミン	0.2	83.4	97.8
実施例12	製造例2	1-プロパノール	9	10	トリエチルアミン	0.2	81.8	97.5
実施例13	製造例1	1-プロパノール	9	6	トリエチルアミン	1.0	64.4	98.6
実施例14	製造例1	1-ブタノール	9	16	なし	—	80.9	97.1
実施例15	製造例1	1-プロパノール	25	16	なし	—	50.9	98.2
実施例16	製造例1	1-プロパノール	9	9	ピリジン	0.2	83.8	97.7
比較例3	製造例1	キシレン	10	1.5	なし	—	30.4	79.8
比較例4	製造例2	キシレン	10	2	なし	—	50.2	88.4

* エステル保護基含有化合物1g当たりの使用量(mL)

** エステル保護基含有化合物1mol当たりの使用量(mol)

[0279] C. 第3の本発明に係る実施例及び比較例

〔製造例3〕（対象アジルサルタンメチルエステルの合成）

直径10cmの2枚攪拌翼を備えた1000mL四つ口フラスコにエステル保護基含有化合物（前記式（3）において、R¹がメチル基であり、R²がエチル基である化合物）50g（96.80mmol）を量りとり、1-プ

ロパノール400 mL、トリエチルアミン1.96 g (19.36 mmol)を加え、還流温度(約95°C)まで加熱した後、同温度にて14時間反応を行った。反応後の溶液を20°C/時間の速度で0°Cまで冷却し、0°Cで14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°Cで減圧乾燥して、38.3 gの対象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%、前記デスエチル体:0.10%、前記二量体:0.16%)を得た(収率:84.2%)。また、アジルサルタンメチルエステルよりも分子量が10大きい不純物は確認できなかった。また、この対象アジルサルタンメチルエステルを試料として、XRDを測定すると、 $2\theta = 9.9^\circ$ 、 10.9° 、 13.6° 、 17.2° 、 23.2° に特徴的なピークを与えるX線回折チャートが得られた。さらに、DSC測定をすると90.9°C(融解熱量15.790 J/g)と186.6°C(融解熱量58.886 J/g)に融点を有することが確認できた。

[0280] [実施例18] (アジルサルタンメチルエステルの結晶化)

直径5 cmの2枚攪拌翼を備えた200 mL三口フラスコに製造例3で得られた対象アジルサルタンメチルエステル10 gを量りとり、アセトン100 mLを加え、還流温度(約57°C)まで加熱し、対象アジルサルタンメチルエステルを溶解した。溶解後、20°C/時間の速度で0°Cまで冷却し、0°Cで12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°Cで減圧乾燥して、8.7 gの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%、前記デスエチル体:未検出、前記二量体:0.04%)を得た(収率:87.2%)。結果を表5にまとめた。アジルサルタンメチルエステルよりも分子量が10大きい不純物は確認できなかった。また、このアジルサルタンメチルエステルを試料として、XRDを測定すると図3に示すように $2\theta = 9.2^\circ$ 、 15.8° 、 18.2° 、 22.1° 、 25.1° 、 27.4° に特徴的なピークを与えるアジルサルタンメチルエステルの準結晶であることが

分かった。結果を表6にまとめた。さらに、DSC測定をすると図5に示すように160.6℃(融解熱量9.635 J/g)と189.9℃(融解熱量51.766 J/g)に融点を有することが確認できた。

[0281] 〔実施例19〕(アジルサルタンメチルエステルの再結晶)

直径3.5cmの2枚攪拌翼を備えた100mL三口フラスコに製造例3で得られた対象アジルサルタンメチルエステル5gを量りとり、アセトン30mL、1-プロパノール20mLを加え、還流温度まで加熱し、対象アジルサルタンメチルエステルを溶解した。溶解後、20℃/時間の速度で0℃まで冷却し、0℃で12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℃で減圧乾燥して、4.3gの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:99.0%、前記デスエチル体:未検出、前記二量体:0.04%)を得た(収率:86.0%)。結果を表5にまとめた。アジルサルタンメチルエステルよりも分子量が10大きい不純物は確認できなかった。また、このアジルサルタンメチルエステルを試料として、XRDを測定すると $2\theta = 9.2^\circ$ 、 15.7° 、 18.2° 、 22.1° 、 25.2° 、 27.4° に特徴的なピークを与えるアジルサルタンメチルエステルの準結晶であることが分かった。結果を表6にまとめた。さらに、DSC測定をすると157.2℃(融解熱量5.249 J/g)と189.7℃(融解熱量57.266 J/g)に融点を有することが確認できた。

[0282] 〔実施例20〕(アジルサルタンメチルエステルの結晶化)

実施例19において、1-プロパノールを1-ブタノールに変更した以外は同様の操作を行った。

[0283] 4.2gの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%、前記デスエチル体:未検出、前記二量体:0.04%)を得た(収率:85.4%)。結果を表5にまとめた。アジルサルタンメチルエステルよりも分子量が10大きい不純物は確認できなかった。また、XRDの結果も実施例19のアジルサルタンメチルエステルと同様

であった。結果を表6にまとめた。さらに、DSC測定をすると158.1℃（融解熱量4.191 J/g）と189.5℃（融解熱量58.734 J/g）に融点を有することが確認できた。

[0284] 〔実施例21〕（アジルスルタンメチルエステルの結晶化）

直径3.5cmの2枚攪拌翼を備えた100mL三口フラスコに、下記の比較例5の方法で製造した対象アジルスルタンメチルエステル4gを量りとり、アセトン40mLを加え、還流温度まで加熱し、対象アジルスルタンメチルエステルを溶解した。溶解後、20℃/時間の速度で0℃まで冷却し、0℃で14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℃で減圧乾燥して、2.8gのアジルスルタンメチルエステルの結晶（アジルスルタンメチルエステルの純度：96.6%、前記デスエチル体：未検出、前記二量体：0.07%）を得た（収率：70.2%）。結果を表5にまとめた。アジルスルタンメチルエステルよりも分子量が10大きい不純物は1.64%であった。また、このアジルスルタンメチルエステルを試料として、XRDを測定すると $2\theta = 9.2^\circ$ 、 15.7° 、 18.1° 、 22.1° 、 25.3° 、 27.4° に特徴的なピークを与えるアジルスルタンメチルエステルの準結晶であることが分かった。結果を表6にまとめた。さらに、DSC測定をすると159.4℃（融解熱量7.921 J/g）と190.2℃（融解熱量55.015 J/g）に融点を有することが確認できた。

[0285] 〔実施例22〕（アジルスルタンメチルエステルの再結晶）

実施例21で製造したアジルスルタンメチルエステルを対象アジルスルタンメチルエステルとした。

[0286] 実施例21で製造したアジルスルタンメチルエステル2gを用いて、繰り返し実施例21と同様の操作を行った。

[0287] 1.7gのアジルスルタンメチルエステルの結晶（アジルスルタンメチルエステルの純度：99.3%、前記デスエチル体：未検出、前記二量体：0.02%）を得た（収率：85.9%）。結果を表5にまとめた。アジルス

ルトンメチルエステルよりも分子量が10大きい不純物は確認できなかった。また、XRDの結果も実施例18のアジルサルタンメチルエステルと同様であった。結果を表5にまとめた。さらに、DSC測定をすると160.2℃（融解熱量6.424 J/g）と190.1℃（融解熱量56.971 J/g）に融点を有することが確認できた。

[0288] 〔実施例23〕（アジルサルタンの合成）

直径3.5cmの2枚攪拌翼を備えた100mL三口フラスコに実施例19で得られた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50mLを加え、50℃まで加熱した後、同温度にて3時間反応を行った。反応液を45℃まで冷却した後、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、4.3gのアジルサルタンの結晶を得た（アジルサルタンの純度：99.7%）。

[0289] 〔比較例5〕（非特許文献1記載の方法による前記アジルサルタンメチルエステルの製造）

直径5cmの2枚攪拌翼を備えた200mL三口フラスコにエステル保護基含有化合物（前記式（3）において、R¹がメチル基であり、R²が2-エチルヘキシル基である化合物）10gを量りとり、キシレン100mLを加え、還流温度（約130℃）まで加熱した後、同温度にて2時間反応を行った。反応後の溶液を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチル100mLを加え、還流温度（約80℃）まで昇温し、濃縮残渣の結晶を完全に溶解した。得られた溶液を20℃まで冷却し、20℃で12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℃で減圧乾燥して、4.1gの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%、前記デスエチル体：0.34%、前記二量体：0.27%）を得た（収率：50.2%）。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10.8%であった。また、このアジールサルタンメチルエステルを試料として、XRDを測定すると、図4に示すX線回折チャートが得られ、この結晶は $2\theta = 8.0^\circ$ 、 10.4° 、 12.0° 、 15.9° 、 21.4° に特徴的なピークを与える化合物であることが分かった。結果を表6にまとめた。さらに、DSC測定をすると図6に示すように、 193.6°C (融解熱量 76.619 J/g)に融点を有することが確認できた。

[0290] [表5]

表5

	対象 アジールサルタン アルキル エステル	結晶化溶媒		精製 アジールサルタン アルキル エステル		不純物量(%)		
		組成*	量** (ml)	収率 (%)	純度 (%)	テス チル体	二量体	不明*** 不純物
製造例 3	—	1-プロパノール (100)	8.8	84.2	97.3	0.10	0.16	未検出
実施例 18	製造例 3	アセトン (100)	10	87.2	99.1	未検出	0.04	未検出
実施例 19	製造例 3	アセトン(60)／ 1-プロパノール(40)	10	86.0	99.0	未検出	0.04	未検出
実施例 20	製造例 3	アセトン(60)／ 1-ブタノール(40)	10	85.4	99.1	未検出	0.04	未検出
実施例 21	比較例 5	アセトン (100)	10	70.2	96.6	未検出	0.07	1.64
実施例 22	実施例 21	アセトン (100)	10	85.9	99.3	未検出	0.02	未検出
比較例 5	—	酢酸エチル (100)	12.5	50.2	88.3	0.34	0.27	10.8

* 括弧内の数値は溶媒の容積比率を示す。

** 対象アジールサルタンアルキルエステル1g当たりの使用量(ml)

*** アジー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

[0291]

[表6]

表6

	精製アジルスルタンアルキルエステル 精製アジルスルタンメチルエステル X線回折測定による特徴的なピーク(2 θ)
製造例3	9.9°、10.9°、13.6°、17.2°、23.2°
実施例18	9.2°、15.8°、18.2°、22.1°、25.1°、27.4°
実施例19	9.2°、15.7°、18.2°、22.1°、25.2°、27.4°
実施例20	9.2°、15.7°、18.2°、22.1°、25.2°、27.4°
実施例21	9.2°、15.7°、18.1°、22.1°、25.3°、27.4°
実施例22	9.2°、15.8°、18.2°、22.1°、25.1°、27.4°
比較例5	8.0°、10.4°、12.0°、15.9°、21.4°

[0292] D. その他の実施例

〔製造例4〕（アジルスルタンメチルエステルの製造）

（エステル保護反応）

直径15cmの2枚攪拌翼を備えた2L四つ口フラスコに前記アミドキシム化合物（R¹がメチル基である化合物）120g（270.0mmol）を量りとり、塩化メチレン840mL、トリエチルアミン33.0g（324.0mmol）を加え、攪拌しながら0℃まで冷却した。得られた溶液にクロロギ酸エチル35.4g（324.0mmol）を塩化メチレン360mLで希釈した溶液をゆっくりと滴下しながら加えた。全量滴下後、0℃で2時間攪拌しながら反応した。反応後の溶液を20℃まで昇温し、水480mLを加えて有機層を抽出した。得られた有機層を減圧濃縮し、残渣として前記エステル保護基含有化合物（R¹がメチル基であり、R²がエチル基である

化合物)を得た。前記エステル基含有化合物の純度：96.1%、前記アミドキシム化合物：0.14%であった。

[0293] (環化反応)

前記減圧濃縮後の残渣に1-プロパノール960mLを加え、還流温度(約95℃)まで加熱した後、同温度にて12時間反応を行った。前記アジルスルタンメチルエステルの純度：91.5%、前記エステル保護基含有化合物：1.8%であった。反応後の反応溶液を20℃/時間の速度で0℃まで冷却し、0℃で14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℃で減圧乾燥して、107.6gの前記アジルスルタンメチルエステルの結晶(アジルスルタンメチルエステルの純度：97.3%、前記アジルスルタンメチルエステルデスエチル体：0.14%、前記アジルスルタンメチルエステル二量体：0.20%)を得た(収率：84.7%)。また、アジルスルタンメチルエステルよりも分子量が10大きい不純物は確認できなかった。

[0294] [製造例5] (アジルスルタンメチルエステルの再結晶)

直径10cmの2枚攪拌翼を備えた1000mL三つ口フラスコに製造例4で得られたアジルスルタンメチルエステル90gを量りとり、アセトン900mLを加え、還流温度(約57℃)まで加熱し、アジルスルタンメチルエステルを溶解した。溶解後、20℃/時間の速度で0℃まで冷却し、0℃で12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℃で減圧乾燥して、78.9gのアジルスルタンメチルエステルの結晶(アジルスルタンメチルエステルの純度：99.1%、前記デスエチル体：0.02%、前記アジルスルタンメチルエステル二量体：0.07%)を得た(収率：87.7%)。また、アジルスルタンメチルエステルよりも分子量が10大きい不純物は確認できなかった。

[0295] [製造例6] (非特許文献1記載の方法によるアジルスルタンメチルエステルの製造)

(エステル保護反応)

直径7.5cmの2枚攪拌翼を備えた500mL四つ口フラスコに前記アミドキシム化合物(R¹がメチル基である化合物)30g(67.5mmol)を量りとり、ジメチルホルムアミド120mL、ピリジン5.9g(74.3mmol)を加え、攪拌しながら0℃まで冷却した。得られた溶液にクロロギ酸-2-エチルヘキシル13.0g(67.5mmol)をゆっくりと滴下しながら加えた。全量滴下後、0℃で1時間攪拌しながら反応した。反応後の溶液を20℃まで昇温し、酢酸エチル270mL、水60mLを加えて有機層を抽出した。得られた有機層をさらに水60mLで洗浄した後、有機層を減圧濃縮し、残渣として前記エステル保護基含有化合物(R¹がメチル基であり、R²が2-エチルヘキシル基である化合物)を得た。前記エステル基含有化合物の純度：94.5%、前記アミドキシム化合物：1.26%であった。

[0296] (環化反応)

前記減圧濃縮後の残渣にキシレン420mLを加え、還流温度(約130℃)まで加熱した後、同温度にて2時間反応を行った。反応後の溶液を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチル420mLを加え、還流温度(約80℃)まで昇温し、濃縮残渣の結晶を完全に溶解した。得られた溶液を20℃まで冷却し、20℃で12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℃で減圧乾燥して、15.9gの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%、前記デスエチル体：0.36%、前記アジルサルタンメチルエステル二量体：0.27%)を得た(収率：50.1%)。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10.8%であった。

[0297] [実施例24] (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三つ口フラスコに製造例5で得られた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7に示した。

[0298] (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：1430m²/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。

[0299] (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8に示した。

[0300] [実施例25～26]

(加水分解)

表7に示した製造例の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24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7に示した。

[0301] ((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24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8に示した。

[0302] [実施例27～28]

(加水分解)

実施例24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7に示した。

[0303] (活性炭処理)

また、表8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24と同様にして処理を行った。

[0304] (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24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8に示した。

[0305] [実施例29～32]

(加水分解)

実施例24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7に示した。

[0306] (活性炭処理)

また、表8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24と同様にして処理を行った。表9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。

[0307] (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24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8に示した。

[0308] [参考例1] (アジルサルタンの製造; 活性炭処理なし)

直径3.5cmの2枚攪拌翼を備えた100mL三口フラスコに製造例4で得られた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 40 mL を加え、70°C 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 7 に示した。

[0309] 次いで、得られた反応液を 45°C 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°C/時間の速度で 20°C 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°C 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 8 に示した。

[0310] [参考例 2～3]（アジルサルタンの製造；活性炭処理なし）

表 7 に示す製造例の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 8 に示した。

[0311] 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 8 に示した。

[0312]

[表7]

表7

	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24	製造例5	99.61	0.06	0.08	未検出
実施例25	製造例4	99.00	0.18	0.21	未検出
実施例26	製造例6	88.82	0.53	0.32	10.01
実施例27	製造例5	99.61	0.06	0.08	未検出
実施例28	製造例5	99.61	0.06	0.08	未検出
実施例29	製造例5	99.61	0.06	0.08	未検出
実施例30	製造例5	99.61	0.06	0.08	未検出
実施例31	製造例5	99.61	0.06	0.08	未検出
実施例32	製造例5	99.61	0.06	0.08	未検出
参考例1	製造例4	98.98	0.20	0.22	未検出
参考例2	製造例5	99.62	0.06	0.07	未検出
参考例3	製造例6	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

[0313]

[表8]

表8

	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 24	精製白鷺	0.05	99.89	0.03	未検出	未検出	95.6
実施例 25	精製白鷺	0.05	99.44	0.13	0.01	未検出	92.1
実施例 26	精製白鷺	0.05	95.13	0.41	0.03	3.81	83.6
実施例 27	精製白鷺	0.01	99.85	0.04	0.02	未検出	96.4
実施例 28	精製白鷺	0.10	99.90	0.02	未検出	未検出	94.0
実施例 29	白鷺P	0.05	99.88	0.03	未検出	未検出	95.8
実施例 30	太閤A	0.05	99.89	0.04	未検出	未検出	95.8
実施例 31	太閤M	0.05	99.89	0.03	未検出	未検出	95.5
実施例 32	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)

[0314] [表9]

表9

	活性炭	比表面積 (m^2/g)	累積細孔容積 (mL/g)
実施例 24~28	精製白鷺	1430	1.17
実施例 29	白鷺P	1020	0.60
実施例 30	太閤A	1230	0.85
実施例 31	太閤M	1250	0.75
実施例 32	太閤CA	1250	0.65

[0315] E. その他の実施例

〔実施例 33〕

(第一工程：ヒドロキシアミノ化)

直径 10 cm の 2 枚攪拌翼を備えた 1 L 四つ口フラスコに前記ニトリル化合物 70 g (170.1 mmol) を量りとり、1-プロパノール 700 mL、トリエチルアミン 5.16 g (51.0 mmol)、市販の 50 質量% ヒドロキシルアミン水溶液 56.2 g (850.5 mmol) を加え、還流温度 (約 92°C) まで加熱した後、同温度にて 13 時間反応を行った。前記アミドキシム化合物の純度：83.5%、前記アミド体：2.5%、前記ニトリル化合物：2.4%、前記アミドキシムデスエチル体：7.6%、前記アミドデスエチル体：0.6%、前記ニトリルデスエチル体：0.01% であった。

反応後の溶液を 20°C/時間の速度で 20°C まで冷却し、20°C で 13 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、50°C で乾燥して、60.9 g の前記アミドキシム化合物の結晶 (前記アミドキシム化合物の純度：96.6%、前記アミド体：0.6%、前記ニトリル化合物：0.1%、前記アミドキシムデスエチル体：0.6%、前記アミドデスエチル体：0.1%、前記ニトリルデスエチル体：未検出) を得た (収率：80.6%)。

[0316] (第二工程；環化)

直径 10 cm の 2 枚攪拌翼を備えた 1 L 四つ口フラスコに前記アミドキシム化合物 60 g (135.0 mmol) を量りとり、塩化メチレン 420 mL、トリエチルアミン 16.4 g (162.0 mmol) を加え、攪拌しながら 0°C まで冷却した。得られた溶液にクロロギ酸エチル 17.6 g (162.0 mmol) を塩化メチレン 180 mL で希釈した溶液をゆっくりと滴下しながら加えた。全量滴下後、0°C で 2 時間攪拌しながら反応した。反応後の溶液を 20°C まで昇温し、水 240 mL を加えて有機層を抽出した。得られた有機層を 10% 食塩水 240 mL で洗浄した後、有機層中の溶媒を減

圧下で濃縮し、残渣としてエステル保護基含有化合物を得た（エステル保護基含有化合物純度：96.4%）。

得られた残渣に1-プロパノール480 mLを加え、還流温度（約92℃）まで加熱した後、同温度にて12時間反応を行った。前記アジルサルタンメチルエステルの純度：91.7%、前記エステル保護基含有化合物：1.7%であった。反応後の反応溶液を20℃/時間の速度で4℃まで冷却し、4℃で12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℃で減圧乾燥して、54.0 gの対象アジルサルタンメチルエステルの結晶（対象アジルサルタンアルキルエステルの純度：97.5%、前記アジルサルタンメチルエステルデスエチル体：0.09%、前記アジルサルタンメチルエステル二量体：0.15%）を得た（収率：85.0%）。アジルサルタンメチルエステルよりも分子量が10大きい不純物は確認できなかった。

[0317]（第三工程；AL-02精製）

直径10 cmの2枚攪拌翼を備えた1 L四つ口フラスコに対象アジルサルタンメチルエステル50 gを量りとり、アセトン500 mLを加え、還流温度（約57℃）まで加熱し、対象アジルサルタンメチルエステルを溶解した。溶解後、20℃/時間の速度で0℃まで冷却し、0℃で16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℃で減圧乾燥して、44.0 gの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%、前記アジルサルタンメチルエステルデスエチル体：未検出、前記アジルサルタンメチルエステル二量体：0.04%）を得た（収率：88.1%）。

[0318]（第四工程：加水分解）

直径10 cmの2枚攪拌翼を備えた1 L四つ口フラスコに前記アジルサルタンメチルエステル40 gを量りとり、1.25 M水酸化ナトリウム水溶液260 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：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：1430 m²/g、累積細孔容積：1.17 mL/g）2.0 g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260 mL、酢酸29.2 mL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、38.2 g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%）。

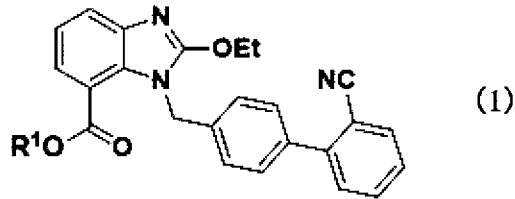
[0319]（第五工程：AZL精製）

直径10 cmの2枚攪拌翼を備えた1 L四つ口フラスコに前記アジルスルタン35 gを量りとり、ジメチルホルムアミド70 mL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350 mL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、34.7 g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7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° 、 13.33° 、 14.81° 、 26.01° 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℃であった。

請求の範囲

[請求項1] 下記式 (1)

[化1]

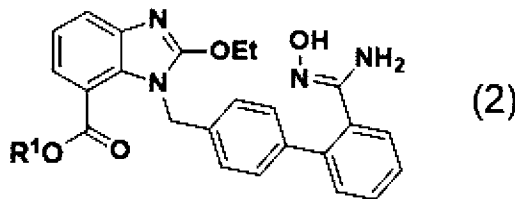
(式中、R¹は炭素数1～4アルキル基である)

で示されるアルキル 1- [(2'-シアノビフェニル-4-イル)メチル]-2-エトキシベンズイミダゾール-7-カルボキシラートと、

ヒドロキシルアミン、及び/又はヒドロキシルアミン酸塩とを、炭素数2～7のアルコールを含む反応溶媒中で反応させることを特徴とする、

下記式 (2)

[化2]

(式中、R¹は前記式 (1) におけるものと同義である)

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) ビフェニル-4-イル]メチル]-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボキシラートの製造方法。

[請求項2] 塩基の存在下で反応を行う請求項1に記載の製造方法。

[請求項3] 前記塩基が有機塩基を含む請求項2に記載の製造方法。

[請求項4] 前記有機塩基の配合量が、前記式 (1) で示されるアルキル 1-

[(2'-シアノビフェニル-4-イル) メチル] -2-エトキシベンズイミダゾール-7-カルボキシラート 1モルに対して、0.01~0.5モルである請求項3に記載の製造方法。

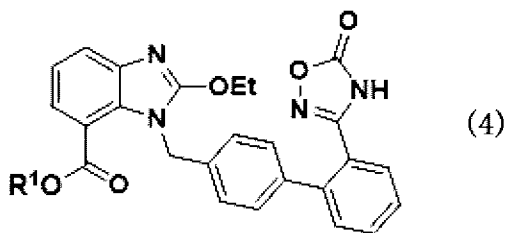
[請求項5] 前記アルコールが、炭素数3~7の直鎖状または分岐状アルコールである請求項1に記載の製造方法。

[請求項6] 前記ヒドロキシルアミンを使用するとともに、前記反応溶媒が水を含む請求項1に記載の製造方法。

[請求項7] 請求項1~6の何れか1項に記載の製造方法により前記式(2)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)ビフェニル-4-イル]メチル]-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボキシラートを製造した後、

得られたアルキル 2-エトキシ-1-[[2'-(ヒドロキシイミノカルボキサミド)ビフェニル-4-イル]メチル]-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボキシラートを用いることを特徴とする、下記式(4)

[化3]



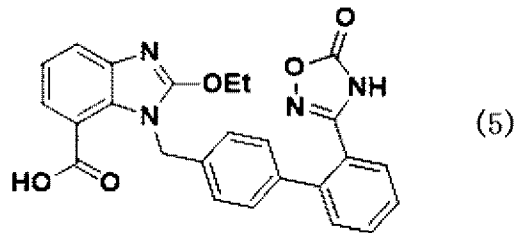
(式中、R¹は前記式(1)におけるものと同義である)で示されるアルキル 2-エトキシ-1-[[2'-(2,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボキシラートの製造方法。

[請求項8] 請求項7に記載の製造方法により前記式(4)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) ビフェニル-4-イル] メチル] ベンズイミダゾール-7-カルボキシラートを製造した後、得られたアルキル 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) ビフェニル-4-イル] メチル] ベンズイミダゾール-7-カルボキシラートを加水分解することを特徴とする、

下記式 (5)

[化4]

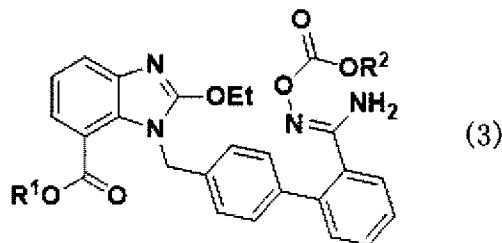


で示される 2-エトキシ-1-[[2'-(2, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) ビフェニル-4-イル] メチル] ベンズイミダゾール-7-カルボン酸の製造方法。

[請求項9]

下記式 (3)

[化5]



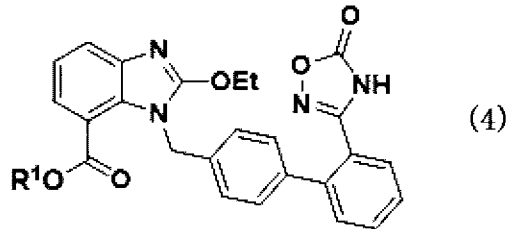
(式中、R¹はアルキル基であり、R²はヒドロキシル基を保護する保護基である)

で示されるアルキル 2-エトキシ-1-[[2'-(アルキロキシ-カルボニルオキシカルバムイミドイル) ビフェニル-4-イル] メ

チル] - 1H-ベンズイミダゾール-7-カルボキシラートを炭素数 1~8 のアルコールを含む反応溶媒中で環化反応を行うことを特徴とする、

下記式 (4)

[化6]



(式中、R¹は前記式 (3) におけるものと同義である)

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-カルボキシラートの製造方法。

[請求項10] 前記環化反応を50℃以上であって、反応溶液の還流温度以下で行う請求項9に記載の製造方法。

[請求項11] 前記アルコールが、炭素数3~8の直鎖状又は分岐状アルコールである請求項9に記載の製造方法。

[請求項12] 前記環化反応を塩基の存在下で行う請求項9に記載の製造方法。

[請求項13] 前記塩基の使用量が、前記式 (3) で示されるアルキル 2-エトキシ-1-[[2'-(アルキロキシカルボニルオキシカルバミドイル)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 1モルに対して、0.01~5モルである請求項12に記載の製造方法。

[請求項14] 前記塩基が、有機塩基である請求項12又は13に記載の製造方法。

[請求項15] 前記反応溶媒中で、前記式 (4) で示されるアルキル 2-エトキ

シー-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) ビフェニル-4-イル] メチル] ベンズイミダゾール-7-カルボキシラートの結晶を析出させる請求項9に記載の製造方法。

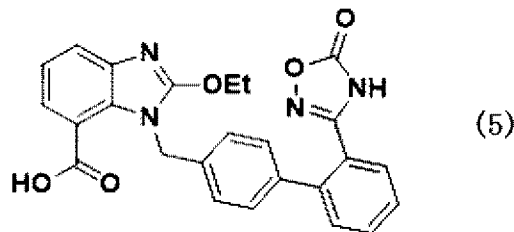
[請求項16]

請求項9～15の何れか1項に記載の製造方法により、前記式(4)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) ビフェニル-4-イル] メチル] ベンズイミダゾール-7-カルボキシラートを製造した後、

得られたアルキル 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) ビフェニル-4-イル] メチル] ベンズイミダゾール-7-カルボキシラートを加水分解することを特徴とする、

下記式(5)

[化7]



で示される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) ビフェニル-4-イル] メチル] ベンズイミダゾール-7-カルボン酸の製造方法。

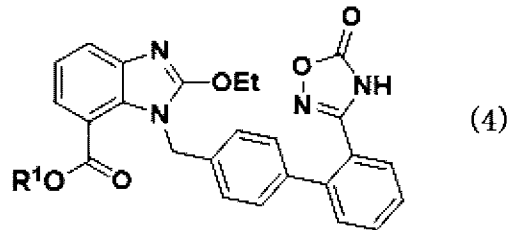
[請求項17]

Cu-K α 線を用いるX線回折において、 $2\theta = 9.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $10.9 \pm 0.2^\circ$ に特徴的なピークを少なくとも有することを特徴とする前記式(4)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) ビフェニル-4-イル] メチル] ベンズイミダゾール-

ル-7-カルボキシラート。

[請求項18] 下記式(4)

[化8]



(式中、R¹はアルキル基である)

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-カルボキシラートを、

アセトン、又はアセトンとアルコールとの混合溶媒中で結晶化させることを特徴とする、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-カルボキシラートの製造方法。

[請求項19] 前記式(4)中のR¹がメチル基である請求項18に記載の製造方法。

[請求項20] Cu-K α 線を用いるX線回折により、少なくとも、 $2\theta = 9.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.1 \pm 0.2^\circ$ に特徴的なピークを有することを特徴とする、メチル 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。

[請求項21] 少なくとも、 $150 \sim 165^\circ\text{C}$ の温度範囲、および $185 \sim 195^\circ\text{C}$ の温度範囲に融点を有することを特徴とする、メチル 2-エトキ

シー 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) ビフェニル - 4 - イル] メチル] ベンズイミダゾール - 7 - カルボキシラート。

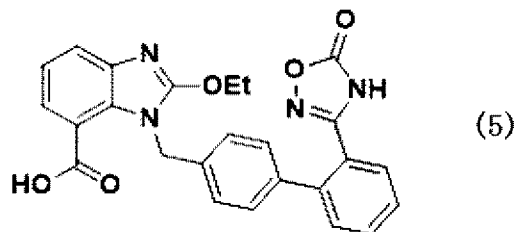
[請求項22]

請求項 18 に記載の製造方法により、前記式 (4) 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) ビフェニル - 4 - イル] メチル] ベンズイミダゾール - 7 - カルボキシラートを製造した後、

得られたアルキル 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) ビフェニル - 4 - イル] メチル] ベンズイミダゾール - 7 - カルボキシラートを加水分解することを特徴とする、

下記式 (5)

[化9]



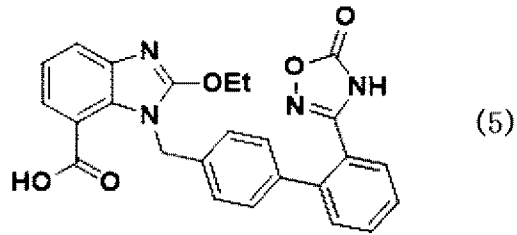
で示される 2 - エトキシ - 1 - [[2' - (2, 5 - ジヒドロ - 5 - オキソ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビフェニル - 4 - イル] メチル] ベンズイミダゾール - 7 - カルボン酸の製造方法。

[請求項23]

請求項 20 又は 21 に記載のメチル 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) ビフェニル - 4 - イル] メチル] ベンズイミダゾール - 7 - カルボキシラートを加水分解することを特徴とする、

下記式 (5)

[化10]

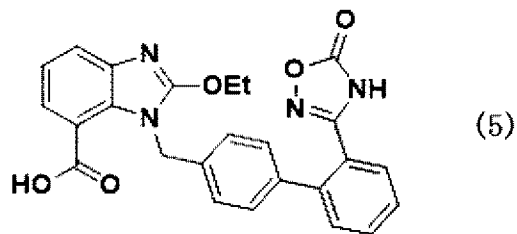


で示される2-エトキシ-1-[[2'-(2,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボン酸の製造方法。

[請求項24]

請求項8、16、22の何れか1項に記載の
下記式(5)

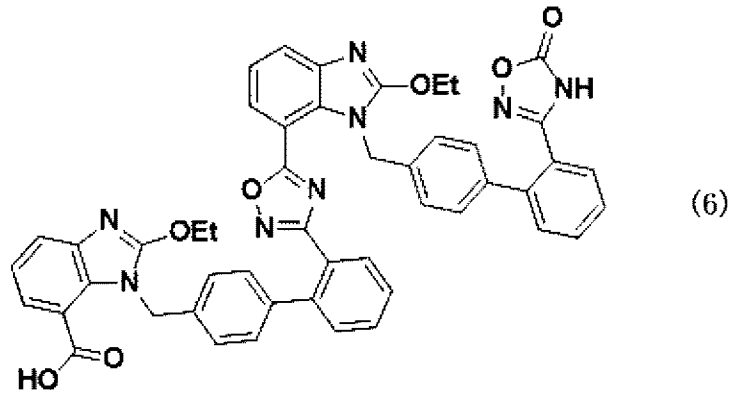
[化11]



で示される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)ビフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボン酸の製造方法であって、

不純物として含まれる下記式(6)

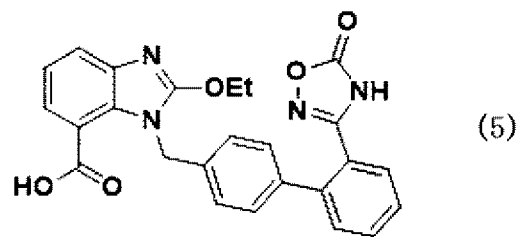
[化12]



で示されるアジルサルタン二量体を活性炭を用いて除去する工程を含むことを特徴とする、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-カルボン酸の製造方法。

[請求項25] 請求項8、16、22の何れか1項に記載の
下記式(5)

[化13]



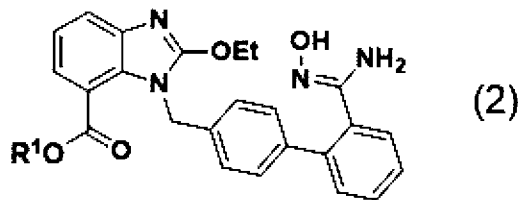
で示される2-エトキシ-1-[[2'-(2,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボン酸の製造方法であって、

該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-カルボン酸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、或いはエステル類の溶媒を加えて、該 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-カルボン酸を析出させる工程を含むことを特徴とする、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-カルボン酸の製造方法。

[請求項26] 請求項1に記載の製造方法により、
下記式(2)

[化14]



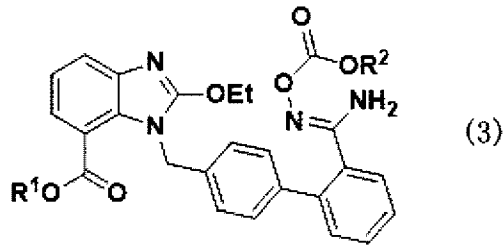
(式中、R¹は前記式(1)におけるものと同義である)

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-カルボキシラートを得、

前記アルキル 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-カルボキシラートから

下記式(3)

[化15]



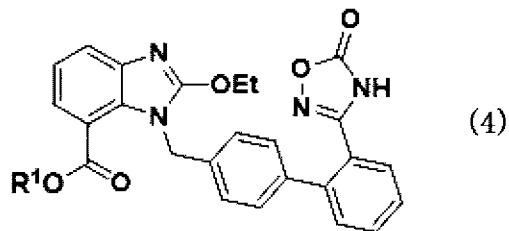
(式中、 R^1 はアルキル基であり、 R^2 はヒドロキシル基を保護する保護基である)

で示されるアルキル 2-エトキシ-1-[[2'-(アルキロキシ-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-カルボキシラートを得、

請求項9に記載の製造方法により、前記アルキル 2-エトキシ-1-[[2'-(アルキロキシ-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-カルボキシラートから

下記式(4)

[化16]



(式中、 R^1 は前記式(3)におけるものと同義である)

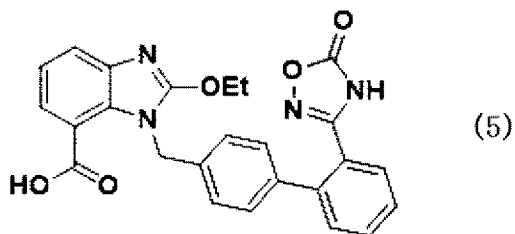
で示されるアルキル 2-エトキシ-1-[[2'-(2,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボキシラートを得、

請求項21に記載の製造方法により、前記アルキル 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) ビフェニル − 4 − イル] メチル] ベンズイミダゾール − 7 − カルボキシラートから

下記式 (5)

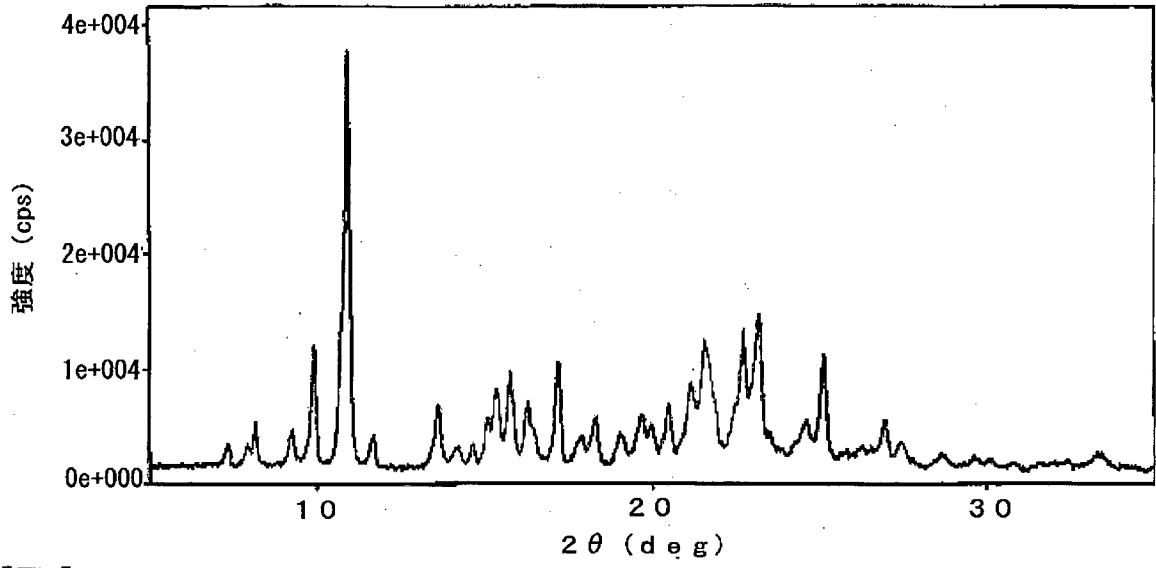
[化 17]



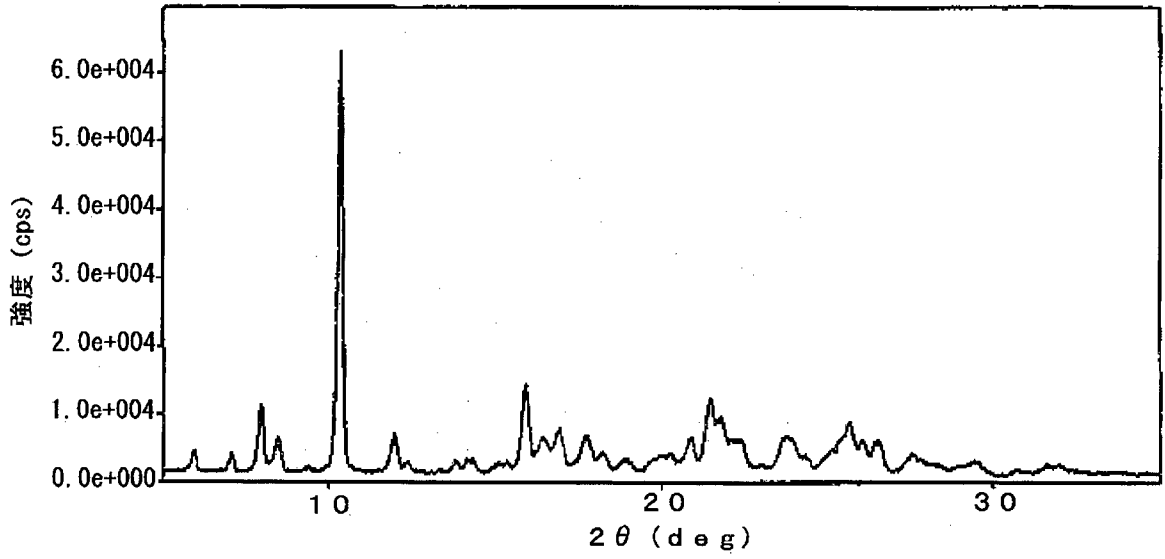
で示される 2 − エトキシ − 1 − [[2′ − (2, 5 − ジヒドロ − 5 − オキソ − 1, 2, 4 − オキサジアゾール − 3 − イル) ビフェニル − 4 − イル] メチル] ベンズイミダゾール − 7 − カルボン酸を得ることを特徴とする、2 − エトキシ − 1 − [[2′ − (2, 5 − ジヒドロ − 5 − オキソ − 1, 2, 4 − オキサジアゾール − 3 − イル) ビフェニル − 4 − イル] メチル] ベンズイミダゾール − 7 − カルボン酸の製造方法

。

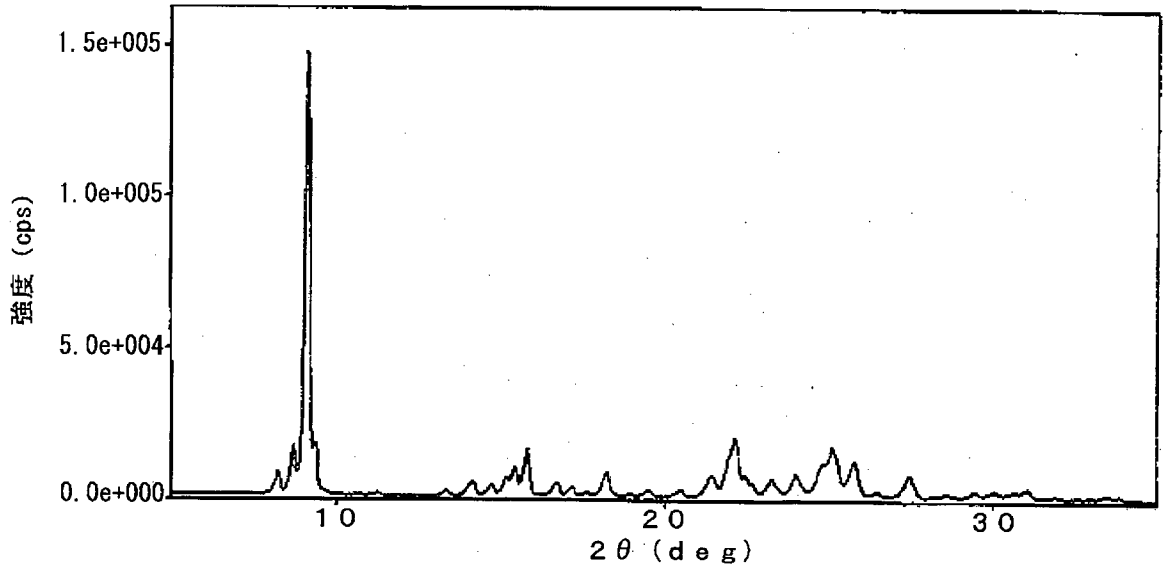
[図1]



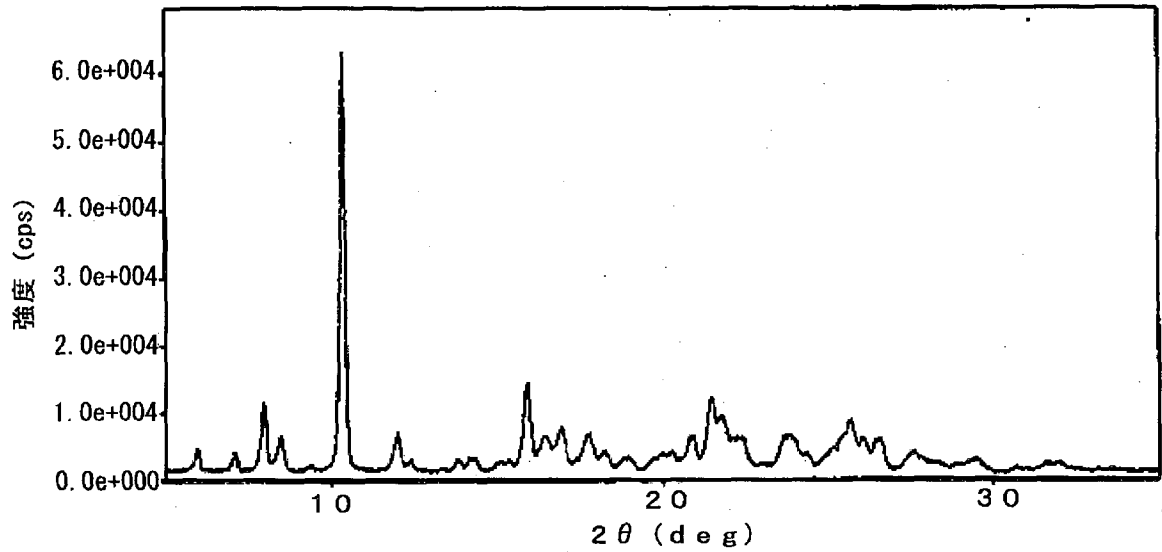
[図2]



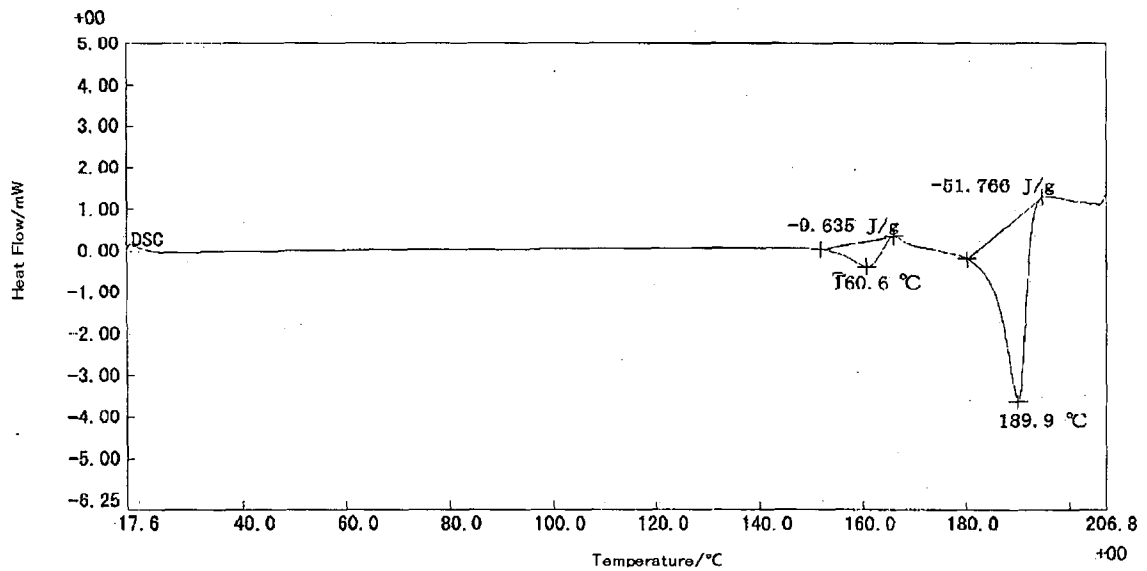
[図3]



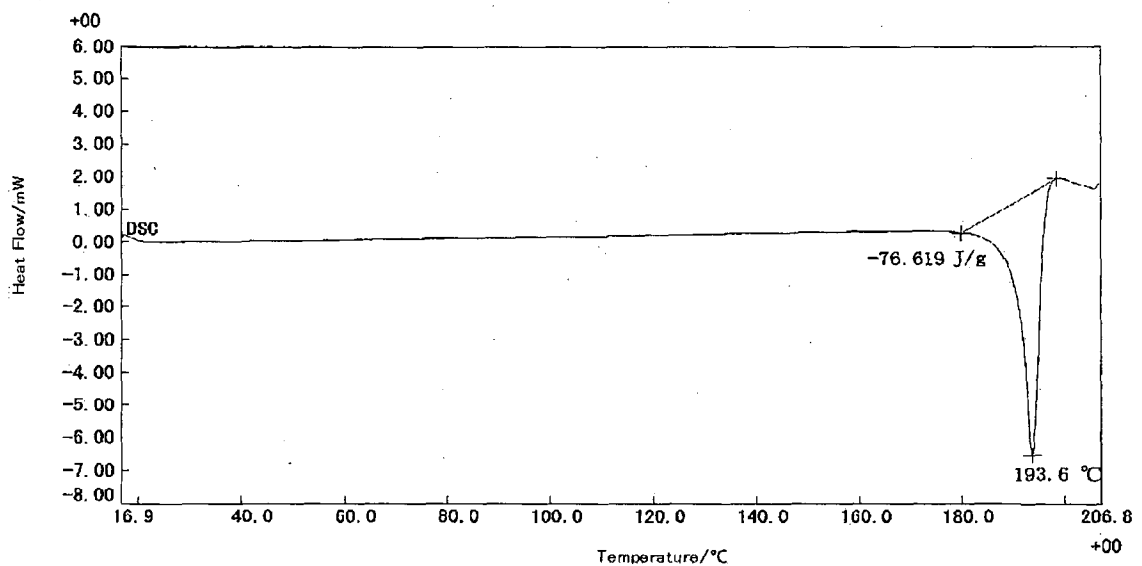
[図4]



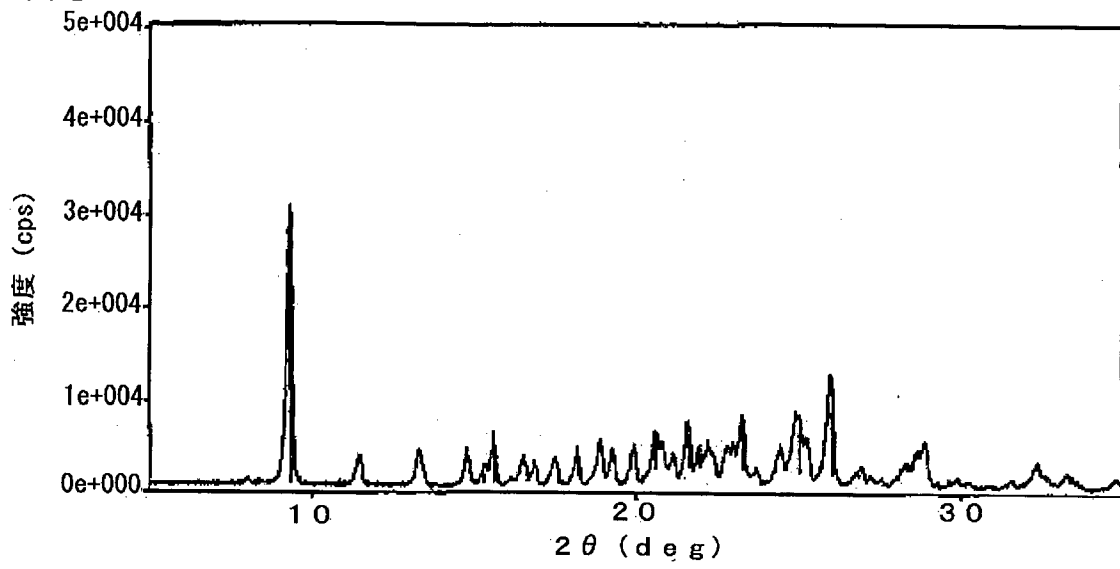
[図5]



[図6]



[図7]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2017/014529

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D235/26(2006.01)i, A61K31/4245(2006.01)i, A61P9/12(2006.01)i,
A61P43/00(2006.01)i, 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)

C07D235/26, A61K31/4245, A61P9/12, A61P43/00, 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	CN 105712984 A (JIANGSU CHIATAI QINGJIANG PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 29 June 2016 (29.06.2016), paragraph [0009]; examples 1 to 2 (Family: none)	1-3, 7-8 4, 6, 17-26
X Y	CN 103554031 A (SHENZHEN KEXING BIOTECH CO., LTD.), 05 February 2014 (05.02.2014), claim 1; examples 1 to 2; paragraph [0012] (Family: none)	1-3, 7-8 4, 6, 17-26

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
03 July 2017 (03.07.17)

Date of mailing of the international search report
11 July 2017 (11.07.17)

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/JP2017/014529

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	CN 103664792 A (SHANGHAI INSTITUTE OF PHARMACEUTICAL INDUSTRY), 26 March 2014 (26.03.2014), claim 1; examples 1, 10; page 7; paragraph [0006] (Family: none)	1-3, 6-10, 16 4, 6, 12-15, 17-26
X Y	CN 103664793 A (SHANGHAI INSTITUTE OF PHARMACEUTICAL INDUSTRY), 26 March 2014 (26.03.2014), claim 6; examples 1, 10; page 7; paragraph [0006] (Family: none)	1-3, 6-10, 16 4, 6, 12-15, 17-26
X Y	CN 103664920 A (SHANGHAI INSTITUTE OF PHARMACEUTICAL INDUSTRY), 26 March 2014 (26.03.2014), claim 1; example 1 (Family: none)	1-3, 6-8 4, 6, 17-26
X Y	CN 102344415 A (SHANGHAI INSTITUTE OF PHARMACEUTICAL INDUSTRY), 08 February 2012 (08.02.2012), examples 1 to 3, 5 to 7; paragraph [0004] (Family: none)	1-3, 5-8 4, 6, 17-26
X Y	SHU, B. et al, Synthesis of azilsartan, Zhongguo Yiyao Gongye Zazhi, 2010, Vol.41, No.12, pp.881-883, ISSN: 1001-8255, fig. 1	1-3, 6-8 4, 6, 17-26
X Y	IN 01/2014 A (Application Number: IN 1510/MUM/2012) (ALEMBIC PHARMACEUTICALS LTD.), 03 January 2014 (03.01.2014), claim 1; page 5; table 1 (Family: none)	9-11, 16 9-26
Y	US 5243054 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), 07 September 1993 (07.09.1993), example 1 & JP 5-271228 A & JP 9-183778 A & US 5354766 A & US 5583141 A & US 5736555 A & US 5883111 A & US 6100252 A & EP 520423 A2 & KR 10-0233689 B & CN 1067890 A & CN 1079966 A	9-11, 16-26
X Y	CN 104418807 A (TIANJIN INSTITUTE OF PHARMACEUTICAL RESEARCH), 18 March 2015 (18.03.2015), example 18 (Family: none)	9-10, 12-13, 16 12-15, 17-26

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2017/014529

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	BERGE, S.M. et al, Pharmaceutical salts, Journal of Pharmaceutical Sciences, 1977, Vol.66, No.1, pp.1-19, each table	17-26
Y	Yoko KAWAGUCHI et al., "Drug and crystal polymorphism", Journal of Human Environmental Engineering, 2002, vol.4, no.2, pages 310 to 317, pages 310 to 311	17-26
Y	Shin Iyaku hin no Kikau Oyobi Shiken Hoho no Settei ni Tsuite, Iyaku Shinhatsu no.568, 2001, 3.3.1.c	17-26
Y	Hiroshi OSHIMA, "Kessho Takei·Gitakei no Sekishutsu Kyodo to Seigyo", PHARM STAGE, 2007, vol.6, no.10, pages 48 to 53, page 48	17-26
Y	Noriyuki TAKADA, "Soyaku Dankai ni Okeru Gen'yaku Form Screening to Sentaku", PHARM STAGE, 2007, vol.6, no.10, pages 20 to 25, page 20	17-26
Y	Mitsuhisa YAMANO, "Approach to Crystal Polymorph in Process Research of New Drug", Journal of Synthetic Organic Chemistry, Japan, 2007, vol.65, no.9, pages 907(69) to 913(75), page 907	17-26
Y	BYRN, S. et al, Pharmaceutical Solids: A Strategic Approach to Regulatory Considerations, Pharmaceutical Research, 1995, Vol.12, No.7, pp.945-954, page 946	17-26
Y	JP 2003-519698 A (Transform Pharmaceuticals, Inc.), 24 June 2003 (24.06.2003), paragraph [0012] and thereafter & JP 2003-509657 A & JP 2002-541442 A & US 2002/0048610 A1 & US 2002/0098518 A1 & US 2002/0177167 A1 & US 2003/0059837 A1 & US 2003/0123057 A1 & US 2003/0138940 A1 & US 2003/0162226 A1 & US 2005/0130220 A1 & US 2005/0191614 A1 & US 2006/0141533 A1 & US 2007/0020662 A1 & US 2007/0021929 A1 & US 2003/0106492 A1 & WO 2001/051919 A2 & WO 2002/044730 A1 & WO 2002/077772 A2 & WO 2002/093297 A2 & WO 2003/023409 A2 & WO 2001/009391 A1 & WO 2000/059627 A1	17-26
Y	RADL, S. et al, Improved Process for Azilsartan Medoxomil: A New Angiotensin Receptor Blocker, Organic Process Research & Development, 2013, Vol.17, pp.77-86, ISSN: 1083-6160, fig. 10	24-26

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2017/014529

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Edited by Foundation for Advancement of International Science, Kagaku Daijiten, 2nd edition, Maruzen Co., Ltd., 2005, page 252, column of 'Kasseitan Shori'	24

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2017/014529

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:
(See 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/JP2017/014529

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

(Invention 1) the inventions set forth in claims 1-8

Since the inventions of claim 1 and claims 2-8 dependent on claim 1 have a technical feature that is the production of a compound of formula (2) by causing a reaction of a compound of formula (1) set forth in claim 1 in a reaction solvent that contains an alcohol having 2-7 carbon atoms, the inventions of claim 1 and claims 2-8 dependent on claim 1 are placed in invention group 1.

(Invention 2) the inventions set forth in claims 9-16

The inventions of claim 9 and claims 10-16 dependent on claim 9 have a technical feature that is the production of a compound of formula (4) by cyclizing a compound of formula (3) in a reaction solvent that contains an alcohol having 1-8 carbon atoms.

Here, claims 9-16 are not dependent on claim 1.

In addition, said claims have no relationship such that said claims are substantially same as or equivalent to any claim classified into Invention 1, and there is no other same or corresponding special technical feature.

Consequently, the inventions of claims 9-16 are classified into Invention 2.

(Invention 3) the inventions set forth in claims 17-21

The inventions of claims 17 and 18 and claims 19-21 dependent on claims 17 or 18 have a technical feature of being related to a compound represented by formula (4).

In this connection, the inventions of claims 17-21 cannot be considered to have a technical feature that is the same as or corresponding to the technical feature of the production method placed in invention group 1 or the technical feature of the production method placed in invention group 2.

Consequently, the inventions set forth in claims 17-21 cannot be classified into either Invention 1 or Invention 2, and are therefore classified into Invention 3.

(Invention 4) the inventions set forth in claims 22-26

The inventions of claims 22-26 have a technical feature of being a production method for a compound of formula (5).

In this connection, the inventions of claims 22-26 cannot be considered to have a technical feature that is the same as or corresponding to the technical feature of the production method placed in invention group 1, the technical feature of the production method placed in invention group 2, or the technical feature of the compound placed in invention group 3.

Consequently, the inventions set forth in claims 22-26 cannot be classified into any one of Inventions 1, 2 and 3, and are therefore classified into Invention 4.

<p>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int.Cl. C07D235/26(2006.01)i, A61K31/4245(2006.01)i, A61P9/12(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D413/10(2006.01)i</p>															
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int.Cl. C07D235/26, A61K31/4245, A61P9/12, A61P43/00, C07D413/10</p>															
<p>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</p> <table style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <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														
<p>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)</p> <p>CAplus/REGISTRY (STN)</p>															
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width:10%;">引用文献の カテゴリー*</th> <th style="width:70%;">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</th> <th style="width:20%;">関連する 請求項の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X Y</td> <td>CN 105712984 A (JIANGSU CHIATAI QINGJIANG PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 2016.06.29, 段落 [0009] および実施例1~2等 (ファミリーなし)</td> <td>1-3, 7-8 4, 6, 17-26</td> </tr> <tr> <td>X Y</td> <td>CN 103554031 A (SHENZHEN KEXING BIOTECH CO., LTD.) 2014.02.05, 請求項1、実施例1~2および段落 [0012] 等 (ファミリーなし)</td> <td>1-3, 7-8 4, 6, 17-26</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 103664792 A (SHANGHAI INSTITUTE OF PHARMACEUTICAL INDUSTRY)</td> <td>1-3, 6-10, 16</td> </tr> </tbody> </table>				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	CN 105712984 A (JIANGSU CHIATAI QINGJIANG PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 2016.06.29, 段落 [0009] および実施例1~2等 (ファミリーなし)	1-3, 7-8 4, 6, 17-26	X Y	CN 103554031 A (SHENZHEN KEXING BIOTECH CO., LTD.) 2014.02.05, 請求項1、実施例1~2および段落 [0012] 等 (ファミリーなし)	1-3, 7-8 4, 6, 17-26	X	CN 103664792 A (SHANGHAI INSTITUTE OF PHARMACEUTICAL INDUSTRY)	1-3, 6-10, 16
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	CN 105712984 A (JIANGSU CHIATAI QINGJIANG PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 2016.06.29, 段落 [0009] および実施例1~2等 (ファミリーなし)	1-3, 7-8 4, 6, 17-26													
X Y	CN 103554031 A (SHENZHEN KEXING BIOTECH CO., LTD.) 2014.02.05, 請求項1、実施例1~2および段落 [0012] 等 (ファミリーなし)	1-3, 7-8 4, 6, 17-26													
X	CN 103664792 A (SHANGHAI INSTITUTE OF PHARMACEUTICAL INDUSTRY)	1-3, 6-10, 16													
<p><input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。</p>		<p><input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>													
<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>「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</p> <p>「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</p> <p>「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)</p> <p>「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願</p>		<p>の日の後に公表された文献</p> <p>「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</p> <p>「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</p> <p>「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</p> <p>「&」同一パテントファミリー文献</p>													
<p>国際調査を完了した日</p> <p style="text-align: center;">03.07.2017</p>		<p>国際調査報告の発送日</p> <p style="text-align: center;">11.07.2017</p>													
<p>国際調査機関の名称及びあて先</p> <p style="text-align: center;">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</p>		<table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width:60%;">特許庁審査官 (権限のある職員)</td> <td style="width:10%; text-align: center;">4 P</td> <td style="width:30%; text-align: center;">4500</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">早川 裕之</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td>電話番号 03-3581-1101 内線</td> <td colspan="2" style="text-align: center;">3492</td> </tr> </table>		特許庁審査官 (権限のある職員)	4 P	4500	早川 裕之			電話番号 03-3581-1101 内線	3492				
特許庁審査官 (権限のある職員)	4 P	4500													
早川 裕之															
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	2014.03.26, 請求項1、実施例1, 10、7頁および段落 [0006] 等 (ファミリーなし)	4, 6, 12-15, 17-26
X	CN 103664793 A (SHANGHAI INSTITUTE OF PHARMACEUTICAL INDUSTRY)	1-3, 6-10, 16
Y	2014.03.26, 請求項6、実施例1, 10、7頁および段落 [0006] 等 (ファミリーなし)	4, 6, 12-15, 17-26
X	CN 103664920 A (SHANGHAI INSTITUTE OF PHARMACEUTICAL INDUSTRY)	1-3, 6-8
Y	2014.03.26, 請求項1および実施例1等 (ファミリーなし)	4, 6, 17-26
X	CN 102344415 A (SHANGHAI INSTITUTE OF PHARMACEUTICAL INDUSTRY)	1-3, 5-8
Y	2012.02.08, 実施例1～3, 5～7、段落 [0004] 等 (ファミリーなし)	4, 6, 17-26
X	SHU, B. et al, Synthesis of azilsartan, Zhongguo Yiyao Gongye Zazhi, 2010, Vol.41, No.12, pp.881-883, ISSN: 1001-8255, 図1等	1-3, 6-8
Y		4, 6, 17-26
X	IN 01/2014 A (Application Number: IN 1510/MUM/2012) (ALEMBIC PHARMACEUTICALS LIMITED) 2014.01.03, 請求項1、5頁およびテーブル1等 (ファミリーなし)	9-11, 16
Y		9-26
Y	US 5243054 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 1993.09.07, 実施例1等 & JP 5-271228 A & JP 9-183778 A & US 5354766 A & US 5583141 A & US 5736555 A & US 5883111 A & US 6100252 A & EP 520423 A2 & KR 10-0233689 B & CN 1067890 A & CN 1079966 A	9-11, 16-26
X	CN 104418807 A (TIANJIN INSTITUTE OF PHARMACEUTICAL RESEARCH) 2015.03.18, 実施例18等 (ファミリーなし)	9-10, 12-13, 16
Y		12-15, 17-26
Y	BERGE, S.M. et al, Pharmaceutical salts, Journal of Pharmaceutical Sciences, 1977, Vol.66, No.1, pp.1-19, 各テーブル等	17-26
Y	川口洋子 他, 医薬品と結晶多形, 生活工学研究, 2002, Vol.4,	17-26

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
	No. 2, pp. 310-317, 310～311頁等	
Y	新医薬品の規格及び試験方法の設定について, 医薬審発第568号, 2001, 3. 3. 1. c等	17-26
Y	大嶋寛, 結晶多形・擬多形の析出挙動と制御, PHARM STAGE, 2007, Vol. 6, No. 10, pp. 48-53, 48頁等	17-26
Y	高田則幸, 創薬段階における原薬 Form スクリーニングと選択, PHARM STAGE, 2007, Vol. 6, No. 10, pp. 20-25, 20頁等	17-26
Y	山野光久, 医薬品のプロセス研究における結晶多形現象への取り組み, 有機合成化学協会誌, 2007, Vol. 65, No. 9, pp. 907(69)-913(75), 907頁等	17-26
Y	BYRN, S. et al, Pharmaceutical Solids: A Strategic Approach to Regulatory Considerations, Pharmaceutical Research, 1995, Vol. 12, No. 7, pp. 945-954, 946頁等	17-26
Y	JP 2003-519698 A (トランスフォーム ファーマスーティカルズ, インコーポレイテッド) 2003. 06. 24, 段落【0012】以降等 & JP 2003-509657 A & JP 2002-541442 A & US 2002/0048610 A1 & US 2002/0098518 A1 & US 2002/0177167 A1 & US 2003/0059837 A1 & US 2003/0123057 A1 & US 2003/0138940 A1 & US 2003/0162226 A1 & US 2005/0130220 A1 & US 2005/0191614 A1 & US 2006/0141533 A1 & US 2007/0020662 A1 & US 2007/0021929 A1 & US 2003/0106492 A1 & WO 2001/051919 A2 & WO 2002/044730 A1 & WO 2002/077772 A2 & WO 2002/093297 A2 & WO 2003/023409 A2 & WO 2001/009391 A1 & WO 2000/059627 A1	17-26
Y	RADL, S. et al, Improved Process for Azilsartan Medoxomil: A New Angiotensin Receptor Blocker, Organic Process Research & Development, 2013, Vol. 17, pp. 77-86, ISSN: 1083-6160, 図10等	24-26
Y	財団法人国際科学振興財団 編, 科学大辞典, 第2版, 丸善株式会社, 2005, pp. 252, 「活性炭処理」の欄	24

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。

(特別ページ参照)

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。

(発明 1) 請求項 1 - 8 に記載の発明

請求項 1 および同請求項を引用する請求項 2 - 8 に記載の発明は、請求項 1 の式 (1) の化合物を炭素数 2 ~ 7 のアルコールを含む反応溶媒中で反応させて式 (2) の化合物を製造することを特徴とするという技術的特徴を有しているため、発明 1 に区分する。

(発明 2) 請求項 9 - 16 に記載の発明

請求項 9 および同請求項を引用する請求項 10 - 16 に記載の発明は、式 (3) の化合物を炭素数 1 ~ 8 のアルコールを含む反応溶媒中で環化させて式 (4) の化合物を製造することを特徴とするという技術的特徴を有している。ここで、請求項 9 - 16 は、請求項 1 の従属請求項ではない。また、当該請求項は、発明 1 に区分されたいずれの請求項に対して実質同一又はそれに準ずる関係にはないし、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。したがって、請求項 9 - 16 に関する発明を発明 2 に区分する。

(発明 3) 請求項 17 - 21 に記載の発明

請求項 17, 18 および同項を引用する請求項 19, 20, 21 に記載の発明は、式 (4) で表される化合物に関するという技術的特徴を有している。ここで、請求項 17 - 21 に記載の発明は、発明 1 に区分された製造方法又は発明 2 に区分された製造方法と同一の又は対応する技術的特徴を有しているとはいえない。したがって、請求項 17 - 21 に記載の発明は、発明 1 及び発明 2 のいずれにも区分できないから、発明 3 に区分する。

(発明 4) 請求項 22 - 26 に記載の発明

請求項 22 - 26 に記載の発明は、式 (5) の化合物の製造方法という技術的特徴を有している。ここで、請求項 22 - 26 に記載の発明は、発明 1 に区分された製造方法、発明 2 に区分された製造方法、又は発明 3 に区分された化合物と同一の又は対応する技術的特徴を有しているとはいえない。したがって、請求項 22 - 26 に記載の発明は、発明 1、発明 2 及び発明 3 のいずれにも区分できないから、発明 4 に区分する。