

(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  
2016年12月8日(08.12.2016)

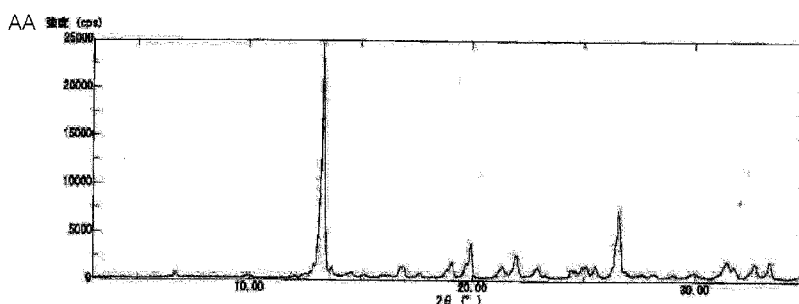


(10) 国際公開番号  
WO 2016/194813 A1

- (51) 国際特許分類:  
C07D 233/86 (2006.01) C07C 331/28 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2016/065729
- (22) 国際出願日: 2016年5月27日(27.05.2016)
- (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 2015-109805 2015年5月29日(29.05.2015) JP
- (71) 出願人: アステラス製薬株式会社 (ASTELLAS PHARMA INC.) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目5番1号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 鈴木 雄介 (SUZUKI Yusuke); 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目5番1号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 中川 秀一 (NAKAGAWA Shuichi); 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目5番1号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 北村 剛 (KITAMURA Tsuyoshi); 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目5番1号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 特許業務法人栄光特許事務所 (EIKOH PATENT FIRM, P.C.); 〒1050003 東京都港区西新
- 橋一丁目7番13号 虎ノ門イーストビルディング10階 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, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, 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, 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: PROCESS FOR PRODUCING ENZALUTAMIDE CRYSTAL FORM

(54) 発明の名称: エンザルタミド結晶形の製造方法



AA Intensity (cps)

(57) Abstract: The purpose of the present invention is to provide a new process for producing an enzalutamide crystal form which is reduced in the contents of 2-propanol and B-form crystals, the process including obtaining wet crystals of enzalutamide in a crystallization step during the production of the enzalutamide crystal form and subsequently subjecting the enzalutamide to solvation. The present invention relates to a process for producing an enzalutamide crystal form, characterized by including a crystallization step in which wet crystals of enzalutamide are obtained and a step for drying the wet crystals and by including, after the crystallization step, a cleaning step in which a solvent mixture of a good solvent and a poor solvent is used.

(57) 要約: 本発明は、エンザルタミド結晶形の製造過程における晶析工程でエンザルタミドのウェット結晶を得、次いで、エンザルタミドと溶媒和する2-プロパノール及びB型結晶が低減された新たなエンザルタミド結晶形の製造方法を提供することを目的とする。本発明は、エンザルタミドのウェット結晶を得る晶析工程及び前記ウェット結晶の乾燥工程を含み、前記晶析工程の後に、良溶媒と貧溶媒との混合溶媒を用いた洗浄工程を含むことを特徴とするエンザルタミド結晶形の製造方法に関する。



WO 2016/194813 A1

## 明 細 書

**発明の名称**：エンザルタミド結晶形の製造方法

### 技術分野

[0001] 本発明は、エンザルタミド結晶形を製造する新規な方法に関する。また、その中間体生成物を製造する新規な方法に関する。

### 背景技術

[0002] エンザルタミド（MDV3100）は去勢抵抗性前立腺癌がアンドロゲンにより促進される増殖を防止することが可能な、非常に有用な経口アンドロゲン受容体阻害剤である。

エンザルタミド原薬の形態として、溶媒フリーである結晶形（以下、「A型結晶」と称することもある。）が開発が進められているが、エンザルタミドは、溶媒付加形態である溶媒和物が結晶化の過程でしばしば形成される可能性が示唆されており、その詳細については分かっていない（特許文献1及び2）。

### 先行技術文献

#### 特許文献

[0003] 特許文献1：日本国特表2008-540523号公報  
特許文献2：日本国特表2013-520519号公報

### 発明の概要

#### 発明が解決しようとする課題

[0004] 特許文献2に記載のエンザルタミドの製造方法によれば、最終晶析溶媒として主に2-プロパノールと酢酸イソプロピル（IPA<sub>c</sub>）とが用いられており、当該溶媒を用いると、エンザルタミドのA型結晶の他に、2-プロパノールの1/2和物である結晶（以下、「B型結晶」と称することもある。）が混入する可能性がある。そのため、B型結晶をA型結晶に転移させるために、長時間の乾燥工程を経る必要があった。また、乾燥条件によっては、乾燥工程でA型結晶からB型結晶に転移する場合もあることが分かった。

そこで本発明では、エンザルタミド結晶形の製造過程における晶析工程でエンザルタミドのウェット結晶を得た後、当該ウェット結晶から、エンザルタミドと溶媒和する2-プロパノールそのもの及びB型結晶が低減された新たなエンザルタミド結晶形の製造方法を提供することを課題とする。さらには、エンザルタミドと溶媒和する他の溶媒及びその結晶形についても検証し、それら他の結晶形も低減された、新たなエンザルタミド結晶形の製造方法を提供することを課題とする。

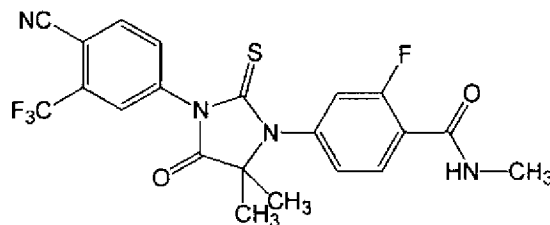
### 課題を解決するための手段

[0005] 本発明者らは、鋭意研鑽を積んだ結果、晶析工程の後に、特定の溶媒を用いた洗浄工程を新たに含むことにより、溶媒付加形態の溶媒和物が低減されたエンザルタミドのA型結晶を製造できることを見出し、本発明を完成するに至った。

[0006] すなわち、本発明は下記<1>~<7>に関するものである。

<1>エンザルタミドのウェット結晶を得る晶析工程及び前記ウェット結晶の乾燥工程を含む、下記式で表されるエンザルタミド結晶形の製造方法であって、前記晶析工程の後に、良溶媒と貧溶媒との混合溶媒を用いた洗浄工程を含むことを特徴とするエンザルタミド結晶形の製造方法。

[0007] [化1]



[0008] <2>前記洗浄工程が、前記乾燥工程の前に行われることを特徴とする前記<1>に記載のエンザルタミド結晶形の製造方法。

<3>前記混合溶媒における前記良溶媒と前記貧溶媒の割合が体積比で、1 : 99~99 : 1であることを特徴とする前記<1>又は<2>に記載のエンザルタミド結晶形の製造方法。

<4>前記良溶媒が酢酸エステル系有機溶媒、アセトン、メチルエチルケトン、テトラヒドロフラン及びアセトニトリルからなる群より選ばれる少なくとも1の溶媒であることを特徴とする前記<1>~<3>のいずれか1に記載のエンザルタミド結晶形の製造方法。

<5>前記貧溶媒が炭化水素系有機溶媒、水及びメチル-tert-ブチルエーテルからなる群より選ばれる少なくとも1の溶媒であることを特徴とする前記<1>~<4>のいずれか1に記載のエンザルタミド結晶形の製造方法。

<6>前記良溶媒が酢酸イソプロピルであり、前記貧溶媒がn-ヘプタンである、前記<1>~<5>のいずれか1に記載のエンザルタミド結晶形の製造方法。

<7>チオホスゲンを炭化水素系の有機溶媒又は塩素系有機溶媒と、水との混合溶媒に溶解して、4-シアノ-3-トリフルオロメチルアニリンを炭化水素系の有機溶媒又は塩素系有機溶媒で溶解した溶液を滴下する工程を含むことを特徴とする、4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニルイソチオシアネートの製造方法。

## 発明の効果

[0009] 本発明に係るエンザルタミド結晶形の製造方法によれば、高温かつ長時間の乾燥工程を経ることなく、エンザルタミドの2-プロパノールの1/2和物である結晶（B型結晶）が低減された、溶媒フリーのエンザルタミド結晶形（A型結晶）を得ることができる。

さらには、2-プロパノール以外の溶媒との溶媒和物であるエンザルタミドの結晶形も低減された、エンザルタミドのA型結晶を得ることができる。

## 図面の簡単な説明

[0010] [図1]図1は、エンザルタミドのA型結晶の粉末X線回折スペクトルである。

[図2]図2は、エンザルタミドのB型結晶の粉末X線回折スペクトルである。

[図3]図3は、エンザルタミドのC型結晶の粉末X線回折スペクトルである。

[図4]図4は、エンザルタミドのD型結晶の粉末X線回折スペクトルである。

[図5]図5は、エンザルタミドのE型結晶の粉末X線回折スペクトルである。  
[図6]図6は、エンザルタミドのF型結晶の粉末X線回折スペクトルである。  
[図7]図7は、エンザルタミドのA型結晶とB型結晶の走査型電子顕微鏡写真である。

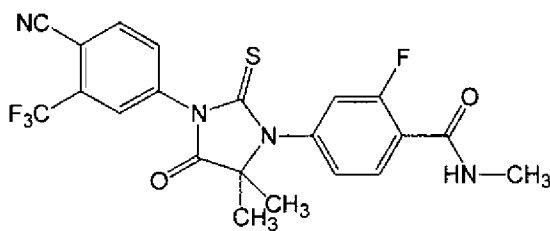
### 発明を実施するための形態

[0011] 以下、本発明を詳細に説明するが、本発明は以下の実施形態に限定されるものではなく、本発明の要旨を逸脱しない範囲において、任意に変形して実施することができる。

また、本明細書において、“重量%”と“質量%”とは同じ意味を表す。

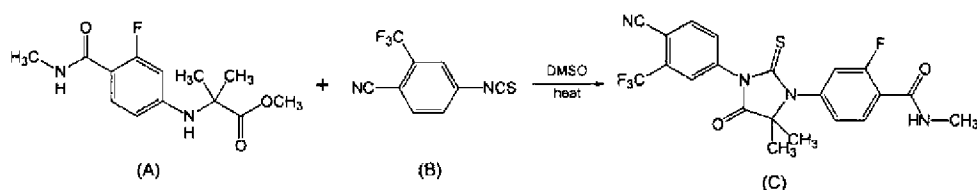
[0012] 本発明はエンザルタミドのウェット結晶を得る晶析工程及び前記ウェット結晶の乾燥工程を含む、下記式で表されるエンザルタミド結晶形の製造方法であって、前記晶析工程の後に、良溶媒と貧溶媒との混合溶媒を用いた洗浄工程を含むことにより、2-プロパノールの1/2和物である結晶（B型結晶）が低減された、溶媒フリーのエンザルタミド結晶形（A型結晶）を得ることができる。

[0013] [化2]



[0014] エンザルタミドは、例えば、下記反応により製造することができる。すなわち、2-(3-フルオロ-4-メチルカルバモイル-フェニルアミノ)-2-メチル-プロピオン酸メチルエステル（以下、「化合物（A）」と称することがある。）と4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニルイソチオシアネート（以下、「化合物（B）」と称することがある。）とジメチルスルホキシド（DMSO）との混合物を加熱して反応させることで得ることができる。

[0015] [化3]



[0016] 化合物 (A)、化合物 (B) は共に、例えば特許文献 2 に記載の公知の方法により合成することができるが、化合物 (B) の合成においては、不純物、特にダイマー不純物を制御することが難しい。そのため、従来の 4-シアノー-3-トリフルオロメチルアニリンのヘプタン-水混合溶液にチオホスゲンを滴下する方法に代えて、以下の滴下方法を用いると、不純物を良好にコントロールして化合物 (B) を得ることができることから、より好ましい。

[0017] チオホスゲンを炭化水素系の有機溶媒又は塩素系有機溶媒と、水との混合溶媒に溶解し、4-シアノー-3-トリフルオロメチルアニリンを炭化水素系の有機溶媒又は塩素系有機溶媒で溶解した溶液を滴下する。その後、0~30℃で攪拌し、有機層を分取する。当該有機層に炭酸水素カリウム水溶液を加えたのちに水層を除去して濃縮し、炭化水素系有機溶媒を加えた後に、攪拌、濾過することで、化合物 (B) を得ることができる。

当該反応は終始、液-液の二層系で進み、過剰反応成績体を含め不純物を良好にコントロールすることができることから、化合物 (B) を高収率で得ることができる。

[0018] チオホスゲンを溶解させる溶媒はヘキサンなどの炭化水素系の有機溶媒や、エーテルなどのエーテル系の有機溶媒、酢酸エチル、酢酸イソプロピルなどの酢酸エステル系の有機溶媒、塩化メチレンなどの塩素系有機溶媒と水の混合溶媒が好ましく、酢酸エチル、酢酸イソプロピルなどの酢酸エステル系溶媒と水の混合溶媒がより好ましい。

酢酸エステル系溶媒と水の混合比は体積比で 0.1 : 1 ~ 20 : 1 が好ましい。

[0019] 4-シアノ-3-トリフルオロメチルアニリンの溶媒はヘキサンなどの一般的な炭化水素系の有機溶媒や、エーテルなどのエーテル系の有機溶媒、酢酸エチル、酢酸イソプロピルなどの酢酸エステル系の有機溶媒、塩化メチレンなどの塩素系有機溶媒が好ましく、酢酸エチル、酢酸イソプロピルなどの酢酸エステル系溶媒がより好ましい。4-シアノ-3-トリフルオロメチルアニリンの酢酸エステル系溶媒溶液の濃度は1 g/mL以下が好ましい。

4-シアノ-3-トリフルオロメチルアニリンの酢酸エステル系溶媒溶液の滴下速度は毎分10 L以下が好ましい。

[0020] 滴下後の反応温度は-10~50℃が好ましく、0~30℃がより好ましい。反応時間は0.1~24時間が好ましく、1時間以上がより好ましい。

有機層に加える水溶液は水もしくは、ナトリウム・カリウム等の塩を含む塩基性水溶液であればよく、炭酸水素カリウム水溶液がより好ましい。

水層を除去して濃縮した後に加える炭化水素系溶媒に代えて、水を加えてもよい。

[0021] 化合物(A)及び化合物(B)から、例えば以下の工程を順に経ることによりエンザルタミドを製造することができる。

- a. 化合物(A)及び化合物(B)をDMSOとIPAの混合溶媒に溶解させ、攪拌する工程、
- b. 次に2-プロパノール(IPA)を滴下する工程、
- c. 有機層を分取する工程、
- d. 前記分取した有機層にエンザルタミド(A型結晶)の種晶を添加する工程、
- e. エンザルタミドのウェット結晶を得る工程、及び
- f. ウェット結晶を乾燥する工程。

[0022] 本発明では、上記製造方法における工程e.のエンザルタミドのウェット結晶を得る工程(以下、「晶析工程」と称することがある。)の後に、良溶媒と貧溶媒との混合溶媒を用いた洗浄工程を行うことにより、B型結晶が低減された溶媒フリーのエンザルタミド結晶形(A型結晶)を得ることができ

る。また洗浄工程は、前記ウェット結晶を乾燥する工程（以下、「乾燥工程」と称することがある。）の前に行うと、温和な条件による乾燥工程によりB型結晶を容易にA型結晶に転移させることができることから好ましい。

[0023] 系内にB型結晶の種晶が存在すると、A型結晶をIPA存在中で懸濁することで室温でも容易にB型結晶に転移する。そのため晶析工程や晶析工程と乾燥工程との間、乾燥工程の途中、乾燥工程の後など、あらゆる状態でA型結晶からB型結晶へ転移してしまうおそれがある。そこでB型結晶が低減されたエンザルタミドのA型結晶を安定的に得るためには、長時間加熱減圧乾燥をすることにより、B型結晶からA型結晶に転移させ、かつB型結晶の元となるIPAを除去することが必要であった。

しかしながら、晶析工程後に、ウェット結晶を良溶媒と貧溶媒との混合溶媒を用いて洗浄することにより、B型結晶をA型結晶に容易に転移させることができる。さらには、B型結晶への転移の要因となるウェット結晶中の残留IPAも当該洗浄により除去することができる。そのため、A型結晶からB型結晶への転移を防ぐことができ、高温かつ長時間の乾燥工程を経ることなく、温和な条件の乾燥工程を経て完全にB型結晶が低減されたエンザルタミドのA型結晶を得ることができる。

[0024] 良溶媒と貧溶媒との混合溶媒を用いることにより、系内のB型結晶は溶媒媒介転移によりA型結晶に転移するものと考えられる。また、ウェット結晶中に残留するIPAは、当該混合溶媒による溶媒置換により濾洗液へと除去されるものと考えられる。

[0025] 混合溶媒における良溶媒とは、結晶の溶解度が25℃で10g/L以上である溶媒であり、溶解度は好ましくは30g/L以上である。

具体的には、酢酸エチルや酢酸イソプロピルを始めとする酢酸エステル系有機溶媒、アセトン、メチルエチルケトン、テトラヒドロフラン、アセトニトリルなどが挙げられる。中でも酢酸イソプロピルが溶解度の点から好ましい。良溶媒は1種でも2種以上であってもよい。

[0026] 混合溶媒における貧溶媒とは、結晶の溶解度が25℃で5g/L未満であ

る溶媒であり、溶解度は好ましくは1 g/L未満である。

具体的には、*n*-ヘプタンやシクロヘキサンを始めとする炭化水素系有機溶媒、水、メチル-*t e r t*-ブチルエーテルなどが挙げられる。中でも*n*-ヘプタンが溶解度の点から好ましい。貧溶媒は1種でも2種以上であってもよい。

[0027] 良溶媒と貧溶媒との割合は、体積比で1 : 99~99 : 1であることが溶解度の点から好ましく、5 : 95~40 : 60がより好ましく、25 : 75~35 : 65がさらに好ましい。

[0028] 良溶媒と貧溶媒との組み合わせは、酢酸イソプロピルと*n*-ヘプタンとが体積比で30 : 70の混合溶媒が最も好ましい。

[0029] 洗浄工程において、ウェット結晶を混合溶媒に懸濁して攪拌するが、攪拌時間は5分以上であることが好ましく、10分以上であることがより好ましく、15分以上であることがさらに好ましい。また、上限として1時間程度攪拌すれば、B型結晶がA型結晶に転移することから十分である。

洗浄工程は一度行えばよいが、洗浄した後に脱液をして、二度以上繰り返して洗浄を行ってもよい。洗浄と脱液を繰り返すことにより、B型結晶からA型結晶への転移と、残留しているIPAの除去を、より完全にすることができる。

攪拌時は加熱する必要はなく、0~40℃が好ましく、5~30℃がより好ましい。

[0030] 洗浄工程に次いで、乾燥工程を実施することが好ましい。

乾燥工程は外温25~65℃にて減圧乾燥をすることが好ましく、外温45~55℃がより好ましい。乾燥時間は1~68時間が好ましい。

[0031] なお、混合溶媒による洗浄工程を行うと共に、又は、洗浄工程に代えて、晶析工程に用いる溶媒をIPAではなく良溶媒と貧溶媒の混合溶媒にすることも、所望のエンザルタミドのA型結晶を得ることができる。

[0032] エンザルタミドの結晶形には、溶媒フリーのA型結晶、2-プロパノールの1/2和物であるB型結晶の他に、用いる溶媒によっては、メタノールの

1 / 2 和物であるC型結晶、ジオキサンの1和物であるD型結晶、ジオキサンの1 / 2 和物であるE型結晶、ジメチルスルホキシドの1和物であるF型結晶も存在する。

これらC型結晶～E型結晶についてもB型結晶と同様に、良溶媒と貧溶媒との混合溶媒を用いた懸濁精製を行うことにより、C型結晶～E型結晶からA型結晶へ転移させることができる。また、C型結晶～E型結晶を構成する溶媒、すなわち、メタノール、ジオキサンをウェット結晶から除去することができる。

[0033] なお、C型結晶～E型結晶が低減されたエンザルタミドのA型結晶を得る際に用いられる洗浄工程の混合溶媒は、B型結晶を低減するために用いる混合溶媒と同様のものを用いることができる。

[0034] エンザルタミドのA型結晶、B型結晶及びC型結晶～F型結晶の同定は、<sup>1</sup>H-NMR、元素分析、粉末X線散乱(XRD)により行うことができ、また、示差走査熱量分析(DSC)によって熱物性を確認することができる。

## 実施例

[0035] 以下に実施例を挙げ、本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されない。

### <評価方法>

本実施例において、得られた結晶形は核磁気共鳴装置(JEOL製、JNM-ECS400、400MHz)による<sup>1</sup>H-NMR測定、粉末X線回折装置(リガク製、Miniflex)によるXRD測定、元素分析装置(エレメンタル社製、Microcube及びサーモフィッシャーサイエンティフィック社製、イオンクロマトグラムICS-3000)による測定、示差走査熱量分析装置(タインstrument製、Q2000 V24.4 Build 116)によるDSC測定を行った。

<sup>1</sup>H-NMRの溶媒はA型結晶～E型結晶についてはDMSO-d<sub>6</sub>を、F型結晶についてはCDCl<sub>3</sub>-d<sub>6</sub>を用いた。

XRD測定の条件は以下のとおりとした。

X線：CuK $\alpha$ 、電圧－電流：30kV－15mA、測定範囲：2 $\theta$ ＝0～35°、スキャンスピード：2°／分、発散スリット幅：可変、散乱スリット幅：4.2°、受光スリット幅：0.3mm、測定誤差：±0.5°

DSC測定の条件は以下のとおりとした。

温度範囲：20～230°C、掃引速度：10°C／分、測定雰囲気：N<sub>2</sub>ガス（40mL／分）、ステンレス製サンプルパン、完全密封

[0036]（実施例1）4－シアノ－3－トリフルオロメチルフェニルイソチオシアネートの合成

チオホスゲン（14.9g）の酢酸イソプロピル（IPAc）（20mL）／水溶液（56mL）を調製し、そこに4－シアノ－3－トリフルオロメチルアニリン（20g）をIPAc溶液（90mL）に溶解させたものを、30分かけて滴下した。内温は4°Cだった。そのまま内温4°Cにて5分間攪拌した後、30分以上静置し、水層を分離した。得られた有機層を減圧下濃縮し、濃縮残渣にn－ヘプタンを加えさらに減圧下80mL以下になるまで濃縮した。得られた濃縮残渣にIPAc（1mL）を加え内温40°Cにて5分間攪拌した後、25°Cにて種晶（10mg）を加え1時間攪拌し、内温4°Cにて攪拌した後、ろ過することにより、4－シアノ－3－トリフルオロメチルフェニルイソチオシアネート（22.1g）を得た。

[0037]（実施例2）エンザルタミドA型結晶の合成

窒素雰囲気下、2－（3－フルオロ－4－メチルカルバモイル－フェニルアミノ）－2－メチルプロピオン酸メチルエステル（33.0g）及び実施例1で得られた4－シアノ－3－トリフルオロメチルフェニルイソチオシアネート（56.1g）をジメチルスルホキシド（DMSO）（33mL）／IPAc（66mL）の混合溶媒に溶解し、内温75～85°Cまで昇温させ、同温にて12時間以上攪拌した。反応終了後、55～80°Cにてメタノール（4.95mL）を滴下し、同温にて60～90分攪拌した。その後、15～25°Cに冷却し、IPAc（198mL）、精製水（99mL）にて希釈し、同温にて10～30分攪拌した後、30～45分静置した。内温1

5～25℃にて2-プロパノール（IPA）（49.5 mL）をゆっくりと滴下しエマルジョンを破壊した。有機層を分取し、IPA<sub>c</sub>（15 mL）にてラインの洗浄を実施した。

[0038] 分液有機層を液量が165 mL付近になるまで減圧濃縮した。濃縮終了液を80～85℃まで加熱し、懸濁液を完溶させるため同温度にて30～60分攪拌した。

濃縮終了液に、60～70℃にて予め清澄濾過を実施したIPA（330 mL）を70℃以上に保ちながら添加した。液量が660 mL付近になるまで常圧濃縮を実施した。濃縮終了液に、60～70℃にて予め清澄濾過を実施したIPA（165 mL）を70℃以上に保ちながら添加した。液量が264 mL付近になるまで常圧濃縮を実施した。

内温を75～85℃に調整し、種晶を添加した。10～20℃/時間にて内温55～65℃へと冷却し、同温度にて30～60分攪拌した。引き続き、10～20℃/時間にて内温0～10℃へと冷却した。内温が0～10℃になったことを確認した後、スラリーを濾過機に移送し濾過を実施した。濾過後、IPA（138 mL）による洗浄操作を2度実施した。

[0039] 引き続き、予め調製したIPA<sub>c</sub>/n-ヘプタン=3/7（体積比）溶液（約99 mL）を濾過機に仕込み、5～30℃にて10分間攪拌した。攪拌終了後、脱液を実施した。引き続き、予め調製したIPA<sub>c</sub>/n-ヘプタン=3/7（体積比）溶液（約99 mL）を濾過機に仕込み、5～30℃にて10分間攪拌した。攪拌終了後、脱液を実施した。さらに、予め調製したIPA<sub>c</sub>/n-ヘプタン=3/7（体積比）溶液（約165 mL）を仕込み、20～30℃にて1時間以上攪拌した。攪拌終了後、脱液を実施し、得られた結晶を外温45～55℃で240分減圧乾燥した。得られたエンザルタミドのA型結晶は45.79 g、収率80.2%であった。

[0040] 得られたA型結晶の<sup>1</sup>H-NMRの結果を以下に、元素分析の結果を表1に、XRD測定の結果を図1に、XRDスペクトルのピークトップの2θの値を以下に、それぞれ示す。また、DSC分析では200℃付近から吸熱ピー

クが観察された。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  (ppm) = 1.55 (6H, s), 2.81 (3H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 7.34 (1H), 7.43 (1H), 7.79 (1H), 8.09 (1H), 8.30 (1H), 8.41 (1H), 8.46 (1H)

XRD :  $2\theta$  ( $^\circ$ ) = 13.2, 16.7, 18.9, 19.8, 21.2, 21.8, 25.4, 26.4

[0041] [表1]

元素	C	H	N	O	S	F
理論値	54.31	3.47	12.06	6.89	6.90	16.36
測定値	54.21	3.44	12.04	-	6.89	16.31

[0042] (参考例1-1) エンザルタミドB型結晶の合成

窒素雰囲気下、エンザルタミドA型結晶の精結晶(10.0g)のIPA(80mL)溶液を室温にて攪拌した。20~30℃にて、エンザルタミドB型結晶の種晶(10.2mg=0.1質量%)を添加し、同温度にて4日間攪拌した。攪拌後、析出した結晶をろ取した。その後、IPA(10mL)にて洗浄し、55℃にて4時間程度減圧乾燥を実施してIPAの1/2和物であるエンザルタミドB型結晶を10.3g得た。収率は96.2%だった。

[0043] 得られたB型結晶の $^1\text{H-NMR}$ の結果を以下に、元素分析の結果を表2に、XRD測定の結果を図2に、XRDスペクトルのピークトップの $2\theta$ の値を以下に、それぞれ示す。また、DSC分析では109℃及び200℃付近から吸熱ピークが観察された。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  (ppm) = 1.04 (3H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 1.55 (6H, s), 2.81 (3H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 3.77 (0.5H, m), 4.36 (0.5H, d,  $J=4.4\text{Hz}$ ), 7.34 (1H), 7.43 (1H), 7.79 (1H), 8.09 (1H), 8.30 (1H), 8.41 (1H), 8.46

(1H)

XRD:  $2\theta$  (°) = 4.6, 7.4, 9.1, 10.8, 13.6, 14.8, 16.2, 20.9, 23.4, 25.6

[0044] [表2]

元素	C	H	N	O	S	F
理論値	54.65	4.08	11.33	8.09	6.48	15.37
測定値	54.50	4.10	11.31	-	6.48	15.37

[0045] (実施例3) エンザルタミドB型結晶からA型結晶への転移

窒素雰囲気下、エンザルタミドB型結晶(2.0g)の良溶媒である酢酸イソプロピル(3.0mL)及び貧溶媒であるn-ヘプタン(7.0mL)の混合溶液を内温20~30℃にて1時間以上攪拌した。攪拌後、析出している結晶をろ取し、n-ヘプタン(4.0mL)にて洗浄した。得られた結晶を55℃にて3時間減圧乾燥を行い、エンザルタミドのA型結晶を得た。

[0046] 得られたエンザルタミドのA型結晶とB型結晶の走査型電子顕微鏡写真を図7に示す。これより、溶媒フリーのA型結晶は立方体結晶であるのに比べ、IPAの1/2和物であるB型結晶は針状結晶であることが分かった。

[0047] (参考例1-2) 洗浄工程の時間依存性

良溶媒である酢酸イソプロピル(3.0mL)及び貧溶媒であるn-ヘプタン(7.0mL)の混合溶液を用いた攪拌時間を1分、5分、15分、30分又は1時間に変更した以外は、上記(実施例3)と同様にして、エンザルタミドのA型結晶を得た。

得られた結晶のXRDスペクトルのうち、A型結晶に由来するピークとIPAに由来するピークの各々の積分値から、IPAの含有量と、A型結晶とB型結晶の存在比率を求めた。なお、B型結晶はIPAの1/2和物であることから、IPAの含有量はB型結晶の含有量の1/2モル当量に相当する。結果を表3に示す。これより、良溶媒と貧溶媒との混合溶媒を用いた洗浄工程が1分であっても、エンザルタミドのB型結晶からA型結晶に転移することが分かった。また、洗浄工程が5分以上であればB型結晶のうち95%

以上がA型結晶に転移し、15分以上であればB型結晶から完全にA型結晶に転移する結果となった。なお、表3中「N. D.」は未検出であったことを示す。

[0048] [表3]

攪拌時間	IPA含有量	A型結晶：B型結晶
— (B型結晶が100%の場合)	60770ppm	0：100
1分	26980ppm	55.6：44.4
5分	2672ppm	95.6：4.4
15分	N.D.	100：0
30分	N.D.	100：0
1時間	N.D.	100：0

## [0049] (参考例2) エンザルタミドC型結晶の合成

窒素雰囲気下、エンザルタミドA型結晶の精結晶(10.0g)のメタノール(45mL)溶液を内温50~60℃に昇温し、同温度にて15分間攪拌した。攪拌後、内温50℃付近にてn-ヘプタン(105mL)を45分間かけて滴下し、同温度にて15分以上攪拌した。攪拌後、内温20~30℃まで冷却し、同温度にて終夜攪拌した。析出した沈殿物を取得するため、デカンテーションを実施し更に、40℃以下にて減圧濃縮を行い、溶媒を完全に除去した。

得られた結晶を、室温下減圧乾燥を実施して、メタノールの1/2和物であるエンザルタミドC型結晶を8.86g得た。収率は86.0%だった。

[0050] 得られたC型結晶の<sup>1</sup>H-NMRの結果を以下に、元素分析の結果を表4に、XRD測定の結果を図3に、XRDスペクトルのピークトップの2θの値を以下に、それぞれ示す。また、DSC分析では137℃、142℃及び200℃付近から吸熱ピークが観察された。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) : δ (ppm) = 1.55 (6H, s), 2.81 (3H, d, J=4.8Hz), 3.17 (1.5H, d, J=5.2Hz), 4.11 (0.5H, q, J=5.2Hz), 7.34 (1H), 7.43 (1H), 7.79 (1H), 8.09 (1H)

, 8.30 (1H), 8.41 (1H), 8.46 (1H)

XRD:  $2\theta$  (°) = 4.8, 9.6, 11.2, 13.8, 15.8, 16.7, 18.1, 22.6, 24.2, 25.4

[0051] [表4]

元素	C	H	N	O	S	F
理論値	53.75	3.78	11.66	8.33	6.67	15.82
測定値	53.43	3.74	11.75	-	6.72	15.87

[0052] (実施例4) エンザルタミドC型結晶からA型結晶への転移

窒素雰囲気下、エンザルタミドC型結晶 (0.3 g) の良溶媒である酢酸イソプロピル (0.45 mL) 及び貧溶媒であるn-ヘプタン (1.05 mL) の混合溶液を内温50~60℃にて1時間以上攪拌した。攪拌後、内温20~30℃へと冷却し、同温度にて30分以上攪拌した。析出している結晶をろ取し、n-ヘプタン (1.0 mL) にて洗浄した。得られた結晶を25℃にて4時間減圧乾燥を行い、エンザルタミドのA型結晶を得た。

[0053] (参考例3) エンザルタミドD型結晶の合成

窒素雰囲気下、エンザルタミドA型結晶の精結晶 (6.0 g) のジオキサン (30 mL) 溶液を内温70℃付近に昇温し、溶解を確認した。溶解を確認後、15℃付近までゆっくり冷却した。このとき、20℃付近で結晶の析出が見られた。内温15℃にて終夜攪拌して析出した結晶をろ取した。その後、ジオキサン (6 mL) にて洗浄し、室温下1時間、減圧乾燥を実施してジオキサンの1和物であるエンザルタミドD型結晶を4.72 g得た。収率は66.1%だった。

[0054] 得られたD型結晶の<sup>1</sup>H-NMRの結果を以下に、元素分析の結果を表5に、XRD測定の結果を図4に、XRDスペクトルのピークトップの2θの値を以下に、それぞれ示す。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) : δ (ppm) = 1.55 (6H, s), 2.81 (3H, d, J=4.8 Hz), 3.57 (8H, s), 7.34 (1H), 7.43 (1H), 7.79 (1H), 8.09 (

1 H), 8.30 (1H), 8.41 (1H), 8.46 (1H)  
 XRD:  $2\theta$  (°) = 10.7, 14.1, 14.8, 15.4, 18.2  
 , 21.4, 24.1

## [0055] [表5]

元素	C	H	N	O	S	F
理論値	54.34	4.38	10.14	11.58	5.80	13.75
測定値	54.25	4.40	10.33	·	5.91	14.04

## [0056] (実施例5) エンザルタミドD型結晶からA型結晶への転移

窒素雰囲気下、エンザルタミドD型結晶 (0.3 g) の良溶媒である酢酸イソプロピル (0.45 mL) 及び貧溶媒であるn-ヘプタン (1.05 mL) の混合溶液を内温70~80℃にて1時間以上攪拌した。攪拌後、内温20~30℃へと冷却し、同温度にて30分以上攪拌した。析出している結晶をろ取り、n-ヘプタン (1.0 mL) にて洗浄した。得られた結晶を25℃にて2時間減圧乾燥を行い、エンザルタミドのA型結晶を得た。

## [0057] (参考例4) エンザルタミドE型結晶の合成

窒素雰囲気下、エンザルタミドA型結晶の精結晶 (10.0 g) のジオキササン (30 mL) 溶液を内温55℃に昇温し、同温下にて攪拌を起動した。内温50~60℃にてn-ヘプタン (70 mL) を45分間以上かけて滴下した。滴下終了後、内温20~30℃に冷却し同温度にて終夜攪拌した。攪拌後、析出した結晶をろ取した。n-ヘプタンにて洗浄を実施した後、室温下2時間減圧乾燥を実施し、ジオキササンの1/2和物であるエンザルタミドE型結晶を10.71 g得た。収率は97.8%だった。

[0058] 得られたE型結晶の<sup>1</sup>H-NMRの結果を以下に、元素分析の結果を表6に、XRD測定の結果を図5に、XRDスペクトルのピークトップの $2\theta$ の値を以下に、それぞれ示す。また、DSC分析では118℃及び200℃付近から吸熱ピークが観察された。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) :  $\delta$  (ppm) = 1.55 (6H, s), 2.80 (3H, d, J=4.8Hz), 3.57 (4H, s

), 7.34 (1H), 7.43 (1H), 7.79 (1H), 8.09 (1H), 8.30 (1H), 8.41 (1H), 8.46 (1H)  
 XRD:  $2\theta$  ( $^{\circ}$ ) = 11.7, 13.3, 17.5, 20.9, 23.6, 29.0

## [0059] [表6]

元素	C	H	N	O	S	F
理論値	54.33	3.96	11.02	9.44	6.31	14.94
測定値	54.32	4.02	11.00	-	6.27	14.93

## [0060] (実施例6) エンザルタミドE型結晶からA型結晶への転移

窒素雰囲気下、エンザルタミドE型結晶 (0.2 g) の良溶媒である酢酸イソプロピル及び貧溶媒であるn-ヘプタンの混合溶液を内温70~80℃にて1時間以上攪拌した。攪拌後、内温20~30℃へと冷却し、同温度にて30分以上攪拌した。析出している結晶をろ取し、n-ヘプタン (1.0 mL) にて洗浄した。得られた結晶を25℃にて4時間減圧乾燥を行い、エンザルタミドのA型結晶を得た。

## [0061] (参考例5) エンザルタミドF型結晶の合成

窒素雰囲気下、エンザルタミドA型結晶の精結晶 (30.0 g) のDMSO (30 mL) 溶液を内温100℃付近に昇温し、結晶の溶解を確認した。溶解確認後、内温40℃付近に冷却し、結晶の析出を確認した。引き続き、内温25℃付近に冷却し、同温下にて1時間攪拌した。同温度にて析出した結晶をろ取し、DMSO (40 mL) にて洗浄を実施した。得られたウェット結晶を55℃にて終夜、減圧乾燥を実施し、DMSOの1和物であるエンザルタミドF型結晶を7.2 g得た。収率は20.5%だった。

[0062] 得られたF型結晶の<sup>1</sup>H-NMRの結果を以下に、元素分析の結果を表7に、XRD測定の結果を図6に、XRDスペクトルのピークトップの $2\theta$ の値を以下に、それぞれ示す。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>6</sub>, 400MHz) :  $\delta$  (ppm) = 1.62 (6H, s), 2.62 (6H, s), 3.07 (3H, d, J=4.4 Hz

), 6.74 (1H, m), 7.15 (1H), 7.25 (1H), 7.83 (1H), 7.95 (1H), 7.99 (1H), 8.28 (1H)  
XRD:  $2\theta$  (°) = 17.1, 20.2, 24.6

[0063] [表7]

元素	C	H	N	O	S	F
理論値	50.91	4.09	10.33	8.85	11.82	14.01
測定値	50.41	4.15	10.19	-	11.85	13.81

[0064] 本発明を詳細に、また特定の実施態様を参照して説明したが、本発明の精神と範囲を逸脱することなく様々な変更や修正を加えることができることは当業者にとって明らかである。本出願は2015年5月29日出願の日本特許出願（特願2015-109805）に基づくものであり、その内容はここに参照として取り込まれる。

#### 産業上の利用可能性

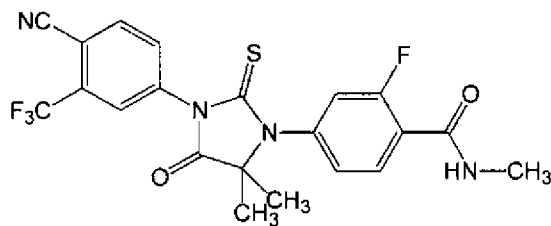
[0065] 本発明によれば、溶媒和した結晶が低減されたエンザルタミドの溶媒フリーの結晶を、温和な条件下で得ることができる。

## 請求の範囲

[請求項1] エンザルタミドのウェット結晶を得る晶析工程及び前記ウェット結晶の乾燥工程を含む、下記式で表されるエンザルタミド結晶形の製造方法であって、

前記晶析工程の後に、良溶媒と貧溶媒との混合溶媒を用いた洗浄工程を含むことを特徴とするエンザルタミド結晶形の製造方法。

[化1]



[請求項2] 前記洗浄工程が、前記乾燥工程の前に行われることを特徴とする請求項1に記載のエンザルタミド結晶形の製造方法。

[請求項3] 前記混合溶媒における前記良溶媒と前記貧溶媒の割合が体積比で、1 : 99 ~ 99 : 1であることを特徴とする請求項1又は2に記載のエンザルタミド結晶形の製造方法。

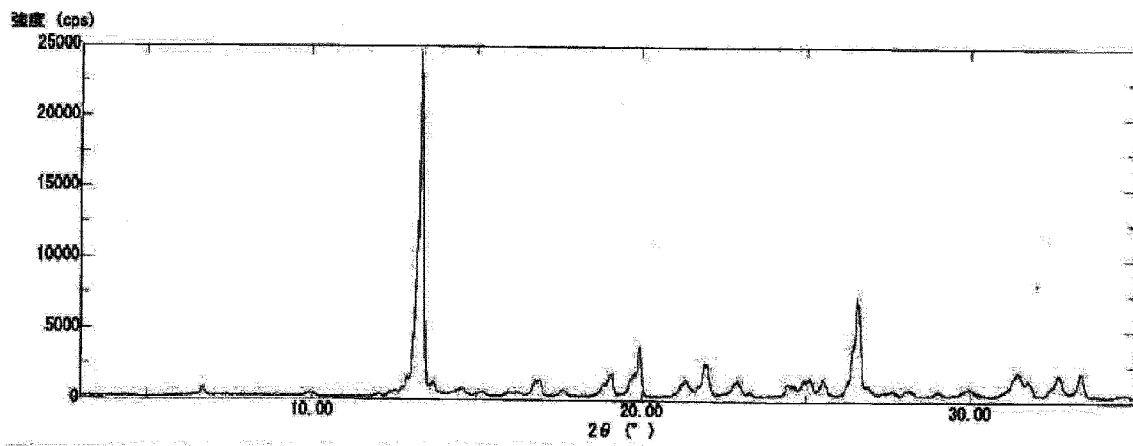
[請求項4] 前記良溶媒が酢酸エステル系有機溶媒、アセトン、メチルエチルケトン、テトラヒドロフラン及びアセトニトリルからなる群より選ばれる少なくとも1の溶媒であることを特徴とする請求項1~3のいずれか1項に記載のエンザルタミド結晶形の製造方法。

[請求項5] 前記貧溶媒が炭化水素系有機溶媒、水及びメチル-tert-ブチルエーテルからなる群より選ばれる少なくとも1の溶媒であることを特徴とする請求項1~4のいずれか1項に記載のエンザルタミド結晶形の製造方法。

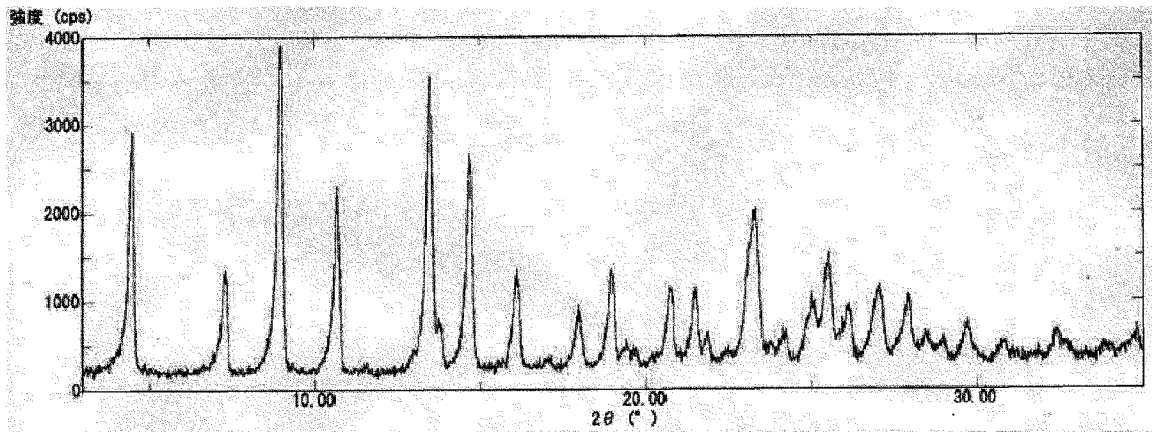
[請求項6] 前記良溶媒が酢酸イソプロピルであり、前記貧溶媒がn-ヘプタンである、請求項1~5のいずれか1項に記載のエンザルタミド結晶形の製造方法。

[請求項7]           チオホスゲンを炭化水素系の有機溶媒又は塩素系有機溶媒と、水との混合溶媒に溶解して、4-シアノ-3-トリフルオロメチルアニリンを炭化水素系有機溶媒又は塩素系有機溶媒で溶解した溶液を滴下する工程を含むことを特徴とする、4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニルイソチオシアネートの製造方法。

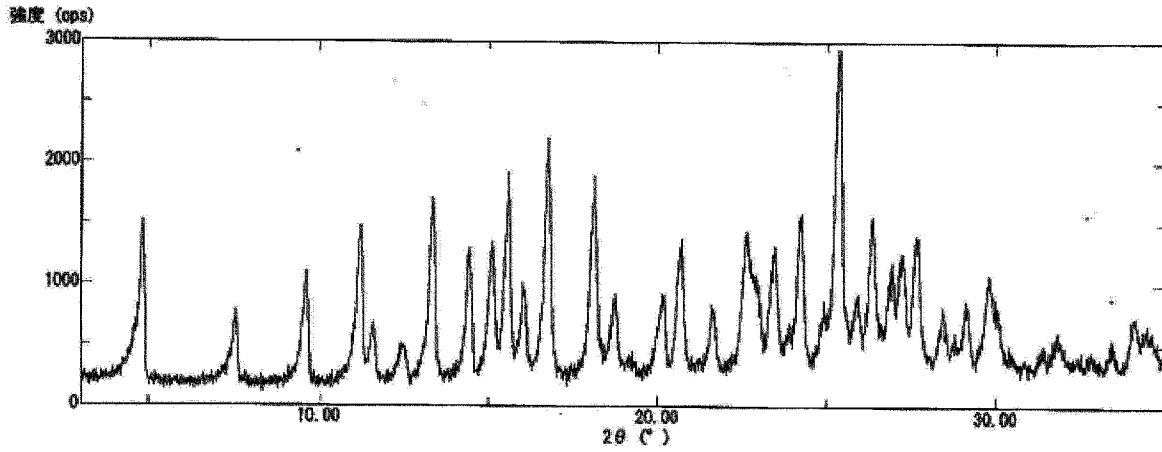
[図1]



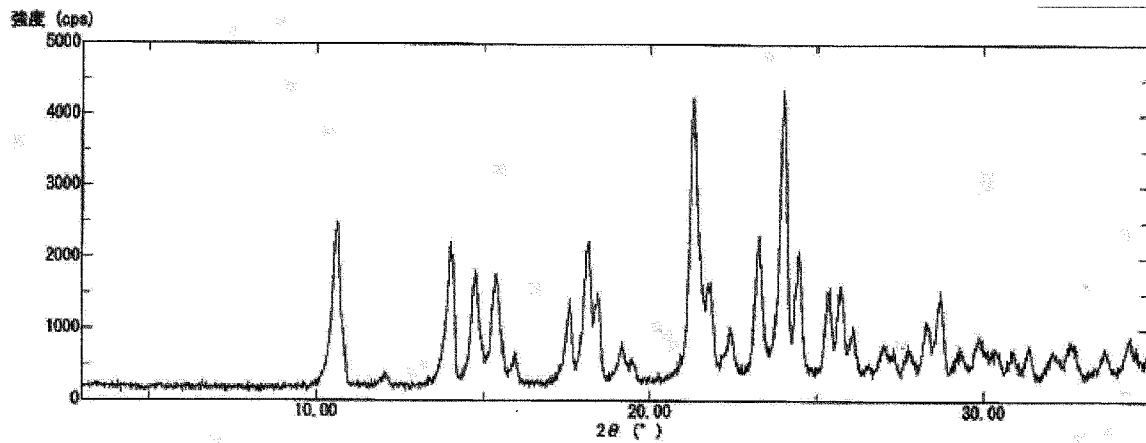
[図2]



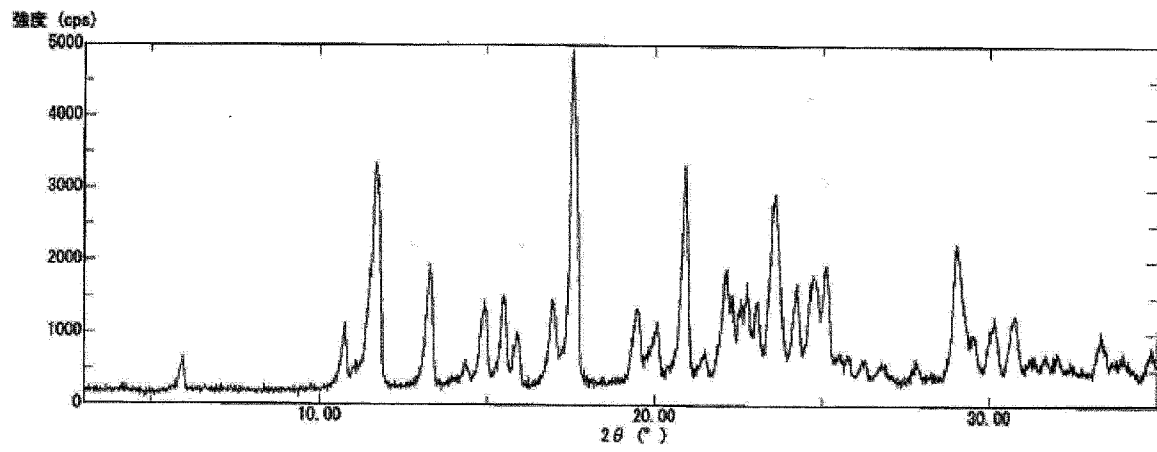
[図3]



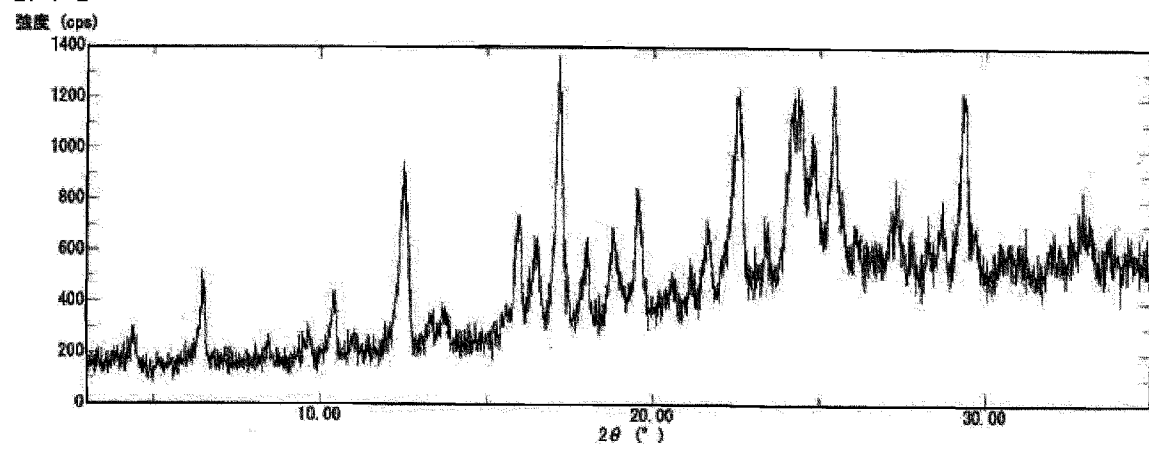
[図4]



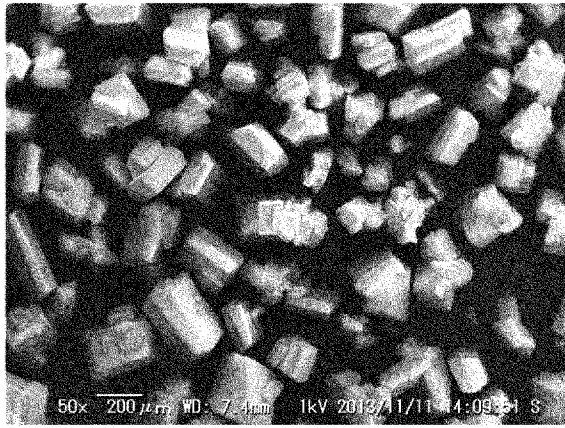
[図5]



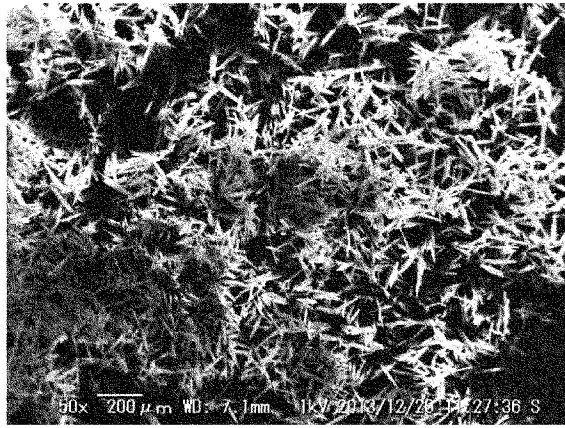
[図6]



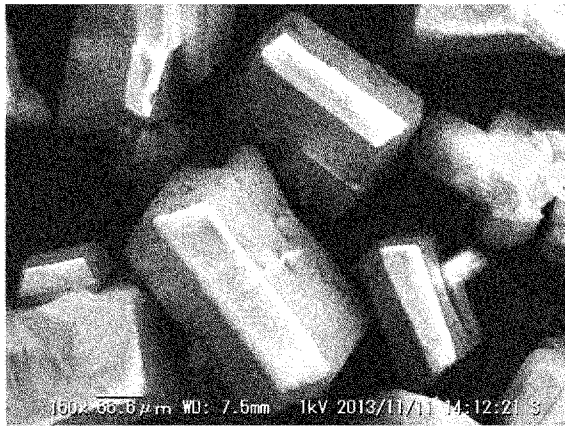
[図7]



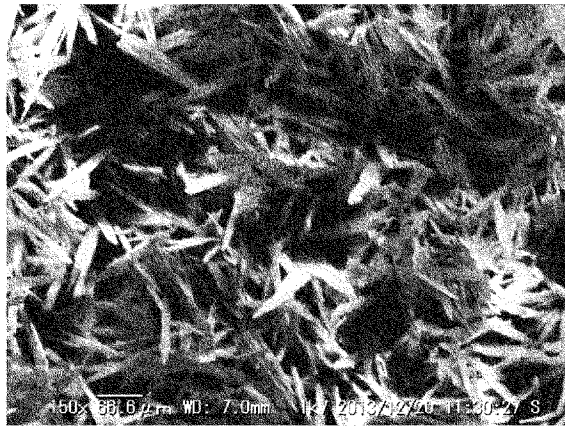
A型結晶



B型結晶



A型結晶 (拡大)



B型結晶 (拡大)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/065729

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D233/86(2006.01) i, C07C331/28(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) C07D233/86, C07C331/28		
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 1996-2016 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2016 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2016		
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 A	WO 2014/041487 A2 (DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.), 20 March 2014 (20.03.2014), entire text; particularly, examples 3 to 27 & CA 2884640 A & AU 2013316754 A & IL 237668 A & KR 10-2015-0053963 A & CN 104768935 A & EP 2895464 A1 & US 2015/0239848 A1 & MX 2015003124 A & JP 2015-534550 A	1-5 6
P, X	WO 2016/005875 A1 (SHILPA MEDICARE LTD.), 14 January 2016 (14.01.2016), entire text; particularly, examples 8, 11 (Family: none)	1-5
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> 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	"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	
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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	
"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)	"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	
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 09 August 2016 (09.08.16)	Date of mailing of the international search report 23 August 2016 (23.08.16)	
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/JP2016/065729

**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.: 7  
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:  
Since claim 7 is not fully supported by the description, any opinion cannot be suggested with respect to said claim 7.
  
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:

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.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C07D233/86(2006.01)i, C07C331/28(2006.01)i			
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C07D233/86, C07C331/28			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2016年 日本国実用新案登録公報 1996-2016年 日本国登録実用新案公報 1994-2016年			
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAplus/REGISTRY (STN)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号	
X A	WO 2014/041487 A2 (DR. REDDY'S LABORATORIES LIMITED) 2014.03.20, 全文、とくに実施例3~27 参照 & CA 2884640 A & AU 2013316754 A & IL 237668 A & KR 10-2015-0053963 A & CN 104768935 A & EP 2895464 A1 & US 2015/0239848 A1 & MX 2015003124 A & JP 2015-534550 A	1-5 6	
P, X	WO 2016/005875 A1 (SHILPA MEDICARE LIMITED) 2016.01.14, 全文、とくに実施例8、11 参照 (ファミリーなし)	1-5	
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー			
「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの		の日の後に公表された文献	
「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		「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	
「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)		「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	
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献		「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」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願		「&」同一パテントファミリー文献	
国際調査を完了した日 09.08.2016	国際調査報告の発送日 23.08.2016		
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 東 裕子 電話番号 03-3581-1101 内線 3492	4 P	9709

## 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 7 \_\_\_\_\_ 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、  
  
請求項7は、明細書による十分な裏付けを欠くため、見解を示すことができない。
  
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この国際調査機関は認めた。

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。