

(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
2010 年 12 月 16 日(16.12.2010)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2010/143409 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 277/20 (2006.01) C07C 275/28 (2006.01)
C07C 233/47 (2006.01) C07D 277/30 (2006.01)
C07C 271/22 (2006.01) C07B 57/00 (2006.01)
C07C 275/16 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2010/003791
- (22) 国際出願日: 2010 年 6 月 7 日(07.06.2010)
- (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 2009-137576 2009 年 6 月 8 日(08.06.2009) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式会社カネカ(KANEKA CORPORATION) [JP/JP]; 〒5308288 大阪府大阪市北区中之島三丁目 2-4 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 泉田将司(IZUMIDA, Masashi) [JP/JP]; 〒6768688 兵庫県高砂市高砂町宮前町 1-8 株式会社カネカ内 Hyogo (JP). 村尾博(MURAO, Hiroshi) [JP/JP]; 〒6768688 兵庫県高砂市高砂町宮前町 1-8 株式会社カネカ内 Hyogo (JP). 諸島忠(MOROSHIMA, Tadashi) [JP/JP]; 〒6768688 兵庫県高砂市高砂町宮前町 1-8 株式会社カネカ内 Hyogo (JP).
- (74) 共通の代表者: 株式会社カネカ(KANEKA CORPORATION); 〒5308288 大阪府大阪市北区中之島三丁目 2-4 Osaka (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, 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: PROCESSES FOR PRODUCTION OF OPTICALLY ACTIVE THIAZOLYLALANINE DERIVATIVE AND SALT THEREOF

(54) 発明の名称: 光学活性チアゾリルアラニン誘導体およびその塩の製造方法

(57) Abstract: Disclosed are: a process for producing a salt of an optically active thiazolylalanine derivative which has a desired configuration by converting a thiazolylalanine derivative into a salt thereof and crystallizing a compound having one of the configurations preferentially; and a process for producing an optically active thiazolylalanine derivative by desalting the salt. The method enables the production of a high-quality optically active thiazolylalanine derivative in an economically advantageous manner without requiring the use of any unsafe reagent, and is suitable for the production on an industrial scale.

(57) 要約: 本発明は、チアゾリルアラニン誘導体を塩に変換して、一方の立体配置を有する化合物を優先的に晶析することにより、所望の立体配置を有する光学活性チアゾリルアラニン誘導体の塩を製造する方法、及び、当該塩を解塩することにより、光学活性チアゾリルアラニン誘導体を製造する方法に関する。本願発明にかかる方法は、危険な試剤を使用せずに、経済的に有利に高品質の光学活性チアゾリルアラニン誘導体を製造し得る方法であって、工業的生産に適している。



WO 2010/143409 A1

明 細 書

発明の名称：

光学活性チアゾリルアラニン誘導体およびその塩の製造方法

技術分野

[0001] 本願発明は、光学活性チアゾリルアラニン誘導体およびその塩の製造方法に関する。光学活性チアゾリルアラニンは、ヒトの必須アミノ酸であるヒスチジンの薬理的等価体として知られており、医薬品等の中間体として有用な化合物である。

背景技術

[0002] 光学活性チアゾリルアラニン誘導体に関しては、従来以下のような製造方法が知られている。

1) 酵素による分割法

- ・ リパーゼを用いて、N-ベンジルオキシカルボニルチアゾリルアラニンエステルを分割するN-ベンジルオキシカルボニルチアゾリルアラニンの合成方法（非特許文献1）

- ・ L-アミノアシラーゼを用いて、N-アセチルチアゾリルアラニンを分割する、チアゾリルアラニンの合成方法（特許文献1）

- ・ プロテアーゼを用いて、N-アセチルチアゾリルアラニンを分割する方法（特許文献2）

2) アミノトランスフェラーゼを用いて、天然アミノ酸から2-ヒドロキシ-3-チアゾリルアクリル酸へのアミノ基転移反応により合成する方法（特許文献3）

3) アスパラギン酸より合成する方法（非特許文献2）

しかしながら、1) 及び2) の方法は、酵素反応の媒体として多量の水を使用しており、生産性が低い。また、水に対する親和性が高い光学活性チアゾリルアラニン誘導体を水性媒体より単離するには、多量の有機溶剤での抽出処理や、イオン交換樹脂カラム処理などの、非効率で煩雑な操作が必要で

ある。このため、これらは工業的製造法として好ましくない。

[0003] 更に、2)の方法は、原料である2-ヒドロキシ-3-チアゾリルアクリル酸の効率的な合成方法が確立されていない。

[0004] 従って、これらの方法は、何れも経済的な製法とは言い難い。

[0005] 一方、3)の方法は、安価なアスパラギン酸を原料としているが、爆発性があり、毒性の高いジアゾメタンを増炭反応に使用しており、工業的生産には適していない。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1：欧州特許第3 7 7 1 3 9号公報

特許文献2：欧州特許第4 1 0 2 6 0号公報

特許文献3：特開2 0 0 3 - 8 1 9 5 0号公報

非特許文献

[0007] 非特許文献1：Chemistry Letters, 1989, 2219-2222

非特許文献2：Synthesis, 1992, 1145-1150

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0008] 本願は、上記に鑑み、危険な試剤を使用することなく、且つ、経済的に有利な、工業的生産に適した、高品質の光学活性チアゾリルアラニン誘導体およびその塩の製造法を提供することを目的とする。

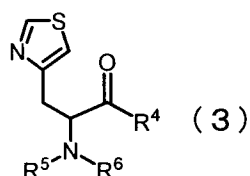
課題を解決するための手段

[0009] 上記課題を解決するために、本発明者らが鋭意検討した結果、優先晶析を利用することにより、所望の立体配置を有する光学活性チアゾリルアラニン誘導体を光学分割できることが分かった。特に、光学活性チアゾリルアラニン誘導体を光学分割剤とのジアステレオマー塩として、所望の立体配置を有する光学活性チアゾリルアラニン誘導体の塩を晶析することにより、効率的に光学分割できることが分かった。また、晶析による光学分割時に、所望の

ものとは逆の立体配置を有する異性体の異性化を進行させることで、所望の立体配置を有するチアゾリルアラニン誘導体に変換できることを見出した。更に、当該光学活性チアゾリルアラニン誘導体の効率的な単離方法をも確立し、本発明を完成するに至った。

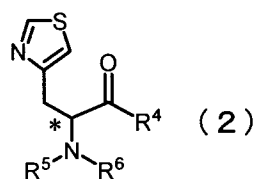
[0010] 即ち、本願の第1の発明は、下記式(3)：

[0011] [化1]



[0012] (式中、 R^4 は、水酸基、置換されていても良いアルコキシ基、又は置換されていても良いアミノ基を表す。 R^5 及び R^6 は、それぞれ独立して、水素原子、又は置換されていても良い1価の有機基を表すか、或いは、互いに一緒になって、置換されていても良い2価の有機基を表す。)で表されるチアゾリルアラニン誘導体を塩に変換して、所望の立体配置を有する下記式(2)：

[0013] [化2]

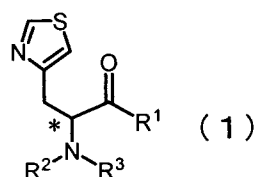


[0014] (式中、*は光学活性点を表す。 R^4 、 R^5 及び R^6 は前記に同じ。)で表される光学活性チアゾリルアラニン誘導体の塩を晶析する、光学活性チアゾリルアラニン誘導体の塩の製造方法に関する。

[0015] また、上記光学活性チアゾリルアラニン誘導体の塩を解塩する、下記式(1)：

[0016]

[化3]



- [0017] (式中、*は光学活性点を表す。R¹は水酸基、置換されていても良いアルコキシ基、又は置換されていても良いアミノ基を表す。R²及びR³は、それぞれ独立して、水素原子もしくは置換されていても良い1価の有機基を表すか、または、互いに一緒になって、置換されていても良い2価の有機基を表す。)で表される光学活性チアゾリルアラニン誘導体の製造方法にも関する。
- [0018] また、本願の第2の発明は、酸又は塩基を含む前記式(1)で表される光学活性チアゾリルアラニン誘導体の水溶液と、塩基又は酸とを混合することにより、前記水溶液中の酸又は塩基を中和して水に可溶性の塩に変換しつつ、当該溶液から光学活性チアゾリルアラニン誘導体(1)を析出させる、光学活性チアゾリルアラニン誘導体(1)の晶析法に関する。

発明の効果

- [0019] 本発明にかかる方法によれば、簡便かつ効率的に、高品質の光学活性チアゾリルアラニン誘導体(1)を工業的に有利に製造することができる。光学活性チアゾリルアラニン誘導体(1)の光学純度は、95%以上、好ましくは97%以上、より好ましくは98%以上、更に好ましくは99%以上が期待できる。

図面の簡単な説明

- [0020] [図1]実施例2の表題化合物の¹H-NMRスペクトル
 [図2]実施例6の表題化合物¹H-NMRスペクトル
 [図3]実施例7の表題化合物¹H-NMRスペクトル
 [図4]実施例9の表題化合物¹H-NMRスペクトル
 [図5]実施例11の表題化合物¹H-NMRスペクトル

発明を実施するための形態

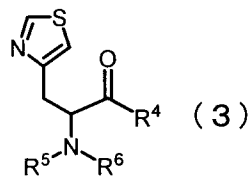
[0021] 以下に、本願発明について詳述する。

[0022] まず、本願の第1の発明について説明する。第1の発明は、大きく分けて以下の2工程からなる。

[0023] 第1工程

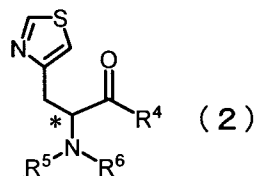
下記式(3)：

[0024] [化4]



[0025] で表されるチアゾリルアラニン誘導体を塩に変換し、所望の立体配置を有する下記式(2)：

[0026] [化5]

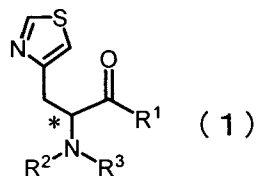


[0027] で表される光学活性チアゾリルアラニン誘導体の塩を晶析する工程。

[0028] 第2工程

上記光学活性チアゾリルアラニン誘導体(2)との塩を解塩し、下記式(1)：

[0029] [化6]



[0030] で表される光学活性チアゾリルアラニン誘導体に変換する工程。

[0031] ここで、*は光学活性点を表す。

[0032] R^1 及び R^4 は、それぞれ、水酸基、置換されていても良いアルコキシ基、又は置換されていても良いアミノ基を表す。

[0033] R^1 及び R^4 における置換されていても良いアルコキシ基としては、カルボニル基と結合してエステル化合物を形成するものであれば特に限定されず、例えば、メトキシ基、エトキシ基。 n -プロポキシ基、イソプロポキシ基、 n -ブトキシ基、 $tert$ -ブトキシ基等のアルキルオキシ基、ベンジルオキシ基、メチルベンジルオキシ基、フェニルエトキシ基等のアラルキルオキシ基、フェニルオキシ基、トルイルオキシ基、キシリルオキシ基等のアリールオキシ基、等が挙げられる。

[0034] R^1 及び R^4 における置換されていても良いアミノ基としては、カルボニル基と結合してアミド化合物を形成するものであれば特に限定されず、例えば、メチル基、エチル基、 n -プロピル基、イソプロピル基、 n -ブチル基、 $tert$ -ブチル基等のアルキル基、ベンジル基、メチルベンジル基、フェニルエチル基等のアラルキル基、フェニル基、トルイル基、キシリル基等のアリール基、等の有機基が窒素原子上に結合した、1級又は2級アミノ基が挙げられる。具体的には、メチルアミノ基、エチルアミノ基、ベンジルアミノ基、アニリノ基、ジメチルアミノ基、ピロリジノ基、モルホリノ基、 N -ベンジルー N -エチルアミノ基、 N -エチルアニリノ基、等が挙げられる。これらの有機基は、更に1または2以上の置換基で置換されていても良い。

[0035] R^1 と R^4 は同一であっても良いし、異なっても良い。 R^1 と R^4 が異なる場合は、後で詳述するが、光学活性チアゾリルアラニン誘導体(2)と光学分割剤等とのジアステレオマー塩を分別晶析後に、光学分割剤を分離する工程において、常法に従い、 R^4 を除去した後に R^1 を導入しても良いし、 R^4 を除去せずにそのまま R^1 へと変換しても良い。

[0036] R^4 としては、チアゾリルアラニン誘導体(3)の入手が容易なこと、置換基の除去及び置換が容易で、変換の自由度が高いこと等から、アルコキシ基

が好ましく、なかでも、メトキシ基またはエトキシ基が好ましい。

[0037] R^2 、 R^3 、 R^5 、及び R^6 は、それぞれ独立して、水素原子もしくは置換されていても良い1価の有機基を表すか、または、 R^2 と R^3 、 R^5 と R^6 がそれぞれ一緒になって、置換されていても良い2価の有機基を表す。

[0038] 上記 R^2 、 R^3 、 R^5 、及び R^6 における、置換されていても良い1価の有機基としては特に限定されず、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*tert*-ブチル基等のアルキル基、ベンジル基、メチルベンジル基、フェニルエチル基等のアラルキル基、フェニル基、トリル基、キシリル基等のアリール基、等を挙げることができる。これらの有機基は、更に1または2以上の置換基で置換されていても良い。

[0039] また、置換されていても良い2価の有機基としては特に限定されず、例えば、メチリデン基、エチリデン基、イソプロピリデン基、*sec*-ブチリデン基、ベンジリデン基、*o*-ヒドロキシベンジリデン基等、炭化水素の同一炭素上の水素原子2個を除いたもの（アルキリデン基）や、テトラメチレン基、ペンタメチレン基等、炭化水素における異なる2個の炭素上の水素原子を1個ずつ除いたもの、等を挙げることができる。これらの有機基は、更に1または2以上の置換基で置換されていても良い。

[0040] R^2 と R^5 は、同一であっても、異なってもよい。また、 R^3 と R^6 も、同一であっても、異なってもよい。さらに、 R^2 と R^3 、 R^5 と R^6 が一緒になって形成された2価の有機基は、同一であっても良いし、異なっても良い。

[0041] R^2 が R^5 と異なる場合、および R^3 が R^6 と異なる場合は、後で詳述するが、光学活性チアゾリルアラニン誘導体（2）と光学分割剤等とのジアステレオマー塩を分別晶析後に、光学分割剤等を分離する工程において、常法に従い、 R^5 及び／又は R^6 を除去し、その後 R^2 及び／又は R^3 を導入しても良いし、 R^5 及び／又は R^6 を除去せずにそのまま R^2 及び／又は R^3 へと変換しても良い。

[0042] R^5 及び R^6 としては、チアゾリルアラニン誘導体（3）の入手が容易なこ

と、置換基の除去及び置換が容易で、変換の自由度が高いこと等から、通常、水素原子が好ましく用いられる。有機基の場合でも、光学活性チアゾリルアラニン誘導体（２）と光学分割剤とのジアステレオマー塩の分別晶析時に、水素原子である場合とは逆の立体配置のジアステレオマー塩を優先して析出させることもできるため、好適に実施される。各種有機基のなかでも、上記アルキリデン基は、その他の有機基とは異なり、チアゾリルアラニン誘導体の異性化を促進すること、加水分解により容易に除去できること等から、好適に用いられる。なかでも、ベンジリデン基、*o*-ヒドロキシベンジリデン基等が、特に好適に用いられる。

[0043] 上記アルキリデン基は、通常、チアゾリルアラニン誘導体に対応するアルデヒド化合物を脱水縮合することにより導入される。この脱水縮合反応は、本工程の反応晶析系中で対応するアルデヒド化合物を反応させても良いし、別途合成しても良い。別途合成する場合は、通常は、対応するチアゾリルアラニン誘導体とアルデヒド化合物を、有機溶媒中で加熱下、副生する水を蒸発除去しながら反応させて、*N*-アルキリデン-チアゾリルアラニン誘導体を有機溶媒溶液として取得する。

[0044] 上記有機溶媒としては特に限定されず、例えば、トルエンや酢酸エチル等の汎用的な有機溶媒を用いることができる。

[0045] 別途合成した上記*N*-アルキリデン-チアゾリルアラニン誘導体は、上記有機溶媒溶液をそのまま、又は、抽出、晶析、蒸留、又は、クロマトグラフィー等の常法により単離、精製して、本工程に供する。

[0046] 続いて、第１の発明を構成する各工程について説明する。

[0047] まず、第１工程について説明する。本工程では、晶析溶媒中で、チアゾリルアラニン誘導体（３）を塩に変換して、所望の光学活性チアゾリルアラニン誘導体（２）の塩を晶析する。

[0048] 具体的には、チアゾリルアラニン誘導体（３）のラセミ体を塩に変換し、そこに所望の光学活性チアゾリルアラニン誘導体（２）の塩を接種するなどして、所望の光学活性チアゾリルアラニン誘導体（２）の塩を優先的に析出

させる。または、チアゾリルアラニン誘導体（３）のラセミ体と光学分割剤とを作用させることにより２種のジアステレオマー塩を形成し、これらの溶解度の差を利用することにより、所望の光学活性チアゾリルアラニン誘導体（２）と光学分割剤とからなるジアステレオマー塩を優先的に析出させる。

[0049] 以下に、所望の立体配置を有する光学活性チアゾリルアラニン誘導体（２）と光学分割剤との塩の場合を例に挙げて説明する。

[0050] 本工程で用いる上記光学分割剤としては、ラセミ体チアゾリルアラニン誘導体（３）との間に２種のジアステレオマー塩を形成する光学活性化合物であって、且つ、所定の晶析溶媒に対して、上記２種のジアステレオマー塩間の溶解度差が大きいものであれば、特に制限なく使用することができる。

[0051] 通常は、チアゾリルアラニン誘導体（３）と塩を形成しやすい、光学活性な酸性化合物が好適に用いられる。上記光学活性な酸性化合物としては特に限定されないが、例えば、安価で入手容易であることから、光学活性の（Ｄ体又はＬ体の）、酒石酸やその誘導体、乳酸、リンゴ酸、マンデル酸、カンファースルホン酸、Ｎ－保護－アミノ酸誘導体、等を挙げることができる。なかでも、光学活性の酒石酸及びＮ－保護－アミノ酸誘導体が好ましく用いられる。光学活性チアゾリルアラニン誘導体（２）と光学分割剤の立体配置の組み合わせは特に制限されない。

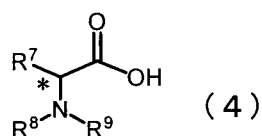
[0052] なお、光学活性のＮ－保護－アミノ酸誘導体は、一般的には、光学分割剤としては認識されていなかった。本発明者らは、本発明の光学分割剤としてＮ－保護－アミノ酸誘導体を用いたところ、形成された２種のジアステレオマー塩の溶解度差が大きく、分別晶析に適していること、および、解塩後の光学分割剤の除去性も高いことから、光学分割剤として優れた特性を有していることを見出した。

[0053] 以下に、Ｎ－保護－アミノ酸誘導体型の光学分割剤について説明する。

Ｎ－保護－アミノ酸誘導体型の光学分割剤は、下記一般式（４）：

[0054]

[化7]



[0055] で表される。

[0056] ここで*は光学活性点を表す。

[0057] R^7 はアミノ酸側鎖を表すか、又は、 R^8 と一緒に、2価の有機基を表す。

[0058] R^7 としては、例えば、入手が容易な天然又は非天然の一般的なアミノ酸の側鎖が挙げられる。なかでも、2種のジアステレオマー塩の溶解度差が大きく、所望の立体を有するジアステレオマー塩の結晶性が良い、分別晶析に適したアミノ酸側鎖として、嵩高い置換基や水素結合等により立体の制約が高いものが好ましい。具体的には、ベンジル基、フェニル基、tert-ブチル基、p-ヒドロキシベンジル基、p-ヒドロキシフェニル基、等が挙げられる。なかでも、ベンジル基、p-ヒドロキシベンジル基、p-ヒドロキシフェニル基が好ましく、アミノ酸が安価で入手が容易であることから、特にベンジル基、p-ヒドロキシフェニル基が好ましい。

[0059] また、 R^7 が R^8 と一緒に形成される2価の有機基である場合、トリメチレン基（プロリン側鎖）、テトラメチレン基等、環状構造となることで立体の制約が高くなる2価の有機基が好ましい。

[0060] R^8 は、水素原子又は置換されていても良い1価の有機基を表すか、或いは、 R^7 と一緒に、2価の有機基を表す。置換されていても良い1価の有機基としては、具体的には、 R^2 、 R^3 、 R^5 、及び R^6 の場合と同様のものが挙げられる。

[0061] R^9 は、アミノ基の保護基を表す。 R^9 としては、例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス第2版（PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS 2nd Ed.）、ジョン・ウィリー・アンド・サンズ（JO

HN WILLY & SONS) 出版 (1991 年) に記載されているアミノ基の保護基から選択することができる。

[0062] 一般に、取り扱いの容易さ、安価である点、基質化合物の合成面の便利さ等の観点から、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等のウレタン型保護基、アセチル基、ベンゾイル基等のアシル型保護基、N-tert-ブチルカルバモイル基、N-フェニルカルバモイル基等のカルバモイル型保護基、等が好ましく用いられる。なかでも、ベンジルオキシカルボニル基、アセチル基、N-tert-ブチルカルバモイル基、N-フェニルカルバモイル基が好ましい。特に、光学分割剤の安定性や、解塩後の除去の容易さ等から、N-フェニルカルバモイル基が好ましい。

[0063] 光学分割剤の使用量としては、上記ジアステレオマー塩を形成して分別晶析するために十分な量であれば、特に制限されない。光学分割剤の種類により異なるため、一律に規定することはできないが、チアゾリルアラニン誘導体 (3) 1 モルに対して、通常、0.5～5 モル、好ましくは 0.8～3 モル、更に好ましくは 0.9～2 モルである。

[0064] なお、本晶析系においては、加熱条件下、溶液中に存在する所望のものは逆の立体配置を有するチアゾリルアラニン誘導体を異性化させつつ晶析を行うことにより、光学活性チアゾリルアラニン誘導体 (2) と光学分割剤とからなるジアステレオマー塩の収量を向上させることもできる。なお、異性化は、チアゾリルアラニン誘導体 (3) の R⁵ および R⁶ がアルキリデン基の場合に行うことができる。

[0065] 上記異性化は、異性化促進剤を共存させることで、より円滑に進行させることもできる。上記異性化促進剤としては、本発明の本質に悪影響を与えずにチアゾリルアラニン誘導体の異性化を促進する化合物であれば、特に制限なく使用することができる。通常、アルデヒド化合物が好適に用いられる。なかでも、アリールアルデヒドが好ましく、特に、オルト位、又は、パラ位に水酸基を有するアリールアルデヒドが好ましい。入手が容易であること等

から、サリチルアルデヒドが好適に用いられる。

[0066] 異性化促進剤の使用量としては、所望のものとは逆の立体配置を有するチアゾリルアラニン誘導体を異性化して、光学活性チアゾリルアラニン誘導体（２）と光学分割剤とからなるジアステレオマー塩の収量を向上させるために十分な量であれば、特に制限されない。異性化促進剤の種類により異なるため、一律に規定することはできないが、チアゾリルアラニン誘導体（３）１モルに対して、通常０．０１モル以上、好ましくは０．０５モル以上である。使用量の上限としては、チアゾリルアラニン誘導体（３）１モルに対して、通常２モル以下、好ましくは１モル以下、更に好ましくは０．５モル以下である。経済性等の観点から、異性化促進剤の使用量は必要最低限の量とするのが好ましい。

[0067] 本工程で用いる晶析溶媒としては、本発明の本質に悪影響がないものであれば特に限定されない。上記晶析溶媒の例としては、有機溶媒を単独で用いても良く、２種以上を混合して使用しても良い。尚、有機溶媒は、常温、常圧下で流動性のある液体であればよく、特に限定されない。例えば、ヘキサン、ヘプタン、メチルシクロヘキサン等の脂肪族炭化水素類；トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ｔ－ブチルメチルエーテル等のエーテル類；酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル等の脂肪酸エステル類；アセトニトリル、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒；メタノール、エタノール、イソプロパノール、ｎ－ブタノール等のアルコール類；酢酸、プロピオン酸等の脂肪酸類等を挙げることができる。これらのなかでも、芳香族炭化水素類、脂肪酸エステル類、アルコール類、および脂肪酸類が、特に、アルコール類が好ましく用いられる。

[0068] また、晶析溶媒は、悪影響のない範囲で水を含んでいても良いが、含水量が高まるとジアステレオマー塩の溶解度が高まる傾向にあるため、適切な量に調整する必要がある。好ましい含水量は、チアゾリルアラニン誘導体（３

）、光学分割剤、および、異性化剤の組み合わせや、上記溶媒中の有機溶媒の種類と比率等により異なるため、一律に規定することはできないが、通常、晶析溶媒中の濃度として10%以下である。

[0069] チアゾリルアラニン誘導体（3）と光学分割剤とを作用させる方法としては、一般的な反応晶析操作を特に制限されずに用いることができる。例えば、チアゾリルアラニン誘導体（3）の溶液に光学分割剤を添加しても良いし、逆に光学分割剤の溶液にチアゾリルアラニン誘導体（3）を添加しても良い。また、チアゾリルアラニン誘導体（3）及び光学分割剤のそれぞれの溶液を、一定の比率で連続的に混合しても良い。更に、上記異性化促進剤を共存させる場合には、チアゾリルアラニン誘導体（3）又は光学分割剤の溶液に異性化促進剤を添加しておいても良いし、後から異性化促進剤を晶析液に添加しても良い。

[0070] これらの混合方法については、チアゾリルアラニン誘導体（3）及び光学分割剤と、晶析溶媒との組み合わせに応じて、上記反応晶析操作により得られる晶析スラリーの流動性、並びに、析出するジアステレオマー塩の光学純度を維持できるように、溶解度等の物性も考慮して適切に選択すれば良い。

[0071] 反応晶析の反応温度としては、反応混合物の沸点以下であれば特に制限されないが、一般に、温度が高いほど反応、特に、異性化を伴った分別晶析の場合の異性化は速やかに進行する。通常、30℃以上であり、好ましくは、40℃以上であり、より好ましくは50℃以上であり、とりわけ、60℃以上が特に好ましい。

[0072] 反応晶析の反応時間としては、チアゾリルアラニン誘導体（3）、光学分割剤、及び、異性化剤の種類や使用量に依存するため、一律に規定することはできないが、通常、10～100時間程度で、所望のものとは逆の立体配置を有するチアゾリルアラニン誘導体の異性化を充分進行させて、所望のジアステレオマー塩の収量を最大化することができる。

[0073] 反応晶析の反応濃度としては、反応混合物の流動性が確保できる範囲であれば特に制限されないが、一般に、濃度が高いほど晶析回収率が向上するた

め好ましい。特に、異性化剤を共存させて、不要なジアステレオマー塩の異性化を行う場合には、晶析母液中の不要なジアステレオマー塩を異性化（チアゾリルアラニン誘導体をラセミ化）して、所望のジアステレオマー塩の収量を向上させることができる。そのため、濃度を上げるほど、晶析母液中へのチアゾリルアラニン誘導体のロスを抑えて、晶析回収率だけでなく光学収率も向上させることができる。反応濃度は、通常、2～50重量%であり、好ましくは、5～40重量%であり、とりわけ、10～30重量%が特に好ましい。

[0074] このようにして得られた晶析スラリーは、更に、必要に応じて、一般的な晶析操作を適用することもできる。具体的には、晶析スラリーの流動性や析出したジアステレオマー塩の品質を整えるために攪拌下熟成しても良いし、冷却、濃縮、貧溶媒の添加等により溶解度を下げて、ジアステレオマーの収量を向上させることもできる。

[0075] 析出した光学活性チアゾリルアラニン誘導体（2）と光学分割剤とからなるジアステレオマー塩は、ろ過、遠心分離等の一般的な固液分離操作を用いて分離することができる。分離した光学活性チアゾリルアラニン誘導体（2）と光学分割剤とからなるジアステレオマー塩の湿潤固体は、更に、適当な溶媒で洗浄した後、そのまま、或いは、常圧下又は減圧下で乾燥した後に、次工程に供する。

[0076] 次に、第2工程について説明する。

[0077] 本工程では、光学活性チアゾリルアラニン誘導体（2）の塩に、酸又は塩基を添加して解塩し、光学活性チアゾリルアラニン誘導体（1）を単離する。上記塩が光学活性チアゾリルアラニン誘導体（2）と光学分割剤とからなるジアステレオマー塩である場合には、酸又は塩基を添加して解塩し、光学活性チアゾリルアラニン誘導体と光学分割剤とを分離する。以下に、光学分割剤が酸性化合物の場合を例に挙げて説明する。

[0078] ジアステレオマー塩の解塩のために用いる酸としては、上記光学分割剤と置き換わって光学活性チアゾリルアラニン誘導体（2）と塩を形成（塩交換

）するものであれば特に制限されない。通常、上記光学分割剤よりも酸性度の高い酸性化合物であれば、容易に塩交換が進行するため、好適に用いられる。

[0079] また、ジアステレオマー塩の解塩のために用いる塩基としては、上記光学活性チアゾリルアラニン誘導体（２）と置き換わって光学分割剤と塩を形成するものであれば特に制限されない。通常、上記光学活性チアゾリルアラニン誘導体（２）よりも塩基性の高い塩基性化合物であれば、容易に塩交換が進行するため、好適に用いられる。

[0080] 上記解塩の反応溶媒としては、本発明の本質に悪影響がないものであれば特に限定されない。通常は、水を溶媒として実施されるが、悪影響のない範囲で有機溶媒を含んでいても良い。

[0081] 上記有機溶媒としては、解塩生成物である光学活性チアゾリルアラニン誘導体と光学分割剤とを分配するために、解塩反応溶液（水性媒体）と混和しない有機溶媒を用いるのが好ましい。このような有機溶媒としては、例えば、ヘキサン、ヘプタン、メチルシクロヘキサン等の脂肪族炭化水素類；トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ｔ－ブチルメチルエーテル等のエーテル類；酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル等の脂肪酸エステル類等を挙げることができる。これらのなかでも、芳香族炭化水素類、エーテル類、および脂肪酸エステル類が好ましく用いられる。

[0082] 反応溶媒の量としては、反応混合物の流動性が確保できる範囲であれば特に制限されないが、水と親和性の高い光学活性チアゾリルアラニン誘導体（１）を単離するためには、水の量は必要最小限とするのが好ましい。水の量は、通常、光学活性チアゾリルアラニン誘導体（２）と光学分割剤とのジアステレオマー塩１重量部に対して１０重量部以下であり、好ましくは５重量部以下であり、とりわけ３重量部以下が特に好ましい。

[0083] 一方、有機溶媒の量は、反応混合物の流動性が確保できる範囲であれば特

に制限されないが、経済性の観点から必要最低限に押さえるのが好ましい。有機溶媒の量は、通常、光学活性チアゾリルアラニン誘導体（２）と光学分割剤とのジアステレオマー塩 1 重量部に対して 10 重量部以下であり、好ましくは 5 重量部以下であり、とりわけ 3 重量部以下が特に好ましい。上記有機溶媒は、解塩反応の開始前から添加していても良いが、解塩反応、及び、後述する加水分解による光学活性チアゾリルアラニン誘導体の置換基の変換（修飾）が終了した後で、光学活性チアゾリルアラニン誘導体と光学分割剤を分別するために添加しても良い。

[0084] 上記解塩反応の温度としては、反応混合物の沸点以下とする。解塩と共に光学活性チアゾリルアラニン誘導体の置換基の変換を行う場合は、一般に、温度が高いほど反応は速やかに進行する。しかし、一方で、反応溶液をそのまま後工程に用いる等により、アルキリデン基の導入のために用いられたアルデヒドが光学活性チアゾリルアラニン誘導体（２）に残存している場合は、解塩時にラセミ化が伴うため、80℃以下で解塩反応を行うのが好ましい。より好ましくは、70℃以下であり、更に好ましくは60℃以下であり、50℃以下が特に好ましい。

[0085] 塩交換により形成された、光学活性チアゾリルアラニン誘導体の塩と光学分割剤、又は、光学分割剤の塩と光学活性チアゾリルアラニン誘導体は、水に対する親和性の違いを利用し、有機溶媒相と水相とに分配させる等して、両者を分別することができる。

[0086] 例えば、塩酸などのハロゲン化水素酸や硫酸等の鉱酸を用いた場合には、光学分割剤を遊離の酸として有機溶媒相に分配して、光学活性チアゾリルアラニン誘導体の鉱酸塩と分別することができる。また、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム等のアルカリ金属水酸化物等の強アルカリを用いた場合には、光学活性チアゾリルアラニン誘導体を遊離のアミンとして有機溶媒相に分配して、光学分割剤のアルカリ金属塩と分別することができる。

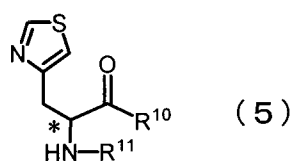
[0087] 従って、反応溶媒として水のみを用いた場合は、反応後に有機溶媒を添加するとよい。

[0088] なお、光学活性チアゾリルアラニン誘導体が有機相に抽出された場合は、光学分割剤の塩を含む水相を分別した後、有機相に、水を加え、必要に応じてpHを酸性に調整することにより、光学活性チアゾリルアラニン誘導体の水溶液を得ることができる。

[0089] 上記解塩反応において、光学活性チアゾリルアラニン誘導体(2)は、加水分解等により、置換基の修飾を受けることがある。例えば、光学活性チアゾリルアラニン誘導体(2)がエステル化合物(即ち、前記式(2)におけるR⁴が置換されていても良いアルコキシ基)である場合は、酸又は塩基の添加により加水分解されて、遊離のアミノ酸に変換される。従って、所望の光学活性チアゾリルアラニン誘導体(1)が遊離のアミノ酸(即ち、前記式(1)におけるR¹が水酸基)の場合には、解塩処理により、光学分割剤の分離と光学活性チアゾリルアラニン誘導体の置換基の変換(修飾)を同時に行うことができる。

[0090] 更には、解塩反応後に、得られた光学活性チアゾリルアラニンの置換基の変換(修飾)を積極的に行ってもよい。例えば、光学分割剤の種類によっては、第2工程の上記ジアステレオマー塩の解塩反応により生じた光学活性チアゾリルアラニン誘導体又はその塩との分別が困難な場合があるが、本願発明者らは、このような場合に、解塩反応により生じた光学活性チアゾリルアラニン誘導体の置換基を変換(修飾)することで、容易に光学分割剤と分離できることを見出した。例えば、解塩反応により生じた光学活性チアゾリルアラニン誘導体のアミノ基をウレタン型保護基で一旦保護して、下記式(5)：

[0091] [化8]



[0092] で表される光学活性のN-保護-光学活性チアゾリルアラニン誘導体に変換

することにより、光学分割剤を効率良く分離できること、並びに、光学分割剤を分離した後に脱保護することにより、容易に光学活性チアゾリルアラニン誘導体（１）に変換できることを見出した。以下に例を挙げて説明する。

[0093] ここで、*は光学活性点を表す。

[0094] R^{10} は、水酸基、置換されていても良いアルコキシ基、又は置換されていても良いアミノ基を表す。

[0095] R^{10} における置換されていても良いアルコキシ基としては、カルボニル基と結合してエステル化合物を形成するものであれば特に限定されないが、例えば、メトキシ基、エトキシ基。n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、tert-ブトキシ基等のアルキルオキシ基、ベンジルオキシ基、メチルベンジルオキシ基、フェニルエトキシ基等のアラルキルオキシ基、フェニルオキシ基、トルイルオキシ基、キシリルオキシ基等のアリールキルオキシ基、等が挙げられる。

[0096] R^{10} における置換されていても良いアミノ基としては、カルボニル基と結合してアミド化合物を形成するものであれば特に限定されないが、例えば、メチル基、エチル基。n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、tert-ブチル基等のアルキル基、ベンジル基、メチルベンジル基、フェニルエチル基等のアラルキル基、フェニル基、トルイル基、キシリル基等のアリール基、等の有機基が窒素原子上に結合した、１級又は２級アミノ基が挙げられる。具体的には、メチルアミノ基、エチルアミノ基、ベンジルアミノ基、アニリノ基、ジメチルアミノ基、ピロリジノ基、モルホリノ基、N-ベンジルーN-エチルアミノ基、N-エチルアニリノ基、等が挙げられる。これらの有機基は、更に１または２以上の置換基で置換されていても良い。

[0097] R^{10} は、 R^1 および R^4 と同一であっても良いし、異なっても良い。 R^{10} が R^4 と異なる場合は、チアゾリルアラニン誘導体のアミノ基にウレタン型保護基を導入する工程において、常法に従い、 R^4 を除去した後に R^{10} を導入しても良いし、 R^4 を除去せずに、そのまま R^{10} へと変換しても良い。同様に、 R^{10} が R^1 と異なる場合は、N-保護-光学活性チアゾリルアラニン誘導体

(4) のアミノ基のウレタン型保護基を脱保護する工程において、常法に従い、 R^{10} を除去した後に R^1 を導入しても良いし、 R^{10} を直接 R^1 へと変換しても良い。

[0098] R^{11} は、アミノ基のウレタン型保護基を表す。 R^{11} における、アミノ基のウレタン型保護基としては、特に限定されず、例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス第2版 (PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS 2nd Ed.)、ジョン・ウィリー・アンド・サンズ (JOHN WILLY & SONS) 出版 (1991年) に記載されている保護基から選択することができる。一般に、取り扱いの容易さ、安価である点、基質化合物の合成面の便利さ等の観点から、例えば、炭素数1~4の低級アルコキシカルボニル基、又は、置換されていても良い炭素数7~10のアラルキルオキシカルボニル基が好ましく用いられるが、なかでも、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等が好ましい。特に、脱保護の容易さから、*t*-ブトキシカルボニル基が好ましい。

[0099] 上記アミノ基のウレタン型保護基の導入及び脱保護の方法は、特に限定されず、例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス第2版 (PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS 2nd Ed.)、ジョン・ウィリー・アンド・サンズ (JOHN WILLY & SONS) 出版 (1991年) に記載されている方法を用いることができる。例えば、上記アミノ基のウレタン型保護基の導入方法としては、特に限定されないが、一般的には、アミノ基保護剤として、例えば、クロロギ酸メチル、クロロギ酸エチル、クロロギ酸ベンジル等のクロロギ酸エステル類を用いて処理することにより、それぞれ、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基を導入する方法、若しくは、アミノ基保護剤として、例えば、ジ*tert*-ブチルジカーボネート等のジカーボネート類を用いて処理することにより*tert*-ブトキシカルボニル基を導入する方法等を挙げることができる。

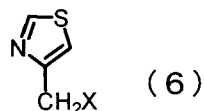
[0100] 以上のようにしてウレタン型保護基を導入したN-保護-光学活性チアゾリルアラニン誘導体（5）は、抽出や晶析等、光学分割剤との溶解度差を利用する処理を施すことにより、容易に光学分割剤と分離することが可能である。光学分割剤と分離したN-保護-光学活性チアゾリルアラニン誘導体（5）は、更に抽出、晶析、蒸留、或いは、クロマトグラフィー等の常法により単離、精製しても良いが、工業的生産における作業上、及び／又は、経済上の観点から、上記常法による単離、精製をすることなく、そのまま次の脱保護反応に用いても良い。

[0101] N-保護-光学活性チアゾリルアラニン誘導体（5）におけるアミノ基のウレタン型保護基の脱保護方法としては、保護基の種類により好適な方法は異なるが、例えば、酸処理、塩基処理（アルカリ処理）、接触還元等を挙げることができる。これにより、光学活性チアゾリルアラニン誘導体（1）を得ることができる。

[0102] 尚、本発明で用いる上記チアゾリルアラニン誘導体（3）としては、従来の技術として例示したものを含めて、種々の方法により製造することができるが、本発明の目的からは、このなかでも、工業的生産に適した方法を用いることが好ましい。

[0103] 例えば、比較的安価に入手可能な下記式（6）：

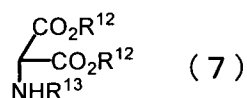
[0104] [化9]



[0105] で表される4-ハロゲノメチルチアゾール又はその塩を、同じく比較的安価に入手可能な下記式（7）：

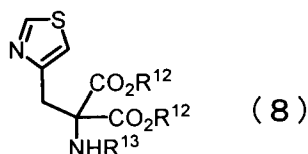
[0106]

[化10]



[0107] で表されるN-保護-アミノマロン酸エステルと反応させることにより、下記式(8)：

[0108] [化11]



[0109] で表されるN-保護-アミノ-チアゾリルメチルマロン酸エステルに変換し、次いで、加水分解により脱保護、及び、脱炭酸した後にエステル化することにより、容易にチアゾリルアラニンエステルに変換することができる。

[0110] ここで、Xは、塩素、臭素等のハロゲン原子を表す。

[0111] R^{12} は、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*tert*-ブチル基等のアルキル基、ベンジル基、メチルベンジル基、フェニルエチル基等のアラルキル基を表す。 R^{12} としては、N-保護-アミノマロン酸エステルの入手容易性、除去及び置換が容易で変換の自由度が高いこと等から、アルキル基が好ましく、なかでも、メチル基またはエチル基が好ましい。

[0112] R^{13} は、アミノ基の保護基を表す。 R^{13} としては、例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス第2版 (PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS 2nd Ed.)、ジョン・ウィリー・アンド・サンズ (JOHN WILLY & SONS) 出版 (1991年) に記載されているアミノ基の保護基から選択することができるが、N-保護-アミノマロン酸エステルの入手が容易なこと、脱保護が容易であること等から、アシル型又はウレタン型保護基が好ましく、なかでも、アセチル基等のアシル型保護基が好ましい。

- [0113] 次に、本願の第2の発明について説明する。
- [0114] 第2の発明では、酸または塩基を含む、前記式（1）で表される光学活性チアゾリルアラニン誘導体の水溶液と、塩基又は酸とを混合することにより、水溶液中の酸又は塩基を中和して水に可溶性な塩に変換しつつ、光学活性チアゾリルアラニン誘導体（1）を当該溶液から析出させる。この様に簡便な操作により、以前の工程で使用した試剤や副生した不純物を除去すると共に、光学活性チアゾリルアラニン（1）を結晶として取得することができる。
- [0115] 第2の発明に用いる上記光学活性チアゾリルアラニン誘導体（1）としては、前記第1の発明の製法や、その他各種製法により調製された光学活性チアゾリルアラニン誘導体（1）を特に限定されることなく用いることができる。
- [0116] 上記光学活性チアゾリルアラニン誘導体（1）の水溶液は、例えば、第1の発明の第2工程で得られた解塩反応により得られた水溶液をそのまま用いても良い。また、ウレタン保護基を導入して光学分割剤との分離処理を行った場合は、脱保護反応後の水溶液をそのまま用いてもよい。なお、上記光学活性チアゾリルアラニン誘導体（1）の水溶液は、悪影響のない範囲で有機溶媒を含んでいても良い。
- [0117] また、不純物の除去や脱色を目的として、必要に応じて、活性炭、活性白土、合成吸着剤等で処理することにより、着色成分や臭気成分などの不純物類を吸着除去しても良い。その他にも、不溶性の不純物を濾過により除去しても良いし、水と相溶性のない有機溶媒により当該水溶液を洗浄しても良い。これらのなかでも、着色成分の除去には、活性炭処理が特に効果的であり、好適に用いられる。
- [0118] 中和に用いる酸としては、特に制限されず、例えば、塩酸等のハロゲン化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸類、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等のスルホン酸類、トリフルオロ酢酸、安息香酸等のカルボン酸類、等が挙げられる。なかでも、塩基との中和により生じる塩の溶解性が高いことから、塩酸等のハロゲン化水素酸、メタンスルホン酸等のスルホン

酸類、又は、トリフルオロ酢酸等のカルボン酸類が特に好適に用いられる。

[0119] 中和に用いる塩基としては、特に制限されず、例えば、水酸化リチウム、炭酸リチウム等の塩基性リチウム化合物、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等の塩基性ナトリウム化合物、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム等の塩基性カリウム化合物等の塩基性アルカリ金属化合物、トリエチルアミン、アニリン、ピリジン等のアミン類、アンモニア等を挙げることができる。なかでも、酸との中和により生じる塩の溶解性が高いことから、水酸化リチウム、炭酸リチウム等の塩基性リチウム化合物、又は、トリエチルアミン等のアミン類が特に好適に用いられる。

[0120] 次に、酸または塩基を含む光学活性チアゾリルアラニン誘導体（１）の水溶液と、塩基又は酸とを混合することにより、水溶液中の酸又は塩基を、上記水に可溶な塩に変換しつつ、光学活性チアゾリルアラニン誘導体（１）を当該溶液から析出させる方法について述べる。

[0121] 塩基又は酸による中和処理を行う際に、例えば、水量が少なく水溶液の流動性が悪い場合には、上記中和処理を行う前に、上記溶液を流動化するのに必要な水量となるまで水を添加する。

[0122] 上記中和処理は、水性溶液を弱酸性～中性の範囲、具体的には、上記光学活性チアゾリルアラニン誘導体（１）の等電点付近に調整するのが好ましい。光学活性チアゾリルアラニン誘導体（１）の種類により一律に規定することは出来ないが、通常、pH 4～7 付近に調整するのが好ましい。

[0123] 上記中和処理において、酸又は塩基の添加は、一般に、時間をかけた方が、晶析スラリーの流動性や分離性、並びに、精製効果が向上する傾向にあるので、生産性の観点から支障のない範囲で、出来るだけ長時間かけて添加するのが好ましい。

[0124] なお、上記光学活性チアゾリルアラニン誘導体（１）は、塩基性水溶液ではチアゾール環の分解や α -アミノ基の酸化が起こりやすく不安定である。このため、酸性水溶液で取り扱うのがより好ましい。従って、上記光学活性チアゾリルアラニン誘導体（１）を中和晶析する場合には、酸性水溶液を塩

基で中和するのが好適である。

[0125] しかし、本発明者らの検討により、水溶液の液性が強酸性の場合は比較的安定であるのに対して、酸性～弱酸性の場合は着色が見られる等、比較的不安定であることが分かった。このことは、上記光学活性チアゾリルアラニン誘導体（１）の強酸性水溶液を塩基で中和して晶析する際、特に操作時間が長くなる実機生産においては問題になる可能性がある。

[0126] 本発明者らがこの点について検討した結果、酸性～弱酸性領域での安定性が温度に依存することを見出した。従って、上記光学活性チアゾリルアラニン誘導体（１）の水溶液が不安定な酸性～弱酸性領域で操作することとなる場合、上記光学活性チアゾリルアラニン誘導体（１）の強酸性水溶液を塩基で中和する操作を、低温に維持するのが好ましい。

[0127] 上記塩基での中和の際の温度は、特に結晶が析出する前は、通常 25℃以下、好ましくは 20℃以下、より好ましくは 10℃以下に維持する。なかでも pH 1～4、特に結晶が析出する前の pH 1～2 の領域を 10℃以下の低温に維持するのが好ましい。

[0128] また、光学活性チアゾリルアラニン誘導体（１）の溶解性が低い水溶性の有機溶媒、なかでも、水と相溶性の高い有機溶媒を共存させることにより、水との親和性が高い光学活性チアゾリルアラニン誘導体（１）の溶解量を低下させ、析出量を増大させることが可能である。

[0129] 上記有機溶媒の好適な例としては、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、t-ブチルメチルエーテル等のエーテル類；アセトン、メチルエチルケトン、シクロヘキサノン等のケトン類；メタノール、エタノール、イソプロパノール、ベンジルアルコール等のアルコール類等を挙げることができる。なかでも、水と相溶性の高い有機溶媒が特に好ましい。具体的には、エーテル類としてはテトラヒドロフラン、又は、1,4-ジオキサンが特に好ましく、ケトン類としてはアセトンが特に好ましく、アルコール類としてはメタノール、又は、エタノール、又は、イソプロパノールが特に好ましい。特に、アルコール類が好ましい。

- [0130] これらの溶媒は、単一で使用しても、2種以上を混合して使用しても良い。上記有機溶媒の使用量としては、一律に規定することはできないが、通常、水1重量部に対して0～20重量部、好ましくは0.1～10重量部、更に好ましくは0.2～5重量部である。
- [0131] 有機溶媒の添加順序は得に制限されず、pHを調製した後、有機溶媒を添加しても良いし、予め添加した後、pHを調整しても良い。言うまでもなく、これらの有機溶媒は、前工程で使用した有機溶媒をそのまま溶媒置換することなく使用する場合を含む。
- [0132] このようにして得られた晶析スラリーは、更に、必要に応じて、冷却等通常の晶析操作において用いられる析出量を増大させるための操作を制限されずに用いることができる。
- [0133] 析出した光学活性チアゾリルアラニン誘導体(1)の分離においては、濾過、遠心分離等の一般的な固液分離操作を用いて分離することが出来る。分離した光学活性チアゾリルアラニン誘導体(1)の湿潤固体は、更に、上記水と相溶性のある有機溶媒、又は、上記水と相溶性のある有機溶媒と水との混合溶媒等を用いて洗浄した後、常圧下、又は、減圧下で水等の溶媒を除去することができる。
- [0134] 以上のように、第2の本発明によれば、簡便な操作により、以前の工程で使用した試剤や副生した不純物を除去することができる。特に、活性炭等の吸着剤処理により着色成分を除去すると共に、中和晶析中の分解による着色を中和時の温度管理により抑制して、着色のない高純度の光学活性チアゾリルアラニン(1)を結晶として取得することができる。

実施例

- [0135] 以下に例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。
- [0136] 尚、3-(4-チアゾリル)アラニンおよびその誘導体の光学純度は、HPLC [カラム：CROWNPAK CR(+) 4mm I.D. × 150mm 粒径5μm (ダイセル社製)、移動相：過塩素酸水溶液(pH 1.5

）、流速：0.5 ml/min、検出波長：254 nm、カラム温度：20℃]にて測定した。

[0137] (実施例1) 3-(4-チアゾリル)-L-アラニンエチルエステル・L-酒石酸塩の合成

3-(4-チアゾリル)-D, L-アラニンエチルエステル2.00 gを含有する酢酸エチル溶液20.0 gに光学分割剤としてL-酒石酸1.57 gを加え、サリチルアルデヒド0.12 gを添加して、窒素雰囲気下、60℃で12時間攪拌した。この溶液を0℃まで冷却し、ヘキサン20 mlを1時間かけて滴下した後に同温度で1時間熟成し、結晶をろ過した。ヘキサン10 mlで洗浄し、減圧乾燥して、3-(4-チアゾリル)-L-アラニンエチルエステル・L-酒石酸塩の結晶2.98 gを得た。光学純度は83% eeであった。

[0138] (実施例2) 3-(4-チアゾリル)-L-アラニンエチルエステル・N-アセチル-D-p-ヒドロキシフェニルグリシン塩の合成

3-(4-チアゾリル)-D, L-アラニンエチルエステル2.00 gを含有する酢酸エチル溶液20.0 gに光学分割剤としてN-アセチル-D-p-ヒドロキシフェニルグリシン2.20 gを加え、サリチルアルデヒド0.12 gを添加して、窒素雰囲気下、60℃で12時間攪拌した。この溶液を0℃まで冷却し、同温度で1時間熟成した後に、結晶をろ過した。0℃に冷却した酢酸エチル10 mlで洗浄し、減圧乾燥して、3-(4-チアゾリル)-L-アラニンエチルエステル・N-アセチル-D-p-ヒドロキシフェニルグリシン塩の結晶3.48 gを得た。光学純度は98% eeであった。図1に、本実施例で得られた化合物の¹H-NMR [400 MHz, CDCl₃/DMSO-d₆=2/1]のスペクトルを示す。

[0139] (実施例3) 3-(4-チアゾリル)-L-アラニンエチルエステル・N-アセチル-D-p-ヒドロキシフェニルグリシン塩の合成

3-(4-チアゾリル)-D, L-アラニンエチルエステル2.00 gを含有するエタノール溶液10.0 gに光学分割剤としてN-アセチル-D-

p-ヒドロキシフェニルグリシン2. 20 gを加え、サリチルアルデヒド0.12 gを添加して、窒素雰囲気下、40℃で13時間攪拌した。この溶液を0℃まで冷却し、同温度で1時間熟成した後に、結晶をろ過した。0℃に冷却したエタノール10mlで洗浄し、減圧乾燥して、3-(4-チアゾリル)-L-アラニンエチルエステル・N-アセチル-D-p-ヒドロキシフェニルグリシン塩の結晶2. 78 gを得た。光学純度は98% eeであった。

[0140] (実施例4) 3-(4-チアゾリル)-L-アラニンエチルエステル・N-フェニルカルバモイル-D-p-ヒドロキシフェニルグリシン塩の合成

N-フェニルカルバモイル-D-p-ヒドロキシフェニルグリシン3. 01 gを光学分割剤として使用する以外は、実施例3と同様に実施したところ、3-(4-チアゾリル)-L-アラニンエチルエステル・N-フェニルカルバモイル-D-p-ヒドロキシフェニルグリシン塩の結晶3. 46 gを得た。光学純度は96% eeであった。

[0141] (実施例5) 3-(4-チアゾリル)-L-アラニンエチルエステル・N-フェニルカルバモイル-D-p-ヒドロキシフェニルグリシン塩の合成

3-(4-チアゾリル)-D, L-アラニンエチルエステル2. 00 gを含有するアセトニトリル溶液20. 0 gに光学分割剤としてN-フェニルカルバモイル-D-p-ヒドロキシフェニルグリシン3. 01 gを加え、サリチルアルデヒド0. 12 gを添加して、窒素雰囲気下、40℃で40時間攪拌した。この溶液を0℃まで冷却し、同温度で1時間熟成した後に、結晶をろ過した。0℃に冷却したアセトニトリル10mlで洗浄し、減圧乾燥して、3-(4-チアゾリル)-L-アラニンエチルエステル・N-フェニルカルバモイル-D-p-ヒドロキシフェニルグリシン塩の結晶4. 14 gを得た。光学純度は97% eeであった。

[0142] (実施例6) 3-(4-チアゾリル)-L-アラニンエチルエステル・N-フェニルカルバモイル-D-p-ヒドロキシフェニルグリシン塩の合成

3-(4-チアゾリル)-D, L-アラニンエチルエステル2. 00 gを

含有する酢酸エチル溶液 20.0 g に光学分割剤として N-フェニルカルバモイル-D-p-ヒドロキシフェニルグリシン 3.01 g を加え、サリチルアルデヒド 0.12 g を添加して、窒素雰囲気下、60℃で 80 時間攪拌した。この溶液を 0℃まで冷却し、同温度で 1 時間熟成した後に、結晶をろ過した。0℃に冷却した酢酸エチル 10 ml で洗浄し、減圧乾燥して、3-(4-チアゾリル)-L-アラニンエチルエステル・N-フェニルカルバモイル-D-p-ヒドロキシフェニルグリシン塩の結晶 4.33 g を得た。光学純度は 97% ee であった。サリチルアルデヒドは検出されなかった。図 2 に、本実施例で得られた化合物の $^1\text{H-NMR}$ [400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{DMSO}-d_6 = 2/1$] のスペクトルを示す。

[0143] (実施例 7) N- α -ヒドロキシベンジリデン-3-(4-チアゾリル)-D-アラニンエチルエステル・N-フェニルカルバモイル-D-p-ヒドロキシフェニルグリシン塩の合成

実施例 3 で得られた、3-(4-チアゾリル)-L-アラニンエチルエステル・N-アセチル-D-p-ヒドロキシフェニルグリシン塩の結晶 1.03 g (98% ee) に、酢酸エチル 20 ml、水 5 ml および濃塩酸 0.50 g を加えて混合し、分液して水層を得た。更に、酢酸エチル 30 ml およびトリエチルアミン 0.50 g を加えて混合し、分液して有機層を得た。減圧濃縮後、サリチルアルデヒド 0.30 g、酢酸エチル 50 ml を添加して、減圧下に濃縮乾固した。これを酢酸エチルに再溶解して 10.0 g に調整し、光学分割剤として N-フェニルカルバモイル-D-p-ヒドロキシフェニルグリシン 0.75 g を加え、更にトルエン 10 ml を加えて結晶化させた。この溶液を、25℃で 1 時間攪拌、熟成後に結晶をろ過したところ、N- α -ヒドロキシベンジリデン-3-(4-チアゾリル)-D-アラニンエチルエステル・N-フェニルカルバモイル-D-p-ヒドロキシフェニルグリシン塩の結晶 0.62 g を黄色固体として得た。光学純度は 86% ee であった。

[0144] また、上記晶析母液を 50℃で 14 時間攪拌したところ、更に結晶が析出

したため、これろ過したところ、N-*o*-ヒドロキシベンジリデン-3-(4-チアゾリル)-D-アラニンエチルエステル・N-フェニルカルバモイル-D-*p*-ヒドロキシフェニルグリシン塩の結晶0.33gを黄色固体として得た。光学純度は98%*ee*であった。図3に、本実施例で得られた化合物の¹H-NMR [400MHz、CDCl₃/DMSO-*d*₆=2/1]のスペクトルを示す。

[0145] (実施例8) 3-(4-チアゾリル)-L-アラニンエチルエステル・N-tert-ブチルカルバモイル-D-*p*-ヒドロキシフェニルグリシン塩の合成

3-(4-チアゾリル)-L-アラニンエチルエステル2.00gを含有するアセトニトリル溶液20.0gに光学分割剤としてN-tert-ブチルカルバモイル-D-*p*-ヒドロキシフェニルグリシン2.80gを加え、サリチルアルデヒド0.12gを添加して、窒素雰囲気下、60℃で12時間撹拌した。この溶液を0℃まで冷却し、同温度で1時間熟成した後に、結晶をろ過した。0℃に冷却したアセトニトリル10mlで洗浄し、減圧乾燥して、3-(4-チアゾリル)-L-アラニンエチルエステル・N-tert-ブチルカルバモイル-D-*p*-ヒドロキシフェニルグリシン塩の結晶3.87gを得た。光学純度は98%*ee*であった。

[0146] (実施例9) 3-(4-チアゾリル)-L-アラニンエチルエステル・N-ベンジルオキシカルボニル-D-*p*-ヒドロキシフェニルグリシン塩の合成

3-(4-チアゾリル)-D, L-アラニンエチルエステル2.00gを含有する酢酸エチル溶液20.0gに光学分割剤としてN-ベンジルオキシカルボニル-D-*p*-ヒドロキシフェニルグリシン3.16gを加え、サリチルアルデヒド0.12gを添加して、窒素雰囲気下、60℃で12時間撹拌した。この溶液を0℃まで冷却し、同温度で1時間熟成した後に、結晶をろ過した。0℃に冷却した酢酸エチル10mlで洗浄し、減圧乾燥して、3-(4-チアゾリル)-L-アラニンエチルエステル・N-ベンジルオキシ

カルボニル-D-p-ヒドロキシフェニルグリシン塩の結晶 2.91 g を得た。光学純度は 95% ee であった。図 4 に、本実施例で得られた化合物の $^1\text{H-NMR}$ [400 MHz、 $\text{CDCl}_3/\text{DMSO}-d_6=2/1$] のスペクトルを示す。

[0147] (実施例 10) 3-(4-チアゾリル)-L-アラニンの合成

実施例 6 で得られた、3-(4-チアゾリル)-L-アラニンエチルエステル・N-フェニルカルバモイル-D-p-ヒドロキシフェニルグリシン塩の結晶 3.89 g に、水 3.89 g および濃塩酸 2.1 g を加え、これに酢酸エチル 17 ml を添加した。有機層を分液して、得られた水層に、水酸化リチウム・一水和物 1.34 g を加えて中和し、50°C で 12 時間攪拌した。得られた水溶液を 25~30°C に維持して、濃塩酸を添加して pH を 6 に調整した後、40°C 以下で 7.95 g まで減圧濃縮したところ、結晶が析出した。同温度で 1 時間かけてエタノール 16 ml を滴下した後 0°C まで冷却し、同温度で 1 時間熟成した。析出した結晶をろ過し、0°C に冷却したエタノール 5 ml で洗浄し、減圧乾燥して、3-(4-チアゾリル)-L-アラニンの結晶 1.07 g を白色の固体として得た。N-フェニルカルバモイル-D-p-ヒドロキシフェニルグリシン、並びに、3-(4-チアゾリル)-D-アラニン は検出されなかった (光学純度 100% ee)。

[0148] (実施例 11) 3-(4-チアゾリル)-L-アラニンエチルエステル・L-酒石酸塩の合成

L-酒石酸 15.7 g、サリチルアルデヒド 1.2 g、イソプロパノール 80.0 g からなる溶液に、窒素雰囲気下、60°C で攪拌しながら、3-(4-チアゾリル)-D, L-アラニンエチルエステル 20.0 g を含有する酢酸エチル溶液 100.0 g を 1 時間かけて滴下したところ、結晶が析出した。続いて、得られた晶析溶液を同温度で 18 時間攪拌した。析出した結晶少量をサンプリングして分析した結果、光学純度が 97% ee であった。この溶液を 6 時間かけて 0°C まで冷却し、同温度で 1 時間熟成した後に、結晶をろ過した。0°C に冷却したイソプロパノール 50 ml で洗浄して、3-(

4-チアゾリル)-L-アラニンエチルエステル・L-酒石酸塩の湿結晶 43.7 g (純分 31.5 g) を得た。光学純度は 97% ee であった。サリチルアルデヒドは検出されなかった。3-(4-チアゾリル)-L-アラニンエチルエステル・L-酒石酸塩の湿結晶 4.01 g を減圧乾燥して、乾燥晶 2.89 g を得た。図 5 に、本実施例で得られた化合物の $^1\text{H-NMR}$ [400 MHz、 $\text{CDCl}_3/\text{DMSO}-d_6=2/1$] のスペクトルを示す。

[0149] (実施例 12) 3-(4-チアゾリル)-L-アラニンの合成

実施例 11 で得られた 3-(4-チアゾリル)-L-アラニンエチルエステル・L-酒石酸塩の湿結晶 38.8 g (純分 28.0 g) に、水 46.2 g および 30% 水酸化ナトリウム水溶液 3.31 g を加え、50°C で 1 時間攪拌した。得られた水溶液に、テトラヒドロフラン 8.4 g を添加し、20 ± 5°C、pH 10 を維持して、ジ-tert-ブチルジカーボネート 18.3 g を 1 時間かけて滴下し、同条件で更に 10 時間攪拌した。反応の進行に伴い pH が低下するため、30% 水酸化ナトリウム水溶液にて pH を調整した。反応終了後に静置したところ、2 層に分液した。下層を抜き取り、これにトルエン 50.4 g、水 28.0 g を加え、10°C 以下を維持しながら、濃塩酸で pH 3 に調整した。25°C で分液して水層を除去し、得られた有機層を更に水 42 g で洗浄して、N-tert-ブトキシカルボニル-3-(4-チアゾリル)-L-アラニン 20.7 g を含有するトルエン溶液 106.1 g を得た。L-酒石酸は検出されなかった。

[0150] 続いて、得られたトルエン溶液 104.7 g (純分 20.4 g) に、水 15.7 g を添加して 55°C に温調し、攪拌下、濃塩酸 15.6 g を 3 時間かけて滴下し、次いで同温度で 1 時間反応を継続した。得られた反応液に水 16.3 g を添加し、分液して淡黄色の水溶液 63.8 g を得た。これに活性炭 (白鷺 A2) 1.22 g を加え、40°C で 1 時間攪拌した後にろ過し、水 8.2 g で洗浄して、12.9 g の 3-(4-チアゾリル)-L-アラニンを含有する、無色の水溶液 71.9 g を得た。

[0151] この水溶液 64.7 g (純分 11.6 g) に、30°C 以下を維持してトリ

エチルアミン 1.36 g を 2 時間かけて滴下して pH 6.1 に調整したところ、結晶が析出した。次いで、同温度でイソプロパノール 140 g を 1 時間かけて滴下し、25℃で 1 時間熟成した。更に、この溶液を 2 時間かけて 0℃まで冷却し、同温度で 1 時間熟成した後に、析出した結晶をろ過し、イソプロパノール／水＝9／1（重量比）の混合溶媒 25 g で洗浄し、減圧乾燥して、3-（4-チアゾリル）-L-アラニンの結晶 10.8 g を白色の固体として得た。3-（4-チアゾリル）-D-アラニンは検出されなかった（光学純度 100% ee）。

[0152] （比較例 1）

実施例 10 と同様の方法にて得られた、13.0 g の 3-（4-チアゾリル）-L-アラニンを含む無色の水溶液 73.8 g に、50℃下でトリエチルアミン 1.55 g を 2 時間かけて滴下して pH 6.1 に調整したところ、反応液が黄褐色に着色した。次いで、25℃でイソプロパノール 160 g を 1 時間かけて滴下し、25℃で 1 時間熟成した。更に、この溶液を 2 時間かけて 0℃まで冷却し、同温度で 1 時間熟成した後に、析出した結晶をろ過し、イソプロパノール／水＝9／1（重量比）の混合溶媒 25 g で洗浄し、減圧乾燥して、3-（4-チアゾリル）-L-アラニンの結晶 11.9 g を得た。3-（4-チアゾリル）-D-アラニンは検出されなかった（光学純度 100% ee）が、結晶が褐色に着色していた。

[0153] （実施例 13） 3-（4-チアゾリル）-L-アラニンの再精製

比較例 1 で得られた 3-（4-チアゾリル）-L-アラニンの結晶 8.61 g に、水 24.0 g および濃塩酸 10.29 g を加えて、淡褐色の水溶液を得た。これに活性炭（白鷺 A2）0.81 g を加え、40℃で 1 時間攪拌した後にろ過し、水 5.5 g で洗浄して、無色の水溶液 47.9 g を得た。

[0154] この水溶液に、30℃以下を維持してトリエチルアミン 0.91 g を 2 時間かけて滴下して pH 6.0 に調整したところ、結晶が析出した。次いで、同温度でイソプロパノール 93 g を 1 時間かけて滴下し、25℃で 1 時間熟成した。更に、この溶液を 2 時間かけて 0℃まで冷却し、同温度で 1 時間熟

成した後に、析出した結晶をろ過し、イソプロパノール／水＝9／1（重量比）の混合溶媒17 gで洗浄し、減圧乾燥して、3-（4-チアゾリル）-L-アラニンの結晶7.56 gを白色の固体として得た。

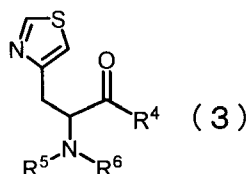
[0155] （実施例14） N-フェニルカルバモイル-D-p-ヒドロキシフェニルグリシンの合成

D-p-ヒドロキシフェニルグリシン100 gに、水300 g、30%水酸化ナトリウム水溶液158.6 gを加え、5℃で攪拌して透明な溶液を得た（pH12.1）。この溶液に、5～10℃を維持しながら、フェニルイソシアネート71.2 gを2時間かけて滴下し、同温度で2時間反応を継続した。得られた反応液に濃塩酸118.9 gを加えてpH2.5に調整し、酢酸エチル500 mlで抽出した。得られた有機層を、水100 mlで洗浄した後に、40℃以下で273 gまで減圧濃縮した後、25℃でトルエン200 mlを2時間かけて滴下したところ、結晶が析出した。同温度で2時間熟成した後、析出した結晶をろ過し、トルエン150 mlで2回洗浄し、減圧乾燥して、表題の化合物118.69 gを褐色の固体として得た。

請求の範囲

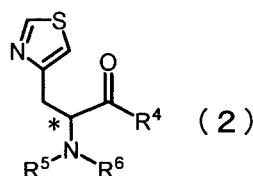
[請求項1] 下記式（3）：

[化1]



（式中、 R^4 は、水酸基、置換されていても良いアルコキシ基、又は置換されていても良いアミノ基を表す。 R^5 及び R^6 は、それぞれ独立して、水素原子、又は置換されていても良い1価の有機基を表すか、または、一緒になって、置換されていても良い2価の有機基を表す。）で表されるチアゾリルアラニン誘導体を塩に変換し、所望の立体配置を有する下記式（2）：

[化2]



（式中、*は光学活性点を表す。 R^4 、 R^5 、及び R^6 は、上記に同じ。）で表される光学活性チアゾリルアラニン誘導体の塩を晶析することを特徴とする、光学活性チアゾリルアラニン誘導体の塩の製造方法。

[請求項2] 光学活性チアゾリルアラニン誘導体（2）を光学分割剤との塩として晶析する、請求項1に記載の製造方法。

[請求項3] 光学分割剤が、光学活性な、酒石酸又はN-保護-アミノ酸誘導体である、請求項2に記載の製造方法。

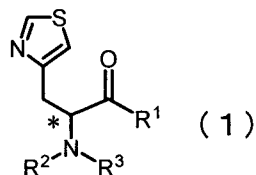
[請求項4] 晶析の際、溶媒としてアルコール類を用いる、請求項1～3の何れ

かに記載の製造方法。

[請求項5] 晶析を異性化促進剤共存下に行う、請求項1～4の何れかに記載の製造方法。

[請求項6] 請求項1～5の何れかに記載の製造方法により得られた光学活性チアゾリルアラニン誘導体(2)の塩を解塩することを特徴とする、下記一般式(1)：

[化3]



(式中、*は光学活性点を表す。R¹は、水酸基、置換されていても良いアルコキシ基、又は、置換されていても良いアミノ基を表す。R²及びR³は、それぞれ独立して、水素原子、又は、置換されていても良い1価の有機基を表すか、或いは、一緒になって、置換されていても良い2価の有機基を表す。)で表される光学活性チアゾリルアラニン誘導体の製造方法。

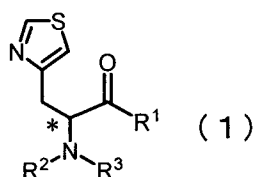
[請求項7] 光学活性チアゾリルアラニン誘導体(1)の水溶液と、塩基又は酸とを混合することにより、水溶液中の酸又は塩基を中和して水に可溶性な塩に変換しつつ、当該溶液から光学活性チアゾリルアラニン誘導体(1)を析出させる工程を更に含む請求項6に記載の製造方法。

[請求項8] 光学活性チアゾリルアラニン誘導体(1)の水溶液中に存在する酸を、塩基を用いて中和する、請求項7に記載の製造方法。

[請求項9] 晶析溶媒としてアルコール類を用いる、請求項7又は8に記載の製造方法。

[請求項10] 酸又は塩基を含む下記式(1)：

[化4]



（式中、*は光学活性点を表す。R¹は、水酸基、置換されていても良いアルコキシ基、又は、置換されていても良いアミノ基を表す。R²及びR³は、それぞれ独立して、水素原子、又は、置換されていても良い1価の有機基を表すか、或いは、一緒になって、置換されていても良い2価の有機基を表す。）で表される光学活性チアゾリルアラニン誘導体の水溶液と、塩基又は酸とを混合することにより、前記水溶液中の酸又は塩基を中和して水に可溶な塩に変換しつつ、当該溶液から光学活性チアゾリルアラニン誘導体（1）を析出させることを特徴とする、光学活性チアゾリルアラニン誘導体（1）の晶析法。

[請求項11] 中和に用いる酸がハロゲン化水素酸である、請求項10に記載の晶析法。

[請求項12] 光学活性チアゾリルアラニン誘導体（1）の水溶液中に存在する酸を、塩基を用いて中和する、請求項10に記載の晶析法。

[請求項13] 中和に用いる塩基が塩基性リチウム化合物である、請求項12に記載の晶析法。

[請求項14] 中和に用いる塩基がアミン化合物である、請求項12に記載の晶析法。

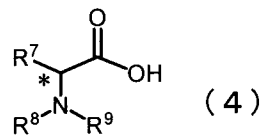
[請求項15] 中和時の温度を25℃以下に維持する、請求項10～14の何れかに記載の晶析法。

[請求項16] 中和時に、更に、有機溶媒を混合する請求項1～15の何れかに記載の晶析法。

[請求項17] 前記有機溶媒がアルコール類である、請求項16に記載の晶析法。

[請求項18] 下記式（4）：

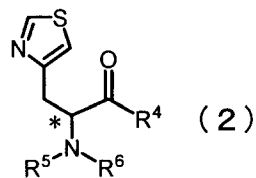
[化5]



(式中、*は光学活性点を表す。R⁷は、独立してアミノ酸側鎖を表すか、又は、R⁸と一緒に、2価の有機基を表す。R⁸は、水素原子又は置換されていても良い1価の有機基を表すか、R⁸と一緒に、2価の有機基を表す。R⁹は、アミノ基の保護基を表す。) で表わされる、N-保護-アミノ酸誘導体型の光学分割剤。

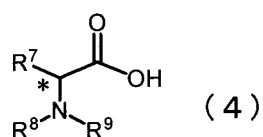
[請求項19] 下記式(2)：

[化6]



(式中、*は光学活性点を表す。R⁴は、水酸基、置換されていても良いアルコキシ基、又は、置換されていても良いアミノ基を表す。R⁵及びR⁶は、それぞれ独立して、水素原子又は置換されていても良い1価の有機基を表すか、互いが一緒に、置換されていても良い2価の有機基を表す。) で表される、光学活性チアゾリルアラニン誘導体と、下記一般式(4)：

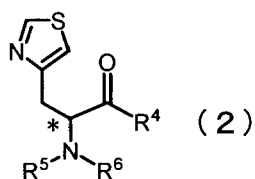
[化7]



(式中、*は光学活性点を表す。R⁷は、独立してアミノ酸側鎖を表すか、又は、R⁸と一緒に、2価の有機基を表す。R⁸は、水素原子もしくは置換されていても良い1価の有機基を表すか、または、R⁸と一緒に2価の有機基を表す。R⁹はアミノ基の保護基を表す。)で表わされる、光学活性N-保護-アミノ酸誘導体との塩。

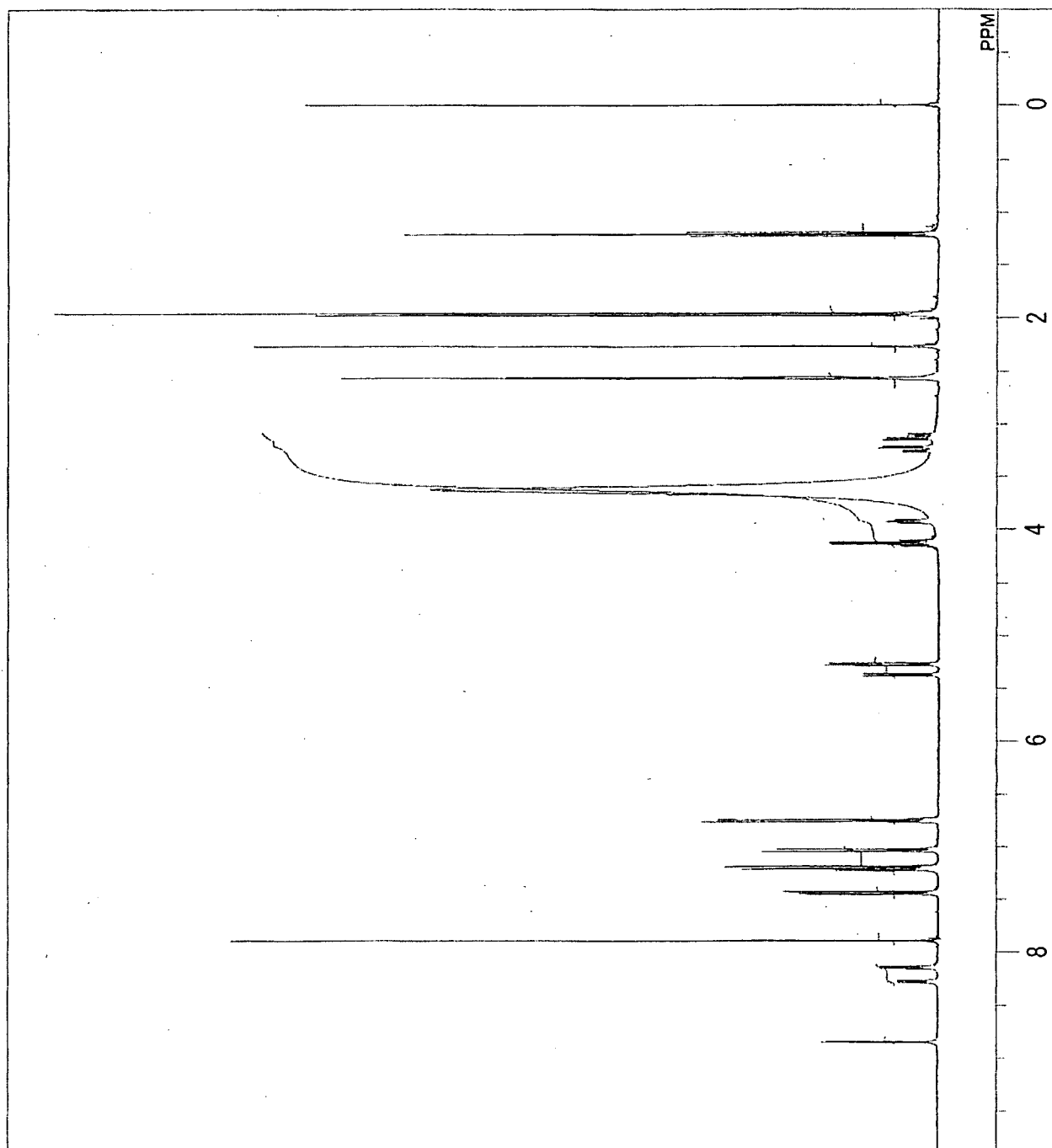
[請求項20] 下記一般式(2)：

[化8]

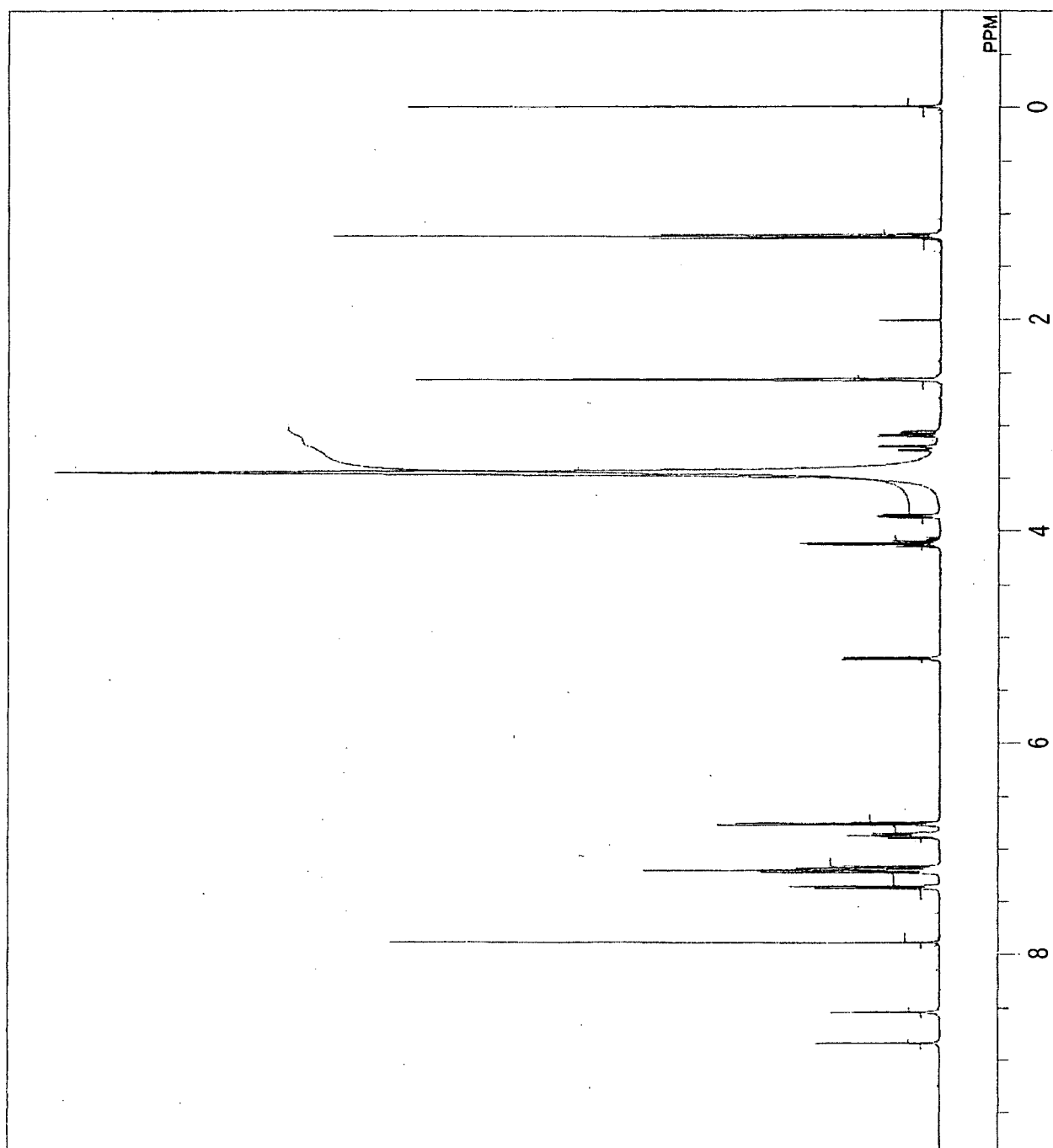


(式中、*は光学活性点を表す。R⁴は、水酸基、置換されていても良いアルコキシ基、又は、置換されていても良いアミノ基を表す。R⁵及びR⁶は、それぞれ独立して、水素原子又は置換されていても良い1価の有機基を表すか、互いに一緒に、置換されていても良い2価の有機基を表す。)で表される、光学活性チアゾリルアラニン誘導体と光学活性酒石酸との塩。

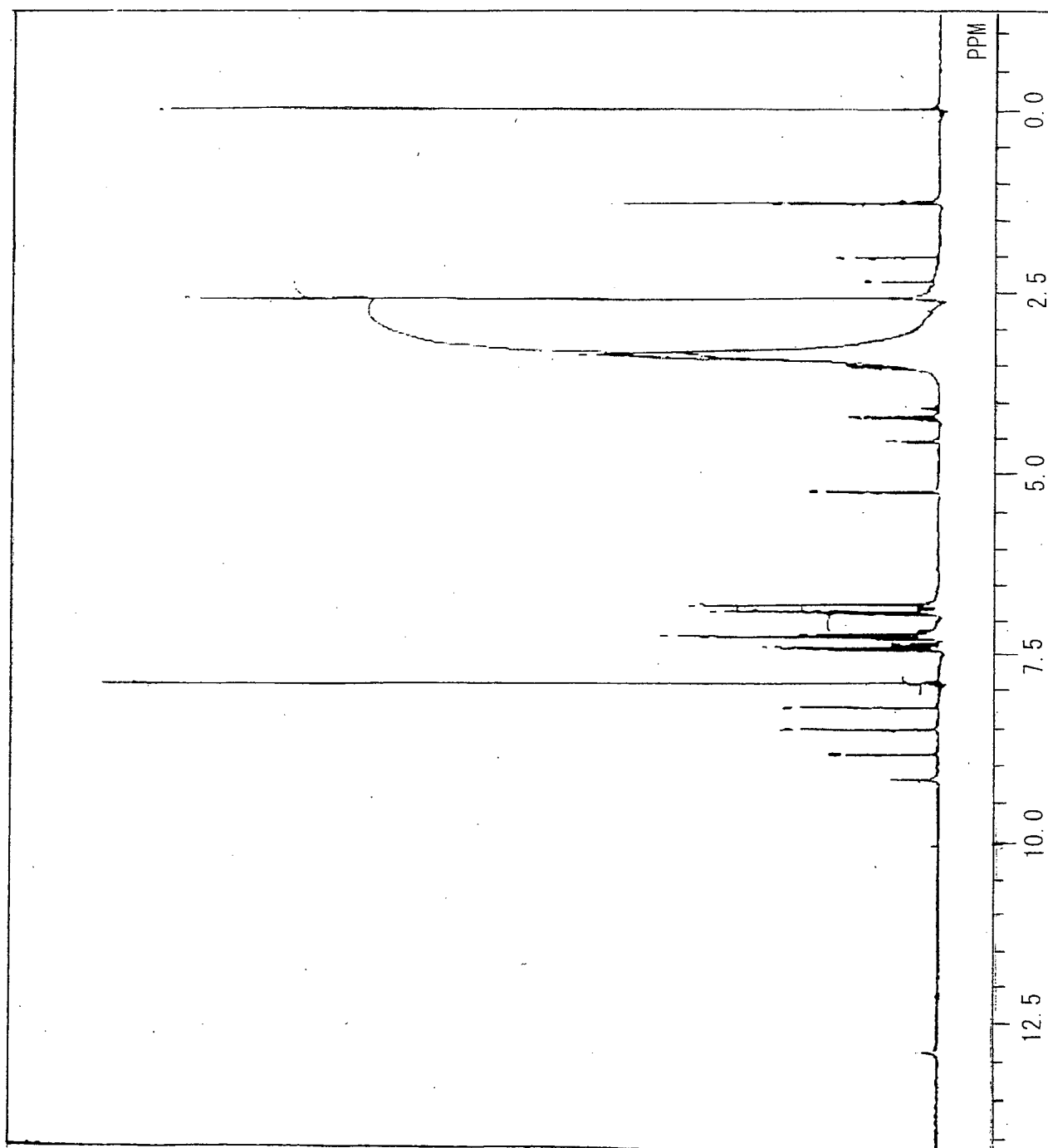
[図1]



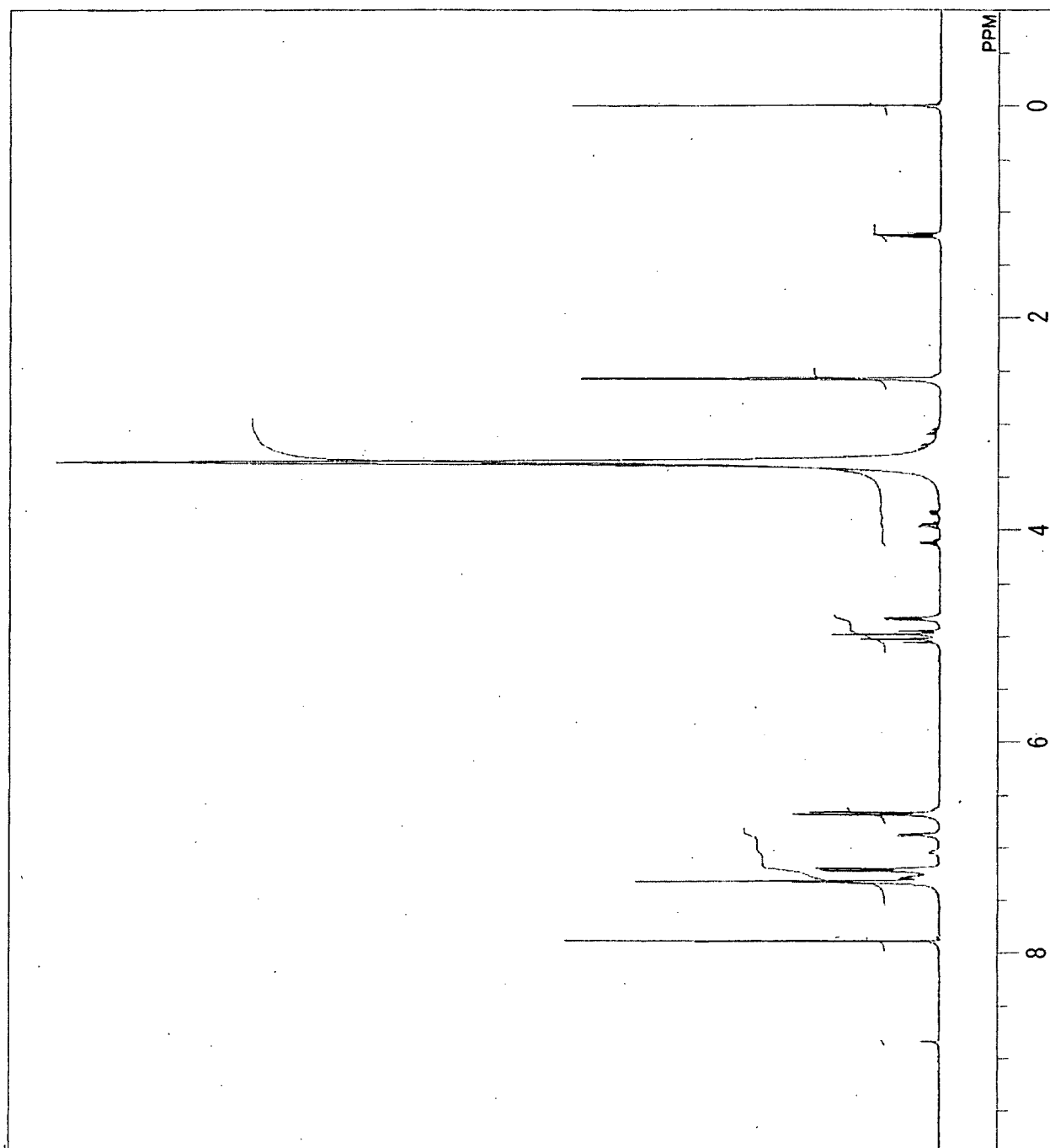
[図2]



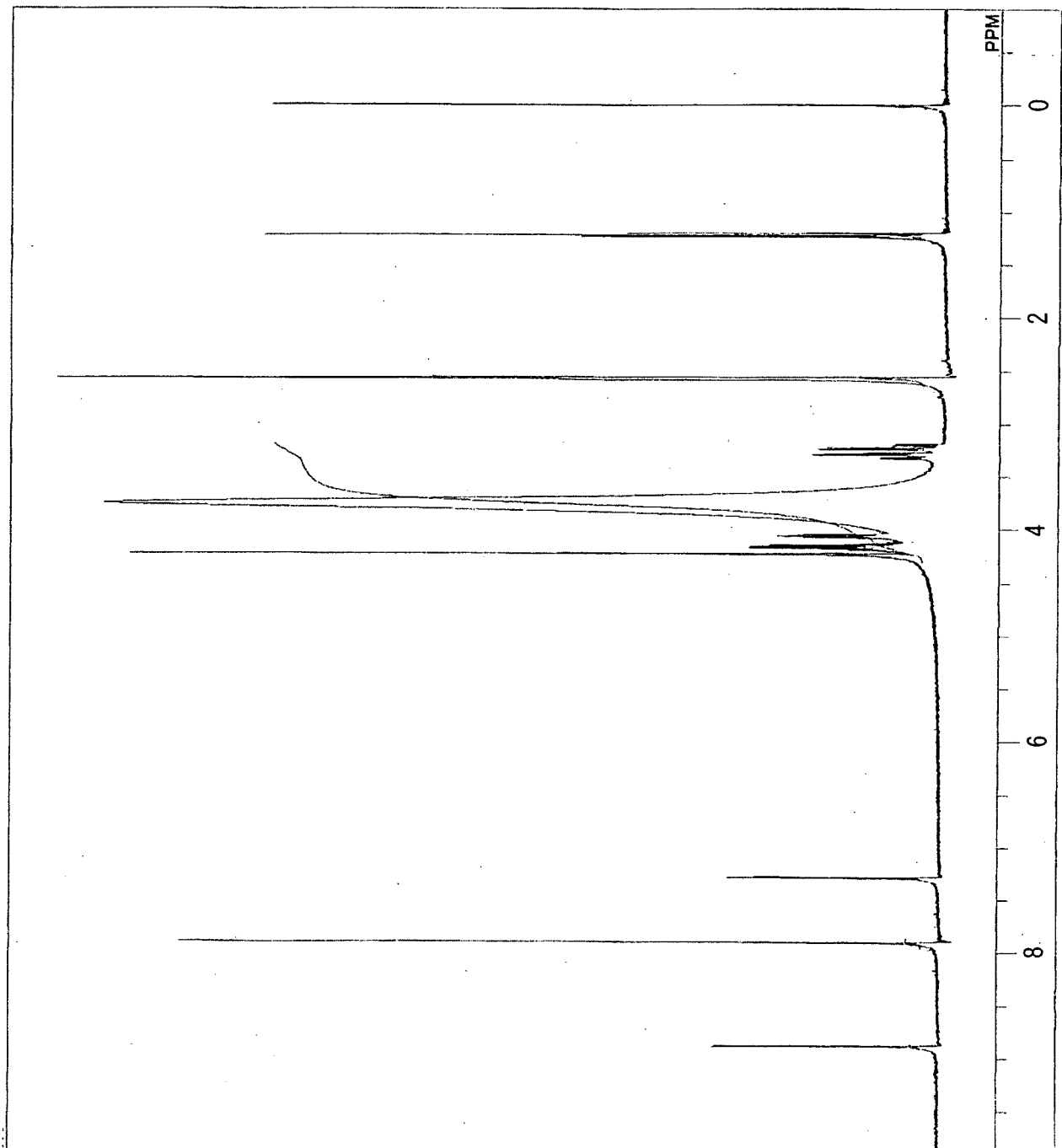
[図3]



[図4]



[図5]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/003791

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D277/20(2006.01)i, C07C233/47(2006.01)i, C07C271/22(2006.01)i,
C07C275/16(2006.01)i, C07C275/28(2006.01)i, C07D277/30(2006.01)i,
C07B57/00(2006.01)n

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)

C07D277/20, C07C233/47, C07C271/22, C07C275/16, C07C275/28, C07D277/30,
C07B57/00

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

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.
Y	WO 98/008867 A1 (SHIONOGI & CO., LTD.), 05 March 1998 (05.03.1998), examples & EP 933379 A1 & US 6319902 B1 & JP 3234236 B2 & EP 933379 B1	1-5
Y	Toshifumi Miyazawa et al., Enantiomeric Separation of Non-Protein Amino Acids by Chiral Ligand-Exchange High-Performance Liquid, 'Analytical Letters', 1997, Vol.30(4), p.867-882 ABSTRACT, TABLE 3	1-5

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

"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
11 August, 2010 (11.08.10)

Date of mailing of the international search report
31 August, 2010 (31.08.10)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/003791

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Toshifumi Miyazawa et al., Enantiomeric Separation of N-Protected Non-Protein Amino Acids Esters by Chiral High-Performance Liquid, 'Analytical Letters', 1993, Vol.26(3), p.457-473 ABSTRACT, TABLE 2, 4	1-5
Y	CSJ: The Chemical Society of Japan, '4th edition Jikken Kagaku Koza 22 Yuki Gosei IV -San·Amino Acid·Peptide-', 1991, pages 208 to 209, page 208, lines 1 to 22	1-5
Y	WO 92/018486 A1 (WARNER LAMBERT CO.), 29 October 1992 (29.10.1992), page 6, line 1 to page 7, line 32; examples & US 5089616 A & EP 581899 A1 & JP 06-507406 A & EP 581899 A4 & JP 3247696 B2	1-5
Y	Takeo KANEKO, 'Amino Acid Kogyo -Gosei to Riyo', 1974, page 27, page 27, lines 11 to 26	1-5
Y	H. D. Dewitt et al., N-Acylamino Acids, A New Class of Resolving Agent, 'J. Am. Chem. Soc.', 1951, Vol.73, p.5782-5783 abstract, paragraph of Jikken	1-5
Y	JP 11-322684 A (YAMAKAWA CHEM IND CO., LTD.), 24 November 1999 (24.11.1999), claims; paragraphs [0002] to [0008], [0016], [0019]; examples (Family: none)	1-5
Y	EP 937705 A2 (YAMAKAWA CHEM IND CO., LTD.), 25 August 1999 (25.08.1999), claims; examples & JP 11-228512 A & US 6310242 B1 & JP 4138928 B2	1-5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/003791

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.:
1-5

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/JP2010/003791

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

The invention described in claim 1 of the present application relates to a process for producing a salt of an optically active thiazolylalanine derivative which is represented by formula (2) by converting a thiazolylalanine derivative represented by formula (3) into a salt thereof and crystallizing the salt; the invention described in claim 6 of the present application relates to a process for producing an optically active thiazolylalanine derivative represented by formula (1) by desalting a salt of an optically active thiazolylalanine derivative which is represented by formula (2) and has been produced by the process described in claim 1; the invention described in claim 10 of the present application relates to a process comprising mixing an aqueous solution of an optically active thiazolylalanine derivative represented by formula (1) containing an acid or a base with an base or an acid and neutralizing the mixed solution, thereby causing the optically active thiazolylalanine derivative represented by formula (1) to be precipitated; the invention described in claim 18 of the present application relates to an optically resolving agent represented by formula (4); and the inventions according to claims 19 and 20 of the present application relate to a salt of an optically active thiazolylalanine derivative with an optically active compound, which is represented by formula (2).

First, the invention described in claim 1 of the present application and the invention described in claim 6 of the present application are technically common in a matter that these inventions relate to a salt of an optically active thiazolylalanine derivative which is represented by formula (2). However, Document 1 shown below discloses a salt of an optically active thiazolylalanine derivative which is represented by formula (2) (see the section "examples"), and therefore the salt is known. Therefore, the salt does not make any contribution over the prior art, there is no technical relationship involving the same or corresponding special technical features between these inventions.

In claim 6, there is found a statement "a salt of an optically active thiazolylalanine derivative (2) which is "produced by any one production process selected from the production processes described in claims 1-5". However, it is impossible to distinguish between a salt represented by formula (2) which is produced by the above-mentioned process and a salt represented by formula (2) which is produced by other process. Therefore, this matter cannot be regarded as a common matter between the invention described in claim 1 and the invention described in claim 6.

Next, the invention described in claim 1 of the present application and the invention described in claim 10 of the present application are common in a matter that these inventions relate to a method for converting an optically active thiazolylalanine derivative into a salt thereof and crystallizing the optically active thiazolylalanine derivative. However, Document 1 shown below discloses a method for forming a salt of an optically active thiazolylalanine derivative and precipitating the salt (see the section "examples"). Therefore, the common matter between the invention according to claim 1 of the present application and the invention according to claim 10 of the present application is known, and does not make any contribution over the prior art. Therefore, there is no technical relationship involving the same or corresponding special technical features between these inventions.

(continued to next sheet)

Next, there is no common technical matter between the invention described in claim 1 of the present application and the invention described in claim 18 of the present application.

Therefore, there is no technical relationship involving the same or corresponding special technical features between these inventions.

Even if the optically resolving agent described in claim 18 is used in the formation of a salt in the invention described in claim 1, this matter is not specified in the invention described in claim 1.

Next, the invention described in claim 1 of the present application and the inventions described in claims 19 and 20 of the present application are technically common in a matter that these inventions relate to a salt of an optically active thiazolylalanine derivative which is represented by formula (2). However, as stated above, a salt of an optically active thiazolylalanine derivative is known. Therefore, the matter does not make any contribution over the prior art, and there is no technical relationship involving the same or corresponding special technical features between these inventions.

As stated above, the inventions described in claims 1-20 of the present application cannot be regarded as a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept, and it is considered that the claims of the present application include the following five groups of inventions.

1. Claims 1-5: Inventions relating to a process for producing a salt of an optically active thiazolylalanine derivative which is represented by formula (2) by converting a thiazolylalanine derivative represented by formula (3) into a salt thereof and crystallizing the salt.

2. Claims 6-9: Inventions relating to a process for producing an optically active thiazolylalanine derivative represented by formula (1) by desalting a salt of an optically active thiazolylalanine derivative which is represented by formula (2).

3. Claims 10-17: Inventions relating to a process comprising mixing a base or an acid with an aqueous solution of an optically active thiazolylalanine derivative represented by formula (1) containing an acid or a base, neutralizing the mixed solution, and precipitating an optically active thiazolylalanine derivative represented by formula (1).

4. Claim 18: An invention relating to an optically resolving agent represented by formula (4).

5. Claims 19 and 20: Inventions relating to a salt of an optically active thiazolylalanine derivative and an optically active compound, which is represented by formula (2).

Document 1: WO 98/08867 (Shionogi & Co., Ltd.) 05 March 1998 (05.03.1998)

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. C07D277/20(2006.01)i, C07C233/47(2006.01)i, C07C271/22(2006.01)i, C07C275/16(2006.01)i, C07C275/28(2006.01)i, C07D277/30(2006.01)i, C07B57/00(2006.01)n

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. C07D277/20, C07C233/47, C07C271/22, C07C275/16, C07C275/28, C07D277/30, C07B57/00

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

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
Y	WO 98/008867 A1 (SHIONOGI & CO LTD) 1998.03.05, 実施例等参照 & EP 933379 A1 & US 6319902 B1 & JP 3234236 B2 & EP 933379 B1	1-5

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

11.08.2010

国際調査報告の発送日

31.08.2010

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（I S A / J P）

郵便番号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）

富永 保

4 P

4432

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	Toshifumi Miyazawa et al., Enantiomeric Separation of Non-Protein Amino Acids by Chiral Ligand-Exchange High-Performance Liquid, 「Analytical Letters」, 1997, Vol.30(4), p.867-882 ABSTRACT、TABLE 3 等参照	1 - 5
Y	Toshifumi Miyazawa et al., Enantiomeric Separation of N-Protected Non-Protein Amino Acids Esters by Chiral High-Performance Liquid, 「Analytical Letters」, 1993, Vol.26(3), p.457-473 ABSTRACT、TABLE 2、4 等参照	1 - 5
Y	日本化学会, 「第4版 実験化学講座 22 有機合成 I V 一酸・アミノ酸・ペプチド」, 1991, p.208-209 第208頁第1行目-第22行目参照	1 - 5
Y	WO 92/018486 A1 (WARNER LAMBERT CO) 1992.10.29, 第6頁第1行目-第7行目第32行目、実施例参照 & US 5089616 A & EP 581899 A1 & JP 06-507406 A & EP 581899 A4 & JP 3247696 B2	1 - 5
Y	金子 武夫, 「アミノ酸工業-合成と利用」, 1974, p.27 第27頁第11行目-第26行目参照	1 - 5
Y	H. D. Dewitt et al., N-Acylamino Acids, A New Class of Resolving Agent, 「J. Am. Chem. Soc.」, 1951, Vol.73, p.5782-5783 abstract、実験項参照	1 - 5
Y	JP 11-322684 A (YAMAKAWA CHEM IND CO LTD) 1999.11.24 特許請求の範囲、段落【0002】-【0008】、【0016】、【0019】、 実施例参照 ファミリーなし	1 - 5
Y	EP 937705 A2 (YAMAKAWA CHEM IND CO LTD) 1999.08.25, 特許請求の範囲、実施例参照 & JP 11-228512 A & US 6310242 B1 & JP 4138928 B2	1 - 5

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（P C T 17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P C T 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。

請求項 1 - 5

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。

本願請求項１に記載された発明は、式（３）で示されるチアゾリルアラニン誘導体を塩に変換し、晶析させることにより、式（２）で示される光学活性チアゾリルアラニン誘導体の塩を製造する方法に関する発明であり、本願請求項６に記載された発明は、請求項１に記載の製造方法により得られた式（２）で示される光学活性チアゾリルアラニン誘導体の塩を解塩することにより、式（１）で示される光学活性チアゾリルアラニン誘導体を製造する方法に関する発明、本願請求項１０は、酸又は塩基を含む、式（１）で示される光学活性チアゾリルアラニン誘導体の水溶液に塩基または酸を混合した後、中和し、式（１）で示される光学活性チアゾリルアラニン誘導体を析出させる方法に関する発明、本願請求項１８は、式（４）で示される光学分割剤に関する発明、本願請求項１９及び２０は、式（２）で示される光学活性チアゾリルアラニン誘導体と光学活性化合物との塩に関する発明である。

まず、本願請求項１に記載された発明と、本願請求項６に記載された発明について、これらの発明は、式（２）で示される光学活性チアゾリルアラニン誘導体の塩についての発明である点で技術的に共通するが、下記文献１には、式（２）で示される光学活性チアゾリルアラニン誘導体の塩が記載されており（実施例参照）、公知であるから、当該塩が、先行技術に対する貢献をもたらすものではなく、これら発明間には同一又は対応する特別な技術的な特徴を含む技術的な関係がない。

なお、請求項６に「請求項１－５の何れかに記載の製造方法により得られた」光学活性チアゾリルアラニン誘導体（２）の塩との記載があるが、かかる製造方法により得られた式（２）の塩と他の方法により得られた式（２）の塩とは区別することができないので、当該点は請求項１に記載の発明と請求項６に記載の発明とに共通する事項であるとはいえない。

次に、本願請求項１に記載された発明と、本願請求項１０に記載された発明について、これらの発明は、光学活性チアゾリルアラニン誘導体を塩に変換した後、光学活性チアゾリルアラニン誘導体を晶析させる方法である点で共通するが、下記文献１には、光学活性チアゾリルアラニン誘導体の塩を形成し、これを析出させる方法が記載されており（実施例参照）、本願請求項１に係る発明と、本願請求項１０に係る発明との間の、上記共通点は公知であり、先行技術に対する貢献をもたらすものではなく、これら発明間には同一又は対応する特別な技術的な特徴を含む技術的な関係がない。

次に、本願請求項１に記載された発明と、本願請求項１８に記載された発明について、これらの発明に共通する技術的事項はない。

よって、これら発明間には同一又は対応する特別な技術的な特徴を含む技術的な関係がない。

なお、請求項１８に記載の光学分割剤が、請求項１に記載の発明において塩を形成する際に用いられるものであったとしても、請求項１に記載の発明では斯かる特定はなされていない。

次に、本願請求項１に記載された発明と、本願請求項１９及び２０に記載された発明について、式（２）で示される光学活性チアゾリルアラニン誘導体の塩に関するものである点で技術的に共通するが、上述の通り光学活性チアゾリルアラニン誘導体の塩は公知であるから、この点は先行技術に対する貢献をもたらすものではなく、これら発明間には同一又は対応する特別な技術的な特徴を含む技術的な関係がない。

上述のとおり、本願請求の範囲１－２０に記載された発明は、単一の一般的概念を形成するように連関している一群の発明であるとはいえず、本願の請求の範囲には以下に示す５つの発明群が記載されているものと認められる。

- １．請求項１－５：式（３）で示されるチアゾリルアラニン誘導体を塩に変換し、晶析させることにより、式（２）で示される光学活性チアゾリルアラニン誘導体の塩を製造する方法に関する発明
- ２．請求項６－９：式（２）で示される光学活性チアゾリルアラニン誘導体の塩を解塩することにより、式（１）で示される光学活性チアゾリルアラニン誘導体を製造する方法に関する発明
- ３．請求項１０－１７：酸又は塩基を含む、式（１）で示される光学活性チアゾリルアラニン誘導体の水溶液に塩基または酸を混合した後、中和し、式（１）で示される光学活性チアゾリルアラニン誘導体を析出させる方法に関する発明
- ４．請求項１８：式（４）で表される光学分割剤に関する発明
- ５．請求項１９及び２０：式（２）で示される光学活性チアゾリルアラニン誘導体と光学活性化合物との塩に関する発明

文献１：国際公開第９８／０８８６７（塩野義製薬株式会社）１９９８．３．５