

(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
2015年6月25日(25.06.2015)



(10) 国際公開番号
WO 2015/093586 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 277/20 (2006.01) C07D 277/40 (2006.01)
C07C 67/333 (2006.01) C07D 277/46 (2006.01)
C07C 69/65 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2014/083646
- (22) 国際出願日: 2014年12月19日(19.12.2014)
- (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 2013-264034 2013年12月20日(20.12.2013) JP
- (71) 出願人: 塩野義製薬株式会社 (SHIONOGI & CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号 Osaka (JP).
- (72) 発明者: 福井 雄樹 (FUKUI, Yuuki); 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号 Osaka (JP). 前川 雄亮 (MAEGAWA, Yusuke); 〒5610825 大阪府豊中市二葉町3丁目1番1号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 松浦 孝治 (MATSUURA, Takaharu); 〒6600813 兵庫県尼崎市杭瀬寺島2丁目1番3号 塩野義製薬株式会社内 Hyogo (JP). 栗田 貴教 (KURITA, Takanori); 〒6600813 兵庫県尼崎市杭瀬寺島2丁目1番3号 塩野義製薬株式会社内 Hyogo (JP).
- (74) 代理人: 高山 裕貢, 外 (TAKAYAMA, Hirotsugu et al.); 〒5610825 大阪府豊中市二葉町3丁目1番1号 塩野義製薬株式会社 知的財産部 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, 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, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- 国際調査報告 (条約第21条(3))



WO 2015/093586 A1

(54) Title: METHODS RESPECTIVELY FOR PRODUCING OPTICALLY ACTIVE COMPOUND HAVING AGONISTIC ACTIVITY ON THROMBOPOIETIN RECEPTORS AND INTERMEDIATE OF SAID COMPOUND

(54) 発明の名称: トロンボポエチン受容体アゴニスト作用を有する光学活性な化合物およびその中間体の製造方法

(57) Abstract: The present invention relates to: a method for producing an intermediate having high chemical purity and/or high optical purity; a crystal of an intermediate having high chemical purity and/or optical purity; a method for producing an intermediate, in which two reactions can be carried out sequentially substantially in a single step; and a method for producing an optically active 1,3-thiazole derivative having an agonistic activity on thrombopoietin receptors.

(57) 要約: 化学純度および/または光学純度の高い中間体の製造方法、化学純度および/または光学純度の高い中間体の結晶、二つの反応を連続して実質上一工程として行える中間体の製造方法、およびトロンボポエチン受容体アゴニスト作用を有する光学活性な1,3-チアゾール誘導体の製造方法に関する。

明 細 書

発明の名称：

トロンボポエチン受容体アゴニスト作用を有する光学活性な化合物およびその中間体の製造方法

技術分野

[0001] 本発明は、トロンボポエチン受容体アゴニスト作用を有する光学活性な1, 3-チアゾール誘導体の製造方法に関する。より詳しくは、製造中間体として有用な化合物およびその製造中間体化合物の結晶、およびそれらの製造方法等に関する。

背景技術

[0002] トロンボポエチンは、332個のアミノ酸からなるポリペプチドサイトカインであり、受容体を介して巨核球細胞の分化、増殖を刺激することにより血小板産生を亢進することから、血小板減少症等の血小板数の異常を伴う血液疾患の病態に対する薬剤として期待されている。トロンボポエチン受容体をコードする遺伝子の塩基配列は、非特許文献1に記載されている。特許文献1および特許文献2に、トロンボポエチン受容体に親和性を有する低分子ペプチドも知られているが、これらのペプチド誘導体の経口投与は一般的に実用的でない。

トロンボポエチン受容体に親和性を有する低分子化合物としては、特許文献3および特許文献4に1, 4-ベンゾチアゼピン誘導体が、特許文献5に1-アゾナフタレン誘導体が、特許文献6～22に1, 3-チアゾール誘導体が記載されている。特許文献23に1, 3-チアゾール誘導体を含有する医薬組成物およびその結晶が記載されている。

非特許文献1には、ホルミル化反応について記載されており、非特許文献2には、N-ホルミルモルホリンを用いたホルミル化反応について記載されている。

非特許文献3および4には、ホルミル化反応およびホーナー・ワズワース

・エモンズ反応 (Horner-Wadsworth-Emmons reaction) を一工程で実施する合成方法が記載されているが、基質および試薬が異なる。

先行技術文献

特許文献

- [0003] 特許文献1：特開平10-72492号公報
特許文献2：国際公開第96/40750号パンフレット
特許文献3：特開平11-1477号公報
特許文献4：特開平11-152276号公報
特許文献5：国際公開第00/35446号パンフレット
特許文献6：特開平10-287634号公報
特許文献7：国際公開第01/07423号パンフレット
特許文献8：国際公開第01/53267号パンフレット
特許文献9：国際公開第02/059099号パンフレット
特許文献10：国際公開第02/059100号パンフレット
特許文献11：国際公開第02/059100号パンフレット
特許文献12：国際公開第02/062775号パンフレット
特許文献13：国際公開第2003/062233号パンフレット
特許文献14：国際公開第2004/029049号パンフレット
特許文献15：国際公開第2005/007651号パンフレット
特許文献16：国際公開第2005/014561号パンフレット
特許文献17：特開2005-47905号公報
特許文献18：特開2006-219480号公報
特許文献19：特開2006-219481号公報
特許文献20：国際公開第2007/004038号パンフレット
特許文献21：国際公開第2007/036709号パンフレット
特許文献22：国際公開第2007/054783号パンフレット
特許文献23：国際公開第2009/017098号パンフレット

非特許文献

[0004] 非特許文献1：プロシーディング オブ ザ ナショナル アカデミィ オブ サイ
 エンス オブ ザ ユナイテッドステイト オブ アメリカ (Proc. Natl. Acad.
 Sci. USA) 1992年、第89巻、p. 5640-5644

非特許文献2：ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー (J. Org. Chem.)
 1984年、第49巻、p. 3856-3857

非特許文献3：ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー (J. Org. Chem.)
 1992年、第57巻、p. 6667-6669

非特許文献4：シンレット (Synlett) 2004年、第6巻、p. 1092-1
 094

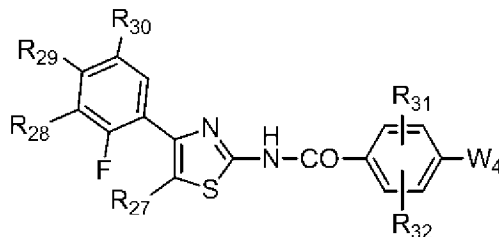
発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] 特許文献8、特許文献16および特許文献23には、1,3-チアゾール
 誘導体の製造方法が記載されている。

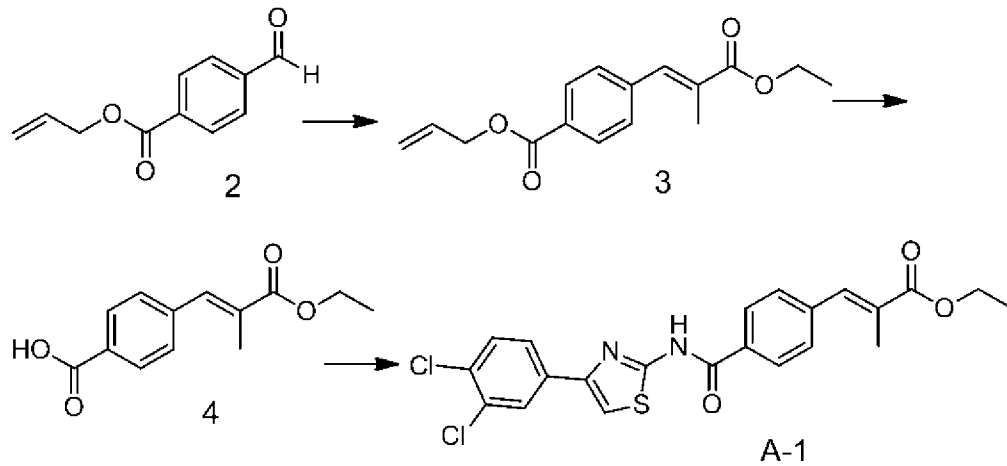
[0006] 特許文献8には、下式：

[化1]



で表される1,3-チアゾール誘導体が、トロンボポエチン受容体に親和性
 を有する化合物として有用であることが記載されている。1,3-チアゾー
 ル誘導体の製造方法としては、例えば、実施例1に以下の式：

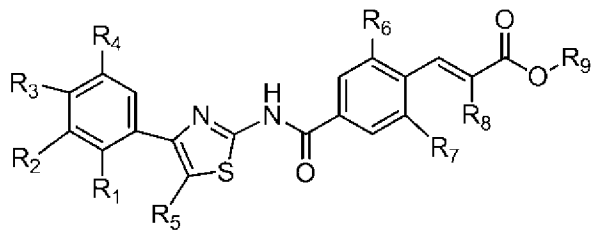
[化2]



が記載されている。詳しくは、ホーナー・ワズワース・エモンズ反応 (Hornr-Wadsworth-Emmons reaction)、次いで、アミド化反応により、1, 3-チアゾール誘導体を合成する製造方法が開示されている。

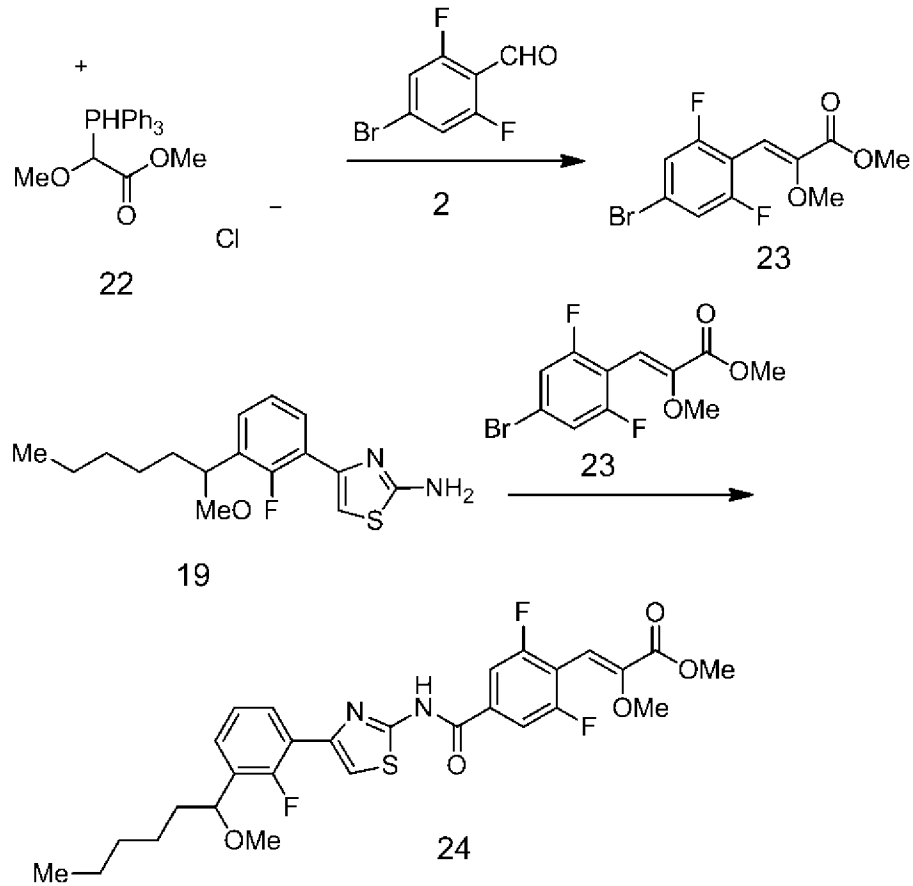
[0007] 特許文献16には、下式：

[化3]



で表される1, 3-チアゾール誘導体が、トロンボポエチン受容体に親和性を有する化合物として有用であることが記載されている。1, 3-チアゾール誘導体の製造方法としては、例えば、実施例80に以下の式：

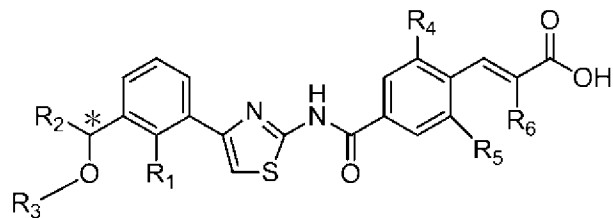
[化4]



が記載されている。詳しくは、ホーナー・ワズワース・エモンズ反応 (Horne r-Wadsworth-Emmons reaction)、次いで、アミド化反応により、1, 3-チアゾール誘導体を合成する製造方法が開示されている。

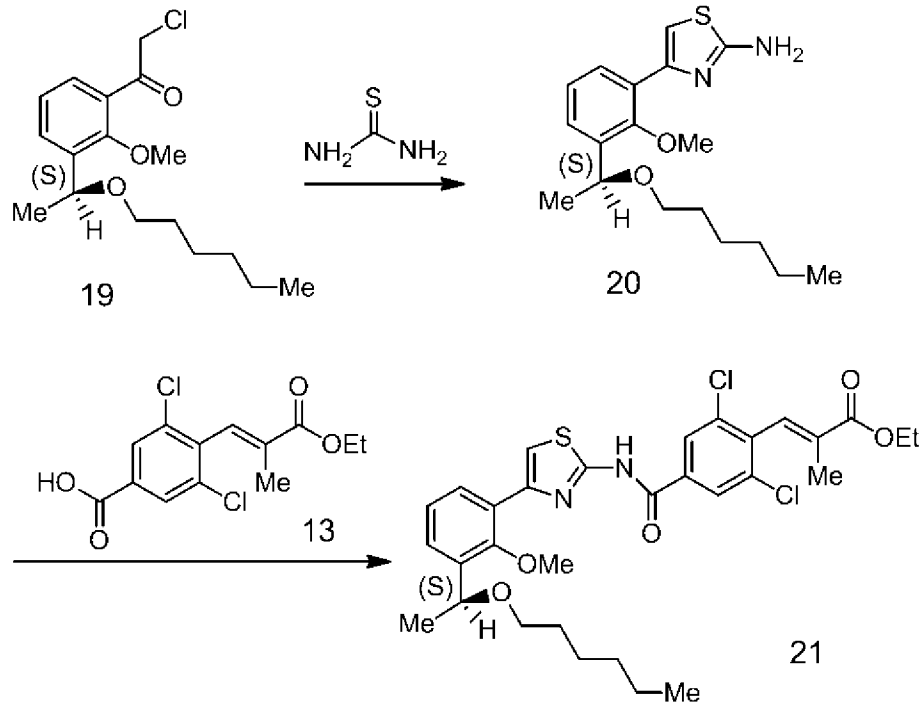
[0008] 特許文献 23 には、下式：

[化5]



で表される 1, 3-チアゾール誘導体が、トロンボポエチン受容体に親和性を示し、その誘導体を有効成分として含有する医薬組成物およびその結晶について記載されている。1, 3-チアゾール誘導体の製造方法としては、例えば、実施例 4 に以下の式：

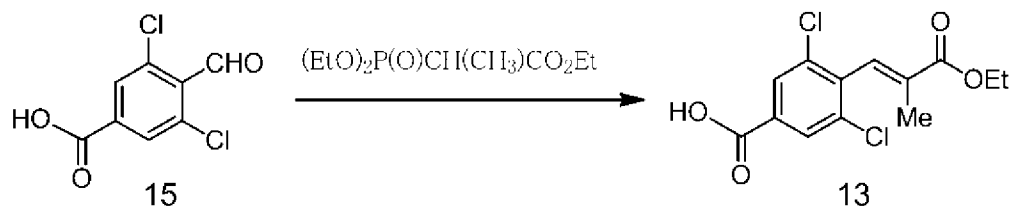
[化6]



が記載されている。詳しくは、1, 3-チアゾール環の形成、次いで、アミド化反応により、1, 3-チアゾール誘導体を合成する製造方法が開示されている。

上記化合物 13 の製造方法は、実施例 3 の第 A 工程として、下記式：

[化7]



が記載されている。詳しくは、ホーナー・ワズワース・エモンズ反応 (Horner-Wadsworth-Emmons reaction) により、化合物 13 は製造されている。

さらに詳しくは、上記化合物 20 は、実施例 3 の第 4 工程と同様な方法を用いて得られたことが記載されている。実施例 3 の第 4 工程において、該当するアミン化合物は、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して得られたことが記載されているため、上記化合物 20 も同様にシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して得られたと考えられる。

上記化合物 21 は、上記化合物 20 と上記化合物 13 とのアミド化反応により製造されることが記載されており、上記化合物 21 は、結晶として得られたとの記載はない。

これら特許文献に、トロンボポエチン受容体アゴニスト作用を有する光学活性な 1, 3-チアゾール誘導体の製造方法は既に開示されているものの、医薬品として使用または医薬品として工業的に製造するために、より好ましい製造方法の確立が望まれていた。

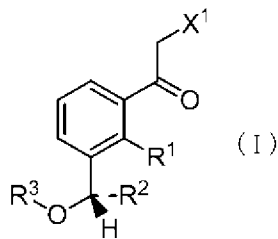
課題を解決するための手段

[0009] 本発明は、化学純度および／または光学純度の高い中間体の製造方法、化学純度および／または光学純度の高い中間体の結晶、二つの反応を連続して実質上一工程として行える中間体の製造方法、およびトロンボポエチン受容体アゴニスト作用を有する光学活性な 1, 3-チアゾール誘導体の製造方法に関する。

本発明は、以下の項目 (1) ~ (25D) に関する。

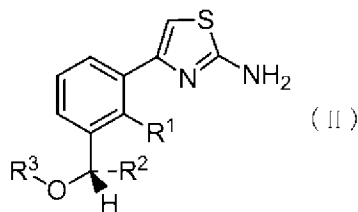
(1) 式 (I) :

[化8]



(式中、X¹は、脱離基；R¹は、C1-C3アルキルオキシまたはハロゲン原子；R²およびR³は、各々独立してC1-C8アルキル)で示される化合物をチオウレアと反応させ、式(II)：

[化9]



(式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は上記と同義)で示される化合物を得、
得られた上記式(11)で示される化合物を結晶化することを特徴とする、
式(11)で示される化合物の結晶の製造方法。

(2) 非極性溶媒により結晶化することを特徴とする、上記項目(1)記載
の結晶の製造方法。

(3) トルエン、キシレン、ヘプタンおよびヘキサンからなる群から1以上
選択される非極性溶媒により結晶化することを特徴とする、上記項目(1)
または(2)記載の結晶の製造方法。

(4) トルエンまたはキシレンから選択される1または2の溶媒、および、
ヘプタンまたはヘキサンから選択される1または2の溶媒の混合溶媒により
結晶化することを特徴とする、上記項目(1)～(3)のいずれかに記載の
結晶の製造方法。

(5) トルエンおよびヘプタンの混合溶媒により結晶化することを特徴とす
る、上記項目(1)～(4)のいずれかに記載の結晶の製造方法。

(6) R^1 が、メチルオキシであり；

R^2 が、メチルであり；かつ

R^3 が、*n*-ヘキシルである、上記項目(1)～(5)のいずれかに記載の式

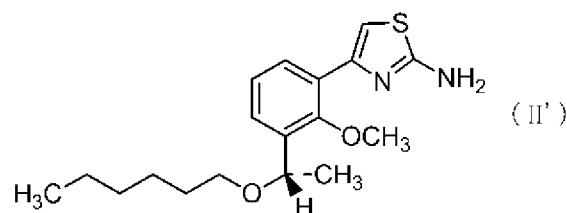
(11)で示される化合物の結晶の製造方法。

(7) 結晶化により、式(X1)で示される化合物の結晶の有機不純物を1
.5重量%以下に除去することを特徴とする、上記項目(6)記載の結晶の
製造方法。

(8) 式(11)で示される化合物の結晶の光学純度が、97% e. e. 以
上である、上記項目(6)または(7)記載の結晶の製造方法。

(8A) 光学純度が97% e. e. 以上である、化合物(11')：

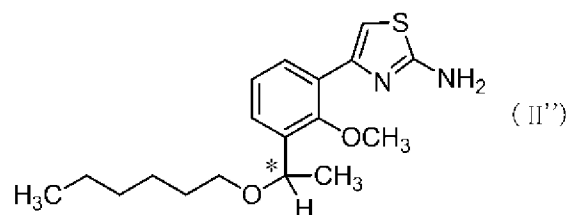
[化10]



の結晶。

(8B) 化合物 (I I'') :

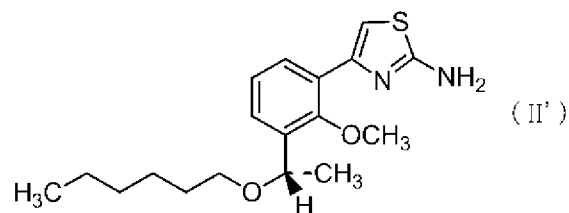
[化11]



(式中、*は不斉炭素原子を示す。)

で示される光学異性体混合物の結晶において、化合物 (I I') :

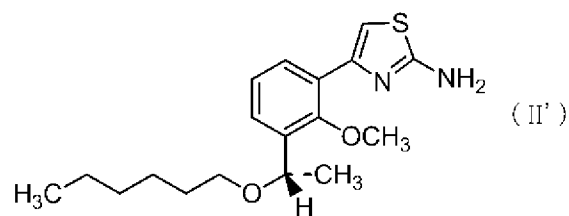
[化12]



の結晶を、97% e. e. 以上の光学純度で包含する結晶。

(8C) 有機不純物の含有量が、1.5重量%以下である、化合物 (I I') :

[化13]

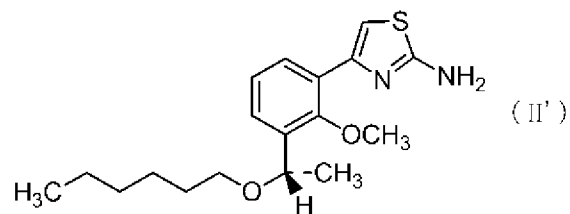


の結晶。

(8D) 式 (I I) で示される化合物の結晶の光学純度が、99% e. e. 以上である、上記項目 (6) または (7) 記載の結晶の製造方法。

(8E) 光学純度が99% e. e. 以上である、化合物 (I I') :

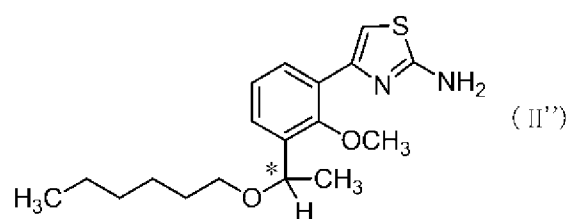
[化14]



の結晶。

(8F) 化合物 (II') :

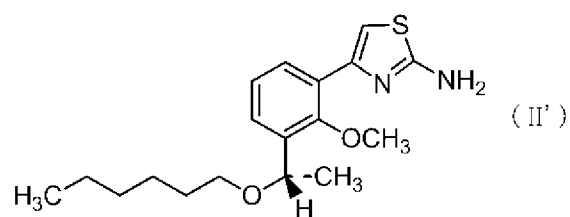
[化15]



(式中、*は不斉炭素原子を示す。)

で示される光学異性体混合物の結晶において、化合物 (II') :

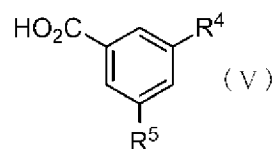
[化16]



の結晶を、99% e. e. 以上の光学純度で包含する結晶。

(9) 塩基の存在下、式 (V) :

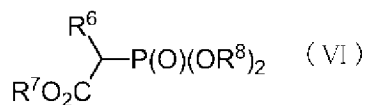
[化17]

(式中、R⁴およびR⁵は、各々独立してハロゲン原子)

で示される化合物と、ホルミル化試薬として、N-ホルミルモルホリン、N-ホルミルピペリジンまたはN,N-ジメチルホルムアミドを反応させる工程、

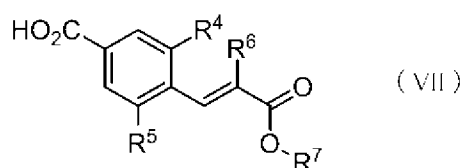
および、上記工程の生成物に、式 (VI) :

[化18]



(式中、 R^6 および R^7 は、各々独立してC1-C3アルキル； R^8 は、各々独立してC1-C3アルキル)で示される化合物を反応させる工程を、実質上の一工程として連続的に行うことを特徴とする、式 (VII) :

[化19]



(式中、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、上記と同義)で示される化合物の製造方法。

(10) 塩基がLDA、KHMDs、LHMDs、*n*-ブチルリチウムまたはフェニルリチウムである、上記項目(9)記載の式 (VII)で示される化合物の製造方法。

(10A) 塩基がLDA、KHMDsまたはLHMDsである、上記項目(9)記載の式 (VII)で示される化合物の製造方法。

(10B) 塩基がLDAである、上記項目(9)記載の式 (VII)で示される化合物の製造方法。

(10C) ホルミル化試薬が、*N*-ホルミルモルホリンまたは*N*-ホルミルピペリジンである、上記項目(9)、(10)、(10A)または(10B)記載の式 (VII)で示される化合物の製造方法。

(10D) ホルミル化試薬が、*N*-ホルミルモルホリンである、上記項目(9)、(10)、(10A)または(10B)記載の式 (VII)で示される化合物の製造方法。

(10E) 反応に使用する溶媒が、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、またはメチル*tert*-ブチルエーテルである、上記項目(9)、

(10) および (10A) ~ (10D) のいずれかに記載の式 (V I I) で示される化合物の製造方法。

(10F) 反応に使用する溶媒が、1, 2-ジメトキシエタンである、上記項目 (9)、(10) および (10A) ~ (10D) のいずれかに記載の式 (V I I) で示される化合物の製造方法。

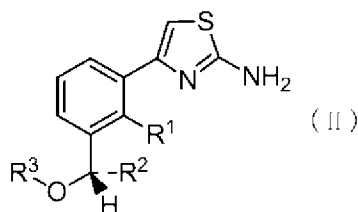
(11) R^4 および R^5 が、共に塩素原子であり；

R^6 が、メチルであり；かつ

R^7 が、エチルである、上記項目 (9)、(10) および (10A) ~ (10F) のいずれかに記載の式 (V I I) で示される化合物の製造方法。

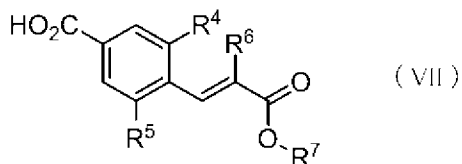
(12) 式 (I I) :

[化20]



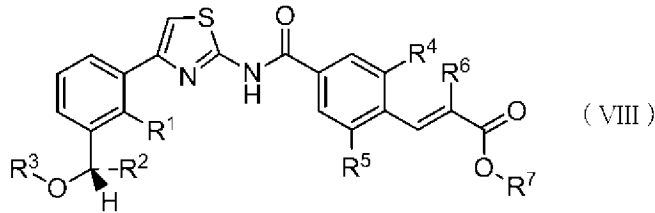
(式中、 R^1 は、C1-C3アルキルオキシまたはハロゲン原子； R^2 および R^3 は、各々独立してC1-C8アルキル) で示される化合物を、式 (V I I)) :

[化21]



(式中、 R^4 および R^5 は、各々独立してハロゲン原子； R^6 および R^7 は、各々独立してC1-C3アルキル) で示される化合物と反応させ、式 (V I I I)) :

[化22]



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、上記と同義)で示される化合物を得、

得られた上記式(VIII)で示される化合物を、結晶化することを特徴とする、式(VIII)で示される化合物の結晶の製造方法。

(13) R^1 が、メチルオキシであり；

R^2 が、メチルであり；

R^3 が、*n*-ヘキシルであり；

R^4 および R^5 が、共に塩素原子であり；

R^6 が、メチルであり；かつ

R^7 が、エチルである、上記項目(12)記載の式(VIII)で示される化合物の結晶の製造方法。

(14) 結晶化により、式(VIII)で示される化合物の結晶の有機不純物を2.0重量%以下に除去することを特徴とする、上記項目(13)記載の結晶の製造方法。

(14A) ジメチルスルホキシドまたはアセトンにより結晶化することを特徴とする、上記項目(13)または(14)記載の結晶の製造方法。

(14B) ジメチルスルホキシドにより結晶化することを特徴とする、上記項目(13)、(14)および(14A)のいずれかに記載の結晶の製造方法。

(14C) 酸により結晶化することを特徴とする、上記項目(13)または(14)記載の結晶の製造方法。

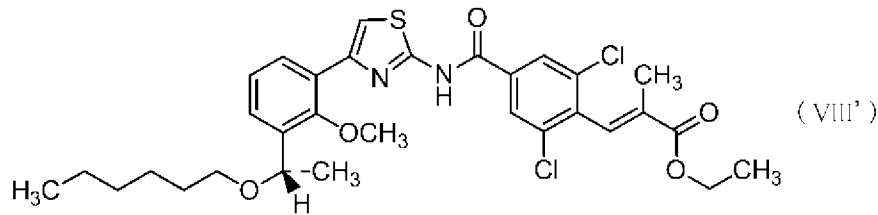
(14D) 酸が塩酸、リン酸、硫酸、安息香酸、ゲンチジン酸、p-トルイル酸、3-クロロ安息香酸または3,5-ジクロロ安息香酸である、上記項

目(13)、(14)および(14C)のいずれかに記載の結晶の製造方法。

(14E)酸が塩酸、安息香酸またはp-トルイル酸である、上記項目(13)、(14)、(14C)および(14D)のいずれかに記載の結晶の製造方法。

(15)化合物(VIII'):

[化23]



またはその付加物の結晶。

(15A)有機不純物の含有量が、2.0重量%以下である、上記項目(15)記載の結晶。

(16)ジメチルスルホキシド付加物の結晶である、上記項目(15)記載の結晶。

(17)粉末X線回折スペクトルにおいて、回折角度(2θ):5.2°±0.2°、10.5°±0.2°、15.8°±0.2°、19.3°±0.2°、24.1°±0.2°にピークを有する、上記項目(16)記載の結晶。

(18)粉末X線回折スペクトルにおいて、回折角度(2θ):5.2°±0.2°、7.0°±0.2°、8.7°±0.2°、10.5°±0.2°、12.3°±0.2°、14.0°±0.2°、15.8°±0.2°、19.3°±0.2°、22.5°±0.2°、24.1°±0.2°にピークを有する、上記項目(16)記載の結晶。

(18A)安息香酸付加物の結晶である、上記項目(15)記載の結晶。

(18B)粉末X線回折スペクトルにおいて、回折角度(2θ):4.7°±0.2°、5.8°±0.2°、6.8°±0.2°、13.6°±0.

2°、20.2° ± 0.2° にピークを有する、上記項目(18A)記載の結晶。

(18C) 粉末X線回折スペクトルにおいて、回折角度(2θ) : 4.7° ± 0.2°、5.8° ± 0.2°、6.8° ± 0.2°、11.7° ± 0.2°、13.6° ± 0.2°、18.3° ± 0.2°、20.2° ± 0.2°、24.0° ± 0.2°、24.3° ± 0.2°、30.1° ± 0.2° にピークを有する、上記項目(18A)記載の結晶。

(18D) p-トルイル酸付加物である、上記項目(15)記載の結晶。

(18E) 粉末X線回折スペクトルにおいて、回折角度(2θ) : 4.5° ± 0.2°、5.9° ± 0.2°、6.8° ± 0.2°、11.8° ± 0.2°、13.6° ± 0.2° にピークを有する、上記項目(18D)記載の結晶。

(18F) 粉末X線回折スペクトルにおいて、回折角度(2θ) : 4.5° ± 0.2°、5.9° ± 0.2°、6.8° ± 0.2°、11.8° ± 0.2°、13.6° ± 0.2°、16.3° ± 0.2°、18.0° ± 0.2°、19.9° ± 0.2°、21.5° ± 0.2°、23.8° ± 0.2° にピークを有する、(18D)記載の結晶。

(18G) 塩酸付加物である、上記項目(15)記載の結晶。

(18H) 粉末X線回折スペクトルにおいて、回折角度(2θ) : 5.6° ± 0.2°、10.8° ± 0.2°、20.5° ± 0.2°、23.7° ± 0.2°、24.8° ± 0.2° にピークを有する、上記項目(18G)記載の結晶。

(18I) 粉末X線回折スペクトルにおいて、回折角度(2θ) : 5.6° ± 0.2°、10.8° ± 0.2°、14.0° ± 0.2°、18.0° ± 0.2°、19.7° ± 0.2°、20.5° ± 0.2°、22.6° ± 0.2°、23.7° ± 0.2°、24.8° ± 0.2°、27.2° ± 0.2° にピークを有する、上記項目(18G)記載の結晶。

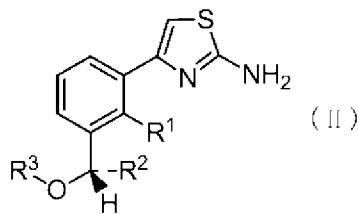
(18J) アセトン付加物である、上記項目(15)記載の結晶。

(18K) 粉末X線回折スペクトルにおいて、回折角度 (2θ) : $6.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $10.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.3^\circ \pm 0.2^\circ$ にピークを有する、上記項目 (18J) 記載の結晶。

(18L) 粉末X線回折スペクトルにおいて、回折角度 (2θ) : $5.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $6.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $10.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $12.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $13.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.3^\circ \pm 0.2^\circ$ にピークを有する、上記項目 (18J) 記載の結晶。

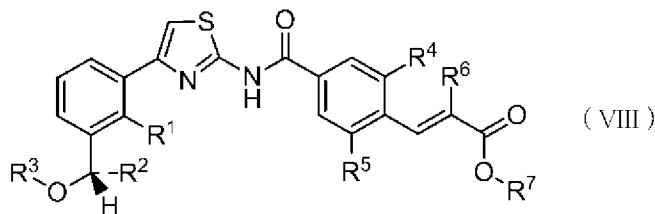
(19) 上記項目 (1) 記載の製造方法により、式 (I I) :

[化24]



(式中、 R^1 は、C1-C3アルキルオキシまたはハロゲン原子； R^2 および R^3 は、各々独立してC1-C8アルキル) で示される化合物の結晶を製造する工程を包含する、式 (V I I I) :

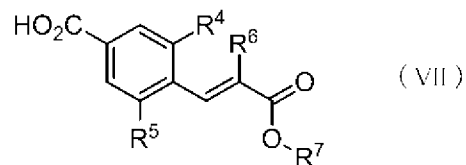
[化25]



(式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は、上記と同義； R^4 および R^5 は、各々独立してハロゲン原子； R^6 および R^7 は、各々独立してC1-C3アルキル) で示される化合物の結晶の製造方法。

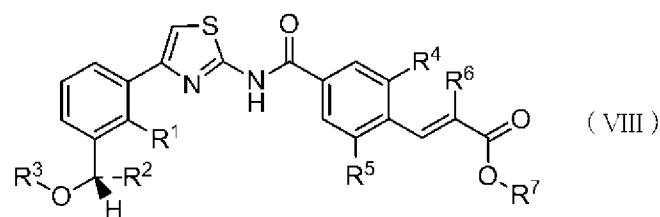
(20) 上記項目 (9) 記載の製造方法により、式 (V I I) :

[化26]



(式中、 R^4 および R^5 は、各々独立してハロゲン原子； R^6 および R^7 は、各々独立してC1-C3アルキル)で示される化合物を製造する工程を包含する、式(VIII)：

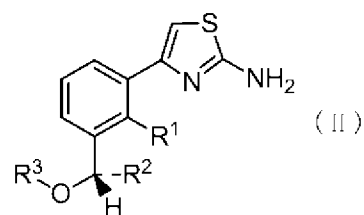
[化27]



(式中、 R^1 は、C1-C3アルキルオキシまたはハロゲン原子； R^2 および R^3 は、各々独立してC1-C8アルキル； R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、上記と同義)で示される化合物の結晶の製造方法。

(21) 上記項目(1)記載の製造方法により、式(II)：

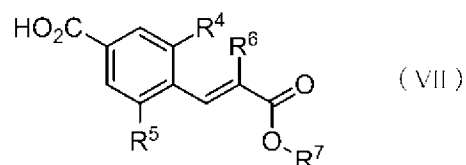
[化28]



(式中、 R^1 は、C1-C3アルキルオキシまたはハロゲン原子； R^2 および R^3 は、各々独立してC1-C8アルキル)で示される化合物の結晶を製造する工程、

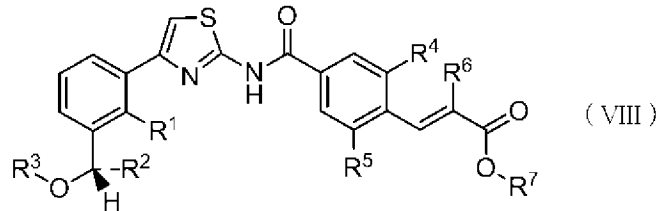
および、上記項目(9)記載の製造方法により、式(VII)：

[化29]



(式中、 R^4 および R^5 は、各々独立してハロゲン原子； R^6 および R^7 は、各々独立してC1-C3アルキル)で示される化合物を製造する工程を包含する、式(VIII)：

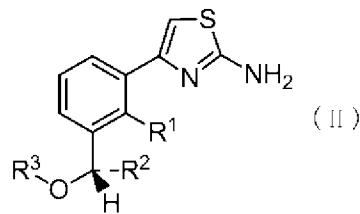
[化30]



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、上記と同義)で示される化合物の結晶の製造方法。

(21A) 上記項目(1)記載の製造方法により、式(II)：

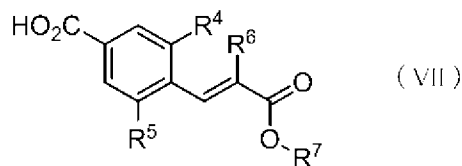
[化31]



(式中、 R^1 は、C1-C3アルキルオキシまたはハロゲン原子； R^2 および R^3 は、各々独立してC1-C8アルキル)で示される化合物の結晶を製造し、

および、上記項目(9)記載の製造方法により、式(VII)：

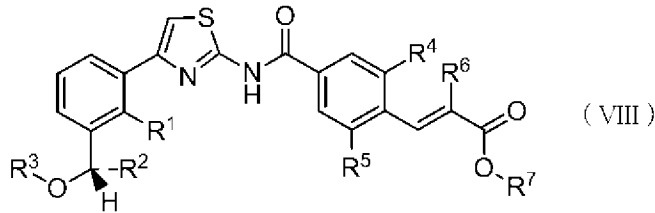
[化32]



(式中、 R^4 および R^5 は、各々独立してハロゲン原子； R^6 および R^7 は、各々独立してC1-C3アルキル)で示される化合物を製造し、得られた式(II)で示される結晶と式(VII)で示される化合物をアミド化反応に付することを特徴とする上記項目(21)記載の製造方法。

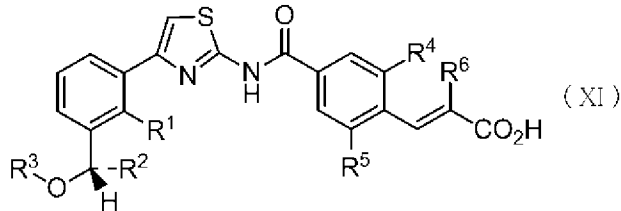
(22) 上記項目(12)、(19)、(20)、(21)および(21A)のいずれかに記載の方法により式(VIII)：

[化33]



(式中、R¹は、C1-C3アルキルオキシまたはハロゲン原子；R²およびR³は、各々独立してC1-C8アルキル；R⁴およびR⁵は、各々独立してハロゲン原子；R⁶およびR⁷は、各々独立してC1-C3アルキル)で示される化合物の結晶を得、得られた式(VIII)で示される化合物の結晶を加水分解することを特徴とする、式(XI)：

[化34]



(式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵およびR⁶は、上記と同義)で示される化合物の結晶の製造方法。

(23) R¹が、メチルオキシであり；

R²が、メチルであり；

R³が、n-ヘキシルであり；

R⁴およびR⁵が、共に塩素原子であり；

R⁶が、メチルであり；かつ

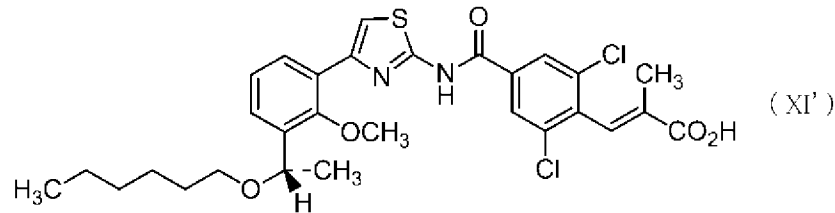
R⁷が、エチルである、上記項目(22)記載の式(XI)で示される化合物の結晶の製造方法。

(24) 式(XI)で示される化合物の結晶の有機不純物の含有量が1.0重量%以下である、上記項目(23)記載の結晶の製造方法。

(25) 式 (X1) で示される化合物の結晶の光学純度が、95% e. e. 以上である、上記項目 (23) または (24) 記載の結晶の製造方法。

(25A) 有機不純物の含有量が1.0重量%以下である、化合物 (X1') :

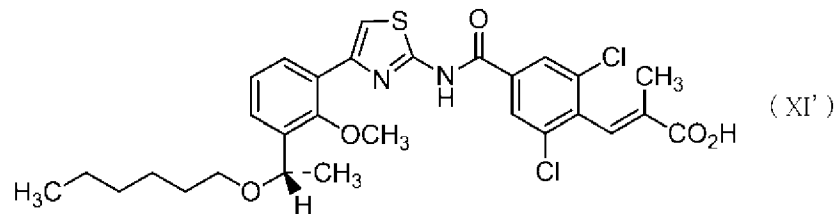
[化35]



の結晶。

(25B) 光学純度が95% e. e. 以上である、化合物 (X1') :

[化36]

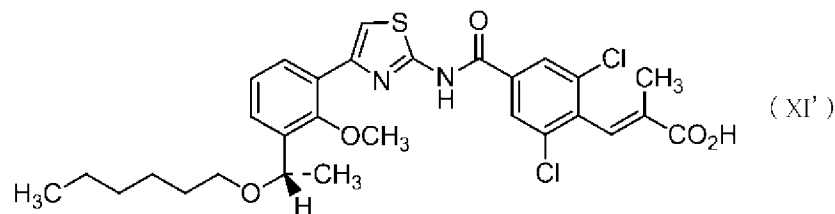


の結晶。

(25C) 式 (X1) で示される化合物の結晶の光学純度が、99% e. e. 以上である、上記項目 (23) または (24) 記載の結晶の製造方法。

(25D) 光学純度が99% e. e. 以上である、化合物 (X1') :

[化37]



の結晶。

[0010] 以下に各用語の意味を説明する。各用語は本明細書中、統一した意味で使用し、単独で用いられる場合も、又は他の用語と組み合わせられて用いられる

場合も、同一の意味で用いられる。

- [0011] 本明細書中、「付加物」とは、塩、共結晶、水和物、溶媒和物、クラスレート、包接化合物、キレート体、錯体を包含する。また、該付加物は、塩、共結晶、水和物、溶媒和物、クラスレート、包接化合物、キレート体および錯体からなる群から選択される1または2以上の付加物を包含する。例えば、塩および溶媒和物の付加物、共結晶および水和物の付加物等を包含する。
- [0012] 「脱離基」とは、ハロゲン原子、p-トルエンスルホニル、トリフルオロメタンスルホニルおよびメタンスルホニルを包含する。例えば、ハロゲン原子が挙げられる。
- [0013] 本明細書中、「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味する。フッ素原子、塩素原子、および臭素原子が好ましい。
- [0014] 本明細書中、「アルキル」とは、炭素原子数1~8の直鎖又は分枝鎖の1価の炭化水素基を包含する。例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、n-ヘキシル、イソヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル等が挙げられる。好ましくは、C1-C6アルキルが挙げられる。さらに好ましくは、C1-C4アルキルが挙げられる。特に炭素数を指定した場合は、その数の範囲の炭素数を有する「アルキル」を意味する。
- [0015] 本明細書中、「アルキルオキシ」としては、メチルオキシ、エチルオキシ、n-プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、n-ブチルオキシ、イソブチルオキシ、sec-ブチルオキシ、tert-ブチルオキシ、n-ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、2-ペンチルオキシ、3-ペンチルオキシ、n-ヘキシルオキシ、イソヘキシルオキシ、2-ヘキシルオキシ、3-ヘキシルオキシ、n-ヘプチルオキシ、n-オクチルオキシ等が挙げられる。好ましくは、C1-C6アルキルオキシが挙げられる。さらに好ましくは、C1-C4アルキルオキシが挙げられる。特に炭素数を指定した場合は、その

数の範囲の炭素数を有する「アルキルオキシ」を意味する。

- [0016] 本明細書中、「非極性溶媒」とは次のように定義される。ある分子の中の電荷が、その分子が永久双極子モーメントを持たないように分布している時、この分子を非極性分子という。そのような分子からなる液体を溶媒として用いるとき、これを非極性溶媒という。（生化学辞典、第3版参照）例えば、炭化水素、芳香族炭化水素が挙げられ、ヘキサン（例：シクロヘキサン、*n*-ヘキサン）、ヘプタン（例：*n*-ヘプタン）、テトラクロロメタン、トルエン、キシレン、ベンゼン、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、ジオキサン等が挙げられる。例えば、ヘキサン（例：シクロヘキサン、*n*-ヘキサン）、ヘプタン、トルエン、キシレンが挙げられる。
- [0017] 本明細書中、「結晶化する」とは、反応後の溶液から結晶が析出する場合、および反応後の後処理で得られた粗結晶を適当な溶媒に溶解し、該溶媒から結晶が析出する場合を包含する。
- [0018] 本明細書中、「有機不純物」とは、製造工程に由来する不純物を包含する。製造工程で副生する不純物、および製造工程の出発物質に包含されていた不純物を意味する。
- [0019] 本明細書中、「連続的に行う」とは、式(V)で示される化合物と、ホルミル化試薬として、*N*-ホルミルモルホリン、*N*-ホルミルピペリジンまたは*N,N*-ジメチルホルムアミドを反応させる工程で得られる生成物を単離することなく、式(VI)で示される化合物と反応させることを意味する。
- [0020] 本明細書中、「式(II)で示される化合物」、「化合物(II')」、「式(VII)で示される化合物」、「化合物(VII')」、「式(VIII)で示される化合物」、「化合物(VIII')」、「式(XI)で示される化合物」および「化合物(XI')」は、塩を形成していてもよい。例えば、該化合物とアルカリ金属（例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム等）、アルカリ土類金属（例えば、カルシウム、バリウム等）、マグネシウム、遷移金属（例えば、亜鉛、鉄等）、アンモニア、有機塩基（例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、エタノー

ルアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、メグルミン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、ピリジン、ピコリン、キノリン等) およびアミノ酸との塩、または無機酸 (例えば、塩酸、硫酸、硝酸、炭酸、臭化水素酸、リン酸、ヨウ化水素酸等)、および有機酸 (例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、乳酸、酒石酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、マンデル酸、グルタル酸、リンゴ酸、安息香酸、フタル酸、アスコルビン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸等) との塩が挙げられる。特に塩酸、硫酸、リン酸、酒石酸、メタンスルホン酸との塩等が挙げられる。これらの塩は、通常行われる方法によって形成させることができる。

[0021] また、前記化合物は溶媒和物を形成していてもよい。例えば、溶媒和物 (例えば、水和物等) および/または結晶多形を形成する場合があります、本発明はそのような各種の溶媒和物および結晶多形も包含する。「溶媒和物」は、該化合物に対し、任意の数の溶媒分子 (例えば、水分子等) と配位していてもよい。該化合物またはその塩を、大気中に放置することにより、水分を吸収し、吸着水が付着する場合や、水和物を形成する場合がある。また、該化合物またはその塩を、再結晶することでそれらの結晶多形を形成する場合がある。

[0022] 式 (1) で示される化合物において、 X^1 としては、ハロゲン原子が挙げられる。例えば、塩素原子が挙げられる。

R^1 としては、C1-C3アルキルオキシが挙げられる。例えば、C1アルキルオキシ (メチルオキシ) が挙げられる。

R^2 としては、C1-C8アルキルが挙げられる。例えば、C1アルキル (メチル) が挙げられる。

R^3 としては、C1-C8アルキルが挙げられる。例えば、C6アルキル (ヘキシル) が挙げられる。

[0023] 式 (11) で示される化合物において、 R^1 としては、C1-C3アルキルオキシが挙げられる。例えば、C1アルキルオキシ (メチルオキシ) が挙げ

られる。

R^2 としては、C1-C8アルキルが挙げられる。例えば、C1アルキル（メチル）が挙げられる。

R^3 としては、C1-C8アルキルが挙げられる。例えば、C6アルキル（ヘキシル）が挙げられる。

[0024] 式(V)で示される化合物において、 R^4 としては、ハロゲン原子が挙げられる。例えば、塩素原子が挙げられる。

R^5 としては、ハロゲン原子が挙げられる。例えば、塩素原子が挙げられる。

[0025] 式(VI)で示される化合物において、 R^6 としては、C1-C3アルキルが挙げられる。例えば、C1アルキル（メチル）が挙げられる。

R^7 としては、C1-C3アルキルが挙げられる。例えば、C2アルキル（エチル）が挙げられる。

R^8 としては、C1-C3アルキルが挙げられる。例えば、C2アルキル（エチル）が挙げられる。

[0026] 式(VII)で示される化合物において、 R^4 としては、ハロゲン原子が挙げられる。例えば、塩素原子が挙げられる。

R^5 としては、ハロゲン原子が挙げられる。例えば、塩素原子が挙げられる。

R^6 としては、C1-C3アルキルが挙げられる。例えば、C1アルキル（メチル）が挙げられる。

R^7 としては、C1-C3アルキルが挙げられる。例えば、C2アルキル（エチル）が挙げられる。

[0027] 式(VIII)で示される化合物において、 R^1 としては、C1-C3アルキルオキシが挙げられる。例えば、C1アルキルオキシ（メチルオキシ）が挙げられる。

R^2 としては、C1-C8アルキルが挙げられる。例えば、C1アルキル（メチル）が挙げられる。

R^3 としては、C1-C8アルキルが挙げられる。例えば、C6アルキル（ヘキシル）が挙げられる。

R^4 としては、ハロゲン原子が挙げられる。例えば、塩素原子が挙げられる。

R^5 としては、ハロゲン原子が挙げられる。例えば、塩素原子が挙げられる。

R^6 としては、C1-C3アルキルが挙げられる。例えば、C1アルキル（メチル）が挙げられる。

R^7 としては、C1-C3アルキルが挙げられる。例えば、C2アルキル（エチル）が挙げられる。

[0028] 式(X1)で示される化合物において、 R^1 としては、C1-C3アルキルオキシが挙げられる。例えば、C1アルキルオキシ（メチルオキシ）が挙げられる。

R^2 としては、C1-C8アルキルが挙げられる。例えば、C1アルキル（メチル）が挙げられる。

R^3 としては、C1-C8アルキルが挙げられる。例えば、C6アルキル（ヘキシル）が挙げられる。

R^4 としては、ハロゲン原子が挙げられる。例えば、塩素原子が挙げられる。

R^5 としては、ハロゲン原子が挙げられる。例えば、塩素原子が挙げられる。

R^6 としては、C1-C3アルキルが挙げられる。例えば、C1アルキル（メチル）が挙げられる。

発明の効果

[0029] 化学純度および／または光学純度の高い、式(11)で示される化合物および式(V111)で示される化合物の結晶を製造することができる。

また、式(V)で示される化合物のホルミル化反応の工程、および得られた生成物と式(V1)で示される化合物とのホーナー・ワズワース・エモン

ズ反応 (Horner-Wadsworth-Emmons reaction) の工程を、実質上の一工程として連続的に行うことができる。

さらには、化合物 (V I I I') およびその付加物の結晶を製造することができる。

上記により、化学純度および／または光学純度の高い、式 (X I) で示される化合物または化合物 (X I')、およびそれらの結晶を製造することができる。

図面の簡単な説明

- [0030] [図1]化合物 (V I I I') の結晶の粉末X線回折パターンを示す。
- [図2]化合物 (I I') の結晶の粉末X線回折パターンを示す。
- [図3]化合物 (I I') の粗結晶の光学純度を測定したHPLCを示す。
- [図4]エタノール／水系による再結晶後の化合物 (I I') の結晶の光学純度を測定したHPLCを示す。
- [図5]トルエン／ヘプタン系による再結晶後の化合物 (I I') の結晶の光学純度を測定したHPLCを示す。
- [図6]化合物 (I I') の粗結晶のHPLCを示す。
- [図7]エタノール／水系による再結晶後の化合物 (I I') の結晶のHPLCを示す。
- [図8]トルエン／ヘプタン系による再結晶後の化合物 (I I') の結晶のHPLCを示す。
- [図9]化合物 (V I I I I') のDMSO付加物結晶の粉末X線回折パターンを示す。
- [図10]化合物 (V I I I I') のDMSO付加物結晶のTG/DTA分析結果を示す。
- [図11]化合物 (V I I I I') の抽出液のHPLCチャートを示す。
- [図12]化合物 (V I I I I') の抽出液のHPLCのピークテーブルを示す。
- [図13]化合物 (V I I I I') のDMSO付加物結晶のHPLCチャートを示す。

[図14]化合物（V I I I'）のDMSO付加物結晶のHPLCのピークテーブルを示す。

[図15]化合物（X I'）の結晶の粉末X線回折パターンを示す。

[図16]化合物（V I I I'）のアセトン付加物結晶の粉末X線回折パターンを示す。

[図17]化合物（V I I I'）のアセトン付加物結晶のTG/DTA分析結果を示す。

[図18]化合物（V I I I'）の塩酸付加物結晶の粉末X線回折パターンを示す。

[図19]化合物（V I I I'）の塩酸付加物結晶のTG/DTA分析結果を示す。

[図20]化合物（V I I I'）の安息香酸付加物結晶の粉末X線回折パターンを示す。

[図21]化合物（V I I I'）の安息香酸付加物結晶のTG/DTA分析結果を示す。

[図22]化合物（V I I I'）のp-トルイル酸付加物結晶の粉末X線回折パターンを示す。

[図23]化合物（V I I I'）のp-トルイル酸付加物結晶のTG/DTA分析結果を示す。

[図24]化合物（V I I I'）のアセトン付加物結晶のHPLCチャートを示す。

[図25]化合物（V I I I'）のアセトン付加物結晶のHPLCのピークテーブルを示す。

[図26]化合物（V I I I'）の塩酸付加物結晶のHPLCチャートを示す。

[図27]化合物（V I I I'）の塩酸付加物結晶のHPLCのピークテーブルを示す。

[図28]化合物（V I I I'）の安息香酸付加物結晶のHPLCチャートを示す。

[図29]化合物（V I I I'）の安息香酸付加物結晶のHPLCのピークテーブルを示す。

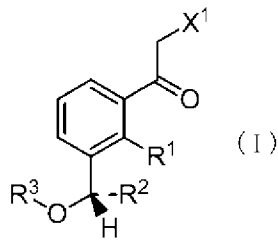
[図30]化合物（V I I I'）のp-トルイル酸付加物結晶のHPLCチャートを示す。

[図31]化合物（V I I I'）のp-トルイル酸付加物結晶のHPLCのピークテーブルを示す。

発明を実施するための形態

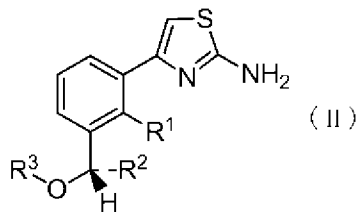
[0031] 本発明は、式（I）：

[化38]



（式中、X¹は、脱離基；R¹は、C1-C3アルキルオキシまたはハロゲン原子；R²およびR³は、各々独立してC1-C8アルキル）で示される化合物をチオウレアと反応させ、式（II）：

[化39]



（式中、R¹、R²およびR³は上記と同義）で示される化合物を得る工程を包含する。

出発化合物の式（I）で示される化合物は、特許文献23の記載の方法に従い製造することができる。

溶媒としては、反応を阻害しない限り特に限定はされないが、メタノール、エタノール、イソプロパノール、トルエン、キシレン等が挙げられる。例えば、エタノールとトルエンの混合溶媒を用いることができる。

反応温度は、通常、室温から溶媒が還流する温度の範囲で実施される。例えば、50℃～100℃の範囲で行うことができる。

式(1)で示される化合物に対して、チオウレアの使用量は、通常、1.0～5.0当量、例えば、1.5～3.0当量を使用すればよい。

本発明は、得られた上記式(11)で示される化合物を、結晶化する工程を包含する。

結晶化に用いる溶媒としては、非極性溶媒を用いることができる。例えば、トルエン、キシレン、ヘプタン、ヘキサン等が挙げられる。該溶媒は、単独溶媒および混合溶媒として用いることができる。例えば、トルエンまたはキシレンから選択される1または2の溶媒、および、ヘプタンまたはヘキサンから選択される1または2の溶媒の混合溶媒を用いることができる。例えば、トルエンおよびヘプタンの混合溶媒、トルエンおよびヘキサンの混合溶媒、キシレンおよびヘプタンの混合溶媒、ならびにキシレンおよびヘキサンの混合溶媒を用いることができる。好ましくは、トルエンおよびヘプタンの混合溶媒を用いることができる。

AおよびBの混合溶媒と記載した場合、結晶化に影響を与えない限り、AおよびB以外の溶媒を少量含んでもよい。

結晶化に混合溶媒を用いる場合には、溶媒の添加順序は特に限定されない。例えば、得られた粗結晶を良溶媒に溶解させた後に、貧溶媒を添加して結晶を析出させてもよい。また、例えば、得られた粗結晶を良溶媒と貧溶媒を含む混合溶媒に溶解させた後に、貧溶媒を添加して結晶を析出させてもよい。

結晶化に用いる溶媒量の比率は特に限定されない。トルエンまたはキシレンから選択される1または2の溶媒の体積を v (mL)としたとき、ヘプタンまたはヘキサンから選択される1または2の溶媒量は、例えば約 $1.5v$ (mL)～ $1v$ (mL)、約 $1.1v$ (mL)～ $4v$ (mL)、約 $9v$ (mL)～ $4v$ (mL)、約 $7v$ (mL)～ $5v$ (mL)、約 $6v$ (mL)が挙げられる。トルエンおよびヘプタンの混合溶媒、トルエンおよびヘキサンの混合

溶媒、キシレンおよびヘプタンの混合溶媒、ならびにキシレンおよびヘキサンの混合溶媒の比率も前記と同様である。

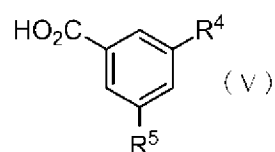
晶析温度は、結晶化を阻害しない限り特に限定はされないが、例えば、0℃～30℃の範囲で行うことができる。好ましくは、15℃～25℃の範囲で行うことができ、より好ましくは、20℃で行うことができる。

また、本発明は、該結晶化工程により、有機不純物を除去することができる。該有機不純物としては、出発原料である式(1)で示される化合物中に存在する有機不純物が、チオウレアと反応して生成した副生成物を包含する。例えば、有機不純物Aおよび有機不純物Bが挙げられる。

さらに、該結晶化工程により、高い光学純度を有する化合物(11')を製造することができる。例えば、該結晶化工程により、化合物(11')中に存在する有機不純物を1.5重量%以下に除去することができる。また、光学純度が97% e. e. 以上の化合物(11')を製造することができる。例えば、光学純度が99% e. e. 以上の化合物(11')を製造することができる。

次に、本発明は、塩基の存在下、式(V)：

[化40]



(式中、R⁴およびR⁵は、各々独立してハロゲン原子)

で示される化合物と、ホルミル化試薬として、N-ホルミルモルホリン、N-ホルミルピペリジンまたはN,N-ジメチルホルムアミドを反応させる工程を包含する。

出発化合物の式(V)で示される化合物は、市販品を用いることができる。

溶媒としては、反応を阻害しない限り特に限定はされないが、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、シクロペンチルメチルエーテル、ジ

エチルエーテル、メチル *tert*-ブチルエーテル、ジクロロメタン、トルエン、キシレンが挙げられる。例えば、1, 2-ジメトキシエタンが挙げられる。

反応温度は、通常、 -78°C ～室温の範囲で実施される。例えば、 -78°C ～ 5°C の範囲、より望ましくは、 -78°C ～ -30°C の範囲で行うことができる。

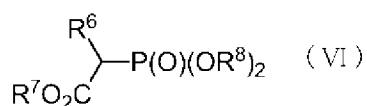
塩基としては、LDA、KHMDs、LHMDs、*n*-ブチルリチウムまたはフェニルリチウムが挙げられる。例えば、LDAが挙げられる。式(V)で示される化合物に対して、塩基は、2.0～5.0当量、例えば2.5～3.5当量を使用すればよい。

ホルミル化試薬としては、*N*-ホルミルモルホリン、*N*-ホルミルピペリジンまたは*N,N*-ジメチルホルムアミドが挙げられる。例えば、*N*-ホルミルモルホリンまたは*N*-ホルミルピペリジンが挙げられる。例えば、*N*-ホルミルモルホリンが挙げられる。

式(V)で示される化合物に対して、*N*-ホルミルモルホリン、*N*-ホルミルピペリジンまたは*N,N*-ジメチルホルムアミドの使用量は、通常、2.0～5.0当量、例えば2.5～3.5当量を使用すればよい。

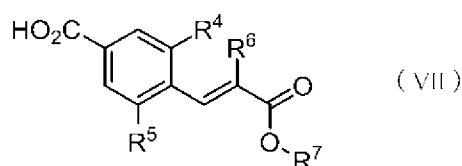
また、本工程は、上記工程の生成物に、式(VI)：

[化41]



(式中、 R^6 および R^7 は、各々独立してC1-C3アルキル； R^8 は、各々独立してC1-C3アルキル)で示される化合物を反応させる工程を、実質上の一工程として連続的に行うことを特徴とする、式(VII)：

[化42]



(式中、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、上記と同義)で示される化合物の製造方法を包含する。

式(VI)で示される化合物は、市販品を用いることができる。

反応温度は、通常、 -78°C ~室温の範囲で実施される。例えば、 -10°C ~ 10°C の範囲で行うことができる。

式(V)で示される化合物に対して、式(VI)で示される化合物は、1.0~5.0当量、例えば1.2~2.0当量を使用すればよい。

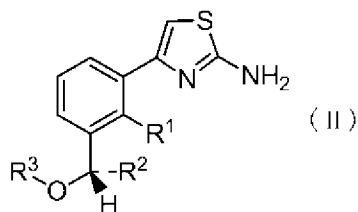
通常、式(V)で示される化合物とN-ホルミルモルホリンを反応させる工程(ホルミル化反応)は、非特許文献2に記載されているように、後処理で酸を加えてホルミル化合物を製造する。しかしながら、本発明は、ホルミル化反応の後、酸を加えることなく、式(VI)で示される化合物とのホーナー・ワズワース・エモンズ反応(Horner-Wadsworth-Emmons reaction)を行い、式(VII)で示される化合物を実質上の一工程として連続的に製造することができる。

特許文献23には、水酸化リチウム・1水和物の存在下、化合物15とトリエチルホスホノプロピオネートとのホーナー・ワズワース・エモンズ反応(Horner-Wadsworth-Emmons reaction)により、化合物13が得られたことが記載されている。しかしながら、該反応において、反応系中の水によって化合物13のカルボン酸エステルが加水分解され、カルボン酸化合物が副生成物として生成することが明らかとなった。

本発明は、水酸化リチウム・1水和物を用いることなくホーナー・ワズワース・エモンズ反応(Horner-Wadsworth-Emmons reaction)が進行し、反応系中に水が存在しないため、副反応のエステル加水分解は起こらないという利点がある。また、通常、ホルミル化およびホーナー・ワズワース・エモンズ反応(Horner-Wadsworth-Emmons reaction)の2段階反応により式(VII)で示される化合物および化合物(VII')を製造するが、本発明は実質上の一工程として連続的に製造できるため、工業製造法として優れている。

さらに本発明は、式 (I I) :

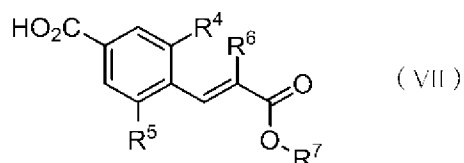
[化43]



(式中、 R^1 は、C 1 - C 3 アルキルオキシまたはハロゲン原子 ; R^2 および R^3 は、各々独立してC 1 - C 8 アルキル)

で示される化合物を、式 (V I I) :

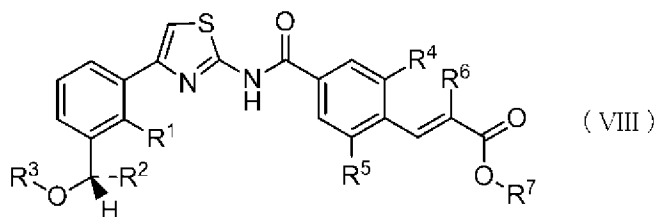
[化44]



(式中、 R^4 および R^5 は、各々独立してハロゲン原子 ; R^6 および R^7 は、各々独立してC 1 - C 3 アルキル)

で示される化合物と反応させ、式 (V I I I) :

[化45]



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、上記と同義) で示される化合物を得る工程を包含する。

溶媒としては、反応を阻害しない限り特に限定はされないが、トルエン、キシレン、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジノン等が挙げられる。例えば、酢酸エチルを用いることができる。

反応温度は、通常、室温~溶媒が還流する温度の範囲で実施される。例え

ば、20℃～70℃の範囲で行うことができる。

式(11)で示される化合物に対して、式(V11)で示される化合物の使用量は、通常、1.0～3.0当量、例えば、1.0～1.3当量を使用すればよい。

アミド化の活性化剤(縮合剤)としては、ジフェノキシリン酸クロリド、塩化チオニル、メタンスルホニルクロリド、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩等が挙げられる。例えば、ジフェノキシリン酸クロリドが挙げられる。式(11)で示される化合物に対して、活性化剤(縮合剤)の使用量は、通常、1.0～5.0当量、例えば、1.0～2.0当量を使用すればよい。

塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、モルホリン、ピリジン等が挙げられる。例えば、トリエチルアミンを用いることができる。式(11)で示される化合物に対して、塩基の使用量は、通常、2.0～6.0当量、例えば、2.0～3.0当量を使用すればよい。

本発明は、得られた上記式(V111)で示される化合物を、結晶化する工程を包含する。

結晶化に用いる溶媒としては、ジメチルスルホキシド、アセトンが挙げられる。例えば、ジメチルスルホキシドを用いることができる。

また、該結晶化には、塩酸、リン酸、硫酸、安息香酸、ゲンチジン酸、p-トルイル酸、3-クロロ安息香酸、3,5-ジクロロ安息香酸等の酸を使用することができる。例えば、塩酸、安息香酸、p-トルイル酸を用いることができる。

また、本発明は、該結晶化工程により、有機不純物を除去することができる。該有機不純物としては、出発原料である式(11)で示される化合物中に存在する有機不純物が、式(V11)で示される化合物と反応して生成した副生成物を包含する。例えば、有機不純物Cが挙げられる。さらに、式(

11) で示される化合物が、式 (V11) で示される化合物中に存在する有機不純物と反応して生成した副生成物を包含する。例えば、有機不純物 D が挙げられる。

加えて、該結晶化工程により、化合物 (V111') の新規な結晶を製造することができる。また、該結晶化工程により、化合物 (V111') 中に存在する有機不純物を、2.0重量%以下に除去することができる。

[0032] 以下に本発明の結晶を特定する方法につき説明する。

特に言及がなければ、本明細書中および特許請求の範囲記載の数値は、およそその値である。数値の変動は、装置キャリブレーション、装置エラー、物質の純度、結晶サイズ、サンプルサイズ、その他の因子に起因する。

[0033] 本明細書中で用いる「結晶」とは、秩序だった長い範囲の分子構造を有する物質を意味する。結晶形態の結晶化度は、例えば、粉末X線回折、水分吸着、示差、熱量分析、溶液比色、溶解特性を含めた多くの技術によって測定することができる。

[0034] 一般に結晶性有機化合物は、3次元空間に周期的に配列された多数の原子よりなる。構造周期性は、通例、ほとんどの分光学的プローブ（例えば、X線回折、赤外スペクトル、ラマンスペクトルおよび固体NMR）によって明確に区別可能な物理的特性を発現する。

中でも粉末X線回折 (XRPD) は、固体の結晶性を測定するための最も感度の良い分析法のうちの1つである。X線が結晶に照射されると、結晶格子面で反射し、互いに干渉しあい、ブラッグ則によって予測される条件を満たす方向の回折線のみ強度が増大し、それ以外は打ち消しあって観測されない。一方、非晶質固体については広範囲の秩序だった回折線は認められない。非晶質固体は、通常、反復する結晶格子の広い範囲の秩序が不存在であるため、ハローパターンと呼ばれるブロードなXRPDパターンを示す。

[0035] 本出願で開示する化合物 (11') の結晶、化合物 (X1') の結晶、および化合物 (V111') またはその付加物の結晶は、粉末X線回折プロフィールを有する。例えば、化合物 (V111') のジメチルスルホキシド付

加物の場合、特徴的な回折ピークの存在によって結晶体を特定することができる。本明細書中で用いる特徴的な回折ピークは、観察された回折パターンから選択されるピークである。好ましくは、特徴的なピークは、回折パターンにおける約20本、より好ましくは約10本、最も好ましくは約5本から選択される。

[0036] 一般に、粉末X線回折における回折角度 (2θ) は $\pm 0.2^\circ$ の範囲内で誤差が生じ得るので、上記の回折角度の値は $\pm 0.2^\circ$ 程度の範囲内の数値も含むものとして理解される必要がある。したがって、粉末X線回折におけるピークの回折角度が完全に一致する結晶だけでなく、ピークの回折角度が $\pm 0.2^\circ$ 程度の誤差で一致する結晶も本発明に含まれる。

[0037] 一般に、後述の表及び図において表示されるピークの相対強度は、多くの因子、例えばX線ビームに対する結晶の配向効果、分析される物質の純度又はサンプルの結晶化度によって変動し得ることが知られている。また、ピーク位置についても、サンプル高の変動に基づいてシフトし得る。さらに、異なる波長を使用して測定するとブラッグ式 ($n\lambda = 2d\sin\theta$) に従って異なるシフトが得られるが、このような別の波長の使用により得られる別のXRPDパターンも、本発明の範囲に含まれる。

[0038] 上記の製造方法で生成される、化合物 (I I') の結晶、化合物 (X I') の結晶、および化合物 (V I I') またはその付加物の結晶は、安定で、上記の製造工程を行う上でまたは化合物 (X I') を有効成分として含有する医薬組成物を製造する上で取り扱いやすく、また高純度であることから、医薬組成物を製造するために有用な結晶である。

[0039] 本発明の結晶体は熱分析の手法によっても特定することができる。

ここでTG/DTA (示差熱重量同時測定) は、熱分析の主要な測定方法のひとつであって、原子・分子の集合体としての物質の重量および熱的性質を測定する方法である。

TG/DTAは医薬活性成分の温度または時間に係る重量および熱量の変化を測定する方法であり、得られたデータを温度または時間に対してプロット

することにより、TG（熱重量）およびDTA（示差熱）曲線が得られる。TG／DTA曲線より、医薬活性成分の分解、脱水、酸化、還元、昇華、蒸発に関する重量および熱量変化の情報を得ることができる。

TG／DTAにおいて、「融点」とは、オンセット温度をいう。

TG／DTAについて、観察される温度、重量変化は、温度変化速度ならびに用いる試料調製技法および特定の装置に依存し得ることが知られている。結晶の同一性の認定においては、全体的なパターンが重要であり、測定条件によって多少変化し得る。

[0040] 化合物（X I'）を含有する医薬組成物は、優れたトロンボポエチン受容体アゴニスト活性を示し、血小板減少症（造血幹細胞移植（骨髄移植等）等後の血小板減少、化学療法後、再生不良性貧血、骨髄異形成症候群、特発性血小板減少性紫斑病等の後天性血小板減少症、トロンボポエチン欠損症等の先天性血小板減少症、ウイルス肺炎（C型肝炎等）、その他の肝疾患（肝硬変等））等の血小板数の異常を伴う血液疾患の病態に対する薬剤（血小板産生調節剤）、として使用しうる。造血器腫瘍、固形腫瘍等に対する抗癌剤投与による血小板数の異常の治療及び／又は予防に対して使用することができる。心血管系（心臓血管等）等の外科手術時の血小板減少の治療及び／又は予防に対して使用することができる。

本医薬組成物を、上記の疾患の治療を目的としてヒトに投与する場合は、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、丸剤、液剤等として経口的に、又は注射剤、坐剤、経皮吸収剤、吸入剤等として非経口的に投与することができる。また、本化合物の有効量にその剤型に適した賦形剤、結合剤、湿潤剤、崩壊剤、滑沢剤等の医薬用添加剤を必要に応じて混合し、医薬製剤とすることができる。注射剤の場合には、適当な担体と共に滅菌処理を行って製剤とする。

投与量は疾患の状態、投与ルート、患者の年齢、又は体重によっても異なるが、成人に経口で投与する場合、通常0.01～100mg/kg/日であり、好ましくは0.02～10mg/kg/日であり、0.05～5mg/kg/日が

最も好ましい。

[0041] 本発明を以下の実施例によりさらに詳しく説明する。これらは本発明を限定するものではない。数値（例えば、量、温度など）に関して正確性を保証する努力をしているが、いくらかの誤差および偏差は考慮されるべきである。特に示さなければ、%は成分の重量%および組成物の全重量の重量%である。圧力は大気圧かまたはそれに近い圧力である。

本明細書で使用する他の略語は以下のように定義される：

g : グラム

L : リットル

mg : ミリグラム

mL : ミリリットル

LDA : リチウムジイソプロピルアミド

DMSO : ジメチルスルホキシド

HPLC : 高速液体クロマトグラフィー

[0042] (粉末X線回折パターンの測定)

各実施例で得られた結晶の粉末X線回折測定は、日本薬局方の一般試験法に記載された粉末X線回折測定法に従い、以下の測定条件で行った。

粉末X線回折パターンについては、生データを図として示した。さらに、平滑化、バックグラウンド除去および $K\alpha$ 除去を行い、解析したデータを表として示した。

(装置)

リガク社製 R I N T - T T R I I I

(操作方法)

試料について、以下の条件で測定を行った。

測定法 : 反射法

光源の種類 : C u 管球

使用波長 : C u $K\alpha$ 線

管電流 : 3 0 0 m A

管電圧：50kV

試料プレート：アルミニウム

X線の入射角：4°

[0043] (TG/DTAデータの測定)

各実施例で得られた各結晶約5mgを量り、アルミニウムパンにつめ、開放系にて測定した。測定条件は以下のとおりである。

(測定条件)

装置：日立ハイテクサイエンス社製TG/DTA7200

測定温度範囲：30°C–250°C

昇温速度：10°C/分

[0044] (NMR測定)

NMRデータを示す場合は、測定した全てのピークを記載していない場合が存在する。

[0045] (HPLC測定)

(メソッドA)

カラム：CHIRALCEL OJ-H, 4.6mm×250mm, 5μm (ダイセル化学工業)

流速：1.0mL/分

UV検出波長：284nm

移動相：HPLC用アセトニトリル/ジエチルアミン混液 (1000:1)

(メソッドB)

カラム：Unison UK-C18, φ4.6×100 mm, 3 μm (Imtakt)

流量：毎分1.0 mL

UV検出波長：265nm

移動相A：トリフルオロ酢酸試液/液体クロマトグラフィー用アセトニトリル混液 (13:7)

移動相B：液体クロマトグラフィー用アセトニトリル

面積測定範囲：試料注入後約50分間

グラジエントプログラムを表1に示す。

[表1]

注入後の時間 (分)	移動相A (vol %)	移動相B (vol %)
0~5	100	0
5~35	100→45	0→55
35~50	45	55
50~50.01	45→100	55→0
50.01~60	100	0

(メソッドC)

カラム : Unison UK-C18, ϕ 4.6×100 mm, 3 μ m (Imtakt)

流量 : 毎分1.0 mL

UV検出波長 : 248nm

移動相A : トリフルオロ酢酸試液

移動相B : 液体クロマトグラフィー用アセトニトリル

面積測定範囲 : 試料注入後約50分間

グラジエントプログラムを表1に示す。

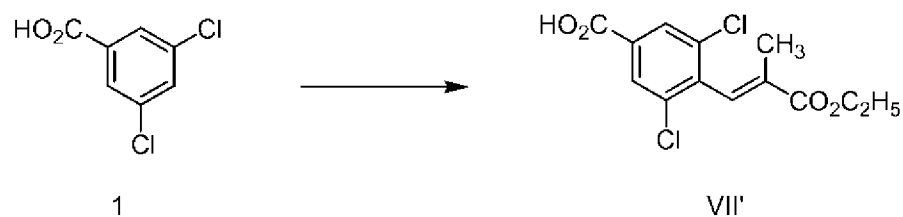
[表2]

注入後の時間 (分)	移動相A (vol %)	移動相B (vol %)
0~7	30	70
7~35	30→5	70→95
35~50	5	95
50~50.01	5→30	95→70
50.01~60	30	70

なお、HPLCの保持時間には、多少の誤差を含むものとして理解される必要がある。

実施例 1

[0046] [化46]



(工程1) 化合物(V11')の合成

窒素雰囲気下、化合物1 (2.00 kg) を1, 2-ジメトキシエタン (28.0 kg) に溶解した。25% LDAテトラヒドロフラン-ヘプタン-エチルベンゼン溶液 (13.20 kg) を-55°Cで1時間かけて滴下し、30分間攪拌した。N-ホルミルモルホリン (3.74 kg) の1, 2-ジメトキシエタン (3.0 kg) 溶液を-55°Cで40分間かけて滴下し、1時間攪拌した。2-ホスホプロパン酸トリエチル (3.74 kg) の1, 2-ジメトキシエタン (3.0 kg) 溶液を0°Cで45分間かけて滴下し、2時間攪拌した。反応液に35%硫酸水溶液 (15.8 kg) を40分間かけて滴下した。水 (16.0 kg) を加え、抽出した。得られた有機層を水 (8.0 kg) で洗浄し、溶媒を減圧留去した。アセトニトリル (16.0 kg) を加え、25°Cで1時間攪拌し、0°Cに冷却して5時間30分間攪拌した。析出した結晶を濾取し、5°Cのアセトニトリル (3.2 kg) で洗浄した。得られた結晶を75°Cでアセトニトリル (16.0 kg) に溶解した。60°Cに冷却し、30分間攪拌した。1時間かけて30°Cまで冷却し、45分間攪拌した。40分間かけて5°Cまで冷却し、3時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、5°Cのアセトニトリル (3.2 kg) で洗浄した。得られた結晶を75°Cでアセトニトリル (13.0 kg) に溶解した。60°Cに冷却し、30分間攪拌した。さらに、1時間かけて30°Cまで冷却し、70分間攪拌した。30分間かけて5°Cまで冷却し、4時間攪拌した。析出した結晶を濾取した。5°Cのアセトニトリル (3.2 kg) で洗浄し、乾燥して化合物 (V11') (1.63 kg、収率51.2%) を得た。

NMR (CDCl₃) δ ppm: 8.07 (s, 2H), 7.47 (s, 1H), 4.32 (q, 2H, J = 7.0 Hz), 1.79 (s, 3H), 1.38 (t, 3H, J = 7.0 Hz)

粉末X線回折の結果を図1および表3に示す。

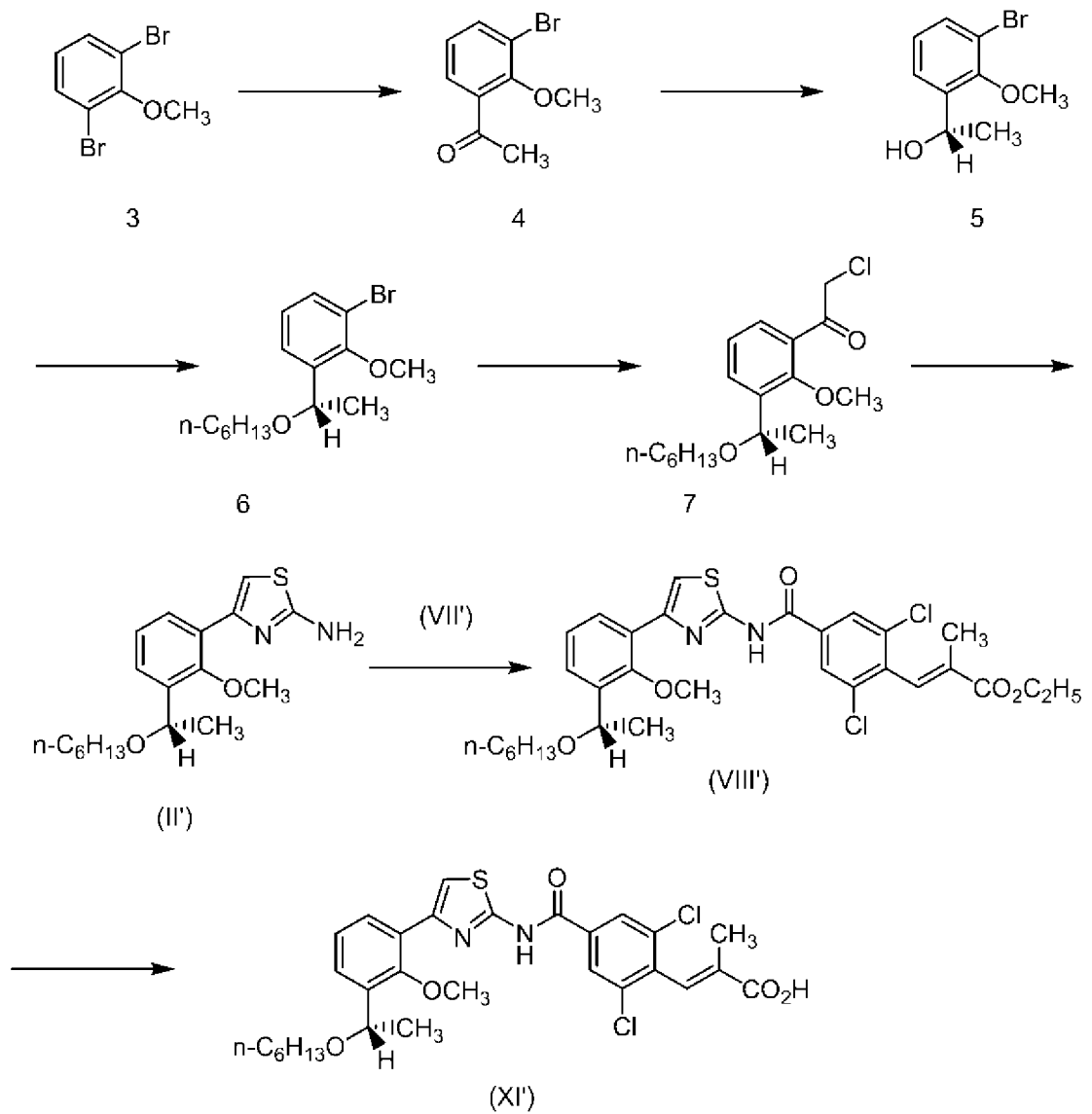
[表3]

2θ	d値	強度	相対強度
8.108	10.8953	56.3	44.3
10.78	8.20055	6.2	4.9
16.257	5.44785	127	100
19.185	4.62239	18.4	14.5
19.968	4.44294	23.9	18.8
22.076	4.02312	4.88	3.8
24.463	3.63573	12.9	10.2
24.801	3.58703	30.1	23.7
26.232	3.39442	15.5	12.2
26.63	3.34461	6.88	5.4
27.294	3.26469	8.86	7
27.871	3.19848	4.55	3.6
30.918	2.88984	5.05	4
31.317	2.85387	10.5	8.3
32.152	2.78163	10.3	8.1
32.84	2.72495	15.6	12.3
34.166	2.62214	3.55	2.8
35.122	2.55297	12.8	10.1
36.042	2.48989	4.74	3.7
37.931	2.37008	13.1	10.3
38.508	2.33593	5.61	4.4
39.028	2.30595	25	19.7

粉末X線回折スペクトルにおいて、回折角度（2θ）：8.1±0.2°，16.3±0.2°，19.2±0.2°，20.0±0.2°，24.8±0.2°，および39.0±0.2°度にピークが認められた。

実施例 2

[0047]（化合物（X1'）の合成）



(工程 2) 化合物 4 の合成

窒素雰囲気下、化合物 3 (3.00 kg) を 1 mol/L イソプロピルマグネシウムクロリドテトラヒドロフラン溶液 (11.40 kg) に 25℃ で 1 時間かけて滴下し、2 時間攪拌した。1 mol/L イソプロピルマグネシウムクロリドテトラヒドロフラン溶液 (0.56 kg) を 25℃ で加え、2 時間攪拌した。反応液に N-メトキシ-N-メチルアセトアミド (1.45 kg) を 25℃ で 40 分間かけて滴下し、80 分間攪拌した。反応液に 7% 塩酸 (9.7 kg) を加え、トルエン (11.0 kg) で抽出した。得られた有機層を水で 2 回 (各 7.5 kg) 洗浄し、溶媒を減圧留去し、化合物 4 (2.63 kg) を得た。

NMR (CDCl₃) δ ppm: 7.69 (dd, 1H, J = 7.7 Hz, J = 1.5 Hz), 7.55 (dd, 1H, J = 7.7 Hz, J = 1.5 Hz), 7.05 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 3.88 (s, 3H), 2.64 (s, 3H)

ppm:

(工程3) 化合物5の合成

窒素雰囲気下、化合物4 (2.63 kg) にクロロ[(1S, 2S)-N-(p-トルエンスルホニル)-1, 2-ジフェニルエタンジアミン] (p-シメン) ルテニウム(II) (28.6 g)、テトラヒドロフラン(1.3 kg) 及びトリエチルアミン(880.0 g) を加えた。ギ酸(570.0 g) を40℃で6時間かけて滴下し、1時間攪拌した。反応液に3.5%塩酸(14.4 kg) を加え、トルエン(13.0 kg) で抽出した。有機層を3.5%塩酸(14.4 kg) 及び水(7.5 kg) で洗浄し、溶媒を減圧濃縮し、化合物5のトルエン溶液(4.44 kg) を得た。

(工程4) 化合物6の合成

窒素雰囲気下、水酸化カリウム(6.03 kg) を水(6.0 kg) に溶解した。溶液に、テトラブチルアンモニウムブロマイド(182.0 g) 及び化合物5のトルエン溶液(4.44 kg) を加えた。1-ブロモヘキサン(2.79 kg) を60℃で1時間かけて滴下し、4時間攪拌した。反応液に水(4.4 kg) を加えて抽出した。得られた有機層を粉末セルロースで濾過し、濾液にトルエン(3.0 kg) 及び水(7.6 kg) を加えて抽出した。有機層から溶媒を減圧留去した。トルエン(7.8 kg) を加えて溶媒を減圧留去する操作を5回繰り返し、化合物6のトルエン溶液(10.0 kg) を得た。

(工程5) 化合物7の合成

窒素雰囲気下、マグネシウム粉(301.0 g)、テトラヒドロフラン(1.3 kg)、トルエン(6.4 kg) 及び1 mol/Lイソプロピルマグネシウムクロリドテトラヒドロフラン溶液(432.0 g) に化合物6のトルエン溶液(0.50 kg) を30℃で加え、2時間攪拌した。化合物6のト

ルエン溶液 (9.50 kg) を 50°C で 3 時間かけて滴下し、2 時間攪拌した。1-ブromoヘキサン (746.0 g) を 50°C で加えて、1 時間攪拌した。2-クロロ-N-メトキシ-N-メチルアセトアミド (1.78 kg) のトルエン (5.3 kg) 溶液を 5°C で 1 時間かけて滴下し、1 時間攪拌した。反応液に 3.7% 塩酸 (16.7 kg) を加え、抽出した。得られた有機層を水 (15.0 kg) で洗浄した後、減圧濃縮し、化合物 7 のトルエン溶液 (8.25 kg) を得た。

(工程 6) 化合物 (11') の合成

窒素雰囲気下、チオウレア (1.03 kg)、エタノール (1.2 kg) 及びトルエン (6.3 kg) に化合物 7 のトルエン溶液 (8.25 kg) を 65°C で 3 時間かけて滴下し、2 時間攪拌した。反応液に 0.7% 塩酸 (30.6 kg) を加えて抽出し、水 (30.0 kg) で 2 回洗浄した。有機層にエタノール (9.5 kg)、ヘプタン (10.0 kg) 及び 3.5% 塩酸 (5.9 kg) を加えて抽出した。得られた水層と 4% 塩酸 (1.5 kg) 及びエタノール (3.5 kg) により有機層から抽出した水層を合併し、ヘプタン (10.0 kg) で洗浄してエタノール (3.1 kg) を加えた。8% 水酸化ナトリウム水溶液 (6.0 kg) を 5°C で 30 分間かけて滴下し、20 分間攪拌した。8% 水酸化ナトリウム水溶液 (5.8 kg) を 5°C で 15 分間かけて滴下した。析出した結晶を濾取し、45% エタノール水溶液 (10.9 kg) 及び水 (15.0 kg) で洗浄した (化合物 (11') の粗結晶)。得られた粗結晶をエタノール (8.1 kg) に 50°C で溶解し、1 時間かけて 10°C まで冷却し、30 分間攪拌した。水 (10.0 kg) を 2 時間かけて滴下し、30 分間攪拌した。析出した結晶を濾取し、50% エタノール水溶液 (7.5 kg) 及び水 (10.0 kg) で洗浄した (エタノール/水系による再結晶後の化合物 (11') の結晶)。得られた結晶をトルエン (1.6 kg) 及びヘプタン (1.3 kg) に 55°C で溶解し、1 時間かけて 20°C まで冷却し、30 分間攪拌した。ヘプタン (6.3 kg) を 30 分間かけて滴下し、15 分間攪拌した。析出した結晶を濾取し、トルエン

(0.3 kg) とヘプタン (2.3 kg) の混合溶媒で洗浄後、乾燥して化合物 (I I') (1.67 kg、収率 44.5%) を得た (トルエン/ヘプタン系による再結晶後の化合物 (I I') の結晶)。

NMR (CDCl₃) δ ppm: 0.84 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.2 - 1.3 (6H, m), 1.35 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.48 (2H, m), 3.25 (2H, m), 3.61 (3H, s), 4.78 (1H, q, J = 6.4 Hz), 6.99 (2H, brs), 7.05 (1H, s), 7.16 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.27 (1H, dd, J = 7.5 Hz, J = 1.8 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 7.6 Hz, J = 1.9 Hz)

粉末 X 線回折の結果を図 2 および表 4 に示す。

[表4]

2θ	d値	強度	相対強度
8.173	10.80873	22	6.3
10.15	8.70733	7.99	2.3
12.044	7.34226	10.3	2.9
12.526	7.06085	29.7	8.5
12.96	6.82519	25.5	7.3
13.633	6.48972	30.2	8.6
15.455	5.72849	22.7	6.5
16.399	5.401	350	100
16.74	5.29166	32.3	9.2
17.319	5.1161	6.26	1.8
17.734	4.99722	6.53	1.9
18.352	4.83027	14.1	4
19.025	4.66083	12	3.4
19.875	4.46344	20.1	5.8
21.323	4.1635	9.66	2.8
21.65	4.10143	12.7	3.6
23.026	3.85932	47.5	13.6
23.32	3.81131	18.6	5.3
24.265	3.66492	56.2	16.1
24.56	3.62162	24.8	7.1
24.944	3.56676	9.41	2.7
25.234	3.52635	7.91	2.3
25.556	3.48265	8.01	2.3
26.107	3.41041	16.8	4.8
26.453	3.36656	26.6	7.6
27.523	3.23813	9.86	2.8
28.638	3.11453	5.91	1.7
29.371	3.03844	5.3	1.5
30.268	2.95039	5.29	1.5
30.78	2.90248	6.06	1.7
32.347	2.76539	7.26	2.1
33.111	2.70324	5.69	1.6
33.774	2.65169	15.2	4.4
35.952	2.49588	14	4
36.615	2.45222	9.01	2.6
36.905	2.43363	11.2	3.2
38.207	2.35362	13.7	3.9
38.784	2.31991	7.98	2.3

粉末X線回折スペクトルにおいて、回折角度（2θ）：12.5±0.2°，13.0±0.2°，13.6±0.2°，16.4±0.2°，23.0±0.2°，24.3±0.2°度にピークが認められた。

上記、化合物（ⅠⅠ'）の粗結晶、エタノール／水系による再結晶後の化合物（ⅠⅠ'）の結晶およびトルエン／ヘプタン系による再結晶後の化合物（ⅠⅠ'）の結晶の光学純度の結果を各々、図3、図4および図5ならびに表5に示す。

[表5]

		ピーク面積	光学純度(%e. e.)
化合物(Ⅱ')の粗結晶	化合物(Ⅱ')-R体	161816	95.28
	化合物(Ⅱ')-S体	6694409	
エタノール／水系による再結晶後	化合物(Ⅱ')-R体	132769	96.14
	化合物(Ⅱ')-S体	6744849	
トルエン／ヘプタン系による再結晶後	化合物(Ⅱ')-R体	18219	99.46
	化合物(Ⅱ')-S体	6758179	

(HPLCは上記メソッドAにて測定した。)

上記表の結果に示す通り、エタノール／水系による再結晶と比較して、トルエン／ヘプタン系による再結晶は、高い光学純度を有する化合物（ⅠⅠ'）の結晶を製造することができる。

次に、上記、化合物（ⅠⅠ'）の粗結晶、エタノール／水系による再結晶後の化合物（ⅠⅠ'）の結晶およびトルエン／ヘプタン系による再結晶後の化合物（ⅠⅠ'）の結晶のHPLCの結果を各々、図6、図7および図8ならびに表6に示す。

[表6]

	有機不純物A	化合物(Ⅱ')	有機不純物B
保持時間(分)	13.3	14.5	28.3
化合物(Ⅱ')の粗結晶	0.15	99.44	0.09
エタノール／水系による再結晶後	0.03	99.80	0.08
トルエン／ヘプタン系による再結晶後	N.D.	99.93	0.04

(単位は、ピーク面積(%)を示す。N. D. は、不検出を示す。HPLCは上記メソッドBにて測定した。)

上記表の結果に示す通り、エタノール／水系による再結晶と比較して、ト

ルエン／ヘプタン系による再結晶は、有機不純物Aおよび有機不純物Bを効率的に除去できることがわかる。

(工程7) 化合物(VIII')のDMSO付加物の合成

窒素雰囲気下、化合物(II') (1.50kg)及び化合物(VII') (1.43kg)に酢酸エチル(17.6kg)及びトリエチルアミン(1.09kg)を順次加え、溶解した。ジフェニルホスホロリデート(1.46kg)を50℃で1時間かけて滴下し、3時間攪拌した。反応液を25℃に冷却し、2.6%塩酸(8.1kg)を加えた後、抽出した。得られた有機層に6.3%水酸化ナトリウム水溶液(3.2kg)及び14%炭酸ナトリウム水溶液(5.2kg)を加え、20分間攪拌した。8.3%塩酸でpH7.5に調整し、抽出した。有機層を4.8%塩化ナトリウム水溶液(11.0kg)で洗浄した。DMSO(16.5kg)を加え、減圧濃縮した。DMSO(5.8kg)を加え、40℃で30分間かけて水(0.9kg)を滴下し、1時間攪拌した。30分間かけて25℃に冷却し、30分間攪拌した。25℃で30分間かけて水(1.4kg)を滴下し、析出した結晶を濾取した。90%DMSO水溶液(10.0kg)及び水(27.0kg)で洗浄後、乾燥して化合物(VIII')のDMSO付加物(2.98kg、収率95.2%)の結晶を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.87 (t, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.20-1.34 (m, 6H), 1.37 (t, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H), 1.44 (d, $J = 6.5\text{Hz}$, 3H), 1.52-1.59 (m, 2H), 1.77 (d, $J = 1.3\text{Hz}$, 3H), 2.62 (s, 6H), 3.28-3.34 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 4.31 (q, $J = 7.1\text{Hz}$, 2H), 4.83 (q, $J = 6.5\text{Hz}$, 1H), 7.16 (t, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 7.40-7.43 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.68 (dd, $J = 7.7, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.92 (d, $J = 1.3\text{Hz}$, 2H), 10.58 (s, 1H).

粉末X線回折の結果を図9および表7に示す。

[表7]

2 θ (°)	d値	強度	相対強度
5.2	16.8509	5233	67
7.0	12.6175	2757	35
8.7	10.1091	1896	24
10.5	8.4182	4446	57
12.3	7.2134	2505	32
14.0	6.3205	1411	18
14.8	5.9887	1837	24
14.9	5.9407	2302	30
15.8	5.6184	7927	100
17.1	5.1811	607	8
17.5	5.0521	1225	16
19.3	4.5952	7284	92
19.7	4.4937	897	12
20.0	4.4359	815	11
21.1	4.2149	800	11
22.2	3.9974	574	8
22.5	3.9518	2357	30
22.9	3.8803	1576	20
23.5	3.7762	947	12
24.1	3.6927	3019	39
24.5	3.6274	1091	14
24.6	3.6129	1554	20
24.9	3.5786	565	8
25.7	3.4582	639	9
26.4	3.3707	547	7
29.6	3.0134	979	13
30.0	2.9781	701	9
39.5	2.2773	718	10

粉末X線回折スペクトルにおいて、回折角度(2 θ): 5.2° ± 0.2°、7.0° ± 0.2°、8.7° ± 0.2°、10.5° ± 0.2°、12.3° ± 0.2°、14.0° ± 0.2°、15.8° ± 0.2°、19.3° ± 0.2°、22.5° ± 0.2° および 24.1° ± 0.2° にピークが認められた。

TG/DTA分析結果を図10に示す。

次に、下記参考例1に記載の濃縮乾固物および上記DMSO付加物結晶のHPLCの結果を各々、図11および図12、図13および図14、ならびに表8に示す。

[表8]

	有機不純物C	有機不純物D	化合物(VIII')	除去率(%)	
				有機不純物C	有機不純物D
保持時間(分)	29.1	29.5	30.8		
濃縮乾固物	0.22	0.04	96.79	-	-
化合物(VIII') DMSO 付加物	0.23	0.02	99.24	除去効果なし	56.23

(単位は、ピーク面積(%)を示す。HPLCは上記メソッドCにて測定した。)

上記表の結果に示す通り、抽出液と比較すると、化合物(VIII')のDMSO付加物の結晶中には、有機不純物Dの残存が少なく、約56%除去できることがわかる。

(工程8)

窒素雰囲気下、化合物(VIII')のDMSO付加物(2.50kg)をエタノール(15.8kg)に溶解した。溶液に24%水酸化ナトリウム水溶液(1.97kg)を45℃で30分間かけて滴下し、3時間攪拌した。反応液を25℃に冷却し、水(20.0kg)及びエタノール(7.8kg)を加えた。18%塩酸(2.61kg)を25℃で30分間かけて滴下し、特許文献23に記載の方法に従って製造した種晶を加えた。3時間攪拌した後、一晩静置した。その後、析出した結晶を濾取し、50%エタノール水溶液(14.2kg)で洗浄後、乾燥して化合物(XI')(1.99kg、収率93.9%)を得た。

NMR (CDCl₃) δ ppm: 0.87 (3H, t, J = 6.8 Hz), 1.2 - 1.4 (6H, m), 1.48 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.52 - 1.64 (2H, m), 1.86 (3H, d, J = 1.4Hz), 3.35 (2H, t, J = 6.7Hz), 3.55 (3H, s), 4.87 (1H, q, J = 6.3 Hz), 7.25 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.41 (1H, s), 7.49 (1H, dd, J = 7.9 Hz, J = 1.6 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 7.5 Hz, J = 1.8 Hz), 7.65 (1H, d, J = 1.4 Hz), 8.33 (2H, s), 13.4 (2H, brs)

粉末X線回折の結果を図15に示す。

[0048] 上記実施例2の工程7と同様にして以下に示す化合物（V I I I'）の各種付加物を製造することができる。

（参考例1）

（化合物（V I I I'）のアセトン付加物結晶の合成）

（工程1）

窒素雰囲気下、化合物（I I'）（10.03 g）及び化合物（V I I'）（9.60 g）にトルエン（43.3 g）及びトリエチルアミン（6.67 g）を順次加え、溶解した。ジフェニルホスホロリデート（8.85 g）を45℃で1時間かけて滴下し、3時間攪拌した。反応液を25℃に冷却し、トルエン（34.6 g）及び2.4%塩酸（54.1 g）を加え、抽出した。得られた有機層に4.4%水酸化ナトリウム水溶液（22.3 g）及び3.3%炭酸ナトリウム水溶液（31.6 g）を加え、抽出した。得られた有機層を4.8%塩化ナトリウム水溶液（74.6 g）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、（化合物（V I I I'））（19.53 g）の濃縮乾固物を得た。

（工程2）

（化合物（V I I I'））（300 mg）を室温下、アセトン（200 μ L）に溶解して5℃で2日間静置した後、析出した結晶を濾別し、氷冷した90%アセトン水溶液で洗浄し、化合物（V I I I'）のアセトン付加物（163.2 mg）の結晶を得た。

粉末X線回折の結果を図16および表9に示す。

[表9]

2 θ (°)	d値	強度	相対強度
5.2	17.0459	3476	14
6.9	12.8002	25716	100
10.4	8.5317	11812	46
12.1	7.3084	2024	8
13.8	6.3933	7151	28
15.0	5.8857	1365	6
15.6	5.6829	22786	89
17.3	5.1157	3663	15
19.1	4.6525	25259	99
20.8	4.2630	2820	11
22.3	3.9868	831	4
22.6	3.9380	3249	13
22.9	3.3736	830	4
23.1	3.8438	999	4
23.9	3.7140	2440	10
24.3	3.6568	12465	49
24.7	3.5957	1461	6
25.6	3.4822	1154	5
26.1	3.4113	2363	10
28.0	3.1818	756	3
28.8	3.0932	628	3
29.7	3.0095	1667	7
33.3	2.6915	892	4
38.6	2.3282	894	4
39.2	2.2963	2123	9

粉末X線回折スペクトルにおいて、回折角度(2 θ): 5.2° ± 0.2°、6.9° ± 0.2°、10.4° ± 0.2°、12.1° ± 0.2°、13.8° ± 0.2°、15.6° ± 0.2°、17.3° ± 0.2°、19.1° ± 0.2°、20.8° ± 0.2° および 24.3° ± 0.2° にピークが認められた。

TG/DTA分析結果を図17に示す。

[0049] (参考例2)

(化合物(VIII'))の塩酸付加物結晶の合成)

上記参考例1の工程1に従って合成した、化合物(VIII')(500mg)を室温下、1mol/L塩化水素-イソプロパノール溶液(0.89mL)に溶解して5℃で4日間静置した。析出した結晶を濾別し、氷冷した

90%アセトニトリル水溶液で洗浄し、化合物（V I I I'）の塩酸付加物（373.0mg）の結晶を得た。

粉末X線回折の結果を図18および表10に示す。

[表10]

2 θ (°)	d値	強度	相対強度
5.6	15.6566	5303	100
8.5	10.4184	561	11
10.0	8.8380	577	11
10.8	8.2002	3915	74
11.4	7.7556	838	16
14.0	6.3026	999	19
18.0	4.9240	1232	24
18.3	4.8545	583	11
19.7	4.4982	2165	41
19.9	4.4491	1585	30
20.5	4.3372	2902	55
21.9	4.0478	665	13
22.6	3.9380	1641	31
22.8	3.8971	1252	24
23.7	3.7542	2836	54
24.8	3.5843	2459	47
25.5	3.4929	875	17
26.0	3.4268	725	14
26.3	3.3858	555	11
27.2	3.2758	1573	30

粉末X線回折スペクトルにおいて、回折角度（2 θ ）：5.6°±0.2°、10.8°±0.2°、14.0°±0.2°、18.0°±0.2°、19.7°±0.2°、20.5°±0.2°、22.6°±0.2°、23.7°±0.2°、24.8°±0.2°および27.2°±0.2°にピークが認められた。

TG/DTA分析結果を図19に示す。

[0050]（参考例3）

（化合物（V I I I'）の安息香酸付加物結晶の合成）

上記参考例1の工程1に従って合成した化合物（V I I I'）（500mg）及び安息香酸（220.9mg）を室温下、アセトニトリル（2.5mL）に溶解して5℃で4日間静置した。析出した結晶を濾別し、氷冷した9

0%アセトニトリル水溶液で洗浄し、化合物（V I I I'）の安息香酸付加物（521.6 mg）の結晶を得た。

粉末X線回折の結果を図20および表11に示す。

[表11]

2 θ (°)	d値	強度	相対強度
4.7	18.9468	6374	41
5.8	15.2251	4543	29
6.8	13.0649	8417	53
10.1	8.7680	1037	7
11.7	7.5317	1846	12
13.6	6.5246	15904	100
13.9	6.3658	2619	17
16.2	5.4735	1265	8
16.6	5.3488	2329	15
18.0	4.9186	1080	7
18.3	4.8492	6076	39
18.6	4.7665	2331	15
20.2	4.3881	12675	80
21.8	4.0735	1414	9
23.2	3.8373	2235	15
23.6	3.7730	1265	8
24.0	3.7048	3695	24
24.3	3.6568	2994	19
25.0	3.5533	1661	11
25.2	3.5283	1722	11
25.5	3.4929	1062	7
26.8	3.3287	1317	9
27.2	3.2758	1860	12
27.4	3.2547	1254	8
29.3	3.0456	1229	8
30.1	2.9626	2721	18
36.3	2.4741	1564	10

粉末X線回折スペクトルにおいて、回折角度（2 θ ）：4.7° ± 0.2°、5.8° ± 0.2°、6.8° ± 0.2°、11.7° ± 0.2°、13.6° ± 0.2°、18.3° ± 0.2°、20.2° ± 0.2°、24.0° ± 0.2°、24.3° ± 0.2° および30.1° ± 0.2° にピークが認められた。

TG/DTA分析結果を図21に示す。

[0051]（参考例4）

(化合物(VIII'))のp-トルイル酸付加物結晶の合成)

上記参考例1の工程1に従って合成した化合物(VIII')(500mg)及びp-トルイル安息香酸(243.6mg)を室温下、アセトニトリル(5.0mL)に溶解して4日間静置した。析出した結晶を濾別し、氷冷した90%アセトニトリル水溶液で洗浄し、化合物(VIII')のp-トルイル酸付加物(588.2mg)の結晶を得た。

粉末X線回折の結果を図22および表12に示す。

[表12]

2 θ (°)	d値	強度	相対強度
4.5	19.4473	9583	100
5.9	14.9672	2067	22
6.8	13.0649	2219	24
9.9	8.8912	822	9
11.8	7.5062	2887	31
13.6	6.5151	7909	83
13.8	6.4210	5851	62
15.9	5.5763	1136	12
16.3	5.4401	2364	25
17.3	5.1157	866	10
18.0	4.9132	3438	36
18.5	4.7920	1492	16
19.7	4.4937	2480	26
19.9	4.4491	3772	40
20.3	4.3667	2523	27
21.5	4.1335	2237	24
21.9	4.0478	832	9
22.6	3.9242	1309	14
23.8	3.7293	3701	39
24.5	3.6333	1137	12
24.8	3.5900	1425	15
25.1	3.5449	1518	16
26.5	3.3582	2469	26
26.7	3.3311	2892	31
27.2	3.2805	1243	13
27.7	3.2133	876	10
30.1	2.9703	765	8
36.6	2.4519	640	7

粉末X線回折スペクトルにおいて、回折角度(2 θ): 4.5° ± 0.2°、5.9° ± 0.2°、6.8° ± 0.2°、11.8° ± 0.2°、1

3. 6° ± 0. 2°、16. 3° ± 0. 2°、18. 0° ± 0. 2°、19. 9° ± 0. 2°、21. 5° ± 0. 2° および 23. 8° ± 0. 2° にピークが認められた。

TG/DTA分析結果を図23に示す。

次に、実施例2の工程7記載の抽出液および上記アセトン付加物結晶、塩酸付加物結晶、安息香酸付加物結晶およびp-トルイル酸付加物結晶のHPLCの結果を各々、図11および図12、図24および図25、図26および図27、図28および図29、図30および図31、ならびに表13に示す。

[表13]

	有機不純物C	有機不純物D	化合物(VIII')	除去率(%)	
				有機不純物C	有機不純物D
保持時間(分)	29.1	29.5	30.8		
濃縮乾固物	0.22	0.04	96.79	-	-
化合物(VIII') アセトン 付加物	0.24	0.02	98.60	除去効果なし	54.64
化合物(VIII') 塩酸 付加物	0.25	0.03	98.90	除去効果なし	27.06
化合物(VIII') 安息香酸 付加物	0.16	0.03	99.44	26.48	22.55
化合物(VIII') p-トルイル酸 付加物	0.18	0.03	99.31	18.93	11.67

(単位は、ピーク面積(%)を示す。HPLCは上記メソッドCにて測定した。)

上記表の結果に示す通り、抽出液と比較すると、化合物(VIII')のアセトン付加物の結晶中および塩酸付加物の結晶中には、有機不純物Dの残存が少なく、各々約55%、約27%除去できることがわかる。また、化合物(VIII')の安息香酸付加物の結晶中には、有機不純物Cおよび有機不純物Dの残存が少なく、各々約26%、約23%除去できることがわかる。さらに、化合物(VIII')のp-トルイル酸付加物の結晶中には、有機不純物CおよびDの残存が少なく、各々約19%、約12%除去できるこ

とがわかる。

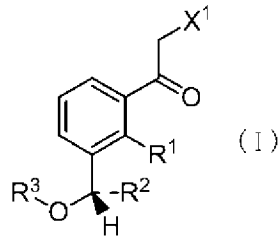
産業上の利用可能性

[0052] 本発明の製造方法は、トロンボポエチン受容体アゴニスト作用を有する光学活性な1,3-チアゾール誘導体を、医薬品として工業的に製造するために有用である。

請求の範囲

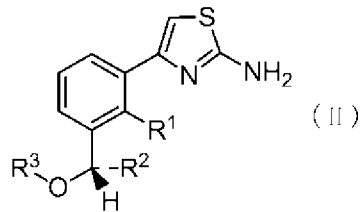
[請求項1] 式 (I) :

[化1]



(式中、X¹は、脱離基；R¹は、C₁－C₃アルキルオキシまたはハロゲン原子；R²およびR³は、各々独立してC₁－C₈アルキル)で示される化合物をチオウレアと反応させ、式 (I I) :

[化2]



(式中、R¹、R²およびR³は上記と同義)で示される化合物を得、得られた上記式 (I I) で示される化合物を結晶化することを特徴とする、式 (I I) で示される化合物の結晶の製造方法。

[請求項2] 非極性溶媒により結晶化することを特徴とする、請求項1記載の結晶の製造方法。

[請求項3] トルエン、キシレン、ヘプタンおよびヘキサンからなる群から1以上選択される非極性溶媒により結晶化することを特徴とする、請求項1または2記載の結晶の製造方法。

[請求項4] トルエンまたはキシレンから選択される1または2の溶媒、および、ヘプタンまたはヘキサンから選択される1または2の溶媒の混合溶媒により結晶化することを特徴とする、請求項1～3のいずれかに記載の結晶の製造方法。

[請求項5] トルエンおよびヘプタンの混合溶媒により結晶化することを特徴とす

る、請求項 1～4 のいずれかに記載の結晶の製造方法。

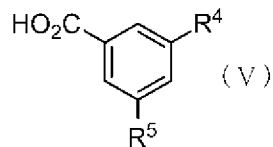
[請求項6] R¹が、メチルオキシであり；
R²が、メチルであり；かつ
R³が、n-ヘキシルである、請求項 1～5 のいずれかに記載の式 (I I) で示される化合物の結晶の製造方法。

[請求項7] 結晶化により、式 (I I) で示される化合物の結晶の有機不純物を 1 . 5 重量%以下に除去することを特徴とする、請求項 6 記載の結晶の製造方法。

[請求項8] 式 (I I) で示される化合物の結晶の光学純度が、97% e. e. 以上である、請求項 6 または 7 記載の結晶の製造方法。

[請求項9] 塩基の存在下、式 (V) :

[化3]

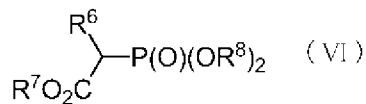


(式中、R⁴およびR⁵は、各々独立してハロゲン原子)

で示される化合物と、ホルミル化試薬として、N-ホルミルモルホリン、N-ホルミルピペリジンまたはN, N-ジメチルホルムアミドを反応させる工程、

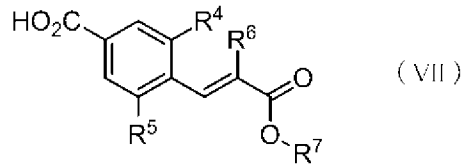
および、上記工程の生成物に、式 (V I) :

[化4]



(式中、R⁶およびR⁷は、各々独立してC1-C3アルキル；R⁸は、各々独立してC1-C3アルキル) で示される化合物を反応させる工程を、実質上の一工程として連続的に行うことを特徴とする、式 (V I I) :

[化5]



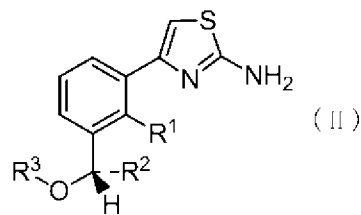
(式中、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、上記と同義)で示される化合物の製造方法。

[請求項10] 塩基がLDA、KHMDs、LHMDs、*n*-ブチルリチウムまたはフェニルリチウムである、請求項9記載の式(VII)で示される化合物の製造方法。

[請求項11] R^4 および R^5 が、共に塩素原子であり；
 R^6 が、メチルであり；かつ
 R^7 が、エチルである、請求項9または10記載の式(VII)で示される化合物の製造方法。

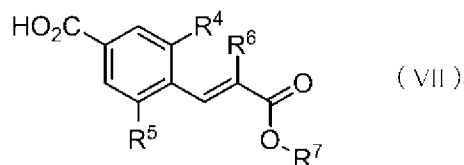
[請求項12] 式(II)：

[化6]



(式中、 R^1 は、C1-C3アルキルオキシまたはハロゲン原子； R^2 および R^3 は、各々独立してC1-C8アルキル)で示される化合物を、式(VII)：

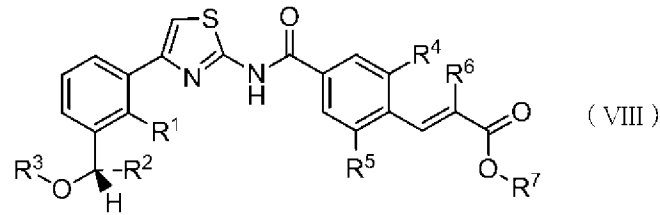
[化7]



(式中、 R^4 および R^5 は、各々独立してハロゲン原子； R^6 および R^7 は、各々独立してC1-C3アルキル)

で示される化合物と反応させ、式 (VIII) :

[化8]



(式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶およびR⁷は、上記と同義)

で示される化合物を得、

得られた上記式 (VIII) で示される化合物を、結晶化することを特徴とする、式 (VIII) で示される化合物の結晶の製造方法。

[請求項13]

R¹が、メチルオキシであり；

R²が、メチルであり；

R³が、n-ヘキシルであり；

R⁴およびR⁵が、共に塩素原子であり；

R⁶が、メチルであり；かつ

R⁷が、エチルである、請求項12記載の式 (VIII) で示される化合物の結晶の製造方法。

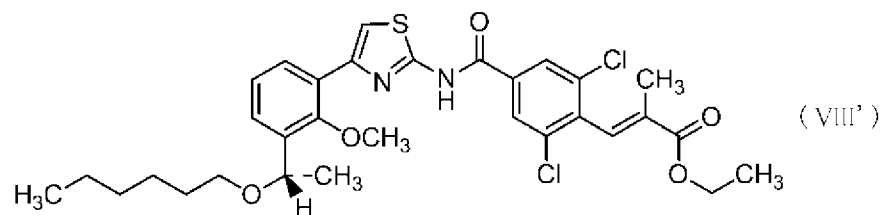
[請求項14]

結晶化により、式 (VIII) で示される化合物の結晶の有機不純物を2.0重量%以下に除去することを特徴とする、請求項13記載の結晶の製造方法。

[請求項15]

化合物 (VIII') :

[化9]



またはその付加物の結晶。

[請求項16]

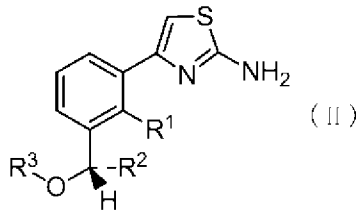
ジメチルスルホキシド付加物の結晶である、請求項15記載の結晶。

[請求項17] 粉末X線回折スペクトルにおいて、回折角度 (2θ) : $5.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $10.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.1^\circ \pm 0.2^\circ$ にピークを有する、請求項16記載の結晶。

[請求項18] 粉末X線回折スペクトルにおいて、回折角度 (2θ) : $5.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $7.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $8.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $10.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $12.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $14.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $22.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.1^\circ \pm 0.2^\circ$ にピークを有する、請求項16記載の結晶。

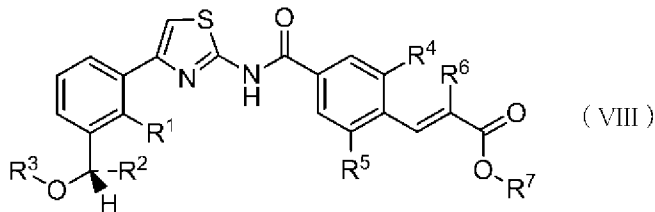
[請求項19] 請求項1記載の製造方法により、式(II) :

[化10]



(式中、 R^1 は、C1-C3アルキルオキシまたはハロゲン原子； R^2 および R^3 は、各々独立してC1-C8アルキル)で示される化合物の結晶を製造する工程を包含する、式(VIII) :

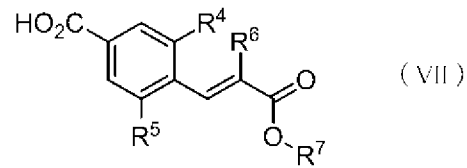
[化11]



(式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は、上記と同義； R^4 および R^5 は、各々独立してハロゲン原子； R^6 および R^7 は、各々独立してC1-C3アルキル)で示される化合物の結晶の製造方法。

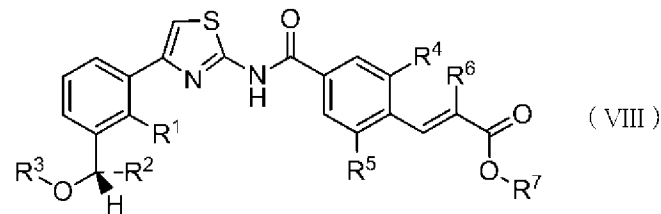
[請求項20] 請求項9記載の製造方法により、式(VIII) :

[化12]



(式中、 R^4 および R^5 は、各々独立してハロゲン原子； R^6 および R^7 は、各々独立してC1-C3アルキル)で示される化合物を製造する工程を包含する、式(VIII)：

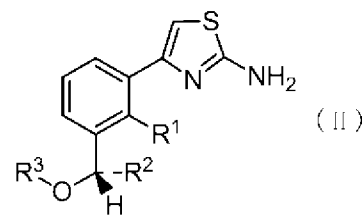
[化13]



(式中、 R^1 は、C1-C3アルキルオキシまたはハロゲン原子； R^2 および R^3 は、各々独立してC1-C8アルキル； R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、上記と同義)で示される化合物の結晶の製造方法。

[請求項21] 請求項1記載の製造方法により、式(II)：

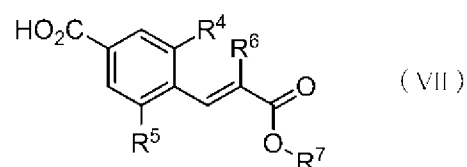
[化14]



(式中、 R^1 は、C1-C3アルキルオキシまたはハロゲン原子； R^2 および R^3 は、各々独立してC1-C8アルキル)で示される化合物の結晶を製造する工程、

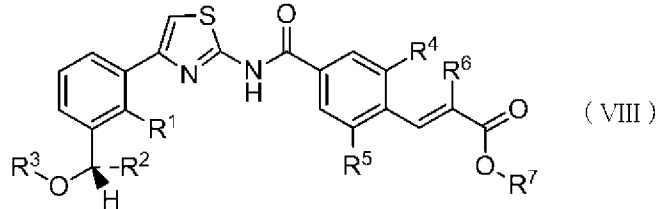
および、請求項9記載の製造方法により、式(VI)：

[化15]



(式中、 R^4 および R^5 は、各々独立してハロゲン原子； R^6 および R^7 は、各々独立してC1-C3アルキル)で示される化合物を製造する工程を包含する、式(VIII)：

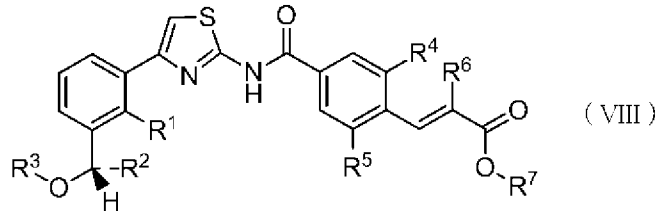
[化16]



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、上記と同義)で示される化合物の結晶の製造方法。

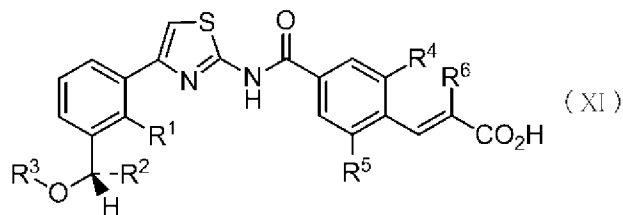
[請求項22] 請求項12、19、20および21のいずれかに記載の方法により式(VIII)：

[化17]



(式中、 R^1 は、C1-C3アルキルオキシまたはハロゲン原子； R^2 および R^3 は、各々独立してC1-C8アルキル； R^4 および R^5 は、各々独立してハロゲン原子； R^6 および R^7 は、各々独立してC1-C3アルキル)で示される化合物の結晶を得、得られた式(VIII)で示される化合物の結晶を加水分解することを特徴とする、式(XI)：

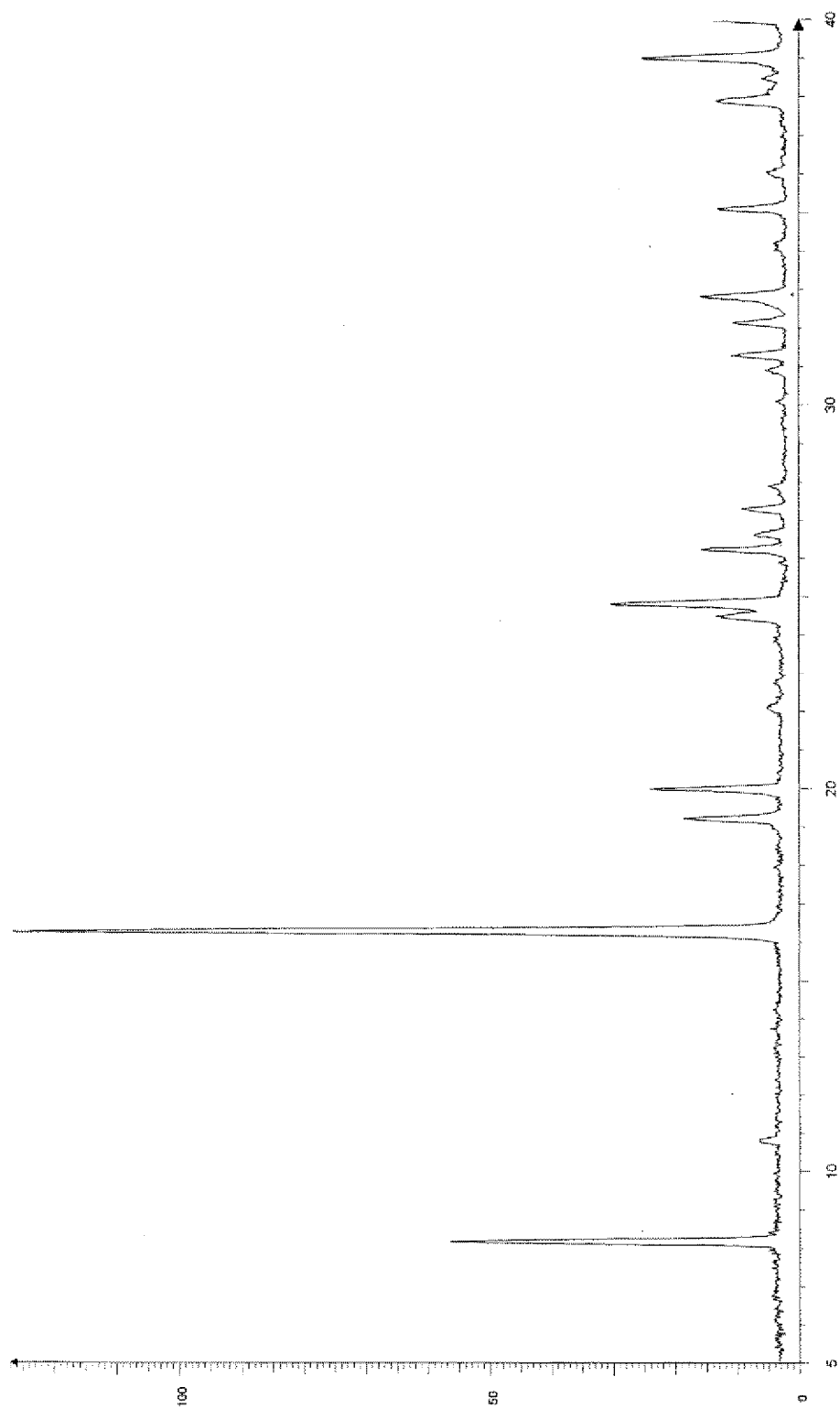
[化18]



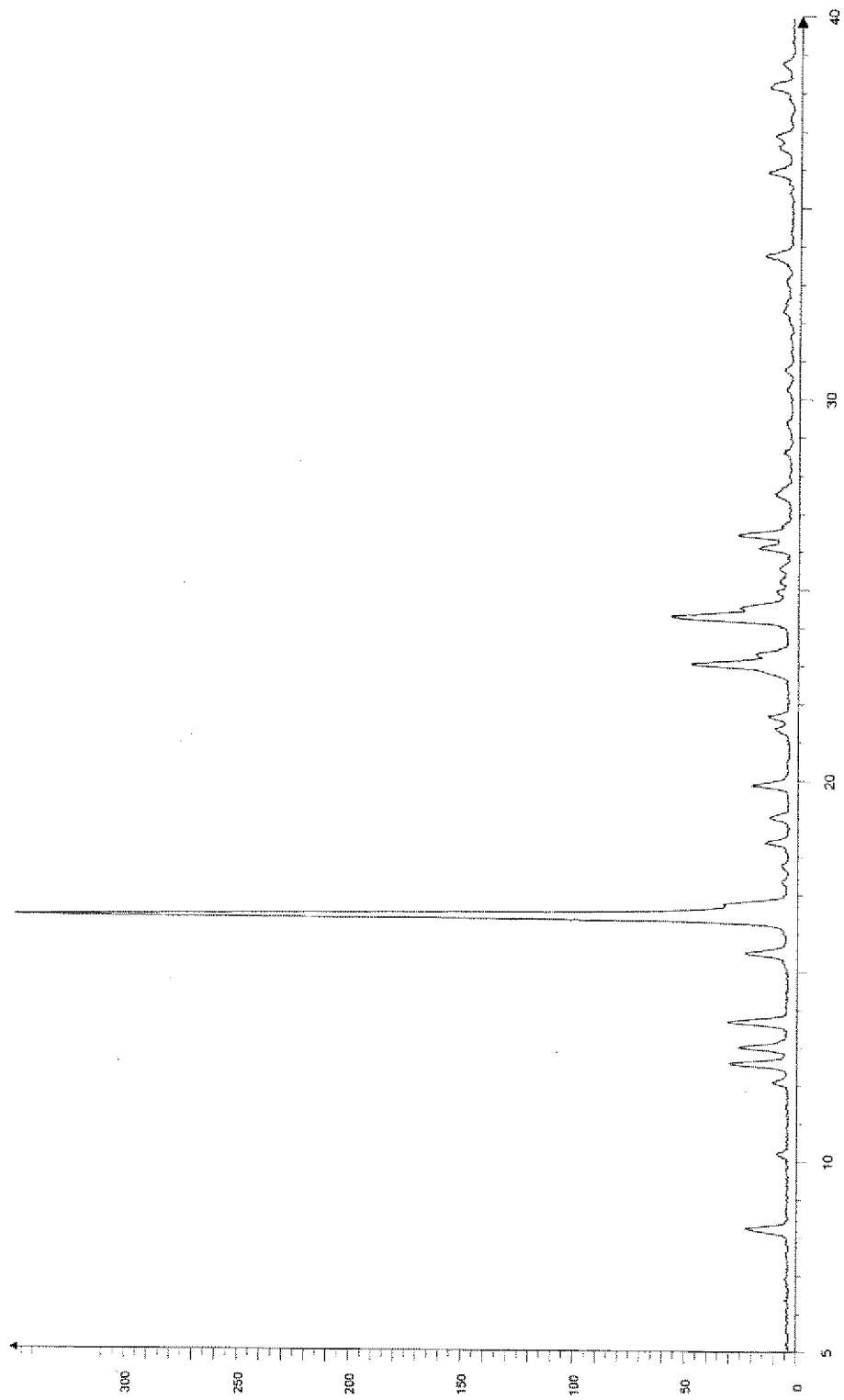
(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は、上記と同義)で示される化合物の結晶の製造方法。

- [請求項23] R^1 が、メチルオキシであり；
 R^2 が、メチルであり；
 R^3 が、*n*-ヘキシルであり；
 R^4 および R^5 が、共に塩素原子であり；
 R^6 が、メチルであり；かつ
 R^7 が、エチルである、請求項22記載の式(X1)で示される化合物の結晶の製造方法。
- [請求項24] 式(X1)で示される化合物の結晶の有機不純物の含有量が1.0重量%以下である、請求項23記載の結晶の製造方法。
- [請求項25] 式(X1)で示される化合物の結晶の光学純度が、95% e. e. 以上である、請求項23または24記載の結晶の製造方法。

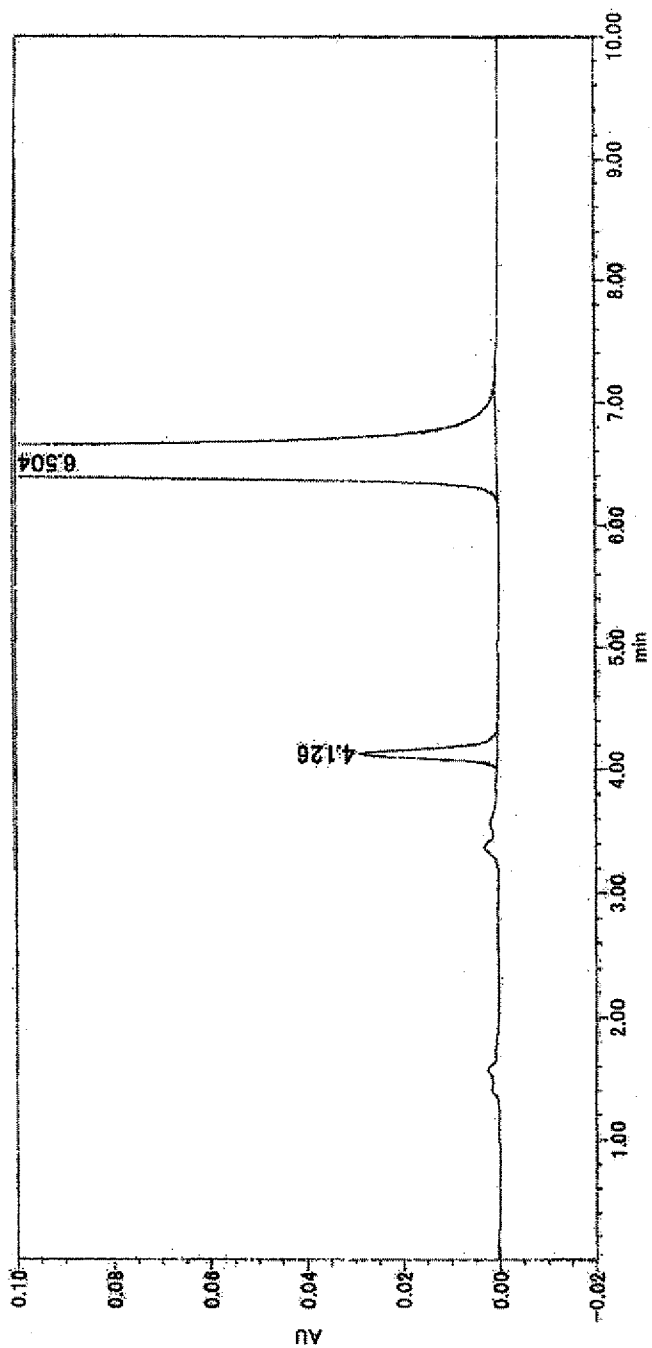
[圖1]



[図2]



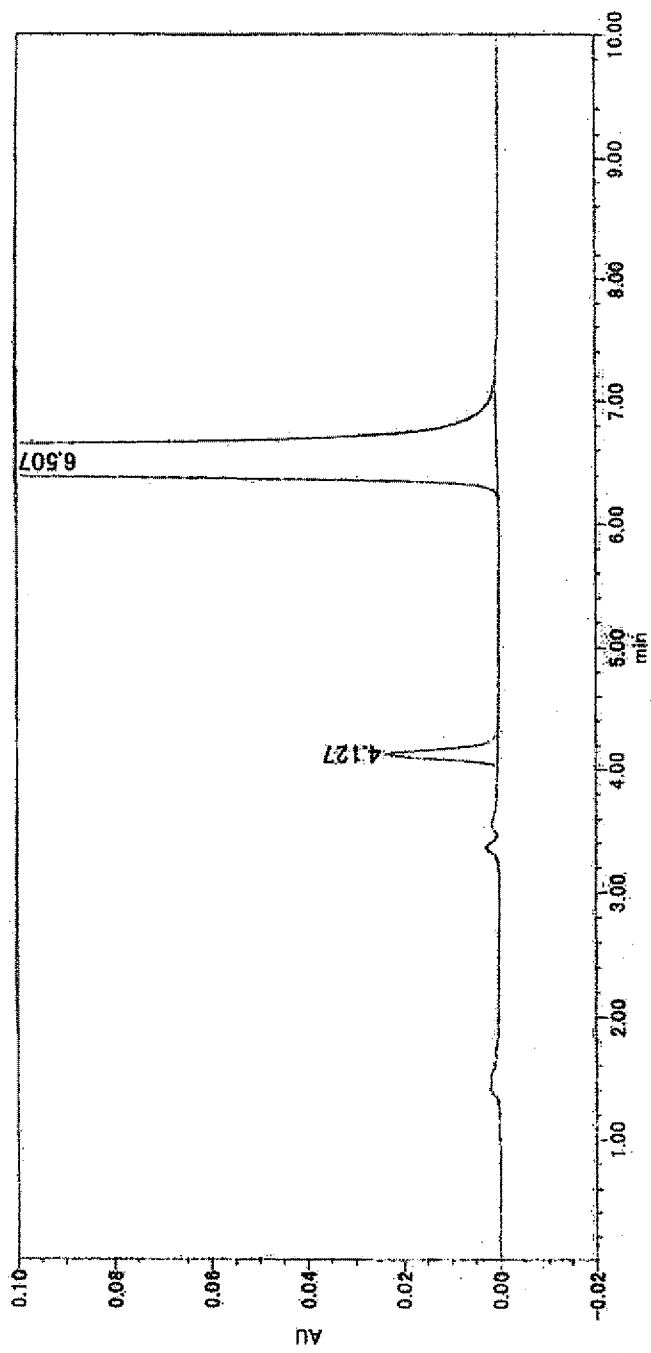
[3]



ピークテーブル

保持時間 (分)	面積 (μ V \cdot 秒)	%面積	
1	4.126	161816	2.36
2	6.504	6894409	97.64

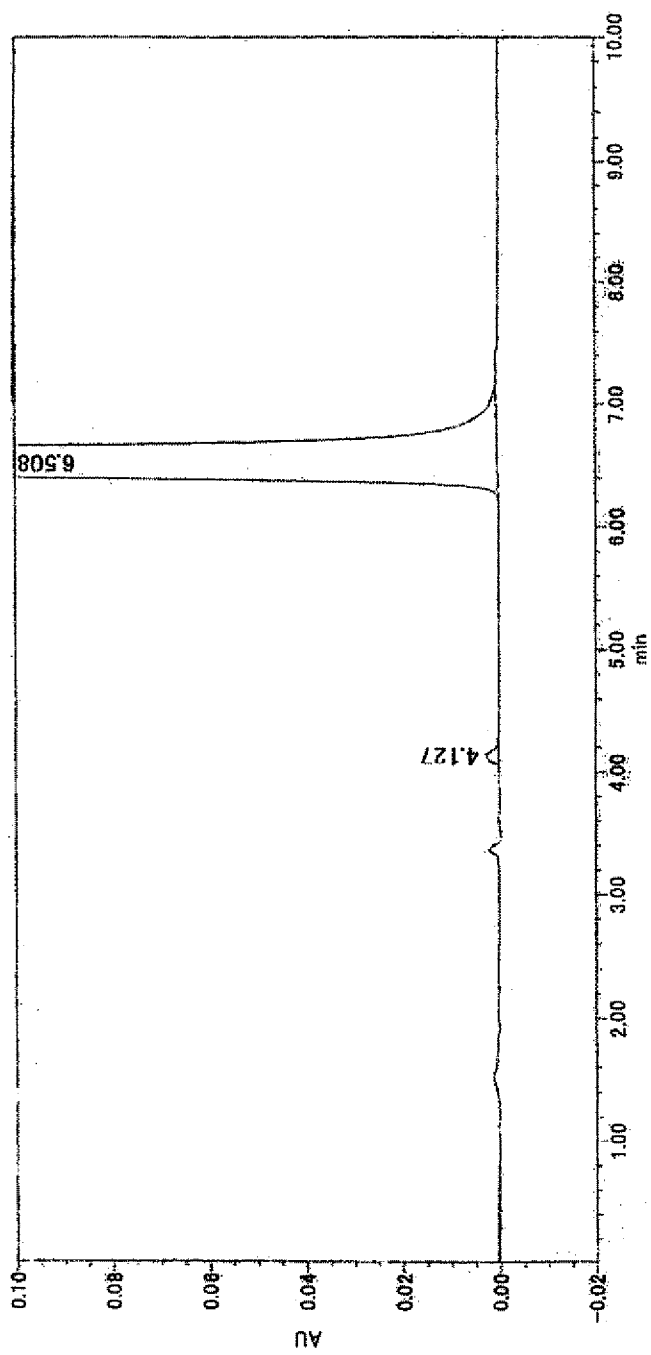
[図4]



ピークテーブル

保持時間 (分)	面積 (μ V \cdot 秒)	%面積	
1	4.127	132788	1.93
2	6.507	6744849	98.07

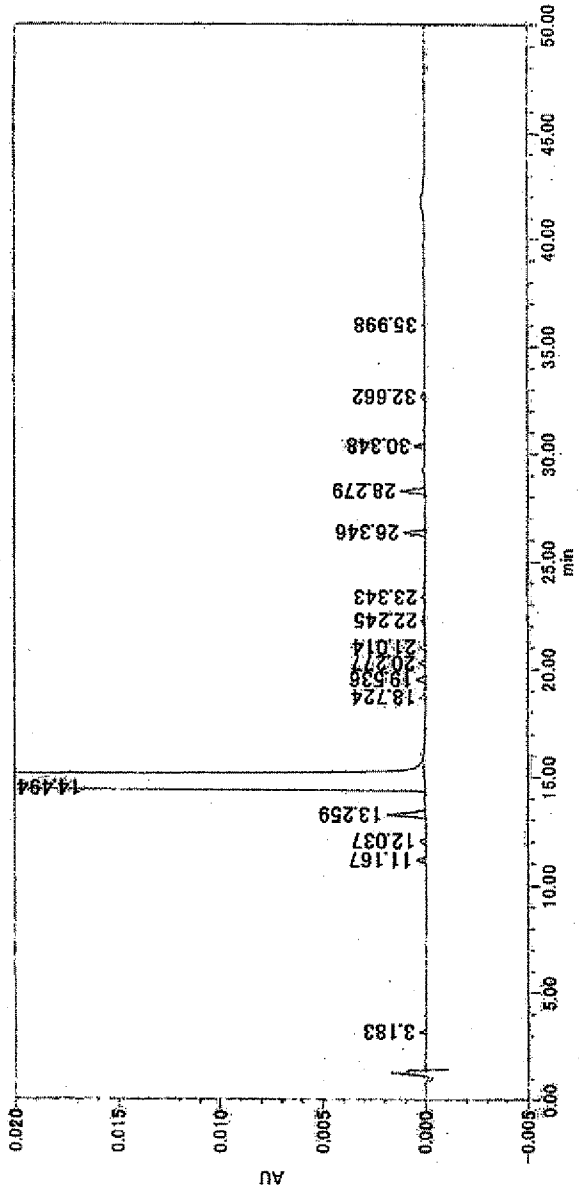
[5]



ピークテーブル

保持時間 (分)	面積 (μ V秒)	%面積	
1	4.127	18219	0.27
2	6.508	6758179	99.73

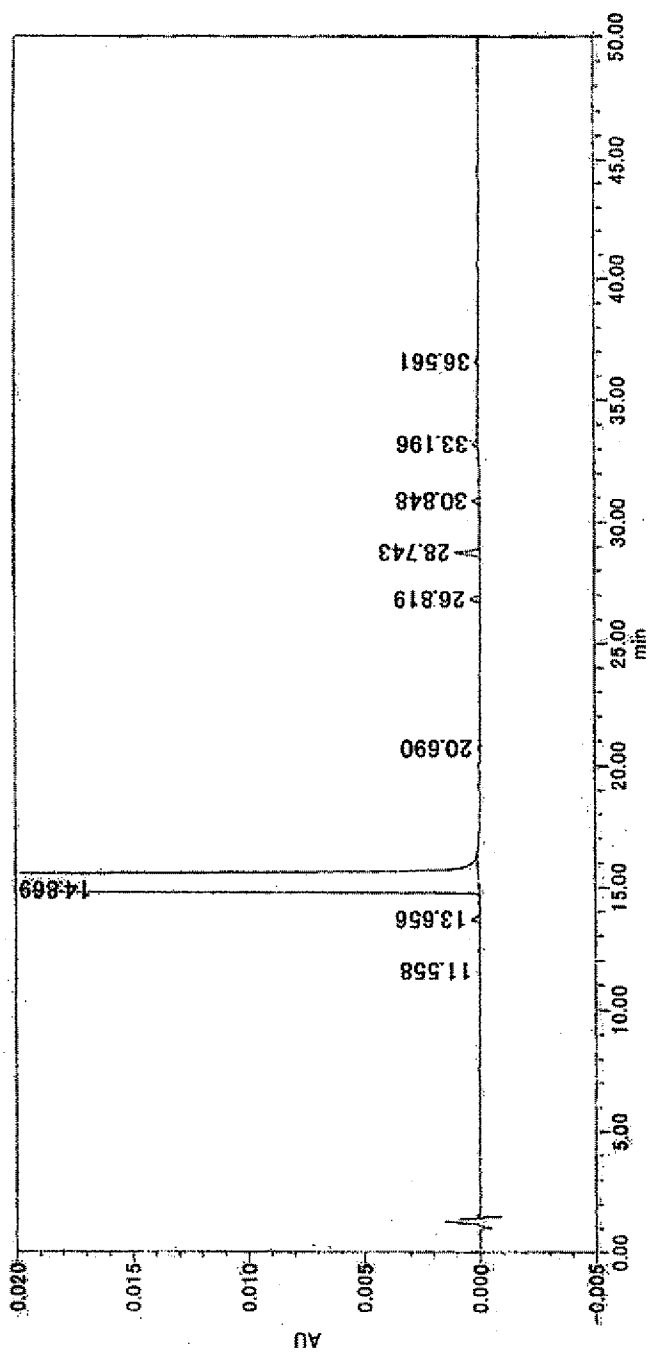
[9]



ピークテーブル

保持時間 (分)	面積 (AU秒)	%面積	
1	3.183	1617	0.01
2	11.167	3811	0.03
3	12.037	2649	0.02
4	13.259	18636	0.15
5	14.494	13173917	99.44
6	18.724	2985	0.02
7	19.536	4464	0.03
8	20.277	2784	0.02
9	21.014	2335	0.02
10	22.245	2043	0.02
11	23.343	1449	0.01
12	26.346	10357	0.08
13	28.279	12093	0.09
14	30.348	5004	0.04
15	32.662	2234	0.02
16	35.998	1183	0.01

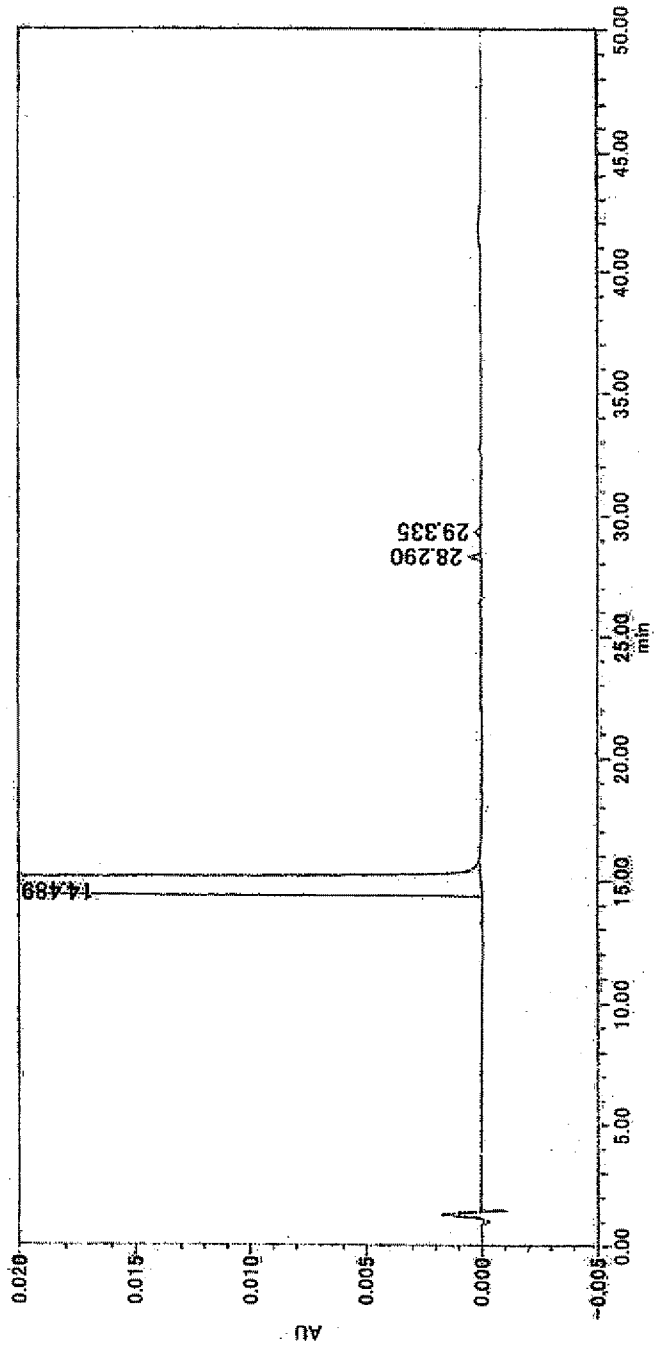
[7]



ピークテーブル

保持時間 (分)	面積 (μV秒)	%面積	
1	11.558	998	0.01
2	13.656	3477	0.03
3	14.869	12880760	99.80
4	20.690	916	0.01
5	26.819	4223	0.03
6	28.743	10704	0.08
7	30.848	2954	0.02
8	33.196	2125	0.02
9	36.561	1037	0.01

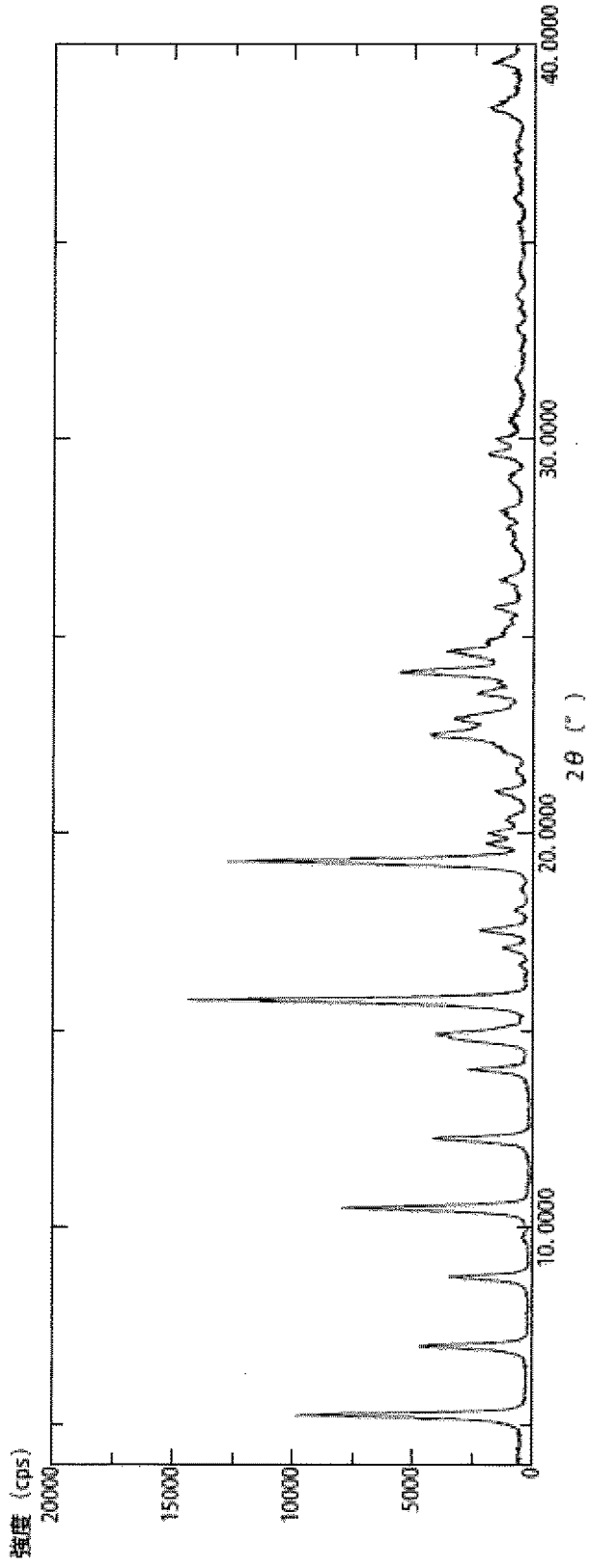
[8]



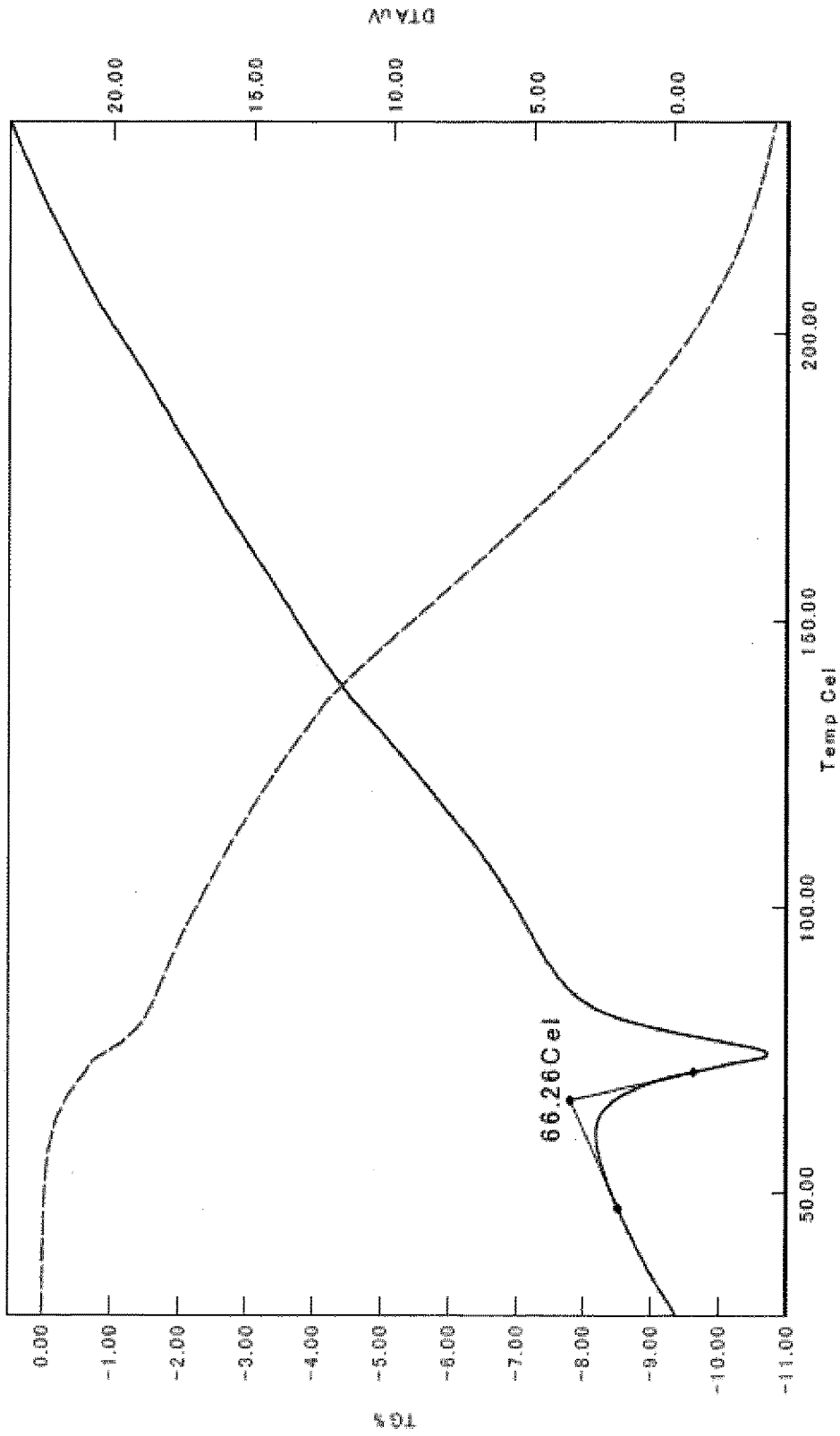
ピークテーブル

	保持時間 (分)	面積 (μ V \cdot 秒)	%面積
1	14.200		
2	14.489	1367633	99.93
3	28.290	5784	0.04
4	29.335	3299	0.02

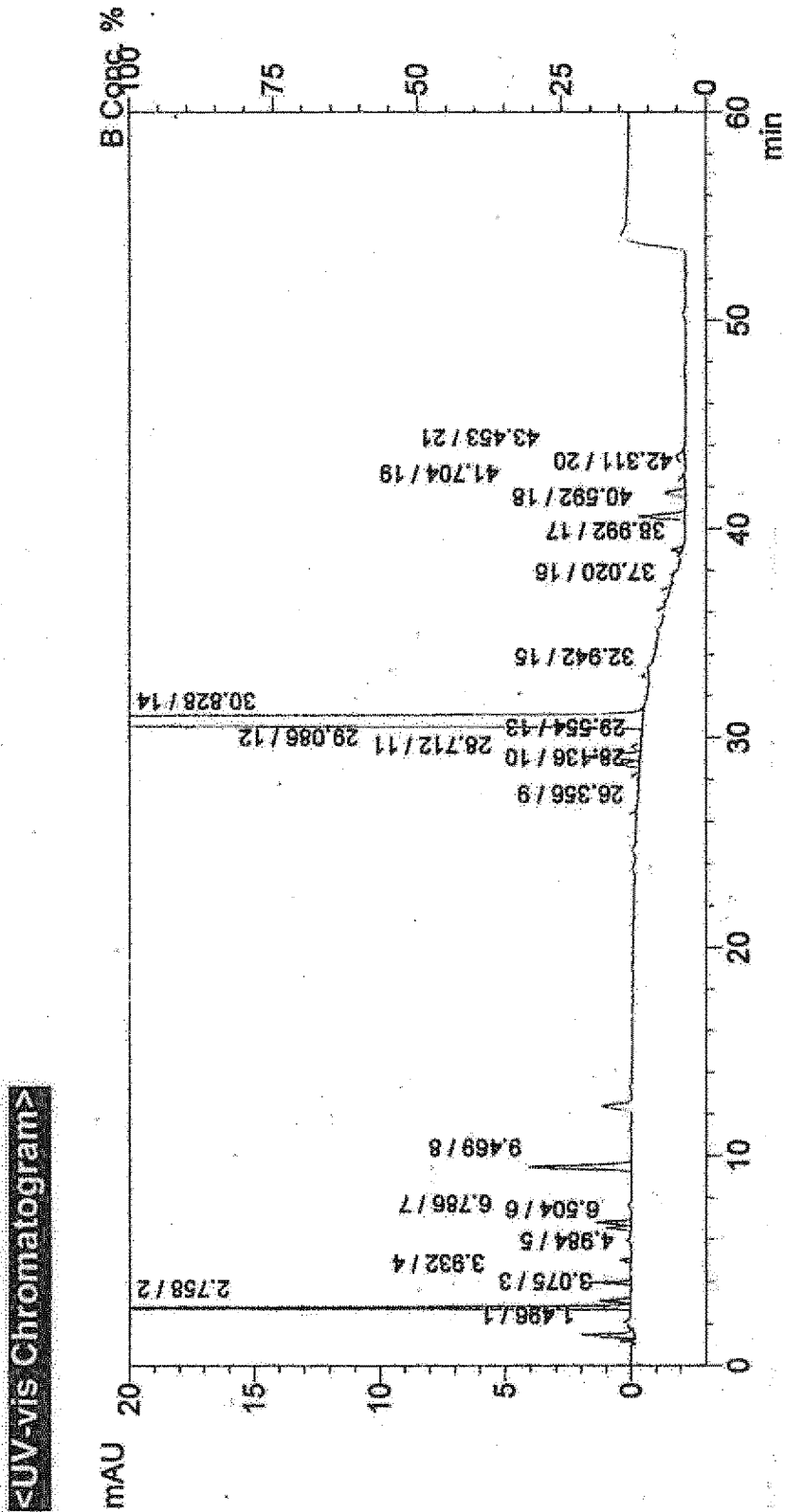
[図9]



[10]



[11]



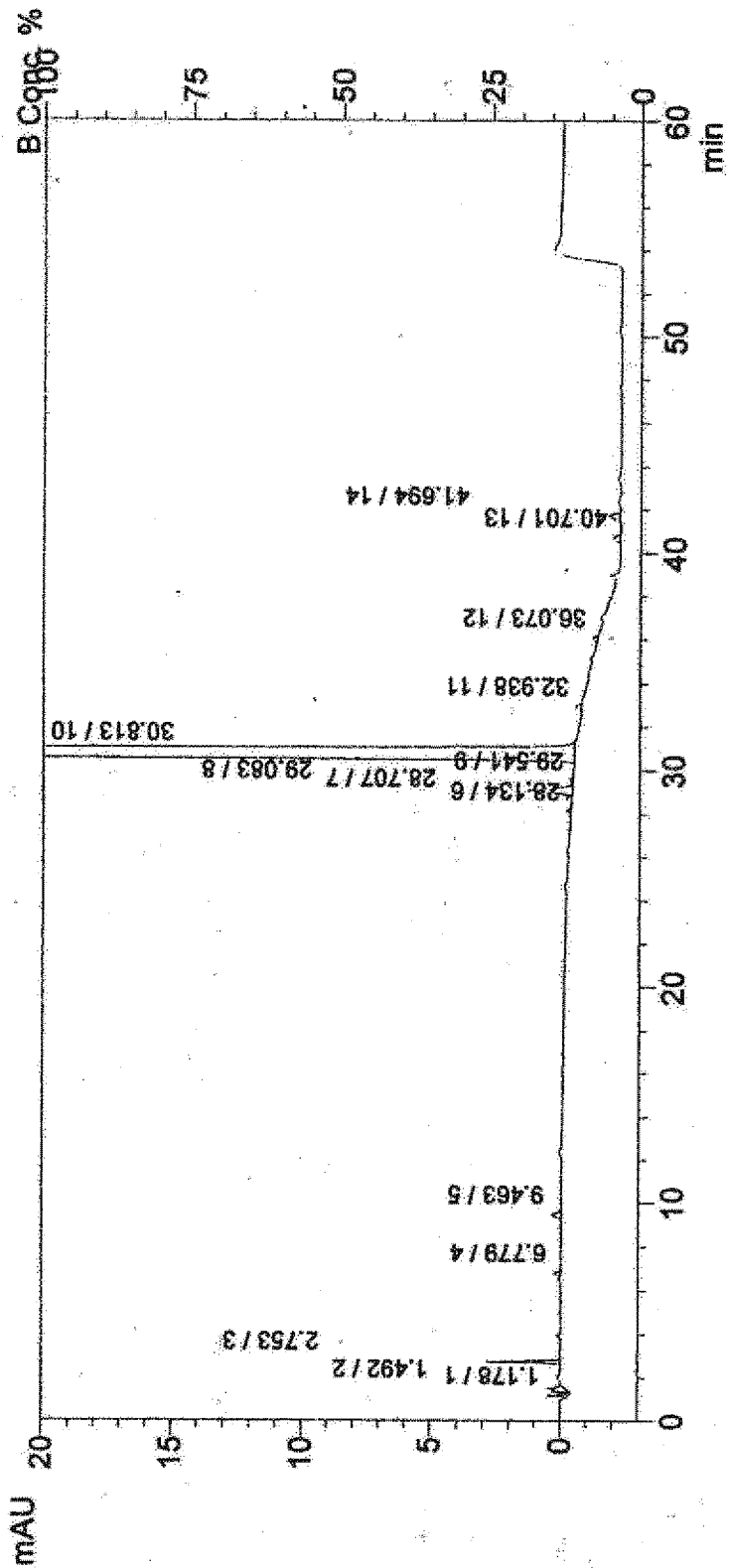
[12]

<Peak Table>

検出器A 248nm Peak No.	Time	Compound ID	Area	Hight	Area%
1	1.496		23344	2131	0.1786
2	2.758		189882	39934	1.4525
3	3.075		9554	1280	0.0731
4	3.932		11506	1754	0.0880
5	4.984		3270	435	0.0250
6	6.504		8877	1018	0.0679
7	6.786		12905	1414	0.0987
8	9.469		50690	4091	0.3878
9	26.356		3172	244	0.0243
10	28.136		3606	281	0.0276
11	28.712		9746	737	0.0746
12	29.086		28930	2186	0.2213
13	29.554		4930	359	0.0377
14	30.828		12652759	961535	96.7871
15	32.942		3513	306	0.0269
16	37.020		4722	354	0.0361
17	38.992		4056	417	0.0310
18	40.592		23525	1849	0.1800
19	41.704		11502	821	0.0880
20	42.311		3576	226	0.0274
21	43.453		8709	325	0.0666
合計			13072772		100.0000

[13]

<UV-vis Chromatogram>



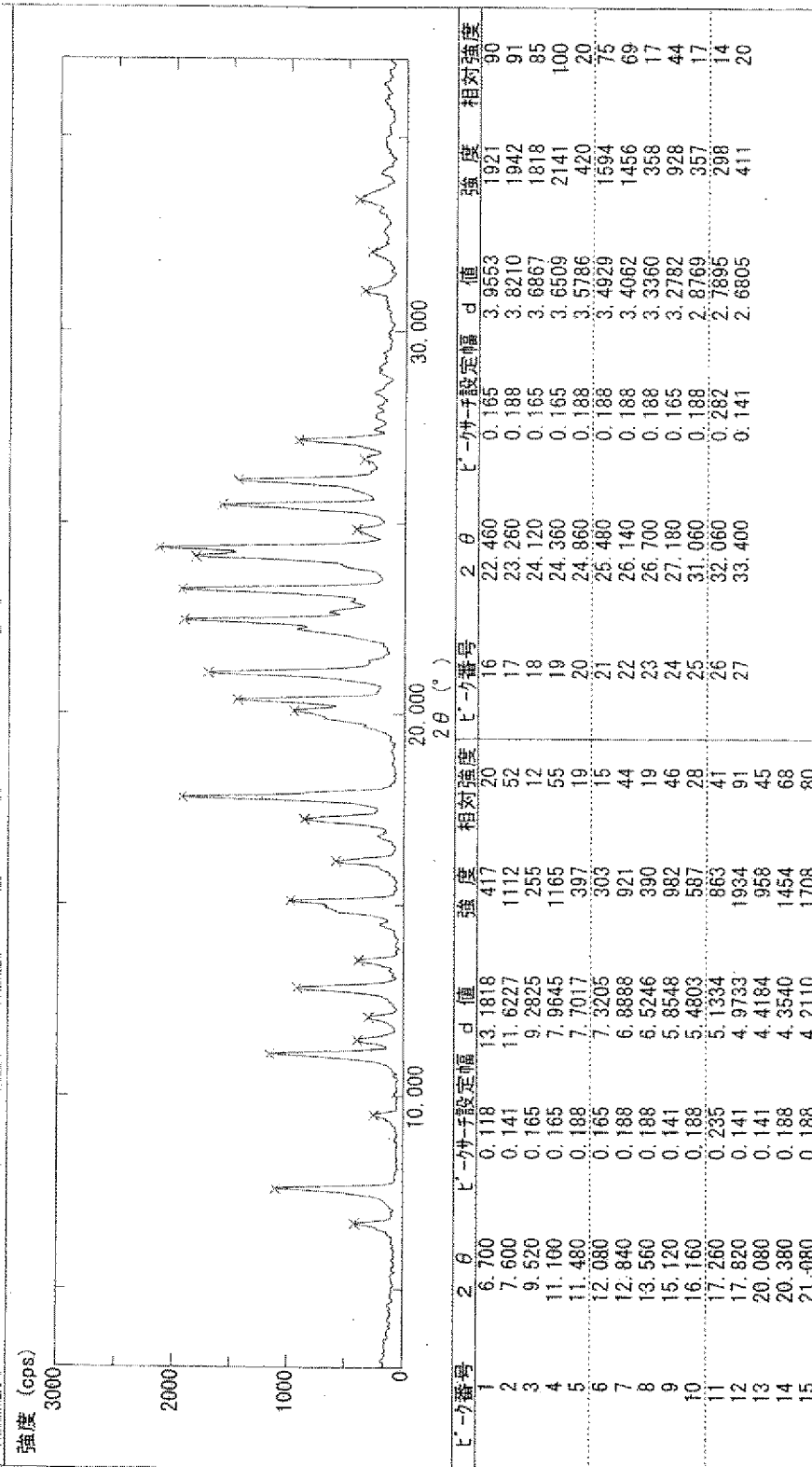
[14]

<Peak Table>

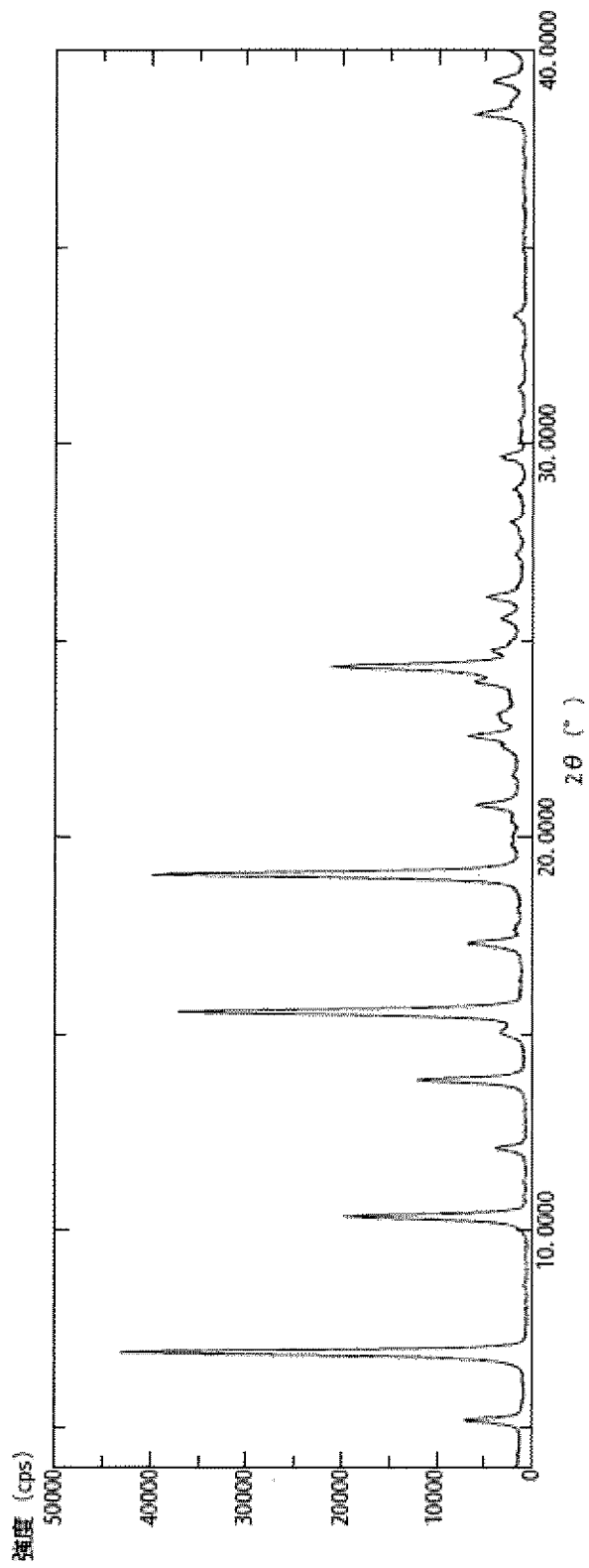
検出器A 248nm

Peak No.	Time	Compound ID	Area	Hight	Area%
1	1.178		3718	841	0.0366
2	1.492		8832	671	0.0870
3	2.753		13609	2858	0.1340
4	6.779		2688	301	0.0265
5	9.463		4699	388	0.0463
6	28.134		1859	149	0.0183
7	28.707		2877	217	0.0283
8	29.083		23136	1735	0.2278
9	29.541		1679	122	0.0165
10	30.813		10078563	771471	99.2445
11	32.938		2617	230	0.0258
12	36.073		2308	206	0.0227
13	40.701		3283	232	0.0323
14	41.694		5419	426	0.0534
合計			10155286		100.0000

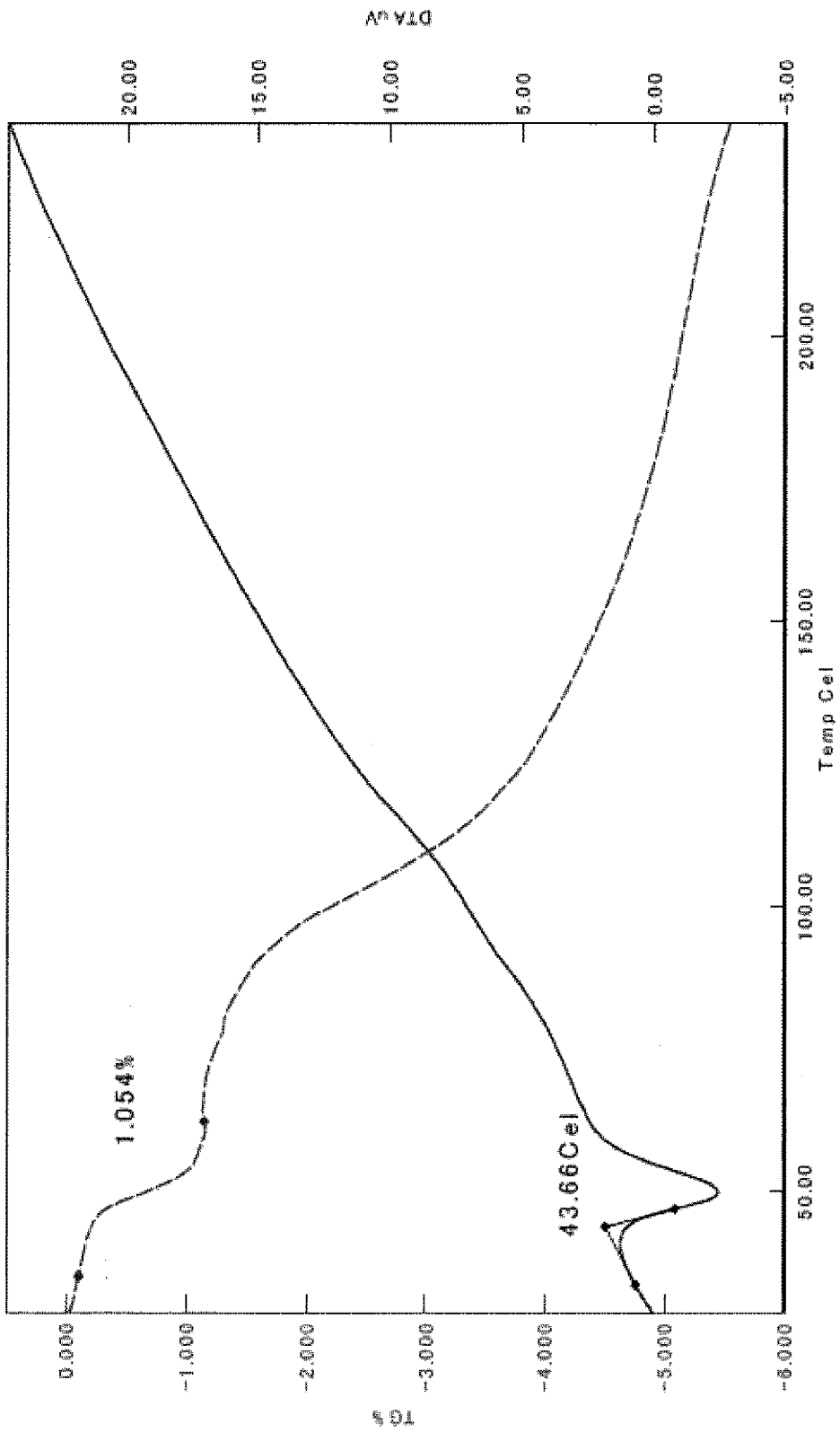
[図15]



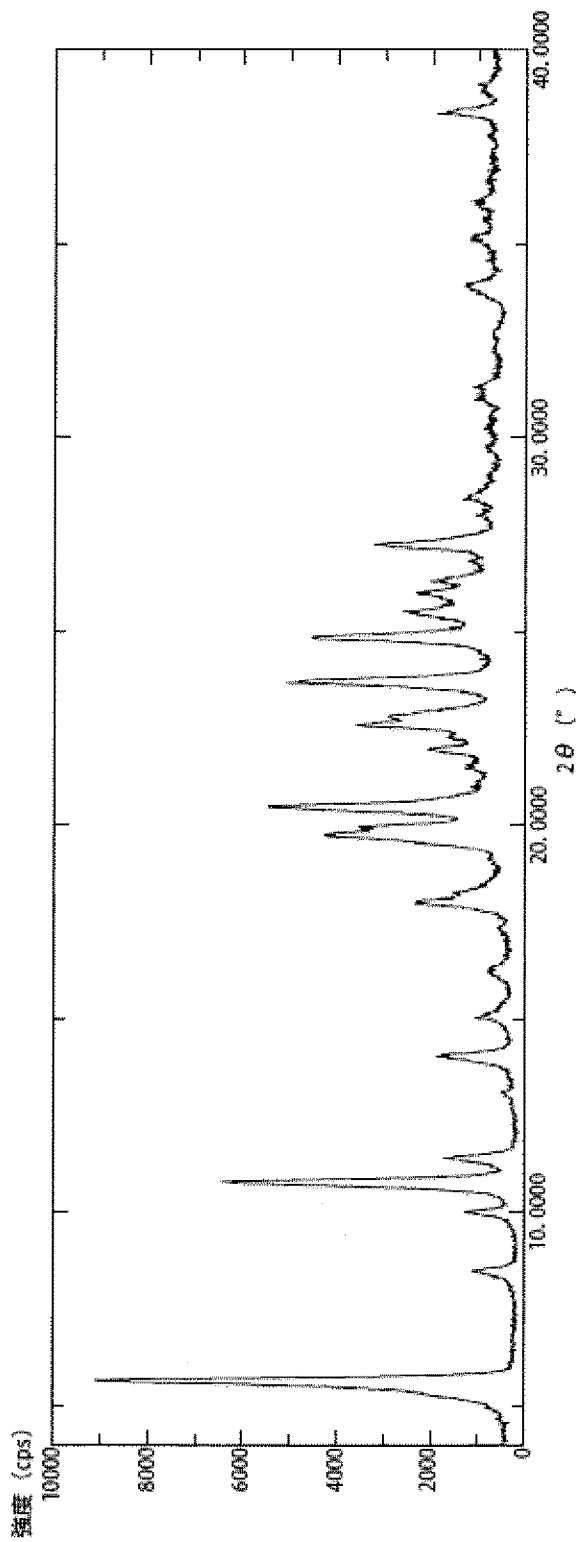
[図16]



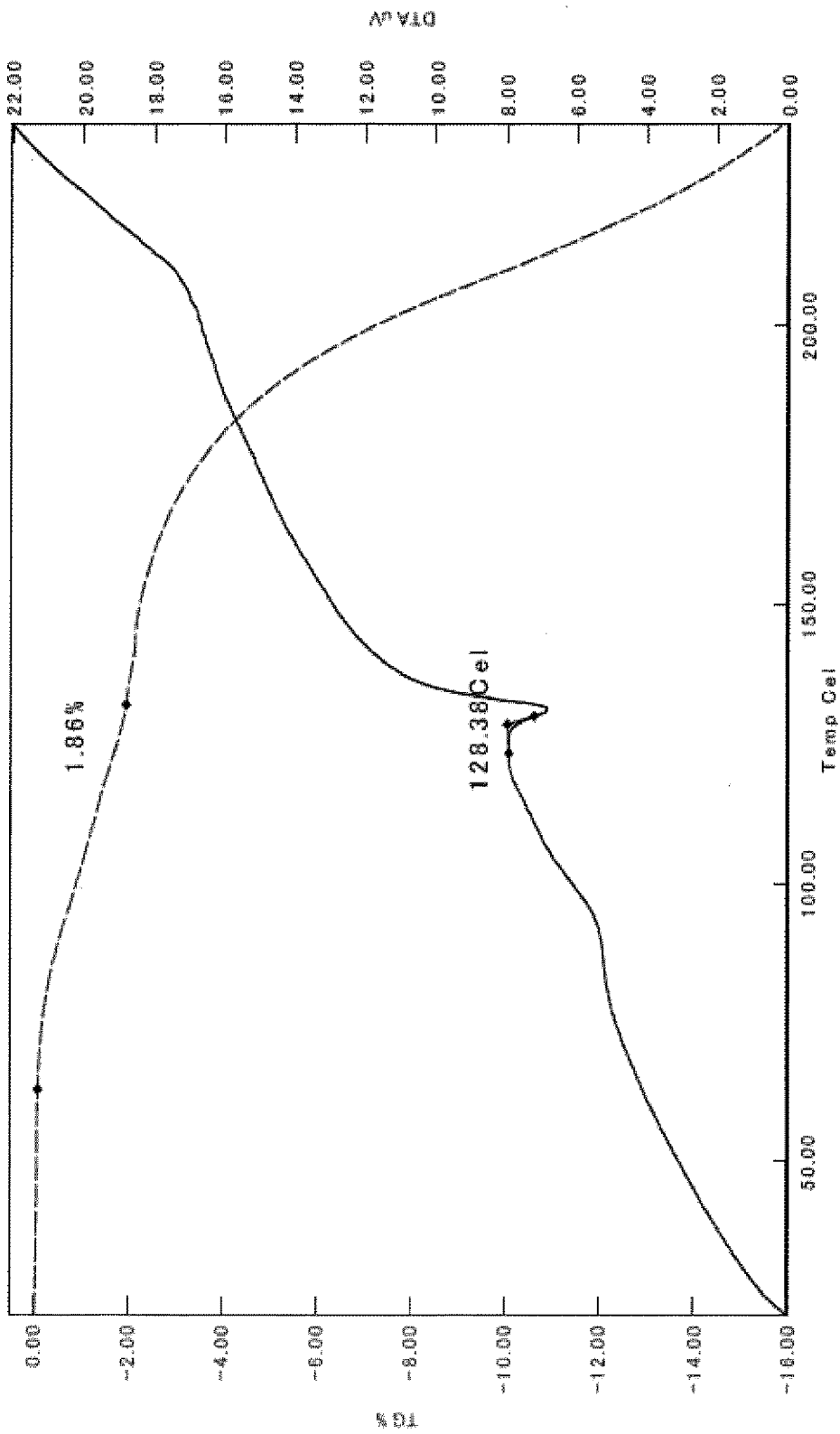
[17]



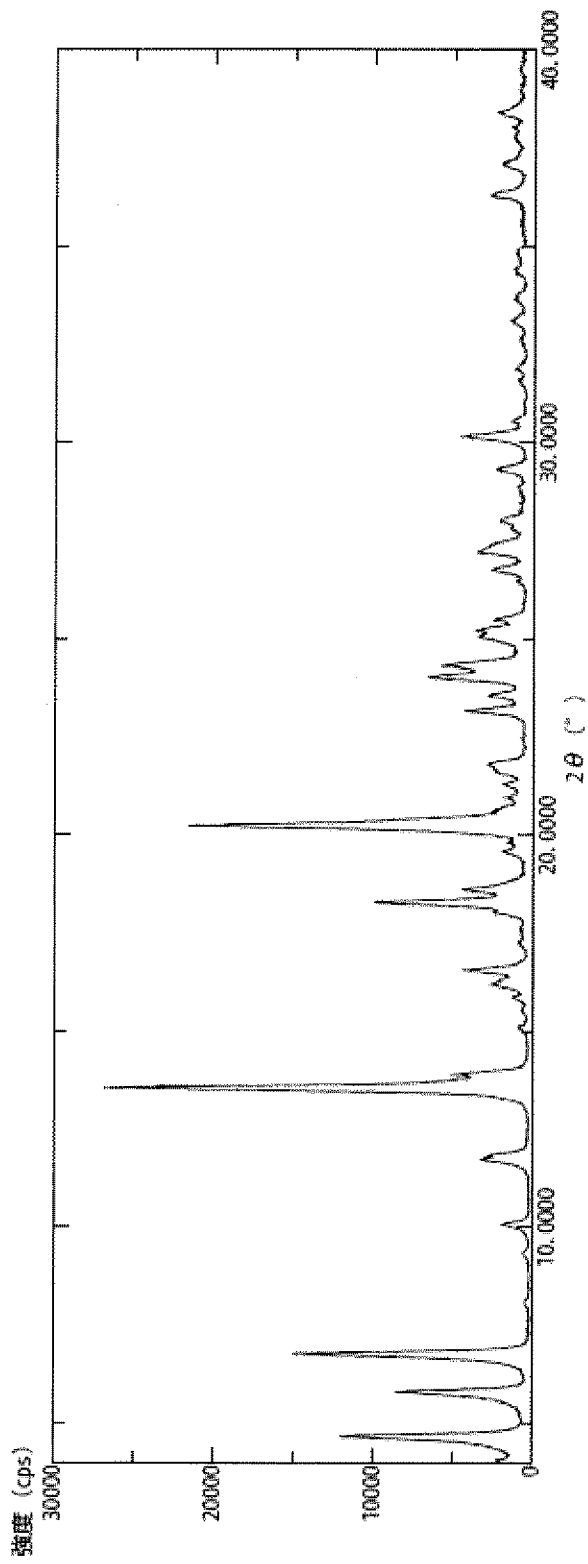
[18]



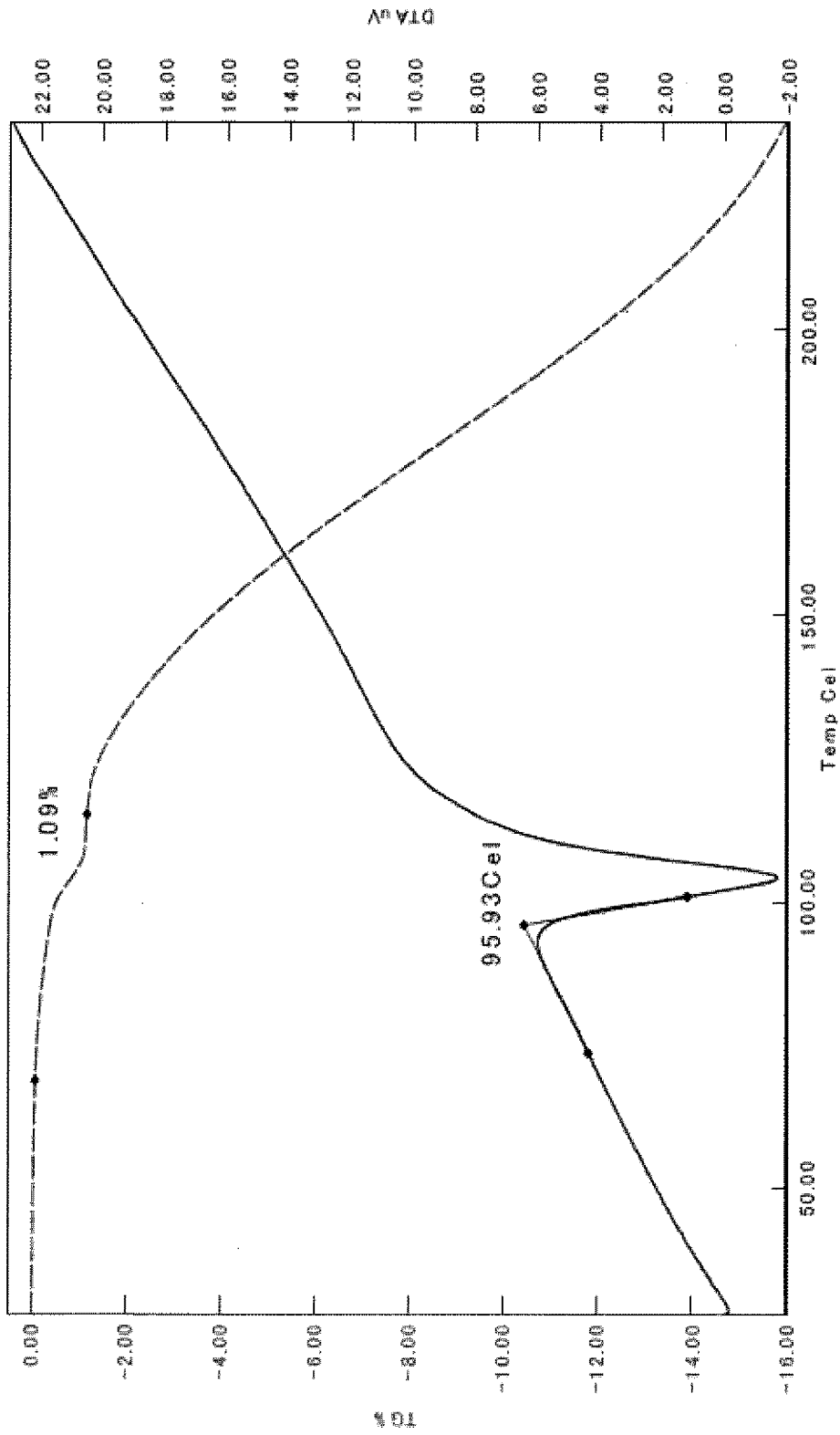
[19]



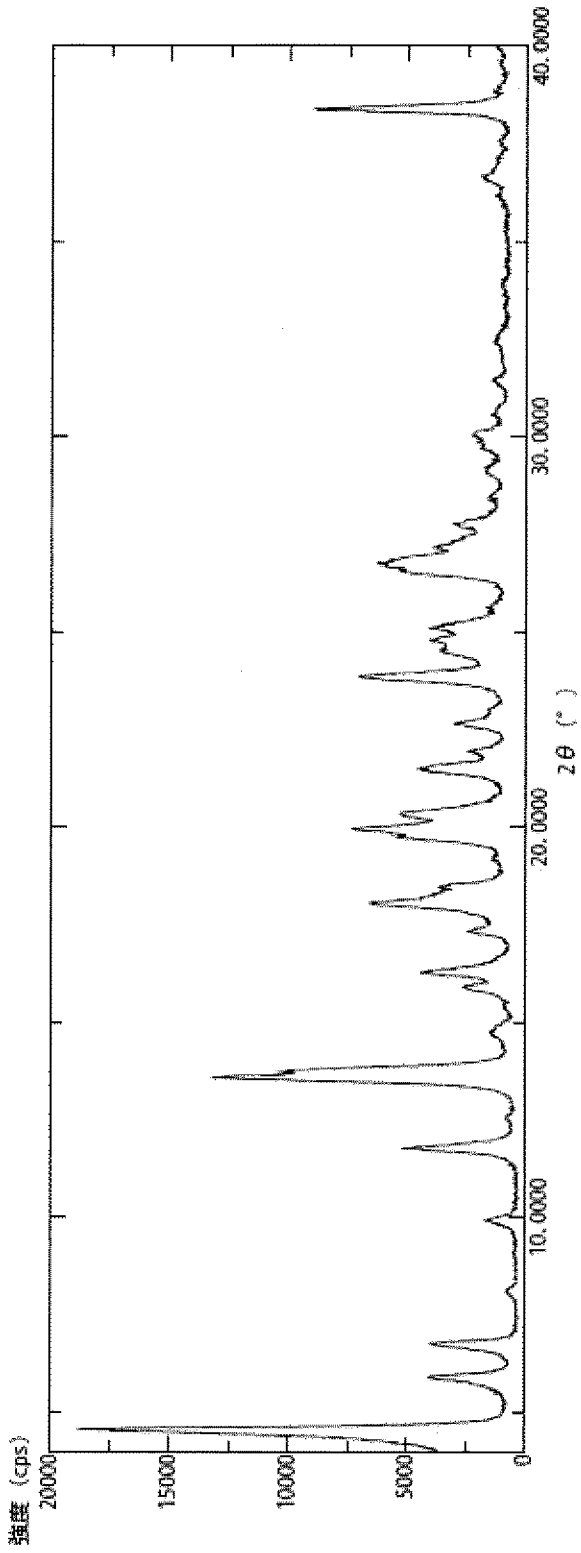
[図20]



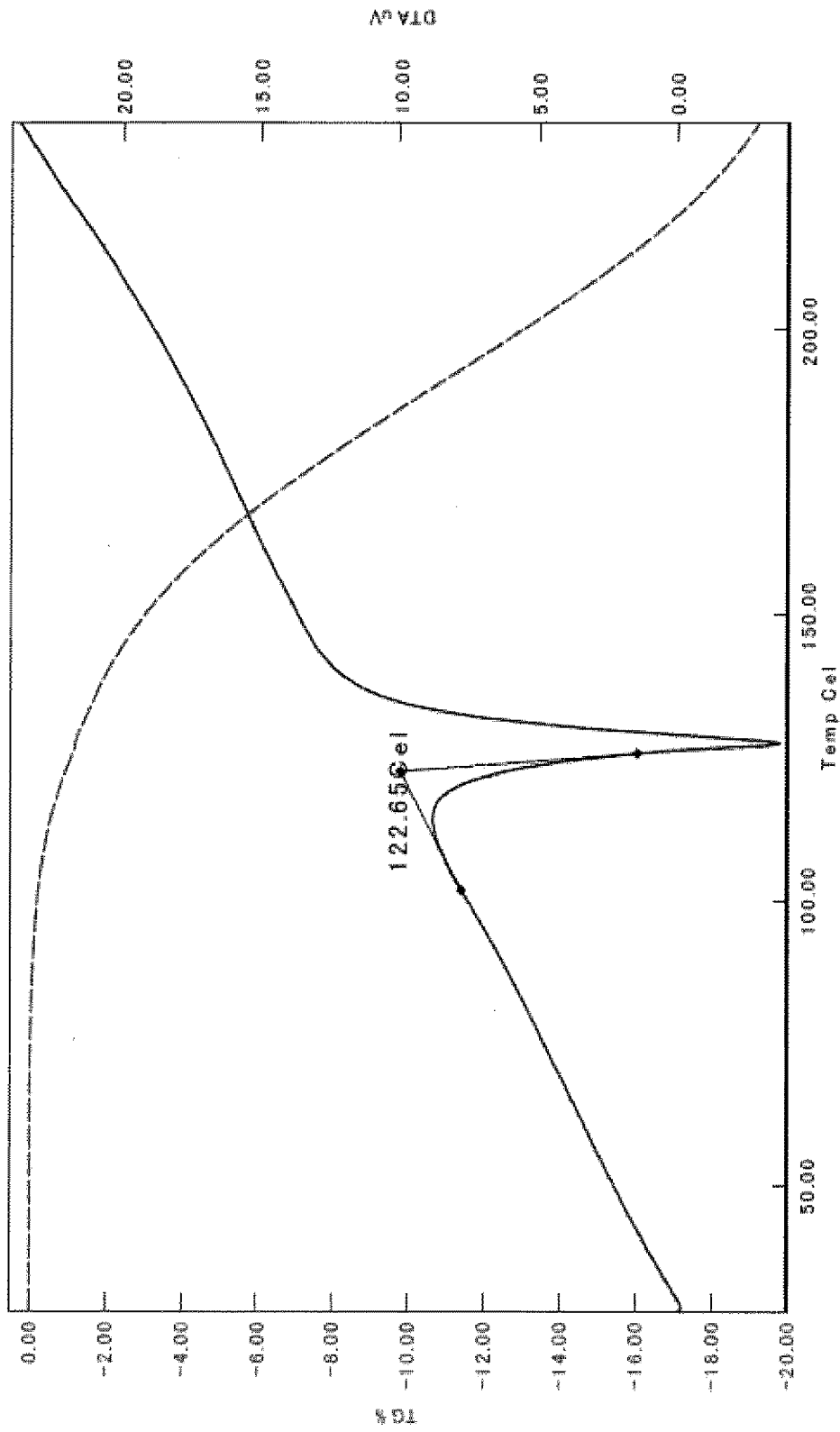
[21]



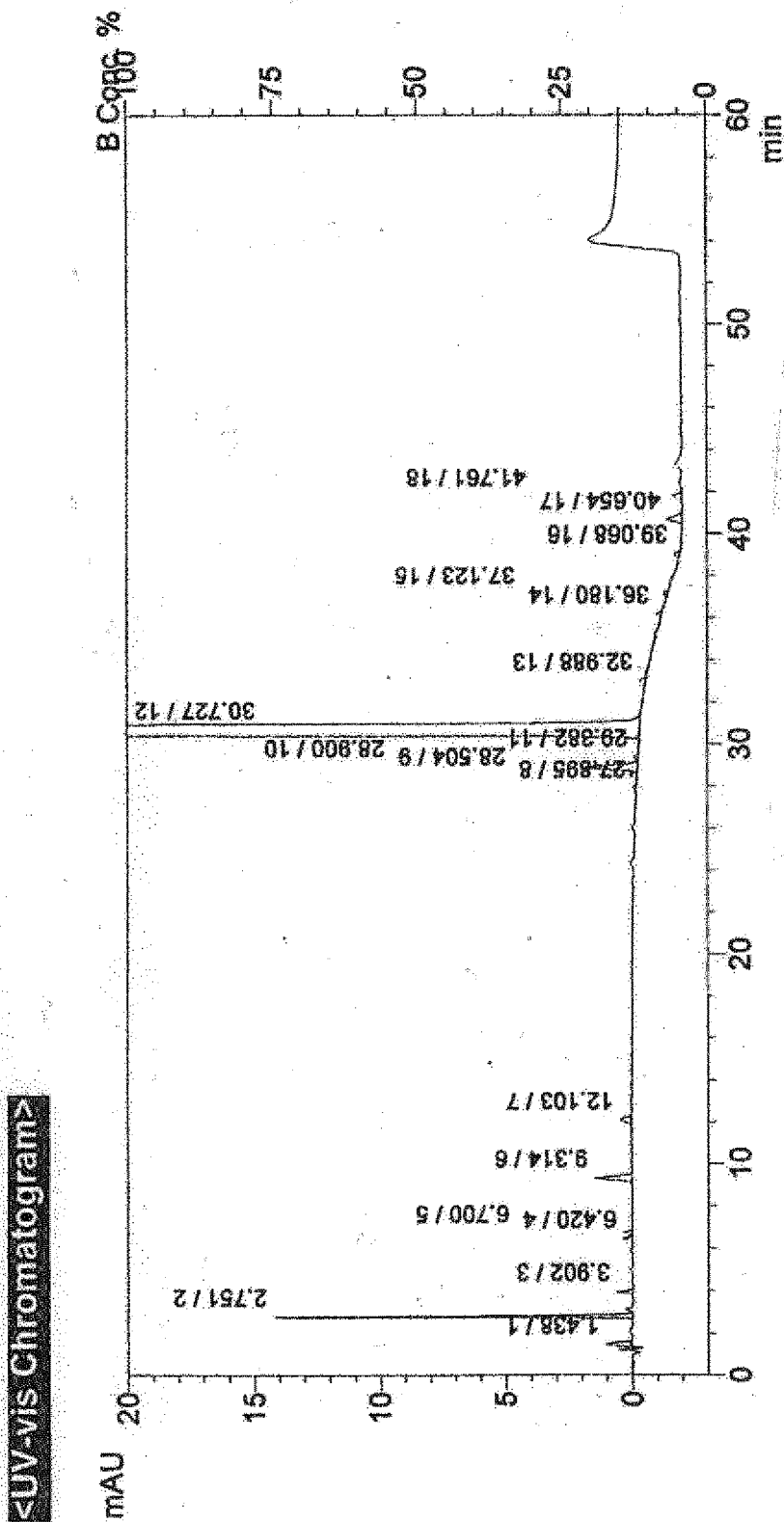
[図22]



[圖23]



[24]



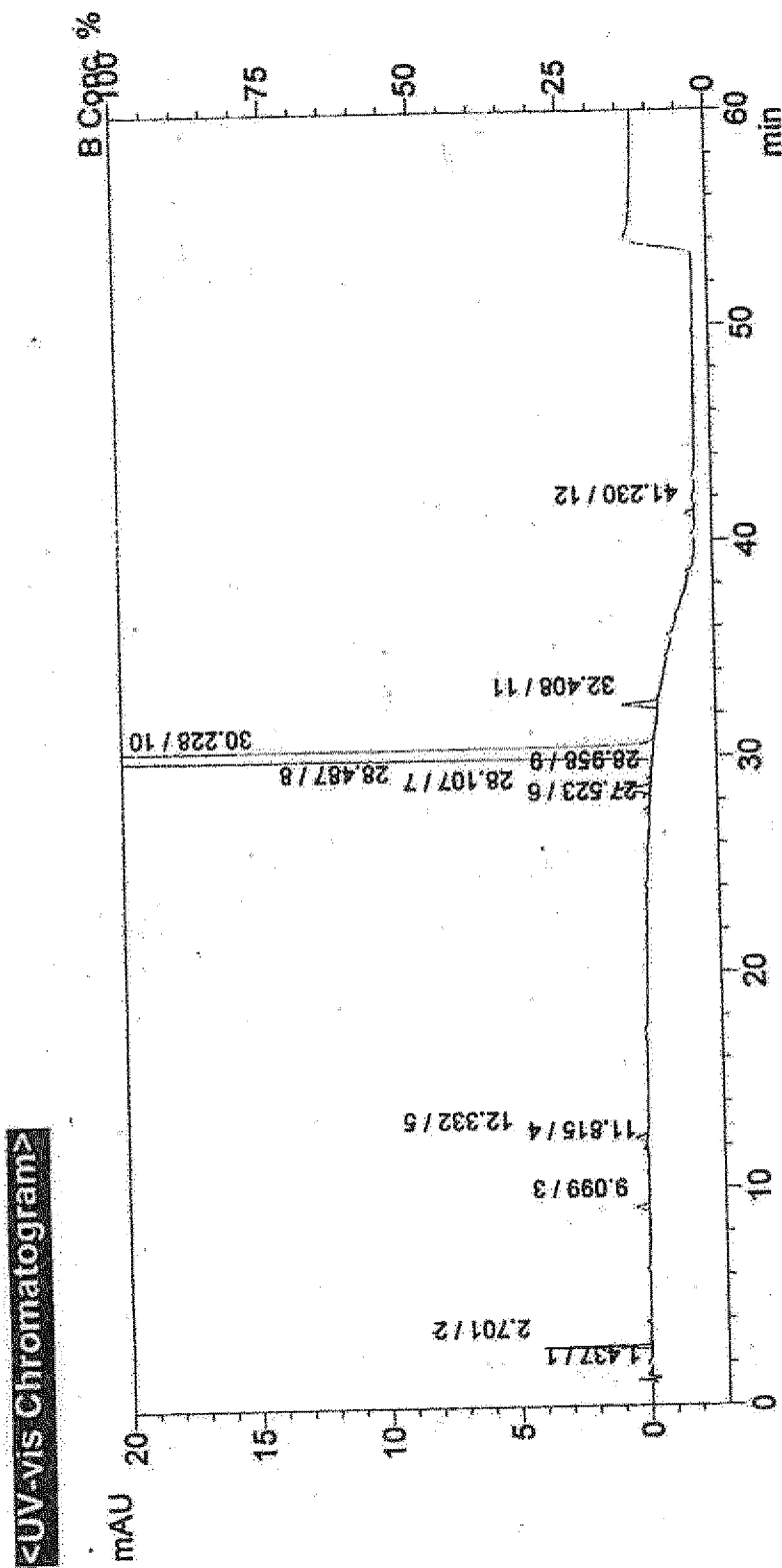
[25]

<Peak Table>

検出器A 248nm

Peak No.	Time	Compound ID	Area	Hight	Area%
1	1.438		10498	994	0.0833
2	2.751		68552	14281	0.5442
3	3.902		4005	627	0.0318
4	6.420		3165	367	0.0251
5	6.700		3099	348	0.0246
6	9.314		17992	1469	0.1428
7	12.103		6372	444	0.0506
8	27.895		1770	137	0.0141
9	28.504		3820	282	0.0303
10	28.900		29960	2118	0.2378
11	29.382		2156	149	0.0171
12	30.727		12420274	886021	98.5996
13	32.988		4127	222	0.0328
14	36.180		2211	207	0.0176
15	37.123		2332	171	0.0185
16	39.068		2161	224	0.0172
17	40.654		9075	604	0.0720
18	41.761		5108	374	0.0405
合計			12596677		100.0000

[26]



[27]

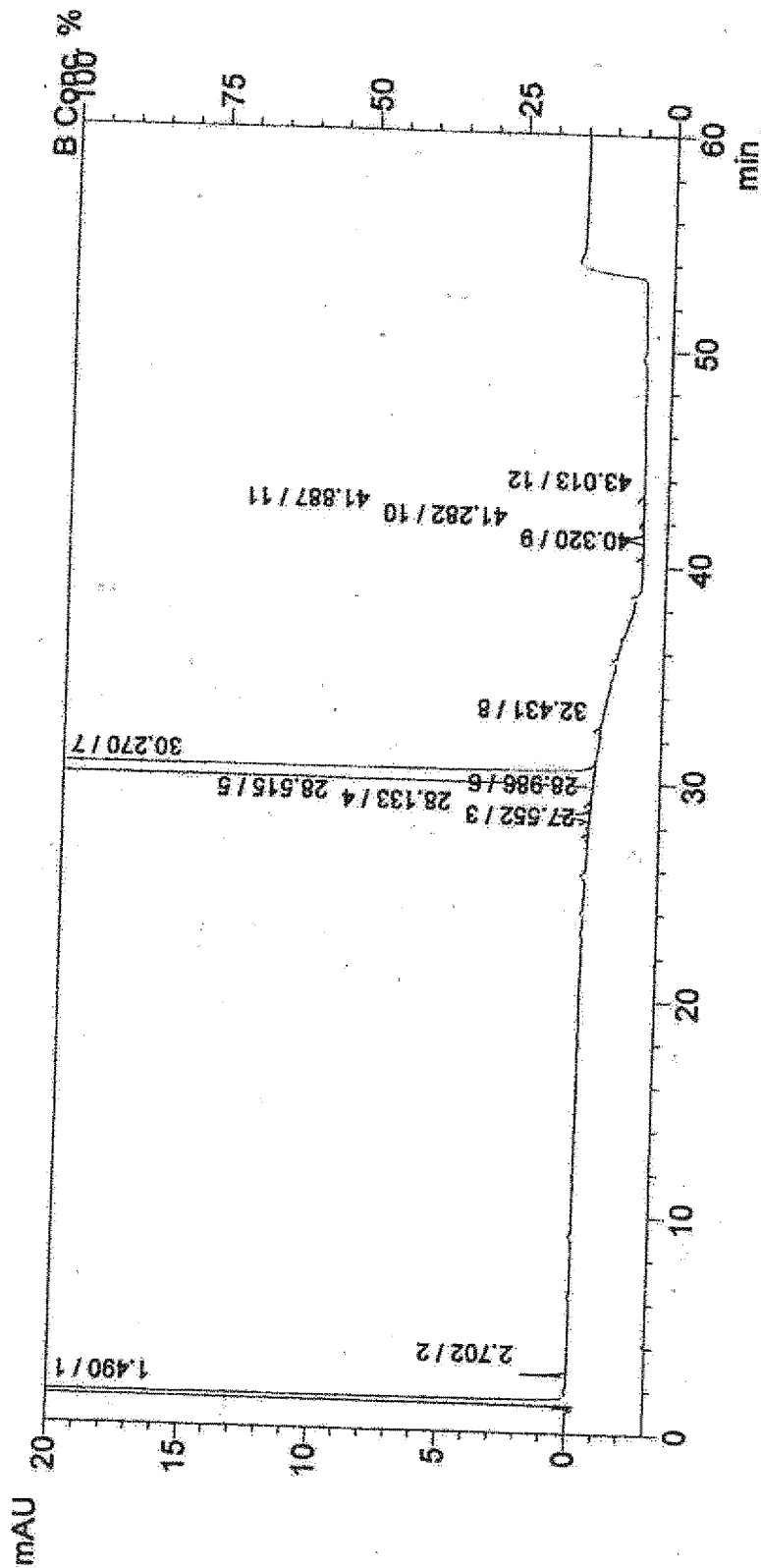
<Peak Table>

検出器A 248nm

Peak No.	Time	Compound ID	Area	Hight	Area%
1	1.437		1177	166	0.0155
2	2.701		19735	4191	0.2597
3	9.099		6165	525	0.0811
4	11.815		1813	136	0.0239
5	12.332		5989	432	0.0788
6	27.523		2453	186	0.0323
7	28.107		3420	258	0.0450
8	28.487		18984	1409	0.2498
9	28.958		2087	160	0.0275
10	30.228		7514838	569210	98.9020
11	32.408		17063	1382	0.2246
12	41.230		4542	352	0.0598
合計			7598267		100.0000

[28]

<UV-vis Chromatogram>



[29]

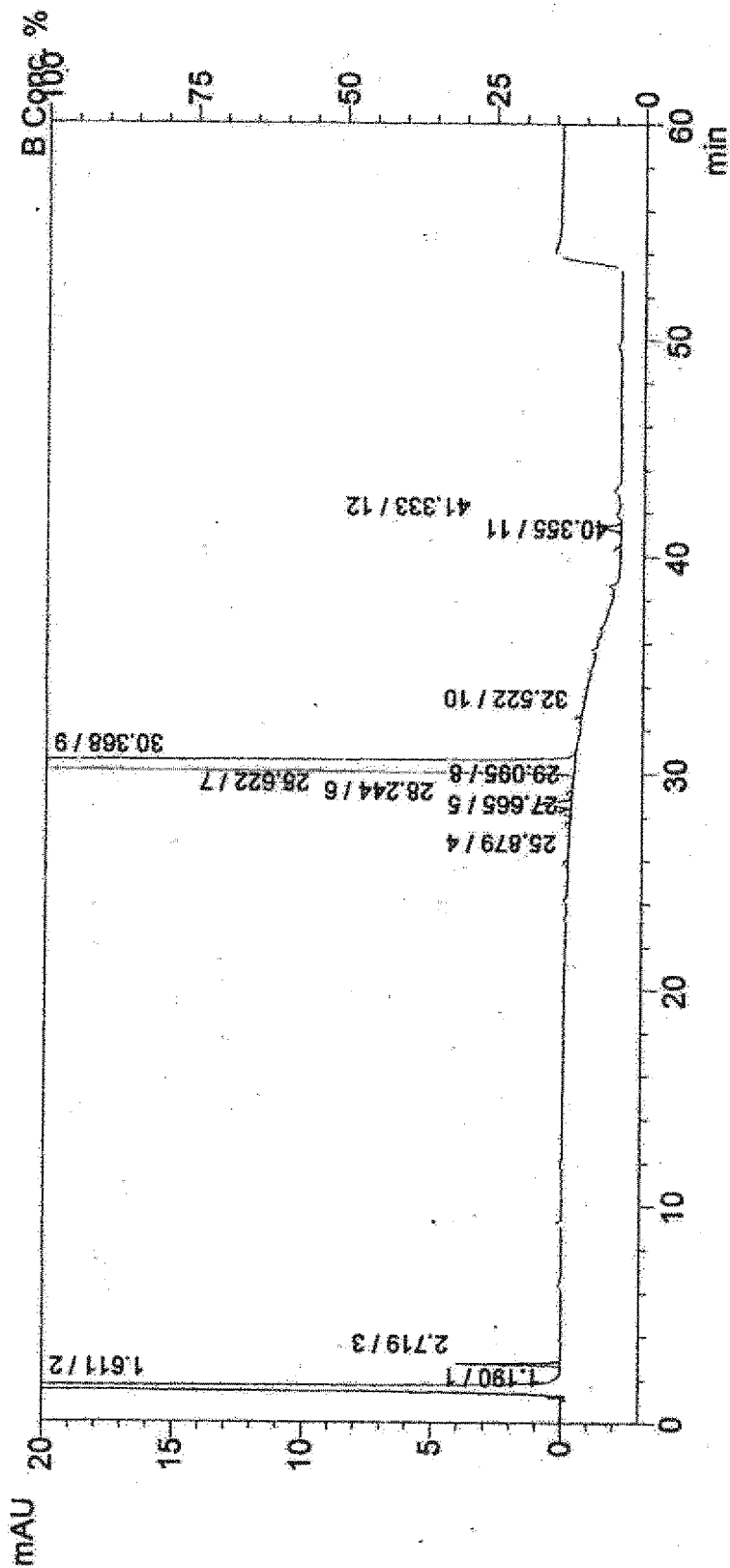
<Peak Table>

検出器A 248nm

Peak No.	Time	Compound ID	Area	Height	Area%
1	1.490	Benzoic acid	0	0	0.0000
2	2.702		8408	1786	0.0817
3	27.552		2993	228	0.0291
4	28.133		4508	360	0.0448
5	28.515		16744	1230	0.1627
6	28.986		3008	231	0.0292
7	30.270		10232559	771163	99.4398
8	32.431		3200	259	0.0311
9	40.320		2788	222	0.0271
10	41.282		8635	651	0.0839
11	41.887		2623	158	0.0255
12	43.013		4640	253	0.0451
合計			10290215		100.0000

[030]

<UV-vis Chromatogram>



[31]

<Peak Table>

検出器A 248nm

Peak No.	Time	Compound ID	Area	Hight	Area%
1	1.190		2028	670	0.0201
2	1.611		0	0	0.0000
3	2.719	p-Toluic acid	18975	3736	0.1882
4	25.879		2761	195	0.0274
5	27.665		2869	220	0.0284
6	28.244		6385	494	0.0633
7	28.622		18089	1334	0.1794
8	29.095		3359	242	0.0333
9	30.368		10014383	754604	99.3052
10	32.522		3272	255	0.0324
11	40.355		3659	251	0.0363
12	41.333		8668	641	0.0860
合計			10084448		100.0000

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/083646

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D277/20(2006.01)i, C07C67/333(2006.01)i, C07C69/65(2006.01)i,
C07D277/40(2006.01)i, C07D277/46(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)

C07D277/20, C07C67/333, C07C69/65, C07D277/40, C07D277/46

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	1996-2015
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2015	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2015

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

CAPLUS/CASREACT/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	WO 2009/017098 A1 (Shionogi & Co., Ltd.), 05 February 2009 (05.02.2009), entire text; particularly, production method B; examples 3, 4 & US 2010/0267783 A1 & EP 2184279 A1 & CN 101809008 A & KR 10-2010-0027243 A	1-8, 12-19, 22-25/9-11, 20-25
Y	WO 2005/014561 A1 (Shionogi & Co., Ltd.), 17 February 2005 (17.02.2005), example 1 & US 2007/0043087 A1 & EP 1655291 A1 & KR 10-2006-0037438 A & CN 1863783 A	9-11, 20-25

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
10 March 2015 (10.03.15)

Date of mailing of the international search report
17 March 2015 (17.03.15)

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/JP2014/083646

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/JP2014/083646

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

Document 1 (WO 2009/017098 A1) discloses: a method for producing a compound (12), which comprises reacting a compound (11) with thiourea and then purifying the resultant product with toluene; powder X-ray diffraction data of the resultant compound (12); a method for producing a compound (20), which comprises reacting a compound (19) with thiourea and then purifying the resultant product with toluene; and powder X-ray diffraction data of the resultant compound (20) (examples 3 and 4). Because the powder X-ray diffraction data of the compounds (12) and (20) are disclosed in document 1, it can be said that each of the compounds is crystallized with toluene and is therefore produced in a crystalline form.

Claims 1-3 and 6-8 have no special technical feature, since said claims lack novelty in the light of the document 1.

Next, in claims 4 and 5, a special technical feature "(a compound represented by formula (II)) is crystallized with a mixed solvent comprising one or two solvents selected from toluene and xylene and one or two solvents selected from heptane and hexane" is found.

Accordingly, claims are classified into three inventions which respectively have different special technical features indicated below.

Meanwhile, claims 1-3 and 6-8 having no special technical feature are classified into Invention 1.

(Invention 1) claims 1-8

Each of the inventions described in claims 4 and 5 has a special technical feature "(a compound represented by formula (II)) is crystallized with a mixed solvent comprising one or two solvents selected from toluene and xylene and one or two solvents selected from heptane and hexane".

Claims 1-3 and 6-8 having no special technical feature are classified into Invention 1.

(Invention 2) claims 9-11, 20 and 21, and the parts of claims 22-25 which refer to claims 20 and 21

The special technical feature of each of the inventions described in the claims resides in a method for producing a compound represented by formula (VII) by carrying out multiple steps sequentially as substantially a single step, which is described in claim 9.

(Invention 3) Claims 12-19, and the parts of claims 22-25 which refer to claims 12 and 19

The special technical feature of each of the inventions described in the claims resides in a matter that the inventions relate to a crystal of a compound represented by formula (VIII).

Claims 19 and 21 describe inventions which belong to the same category including all of the matters that specify the invention described in claim 1. However, the technical feature of the invention described in claim 1 resides in a method for producing a crystal of a compound represented by formula (II), and special technical features that are supplemented in the inventions described in claims 19 and 21 reside in "a method for producing a crystal of a compound represented by formula (VIII)" and "a production method involving a step of producing a compound represented by formula (VII) by the production method described in claim 9". Therefore, the technical relationship between claims 19 and 21 and claim 1 is tenuous.

Therefore, claims 19 and 21, and claims referring to any one of claims 19 and 21 cannot be classified into Invention 1.

<p>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int.Cl. C07D277/20(2006.01)i, C07C67/333(2006.01)i, C07C69/65(2006.01)i, C07D277/40(2006.01)i, C07D277/46(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. C07D277/20, C07C67/333, C07C69/65, C07D277/40, C07D277/46</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 border="0"> <tr> <td>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>1971-2015年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2015年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2015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	1971-2015年	日本国実用新案登録公報	1996-2015年	日本国登録実用新案公報	1994-2015年	
日本国実用新案公報	1922-1996年										
日本国公開実用新案公報	1971-2015年										
日本国実用新案登録公報	1996-2015年										
日本国登録実用新案公報	1994-2015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/CASREACT/REGISTRY (STN)</p>											
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>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>関連する 請求項の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X / Y</td> <td>WO 2009/017098 A1 (塩野義製薬株式会社) 2009.02.05, 全文、特に製造方法 B、実施例 3,4 & US 2010/0267783 A1 & EP 2184279 A1 & CN 101809008 A & KR 10-2010-0027243 A</td> <td>1-8, 12-19, 22-25/ 9-11, 20-25</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO 2005/014561 A1 (塩野義製薬株式会社) 2005.02.17, 実施例 1 & US 2007/0043087 A1 & EP 1655291 A1 & KR 10-2006-0037438 A & CN 1863783 A</td> <td>9-11, 20-25</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	WO 2009/017098 A1 (塩野義製薬株式会社) 2009.02.05, 全文、特に製造方法 B、実施例 3,4 & US 2010/0267783 A1 & EP 2184279 A1 & CN 101809008 A & KR 10-2010-0027243 A	1-8, 12-19, 22-25/ 9-11, 20-25	Y	WO 2005/014561 A1 (塩野義製薬株式会社) 2005.02.17, 実施例 1 & US 2007/0043087 A1 & EP 1655291 A1 & KR 10-2006-0037438 A & CN 1863783 A	9-11, 20-25
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	WO 2009/017098 A1 (塩野義製薬株式会社) 2009.02.05, 全文、特に製造方法 B、実施例 3,4 & US 2010/0267783 A1 & EP 2184279 A1 & CN 101809008 A & KR 10-2010-0027243 A	1-8, 12-19, 22-25/ 9-11, 20-25									
Y	WO 2005/014561 A1 (塩野義製薬株式会社) 2005.02.17, 実施例 1 & US 2007/0043087 A1 & EP 1655291 A1 & KR 10-2006-0037438 A & CN 1863783 A	9-11, 20-25									
<p><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。</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>10.03.2015</p>	<p>国際調査報告の発送日</p> <p>17.03.2015</p>										
<p>国際調査機関の名称及びあて先</p> <p>日本国特許庁 (ISA/J P)</p> <p>郵便番号100-8915</p> <p>東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>	<p>特許庁審査官 (権限のある職員)</p> <p>三上 晶子</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3492</p>	<table border="1"> <tr> <td>4P</td> <td>4042</td> </tr> </table>	4P	4042							
4P	4042										

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。

文献1 (WO 2009/017098 A1) には、化合物11をチオウレアと反応させ、これをトルエンで精製して化合物12を得る方法、および、得られた化合物12の粉末X線回折データや、化合物19をチオウレアと反応させ、これをトルエンで精製して化合物20を得る方法、および、化合物20の粉末X線回折データが記載されており（実施例3,4）、ここで、化合物12や化合物20は、文献1にその粉末X線回折データが記載されていることから、トルエンにより結晶化されて結晶の状態で得られているといえる。そうすると、請求項1-3, 6-8は、文献1により新規性が欠如しているため、特別な技術的特徴を有しない。次に、請求項4, 5に、「(式(II)で示される化合物を)トルエンまたはキシレンから選択される1または2の溶媒、および、ヘプタンまたはヘキサンから選択される1または2の溶媒の混合溶媒により結晶化する」なる特別な技術的特徴が発見された。

そして、請求の範囲は、各々下記の異なる特別な技術的特徴を有する3の発明に区分される。なお、特別な技術的特徴を有しない請求項1-3, 6-8は、発明1に区分する。

(発明1) 請求項1-8

請求項4, 5に係る発明は、「(式(II)で示される化合物を)トルエンまたはキシレンから選択される1または2の溶媒、および、ヘプタンまたはヘキサンから選択される1または2の溶媒の混合溶媒により結晶化する」なる特別な技術的特徴を有する。

特別な技術的特徴を有しない請求項1-3, 6-8は、発明1に区分する。

(発明2) 請求項9-11, 20, 21、および、請求項22-25のうちの請求項20, 21を引用する部分

当該請求項に係る発明は、請求項9に記載の、実質上の一工程として連続的に複数工程を行い式(VII)で示される化合物を製造する方法であることを特別な技術的特徴とする。

(発明3) 請求項12-19、および、請求項22-25のうちの請求項12, 19を引用する部分

当該請求項に係る発明は、式(VIII)で示される化合物の結晶に関する発明であることを特別な技術的特徴とする。

なお、請求項19, 21は、請求項1の発明特定事項を全て含む同一カテゴリーの発明であるが、請求項1の技術的特徴は式(II)で示される化合物の結晶の製造方法であり、請求項19, 21において追加された技術的特徴は「式(VIII)で示される化合物の結晶の製造方法」や「請求項9記載の製造方法により式(VII)で示される化合物を製造する工程を包含する製造方法」であるため、両者は技術的関連性が低い。したがって、請求項19, 21や請求項19, 21のいずれかを引用する請求項を発明1に区分することはできない。