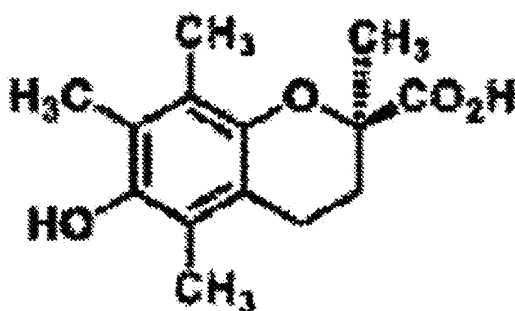


請求の範囲

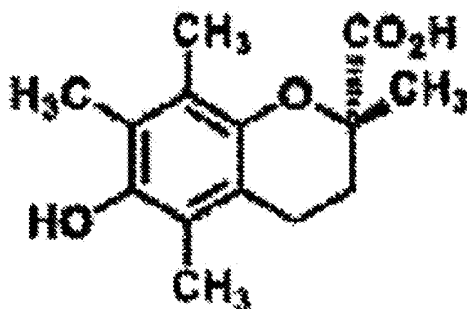
〔請求項1〕 式Ⅰの化合物の固体塩を製造する方法であって、式Ⅰの化合物を含み、式ⅠⅠの化合物を含むと推測される試料に、光学分割剤の存在下でアミド系溶媒を添加することを含む方法：

〔化1〕



式Ⅰ：（R）－6－ヒドロキシ－2，5，7，8－テトラメチルクロマン－2－カルボン酸（以下、Rトロロックス）

〔化2〕



式ⅠⅠ：（S）－6－ヒドロキシ－2，5，7，8－テトラメチルクロマン－2－カルボン酸（以下、Sトロロックス）。

〔請求項2〕 前記光学分割剤が、RトロロックスおよびSトロロックスと塩を形成し得る部分と不斉炭素とを少なくとも含む、請求項1に記載の方法

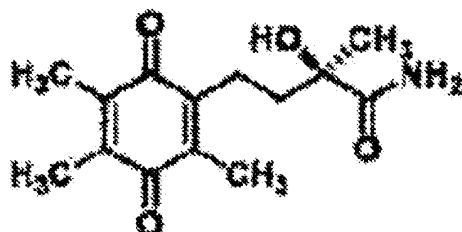
- 。
- [請求項3] 前記光学分割剤を前記試料に添加することを含む、請求項1または2に記載の方法。
- [請求項4] 前記アミド系溶媒の添加は、前記試料に前記光学分割剤と前記アミド系溶媒との混合物を添加することを含む、請求項1～3のいずれか1項に記載の方法。
- [請求項5] 前記試料が、光学分割剤との複合体を含む、請求項1～4のいずれか1項に記載の方法。
- [請求項6] 前記試料が、式Ⅰの化合物及び式ⅠⅠの化合物の混合物を含む、請求項1～5のいずれか1項に記載の方法。
- [請求項7] 前記光学分割剤が、フェニルエチルアミン、N-メチルグルカミン、アルギニン、リシン、プソイドエフェドリン、ロイシノール、アミノフェニルプロパノールから選ばれる、請求項1～6のいずれか1項に記載の方法。
- [請求項8] 前記光学分割剤がフェニルエチルアミンである、請求項1～7のいずれか1項に記載の方法。
- [請求項9] 前記アミド系溶媒が、N-メチルピロリドン（NMP）、ジメチルアセトアミド（DMA）、N，N-ジメチルホルムアミド（DMF）、N，N-ジエチルホルムアミド（DEF）、テトラメチル尿素（TMU）又はヘキサメチルリン酸トリアミド（HMPA）から選ばれる一種以上の溶媒である請求項1～8のいずれか一項に記載の方法。
- [請求項10] 前記アミド系溶媒が、N-メチルピロリドンである請求項9に記載の方法。
- [請求項11] 前記アミド系溶媒が、ジメチルアセトアミドである請求項9に記載の方法。
- [請求項12] 前記アミド系溶媒が、N，N-ジメチルホルムアミドである請求項9に記載の方法。
- [請求項13] 前記フェニルエチルアミンが、（R）-フェニルエチルアミンであ

る請求項 7 ～ 12 のいずれか一項に記載の方法。

- [請求項14] 前記固体塩が、R-フェニルエチルアミン塩である請求項 1 ～ 13 のいずれか一項に記載の方法。
- [請求項15] 前記固体塩が、アミド系溶媒和物である請求項 1 ～ 14 のいずれか一項に記載の方法。
- [請求項16] 前記アミド系溶媒が、N-メチルピロリドン (NMP)、ジメチルアセトアミド (DMA) 又は N, N-ジメチルホルムアミド (DMF) から選ばれる一種以上の溶媒である請求項 15 に記載の方法。
- [請求項17] 前記アミド系溶媒が、N-メチルピロリドンである請求項 16 に記載の方法。
- [請求項18] 前記アミド系溶媒が、ジメチルアセトアミドである請求項 16 に記載の方法。
- [請求項19] 前記アミド系溶媒が、N, N-ジメチルホルムアミドである請求項 16 に記載の方法。
- [請求項20] 製造された式 I の化合物の固体塩のエナンチオマー過剰率が少なくとも 98% 以上である請求項 1 ～ 19 のいずれか一項に記載の方法。
- [請求項21] 製造された式 I の化合物の固体塩のエナンチオマー過剰率が少なくとも 99% 以上である請求項 1 ～ 20 のいずれか一項に記載の方法。
- [請求項22] さらに、前記フェニルエチルアミンをトルエンに溶解させるステップを含む、請求項 1 ～ 21 のいずれか一項に記載の方法。
- [請求項23] 貧溶媒を前記試料に加えるステップを含む、請求項 1 ～ 22 のいずれか一項に記載の方法。
- [請求項24] 前記貧溶媒がトルエンまたは酢酸エチルである、請求項 23 に記載の方法。
- [請求項25] さらに前記アミド系溶媒を除去するステップを含む、請求項 1 ～ 24 のいずれか一項に記載の方法。
- [請求項26] 式 I-I-a に記載の化合物を製造する方法であって、請求項 1 ～ 25 のいずれか一項に記載の方法により製造された式 I の化合物の固体

塩を、式 I I I a に記載の化合物に変換することを含む方法：

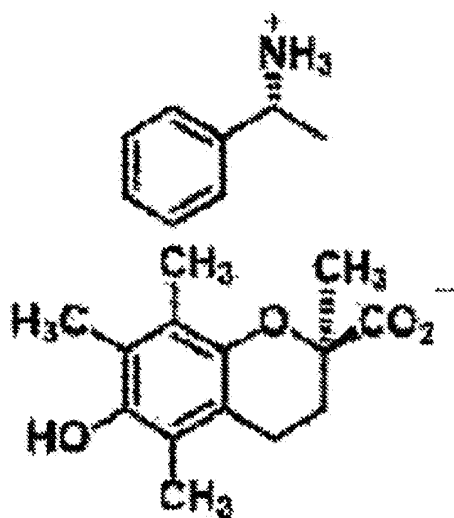
[化3]



式 I I I a : (R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 4 - (2 , 4 , 5 - トリメチル - 3 , 6 - ジオキソシクロヘキサ - 1 , 4 - ジエニル) ブタンアミド。

[請求項27] 式 I V a に記載の化合物：

[化4]



式 I V a

またはその溶媒和物。

[請求項28] アミド系溶媒和物である請求項27に記載の化合物。

[請求項29] アミド系溶媒が、NMP（N-メチルピロリドン）、DMA（ジメ

チルアセトアミド)又はDMF (N, N-ジメチルホルムアミド)から選択される1以上の溶媒である請求項27～28のいずれか一項に記載の溶媒和物。

[請求項30] アミド系溶媒が、N-メチルピロリドンである請求項29に記載の溶媒和物。

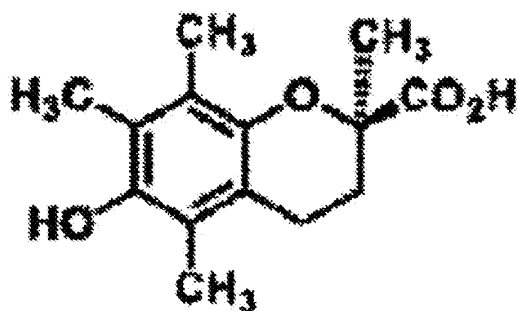
[請求項31] アミド系溶媒が、ジメチルアセトアミドである請求項29に記載の溶媒和物。

[請求項32] アミド系溶媒が、N, N-ジメチルホルムアミドである請求項29に記載の溶媒和物。

[請求項33] 請求項27～32のいずれか1項に記載の化合物または溶媒和物を含む医薬原料。

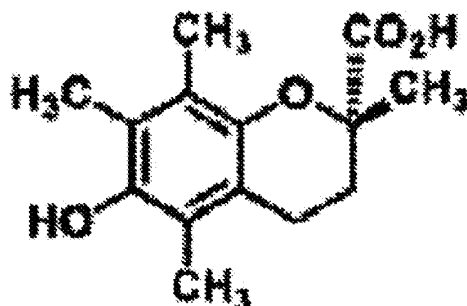
[請求項34] 式Ⅰの化合物の固体塩を製造する方法であって、式Ⅰの化合物を含み、式Ⅰの化合物を含むと推測される試料に、光学分割剤の存在下でアミド系溶媒を添加することを含む方法：

[化5]



式Ⅰ：(R)-6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸 (以下、Rトロロックス)

[化6]



式 11 : (S) - 6 - ヒドロキシ - 2, 5, 7, 8 - テトラメチルクロマン - 2 - カルボン酸 (以下、S トロロック)。

- [請求項35] 前記光学分割剤が、R トロロックおよびS トロロックと塩を形成し得る部分と不斉炭素とを少なくとも含む、請求項34に記載の方法。
- [請求項36] 前記光学分割剤を前記試料添加することを含む、請求項34または35に記載の方法。
- [請求項37] 前記アミド系溶媒の添加は、前記試料に前記光学分割剤と前記アミド系溶媒との混合物を添加することを含む、請求項34～36のいずれか1項に記載の方法。
- [請求項38] 前記試料が、光学分割剤との複合体を含む、請求項34～37のいずれか1項に記載の方法。
- [請求項39] 前記試料が、式1の化合物及び式11の化合物の混合物を含む、請求項34～38のいずれか1項に記載の方法。
- [請求項40] 前記光学分割剤が、フェニルエチルアミン、N - メチルグルカミン、アルギニン、リシン、プソイドエフェドリン、ロイシノール、アミノフェニルプロパノールから選ばれる、請求項34～39のいずれか1項に記載の方法。
- [請求項41] 前記光学分割剤が、フェニルエチルアミンである、請求項34～40のいずれか1項に記載の方法。

- [請求項42] 前記アミド系溶媒が、N-メチルピロリドン（NMP）、ジメチルアセトアミド（DMA）又はN，N-ジメチルホルムアミド（DMF）から選ばれる一種以上の溶媒である請求項34～41のいずれか1項に記載の方法。
- [請求項43] 前記アミド系溶媒が、N-メチルピロリドンである請求項42に記載の方法。
- [請求項44] 前記アミド系溶媒が、ジメチルアセトアミドである請求項42に記載の方法。
- [請求項45] 前記アミド系溶媒が、N，N-ジメチルホルムアミドである請求項42に記載の方法。
- [請求項46] 前記フェニルエチルアミンが、（R）-フェニルエチルアミンである請求項40～45のいずれか一項に記載の方法。
- [請求項47] 前記固体塩が、S-フェニルエチルアミン塩である請求項34～46のいずれか一項に記載の方法。
- [請求項48] 前記固体塩が、アミド系溶媒和物である請求項34～47のいずれか一項に記載の方法。
- [請求項49] 前記アミド系溶媒が、N-メチルピロリドン（NMP）、ジメチルアセトアミド（DMA）又はN，N-ジメチルホルムアミド（DMF）から選ばれる一種以上の溶媒である請求項34～48のいずれか1項に記載の方法。
- [請求項50] 前記アミド系溶媒が、N-メチルピロリドンである請求項49に記載の方法。
- [請求項51] 前記アミド系溶媒が、ジメチルアセトアミドである請求項49に記載の方法。
- [請求項52] 前記アミド系溶媒が、N，N-ジメチルホルムアミドである請求項49に記載の方法。
- [請求項53] 製造された式ⅠⅠの化合物の固体塩のエナンチオマー過剰率が少なくとも98%以上である請求項34～52のいずれか一項に記載の方

法。

[請求項54] 製造された式ⅠⅠの化合物の固体塩のエナンチオマー過剰率が少なくとも99%以上である請求項34～53のいずれか一項に記載の方法。

[請求項55] さらに、前記フェニルエチルアミンをトルエンに溶解させるステップを含む、請求項34～54のいずれか一項に記載の方法。

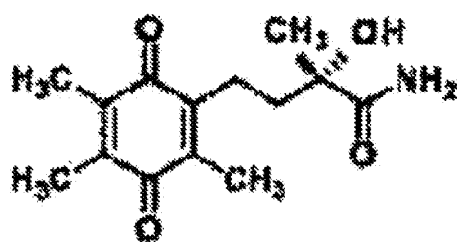
[請求項56] 貧溶媒を前記試料に加えるステップを含む、請求項34～55のいずれか一項に記載の方法。

[請求項57] 前記貧溶媒がトルエンまたは酢酸エチルである、請求項56に記載の方法。

[請求項58] さらに前記アミド系溶媒を除去するステップを含む、請求項34～57のいずれか一項に記載の方法。

[請求項59] 式ⅠⅠⅠbに記載の化合物を製造する方法であって、請求項34～58のいずれか一項に記載の方法により製造された式ⅠⅠの化合物の固体塩を、式ⅠⅠⅠbに記載の化合物に変換することを含む方法：

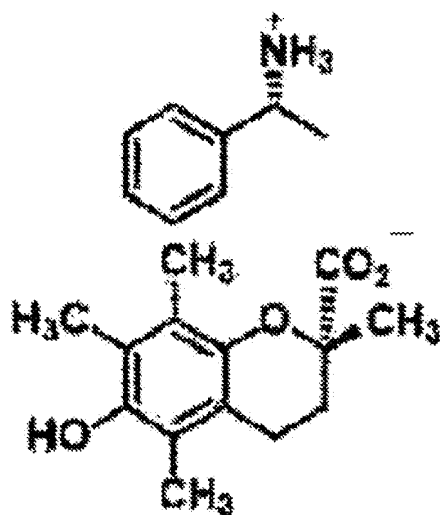
[化7]



式ⅠⅠⅠb：(S)-2-ヒドロキシ-2-メチル-4-(2,4,5-トリメチル-3,6-ジオキソシクロヘキサ-1,4-ジエニル)ブタンアミド。

[請求項60] 式ⅠⅤbに記載の化合物：

[化8]



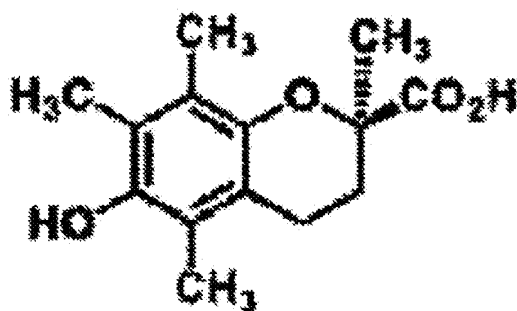
式 I V b

またはその溶媒和物。

- [請求項61] アミド系溶媒和物である請求項60に記載の化合物。
- [請求項62] アミド系溶媒が、NMP（N-メチルピロリドン）、DMA（ジメチルアセトアミド）又はDMF（N，N-ジメチルホルムアミド）から選択される1以上の溶媒である請求項60～61のいずれか一項に記載の溶媒和物。
- [請求項63] アミド系溶媒が、N-メチルピロリドンである請求項62に記載の溶媒和物。
- [請求項64] アミド系溶媒が、ジメチルアセトアミドである請求項62に記載の溶媒和物。
- [請求項65] アミド系溶媒が、N，N-ジメチルホルムアミドである請求項62に記載の溶媒和物。
- [請求項66] 請求項60～65のいずれか1項に記載の化合物または溶媒和物を含む医薬原料。
- [請求項67] アミド系溶媒を含む、化合物を光学分割するための組成物。

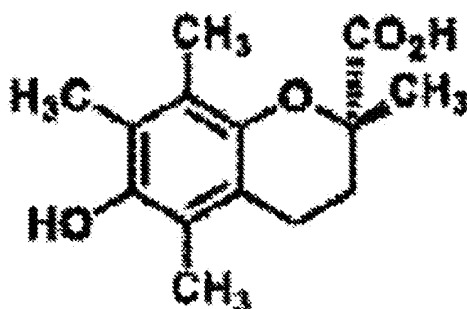
[請求項68] 前記化合物が、式Ⅰの化合物及び式ⅠⅠの化合物の混合物：

[化9]



式Ⅰ：(R)－6－ヒドロキシ－2，5，7，8－テトラメチルクロマン－2－カルボン酸（以下、Rトロロックス）

[化10]



式ⅠⅠ：(S)－6－ヒドロキシ－2，5，7，8－テトラメチルクロマン－2－カルボン酸（以下、Sトロロックス）

である、請求項67に記載の組成物。

[請求項69] 前記組成物が、他の光学分割剤とともに使用される、請求項67または68に記載の組成物。

[請求項70] 前記他の光学分割剤は、それ自体が光学活性を有する、請求項69に記載の組成物。

[請求項71] 前記アミド系溶媒が、N－メチルピロリドン（NMP）、ジメチル

アセトアミド（DMA）又はN，N－ジメチルホルムアミド（DMF）から選ばれる一種以上の溶媒である請求項67～70のいずれか一項に記載の組成物。

[請求項72] 前記アミド系溶媒が、N－メチルピロリドンである請求項71に記載の組成物。

[請求項73] 前記アミド系溶媒が、ジメチルアセトアミドである請求項71に記載の組成物。

[請求項74] 前記アミド系溶媒が、N，N－ジメチルホルムアミドである請求項71に記載の組成物。

[請求項75] 化合物を光学分割するための方法であって、該化合物にアミド系溶媒を添加することを含む、方法。

[請求項76] 化合物を光学分割するためのアミド系溶媒の使用。