

判定

判定2015-600023

千葉県船橋市本町1丁目13番10-302号
請求人 山田 崇弘

東京都中央区日本橋箱崎町20番5号
代理人弁理士 特許業務法人 小野国際特許事務所

アメリカ合衆国46285インディアナ州インディアナポリス市、リリー・
コーポレート・センター（番地の表示なし）
被請求人 イーライ・リリー・アンド・カンパニー

東京都中央区八重洲二丁目8番7号 福岡ビル9階 阿部・井窪・片山法律事務所
代理人弁理士 小林 浩

東京都中央区八重洲二丁目8番7号 福岡ビル9階 阿部・井窪・片山法律事務所
代理人弁理士 日野 真美

東京都中央区八重洲2丁目8番7号 福岡ビル9階 阿部・井窪・片山法律事務所
代理人弁理士 加藤 志麻子

東京都中央区八重洲2丁目8番7号 福岡ビル9階 阿部・井窪・片山法律事務所
代理人弁理士 田村 恭子

上記当事者間の特許第2860071号の判定請求事件について、次のとおり判定する。

結 論

イ号物件説明書に示す「6-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-3-[4-(2-ピペリジノエトキシ)ベンゾイル]ベンゾ[b]チオフェン塩酸塩の結晶」は、特許第2860071号発明の技術的範囲に属しない。

理 由

1 手続の経緯

特許第2860071号は、平成7年9月18日（パリ条約による優先権主張1994年9月19日及び1995年4月26日、米国）の出願であり、平成10年12月4日に特許権の設定登録がされた（請求項の数7）。そして、平成27年7月30日に山田崇弘（以下「請求人」という。）から本件判定の請求がされた。その後、平成27年10月23日付けで特許権者（以下「被請求人」という。）から答弁書が提出され、同年11月30日付けで当審より請求人に対して審尋がされ、同年12月18日付けで請求人から回答書が提出され（請求人は、答弁書に対する弁駁書を提出しなかった。）、これに対して平成28年3月18日付けで被請求人から2回目の答弁書（以下「第二答弁書」という。）が提出された。

2 請求の趣旨

本件判定の請求の趣旨は、イ号物件説明書に示す6-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-3-[4-(2-ピペリジノエトキシ)ベ

ンゾイル]ベンゾ[b]チオフェン塩酸塩の結晶は、特許第2860071号の技術的範囲に属しない、との判定を求めるものである。

3 本件特許発明

本件特許第2860071号発明は、願書に添付した明細書及び特許請求の範囲の記載からみて、その特許請求の範囲の請求項1～7に記載されたとおりのものであり、その請求項1に係る発明（以下「本件特許発明1」という。）を構成要件に分説すると、次のとおりである。便宜上、構成要件に符号A～Cを付した。

「A. Cu放射線により得られた以下のX線回折パターン：

d-線格子間隔 (オングストローム)	I / I ₀ (×100)
13.3864	71.31
9.3598	33.16
8.4625	2.08
7.3888	7.57
6.9907	5.80
6.6346	51.04
6.1717	29.57
5.9975	5.67
5.9135	9.87
5.6467	38.47
5.4773	10.54
5.2994	4.74
4.8680	4.03
4.7910	5.98
4.6614	57.50
4.5052	5.75
4.3701	9.03
4.2516	69.99
4.2059	57.64
4.1740	65.07
4.0819	12.44
3.9673	22.53
3.9318	100.00
3.8775	9.07
3.7096	33.38
3.6561	21.65
3.5576	3.36
3.5037	7.97
3.4522	18.02
3.4138	4.65
3.2738	10.23
3.1857	8.90
3.1333	6.24
3.0831	9.43
3.0025	12.13
2.9437	4.96
2.8642	7.70
2.7904	11.95
2.7246	3.05
2.6652	3.32
2.5882	7.30

を実質的に示す、

B. 溶媒和されていない結晶の

C. 6-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-3-[4-(2-ピペリジノエトキシ)ベンゾイル]ベンゾ[b]チオフェン塩酸塩。」

4 イ号物件

イ号物件は、請求人が提出したイ号物件説明書及び甲第6号証（遼東化学工業株式会社の岡本収が作成した平成27年12月14日付け実験報告書）（以下、甲第6号証を「甲6」といい、他の証拠も同様によぶ。）の記載からみて、次のa～cに分説したとおりの構成を具備するものである。

「a. Cu放射線により得られた以下のX線回折パターン

d-線格子間隔 (オングストローム)	I/I ₀ (×100)
13.3113	11.21
9.3700	8.99
8.4444	2.80
7.3670	6.36
7.1765	2.52
6.9674	22.81
6.6276	16.78
6.1634	99.35
5.9887	3.68
5.9005	5.15
5.8244	5.50
5.6512	40.66
5.4747	26.41
5.3265	2.77
5.2807	2.82
4.8561	7.62
4.7826	13.81
4.6589	41.09
4.5352	8.13
4.5005	19.51
4.3661	12.80
4.2433	47.35
4.2023	85.76
4.1654	43.84
4.1148	16.18
4.0730	12.95
4.0254	3.81
3.9624	22.16
3.9314	100.00
3.8765	25.92
3.8198	1.31
3.7423	8.04
3.7061	24.44
3.6567	13.62
3.5567	7.86
3.5086	10.24
3.4569	18.79
3.4114	2.53
3.2891	3.83
3.2694	6.46
3.2348	10.99
3.1879	11.75
3.1353	3.72
3.1051	4.27
3.0811	21.18
3.0411	4.63
3.0172	5.06
3.0009	5.43
2.9729	3.72
2.9433	4.95
2.9265	1.76
2.8632	10.78
2.8378	6.66
2.8085	7.77
2.7893	4.83
2.7539	1.69
2.7266	3.36
2.7096	2.30
2.6883	2.00
2.6660	4.01
2.6283	3.83
2.5890	4.08

を示す、

b. 溶媒和されていない結晶の

c. 6-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-3-[4-(2-ヒペリジノエトキシ)ベンゾイル]ベンゾ[b]チオフェン塩酸塩。」

5 当事者の主張

(1) 請求人

請求人は、イ号物件は、構成要件B及びCは充足するが、構成要件Aを充足しないので、本件特許発明の技術的範囲に属しないと主張している。

(2) 被請求人

被請求人は、概ね、以下のように主張している。

(i) 請求人は、判定請求書において、イ号物件の結晶を用いた医薬製剤の販売の計画に関連し争いを未然に防ぐために本件判定を請求する旨主張しているが、イ号物件説明書に記載されている製造方法はわずか121gの実験室レベルの製造で請求人の「医薬製剤の販売」に用いられている結晶の真の製造方法ではなく、本件判定請求ではその目的は達成し得ず、請求の利益を欠くから、本件判定の請求は却下すべきものである。(答弁書2～4頁)

(ii) イ号物件の構成要件の充足性は、イ号物件説明書の1頁2行～2頁3行の記載及び付随的に3頁の粉末X線回折測定条件で判断し得るものである。イ号物件説明書に記載された製造方法は、甲1(特開昭57-181081号公報)の実施例18及び20を単に引き写したものであるからイ号物件の真の製造方法ではなく、構成要件の充足性の判断の基礎とはならない。(答弁書5頁)

(iii) イ号物件の 2θ は、構成要件Aに示される d から換算される θ と全て $\pm 0.2^\circ$ の範囲で一致しているから、イ号物件は、構成要件Aを充足する。相対強度 I/I_0 が20%以内であることが結晶の同一性の要件であるということはない。(答弁書6～10頁)

(iv) 請求人は、イ号物件は、本件発明と均等なものとしてその技術的範囲に属するものではないと主張しているが、イ号物件は構成要件A～Cを全て充足するから、均等論は判断を要しない。請求人は、第1、第4、第5要件を充足しないと主張しているが、以下のとおり誤りである：相対強度 I/I_0 は本件発明の本質的部分ではないから第1要件を充足する；イ号物件説明書に記載された製造方法(甲1の実施例18及び20)はイ号物件の真の製造方法でないから、イ号物件が公知技術と同一又は公知技術から容易想到というのは前提を欠き、第4要件を充足する；イ号物件説明書に記載された製造方法(同上)はイ号物件の真の製造方法でないから、これが本件発明の技術的範囲から意識的に除外されているということではなく、アシル化触媒として塩化アルミニウムを使用して製造したものが本件発明の技術的範囲から意識的に除外されるとすべき理由もないから、第5要件を充足する。(答弁書10～13頁)

(v) イ号物件説明書に記載された製造方法と、甲6の実験は、実験条件が異なるから、甲6の実験を以てイ号結晶が現実に存在したことを証明することはできず、イ号物件が現実に存在するものであるということができない。(第二答弁書2～5頁)

6 対比・判断

(1) 本件特許発明1について

ア 争いのない点について

イ号物件が本件特許発明1に係る前記分説した各構成要件A～Cを充足するか否かについて両者を対比すると、構成cの「6-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-3-[4-(2-ピペリジノエトキシ)ベンゾイル]ベンゾ[b]チオフェン塩酸塩」及び構成bの「溶媒和されていない結晶の」は、それぞれ、構成要件Cの「6-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-3-[4-(2-ピペリジノエトキシ)ベンゾイル]ベンゾ[b]チオフェン塩酸塩」及び構成要件Bの「溶媒和されていない結晶の」に相当するから、イ号物件は、その構成b及びcにおいて本件特許発明1の構成要件B及びCを充足するものと認められる。

この点について当事者間に争いはない。

イ 争点(構成要件Aの充足性)について

(ア) しかしながら、イ号物件が本件特許発明1の構成要件Aを充足しているか否かについては、当事者間で争いがある。

すなわち、請求人は、構成要件Aの「Cu放射線により得られた以下のX線回折パターン・・・を実質的に示す」は、「実質的に示す」とは41個のd-線格子間隔の数値（以下「d値」という。）とその相対強度 I/I_0 の数値の組で記載されるd値と相対強度が、最大限に解釈しても、d値とブラッグの式（ $\lambda=2d\sin\theta$ 、 λ はCuK α 線の1.5418Å）で関係付けられる 2θ の数値の差が0.20°以内であり、相対強度 I/I_0 の差も20%以内であることを意味すると解されるどころ、本件特許発明の結晶とイ号の結晶とは、X線回折ピークの相対強度 I/I_0 において著しく相違しているから、構成要件Aを充足しない旨、主張している。（判定請求書5～8頁）

これに対し、被請求人は、イ号物件の 2θ は、構成要件Aのd値から換算される 2θ と全て±0.2°の範囲で一致しており、そして、結晶の同一性の要件は回折角 2θ が±0.20°の範囲にあることだけであり、このことは、乙2（第十六改正日本薬局方，平成23年3月24日，厚生労働省告示第65号）、甲4（米国薬局方，1990年，p.1621-1623）、乙3（大野勝美、川瀬晃、中村利廣，「X線分析法」，初版1刷，共立出版，1987年5月25日，p.52-55）の記載から理解されるから、イ号物件は、同一の結晶とみなされ、構成要件Aを充足する旨、主張している。（答弁書6～9頁）
そこで、この点を検討する。

(イ)まず、構成要件Aの41個のd値が、構成aにおけるd値（62個ある。）と一致するものであるかを検討する。構成要件Aの41個のd値は、それぞれ小数点以下4桁の数字で、単位オングストローム（判定注：Åと表記される。1Åは 10^{-10} m）により記載されており、X線回折の実験により測定された回折角 2θ と上述のブラッグの式（ $\lambda=2d\sin\theta$ 、 λ はCuK α 線の1.5418Å）で関係付けられるものであり、結晶における格子面間隔を表すものである。

構成要件Aの41個のd値と、構成aにおけるd値は、それぞれに近い数値のものがあるので、例えば、構成要件Aのうち相対強度が大きい11個のd値と、構成aにおけるそれらに最も近いd値を並べて示すと、以下のとおりになる（「No.」は示された順に1～41を振った。）。

No.	構成要件Aのd値	構成aのd値
1	13.3864	13.3113
2	9.3598	9.3700
6	6.6346	6.6276
7	6.1717	6.1634
10	5.6467	5.6512
15	4.6614	4.6589
18	4.2516	4.2433
19	4.2059	4.2023
20	4.1740	4.1654
23	3.9318	3.9314
25	3.7096	3.7061

上記のd値に関し、構成要件Aにおけるd値と、構成aにおけるd値で、小数点以下4桁で一致するものは一つもない。

なお、請求人は、d値と関係づけられる 2θ の数値を換算しているのので、同じく相対強度が大きい11個の 2θ と、構成aにおける対応する11個の 2θ を並べて示すと、以下のとおりである。

No.	構成要件A対応 2θ	構成a対応 2θ
1	6.60	6.64
2	9.45	9.44
6	13.34	13.36
7	14.35	14.37
10	15.69	15.68
15	19.04	19.05
18	20.89	20.93
19	21.12	21.14
20	21.29	21.33

2 3 2 2. 6 1 2 2. 6 2
 2 5 2 3. 9 9 2 4. 0 1

ただし、本件明細書にはX線回折測定における 2θ の解像度は記載されていないので、小数点以下2桁とするのが正しいとは一概にいえず、あくまで参考に過ぎないが、仮にこの数値で比較すると、上記の換算した 2θ に関し、構成要件Aに対応する 2θ と、構成aに対応する 2θ で、小数点以下2桁で一致するものは一つもない。なお、本件明細書には、上記d値又は d 値を計算するもとなる回折角 2θ の数値に一定の誤差が許容される旨の記載もない。

(ウ)次に、上記11個のd値に対応する相対強度を並べて示すと、以下のとおりである。

No.	構成要件A 相対強度	構成a 相対強度	イ号／本件の比
1	7 1. 3 1	1 1. 2 1	0. 1 5 7
2	3 3. 1 6	8. 9 9	0. 2 7 1
6	5 1. 0 4	1 6. 7 8	0. 3 2 9
7	2 9. 5 7	9 9. 3 5	1. 3 6 0
10	3 8. 4 7	4 0. 6 6	1. 0 5 7
15	5 7. 5 0	4 1. 0 9	0. 7 1 5
18	6 9. 9 9	4 7. 3 5	0. 6 7 7
19	5 7. 6 4	8 5. 7 6	1. 4 8 8
20	6 5. 0 7	4 3. 8 4	0. 6 7 4
23	1 0 0. 0 0	1 0 0. 0 0	1. 0 0 0
25	3 3. 3 8	2 4. 4 4	0. 7 3 2

上記の相対強度の関係に関し、構成要件Aにおいて大きい強度を有する11個のピークだけを見ても、それらにおける相対強度と、構成aにおける対応するピークの相対強度は、全く異なるパターンであるといえる。

そして、本件明細書には、上記11個のピークを含む41個のピークについて、相対強度に一定の誤差が許容される旨の記載はない。また、相対強度を無視して本件特許発明1の結晶を特定することができることをうかがわせる記載は存しない。

(エ)粉末X線回折測定では、測定に用いる機器の測定誤差や測定試料の状態により、同じ結晶を測定した場合であっても、常に厳密にピークの回折角が一致するものではなく、相対強度も一致するものではないとしても、特許出願の際、例えば回折角で結晶を特定しようとする出願にあっては、特許請求の範囲に記載された回折角の数値及び相対強度の数値に幅を設ける範囲は一義的に決まるものではなく、特許出願によって回折角 2θ に幅を設けず数値のみ記載した例や ± 0.1 とした例や ± 0.2 とした例が存在する。また、回折角 2θ でなくd値で特定しようとするのであれば、 2θ に一定幅の誤差を許容するならば換算されるd値における許容誤差はd値の大きい領域とd値の小さい領域で幅が異なることになる。また、d値の測定誤差は回折角が 180° に近いほど測定の正確さが高くなるとされている(乙3)。これらに照らせば、41個のd値と相対強度 I/I_0 の組を構成要件Aとする

本件特許発明1について、「以下のX線回折パターン・・・を実質的に示す」と記載するだけで、特許請求の範囲や明細書中に、d値(又は回折角)に一定範囲の誤差が許容されることや許容誤差の範囲について具体的な記載がない本件特許発明について、測定誤差による数値バラツキを考慮することは、技術的範囲の属否が一義的に定まらないことにもなってしまうので、相当ではない(平成27年1月27日言渡平成25年(ワ)第33993号判決及び控訴審の平成27年12月24日言渡平成27年(ネ)第10031号判決参照)。さらに、上記(ウ)の相対強度の不一致があり、相対強度は、結晶における特定寸法の面間隔の存在量にも依存する量であるから、イ号物件における構成aの相対強度が構成要件Aの相対強度と一致しないことは、結晶における特定寸法の面間隔の存在量の比が異なることの現れであると考えられること、上記(ウ)の相対強度の不一致は、X線回折パターンの全体の様相が異なるほど大きいものであること、そして、本件特許は特許請求の範囲に41個のd値とそれらの相対強度を記載して特許を受けようとしたものであること、に照らせば、上記(イ)のd値の不一致及び上記(ウ)の相対強度の不一致にもかかわらず、イ号物件が本件特許発明1における構成要件Aを充足

するものとは認められない。

ウ 均等論についても検討する。

本件特許発明 1 における 4 1 個の d 値とそれらの相対強度の組は、発明の必須の構成要件として記載されている。

そして、明細書を参酌すると、従来技術のラロキシフェン塩酸塩は、クロロベンゼンが混入したり、塩化アルミニウム触媒に起因するアルミニウム混入物やチオエステル副生成物が含まれて精製が困難で、また、不快なチオール臭がするという欠点があったのを、新たな合成方法を用いることによってクロロベンゼン及びアルミニウム混入物を含まない新規の溶媒和されていない結晶のラロキシフェンを提供する、というもので、それは実質的に無臭である、というものである（段落【0001】～【0009】）。その製造方法は、アシル化剤でのアシル化を $B \times 3$ （ X はクロロ又はブromo）の存在下で行い、特定の結晶を得るというものである（段落【0010】～【0011】）。本件特許発明 1 は、その結果得られた、従来技術とは異なる特定の結晶であり、それを特定するために上記の 4 1 個の d 値とそれらの相対強度の組を必須の構成要件としたものであると認められる。

よって、構成要件 A は、本件特許発明の、本質的な部分である。

したがって、他の要件を判断するまでもなく、イ号物件は、本件特許発明 1 と均等なものであるとは認められない。

（2）請求項 2～7 に係る発明について

これらの発明についても、構成要件 A～C を備えるものである。イ号物件は、上記（1）に記載したように、少なくとも構成要件 A を充足するものとは認められない。

7 当事者の主張について

上記 5（2）の被請求人の主張について検討すると、以下に示すとおりである。

（i）の点について

判定の請求に、販売の計画が現実のものであることが必要なものではなく、イ号物件の製造スケールが実験室レベルだからといって判定が請求できないものでもない。そして、甲 6 によれば、イ号物件は実際に存在するものであることが理解できる。したがって、本件判定の請求を却下すべきものであるとの被請求人の主張は、採用できない。

（ii）の点について

当審も、イ号物件の構成要件の充足性は、イ号物件説明書の 1 頁 2 行～ 2 頁 3 行の記載及び付随的に 3 頁の粉末 X 線回折測定条件で判断した。

（iii）の点について

構成要件 A の充足性については、上記 6（1）イで判断したとおりである。

（iv）の点について

均等論については、上記 6（1）ウで判断したとおりである。

（v）の点について

イ号物件説明書に記載された製造方法と、甲 6 の実験条件が細部で一致しないとしても、甲 6 の実験手順の記載及び実験結果の記載をみれば、イ号物件説明書に記載された「Cu 放射線により得られた以下の X 線回折パターン・・・を示す、溶媒和されていない結晶の 6-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-3-[4-(2-ピペリジノエトキシ)ベンゾイル]ベンゾ[b]チオフェン塩酸塩」と、その 4 1 個の d 値と相対強度 I/I_0 の組がそれぞれ小数点以下 4 桁及び 2 桁で一致する、溶媒和されていない結晶の 6-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-3-[4-(2-ピペリジノエトキシ)ベンゾイル]ベンゾ[b]チオフェン塩酸塩が、現実に存在するものであると認めることができるから、被請求人の主張は採用できない。

8 むすび

以上のとおり、イ号物件は、少なくとも本件特許発明 1 の前記分説した構成要件 A を充足するものではないから、本件特許発明の技術的範囲に属しないものである。

よって、結論のとおり判定する。

平成28年 4月19日

審判長	特許庁審判官	井上 雅博
	特許庁審判官	中田 とし子
	特許庁審判官	富永 保

<イ号物件の説明>

以下に、請求人が提出したイ号物件説明書と甲6を添付する。甲6は、イ号物件説明書に記載されたX線回折パターンを有する6-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-3-[4-(2-ピペリジノエトキシ)ベンゾイル]ベンゾ[b]チオフェン塩酸塩の溶媒和されていない結晶が現実存在するものであることを証明するために提出されたものである。

イ号物件説明書

イ号は、Cu放射線により得られた以下のX線回折パターン：

d-線格子間隔 (オングストローム)	I/I ₀ (× 100)
13.3113	11.21
9.3700	8.99
8.4444	2.80
7.3670	6.36
7.1765	2.52
6.9674	22.81
6.6276	16.78
6.1634	99.35
5.9887	3.68
5.9005	5.15
5.8244	5.50
5.6512	40.66
5.4747	26.41
5.3265	2.77
5.2807	2.82
4.8561	7.62
4.7826	13.81
4.6589	41.09
4.5352	8.13
4.5005	19.51
4.3661	12.80
4.2433	47.35
4.2023	85.78
4.1654	43.84
4.1148	16.18
4.0730	12.95
4.0254	3.81
3.9624	22.16
3.9314	100.00
3.8765	25.92
3.8198	1.31
3.7423	8.04
3.7061	24.44
3.6567	13.62
3.5567	7.86
3.5086	10.24
3.4569	18.79
3.4114	2.53
3.2891	3.83
3.2694	6.46
3.2346	10.99
3.1879	11.75
3.1353	3.72
3.1051	4.27
3.0811	21.18
3.0411	4.63
3.0172	5.06
3.0009	5.43
2.9729	3.72
2.9433	4.95
2.9265	1.76
2.8632	10.79
2.8378	6.66
2.8085	7.77
2.7693	4.83
2.7539	1.69
2.7266	3.36
2.7096	2.30
2.6883	2.00
2.6660	4.01
2.6283	3.83
2.5890	4.08

を示す、溶媒和されていない結晶の6-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-3-[4-(2-ピペリジノエトキシ)ベンゾイル]ベンゾ[b]チオフェン塩酸塩である。その製造方法及び粉末X線回折測定条件は以下のとおりである。

(製造方法)

イ号は、以下に示す特開昭57-181081号公報の実施例18及び20に記載の製造方法に従って製造されており、アシル化触媒としては塩化アルミニウムが使用されている。

4-(2-ピペリジノエトキシ)安息香酸・塩酸塩1.5g、クロロベンゼン20ml、塩化チオニル3ml、およびジメチルホルムアミド2滴から成る混液を75~79℃で2時間攪拌して対応する酸クロリドを調製し、減圧下に付して温度を65℃に下げた。ポットの温度が90℃になるまで蒸留を継続し、さらに20mlのクロロベンゼンを加えて再蒸留(ポットの温度が90℃になるまで)して冷却した。混液にジクロロメタン15ml、6-メトキシ-2-(4-メトキシフェニル)ベンゾ[b]チオフェン1.35g、塩化アルミニウム5g、およびさらに15mlのジクロロメタンを加え27~29℃で90分間攪拌し、エタンチオール1.6mlを加えた。混液を35℃以下に保つために冷却攪拌し、30分後、さらにテトラヒドロフラン18mlと20%塩酸15mlを加えると還流温度まで発熱した。水18mlおよび飽和食塩水25mlを加えて攪拌し、常温に冷却して沈殿物を濾取し、水30ml、25%テトラヒドロフラン水溶液40ml、および水35mlで順次洗浄した。固体を40℃で真空乾燥して6-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-3-[4-(2-ピペリジノエトキシ)ベンゾイル]ベンゾ[b]チオフェン塩酸塩の粗生成物26g(融点217℃)を得た。

得られた6-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-3-[4-(2-ピペリジノエトキシ)ベンゾイル]ベンゾ[b]チオフェン塩酸塩の粗生成物200gをメタノール4400mlおよび脱イオン水60mlと共に容積5Lのフラスコに入れた。このスラリーを加熱還流すると粗生成物の大部分が溶解し、残りの固体は濾過補助器を用いて減圧下に濾去した。フラスコに蒸留器を備え付け、溶液が1800mlになるまで溶媒を留去した。マントルヒーターを取り除き、溶液を一定速度で攪拌しながら一夜、徐々に冷却した。結晶性の生成物を減圧濾取し、フラスコを濾液で洗浄して残りの生成物を採集した。フィルター上で結晶を各100mlの冷メタノール(0℃以下)で2回洗浄して60℃で真空乾燥し、生成物140gを得た。

この生成物をメタノール3000mlおよび水42mlにスラリーして加熱還流し、徐々に冷却した。前記のように生成物を濾取して乾燥すると高純度の生成物

121 g が得られた (融点 259~260°C)。

(粉末X線回折測定条件)

- ・機種名 : Empyrean (スペクトリス株式会社製)
- ・ターゲット : Cu
- ・スキャン軸 : $2\theta - \theta$
- ・X線出力 : 40 mA, 45 kV
- ・測定範囲 : 5~40°
- ・ステップサイズ : 0.0260°
- ・スキャンステップ時間 : 197.1150 (S)

以 上

平成27年12月14日

実験報告書

遼東化学工業株式会社

技術部 岡本 収



1. 目的

特開昭57-181081号公報記載の実施例18及び20の追試を行うことにより、6-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-3-[4-(2-ピペリジノエトキシ)ベンゾイル]ベンゾ[b]チオフェン・塩酸塩(ラロキシフェン塩酸塩)を合成し、その性状を確認する。

2. 実験

平成26年11月17日～平成26年12月22日にかけて、下記合成実験並びに測定を行なった。なお、実験は遼東化学工業株式会社(千葉県柏市高田1410)の実験室で行なった。

4-(2-ピペリジノエトキシ)安息香酸・塩酸塩17.15g、クロロベンゼン230ml、塩化チオニル34.3ml、およびジメチルホルムアミド0.4mlから成る混液を75～79℃で2時間攪拌後、減圧下で総容量130mlまで濃縮した。そこに230mlのクロロベンゼンを加えて再び減圧濃縮し、総容量130mlとした。混液にジクロロメタン170ml、6-メトキシ-2-(4-メトキシフェニル)ベンゾ[b]チオフェン15.43g、塩化アルミニウム57.15g、170mlのジクロロメタンを加えて27～29℃で90分間攪拌後、エタンチオール18.3mlを加えて35℃以下で30分間冷却攪拌を行なった。テトラヒドロフラン210mlと20%塩酸85mlを加えた後、水210mlおよび飽和食塩水145mlを加えて攪拌し、常温に冷却して沈殿物をろ取り、水170ml、25%テトラヒドロフラン水溶液230ml、および水200mlで順次洗浄した。固体を40℃で真空乾燥して6-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-3-[4-(2-ピペリジノエトキシ)ベンゾイル]ベンゾ[b]チオフェン塩酸塩の粗生成物27.04gを得た。

得られた6-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-3-[4-(2-ピペリジノエトキシ)ベンゾイル]ベンゾ[b]チオフェン塩酸塩の粗生成物27.00gにメタノール594mlおよび脱イオン水8.1mlを加えて加熱還流後、減圧濾過した。溶液が約240mlになるまで溶媒を留去した。溶液を一定速度で攪拌しながら一晩、徐々に冷却した。結晶性の生成物を減圧ろ取り、フィルター上で冷メタノール14mlで2回

洗浄して60℃で真空乾燥し、生成物15.70gを得た。

この生成物をメタノール336mlおよび水4.7mlにスラリーして加熱還流し、徐々に冷却した。濾取して乾燥し、11.40gの結晶を得た。

3. 結果

2. で最終的に得られた結晶の各種測定を行った。

(1) ¹H-NMR測定

測定機器：BRUKER 250MHz

測定結果：測定結果を図1に示す。

1.6-1.8 (6H, m)、2.8-3.1 (2H, m)、3.3-3.6 (4H, m)、

4.4 (2H, t)、6.6-7.7 (11H, m)、9.8 (2H)

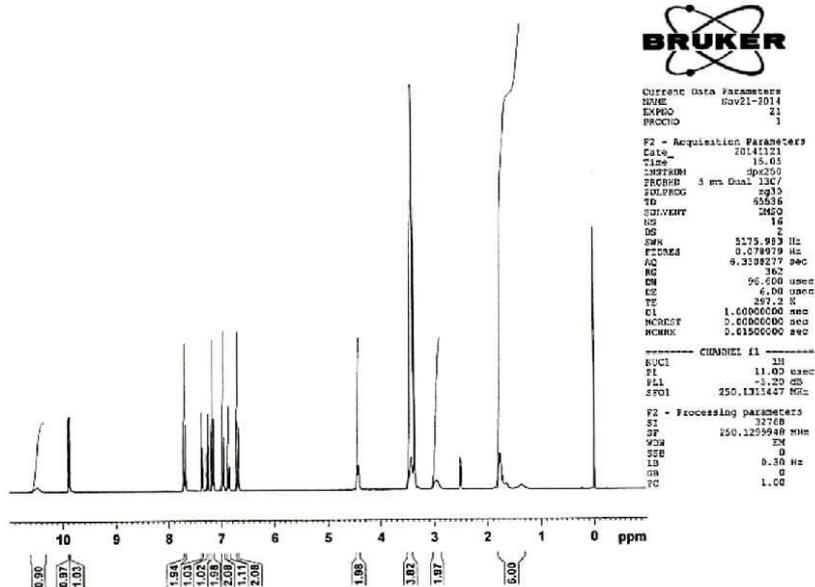


図1 2. で得られた結晶のNMRチャート

(2) 粉末X線回折

測定機器：Empyrean (スペクトリス株式会社製)

測定条件は以下のとおりである。

- ・ターゲット : Cu
- ・スキャン軸 : $2\theta - \theta$

- ・ X線出力 : 40 mA, 45 kV
- ・ 測定範囲 : 5~40°
- ・ ステップサイズ : 0.0260°
- ・ スキャンステップ時間 : 197.1150 (S)

測定結果：得られたチャートを図2、そのピークサーチ結果を表1に示す。

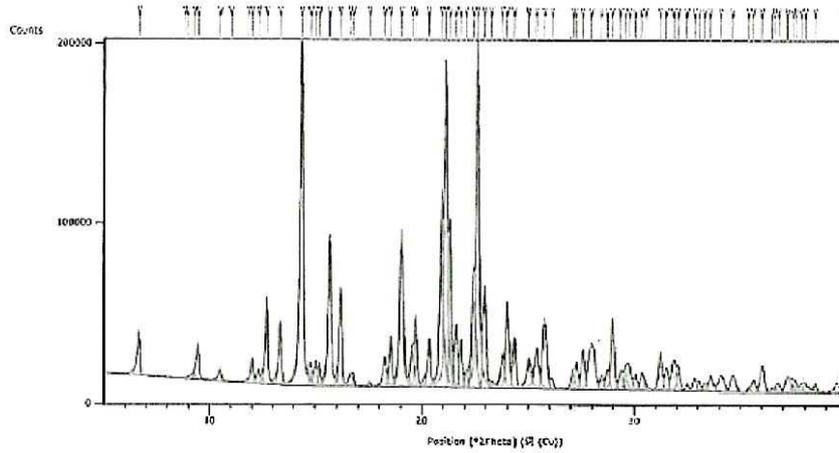


図2. 2. で得られた結晶の粉末X線回折チャート

表1. 図2のピークサーチ結果

Pos. [°2Th.]	NET強度 [cts]	FWHM Left [°2Th.]	d 値 [Å]	相対強度 [%]
6.6349	17066.55	0.1173	13.31129	11.21
8.8033	18.65	0.0520	10.03673	0.01
8.9096	18.65	0.0520	9.91730	0.01
9.2666	4039.80	0.0720	9.53600	2.65
9.4311	13678.81	0.1245	9.37002	8.99
10.4676	4258.35	0.1279	8.44440	2.80
10.9893	154.24	0.1669	8.04468	0.10
11.8460	886.99	0.1181	7.46472	0.58
12.0037	9684.17	0.1125	7.36702	6.36
12.3235	3840.44	0.2005	7.17653	2.52
12.6950	34723.07	0.1093	6.96735	22.81
13.3486	25545.72	0.1195	6.62764	16.78
14.3593	151247.40	0.1174	6.16335	99.35
14.7804	5596.60	0.1099	5.98867	3.68
15.0025	7846.24	0.1633	5.90049	5.15
15.1998	8367.29	0.0927	5.82435	5.50

15.6684	61894.06	0.1187	5.65121	40.66
16.1769	40201.19	0.1200	5.47471	26.41
16.6302	4210.15	0.1653	5.32648	2.77
16.7753	4297.09	0.1151	5.28072	2.82
17.5385	1697.89	0.1060	5.05262	1.12
18.2544	11594.40	0.1458	4.85606	7.62
18.5371	21020.78	0.1130	4.78263	13.81
19.0337	62555.26	0.1746	4.65894	41.09
19.5582	12372.50	0.1913	4.53517	8.13
19.7104	29696.76	0.1048	4.50049	19.51
20.3236	19484.50	0.1281	4.36607	12.80
20.9180	72084.64	0.1690	4.24333	47.35
21.1247	130556.10	0.1293	4.20228	85.76
21.3137	66742.92	0.1079	4.16543	43.84
21.5792	24628.95	0.1349	4.11477	16.18
21.8031	19706.67	0.1209	4.07302	12.95
22.0645	5798.45	0.1488	4.02535	3.81
22.4194	33741.05	0.2196	3.96243	22.16
22.5989	152230.70	0.1209	3.93137	100.00
22.9233	39461.97	0.1578	3.87646	25.92
23.2680	1988.56	0.1259	3.81980	1.31
23.7569	12233.53	0.1924	3.74229	8.04
23.9922	37204.62	0.1279	3.70612	24.44
24.3215	20739.16	0.1475	3.65668	13.62
25.0164	11968.94	0.1458	3.55666	7.86
25.3646	15594.92	0.2095	3.50862	10.24
25.7506	28610.79	0.2045	3.45689	18.79
26.0997	3856.59	0.1516	3.41144	2.53
27.0884	5835.16	0.1851	3.28913	3.83
27.2553	9829.68	0.1459	3.26937	6.46
27.5522	16727.90	0.1456	3.23481	10.99
27.9655	17882.95	0.3202	3.18794	11.75
28.4444	5665.74	0.1835	3.13534	3.72
28.7273	6504.56	0.1877	3.10510	4.27
28.9560	32240.47	0.1365	3.08109	21.18
29.3452	7051.95	0.2017	3.04111	4.63
29.5828	7709.16	0.1430	3.01722	5.06
29.7475	8259.97	0.2126	3.00089	5.43
30.0342	5665.40	0.1621	2.97290	3.72
30.3435	7533.66	0.1524	2.94329	4.95
30.5215	2678.28	0.1152	2.92653	1.76
31.2133	16412.73	0.1555	2.86323	10.78
31.4997	10140.34	0.1372	2.83784	6.66
31.8378	11829.53	0.2340	2.80848	7.77
32.0621	7358.96	0.1474	2.78934	4.83
32.4858	2565.34	0.1290	2.75392	1.69
32.8206	5112.65	0.1627	2.72659	3.36
33.0318	3502.39	0.1336	2.70964	2.30
33.3021	3040.34	0.1409	2.68826	2.00
33.5886	6105.98	0.1807	2.66598	4.01
34.0843	5830.87	0.3025	2.62833	3.83

34.6178	6203.42	0.2336	2.58904	4.08
35.3821	1713.77	0.1128	2.53484	1.13
35.5888	4909.73	0.1830	2.52059	3.23
35.9986	10756.24	0.1936	2.49283	7.07
36.4835	1730.66	0.1801	2.46081	1.14
36.6064	3524.94	0.0758	2.45282	2.32
36.7500	4018.83	0.1303	2.44357	2.64
37.1850	5947.22	0.2585	2.41598	3.91
37.4233	3099.22	0.1602	2.40114	2.04
37.5570	3030.54	0.1616	2.39290	1.99
37.8380	2176.68	0.1433	2.37577	1.43
38.0154	2798.47	0.3245	2.36509	1.84
38.4653	3845.87	0.1278	2.33846	2.53
39.9055	10552.08	0.2564	2.25732	6.93

(3) 乾燥減量試験

測定結果：結晶 1 g を量り、恒温乾燥機（105℃、3時間）で乾燥させたが、重量減少は観測されなかった。

(4) 融点測定

測定機器：BUCHI 510 Melting Point

測定結果：256-261℃

4. 結論

特開昭57-181081号公報記載の実施例18及び20の追試を行うことにより、図2に示される6-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-3-[4-(2-ピペリジノエトキシ)ベンゾイル]ベンゾ[b]チオフェン・塩酸塩（ラロキシフェン塩酸塩）の結晶を得ることができた。

以上

[判定分類] P 1 2 . 1 - Z A (C 0 7 D)

審判長	特許庁審判官	井上 雅博	8516
	特許庁審判官	富永 保	9159
	特許庁審判官	中田 とし子	8017