

平成30年11月21日判決言渡

平成29年（行ケ）第10196号 審決取消請求事件

口頭弁論終結日 平成30年9月19日

判 決

原 告 メルク・シャープ・アンド・ドーム・
コーポレーション

原 告 メルク シャープ エンド ドーム
リミテッド

原告ら訴訟代理人弁護士	城	山	康	文
同	山	内	真	之
原告ら訴訟復代理人弁護士	藤	井	駿	太 郎
原告ら訴訟代理人弁理士	小	野		誠
同	坪	倉	道	明
同	安	藤	健	司

被 告	特許庁長官
指 定 代 理 人	佐 々 木 秀 次
同	河 本 充 雄
同	阿 曾 裕 樹

主 文

- 1 原告らの請求を棄却する。

2 訴訟費用は、原告らの負担とする。

3 この判決に対する上告及び上告受理申立てのための付加期間を30日と定める。

事 実 及 び 理 由

第1 請求

特許庁が不服2016-15132号事件について平成29年6月29日にした審決を取り消す。

第2 事案の概要

1 特許庁における手続の経緯等

(1) 原告らは、発明の名称を「ジペプチジルペプチダーゼーI V阻害剤の新規結晶形」とする発明について、平成24年6月25日（優先日平成23年6月29日、優先権主張国米国）を国際出願日とする特許出願（特願2014-518879号。以下「本願」という。）をした。

原告らは、平成27年10月8日付けの拒絶理由通知（甲16）を受けたため、平成28年1月18日付けで、特許請求の範囲及び明細書について手続補正（以下、この手続補正後の明細書を、図面を含めて「本願明細書」という。甲17、27）をしたが、同年6月8日付けの拒絶査定（甲19）を受けた。

(2) 原告らは、平成28年10月7日、拒絶査定不服審判（不服2016-15132号事件）を請求するとともに、同日付けで、特許請求の範囲について手続補正（以下「本件補正」という。甲20）をした。

その後、特許庁は、平成29年6月29日、本件補正を却下した上で、「本件審判の請求は、成り立たない。」との審決（以下「本件審決」という。）をし、その謄本は、同年7月11日、原告らに送達された。

(3) 原告らは、平成29年11月6日、本件審決の取消しを求める本件訴訟を提起した。

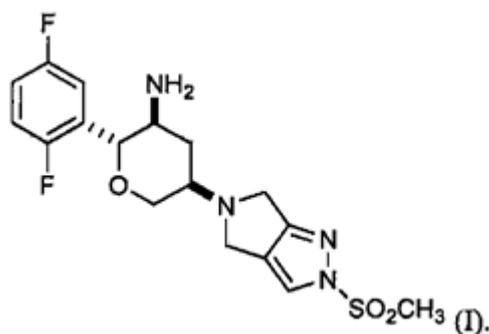
2 特許請求の範囲の記載

本件補正前の特許請求の範囲は、請求項1ないし12からなり、その請求項1の記載は、次のとおりである（以下、請求項1に係る発明を「本願発明」という。甲17）。

【請求項1】

10.3±0.1 2θ, 12.7±0.1 2θ, 14.6±0.1 2θ, 16.1±0.1 2θ, 17.8±0.1 2θ, 19.2±0.1 2θ, 22.2±0.1 2θ, 24.1±0.1 2θおよび26.9±0.1 2θからなる群より選択される少なくとも4つのピークを粉末X線回折パターンに有することを特徴とする、化合物Iの結晶質（2R, 3S, 5R）-2-（2,5-ジフルオロフェニル）-5-[2-（メチルスルホニル）-2,6-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-5（4H）-イル]テトラヒドロ-2H-ピラン-3-アミン（形I）。

【化1】



3 本件審決の理由の要旨

本件審決の理由は、別紙審決書（写し）のとおりである。

その要旨は、本願発明は、本願の優先日前に頒布された刊行物である国際公開第2010/056708号パンフレット（以下「刊行物1」という。原文甲1, 訳文特表2012-508746号公報, 原文及び訳文の対応表甲1の2）に記載された発明（以下「引用発明」という。）及び技術常識に基づいて、当業者が容易に発明をすることができたものであるから、特許法29条2項の規定

により特許を受けることができないというものである。

すなわち、本件審決は、下記のとおり、刊行物1に記載された発明として引用発明、本願発明と引用発明との一致点及び相違点を認定した上で、①本願の優先日当時、一般に、医薬化合物については、安定性、純度、扱いやすさ等の観点において結晶性の物質が優れていることから、その物質を結晶化することについては強い動機付けがあり、医薬化合物が結晶で得られる条件を検討することは、当業者がごく普通に行うことであり、また、結晶化の条件により得られる結晶が異なることがあることも、よく知られていることからすると、化合物Pについても、当業者が結晶を得られる条件を検討したり、得られた結晶について分析することに十分な動機付けがある、②本願発明の形Iの結晶質の化合物Pを得るために本願明細書が開示した方法は、当業者が通常採用しないような手法を用いているものではなく、特殊な条件設定が必要であるというものでもないから、形Iの結晶質の化合物Pは、当業者が通常なし得る範囲の試行錯誤により、例えば引用発明の引用化合物（化合物P）の結晶を得る何れかの段階において再結晶の工程を置き換える等により、得られた結果物である結晶に過ぎない、③結晶性が期待される医薬化合物の分析のために、X線粉末回折を行うことは、通常のことである、④本願発明の形Iの結晶質の化合物Pは、刊行物1により開示された化合物Pについて、結晶を得ることを意図し、酢酸エチルに溶解及び／又は懸濁させて、結晶化させるという、当業者が通常採用する手法を採用して、諸条件を検討したり、得られた結晶について分析することにより得られた結果物である結晶に過ぎないものであるから、引用発明において、相違点に係る本願発明の構成を備えたものとするとは、当業者が容易に想到し得ることである、⑤本願明細書の【0007】、【0019】及び【0033】の記載は、本願明細書に記載された結晶形の形I～形IVの、何れであるかを特定して記載したものではなく、一方、形Iについて特定した記載は、「13℃より上で最も安定な相として形Iを有する」（【0070】）というものであり、

形 I の安定性が、通常の結晶から予測し得る範囲を超える顕著なものであるとまで認めることはできないから、本願発明の形 I の結晶質の化合物 P の作用効果は、格別顕著なものともまでいうことはできない旨判断し、本願発明の進歩性を否定した。

(引用発明)

(2 R, 3 S, 5 R) - 2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - 5 - [2 - (メチルスルホニル) - 2, 6 - ジヒドロピロロ [3, 4 - c] ピラゾール - 5 (4 H) - イル] テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - アミンの結晶 (以下、引用発明の化合物を「化合物 P」又は「引用化合物」という。)

(一致点)

結晶質の化合物 P である点。

(相違点)

本願発明においては、結晶質の化合物 P が、「 10.3 ± 0.1 2θ , 12.7 ± 0.1 2θ , 14.6 ± 0.1 2θ , 16.1 ± 0.1 2θ , 17.8 ± 0.1 2θ , 19.2 ± 0.1 2θ , 22.2 ± 0.1 2θ , 24.1 ± 0.1 2θ および 26.9 ± 0.1 2θ からなる群より選択される少なくとも 4 つのピークを粉末 X 線回折パターンに有すること」を特徴とする「形 I」のものであることが、特定されているのに対し、引用発明においてそのように特定されていない点。

第 3 当事者の主張

1 原告らの主張

(1) 相違点の容易想到性の判断の誤り

ア 引用発明の認定の誤り

刊行物 1 の実施例 1 には、「65 i B i o t a g e (商標) カラムにより、得られた粗生成物を精製した。単離した物質を、 60°C で 5 : 1 の E t O A c / CH_2Cl_2 から再結晶することにより更に精製した。結晶性生

成物を、冷却した2：1のEtOAc／ヘキサンで洗浄し、標題の化合物を淡褐色の固体として得た。」（訳文【0192】）との記載がある。本願明細書には、「本発明の結晶形は、薬理活性成分を含有する医薬製剤の調製の際、国際公開第2010／056708号パンフレットに記載の化合物Iの非晶質遊離塩基を超える製薬上の利点を呈示する。」（【0019】）との記載があること、本願及び刊行物1（「国際公開第2010／056708号パンフレット」）に係る特許出願の出願人が一部共通することに照らすと、刊行物1の実施例1の最終生成物の「淡褐色の固体」は、非晶質の物質であって、結晶とは異なる。

したがって、刊行物1には、化合物Pの記載はあるが、「化合物Pの結晶」の記載はないから、本件審決における引用発明の認定には誤りがある。

なお、結晶性生成物が洗浄されるのみで非晶質となることが考えにくいのであれば、刊行物1の洗浄前の「結晶性生成物」は非晶質である可能性が高いというべきである。

そして、本願発明の形Iの結晶質は、結晶化原料、結晶化溶媒及び温度を含む結晶化条件の多数の組合せの試行錯誤により初めて得たものであり、また、結晶化すべき出発原料が非晶質であるか、結晶であるかによって結晶を得るための試行錯誤の度合いが異なるから、引用発明の認定の誤りは審決の結論を左右する。

イ 動機付けの不存在

一般に、医薬化合物について結晶化することの動機付けが存在し、また、結晶多形の探索が通常検討すべき事項であったとしても、刊行物1には、実施例1における溶媒洗浄後に得られた「淡褐色の固体」（非晶質の物質）について、結晶多形の存在の示唆は一切ないから、刊行物1に接した当業者において、結晶多形を得ることについての動機付けは存在せず、ましてや特定の結晶形である形Iを選択すべき動機付けは存在しない。

したがって、本件審決における動機付けに関する判断には誤りがある。

ウ 本願発明に係る結晶化条件の選択に多大な試行錯誤を要すること

化合物の結晶化においては、再結晶に用いる出発原料等の相違によって得られる結晶形態が異なること、結晶多形の作成の予測が困難であることは、本願の優先日当時の技術常識である（例えば、甲21ないし24）。

本願明細書の記載事項（【0069】、【0070】）によれば、本願発明の形Iの結晶質は、オフホワイトの固体である非晶質遊離塩基を、「酢酸エチル中」で「直接再結晶」することにより生成したものであり、言い換えれば、結晶化する原料として非晶質遊離塩基を採用し、再結晶溶媒として酢酸エチルを用いて、13℃以上の温度で（【0070】の「13℃より上で最も安定な相として形I」との記載による。）、結晶化して得られた無水の結晶形である。このような本願発明における結晶化原料、結晶化溶媒及び温度を含む結晶化条件の特定の組合せは、実際に多数の試行錯誤を繰り返して初めて得られるものである。

一方、刊行物1においては、本願発明とは異なり、60℃で5:1のEtOAc/CH₂Cl₂の溶媒を用いて再結晶を行っており、本願発明における結晶化条件の特定の組合せについての記載も示唆もない。

したがって、本願発明の形Iの結晶質は、当業者が通常なし得る範囲の試行錯誤により、引用化合物の結晶を得る何れかの段階において再結晶の工程を置き換える等により得られるものであるとした本件審決の判断には誤りがある。

エ まとめ

以上のとおり、刊行物1に接した当業者において、刊行物1記載の化合物Pの非晶質について、結晶多形を得ることについての動機付けは存在せず、ましてや特定の結晶形である形Iを選択すべき動機付けは存在せず、また、当業者が通常なし得る範囲の試行錯誤により、化合物Pの非晶質か

ら化合物Pの形Iの結晶質（相違点1に係る本願発明の構成）を得られるものではないから、当業者が刊行物1及び技術常識に基づいて相違点1に係る本願発明の構成を容易に想到することができたとした本件審決の判断は誤りである。

(2) 予想できない顕著な効果についての判断の誤り

ア 本願明細書の記載事項（【0070】～【0072】等）によれば、形Iの結晶質が、形II～形IVと比べて最も安定であることを理解できるから、本願明細書記載の発明の効果（【0007】、【0019】及び【0033】）は、形Iを意図して記載されたものである。

イ 本願発明の形Iの結晶質の「13℃より上で最も安定な相」（本願明細書の【0070】）として存在するという特性は、形Iの結晶質を得て初めて判明するものであり、刊行物1から予測できない特性である。結晶化プロセスにおいては、対象とする結晶を晶析するために溶媒を冷却することが一般的であるが（例えば、甲6、25）、13℃以上の温度で安定という特性を有するのであれば晶析の際に溶媒を冷却することは控えるべきであり、このことは、結晶化プロセスにおいては重要な情報であって、当業者の予測できない有利な効果である。

加えて、本願発明の形Iの結晶質は、上記特性により、「医薬組成物の調製の際、処理および結晶化の容易さ、取り扱い、応力に対する安定性ならびに計量分配などの利点を有する。特に、それらは、改善された物理化学的特性、例えば、応力に対する安定性を呈示し、こうした特性によりそれらは様々な医薬剤形の製造に特に好適なものになる」（本願明細書の【0007】）という効果を奏する。具体的には、本願発明の形Iの結晶質は、他の結晶形に比べて吸湿性に優れるという「物理化学的特性」（すなわち、吸湿しにくい）を有し、医薬組成物の調製の際の取扱いにおいて利点を有する。このことは、本願明細書記載の熱重量分析における重量損失の結果

(図 2, 7 及び 1 2) を比較すると, 形 I の結晶形が他の結晶形と比べて最も重量損失が少ないことが示している。また, 本願明細書に具体的な記載はなくとも, 当業者であれば, 安定な結晶形である形 I の結晶質が, 応力に対して結晶形が転移しにくいこと(粉碎, 圧縮工程等における安定性), 取扱いの容易さ(製剤化における結晶形の移送性), 乾燥(乾燥温度で転移しない)など非晶質形態に対して顕著な効果を有していることを認識できるものである。

そして, 刊行物 1 の実施例 1 の最終生成物が非晶質であることを考慮すると, 本願発明の形 I の結晶質は, 通常の結晶質から予測し得る範囲を超える顕著な効果を有するというべきである。

(3) 小括

以上のとおり, 本件審決は, 相違点の容易想到性の判断及び本願発明の奏する予想できない顕著な効果の判断を誤った結果, 本願発明は, 刊行物 1 及び技術常識に基づいて, 当業者が容易に発明をすることができたとの誤った判断をしたものであるから, 違法として取り消されるべきである。

2 被告の主張

(1) 相違点の容易想到性の判断の誤りの主張に対し

ア 引用発明の認定について

本件審決は, 刊行物 1 の実施例 1 の最終生成物の「淡褐色の固体」は「化合物 P の結晶」であると認定し, これを引用発明として認定したものである。

すなわち, 刊行物 1 の実施例 1 の記載(訳文【0 1 9 2】)によれば, 5 : 1 の E t O A c / C H ₂ C l ₂ の溶媒を用いて再結晶により得られた結晶性生成物を, E t O A c / ヘキサンで洗浄し, 最終生成物の淡褐色の固体を得ており, 結晶化(再結晶)及び洗浄のいずれにも酢酸エチル(E t O A c)を主とする溶媒を用いている。そして, 結晶性生成物を洗浄したからと

いって非晶質になるとは考えられないこと、刊行物1には、実施例1の最終生成物の淡褐色の固体が非晶質であることを示唆する記載はないことに照らすと、最終生成物の淡褐色の固体は、結晶である。もっとも、本願明細書の【0019】には「国際公開第2010/056708号パンフレットに記載の化合物Iの非晶質遊離塩基」との記載があるが、本願明細書には、上記記載が刊行物1の実施例1の最終生成物の淡褐色の固体を特定したものである旨の記載はないことに照らすと、上記記載は、刊行物1の実施例1のいずれかの段階の「化合物P」、おそらくは再結晶する前の段階の「化合物P」が非晶質の物質であることをうかがわせるにすぎない。

なお、本件審決は、結晶化条件（操作）の検討の出発物質は、刊行物1の実施例1において化合物Pがひとたび得られた後の任意の段階の化合物Pでよいとしているのであるから、実施例1の最終生成物である「淡褐色の固体」が、非晶質であるか結晶であるかは、審決の結論を左右するものではない。

イ 動機付けについて

医薬化合物については、安定性、純度、扱いやすさ等の観点において結晶性の物質が優れていることから、その物質を結晶化することについては、強い動機付けがあり、望ましい性質を持つ結晶を得るために、結晶化条件について試行錯誤したり、得られた結晶を粉末X線回折で分析することは、本願の優先日当時の一般的な技術常識であり、当業者が通常行うことである。

加えて、引用化合物（化合物P）は、既に結晶が得られることが知られている化合物であること、一つの化合物に複数の結晶形がある場合があることは広く知られていることに照らすと、化合物Pについても、当業者が結晶を得られる条件を検討したり、得られた結晶について分析することに十分な動機付けがある。

この点に関し、原告らは、特定の結晶形である形 I を選択すべき動機付けは存在しない旨主張する。

しかし、結晶を取得しようとする動機付けがあれば、当該動機付けに基づいて結晶化条件を検討し、結晶多形を調査することで、具体的な結晶多形に想到し得るのであるから、具体的な結晶多形を想定した動機付けまで常に必要となるものではなく、原告らの上記主張は失当である。

ウ 相違点の容易想到性について

(ア) 本願発明である形 I の結晶質の化合物 P の製造方法については、本願明細書に「酢酸エチル中の化合物 I の非晶質遊離塩基の直接結晶化によって、形 I を生成した」（【0069】）との記載があるだけである。

本願明細書には、「酢酸エチル中の…直接結晶化」について、その具体的な手法の開示はないが、文言上、酢酸エチル溶液から結晶化するか、又は酢酸エチルに懸濁して結晶化するかのいずれかを意味するものと解される。これらは、いずれも結晶多形の探索では普通に採用される方法にすぎないものであり、溶媒として酢酸エチルを用いる点も、結晶化に用いられる普通の溶媒の中からの選択にすぎない。そして、「酢酸エチル溶液から結晶化」であれば、結晶化に用いる材料が、結晶質であろうが非晶質であろうが溶液となるから、その違いが影響するものではなく、「酢酸エチルに懸濁して結晶化」についても、溶媒に懸濁させた材料表面と溶媒が相互作用して新たに結晶が成長するものであり、結晶化に用いる材料が結晶質であろうが非晶質であろうが、適宜試してみればよいだけのことである。

また、本願明細書には、温度や冷却速度、攪拌の有無などの結晶化条件については明示的な記載はないが、本願明細書の記載に基づいて当業者が生成できる結晶であると認識できることが前提であるから、その結晶化条件は、当業者が採用する当然の試行錯誤の範囲の条件であると解さ

れる。

原告らが主張する「結晶化温度を13℃以上」とする方法については、室温まで冷却して結晶を取得する方法、室温で溶媒を蒸発させる方法及び室温で懸濁させる方法を含むものであり、これらは一般的な方法であって、当業者が適宜決定し得る事項である。

そして、室温で安定な結晶は、医薬品用途を考慮すれば、冷蔵保存しなくてもよいので望ましいことが明らかであるから、結晶多形の探索に際し、室温を含む温度範囲での安定性で評価し、結晶多形の検討の過程で得られた結晶の中から、13℃より上の温度に該当する室温での安定性が優れた結晶を選ぶことは、当業者が通常行うことである。

(イ) 以上によれば、刊行物1の実施例1の最終生成物に対して結晶化に普通に用いられる溶媒（その中には酢酸エチルも含まれる。）からの直接結晶化を室温で行い、得られた結晶の中から室温で安定な結晶を選ぶことにより、相違点に係る本願発明の構成（化合物Pの形Iの結晶質）とすることは、当業者が通常なし得る試行錯誤の範囲にすぎないものであり、当業者は、刊行物1及び技術常識に基づいて、容易に想到することができたものである。

したがって、本件審決における相違点の容易想到性の判断に誤りはない。

(2) 予想できない顕著な効果についての判断の誤りの主張に対し

ア 本願明細書の【0007】、【0019】及び【0033】の記載は、形I～形IVの何れであるかを特定して記載したものでないことは、本件審決認定のとおりである。そして、【0007】に記載された「処理および結晶化の容易さ、取り扱い、応力に対する安定性ならびに計量分配などの利点」、「改善された物理化学的特性、例えば、応力に対する安定性」については、本願明細書に具体的な記載はなく、【0019】に記載された「非晶

質遊離塩基を超える製薬上の利点」としての「化学的および物理的安定性」についても、概念的に記載されているに過ぎないし、さらに、【0033】に記載された「水への比較的高い溶解度（約2mg/ml）」についても、結晶形を特定してその溶解度が示されているのではなく、比較の基準が明らかではない。

したがって、【0007】、【0019】及び【0033】の記載は、本願発明の顕著な効果を示すものとはいえない。

イ 本願発明の形Iの結晶質が「13℃より上で最も安定な相」として存在するという特性を有するとしても、そのことは、当業者が通常なし得る範囲の試行錯誤を行い、室温で安定な結晶を選んだ結果、その結晶がたまたま、室温を含む13℃以上の温度で安定であったというだけのことであって、格別のことではない。

したがって、本願発明の「13℃より上で最も安定な相」として存在するという効果は、当業者の予測を超えるものではなく、一般に医薬化合物の新たな結晶の目標となる「安定」な結晶に期待される効果を超えて、格別顕著なものとはいえない。

ウ 本願明細書には、本願発明の形Iの結晶質が「13℃より上で最も安定な相」として存在するという特性により、「処理および結晶化の容易さ、取り扱い、応力に対する安定性、計量分配の利点を有し医薬剤形の製造に好適という効果」（【0007】）を奏することについて、具体的な記載がない。

また、本願発明の形Iの結晶質が他の結晶形に比べて吸湿しにくいことは、本願明細書に記載はなく、図2、7及び12の熱重量分析の結果から導出することもできない。仮に本願発明の形Iの結晶質が他の結晶形に比べて「吸湿性が低い」としても、吸湿性は、新たな結晶の探索に当たり当業者が当然に注目する事項であるから、それをもって、予測し得る範囲を超え

る顕著な効果であるということとはできない。

エ 前記アないしウによれば、本願発明の形 I の結晶質の化合物 P の作用効果は、格別顕著なものともまでいうことはできないとした本件審決の判断に誤りはない。

(3) 小括

以上によれば、本願発明は、刊行物 1 及び技術常識に基づいて、当業者が容易に発明をすることができたとした本件審決の判断に誤りはなく、原告ら主張の取消事由は理由がない。

第 4 当裁判所の判断

1 相違点の容易想到性の判断の誤りについて

(1) 本願明細書の記載事項等について

ア 本願発明の特許請求の範囲（請求項 1）の記載は、前記第 2 の 2 のとおりである。

本願明細書（甲 1 7， 2 7）の「発明の詳細な説明」には、次のような記載がある（下記記載中に引用する「図 1 ないし 3， 7， 8， 1 2， 1 3， 1 5 及び 1 6」については別紙 1 を参照）。

(ア) 技術分野

【 0 0 0 1 】

本発明は、ジペプチジルペプチダーゼ－I V 阻害剤の新規結晶形に関する。より詳細には、本発明は、ジペプチジルペプチダーゼ－I V の強力な長時間作用性の阻害剤である、(2 R, 3 S, 5 R)－2－(2, 5－ジフルオロフェニル)－5－[2－(メチルスルホニル)－2, 6－ジヒドロピロロ [3, 4－c] ピラゾール－5 (4 H)－イル] テトラヒドロ－2 H－ピラン－3－アミンの新規結晶形に関する。これらの新規結晶形は、ジペプチジルペプチダーゼの阻害剤が指示される疾患および状態、特に、2 型糖尿病、肥満および高血圧の処置および予防

に有用である。本発明は、2型糖尿病、肥満および高血圧の処置に有用な本発明の新規結晶形を含む医薬組成物、ならびにかかる形およびそれらの医薬組成物の調製方法にさらに関する。

(イ) 背景技術

【0002】

グルコース依存性インスリン分泌刺激ペプチド (GIP) およびグルカゴン様ペプチド (GLP-1) 両方を不活性化する酵素であるジペプチジルペプチダーゼ-IV (DPP-IV) の阻害剤は、インスリン非依存性真性糖尿病 (NIDDM) としても公知の2型糖尿病の新規処置および予防アプローチの代表である。2型糖尿病の処置についてのDPP-IV阻害剤の治療可能性は総説されている。…

【0003】

Merck & Co. に譲渡された特許文献1 (2010年5月20日発行) には、DPP-IVの強力な阻害剤であり、それ故、2型糖尿病の処置に有用である、アミノテトラヒドロピランのクラスが記載されている。具体的には、特許文献1には(2R, 3S, 5R)-2-(2, 5-ジフルオロフェニル)-5-[2-(メチルスルホニル)-2, 6-ジヒドロピロロ[3, 4-c]ピラゾール-5(4H)-イル]テトラヒドロ-2H-ピラン-3-アミンが開示されている。

【0004】

しかし、本出願人は、今般、(2R, 3S, 5R)-2-(2, 5-ジフルオロフェニル)-5-[2-(メチルスルホニル)-2, 6-ジヒドロピロロ[3, 4-c]ピラゾール-5(4H)-イル]テトラヒドロ-2H-ピラン-3-アミン (化合物I) の新規結晶形を発見した。

(ウ) 課題を解決するための手段

【0007】

本発明は、ジペプチジルペプチダーゼ－I V (DP－I V) 阻害剤 (2 R, 3 S, 5 R)－2－(2, 5－ジフルオロフェニル)－5－[2－(メチルスルホニル)－2, 6－ジヒドロピロロ [3, 4－c] ピラゾール－5 (4 H)－イル]テトラヒドロ－2 H－ピラン－3－アミン (化合物 I) の新規結晶形に関する。一定の結晶形は、(2 R, 3 S, 5 R)－2－(2, 5－ジフルオロフェニル)－5－[2－(メチルスルホニル)－2, 6－ジヒドロピロロ [3, 4－c] ピラゾール－5 (4 H)－イル]テトラヒドロ－2 H－ピラン－3－アミンの医薬組成物の調製の際、処理および結晶化の容易さ、取り扱い、応力に対する安定性ならびに計量分配などの利点を有する。特に、それらは、改善された物理化学的特性、例えば、応力に対する安定性を呈示し、こうした特性によりそれらは様々な医薬剤形の製造に特に好適なものになる。本発明は、その新規形を含有する医薬組成物、ならびに特に2型糖尿病、肥満および高血圧の予防または処置のための、DP－I V阻害剤としてのそれらの使用方法にも関する。一定の実施形態では、結晶質 (2 R, 3 S, 5 R)－2－(2, 5－ジフルオロフェニル)－5－[2－(メチルスルホニル)－2, 6－ジヒドロピロロ [3, 4－c] ピラゾール－5 (4 H)－イル]テトラヒドロ－2 H－ピラン－3－アミンと薬理的に許容され得る担体とを含む医薬組成物を、本明細書に記載する。

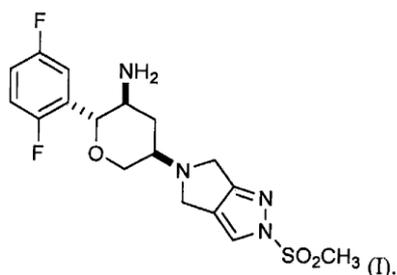
(エ) 発明を実施するための形態

【0009】

本発明は、化合物 I の結晶質 (2 R, 3 S, 5 R)－2－(2, 5－ジフルオロフェニル)－5－[2－(メチルスルホニル)－2, 6－ジヒドロピロロ [3, 4－c] ピラゾール－5 (4 H)－イル]テトラヒドロ－2 H－ピラン－3－アミン：

【0010】

【化1】



に関する。

【0011】

具体的な形名を与えない限り、用語「結晶質(2R, 3S, 5R)-2-((2,5-ジフルオロフェニル)-5-[2-(メチルスルホニル)-2,6-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-5(4H)-イル]テトラヒドロ-2H-ピラン-3-アミン」は、本明細書に記載する(2R, 3S, 5R)-2-((2,5-ジフルオロフェニル)-5-[2-(メチルスルホニル)-2,6-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-5(4H)-イル]テトラヒドロ-2H-ピラン-3-アミンのすべての結晶形を指す。本明細書に記載する結晶形は、(2R, 3S, 5R)-2-((2,5-ジフルオロフェニル)-5-[2-(メチルスルホニル)-2,6-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-5(4H)-イル]テトラヒドロ-2H-ピラン-3-アミンの無水遊離塩基として存在する。

【0012】

本明細書に記載する結晶形の1つの実施形態は、(2R, 3S, 5R)-2-((2,5-ジフルオロフェニル)-5-[2-(メチルスルホニル)-2,6-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-5(4H)-イル]テトラヒドロ-2H-ピラン-3-アミン(形I)である。下

記でさらに形 I を説明する。

【0019】

本発明の結晶形は、薬理活性成分を含有する医薬製剤の調製の際、国際公開第2010/056708号パンフレットに記載の化合物 I の非晶質遊離塩基を超える製薬上の利点を呈示する。特に、前記結晶形の向上した化学的および物理的安定性は、薬理活性成分を含有する固体医薬剤形の調製の際に有利な特性である。

【0020】

長時間作用性の強力なDP-IV阻害特性を呈示する本発明の結晶形は、2型糖尿病、肥満および高血圧の予防または処置に特に有用である。

(オ) **【0033】**

本発明の化合物 I の結晶形は、水への比較的高い溶解度（約2 mg/ml）を有し、その結果、それらは、医薬品有効成分の比較的高濃度の水溶液を必要とする製剤、特に鼻腔内および静脈内製剤の調製に特に適したものになることが判明した。

(カ) **【0066】**

(2R, 3S, 5R) - 2 - (2, 5-ジフルオロフェニル) - 5 - [2 - (メチルスルホニル) - 2, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-c] ピラゾール - 5 (4H) - イル] テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - アミン

【0067】

【化4】 …

工程A：{ (2R, 3S, 5R) - 2 - (2, 5-ジフルオロフェニル) - 5 - [2 - (メチルスルホニル) - 2, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-c] ピラゾール - 5 (4H) - イル] テトラヒドロ - 2H - ピラン -

3-イル}カルバミン酸tert-ブチル

容器にN,N-ジメチルアセトアミド(520.6kg),ベンゼンスルホン酸2-(メチルスルホニル)-2,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-5-イウム(中間体2,30.0kg,86.8mol)および[(2R,3S)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-5-オキソテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル]カルバミン酸tert-ブチル(中間体1,31.2kg,95.3mol)を投入した。室温で溶解した後,その溶液を0~10℃に冷却し,トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(24kg,113mol)を4等分して40分ごとに添加した。その後,その反応系を室温に温め,さらに5時間攪拌した。その後,その溶液を5~15℃に冷却し,水(672kg)を1~2時間にわたって添加した。得られたスラリーを濾過し,ケーキをN,N-ジメチルアセトアミドで,水で2回,そしてその後,n-ヘプタンで順次洗浄した。固形物を真空下,40~60℃で乾燥させて,{(2R,3S,5R)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-5-[2-(メチルスルホニル)-2,6-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-5(4H)-イル]テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル}カルバミン酸tert-ブチルを得た。

【0068】

工程B:(2R,3S,5R)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-5-[2-(メチルスルホニル)-2,6-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-5(4H)-イル]テトラヒドロ-2H-ピラン-3-アミン

ベンゼンスルホン酸(32.95kg,271mol)を窒素下でジクロロメタン(1020kg)に溶解した。その後,溶液KFが0.2%になるように880gの水を添加した。次に,{(2R,3S,5R)}

—2—(2, 5-ジフルオロフェニル)—5—[2—(メチルスルホニル)—2, 6-ジヒドロピロロ[3, 4-c]ピラゾール-5(4H)-イル]テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル}カルバミン酸tert-ブチル(38.4kg, 100mol)を3等分で30分にわたって添加した。その後、反応系を一晩、室温で熟成させた。次に、水(733kg)を1時間にわたって添加し、その反応系を1時間、急速撹拌した。その後、層を分離し、得られた有機層を廃棄した。水性層にジクロロメタン(510kg)、続いてトリエチルアミン(22.4kg, 592mol)を投入した。撹拌後、層を分離し、水性部分をジクロロメタン(510kg)で抽出した。合わせた有機部分を7%NaHCO₃水溶液(2×410kg)およびブライン(386kg)で洗浄した。その後、有機部分をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、活性炭(6.2kgのC-941)で処理した。炭素を濾過して除去し、濾液を真空下で154~193Lに濃縮した。その後、この溶液を30~35℃に温めて固形分を溶解した(固形分を溶解するために追加のジクロロメタンを添加してもよい)。次に、酢酸イソプロピル(338kg)を添加し、その溶液を室温で1.5時間撹拌した。その後、n-ヘプタン(159kg)をその容器に1滴ずつ投入し、3時間撹拌した。その後、そのスラリーを濾過し、ケーキをn-ヘプタンで洗浄した。その後、この湿潤ケーキを、再び前のようにジクロロメタンに溶解して酢酸イソプロピルおよびn-ヘプタンを添加することによって再結晶させ、濾過し、n-ヘプタンで洗浄した。固形物を真空下、40~50℃で一晩乾燥させて、結晶質(2R, 3S, 5R)—2—(2, 5-ジフルオロフェニル)—5—[2—(メチルスルホニル)—2, 6-ジヒドロピロロ[3, 4-c]ピラゾール-5(4H)-イル]テトラヒドロ-2H-ピラン-3-アミンを得、それを冷たい2:1 EtOAc/ヘキサンで洗浄し

て表題化合物をオフホワイトの固体として得た。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 1.71 (q, 1H, $J=12\text{ Hz}$), 2.56–2.61 (m, 1H), 3.11–3.18 (m, 1H), 3.36–3.40 (m, 1H), 3.48 (t, 1H, $J=12\text{ Hz}$), 3.88–3.94 (m, 4H), 4.30–4.35 (m, 1H), 4.53 (d, 1H, $J=12\text{ Hz}$), 7.14–7.23 (m, 2H), 7.26–7.30 (m, 1H), 7.88 (s, 1H)。LC-MS : 399.04 [M+1]。

(キ) 【0069】

形 I

酢酸エチル中の化合物 I の非晶質遊離塩基の直接結晶化によって、形 I を生成した。XRPD, ^1H NMR, DSC, TGA および IR についての特徴付け結果を以下に示す。

【0070】

形 I I

酢酸イソプロピルおよびヘプタン 1 : 1 中、室温での形 I の再結晶によって、結晶形 I I を生成した。XRPD, ^1H NMR, DSC, TGA および IR を用いて形 I I を特徴付けた。形 I I の形 I への転化は、DCM-ヘプタン 25°C 2日にわたって、IPA c 25°C 17時間, IPA c 60°C 1日, H_2O 60°C 2週間にわたって, 3日, NMP-水 1-1 35°C 3日にわたってのものを含む50-50種結晶でのすべての転移実験において、遅いが観察される。形 I と形 I I との関係は互変性であり、13°Cより上で最も安定な相として形 I を有する。

【0071】

形 I I I

MeOHに形Iを溶解し、溶媒を蒸発させ、続いて140℃に加熱し、そして10分間等温加熱することによって、形IIIを生成した。この相は、形Iおよび形IIに対して準安定性であり、その特徴付けは、利用できるサンプルの量に限定される。形IIIをXRPDおよびDSCによって分析した。

【0072】

形IV

1:1 THF-水に形Iを溶解し、溶媒を蒸発させることによって、形IVを生成した。無水形IVは、形IおよびIIに対して準安定性であり、したがって、特徴付けは、利用できるサンプルの量に限定される。XRPD、DSCおよびTGAを用いて形IVを分析した。

(ク) 【0073】

X線粉末回折

X線粉末回折研究を広範に用いて分子構造、結晶化度 (c r y s t a l l i n i t y) , および多形を特徴付けた。PW3040/60コンソールを備えたP h i l i p s A n a l y t i c a l X' P e r t P R O X線回折システムで化合物Iの結晶形の固相についてのX線粉末回折パターンを生成した。PW3373/00セラミックCuLEF X線管K α 線を放射線源として使用した。28.443度の2 θ 値を有するケイ素 (内部標準) により回折ピーク位置を関係付けた。これらの実験を周囲条件で分析した。

【0075】

図1は、表1に収載する選択d-間隔を有する化合物Iの形IのX線粉末回折 (XRPD) パターンである。

【0076】

【表1】

表1. XRPD: 化合物Iの形I

$2\theta(2 \text{ シータ})(\text{度})$	d-間隔 (Å)
10.3	8.63
12.7	6.99
14.6	6.07
16.1	5.51
17.8	4.97
19.2	4.61
22.2	4.01
24.1	3.70
26.9	3.31

結晶質 (2R, 3S, 5R) - 2 - (2, 5-ジフルオロフェニル) - 5 - [2 - (メチルスルホニル) - 2, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-c] ピラゾール - 5 (4H) - イル] テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - アミン (形I) は, 10.3 ± 0.1 2θ , 12.7 ± 0.1 2θ , 14.6 ± 0.1 2θ , 16.1 ± 0.1 2θ , 17.8 ± 0.1 2θ , 19.2 ± 0.1 2θ , 22.2 ± 0.1 2θ , 24.1 ± 0.1 2θ および 26.9 ± 0.1 2θ からなる群より選択される少なくとも4つのピークをその粉末X線回折パターンに有することを特徴とする。結晶形1をその粉末X線回折パターンにおける次の4ピークによって特徴付けることができる: 17.8 ± 0.1 2θ , 19.2 ± 0.1 2θ , 22.2 ± 0.1 2θ および 24.1 ± 0.1 2θ 。結晶形1を図3のその粉末X線回折パターンにおける次の4つのピークによって特徴付けることができる。

(ケ) 【0089】

上記で説明したX線粉末回折パターンに加えて, 本発明の化合物Iの結晶形をそれらの示差走査熱量測定(DSC)曲線およびそれらの熱重量分析(TGA)曲線によってさらに特徴付けた。

【0091】

結晶形 I を図 3 の示差走査熱量測定 (DSC) 曲線によってさらに特徴付けることができる。結晶形 II を図 8 の示差走査熱量測定 (DSC) 曲線によってさらに特徴付けることができる。結晶形 III を図 13 の示差走査熱量測定 (DSC) 曲線によってさらに特徴付けることができる。結晶形 IV を図 16 の示差走査熱量測定 (DSC) 曲線によってさらに特徴付けることができる。

【0092】

TGA

Perkin Elmer model TGA 7 を使用して熱重量データを収集した。窒素流のもとでおおよそ 250 度の最高温度への 10°C/分の加熱速度を用いて実験を行った。天秤から自動的に風袋を引いた後、5 から 20 mg のサンプルを白金パンに添加し、加熱炉を上昇させ、加熱プログラムを開始した。重量/温度データは、この計器によって自動的に収集される。計器ソフトウェアの中の Delta Y 機能を選択し、重量損失を計算すべき温度を選ぶことによって、結果の分析を行った。分解/蒸発の開始までの重量損失が報告される。結晶形 I を図 2 の熱重量分析 (TGA) 曲線によってさらに特徴付けることができる。結晶形 II を図 7 の熱重量分析 (TGA) 曲線によってさらに特徴付けることができる。結晶形 III を図 12 の熱重量分析 (TGA) 曲線によってさらに特徴付けることができる。結晶形 IV を図 15 の熱重量分析 (TGA) 曲線によってさらに特徴付けることができる。

【0093】

上記で説明した方法に従って DSC および TGA により形 I の代表サンプルを分析した。形 I は、 $T_{onset} = 173.48^{\circ}\text{C}$, T_{pe}

peak = 175.32°Cおよび $\Delta H = 82.28 \text{ J/g}$ を有する1つの吸熱（形Iの融解をホットステージ顕微鏡法によって確認）を表示した（図3）。熱重量分析は、室温と形Iの融点の間での有意な質量損失を示した（図2）。

【0094】

上記で説明した方法に従ってDSC（図8）およびTGA（図7）により形IIの代表サンプルを分析した。DSC曲線の第1の吸熱は、 $T_{onset} = 144.75^\circ\text{C}$ 、 $T_{peak} = 147.59^\circ\text{C}$ および $\Delta H = 23.41 \text{ J/g}$ を有する形IIの融解と関連付けられる（図11）。第1の吸熱に続いて、 $\approx 150^\circ\text{C}$ で形Iを生成する結晶化事象が生じ、最終的に、 $T_{onset} = 170.18^\circ\text{C}$ 、 $T_{peak} = 172.95^\circ\text{C}$ および $\Delta H = 57.45 \text{ J/g}$ を有する形Iの融解が生ずる。TG分析は、室温と形Iの融解の間での最小重量損失（捕捉溶媒）を示す。

【0095】

形IIIのDSC（図13）は、 $T_{onset} = 164.30^\circ\text{C}$ 、 $T_{peak} = 169.38^\circ\text{C}$ および $\Delta H = 23.41 \text{ J/g}$ を有する形IIIの融解と関連付けられる1つの吸熱を表示する。熱重量分析（図12）は、初期材料中の $\approx 1\%$ 重量/重量の残留溶媒を示し、それを140°Cで加熱して10分間保持することによって除去した。

【0096】

形IVのDSC（図16）は、 $T_{onset} = 171.25^\circ\text{C}$ 、 $T_{peak} = 172.30^\circ\text{C}$ および $\Delta H = 84.64 \text{ J/g}$ を有する形IVの融解と関連付けられる1つの吸熱を表示する。TGAを用いると融解までに1重量%未満の損失が認められる（図15）。(コ)

イ 前記アの記載事項によれば、本願明細書の「発明の詳細な説明」には、本願発明に関し、次のような開示があることが認められる。

(ア) 「本発明」は、2型糖尿病の処置に有用なジペプチジルペプチダーゼ－IV (DP－IV) 阻害剤である、「(2R, 3S, 5R)－2－(2, 5－ジフルオロフェニル)－5－[2－(メチルスルホニル)－2, 6－ジヒドロピロロ[3, 4－c]ピラゾール－5(4H)－イル]テトラヒドロ－2H－ピラン－3－アミン(化合物I)」の新規結晶形である(【0003】、【0004】)。

「本発明」の化合物Iの結晶形は、「国際公開第2010/056708号パンフレット」(刊行物1)記載の「化合物Iの非晶質遊離塩基」を超える製薬上の利点を有し、特に、その向上した化学的及び物理的安定性は、薬理活性成分を含有する固体医薬剤形の調製の際に有利な特性である(【0007】、【0019】)。また、「本発明」の化合物Iの結晶形は、水への比較的高い溶解度(約2mg/ml)を有するため、医薬品有効成分の比較的高濃度の水溶液を必要とする製剤、特に鼻腔内及び静脈内製剤の調製に特に適したものになる(【0033】)。

(イ) X線粉末回折における少なくとも4つのピークによって特徴付けられる化合物Iの形Iの結晶形(本願発明)は、「酢酸エチル中の化合物Iの非晶質遊離塩基の直接結晶化」によって生成され、「13℃より上で最も安定な相」として存在する(【0069】、【0070】、【0076】)。

化合物Iの結晶形の形Iないし形IVの関係は、形Iと形IIとは互変性であり、形III及び形IVは、それぞれ形I及び形IIに対して準安定性である(【0070】ないし【0072】)。

(2) 刊行物1記載の発明について

ア 刊行物1(甲1)には、次のような記載がある(下記記載中に引用する「スキーム1ないし3」については別紙2を参照)。

(ア) 特許請求の範囲

「【請求項18】

【化10-1】

…からなる群から選択される化合物又は薬学的に許容されるその塩。」（66頁～67頁，訳文7頁～9頁）

(イ) 「技術分野

本発明は、ジペプチジルペプチダーゼ I V 酵素の阻害剤（「DPP-4 阻害剤」）であり，糖尿病，特に2型糖尿病のような，ジペプチジルペプチダーゼ I V 酵素が関与する疾患の治療又は予防に有用である，新規の置換アミノテトラヒドロピランに関する。本発明は，また，このような化合物を含む医薬組成物，並びにジペプチジルペプチダーゼ I V 酵素が関与する前記疾患の予防又は治療における，これらの化合物及び組成物の使用に関する。」（1頁5行～12行，訳文【0001】）

「一般的に認識されている2種の糖尿病の形態がある。1型糖尿病又はインシュリン依存性糖尿病（IDDM）では，患者は，グルコース利用を調節するホルモンであるインシュリンをほとんど生成しないか，又は全く生成しない。2型糖尿病又はインシュリン非依存性糖尿病（NIDDM）では，患者は多くの場合において非糖尿病被験者と比べて同じであるか又は上昇さえしている血漿インシュリンレベルを有するが，これらの患者は，筋肉，肝臓及び脂肪組織である主なインシュリン感受性組織におけるグルコース及び脂質代謝に対するインシュリン刺激効果への抵抗性を発生し，血漿インシュリンレベルは上昇しているが，顕著なインシュリン抵抗性を克服するには不十分である。」（1頁26行～33行，訳文【0003】）

「ジペプチジルペプチダーゼ I V（「DPP-4」）酵素の阻害剤である化合物は，糖尿病，特に2型糖尿病の治療に有用であることもわか

っている。」（2頁32行～33行，訳文【0008】）

「2型糖尿病の治療におけるDPP-4阻害剤の有用性は，DPP-4がインビボでグルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）及び胃阻害性ペプチド（GIP）を容易に不活性化するという事実に基づいている。GLP-1及びGIPはインクレチンであり，食物が消費される時に生成する。インクレチンはインシュリンの生成を促進する。DPP-4の阻害は，インクレチンの不活性化の減少をもたらす，このことは，次に膵臓によるインシュリンの生成を促進するインクレチンの有効性の増大をもたらす。従って，DPP-4の阻害は血清インシュリンレベルの増加をもたらす。有利なことに，インクレチンは，食物が消費される時にのみ身体により生成されるので，DPP-4の阻害は，過剰な低血糖（低血糖症）をもたらす可能性がある食間のような不適切なときにインシュリンレベルを増加しないと予想される。従って，DPP-4の阻害は，インシュリン分泌促進薬の使用に関連する危険な副作用である低血糖症の危険性を増加することなく，インシュリンを増加すると予想される。」（3頁10行～20行，訳文【0010】）

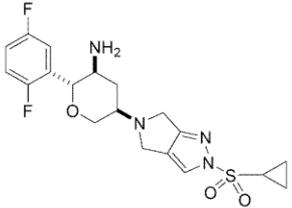
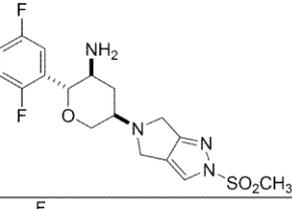
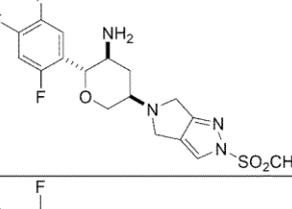
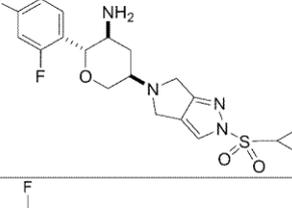
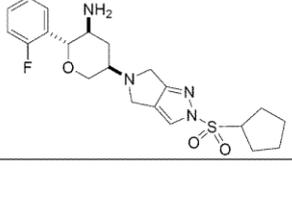
(ウ) 「発明の要旨

本発明は，新規置換3-アミノテトラヒドロピランに関し，これは，ジペプチジルペプチダーゼ-I V酵素の阻害剤（「DPP-4阻害剤」）であり，糖尿病，特に2型糖尿病のような，ジペプチジルペプチダーゼ-I V酵素が関与する疾患の治療又は予防に有用である。本発明は，また，このような化合物を含む医薬組成物，並びにジペプチジルペプチダーゼ-I V酵素が関与する前記疾患の予防又は治療における，これらの化合物及び組成物の使用に関する。」（4頁15行～22行，訳文【0013】）

(エ) 「ジペプチジルペプチダーゼ-I V阻害剤として有用な本発明の化

化合物の非限定的な例は、3個の不斉テトラヒドロフラン炭素原子における、示された絶対立体配置を有する以下の構造及び薬学的に許容されるその塩である：

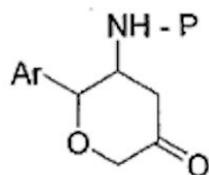
【化13-1】

実施例	IC ₅₀ DPP-4 阻害
	1.0 nM
	2.5 nM
	2.2 nM
	1.9 nM
	1.6 nM

」(11頁18行~12

頁冒頭、訳文【0042】、【0043】)

(オ) 「【化17】



II

H-V

III

本発明の化合物は、標準的な還元的アミノ化条件、それに続く脱保護を用いることにより、式 I I 及び I I I (式中、A r 及び V は前記で定義した通りであり、P は、t e r t -ブトキシカルボニル (B O C)、ベンジルオキシカルボニル (C b z) 又は 9 -フルオレニルメトキシカルボニル (F m o c) のような適切な窒素保護基である) の化合物のような中間体から調製することができる。これらの中間体の調製を下記スキームに示す。【化 1 8】

スキーム 1 …」 (3 8 頁 1 行 ~ 1 0 行, 訳文【0 1 3 8】 ~ 【0 1 4 0】)

「【化 1 9】

スキーム 2 …

式 I I I の中間体は文献において公知であるか、又は当業者によく知られている種々の方法により都合良く調製することができる。テトラヒドロピロピラゾール I I I a を調製するための 1 つの一般的な経路をスキーム 2 に示す。…」 (3 9 頁 1 6 行 ~ 2 6 行, 訳文【0 1 4 2】 , 【0 1 4 3】)

「【化 2 0】

スキーム 3 …

スキーム 3 に示すように、構造式 (I) の本発明の化合物は、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン又はメタノールのような溶媒中、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、デカボラン又はナトリウムトリアセトキシボロハイドライドのような試薬を用いて、中間体 I I I の存在下で、中

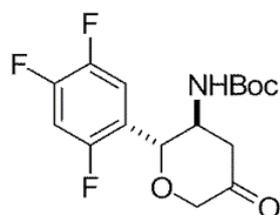
間体 I I の還元的アミノ化により中間体 I V を提供することにより調製することができる。場合により、反応は、四塩化チタン又はオルトチタン酸テトライソプロピルのようなルイス酸の存在下で実施される。反応は、酢酸のような酸を加えることによっても促進され得る。ある場合には、中間体 I I I は、塩酸塩又はトリフルオロ酢酸塩のような塩であつてもよく、これらの場合には、反応混合物に、塩基、一般的に N, N-ジイソプロピルエチルアミンを加えることが好都合である。次いで、保護基を、例えば、B o c の場合にはトリフルオロ酢酸又はメタノール性塩化水素を用い、C b z の場合にはパラジウム-炭素及び水素ガスを用いて除去して所望のアミン I を得る。必要に応じて、生成物を、再結晶、粉碎、分取用薄層クロマトグラフィー、B i o t a g e (登録商標) 装置を用いたもののようなシリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー又は H P L C により精製する。H P L C により精製された化合物は、対応する塩として単離することができる。」(40 頁 1 行~16 行、訳文【0144】、【0145】)

「本発明の構造式 I の化合物は、適切な材料を用いて、以下のスキーム及び実施例の方法に従って調製することができ、以下の特定の実施例により更に例示する。しかし、実施例に示す化合物は、本発明として認められる種類のみを形成するとして解釈されるべきではない。実施例は、本発明の化合物の調製の詳細をさらに示す。当業者は、以下の調製手順の条件及び手段の公知の変形が、これらの化合物を調製するために用いることができることを容易に理解するであろう。本発明の化合物は、通常、本明細書に前述したような薬学的に許容される塩の形態で単離される。単離される塩に対応するフリーのアミン塩基は、炭酸水素ナトリウム水溶液、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム及び水酸化カリウムのような適切な塩基による中和、遊離したアミンフリー塩基の

有機溶媒中への抽出，それに続く蒸発により生成することができる。この方法で単離されたアミンフリー塩基は，有機溶媒中への溶解，それに続く適切な酸の添加，並びにそれに続く蒸発，沈殿又は結晶化により更に他の薬学的に許容される塩に変換することができる。…」(40頁23行～41頁13行，訳文【0147】)

(カ) 「中間体1

【化22】



tert-ブチル [(2R, 3S)-5-(2,4,5-トリフルオロフェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル]カルバメート

工程A：フェニル2,4,5-トリフルオロベンゾアート

フェノール(13.3g, 141mmol)の無水ジクロロメタン(370mL)中の溶液を氷浴中で冷却し，N,N-ジイソプロピルエチルアミン(34mL, 193mmol)で処理し，次いで，2,4,5-トリフルオロベンゾイルクロライド(25g, 129mmol)を15分間かけて滴下して加えた。氷浴を取り除き，室温で攪拌を2時間継続し，次いで，溶液を分液漏斗に移し，有機層を塩酸溶液(2N, 150mL)，飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(150mL)及び食塩水(150mL)で連続的に洗浄し，無水硫酸ナトリウムで乾燥し，ろ過し，濃縮し，得られた固形生成物を，ヘキサン，次いでヘキサン中0～5%エーテルの勾配様式で連続的に溶出し，シリカ上で何回に分けて精製

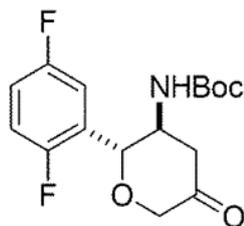
し、フェニル2,4,5-トリフルオロベンゾアートを白色固体として得た。」(42頁12行~28行, 訳文【0150】~【0152】)

「工程H: tert-ブチル[(2R, 3S)-5-オキソ-2-(2,4,5-トリフルオロフェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル]カルバメート

tert-ブチル[(2R, 3S)-5-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-2-(2,4,5-トリフルオロフェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル]カルバメート(223mg, 0.59mmol)のテトラヒドロフラン(4mL)中の溶液に, 過ヨウ素酸ナトリウム(143mg, 0.67mmol)の水(1.3mL)中の溶液を加え, 混合物を3時間攪拌した。混合物を濃縮し, フラッシュクロマトグラフィー(シリカ, クロロホルム中5~20%酢酸エチルの勾配)により精製し, tert-ブチル[(2R, 3S)-5-オキソ-2-(2,4,5-トリフルオロフェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル]カルバメートを白色固体として得た。」(44頁36行~45頁6行, 訳文【0159】)

(キ) 「中間体2

【化23】



tert-ブチル[(2R, 3S)-5-オキソ-2-(2,5-ジフルオロフェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル]カルバメート

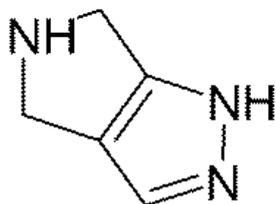
工程A：1-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-ニトロエタノール
5℃で、水酸化ナトリウム(1N, 3L)及びメタノール(1500 mL)に、2,5-ジフルオロベンズアルデヒド(350g, 2.46 mol)及びニトロメタン(157mL, 2.9mol)のメタノール(350mL)中の溶液を1時間かけて滴下して加えた。次いで、反応混合物を氷酢酸(165mL)で中和した。ジエチルエーテル(1500 mL)を加え、層を分離した。有機層を、飽和炭酸ナトリウム水溶液(1000mL)及び飽和食塩水(1000mL)で連続的に洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、濃縮し、1-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-ニトロエタノールを得、これは更に精製することなく工程Bで用いた。」(45頁8行~19行, 訳文【0160】, 【0161】)

「工程I：tert-ブチル[(2R,3S)-5-オキソ-2-(2,5-ジフルオロフェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル]カルバメート

0℃で、tert-ブチル[(2R,3S)-5-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-2-(2,5-トリフルオロフェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル]カルバメート(10.5g)のメタノール(100mL)中の溶液に、ピリジン(7.8mL)及び四酢酸鉛(21.7g)を加えた。反応混合物を20分間攪拌した。酢酸エチルによる水性の処理により、粗生成物を与え、これをクロマトグラフィー(シリカ, 0~50%酢酸エチル/ヘプタン)により精製し、tert-ブチル[(2R,3S)-5-オキソ-2-(2,5-ジフルオロフェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル]カルバメートを白色固体として得た。」(46頁33行~47頁2行, 訳文【0169】)

(ク) 「中間体3

【化24】



工程A：tert-ブチル(3Z)-3-[(ジメチルアミノ)メチレン]-4-オキソピロリジン-1-カルボキシレート

tert-ブチル3-オキソピロリジン-1-カルボキシレート(40g, 216mmol)の溶液をDMF-DMA(267g, 2241mmol)で処理し、105℃で40分間加熱した。溶液を冷却し、減圧下で濃縮し、得られた橙色の固体をヘキサン(200mL)で処理し、冷凍庫内で3日間冷却した。このようにして得られた黄褐色の固体をろ過により集め、乾燥し、更に精製することなく次の工程で用いた。」

(47頁4行~12行, 訳文【0170】~【0172】)

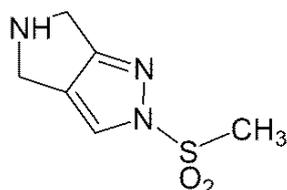
「工程B：1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-c]ピラゾール

ヒドラジン(3mL)及びtert-ブチル(3Z)-3-[(ジメチルアミノ)メチレン]-4-オキソピロリジン-1-カルボキシレート(19.22g)のエタノール(40mL)中の溶液を、密封チューブ内、85℃で4時間加熱した。減圧下で溶媒を除去し、残渣をジクロロメタン(160mL)及び酢酸エチル(15mL)で粉碎した。得られた固体をろ過した。ろ液を濃縮し、得られた固体を再度粉碎し、ろ過した。一緒にした固体を、メタノール中の4N塩酸(250mL)で処理し、6時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、乾燥させた。得られた固体を、メタノール中の4N塩酸(250mL)で、再度6時間処理した。

濃縮し，乾燥させた後，得られた塩酸塩をメタノール中のアンモニア（2 N，300 mL）及び水中の水酸化アンモニウム溶液（28%，30 mL）で処理し，濃縮し，乾燥させた。得られた固体をメタノール（70 mL）及び水（5 mL）で処理し，Biotage Horizon（登録商標）システム（シリカ，酢酸エチル中10%濃縮水酸化アンモニウムを含む5～17%のメタノールの勾配）による3回のバッチで精製し，1，4，5，6-テトラヒドロピロロ[3，4-c]ピラゾールを得た。¹H NMR（500 MHz，CD₃OD）：δ 4.04（d，4H）；7.39（s，1H）。」（47頁14行～末行，訳文【0173】）

(ケ) 「中間体5

【化26】



2-(メチルスルホニル)-2，4，5，6-テトラヒドロピロロ[3，4-c]ピラゾール

工程A：tert-ブチル1-(メチルスルホニル)-4，6-ジヒドロピロロ[3，4-c]ピラゾール-5(1H)-カルボキシレート(A)及びtert-ブチル2-(メチルスルホニル)-2，6-ジヒドロピロロ[3，4-c]ピラゾール-5(4H)-カルボキシレート(B)

N-Boc-ピラゾロピロリジン(中間体3，工程B)(27.16 g，130 mmol)の無水アセトニトリル(1.0 L)中の懸濁液を温度計及び添加漏斗を取り付けた2.0 Lの三ツロフラスコに入れ，窒

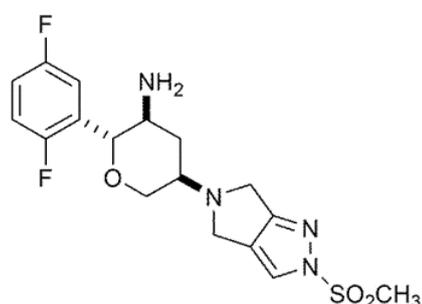
素雰囲気下，水素化ナトリウム（油中，60%分散液，6.23 g，156 mmol）で一度に処理した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。次いで，得られた白色の懸濁液を氷浴中で冷却し，塩化メタンスルホニル（25.2 mL，324 mmol）を添加漏斗を通してゆっくりと加えた。次いで，氷浴を取り除き，混合物を室温で1時間攪拌した。水（500 mL）を用いて反応混合物の反応を停止し，層を分離した。次いで，水層を2×500 mLのジクロロメタンで抽出した。一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し，減圧下で濃縮し，生成物A及びBの混合物を無色のシロップとして得た。CD₃OD中のNMRは，生成物A中のピラゾール環のプロトンが7.70 ppmに現れるが，生成物B中のプロトンが7.95 ppmに現れる，2種の生成物の1：1混合物であることを示した。LC-MS：288.08（M+1）。」（48頁31行～49頁18行，訳文【0179】～【0181】）

「工程B：2-（メチルスルホニル）-2，4，5，6-テトラヒドロピロロ[3，4-c]ピラゾール

0℃で，前記工程で調製した中間体A及びB（48.4 g，168 mmol）をジクロロメタン（400 mL）中に含む溶液に，トリフルオロ酢酸（200 mL）をゆっくりと加えた。加えた後，冷却槽を取り除き，反応物を室温で2時間攪拌させた。減圧下で溶媒を除去し，次いで，得られたトリフルオロ酢酸塩を，ジクロロメタン中の25%メタノール及び2.5%水酸化アンモニウム500 mLで中和した。溶媒を除去した後，ジクロロメタン中，2.5～12.5%メタノール及び0.25～1.25%水酸化アンモニウムで溶出するBiotage（商標）カラム（2×340 g）によるクロマトグラフィーの後に，所望の中間体5を得た。LC-MS：109.85（M+1）。」（49頁20行～28行，訳文【0182】）

(コ) 「実施例 1

【化 28】



(2 R, 3 S, 5 R) - 2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - 5 - [2 - (メチルスルホニル) - 2, 6 - ジヒドロピロロ [3, 4 - c] ピラゾール - 5 (4 H) - イル] テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - アミン
工程 A : t e r t - ブチル { (2 R, 3 S, 5 R) - 2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - 5 - [2 - (メチルスルホニル) - 2, 6 - ジヒドロピロロ [3, 4 - c] ピラゾール - 5 (4 H) - イル] テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル } カルバメート

中間体 2 (26.3 g, 80 mmol) 及び 2 - (メチルスルホニル) - 2, 4, 5, 6 - テトラヒドロピロロ [3, 4 - c] ピラゾール (中間体 5) (15.07 g, 80 mmol) の混合物を, 無水メタノール (1.5 L) 中, 室温で 2 時間攪拌した。得られた白色の懸濁液に, デカボラン (2.95 g, 24.15 mmol) を加え, 混合物を室温で一晩攪拌した。メタノールを除去し, 残渣を, ジクロロメタン中 5 ~ 50% 酢酸エチルで溶出する, 2 本の 65 i B i o t a g e (商標) カラムにより精製し, 標題の化合物を白色固体として得た。LC-MS : 499.10 (M+1)。」 (50 頁末行 ~ 51 頁 12 行, 訳文【0189】 ~ 【0191】)

「工程 B : (2 R, 3 S, 5 R) - 2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル

ル) - 5 - [2 - (メチルスルホニル) - 2, 6 - ジヒドロピロロ [3, 4 - c] ピラゾール - 5 (4 H) - イル] テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - アミン 室温で, ジクロロメタン (2 0 0 m L) 中のトリフルオロ酢酸 (1 0 0 m L) を用い, 工程 A 由来の生成物 (1 3 . 7 8 g , 2 7 . 6 7 m m o l) 中の B O C 基の除去を実施した。2 時間攪拌した後, 反応物を濃縮し, ジクロロメタン中の 2 5 % M e O H 及び 2 . 5 % 水酸化アンモニウムで中和した。減圧下で溶媒を除去し, ジクロロメタン中の 1 . 2 5 ~ 5 % M e O H 及び 0 . 1 2 5 ~ 0 . 5 % 水酸化アンモニウムで溶出する 6 5 i B i o t a g e (商標) カラムにより, 得られた粗生成物を精製した。単離した物質を, 6 0 ° C で 5 : 1 の E t O A c / C H ₂ C l ₂ から再結晶することにより更に精製した。結晶性生成物を, 冷却した 2 : 1 の E t O A c / ヘキサンで洗浄し, 標題の化合物を淡褐色の固体として得た。¹H N M R (5 0 0 M H z , C D ₃ O D) : 1 . 7 1 (q , 1 H , J = 1 2 H z) , 2 . 5 6 - 2 . 6 1 (m , 1 H) , 3 . 1 1 - 3 . 1 8 (m , 1 H) , 3 . 3 6 - 3 . 4 0 (m , 1 H) , 3 . 4 8 (t , 1 H , J = 1 2 H z) , 3 . 8 8 - 3 . 9 4 (m , 4 H) , 4 . 3 0 - 4 . 3 5 (m , 1 H) , 4 . 5 3 (d , 1 H , J = 1 2 H z) , 7 . 1 4 - 7 . 2 3 (m , 2 H) , 7 . 2 6 - 7 . 3 0 (m , 1 H) , 7 . 8 8 (s , 1 H) 。 L C - M S : 3 9 9 . 0 4 (M + 1) 。」 (5 1 頁 1 4 行 ~ 2 7 行, 訳文 【 0 1 9 2 】)

(サ) 「医薬製剤の実施例

経口医薬組成物の具体的な実施態様として, 1 0 0 m g の力価の錠剤を, 実施例のいずれか 1 つに記載されたもの 1 0 0 m g , 微結晶性セルロース 2 6 8 m g , クロスカルメロースナトリウム 2 0 m g 及びステアリン酸マグネシウム 4 m g から構成する。活性成分, 微結晶性セルロース及びクロスカルメロースを最初に混合する。次いで, ステアリン酸

マグネシウムで混合物を滑沢とし、錠剤に圧縮する。」（５９頁２行～
７行，訳文【０２２３】）

イ 原告らは，刊行物１の実施例１の最終生成物である「淡褐色の固体」は，
本願明細書にいう「化合物Ⅰの非晶質遊離塩基」（化合物Ⅱの「非晶質遊
離塩基」）であり，非晶質の物質であるから，本件審決が「化合物Ⅱの結
晶」を刊行物１記載の引用発明として認定したのは誤りである旨主張す
る。

そこで検討するに，前記アの記載事項を総合すれば，刊行物１には，実
施例１において，①中間体２（【化２３】の化合物）と中間体５（【化２
６】の化合物）の混合物を，無水メタノール中，室温で２時間攪拌して，
得られた白色の懸濁液に，デカボランを加え，室温で一晩攪拌した後，メ
タノールを除去し，「６５ｉ B i o t a g e（商標）カラム」により残
渣をジクロロメタン中５～５０％酢酸エチルで溶出して精製し，化合物
「tert-ブチル { (2R, 3S, 5R) - 2 - (2, 5-ジフルオロ
フェニル) - 5 - [2 - (メチルスルホニル) - 2, 6-ジヒドロピロロ
[3, 4-c] ピラゾール-5 (4H) -イル] テトラヒドロ-2H-ピ
ラン-3-イル} カルバメート」を白色固体として得たこと（「工程A」），
②室温で，ジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸を用い，工程A由来の生
成物中のBOC基の除去を実施し，２時間攪拌した後，反応物を濃縮し，
ジクロロメタン中の２５％MeOH及び２．５％水酸化アンモニウムで中
和し，減圧下で溶媒を除去し，「ジクロロメタン中の１．２５～５％Me
OH及び０．１２５～０．５％水酸化アンモニウムで溶出する６５ｉ B
i o t a g e（商標）カラム」により得られた「粗生成物」を精製し，単
離した物質を「６０℃で５：１のEtOAc／CH₂Cl₂」から再結晶す
ることにより更に精製した「結晶性生成物」を，「冷却した２：１のEt
OAc／ヘキサン」で洗浄し，化合物「(2R, 3S, 5R) - 2 - (2,

5-ジフルオロフェニル)-5-[2-(メチルスルホニル)-2,6-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-5(4H)-イル]テトラヒドロ-2H-ピラン-3-アミン」(【化28】の化合物)を「淡褐色の固体」として得たこと(「工程B」)の記載があることが認められる。

上記記載によれば、刊行物1の実施例1の工程Bにより生成された「淡褐色の固体」は、【化28】の化合物、すなわち、化合物Pであることが認められる。

そして、①刊行物1には、実施例1の「淡褐色の固体」が結晶であることについての明示の記載はないが、上記「淡褐色の固体」は、単離した物質を「60℃で5:1のEtOAc/CH₂Cl₂」から再結晶することにより更に精製した「結晶性生成物」を、「冷却した2:1のEtOAc/ヘキサン」で洗浄し得られたものであり、洗浄前の「結晶性生成物」は、単離した物質を「再結晶」することにより精製された生成物であるから、結晶(結晶質)であると理解できること、②甲22(「医薬品開発における結晶多形の制御と評価」)には、「糖尿病薬トルブタミドにはForm IとForm IIの多形があり、加熱時だけではなく冷却下での転移挙動も異なる。」との記載があるが、この記載は、結晶多形間の加熱又は冷却による形の転移を述べたものであって、加熱又は冷却により結晶質が非晶質に転移することを述べたものではなく、他に上記「結晶性生成物」(結晶質)を「冷却した2:1のEtOAc/ヘキサン」で洗浄することにより非晶質に転移することをうかがわせる証拠はないこと、③本願明細書の【0019】には「本発明の結晶形は、薬理活性成分を含有する医薬製剤の調製の際、国際公開第2010/056708号パンフレットに記載の化合物Iの非晶質遊離塩基を超える製薬上の利点を呈示する。」との記載があるが、本願明細書には、「国際公開第2010/056708号パンフレットに記載の化合物Iの非晶質遊離塩基」が刊行物1の実施例1の

「淡褐色の固体」を指すことについての具体的な記載はないことに照らすと、刊行物1の実施例1の「淡褐色の固体」は、結晶（結晶質）と認めるのが相当である。

したがって、本件審決が「化合物Pの結晶」を刊行物1記載の引用発明として認定したことに誤りがないから、原告らの上記主張は理由がない。

(3) 本願の優先日当時の技術常識について

ア 各文献の記載事項

(ア) 甲2（「医薬品の多形現象と晶析の科学」・2002年9月20日発行）

a 「結晶の多形現象は、医薬だけでなく、固体の物質科学の中で一般的に観測されている現象であるが、医薬品においては有効性、安全性、品質の観点から考慮すべき極めて重要な項目の一つになっている。すなわち、固体状態における結晶多形や疑似多形、結晶化度の違い、水や賦形剤との相互作用などの分子状態の差は、水や水溶液に対する溶解度や溶解速度、また、融解温度、融解熱や格子エネルギー等の物理的及び化学的諸性質に影響する。例えば、多形転移に基づく結晶成長のために、剤形破壊や適用性の低下が起こり得るし、また、分子レベルの観点から考えた場合には、結晶中の分子間、または原子間距離の違いによって、多形間で化学反応性に差異が生じ、原薬および製剤の保存等において化学的安定性が異なることも考えられる。したがって、このような医薬品研究のマテリアルサイエンスに従事する人々においては、医薬品の多形現象などの結晶物性について、熟知しておくことは当然必要なことである。」（3頁9行～18行）

「医薬品は複雑な化学構造を持っているために、固体の医薬原薬の70%が結晶多形を示すと言われている。」（3頁19行～20行）

「同一の物質で結晶構造が異なるものを結晶多形と定義しているが、医薬品においては、安定性、溶解性や生体内での有用性に関わる諸問題に関係することから、結晶特性の管理は極めて重要である。」

(4頁1行～3行)

「結晶多形は、溶けてしまえば皆同じであるが、とりわけ医薬品で結晶多形が問題となるのは、結晶多形間で溶解性(溶解速度も含む)が大きく異なる場合である。この場合には、薬物の吸収性に影響を与える可能性が大きくなる。結晶多形の違いにより物質の物理化学的性質が異なり、そのことが製剤上の問題となることがある。最も大きな問題はバイオアベイラビリティに対する影響の可能性である。すなわち、結晶形が異なることにより、溶解度・溶解速度の違いが生じ、吸収率にも違いが生じることによって薬効が変わってしまう可能性がある。」(6頁1行～6行)

b 「原薬の塩・結晶形は、溶解度、固体安定性、分散性、固液分離特性(精製効率)などに大きく影響する。特に経口薬では、その溶解性がバイオアベイラビリティに影響を及ぼすことから、医薬品の開発研究において極めて重要な検討項目の一つである。」(14頁12行～14行)

(イ) 甲4(「新製剤学」・1984年4月25日第2刷発行)

「多形は結晶中での分子や原子の配列が異なるので、その存在はX線回折法、密度測定法、偏光顕微鏡法、赤外吸収スペクトル法により知ることができる。また熱力学的に多形は別の相として考えられ、各多形はそれぞれの融点や溶解度をもつ。」(103頁4行～7行)

「同一の薬であっても、結晶状態の安定度に異なるものがあれば、不安定なものは、水に対する溶解性も高く、溶解速度も大となる。薬の吸収速度に及ぼすものとして、多形(polymorph)と結晶水の影響が知ら

れている。」(232頁12行～14行)

- (ウ) 甲6(「実験化学講座(続)2 分離と精製」・昭和42年1月25日発行)(下記記載中に引用する「表5・1」については別紙3を参照)

「5・2・5 溶媒の効果

分離・精製における溶媒の主要な役割は析出させるべき化合物を溶解し、ついでそれを冷却あるいは蒸発濃縮などによって沈殿(結晶)を析出させることである。」(166頁17行～19行)

「水は最良の溶媒であるが、無機性溶媒としては硫酸、…液体アンモニアなどがよく用いられている。有機溶媒として最も普通に利用されているものを表5・1にあげる。」(169頁1行～3行)

- (エ) 甲7(International Journal of Pharmaceutics, 283, 2004・2004年6月24日発行)

「多形スクリーニングは、様々な溶媒からの結晶化により、伝統的な手法…又はハイスループット結晶化技術…により、日常的に行われている。特定の溶媒から特定の結晶が優先的に結晶化することは、特に種結晶が存在しないとき、しばしば観察される…。この現象は、核形成、結晶成長、溶媒媒介多形転移…における、溶媒-溶質相互作用の規制効果のせいであり、多形の出現に影響があるとされてきた。分子レベルの溶媒-溶質相互作用に加え、溶媒の巨視的な性質、例えば粘度や表面張力もまた、結晶化の動態および多形の出現に影響するかもしれない…。それゆえ、多様な性質をもつ溶媒群を用いると、多形スクリーニングの間に新規な多形を発見する成功率が増加するであろう…。」(117頁左欄1行～118頁左欄8行・訳文1頁)

- (オ) 甲9(「実験化学講座1 基本操作I」・平成2年11月5日発行)

a 「a. 再結晶 物質の精製法として蒸留法、および再結晶法は基本

的操作である。再結晶は、加熱下で溶質を溶媒に溶解して飽和溶液とし、次にこの溶液を冷却すると溶質の溶解度が下がり、過剰の溶質は沈殿（結晶）し、一方、不純物は飽和溶液に達せず、そのまま溶液に留まる。…不純物…は再結晶により除去できることになる。」

（184頁20行～32行）

「(ii) 溶媒の選択 再結晶溶媒の選択には一定の規則があるわけではなく、試行錯誤により選択するのが基本である。したがって、試料約20mg程度を試験管で溶媒に対する溶解性や結晶性を調べてみるとよい。既知化合物であれば、化合物辞典などで再結晶溶媒や溶解度を調べるのがよい。未知化合物においても、同族体の既知化合物のデータを参照するとよい。しかし、古くから、同族体は同族体をよく溶かすという経験則があり、これを基本にして選ぶとよい選択ができる。つまり精製しようとする化合物が、水素結合性であるのか非水素結合性か、極性基または疎水基をもっているかどうか、イオン性であるかどうかなどである。一般には水素結合性、極性を考慮すれば、次の6種の溶媒の中から選択すれば十分であろう。

ヘキサン<ベンゼン<酢酸エチル<アセトン<エタノール<水
(極性小から大)」（185頁8行～17行）

- b 「(iv) 結晶化 結晶が析出する速さ、大きさや形は放冷速度、溶媒、濃度などによって異なる。時には結晶組成が異なってしまうこともある。…結晶化が起きにくい場合には、①放冷を徐々に行う（湯浴に浸したままにしておく）。②結晶の種を入れる。③管壁をガラス棒などで擦り、種をつくる。④冷蔵庫内に数日から数か月放置する。⑤混合溶媒にして溶解度を下げる。⑥自然蒸発を待つ。急冷すると結晶にならず、オイル状となり精製ができないことも多い。」（185頁27行～186頁3行）

(カ) 甲10 (Pharmaceutical Research, 12(7), 1995・1995年7月発行)

a 「医薬品固体の対象における興味は，“適切な”分析手法を用いて原薬の多形，水和，又は無定形を検出すべきであるとする，食品医薬品局（FDA）の原薬ガイドラインに部分的に由来する。これらのガイドラインは，原薬の結晶形態を制御することの重要性を示す。ガイドラインはまた，原薬の結晶形態を制御すること，及びバイオアベイラビリティが影響されるならば，その制御方法の妥当性を実証することは，申請者の責任であるとしている。

したがって，新薬申請（NDA）は，特にバイオアベイラビリティが問題となる場合には，固体状態に関する情報が含まれていなければならないことが明らかである一方で，申請者は，情報収集への科学的アプローチやどのような情報が必要とされるのかについて，確信が持てないであろう。この総説は，一連のガイドラインや規則ではなく，フローチャートの形でコンセプトやアイデアを示すことにより，こうした不確かさの大部分を取り除くための戦略的なアプローチを提供することを目的とする。個別の化合物はそれぞれ，アプローチの柔軟性を必要とする特有の特性を有するため，このことは特に重要である。」（945頁左欄1行～21行・訳文1頁）

「既に述べたように，原薬の多形及び水和物の存在について調べることが得策である。というのは，これらは医薬品製造プロセスの何れかの段階で，又は原薬若しくは製剤の貯蔵に際して遭遇し得るからである。」（946頁左欄下から5行～末行・訳文2頁）

b 「A. 多形の形成—多形は発見されているか？

多形決定ツリーの最初のステップは，多形は可能かという質問への回答を試みるために，その物質を多数の異なる溶媒から結晶化さ

せることである。溶媒は、最終結晶化工程で用いられるもの、及び製剤化や加工工程で用いられるものを含み、水、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、アセトン、アセトニトリル、酢酸エチル、ヘキサン、及び適切であればこれらの混合物を使用できる。」（946頁右欄19行～28行・訳文2頁）

c 「多形のための試験

— X線粉末回折

— 示差走査熱量分析

— 顕微鏡

— 赤外吸収スペクトル

— 固体NMR」（946頁図1・訳文2頁）

(キ) 甲13 (Chemistry & Industry, 21 August 1989・1989年8月21日発行)

「結晶性製品は、一般に、単離し、精製し、乾燥するのに、そしてバッチプロセスにおいては取扱い、製剤化するのに、最も容易である。」

(527頁左欄1行～3行・訳文1頁)

「可能性のあるいかなる多形が得られるかは、結晶化が生じる温度、溶媒の性質（親水性か、疎水性か）、そして結晶化が始まる過飽和の程度、といった様々なファクターに依存するようである。種結晶の使用は、目的とする多形を得るために有用である。」（527頁右欄9行～14行・訳文1頁）

「少数の化合物しか開発に至らないうえ、市販されるものはさらに少ない。各開発候補品に進展のための最良の機会を与えるには、多形が現れるのを成行き任せにしてその結果混乱を来すよりも、多形について調査するほうが良いと思われる。多形を得ようとする試みにおいて用いられる手法には、急速に溶液を冷却するか、溶質の溶けにくい第二の

溶媒を加えるか、過剰の固体を溶媒と共に激しく攪拌するか、過剰の固体を高沸点溶媒と共に加熱するか、昇華させるか、及び溶液のpHを急激に変化させて酸性又は塩基性の物質を沈殿させるかという方法により、異なる温度下で様々な溶媒（極性及び非極性、親水性及び疎水性）から結晶化させることが含まれる。」（528頁左欄2行～14行・訳文1頁）

(ク) 乙4（「医薬品結晶の分子状態に関する物性評価(12) 塩・結晶形の最適化と結晶化技術」・平成14年9月1日発行）（下記記載中に引用する「表2」については別紙3を参照）。

a 「医薬品開発を迅速かつ効率的に進めるためには、開発する原薬の基本形となる塩形の選定と共に多形選定が重要な鍵を握っている。」
（81頁2行～4行）

b 「2. 結晶化条件

医薬品原薬の多くは、合成工程の精製などの最終工程において結晶状態として製造されることが多い。このことは、結晶は原子、分子が立体的に規則正しく配列するために、一定品質の原薬を安定的に製造することが可能であるとの考えに基づいていると思われる。また、液体に比べ、化学的な安定性に優れ、計量や製剤加工などの取り扱いにおいても、はるかに利便性が高いと考えられる理由かもしれない。このように液体に比べ、品質的には均質な原薬結晶ではあるが、固体の存在形態を制御し、恒常的に安定製造するためには、結晶化条件についての最適化が必要とされる。結晶は、溶液からの晶析による結晶化によって調製されることが多く、晶析条件に応じて、さまざまな結晶形、形状、大きさ、凝集塊の生成などの現象が観測されることも多い。

晶析操作で、結晶多形を制御する際に基本となるのは、各結晶の結

晶化に使用する溶媒に対する溶解度の情報である。一般に医薬品の場合には、図2に示したような温度による溶解度差を利用した冷却晶析が多く、温度-溶解度曲線を作成することが基本となる。通常の晶析操作においては、析出させる結晶相は1種類を想定するために、化合物が決まれば一義的に決まると考えがちであるが、現実的には多形の出現により状況が大きく異なる場合も存在することになる。また、溶媒中で固相が転移する場合は、その溶媒中で転移以前に結晶を恒常的に得るのは困難な場合が多い。

このように結晶化は溶液中で実施する操作が多く行われているが、医薬品製造に使用する結晶化溶媒はどのようなものでも許容されるわけではない。人類の生命と健康に直接に関与している医薬品であるがゆえに、結晶製造に使用する溶媒と言えども十分に考慮して使用することがよい。このような視点からICHのガイドライン、Q3Cには、表1に示す目的、原薬製造の結晶化に使用する溶媒が分類して示されている。

(1) 結晶化に使用する溶媒

原薬製造の結晶化に使用する溶媒は先に述べたように、理想的にはICHの「医薬品の残留溶媒ガイドライン」に記載されている安全性の高いクラス3の溶媒を使用することを推奨している。ICHのガイドラインに区分けされている溶媒、クラス3、クラス2、クラス1、およびその他の溶媒について表2～5に示した。」(82頁右欄7行～84頁左欄2行)

c 「(3) 結晶化の方法について

晶析操作線図で示したように、溶液から薬物を結晶化するには飽和溶液を調整し、ゆっくりと過飽和状態に変化することによって所望する結晶を得ることができる。多くの場合、静置により過飽和溶

液は比較的大きな結晶を得ることができる。また、工業晶析では、攪拌したり振動したりすることにより、多数の微結晶が析出するが、種結晶の添加による結晶製造の制御も行われている。結晶化は過飽和溶液からの晶析が基本原理であるが、結晶化の方法は、所望する結晶の用途と目的により多くの試みが行われる。例えば、所望するのが結晶構造解析用の単結晶であれば、静置によって均質で比較的大きな結晶が得られるような方法を選択するが、工業晶析が目的であれば粒度が制御され、一定品質の多結晶体が高収率で得られることを目標とする。晶析は過飽和域で行われるために、溶液を過飽和状態にしなければならない。溶液を過飽和状態にするための方法として次の5つをあげたい。それぞれに特徴があるので、目的に適した方法を選定することが必要である。

- ① 温度変化を制御する結晶化法…
- ② 溶媒蒸発による結晶化法…
- ③ 蒸気拡散による結晶化法…
- ④ 反応晶析法…
- ⑤ 加圧による圧力晶析法…」(86頁左欄21行～87頁左欄18行)

d 「4. 結晶多形の検索事例、結晶化条件の探索事例

多形検索は、溶媒の種類だけでなく、冷却法や溶媒の蒸発法を組み合わせた方法、温度や過飽和度の異なる条件などを設定することにより、ある程度、多形の存在を明らかにすることができるが、現実には試行錯誤を繰り返し、偶然に見出されることを期待する以外に、定まった方法があるわけではない。

松田らは、結晶多形に重要な影響を与えると思われる各因子を適宜組み合わせ、比較的簡便な方法でフロセミドの多形探索を行い、

その条件を報告しており，結晶化の条件検討の参考になる。」（87
頁左欄19行～30行）

e 「開発候補化合物の物性評価

開発候補化合物を決める前の段階で，周辺化合物の物性評価も考慮し，化合物の物性評価を行いながら塩・結晶形についての評価を行う必要がある。

とりわけ，固体の経口投与製剤の場合では，探索の最終段階における開発候補化合物の選定において，塩・結晶形と物性評価が必要と考えられる。物性評価項目としては，橋田らの報告にあるように，化学的安定性，経口吸収性，物理的安定性（結晶化度，水和度）などの評価が優先して行われるべきと考えられる。そして，開発候補化合物の物性の評価項目としては下記の内容があげられる。

①結晶性の評価

結晶は，化学的な安定性，溶解性，経口吸収性，物理的な安定性（結晶化度，水和度）ならびに原薬・製剤の製造に対して影響を与える重要な基礎物性である。このために，X線回折，熱分析，赤外線吸収スペクトル，自動水分吸着脱着測定などの評価方法を必要に合わせて適宜用いることになる。このことで結晶多形，結晶化度，結晶形間の相転移を評価するとともに，種々の溶媒を用いて，塩形・結晶形の探索を行って開発候補化合物としての適格性を予測しておく。

②化学的な安定性の評価…

③溶解性の評価…

④物理的な安定性

原薬結晶の物理的安定性，すなわち，結晶化度ならびに水和度は，結晶性の評価とともに重要性は高い。水和物の水和数などの水和度は，水の吸着や再結晶工程において，水分子が結晶構造へ取り込ま

れる過程でその数が増える場合が多々ある。種々の溶媒を用いた、塩形・結晶形の探索の中で、結晶形間の相転移を評価するとともに、加温や粉碎によって生じる非晶質化のようなメカノケミカルな安定性を把握することも含めて、開発候補化合物としての適格性を予測しておくことが重要である。」（94頁左欄1行～右欄15行）

イ 医薬化合物の結晶化に係る技術常識

前記アの記載事項を総合すると、本願の優先日（平成23年6月29日）当時、①結晶性製品は一般に取扱い及び製剤化が容易であるため、医薬品原薬の多くは最終工程において結晶状態として製造され、また、医薬品においては、結晶多形が安定性、溶解性、バイオアベイラビリティに影響を及ぼし得ることから、医薬品開発においては、医薬品原薬を恒常的に安定製造するための結晶化条件の最適化の検討が必要であるとともに、結晶多形の最適化のための結晶多形の探索ないし多形スクリーニングが必要であること、②結晶多形の存在及びその分析のために、X線粉末回折が通常用いられること、③酢酸エチルは、結晶化溶媒として、安全性が高く、最も普通に使用される溶媒の一つであることは、技術常識であったものと認められる。

(4) 相違点の容易想到性の有無について

ア 刊行物1には、実施例1の最終生成物の化合物Pを含む医薬組成物は、ジペプチジルペプチダーゼーIV酵素の阻害剤として、糖尿病、特に2型糖尿病のようなジペプチジルペプチダーゼーIV酵素が関与する疾患の治療又は予防に有用であることの記載（前記(2)ア(イ)ないし(エ)、(サ)）があるから、実施例1の最終生成物の化合物Pは医薬化合物であるものと認められる。

前記(3)イ認定の本願の優先日当時の技術常識に照らすと、刊行物1に接した当業者においては、医薬化合物である実施例1の最終生成物の化合

物P（引用発明）について、医薬品原薬を恒常的に安定製造するための結晶化条件の最適化の検討を行うとともに、結晶多形の最適化のための結晶多形の探索ないし多形スクリーニングを行う動機付けがあるものと認められる。

そして、室温で安定な結晶は、冷蔵保存の必要がないため医薬品化合物として望ましいことは自明であるから、結晶多形の探索ないし多形スクリーニングに際し、結晶化温度を室温を含む温度範囲、結晶化溶媒を最も普通に使用される溶媒の一つである酢酸エチルとし、X線粉末回折を用いて結晶多形の存在及びその分析を行い、得られた結晶の中から室温での安定性が優れた結晶を選ぶことは、当業者が通常行うことであるものと認められる。

一方、本願明細書の「酢酸エチル中の化合物Iの非晶質遊離塩基の直接結晶化によって、形Iを生成した。」（【0069】）、「13℃より上で最も安定な相として形Iを有する。」（【0070】）との記載に照らすと、本願明細書には、結晶化温度を室温を含む13℃より上の温度、結晶化溶媒を酢酸エチルとして、「化合物I」（化合物P）の結晶化を行うことにより、形Iの結晶質が得られることの開示があるものと認められる。

そうすると、当業者は、通常なし得る試行錯誤の範囲で、刊行物1の実施例1の最終生成物の化合物Pについて上記結晶多形の探索ないし多形スクリーニングを行うことにより、室温での安定性が優れた結晶として形Iの結晶質を得ることができたものと認められる。

以上によれば、刊行物1に接した当業者は、刊行物1及び上記技術常識に基づいて、引用発明について相違点に係る本願発明の構成（化合物Pの形Iの結晶質の構成）とすることを容易に想到することができたものと認められる。

したがって、これと同旨の本件審決の判断に誤りはない。

イ(ア) これに対し、原告らは、刊行物1の実施例1の最終生成物の「淡褐色の固体」が非晶質の物質であることを前提として、刊行物1には、結晶多形の存在の示唆は一切ないから、刊行物1に接した当業者において、結晶多形を得ることについての動機付けは存在せず、ましてや特定の結晶形である形Iを選択すべき動機付けは存在しない旨主張する。

しかしながら、刊行物1の実施例1の「淡褐色の固体」(化合物P)は、結晶(結晶質)と認めるのが相当であることは、前記(2)イで説示したとおりである。

また、前記アのとおり、刊行物1に接した当業者においては、医薬化合物である実施例1の最終生成物の化合物Pについて、医薬品原薬を恒常的に安定製造するための結晶化条件の最適化の検討を行うとともに、結晶多形の最適化のための結晶多形の探索ないし多形スクリーニングを行う動機付けがあるというべきであり、このことは、実施例1の最終生成物の化合物Pが結晶(結晶質)であるか、非晶質であるかによって左右されるものではないというべきである。

さらに、結晶多形の探索においては、溶媒の種類、結晶化方法、温度等の異なる結晶条件を設定することにより、ある程度、多形の存在を明らかにすることができるが、現実には試行錯誤を繰り返すことにより、多形が検索されるものであること(前記(3)ア(ク)d)に照らすと、あらかじめ特定の結晶形を選択すべき動機付けがなければ検索できないというものではない。

したがって、原告らの上記主張は採用することができない。

(イ) また、原告らは、本願発明は、結晶化する原料として非晶質遊離塩基を採用し、再結晶溶媒として酢酸エチルを用いて、13℃以上の温度で、結晶化して得られた無水の結晶形であり、このような本願発明にお

ける結晶化原料，結晶化溶媒及び温度を含む結晶化条件の特定の組合せは，実際に多数の試行錯誤を繰り返して初めて得られるものであるが，刊行物1には，本願発明における結晶化条件の特定の組合せについての記載も示唆もないから，刊行物1に接した当業者は，通常なし得る範囲の試行錯誤により，本願発明の形Iの結晶質を得ることはできない旨主張する。

しかしながら，前記ア認定のとおり，結晶多形の探索ないし多形スクリーニングに際し，結晶化温度を室温を含む温度範囲，結晶化溶媒を一般に使用される溶媒の一つである酢酸エチルとし，X線粉末回折を用いて結晶多形の存在及びその分析を行い，得られた結晶の中から室温での安定性が優れた結晶を選ぶことは，当業者が通常行うことであって，本願発明における結晶化条件の特定の組合せを採用することは格別のこととはいえないから，原告らの上記主張は理由がない。

ウ 以上のとおり，本件審決における相違点の容易想到性の判断に誤りはない。

2 予想できない顕著な効果についての判断の誤りについて

原告らは，①本願発明の形Iの結晶質の「13℃より上で最も安定な相」として存在するという特性は，形Iの結晶質を得て初めて判明するものであり，刊行物1から予測できない特性であり，この特性を有するのであれば晶析の際に溶媒を冷却することは控えるべきであり，このことは，結晶化プロセスにおいては重要な情報であって，当業者の予測できない有利な効果であること，②本願発明の形Iの結晶質は，上記特性により，他の結晶形に比べて吸湿性に優れるという「物理化学的特性」（すなわち，吸湿しにくい）を有し，医薬組成物の調製の際の取扱いにおいて利点を有し，このことは，本願明細書記載の熱重量分析（図2，7及び12）における形Iの結晶質の重量損失が最も少ないことが示しており，また，本願明細書に本願発明の顕著な効果について具体

的な記載はなくとも、当業者であれば、安定な結晶形である形 I の結晶質が、応力に対して結晶形が転移しにくいこと（粉碎、圧縮工程等における安定性）、取扱いの容易さ（製剤化における結晶形の移送性）、乾燥（乾燥温度で転移しない）など非晶質形態に対して顕著な効果を有していることを認識できること、③刊行物 1 の実施例 1 の最終生成物が非晶質であることを考慮すると、本願発明の形 I の結晶質は、通常の結晶質から予測し得る範囲を超える顕著な効果を有するというべきであるから、本願発明の作用効果は格別顕著なものとはいえないとした本件審決の判断は誤りである旨主張する。

しかしながら、刊行物 1 の実施例 1 の「淡褐色の固体」（化合物 P）は、結晶（結晶質）と認めるのが相当であることは、前記 1 (2)イで説示したとおりであるから、これが非晶質であることを前提とする原告らの主張は、その前提において誤りがある。

次に、本願発明の形 I の結晶質が「13℃より上で最も安定な相」として存在するという特性を有するとしても、そのことは、室温を含む13℃以上の温度で安定であることを意味するものにすぎず、格別顕著なものとはいえない。また、本願明細書には、本願発明の形 I の結晶質が「13℃より上で最も安定な相」として存在するという特性により、「処理および結晶化の容易さ、取り扱い、応力に対する安定性、計量分配の利点を有し医薬剤形の製造に好適という効果」（【0007】）を奏するとの記載はなく、これらが形 I の効果であることを認識することは困難である。

さらに、仮に本願発明の形 I の結晶質が他の結晶形に比べて「吸湿性が低い」としても、それをもって、予測し得る範囲を超える顕著な効果であるということとはできない。

したがって、原告らの上記主張は、理由がない。

このほか、原告らは、縷々主張するが、本願発明の形 I の結晶質が予想できない顕著な効果を有することの根拠となるものではない。

3 結論

前記1及び2によれば、本願発明は、刊行物1及び技術常識に基づいて、当業者が容易に発明をすることができたとした本件審決の判断に誤りはないから、原告ら主張の取消事由は理由がなく、本件審決にこれを取り消すべき違法は認められない。

したがって、原告らの請求は棄却されるべきものである。

知的財産高等裁判所第4部

裁判長裁判官 大 鷹 一 郎

裁判官 古 河 謙 一

裁判官 関 根 澄 子

(別紙 1)

【図 1】

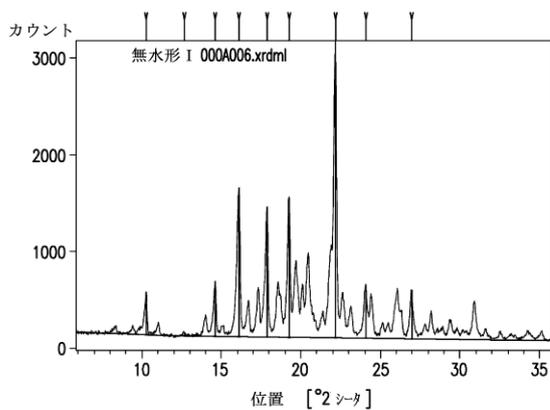


FIG. 1

【図 2】

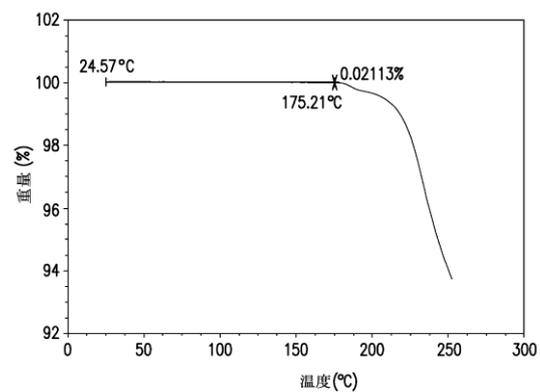


FIG. 2

【図 3】

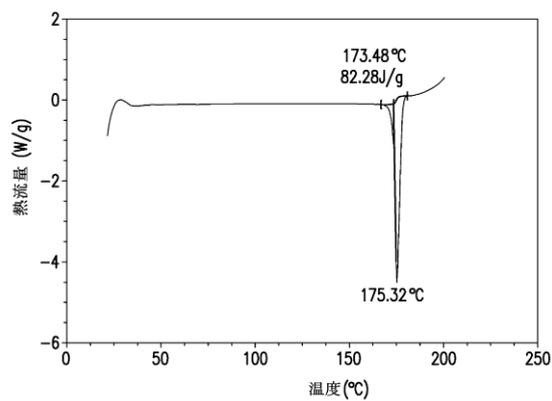


FIG. 3

【図 7】

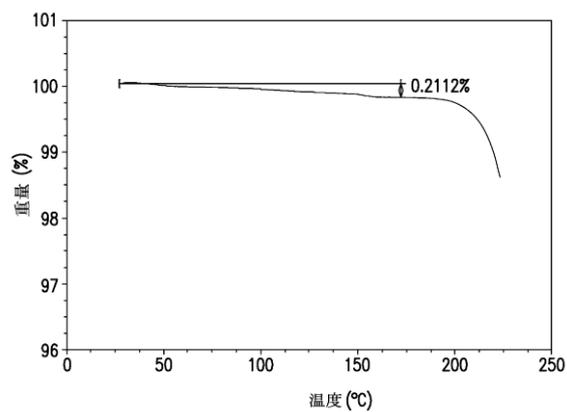


FIG. 7

【图 8】

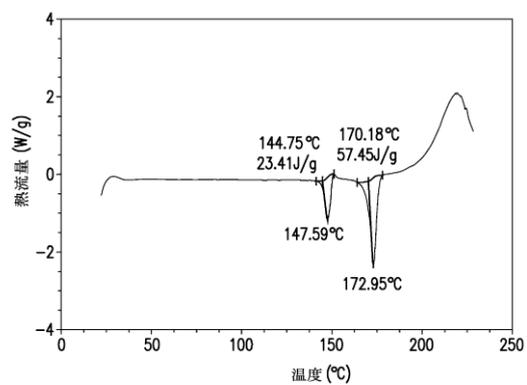


FIG. 8

【图 12】

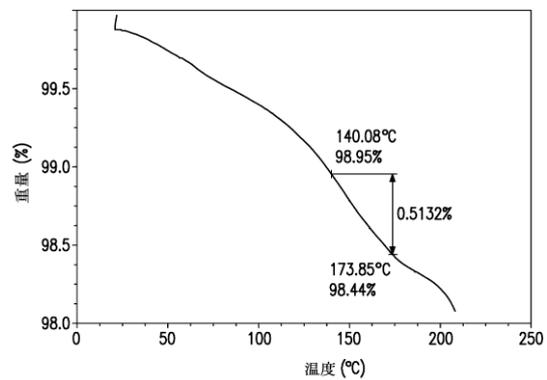


FIG. 12

【图 13】

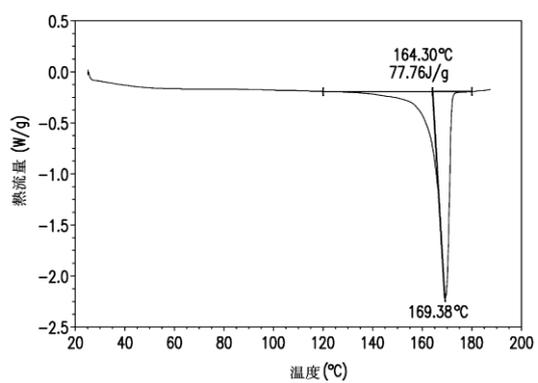


FIG. 13

【图 15】

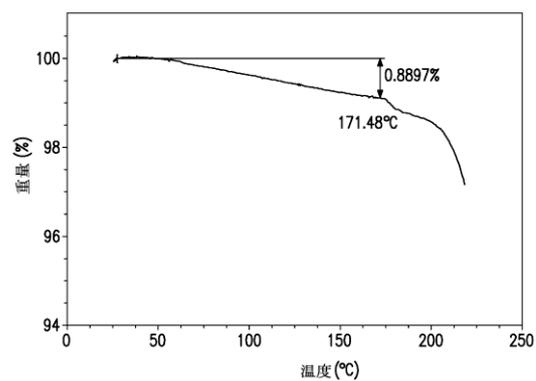


FIG. 15

【图 16】

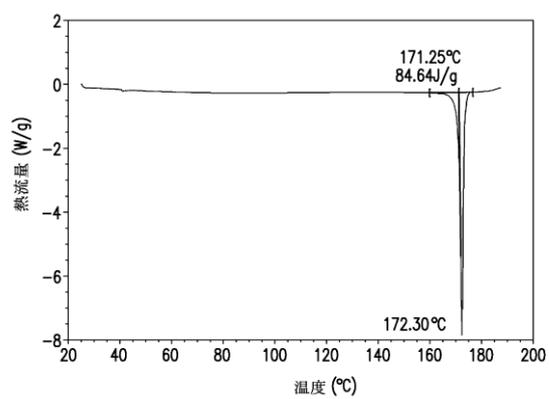
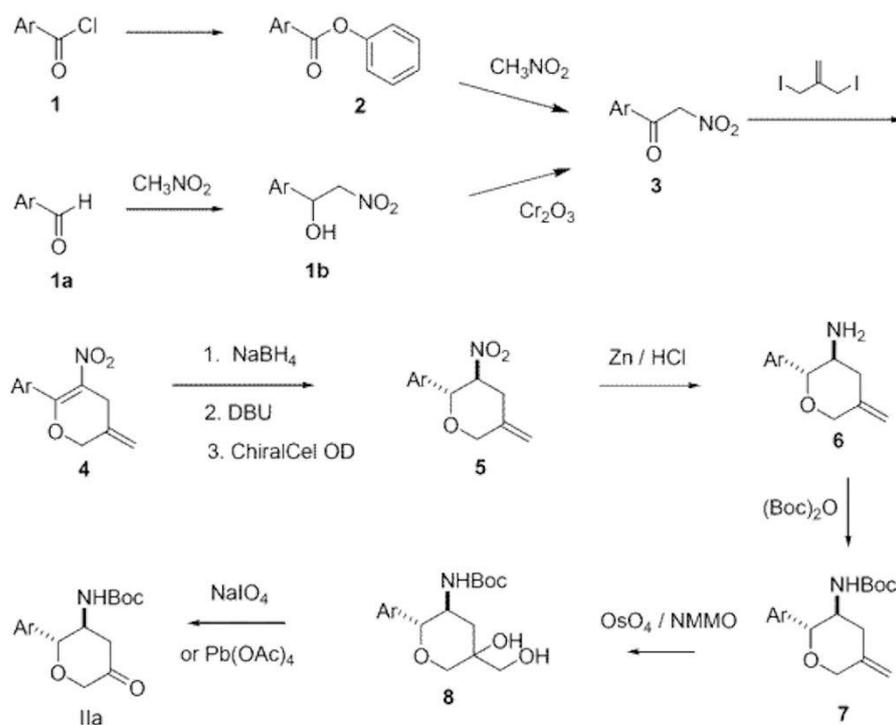


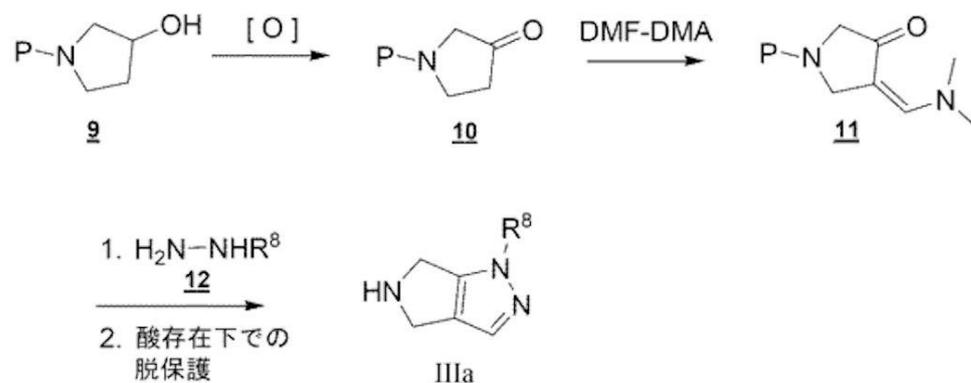
FIG.16

(別紙 2)

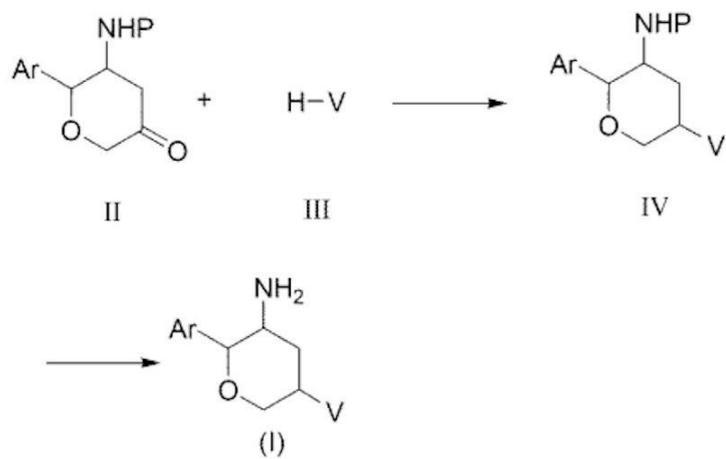
スキーム 1



スキーム 2



スキーム 3



(別紙3)

【甲6】

表 5・1 有機化合物の結晶化に用いられる普通の溶媒

溶 媒	化 学 式	分 子 量	融点 [°C]	沸点 [°C]
アセトン	CH ₃ COCH ₃	58.08	-94.3	56.3
クロロホルム ^{a,b}	CHCl ₃	119.39	-63.5	61.2
メチルアルコール	CH ₃ OH	32.04	-96	64.65
エチルアルコール	C ₂ H ₅ OH	46.07	-114.5	78.3
水 ^a	H ₂ O	18.02	0	100
ピリジン	C ₅ H ₅ N	79.10	-42	115.5
氷酢酸	CH ₃ CO ₂ H	60.05	16.6	118.5
エチルエーテル	C ₂ H ₅ OC ₂ H ₅	74.12	-116.3	34.60
酢酸エチル	CH ₃ CO ₂ C ₂ H ₅	88.11	-83.6	77.1
ペンタン	CH ₃ (CH ₂) ₃ CH ₃	72.15	-130.8	36.2
ヘキサン	CH ₃ (CH ₂) ₄ CH ₃	86.18	-94.3	68.8
四塩化炭素 ^{a,b}	CCl ₄	153.84	-22.6	76.7
ベンゼン	C ₆ H ₆	78.11	5.49	80.13
ヘプタン	CH ₃ (CH ₂) ₅ CH ₃	100.21	-90	98.4

a: 不燃性, b: 有毒, (日本化学会編: 化学便覧による)

【乙4】

表2 ICHのガイドライン, クラス3の溶媒

GMPまたはその他の品質基準により規制されるべき溶媒

酢酸	酢酸エチル	メチルイソブチルケトン
アセトン	ジエチルエーテル	2-メチル-1-プロパノール
アニソール	ギ酸エチル	ペンタン
1-ブタノール	ギ酸	1-ペンタノール
2-ブタノール	ヘプタン	1-プロパノール
酢酸 n-ブチル	酢酸イソブチル	2-プロパノール
t-ブチルメチルエーテル	酢酸イソプロピル	酢酸プロピル
クメン	酢酸メチル	N-メチルピロリドン
ジメチルスルホキシド	3-メチル-1-ブタノール	
エタノール	メチルエチルケトン	