



## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |           |                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------------------------------------------------------------------------|
| (51) 国際特許分類 <sup>3</sup><br><b>C07J 1/00, 21/00</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <b>A1</b> | (11) 国際公開番号<br><b>WO 84/ 03094</b><br>(43) 国際公開日<br>1984年8月16日 (16. 08. 84) |
| (21) 国際出願番号 PCT/JP84/00030<br>(22) 国際出願日 1984年2月1日 (01. 02. 84)<br>(31) 優先権主張番号 特願昭58-15810<br>(32) 優先日 1983年2月2日 (02. 02. 83)<br>(33) 優先権主張国 JP<br>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)<br>三菱化成工業株式会社<br>(MITSUBISHI CHEMICAL INDUSTRIES LTD.) [JP/JP]<br>〒100 東京都千代田区丸の内2丁目5番2号 Tokyo, (JP)<br>(72) 発明者; および<br>(75) 発明者/ 出願人 (米国についてのみ)<br>衣笠一成 (KINUGASA, Kazumasa) [JP/JP]<br>〒227 神奈川県横浜市緑区あざみ野4丁目8番地30<br>Kanagawa, (JP)<br>田中英一朗 (TANAKA, Eiichiro) [JP/JP]<br>〒213 神奈川県川崎市高津区下作延2097番地 Kanagawa, (JP)<br>田中義弘 (TANAKA, Yoshihiro) [JP/JP]<br>〒213 神奈川県川崎市宮前区土橋3丁目23番地1<br>Kanagawa, (JP)<br>森田良美 (MORITA, Yoshiharu) [JP/JP]<br>〒226 神奈川県横浜市緑区北八朔町1988番地52<br>Kanagawa, (JP)<br>(74) 代理人<br>弁理士 長谷川 一, 外 (HASEGAWA, Hajime et al.)<br>〒100 東京都千代田区丸の内2丁目5番2号<br>三菱化成工業株式会社 特許部内 Tokyo, (JP)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |           | (81) 指定国<br>DE, HU, NL, US.<br>添付公開書類<br>国際調査報告書<br>補正書                     |
| (54) Title: PROCESS FOR PREPARING ESTRONE ACETAL<br>(54) 発明の名称 エストロンアセタールの製造方法<br>(57) Abstract<br><p>In a process for reacting sodium with a polycyclic aromatic compound in a reaction solvent to prepare a radical anion, and introducing androsta-1,4-diene-3,17-dione-17-acetal into the obtained reaction mixture to reduce it to estrone acetal, the improvement which comprises using as a reaction solvent one comprising a polyether having 3 or more ether bonds with its concentration maintained above a predetermined value and conducting the reaction at temperatures not lower than the melting point of sodium and not higher than 105°C. This process enables estrone acetal to be prepared on an industrial scale in high yields and with economical advantages. The resulting estrone acetal is useful as a precursor for estrone important as female sex hormone.</p> (57) 要約<br><p>反応溶媒中において、ナトリウムと多環状芳香族化合物とを反応させてラジカルアニオンを調製し、得られた反応混合物中にアンドロスター-1,4-ジエン-3,17-ジオン-17-アセタールを供給してこれをエストロンアセタールに還元する方法において、反応溶媒としてエーテル結合を3個以上有するポリエーテル類の濃度が所定値以上に維持された溶媒を使用し、ナトリウムの融点以上105°C以下の温度で反応を行う方法。本発明方法によれば、エストロンアセタールを工業的規模において、高収率かつ経済的 有利に製造することができ、得られるエストロンアセタールは、女性ホルモンとして重要なエストロンの前駆体として有用である。</p> |           |                                                                             |

#### 情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

|    |             |    |           |
|----|-------------|----|-----------|
| AT | オーストリア      | LI | リヒテンシュタイン |
| AU | オーストラリア     | LK | スリランカ     |
| BE | ベルギー        | LU | ルクセンブルグ   |
| BR | ブラジル        | MC | モナコ       |
| CF | 中央アフリカ共和国   | MG | マダガスカル    |
| CG | コンゴ         | MR | モーリタニア    |
| CH | スイス         | MW | マラウイ      |
| CM | カメルーン       | NL | オランダ      |
| DE | 西ドイツ        | NO | ノルウェー     |
| DK | デンマーク       | RO | ルーマニア     |
| FI | フィンランド      | SE | スウェーデン    |
| FR | フランス        | SN | セネガル      |
| GA | ガボン         | SU | ソビエト連邦    |
| GB | イギリス        | TD | チャード      |
| HU | ハンガリー       | TO | トーゴ       |
| JP | 日本          | US | 米国        |
| KP | 朝鮮民主主義人民共和国 |    |           |

## 明 細 書

## 発 明 の 名 称

エストロンアセタールの製造方法

## 技 術 分 野

- 5       本発明はエストロンアセタールの製造方法に関するものである。詳しくは、工業的規模の実施において高収率で且つ経済的有利にエストロンアセタールを製造する方法に関するものである。

## 背 景 技 術

- 10       エストロンアセタールは、重要な女性ホルモンであり且つ前立腺肥大症治療薬および他のステロイド性医薬薬への中間体であるエストロンの前駆体として有用である。

- 15       従来、アンドロスター $1,4$ -ジエン- $3,17$ -ジオン- $17$ -アセタール（以下、“ADDK”と略称する）からエストロンアセタールを製造する方法として、例えば、本発明者らの $1$ 人によつて提案された特開昭 $55-51099$ 号に記載された方法がある。

- 20       上記方法は、テトラヒドロフランと少量のポリエーテルとの混合溶媒中でナトリウムと多環状芳香族化合物からラジカルアニオンを調製し、次いで、得られた



反応混合物中に、A D D K のテトラヒドロフラン溶液を供給して A D D K をエストロンアセタールに還元し、次いで、これを脱アセタール化してエストロンを製造する方法である。

- 5       しかしながら、この方法は未だ基礎的な段階の発明とも言うべきものであつて、工業的規模での実施においては十分な収率を達成し得ず、更に検討を必要とする。

- すなわち、本公開特許の実施例によれば、いずれも  
10   グラム (g) オーダの実験室的スケールの例によつて 80 ~ 86 % の収率をエストロンとして達成している。しかしながら、この方法を工業的規模で実施した場合には、例えば、25 t 程度の規模ですら、最も高収率を達成している実施例 9 の条件においても後記比較例  
15   6 に示すように 40 % 前後の収率しか達成できない。

本発明は、この点に鑑み、前記公開特許の発明を改良したものであつて、その目的は、工業的規模での実施において高収率で且つ経済的に有利にエストロンアセタールを製造する方法の提供にある。

## 20   発明の開示

本発明の要旨は、反応溶媒中において、ナトリウムと多環状芳香族化合物とを反応させてラジカルアニオンを調製し、得られた反応混合物中に、低沸点の供給



溶媒で調製された、アンドロスターノ、４－ジエン－  
３、１７－ジオン－１７－アセタール（以下、"ADDK"  
と略称する）の溶液又はスラリーを供給してこれをエ  
ストロンアセタールに還元する方法において、

5 (a) 反応溶媒として、

(i) エーテル結合を３個以上有するポリエーテル類  
を供給される全ADDKに対して１．５～５（v/w）  
倍とし、

10 (ii) 該ポリエーテル類の濃度が３５（v/v）％以上で  
あり、

(iii) 該ポリエーテル類以外の他の溶媒が供給される  
全ADDKに対して５（v/w）倍以下であり、

(iv) 反応溶媒の全量が全ADDKに対して３（v/w）  
倍以上である条件を満足する溶媒を使用し、

15 (b) ラジカルアニオンの調製反応およびADDKの還  
元反応の温度をナトリウムの融点以上１０５℃以下  
となし、

(c) ADDKの供給溶媒を反応溶媒が常時前記(ii)～  
(iv)の条件を維持し得るように必要に応じて反応系  
20 外に留出させる

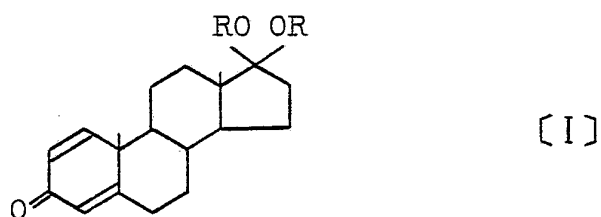
ことを特徴とするエストロンアセタールの製造方法に  
存する。

以下、本発明を詳細に説明する。

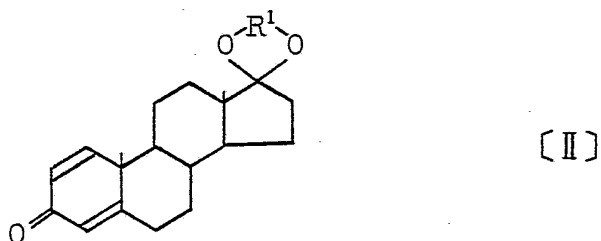
本発明において使用される原料のADDKとしては、



例えば、一般式〔I〕で示されるアンドロスター-1,4-ジエン-3,17-ジオン-17,17-ジアルキルアセタール及び一般式〔II〕で示されるアンドロスター-1,4-ジエン-3,17-ジオン-17-アルキレンアセタールが挙げられる。



(式中、Rは炭素数1～6の低級アルキル基を表わす。)



(式中、R¹は炭素数2～6の低級アルキレン基を表わす。)

これらのADDKの具体例としては、たとえば次の化合物が挙げられる。

アンドロスター-1,4-ジエン-3,17-ジオン-17,17-ジメチルアセタール

アンドロスター-1,4-ジエン-3,17-ジオン-17,17-ジエチルアセタール

アンドロスター / , 4 - ジエン - 3 , 17 - ジオン - 17 ,  
17 - ジプロピルアセタール

アンドロスター / , 4 - ジエン - 3 , 17 - ジオン - 17  
- エチレンアセタール

5    アンドロスター / , 4 - ジエン - 3 , 17 - ジオン - 17  
- プロピレンアセタール

ナトリウムとしては、通常金属ナトリウムが用いられるが、他のアルカリ金属又はアルカリ土類金属を少量含むナトリウム合金であつても、融点が 105℃ 程度以下のものであれば使用することができる。このよう  
10    々なナトリウム合金としては、例えば、合金成分がカリウムの場合にはその含有量は約 20 重量% まで許容し得る。

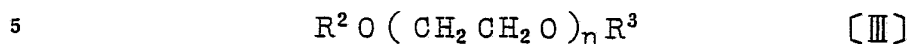
ラジカルアニオン前駆体として使用することができる多環状芳香族化合物としてはビフェニル、ナフタレン、  
15    メチルナフタレン ( 2 異性体 ) 、ジメチルナフタレン ( 10 異性体 ) 、エチルビフェニル ( 3 異性体 ) 、フェナンスレン、ターフェニル ( 3 異性体 ) 、アントラセン、アセナフテン、フルオランテン、ジベンゾフ  
20    ラン、ベンゾフェノン等であり、異性体の何れも使用することができる。

これらの内、特に好ましいものはビフェニル、ナフタレン、エチルビフェニル、フェナンスレン、およびターフェニルである。



エーテル結合を3個以上有するポリエーテル類としては例えば次のようなものが挙げられる。

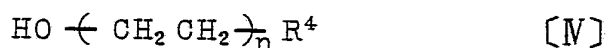
a) 一般式〔Ⅲ〕で示されるポリエチレングリコールジアルキルエーテル類。



(式中、 $R^2$ 、 $R^3$  は低級アルキル基、 $n$  は2以上の整数を表わす。)

式中で $R^2$ と $R^3$ は同一でもよい。ポリエチレングリ  
10 コールジアルキルエーテルとしては、例えばジグライム、トリグライム、テトラグライムおよびペンタ  
グライムが挙げられる。

b) 一般式〔Ⅳ〕で示されるポリエチレングリコールモノアルキルエーテル類。



15 (式中、 $R^4$  は低級アルキル基、 $n$  は3以上の整数を表わす。)

c) 一般式〔Ⅴ〕



(式中、 $m$  は4～6の整数を表わす。)

20 で示される環状ポリエーテル(別名：クラウンエーテル)。



環状ポリエーテルの例としては、例えば、ノクター  
ラウン-5 ( $m=5$ ) およびノクターラウン-6 ( $m=6$ )  
が挙げられる。

また、ADDKの溶液又はスラリーを形成するADDK  
5 の供給溶媒としては、低沸点溶媒が用いられ、通常、  
沸点が110℃以下、好ましくは、105℃以下の溶  
媒が用いられる。具体的には、テトラヒドロフラン、  
ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン(エチレングリ  
コールジメチルエーテル)等の低沸点エーテル溶媒、  
10 ベンゼン、ヘキサン等の低沸点炭化水素溶媒が挙げら  
れるが、低沸点エーテル性溶媒を使用するのが好まし  
い。特に好ましいのは、1,2-ジメトキシエタンであ  
る。

本発明方法の特徴の一つは、ラジカルアニオンの調  
15 製反応およびADDKの還元反応をナトリウムの融点  
以上105℃以下で行う点にある。このような温度条  
件の採用によつて、ナトリウムの塊状化を防止し、工  
業的規模での実施におけるエストロンアセタールの高  
収率が達成されるのである。

20 すなわち、本発明者らの知見によれば、ラジカルア  
ニオンの生成速度は“反応系単位容積当りのナトリウ  
ムの全表面積”に比例する。そして、予め分散されて  
いたナトリウムの粒子は、ナトリウムの融点以下の温  
度でラジカルアニオンの生成反応を行つた場合には、



意外にも、凝集して遂には一つの塊となるのである。  
その結果、“反応系単位容積当りのナトリウムの全表面積”は、分散状態から塊状となることによつて著しく減少するが、この減少の程度は、グラム(9)オーダ  
5 のスケールでは差程問題ではないが、反応系の規模を大きくする程増加する。従つて、工業的規模の実施においては、ナトリウムの塊状化はラジカルアニオンの生成速度を大きく低下させ、高濃度のラジカルアニオンの形成を困難なものとして、エストロンアセタールの  
10 の収率低下をもたらすのである。

前述の公開特許には、A D D K の還元反応の温度に関し、通常30～150℃、好ましくは60～120℃であるとの一般的記載がある。しかしながら、この反応温度に関する記載は、注意深く検討された結果としての記述ではなく、本発明に対し有益な技術を開示する記載ではない。  
15

何故ならば、同特許の実施例は、いずれも、テトラヒドロフランの還流条件(66℃)の反応温度を採用し、明細書においてはナトリウムの塊状化について全く言及されていない。そればかりか、例えば、特公昭  
20 42-10226号(USP 3274182号)公報第2欄36～42行に、「リチウム及びナトリウムの高融点は還流範囲下の温度において多くの有機溶媒中でこれらの融解を防ぎ変換されるべきステロイドの接触を制



御する」と記載されているように、出願当初の技術水準においては、アルカリ金属の初めの分散状態（粒径）を維持し、予定された反応を制御して行うために、アルカリ金属は、これを融解しない温度で使用するというのが一般的な方法とされていたのである。このこと  
5 に関連して付言すれば、例えば、リチウムの場合には、塊状化の問題はなく、予め決定された分散状態はリチウムの融点以下の使用であつても実質変化しないのであり、融点以下の使用において塊状化するのはナトリ  
10 ウムの特有の現象なのである。

更にまた、一般に高温では、高濃度のラジカルアニオンの生成は困難であり、例えば、 $110 \sim 115^{\circ}\text{C}$ の温度では、後記比較例 4 に示すように、エストロンの収率は 30% となつて極端に低下するにも拘らず、  
15 本公開特許における反応温度の一般的記載には、このような無意味と考えられる温度をも含んでいる。

本発明方法の反応温度は、前記公開特許が一般的に開示する温度範囲からナトリウムを融解状態に維持するために選択された比較的高い温度である。このよう  
20 な高い温度条件の採用は、以下に述べる反応溶媒の条件を結合して、本発明の目的達成を可能とする。

すなわち、本発明の他の特徴の一つは、反応溶媒として、

(i) エーテル結合を 3 個以上有するポリエーテル類を



供給される全 A D D K に対して 1.5 ~ 5 (v/w) 倍含み、

(ii) 該ポリエーテル類の濃度が 3 5 (v/v) % 以上であり、

5 (iii) 該ポリエーテル類以外の他の溶媒が供給される全 A D D K に対して 5 (v/w) 倍以下であり、

(iv) 反応溶媒の全量が全 A D D K に対して 3 (v/w) 倍以下である条件を満足する溶媒を使用し、

そして、A D D K の供給溶媒を必要に応じて反応系  
10 外に留出させて反応溶媒の上記 (ii) ~ (iv) の条件を  
常時維持する点にある。

一般に、本発明方法が採用するような高温下では高濃度のラジカルアニオンの生成は困難である。また、一旦生成したラジカルアニオンは A D D K の還元反応  
15 で消費されるので該反応を続行するためには高濃度のラジカルアニオンを反応系内で再生する必要がある。

しかして、ポリエーテル類の使用量は、これを多量に使用する場合は、比較的高温度においても高濃度のラジカルアニオンの調製および再生は比較的容易であるが、工業的規模での実施の場合は、次の理由によつて、A D D K に対し 1.5 ~ 5 (v/w) 倍の範囲に制限する必要がある。  
20

すなわち、通常、エストロンの回収操作は、一般的には、前述の公開特許の記載方法と同様に、反応混合



物に不溶性の有機溶剤および水を加える抽出操作を含むが、エーテル結合を3個以上有するポリエーテル類はエストロンを溶解し且つ水と相互溶解性を有する。従つて、ポリエーテル類の使用量が前記割合を越える場合は、エストロンの水層移行に伴う回収損失が生じて、経済的有利な回収操作では最終的なエストロン収率が低くなる。加えて、ポリエーテル類は一般に高価であり、且つ、高沸点であるのでその回収が困難である。従つて、ポリエーテル類の使用量は、これを前記範囲内から選択するのが経済的である。

しかして、このような制限されたポリエーテル類の使用量の下において、本発明方法が採用する高い反応温度条件で高濃度のラジカルアニオンを調製再生するためには、前記(ii)及び(iii)の条件を有する反応溶媒の使用が必要となるのである。条件(iii)は、反応溶媒中のポリエーテルの濃度が、A D D Kの供給溶媒により漸次低下するA D D Kの還元反応において特に意義を有し、ラジカルアニオンの調製反応においては、高濃度のラジカルアニオンを調製するために必要な溶媒としての許容範囲を示すものである。また、条件(iv)は攪拌可能なスラリー濃度の限界を規定したものである。

前述の公開特許においては、ポリエーテルの使用量につき、A D D Kに対して5～20 (v/w) 倍であるテ



トラヒドロフランに対して5～50%であるとの一般的記載があり、A D D Kに対するポリエーテル類の使用量については本発明と同一部分を含む。しかしながら、同特許記載の反応溶媒は、A D D Kに対するポリエーテル類の量が1.5～5 (v/w) 倍であるという本発明の溶媒についての前記(i)の条件とポリエーテル類の濃度が35 (v/v) %以上であるという前記(ii)の条件を同時に満足するものではない。そればかりか、A D D Kの供給溶媒を反応系外に留出させながらA D D Kの還元反応を行うことについては全く記載されておらず、このことから、本発明の溶媒に関する前記(iii)の条件をも満足しない。例えば、同公開特許の実施例は、いずれも前記したように、テトラヒドロフランを還流させて反応を行っている。具体的には、A D D Kに対して10 (v/w) 倍のテトラヒドロフランと2.5 (v/w) 倍のポリエーテルを含む反応溶媒中にA D D Kに対して5 (v/w) 倍のテトラヒドロフランに溶解したA D D Kの溶液を供給してテトラヒドロフランの還流下に反応を行っている。すなわち、同公開特許記載の方法は、ポリエーテル類の濃度が20 (vol) %で且つポリエーテル以外の他の溶媒(テトラヒドロフラン)がA D D Kに対して10 (v/w) 倍である反応溶媒中でラジカルアニオンの調製を行い、前者の値が14 (vol) %に減少し、後者の値が15 (v/w) 倍に増加する過程でラジカ



ルアニオンの再生と A D D K の還元反応を行つている。  
このような反応溶媒の条件下では、たとえば、本発明の  
温度条件を採用しても、後記比較例 2 および 5 に示す  
ように、エストロンの収率は低い結果としかならない。

- 5 金属ナトリウムの使用量は、A D D K / モルに対し  
通常 2 ~ 10 モル、好ましくは 3 ~ 8 モルである（た  
だし、ポリエーテル類として [N] 式で示されるポリエ  
チレングリコールモノアルキルエーテルを用いる場合、  
このアルコール生成に消費されるナトリウムのモ  
10 ル分は除く。）

また、多環状芳香族化合物の使用量は、A D D K /  
モルに対し通常 1 ~ 10 モル、好ましくは 1.5 ~ 8 モ  
ルである。

- A D D K の供給溶媒の使用割合は、広い範囲から選  
15 択することができるが、前述したこれの留出負荷を考  
慮して A D D K に対して 20 (v/w) 倍以下とするのが  
よく、通常は 2 ~ 15 (v/w) 倍の範囲から選ばれる。

- 反応は、ラジカルアニオンを含む反応混合物中に  
A D D K の溶液又はスラリーをラジカルアニオン由来  
20 の着色が消失しない速度で供給することによつて行わ  
れる。また、反応は、不活性気体の雰囲気中攪拌下  
に行われ、攪拌は、融解ナトリウムが十分分散されるよ  
うに行われる。A D D K の供給時間は 15 分から 5 時  
間の範囲から選択される。

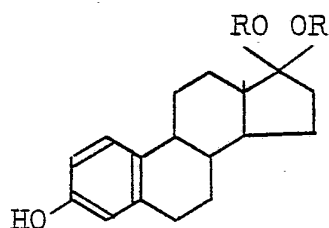


しかして、本発明において、エーテル結合を3個以上有するポリエーテルを共に反応溶媒を形成する他の溶媒としては、A D D Kの供給溶媒として例示した、炭化水素溶媒、エーテル溶媒等を用いることができるが、好ましい他の溶媒はエーテル溶媒であり、特に、1,2-ジメトキシエタンが好ましい。

A D D Kとラジカル陰イオンとの接触で生成したエストロンアセタールのナトリウム塩は、ラジカル陰イオンおよび過剰のナトリウムをメタノール、エタノール、水等で分解したのち、適当な鉱酸又は有機酸で酸性にして、エストロンアセタールとすることができる。

エストロンアセタールとしては、A D D Kとして、前記一般式〔I〕で示されるものを用いた場合には、一般式〔VI〕で示されるものが得られる。

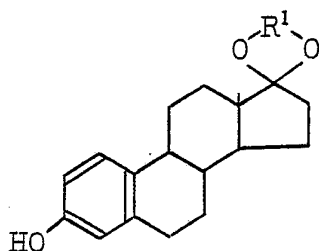
15



〔VI〕

(式中、Rは前記と同様の意味を有する。)

また、A D D Kとして、前記一般式〔II〕で示されるものを用いた場合には、一般式〔VII〕で示されるものが得られる。



〔VII〕

(式中、R<sup>1</sup>は前記と同様の意味を有する。)

エストロンアセタールはこのまゝ(酸触媒存在下)加熱することにより完全に脱アセタールを行わせることができエストロンを製造することができる。

使用しうる酸の例としては塩酸、硫酸、パラトルエンスルホン酸である。

本発明方法によれば、ナトリウムの塊状化の防止とともにラジカル陰イオンの減少防止をはかることができ、エストロンの収率向上を達成することができる。この効果は、特に大規模での実施に際して顕著となり、このことから本発明の工業的価値を見出すことができる。

発明を実施するための最良の形態

次に本発明を実施例により更に具体的に説明するが、本発明はその要旨をこえない限り以下の実施例に限定されるものではない。

なお、以下の実施例および比較例において用いた「ADDK」はアンドロスター-1,4-ジエン-3,17-



ジオン-17-エチレンアセタールである。

#### 実施例1

ナトリウム 3.36 Kg (146 gr-mole)、ビフェニル  
15.0 Kg (97.4 gr-mole)、ジグライム 16.0 l およ  
5 び1,2-ジメトキシエタン 20.0 l の混合物をチツ素  
雰囲気下で98~102℃で攪拌しながら加熱すると  
反応混合液は濃緑色を呈した。30分間攪拌継続後、  
ADDK 8.0 Kg (24.4 gr-mole) の1,2-ジメトキシ  
エタン 80.0 l 溶液を濃緑色が消えないような速度で  
10 反応温度98~102℃を保ちながら、徐々に供給し  
た(系外へ留去する1,2-ジメトキシエタンの留出速  
度と対応させて供給速度を制御した。所要時間1.5時  
間)。次に水50 Kgをチツ素気流中で徐々に供給した。  
室温まで冷却後、濃塩酸20.5 Kgを徐々に加えた。得  
15 られた混合液を60~65℃で1時間加熱混合した。  
室温まで冷却後25 wt% カセイソーダ水溶液 7.99 Kg  
を攪拌しながら徐々に加え中和した。次に約30分間  
静置し有機層と水層とを分液させた。水層を40 l の  
テトラヒドロフランで抽出した。得られたテトラヒド  
20 ロフラン溶液を有機層と合し減圧下で濃縮した。その  
残渣にヘプタン80 l、トルエン8 l、水40 lを加  
え80℃で1時間攪拌した。室温で一夜放置後結晶を  
ろ取しヘプタン、水で洗い乾燥してエストロンの粗結  
晶を得た。エストロン収量 5.92 Kg (収率90.0 mole%)。



## 実施例 2

ポリエーテル類としてジグライムの代わりにテトラグライムを用いた他は実施例 1 と同様の条件で実験を行ない、エストロンを 88 mole% の収率で得た。

## 5 実施例 3

ラジカルアニオン前駆体としてエチルビフエニルを用い、実施例 1 と同様の方法で実験を行なった。

ナトリウム 3.59 Kg ( 156 gr-mole )、エチルビフエニル 13.3 Kg ( 73.1 gr-mole )、ジグライム 16.0  
10 l および 1,2-ジメトキシエタン 20.0 l の混合物をチツ素雰囲気下で 98 ~ 102 °C で攪拌しながら加熱すると反応混合液は濃緑色を呈した。30 分間攪拌継続後、ADDK 8.0 Kg ( 24.4 gr-mole ) の 1,2-ジメトキシエタン 80.0 l 溶液を濃緑色が消えないような  
15 速度で、系外への 1,2-ジメトキシエタンの留出する速度と対応をとりながら供給した ( 反応温度 98 ~ 102 °C、所要時間 1.0 時間 )。実施例 1 と同様に後処理をした後、エストロンを 85 mole% の収率で得た。

## 実施例 4

20 ナトリウム 3.59 Kg ( 156 gr-mole )、ビフエニル 22.5 Kg ( 146 gr-mole ) およびジグライム 40.0 l の混合物をチツ素雰囲気下で 98 ~ 102 °C で攪拌しながら加熱すると反応混合液は濃緑色を呈した。30 分間攪拌継続後、40.0 l のテトラヒドロフランに溶



解した A D D K 8.0 Kg の溶液を、濃緑色が消失しない  
ような速度で、かつ系外へ留出するテトラヒドロフラ  
ンの留出速度と対応をとりながら供給した（反応温度  
98～102℃、所定時間 0.75 時間、回収テトラヒ  
5 ドロフラン量 ca. 32 l）。実施例 1 と同様の方法で  
後処理を行なった後、エストロンを 86 mole% の収率  
で得た。

#### 実施例 5

A D D K の供給溶媒をテトラヒドロフランからベン  
10ゼン（使用量 40 l）に変えた他は、実施例 4 と同様の  
条件で実験を行ない、（但 A D D K 供給後の留出ベ  
ンゼン量 ca. 28 l）エストロンを 83 mole% の収率  
で得た。

#### 実施例 6

15 ナトリウム／カリウム合金（カリウム 20 wt%）  
4.80 Kg（Na = 167 gr-mole、K = 24.6 gr-mole）  
ビフェニル 15.0 Kg（97.4 gr-mole）、ジグライム  
28.0 l および 1,4-ジオキサン 40.0 l の混合物を  
チツ素雰囲気下で 98～104℃で攪拌しながら加熱  
20 すると反応混合液は濃緑色を呈した。30 分間攪拌継  
続後、1,4-ジオキサン 80 l に溶解した A D D K  
8.0 Kg の溶液を濃緑色が消失しないような速度で、か  
つ、1,4-ジオキサンの系外への留出速度に対応をと  
りながら徐々に供給した（反応温度 101～104℃、



所要時間 1.0 時間 )。

実施例 1 と同様の方法で後処理を行なった後、エストロンを 85 mole% の収率で得た。

#### 実施例 7

- 5      ジグライムの使用量を 16.0 l から 12.0 l に減じた他は、実施例 1 と同様の条件で実験を行ない、エストロンを 83 mole% の収率で得た。

#### 比較例 1

- 10      ジグライムの使用量を 16.0 l から 8.0 l に減じた他は、実施例 1 と同様の条件で実験を行なった。エストロン収率は 67 mole% であつた。

#### 比較例 2

- 15      実施例 1 と同様の反応条件でラジカルアニオンを調製後、A D D K の供給を、供給溶媒である 1,2-ジメトキシエタンを系外に留去することなく行なった (反応温度 98 ~ 102 °C、反応圧力 常圧 ~ 1.0 Kg/cm<sup>2</sup> G、A D D K 供給所要時間 1.5 時間)。エストロン収率は 70 mole% であつた。

#### 比較例 3

- 20      反応温度を 110 ~ 115 °C に変更した他は、実施例 1 と同様の条件で反応を行なった。エストロン収率は 60 mole% であつた。

#### 比較例 4

反応温度をテトラヒドロフラン還流温度 (66 °C)



から 110 ~ 115℃ に変更した他は、特開昭 55-51099 の実施例 9 に於けると同様の条件にて反応を行なつた。

すなわち、テトラヒドロフラン 20 ml とジグライム  
5 ml の溶液にナトリウム 0.92 gr (40 mmole)、ビ  
フェニル 5.55 gr (36 mmole) を加えアルゴン気流  
中で攪拌しながら 110℃ に加熱すると反応混合液は  
濃緑色を呈した (圧力 2.5 Kg/cm<sup>2</sup> G)。A D D K  
1.971 gr (6 mmole) のテトラヒドロフラン 10 ml  
10 溶液を、反応温度を 110 ~ 115℃ に保ちながら、  
テトラヒドロフランを系外に留出させることなく滴下  
した (所要時間 50 分、圧力 2.5 Kg/cm<sup>2</sup> G)。しかし、  
本温度条件では A D D K の供給の間常時反応混合液の  
色を黒緑色に保持することは困難であつた。滴下終了  
15 後、常法 (実施例 1 と同様の方法) に従い後処理を行  
ないエストロンを単離した (収率 30 mole%)。

### 比較例 5

反応温度をテトラヒドロフラン還流温度（66℃）から98～102℃に変えた他は、特開昭55-51099の実施例9と同様の条件で反応を行なった。

すなわち、テトラヒドロフラン 20 ml とジグライム 5 ml の溶液にナトリウム 0.92 gr (40 mmole)、ビフェニル 5.55 gr (36 mmole) を加えアルゴン気流中で攪拌しながら 98 ~ 102 °C に加熱すると、反応



混合液は濃緑色を呈した。A D D K 1.97 / gr ( 6 mmole ) のテトラヒドロフラン / 0 ml 溶液を反応温度 98 ~ 102 °C のもとでテトラヒドロフランを系外へ  
5 滴出させることなく滴下した ( 所要時間 1.0 時間 ) 。  
滴下後、実施例 1 と同様の方法で後処理を行ないエス  
トロンを単離した ( 収率 65 mole % ) 。

#### 比較例 6

本比較例は、特開昭 55-51099 に於ける実施例  
9 の実験を A D D K 1.97 / gr (  $6 \times 10^{-3}$  gr-mole )  
10 から 328 gr ( 1 gr-mole ) にスケールアップした実  
験である。

トルエン溶媒中でまえもつて調製した 30 wt% ナト  
リウムデイスパーゼン 513 gr ( ナトリウム 154  
gr ( 6.7 gr-mole ) )、テトラヒドロフラン 3.3 l、  
15 ジグライム 0.82 l およびビフェニル 924 gr ( 6  
gr-mole ) を順次加え攪拌しながらチツ素気流中で還  
流加熱すると、反応混合液は濃緑色を呈した。しかし  
溶液が強く濃緑色を呈するにつれ分散していたナトリ  
ウム粒子は凝集し一つの塊りとなり、時々攪拌を停止  
20 せざるをえなかつた。次にテトラヒドロフラン 1.6 l  
に溶解した A D D K 328 gr ( 1 gr-mole ) の溶液を濃  
緑色が消えないような速度で、テトラヒドロフラン還  
流温度 ( 66 °C ) のもと、1 時間かけて供給した。供  
給終了後、10 分間加熱還流後、室温まで冷却し水



2.5 l をチツ素気流中で徐々に加え混合した。実施例  
1 と同様の方法で後処理を行ない、エストロンを単離  
した（収率 40 mole %）。

上記実施例 1 ～ 7 および比較例 1 ～ 6 の結果を、表  
5 1 および表 2 にそれぞれまとめて示す。



表 /

| 実施例    | ポリエーテル<br>使用量<br>[V/W-ADDK] | *1<br>その他の溶媒 |                   | A D D K 供給用溶媒 |                   | 反応温度<br>[℃] | *2<br>ポリエーテル濃度 |                | エストラ<br>収率<br>[mole %] |
|--------|-----------------------------|--------------|-------------------|---------------|-------------------|-------------|----------------|----------------|------------------------|
|        |                             | *3<br>種類     | 使用量<br>[V/W-ADDK] | *3<br>種類      | 使用量<br>[V/W-ADDK] | 有・無         | 始め<br>[vol. %] | 終り<br>[vol. %] |                        |
| 1 a, b | 2 <sup>d</sup>              | D M E        | 2.5               | D M E         | 10                | 有           | 44             | ca. 44         | 90                     |
| 2 a, b | 2 <sup>e</sup>              | D M E        | 2.5               | D M E         | 10                | 有           | 44             | ca. 44         | 88                     |
| 3 a, c | 2 <sup>d</sup>              | D M E        | 2.5               | D M E         | 10                | 有           | 44             | ca. 44         | 85                     |
| 4 a, b | 5 <sup>d</sup>              | —            | —                 | T H F         | 5                 | 有           | 100            | ca. 83         | 86                     |
| 5 a, b | 5 <sup>d</sup>              | —            | —                 | B Z           | 5                 | 有           | 100            | ca. 77         | 83                     |
| 6 a, b | 3.5 <sup>d</sup>            | D O N        | 5                 | D O N         | 10                | 有           | 41             | ca. 41         | 85                     |
| 7 a, b | 1.5 <sup>d</sup>            | D M E        | 2.5               | D M E         | 10                | 有           | 38             | ca. 38         | 83                     |

\*1 ラジカルアニオン調製ステップに於てポリエーテルと共存する反応溶媒。

a ADDK 8 Kg 仕込。

\*2 ポリエーテル濃度 [vol. %] =  $\frac{\text{ポリエーテル [ℓ]} \times 100}{\text{ポリエーテル [ℓ]} + \text{その他の溶媒 [ℓ]}}$

b ビフエニル使用。

c エチルビフエニル使用。

\*3 溶媒略号: DME (1,2-ジメトキシエタン)、THF (テトラヒドロフラン)、  
DON (1,4-ジオキサン)、BZ (ベンゼン)。

d ジグライム

e テトラグライム



表 2

| 比較例               | ポリエーテル <sup>e</sup><br>使用量<br>[V/W-ADDK] | その他の溶媒 <sup>*1</sup> |                   | A D D K 供給用溶媒    |                   |            | 反応温度<br>[℃] | ポリエーテル濃度 <sup>*2</sup> |                | エストラ<br>収 率 |
|-------------------|------------------------------------------|----------------------|-------------------|------------------|-------------------|------------|-------------|------------------------|----------------|-------------|
|                   |                                          | 種類 <sup>*3</sup>     | 使用量<br>[V/W-ADDK] | 種類 <sup>*3</sup> | 使用量<br>[V/W-ADDK] | 留出の<br>有・無 |             | 始め<br>[vol. %]         | 終り<br>[vol. %] |             |
| 1 <sup>a, d</sup> | 1                                        | DME                  | 2.5               | DME              | 10                | 有          | 98~102      | 29                     | ca. 29         | 67          |
| 2 <sup>a, d</sup> | 2                                        | DME                  | 2.5               | DME              | 10                | 無          | 98~102      | 44                     | ca. 14         | 70          |
| 3 <sup>a, d</sup> | 2                                        | DME                  | 2.5               | DME              | 10                | 有          | 110~115     | 44                     | ca. 44         | 60          |
| 4 <sup>b, d</sup> | 2.5                                      | THF                  | 10                | THF              | 5                 | 無          | 110~115     | 20                     | 14             | 30          |
| 5 <sup>b, d</sup> | 2.5                                      | THF                  | 10                | THF              | 5                 | 無          | 98~102      | 20                     | 14             | 65          |
| 6 <sup>c, d</sup> | 2.5                                      | THF                  | 10                | THF              | 5                 | 無          | 66          | 20                     | 14             | 40          |
| *4 Cf. b, d       | 2.5                                      | THF                  | 10                | THF              | 5                 | 無          | 66          | 20                     | 14             | 86.1        |

\*1 ラジカルアニオン調製ステップに於てポリエーテルと共存する反応溶媒。

\*2  $\text{ポリエーテル濃度 [vol. \%]} = \frac{\text{ポリエーテル [ℓ]} + \text{その他の溶媒 [ℓ]}}{\text{ポリエーテル [ℓ]}} \times 100$

\*3 溶媒略号: DME (1,2-ジメトキシエタン)、THF (テトラヒドロフラン)。

\*4 特開昭 55-51099、実施例 9。

<sup>a</sup> ADDK 8 Kg 仕込。

<sup>b</sup> ADDK 1.97/9r 仕込。

<sup>c</sup> ADDK 3.28 gr 仕込。

<sup>d</sup> ビフェニル使用。

<sup>e</sup> ジグライム



## 産業上の利用可能性

本発明方法は、エストロンの前駆体であるエストロンアセタールを工業的規模で製造する方法として有用である。そして、エストロンは、重要な女性ホルモンであり、前立腺肥大症治療薬および他のステロイド性医薬の中間体として有用な物質である。



## 請 求 の 範 囲

- (1) 反応溶媒中において、ナトリウムと多環状芳香族化合物とを反応させてラジカルアニオンを調製し、得られた反応混合物中に、低沸点の供給溶媒で調製された、アンドロスター $1,4$ -ジエン- $3,17$ -ジオン- $17$ -アセタール（以下、「ADDK」と略称する）の溶液又はスラリーを供給してこれをエストロンアセタールに還元する方法において、
- (a) 反応溶媒として、
- 10 (i) エーテル結合を3個以上有するポリエーテル類を供給される全ADDKに対して $1.5 \sim 5$  ( $v/w$ ) 倍とし、
- (ii) 該ポリエーテル類の濃度が $35$  ( $v/v$ ) % 以上であり、
- 15 (iii) 該ポリエーテル類以外の他の溶媒が供給される全ADDKに対して $5$  ( $v/w$ ) 倍以下であり、
- (iv) 反応溶媒の全量が全ADDKに対して $3$  ( $v/w$ ) 倍以上である条件を満足する溶媒を使用し、
- (b) ラジカルアニオンの調製反応およびADDKの還元反応の温度をナトリウムの融点以上 $105^{\circ}\text{C}$
- 20 以下となし、
- (c) ADDKの供給溶媒を反応溶媒が常時前記(ii) ~ (iv) の条件を維持し得るように必要に応じて反



応系外に留出させる

ことを特徴とするエストロンアセタールの製造方法。

- 5 (2) 反応溶媒がエーテル結合を3個以上有するポリエーテル類とこれ以外の他のエーテル類よりなるエーテル性溶媒であることを特許とする請求の範囲第1項記載のエストロンアセタールの製造方法。
- (3) 他のエーテル類が1,2-ジメトキシエタンであることを特徴とする請求の範囲第2項記載のエストロンアセタールの製造方法。
- 10 (4) A D D Kの供給溶媒がエーテル類よりなる溶媒であることを特徴とする請求の範囲第1項ないしは第3項記載のエストロンアセタールの製造方法。
- (5) エーテル類が1,2-ジメトキシエタンであることを特徴とする請求の範囲第4項記載のエストロンアセタールの製造方法。
- 15



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/JP84/00030

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                |                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| <b>I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> (if several classification symbols apply, indicate all) <sup>3</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                |                                                                  |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                |                                                                  |
| Int. Cl <sup>3</sup> C07J 1/00, C07J 21/00                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                |                                                                  |
| <b>II. FIELDS SEARCHED</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                |                                                                  |
| Minimum Documentation Searched <sup>4</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                |                                                                  |
| Classification System                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Classification Symbols                                                                                         |                                                                  |
| IPC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | C07J 1/00, C07J 13/00, C07J 21/00                                                                              |                                                                  |
| Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched <sup>5</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                |                                                                  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                |                                                                  |
| <b>III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <sup>14</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                |                                                                  |
| Category <sup>*</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Citation of Document, <sup>16</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>17</sup> | Relevant to Claim No. <sup>18</sup>                              |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | JP, A, 55-49398 (Mitsubishi Chemical Industries Ltd.) 9 April 1980 (09. 04. 80)                                | 1 - 5.                                                           |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | JP, A, 55-51099 (Mitsubishi Chemical Industries Ltd.) 14 April 1980 (14. 04. 80)                               | 1 - 5                                                            |
| <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p><sup>*</sup> Special categories of cited documents: <sup>15</sup></p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"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</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"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</p> <p>"g" document member of the same patent family</p> </div> </div> |                                                                                                                |                                                                  |
| <b>IV. CERTIFICATION</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                |                                                                  |
| Date of the Actual Completion of the International Search <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                | Date of Mailing of this International Search Report <sup>2</sup> |
| April 26, 1984 (26. 04. 84)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                | May 7, 1984 (07. 05. 84)                                         |
| International Searching Authority <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                | Signature of Authorized Officer <sup>20</sup>                    |
| Japanese Patent Office                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                |                                                                  |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                     |             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-------------|
| I. 発明の属する分野の分類                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                     |             |
| 国際特許分類 (IPC)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                     |             |
| Int. Cl. <sup>3</sup> C 07 J 1 / 00 , C 07 J 21 / 00                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                     |             |
| II. 国際調査を行った分野                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                     |             |
| 調 査 を 行 っ た 最 小 限 資 料                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                     |             |
| 分 類 体 系                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 分 類 記 号                                                             |             |
| I P C                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | C 07 J 1 / 00 , C 07 J 13 / 00 , C 07 J 21 / 00                     |             |
| 最小限資料以外の資料で調査を行ったもの                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                     |             |
| III. 関連する技術に関する文献                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                     |             |
| 引用文献の<br>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                                   | 請求の範囲の番号    |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | J P , A , 55 - 49398 ( 三菱化成工業株式会社 )<br>9. 4 月. 1980 ( 09. 04. 80 )  | 1 ~ 5       |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | J P , A , 55 - 51099 ( 三菱化成工業株式会社 )<br>14. 4 月. 1980 ( 14. 04. 80 ) | 1 ~ 5       |
| <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」 先行文献ではあるが、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の日の後に公表された文献</p> <p>「T」 国際出願日又は優先日の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>「&amp;」 同一パテントファミリーの文献</p> |                                                                     |             |
| IV. 認 証                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                     |             |
| 国際調査を完了した日                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 国際調査報告の発送日                                                          |             |
| 2 6 . 0 4 . 8 4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 07.05.84                                                            |             |
| 国際調査機関                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 権限のある職員                                                             | 4 0 7 0 4 3 |
| 日本国特許庁 (ISA/JP)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 特許庁審査官 平 山 孝 二                                                      |             |