

(19) 日本国特許庁(JP)

## 再 公 表 特 許(A1)

(11) 国際公開番号

W02006/057397

発行日 平成20年6月5日(2008.6.5)

(43) 国際公開日 平成18年6月1日(2006.6.1)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C O 7 D 401/12 (2006.01)</b>	C O 7 D 401/12 C S P	4 C O 6 3
<b>A 6 1 K 31/551 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/551	4 C O 8 6
<b>A 6 1 P 9/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 9/00	

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 24 頁)

出願番号	特願2006-547928 (P2006-547928)	(71) 出願人	000163006 興和株式会社
(21) 国際出願番号	PCT/JP2005/021844		愛知県名古屋市中区錦3丁目6番29号
(22) 国際出願日	平成17年11月29日(2005.11.29)	(71) 出願人	599118539 株式会社デ・ウエスタン・セラビテクス研究所
(11) 特許番号	特許第4016060号 (P4016060)		愛知県名古屋市中区錦一丁目18番11号
(45) 特許公報発行日	平成19年12月5日(2007.12.5)	(74) 代理人	110000084 特許業務法人アルガ特許事務所
(31) 優先権主張番号	特願2004-344271 (P2004-344271)	(74) 代理人	100068700 弁理士 有賀 三幸
(32) 優先日	平成16年11月29日(2004.11.29)	(74) 代理人	100077562 弁理士 高野 登志雄
(33) 優先権主張国	日本国(JP)	(74) 代理人	100096736 弁理士 中嶋 俊夫
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 (S) - ( - ) - 1 - (4 - フルオロイソキノリン - 5 - イル) スルホニル - 2 - メチル - 1 , 4 - ホモピペラジン塩酸塩・二水和物

## (57) 【要約】

本発明は、(S) - ( - ) - 1 - (4 - フルオロイソキノリン - 5 - イル) スルホニル - 2 - メチル - 1 , 4 - ホモピペラジン塩酸塩・二水和物、その製造方法及びそれを含有する医薬組成物に関する。

本発明化合物は、(S) - ( - ) - 1 - (4 - フルオロイソキノリン - 5 - イル) スルホニル - 2 - メチル - 1 , 4 - ホモピペラジン塩酸塩無水結晶に比べて吸湿性がなく、化学的安定性に優れるため、医薬品として有用である。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

(S) - ( - ) - 1 - ( 4 - フルオロイソキノリン - 5 - イル ) スルホニル - 2 - メチル - 1 , 4 - ホモピペラジン塩酸塩・二水和物。

## 【請求項 2】

水分含量が 8 . 8 0 ~ 9 . 4 0 % ( カールフィッシャー法 ) である請求項 1 記載の ( S ) - ( - ) - 1 - ( 4 - フルオロイソキノリン - 5 - イル ) スルホニル - 2 - メチル - 1 , 4 - ホモピペラジン塩酸塩・二水和物。

## 【請求項 3】

粉末 X 線回折パターンにおいて、回折角度 ( 2  $\theta$  ) 8 . 6 6 0、15 . 2 4 0、17 . 1 8 0、25 . 1 0 0、25 . 7 8 0、26 . 7 8 0、28 . 1 0 0、30 . 0 6 0 及び 33 . 2 0 0  $^{\circ}$  に特徴的ピークを有する請求項 1 又は 2 記載の ( S ) - ( - ) - 1 - ( 4 - フルオロイソキノリン - 5 - イル ) スルホニル - 2 - メチル - 1 , 4 - ホモピペラジン塩酸塩・二水和物。

## 【請求項 4】

赤外吸収スペクトルにおいて、854、974、1146、1323 及び 3418  $\text{cm}^{-1}$  付近に特徴的吸収ピークを有する請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項記載の ( S ) - ( - ) - 1 - ( 4 - フルオロイソキノリン - 5 - イル ) スルホニル - 2 - メチル - 1 , 4 - ホモピペラジン塩酸塩・二水和物。

## 【請求項 5】

( S ) - ( - ) - 1 - ( 4 - フルオロイソキノリン - 5 - イル ) スルホニル - 2 - メチル - 1 , 4 - ホモピペラジン塩酸塩を 50 ~ 100 の水に溶解し、次いで親水性有機溶媒を加え、0 ~ 30 に冷却することを特徴とする請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項記載の ( S ) - ( - ) - 1 - ( 4 - フルオロイソキノリン - 5 - イル ) スルホニル - 2 - メチル - 1 , 4 - ホモピペラジン塩酸塩・二水和物の製造方法。

## 【請求項 6】

水の使用量が、( S ) - ( - ) - 1 - ( 4 - フルオロイソキノリン - 5 - イル ) スルホニル - 2 - メチル - 1 , 4 - ホモピペラジン塩酸塩に対して 1 . 0 ~ 2 . 0 重量倍である請求項 5 記載の ( S ) - ( - ) - 1 - ( 4 - フルオロイソキノリン - 5 - イル ) スルホニル - 2 - メチル - 1 , 4 - ホモピペラジン塩酸塩・二水和物の製造方法。

## 【請求項 7】

水と親水性有機溶媒の重量比率が 1 : 2 ~ 1 : 6 である請求項 5 又は 6 記載の ( S ) - ( - ) - 1 - ( 4 - フルオロイソキノリン - 5 - イル ) スルホニル - 2 - メチル - 1 , 4 - ホモピペラジン塩酸塩・二水和物の製造方法。

## 【請求項 8】

( S ) - ( - ) - 1 - ( 4 - フルオロイソキノリン - 5 - イル ) スルホニル - 2 - メチル - 1 , 4 - ホモピペラジン塩酸塩・二水和物及び薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物。

## 【請求項 9】

脳血管障害治療用医薬組成物である請求項 8 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 10】

( S ) - ( - ) - 1 - ( 4 - フルオロイソキノリン - 5 - イル ) スルホニル - 2 - メチル - 1 , 4 - ホモピペラジン塩酸塩・二水和物を含有する医薬。

## 【請求項 11】

( S ) - ( - ) - 1 - ( 4 - フルオロイソキノリン - 5 - イル ) スルホニル - 2 - メチル - 1 , 4 - ホモピペラジン塩酸塩・二水和物の、医薬製造のための使用。

## 【請求項 12】

( S ) - ( - ) - 1 - ( 4 - フルオロイソキノリン - 5 - イル ) スルホニル - 2 - メチル - 1 , 4 - ホモピペラジン塩酸塩・二水和物の有効量を投与することを特徴とする脳血管障害の予防及び / 又は治療方法。

10

20

30

40

50

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、吸湿安定性に優れた（S）-（-）-1-（4-フルオロイソキノリン-5-イル）スルホニル-2-メチル-1,4-ホモピペラジン塩酸塩・二水和物に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

（S）-（-）-1-（4-フルオロイソキノリン-5-イル）スルホニル-2-メチル-1,4-ホモピペラジン塩酸塩は次式（1）：

## 【0003】

## 【化1】



## 【0004】

で表される化合物であり（特許文献1参照）、水溶性の無水結晶である。また、化合物（1）は、脳梗塞、脳出血、くも膜下出血、脳浮腫等の脳血管障害の予防及び治療剤、特に脳卒中等の脳血管攣縮疾患の抑制剤として有用であることが知られている（特許文献1参照）。

## 【0005】

従来、化合物（1）の結晶体としては（S）-（-）-1-（4-フルオロイソキノリン-5-イル）スルホニル-2-メチル-1,4-ホモピペラジン塩酸塩の無水結晶（以下、単に「無水結晶」ということがある）が知られているにすぎない（特許文献1参照）。この無水結晶の水分含量（カルフィッシャー法）は、1重量%（以下、単に%で示す）以下である。

## 【0006】

しかしながら、当該無水結晶は25、92%相対湿度（RH）の条件下では、水分含量が経時的に増加し、最終的には40%付近まで増加する（図5）。また、当該無水結晶を相対湿度50%を超える条件下で保存すると、吸湿現象が起こり、無水結晶の結晶構造が変化し、それに伴う体積変化が生じる。即ち、当該無水結晶は、吸湿現象により結晶状態が変化する。

## 【0007】

一般的に、主薬又は賦形剤が吸湿性を示すなどの問題を抱える場合、重量変化、結晶形の変化、又はそれらによる体積変化が生じ、錠剤の硬度変化やひび割れの原因となることが知られている。このような変化は錠剤を製造する上で不都合な現象である。従って、製剤化工程や製剤の保存においては、あらかじめ吸湿性等の問題のない化合物を使用することが求められる。また、吸湿に伴う結晶形の変化は原体自体の安定性やバイオアベイラビリティを低下させる要因にもなりかねず、特に高い純度が要求される医薬品の原体としては、このような問題は解決しておかなければならない。

## 【0008】

化合物（1）の無水結晶についても、吸湿の問題が伴うため、保存には厳密な湿度管理が必要であるが、現実的には非常に難しく、吸湿性が低く保存安定性に優れた上記医薬品原体が求められている。

【特許文献1】国際公開第99/20620号パンフレット

## 【発明の開示】

## 【発明が解決しようとする課題】

10

20

30

40

50

## 【 0 0 0 9 】

従って、本発明は、(S) - ( - ) - 1 - ( 4 - フルオロイソキノリン - 5 - イル ) スルホニル - 2 - メチル - 1 , 4 - ホモピペラジン塩酸塩の無水結晶の持つ吸湿性による医薬品原体の重量変化、結晶形の変化またはそれらに伴う体積変化等の化学的不安定性を改善することを目的とする。

## 【 課題を解決するための手段 】

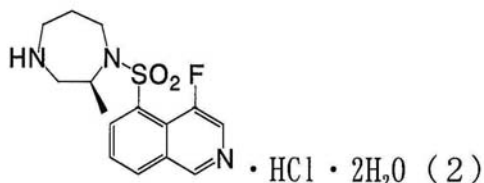
## 【 0 0 1 0 】

本発明者らは、かかる実情に鑑み、鋭意検討したところ、次式 ( 2 ) :

## 【 0 0 1 1 】

## 【 化 2 】

10



## 【 0 0 1 2 】

で表される新規な (S) - ( - ) - 1 - ( 4 - フルオロイソキノリン - 5 - イル ) スルホニル - 2 - メチル - 1 , 4 - ホモピペラジン塩酸塩・二水和物 ( 以下、単に「二水和物」又は「二水和物結晶」ともいうことがある ) は、吸湿安定性が良好で、実質的に非吸湿性の結晶であり、吸湿によりもたらされる重量変化、結晶形の変化又はそれらに伴う体積変化が生じず、また熱安定性も良好であることを見出し、本発明を完成した。

20

すなわち、本発明は、新規な (S) - ( - ) - 1 - ( 4 - フルオロイソキノリン - 5 - イル ) スルホニル - 2 - メチル - 1 , 4 - ホモピペラジン塩酸塩・二水和物を提供するものである。

## 【 0 0 1 3 】

また本発明は、(S) - ( - ) - 1 - ( 4 - フルオロイソキノリン - 5 - イル ) スルホニル - 2 - メチル - 1 , 4 - ホモピペラジン塩酸塩を 50 ~ 100 の水に溶解し、次いで親水性有機溶媒を加え、0 ~ 30 に冷却することを特徴とする (S) - ( - ) - 1 - ( 4 - フルオロイソキノリン - 5 - イル ) スルホニル - 2 - メチル - 1 , 4 - ホモピペラジン塩酸塩・二水和物の製造方法を提供するものである。

30

## 【 0 0 1 4 】

更に本発明は、(S) - ( - ) - 1 - ( 4 - フルオロイソキノリン - 5 - イル ) スルホニル - 2 - メチル - 1 , 4 - ホモピペラジン塩酸塩・二水和物及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を提供するものである。

## 【 0 0 1 5 】

更に本発明は、(S) - ( - ) - 1 - ( 4 - フルオロイソキノリン - 5 - イル ) スルホニル - 2 - メチル - 1 , 4 - ホモピペラジン塩酸塩・二水和物を含有する医薬を提供するものである。

40

## 【 0 0 1 6 】

更に、本発明は、(S) - ( - ) - 1 - ( 4 - フルオロイソキノリン - 5 - イル ) スルホニル - 2 - メチル - 1 , 4 - ホモピペラジン塩酸塩・二水和物の、医薬製造のための使用を提供するものである。

## 【 0 0 1 7 】

更に、本発明は、(S) - ( - ) - 1 - ( 4 - フルオロイソキノリン - 5 - イル ) スルホニル - 2 - メチル - 1 , 4 - ホモピペラジン塩酸塩・二水和物の有効量を投与することを中心とする脳血管障害の予防及び又は治療方法を提供するものである。

## 【 発明の効果 】

## 【 0 0 1 8 】

本発明の新規な (S) - ( - ) - 1 - ( 4 - フルオロイソキノリン - 5 - イル ) スルホ

50

ニル - 2 - メチル - 1 , 4 - ホモピペラジン塩酸塩・二水和物は、非吸湿性であるため、吸湿によりもたらされる諸問題を回避でき、熱に対する安定性も良い。従って、本発明の二水和物は、保存及び製剤製造上極めて有用な医薬品原体である。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 1 9 】

【図 1】(S) - (-) - 1 - (4 - フルオロイソキノリン - 5 - イル)スルホニル - 2 - メチル - 1 , 4 - ホモピペラジン塩酸塩 (無水結晶) の赤外吸収スペクトル (上段) 及び (S) - (-) - 1 - (4 - フルオロイソキノリン - 5 - イル)スルホニル - 2 - メチル - 1 , 4 - ホモピペラジン塩酸塩・二水和物の赤外吸収スペクトル (下段) を示す図である。

10

【図 2】(S) - (-) - 1 - (4 - フルオロイソキノリン - 5 - イル)スルホニル - 2 - メチル - 1 , 4 - ホモピペラジン塩酸塩・二水和物の粉末 X 線回折パターンを示す図である。

【図 3】(S) - (-) - 1 - (4 - フルオロイソキノリン - 5 - イル)スルホニル - 2 - メチル - 1 , 4 - ホモピペラジン塩酸塩 (無水結晶) の粉末 X 線回折パターンを示す図である。

【図 4】(S) - (-) - 1 - (4 - フルオロイソキノリン - 5 - イル)スルホニル - 2 - メチル - 1 , 4 - ホモピペラジン塩酸塩・二水和物の熱分析チャートを示す図である。

【図 5】(S) - (-) - 1 - (4 - フルオロイソキノリン - 5 - イル)スルホニル - 2 - メチル - 1 , 4 - ホモピペラジン塩酸塩 (無水結晶) の熱分析チャートを示す図である。

20

【図 6】(S) - (-) - 1 - (4 - フルオロイソキノリン - 5 - イル)スルホニル - 2 - メチル - 1 , 4 - ホモピペラジン塩酸塩 (無水結晶) の 25 、相対湿度 92 % での吸湿挙動を示す経時変化図である。

【図 7】(S) - (-) - 1 - (4 - フルオロイソキノリン - 5 - イル)スルホニル - 2 - メチル - 1 , 4 - ホモピペラジン塩酸塩・二水和物の吸湿挙動を示す経時変化図である。

【図 8】(S) - (-) - 1 - (4 - フルオロイソキノリン - 5 - イル)スルホニル - 2 - メチル - 1 , 4 - ホモピペラジン塩酸塩・二水和物を昇温しながら水分量を変化させた時の経時変化を測定した、粉末 X 線回折パターン図および熱分析図である。

30

【発明を実施するための最良の形態】

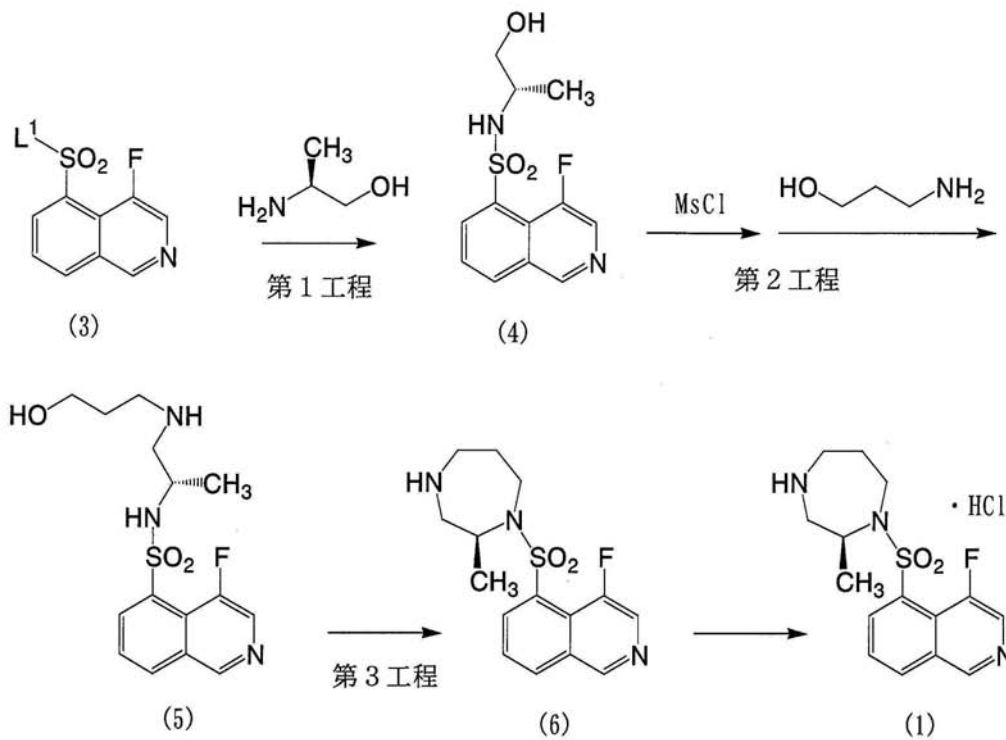
【 0 0 2 0 】

本発明の新規な (S) - (-) - 1 - (4 - フルオロイソキノリン - 5 - イル)スルホニル - 2 - メチル - 1 , 4 - ホモピペラジン塩酸塩・二水和物 (2) は、以下の方法により製造できる。

まず、(S) - (-) - 1 - (4 - フルオロイソキノリン - 5 - イル)スルホニル - 2 - メチル - 1 , 4 - ホモピペラジン塩酸塩 (1) は、下記式で示される様に特許文献 1 記載の方法に従って製造できる。

【 0 0 2 1 】

## 【化 3】



10

20

〔式中、L<sup>1</sup>は脱離基を示す〕

## 【0022】

すなわち、(S) - (+) - 2 - アミノプロパノールと化合物 (3) で表されるスルホン酸誘導体をトリエチルアミン存在下、塩化メチレン中で反応させることにより化合物 (4) を合成し (第 1 工程)、次いで化合物 (4) をトリエチルアミン存在下、塩化メチレン中でメタンスルホニルクロライドと反応させ水酸基をメシル化し、次いで 3 - アミノプロパノールと反応させて化合物 (5) を合成し (第 2 工程)、更に化合物 (5) をテトラヒドロフラン中でトリフェニルフォスフィンとアゾジカルボン酸ジイソプロピルを用いた光延反応を用いて閉環することにより、化合物 (6) を合成し (第 3 工程)、得られた化合物 (6) をエタノール中、1 N - 塩化水素エーテル溶液で塩酸塩とすることで (S) - (-) - 1 - (4 - フルオロイソキノリン - 5 - イル) スルホニル - 2 - メチル - 1, 4 - ホモピペラジン塩酸塩 (1) を製造できる。

30

## 【0023】

上記方法で製造された (S) - (-) - 1 - (4 - フルオロイソキノリン - 5 - イル) スルホニル - 2 - メチル - 1, 4 - ホモピペラジン塩酸塩 (1) を 50 ~ 100、好ましくは 80 の水に溶解し、次いでこの温度を維持しながら親水性有機溶媒を加え、0 ~ 30 に冷却することにより析出した結晶を、0 ~ 30 で 20 ~ 30 時間乾燥することにより、本発明の (S) - (-) - 1 - (4 - フルオロイソキノリン - 5 - イル) スルホニル - 2 - メチル - 1, 4 - ホモピペラジン塩酸塩・二水和物 (2) を結晶として得ることができる。

40

## 【0024】

水の量は (S) - (-) - 1 - (4 - フルオロイソキノリン - 5 - イル) スルホニル - 2 - メチル - 1, 4 - ホモピペラジン塩酸塩 (1) に対して 1.0 ~ 2.0 倍重量、好ましくは 1.3 ~ 1.7 倍重量を用いるとよい。また、親水性有機溶媒の量は加えた水に対して 2 ~ 6 倍量、好ましくは 4 倍量を用いるとよい。

## 【0025】

親水性有機溶媒としてはメタノール、エタノール、n - プロパノール、イソプロパノール

50

ル、*n*-ブタノール等のアルコール類、アセトン、*N,N*-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジエチレングリコールジメチルエーテル等が挙げられ、特にエタノール、イソプロパノール、アセトンが好ましい。冷却温度及び乾燥温度はいずれも0～30、好ましくは室温程度でよく、乾燥時間は20～30時間、好ましくは24時間程度でよい。

#### 【0026】

このようにして得られる本発明の二水和物は、8.80～9.40%の水分を含有（カルフィッシャー法）するものであり、好ましくは8.87～9.13%の水分を含有（カルフィッシャー法）するものである（表4及び5）。また、図7に示すように、25、相対湿度92%RHの条件下、14日間の経時変化において、本発明の二水和物は水分含量に変化のない安定なものであることが判明した。更に、本発明の二水和物は80、2週間という過酷な条件下で保存しても分解等の問題は生じず、熱安定性も高いことが判明した（表6）。

一方、(S)-( )-1-(4-フルオロイソキノリン-5-イル)スルホニル-2-メチル-1,4-ホモピペラジン塩酸塩の無水結晶は、同条件下で経時的に水分含量が増加し、7日後には40%という高い水分含量を示した（図6）。

#### 【0027】

本発明の二水和物は、脳梗塞、脳出血、くも膜下出血、脳浮腫等の脳血管障害に基く疾患の予防又は治療剤の有効成分として有用である。本発明の二水和物の投与形態は特に限定されず、経口投与又は非経口投与（筋肉内、皮下、静脈内、坐薬、点眼薬など）のいずれでもよい。

#### 【0028】

経口用製剤を調製する場合、賦形剤、更に必要に応じて、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などの薬学的に許容される担体を加えた後、常法により、錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、カプセル剤、溶液剤、シロップ剤、エリキシル剤、油性又は水溶性の懸濁液剤などとすることができる。

賦形剤としては、例えば、乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、ソルビット、結晶セルロースなどが挙げられる。結合剤としては、例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、エチルセルロース、メチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。

#### 【0029】

崩壊剤としては、例えば、デンプン、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストラン、ペクチンなどが挙げられる。滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸ナトリウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油などが挙げられる。着色剤としては、医薬品に添加することが許容されているものが使用できる。矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香酸、ハッカ油、竜脳、桂皮末などが使用できる。これらの錠剤は、顆粒剤には、糖衣、ゼラチン衣、その他の必要により適宜コーティングしてもよい。

#### 【0030】

注射剤や点眼薬を調製する場合、必要により、pH調整剤、緩衝剤、安定化剤、保存剤などを添加し、常法により皮下、筋肉内、静脈内注射剤とする。注射剤や点眼薬は、溶液を容器に収納後、凍結乾燥などにより固形製剤とし、用時調製の製剤としてもよい。また、一投与量を容器に収納しても良く、また多投与量を同一の容器に収納してもよい。

#### 【0031】

本発明の二水和物の投与量は、ヒトの場合、成人1日当たり通常0.01～1000mg、好ましくは0.1～100mgの範囲内で、1日量を1日1回又は2～4回に分けて投与することができる。

#### 【実施例】

#### 【0032】

10

20

30

40

50

次に実施例及び試験例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明は何らこれらによって限定されるものではない。

【0033】

実施例 1

国際公開第99/20620号パンフレットに記載の方法に従って得られた(S)-( - )-1-(4-フルオロイソキノリン-5-イル)スルホニル-2-メチル-1,4-ホモピペラジン塩酸塩(1)2.0gを、水(3mL)に80の加温下溶解した。次いで、加温しながらイソプロパノール(12mL)を加え、均一であることを確認した後、一夜室温で放置し結晶化させた。析出した結晶を濾取した後、室温で24時間乾燥し、(S)-( - )-1-(4-フルオロイソキノリン-5-イル)スルホニル-2-メチル-1,4-ホモピペラジン塩酸塩・二水和物1.76g(80.0%)を得た。

10

【0034】

元素分析値：C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>FS・HCl・2H<sub>2</sub>Oとして

理論値：C 45.51%；H 5.86%；N 10.61%；Cl 8.96%

実測値：C 45.50%；H 5.84%；N 10.57%；Cl 8.93%

【0035】

赤外分光光度計による赤外吸収スペクトル(Thermo Nicolet社製、AVATAR370；ATR法)は、854、974、1146、1323及び3418cm<sup>-1</sup>付近に二水和物特有の吸収ピークを有していた(図1下段)。表1に吸収位置及び強度の詳細を示す。尚、無水結晶の吸収ピークを併せて示す(図1上段、表2)。

20

【0036】



【表 1】

二水和物の赤外吸収 (位置:cm<sup>-1</sup>、強度:%R)

位置:	764.51	強度:	80.630
位置:	779.76	強度:	91.146
位置:	794.63	強度:	91.621
位置:	854.41	強度:	90.857
位置:	882.98	強度:	91.724
位置:	894.42	強度:	89.039
位置:	974.74	強度:	86.245
位置:	1020.91	強度:	93.720
位置:	1043.96	強度:	90.273
位置:	1074.70	強度:	90.454
位置:	1092.36	強度:	94.291
位置:	1130.49	強度:	86.130
位置:	1146.17	強度:	81.445
位置:	1178.81	強度:	91.941
位置:	1272.85	強度:	89.759
位置:	1323.30	強度:	75.088
位置:	1350.82	強度:	91.048
位置:	1377.13	強度:	93.358
位置:	1418.51	強度:	94.514
位置:	1448.58	強度:	94.730
位置:	1479.05	強度:	94.217
位置:	1494.35	強度:	93.546
位置:	1588.71	強度:	93.721
位置:	2774.45	強度:	94.646
位置:	2984.37	強度:	95.357
位置:	3418.71	強度:	93.908

10

20

30

【 0 0 3 7 】

【表 2】

無水結晶の赤外吸収（位置： $\text{cm}^{-1}$ 、強度：%R）

位置：	679.34	強度：	99.252
位置：	762.59	強度：	92.637
位置：	773.67	強度：	97.136
位置：	790.25	強度：	97.978
位置：	807.65	強度：	99.013
位置：	840.68	強度：	98.725
位置：	871.31	強度：	97.249
位置：	898.03	強度：	96.797
位置：	939.89	強度：	98.506
位置：	954.86	強度：	97.913
位置：	992.25	強度：	93.757
位置：	1044.93	強度：	99.087
位置：	1061.07	強度：	98.394
位置：	1073.37	強度：	99.155
位置：	1098.17	強度：	99.056
位置：	1112.48	強度：	97.383
位置：	1129.22	強度：	96.590
位置：	1151.65	強度：	93.492
位置：	1205.14	強度：	96.423
位置：	1221.03	強度：	97.745
位置：	1273.55	強度：	95.943
位置：	1301.49	強度：	97.917
位置：	1314.42	強度：	97.117
位置：	1329.07	強度：	92.494
位置：	1354.18	強度：	97.487
位置：	1381.27	強度：	98.752
位置：	1414.12	強度：	99.324
位置：	1455.71	強度：	97.838
位置：	1497.05	強度：	99.039
位置：	1586.02	強度：	97.437
位置：	1623.73	強度：	99.643
位置：	2534.92	強度：	98.913
位置：	2648.09	強度：	98.692
位置：	2797.78	強度：	99.062
位置：	2945.10	強度：	99.554

10

20

30

40

## 【0038】

粉末 X 線回折（理学電機工業社製；Miniflex；以下、同様）は、図 2 のパターンを示し、表 3 に示したように、 $8.660$ 、 $15.240$ 、 $17.180$ 、 $25.100$ 、 $25.780$ 、 $26.780$ 、 $28.100$ 、 $30.060$ 、 $33.200^\circ$  に二水和物特有の回折角度（ $2\theta$ ）を有していた。併せて表 3 に、X 線回折ピークの  $1/2$  の強度における回折線の広がり（半値幅）、結晶面間隔（ $d$  値）、回折 X 線強度（強度）及び回折 X 線相対強度（相対強度）を示す。

尚、無水結晶の粉末 X 線回折パターンを図 3 に、回折角度、半値幅、 $d$  値、強度及び相対強度を表 4 に示す。

50

【 0 0 3 9 】

【 表 3 】

二水和物の回折角度

ピーク 番号	2 $\theta$	半価幅	d 値	強度	相対 強度	ピーク 番号	2 $\theta$	半価幅	d 値	強度	相対 強度
1	3.420	0.141	25.8122	571	26	31	29.840	0.141	2.9916	1079	48
2	3.700	0.118	23.8595	1002	45	32	30.060	0.188	2.9702	1157	52
3	3.900	0.165	22.6364	991	44	33	30.700	0.188	2.9098	745	33
4	4.140	0.212	21.3246	878	39	34	30.980	0.141	2.8841	628	28
5	8.060	0.118	10.9600	360	16	35	32.160	0.165	2.7809	732	15
6	8.660	0.165	10.2019	2151	96	36	32.800	0.118	2.7281	575	26
7	12.780	0.118	6.9208	469	21	37	33.200	0.282	2.6961	1339	60
8	13.240	0.165	6.6814	487	22	38	34.260	0.118	2.6151	577	26
9	13.540	0.165	6.5340	543	25	39	35.840	0.188	2.5034	738	33
10	15.020	0.188	5.8933	1269	57	40	36.100	0.165	2.4859	669	30
11	15.240	0.165	5.8088	1955	87	41	36.620	0.118	2.4518	739	33
12	15.460	0.141	5.7266	1759	78	42	37.700	0.235	2.4275	806	36
13	17.180	0.188	5.1569	1184	53	43	38.320	0.212	2.3469	823	37
14	19.560	0.212	4.5345	520	24	44	38.900	0.165	2.3122	750	34
15	20.040	0.235	4.4270	596	27	45	39.340	0.118	2.2883	605	27
16	21.180	0.188	4.1912	916	41	46	39.480	0.212	2.2805	628	28
17	21.540	0.165	4.1219	674	30	47	39.580	0.118	2.2750	595	27
18	21.980	0.188	4.0404	1757	78	48	40.900	0.306	2.2046	674	30
19	22.380	0.188	3.9691	1100	49	49	42.260	0.118	2.1367	637	29
20	23.000	0.212	3.8635	653	29	50	44.160	0.235	2.0491	610	27
21	24.860	0.118	3.5785	714	32	51	46.240	0.212	1.9646	614	28
22	25.100	0.212	3.5448	1471	66	52	46.460	0.118	1.9529	563	25
23	25.460	0.165	3.4955	1031	46	53	46.940	0.235	1.9340	627	28
24	25.780	0.165	3.4528	2258	100						
25	26.780	0.165	3.3261	1425	64						
26	27.060	0.188	3.2923	875	39						
27	27.600	0.165	3.2291	1112	50						
28	28.100	0.212	3.1728	1219	54						
29	29.000	0.141	3.0763	610	27						
30	29.100	0.118	3.0660	570	26						

10

20

30

40

【 0 0 4 0 】

【表 4】

## 無水結晶の回折角度

ピーク 番号	2θ	半価幅	d 値	強度	相対 強度	ピーク 番号	2θ	半価幅	d 値	強度	相対 強度
1	3.520	0.165	25.0791	488	11	31	27.700	0.118	3.2177	704	15
2	3.800	0.118	23.2318	719	16	32	28.180	0.165	3.1640	569	13
3	4.120	0.259	21.4281	698	15	33	28.700	0.141	3.1078	892	19
4	8.700	0.212	10.1551	729	16	34	29.000	0.118	3.0763	879	19
5	9.720	0.235	9.0916	389	9	35	29.320	0.165	3.0435	695	15
6	11.240	0.118	7.8653	386	9	36	29.880	0.188	2.9877	643	14
7	11.560	0.118	7.6483	452	10	37	30.940	0.188	2.8877	654	14
8	11.880	0.212	7.4430	973	21	38	31.560	0.259	2.8324	677	15
9	12.040	0.141	7.3445	972	21	39	32.480	0.235	2.7542	837	18
10	12.780	0.212	6.9208	1140	25	40	32.980	0.118	2.7136	595	13
11	13.140	0.141	6.7320	414	9	41	34.800	0.141	2.5758	590	13
12	13.340	0.118	6.6315	424	9	42	36.560	0.118	2.4557	620	14
13	14.480	0.188	6.1119	1696	36	43	36.980	0.165	2.4288	710	16
14	15.320	0.165	5.7786	812	18	44	38.520	0.259	2.3351	623	14
15	15.560	0.165	5.6900	712	16	45	41.300	0.353	2.1841	653	14
16	17.260	0.188	5.1332	569	13	46	45.820	0.235	1.9786	559	12
17	17.920	0.212	4.9456	1310	28						
18	18.680	0.212	4.7461	1003	22						
19	19.120	0.212	4.6378	712	16						
20	20.400	0.188	4.3496	582	13						
21	21.020	0.259	4.2227	650	14						
22	21.340	0.118	4.1601	561	12						
23	21.840	0.259	4.0660	1668	36						
24	21.860	0.118	4.0623	1643	35						
25	22.500	0.212	3.9482	607	13						
26	25.480	0.212	3.4928	4713	100						
27	25.840	0.165	3.4449	957	21						
28	26.220	0.141	3.3959	768	17						
29	26.620	0.188	3.3457	1125	24						
30	27.160	0.235	3.2804	1044	23						

10

20

30

## 【0041】

40

また、熱分析（理学電機工業社製、XRD-DSC）の結果を図4及び5に示す。

## 【0042】

## 実施例2

イソプロパノールの代わりにエタノールを使用する以外は実施例1と同様にして、（S）-（-）-1-（4-フルオロイソキノリン-5-イル）スルホニル-2-メチル-1,4-ホモピペラジン塩酸塩・二水和物（2）を製造した。

## 【0043】

## 実施例3

（S）-（-）-1-（4-フルオロイソキノリン-5-イル）スルホニル-2-メチル-1,4-ホモピペラジン塩酸塩（1）50.0gを、水（75mL）に80℃の加温

50

下溶解した。次いで、加温しながらアセトン（300 mL）を加え、均一であることを確認した後、一夜室温で放置し結晶化させた。析出した結晶を濾取した後、室温で24時間乾燥し、（S）-（-）-1-（4-フルオロイソキノリン-5-イル）スルホニル-2-メチル-1,4-ホモピペラジン塩酸塩・二水和物（2）45.4 g（82.5%）を得た。

【0044】

mp 258

元素分析値：C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>FS・HCl・2H<sub>2</sub>Oとして

理論値：C 45.51%；H 5.86%；N 10.61%；Cl 8.96%

実測値：C 45.49%；H 5.82%；N 10.56%；Cl 8.95%

10

【0045】

試験例1（熱安定性）

実施例1で得られた本発明の二水和物1gを密封容器内に量り、40、60、80の恒温器内で7及び14日間保温し、熱安定性を評価した。結果を表5に示す。

【0046】

【表5】

保存温度	保存期間	残存率(%)
40℃	7日	100.0
	14日	99.6
60℃	7日	99.6
	14日	99.8
80℃	7日	99.8
	14日	99.8

20

30

【0047】

表5から明らかなように、本発明の二水和物は40、60、80のそれぞれの温度条件で、2週間保存しても良好な熱安定性を示した。

【0048】

試験例2（吸湿性）

実施例1で得られた本発明の二水和物及び（S）-（-）-1-（4-フルオロイソキノリン-5-イル）スルホニル-2-メチル-1,4-ホモピペラジン塩酸塩の無水結晶の各々100mgを秤量瓶に入れ、25、33%及び92%RHに保った容器内に開封状態で放置した。次いで、秤量瓶を経時的に秤量し、重量増加を求めることにより、吸湿性を評価した。結果を図6及び7に示す。

40

【0049】

図6及び7から明らかなように、無水結晶は時間経過とともに水分含量が0～40%に変化し、吸湿安定が低かった。これに対して、本発明の二水和物は、水分含量が変化することなく、良好な吸湿安定性を示した。また、本発明の二水和物は同一条件下2週間経過後も安定であった。

【0050】

表6に実施例1～3で得られた本発明の二水和物の元素分析、水分含量、粉末X線回折及び赤外吸収スペクトルの結果をまとめて示す。

【0051】

50

【表 6】

有機溶媒	イソプロパノール	エタノール	アセトン
元素分析(C, H, N, Cl)	実施例 1 に記載	実施例 1 と一致	実施例 3 に記載
水分含量(%)	9.05	9.13	8.94
粉末X線回折	実施例 1 に記載	実施例 1 と一致	実施例 1 と一致
赤外吸収スペクトル	実施例 1 に記載	実施例 1 と一致	実施例 1 と一致

## 【0052】

10

表 6 より、有機溶媒としてイソプロパノール以外のエタノールやアセトンを用いた場合にも、元素分析、水分含量、粉末 X 線回折及び赤外吸収スペクトルが二水和物の物性値を示した。

## 【0053】

実施例 4 (大量スケールでの再現性)

実施例 3 と同様にして本発明の二水和物を更に 2 ロット製造し、再現性を確認した。結果を表 7 に示す。

## 【0054】

【表 7】

Lot	1 (実施例 3)	2	3
元素分析(C, H, N, Cl)	実施例 3 に記載	実施例 3 と一致	実施例 3 と一致
水分含量(%)	8.87	8.89	8.90
粉末X線回折	実施例 1 と一致	実施例 1 と一致	実施例 1 と一致
赤外吸収スペクトル	実施例 1 と一致	実施例 1 と一致	実施例 1 と一致

20

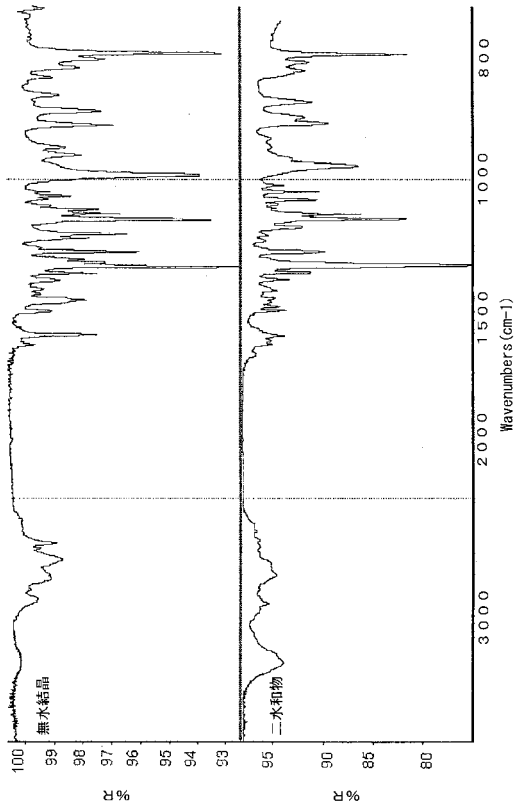
\*Lot No.1は実施例 3 を示す。

## 【0055】

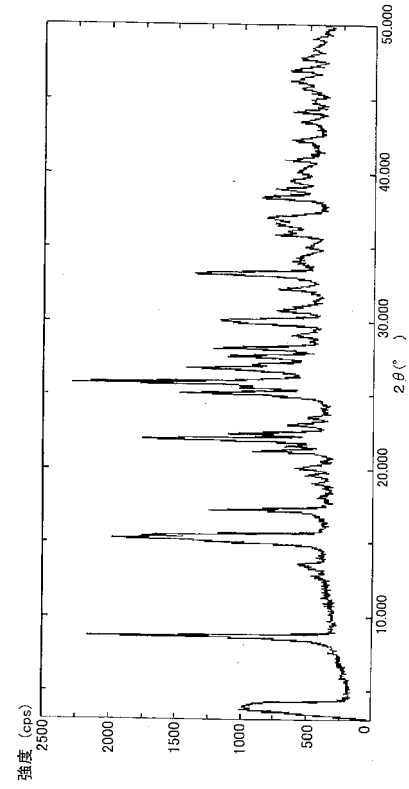
30

表 7 から明らかなように、全てのロットで元素分析、水分含量、粉末 X 線回折及び赤外吸収スペクトルいずれも二水和物の物性値を示し、大量スケールにおいても再現性よく本発明の二水和物が得られた。

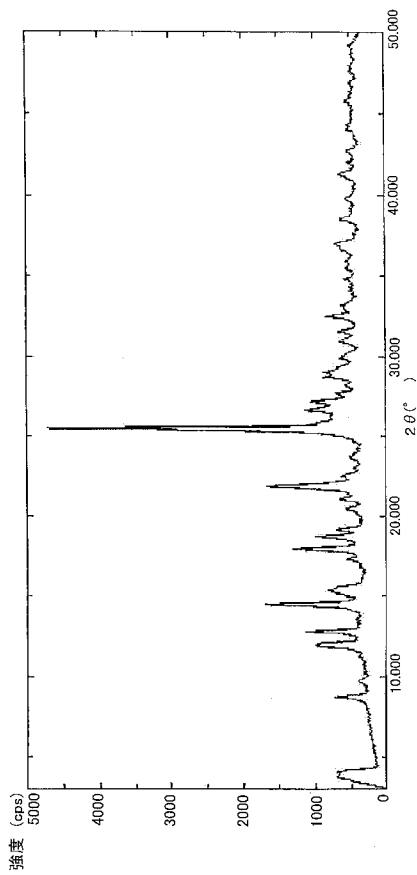
【 図 1 】



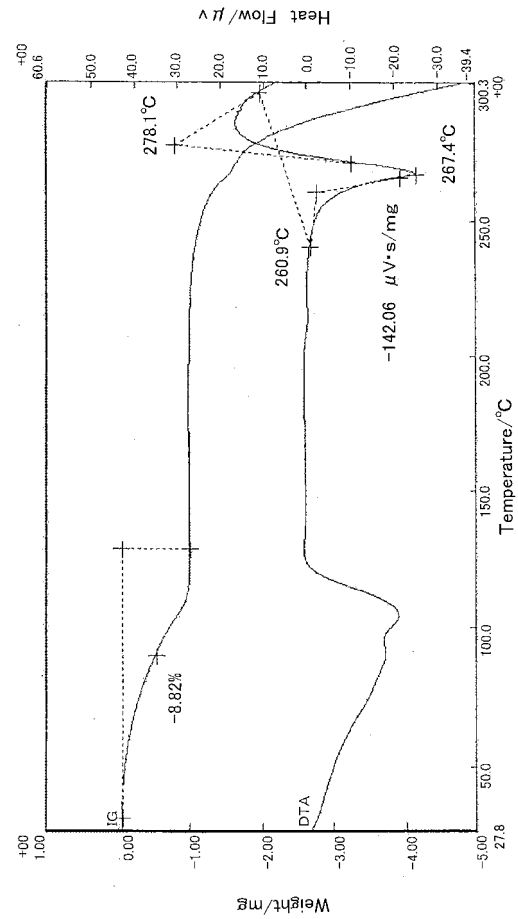
【 図 2 】



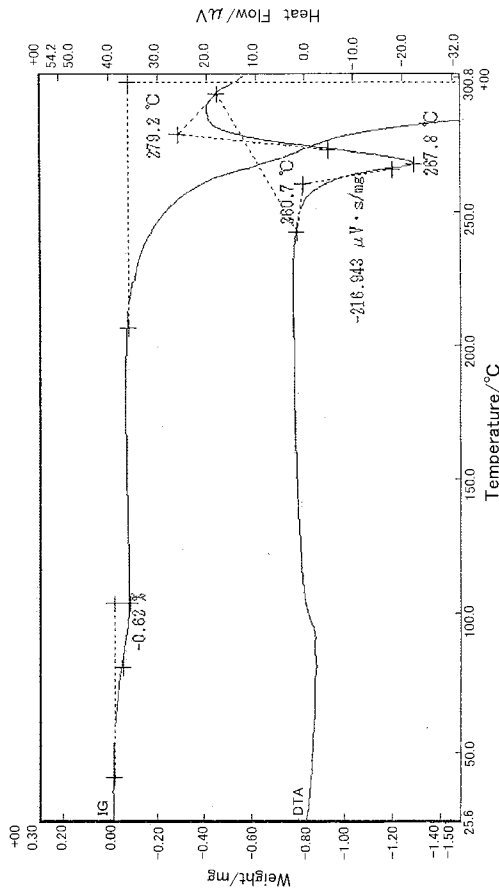
【 図 3 】



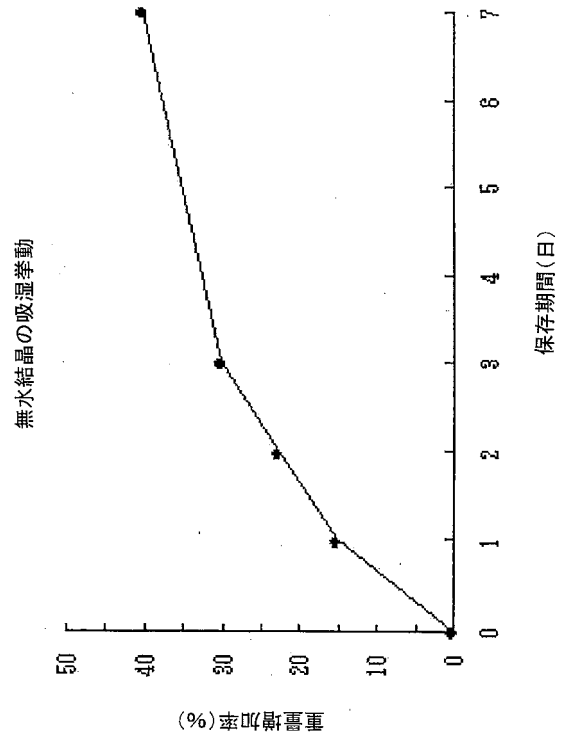
【 図 4 】



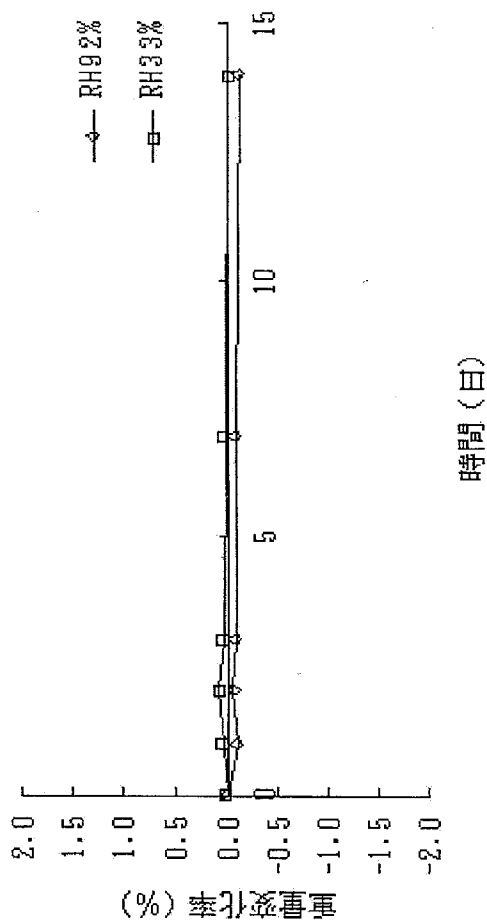
【図 5】



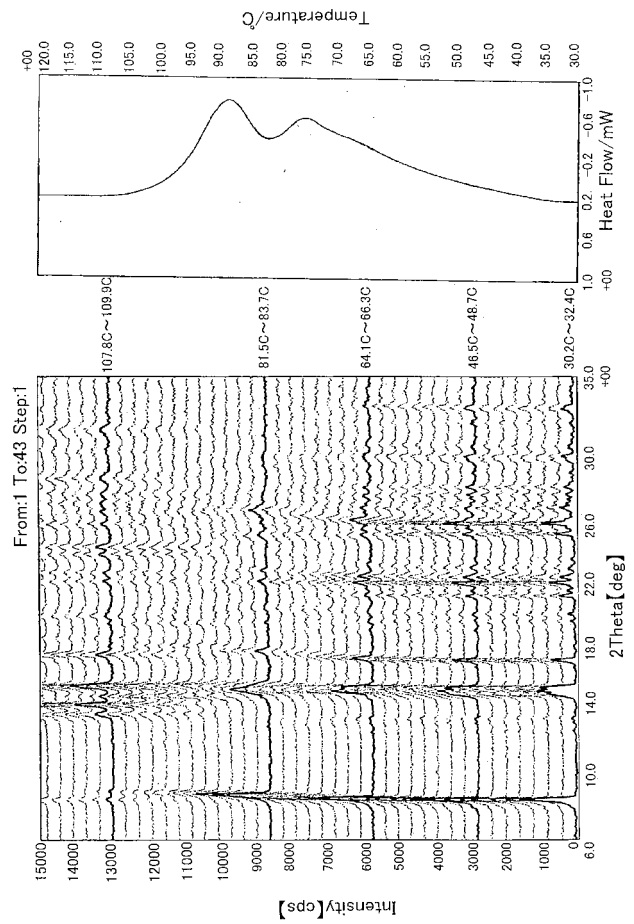
【図 6】



【図 7】



【図 8】





## 【手続補正書】

【提出日】平成19年8月2日(2007.8.2)

## 【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

(S) - (-) - 1 - (4 - フルオロイソキノリン - 5 - イル) スルホニル - 2 - メチル - 1, 4 - ホモピペラジン塩酸塩・二水和物。

【請求項2】

水分含量が8.80～9.40% (カールフィッシャー法) である請求項1記載の(S) - (-) - 1 - (4 - フルオロイソキノリン - 5 - イル) スルホニル - 2 - メチル - 1, 4 - ホモピペラジン塩酸塩・二水和物。

【請求項3】

粉末X線回折パターンにおいて、回折角度(2 $\theta$ ) 8.660、15.240、17.180、25.100、25.780、26.780、28.100、30.060及び33.200°に特徴的ピークを有する請求項1又は2記載の(S) - (-) - 1 - (4 - フルオロイソキノリン - 5 - イル) スルホニル - 2 - メチル - 1, 4 - ホモピペラジン塩酸塩・二水和物。

【請求項4】

赤外吸収スペクトルにおいて、854、974、1146、1323及び3418 cm<sup>-1</sup>付近に特徴的吸収ピークを有する請求項1～3のいずれか1項記載の(S) - (-) - 1 - (4 - フルオロイソキノリン - 5 - イル) スルホニル - 2 - メチル - 1, 4 - ホモピペラジン塩酸塩・二水和物。

【請求項5】

(S) - (-) - 1 - (4 - フルオロイソキノリン - 5 - イル) スルホニル - 2 - メチル - 1, 4 - ホモピペラジン塩酸塩を50～100 の水に溶解し、次いで親水性有機溶媒を加え、0～30 に冷却することを特徴とする請求項1～4のいずれか1項記載の(S) - (-) - 1 - (4 - フルオロイソキノリン - 5 - イル) スルホニル - 2 - メチル - 1, 4 - ホモピペラジン塩酸塩・二水和物の製造方法。

【請求項6】

水の使用量が、(S) - (-) - 1 - (4 - フルオロイソキノリン - 5 - イル) スルホニル - 2 - メチル - 1, 4 - ホモピペラジン塩酸塩に対して1.0～2.0重量倍である請求項5記載の(S) - (-) - 1 - (4 - フルオロイソキノリン - 5 - イル) スルホニル - 2 - メチル - 1, 4 - ホモピペラジン塩酸塩・二水和物の製造方法。

【請求項7】

水と親水性有機溶媒の重量比率が1:2～1:6である請求項5又は6記載の(S) - (-) - 1 - (4 - フルオロイソキノリン - 5 - イル) スルホニル - 2 - メチル - 1, 4 - ホモピペラジン塩酸塩・二水和物の製造方法。

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/JP2005/021844
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> <b>C07D401/12</b> (2006.01), <b>A61K31/551</b> (2006.01), <b>A61P9/10</b> (2006.01)		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) <b>C07D401/12</b> (2006.01), <b>A61K31/551</b> (2006.01), <b>A61P9/10</b> (2006.01)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2006 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2006 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2006		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 1999/020620 A1 (Nippon Shin'yaku Co., Ltd), 29 April, 1999 (29.04.99), Claims; page 8, 2nd to 1st line from the bottom; pharmaceutical preparation example 1 & AU 9646198 A	8-11 1-7
A	WO 1997/002260 A1 (Asahi Kasei Kogyo Kabushiki Kaisha), 23 January, 1997 (23.01.97), Full text & JP 9-71582 A & JP 2899953 B2 & CN 1183782 A & CN 1080721 B & EP 870767 A1 & EP 870767 B1 & ES 2142065 T3 & US 5942505 A	1-11
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 19 January, 2006 (19.01.06)		Date of mailing of the international search report 31 January, 2006 (31.01.06)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2005/021844

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 9-12573 A2 (Asahi Chemical Industry Co., Ltd.), 14 January, 1997 (14.01.97), Full text & JP 3734531 B2	1-11

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/021844

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 12  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claim 12 pertains to [methods for treatment of the human body by therapy].
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**  
the

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee..
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 2 0 0 5 / 0 2 1 8 4 4	
<b>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))</b> Int.Cl. C07D401/12 (2006.01), A61K31/551 (2006.01), A61P9/10 (2006.01)			
<b>B. 調査を行った分野</b> 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C07D401/12 (2006.01), A61K31/551 (2006.01), A61P9/10 (2006.01)			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2006年 日本国実用新案登録公報 1996-2006年 日本国登録実用新案公報 1994-2006年			
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)			
<b>C. 関連すると認められる文献</b>			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	
X A	WO 1999/020620 A1 (Nippon Shinyaku Co., Ltd) 1999.04.29, 請求 の範囲, 8頁下から2-1行, 製剤例1 & AU 9646198 A	8-11 1-7	
A	WO 1997/002260 A1 (Asahi Kasei Kogyo Kabushiki Kaisha) 1997.01.23, 全文 & JP 9-71582 A & JP 2899953 B2 & CN 1183782 A & CN 1080721 B & EP 870767 A1 & EP 870767 B1 & ES 2142065 T3 & US 5942505 A	1-11	
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー 「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 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「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) 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「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 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「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 「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 「&」同一パテントファミリー文献	
国際調査を完了した日 19.01.2006		国際調査報告の発送日 31.01.2006	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 今村 玲英子 電話番号 03-3581-1101 内線 3492	

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 2 0 0 5 / 0 2 1 8 4 4
C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 9-12573 A2 (旭化成工業株式会社) 1997. 01. 14, 全文 & JP 3734531 B2	1-11

様式PCT/ISA/210 (第1ページの続葉 (2)) (2005年4月)

## フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100117156

弁理士 村田 正樹

(74)代理人 100111028

弁理士 山本 博人

(74)代理人 100101317

弁理士 的場 ひろみ

(72)発明者 大島 武

埼玉県鴻巣市原馬室 3 8 8 0 - 5

(72)発明者 日高 弘義

愛知県名古屋市天白区音聞山 6 0 7 番地

(72)発明者 白土 正三

東京都武蔵村山市残堀 4 - 4 3 - 2

(72)発明者 小野木 和弘

埼玉県入間市扇台 6 - 2 - 7

(72)発明者 小田 敏明

東京都東村山市本町 2 - 1 6 - 1 2 - 3 0 2

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB08 CC36 DD15 EE01

4C086 AA01 AA03 AA04 BC54 GA07 NA03 ZA36 ZB26

(注) この公表は、国際事務局(WIPO)により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願(日本語実用新案登録出願)の国際公開の効果は、特許法第184条の10第1項(実用新案法第48条の13第2項)により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。