

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2021-509906

(P2021-509906A)

(43) 公表日 令和3年4月8日(2021.4.8)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 487/04 (2006.01)	C O 7 D 487/04 1 4 5	4 C O 5 0
A61K 31/5025 (2006.01)	A 6 1 K 31/5025	4 C O 8 6
A61P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 21 頁)

(21) 出願番号	特願2020-537491 (P2020-537491)	(71) 出願人	519352757
(86) (22) 出願日	平成31年1月8日 (2019.1.8)		江▲蘇▼恒瑞医▲薬▼股▲フン▼有限公司
(85) 翻訳文提出日	令和2年7月6日 (2020.7.6)		J I A N G S U H E N G R U I M E D
(86) 国際出願番号	PCT/CN2019/070797		I C I N E C O . , L T D .
(87) 国際公開番号	W02019/137358		中国222047江▲蘇▼省▲リァン▼云
(87) 国際公開日	令和1年7月18日 (2019.7.18)		▲港▼市▲経▼▲済▼技▲術▼▲開▼▲発
(31) 優先権主張番号	201810019736.1		▼区昆▲ルン▼山路7号
(32) 優先日	平成30年1月9日 (2018.1.9)		N O . 7 K U N L U N S H A N R O A
(33) 優先権主張国・地域又は機関	中国 (CN)		D , E C O N O M I C A N D T E C
(31) 優先権主張番号	201811547590.4		H N O L O G I C A L D E V E L O P M
(32) 優先日	平成30年12月18日 (2018.12.18)		E N T Z O N E , L I A N Y U N G A
(33) 優先権主張国・地域又は機関	中国 (CN)	(74) 代理人	110001818
			特許業務法人R&C

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 PARP阻害剤の製造方法およびその中間体

(57) 【要約】

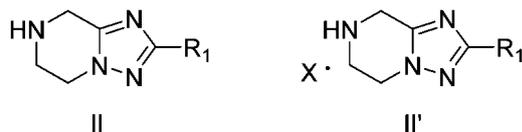
本発明において開示されるのは、ポリADPリボースポリメラーゼ(PARP)阻害剤およびその中間体を調製するための方法である。この方法は高い収率を有し、良好な生成物純度を有し、工業的生産により有利である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I I' で表される化合物の製造方法。

【化 1】



ここで、

R₁ は、水素、アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ベンジル、-C(O)OR₂、-OC(O)R₂、-O(CH₂)_nC(O)OR₂、-(CH₂)_nNR₃R₄、-C(O)R₂、-NH C(O)R₂、-NR₃R₄、-OC(O)NR₃R₄、または-C(O)NR₃R₄ から選択され、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、およびベンジルの各々は、独立して、アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、オキソ、-C(O)OR₂、-OC(O)R₂、-O(CH₂)_nC(O)OR₂、-C(O)R₂、-NH C(O)R₂、-N₃R₄、-OC(O)NR₃R₄、または-C(O)NR₃R₄ から選択される一つ以上の置換基によって置換されていてもよく、

R₂ は、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールから選択され、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールの各々は、独立して、アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボキシル、またはカルボキシレートエステル基から選択される一つ以上の置換基によって置換されていてもよく、

R₃ および R₄ の各々は、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールから独立して選択され、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールの各々は、独立して、アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボキシル、またはカルボキシレートエステル基から選択される一つ以上の置換基によって置換されていてもよく、または、R₃ および R₄ とヘテロシクリルを形成するそれらが結合する窒素原子とが一緒になり、ここで、ヘテロシクリルは、N、O、またはS(O)_m から選択される一つ以上のヘテロ原子を含み、ヘテロシクリルは、アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボキシル、またはカルボキシレートエステル基から選択される一つ以上の置換基によって置換されていてもよく、

m は、0、1 または 2 から選択され、

n は、0、1 または 2 から選択され、

X は、無機酸および有機酸から選択される酸であり、好ましくは塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸、トリフルオロ酢酸、ギ酸、酢酸、スルホン酸、任意に置換されていてもよいアルキルスルホン酸、コハク酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、乳酸、シュウ酸、グルコン酸、フマル酸、マロン酸、およびリンゴ酸、より好ましくは塩酸、リン酸およびマレイン酸、最も好ましくは塩酸であり、

前記方法は、式 I I' で表される化合物と対応する酸とを反応させる工程を含む。

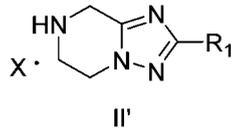
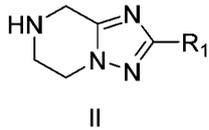
【請求項 2】

R₁ が -CF₃ である請求項 1 に記載の製造方法。

【請求項 3】

式 I I' で表される化合物と対応する酸とを反応させる工程で使用される溶剤が、ジメチルホルムアミド、1-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、ジオキサン、トルエン、ジメチルスルホキシド、ジエチルエーテル、

【化 5】



【請求項 10】

R₁ が -CF₃ である請求項 9 に記載の精製方法。

【請求項 11】

前記溶剤が、ジメチルホルムアミド、1-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、ジオキサソラン、トルエン、ジメチルスルホキシド、ジエチルエーテル、イソプロピルエーテル、メチル tert-ブチルエーテル、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトン、アセトニトリル、メタノール、エタノール、イソプロパノール、および水から選択される 1 種以上の溶剤、好ましくは、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、ジオキサソラン、トルエン、ジメチルスルホキシド、ジエチルエーテル、イソプロピルエーテル、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトン、アセトニトリル、メタノール、エタノール、およびイソプロパノールから選択される 1 種以上の溶剤、である請求項 9 に記載の精製方法。

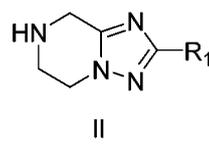
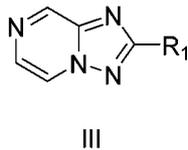
【請求項 12】

式 II で表される化合物と対応する酸とのモル比が 1 : 1 ~ 1 : 10 である請求項 9 に記載の精製方法。

【請求項 13】

式 III で表される化合物の水素化還元反応を行い、式 II で表される化合物を得る工程を含む請求項 9 に記載の精製方法。

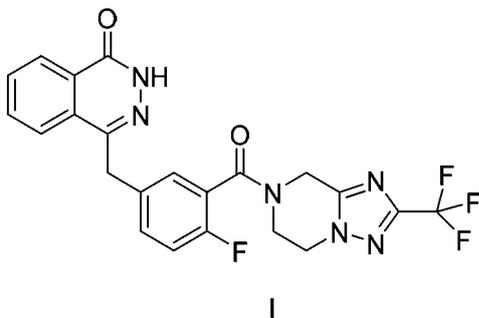
【化 6】



【請求項 14】

請求項 9 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の方法に従って式 II で表される化合物を精製する工程を含む、式 I で表される化合物またはその薬学的に許容される塩の製造方法。

【化 7】



【請求項 15】

R_a が、ヒドロキシル、ハロゲンまたはアルコキシから選択される、式 II で表される化合物を式 IV で表される化合物と反応させる工程を含む請求項 14 に記載の製造方法。

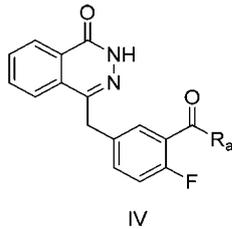
10

20

30

40

【化 8】



【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

本出願は2018年1月9日に出願された中国特許出願第201810019736.1号、および2018年12月18日に出願された中国特許出願第201811547590.4号の利益を主張し、その内容は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

本開示は医薬分野に関し、具体的には、PARP阻害剤およびその中間体の製造方法に関する。

【背景技術】

【0003】

20

近年、わが国におけるがん死亡率は明らかに上昇している。人々の生活と生活の質は、がんで深刻に脅かされた。悪性腫瘍の増殖に対して、従来の化学療法薬または放射線療法による化学療法は毒性が高く、特異度が低い。このように、今日の生命科学において、有効性が高く毒性が低い抗がん剤を開発することは、困難かつ重要なプロジェクトである。科学的研究により、腫瘍細胞は特異的なDNA修復機構を有しており、増殖調節に関連する染色体に対して迅速に応答し、損傷を修復することができ、それによって、いくつかの治療薬の細胞毒性作用からそれらを守り、それらを生存させることができることが示されている。DNA損傷剤の細胞毒性作用はDNA損傷の修復機構を調節することにより、腫瘍細胞特異性を介して改善することができる。ポリアデノシン二リン酸-リボシル化活性を特徴とするPARP (Poly (ADP-ribose) ポリメラーゼ) は、18の核酵素および細胞質酵素のスーパーファミリーを構成する。このようなポリアデノシン二リン酸-リボシル化効果は標的タンパク質の活性およびタンパク質間の相互作用を調節することができ、DNA修復および細胞死を含む多くの基本的な生物学的プロセスを調節する。さらに、これはまた、ゲノム安定性に関連する (D'Amours et al. *Biochem. J.*, 1999, 342, 249 (非特許文献1)) を参照のこと)。DNA損傷修復機構は、腫瘍細胞が化学療法薬および電離放射線治療に対する耐性を発達させる主な機構であることから、PARPは癌治療の新たな方法を探索するための有効な標的であると考えられる。

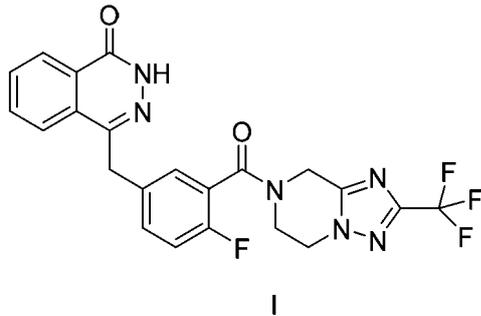
30

【0004】

現在、一連のPARP阻害剤が開示されている。中でも、中国特許出願公開第102686591号明細書 (特許文献1) には、式Iで表される有効なPARP阻害剤およびその製造方法が開示されている。この化合物は、薬効において有意な利点を有する。

40

【化 1】

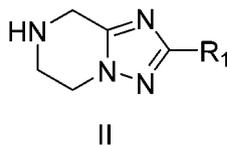


10

【0005】

式 I で表される化合物の製造方法において、式 II で表される化合物を重要な中間体として使用し、中間体の収率および純度は、最終生成物の収率および精製の困難性に直接影響を及ぼした。

【化 2】



【0006】

この中間体のための既存の製造方法は、いくつかの欠点を有する。国際公開第 2004/032836 号（特許文献 2）は、式 II で表される化合物の製造方法を開示している。いくつかの方法において、カラムクロマトグラフィーは、低効率な後処理のために使用され、加えて、得られた式 II の化合物は、除去することが困難であり、最終生成物の反応に導入されて最終生成物の純度に影響を及ぼすいくつかの不純物を、依然として含有する。いくつかの方法において、精製は、イミノ基を BOC で保護し、続いて脱保護することを通して行われたが、この方法は多数の反応工程を有し、収率が低い。さらに、上記の方法は工業生産に使用される場合、反応収率が低く、後処理に時間がかかり、かつコストが高く、さらに、水素化反応に使用されるパラジウム触媒を完全に除去することができず、これは生成物の純度にさらに影響を及ぼす。したがって、式 II で表される化合物を高収率、良好な生成物純度、および簡単な後処理で製造するための工業的方法が緊急に必要とされている。

20

30

【先行技術文献】

【特許文献】

【0007】

【特許文献 1】中国特許出願公開第 102686591 号明細書

【特許文献 2】国際公開第 2004/032836 号

【特許文献 3】国際公開第 2009/025784 号

【非特許文献】

【0008】

【非特許文献 1】D'Amours et al. Biochem. J, 1999, 342, 249.

40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

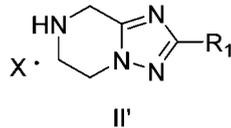
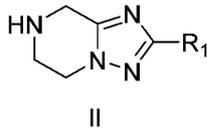
従来技術に存在する欠点を克服するために、本開示の目的は、PARP 阻害剤およびその中間体の新規な製造方法を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0010】

本開示は、式 II' で表される化合物の製造方法を提供する。

【化3】



【0011】

ここで、 R_1 は、水素、アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ベンジル、 $-C(O)OR_2$ 、 $-OC(O)R_2$ 、 $-O(CH_2)_n C(O)OR_2$ 、 $-(CH_2)_n NR_3 R_4$ 、 $-C(O)R_2$ 、 $-NHC(O)R_2$ 、 $-NR_3 R_4$ 、 $-OC(O)NR_3 R_4$ 、または $-C(O)NR_3 R_4$ から選択され、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、およびベンジルの各々は、独立して、アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、オキソ、 $-C(O)OR_2$ 、 $-OC(O)R_2$ 、 $-O(CH_2)_n C(O)OR_2$ 、 $-C(O)R_2$ 、 $-NHC(O)R_2$ 、 $-NR_3 R_4$ 、 $-OC(O)NR_3 R_4$ 、または $-C(O)NR_3 R_4$ から選択される一つ以上の置換基によって置換されていてもよい。

10

【0012】

R_2 は、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールから選択され、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールの各々は、独立して、アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボキシル、またはカルボキシレートエステル基から選択される一つ以上の置換基によって置換されていてもよい。

20

【0013】

R_3 および R_4 の各々は、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールから独立して選択され、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールの各々は、独立して、アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボキシル、またはカルボキシレートエステル基から選択される一つ以上の置換基によって置換されていてもよい。

30

【0014】

または、 R_3 および R_4 とヘテロシクリルを形成するそれらが結合する窒素原子とが一緒になり、ここで、ヘテロシクリルは、N、O、または $S(O)_m$ から選択される一つ以上のヘテロ原子を含み、ヘテロシクリルは、アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボキシル、またはカルボキシレートエステル基から選択される一つ以上の置換基によって置換されていてもよい。

【0015】

m は、0、1または2から選択される。

40

【0016】

n は、0、1または2から選択される。

【0017】

X は酸であり、無機酸または有機酸であってよい。無機酸は、塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸、トリフルオロ酢酸などであってもよく、有機酸は、ギ酸、酢酸、スルホン酸、任意に置換されていてもよいアルキルスルホン酸、コハク酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、乳酸、シュウ酸、グルコン酸、フマル酸、マロン酸、リンゴ酸などであってもよく、好ましくは塩酸、リン酸、およびマレイン酸、より好ましくは塩酸である。

【0018】

この方法は、式IIで表される化合物と、対応する酸とを反応させる工程を含む。

50

【0019】

いくつかの実施形態では、 R_1 は $-CF_3$ である。

【0020】

式 I I で表される化合物を対応する酸と反応させる工程において使用される溶媒は、従来の溶媒、たとえば、ジメチルホルムアミド、1-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、ジオキサソラン、トルエン、ジメチルスルホキシド、ジエチルエーテル、イソプロピルエーテル、メチル *tert*-ブチルエーテル、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトン、アセトニトリル、メタノール、エタノール、イソプロパノール、および水から選択される一つ以上の溶媒、好ましくは、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、ジオキサソラン、トルエン、ジメチルスルホキシド、ジエチルエーテル、イソプロピルエーテル、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトン、アセトニトリル、メタノール、エタノール、およびイソプロパノールから選択される一つ以上の溶媒でありうる。

10

【0021】

式 I I で表される化合物と対応する酸とのモル比は、1 : 1 ~ 1 : 10 でありうる。

【0022】

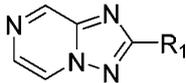
いくつかの実施形態では、式 I I ' で表される化合物を単離することができる。単離方法は、濾過、溶媒除去などの従来の方法でありうる。式 I I ' で表される化合物の単離の前または後に、再結晶、スラリー化、カラムクロマトグラフィーなどのような精製を任意に行うことができる。

20

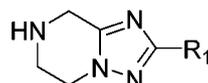
【0023】

いくつかの実施形態において、上記方法は、式 I I I で表される化合物の水素化還元反応を実施して、式 I I で表される化合物を得る工程を含む。

【化4】



III



II

【0024】

式 I I I で表される化合物の水素化還元反応を行って式 I I で表される化合物を得る工程で使用される溶媒は、ジメチルホルムアミド、1-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、ジオキサソラン、トルエン、ジメチルスルホキシド、ジエチルエーテル、イソプロピルエーテル、メチル *tert*-ブチルエーテル、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトン、アセトニトリル、メタノール、エタノール、イソプロパノール、および水から選択される1種以上の溶媒、好ましくは、メタノール、エタノールおよびイソプロパノールから選択される1種以上の溶媒などの従来の溶媒でありうる。

30

【0025】

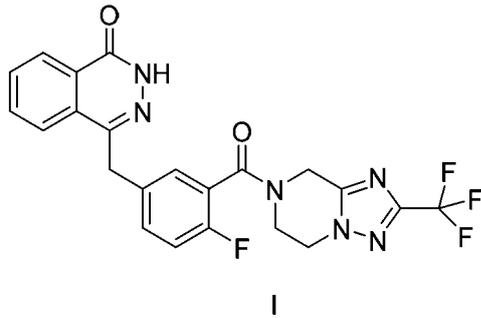
水素化還元反応は、好ましくは触媒の存在下で実施され、触媒は、パラジウム含有触媒、たとえばパラジウム炭素でありうる。

40

【0026】

本開示はまた、式 I で表される化合物またはその薬学的に許容される塩の製造方法を提供し、この方法は、本明細書に記載の式 I I ' で表される化合物の製造方法の工程を含む。

【化5】

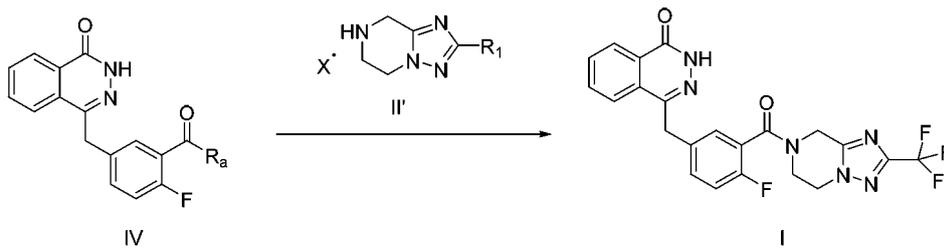


10

【0027】

いくつかの実施形態では、この方法は、式 I I' で表される化合物を式 I V で表される化合物と反応させるステップを含む。

【化6】



20

式中、 R_a は、ヒドロキシル、ハロゲンまたはアルコキシから選択される。

【0028】

また、本開示は式 I I' で表される化合物の精製方法であって、式 I I' で表される化合物と対応する酸との反応を行い、式 I I' で表される化合物を得て、式 I I' で表される化合物を単離し、式 I I' で表される化合物を式 I I' で表される化合物に変換することを特徴とする式 I I' で表される化合物の精製方法を提供する。

【0029】

いくつかの実施形態では、 R_1 は、 $-CF_3$ である。

【0030】

使用される溶媒は通常の溶媒、たとえば、ジメチルホルムアミド、1-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、ジオキサン、トルエン、ジメチルスルホキシド、ジエチルエーテル、イソプロピルエーテル、メチル tert-ブチルエーテル、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトン、アセトニトリル、メタノール、エタノール、イソプロパノール、および水から選択される1種以上の溶媒、好ましくは、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、ジオキサン、トルエン、ジメチルスルホキシド、ジエチルエーテル、イソプロピルエーテル、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトン、アセトニトリル、メタノール、エタノール、およびイソプロパノールから選択される1種以上の溶媒でありうる。

30

【0031】

式 I I' で表される化合物と対応する酸とのモル比は、1 : 1 ~ 1 : 10 でありうる。

40

【0032】

単離方法は、濾過、溶媒除去などの従来の方法でありうる。式 I I' で表される化合物を単離する前または後に、再結晶、スラリー化、カラムクロマトグラフィーなどの精製を任意に行うことができる。

【0033】

変換方法は常法であってよく、たとえば、式 I I' で表される化合物と塩基とを反応させる。塩基は、無機塩基または有機塩基であってよく、たとえば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化アンモニウムなどでありうる。

【0034】

50

いくつかの実施形態において、式 I I で表される化合物は、式 I I I で表される化合物の水素化還元反応から得られる。

【 0 0 3 5 】

本開示はまた、式 I で表される化合物またはその薬学的に許容される塩の製造方法であって、本明細書に記載される式 I I で表される化合物の精製方法の工程を含む方法を提供する。

【 0 0 3 6 】

いくつかの実施形態では本方法が式 I I で表される化合物を式 I V で表される化合物と反応させる工程を含み、式中、 R_a は、ヒドロキシル、ハロゲンまたはアルコキシから選択される。

10

【 0 0 3 7 】

本開示の P A R P 阻害剤中間体の製造方法において、驚くべきことに、塩形成精製方法を採用することにより、反応収率および純度が大幅に向上し、製造工程における生成物処理時間が短縮され、製造効率が大幅に向上する。塩を形成した後の中間体は固形であり、再結晶やスラリー化などの常法により精製してその純度を向上させ、最終生成物への反応に由来する不純物の導入を効果的に防止することができるように、適当な溶解性を有するため、最終生成物の反応や精製に利点がある。

【 0 0 3 8 】

そうでないと記載されていない限り、明細書および特許請求の範囲で使用される用語は、以下に述べる意味を有している。

20

【 0 0 3 9 】

用語「アルキル」は、1～20個の炭素原子を含む直鎖または分枝鎖基である飽和脂肪族炭化水素基、好ましくは1～12個の炭素原子を含むアルキルを指す。制限のない例としては、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*sec*-ブチル、*n*-ペンチル、1,1-ジメチルプロピル、1,2-ジメチルプロピル、2,2-ジメチルプロピル、1-エチルプロピル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、*n*-ヘキシル、1-エチル-2-メチルプロピル、1,1,2-トリメチルプロピル、1,1-ジメチルブチル、1,2-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、1,3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、2,3-ジメチルブチル、*n*-ヘプチル、2-メチルヘキシル、3-メチルヘキシル、4-メチルヘキシル、5-メチルヘキシル、2,3-ジメチルペンチル、2,4-ジメチルペンチル、2,2-ジメチルペンチル、3,3-ジメチルペンチル、2-エチルペンチル、3-エチルペンチル、*n*-オクチル、2,3-ジメチルヘキシル、2,4-ジメチルヘキシル、2,5-ジメチルヘキシル、2,2-ジメチルヘキシル、3,3-ジメチルヘキシル、4,4-ジメチルヘキシル、2-エチルヘキシル、3-エチルヘキシル、4-エチルヘキシル、2-メチル-2-エチルペンチル、2-メチル-3-エチルペンチル、*n*-ノニル、2-メチル-2-エチルヘキシル、2-メチル-3-エチルヘキシル、2,2-ジエチルペンチル、*n*-デシル、3,3-ジエチルヘキシル、2,2-ジエチルヘキシル、およびそれらの種々の枝分かれした異性体が含まれる。アルキルは、より好ましくは1～6個の炭素原子を含む低級アルキルであり、非限定的な例としては、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*sec*-ブチル、*n*-ペンチル、1,1-ジメチルプロピル、1,2-ジメチルプロピル、2,2-ジメチルプロピル、1-エチルプロピル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、*n*-ヘキシル、1-エチル-2-メチルプロピル、1,1,2-トリメチルプロピル、1,1-ジメチルブチル、1,2-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、1,3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、2,3-ジメチルブチルなどが挙げられる。アルキルは、置換されていても置換されていなくてもよく、アルキルが置換されている場合、置換基は任意の利用可能な結合部位で置換されていてもよく、置換基は、好ましくは、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、ハロゲ

30

40

50

ン、メルカプト、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルコキシ、ヘテロシクロアルコキシ、シクロアルキルチオ、ヘテロシクロアルキルチオ、オキソ、カルボキシル、およびカルボキシレートエステル基から独立して選択される一つ以上の基である。

【0040】

用語「シクロアルキル」は、3～20個の炭素原子、好ましくは3～12個の炭素原子、より好ましくは3～6個の炭素原子を含む、飽和または部分不飽和の単環式または多環式炭化水素置換基を指す。単環式シクロアルキルの非限定的な例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプチル、シクロヘプタトリエニル、シクロオクチルなどが含まれる。多環式シクロアルキルは、スピロ環、縮合環または架橋環を含むシクロアルキルを含む。

10

【0041】

用語「ヘテロシクリル」は、3～20個の環原子を含む飽和または部分不飽和単環式または多環式炭化水素置換基を指し、ここで、1個以上の環原子は、N、OおよびS(O)_m（式中、mは0～2の整数である。）から選択されるヘテロ原子であるが、-O-O-、-O-S-または-S-S-を環中に含まず、残りの環原子は炭素原子である。好ましくは、ヘテロシクリルが、1～4個の原子がヘテロ原子である3～12個の環原子を含有し、より好ましくはヘテロシクリルが3～6個の環原子を含有する。単環式ヘテロシクリルの非限定的な例としては、ピロリジニル、イミダゾリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ジヒドロイミダゾリル、ジヒドロフリル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピロリル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ホモピペラジニルなどが挙げられ、好ましくはピペリジニルまたはピロリジニルが挙げられる。多環式ヘテロシクリルは、スピロ環、縮合環または架橋環を含むヘテロシクリルを含む。

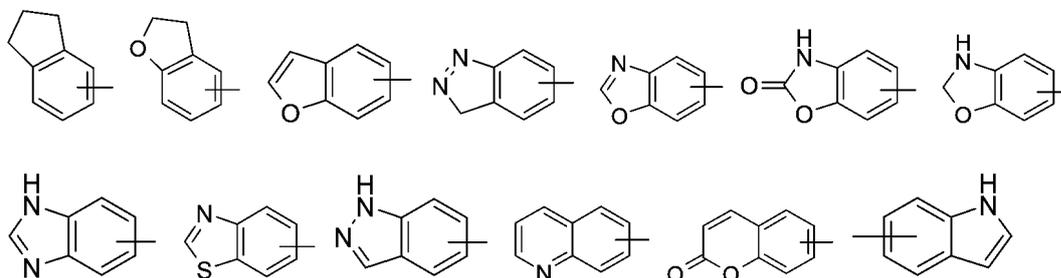
20

【0042】

用語「アリール」は、共役電子系を有する6～14員全炭素単環または縮合多環（すなわち、環は隣接する炭素原子対を共有する。）、好ましくは6～10員アリール、たとえばフェニルおよびナフチル、を指す。アリール環は、ヘテロアリール環、ヘテロシクリル環またはシクロアルキル環に縮合することができ、親構造に連結された環はアリール環であり、アリールの非限定的な例には以下が含まれる。

30

【化7】



40

【0043】

アリールは、置換されていて置換されていなくてもよく、置換されている場合、置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、ハロゲン、メルカプト、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルコキシ、ヘテロシクロアルコキシ、シクロアルキルチオ、ヘテロシクロアルキルチオ、カルボキシル、およびカルボキシレートエステル基から独立して選択される1個以上の基、好ましくはフェニルである。

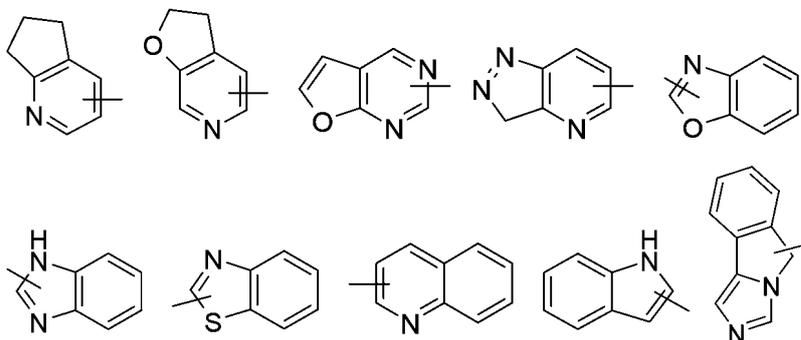
【0044】

用語「ヘテロアリール」は、O、SおよびNから選択される1～4個のヘテロ原子を含む5～14員ヘテロ芳香族系をいう。ヘテロアリールは、好ましくは5～12員ヘテロア

50

リール、たとえばイミダゾリル、フリル、チエニル、チアゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、ピロリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、チアジアゾリル、ピラジニルなどであり、好ましくはイミダゾリル、ピラゾリル、ピリミジニルまたはチアゾリルであり、より好ましくはピラゾリルまたはチアゾリルである。ヘテロアリール環はアリール環、ヘテロシクリル環またはシクロアルキル環に縮合することができ、親構造に連結された環はヘテロアリール環であり、ヘテロアリールの非限定的な例には以下が含まれる。

【化 8】



10

【0045】

ヘテロアリールは、置換されていて置換されていなくてもよく、置換されている場合、置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、ハロゲン、メルカプト、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルコキシ、ヘテロシクロアルコキシ、シクロアルキルチオ、ヘテロシクロアルキルチオ、カルボキシル、およびカルボキシレートエステル基から独立して選択される1個以上の基であることが好ましい。

20

【0046】

用語「アルコキシ」は、 $-O-$ (アルキル) または $-O-$ (非置換シクロアルキル) を指し、ここでアルキルは上で定義した通りである。アルコキシの非限定的な例には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシが含まれる。アルコキシは、置換されていて置換されていなくてもよく、置換されている場合、置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、ハロゲン、メルカプト、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルコキシ、ヘテロシクロアルコキシ、シクロアルキルチオ、ヘテロシクロアルキルチオ、カルボキシル、およびカルボキシレートエステル基から独立して選択される1個以上の基であることが好ましい。

30

【0047】

用語「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を指す。

【0048】

用語「ヒドロキシル」は、 $-OH$ 基を指す。

【0049】

用語「アミノ」は、 $-NH_2$ を指す。

40

【0050】

用語「シアノ」は、 $-CN$ を指す。

【0051】

用語「ニトロ」は、 $-NO_2$ を指す。

【0052】

用語「ベンジル」は、 $-CH_2-$ フェニルを指す。

【0053】

用語「オキシ」は、 $=O$ を指す。

【0054】

用語「カルボキシル」は、 $-C(O)OH$ を指す。

50

【0055】

用語「カルボキシレートエステル」は、 $-C(O)O$ (アルキル) または $-C(O)O$ (シクロアルキル) を指す。

【0056】

「任意の」または「任意に」は後に記載される事象または状況が起こりうるが、起こる必要はなく、そのような記載は事象または状況が起こるか起こらない状況を含むことを意味する。たとえば、「アルキルによって任意に置換されたヘテロシクリル」はアルキルが存在することができるが、存在する必要はないことを意味し、そのような記載は、ヘテロシクリルがアルキルによって置換されている状況およびヘテロシクリルがアルキルによって置換されていない状況を含む。

10

【0057】

本開示の化合物の化学構造において、直線で表される結合は立体配置を特定しない、すなわち、化学構造中に立体配置異性が存在する場合、直線で表される結合は破線で表される結合または楔線で表される結合であってもよく、あるいは破線および楔線で表される結合の両方の立体配置を含んでもよい。

【発明を実施するための形態】

【0058】

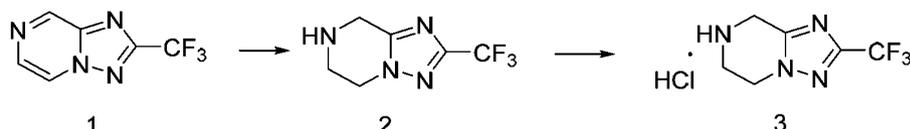
以下では、当業者が本開示をより完全に理解することができるように、特定の実施形態を用いて本開示を詳細に説明する。特定の実施形態は本開示の技術的解決策を例示することのみを意図しているが、本開示はそれに限定されない。

20

【0059】

実施例 1

【化 9】



【0060】

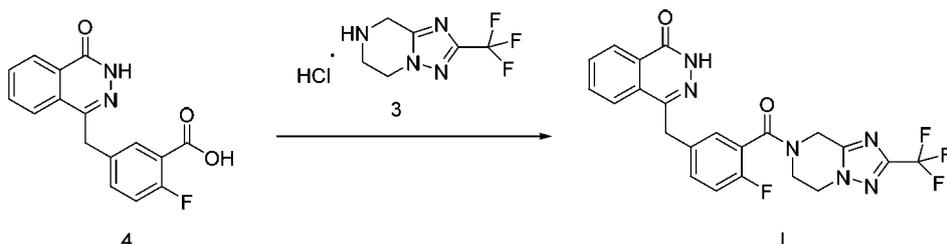
反応器に 5.0 kg の化合物 1、250 g の 10% パラジウム炭素および 80 L のメタノールを添加し、水素化反応を 0.4 MPa、25 で 24 時間行った。パラジウム炭素を濾過により除去し、フィルターケーキをメタノールで洗浄した。ろ液を集め、減圧下で蒸発乾固し、得られた濃縮物に酢酸エチル 20 L を加えた。固体を攪拌して溶解した後、混合物を氷水浴中で 0 に冷却し、酢酸エチル中の 4 M 塩化水素で pH 2 ~ 3 に調整し、攪拌し、濾過した。フィルターケーキを 20 L の酢酸エチルで、室温で 3 ~ 4 時間スラリー化した。混合物を濾過し、フィルターケーキを真空下 45 で 6 ~ 8 時間乾燥させて、5.5 kg の化合物 3 を固体として 91.7% の収率および 99.69% の HPLC 純度で得た。

30

【0061】

実施例 2

【化 10】



40

【0062】

特許文献 1 における実施形態 19 の方法に従って、得られた化合物 3 の 2 g および化合物 4 の 2.79 g を反応させて、式 I で表される化合物 3.6 g を収率 87.8% で得た

50

。

【0063】

実施例3

室温で、2.0 gの化合物2（国際公開第2009/025784号（特許文献3）に開示された方法に従って調製された。）を30 mLのイソプロパノールに溶解し、続いて、攪拌しながらpHを3に調整するために濃硫酸を滴下した。得られた混合物を室温で攪拌したが、固体は沈殿しなかった。次に、混合物を150 mLのn-ヘキサンに注ぎ、さらに室温で攪拌した。固体は沈殿せず、固体形態の化合物2の硫酸塩は得られなかった。

【0064】

実施例4

室温で、1.11 gの化合物2を10 mLのイソプロパノールに溶解し、続いて15%リン酸/イソプロパノール溶液を滴下して、攪拌しながらpHを3に調整した。得られた混合物を室温で攪拌し、濾過した。フィルターケーキをイソプロパノールで洗浄し、真空下で乾燥させて、固体形態の化合物2のリン酸塩1.46 gを得た。収率87.1%およびHPLC純度99.72%であった。

10

【0065】

実施例5

室温で、1.28 gの化合物2を10 mLのイソプロパノールに溶解し、続いて20%酢酸/イソプロパノール溶液を滴下して、攪拌しながらpHを3に調整した。得られた混合物を室温で攪拌したが、固体は沈殿しなかった。混合物を100 mLのn-ヘキサンに注ぎ、さらに室温で攪拌した。固体は沈殿せず、固体形態の化合物2の酢酸塩は得られなかった。

20

【0066】

実施例6

室温で、1.05 gの化合物2を10 mLのイソプロパノールに溶解し、続いて15%クエン酸/イソプロパノール溶液を滴下し、攪拌しながらpHを3に調整した。得られた混合物を室温で攪拌したが、固体は沈殿しなかった。混合物を100 mLのn-ヘキサンに注ぎ、さらに室温で攪拌した。固体は析出せず、固体状の化合物2のクエン酸塩は得られなかった。

【0067】

実施例7

室温で、1.12 gの化合物2を10 mLのイソプロパノールに溶解し、続いて0.74 gのマレイン酸を攪拌しながら添加した。得られた混合物を室温で攪拌し、濾過した。濾過ケーキをイソプロパノールで洗浄し、真空下で乾燥させて、1.51 gの固体形態の化合物2のマレイン酸塩を収率84.6%で得た。

30

【0068】

本開示は、その特定の実施形態に従って説明されてきたので、特定の修正および同等の変形は当業者には明らかであり、本開示の範囲内に含まれる。

【 国际调查报告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CN2019/070797
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D 487/04(2006.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) DWPI, CNABS, VEN, CNKI, REISTRY, CASREACT: 中间体, 纯化, 胺, 成盐, intermediates, purification, purify, salt, amine		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 102686591 A (SHANGHAI HENGRUI MEDICINE CO., LTD. ET AL.) 19 September 2012 (2012-09-19) see description, paragraphs 0099-0106, and embodiment 1	1-5, 7-12, 14, 15
Y	CN 102686591 A (SHANGHAI HENGRUI MEDICINE CO., LTD. ET AL.) 19 September 2012 (2012-09-19) see description, paragraphs 0099-0106, and embodiment 1	6, 13
Y	WO 2004032836 A2 (MERCK & CO., INC. ET AL.) 22 April 2004 (2004-04-22) see description, p. 32, Scheme 2, and pp. 47-48, step D	6, 13
Y	WO 2009025784 A1 (MERCK & CO., INC. ET AL.) 26 February 2009 (2009-02-26) see description, p. 44, lines 9-15	6, 13
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" 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 28 February 2019		Date of mailing of the international search report 25 March 2019
Name and mailing address of the ISA/CN State Intellectual Property Office of the P. R. China (ISA/CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088 China Facsimile No. (86-10)62019451		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/070797

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)		
CN 102686591 A	19 September 2012	KR 101829940 B1	19 February 2018		
		US 9566277 B2	14 February 2017		
		PL 2604610 T3	30 November 2016		
		US 2016151367 A1	02 June 2016		
		WO 2012019427 A1	16 February 2012		
		EP 2604610 A1	19 June 2013		
		JP 5808408 B2	10 November 2015		
		AU 2011288876 B2	21 August 2014		
		PT 2604610 T	13 July 2016		
		ES 2582315 T3	12 September 2016		
		HK 1174030 A1	19 September 2014		
		CA 2806324 A1	16 February 2012		
		KR 20130110149 A	08 October 2013		
		JP 2013535491 A	12 September 2013		
		HU E029275 T2	28 February 2017		
		EP 2604610 B1	11 May 2016		
		AU 2011288876 A1	31 January 2013		
		CN 102686591 B	19 March 2014		
		WO 2012019427 A8	10 May 2012		
		AU 2011288876 A2	21 February 2013		
		UA 1111161 C2	11 April 2016		
		US 9273052 B2	01 March 2016		
		EP 2604610 A4	25 December 2013		
		BR 112013002220 A2	24 May 2016		
		RU 2013106754 A	20 September 2014		
		RU 2564527 C2	10 October 2015		
		CN 102372716 A	14 March 2012		
		US 2013131068 A1	23 May 2013		
		WO 2004032836 A2	22 April 2004	WO 2004032836 A3	10 June 2004
				EP 1554280 B1	15 August 2007
				DE 60315687 T2	05 June 2008
				JP 2006504732 A	09 February 2006
				EP 1554280 A4	05 July 2006
		AU 2003275404 A1	04 May 2004		
		JP 4491346 B2	30 June 2010		
		AT 370141 T	15 September 2007		
		ES 2291680 T3	01 March 2008		
		DE 60315687 D1	27 September 2007		
		EP 1554280 A2	20 July 2005		
		CA 2499586 A1	22 April 2004		
		US 7390809 B2	24 June 2008		
		US 2006014953 A1	19 January 2006		
WO 2009025784 A1	26 February 2009	EP 2190428 A4	29 February 2012		
		AU 2008289573 B2	16 May 2013		
		JP 5313246 B2	09 October 2013		
		CA 2696211 C	26 May 2015		
		AU 2008289573 A1	26 February 2009		
		JP 2010536853 A	02 December 2010		
		EP 2190428 A1	02 June 2010		
		US 8653059 B2	18 February 2014		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2019/070797

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		US 2011224195 A1	15 September 2011
		CA 2696211 A1	26 February 2009

国际检索报告		国际申请号 PCT/CN2019/070797
A. 主题的分类 C07D 487/04(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类		
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) C07D 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) DWPI, CNABS, VEN, CNKI, REISTRY, CASREACT: 中间体, 纯化, 胺, 成盐, intermediates, purification, purify, salt, amine		
C. 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	CN 102686591 A (上海恒瑞医药有限公司等) 2012年 9月 19日 (2012-09-19) 参见说明书第0099-0106段、实施例1	1-5、7-12、14-15
Y	CN 102686591 A (上海恒瑞医药有限公司等) 2012年 9月 19日 (2012-09-19) 参见说明书第0099-0106段、实施例1	6、13
Y	WO 2004032836 A2 (MERCK & CO., INC. 等) 2004年 4月 22日 (2004-04-22) 参见说明书第32页Scheme2、第47-48页步骤D	6、13
Y	WO 2009025784 A1 (MERCK & CO., INC. 等) 2009年 2月 26日 (2009-02-26) 参见说明书第44页第9-15行	6、13
<input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期 2019年 2月 28日		国际检索报告邮寄日期 2019年 3月 25日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局 (ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451		受权官员 李雪莹 电话号码 86-(010)-62084372

表 PCT/ISA/210 (第2页) (2015年1月)

国际检索报告 关于同族专利的信息				国际申请号 PCT/CN2019/070797			
检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	102686591	A	2012年 9月 19日	KR	101829940	B1	2018年 2月 19日
				US	9566277	B2	2017年 2月 14日
				PL	2604610	T3	2016年 11月 30日
				US	2016151367	A1	2016年 6月 2日
				WO	2012019427	A1	2012年 2月 16日
				EP	2604610	A1	2013年 6月 19日
				JP	5808408	B2	2015年 11月 10日
				AU	2011288876	B2	2014年 8月 21日
				PT	2604610	T	2016年 7月 13日
				ES	2582315	T3	2016年 9月 12日
				HK	1174030	A1	2014年 9月 19日
				CA	2806324	A1	2012年 2月 16日
				KR	20130110149	A	2013年 10月 8日
				JP	2013535491	A	2013年 9月 12日
				HU	E029275	T2	2017年 2月 28日
				EP	2604610	B1	2016年 5月 11日
				AU	2011288876	A1	2013年 1月 31日
				CN	102686591	B	2014年 3月 19日
				WO	2012019427	A8	2012年 5月 10日
				AU	2011288876	A2	2013年 2月 21日
				UA	111161	C2	2016年 4月 11日
				US	9273052	B2	2016年 3月 1日
				EP	2604610	A4	2013年 12月 25日
				BR	112013002220	A2	2016年 5月 24日
				RU	2013106754	A	2014年 9月 20日
				RU	2564527	C2	2015年 10月 10日
				CN	102372716	A	2012年 3月 14日
				US	2013131068	A1	2013年 5月 23日
WO	2004032836	A2	2004年 4月 22日	WO	2004032836	A3	2004年 6月 10日
				EP	1554280	B1	2007年 8月 15日
				DE	60315687	T2	2008年 6月 5日
				JP	2006504732	A	2006年 2月 9日
				EP	1554280	A4	2006年 7月 5日
				AU	2003275404	A1	2004年 5月 4日
				JP	4491346	B2	2010年 6月 30日
				AT	370141	T	2007年 9月 15日
				ES	2291680	T3	2008年 3月 1日
				DE	60315687	D1	2007年 9月 27日
				EP	1554280	A2	2005年 7月 20日
				CA	2499586	A1	2004年 4月 22日
				US	7390809	B2	2008年 6月 24日
				US	2006014953	A1	2006年 1月 19日
WO	2009025784	A1	2009年 2月 26日	EP	2190428	A4	2012年 2月 29日
				AU	2008289573	B2	2013年 5月 16日
				JP	5313246	B2	2013年 10月 9日
				CA	2696211	C	2015年 5月 26日
				AU	2008289573	A1	2009年 2月 26日
				JP	2010536853	A	2010年 12月 2日
				EP	2190428	A1	2010年 6月 2日
				US	8653059	B2	2014年 2月 18日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2019/070797

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
		US	2011224195	A1	2011年 9月 15日
		CA	2696211	A1	2009年 2月 26日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)

フロントページの続き

(81)指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(72)発明者 李文海

中国 2 2 2 0 4 7 江 蘇 省 リア ン 云 港 市 経 済 技 術 開 発 区 昆 山 路 7 号

(72)発明者 張英杰

中国 2 2 2 0 4 7 江 蘇 省 リア ン 云 港 市 経 済 技 術 開 発 区 昆 山 路 7 号

Fターム(参考) 4C050 AA01 BB06 CC08 EE04 FF02 GG01 HH04
4C086 AA01 AA02 AA04 CB05 MA01 MA04 ZB26