

(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2017-508775
(P2017-508775A)

(43) 公表日 平成29年3月30日(2017.3.30)

(51) Int.Cl. F 1 テーマコード (参考)
C 0 7 D 4 7 1 / 0 8 (2006.01) C O 7 D 4 7 1 / 0 8 4 C O 6 5

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 25 頁)

(21) 出願番号 特願2016-559202 (P2016-559202)
(86) (22) 出願日 平成27年3月12日 (2015. 3. 12)
(85) 翻訳文提出日 平成28年11月24日 (2016. 11. 24)
(86) 国際出願番号 PCT/IB2015/051797
(87) 国際公開番号 W02015/150941
(87) 国際公開日 平成27年10月8日 (2015. 10. 8)
(31) 優先権主張番号 1192/MUM/2014
(32) 優先日 平成26年3月29日 (2014. 3. 29)
(33) 優先権主張国 インド (IN)

(71) 出願人 506224012
ウォックハート リミテッド
インド マハラシュトラ 4 3 1 2 1 0
アウランガバッド チカルタナ エムアイ
ディーシー インダストリアル エリア
ディー-4
(74) 代理人 100120891
弁理士 林 一好
(74) 代理人 100165157
弁理士 芝 哲央
(74) 代理人 100126000
弁理士 岩池 満

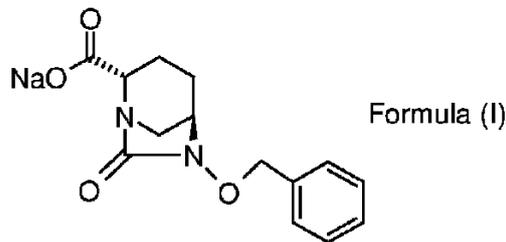
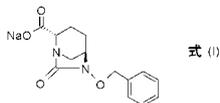
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ナトリウム (2 S, 5 R) - 6 - (ベンジルオキシ) - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 2 - カルボキシレート を調製する方法

(57) 【要約】

式 (I) の化合物を調製する方法が開示される。

【化 1】



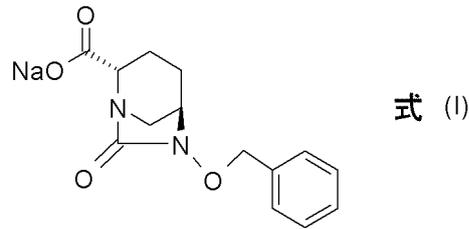
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物

【化 1】

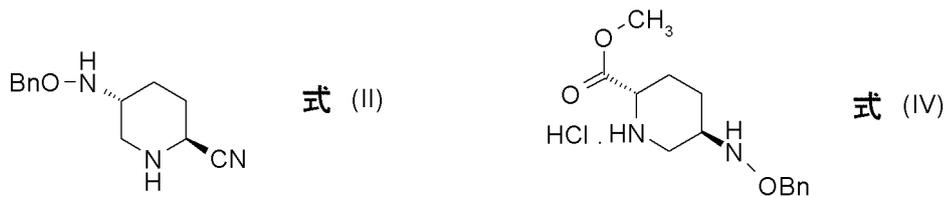


10

を調製する方法であって、前記方法は、

(a) 式 (I I) の化合物を式 (I V) の化合物に変換する工程と、

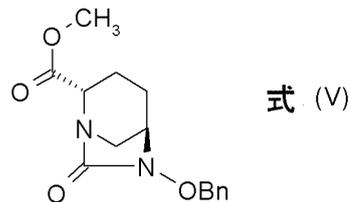
【化 2】



20

(b) 式 (I V) の化合物を環化して式 (V) の化合物

【化 3】



を得る工程と、

(c) 式 (V) の化合物を式 (I) の化合物に変換する工程と

30

を含む、方法。

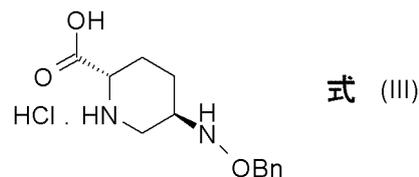
【請求項 2】

式 (I V) の化合物が、メタノールの存在下で式 (I I) の化合物をクロロトリメチルシランで処理することによって得られる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

式 (I V) の化合物が、式 (I I) の化合物を式 (I I I) の化合物

【化 4】



40

に変換し、続いてクロロトリメチルシランで処理することによって得られる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

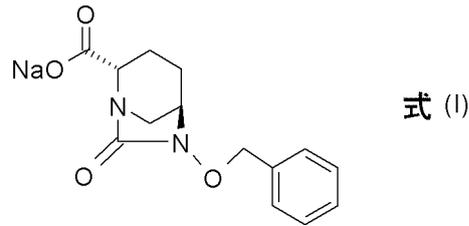
式 (I I) の化合物を塩酸の存在下で式 (I I I) の化合物に変換する、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

式 (I) の化合物

50

【化 5】

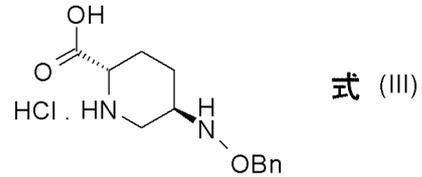
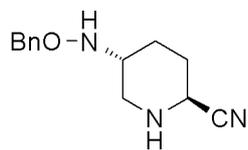


を調製する方法であって、前記方法は、

(a) 式 (II) の化合物を加水分解して式 (III) の化合物を得る工程と、

10

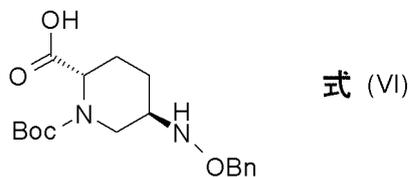
【化 6】



(b) 式 (III) の化合物を二炭酸ジ - tert - ブチルと反応させて式 (VI) の化合物

20

【化 7】

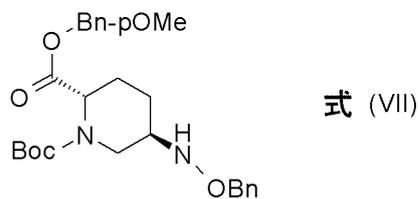


を得る工程と、

(c) 式 (VI) の化合物を 4 - メトキシベンジルアルコールと反応させて式 (VII) の化合物

30

【化 8】

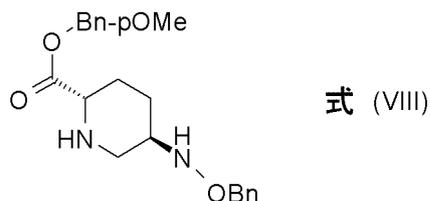


を得る工程と、

(d) 式 (VII) の化合物を加水分解して式 (VIII) の化合物

40

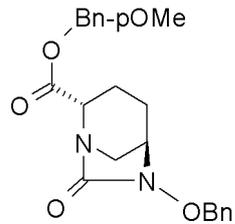
【化 9】



を得る工程と、

(e) 式 (VIII) の化合物を環化して式 (IX) の化合物

【化 1 0】



式 (IX)

を得る工程と、

(f) 式 (IX) の化合物を式 (I) の化合物に変換する工程とを含む、方法。

10

【請求項 6】

式 (VII) の化合物が、カルボン酸基活性化剤の存在下で式 (VI) の化合物を 4 - メトキシベンジルアルコールと反応させることによって得られる、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

カルボン酸基活性化剤が、1 - エチル - 3 - (3 - メチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール、ジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾールまたはそれらの混合物からなる群から選択される、請求項 6 に記載の方法。

20

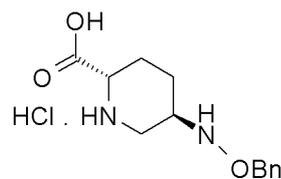
【請求項 8】

環化が、トリホスゲン、トリエチルアミンおよび 4 - ジメチルアミノピリジンの存在下で実施される、請求項 1 または 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

式 (III) の化合物。

【化 1 1】



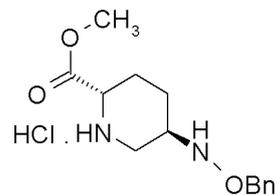
式 (III)

30

【請求項 10】

式 (IV) の化合物。

【化 1 2】



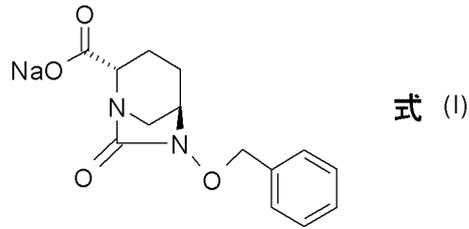
式 (IV)

40

【請求項 11】

式 (I) の化合物

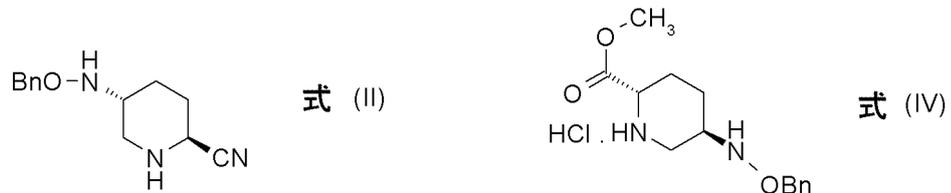
【化 1 3】



を調製する方法であって、前記方法は、

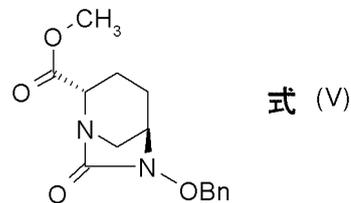
(a) メタノールの存在下で式 (I I) の化合物をクロロトリメチルシランと反応させて式 (I V) の化合物を得る工程と、

【化 1 4】



(b) トリホスゲン、トリエチルアミンおよび 4 - ジメチルアミノピリジンの存在下で式 (I V) の化合物を環化して式 (V) の化合物

【化 1 5】



を得る工程と、

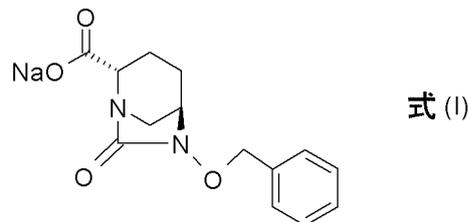
(c) 式 (V) の化合物を水酸化リチウム-水和物で処理し、続いてナトリウム塩を形成して式 (I) の化合物を得る工程と

を含む、方法。

【請求項 1 2】

式 (I) の化合物

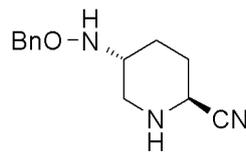
【化 1 6】



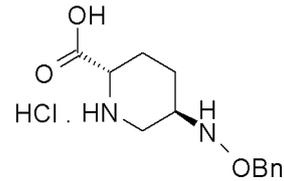
を調製する方法であって、前記方法は、

(a) 塩酸の存在下で式 (I I) の化合物を加水分解して式 (I I I) の化合物を得る工程と、

【化 17】



式 (II)

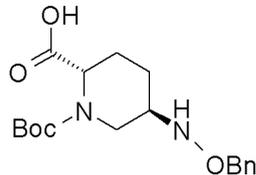


式 (III)

(b) 塩基の存在下で式 (III) の化合物を二炭酸ジ - tert - ブチルと反応させて式 (VI) の化合物

【化 18】

10



式 (VI)

を得る工程と、

(c) 1 - エチル - 3 - (3 - メチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩および 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾールの存在下で式 (VI) の化合物を 4 - メトキシベンジルアルコールと反応させて式 (VII) の化合物

20

【化 19】



式 (VII)

を得る工程と、

(d) 塩酸の存在下で式 (VII) の化合物を加水分解して式 (VIII) の化合物

【化 20】

30



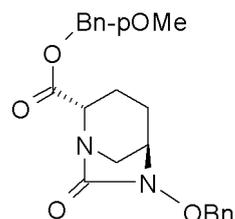
式 (VIII)

を得る工程と、

(e) トリホスゲン、トリエチルアミンおよび 4 - ジメチルアミノピリジンの存在下で式 (VIII) の化合物を環化して式 (IX) の化合物

【化 21】

40



式 (IX)

を得る工程と、

(f) 式 (IX) の化合物をトリフルオロ酢酸で処理し、続いてナトリウム塩を形成して式 (I) の化合物を得る工程と

50

を含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連特許出願

本出願は、2014年3月29日に提出されたインド特許出願第1192/MUM/2014号に対する優先権を主張し、その開示は本明細書に完全に再記載されているかのようにその全体が参照により本明細書に援用される。

【0002】

発明の分野

本発明は、ナトリウム(2S, 5R)-6-(ベンジルオキシ)-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクタン-2-カルボキシレートを開発する方法に関する。

10

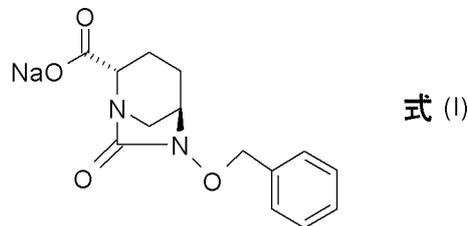
【背景技術】

【0003】

化学的にナトリウム(2S, 5R)-6-(ベンジルオキシ)-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクタン-2-カルボキシレートとして知られている式(I)の化合物は、いくつかの抗菌化合物の合成における中間体として使用でき、特許文献1に開示されている。本発明は式(I)の化合物を開発する方法を開示する。

【化1】

20



【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

【特許文献1】PCT国際特許出願番号PCT/IB2013/059264

30

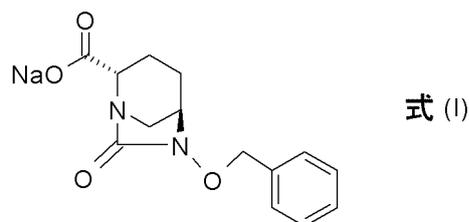
【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0005】

一つの一般的な態様において、式(I)の化合物

【化2】

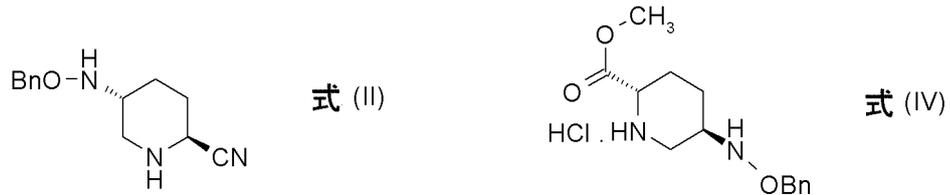


40

を開発する方法であって、前記方法は、

(a) 式(II)の化合物を式(IV)の化合物に変換する工程と、

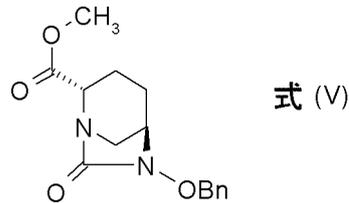
【化 3】



(b) 式 (IV) の化合物を環化して式 (V) の化合物

【化 4】

10



を得る工程と、

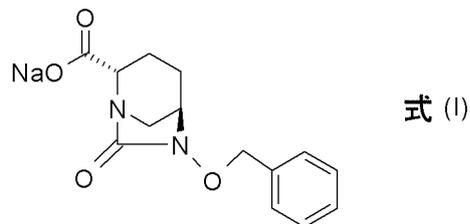
(c) 式 (V) の化合物を式 (I) の化合物に変換する工程とを含む、方法が提供される。

20

【0006】

別の一般的態様において、式 (I) の化合物

【化 5】

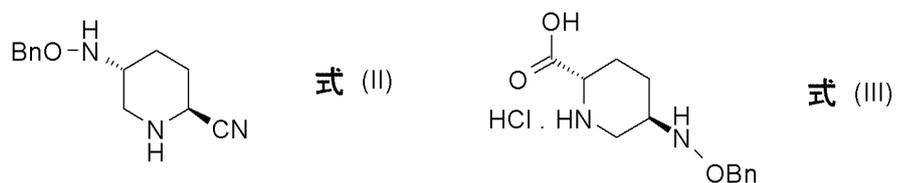


30

を調製する方法であって、前記方法は、

(a) 式 (II) の化合物を加水分解して式 (III) の化合物を得る工程と、

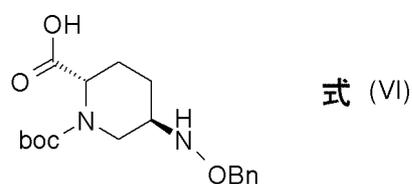
【化 6】



(b) 式 (III) の化合物を二炭酸ジ - tert - ブチルと反応させて式 (VI) の化合物

40

【化 7】



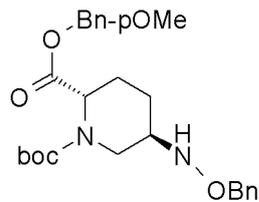
を得る工程と、

(c) 式 (VI) の化合物を 4 - メトキシベンジルアルコールと反応させて式 (VII) の化合物

50

) の化合物

【化 8】



式 (VII)

を得る工程と、

(d) 式 (VII) の化合物を加水分解して式 (VIII) の化合物

10

【化 9】



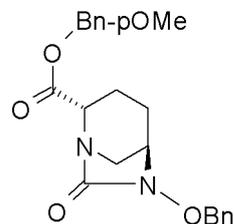
式 (VIII)

を得る工程と、

(e) 式 (VIII) の化合物を環化して式 (IX) の化合物

20

【化 10】



式 (IX)

を得る工程と、

(f) 式 (IX) の化合物を式 (I) の化合物に変換する工程と

を含む、方法が提供される。

30

【0007】

本発明の1つ以上の実施形態の詳細は以下の説明に記載されている。本発明の他の特徴、目的および利点は添付の特許請求の範囲を含む以下の説明から明白であろう。

【発明を実施するための形態】

【0008】

次に例示的な実施形態について言及するが、例示的な実施形態を説明するために本明細書では特定の術語を使用する。しかしながら、それにより本発明の範囲が限定されることが意図されるのではないことが理解されよう。本開示を入手している当業者ならば想到するであろう本明細書に説明される本発明の特徴の変形およびさらなる改変は、本発明の範囲内と見なされるものとする。本明細書および添付の特許請求の範囲に使用される場合、単数形表現「1つの(a、an)」および「その(the)」は、内容により明らかに他の意味に解すべき場合を除き、複数の対象を含むことに留意しなければならない。本明細書に引用された特許、特許出願および文献を含むすべての参考文献は、その全体を明示的に本明細書に援用する。

40

【0009】

本明細書に使用する場合、「OBn」という用語はベンジルオキシを指す。

本明細書に使用する場合、「EDC」という用語は1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドを指す。

本明細書に使用する場合、「HOBT」という用語は1-ヒドロキシベンゾトリアゾールを指す。

50

本明細書に使用する場合、「DMA P」という用語は4-ジメチルアミノピリジンを指す。

本明細書に使用する場合、「Boc無水物」という用語は二炭酸ジ-tert-ブチルを指す。

本明細書に使用する場合、「Boc」という用語はN-tert-ブチルオキシカルボニルを指す。

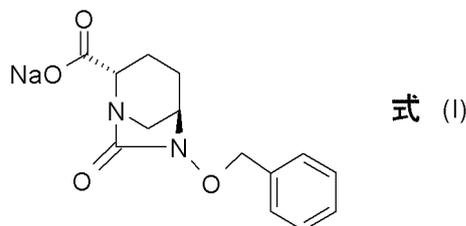
本明細書に使用する場合、「Bn-pOMe」という用語は4-メトキシベンジルを指す。

【0010】

一つの一般的な態様において、式(I)の化合物

10

【化11】

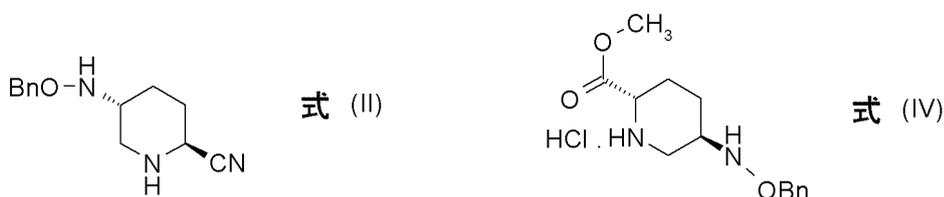


を調製する方法であって、前記方法は、

(a) 式(II)の化合物を式(IV)の化合物に変換する工程と、

20

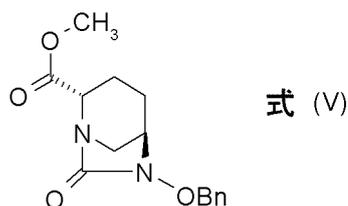
【化12】



(b) 式(IV)の化合物を環化して式(V)の化合物

【化13】

30



を得る工程と、

(c) 式(V)の化合物を式(I)の化合物に変換する工程とを含む、方法が提供される。

【0011】

40

いくつかの実施形態において、式(I)の化合物はスキーム1に記載される一般的手順を使用することによって調製される。典型的に、ナトリウム(2S, 5R)-6-(ベンジルオキシ)-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクタン-2-カルボキシレート(I)は、(2S, 5R)-5-[(ベンジルオキシ)アミノ]-ピペリジン-2-カルボニトリル(II)から調製される。式(II)の化合物は国際公開第2013038330号に開示される方法に従って調製された。式(II)の化合物は式(IV)の化合物に変換される。いくつかの実施形態において、式(II)の化合物は適切な溶媒の存在下で適切な加水分解剤と反応して式(IV)の化合物が得られる。典型的に、適切な加水分解剤の非限定的な例としては、クロロトリメチルシラン、塩酸、メタノール塩化水素などが挙げられる。典型的に、適切な溶媒の非限定的な例としては、メタノール

50

、エタノール、テトラヒドロフラン、二塩化エチレン、ニトロメタンまたはそれらの混合物が挙げられる。いくつかの実施形態において、式 (II) の化合物はメタノールの存在下でクロロトリメチルシランで加水分解されて式 (III) の化合物が得られる。いくつかの他の実施形態において、式 (II) の化合物は最初に塩酸で加水分解されて式 (III) の化合物が得られ、続いてクロロトリメチルシランで処理されて式 (IV) の化合物が得られる。いくつかの他の実施形態において、式 (III) の化合物はメタノールの存在下で塩化チオニルと反応して式 (IV) の化合物が得られる。

【0012】

式 (IV) の化合物は適切な試薬で環化して式 (V) の化合物が得られる。いくつかの実施形態において、式 (IV) の化合物は適切な塩基および適切な触媒の存在下で適切な環化剤と反応して式 (V) の化合物が得られる。いくつかの実施形態において、式 (IV) の化合物はトリエチルアミンおよび 4 - ジメチルアミノピリジンの存在下でトリホスゲンと反応して式 (V) の化合物が得られる。

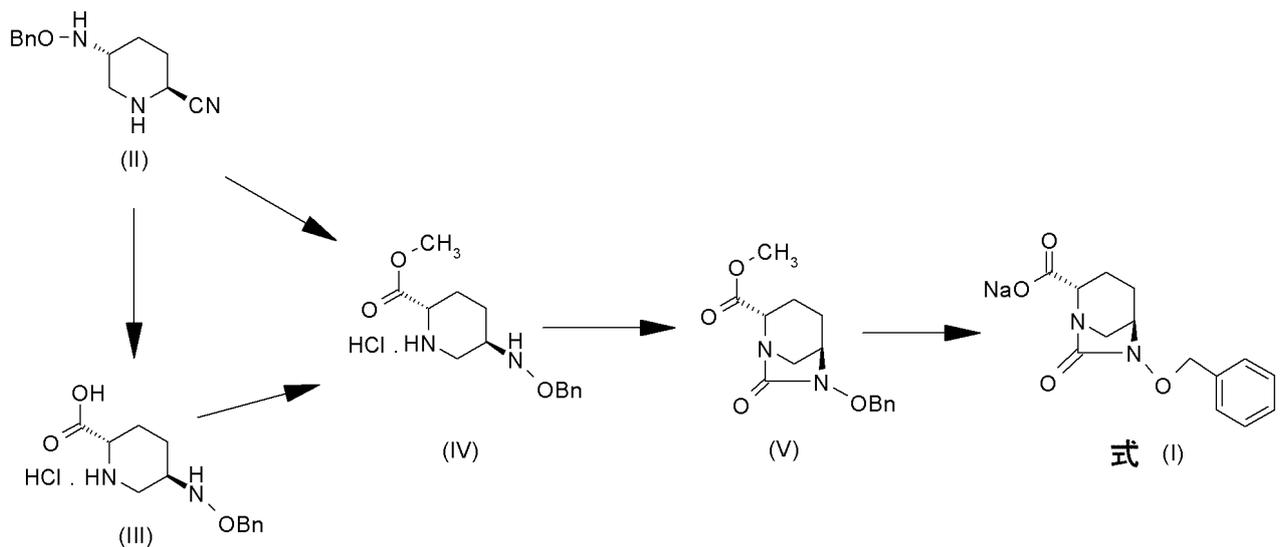
10

【0013】

式 (V) の化合物は加水分解され、続いてナトリウム塩が形成して式 (I) の化合物が得られる。式 (V) の化合物は適切な加水分解試薬および適切な溶媒の存在下で加水分解される。典型的に、適切な溶媒の非限定的な例としては、アセトニトリル - 水混合物、テトラヒドロフラン - 水混合物、ジオキサン - 水混合物などが挙げられる。いくつかの実施形態において、式 (V) の化合物は水酸化リチウムおよびアセトン - 水混合物の存在下で加水分解される。加水分解反応に続いてナトリウム塩が形成して式 (I) の化合物が得られる。いくつかの実施形態において、ナトリウム塩形成は 2 - エチルヘキサン酸ナトリウムとの反応によって実施されて式 (I) の化合物が得られる。いくつかの他の実施形態において、ナトリウム塩形成は適切なナトリウム交換樹脂と接触させることによって達成される。

20

【化 1 4】

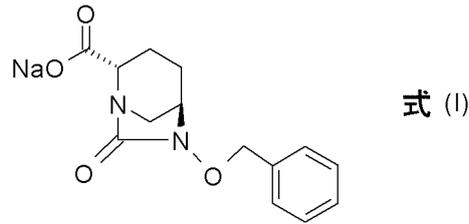


スキーム1

【0014】

いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物

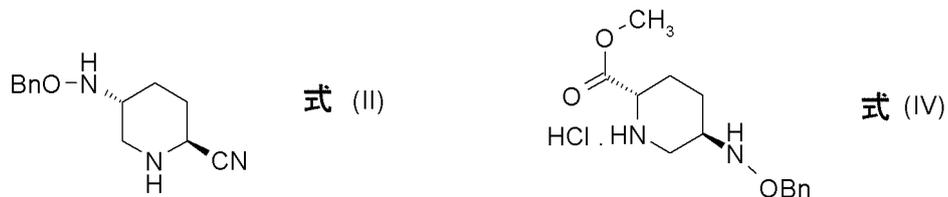
【化 1 5】



を調製する方法であって、前記方法は、

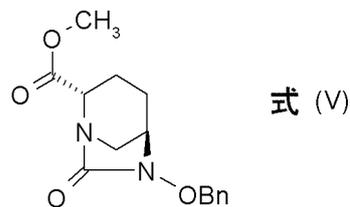
(a) メタノールの存在下で式 (II) の化合物をクロロトリメチルシランと反応させて式 (IV) の化合物を得る工程と、

【化 1 6】



(b) トリホスゲン、トリエチルアミンおよび 4 - ジメチルアミノピリジンの存在下で式 (IV) の化合物を環化して式 (V) の化合物

【化 1 7】



を得る工程と、

(c) 式 (V) の化合物を水酸化リチウム一水和物で処理し、続いてナトリウム塩を形成して式 (I) の化合物を得る工程と

を含む、方法が提供される。

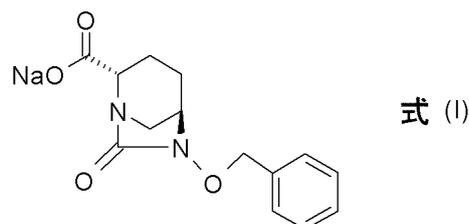
【0015】

いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物はスキーム I に記載される方法を使用して調製される。

【0016】

別の一般的態様において、式 (I) の化合物

【化 1 8】



を調製する方法であって、前記方法は、

(a) 式 (II) の化合物を加水分解して式 (III) の化合物を得る工程と、

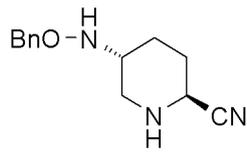
10

20

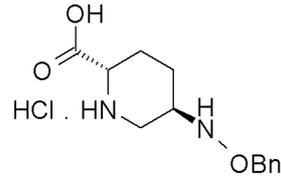
30

40

【化 1 9】



式 (II)

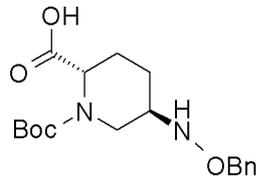


式 (III)

(b) 式 (III) の化合物を二炭酸ジ - tert - ブチルと反応させて式 (VI) の化合物

【化 2 0】

10



式 (VI)

を得る工程と、

(c) 式 (VI) の化合物を 4 - メトキシベンジルアルコールと反応させて式 (VII) の化合物

【化 2 1】

20



式 (VII)

を得る工程と、

(d) 式 (VII) の化合物を加水分解して式 (VIII) の化合物

【化 2 2】

30



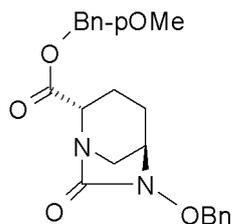
式 (VIII)

を得る工程と、

(e) 式 (VIII) の化合物を環化して式 (IX) の化合物

【化 2 3】

40



式 (IX)

を得る工程と、

(f) 式 (IX) の化合物を式 (I) の化合物に変換する工程とを含む、方法が提供される。

【0017】

いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物はスキーム 2 に記載される一般的手順

50

を使用することによって調製される。典型的に、式 (I I) の化合物は最初に式 (I I I) の化合物に変換される。いくつかの実施形態において、式 (I I) の化合物は塩酸で加水分解されて式 (I I I) の化合物が得られる。次いで式 (I I I) の化合物はアミン保護基と反応して式 (V I) の化合物が得られる。いくつかの実施形態において、式 (I I I) の化合物は、水酸化ナトリウムなどの適切な塩基の存在下で二炭酸ジ - t e r t - ブチル (B o c 無水物) と反応して式 (V I) の化合物が得られる。

【 0 0 1 8 】

式 (V I) の化合物のヒドロキシル基は適切な試薬で保護されて式 (V I I) の化合物が得られる。いくつかの実施形態において、式 (V I) の化合物は適切なカルボキシル基活性化剤および適切な溶媒の存在下で 4 - メトキシベンジルアルコールと反応して式 (V I I) の化合物が得られる。典型的に、カルボキシル基活性化剤の非限定的な例としては、 E D C ・ H C l 、 H O B t 、 ジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾールまたはそれらの混合物が挙げられる。典型的に、適切な溶媒の非限定的な例としては、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドおよびそれらの混合物が挙げられる。

10

【 0 0 1 9 】

式 (V I I) の化合物は加水分解されて式 (V I I I) の化合物が得られる。いくつかの実施形態において、式 (V I I) の化合物は塩酸で加水分解されてアミン保護基を除去し、式 (V I I I) の化合物が得られる。式 (V I I I) の化合物は適切な試薬、適切な塩基および適切な溶媒の存在下で環化して式 (I X) の化合物が得られる。典型的に、環化試薬の非限定的な例としてはトリホスゲンなどが挙げられる。典型的に、適切な塩基の非限定的な例としては、トリエチルアミン、 N - エチルジイソプロピルアミン、 N - メチルモルホリンなどが挙げられる。典型的に、適切な溶媒の非限定的な例としては、アセトニトリル、ジクロロメタンまたはそれらの混合物が挙げられる。いくつかの実施形態において、式 (V I I I) の化合物は、トリエチルアミン、 4 - ジメチルアミノピリジンおよびアセトニトリルの存在下でトリホスゲンと反応して式 (I X) の化合物が得られる。

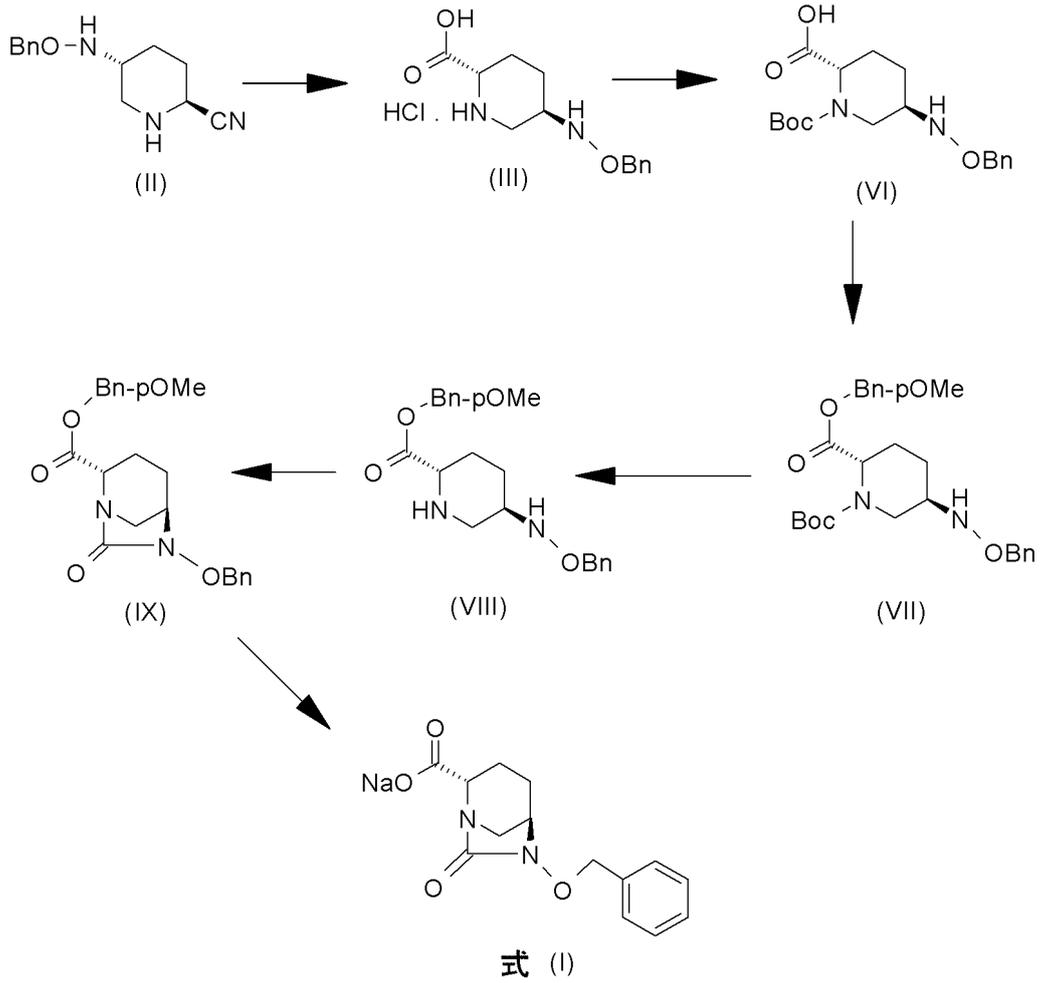
20

【 0 0 2 0 】

式 (I X) の化合物のヒドロキシル保護基は適切な脱保護剤の作用により除去される。いくつかの実施形態において、式 (I X) の化合物はトリフルオロ酢酸と反応して 4 - メトキシベンジル基を除去する。 4 - メトキシベンジル基の脱保護に続いてナトリウム塩が形成して式 (I) の化合物が得られる。いくつかの実施形態において、ナトリウム塩形成は 2 - エチルヘキサン酸ナトリウムなどの適切な試薬との反応によって行われて式 (I) の化合物が得られる。いくつかの他の実施形態において、ナトリウム塩形成はナトリウム交換樹脂と接触させることによって達成される。

30

【化24】

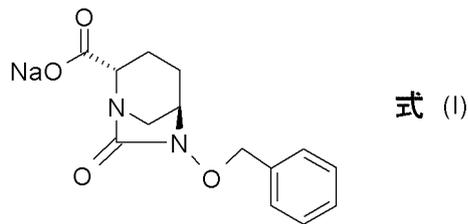


スキーム 2

【0021】

いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物

【化25】



を調製する方法であって、前記方法は、

(a) 塩酸の存在下で式 (II) の化合物を加水分解して式 (III) の化合物を得る工程と、

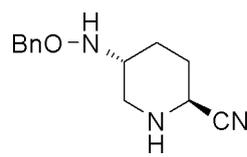
10

20

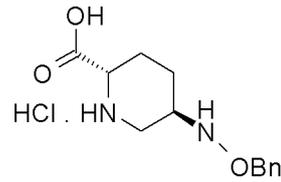
30

40

【化 2 6】



式 (II)

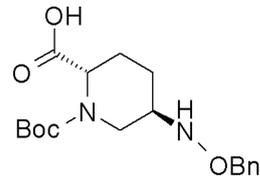


式 (III)

(b) 塩基の存在下で式 (III) の化合物を二炭酸ジ-tert-ブチルと反応させて式 (VI) の化合物

10

【化 2 7】



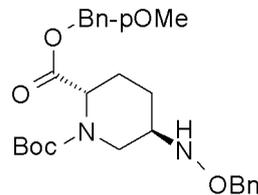
式 (VI)

を得る工程と、

(c) 1-エチル-3-(3-メチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩および1-ヒドロキシベンゾトリアゾールの存在下で式 (VI) の化合物を4-メトキシベンジルアルコールと反応させて式 (VII) の化合物

20

【化 2 8】



式 (VII)

を得る工程と、

(d) 塩酸の存在下で式 (VII) の化合物を加水分解して式 (VIII) の化合物

30

【化 2 9】



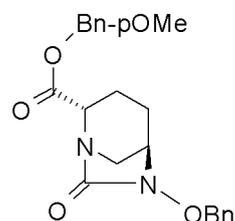
式 (VIII)

を得る工程と、

(e) トリホスゲン、トリエチルアミンおよび4-ジメチルアミノピリジンの存在下で式 (VIII) の化合物を環化して式 (IX) の化合物

40

【化 3 0】



式 (IX)

を得る工程と、

(f) 式 (IX) の化合物をトリフルオロ酢酸で処理し、続いてナトリウム塩を形成し

50

て式 (I) の化合物を得る工程とを含む、方法が提供される。

【 0 0 2 2 】

いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物はスキーム 2 に記載される方法を使用して調製される。

【 0 0 2 3 】

様々な置換基および修飾が本発明の範囲および精神から逸脱せずに本明細書に開示される発明に対してなされてもよいことは当業者に容易に理解されるであろう。例えば、当業者は、本発明が、記載されている一般的説明内で様々な異なる化合物を使用して実施されてもよいことを認識するであろう。

【実施例】

【 0 0 2 4 】

以下の実施例は現在最適に知られている本発明の実施形態を例示する。しかしながら、以下は本発明の原理の用途の例示または説明のみであることは理解されるべきである。多くの修飾および代替の組成物、方法およびシステムが、本発明の精神および範囲から逸脱せずに当業者により考案されてもよい。添付の特許請求の範囲はこのような修飾およびアレンジメントを含むことが意図される。したがって、本発明は特に上記されているが、以下の実施例は現在、本発明の最も実際的で、好ましい実施形態と考えられているものに関してさらに詳細に提供する。

【 0 0 2 5 】

実施例 1

ナトリウム (2 S , 5 R) - 6 - (ベンジルオキシ) - 7 - オキソ - 1 , 6 - ジアザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 2 - カルボキシレートの合成

工程 1 : メチル (2 S , 5 R) - 5 - [(ベンジルオキシ) アミノ] ピペリジン - 2 - カルボキシレート (I V) の塩酸塩の合成

方法 - I

メタノール (1 m l) 中の (2 S , 5 R) - 5 - [(ベンジルオキシ) アミノ] - ピペリジン - 2 - カルボニトリル (I I) (2 0 0 m g , 0 . 8 6 5 m m o l) の溶液に、クロロトリメチルシラン (0 . 4 4 0 m l , 3 . 5 m m o l) を 2 5 にて攪拌下でゆっくり加えた。2 時間後、混合物を 5 5 に加熱し、攪拌をさらに 1 8 時間続けた。溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5 m l) に懸濁した。混合物を酢酸エチル (2 x 5 m l) で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で蒸発させた。得られた残渣をシリカゲル (6 0 ~ 1 2 0 メッシュ) 上のカラムクロマトグラフィーにより精製し、溶出を酢酸エチルとヘキサンの混合物で行った。合わせた画分を濃縮し、エーテルの塩化水素溶液で攪拌して、4 1 % の収率で 1 0 0 m g のメチル (2 S , 5 R) - 5 - [(ベンジルオキシ) アミノ] - ピペリジン - 2 - カルボキシレート塩酸塩 (I V) の塩酸塩を得た。

【 0 0 2 6 】

方法 - I I

工程 1 (a) : (2 S , 5 R) - 5 - [(ベンジルオキシ) アミノ] - ピペリジン - 2 - カルボン酸 (I I I) の塩酸塩の調製

6 N の塩酸水溶液 (1 0 m l) を攪拌しながら (2 S , 5 R) - 5 - [(ベンジルオキシ) アミノ] - ピペリジン - 2 - カルボニトリル (I I) (5 0 0 m g , 2 . 1 6 4 m m o l) に加え、約 7 5 ~ 8 0 に加熱した。1 6 時間後、溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣を酢酸エチル (5 m l) を用いて濾し取り、固体生成物を得た。固体を減圧下で乾燥させて、9 8 % の収率で 6 1 0 m g の (2 S , 5 R) - 5 - [(ベンジルオキシ) アミノ] - ピペリジン - 2 - カルボン酸 (I I I) の塩酸塩を得た。この固体をさらに精製せずに次の工程にそのまま使用した。

分析 :

質量 : 2 5 1 (M + 1) ; 分子量について : 2 5 0 および分子式 : C ₁₃ H ₁₈ N ₂

10

20

30

40

50

$O_3 \cdot HCl$;

1H NMR (400 MHz, DMSO) : 7.34 - 7.24 (m, 5H), 6.72 - 6.70 (d, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.21 - 3.17 (m, 2H), 3.06 - 2.99 (dd, 2H), 2.10 - 2.06 (dd, 1H), 1.80 - 1.77 (d, 1H), 1.44 - 1.22 (m, 2H)。

【0027】

工程1 (b) : メチル (2S, 5R) - 5 - [(ベンジルオキシ)アミノ] - ピペリジン - 2 - カルボキシレート塩酸塩 (IV) の塩酸塩の調製 :

メタノール (5 ml) を、室温にて (2S, 5R) - 5 - (ベンジルオキシアミノ) ピペリジン - 2 - カルボン酸 (III) (500 mg、2 mol) の塩酸塩およびトリメチルクロロシラン (1 ml) の攪拌混合物に加えた。26時間後、溶媒を減圧下で蒸発させて固体残渣を得た。固体残渣を減圧下で乾燥させて、98%の収率で白色固体として522 mgのメチル (2S, 5R) - 5 - [(ベンジルオキシ)アミノ] - ピペリジン - 2 - カルボキシレート (IV) の塩酸塩を得た。固体を次の工程のために精製せずに使用した。

10

分析 :

質量 : 遊離酸として265 (M+1) ; 分子量について : 300.5および分子式 : $C_{14}H_{20}N_2O_3 \cdot HCl$ 。

【0028】

工程2 : メチル (2S, 5R) - 6 - (ベンジルオキシ) - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザ - ビシクロ [3.2.1] オクタン - 2 - カルボキシレート (V) の調製 :

20

0にてアセトニトリル (4.5 ml) 中のメチル (2S, 5R) - メチル - 5 - [(ベンジルオキシ)アミノ] - ピペリジン - 2 - カルボキシレート (IV) (300 mg、1.0 mol) の塩酸塩の攪拌溶液にトリエチルアミン (0.696 ml、5 mol) を加え、続いてアセトニトリル (1.3 ml) 中のトリホスゲン (130 mg、0.44 mol) の溶液を加えた。5分後、DMA P (12.2 mg、0.1 mol) を加え、混合物を室温 (25) に加温した。5時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5 ml) を加えた。溶媒を減圧下で蒸発させ、水層をジクロロメタン (2 x 5 ml) で抽出した。合わせた有機層を水 (5 ml)、ブライン (5 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて厚い残渣を得た。粗生成物を、溶出液として酢酸エチルとヘキサンの混合物を使用するシリカゲル (60 ~ 120メッシュ) カラムクロマトグラフィーにより精製した。合わせた画分の蒸発により、49%の収率で143 mgのメチル (2S, 5R) - 6 - (ベンジルオキシ) - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザ - ビシクロ [3.2.1] オクタン - 2 - カルボキシレート (V) を得た。

30

分析 :

質量 : 291 (M+1) ; 分子量について : 290および分子式 : $C_{15}H_{18}N_2O_4$;

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : 7.43 - 7.25 (m, 5H), 5.06 - 5.03 (d, 1H), 4.91 - 4.88 (d, 1H), 4.12 - 4.10 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.32 (s, 1H), 3.07 - 3.04 (s, 1H), 2.92 - 2.89 (s, 1H), 2.12 - 2.01 (m, 3H), 1.70 - 1.62 (m, 1H)。

40

【0029】

工程3 : ナトリウム (2S, 5R) - 6 - (ベンジルオキシ) - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 2 - カルボキシレート (I) の調製 :

アセトン : 水 (0.43 ml : 1.38 ml) の混合物中の水酸化リチウム一水和物 (23 mg、0.548 mmol) の溶液を、約 -10 ~ 0にて、テトラヒドロフラン (1 ml) 中の式 (V) の化合物 (100 mg、0.344 mmol) の攪拌溶液に加えた。2時間後、2Nの塩酸水溶液を加えることによって溶液のpHを8 ~ 8.5に調整した。反応混合物を酢酸エチル (2 ml) で抽出した。2Nの塩酸水溶液を加えることによ

50

て水層を pH 2 ~ 2.5 に酸性化した。混合物をジクロロメタン (2 ml) で抽出した。有機層を減圧下で濃縮した。残渣を 0.5 時間、4 mmHg にて乾燥させた。残渣を 1 ml のアセトンで希釈し、透明な溶液にアセトン (0.5 ml) 中の 2-エチルヘキサン酸ナトリウム (114 mg) を加えた。溶液を室温にて 24 時間攪拌した。分離した沈殿物を吸引下で濾過し、固体をさらなるアセトン (1 ml) で洗浄した。固体を減圧下で乾燥させて、68% の収率でオフホワイトの固体として 70 mg のナトリウム (2S, 5R) - 6 - (ベンジルオキシ) - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 2 - カルボキシレート (I) を得た。

分析：

質量：遊離酸として 277 (M + 1)；分子量について：298 および分子式：C₁₄H₁₅N₂O₄Na；

¹H NMR (400 MHz, DMSO)：7.42 - 7.32 (m, 5H), 4.92 - 4.83 (q, 2H), 3.47 (s, 1H), 3.32 - 3.26 (m, 2H), 2.71 - 2.68 (m, 1H), 2.07 - 2.02 (m, 1H), 1.76 - 1.54 (m, 3H)。

【0030】

実施例 2

ナトリウム (2S, 5R) - 6 - (ベンジルオキシ) - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 2 - カルボキシレートの合成

工程 1：(2S, 5R) - 5 - [(ベンジルオキシ)アミノ] - ピペリジン - 2 - カルボン酸 (III) の塩酸塩の調製：

(2S, 5R) - 5 - [(ベンジルオキシ)アミノ] - ピペリジン - 2 - カルボン酸 (III) の塩酸塩を実施例 1 の工程 1 (a) に開示されている手順に従って調製した。

【0031】

工程 2：(2S, 5R) - 1 - [(1, 1 - ジメチルエチル)カルボニル] - 5 - [(ベンジルオキシ)アミノ] - ピペリジン - 2 - カルボン酸 (VI) の調製

1, 4 - ジオキサン (5 ml) 中の (2S, 5R) - 5 - [(ベンジルオキシ)アミノ] - ピペリジン - 2 - カルボン酸 (III) (1 g, 0.034 mol) の塩酸塩の攪拌溶液に約 0 にて、2N の水酸化ナトリウム水溶液 (0.480 g, 0.012 mol) を加えた。攪拌の 5 分後、boc 無水物 (1.0 ml, 0.00435 mol) を加えた。反応混合物を 25 に加温し、さらに 16 時間攪拌を継続した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣塊の pH を約 0 にて 30% の硫酸水素カリウムを使用することによって pH 2.0 に調整した。混合物を酢酸エチル (2 x 10 ml) で抽出した。有機層を水 (5 ml)、ブライン (5 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、62% の収率で 868 mg の (2S, 5R) - 1 - [(1, 1 - ジメチルエチル)カルボニル] - 5 - [(ベンジルオキシ)アミノ] - ピペリジン - 2 - カルボン酸 (VI) を得た。

分析：

質量：351 (M + 1)；分子量について：350 および分子式：C₁₈H₂₆N₂O₅；

¹H NMR (400 MHz, DMSO)：7.34 - 7.24 (m, 5H), 4.63 (brs, 2H), 4.02 - 3.98 (d, 2H), 3.07 - 2.94 (m, 2H), 1.88 (brs, 2H), 1.76 - 1.57 (m, 2H), 1.34 (s, 9H)。

【0032】

工程 3：(2S, 5R) - 2 - [(4 - メトキシフェニル)メチル] - 1 - (1, 1 - ジメチルエチル) - 5 - [(ベンジルオキシ)アミノ] - ピペリジン - 1, 2 - ジカルボキシレート (VII) の合成：

約 0 にて、ジメチルホルムアミド (50 ml) 中の (2S, 5R) - 1 - [(1, 1 - ジメチルエチル)カルボニル] - 5 - [(ベンジルオキシ)アミノ] - ピペリジン - 2

10

20

30

40

50

- カルボン酸 (VI) (5 g、0.0142 mol) の攪拌溶液に、EDC・HCl (4.1 g、0.021 mol)、HOBT (2.2 g、0.0143 mol)、N-メチルモルホリン (4.7 ml、0.0426 mol) および 4-メトキシベンジルアルコール (4.7 ml、0.0426 mol) を連続して加えた。反応混合物を 25 に加温し、攪拌をさらに継続した。16 時間後、攪拌下で、得られた混合物を攪拌下で冷水 (250 ml) にゆっくり注ぎ、酢酸エチル (2 × 100 ml) で抽出した。有機層を分離し、水 (50 ml)、ブライン (50 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で蒸発させた。このように得た残渣をシリカゲル (60 ~ 120 メッシュ) 上のクロマトグラフィーにより精製した。溶出を酢酸エチルとヘキサンの混合物で行った。合わせた画分を濃縮して、57% の収率で白色固体として 3.8 g の (2S, 5R) - 2 - [(4-メトキシフェニル)メチル] - 1 - (1, 1-ジメチルエチル) - 5 - [(ベンジルオキシ)アミノ] - ピペリジン - 1, 2 - ジカルボキシレート (VII) を得た。

10

分析：

質量：471 (M + 1)；分子量について：470 および分子式：C₂₆H₃₄N₂O₆；

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)：7.34 - 7.25 (m, 7H), 6.90 - 6.85 (m, 2H), 5.45 (s, 1H), 5.14 - 5.06 (m, 2H), 4.90 (s, 1H), 4.74 - 4.61 (m, 2H), 4.16 - 4.09 (brs, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.12 (brm, 2H), 1.94 (brs, 2H), 1.66 - 1.49 (m, 2H), 1.42 (s, 9H)。

20

【0033】

工程 4：(2S, 5R) - 2 - (4-メトキシフェニル)メチル - 5 - [(ベンジルオキシ)アミノ] - ピペリジン - 2 - カルボキシレート (VII) の合成：

テトラヒドロフラン (5 ml) 中の (2S, 5R) - 2 - [(4-メトキシフェニル)メチル] - 1 - (1, 1-ジメチルエチル) - 5 - [(ベンジルオキシ)アミノ] - ピペリジン - 1, 2 - ジカルボキシレート (VII) (500 mg、1.06 mol) の攪拌溶液に 0 にて 4N の塩酸 (3 ml) の冷却溶液を加えた。反応混合物を 25 に加温した。24 時間後、テトラヒドロフランを減圧下で蒸留して除去し、水層を酢酸エチル (2 × 5 ml) で抽出した。合わせた有機層を水 (5 ml)、ブライン (5 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を、溶出液として酢酸エチルとヘキサンの混合物を使用してシリカゲル (60 ~ 120 メッシュ) 上のクロマトグラフィーによって精製した。合わせた画分を濃縮して、28% の収率で 110 mg の (2S, 5R) - 2 - (4-メトキシフェニル)メチル - 5 - [(ベンジルオキシ)アミノ] - ピペリジン - 2 - カルボキシレート (VII) を得た。

30

分析：

質量：371 (M + 1) 分子量について：370 および分子式：C₂₁H₂₆N₂O₄；

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)：7.35 - 7.25 (m, 7H), 6.90 - 6.86 (m, 2H), 5.12 (m, 2H), 4.66 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.37 - 3.29 (m, 2H), 3.01 - 2.96 (m, 1H), 2.46 - 2.41 (m, 1H), 2.09 - 2.05 (m, 1H), 1.93 - 1.90 (m, 1H), 1.55 - 1.52 (m, 2H), 1.30 - 1.23 (m, 1H)。

40

【0034】

工程 5：(2S, 5R) - 2 - [(4-メトキシフェニル)メチル] - 6 - (ベンジルオキシ) - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザ - ビシクロ [3.2.1] オクタン - 2 - カルボキシレート (IX) の合成：

トリエチルアミン (0.113 ml、0.812 mol) を含有するアセトニトリル (1.5 ml) 中の (2S, 5R) - 2 - (4-メトキシフェニル)メチル - 5 - [(ベンジルオキシ)アミノ] - ピペリジン - 2 - カルボキシレート (100 mg、0.270

50

mol) の攪拌溶液に、0 にて、アセトニトリル (0.350 ml) 中のトリホスゲン (35 mg、0.117 mol) の溶液を加えた。5分後、DMA P (4 mg、0.0327 mol) を加え、反応混合物を 25 に加温した。攪拌の6時間後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (5 ml) を加え、アセトニトリルを減圧下で蒸留して除去した。水層をジクロロメタン (2 × 5 ml) で抽出した。合わせた有機層を、水 (5 ml)、ブライン (5 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、溶出液として酢酸エチルとヘキサンの混合物を使用してシリカゲル (60 ~ 120 メッシュ) 上のカラムクロマトグラフィーにより精製した。合わせた画分を蒸発させて、49% の収率で 53 mg の (2S, 5R) - 2 - [(4 - メトキシフェニル) メチル] - 6 - (ベンジルオキシ) - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザ - ビシクロ [3.2.1] オクタン - 2 - カルボキシレート (IX) を得た。

10

分析：

質量：397 (M + 1) ; 分子量について：396 および分子式：C₁₂H₂₄N₂O₅ ;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 7.41 - 7.28 (m, 7H), 6.87 - 6.85 (m, 2H), 5.17 (m, 2H), 5.05 - 5.02 (d, 1H), 4.90 - 4.87 (d, 1H), 4.14 - 4.11 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.27 (s, 1H), 2.98 - 2.85 (d, 1H), 2.85 - 2.82 (d, 1H), 2.11 - 1.99 (m, 2H), 1.65 - 1.58 (m, 1H), 1.29 - 1.21 (m, 1H)。

20

【0035】

工程6：ナトリウム (2S, 5R) - 6 - (ベンジルオキシ) - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 2 - カルボキシレート (I) の調製

0 にて、ジクロロメタン (5 ml) 中の (2S, 5R) - 2 - [(4 - メトキシフェニル) メチル] - 6 - (ベンジルオキシ) - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザ - ビシクロ [3.2.1] オクタン - 2 - カルボキシレート (IX) (500 mg、1.35 mol) の攪拌溶液に、アニソール (1 ml) およびトリフルオロ酢酸 (2.5 ml) を連続して加えた。反応混合物を室温に加温し、攪拌をさらに17時間継続した。得られた反応混合物に、攪拌下でヘキサン (100 ml) をゆっくり加えた。攪拌の10分後、ヘキサンをデカントし、さらなるヘキサン (50 ml) で手順を再度繰り返した。得られた油性残渣を減圧下 (4 mmHg) で乾燥させ、アセトン (2 × 10 ml) で共蒸発させた。残留濃縮物に、アセトン (5 ml) を加えて透明な溶液を得た。得られた透明な溶液に、攪拌下でアセトン (2.5 ml) 中の 2 - エチルヘキサン酸ナトリウム (450 mg) の溶液を加えた。66時間攪拌した後、約 25 にて、得られた沈殿物を濾過し、アセトン (2 × 5 ml) で洗浄し、40 にて3時間、ロータリーエバポレーターで乾燥させて、40% の収率で白色固体として 161 mg のナトリウム (2S, 5R) - 6 - (ベンジルオキシ) - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 2 - カルボキシレート (I) を得た。

30

分析：

質量：遊離酸として 277 (M + 1) ; 分子式について：298 および分子式：C₁₄H₁₅N₂O₄Na ;

40

¹H NMR (400 MHz, DMSO) : 7.42 - 7.32 (m, 5H), 4.92 - 4.83 (q, 2H), 3.47 (s, 1H), 3.32 - 3.26 (m, 2H), 2.71 - 2.68 (m, 1H), 2.07 - 2.02 (m, 1H), 1.76 - 1.54 (m, 3H)。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2015/051797

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D471/08 C07D211/60 ADD.		
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) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 2 657 234 A1 (MEIJI SEIKA PHARMA CO LTD [JP]) 30 October 2013 (2013-10-30) lines 44 and 56; page 8, paragraph 21 - paragraph 23 page 9 - page 10 page 18, paragraph 111 page 38; example 13	1-12
A	WO 2013/038330 A1 (WOCKHARDT LTD [IN]; PATIL VIJAYKUMAR JAGDISHWAR [IN]; TADIPARTHI RAVIK) 21 March 2013 (2013-03-21) cited in the application page 8; compound VII	1-12
	----- -/--	
<input checked="" 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	Date of mailing of the international search report	
29 May 2015	18/06/2015	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040 Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Lewis, Sara	

2

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2015/051797

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 2013/180197 A1 (MEIJI SEIKA PHARMA CO LTD [JP]) 5 December 2013 (2013-12-05) & EP2857401 page 70; example 12 page 72; example 15 -----	9,10 1-8,11, 12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2015/051797

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
EP 2657234	A1	30-10-2013	AU 2011346224 A1	04-07-2013
			CA 2822758 A1	28-06-2012
			CN 103328476 A	25-09-2013
			EP 2657234 A1	30-10-2013
			KR 20140040688 A	03-04-2014
			SG 191320 A1	31-07-2013
			TW 201225958 A	01-07-2012
			WO 2012086241 A1	28-06-2012
WO 2013038330	A1	21-03-2013	AU 2012310136 A1	19-12-2013
			CA 2846107 A1	21-03-2013
			CN 103781787 A	07-05-2014
			JP 2014521739 A	28-08-2014
			KR 20140023401 A	26-02-2014
			US 2014088070 A1	27-03-2014
			US 2015018312 A1	15-01-2015
			US 2015141394 A1	21-05-2015
WO 2013038330 A1	21-03-2013			
WO 2013180197	A1	05-12-2013	AR 091222 A1	21-01-2015
			AU 2013268415 A1	04-12-2014
			CA 2874279 A1	05-12-2013
			CN 104334559 A	04-02-2015
			CO 7151513 A2	29-12-2014
			EP 2857401 A1	08-04-2015
			IL 235944 A	01-02-2015
			KR 20150015523 A	10-02-2015
			PH 12014502683 A1	26-01-2015
			TW 201408668 A	01-03-2014
			US 2015141401 A1	21-05-2015
			WO 2013180197 A1	05-12-2013

フロントページの続き

(81)指定国 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, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, 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, TZ, UA, UG, US

(72)発明者 パティル ヴィヤイクマール ジャグディシュワール
インド国 ソラプール 413004 インディア マハラシュトラ ソラプール - 413004
ニアー バラティ ヴィディアピース プレム ナガール - 2

(72)発明者 タディパルティ ラヴィクマール
インド国 アウランガバッド 431006 インディア マハラシュトラ アウランガバッド
- 431006 チカルタナ エムアイディーシー エリア ディー - 4 ウォックハート リ
サーチ センター

(72)発明者 ビラジダール サティシュ
インド国 ラトウール 413520 インディア マハラシュトラ ディストリクト ラトウ
ール - 413520 タルカ アウサ ポスト ナガールソガ アット ダヴァトプール ハヌ
マン チョウク ハウス ナンバー 253

(72)発明者 シャイク モハマド ウスマン
インド国 アーメドナガール 413709 インディア マハラシュトラ アーメドナガール
シリランプール - 413709 ワード ナンバー1 カルマヴィール チョウク ニアー ニュ
ー ウォーター タンク 856

(72)発明者 パテル マヘシュ ヴィタルバイ
インド国 アウランガバッド 431003 インディア マハラシュトラ アウランガバッド
431003 シーアイディーシーオー エヌ - 3 オーピーピー . セイント メーラ スク
ール プロット ナンバー 157

Fターム(参考) 4C065 AA09 BB06 CC01 DD02 EE02 HH08 JJ01 KK09 LL04 PP03
QQ02 QQ04