

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2022-504780

(P2022-504780A)

(43)公表日 令和4年1月13日(2022.1.13)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 C 209/52 (2006.01)	C 0 7 C 209/52	4 H 0 0 6
C 0 7 B 53/00 (2006.01)	C 0 7 B 53/00	C
C 0 7 C 211/17 (2006.01)	C 0 7 C 211/17	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全13頁)

(21)出願番号	特願2021-520147(P2021-520147)	(71)出願人	503385923
(86)(22)出願日	令和1年10月17日(2019.10.17)		ベーリンガー インゲルハイム インター
(85)翻訳文提出日	令和3年4月12日(2021.4.12)		ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ
(86)国際出願番号	PCT/EP2019/078208		シュレンクテル ハフツング
(87)国際公開番号	WO2020/079145		ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル
(87)国際公開日	令和2年4月23日(2020.4.23)		ハイム アム ライン ビンガー シュトラ
(31)優先権主張番号	PCT/CN2018/110852		ーセ 1 7 3
(32)優先日	平成30年10月18日(2018.10.18)	(74)代理人	100094569
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)		弁理士 田中 伸一郎
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA	(74)代理人	100103610
	,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(		弁理士 ▲吉▼田 和彦
	AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A	(74)代理人	100109070
	T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR		弁理士 須田 洋之
	,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,	(74)代理人	100119013
	最終頁に続く		弁理士 山崎 一夫
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 光学活性1-シクロプロピルアルキル-1-アミンのスケラブルな合成

(57)【要約】

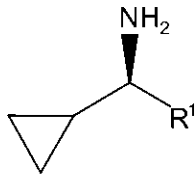
本発明は、非ラセミ1-シクロプロピルアルキル-1-アミン、たとえば、(S)-1-シクロプロピルエチル-1-アミンを調製するための新規のスケラブル（大量合成可能）な合成方法を提供する。この方法は、安価な出発材料（シクロプロピルメチルケトンおよびS-(1- α -フェニルエチルアミンなど）を活用し、大規模な工業プロセスによく適している。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の非ラセミ 1-シクロプロピルアルキル-1-アミンを調製するための方法であって、式 I I の化合物を式 I I I の化合物と反応させることを含む、方法。

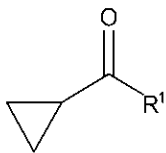
【化 1】



10

I

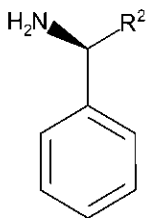
【化 2】



20

II

【化 3】



30

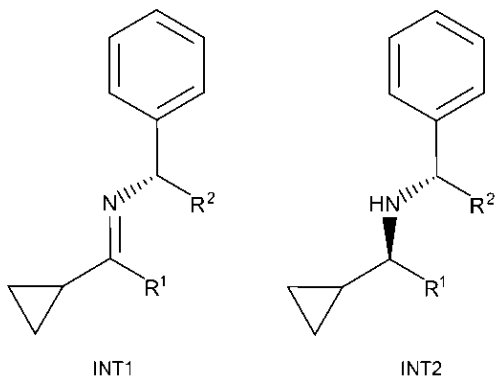
III

(式中、R¹およびR²は独立して、C₁-C₆アルキルである)

【請求項 2】

i) 式 I I の化合物と式 I I I の化合物とを縮合させて式 I N T 1 のイミンを形成するステップと、i i) 式 I N T 2 の第二級アミンに還元するステップと、i i i) 式 I N T 2 のアミンを式 I の化合物に脱ベンジル化するステップとを含む、請求項 1 に記載の方法。

【化 4】



40

【請求項 3】

50

ルイス酸がステップ i) において用いられる、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

ルイス酸が、 $B(OiPr)_3$ または $Ti(OiPr)_4$ 、好ましくは $Ti(OiPr)_4$ である、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

ステップ i) が、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、THF、および 2-MeTHF からなる群から選択される溶媒中で実行される、請求項 2～4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6】

ステップ ii) が、 $NaBH_4$ または $LiBH_4$ の使用を含む、請求項 2～5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7】

ステップ ii) が、メタノール、エタノール、イソプロパノール、THF、およびそれらの混合物からなる群から選択される溶媒中で実行される、請求項 2～6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8】

ステップ iii) が、水素雰囲気下での触媒としての Pd の使用を含む、請求項 2～7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 9】

Pd 触媒が、Pd/C または $Pd(OH)_2/C$ である、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

ステップ iii) が、メタノール、エタノール、イソプロパノール、およびそれらの混合物からなる群から選択される溶媒中で実行される、請求項 2～9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 11】

R^1 が C_{1-3} アルキルである、たとえば、 R^1 がメチルである、請求項 1～10 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 12】

R^2 がメチルである、請求項 1～11 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 13】

式 I の 1-シクロプロピルアルキル-1-アミンの光学純度が 60% ee 以上である、請求項 1～12 のいずれか 1 項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、置換ピラジノンの調製におけるビルディングブロックである 1-シクロプロピルエチル-1-アミンの合成方法に関する。これらの置換ピラジノンを用いて、置換ピラジノン環系を含有する薬学的に活性な化合物を調製し得る。

【背景技術】

【0002】

シクロプロピルアルキルアミンは、文献で公知の方法によって調製され、文献で公知の方法を適合させることによって置換ピラジノンに変換できる。次に、これらの置換ピラジノン化合物を用いて、ROR ガンマモジュレーターなどの、ピラジノン環を含有する薬学的に活性な化合物を調製し得る。これらの ROR ガンマモジュレーターは、この経路を介して媒介される様々な疾患および障害を治療するのに有用である。治療できる疾患としては、乾癬および他の炎症性疾患が含まれるが、これらに限定される。置換ピラジノン環を含有する ROR ガンマモジュレーターの調製は、米国特許第 9 242 989 号、WO 2017/058831、または WO 2017/127375 において開示される。

【0003】

10

20

30

40

50

非ラセミ 1-シクロプロピルエチル-1-アミンを調製するための様々な合成経路が文献において説明されてきた。

遷移金属による不斉触媒反応：

Angew. Chem. Int. Ed. 2014, 53, 1399-1403は、p-メトキシフェニル (PMP) 保護されたシクロプロピルエチルアミンの合成のためにIr触媒を用いる経路を提案する。提案される経路は、比較的高い投入量のIr触媒 (5 mol% および 10 mol% のビスナフチル配位子) を使用する。

Org. Lett. 2009, 11, 4204-4207は、(高価な) 金触媒を使用する、シクロプロピルアルキンから出発する、PMP保護されたシクロプロピルエチルアミンに至る経路を開示する。PMP保護基のさらなる除去は、簡単ではないと思われ、酸化的開裂により、キノンの形成が結果として生じる。

シクロプロピル前駆体からのキラル分割：

J. Med. Chem. 2011, 54, 7334-7349 および WO 2009 / 075830 は、シクロプロピルアルデヒドおよびキラルスルフィンアミドから出発する経路を開示する。同様に、US 62 / 482, 250 は、シクロプロパンカルバルデヒドから 76% の全収率で (S)-1-シクロプロピルエタン-1-アミン塩酸塩を与える反応順序を開示する。しかしながら、低温でのグリニャール反応およびフラッシュクロマトグラフィーによる精製の使用は、より大きい規模での生産を考慮すると不利な点である。

【発明の概要】

【0004】

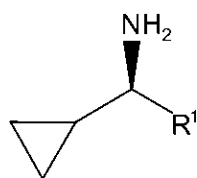
本発明は、非ラセミ 1-シクロプロピルアルキル-1-アミンに向けた新規の経路を提供する。合成はスケラブル (scalable, 大量合成可能) であり、安価な出発材料 (シクロプロピルメチルケトンおよび S-(−)-α-フェニルエチルアミンなど) を活用する。本発明による経路は、非ラセミ 1-シクロプロピルエチル-1-アミン、たとえば、(S)-1-シクロプロピルエチル-1-アミンを製造するための大規模な工業プロセスによく適している。

【発明を実施するための形態】

【0005】

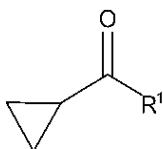
第1の態様において、本発明は、式 I の非ラセミ 1-シクロプロピルアルキル-1-アミン、たとえば、(S)-1-シクロプロピルアルキル-1-アミンを調製するための方法であって、式 I I の化合物を式 I I I の化合物と反応させることを含む、方法を提供する。

【化 1】



I

【化 2】



II

【0006】

10

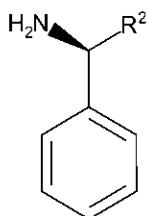
20

30

40

50

【化 3】



III

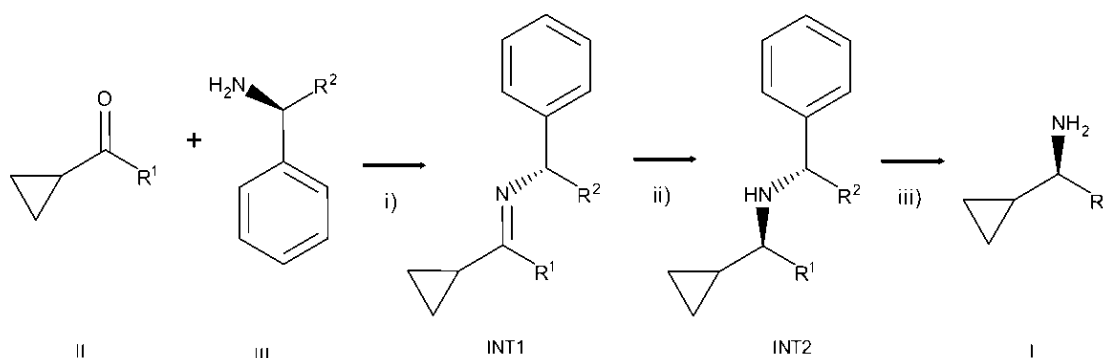
10

(式中、 R^1 および R^2 は独立して、 C_1-C_6 アルキルである)

さらなる態様において、式 I の 1-シクロプロピルアルキル-1-アミンを調製するための方法は、i) 式 II の化合物と式 III の化合物とを縮合させて式 INT1 のイミンを形成するステップと、ii) 式 INT2 の対応する第二級アミンに還元するステップと、iii) 式 I の第一級アミンに脱ベンジル化するステップとを含む。

【0007】

【化 4】



20

【0008】

30

ステップ i) の好ましい反応条件は、適切な溶媒中でのルイス酸の使用を含む。

反応ステップ i) に有用な溶媒の例としては、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、THF、2-MeTHF、および酢酸イソプロピル、またはそれらの混合物が挙げられる。好ましい溶媒は、イソプロパノール、トルエン、ヘプタン、THF、および 2-MeTHF、またはそれらの混合物である。より特定の態様において、溶媒は THF である。

【0009】

適切なルイス酸の例としては、 $B(OiPr)_3$ および $Ti(OiPr)_4$ が挙げられる。より特定の態様において、ルイス酸は $Ti(OiPr)_4$ である。

ステップ ii) の好ましい反応条件は、適切な溶媒中での $NaBH_4$ または $LiBH_4$ の使用を含む。

40

【0010】

反応ステップ ii) に有用な溶媒の例としては、メタノール、エタノール、およびイソプロパノールなどのアルコール、または THF、またはそれらの混合物が挙げられる。より特定の態様において、溶媒は、エタノール、THF、またはそれらの混合物である。

ステップ iii) の好ましい反応条件は、適切な溶媒中、水素雰囲気下での触媒としての Pd の使用を含む。

より具体的には、Pd 触媒は、炭上の Pd (Pd/C または $Pd(OH)_2/C$) である。反応ステップ iii) に有用な溶媒の例としては、メタノール、エタノール、およびイソプロパノールなどのアルコール、またはそれらの混合物が挙げられる。より特定の態様

50

において、溶媒はエタノールである。

【0011】

IIとIIIとの反応から得られる式Iの1-シクロプロピルアルキル-1-アミンの光学純度は、60% ee以上である。さらなる態様において、光学純度は、65% ee以上である。さらなる態様において、光学純度は、70% ee以上である。さらなる態様において、光学純度はそれぞれ、60% ee～90% eeの間、60% ee～80% eeの間、または65% ee～75% eeの間である。

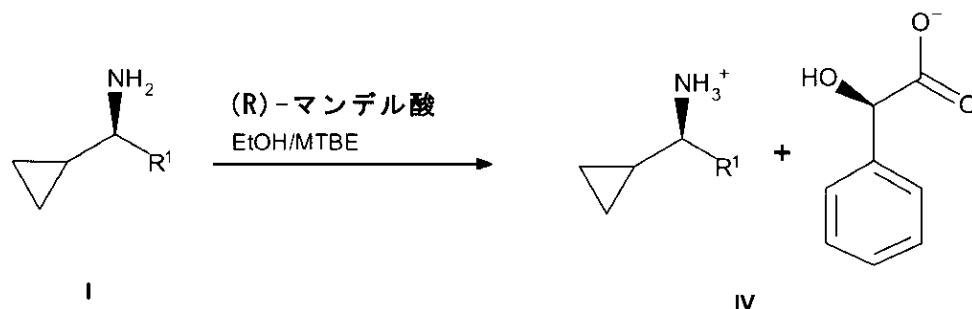
より特定の実施形態において、R¹はC₁₋₃アルキルである、たとえば、R¹はメチルである、すなわち、式IIの化合物はシクロプロピルメチルケトンである。

より特定の実施形態において、R²はメチルである、すなわち、式IIIの化合物は(S) - (-) - α-フェニルエチルアミンである。

追加の態様において、1-シクロプロピルアルキル-1-アミンの異性体純度をさらに増大させるために、式Iの化合物は、鏡像異性の純粋な酸と反応させて塩を形成する。たとえば、式Iの化合物は、対応するマンデル酸塩に変換できる。したがって、さらなる態様において、本発明は、式Iのアミンを、適切な溶媒中で、マンデル酸、たとえば(R) - マンデル酸と反応させて、式IV

【0012】

【化5】



の化合物を提供することをさらに含む。

溶媒の例としては、N,N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、酢酸エチル、ヘキサン、ヘプタン、アセトニトリル、メチルtert-ブチルエーテル(MTBE)、酢酸イソプロピル、トルエン、シクロプロピルメチルエーテル、およびそれらの混合物が挙げられる。より特定の態様において、溶媒は、エタノール、メチルtert-ブチルエーテル、またはそれらの混合物である。

【0013】

式IVのマンデル酸塩は、NaOH水溶液などの塩基を用いた処理によって、式Iの遊離塩基に再変換できる。

マンデル酸塩への変換および結果として生じる結晶化により、式Iの1-シクロプロピルアルキル-1-アミンの、たとえば1-シクロプロピルエチル-1-アミンの光学純度が増大する。

IIとIIIとの反応から得られる式Iの1-シクロプロピルアルキル-1-アミン(たとえば(S) - 1-シクロプロピルエチル-1-アミン)の光学純度は、97% ee以上である。さらなる態様において、光学純度は、98% ee以上である。さらなる態様において、光学純度は、99% ee以上である。さらなる態様において、光学純度は、99.5% ee以上である。

式IIの化合物から式Iの化合物への変換は、特定の精製のステップ、たとえばクロマトグラフィーによる精製を必要とすることなく実施されることが適切である。

さらに、式IIの化合物から式IVの化合物への変換は、特定の精製のステップ、たとえばクロマトグラフィーによる精製を必要とすることなく実施されることが適切である。

【0014】

プリット1：30；インジェクター温度：220℃；FID温度：230℃；オープン温度勾配：75℃（18分）→10℃／分→120℃（2.5分）。

【0019】

方法4（MS決定）

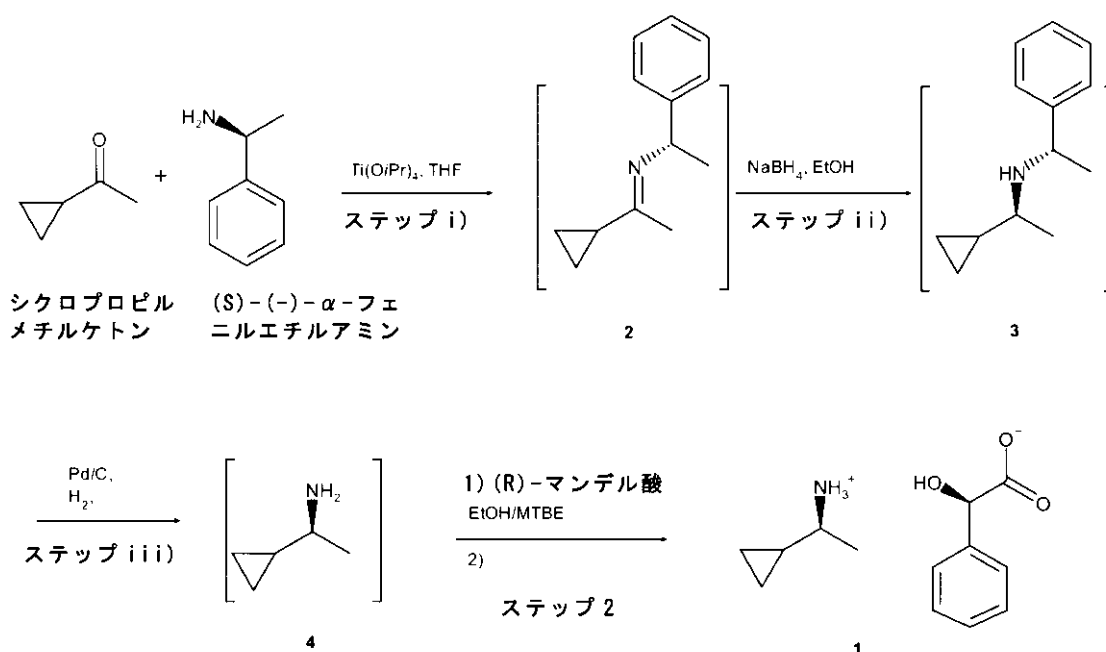
器具：Agilent GC7890A\MS5975Cシステム MS；カラム：Rxi 624 Sil MS、L=20m、ID=0.18mm、膜=1.0μm；キャリアガス：ヘリウム（一定流量=0.8mL／分）；注入モード：スプリット1：30；検出器温度：325℃；注入口温度：250℃；オープン温度勾配：40℃（0分）→30℃／分→300℃（3.3分）；MSスキャンパラメーター：EMVモード：相対値；質量低：30.0、高：500.0；質量閾値：100.0；MS源：230℃；MS Quad 150℃。

10

【0020】

（調製）

【化6】



20

30

【0021】

ステップ i) ～ iii)：

THF（200mL）中の（S）－（－）－α－フェニルエチルアミン（100g）とシクロプロピルメチルケトン（72.9g）との混合物を室温にて攪拌した。Ti（OiPr）₄（249g）を30分にわたって加えた。混合物を70℃に加熱し、3時間保持し、次いで0℃に冷却し、NaBH₄（18.8g）を加えた。懸濁液を0℃で1時間攪拌し、次いでEtOH（200mL）をゆっくりと加え、1時間攪拌した。THF（500mL）およびセライト（60g）を加え、反応を水（100mL）でクエンチした。懸濁液を25℃で1時間攪拌し、40質量％NaOH水溶液（200g）を加えた。混合物をろ過し、THF（2回、200mL）で洗浄した。ろ液を濃縮して溶媒を除去した。水（100mL）を加え、MTBE（500mL）で抽出し、水（200mL）で洗浄した。有機層を濃縮乾固し、EtOH（600mL）で希釈した。10％Pd／C（9.3g）を溶液に加え、2L水素化装置に移し、H₂（10バル）下、70℃で24時間攪拌した。反応混合物を25℃に冷却し、セライトを通してろ過して、触媒を除去した。ろ液は4のEtOH溶液であり、次のステップで直接使用した（GC（方法1）によるアッセイ：59.7g、（S）－（－）－α－フェニルエチルアミンから計算して、収率85％、e／r 84／16）。

40

GC（方法1）：R_t=3.11分

50

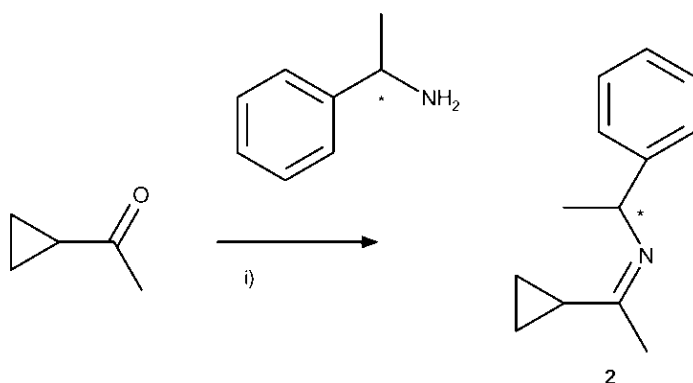
MS（方法4）： $m/z = 85.1\text{M}^+$

【0022】

表1および表2に、シクロプロピルメチルケトン（表1中の「ケトン」）および（S）-（-）-1-フェニルエチルアミン（表1中の「アミン」）の縮合のさらなる条件をまとめる。

【0023】

【化7】



10

【0024】

20

【表1】

表1:

項目	溶媒	ケトン 当量	アミ ン当 量	触媒当量	B(OiPr)_3 当量	温度 $^{\circ}\text{C}$	時間 h	変換a% (GC方 法1)
1	THF	1.5	1.0	/	/	60-80	10	13
2	THF	1.5	1.0	5% TsOH. H_2O	/	60-80	10	24
3	MeOH	1.0	1.0	/	1.1	60-80	10	8
4	トル エン	1.0	1.0	/	1.1	60-80	10	40
5	IPAc	1.0	1.0	/	1.1	60-80	10	33
6	THF	1.0	1.0	/	1.1	60-80	10	38
7	IPA	1.0	1.0	/	1.1	60-80	10	27

30

【0025】

溶媒スクリーニング（表2）：

アミンのピークはGCにおいて幅広いため、イミンの面積%／ケトンの面積%に基づいて結果を算出した（GC方法1）。

40

50

【表 2】

表2:

項目	溶媒	ケトン 当量	アミン 当量	触媒当量	B(OiPr) ₃ 当量	温度 °C	時間 h	変換%
1	トルエン	1.5	1.0	5% ZnCl ₂	1.2	60-80	10	39
2	IPAc	1.5	1.0	5% ZnCl ₂	1.2	60-80	10	41
3	2-MeTHF	1.5	1.0	5% ZnCl ₂	1.2	60-80	10	45
4	IPA	1.5	1.0	5% ZnCl ₂	1.2	60-80	10	17
5	ヘプタン	1.5	1.0	5% ZnCl ₂	1.2	60-80	10	50
6	THF	1.5	1.0	5% ZnCl ₂	1.2	60-80	10	60

10

【0026】

注記:

ケトンの当量が過剰 (1.5 eq) であっても、すべての反応は未完了であり、両方の S M が残留した。

【0027】

式 I V のマンデル酸塩の形成 (ステップ 2)

4 の溶液 (アッセイ: 59.7 g) に (R) -マンデル酸 (106.7 g) を充填し、室温にて 1 時間攪拌した。混合物を 350 mL に濃縮し、EtOH (215 mL) を加えた。混合物を加熱還流し、MTBE (900 mL) を 1 時間ゆっくりと加えた。混合物を還流にて 1 時間攪拌し、次いで 5 °C に冷却した。析出物をろ過し、EtOH (30 mL) と MTBE (90 mL) との混合物で洗浄した。ケーキを乾燥し、次いで再度 MTBE / EtOH から再結晶させて、102.2 g の化合物 1 を、61 % 収率 (GC 方法 1)、99.8 % ee で白色固体として得た。

20

GC-MS (方法 2): R_t = 5.5 分MS (方法 4): m/z = 85.1 M⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0.16-0.24 (m, 1H), 0.30-0.38 (m, 1H), 0.38-0.48 (m, 2H), 0.8-0.9 (m, 1H), 1.16 (d, 3H), 2.34-2.42 (m, 1H), 4.52 (s, 1H), 7.12-7.17 (m, 1H), 7.20-7.25 (m, 2H), 7.34-7.38 (m, 2H), 7.6-8.6 (br, 2H).

30

¹³C NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 180.0, 148.9, 132.5, 131.5, 131.2, 78.7, 56.6, 23.6, 20.4, 9.0, 8.0

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2019/078208

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07C209/28 C07C211/08 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) C07C				
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, CHEM ABS Data				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
X	WO 2006/008171 A1 (DSM IP ASSETS BV [NL]; BROXTERMAN QUIRINUS BERNARDUS [NL] ET AL.) 26 January 2006 (2006-01-26) See claim 2 and examples -----	1-13		
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.				
* Special categories of cited documents : <table border="0"> <tr> <td> "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 </td> <td> "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 </td> </tr> </table>			"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
"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		
9 January 2020		17/01/2020		
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 Menchaca, Roberto		

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No
PCT/EP2019/078208

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006008171 A1	26-01-2006	CN 1989097 A	27-06-2007
		EP 1778620 A1	02-05-2007
		JP 2008506746 A	06-03-2008
		US 2008167500 A1	10-07-2008
		WO 2006008171 A1	26-01-2006

10

20

30

40

50

フロントページの続き

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,N
E,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,K
G,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,N
I,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,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100111796

弁理士 服部 博信

(72)発明者 デン ダ

中華人民共和国 200040 シャンハイ ナンジン ロード (ウエスト) 1601 パーク プ
レイス 29/エフ ベーリンガー インゲルハイム シャンハイ ファーマシューティカルズ カン
パニー リミテッド内

(72)発明者 デュ ザンクアン

中華人民共和国 200040 シャンハイ ナンジン ロード (ウエスト) 1601 パーク プ
レイス 29/エフ ベーリンガー インゲルハイム シャンハイ ファーマシューティカルズ カン
パニー リミテッド内

(72)発明者 グロル クラウス

ドイツ連邦共和国 55216 インゲルハイム アム ライン ビンガー シュトラッセ 173 ベ
ーリンガー インゲルハイム インターナショナル ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハ
フツング コーポレート パテンツ内

(72)発明者 ホーフェディッツ サブリーナ

ドイツ連邦共和国 55216 インゲルハイム アム ライン ビンガー シュトラッセ 173 ベ
ーリンガー インゲルハイム インターナショナル ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハ
フツング コーポレート パテンツ内

(72)発明者 ラウベ マリオン

ドイツ連邦共和国 55216 インゲルハイム アム ライン ビンガー シュトラッセ 173 ベ
ーリンガー インゲルハイム インターナショナル ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハ
フツング コーポレート パテンツ内

(72)発明者 パンゲアル ミヒャエル

ドイツ連邦共和国 55216 インゲルハイム アム ライン ビンガー シュトラッセ 173 ベ
ーリンガー インゲルハイム インターナショナル ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハ
フツング コーポレート パテンツ内

(72)発明者 リンク クリスティアン

ドイツ連邦共和国 55216 インゲルハイム アム ライン ビンガー シュトラッセ 173 ベ
ーリンガー インゲルハイム インターナショナル ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハ
フツング コーポレート パテンツ内

(72)発明者 シャオ チン

中華人民共和国 200040 シャンハイ ナンジン ロード (ウエスト) 1601 パーク プ
レイス 29/エフ ベーリンガー インゲルハイム シャンハイ ファーマシューティカルズ カン
パニー リミテッド内

(72)発明者 ズー ジビン

中華人民共和国 200040 シャンハイ ナンジン ロード (ウエスト) 1601 パーク プ
レイス 29/エフ ベーリンガー インゲルハイム シャンハイ ファーマシューティカルズ カン
パニー リミテッド内

F ターム (参考) 4H006 AA02 AC52 AC80 AC81