

(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2017-502009

(P2017-502009A)

(43) 公表日 平成29年1月19日 (2017.1.19)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 209/08 (2006.01)	C O 7 D 209/08 C S P	4 C O 8 6
B O 1 J 31/02 (2006.01)	B O 1 J 31/02 Z	4 C 2 0 4
A 6 1 K 31/404 (2006.01)	B O 1 J 31/02 1 O 2 Z	4 G 1 6 9
A 6 1 P 13/08 (2006.01)	A 6 1 K 31/404	4 H O 3 9
C O 7 B 61/00 (2006.01)	A 6 1 P 13/08	
審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 21 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2016-539160 (P2016-539160)	(71) 出願人	516172123
(86) (22) 出願日	平成26年10月20日 (2014.10.20)		上海科勝藥物研発有限公司
(85) 翻訳文提出日	平成28年7月12日 (2016.7.12)		中華人民共和国 201203 上海市浦
(86) 国際出願番号	PCT/CN2014/088953		東新区蔡倫路538号
(87) 国際公開番号	W02015/085827	(71) 出願人	516172134
(87) 国際公開日	平成27年6月18日 (2015.6.18)		浙江華海薬業股▲フン▼有限公司
(31) 優先権主張番号	201310659145.8		中華人民共和国 317024 浙江省臨
(32) 優先日	平成25年12月9日 (2013.12.9)		海市▲シュン▼橋
(33) 優先権主張国	中国 (CN)	(74) 代理人	100074332
			弁理士 藤本 昇
		(74) 代理人	100114432
			弁理士 中谷 寛昭
		(74) 代理人	100171310
			弁理士 日東 伸二
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 シロドシン及びその中間体の製造方法

(57) 【要約】

本発明はシロドシンの製造方法を提供する。本発明は更に、新規な重要中間体である、3 - (7 - シアノ - 5 - ((R) - 2 - ((R) - 1 - フェニルエチルアミノ) プロピル) - 1 - ヒドロ - インドリル) プロピルアルコール (エステル又はエーテル) の有機酸塩、並びに 3 - (7 - シアノ - 5 - ((R) - 2 - ((R) - 1 - フェネチル) (2 - (2 - (トリフルオロエトキシ) フェノキシ) エチル) アミノ) プロピル) 1 - ヒドロ - インドリル) プロピルアルコール (エステル又はエーテル) 及びその塩の製造方法を提供する。前記方法は、原料が低価で入手しやすく、操作ステップがシンプルで、中間体及び生成物の精製が容易であり、且つ収率が高く、工業生産に好適するという利点を有する。

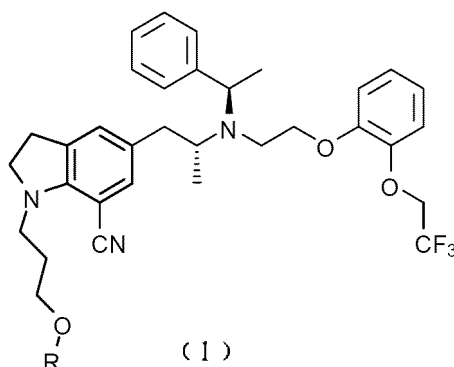
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) で示される化合物及びその薬学的に許容可能な塩。

【化 1】



10

(ここで、R は水素、ホルミル基、脂肪族アシル基、置換又は未置換芳香族ホルミル基、テトラヒドロピラニル基又はトリアルキルシリル基である。)

【請求項 2】

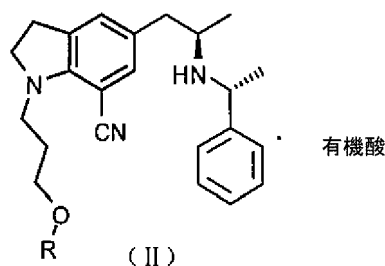
R は 4 - フルオロベンゾイル基である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

構造式が式 (II) で示される、請求項 1 に記載の化合物 (I) を合成するための中間体化合物。

20

【化 2】



30

(ここで、R は水素、ホルミル基、脂肪族アシル基、置換又は未置換芳香族ホルミル基、テトラヒドロピラニル基又はトリアルキルシリル基であり、前記有機酸は L - ジベンゾイル酒石酸、L - 乳酸、L - リンゴ酸、R - カンファースルホン酸、S - マンデル酸、N - ベンジルオキシカルボニル - L - フェニルアラニン、L - 酒石酸であり、好ましくは R - カンファースルホン酸又は L - 酒石酸である。)

【請求項 4】

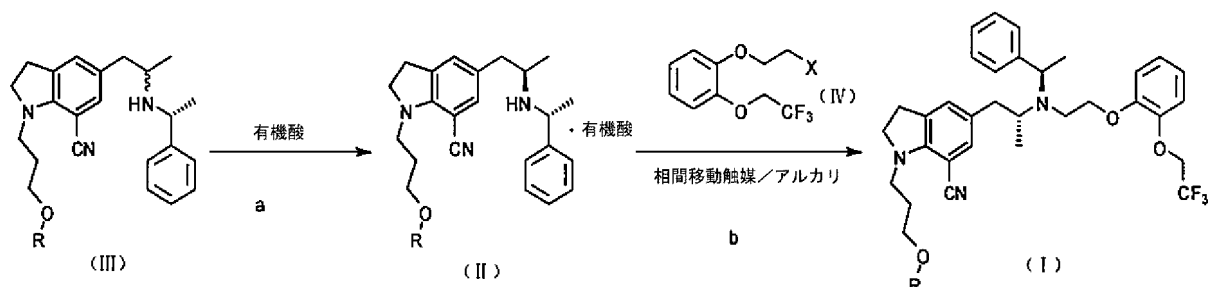
請求項 1 に記載の式 (I) 化合物及びその塩を製造する方法であって、

a) 化合物 (III) と有機酸を有機溶剤中において反応させて化合物 (II) を生成し、

b) 式 (II) と式 (IV) より、相間移動触媒及びアルカリ、有機溶剤 (又は無溶剤) の存在下で、式 (I) を生成することを特徴とする方法。

40

【化 3】



50

【請求項 5】

ステップ a) の前記有機酸は L - ジベンゾイル酒石酸、L - 乳酸、L - リンゴ酸、R - カンファースルホン酸、S - マンデル酸、N - ベンジルオキシカルボニル - L - フェニルアラニン、L - 酒石酸であり、好ましくは R - カンファースルホン酸又は L - 酒石酸であることを特徴とする請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

ステップ a) の前記有機溶剤即ち反応溶剤は、ジクロロメタン、アセトン、ブタノン、酢酸エチル、メタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、メチル tert - ブチルエーテル、イソプロピルエーテルから選ばれる単一の有機溶剤であり、好ましくはアセトン又はブタノンであり、反応温度は 0 ~ 80 であることを特徴とする請求項 4 に記載の方法。

10

【請求項 7】

ステップ b) の前記有機溶剤はアセトニトリル、トルエン、キシレン、N, N - ジメチルアセトアミド、N, N - ジメチルホルムアミド、N - メチルピロリドンから選ばれ、その中で、N - メチルピロリドン又は無溶剤が好ましいことを特徴とする請求項 4 に記載の方法。

【請求項 8】

ステップ b) の前記相間移動触媒は第四級アンモニウム塩又はクラウンエーテルから選ばれ、触媒の使用量は、それと反応する化合物 (II) のモル量の 0.1 - 2.0 倍であることを特徴とする請求項 4 に記載の方法。

20

【請求項 9】

ステップ b) の前記相間移動触媒はテトラブチルアンモニウムブロミド、テトラブチルアンモニウムクロライド、テトラブチルアンモニウム硫酸水素塩、18 - クラウン - 6、15 - クラウン - 5 から選ばれ、テトラブチルアンモニウムブロミド又は 18 - クラウン - 6 が好ましいことを特徴とする請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

ステップ b) の前記アルカリは無機アルカリ又は有機アルカリであり、無機アルカリは水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムから選ばれ、炭酸ナトリウムが好ましく、有機アルカリはジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、1, 8 - ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカ - 7 - エン、ピリジンから選ばれ、ジイソプロピルエチルアミンが好ましいことを特徴とする請求項 4 に記載の方法。

30

【請求項 11】

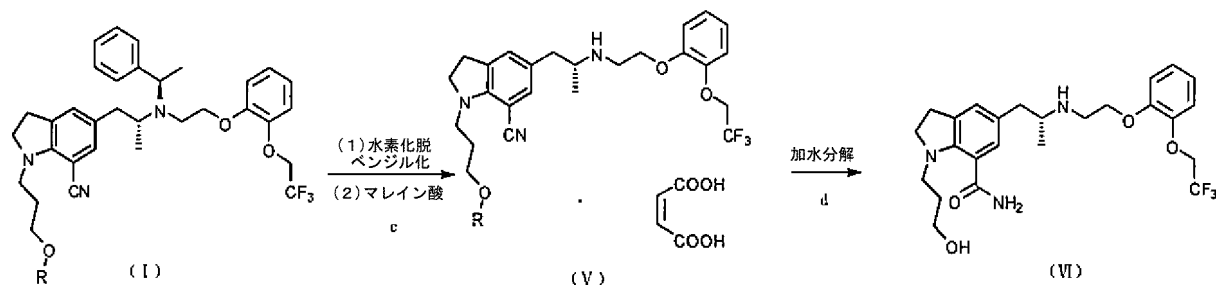
請求項 1 に記載の式 (I) 化合物でシロドシン即ち化合物 (VI) を製造する方法であって、

1) 式 (I) 化合物をパラジウム炭素の触媒で水素化して脱ベンジル化し、マレイン酸と塩を形成して化合物 (V) を生成するステップと、

2) 化合物 (V) を加水分解して化合物 (VI) に変換するステップとを含むことを特徴とする方法。

【化 4】

40



【発明の詳細な説明】

【技術分野】

50

【 0 0 0 1 】

本発明は薬物化学分野に関し、具体的には前立腺肥大症を治療する薬物であるシロドシン (sildenafil) を合成する製造方法に関する。本発明は更にシロドシンを合成するための重要中間体である 3 - (7 - シアノ - 5 - ((R) - 2 - ((R) - 1 - フェニルエチルアミノ) プロピル) - 1 - ヒドロ - インドリル) プロピルアルコール (エステル又はエーテル) の有機酸塩、及び 3 - (7 - シアノ - 5 - ((R) - 2 - ((R) - 1 - フェネチル) (2 - (2 - (トリフルオロエトキシ)フェノキシ)エチル)アミノ) プロピル) 1 - ヒドロ - インドリル) プロピルアルコール (エステル又はエーテル) 及びその塩、並びにこの二種の中間体の製造方法に関する。

【 背景技術 】

10

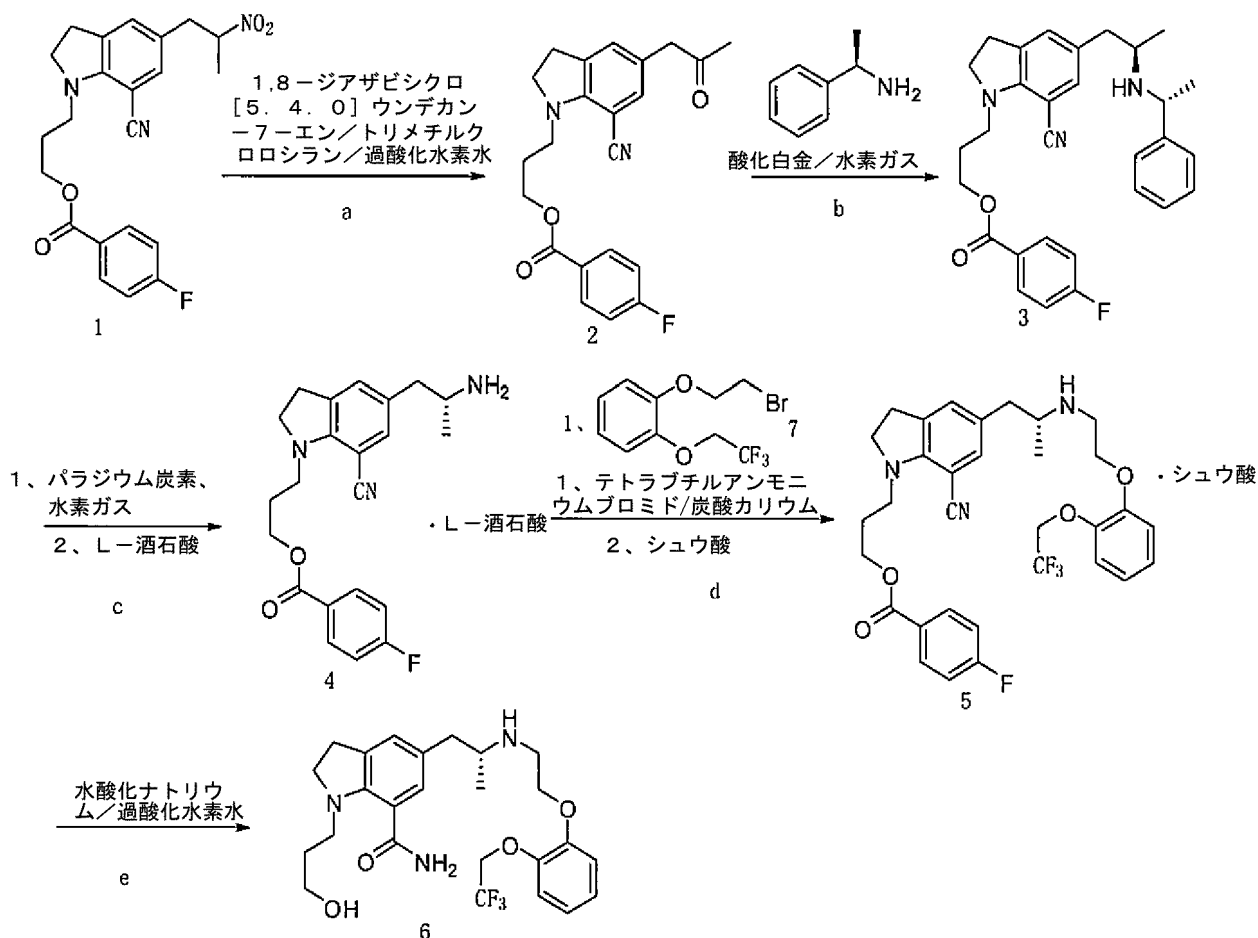
【 0 0 0 2 】

シロドシン (sildenafil) は、尿道平滑筋収縮に対して選択的抑制作用を有し、また、尿道内圧を低下させながら、血圧に大きな影響を与えず、良性前立腺肥大症の治療に応用されている。

【 0 0 0 3 】

シロドシンを効果的に生産する方法として、特許 C N 1 0 1 9 9 3 4 0 6 において以下のような経路が開示されている：

【 化 1 】



20

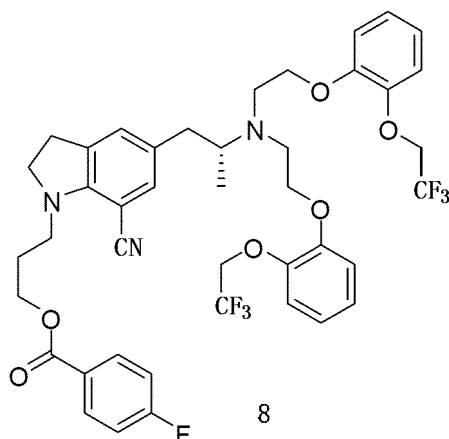
30

40

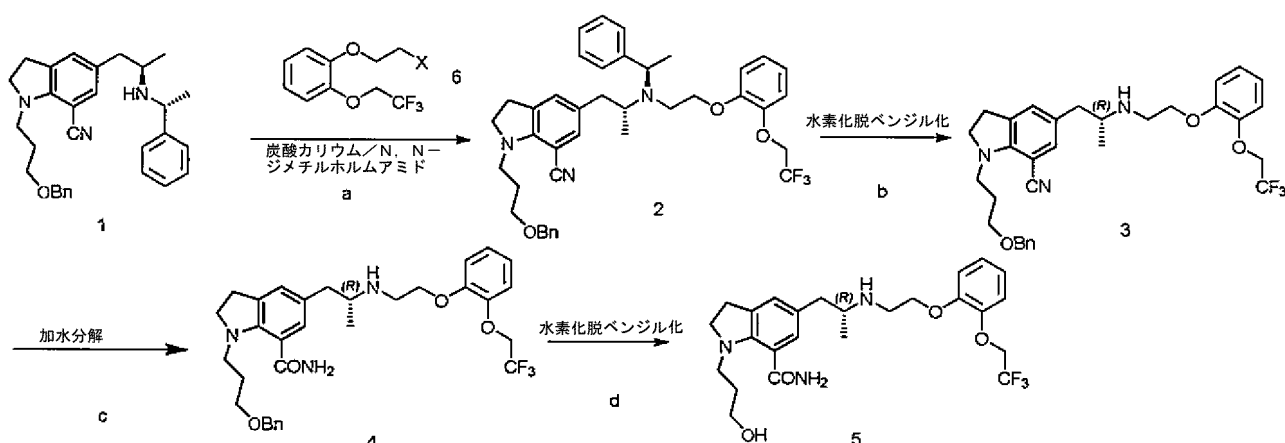
【 0 0 0 4 】

該経路は主に以下の欠点がある： 1、ステップ c の収率が低く (3 3 . 4 %)、e e 値が高くない (9 3 . 9 %)。 2、ステップ d の収率が低く、且つ、その副生物の化合物 (8) が精製過程において除去されにくい。

10



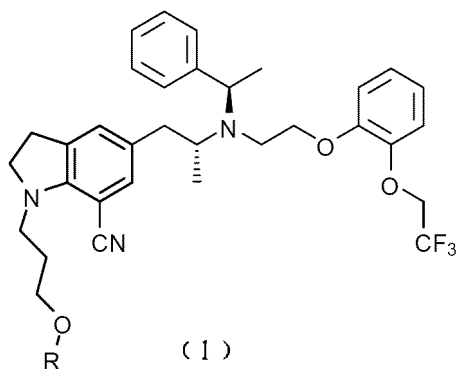
20



30

構造式（Ⅰ）で示される化合物である 3 - （ 7 - シアノ - 5 - （（ R ） - 2 - （（（ R ） - 1 - フェネチル）（ 2 - （ 2 - （トリフルオロエトキシ）フェノキシ）エチル）アミノ）プロピル） 1 - ヒドロ - インドリル） - プロピルアルコール（エステル又はエーテル）及びその薬学的に許容可能な塩。

【化 4】



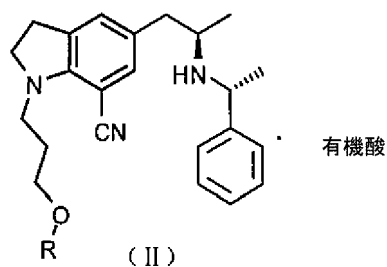
10

(ここで、Rは水素、ホルミル基、脂肪族アシル基、置換又は未置換芳香族ホルミル基、テトラヒドロピラニル基又はトリアルキルシリル基等である。好ましくは、前記Rは4-フルオロベンゾイル基である。)

【0011】

式(II)構造式は以下のとおりである。

【化 5】



20

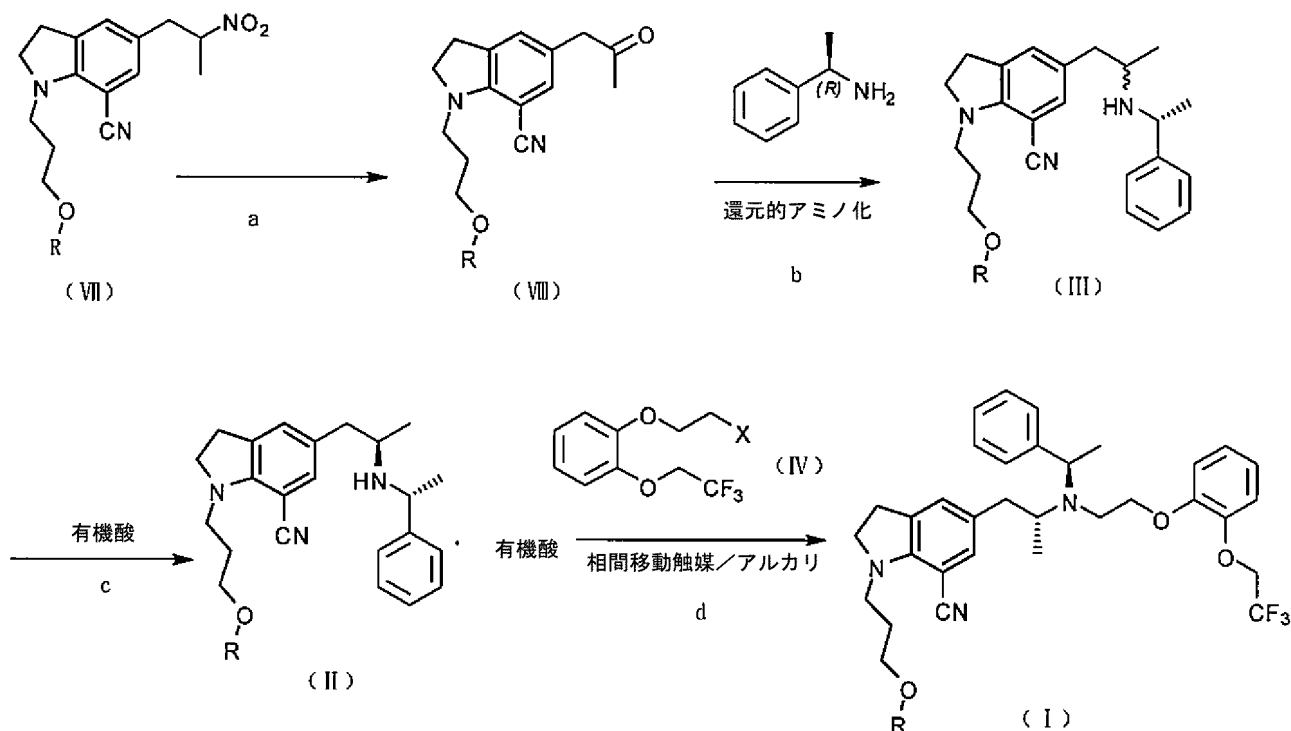
(ここで、Rは水素、ホルミル基、脂肪族アシル基、置換又は未置換芳香族ホルミル基、テトラヒドロピラニル基又はトリアルキルシリル基等であり、4-フルオロベンゾイル基が好ましい。有機酸はL-ジベンゾイル酒石酸、L-乳酸、L-リンゴ酸、R-カンファースルホン酸、S-マンデル酸、N-ベンジルオキシカルボニル-L-フェニルアラニン、L-酒石酸等から選ばれ、R-カンファースルホン酸又はL-酒石酸が好ましい。)

30

【0012】

本発明の第二形態により、化合物(I)及び化合物(II)並びにその塩の製造方法が提供される。

【化 6】



10

20

【0013】

該方法としては、具体的には、特許CN101993406の製造方法を参照して、先ず化合物(VII)を1, 8 - ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、トリメチルクロロシラン及び過酸化水素水に反応させて化合物(VIII)を生成し、更に化合物(VIII)をR-(+)- α -フェネチルアミンに還元的アミノ化反応させて化合物(III)を生成する。

【0014】

続いて、化合物(III)を有機酸に反応させて化合物(II)を生成する。その中で、有機酸はL-ジベンゾイル酒石酸、L-乳酸、L-リンゴ酸、R-カンファースルホン酸、S-マンデル酸、N-ベンジルオキシカルボニル-L-フェニルアラニン、L-酒石酸等から選ばれ、好ましくはR-カンファースルホン酸又はL-酒石酸であり、化合物(IV)：有機酸のモル比は1：(0.8~2.0)、好ましくは1：(1.0~1.1)であり、反応溶剤はジクロロメタン、アセトン、ブタノン、酢酸エチル、メタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、メチルtert-ブチルエーテル、イソプロピルエーテル等から選ばれる単一有機溶剤であり、アセトン又はブタノンが好ましく、反応温度は0~80℃である。

30

【0015】

次に、化合物(II)と化合物(IV)を反応させて化合物(I)を生成する。化合物(IV)におけるXはCl、Br、I及びOSO₂Me等から選ばれ、そのうちBrが好ましく、前記相間移動触媒は、第四級アンモニウム塩又はクラウンエーテルから選ばれ、例えばテトラブチルアンモニウムブロミド、テトラブチルアンモニウムクロライド、テトラブチルアンモニウム硫酸水素塩、18-クラウン-6、15-クラウン-5等が挙げられ、テトラブチルアンモニウムブロミド又は18-クラウン-6が好ましい。このような相間移動触媒はいずれも本分野の通常の相間移動触媒の種類であり、同類の相間移動触媒は、構造も反応メカニズムもほぼ同じであり、本発明は実施例において上記タイプにおける最も一般的な相間移動触媒を挙げ、当業者にとっては、本発明に基づいて、本分野の公知常識を活用して、その他の相間移動触媒も同様に本発明の技術案を実現して、期待される技術効果を実現することができることが容易に予想できる。該ステップに使用されるアルカリは無機アルカリ又は有機アルカリであり、無機アルカリは水酸化カリウム、水酸化

40

50

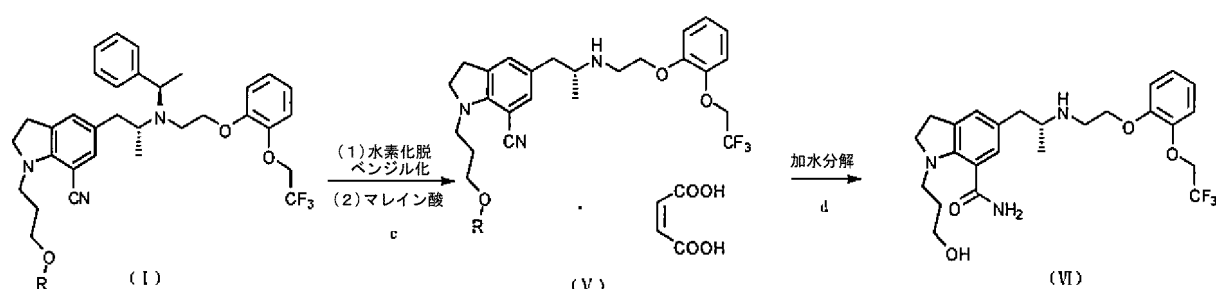
ナトリウム、炭酸水素、炭酸水素カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等から選ばれ、その中で、炭酸ナトリウムが好ましく、有機アルカリはジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、ピリジン等から選ばれ、ジイソプロピルエチルアミンが好ましく、化合物(II):化合物(IV):相間移動触媒:アルカリのモル比は1:(1.0~5.0):(0.1~2.0):(1.0~20.0)であり、1:(1.5~2.5):(0.8~1.5):(3.0~5.0)が好ましく、反応は有機溶剤の存在下で行ってもよく、有機溶剤は、アセトニトリル、トルエン、キシレン、N,N-ジメチルアセトアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等から選ばれ、N-メチルピロリドンが好ましい。また、本発明は有機溶剤が存在しない条件下で反応してもよい。反応温度は25~150であり、100~130が好ましい。

10

【0016】

本発明の第三形態により、構造式(I)で示される化合物を中間体としてシロドシンを製造する方法が提供され、該方法は下記2つのステップを含む。

【化7】



20

(ここで、R基は水素、アルキル基で置換されたホルミル基、置換又は未置換ベンゾイル、ピラニル基又はアルキルシリル基等であり、4-フルオロベンゾイル基が好ましい。)

【0017】

化合物(I)からシロドシンを製造する方法は、下記の通りである。

1) 式(I)化合物をパラジウム炭素の触媒で水素化して脱ベンジル化し、マレイン酸と塩を形成して化合物(V)を生成し、

30

2) 化合物(V)を加水分解してシロドシンに変換する。

【0018】

本発明は下記利点を有する：

【0019】

(1) 本発明に提供される中間体としてのシロドシン中間体化合物(II)である3-(7-シアノ-5-((R)-2-((R)-1-フェニルエチルアミノ)プロピル)-1-ヒドロ-インドリル)プロピルアルコール(エステル又はエーテル)の有機酸塩は高いDe値を有し、且つその合成方法の収率が高く、操作を簡素化させ、コストを低下させる。

40

【0020】

(2) 本発明に提供されるシロドシン中間体化合物(I)である3-(7-シアノ-5-((R)-2-((R)-1-フェネチル)(2-(2-(トリフルオロエトキシ)フェノキシ)エチル)アミノ)プロピル)1-ヒドロ-インドリル)プロピルアルコール(エステル又はエーテル)及びその塩の合成方法は収率が高く、且つ分離が困難である従来技術の生成副生物が回避され、操作を簡素化させ、コストを低下させ、工業生産に好適される。

【発明を実施するための形態】

【0021】

以下、実施例に基づいて本発明の実施形態を詳細に説明する。下記実施例は本発明の実施形態に含まれるが、本発明の保護範囲を制限するものではない。

50

【0022】

実施例1：3-(7-シアノ-5-(2-オキソプロピル)-1-ヒドロ-インドリル)プロピル4-フルオロベンゾエート(化合物VIII、Rは4-フルオロベンゾイル基である)の製造

【0023】

3-(7-シアノ-5-(2-ニトロプロピル)-1-ヒドロ-インドリル)プロピル4-フルオロベンゾエート(化合物VII、Rは4-フルオロベンゾイル基である)150グラム(0.365モル)を750mミリリットルのN,N-ジメチルホルムアミドに溶解し、0~5℃で、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン88.7グラム(0.583モル)を添加し、次にトリメチルクロロシラン118.8グラム(1.094モル)を-15~-10℃で滴下し、滴下終了後、-15~-10℃で2時間反応させ、次に30%過酸化水素水66.1グラム(0.383モル)を滴下し、滴下終了後、1時間反応させた。反応液を分液漏斗に投入し、上澄液を除去した。更に反応液を10℃程度で1500ミリリットルの1%亜硫酸ナトリウム溶液に添加し、1500ミリリットルのメチルtert-ブチルエーテルで抽出し、水相を更に750ミリリットルで抽出し、合併した有機相を750ミリリットルの1モル/リットル塩酸、750ミリリットルの飽和炭酸水素ナトリウム、750ミリリットルの水、750ミリリットルの飽和食塩水の順で一回洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後に濃縮させて油状物を137.6グラム得た。該油状物のマススペクトルにより、分子イオンピーク[M+1]は381、HPLC純度は89.0%であった。

10

20

【0024】

実施例2：3-(7-シアノ-5-(R)-2-(R)-1-フェニルエチルアミノ)プロピル)-1-ヒドロ-インドリル)プロピル-4-フルオロベンゾエート(化合物III、Rは4-フルオロベンゾイル基である)の製造

【0025】

実施例1で得た油状物137.6グラムを1280ミリリットルのテトラヒドロフランに溶解し、R-(+)-α-フェネチルアミン44.2グラム(0.365モル)、酸化白金1.376グラム、酢酸21.9グラム(0.365モル)を添加し、水素化釜に移し、反応温度を55℃、水素圧力を8気圧にした。27時間反応後に反応を停止し、酸化白金を濾別し、減圧濃縮し、1リットルの酢酸エチル、1リットルの飽和食塩水を添加し、炭酸ナトリウムでpH値を7~8に調整し、分液して、水相を500ミリリットルの酢酸エチルで一回抽出し、有機相を1リットルの飽和食塩水で一回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させて、濃縮して油状物を169.6グラム得た。該油状物のマススペクトルにより、分子イオンピーク[M+1]は486、HPLC純度は82.1%であった。

30

【0026】

実施例3：3-(7-シアノ-5-(R)-2-(R)-1-フェニルエチルアミノ)プロピル)-1-ヒドロ-インドリル)プロピル-4-フルオロベンゾエートL-酒石酸塩(化合物II、Rは4-フルオロベンゾイル基、有機酸はL-酒石酸である)の製造

【0027】

実施例2で得られた油状物84.8グラムを、424ミリリットルのアセトンに溶解し、攪拌しながら21.9グラムのL-酒石酸(0.150モル)を添加し、加熱還流して2時間反応させて、室温に冷却して2時間結晶化し、濾過して、80ミリリットルのアセトンで洗浄して、真空乾燥させ、白色固体を64.5グラム得た。マススペクトルにより、分子イオンピーク[M+1]は486、化合物VIIIIから計算すると、三つのステップの収率は55.6%、HPLC純度は99.0%、(R,R)立体配置と(R,S)立体配置のde値は99.1%であった。

40

【0028】

¹H NMRスペクトル(DMSO-d₆): δ ppm 1.0(3H, s)、1.5(3H, s)、2.0(2H, s)、2.7-3.1(4H, m)、3.4

50

- 3 . 7 (4 H , m)、 3 . 9 - 4 . 5 (5 H , m)、 6 . 7 - 6 . 8 (2 H , m)、 7 . 1 - 7 . 7 (7 H , m)、 7 . 9 - 8 . 1 (2 H , m)。

【 0 0 2 9 】

実施例 4 : 3 - (7 - シアノ - 5 - ((R) - 2 - ((R) - 1 - フェニルエチルアミノ) プロピル) - 1 - ヒドロ - インドリル) プロピル - 4 - フルオロベンゾエート R - カンファースルホン酸 (化合物 I I、R は 4 - フルオロベンゾイル基、有機酸は R - カンファースルホン酸である) の製造

【 0 0 3 0 】

実施例 2 で得られた油状物 8 4 . 8 グラムを、4 2 4 ミリリットルのジクロロメタンに溶解し、撹拌しながら 3 4 . 8 グラムの R - カンファースルホン酸 (0 . 1 5 0 モル) を添加し、加熱還流して 2 時間反応させて、室温に冷却して 2 時間結晶化し、濾過して、8 0 ミリリットルのジクロロメタンで洗浄し、真空乾燥して、白色固体を 6 7 . 7 グラム得た。マススペクトルにより、分子イオンピーク [M + 1] は 4 8 6、化合物 V I I I から計算すると、三つのステップの収率は 5 1 . 7 %、H P L C 純度は 9 8 . 5 %、(R , R) 立体配置と (R , S) 立体配置の d e 値は 9 6 . 1 % であった。

10

【 0 0 3 1 】

¹H NMR スペクトル (D M S O - d 6) : δ p p m 1 . 0 (6 H , s)、1 . 1 (3 H , s)、1 . 4 (3 H , s)、1 . 6 . 1 - 1 . 9 (5 H , s)、2 . 1 - 2 . 4 (4 H , m)、2 . 8 - 3 . 1 (4 H , m)、3 . 4 - 3 . 8 (4 H , m)、3 . 9 - 4 . 4 (5 H , m)、6 . 7 - 6 . 8 (2 H , m)、7 . 1 - 7 . 7 (7 H , m)、7 . 9 - 8 . 1 (2 H , m)。

20

【 0 0 3 2 】

実施例 5 : 3 - (7 - シアノ - 5 - ((R) - 2 - ((R) - 1 - フェネチル) (2 - (2 - (トリフルオロエトキシ) フェノキシ) エチル) アミノ) プロピル) 1 - ヒドロ - インドリル) プロピル 4 - フルオロベンゾエート (化合物 I、R は 4 - フルオロベンゾイル基である) の製造

【 0 0 3 3 】

実施例 3 で得られた白色固体 2 0 . 0 グラム (0 . 0 3 1 モル) を 1 0 0 ミリリットルのメタノールに溶解し、飽和炭酸ナトリウム溶液を添加して p H を 9 ~ 1 0 に調整し、更に 1 0 0 ミリリットルの酢酸エチルで三回抽出し、有機相を 1 0 0 ミリリットルの水、1 0 0 ミリリットルの飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた後に濃縮して油状物を得た。該油状物を反応器に添加し、撹拌しながら化合物 (I V) 1 8 . 5 グラム (0 . 0 6 2 モル)、テトラブチルアンモニウムブロミド 1 0 . 0 グラム (0 . 0 3 1 モル)、ジイソプロピルエチルアミン 1 2 . 0 グラム (0 . 0 9 3 モル)、N - メチルピロリドン 2 0 ミリリットルを添加し、1 2 0 に加熱して 3 0 時間反応させ、温度を 1 0 0 に下げた後に 4 0 ミリリットルのトルエン、1 0 0 ミリリットルの水を添加し、1 0 分間撹拌し、分液して、水相を更に 4 0 ミリリットルのトルエンで二回抽出し、有機相を合併し、順に 4 0 ミリリットルの 1 N 塩酸、4 0 ミリリットルの飽和炭酸水素ナトリウム、4 0 ミリリットルの飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。濃縮後にカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : 石油エーテル = 1 : 1 0) を行って 1 8 . 1 グラム得て、マススペクトルにより、分子イオンピーク [M + 1] は 7 0 4、収率は 8 3 . 2 % であった。

30

40

【 0 0 3 4 】

¹H NMR スペクトル (D M S O - d 6) : δ p p m 0 . 8 (3 H , s)、1 . 2 (3 H , m)、2 . 0 (2 H , m)、2 . 1 - 2 . 3 (1 H , m)、2 . 7 - 3 . 0 (4 H , m)、3 . 3 (2 H , s)、3 . 4 - 3 . 5 (2 H , m)、3 . 5 - 3 . 6 (2 H , s)、3 . 8 - 4 . 1 (3 H , m)、4 . 3 (2 H , s)、4 . 5 - 4 . 7 (2 H , m)、6 . 7 (2 H , s)、6 . 8 - 6 . 9 (2 H , m)、6 . 9 - 7 . 0 (1 H , m)、7 . 0 - 7 . 1 (1 H , m)、7 . 1 - 7 . 3 (7 H , m)、7 . 9 - 8 . 1

50

(2H, s)。

【0035】

実施例6：3-(7-シアノ-5-((R)-2-(((R)-1-フェネチル)(2-(2-(トリフルオロエトキシ)フェノキシ)エチル)アミノ)プロピル)-1-ヒドロインドリル)プロピル 4-フルオロベンゾエート(化合物I、Rは4-フルオロベンゾイル基である)の製造

【0036】

実施例3で得られた白色固体20.0グラム(0.031モル)を100ミリリットルのメタノールに溶解し、飽和炭酸ナトリウム溶液を添加してpHを9~10に調整し、更に100ミリリットルの酢酸エチルで3回抽出し、有機相を100ミリリットルの水、100ミリリットルの飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた後に濃縮して油状物を得た。該油状物を反応器に添加し、攪拌しながら化合物(IV)18.5グラム(0.062モル)、テトラブチルアンモニウムブロミド10.0グラム(0.031モル)、ジイソプロピルエチルアミン12.0グラム(0.093モル)を添加し、無溶剤の条件下で120℃に加熱して24時間反応させ、温度を100℃に下げた後に40ミリリットルのトルエン、100ミリリットルの水を添加し、10分間攪拌して、分液し、水相を更に40ミリリットルのトルエンで二回抽出し、有機相を合併し、順に40ミリリットルの1N塩酸、40ミリリットルの飽和炭酸水素ナトリウム、40ミリリットルの飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。濃縮させて32.3グラムの油状物を得て、マススペクトルにより、分子イオンピーク[M+1]は704、HPLC純度は79.1%であった。

10

20

【0037】

実施例7：3-(7-シアノ-5-((R)-2-(((R)-1-フェネチル)(2-(2-(トリフルオロエトキシ)フェノキシ)エチル)アミノ)プロピル)-1-ヒドロインドリル)プロピル 4-フルオロベンゾエート(化合物I、Rは4-フルオロベンゾイル基である)の製造

【0038】

実施例3で得られた白色固体20.0グラム(0.031モル)を100ミリリットルのメタノールに溶解し、飽和炭酸ナトリウム溶液を添加してpHを9~10に調整し、更に100ミリリットルの酢酸エチルで3回抽出し、有機相を100ミリリットルの水、100ミリリットルの飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた後に濃縮して油状物を得た。該油状物を反応器に添加して、攪拌しながら化合物(IV)18.5グラム(0.062モル)、18-クラウン-6 8.2グラム(0.031モル)、炭酸ナトリウム16.4グラム(0.155モル)、N-メチルピロリドン15ミリリットルを添加し、120℃に加熱して24時間反応させ、温度を100℃に下げた後に40ミリリットルのトルエン、100ミリリットルの水を添加し、10分間攪拌し、分液して、水相を更に40ミリリットルのトルエンで二回抽出し、有機相を合併して、順に40ミリリットルの1N塩酸、40ミリリットルの飽和炭酸水素ナトリウム、40ミリリットルの飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。濃縮して31.5グラムの油状物を得て、マススペクトルにより、分子イオンピーク[M+1]は704、HPLC純度は79.5%であった。

30

40

【0039】

実施例8：3-(7-シアノ-5-((R)-2-(((R)-1-フェネチル)(2-(2-(トリフルオロエトキシ)フェノキシ)エチル)アミノ)プロピル)-1-ヒドロインドリル)プロピルアルコール(化合物I、Rは水素である)の製造

【0040】

実施例4で得られた白色固体20.0グラム(0.028モル)を100ミリリットルのメタノールに溶解し、水酸化ナトリウム溶液を添加してpHを13に調整し、半時間反応させ、更に100ミリリットルの酢酸エチルで3回抽出し、有機相を100ミリリットルの水、100ミリリットルの飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた後に

50

濃縮して油状物 9.8 グラム、即ち 3 - (7 - シアノ - 5 - ((R) - 2 - ((R) - 1 - フェニルエチルアミノ)プロピル) - 1 - ヒドロ - インドリル)プロピルアルコール (化合物 II、R は水素である) を得た。該油状物を反応器に添加して、攪拌しながら化合物 (IV) 16.7 グラム (0.056 モル)、テトラブチルアンモニウムブロミド 9.0 グラム (0.028 モル)、ジイソプロピルエチルアミン 10.8 グラム (0.084 モル)、N - メチルピロリドン 15 ミリリットルを添加し、120 に加熱して 40 時間反応させ、温度を 100 に下げた後に 40 ミリリットルのトルエン、100 ミリリットルの水を添加し、10 分間攪拌して、分液し、水相を更に 40 ミリリットルのトルエンで二回抽出し、有機相を合併し、順に 40 ミリリットルの 1 N 塩酸、40 ミリリットルの飽和炭酸水素ナトリウム、40 ミリリットルの飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。濃縮してカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : 石油エーテル = 1 : 10) を行って 12.2 グラム得て、マススペクトルにより、分子イオンピーク [M + 1] は 582、収率は 75.2 % であった。

10

【0041】

¹H NMR スペクトル (DMSO - d₆) : δ ppm 0.8 (3H, s)、1.2 - 1.3 (3H, m)、2.0 - 2.1 (2H, m)、2.2 - 2.3 (2H, m)、2.8 - 3.0 (4H, m)、3.3 (2H, s)、3.4 - 3.6 (2H, m)、3.6 - 3.7 (2H, s)、3.9 - 4.1 (3H, m)、4.3 (2H, s)、4.5 - 4.6 (2H, m)、6.7 (2H, s)、6.9 - 7.1 (1H, m)、7.1 - 7.2 (1H, m)、7.2 - 7.4 (7H, m)。

20

【0042】

実施例 9 : 3 - (5 - ((R) - 2 - (2 - (2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ)フェノキシ)エチルアミノ)プロピル) - 7 - シアノ - 1 - インドリル)プロピル 4 - フルオロベンゾエートマレイン酸塩 (化合物 V、R は 4 - フルオロベンゾイル基である) の製造

【0043】

実施例 6 で得られた油状物 32.3 グラムを 320 ミリリットルのメタノールに溶解し、6.5 g のパラジウム炭素を添加し、1 気圧の H₂ で、65 で 4 時間反応させた。濾過、濃縮をして、100 ミリリットルの水を添加し、更に 100 ミリリットルの酢酸エチルで 3 回抽出し、有機相を合併した後に飽和食塩水 100 ミリリットルで 1 回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた後に濃縮した。続いて 60 ミリリットルのテトラヒドロフランに溶解し、120 ミリリットルのイソプロピルエーテル、3.16 グラムのマレイン酸 (0.027 モル) を添加し、加熱還流を 10 分間行い、室温まで自然冷却し、0 ~ 10 に冷却して結晶化し、更に 180 ミリリットルのイソプロピルエーテルを添加し、更に 2 時間結晶化し、濾過して、乾燥させて白色固体を 16.0 グラム得た。化合物 II から計算すると、二つのステップの収率は 71.9 % であり、マススペクトルにより、分子イオンピーク [M + 1] は 600、HPLC 純度は 98.0 %、e e 値は 99.5 % であった。

30

【0044】

¹H NMR スペクトル (DMSO - d₆) : δ ppm 1.1 - 1.2 (3H, d)、2.0 - 2.1 (2H, m)、2.5 - 2.6 (1H, dd)、2.8 - 2.9 (2H, t)、2.96 - 3.0 (1H, dd)、3.3 - 3.5 (3H, m)、3.5 - 3.7 (4H, m)、4.2 - 4.3 (2H, t)、4.3 - 4.4 (2H, t)、4.6 - 4.7 (2H, m)、4.8 - 5.2 (1H, m)、6.9 - 7.2 (6H, m)、7.3 - 7.4 (2H, m)、8.0 - 8.1 (2H, m)。

40

【0045】

実施例 10 : 化合物 (VI) の製造

実施例 9 で得た固体 16.0 グラム (0.0244 モル) を、DMSO 200 ミリリ

50

ットルで溶解し、5モル/リットル水酸化ナトリウム24.0ミリリットルを添加し、18～20 で30%過酸化水素水14.0グラムを緩やかに滴下し、次に25～30 で4時間反応させた。200ミリリットルの水、100ミリリットルの酢酸エチルを添加して3回抽出し、有機相を合併して、60ミリリットルの2モル/リットル塩酸を添加し、15分間攪拌して、有機相を分液した後に30ミリリットルの2モル/リットル塩酸で二回抽出し、水相を合併して、炭酸ナトリウム飽和溶液を添加してpH値を9～10に調整し、100ミリリットルの酢酸エチルで三回抽出し、有機相を合併して30ミリリットルの飽和塩化ナトリウム水溶液で1回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮後に酢酸エチルで溶解し、自然冷却して結晶化し、濾過して、乾燥させて白色固体10.0グラムを得て、マススペクトルにより、分子イオンピーク[M+1]は496、収率は82.8%、HPLC純度は99.0%であった。

10

【0046】

¹H NMR スペクトル(DMSO-d₆): δ ppm 0.9-1.0 (3H, d)、1.5-1.6 (1H, s)、1.6-1.7 (2H, m)、2.3-2.4 (1H, t)、2.6-2.7 (1H, dd)、2.8-3.0 (5H, m)、3.2-3.2 (2H, m)、3.3-3.4 (2H, m)、3.4-3.5 (2H, t)、4.0-4.1 (2H, t)、4.2-4.3 (1H, brs)、4.6-4.8 (2H, t)、6.9-7.15 (6H, m)、7.2-7.3 (1H, brs)、7.5-7.6 (1H, s)。

20

【0047】

比較実例：特許CN101993406の経路による化合物(4)の製造

実施例2の化合物(III)82.0グラムを、メタノール600ミリリットルで溶解し、攪拌しながら3モル/リットルのHCl 56ミリリットルを添加し、均一まで攪拌した後にパラジウム炭素14.0グラム(7.0%)を添加して2～10気圧、40～80 で反応させた。反応終了後、濾過してパラジウム炭素を除去し、濃縮後にジクロロメタン300ミリリットルを添加して溶解し、水を添加して抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過後に濃縮して65グラムの油状物を得る。この油状物を180ミリリットルのアセトンで加熱して溶解し、40 でL-酒石酸水溶液[25.3グラム+90グラム水]を添加し、滴下終了後、加熱還流して溶解し、15 に自然冷却して、2時間攪拌し、濾過して固体を得る；固体をアセトン/水=170ミリリットル：170ミリリットルで還流溶解し、30 まで冷却して結晶化を3時間行い、固体を濾別し、更にアセトン/水=140ミリリットル：140ミリリットルで還流溶解し、30 まで冷却して結晶化を3時間行い、固体を濾別し、更に、アセトン/水=140ミリリットル：140ミリリットルで還流溶解し、30 まで冷却して結晶化を3時間行い、固体を濾別し、乾燥させての固体30.0グラム(33.4%)を得て、ee値は93.9%であった。

30

【0048】

¹H NMR スペクトル(DMSO-d₆): δ ppm 1.0-1.2 (3H, d)、2.0-2.2 (2H, m)、2.6-2.8 (2H, m)、2.9-3.0 (3H, m)、3.2-3.4 (2H, m)、3.4-3.5 (1H, m)、3.5-3.6 (2H, t)、3.6-3.7 (2H, m)、3.9-4.0 (2H, t)、4.3-4.4 (2H, t)、6.9-7.1 (2H, m)、7.2-7.4 (2H, m)、7.9-8.1 (2H, m)。

40

【手続補正書】

【提出日】平成28年7月12日(2016.7.12)

【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

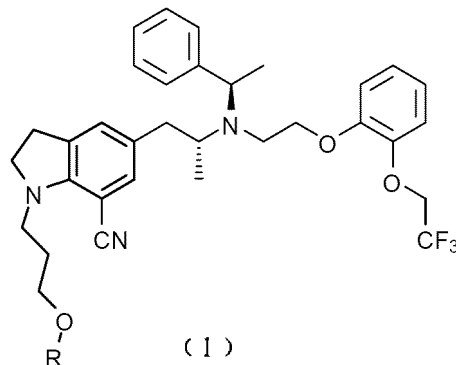
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) で示される化合物及びその薬学的に許容可能な塩。

【化 1】



(ここで、R は水素、ホルミル基、脂肪族アシル基、置換又は未置換芳香族ホルミル基、テトラヒドロピラニル基又はトリアルキルシリル基である。)

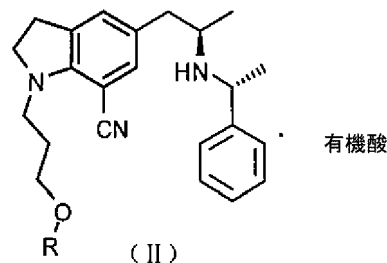
【請求項 2】

R は 4 - フルオロベンゾイル基である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

構造式が式 (II) で示される、請求項 1 に記載の化合物 (I) を合成するための中間体化合物。

【化 2】



(ここで、R は水素、ホルミル基、脂肪族アシル基、置換又は未置換芳香族ホルミル基、テトラヒドロピラニル基又はトリアルキルシリル基であり、前記有機酸は L - ジベンゾイル酒石酸、L - 乳酸、L - リンゴ酸、R - カンファースルホン酸、S - マンデル酸、N - ベンジルオキシカルボニル - L - フェニルアラニン、L - 酒石酸であり、好ましくは R - カンファースルホン酸又は L - 酒石酸である。)

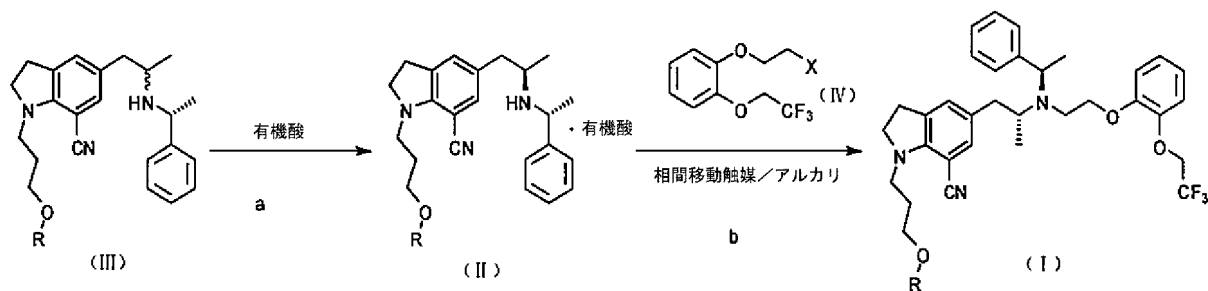
【請求項 4】

請求項 1 に記載の式 (I) 化合物及びその塩を製造する方法であって、

a) 化合物 (III) と有機酸を有機溶剤中において反応させて化合物 (I) を生成し、

b) 化合物 (I) と化合物 (IV) とを、相間移動触媒及びアルカリ、有機溶剤 (又は無溶剤) の存在下で反応させて、式 (I) 化合物を生成することを特徴とする方法。

【化 3】



(ここで、XはCl、Br、I又はOSO₂Meである。)

【請求項 5】

ステップ a) の前記有機酸は L - ジベンゾイル酒石酸、L - 乳酸、L - リンゴ酸、R - カンファースルホン酸、S - マンデル酸、N - ベンジルオキシカルボニル - L - フェニルアラニン、L - 酒石酸であり、好ましくは R - カンファースルホン酸又は L - 酒石酸であることを特徴とする請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

ステップ a) の前記有機溶剤即ち反応溶剤は、ジクロロメタン、アセトン、ブタノン、酢酸エチル、メタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、メチル tert - ブチルエーテル、イソプロピルエーテルから選ばれる単一の有機溶剤であり、好ましくはアセトン又はブタノンであり、反応温度は 0 ~ 80 であることを特徴とする請求項 4 に記載の方法。

【請求項 7】

ステップ b) の前記有機溶剤はアセトニトリル、トルエン、キシレン、N, N - ジメチルアセトアミド、N, N - ジメチルホルムアミド、N - メチルピロリドンから選ばれ、その中で、N - メチルピロリドン又は無溶剤が好ましいことを特徴とする請求項 4 に記載の方法。

【請求項 8】

ステップ b) の前記相間移動触媒は第四級アンモニウム塩又はクラウンエーテルから選ばれ、触媒の使用量は、それと反応する化合物 (II) のモル量の 0.1 - 2.0 倍であることを特徴とする請求項 4 に記載の方法。

【請求項 9】

ステップ b) の前記相間移動触媒はテトラブチルアンモニウムブロミド、テトラブチルアンモニウムクロライド、テトラブチルアンモニウム硫酸水素塩、18 - クラウン - 6、15 - クラウン - 5 から選ばれ、テトラブチルアンモニウムブロミド又は 18 - クラウン - 6 が好ましいことを特徴とする請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

ステップ b) の前記アルカリは無機アルカリ又は有機アルカリであり、無機アルカリは水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムから選ばれ、炭酸ナトリウムが好ましく、有機アルカリはジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、1, 8 - ジアザビスクロ [5.4.0] ウンデカ - 7 - エン、ピリジンから選ばれ、ジイソプロピルエチルアミンが好ましいことを特徴とする請求項 4 に記載の方法。

【請求項 11】

請求項 1 に記載の式 (I) 化合物でシロドシン即ち化合物 (VI) を製造する方法であって、

1) 式 (I) 化合物をパラジウム炭素の触媒で水素化して脱ベンジル化し、マレイン酸と塩を形成して化合物 (V) を生成するステップと、

2) 化合物 (V) を加水分解して化合物 (VI) に変換するステップとを含むことを特徴とする方法。

【 国际調查報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CN2014/088953
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07D 209/08 (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 209		
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, SIPOABS, CNABS, CPRSABS, CNKI, REGISTRY, CAPLUS (STN): SHANGHAI SYNCORES, ZHEJIANG HUAHAI; XIONG, Zhigang; CAO, Jian; CAO, Jian; CHEN, Liushan; HUANG, Lu'ning; ZHANG, Xi'ni; silodosin, prepar+, synthes+, intermediate?, structure search according to formula (I) in claim 1 and formula (II) in claim 2		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2012062229 A1 (ZENTIVA, K.S. et al.), 18 May 2012 (18.05.2012), see the whole document, particular description, page 10, line 4 to page12, line 29, embodiment 4, and claims 11-13	1, 2, 11
A	WO 2012062229 A1 (ZENTIVA, K.S. et al.), 18 May 2012 (18.05.2012), see the whole document, particular description, page 10, line 4 to page12, line 29, embodiment 4, and claims 11-13	3-10
A	CN 101993406 A (ZHEJIANG HUAHAI PHARMACEUTICALS CO., LTD. et al.), 30 March 2011 (30.03.2011), see the whole document	1-11
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ 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 16 January 2015 (16.01.2015)		Date of mailing of the international search report 28 January 2015 (28.01.2015)
Name and mailing address of the ISA/CN: State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No.: (86-10) 62019451		Authorized officer LIN, Lin Telephone No.: (86-10) 62084382

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2014/088953

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2012062229 A1	18 May 2012	None	
CN 101993406 A	30 March 2011	CN 101993406 B	15 January 2014

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2014/088953

A. 主题的分类 C07D 209/08(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 209 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, SIPOABS, CNABS, CPRSABS, CNKI, REGISTRY, CAPLUS (STN), 上海科胜, 浙江华海, 熊志刚, 曹剑, 曹健, 陈六杉, 黄鲁宁, 张席妮, 西洛多辛, 制备, 合成, 中间体, silodosin, prepar+, synthes+, intermediate?, 根据权利要求1中式(I)以及权利要求2中式(II)的结构检索		
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	WO 2012062229 A1 (ZENTIVA K S等) 2012年 5月 18日 (2012 - 05 - 18) 参见其全文, 尤其是说明书第10页第4行至第12页第29行、实施例4以及权利要求11-13	1、2、11
A	WO 2012062229 A1 (ZENTIVA K S等) 2012年 5月 18日 (2012 - 05 - 18) 参见其全文, 尤其是说明书第10页第4行至第12页第29行、实施例4以及权利要求11-13	3-10
A	CN 101993406 A (浙江华海药业股份有限公司等) 2011年 3月 30日 (2011 - 03 - 30) 参见全文	1-11
☐ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 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因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 2015年 1月 16日		国际检索报告邮寄日期 2015年 1月 28日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 中国 传真号 (86-10)62019451		受权官员 林琳 电话号码 (86-10)62084382

表 PCT/ISA/210 (第2页) (2009年7月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2014/088953

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)
WO	2012062229	A1	2012年 5月 18日	无	
CN	101993406	A	2011年 3月 30日	CN 101993406 B	2014年 1月 15日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード(参考)

C 0 7 B 61/00 3 0 0

(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 グウ, ホン

中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 上海市浦東新区蔡倫路 5 3 8 号

(72)発明者 ツァオ, ジエン

中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 上海市浦東新区蔡倫路 5 3 8 号

(72)発明者 チェン, リウシャン

中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 上海市浦東新区蔡倫路 5 3 8 号

(72)発明者 ホアン, ルニン

中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 上海市浦東新区蔡倫路 5 3 8 号

F ターム(参考) 4C086 AA02 AA03 AA04 BC13 MA01 MA04 NA20 ZA81

4C204 BB01 BB04 CB03 DB01 EB01 FB17 GB22 GB23

4G169 AA06 BE01A BE01B BE07A BE07B BE17A BE17B BE22A BE33A BE33B

CB25 CB62 DA02

4H039 CA19 CA71 CE40 CL25