

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2010年12月16日(16.12.2010)

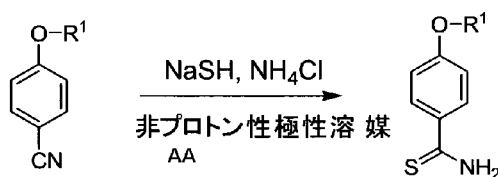
PCT

(10) 国際公開番号
WO 2010/143735 A1

- (51) 国際特許分類:
C07C 327/48 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2010/060003
- (22) 国際出願日: 2010年6月8日(08.06.2010)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2009-138049 2009年6月9日(09.06.2009) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 帝人ファーマ株式会社 (TEIJIN PHARMA LIMITED) [JP/JP]; 〒1000013 東京都千代田区霞が関三丁目2番1号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 杉浦 聡 (SUGIURA, Satoshi) [JP/JP]; 〒7400014 山口県岩国市日の出町2番1号帝人ファーマ株式会社岩国研究センター内 Yamaguchi (JP).
- (74) 代理人: 三原 秀子 (MIHARA, Hideko); 〒1000013 東京都千代田区霞が関三丁目2番1号株式会社帝人知的財産センター内 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, 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, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, 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.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (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, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告 (条約第21条(3))

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING 4-SUBSTITUTED BENZOTHIOAMIDE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: 4-置換ベンゾチオアミド誘導体の製造法



(57) Abstract: Disclosed is a method appropriate for safely, economically and easily producing at a high yield a 4-substituted benzothioamide derivative which is useful as an intermediate in the production of a 2-(3-cyanophenyl)thiazole derivative usable as a remedy for gout. Specifically disclosed is a method for producing a 4-substituted benzothioamide derivative represented by formula (A).

(57) 要約: 本発明の課題は、痛風治療薬として使用される2-(3-シアノフェニル)チアゾール誘導体の、製造中間体として有用な4-置換ベンゾチオアミド誘導体を、安全、安価、容易且つ高収率に製造するのに適した方法を提供することである。本発明は、下記式で表される4-置換ベンゾチオアミド誘導体の製造方法に関する。

WO 2010/143735 A1

明 細 書

発明の名称

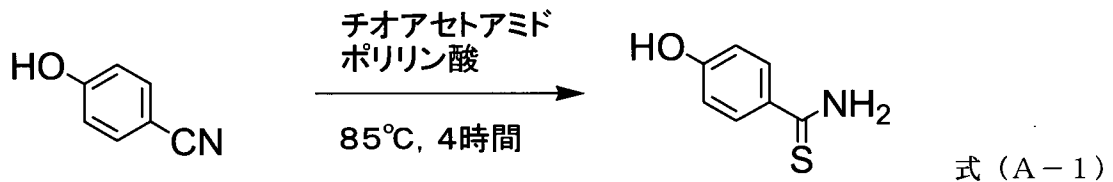
4-置換ベンゾチオアミド誘導体の製造法

技術分野

本発明は、医薬品として有用な2-(3-シアノフェニル)チアゾール誘導体の製造中間体として重要な、4-置換ベンゾチオアミド誘導体の製造方法に関する。さらに詳しくは、痛風、又は高尿酸血症治療薬等のキサンチンオキシダーゼ阻害剤として有用な2-(3-シアノフェニル)チアゾール誘導体の製造中間体として用いられる4-置換ベンゾチオアミド誘導体の製造方法に関する。

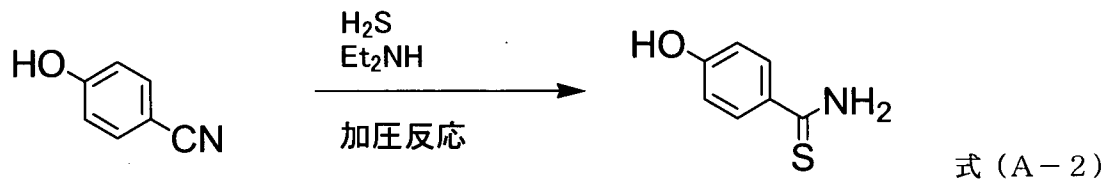
背景技術

従来、ベンゾニトリル化合物からベンゾチオアミド化合物を製造する方法としては、例えば特許文献1に記載の下記式(A-1)

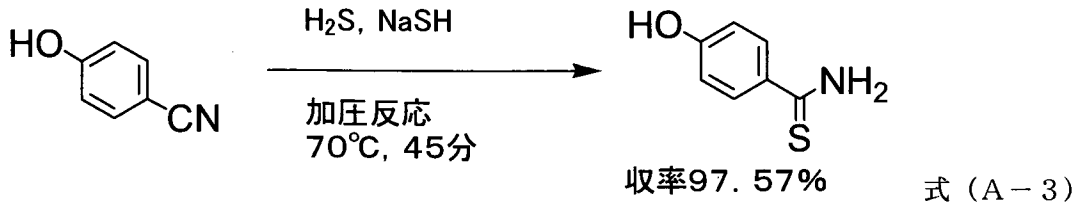


に示されるチオアセトアミド及びポリリン酸を用いた方法が知られている。

また、例えば特許文献2には、下記式(A-2)

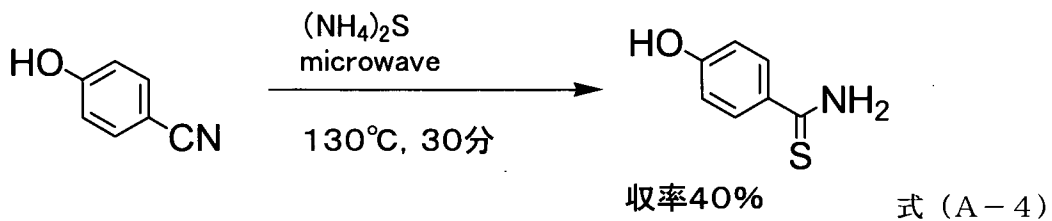


に示されるトルエン中でジエチルアミンと共に硫化水素を加圧下で反応させる方法が記載されている。また、例えば特許文献3には、下記式(A-3)



に示される水中で硫化水素ナトリウムと共に硫化水素を加圧下で反応させる方法が記載されている。しかしながら、硫化水素は毒性が高い気体であるため安全性の点で問題があり、また加圧下で反応を行うことができる設備が必要であるため汎用性に欠ける製造方法である。

また、例えば非特許文献1には、下記式(A-4)



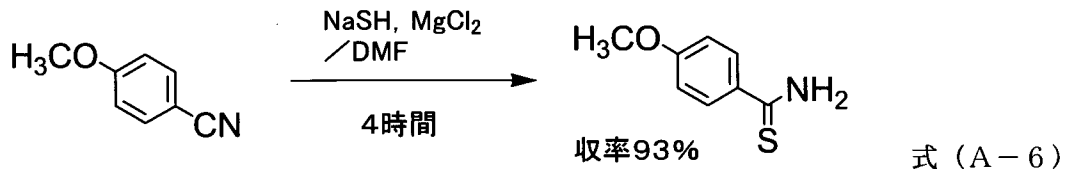
に示される硫化アンモニウムを反応させる方法が記載されている。しかしながら、硫化アンモニウムは高価であり、またマイクロ波を用いるために、少量での製造しか出来ず、また収率も40%と低い。

また、非特許文献2には、下記式(A-5)



に示される硫化水素ナトリウムを液体アンモニア中、加圧下100°Cで反応させる方法が記載されているが、収率は51%と低く、副生成物が多い。

また、非特許文献3には、下記式(A-6)



に示されるN,N-ジメチルホルムアミド中、塩化マグネシウム存在下、4-メトキシベンゾニトリルを硫化水素ナトリウムと反応させることにより、4-メトキシベンゾチオアミドを製造する方法が記載されているが、4-ヒドロキシベンゾニトリル及び他の4-アルコキシベンゾニトリルを用いた例示は無い。

先行技術文献

特許文献

特許文献1：特開平11-060552号公報

特許文献2：特開2002-53546号公報

特許文献3：国際公開第2005/012273号

非特許文献

非特許文献1：Mark C. Bagleyら, Synlett, 2004, 2615-2617

非特許文献2：滝川雄治及び滝沢三郎, 日本化学会誌, 1972, 766-770

非特許文献3：Akira Manaka and Masakaazu Sato, Synthetic Communications, 35, 761-764, 2005

発明の概要

発明が解決しようとする課題

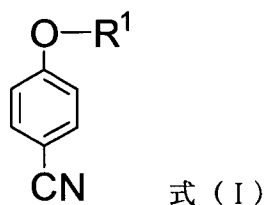
本発明の目的は、国際公開第WO92/09279号パンフレットに示されているキサントインオキシダーゼ阻害作用を有し、痛風、又は高尿酸血症治療薬として使用される2-(3-シアノフェニル)チアゾール誘導体の製造中間体として有用な4-置換ベンゾチオアミド誘導体を、安全、安価、容易、且つ高収率に製造するのに適した方法を提供することである。

課題を解決するため手段

本発明者は上記目的を達成するため鋭意研究した結果、従来法と比較して、安全、安価、容易且つ高収率に4-置換ベンゾチオアミド誘導体を製造する方法を見出した。

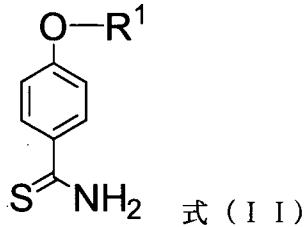
すなわち本発明は、以下のものに関する。

(1) 式(I)



[式中、R¹は水素原子又は炭素数1～6の脂肪族炭化水素基を表す。]

で示される 4-置換ベンゾニトリル誘導体を、非プロトン性極性溶媒中で、塩化アンモニウム存在下、硫化水素ナトリウムと反応させることにより、式 (I I)



[式中、R¹は、式 (I) の定義と同じである。]

で示される 4-置換ベンゾチオアミド誘導体を製造する方法。

(2) R¹が、水素原子又はイソブチル基である (1) に記載の 4-置換ベンゾチオアミド誘導体の製造方法。

(3) R¹が、水素原子である (1) に記載の 4-置換ベンゾチオアミド誘導体の製造方法。

(4) R¹が、イソブチル基である (1) に記載の 4-置換ベンゾチオアミド誘導体の製造方法。

(5) 非プロトン性極性溶媒が、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノン、ジメチルスルホキシド、及びスルホランからなる群から選ばれる少なくとも 1 つである (1) から (4) の何れかに記載の 4-置換ベンゾチオアミド誘導体の製造方法。

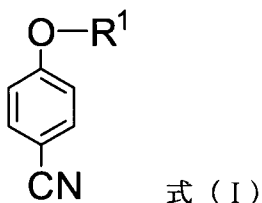
(6) 非プロトン性極性溶媒が、N, N-ジメチルホルムアミドである (1) から (4) の何れかに記載の 4-置換ベンゾチオアミド誘導体の製造方法。

発明の効果

本発明によれば、痛風、又は高尿酸血症治療薬として有用な 2-(3-シアノフェニル)チアゾール誘導体の製造中間体となる、4-置換ベンゾチオアミド誘導体を、安全、安価、容易且つ高収率に製造することができる。

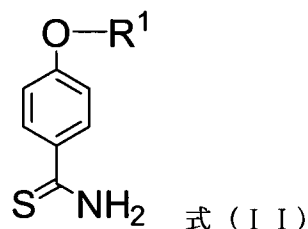
発明を実施するための形態

本発明は式 (I)



[式中、R¹は水素原子又は炭素数1～6の脂肪族炭化水素基を表す。]

で示される4-置換ベンゾニトリル誘導体を、非プロトン性極性溶媒中で、塩化アンモニウム存在下、硫化水素ナトリウムと反応させることにより、式(I I)



[式中、R¹は、式(I)の定義と同じである。]

で示される4-置換ベンゾチオアミド誘導体を製造する方法を提供するものである。

本発明の製造方法において、上記式(I)及び上記式(I I)中のR¹は、水素原子又は炭素数1～6の脂肪族炭化水素基を表す。かかる炭素数1～6の脂肪族炭化水素基とは、炭素数1～6の、直鎖又は分枝状で、飽和又は不飽和の脂肪族炭化水素基を意味する。例えば、メチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、イソヘキシル、2-メチルペンチル、及び1-エチルブチル基等の炭素数1～6のアルキル基；及び2-プロペニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル、1-メチル-2-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、1,1-ジメチル-2-プロペニル、1-エチル-2-プロペニル、1-メチル-2-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1,1-ジメチル-2-ブテニル、1-エチル-2-ブテニル、2-エチル-2-ブテニル、1-メチル-2-ペンテニル、2-メチル-2-ペンテニル、3-メチル-2-ペンテニル、4-メチル-2-ペンテニル、1-メチル-3-ペンテニル、2-メチル-3-ペンテニル、及び3-メチル-3-ペンテニル基等の炭素数3～6のアルケニル基が挙げられる。R¹の好ましいものとしては水素原子、n-プロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、2-ペンテニル、及び2-メチル-2-プロペニルが挙げられ、特に水素原子又はイソブチル基が好ましい。

本発明の製造方法において使用する硫化水素ナトリウムは、無水物又は水和物が用いられるが、好ましくは水和物が用いられる。硫化水素ナトリウムの使用量は、上記式(I)で表される4-置換ベンゾニトリル誘導体に対して、通常、0.9～50モル倍量の範囲で用いられ、好ましく

は1～20モル倍量の範囲で用いられる。

本発明の製造方法において、硫化水素ナトリウムと共に塩化アンモニウムが用いられる。かかる塩化アンモニウムの使用量は、使用する硫化水素ナトリウムに対して0.1～5モル倍量の範囲で用いられ、好ましくは0.1～2モル倍量の範囲である。

本発明の製造方法において、反応溶媒として、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノン、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、ジメチルスルホキシド、スルホラン、及びヘキサメチルホスホリックトリアミド等の非プロトン性極性溶媒のいずれかを単独又は混合して用いられ、更にこれらの反応溶媒に水を加えて用いても良い。中でも好ましい反応溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノン、ジメチルスルホキシド、及びスルホランが挙げられ、特にN,N-ジメチルホルムアミドが好ましい。非プロトン性極性溶媒の使用量は、4-置換ベンゾニトリル誘導体に対して、体積で2～50倍量の範囲で行われるが、好ましくは3～20倍量で行われる。その際の非プロトン性極性溶媒と水の体積比は好ましくは1:0～1:1の範囲である。

本発明の製造方法において、反応温度は0～150℃、好ましくは10～80℃で行なわれる。

本発明の製造方法において、反応の圧力は大気圧～2気圧の範囲で行なわれるが、好ましくは大気圧～1.2気圧の範囲で行なわれる。

本発明の製造方法において、反応時間は4-置換ベンゾニトリルの置換基、硫化水素ナトリウムの使用量、反応温度、及び反応の圧力等に依存して異なるが、10分～10日の範囲で完結する。

4-ヒドロキシベンゾニトリルは、4-アルコキシベンゾニトリルに比べて一般に反応性が低いため、チオアミド化反応において、高温、加圧、超音波の利用などの過酷な反応条件が必要であった。しかしながら、本発明の製造方法においては、反応性が低い4-ヒドロキシベンゾニトリルにおいても、常温下、加圧を要せず、適当な反応時間で反応が進行でき、反応条件を緩和することができる。

さらに、本発明の製造方法によれば、処理において環境に特段の配慮を要する試薬、毒性の高い試薬等を用いることなく、また、加圧することなく、高収率で目的とする4-置換ベンゾチオアミド誘導体を製造することができる。

本発明の製造法において、後処理方法として、水又は希塩酸若しくは希硫酸等の酸性水溶液を加え、析出する固体を濾過操作で取り出すか又は抽出操作などにより分離することにより、目的

とする4-置換ベンゾチオアミド誘導体を得ることが出来る。

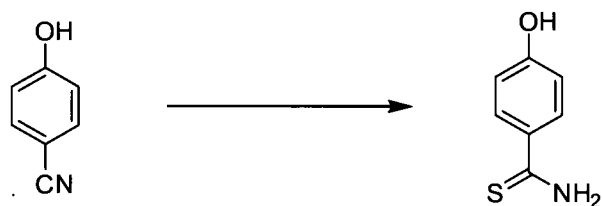
上記の方法により得られる上記式(I I)で表される4-置換ベンゾチオアミド誘導体は、例えば特開平6-329647号公報記載の方法に従って、医薬品として有用な2-(3-シアノフェニル)チアゾール誘導体に変換することが出来る。その過程において、本発明の方法により得られた4-置換ベンゾチオアミド誘導体(I I)は、これを一旦単離や精製することなく、2-ハロゲン化-アシル酢酸エステルと反応させることにより、2-(4-置換フェニル)チアゾール誘導体を高い収率で製造することができる。

実施例

本発明を以下に実施例等によって具体的に説明する。しかし、本発明の範囲はこれらの実施例によっていかなる意味においても制限されるものではない。

[実施例1]

4-ヒドロキシベンゾチオアミドの合成



硫化水素ナトリウム水和物2.35g、N,N-ジメチルホルムアミド3ml、及び水0.5mlを攪拌しながら、4-ヒドロキシベンゾニトリル1.0g及び塩化アンモニウム2.25gを加えた。40℃で22時間攪拌した後、2N塩酸9.5mlを加えた後、水2.0mlを加えた。氷冷攪拌して得られた固体を濾取し、乾燥して4-ヒドロキシベンゾチオアミド1.21gを得た(収率94%)。

[実施例2]

4-ヒドロキシベンゾチオアミドの合成

硫化水素ナトリウム水和物2.35g、及びN,N-ジメチルホルムアミド3mlを攪拌しながら、4-ヒドロキシベンゾニトリル1.0g及び塩化アンモニウム2.25gを加えた。40℃で22時間攪拌した後、2N塩酸7.5mlを加えた後、水4.5mlを加えた。氷冷攪拌して

得られた固体を濾取し、乾燥して4-ヒドロキシベンゾチオアミド1.21gを得た(収率94%)。

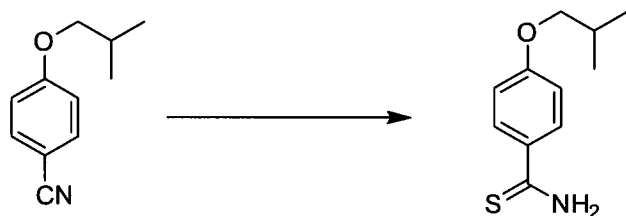
[実施例3]

4-ヒドロキシベンゾチオアミドの合成

硫化水素ナトリウム水和物4.71g、水2.5ml及びジメチルスルホキシド10mlを攪拌しながら、4-ヒドロキシベンゾニトリル1.0g及び塩化アンモニウム4.49gを加えた。40℃で13時間攪拌した後、水及び塩酸を加えて酸性にした後、攪拌して得られた固体を濾取し、乾燥して4-ヒドロキシベンゾチオアミドを主として含む固体1.57gを得た。

[実施例4]

4-イソプロトキシベンゾチオアミドの合成



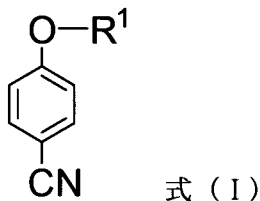
4-イソプロトキシベンゾニトリル29.4gのN,N-ジメチルホルムアミド100ml溶液に、硫化水素ナトリウム水和物47.06g、水30ml及び塩化アンモニウム44.9gを加えた。40℃で4時間攪拌した後、水210mlを加えた。氷冷攪拌して析出した固体を濾取し、乾燥して4-イソプロトキシベンゾチオアミド34.14gを得た(収率97%)。

産業上の利用可能性

本発明によれば、安全であり安価な試薬を使って、痛風、又は高尿酸血症治療薬として有用な2-(3-シアノフェニル)チアゾール誘導体の製造中間体となる、4-置換ベンゾチオアミド誘導体を、安全、安価、容易且つ高収率に製造することができる。

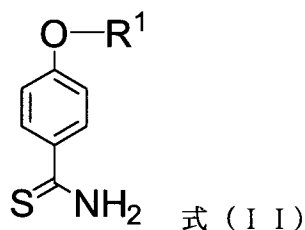
請求の範囲

請求項1. 式(I)



[式中、R¹は水素原子又は炭素数1～6の脂肪族炭化水素基を表す。]

で示される4-置換ベンゾニトリル誘導体を、非プロトン性極性溶媒中で、塩化アンモニウム存在下、硫化水素ナトリウムと反応させることにより、式(II)



[式中、R¹は、式(I)の定義と同じである。]

で示される4-置換ベンゾチオアミド誘導体を製造する方法。

請求項2. R¹が、水素原子又はイソブチル基である請求項1に記載の4-置換ベンゾチオアミド誘導体の製造方法。

請求項3. R¹が、水素原子である請求項1に記載の4-置換ベンゾチオアミド誘導体の製造方法。

請求項4. R¹が、イソブチル基である請求項1に記載の4-置換ベンゾチオアミド誘導体の製造方法。

請求項5. 非プロトン性極性溶媒が、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノン、ジメチルスルホキシド、及びスルホランからなる群から選ばれる少なくとも1つである請求項1から請求項4の何れか一項に記載の4-置換ベンゾチオアミド誘導体の製造方法。

請求項6. 非プロトン性極性溶媒が、N, N-ジメチルホルムアミドである請求項1から請求項4の何れか一項に記載の4-置換ベンゾチオアミド誘導体の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/060003

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C327/48 (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)

C07C327/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2010
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2010	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2010

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	MANAKA, Akira et al., Synthesis of aromatic thioamide from nitrile without handling of gaseous hydrogen sulfide, Synthetic Communications, 2005, 35(5), p.761-764	1-6
A	Yuji TAKIGAWA, Saburo TAKIZAWA, "Sodium hydrogen sulfide -Ekitai Ammonia Yoeki ni Taisuru Hokozoku Nitrile no Sayo", Journal of the Chemical Society of Japan, 1972, (4), pages 766 to 770	1-6
A	JP 2002-53546 A (Sumitomo Seika Chemicals Co., Ltd.), 19 February 2002 (19.02.2002), (Family: none)	1-6

 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
30 June, 2010 (30.06.10)Date of mailing of the international search report
03 August, 2010 (03.08.10)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/060003

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 11-60552 A (Teijin Ltd.), 02 March 1999 (02.03.1999), (Family: none)	1-6
A	US 6541667 B1 (Bayer Corp.), 01 April 2003 (01.04.2003), (Family: none)	1-6

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07C327/48 (2006.01) i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07C327/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2010年
日本国実用新案登録公報	1996-2010年
日本国登録実用新案公報	1994-2010年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA/REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	MANAKA, Akira et al., Synthesis of aromatic thioamide from nitrile without handling of gaseous hydrogen sulfide, Synthetic Communications, 2005, 35(5), p.761-764	1-6
A	滝川雄治、滝沢三郎, 硫化水素ナトリウム-液体アンモニア溶液に対する芳香族ニトリルの作用, 日本化学会誌, 1972, (4), p.766-770	1-6
A	JP 2002-53546 A (住友精化株式会社) 2002.02.19, (ファミリーなし)	1-6

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

30.06.2010

国際調査報告の発送日

03.08.2010

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)
 郵便番号100-8915
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

前田 憲彦

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

4H

8318

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 11-60552 A (帝人株式会社) 1999.03.02, (ファミリーなし)	1-6
A	US 6541667 B1 (Bayer Corporation) 2003.04.01, (ファミリーなし)	1-6