

(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2011-516431

(P2011-516431A)

(43) 公表日 平成23年5月26日(2011.5.26)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 309/32 (2006.01)	C07D 309/32 C S P	4C062
A61P 35/00 (2006.01)	A61P 35/00	4C086
A61P 9/10 (2006.01)	A61P 9/10	4H050
A61K 31/366 (2006.01)	A61K 31/366	
C07F 9/655 (2006.01)	C07F 9/655	

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 28 頁)

(21) 出願番号	特願2011-502214 (P2011-502214)	(71) 出願人	510262758 ベイジン バイオスター テクノロジーズ 、リミテッド 中華人民共和国 100076 北京市大 興区▲徳▼茂路8号
(86) (22) 出願日	平成21年4月3日(2009.4.3)	(71) 出願人	510262769 大連理工大学 中華人民共和国 116024 遼寧省大 連市甘井子区凌工路2号
(85) 翻訳文提出日	平成22年12月1日(2010.12.1)	(74) 代理人	100092783 弁理士 小林 浩
(86) 国際出願番号	PCT/CN2009/000366	(74) 代理人	100095360 弁理士 片山 英二
(87) 国際公開番号	W02009/121245	(74) 代理人	100120134 弁理士 大森 規雄
(87) 国際公開日	平成21年10月8日(2009.10.8)		
(31) 優先権主張番号	200810091830.4		
(32) 優先日	平成20年4月3日(2008.4.3)		
(33) 優先権主張国	中国 (CN)		

最終頁に続く

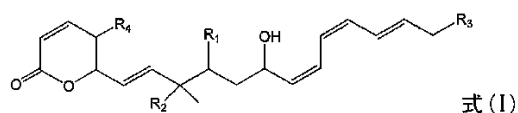
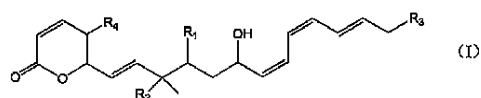
(54) 【発明の名称】 フォストリシン誘導体及びその医薬用途

(57) 【要約】

本発明は、下記の一般式(1)で示される新規Fostrecin(フォストリシン又はFST)誘導体、その医薬品組成物及びその製造方法に関し、また、これら化合物の医薬用途に関し、特に抗腫瘍、細胞の過成長抑制と、又は心筋梗塞の予防及び細胞損傷の予防のために用いられる医薬組成物の調製における使用に関する。

【選択図】化1

【化22】

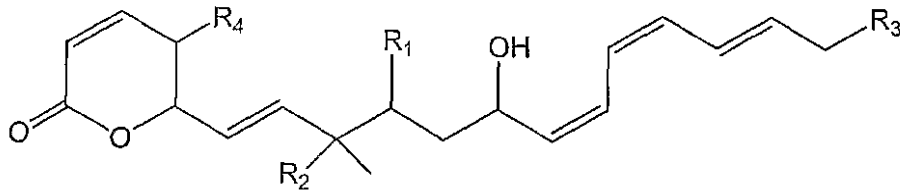


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記的一般式(1)を含む化合物。

【化 1 6】



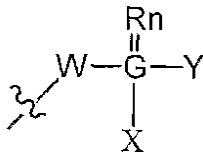
10

式 (I)

[式中、

R_1 は、

【化 1 7】



20

であって、 R_1 は、リン酸基ではない；

R_2 、 R_3 及び R_4 は、それぞれ独立して、H、OH、 OR_5 、 NHR_6 及び低級アルキル基から選ばれる；

WはO、 $O-CR_jR_j$ 又は NR_j である；

GはP、S 又は C である；

Xは、 SR_6 、 OR_5 又は NHR_j であり、Gが硫黄(S)である場合、 $X=NR_j$ 又は $X=O$ である；

Yは、 OR_5 、 NHR_j 、非置換の低級アルキル基、又はヒドロキシ基、低級アシルオキシ基、低級アルキルアシル基、低級アルコキシ基、アミノ基、ハロゲン、低級アルキルアシルアミノ基若しくは低級アシルアミノ基により置換された低級アルキル基、又は CF_3 である；

30

R_5 と R_6 は、それぞれ H、Na、K、又は非置換の低級アルキル基、又はヒドロキシ基、低級アシルオキシ基、低級アルキルアシル基、低級アルコキシ基、アミノ基、ハロゲン、低級アルキルアシルアミノ基、低級アシルアミノ基により置換された低級アルキル基である；

GがCである場合、Xは存在しない；

R_n は、O、 NR_j 又は S である；

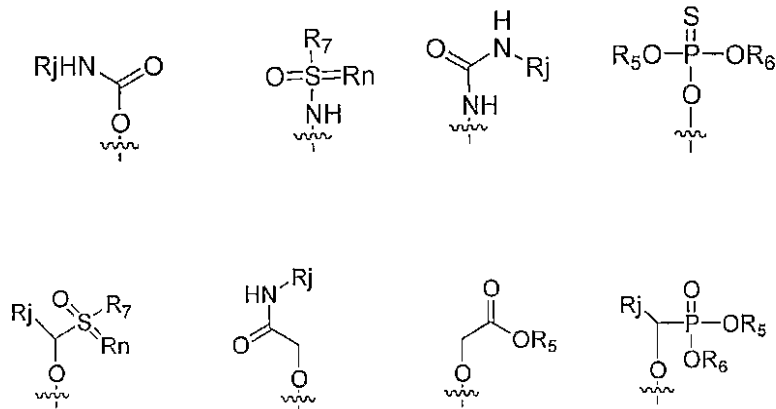
R_j は、H、OH、アルキル基又はハロゲンである。]

【請求項 2】

前記 R_1 が、

40

【化 1 8】



10

[式中、 R_5 、 R_6 、 R_n 及び R_j に対する定義は請求項1と同一であり、 R_7 はメチル基又は CF_3 である。]

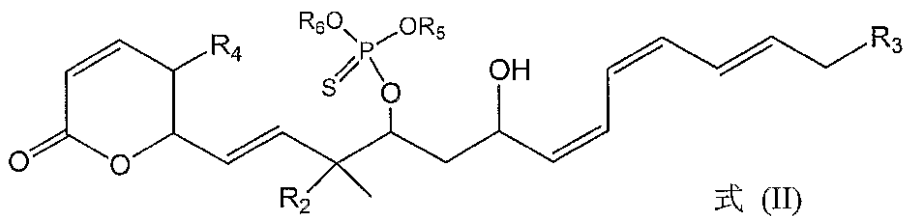
から選ばれることを特徴とする、請求項1に記載の化合物。

【請求項 3】

一般式 (II) :

【化 1 9】

20



[式中、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 及び R_6 に対する定義は、請求項1と同一である。]

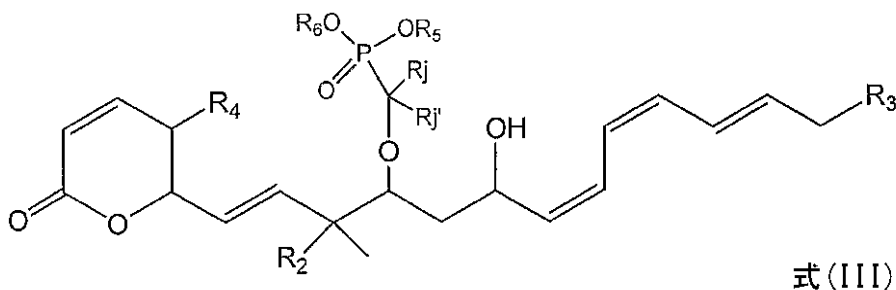
30

で示される化合物であることを特徴とする、請求項1に記載の化合物。

【請求項 4】

下記の一般式 (III) :

【化 2 0】



40

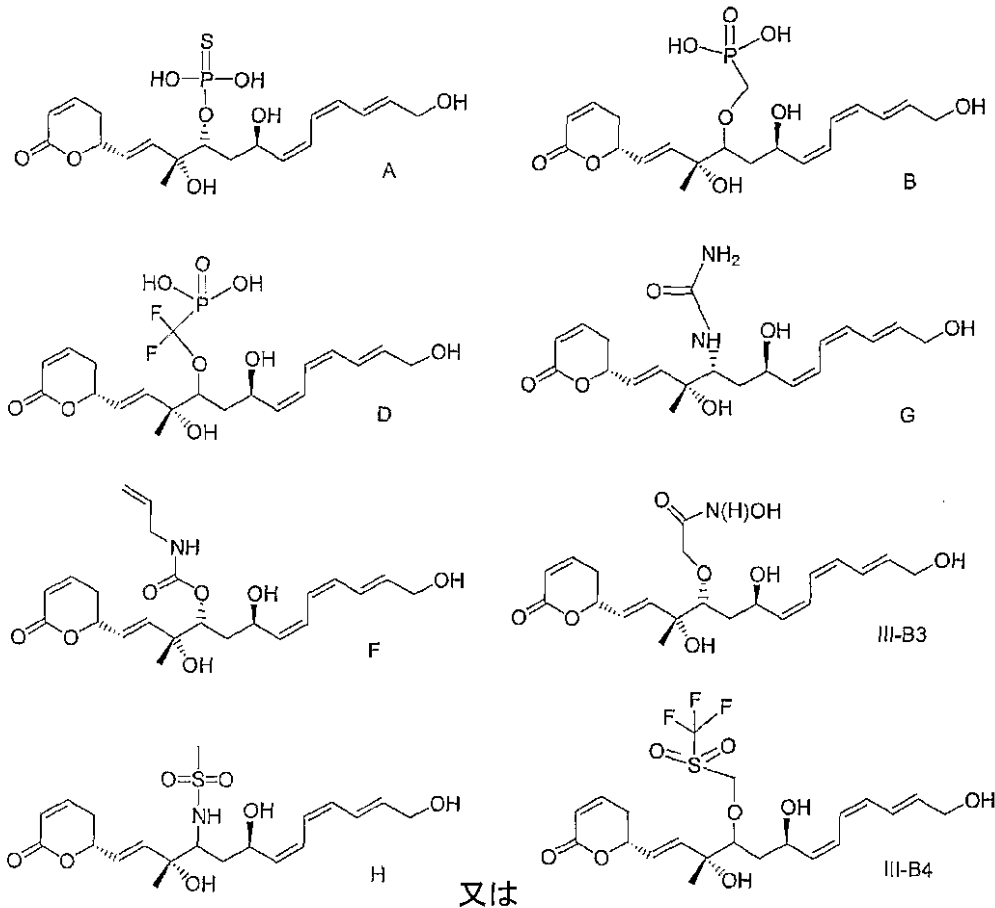
[式中、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_j に対する定義は請求項1と同一であり、 R_j' に対する定義は R_j と同一である。]

で示される化合物であることを特徴とする、請求項1に記載の化合物。

【請求項 5】

下記化合物 :

【化 2 1】



10

20

30

40

50

であることを特徴とする、請求項1に記載の化合物。

【請求項 6】

請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物の、抗腫瘍、細胞の過増殖抑制、細胞の増殖阻害、又は心筋梗塞の予防及び細胞損傷の予防のために用いられる医薬組成物の調製における使用。

【請求項 7】

請求項1～5のいずれかに記載の1又は複数の化合物と、薬学的に許容される担体及び/又は希釈剤とを含む、医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

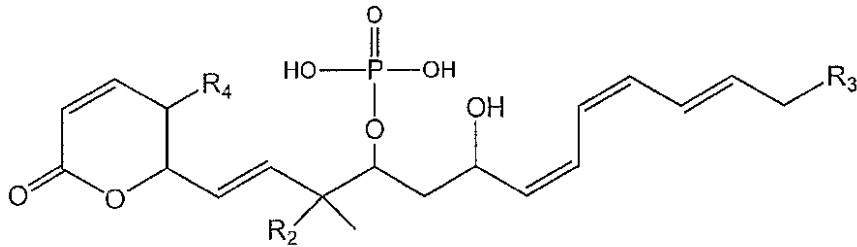
本発明は、新規フォストリシン誘導体に関し、特に、新規なチオリン酸、リン酸類似体又はリン酸ミミックのフォストリシン誘導体（FST誘導体、FST derivatives）に関し、また、これら化合物の製造方法、当該化合物を含む医薬組成物及び当該化合物の医薬用途に関する。

【背景技術】

【0002】

フォストリシン（Fostriecin又はFST）は、最初、土壌微生物である*Streptomyces pulveraceus*から単離された新規リン酸エステルのポリケチド化合物（1983）であり、且つ2001年に、Bogerにより実験室での化学的全合成に成功していると共に、天然のFST産生菌株からもその他のFST類似構造化合物であるPD113270とPD113271が検出され、その構造式は、以下のように示される（Lewy et al., 2002を参照）。

【化1】



フォストリシン: $R_4=H, R_2=R_3=OH$
 PD113270: $R_4=R_3=H, R_2=OH$
 PD113271: $R_4=R_3=R_2=OH$

10

【0003】

FSTは、体外において白血病、肺癌、乳癌及び卵巣癌などの腫瘍細胞に対し活性を有している（白血病細胞L1210、 $IC_{50}=0.46$ nM）ばかりでなく、体内においても良好な抗腫瘍効果を示していることが知られている。通常、FSTの抗腫瘍活性は、タンパク質フォスファターゼPP2A（ $IC_{50}=1.5$ nM）とPP4（ $IC_{50}=3$ nM）に対する選択的抑制に由来すると考えられる。化学的に合成されたFST類似体と天然産生されたFST類似体が、類似する活性を持っていることが既に報じられており、FST及びその類似体に対する詳しい情報は、Lewy et al., 2002, "Fostriecin: Chemistry and Biology" Current Medicinal Chemistry 9: 2005-2032を参照することができる。尚、本発明は当該文献を参照として引用する。FSTの第1期臨床試験は、製品の異なるバッチ間の純度を制御することが難しく、且つ化合物の体内・体外における安定性が弱いため、停止された（例えば、FSTが脱リン酸化により無活性の脱リン酸FSTになる）。したがって、純度が高く、特に安定性が高いFST誘導体の製造が求められている。

20

【0004】

FSTは、トポイソメラーゼII（topoisomerasell）の弱い阻害剤（ $IC_{50}=50$ mM）であるが、PP2AとPP4に対する選択性が最も大きい阻害剤である。オカダ酸（okadaic acid）とカリクリンA（calyculin A）のようなその他のタンパク質フォスファターゼ阻害剤は、通常、腫瘍促進活性を有しているが、それは抗腫瘍活性を有していることではない。そのため、人々はFSTの抗腫瘍活性と酵素阻害活性との関係に非常に興味を持っている。また、注意に値するところは、FSTは染色質の緻密化（compaction）を促進することができ、且つ腫瘍細胞の放射線療法に対する感度を向上させることである。したがって、腫瘍又は他の疾患に有効な治療方法を得るために、薬物の単独使用において、又は組合せ使用においても、新規FST類似体の開発が必要である。

30

【0005】

安定性が更に高いFST誘導体の製造ができれば、このような化合物は臨床において更に有効であり、したがって、更に有効ながん治療手段を得ることができ、新規作用機序を持つ新規抗腫瘍薬物として期待される。

40

【0006】

発明の開示

本発明の目的は、新規で安定性が更に高いFST化合物を提供し、且つ化学的修飾及び/又は遺伝子操作を採用する方法のような、該化合物の製造方法を提供することにある。更に、本発明は、前記化合物を含む医薬組成物及び前記FST化合物の抗腫瘍、細胞の過増殖抑制と細胞の増殖阻害のために用いられる医薬組成物の調製における使用を提供する。

【図面の簡単な説明】

【0007】

50

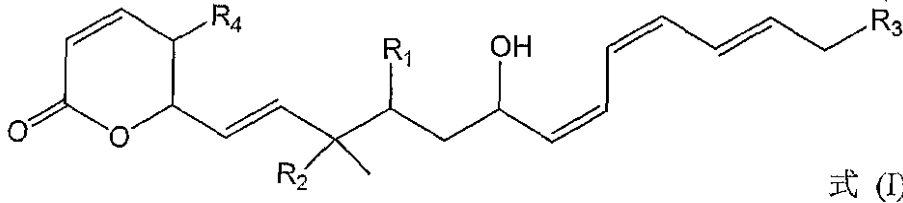
【図1】FSTがアルカリホスファターゼの酵素分解の下で、次第に脱リン酸FSTを生成することを示す図である。

【図2】本発明のFST誘導体（チオリン酸FST（A）とメチルリン酸FST（B））のアルカリホスファターゼの加水分解に対する耐性を示す図である。

【0008】

本発明のFST誘導体は、下記の一般式（I）を有する。

【化2】

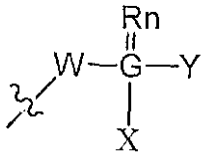


10

[式中、

R₁は、

【化3】



20

であって、R₁は、リン酸基ではない；

R₂、R₃、R₄は、それぞれ独立して、H、OH、OR₅、NHR₆及び低級アルキル基から選ばれる；

WはO、O-CR_jR_j又はNR_jである；

GはP、S又はCである；

30

Xは、SR₆、OR₅又はNHR_jであり、Gが硫黄（S）である場合、X=NR_j又はX=Oである；

Yは、OR₅、NHR_j、非置換の低級アルキル基若しくはヒドロキシ基、低級アシルオキシ基、低級アルキルアシル基、低級アルコキシ基、アミノ基、ハロゲン、低級アルキルアシルアミノ基又は低級アシルアミノ基により置換された低級アルキル基、又はCF₃である；

R₅とR₆は、それぞれH、Na、K、又は非置換の低級アルキル基若しくはヒドロキシ基、低級アシルオキシ基、低級アルキルアシル基、低級アルコキシ基、アミノ基、ハロゲン、低級アルキルアシルアミノ基、低級アシルアミノ基により置換された低級アルキル基である；

GがCである場合、Xは存在しない；

R_jは、H、OH、アルキル基又はハロゲンであり、その中、前記ハロゲンは、好ましくはフッ素（F）である；

40

R_nは、O、NR_j又はSである。]

前記「低級」とは、炭素数が1-4であることを指す。

【0009】

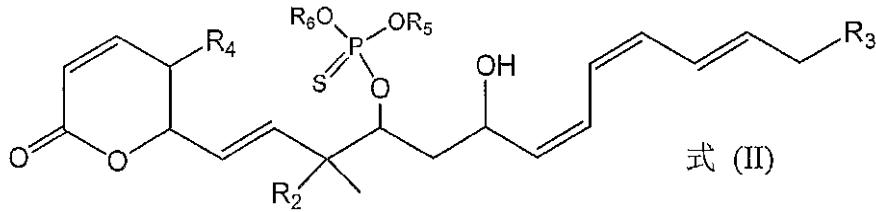
また、一般式Iの化合物は、FST又はその誘導体、例えば前記PD113270を用い、生物及び/又は化学的修飾により脱リン酸を行い、更にリン酸誘導体の修飾を行なうことで得られる。

【0010】

本発明の化合物は、一般式（II）で示されるFST誘導体を含み、当該FST誘導体はチオリン酸FSTである。

50

【化4】



【0011】

10

まず、脱リン酸FSTは、生物化学的酵素分解(例えば、実施例1)により、又は本発明に記載された遺伝子組み換え工程の菌株の発酵(例えば、実施例2)により得られる。当該遺伝子組み換え工程の菌株は、修飾されたFST生物合成酵素遺伝子を含み、該修飾された遺伝子は、DNA組み換え技術を採用して、FST産生菌におけるFST生物合成酵素遺伝子の中でホモセリンキナーゼ(homoserine kinases)をコードするDNA配列(fosK遺伝子)を、変異、欠損又は置換により失活させることにより得られる。該ホスホリラーゼ(キナーゼ) FosKはFST生物合成においてFSTのリン酸化に寄与する。

【0012】

脱ヒドロキシ基FSTは、本発明に記載の遺伝子組み換え工程の菌株の発酵により得られる。当該菌株は、修飾されたFST生物合成酵素遺伝子を含み、該修飾された遺伝子は、DNA組換え技術を採用して、FST産生菌におけるFST生物合成酵素遺伝子の中で3つのシトクロムP450ヒドロキシラーゼをコードするDNA配列を、欠損又は置換のような変異によりそれぞれ失活させることにより得られる。FST生物合成酵素にはP450遺伝子によりコードされた3つのヒドロキシラーゼが含まれ、これらは、それぞれFSTのC8位とC18位及びPD 113271のC4位におけるヒドロキシ化に寄与する。

20

【0013】

本発明により提供される遺伝子工程菌株は、組み換え技術により得られる。当該技術は、同源組換えの方法により、所要の修飾された遺伝子又は機能性基の隣接する領域を自殺ベクター中にクローニングし、自殺ベクター中の遺伝子と宿主細胞核に含まれるゲノム中のホメオティック遺伝子(homeotic gene)によりツーハイブリッド(two-hybrid)の組み換えを行い、FST生物合成に関与する一つ若しくは複数の遺伝子又は機能性基を失活又は置換させて、組み換えされた遺伝子工程産生菌株が得られる。これらの失活作用は、遺伝子のランダムな突然変異若しくは点突然変異、欠損又は置換により完成される。このようにして得られた組み換え生物合成遺伝子は、天然の生物合成遺伝子とは異なり、組み換え宿主細胞中にてFST誘導体を産生して、主な産物とすることができる。

30

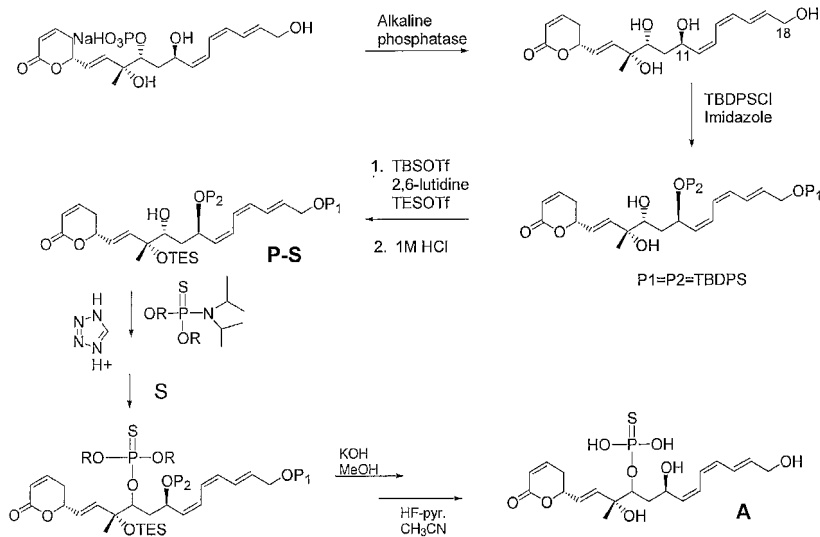
【0014】

本発明のいくつかの実施形態における一般式Iの化合物は、化学反応経路1に記載の通用方法により、脱リン酸FST又はその誘導体から得られる。更に好ましい化合物Aも、実施例3に記載の方法又は化学反応経路1に記載の通用方法により、脱リン酸FSTから得ることができる。

40

化学反応経路1：

【化5】



10

Alkaline phosphatase : アルカリホスファターゼ ;

2, 6-lutidine : 2, 6-ジメチルピリジン ;

imidazole : イミダゾール。

20

【0015】

1. FSTから、例えば生物化学的酵素分解を経て、脱リン酸FSTを得る。

【0016】

2. 保護基は、FST化合物中に存在することができ、不必要な副反応を防止するように、関係する官能基を保護すべきであり、前記副反応としては、アシル化、エーテル化、酸化、加溶媒分解及び類似の反応が挙げられる。保護基の特徴は、それら自身が加溶媒分解、還元、光分解又は酵素活性により除去されやすく、そして最終の産物中に存在しないことである。例えば、まずTBDPS保護基でFST中の11-位と18-位の主な遊離ヒドロキシ基を保護し、更にTES又はTBS保護基により、選択的にFST中の8-位の遊離ヒドロキシ基を保護して、保護された脱リン酸FST中間体(P-S)を得る。

30

【0017】

3. 保護された脱リン酸FST中間体(P-S)を、ビス(2-シアノエチル)-N,N-ジイソプロピルホスホラミダイト(bis-(2-cyanoethyle)-N,N-diisopropylphosphoramidite)とテトラゾールと反応させ、その後、再加硫して、保護されたチオリン酸FST中間体を得る。

【0018】

4. 保護されたチオリン酸FST中間体は、メタノール中の水酸化カリウムと反応させることにより、チオリン酸上の保護されたビス(2-シアノエチル)基を除去し、更に当該分野の公知方法を用いてヒドロキシ保護基の脱保護を行なうことができ、例えば、HF-MeCN中のHF-ピリジンで処理して脱保護を行うことにより、チオリン酸FST誘導体Aを得る。

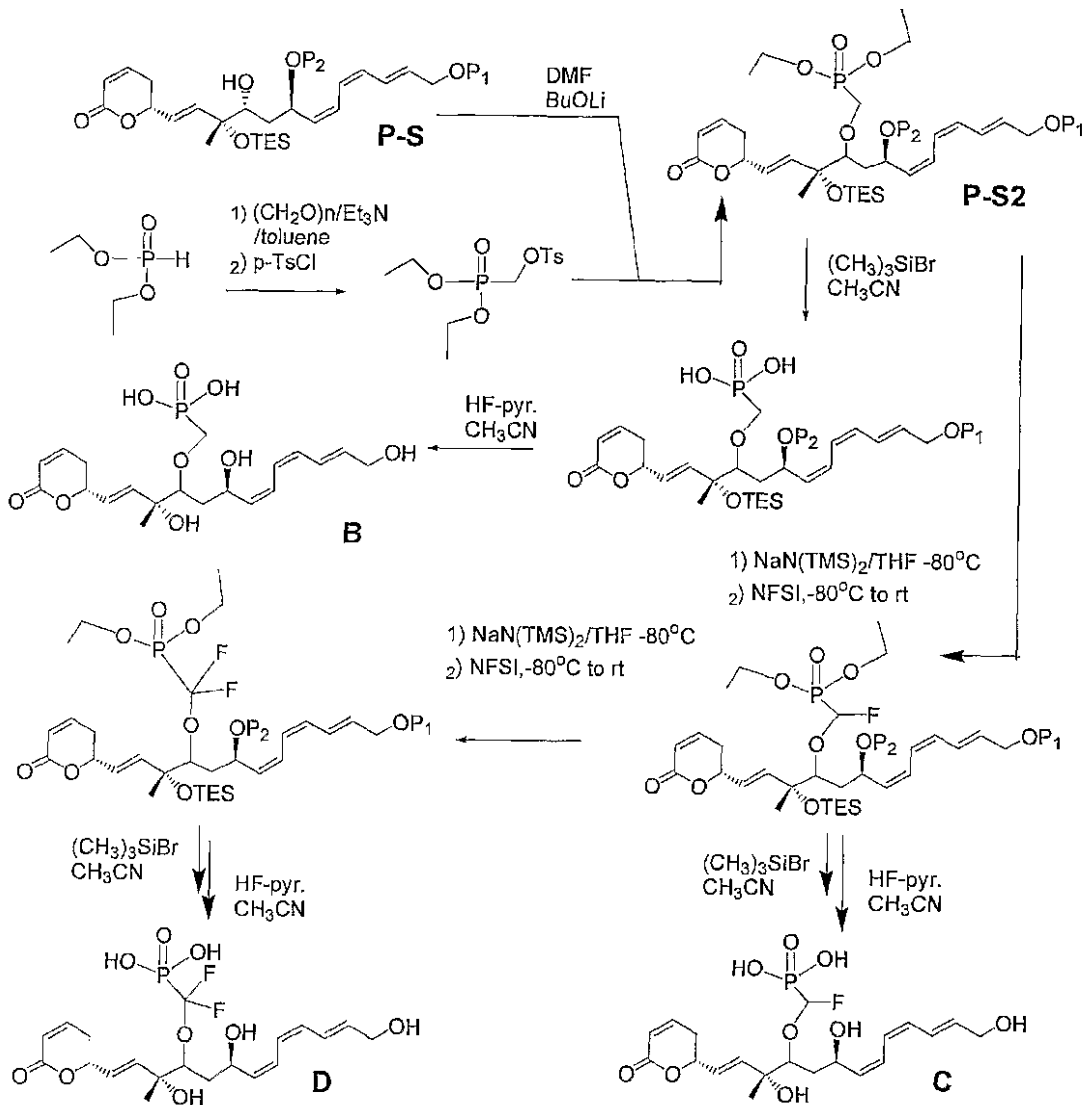
【0019】

本発明のいくつかの実施形態における一般式Iの化合物は、化学反応経路2に記載の通用方法により、脱リン酸FST又はその誘導体から得ることができ、例えば、更に好ましい化合物B、C及びDを得ることができる。当該化合物Bは、実施例4に記載の方法を参照して、脱リン酸FSTから得られる。

40

化学反応経路2 :

【化6】



10

20

30

【0020】

1. トルエン中で、リン酸ジエチル、パラホルムアルデヒド及びトリエチルアミンの混合物を87 まで加熱し、2時間反応させて、Ps-3化合物を得る。

【0021】

2. THF中で、2Mのtert-ブトキシリチウム溶液を保護された脱リン酸FST中間体(P-S)に添加して、Ps-3と反応させ、P-S2を得る。

【0022】

3. プロモトリメチルシランを用いて、アセトニトリル中のP-S2のメトキシリン酸上の二つのエチル基を除去する。

40

【0023】

4. 更に、当該分野の公知方法を用いて、ヒドロキシ保護基の脱保護を行なうことができ、例えば、HF-MeCN中のHF-ピリジンで処理して脱保護を行うことで、メトキシリン酸FST誘導体Bを得る。

【0024】

5. P-S2化合物は、THF中のナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド(sodium bis(trimethylsilyl)amide)とフッ化剤、例えばSELECTFLUOR(Air Products & Chemicals, Inc. 製)又は固形のN-フルオロベンゼンスルホンイミド(NSFI)と反応させて、-フルオロメトキシリン酸FST誘導体の中間体を得る。

50

【0025】

6. -フルオロメトキシリン酸FST誘導体の中間体を、引き続きナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド及びフッ化剤によりフッ化して、ジフルオロメトキシリン酸FST誘導体の中間体を得ることができる。

【0026】

7. -フルオロメトキシリン酸FST誘導体とジフルオロメトキシリン酸FST誘導体の中間体は、上記ステップ3と4を経て、それぞれ脱保護された化合物CとDを得ることができる。

【0027】

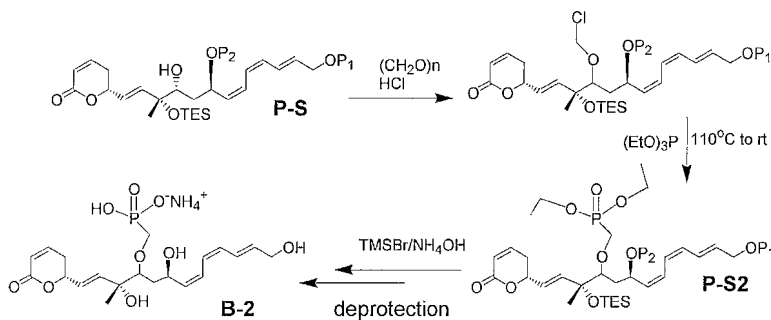
P-S2も、化学反応経路2Bに記載の通用方法により、P-Sから製造することができる。

10

【0028】

塩酸の存在下で、パラホルムアルデヒドを用いて保護された脱リン酸FST中間体を処理することにより、クロロメタン誘導体を得、トリエチルホスフィンと反応することによってもP-S2を得ることができる。P-S2化合物をDMF中のプロモトリメチルシランと反応させた後、NH₄OHで処理することにより、保護されたB-2中間体を得ることができ、脱保護を行なって化合物B-2を得る。

【化7】



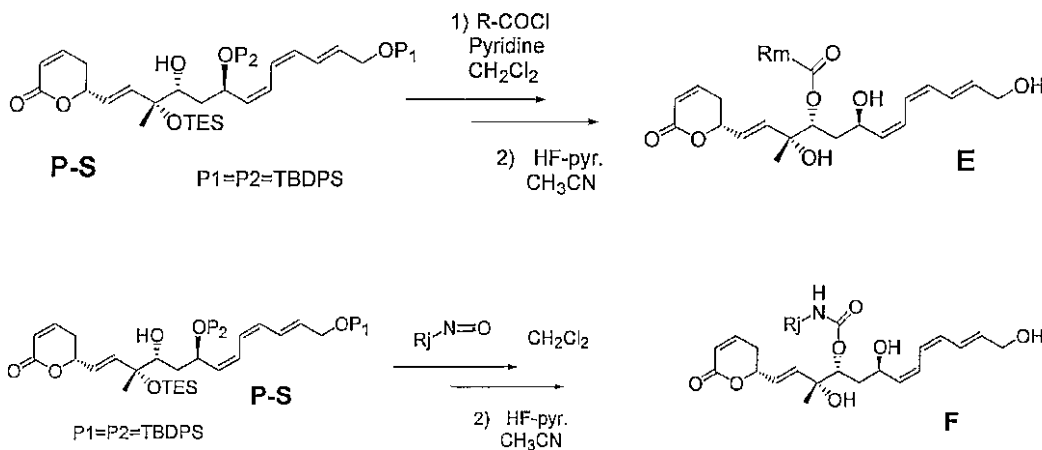
【0029】

本発明のいくつかの実施形態における一般式Iの化合物は、化学反応経路3に記載の通用のアシル化方法により製造され、例えば、脱リン酸FST誘導体から、更に好ましい一般式E又はFの化合物を得る。

30

化学反応経路3：

【化8】



【0030】

P-Sとクロリドを、ピリジン、塩化メチレンの存在下で反応させることにより、保護されたアシル化FST誘導体を得、更にアセトニトリル中のHF-ピリジンで処理して脱保護を行

50

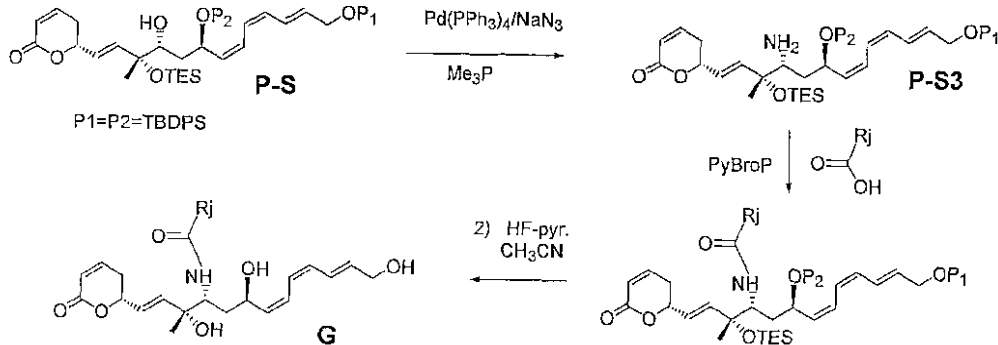
なうことで化合物Eを得る。化合物E中の更に好ましい化合物Fも、P-Sのアミド化により製造することができる。

【0031】

本発明のいくつかの実施形態において、一般式Iの化合物中の更に好ましい一般式Gの化合物は、化学反応経路4に記載の通用方法により、脱リン酸FST誘導体P-Sから得ることができる。

化学反応経路4：

【化9】



20

【0032】

1. 保護形式のFST誘導体P-Sを、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムを用いることにより、アリルパラジウム錯体を形成し、次いで、アジ化ナトリウムで処理する。更にトリメチルホスフィンで還元して、アミノ-FST誘導体P-S3を得る。

【0033】

2. 標準アミド結合カップリング剤、例えば、ジフェニルホスホリルアジド(diphenylphosphoryl azid)/NaHCO₃、又はEDC/HOBT(1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(1-hydroxybenzotriazole))、又はプロモトリスピロリジンホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(PyBroP)を用いることにより、P-S3を酸と対応するアミド化して、保護された中間体を得る。

30

【0034】

3. アセトニトリル中のHF-ピリジンで処理し脱保護を行なうことにより、化合物Gを得る。

【0035】

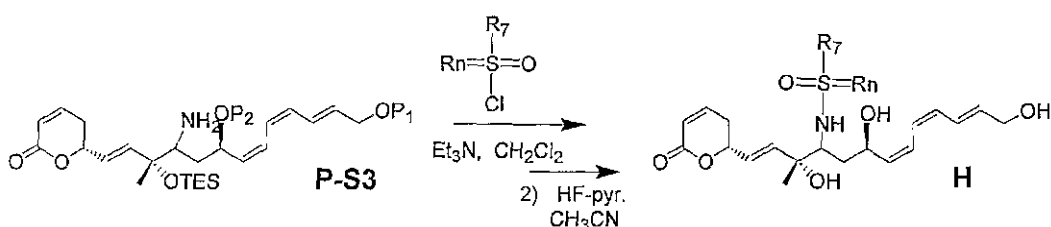
本発明のいくつかの実施形態における一般式Iの化合物中、更に好ましい一般式Hの化合物は、化学反応経路5に記載の通用方法により、アミノ-FST誘導体P-S3から得ることができる。(前記一般式E、F、G及びHにおけるRnに対する定義は、式Iにおける定義と同一である。RjはH、OH、アルキル基、ハロゲン又はNHRmであり、Rmは、H又は置換若しくは非置換のC₁₋₄低級アルキル基である。)

化学反応経路5：

40

【0036】

【化10】



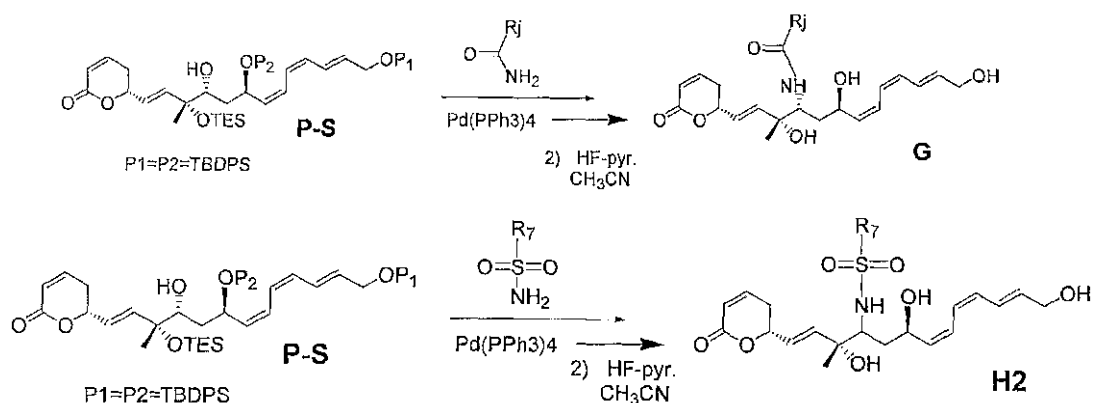
P-S3と硫酸クロロメチル(又はクロロリン酸)誘導体を、Et₃N(トリエチルアミン)、塩化メチレンの下で反応させ、保護された硫酸メチルアミノFST誘導体H(その中、R₇は好ましくはメチル基である)又はリン酸クロロアミノFST誘導体を得、更にアセトニトリル中のHF-ピリジンで処理して脱保護を行なうことにより化合物を得る。

【0037】

化合物G又はHも、化学反応経路6に記載の通用方法により、脱リン酸FST誘導体P-Sから得ることができる。

化学反応経路6：

【化11】



10

20

【0038】

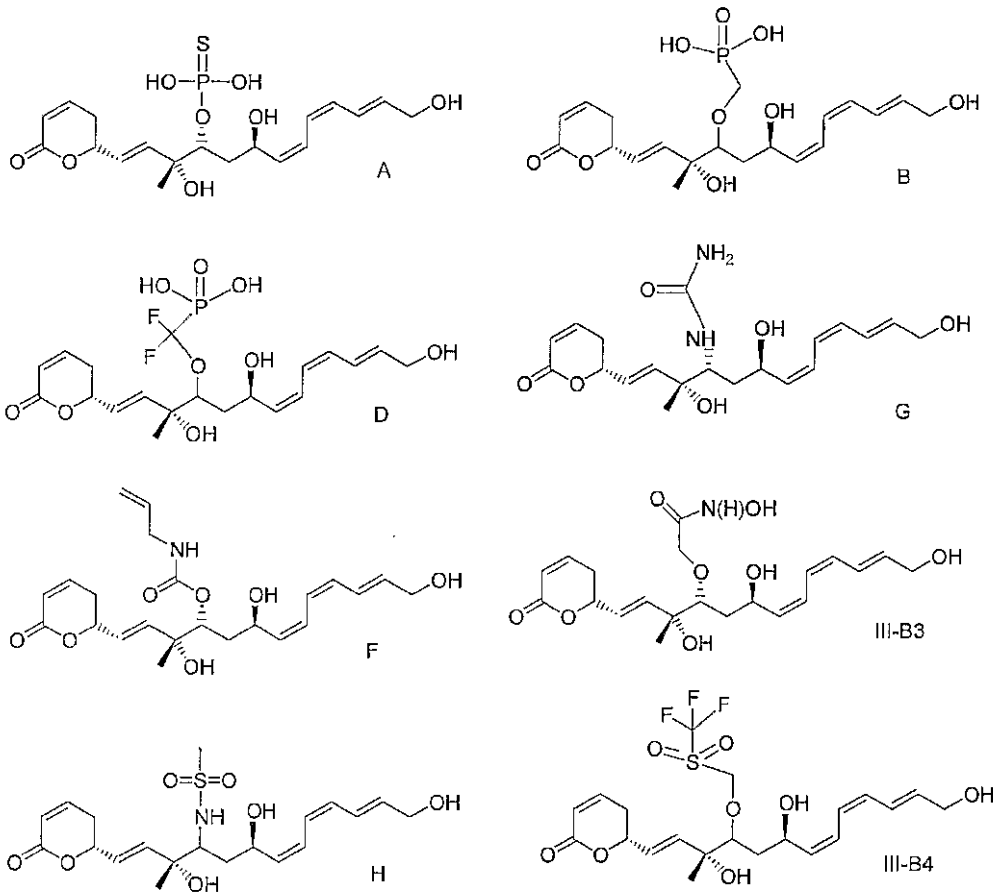
保護形式のFST誘導体P-Sを、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムを用いることにより、アシルパラジウム錯体を形成させ、次いで、アミン(例えば、アミド又は硫酸アンモニウム、リン酸アンモニウム)で処理して、保護された中間体を得、更にアセトニトリル中のHF-ピリジンで処理し、脱保護を行なうことで、化合物を得る。

【0039】

その他の実施形態において、本発明は、好ましくは一般式(1)に下記構造を有する化合物を提供し、本分野の公知方法及び本明細書に記載の方法により製造することができる。

30

【化 1 2】



10

20

【0040】

当業者であれば、公知の通常の解析方法により、本発明の化合物をスクリーニングすることができ、例えば、化合物の細胞毒性、薬物の体内・体外の安定性を測定することができる。更に本発明は、一般式(1)を有するFST誘導体の、抗腫瘍、細胞の過増殖抑制と細胞の増殖阻害、又は心筋梗塞の予防及び細胞損傷の予防のために用いられる医薬組成物の調製における使用を提供する。

30

【0041】

本発明の化合物は、遊離形態、又はその誘導体(例えば、その塩又はそのエステル)、その結合体又はそのプロドラッグである。化合物は、例えば固体、半固体又は液体などの任意の形態であってもよい。本発明の前記化合物は、薬学的に許容される担体、又は希釈剤と共に、経口投与、静脈投与又は皮下投与のための製剤に調製されることができ、標準方法により、所望の投与方式に適用の固体又は液体担体、希釈剤及び添加剤を用いて、医薬組成物を調製することができる。経口投与用の製剤として、本発明の化合物は、錠剤、カプセル、顆粒、粉末などの剤形で投与してもよく、本発明の化合物の用量範囲は、約0.05~200mg/kg/日であり、1回量又は3~10分の1量形式で投与してもよい。

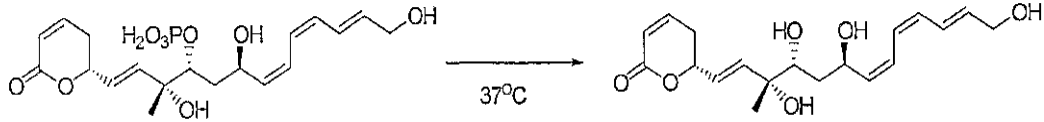
40

【実施例】

【0042】

[実施例1]: アルカリホスファターゼの加水分解による脱リン酸FSTの調製

【化 1 3】



反応条件：FSTを、pH 8.3、濃度が75 mMであるトリスバッファー（Tris Buffer）と5 mMのMgCl₂溶液に溶解させ（FSTの濃度は20 mMである）、フォストリシン1mgあたり1~1.5単位のアルカリホスファターゼを添加し、37℃で2-5時間の酵素分解を行なった。

10

【0043】

得られた脱リン酸FST（C₁₉H₂₆O₆）のMS（ESI+）：351 [M+H]⁺。

図1は、FSTがアルカリホスファターゼの酵素分解の下で、次第に脱リン酸FST(dephosphofostriecin)を生成することを示している。

【0044】

[実施例2]：遺伝子組み換えによる脱リン酸FSTの産生

本実施例の方法では、FST産生可能な宿主菌を用いて遺伝子操作を行った。本発明のFST生物合成に用いられる遺伝子とDNA配列は、天然の資源、例えばFSTの天然産生菌株から調製することができる。

【0045】

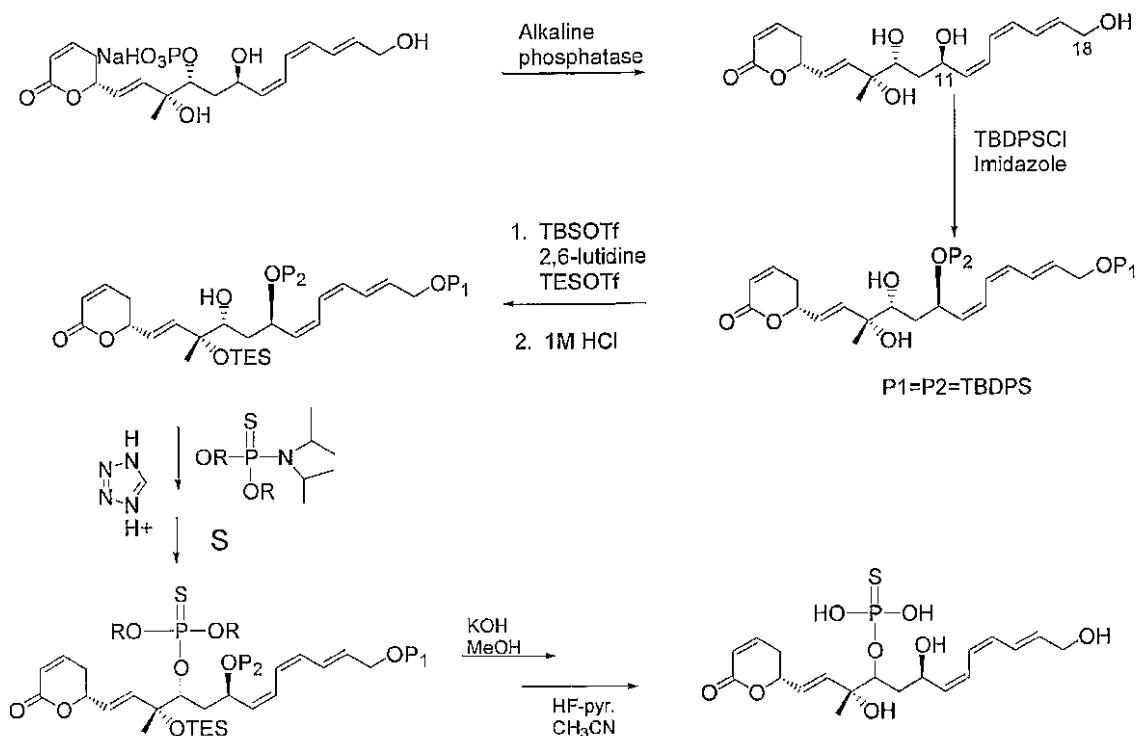
20

FST生物合成酵素遺伝子中のホモセリンキナーゼ（a homoserine kinases）をコードするDNA配列（即ち、FosK遺伝子）を、ネオマイシン耐性遺伝子を挿入することで失活させ、これによりFST産生菌から脱リン酸FSTを産生させるが、FSTは産生しない。更に、天然の類似のFST発酵プロセスで工程中の菌株の発酵を行わせ、発酵液から本発明の化合物である脱リン酸FSTを単離抽出した。

【0046】

[実施例3]：チオリン酸FSTの調製

【化 1 4】



30

40

50

【 0 0 4 7 】

1. 脱リン酸FSTは、実施例1におけるFSTの生物化学的酵素分解により得ることができる。

【 0 0 4 8 】

2. 前記ステップ1の産品に対しTBDPS保護 (TBDPSCI、イミダゾール) を行い、且つBogerらに記載の方法 (J. Am. Chem. Soc., 2001) を用い、TESで選択的保護 (TBSOTf、2,6-lutidine) を行い、25℃で10分処理した後、混合物を蒸発・乾燥させ、SiO₂クロマトグラフィーで精製して、保護された脱リン酸FST中間体 (P-S) を得た。保護された脱リン酸FST中間体 (12mg) を塩化メチレン (3ml) に溶解し、MeCN中のビス(2-シアノエチル)-N,N-ジイソプロピルホスホラミダイト (0.1ml) とテトラゾール (1M、0.7ml) 溶液を添加し、反応混合物を室温の下で一晩攪拌した後、更に75mgの硫黄を添加して、室温の下で引き続き4時間攪拌して、混合物を蒸発・乾燥させ、SiO₂クロマトグラフィーで精製して、保護されたチオリン酸FST中間体を得た。

10

【 0 0 4 9 】

3. 保護されたチオリン酸FST中間体 (4.9mg) を2ml、1NのKOHのメタノール溶液に溶解し、室温下で2時間攪拌し、更に本分野の公知方法によりヒドロキシ保護基の脱保護を行なった。例えば、HF-MeCN中のHF-ピリジンで処理して脱保護を行なって、チオリン酸FST誘導体Aを得た。逆相クロマトグラフィーのC18カラムを用いて精製した。

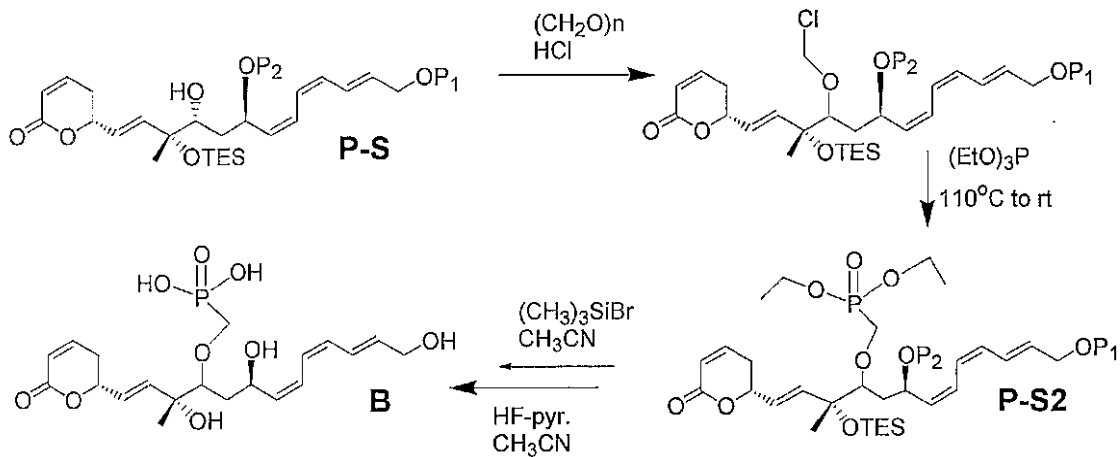
チオリン酸FST (C₁₉H₂₇O₈PS) のMS (ESI⁺) : 447 [M+H]⁺

【 0 0 5 0 】

20

[実施例 4] : メチルリン酸FSTの調製

【 化 1 5 】



30

【 0 0 5 1 】

1. 150mlのCH₂Cl₂中の0.22mol P-S化合物にパラホルムアルデヒド (0.23mol) を添加し、5℃の下で気体状塩酸の気泡を上記溶液に2時間通過させ、MgSO₄で乾燥し、その後ろ液を蒸発・乾燥して、クロロFST中間体を得た。

40

【 0 0 5 2 】

2. ステップ1で得られた産物 (0.1mol) とトリエチルホスフィンとを共に110℃まで加熱して、3時間維持し、真空乾燥してから、SiO₂クロマトグラフィーで精製して、産品P-S2を得た。

【 0 0 5 3 】

3. 保護された脱リン酸FST中間体を処理して、メチルクロロ誘導体を得、リン酸トリエチルと反応させることによりP-S2を得ることもできる。

【 0 0 5 4 】

4. プロモトリメチルシラン (1.56g) を1gの P-S2と0.9gのアセトニトリルの混合物に添加し、温度が50℃を超えないように維持し、更に0.3g アセトニトリルで洗浄し、混合物

50

を70 程度の温度で3時間還流し、真空乾燥してから、SiO₂クロマトグラフィーで精製して産品を得た。

【0055】

5 . 更に、本分野の公知方法によりヒドロキシ保護基の脱保護を行なうことができ、例えばHF-MeCN中のHF-ピリジンで処理して脱保護を行なうことにより、メトキシリン酸FST誘導体Bを得ることができる。

メチルリン酸FST (C₂₀H₂₉O₉P) のMS (ESI+) : 445[M+H]⁺。

【0056】

[実施例5] : チオリン酸FST及びメチルリン酸FSTのアルカリホスファターゼの加水分解に対する耐性

実施例1に記載の反応条件に従い、チオリン酸FST (A) 及びメチルリン酸FST (B) に対しアルカリホスファターゼの加水分解を行った。図2に示す通り、チオリン酸FST及びメチルリン酸FSTは、アルカリホスファターゼの作用下で、比較的安定しており、脱リン酸FSTは生成していなかった。

【0057】

[実施例6] : その他のFST誘導体の調製

化学反応経路2に記載の通用方法により、脱リン酸FST誘導体P-Sから化合物Dを調製することができる。分子式はC₂₀H₂₇O₉PF₂であり、MS (ESI+) : 481[M+H]⁺ ; 化学反応経路3に記載の通用方法により、脱リン酸FST誘導体P-Sから化合物F (即ち、一般式Eにおいて、R_mがアリルアミンである化合物、又は一般式Fにおいて、R_jがプロペニルである化合物) を調製することができる。化合物Fの分子式はC₂₃H₃₁O₇Nであり、MS (ESI+) : 434[M+H]⁺ ; 化学反応経路4又は6に記載の方法により、脱リン酸FST誘導体P-Sから化合物G (即ち、一般式GにおいてR_jがNH₂である化合物) を調製することができる。化合物Gの分子式はC₂₀H₂₈O₆N₂であり、MS (ESI+) : 393[M+H]⁺ ; 化学反応経路5又は6に記載の方法により、脱リン酸FST誘導体P-Sから化合物H (即ち、一般式H2においてR_nがO (酸素)、R₇がCH₃である化合物) を調製することができる。化合物Hの分子式はC₂₀H₂₉O₇SNであり、MS (ESI+) : 4428[M+H]⁺。

【0058】

[実施例7] : チオリン酸FST及びメチルリン酸FSTの体外抗腫瘍活性

Promega社のCelltiter 96細胞繁殖定量キット (改良されたMTT法) を採用して、本発明の選択性化合物であるチオリン酸FST (A) 及びメチルリン酸FST (B) の異なる腫瘍細胞系HL-60、CCRF-CEM及びNCI-H460に対する抗腫瘍活性を測定した。約5~7.5×10³細胞/ウェルで96ウェルプレートに添加した。体積としては、50µl/ウェルになる。24時間の培養を行い、更に濃度が0.001nM ~1000nMの薬物50µlを各ウェルに添加して、72時間の培養を行なった。その後、15µlのMTT染色液を各ウェルに添加して、温度を引き続き4時間維持した後、この間に形成された沈殿物を100µlの溶解液/停止液で溶解させた。1時間後、ウェル内の物質をオシレータにて均一に混合し、その後、マイクロプレートリーダー (Molecular Devices社) で各ウェルのOD570nmの吸収値を測定した。得られたデータをKaleidaGraphプログラムで解析し且つIC₅₀値 (50%の細胞成長を抑制した化合物の濃度) を算出した。表1は、化合物AとB及びFSTのこれら腫瘍細胞に対する成長抑制IC₅₀である。その中で、IC₅₀値の単位はMである。

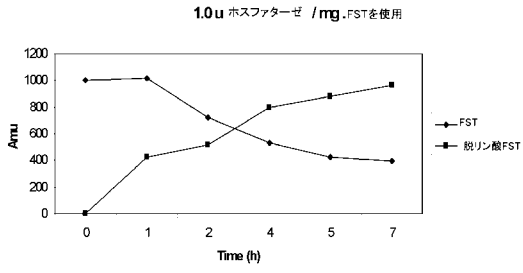
【0059】

【表1】

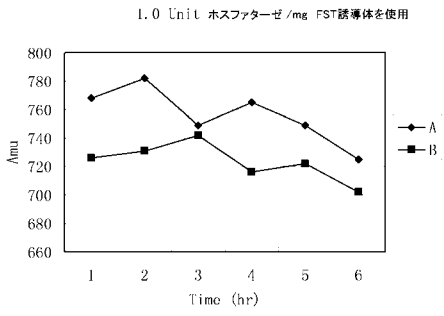
表1. チオリン酸FST (A) 及びメチルリン酸FST (B) の体外抗腫瘍活性 (IC₅₀ : µM)

腫瘍菌株	HL60 (ヒト白血病)	CCRF-CEM (ヒト白血病)	NCI-H460 (ヒト肺癌)
化合物			
FST	12	10	14.5
A	10.5	9.6	13.2
B	12.5	14	16.3

【 図 1 】



【 図 2 】



【 国际調查報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CN2009/000366
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
See extra sheet		
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)		
IPC C07D C07F A61K A61P		
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)		
Database: WPI, EPODOC, PAJ, CNPAT, CNKI, STN		
Search terms: anticancer, antitumor?, proliferat+, fostriecin, FST		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0128651 A2(WARNER-LAMBERT CO.) 19 December 1984(19.12.1984) Claim 1, examples D,S, page 47, tables 3-5	1-3,5-7
X	EP 0087021 A2(WARNER-LAMBERT CO.) 31 August 1983(31.08.1983) Page 1, page 14, line 14-page 20, line 25, examples 4,A-C, page 21, lines 1-5	1-3,5-7
X	US 4578383 A(WARNER-LAMBERT CO.) 25 March 1986(25.03.1986) Column 1, lines 40-60, column 10, line 3-column 13, line 3, examples 4,A-C, column 13, lines 8-11	1-3,5-7
<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 15 May 2009(15.05.2009)	Date of mailing of the international search report 02 Jul. 2009 (02.07.2009)	
Name and mailing address of the ISA/CN The State Intellectual Property Office, the P.R.China 6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China 100088 Facsimile No. 86-10-62019451	Authorized officer LI, Xueying Telephone No. (86-10)62084376	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2009/000366

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The first invention: claims 1-2(part),3,5-7(part), which are related to the compounds of formula (I) wherein W is O, G is P, the pharmaceutical compositions and uses thereof.

The second invention: claims 1(part),6-7(part), which are related to the compounds of formula (I) wherein W is O, G is S, the pharmaceutical compositions and uses thereof.

The third invention: claims 1-2(part),5-7(part), which are related to the compounds of formula (I) wherein W is O, G is C, the pharmaceutical compositions and uses thereof.

The fourth invention: claims 1-2(part),4,5-7(part), which are related to the compounds of formula (I) wherein W is O-CRjRj, the pharmaceutical compositions and uses thereof.

The fifth invention: claims 1-2(part),5-7(part), which are related to the compounds of formula (I) wherein W is NRj, the pharmaceutical compositions and uses thereof.

Since Fostriecin and its sodium salt have been disclosed by the prior arts (for example US4578383A, see column 1, lines 40-60, column 6, lines 57-60), the above inventions do not have any same or corresponding special technical feature within the meaning of Rule 13.2 PCT. Therefore this application contains multiple inventions which are not so linked as to form a single inventive concept under PCT Rule 13.1.

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

- Remark on protest**
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2009/000366

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	HOKANSON, Gerard C. et al. Novel antitumor agents CI-920, PD 113270, and PD 113271. 3. Structure determination. Journal of Organic Chemistry 1985, vol.50, No.4, pages 462-6, ISSN: 0022-3263 Page 462, column 1, the first paragraph, compounds 1-3, table IV	1-3,5-7
X	TAKEUCHI, Toshifumi et al. Total Synthesis and Stereochemistry of the Antitumor Antibiotic PD 113,271. Organic Letters 2006, vol.8, No.23, pages 5307-5310, ISSN: 1523-7060 Figure 1 on page 5307	1-3,5-7
X	MAKI, Keisuke et al. Catalyst-Controlled Asymmetric Synthesis of Fostriecin and 8-epi-Fostriecin. Journal of the American Chemical Society 2005, vol.127, No.48, pages 17111-17117, ISSN: 0002-7863 Page 17111, Figure 1, Table 3	1-3,5-7
X	BUCK, Suzanne B. et al. Fundamental Role of the Fostriecin Unsaturated Lactone and Implications for Selective Protein Phosphatase Inhibition. Journal of the American Chemical Society 2003, vol.125, No.51, pages 15694-15695, ISSN: 0002-7863 Page 15695, table 1	1-3,5-7
X	US 5036008 A(BRISTOL-MYERS CO.) 30 July 1991(30.07.1991) Tables 5-10, column 8, lines 1-10, column 9, line 38-column 12, line 30	1,6-7
X	OHKUMA, Hiroaki et al. Sultricin, a new antifungal and antitumor antibiotic from <i>Streptomyces roseiscleroticus</i> : production, isolation, structure and biological activity. Journal of Antibiotics 1992, vol.45, No.8, pages 1239-49, ISSN: 0021-8820 Tables 6-9, Figure 5	1,6-7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2009/000366

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
EP0128651A2	19.12.1984	AU2778084 A	15.11.1984
		US4495286A	22.01.1985
		DK8402300A	13.11.1984
		JP60006679A	14.01.1985
		CA1197202A	26.11.1985
		ES8600268A	01.01.1986
		ES8602026A	01.03.1986
		ES8602129A	01.03.1986
		ES8602737A	16.03.1986
		ES8602738A	16.03.1986
		CA1210350A	26.08.1986
		US4680416A	14.07.1987
		EP0087021A2	31.08.1983
JP58189190A	04.11.1983		
PT76278A	07.05.1984		
ES8403968A	01.07.1984		
EP0087021B	10.06.1987		
DE3371997G	16.07.1987		
KR880002688B	20.12.1988		
JP4043912B	20.07.1992		
DK165983B	22.02.1993		
US4578383A	25.03.1986		
US5036008A	30.07.1991	none	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2009/000366

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D309/32 (2006.01) i
C07F9/09 (2006.01) n
C07F9/165 (2006.01) n
C07F9/28 (2006.01) i
A61K31/351 (2006.01) i
A61K31/665 (2006.01) i
A61P35/00 (2006.01) i

国际检索报告		国际申请号 PCT/CN2009/000366
A. 主题的分类		
参见附加页		
按照国际专利分类表(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)		
IPC C07D C07F A61K A61P		
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))		
数据库: WPI, EPODOC, PAJ, CNPAT, CNKI, STN		
检索词: 肿瘤, 癌, 福司曲星, anticancer, antitumo?r, proliferat+, fostriecin, FST		
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	EP 0128651 A2(WARNER-LAMBERT CO.) 19.12 月 1984(19.12.1984) 权利要求 1, 实施例 D、S, 第 47 页, 表 3-5	1-3, 5-7
X	EP 0087021 A2(WARNER-LAMBERT CO.) 31.8 月 1983(31.08.1983) 第1页, 第14页14行-第20页第25行, 实施例4、A-C, 第21页第1-5行	1-3, 5-7
X	US 4578383 A(WARNER-LAMBERT CO.) 25.3 月 1986(25.03.1986) 第1栏40-60行, 第10栏第3行-第13栏第3行, 实施例4、A-C, 第13栏8-11行	1-3, 5-7
<input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在 C 栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者其他特殊理由而引用的文件 “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 15.5 月 2009(15.05.2009)		国际检索报告邮寄日期 02.7 月 2009 (02.07.2009)
中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088 传真号: (86-10)62019451		受权官员 李雪莹 电话号码: (86-10) 62084376

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2009/000366

第II栏 关于某些权利要求不能作为检索主题的意见(接第1页第2项)

按条约 17(2)(a)对某些权利要求未作国际检索报告的理由如下:

1. 权利要求:

因为它们涉及到不要求本国际检索单位进行检索的主题, 即:

2. 权利要求:因为它们涉及到国际申请中不符合规定的要求的部分, 以致不能进行任何有意义的国际检索,
具体地说:3. 权利要求:

因为它们是从属权利要求, 并且没有按照细则 6.4(a)第 2 句和第 3 句的要求撰写。

第III栏 关于缺乏发明单一性时的意见(接第1页第3项)

本国际检索单位在该国际申请中发现多项发明, 即:

第 1 项发明: 权利要求 1-2 (部分), 3, 5-7 (部分)

即“W 为 O、G 为 P”的式 I 化合物, 其药物组合物及其制药用途。

第 2 项发明: 权利要求 1 (部分), 6-7 (部分)

即“W 为 O、G 为 S”的式 I 化合物, 其药物组合物及其制药用途。

第 3 项发明: 权利要求 1-2 (部分), 5-7 (部分)

即“W 为 O、G 为 C”的式 I 化合物, 其药物组合物及其制药用途。

第 4 项发明: 1-2 (部分), 4, 5-7 (部分)

即“W 为 O-CRjRj”的式 I 化合物, 其药物组合物及其制药用途。

第 5 项发明: 权利要求 1-2 (部分), 5-7 (部分)

即“W 为 NRj”的式 I 化合物, 其药物组合物及其制药用途。

由于福司曲星及其钠盐已经被现有技术(参见 US4578383A 第 1 栏第 40-60 行、第 6 栏第 57-60 行等)公开了, 因此上述各项发明之间不具备 PCT 实施细则 13.2 所规定的相同或相应的特定技术特征, 没有通过一个总的发明构思相互联系。因此, 本申请不具备 PCT 实施细则 13.1 规定的发明单一性。

1. 由于申请人按时缴纳了被要求缴纳的全部附加检索费, 本国际检索报告针对全部可作检索的权利要求。2. 由于无需付出有理由要求附加费的劳动即能对全部可检索的权利要求进行检索, 本国际检索单位未通知缴纳任何附加费。3. 由于申请人仅按时缴纳了部分被要求缴纳的附加检索费, 本国际检索报告仅涉及已缴费的那些权利要求。
具体地说, 是权利要求:4. 申请人未按时缴纳被要求的附加检索费。因此, 本国际检索报告仅涉及权利要求中首次提及的发明;
包含该发明的权利要求是:关于异议的说明: 申请人缴纳了附加检索费, 同时提交了异议书, 缴纳了异议费。 申请人缴纳了附加检索费, 同时提交了异议书, 但未缴纳异议费。 缴纳附加检索费时未提交异议书。

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2009/000366

C(续). 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	HOKANSON, Gerard C.等 Novel antitumor agents CI-920, PD 113270, and PD 113271. 3. Structure determination Journal of Organic Chemistry 1985, 第50卷, 第4期, 第462-6页, ISSN: 0022-3263 第462页第1栏第1段, 化合物1-3, 表 IV	1-3, 5-7
X	TAKEUCHI, Toshifumi等 Total Synthesis and Stereochemistry of the Antitumor Antibiotic PD 113,271. Organic Letters 2006, 第8卷, 第23期, 第5307-5310页, ISSN: 1523-7060 第5307页, Figure 1	1-3, 5-7
X	MAKI, Keisuke等Catalyst-Controlled Asymmetric Synthesis of Fostriecin and 8-epi-Fostriecin Journal of the American Chemical Society 2005, 第127卷, 第48期, 第17111-17117页, ISSN: 0002-7863 第17111页, Figure 1, 表3	1-3, 5-7
X	BUCK, Suzanne B.等Fundamental Role of the Fostriecin Unsaturated Lactone and Implications for Selective Protein Phosphatase Inhibition. Journal of the American Chemical Society 2003, 第125卷, 第51期, 第15694-15695页, ISSN: 0002-7863 第15695页, 表1	1-3, 5-7
X	US 5036008 A(BRISTOL-MYERS CO.) 30.7月1991(30.07.1991) 表5-10, 第8栏1-10行, 第9栏第38行-第12栏30行	1, 6-7
X	OHKUMA, Hiroaki等Sultricin, a new antifungal and antitumor antibiotic from Streptomyces roseiscleroticus: production, isolation, structure and biological activity. Journal of Antibiotics 1992, 第45卷, 第8期, 第1239-49页, ISSN: 0021-8820 表6-9, Figure 5	1, 6-7

国际检索报告 关于同族专利的信息		国际申请号 PCT/CN2009/000366			
检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期		
EP0128651A2	19.12.1984	AU2778084 A	15.11.1984		
		US4495286A	22.01.1985		
		DK8402300A	13.11.1984		
		JP60006679A	14.01.1985		
		CA1197202A	26.11.1985		
		ES8600268A	01.01.1986		
		ES8602026A	01.03.1986		
		ES8602129A	01.03.1986		
		ES8602737A	16.03.1986		
		ES8602738A	16.03.1986		
		CA1210350A	26.08.1986		
		US4680416A	14.07.1987		
		EP0087021A2	31.08.1983	DK8300756A	31.10.1983
				JP58189190A	04.11.1983
PT76278A	07.05.1984				
ES8403968A	01.07.1984				
EP0087021B	10.06.1987				
DE3371997G	16.07.1987				
KR880002688B	20.12.1988				
JP4043912B	20.07.1992				
DK165983B	22.02.1993				
US4578383A	25.03.1986	无			
US5036008A	30.07.1991	无			

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2009/000366

主题的分类

C07D309/32 (2006.01) i

C07F9/09 (2006.01) n

C07F9/165 (2006.01) n

C07F9/28 (2006.01) i

A61K31/351 (2006.01) i

A61K31/665 (2006.01) i

A61P35/00 (2006.01) i

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(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, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, 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, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100104282

弁理士 鈴木 康仁

(72)発明者 唐莉

中華人民共和国 1 0 0 1 7 6 北京市亦莊富園東裡一区 5 6 - 1

(72)発明者 邱榮国

中華人民共和国 1 0 0 1 7 6 北京市亦莊富園東裡一区 5 6 - 1

Fターム(参考) 4C062 CC69

4C086 AA01 AA02 AA03 BA17 MA01 MA03 MA04 MA05 NA14 ZA36

ZB26

4H050 AA01 AA03 AB20