

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2015-113285

(P2015-113285A)

(43) 公開日 平成27年6月22日(2015.6.22)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/7064 (2006.01)	A 6 1 K 31/7064	4 C 0 8 6
A 6 1 P 31/12 (2006.01)	A 6 1 P 31/12	

審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 13 頁)

(21) 出願番号	特願2013-254236 (P2013-254236)	(71) 出願人	504258527 国立大学法人 鹿児島大学
(22) 出願日	平成25年12月9日 (2013.12.9)	(74) 代理人	100091096 弁理士 平木 祐輔
		(74) 代理人	100118773 弁理士 藤田 節
		(74) 代理人	100101904 弁理士 島村 直己
		(72) 発明者	馬場 昌範 鹿児島県鹿児島市郡元一丁目21番24号 国立大学法人鹿児島大学内
		(72) 発明者	▲濱▼崎 隆之 鹿児島県鹿児島市郡元一丁目21番24号 国立大学法人鹿児島大学内

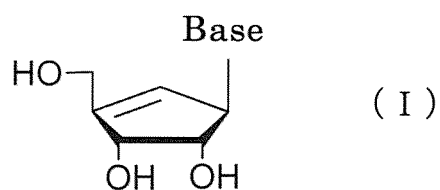
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗B型肝炎ウイルス薬

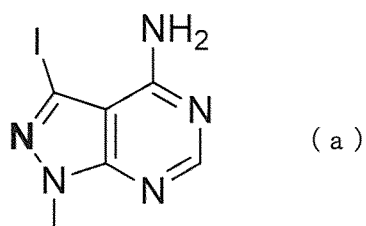
(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 新たな抗B型肝炎ウイルス(HBV)薬の提供。

【解決手段】 式(I)で示される化合物、その塩又はそれらの溶媒和物を含む抗HBV薬。



(Baseは、式(a)もしくはその類似体)

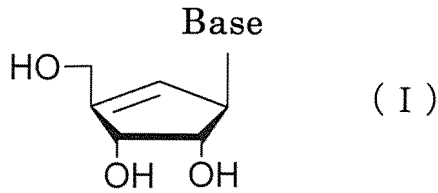


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 (I) :

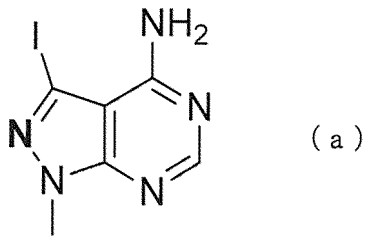
【化 1】



10

(式中、Baseは、次式 (a) :

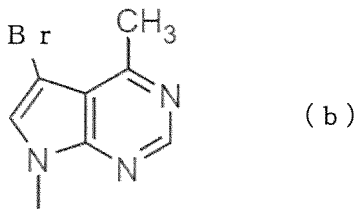
【化 2】



又は次式 (b) :

20

【化 3】



で示される基を表す。)

で示される化合物、その塩又はそれらの溶媒和物を含む抗 B 型肝炎ウイルス薬。

30

【請求項 2】

前記式 (I) において、Baseが前記式 (a) で示される基である請求項 1 記載の抗 B 型肝炎ウイルス薬。

【請求項 3】

前記式 (I) において、Baseが前記式 (b) で示される基である請求項 1 記載の抗 B 型肝炎ウイルス薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、抗 B 型肝炎ウイルス薬に関する。

40

【背景技術】

【0002】

B 型肝炎ウイルス (H B V) による慢性肝炎は肝硬変や肝臓癌の主要な原因の 1 つである。現在、日本人の 0 . 9 % (約 1 1 0 万人) が H B V のキャリアであると推定されており、世界では約 3 億人のキャリアが存在すると考えられている。H B V 感染予防にはワクチンが開発されており、また既にいくつかの抗 H B V 薬も存在し、ラミブジン、アデホビル、そしてエンテカビルが上市されている。これらはすべて核酸アナログであり、逆転写機能を有する H B V の D N A ポリメラーゼを標的としている。これらの使用により、血中の H B V は消失する。しかしながら、H B V は肝細胞内で安定な形の D N A として存在するため、抗ウイルス薬による化学療法を中断すると、肝炎が再燃するおそれがある。また

50

、既存の抗HBV薬に対する薬剤耐性ウイルスの出現も報告されている。このようなことから、既存の薬剤に加えて、新たな抗HBV薬の開発が望まれている。

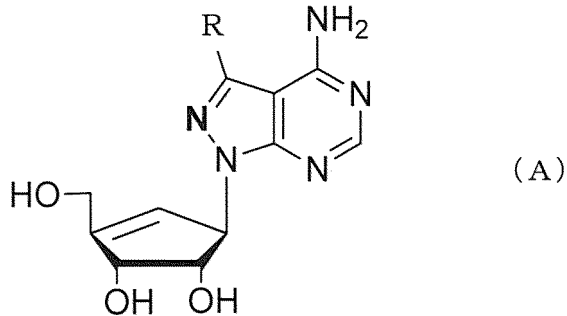
【0003】

一方、炭素環ヌクレオシド類としては、特許文献1には2'-フルオロ-6'-メチレン炭素環ヌクレオシド類が抗HBV活性を有することが記載されている。

【0004】

非特許文献1には、次式(A)：

【化1】



10

(式中、Rは塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を表す。)

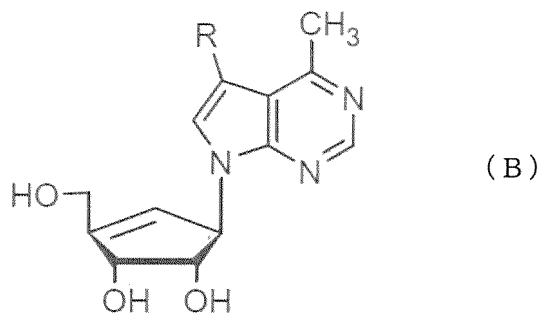
で示される5-(4-アミノ-3-ハロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)-3-(ヒドロキシメチル)シクロペント-3-エン-1,2-ジオールが抗C型肝炎ウイルス(HCV)活性を示すことが記載されているが、50%有効濃度(EC₅₀)は、陽性対照のKZ-16(Biochem. Biophys. Res. Commun. 2011, 415, 714-719記載のフェナントリジノン誘導体)が0.17 μMであるのに対し、6.6~87.6 μMであり、必ずしも十分なものではなかった。

20

【0005】

非特許文献2には、次式(B)：

【化2】



30

(式中、Rは塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を表す。)

で示される5-(5-ハロ-4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-3-(ヒドロキシメチル)シクロペント-3-エン-1,2-ジオールが抗C型肝炎ウイルス(HCV)活性を示すことが記載されているが、50%有効濃度(EC₅₀)は、陽性対照のKZ-16(Biochem. Biophys. Res. Commun. 2011, 415, 714-719記載のフェナントリジノン誘導体)が0.17 μMであるのに対し、37.3~46.2 μMであり、必ずしも十分なものではなかった。

40

【0006】

HCVはRNAウイルス、HBVはDNAウイルスであり、核酸誘導体を含め、抗HCV活性と抗HBV活性の間には、一般に相互関係がないといわれている(非特許文献3)。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0007】

50

【特許文献 1】特表 2013 - 510904 号公報

【非特許文献】

【0008】

【非特許文献 1】ChemMedChem 2013, 8, 1-9

【非特許文献 2】Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2012, 22, 7742-7747

【非特許文献 3】Journal of Medicinal Chemistry 2009, 52, 206-213

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本発明は、新たな抗 HBV 薬を提供することを課題とする。

10

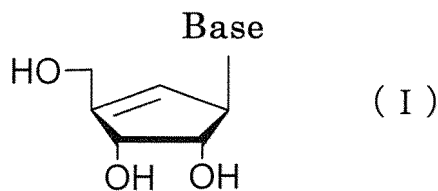
【課題を解決するための手段】

【0010】

前記課題を解決するため、本発明者らは、培養細胞における HBV 遺伝子複製の抑制を指標として、種々の炭素環ヌクレオシド類について、抗 HBV 活性の検討及び構造展開研究を遂行することにより、特定の化合物が優れた抗 HBV 活性を有し、かつ安全性が高いことを見出し、本発明を完成するに至った。すなわち、本発明の要旨は以下のとおりである。

(1) 下記式 (I) :

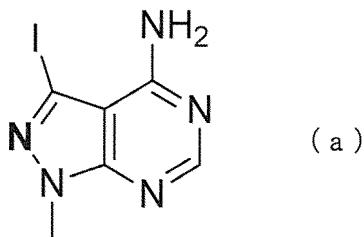
【化 3】



20

(式中、Baseは、次式 (a) :

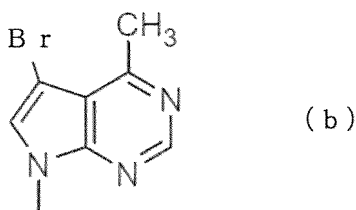
【化 4】



30

又は次式 (b) :

【化 5】



40

で示される基を表す。)

で示される化合物、その塩又はそれらの溶媒和物を含む抗 B 型肝炎ウイルス薬。

(2) 前記式 (I) において、Baseが前記式 (a) で示される基である前記 (1) に記載の抗 B 型肝炎ウイルス薬。

(3) 前記式 (I) において、Baseが前記式 (b) で示される基である前記 (1) に記載の抗 B 型肝炎ウイルス薬。

【発明の効果】

50

【 0 0 1 1 】

本発明の抗HBV薬は優れた抗HBV活性を有し、かつ安全性が高い。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 1 2 】

【 図 1 】 化合物 (I a) 及び化合物 (I b) についての抗HBVアッセイの結果を示すグラフである。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 1 3 】

以下、本発明を詳細に説明する。

前記式 (I) で示される化合物の塩としては、薬学的に許容される塩が好ましく、例えば、塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、ピロ硫酸、メタリン酸等の無機酸、又はクエン酸、安息香酸、酢酸、プロピオン酸、フマル酸、マレイン酸、スルホン酸 (例えば、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸) 等の有機酸との塩が挙げられる。

10

【 0 0 1 4 】

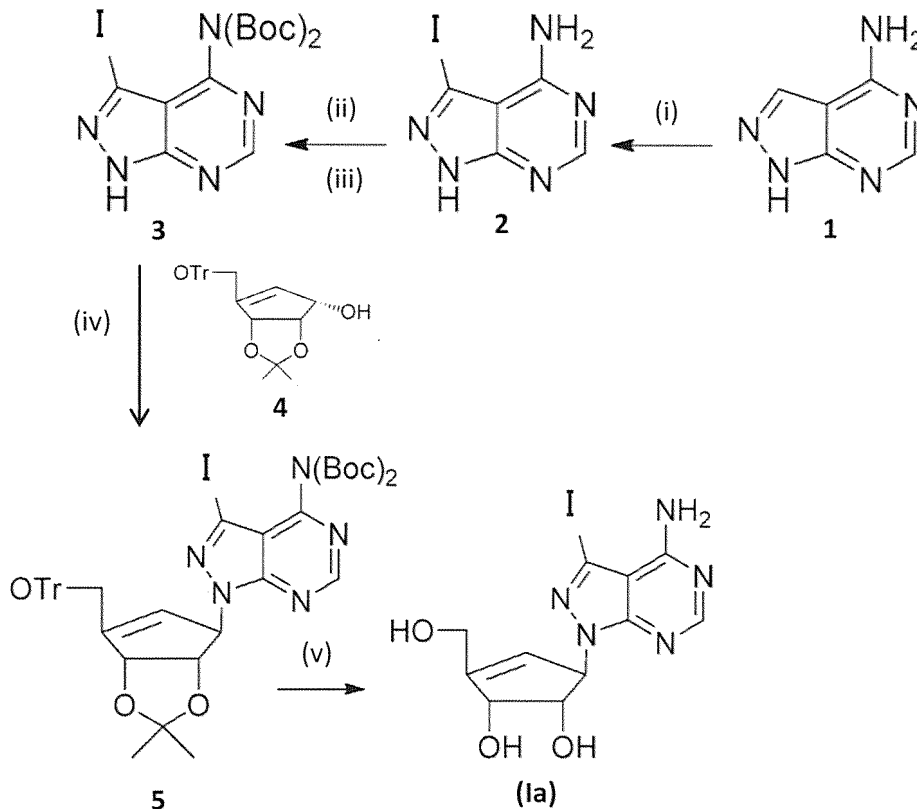
前記式 (I) で示される化合物の溶媒和物としては、例えば水和物が挙げられる。

前記式 (I) で示される化合物のうち、Baseが前記式 (a) で示される基である化合物 (I a) は、例えば、非特許文献 1 (ChemMedChem 2013, 8, 1-9) に記載の方法に従って、以下に示すようにして製造することができる。

【 0 0 1 5 】

【 化 6 】

20



30

40

(式中、Tr はトリチル基を表す。)

(i) NIS, DMF, RT, 4h; (ii) (Boc)₂O, DMAP, THF, RT, 6h; (iii) sat.NaHCO₃, MeOH, RT, 3h; (iv) Ph₃P, DIAD, THF, 0-5 °C, 2h; (v) 10% conc. HCl in CH₃OH, RT, 5h.

【 0 0 1 6 】

1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン (1) をDMF中、室温で4時間N-ヨードコハク酸イミドと反応させてヨード体 (2) を得る。次いで、ヨード体 (2) 及び二炭酸ジ-tert-ブチル ((Boc)₂O) のTHF溶液を4-ジメチルアミノピリジン (

50

DMA P)の存在下室温で撹拌する。反応終了後、過剰のTHFを除去し、粗生成物をメタノールに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で、室温で3時間処理して、N-保護体(3)を得る。次いで、N-保護体(3)とシクロペンテン誘導体(4)を光延(Mitsunobu)カップリング反応させて化合物(5)を得た後、脱保護することにより化合物(Ia)を得ることができる。

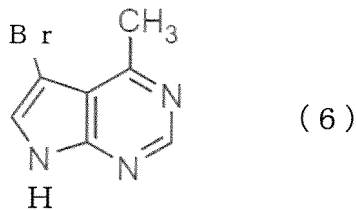
【0017】

前記式(I)で示される化合物のうち、Baseが前記式(b)で示される基である化合物(Ib)は、例えば、非特許文献2(Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2012, 22, 7742-7747)に記載の方法に従って製造することができる。

【0018】

すなわち、前記N-保護体(3)の代わりに、次式(6)：

【化7】



で示される化合物を用いて、当該化合物(6)とシクロペンテン誘導体(4)を光延(Mitsunobu)カップリング反応させた後、脱保護することにより化合物(Ib)を得ることができる。

【0019】

前記のようにして得られる生成物を精製するには、通常用いられる手法、例えばシリカゲル等を担体として用いたカラムクロマトグラフィーやメタノール、エタノール、クロロホルム、ジメチルスルホキシド、n-ヘキサン-酢酸エチル、水等を用いた再結晶法によればよい。カラムクロマトグラフィーの溶出溶媒としては、メタノール、エタノール、クロロホルム、アセトン、ヘキサン、ジクロロメタン、酢酸エチル、及びこれらの混合溶媒等が挙げられる。

【0020】

前記の化合物は、抗HBV薬として、慣用の製剤担体と組み合わせて製剤化することができる。投与形態としては、特に限定はなく、必要に応じ適宜選択して使用され、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、徐放性製剤、液剤、懸濁剤、エマルジョン剤、シロップ剤、エリキシル剤等の経口剤、注射剤、坐剤等の非経口剤が挙げられる。

【0021】

経口剤は、例えばデンプン、乳糖、白糖、マンニット、カルボキシメチルセルロース、無機塩類等を用いて常法に製造される。また、これらに加えて、結合剤、崩壊剤、界面活性剤、滑沢剤、流動性促進剤、矯味剤、着色剤、香料等を適宜添加することができる。

【0022】

結合剤としては、例えばデンプン、デキストリン、アラビアゴム、ゼラチン、ヒドロキシプロピルスターチ、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、エチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール等が挙げられる。

【0023】

崩壊剤としては、例えばデンプン、ヒドロキシプロピルスターチ、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロース、低置換ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられる。

【0024】

界面活性剤としては、例えばラウリル硫酸ナトリウム、大豆レシチン、ショ糖脂肪酸エステル、ポリソルベート80等が挙げられる。

10

20

30

40

50

【0025】

滑沢剤としては、例えばタルク、ロウ類、水素添加植物油、シヨ糖脂肪酸エステル、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸アルミニウム、ポリエチレングリコール等が挙げられる。

【0026】

流動性促進剤としては、例えば軽質無水ケイ酸、乾燥水酸化アルミニウムゲル、合成ケイ酸アルミニウム、ケイ酸マグネシウム等が挙げられる。

【0027】

注射剤は、常法に従って製造され、希釈剤として一般に注射用蒸留水、生理食塩水、ブドウ糖水溶液、オリーブ油、ゴマ油、ラッカセイ油、ダイズ油、トウモロコシ油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等を用いることができる。更に必要に応じて、殺菌剤、防腐剤、安定剤、等張化剤、無痛化剤等を加えてもよい。また、注射剤は、安定性の観点から、バイアル等に充填後冷凍し、通常の凍結乾燥技術により水分を除去し、使用直前に凍結乾燥物から液剤を再調製することもできる。前記式(Ⅰ)の化合物の注射剤中における割合は、5～50重量%の間で変動させ得るが、これに限定されるものではない。

10

【0028】

その他の非経口剤としては、直腸内投与のための坐剤等が挙げられ、常法に従って製造される。

【0029】

製剤化した抗HBV薬は、剤形、投与経路等により異なるが、例えば、1日1～4回を1週間から3ヶ月の期間、投与することが可能である。

20

【0030】

経口剤として所期の効果を発揮するためには、患者の年令、体重、疾患の程度により異なるが、通常成人の場合、前記式(Ⅰ)の化合物の重量として、例えば0.1～1000mg、好ましくは1～500mgを、1日数回に分けて服用することが適当である。

【0031】

非経口剤として所期の効果を発揮するためには、患者の年令、体重、疾患の程度により異なるが、通常成人の場合、前記式(Ⅰ)の化合物の重量として、例えば0.1～1000mg、好ましくは1～500mgを、静注、点滴静注、皮下注射、筋肉注射により投与することが適当である。

30

【0032】

また、本発明の化合物は、HBV感染に対して有効な他の薬剤と組み合わせて使用してもよい。これらは、治療の過程において別々に投与されるか、例えば錠剤、静脈用溶液、又はカプセルのような単一の剤形において、本発明の化合物と組み合わせられる。このような他の薬剤としては、例えば、インターフェロン、ペグインターフェロン、ラミブジン、アデホビル、エンテカビル、テノホビル、Telbivudine、Clevudine等が挙げられる。

【実施例】

【0033】

以下、実施例により本発明を更に具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

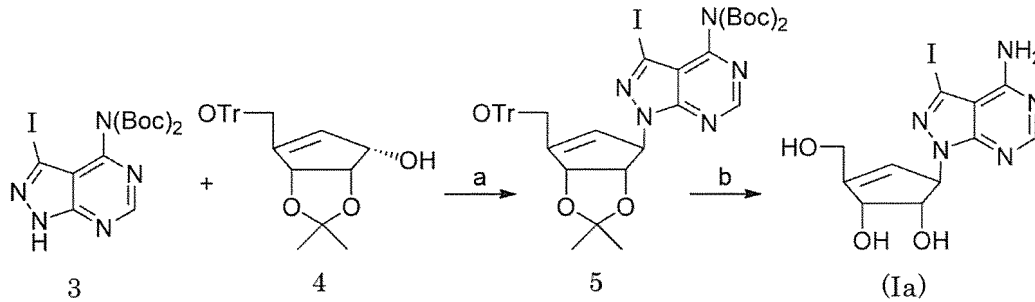
40

【0034】

[合成例1] 各種炭素環ヌクレオシド類の合成

(1) 化合物(Ⅰa)の合成

【化 8】



10

【 0 0 3 5 】

(a) THF中のN-保護体(3)(1.5 mmol)、シクロペンテン誘導体(4)(1.57 mmol)及びトリフェニルホスフィン(3.75 mmol)の混合物に、0でアゾジカルボン酸ジエチル(DEAD)を滴下した。反応混合物を室温に戻し、攪拌を続けた。TLCで反応が終了したことを確認した後、溶媒を減圧留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液;ヘキサン:酢酸エチル=100:070:30)で精製し、カップリング生成物(5)を収率85%で得た。

【 0 0 3 6 】

カップリング生成物(5)の化合物名及び物性を以下に示す。

Di-Boc-protected 3-iodo-1-((4R)-2,2-dimethyl-6-((trityloxy)methyl)-4,6a-dihydro-3aH-cyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-1H-pyrazolo-[3,4-d]pyrimidin-4-amine
 mp: 89-99 ; MS (ESI) (m/z): [M⁺+1] 872.0; UV (MeOH): λ_{max} =264 nm; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ =8.97 (s, 1H, 2-CH), 7.21-7.46 (m, 15H, trityl), 6.04-6.08 (m, 2H, 1', 6'-CH), 5.33-5.35 (d, J=5.8 Hz, 1H, 2'-CH), 4.88-4.90 (d, J=5.9 Hz, 1H, 3'-CH), 3.95-3.99 (d, J=15.3 Hz, 1H, 5'-CH₂), 3.80-3.84 (d, J=15.3 Hz, 1H, 5'-CH₂), 1.45 (s, 3H, CH₃), 1.42 (s, 18H, Boc-6CH₃), 1.33 ppm (s, 3H, CH₃).

20

【 0 0 3 7 】

(b) カップリング生成物(5)を、10%塩酸含有メタノール中、60で加熱することにより、保護基を脱離させた。TLCで反応が終了したことを確認した後、溶媒を減圧留去し、得られた固形物をアセトンで洗浄して、化合物(Ia)の塩酸塩を収率81%で得た。

30

【 0 0 3 8 】

化合物(Ia)の化合物名及びその塩酸塩の物性を以下に示す。

(1S,2R,5R)-5-(4-Amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-3-(hydroxymethyl)cyclopent-3-ene-1,2-diol
 mp:194-196 ; MS (ESI) (m/z): [M⁺+1] 390.0; [D]_D²¹=-147.88 cm³g⁻¹dm⁻¹ (c=0.24 MeOH); UV (MeOH): λ_{max} =264 nm; ¹H NMR (400 MHz, [D₆]DMSO): δ =9.18-9.22 (bs, 1H, NH₂), 8.49 (s, 1H, 2-CH), 8.02-8.21 (bs, 1H, NH₂), 5.64-5.65 (m, 1H, 1'-CH), 5.56-5.57 (m, 1H, 6'-CH), 4.61-5.22 (bs, 3H, 2', 3' & 5'-OH), 4.38-4.39 (m, 1H, 2'-CH), 4.26-4.29 (m, 1H, 3'-CH), 4.07-4.11 ppm (m, 2H, 5'-CH₂); ¹³C NMR (100 MHz, [D₆]DMSO): δ =153.06, 152.10, 150.23, 148.93, 123.23, 102.68, 92.39, 76.45, 71.82, 67.00, 58.39 ppm.

40

【 0 0 3 9 】

(2) その他の炭素環ヌクレオシド類の合成

非特許文献1 (ChemMedChem 2013, 8, 1-9) 及び非特許文献2 (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2012, 22, 7742-7747) に記載の方法、又はその他の公知の方法に従って、表1に示す各種炭素環ヌクレオシド類を合成した。

【 0 0 4 0 】

[実施例 1] 抗HBVアッセイ

He p G 2 . 2 . 1 5 . 7 細胞 (肝芽細胞腫 (hepatoblastoma) 細胞株 He p G 2 に、

50

HBV 遺伝子がトランスフェクションされ、持続的にウイルスを産生する Hep G 2 . 2 . 1 5 細胞 (Journal of Virology, Aug. 1988, 62, 2836-2844) 由来で、国立感染症研究所において樹立されたクローン細胞であり、親株である Hep G 2 . 2 . 1 5 細胞よりも効率良くウイルスを産生するクローン細胞) を用いて、各種炭素環ヌクレオシド類の抗 HBV アッセイを以下のようにして行った。

【 0 0 4 1 】

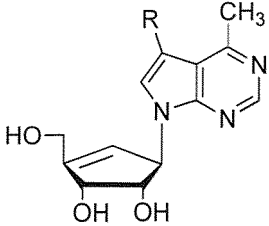
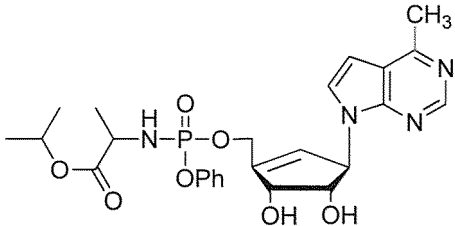
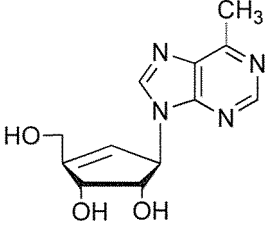
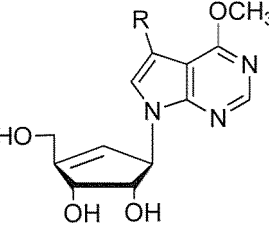
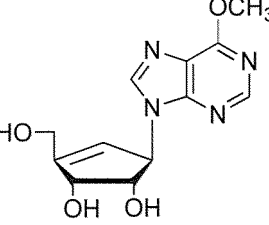
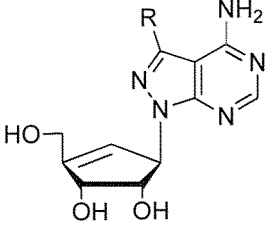
- 1) Hep G 2 . 2 . 1 5 . 7 細胞を 9 6 穴マイクロタイタープレートに撒いた。(1×10^4 細胞 / well , 培地 $100 \mu\text{l}$) (培地 : DMEM / F 1 2 + glutamax (Invitrogen # 1 0 5 6 5 - 0 1 8) + $5 \mu\text{g} / \text{ml}$ インスリン + $50 \mu\text{M}$ ヒドロコルチゾン + HEPES + ペニシリン / ストレプトマイシン + 10% FBS)
 - 2) 細胞を CO_2 インキュベーター内、 37°C で 24 時間インキュベートした。
 - 3) 各試験化合物を様々な濃度で含有する新鮮な培地 $100 \mu\text{l}$ をプレートに加えた。
 - 4) 細胞を CO_2 インキュベーター内、 37°C で 3 日間インキュベートした。
 - 5) 培地を、各化合物を含有する新たな培地で完全に置き換えた。
 - 6) 細胞を CO_2 インキュベーター内、 37°C で 3 日間インキュベートした。
 - 7) 培養上清 $100 \mu\text{l}$ を新たな 9 6 穴マイクロタイタープレートに移した。
 - 8) 細胞を MTT アッセイにより分析し、細胞生存率を測定した。
 - 9) 各培養上清 $10 \sim 20 \mu\text{l}$ に同容量の Side StepTM 溶解・安定化緩衝液 (Agilent Technologies #400900) を加えて、1 分間ボルテックスして培地中の粗 DNA を抽出した。
 - 10) DNA 溶液を使用するまで、ディープフリーザーで保存した。
 - 11) リアルタイム PCR 法を用いて、培地中の HBV DNA を定量した。
- 結果を表 1 及び図 1 に示す。

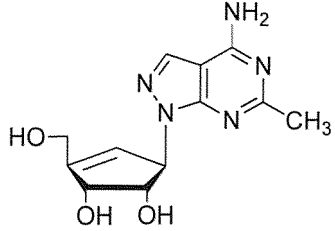
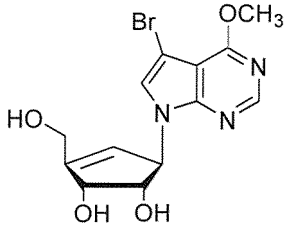
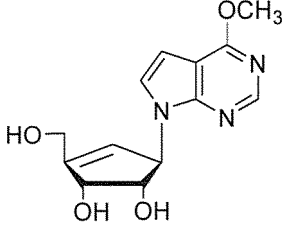
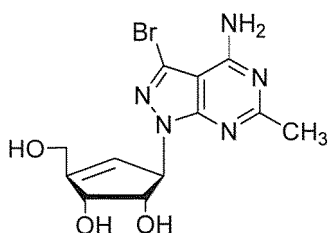
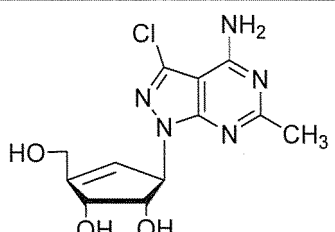
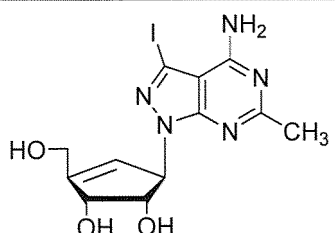
【 0 0 4 2 】

10

20

【表 1】

Compound Structure	Details	
	R = H $EC_{50} = > 10 \mu\text{M}$ $CC_{50} = > 10 \mu\text{M}$	10
	R = $\text{C}\equiv\text{CH}$ $EC_{50} = > 10 \mu\text{M}$ $CC_{50} = > 10 \mu\text{M}$	
	R = Br $EC_{50} = 0.36 \pm 0.13 \mu\text{M}$ $CC_{50} = > 100 \mu\text{M}$	
	$EC_{50} = > 10 \mu\text{M}$ $CC_{50} = > 10 \mu\text{M}$	20
	$EC_{50} = 21.7 \mu\text{M}$ $CC_{50} = > 100 \mu\text{M}$	20
	R = H $EC_{50} = > 10 \mu\text{M}$ $CC_{50} = > 10 \mu\text{M}$	30
	R = $\text{C}\equiv\text{CH}$ $EC_{50} = > 10 \mu\text{M}$ $CC_{50} = > 10 \mu\text{M}$	
	$EC_{50} = > 10 \mu\text{M}$ $CC_{50} = > 10 \mu\text{M}$	40
	R = H $EC_{50} = > 10 \mu\text{M}$ $CC_{50} = > 10 \mu\text{M}$	40
	R = I $EC_{50} = 0.53 \mu\text{M}$ $CC_{50} = > 100 \mu\text{M}$	

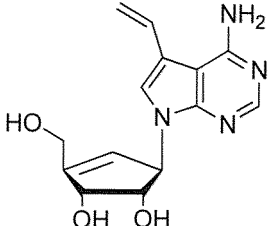
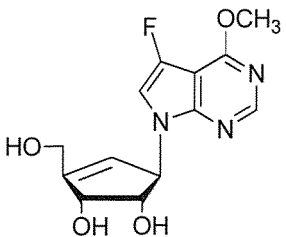
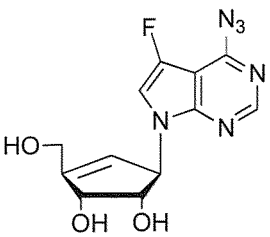
	$EC_{50} = > 10 \mu\text{M}$ $CC_{50} = > 10 \mu\text{M}$
	$EC_{50} = > 100 \mu\text{M}$ $CC_{50} = > 100 \mu\text{M}$
	$EC_{50} = > 10 \mu\text{M}$ $CC_{50} = > 10 \mu\text{M}$
	$EC_{50} = > 50 \mu\text{M}$ $CC_{50} = > 50 \mu\text{M}$
	$EC_{50} = > 50 \mu\text{M}$ $CC_{50} = > 50 \mu\text{M}$
	$EC_{50} = > 50 \mu\text{M}$ $CC_{50} = > 50 \mu\text{M}$

10

20

30

40

	$EC_{50} = > 50 \mu\text{M}$ $CC_{50} = > 50 \mu\text{M}$
	$EC_{50} = > 50 \mu\text{M}$ $CC_{50} = > 50 \mu\text{M}$
	$EC_{50} = > 50 \mu\text{M}$ $CC_{50} = > 50 \mu\text{M}$

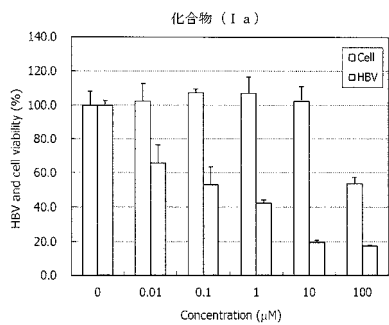
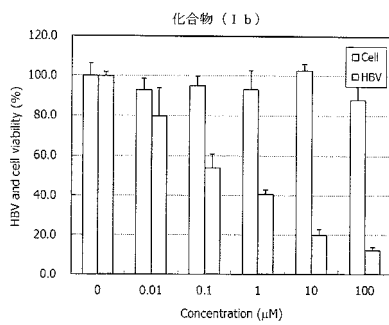
10

20

【 0 0 4 3 】

表 1 及び図 1 から、化合物 (I a) 及び化合物 (I b) は優れた抗 H B V 活性を有し、かつ安全性が高いことがわかる。一方、その他の炭素環ヌクレオシド類は、抗 H B V 活性を示さないが、示したとしてもその活性は極めて低かった。

【 図 1 】



フロントページの続き

- (72)発明者 アショーカ シャロン
インド国、ジャールカンド 825301、ハザーリバグ、ラム ナガール、シルバーオークアパ
ートメント エフ ナンバー 302
- (72)発明者 チャンドララータ バル
インド国、ジャールカンド 825301、ハザーリバグ、ラム ナガール、シルバーオークアパ
ートメント エフ ナンバー 302
- (72)発明者 アナンダラジャン シャガラジャン
インド国、タミル・ナードゥ、ティルヴァールール、スラノールポスト、サーベシライ マンガラ
ム
- (72)発明者 モハン カスラ
インド国、アーンドラ・プラデーシュ、ニザマバード、ルードル エムディーエル ヴァルニ、エ
イチ ナンバー 2 - 38 / 1

Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 EA17 MA01 MA04 NA14 ZB33

【要約の続き】

【選択図】なし