

(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2012-502984

(P2012-502984A)

(43) 公表日 平成24年2月2日 (2012. 2. 2)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07F 9/6561 (2006.01)	C07F 9/6561	Z 4C086
A61P 31/12 (2006.01)	A61P 31/12	4H050
A61K 31/661 (2006.01)	A61K 31/661	

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 16 頁)

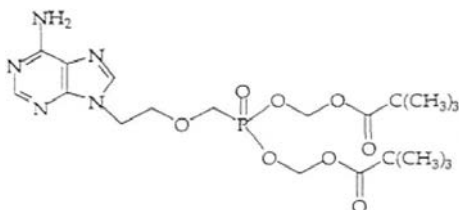
(21) 出願番号	特願2011-527747 (P2011-527747)	(71) 出願人	507406611
(86) (22) 出願日	平成21年9月17日 (2009. 9. 17)		シージェイ チェルジェダン コーポレイ ション
(85) 翻訳文提出日	平成23年3月16日 (2011. 3. 16)		大韓民国 100-749 ソウル, チュ ン-グ, ナムデムンロ 5-ガ, 500, シージェイ・ビル
(86) 国際出願番号	PCT/KR2009/005305	(74) 代理人	100077012
(87) 国際公開番号	W02010/032974		弁理士 岩谷 龍
(87) 国際公開日	平成22年3月25日 (2010. 3. 25)	(72) 発明者	チョイ, クァンド
(31) 優先権主張番号	10-2008-0091390		大韓民国 431-050 キョンギード , アニョン-シ, トンアン-グ, ピサン- ドン, サムホ・アパートメント 11-8 08
(32) 優先日	平成20年9月18日 (2008. 9. 18)		
(33) 優先権主張国	韓国 (KR)		
(31) 優先権主張番号	10-2009-0001394		
(32) 優先日	平成21年1月8日 (2009. 1. 8)		
(33) 優先権主張国	韓国 (KR)		

最終頁に続く

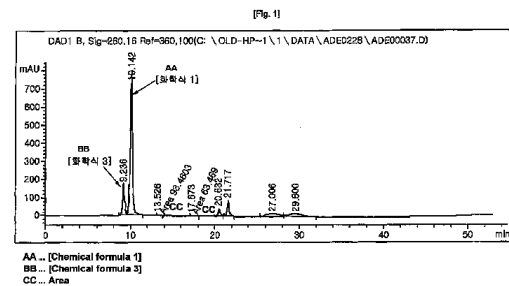
(54) 【発明の名称】 アデホビルジピボキシルの改善された製造方法

(57) 【要約】

本発明は、化学式 1 のアデホビルジピボキシルの改善された製造方法に関し、本発明による製造方法は、反応溶媒としてジメチルスルホキシドを使用することを特徴とし、当該ジメチルスルホキシドとトリエチルアミンの溶媒下で化学式 2 のアデホビルをクロロメチルピバレートと 30 ~ 50 で反応させて、化学式 1 のアデホビルジピボキシルを製造する工程を含む。



【化学式 1】

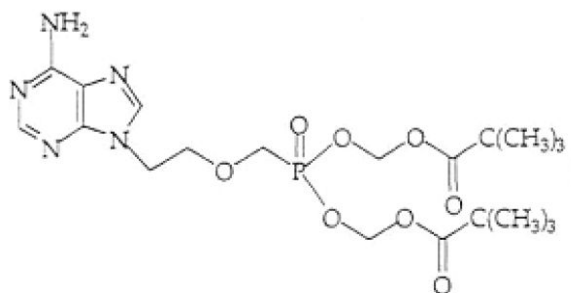


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

化学式 2 のアデホビルをジメチルスルホキシドとトリエチルアミン溶媒下でクロロメチルピバレートと反応させることを特徴とする化学式 1 のアデホビルジピボキシルの製造方法。

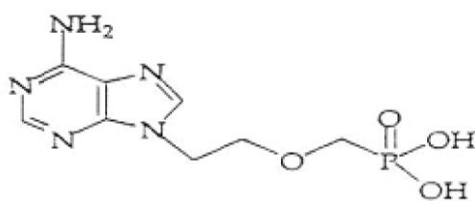
【化 1】



10

【化学式 1】

【化 2】



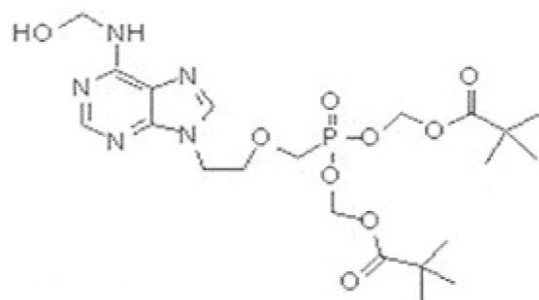
20

【化学式 2】

【請求項 2】

製造された化学式 1 のアデホビルジピボキシルが化学式 3 の不純物を 15% 未満で含むことを特徴とする請求項 1 に記載の製造方法。

【化 3】



30

【化学式 3】

【請求項 3】

反応温度が 30 ~ 50 で行われることを特徴とする請求項 1 に記載の製造方法。

【請求項 4】

反応時間が 3 ~ 7 時間であることを特徴とする請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の製造方法。

40

【請求項 5】

製造された化学式 1 のアデホビルジピボキシルの精製工程をさらに含むことを特徴とする請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の製造方法。

【請求項 6】

精製工程が、製造された化学式 1 のアデホビルジピボキシルを水または水を含む混合溶媒に溶解させるステップと、アデホビルジピボキシル溶液を逆相カラムを通じて精製するステップと、精製されたアデホビルジピボキシル溶液に塩基を添加し、有機溶媒で抽出するステップとを含むことを特徴とする請求項 5 に記載の製造方法。

【請求項 7】

50

水を含む混合溶媒は、水が、炭素数 1 ~ 4 のアルコール、アセトン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン及びジオキサンよりなる群から 1 つ以上選択された溶媒に 20 重量 % 以上で溶解されている溶媒であることを特徴とする請求項 6 に記載の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

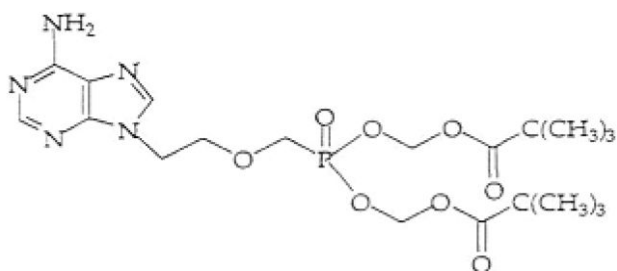
【0001】

本発明は、抗ウイルス剤として有用なアデホビルジピボキシルの改善された製造方法に関し、アデホビルジピボキシルは、9 - [2 - [[ビス { (ピバロイルオキシ) - メトキシ } ホスフィニル] メトキシ] エチル] アデニンであって、米国特許第 5 , 6 6 3 , 1 5 9 号などに開示された物質である。本発明は、化学式 2 の 9 - [2 - (ホスホノメトキシ) エチル] アデニン (「アデホビル」) を出発物質として使用し、化学式 1 の 9 - [2 - [[ビス { ピバロイルオキシ } - メトキシ] ホスフィニル] メトキシ] エチル] アデニン (「アデホビルジピボキシル」) を製造する、改善された製造方法に関する。

10

【0002】

【化 1】

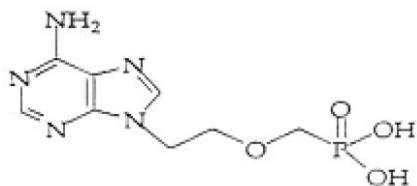


20

【化学式 1】

【0003】

【化 2】



30

【化学式 2】

【背景技術】

【0004】

アデホビルジピボキシルは、抗ウイルス治療剤として有用な薬物であり、ヌクレオチド逆転写酵素阻害剤であって、特に B 型肝炎ウイルスと HIV にインビボでの優れた治療効果を示し、ヘプセラ (H e p s e r a) という商品名で販売されている物質である。

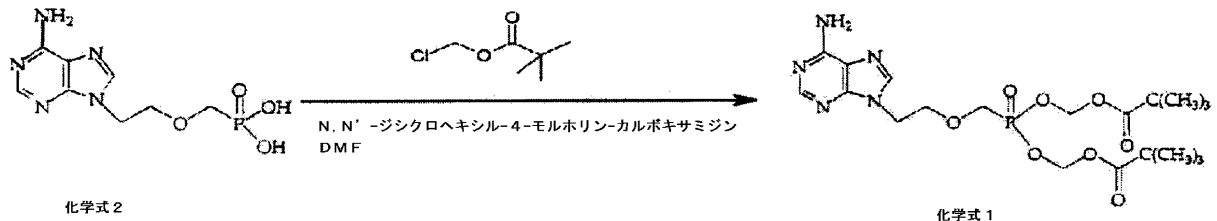
【0005】

アデホビルジピボキシルの製造に対する先行技術として米国特許第 5 , 6 6 3 , 1 5 9 号には、22 の温度でジメチルホルムアミド (DMF) と N , N ' - ジシクロヘキシル - 4 - モルホリン - カルボキサミジンの存在下で、化学式 2 のアデホビルをクロロメチルピバレートと反応させることによって、化学式 1 のアデホビルジピボキシルを 32 % 収率で合成する、下記反応式 1 の合成方法が開示されている。

40

【0006】

【化 3】



10

【0007】

しかし、上記方法は、反応時に副産物の生成が多いため、アデホビルジピボキシルの収率が低いという問題点がある。

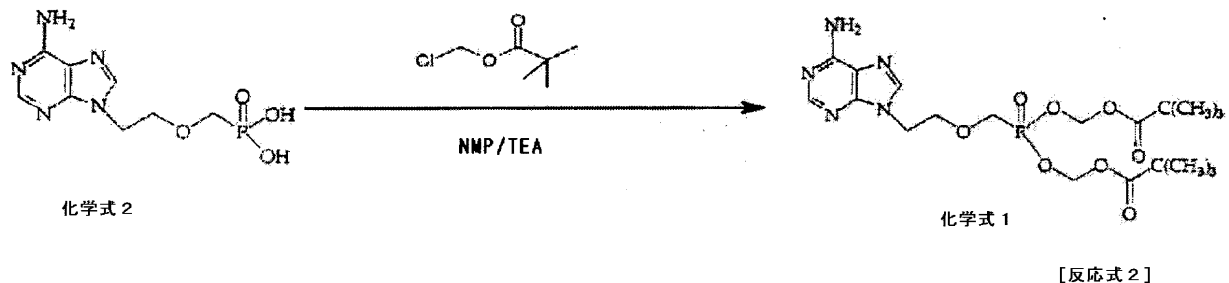
【0008】

これに対する改善された製造方法として大韓民国特許第0700087号には、化学式2のアデホビルを出発物質として使用し、1-メチル-2-ピロリジノン(NMP)とトリエチルアミン(TEA)の存在下でクロロメチルピバレートと反応させることによって、化学式1のアデホビルジピボキシルを合成する、下記反応式2の合成方法が開示されている。

【0009】

20

【化 4】



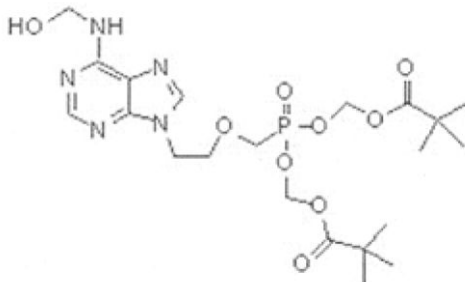
30

【0010】

上記方法では、合成時に反応収率が約55%程度に改善されたが、反応温度を60以上に加温しなければならないという点から、関連化合物(不純物)の発生量が多く、反応に使用した1-メチル-2-ピロリジノンと反応中に生じた化学式3の副産物が約15%以上生成され、アデホビルジピボキシルの精製が難しくなる。

【0011】

【化 5】



40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

本発明の目的は、副産物の生成が少なく、反応収率に優れていて、且つ反応条件が向上

50

した、化学式 1 のアデホビルジピボキシルの新規な製造方法を提供することにある。本発明により、反応溶媒としてジメチルスルホキシドを使用することによって、上記目的を達成した、化学式 1 のアデホビルジピボキシルの改善された製造方法を開発するに至った。

【課題を解決するための手段】

【0013】

本発明は、化学式 2 の 9 - [2 - (ホスホノメトキシ) エチル] アデニン (「アデホビル」) を出発物質として使用し、化学式 1 の 9 - [2 - [[ビス { ピバロイルオキシ } - メトキシ] ホスフィニル] メトキシ] エチル] アデニン (「アデホビルジピボキシル」) を合成する改善された製造方法を提供する。

【0014】

本発明による製造方法は、反応溶媒として 1 - メチル - 3 - ピロリジノンの代わりに、ジメチルスルホキシドを使用することを特徴とし、当該ジメチルスルホキシドとトリエチルアミンの溶媒下で化学式 2 のアデホビルをクロロメチルピバレートと 30 ~ 50 で 3 ~ 7 時間反応させて、化学式 1 のアデホビルジピボキシルを製造する工程を含む。

【0015】

また、本発明による製造方法によって製造されたアデホビルジピボキシルは、化学式 3 の副産物を 15 % 未満含むことを特徴とする。

【発明の効果】

【0016】

本発明による製造方法は、化学式 3 の副産物が最終生成物内に 15 % 未満で含まれる為、収率が高く且つ品質に優れたアデホビルジピボキシルを提供する。また、本発明による製造方法は、従来の製造方法 (NMP 使用) に比べて低い反応温度でも反応がより速く進行し、関連化合物の生成量が減少する。

さらに、反応溶媒であるジメチルスルホキシドの除去が容易であり、緩和された反応温度で反応が進行するので、改善された反応条件を提供するという追加的利点がある。

【図面の簡単な説明】

【0017】

【図 1】実施例 1 で得られた合成物の HPLC 分析結果である。

【図 2】実施例 2 で得られた合成物の HPLC 分析結果である。

【図 3】実施例 3 で得られた合成物の HPLC 分析結果である。

【図 4】実施例 4 で得られた合成物の HPLC 分析結果である。

【発明を実施するための形態】

【0018】

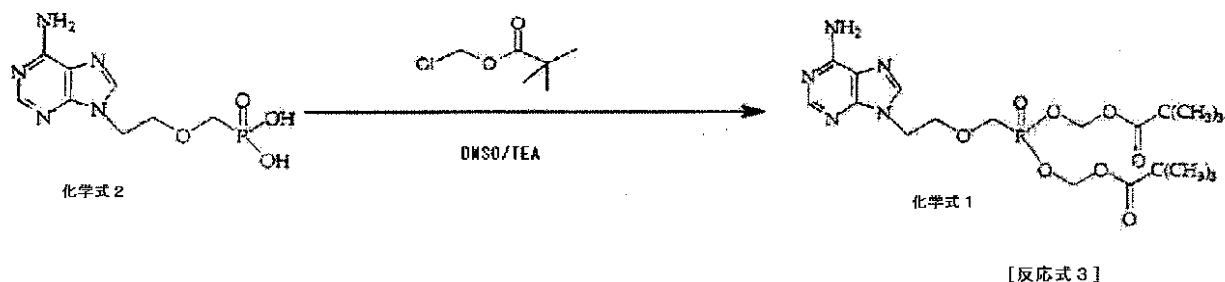
以下、本発明の製造方法について詳しく説明する。

【0019】

本発明の化学式 2 のアデホビルを出発物質として化学式 1 のアデホビルジピボキシルを合成する反応式は、下記反応式 3 で示す。

【0020】

【化 6】



【反応式 3】

【0021】

上記化学式 2 のアデホビルをジメチルスルホキシドとトリエチルアミンの混合液に添加

した後、クロロメチルピバレートを加する。その後、反応温度を30～50に維持しながら3～7時間攪拌し、化学式1のアデホビルジピボキシルを得る。

【0022】

本発明の方法は、製造された化学式1のアデホビルジピボキシルに含まれた副産物の不純物を除去するために、次の精製工程をさらに含むことができる。

【0023】

当該精製工程は、製造された化学式1のアデホビルジピボキシルを水または水を含む混合溶媒に溶解させるステップと、アデホビルジピボキシル溶液を逆相カラムを通じて精製するステップと、精製されたアデホビルジピボキシル溶液に塩基を添加し、有機溶媒で抽出するステップとを含む。

10

【0024】

詳細には、上記精製工程は、合成を通じて生じた副産物を含む不純な状態のアデホビルジピボキシルを含有する有機溶媒層に水または水を含む混合溶媒を添加し、その後、酸を添加し、アデホビルジピボキシルを水層で抽出する。本発明において使用される水を含む混合溶媒は、少なくとも水が20重量%以上溶解されている有機溶媒をいい、好適な有機溶媒の例として、炭素数1～4のアルコール、アセトン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどを含むが、これらに限定されない。

【0025】

有機溶媒中の副産物を含むアデホビルジピボキシルは酸と反応し、その塩または複合状態となり、水または水を含む混合溶媒に溶解されることができる。本発明においてアデホビルジピボキシル塩または複合体は、アデホビルジピボキシルと無機酸または有機酸を混合して形成される化合物を意味する。

20

【0026】

本発明において使用される酸として、有機酸、無機酸がいずれも使用可能であり、アデホビルジピボキシル塩または複合体の形成を考慮して塩酸、硫酸、硝酸、メタンスルホン酸などの使用が好ましい。

【0027】

また、抽出した水溶液のpHは、0.1～5.0であり、好ましくは、1.0～3.0である。

【0028】

30

分離した水溶液を逆相カラムに通過させ、通過した液を回収する。その後、必要に応じて、pH0.1～5.0、好ましくは、1.0～3.5の水溶液（移動相）をさらに逆相カラムに通過させて回収することができる。

【0029】

ここで使用される逆相カラムの充填物質（停止相）としては、 $C_{11} \sim C_{18}$ アルキルまたは HP_{20} などのような水に溶解しない高分子物質が挙げられ、好ましくは、炭素数18のオクタデシルである。

【0030】

回収した水溶液に有機溶媒を添加し、次に、塩基物質を添加して水溶液のpHを2.5～10に調整する。その後、有機溶媒を分離する。

40

【0031】

ここで使用される有機溶媒としては、ジクロロメタン、イソプロピルアセテート、トルエン、エチルアセテートなどが挙げられ、好ましくは、ジクロロメタン、イソプロピルアセテートである。

【0032】

また、使用される塩基物質は、無機塩基、有機塩基がいずれも使用可能であり、関連化合物の生成などを考慮すれば、塩基物質が添加された水溶液の好ましいpHは、2.5～6.5である。

【0033】

その後、回収した有機溶媒を除去し、精製された高純度の無定形アデホビルジピボキシ

50

ル固体を得る。

【 0 0 3 4 】

ここで、有機溶媒を蒸発させる方法としては減圧濃縮方法が挙げられ、濃縮時の内部温度は、30 ～ 90 が好ましい。

【 0 0 3 5 】

また、有機溶媒の除去方法として、減圧濃縮方法以外に、n - ペンタン、n - ヘキサンまたはn - ヘプタンまたはシクロヘキサンなどのような炭素数が5 ～ 12の炭化水素に、濃縮された化学式1で示されるアデホビルジピボキシルが溶解されている有機溶液を滴加し、無定形固体を形成し、これを濾過し、有機溶媒を除去する方法がある。

【 0 0 3 6 】

本発明によって精製されるアデホビルジピボキシルの純度は、95%以上、好ましくは、99%以上である。

【 0 0 3 7 】

以下、実施例を挙げて詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【 0 0 3 8 】

実施例1：化学式1のアデホビルジピボキシル、9 - [2 - [[ビス { (ピバロイルオキシ) - メトキシ } ホスフィニル] メトキシ] エチル] アデニンの製造方法

反応器に100gの9 - [2 - (ホスホノメトキシ) エチル] アデニン (「アデホビル」) と400gのジメチルスルホキシドを投入した。その後、140gのトリエチルアミンと250gのクロロメチルピバレートを連続して投入し、反応温度を40 に昇温して5時間撹拌した。

混合物を10 ～ 20 に冷却した後、ジクロロメタン500mLと精製水1000mLを投入し、5分間撹拌した後、有機層を分離した。

得られた合成物をHPLCで分析した。HPLC分析に使用されたカラムは、Alltech Mixed Mode ExchangeTM C8 (7u、100) であり、流速は、1.2mL / 分、検出器は、紫外線吸収光度計 (測定波長：260nm)、カラム温度を室温にして分析した。移動相Aは、リン酸緩衝液 (pH 6.0) : アセトニトリルを70 : 30の割合で混合して使用し、移動相Bは、リン酸緩衝液 (pH 6.0) : アセトニトリルを50 : 50の割合で混合して使用した。希釈液は、リン酸緩衝液 (pH 3.0) : アセトニトリルを20 : 30の割合で混合して使用した。

移動相Aと移動相Bのカラム分析時において、流入量の変化は、下記の通りである。

【 表 1 】

時間 (分)	移動相 A (%)	移動相 B (%)
0 to 19	100→0	0→100
19 to 36	0	100
36 to 46	0→100	100→0

上記のような条件のHPLCで得られた実施例1の合成物の分析結果を図1に示した (化学式1のアデホビルジピボキシルのRetTime (分) : 10.142、Width (分) : 0.27、Area (mAU*s) : 1.45561e4、Height (mAU) : 810.53、Area (%) : 61.55、化学式3の副産物のRetTime (分) : 9.236、Width (分) : 0.23、Area (mAU*s) : 2927.66、Height (mAU) : 184.96、Area (%) 12.38)。

【 0 0 3 9 】

実施例2：化学式1のアデホビルジピボキシル、9 - [2 - [[ビス { (ピバロイルオキシ) - メトキシ } ホスフィニル] メトキシ] エチル] アデニン製造方法

反応器に100gの9 - [2 - (ホスホノメトキシ) エチル] アデニン (アデホビル) と400gのジメチルスルホキシドを投入した。その後、140gのトリエチルアミンと

250 g のクロロメチルピバレート を連続して投入し、反応温度を 43 に昇温して 4 時間撹拌した。

混合物を 10 ~ 20 に冷却した後、ジクロロメタン 500 mL と精製水 1000 mL を投入し、5 分間撹拌した後、有機層を分離した。

得られた合成物を HPLC で分析した。当該 HPLC 分析条件は、上記実施例 1 と同様である。実施例 2 で得た合成物の HPLC 分析結果を図 2 に示した (化学式 1 のアデホビルジピボキシルの Ret Time (分) : 9.944、Width (分) : 0.23、Area (mAU * s) : 8248.92、Height (mAU) : 549.31、Area (%) : 75.68、化学式 3 の副産物の Ret Time (分) : 9.228、Width (分) : 0.22、Area (mAU * s) : 1208.14、Height (mAU) : 85.30、Area (%) 11.08)。

10

【 0040 】

実施例 3 : 化学式 1 のアデホビルジピボキシル、9 - [2 - [[ビス { (ピバロイルオキシ) - メトキシ } ホスフィニル] メトキシ] エチル] アデニン製造方法

反応器に 100 g の 9 - [2 - (ホスホノメトキシ) エチル] アデニン (アデホビル) と 400 g のジメチルスルホキシドを投入した。その後、140 g のトリエチルアミンと 250 g のクロロメチルピバレート を連続して投入し、反応温度を 38 に昇温して 6 時間撹拌した。

20

混合物を 10 ~ 20 に冷却した後、ジクロロメタン 500 mL と精製水 1000 mL を投入し、5 分間撹拌した後、有機層を分離した。

得られた合成物を HPLC で分析した。当該 HPLC 分析条件は、上記実施例 1 と同様である。実施例 3 で得た合成物の HPLC 分析結果を図 3 に示した (化学式 1 のアデホビルジピボキシルの Ret Time (分) : 11.518、Width (分) : 0.22、Area (mAU * s) : 9995.02、Height (mAU) : 682.72、Area (%) : 73.83、化学式 3 の副産物の Ret Time (分) : 10.466、Width (分) : 0.24、Area (mAU * s) : 1735.54、Height (mAU) : 122.53、Area (%) 12.82)。

【 0041 】

実施例 4 : 化学式 1 のアデホビルジピボキシル、9 - [2 - [[ビス { (ピバロイルオキシ) - メトキシ } ホスフィニル] メトキシ] エチル] アデニン製造方法

30

反応器に 100 g の 9 - [2 - (ホスホノメトキシ) エチル] アデニン (アデホビル) と 400 g のジメチルスルホキシドを投入した。その後、150 g のトリエチルアミンと 300 g のクロロメチルピバレート を連続して投入し、反応温度を 40 に昇温して 5 時間撹拌した。

混合物を 10 ~ 20 に冷却した後、ジクロロメタン 500 mL と精製水 1000 mL を投入し、5 分間撹拌した後有機層を分離した。

得られた合成物を HPLC で分析した。当該 HPLC 分析条件は、上記実施例 1 と同様である。実施例 4 で得た合成物の HPLC 分析結果を図 4 に示した (化学式 1 のアデホビルジピボキシルの Ret Time (分) : 10.947、Width (分) : 0.20、Area (mAU * s) : 2.40482e4、Height (mAU) : 1845.69、Area (%) : 82.04、化学式 3 の副産物の Ret Time (分) : 10.106、Width (分) : 0.18、Area (mAU * s) : 2710.89、Height (mAU) : 232.66、Area (%) 9.25)。

40

【 0042 】

実施例 5 : 化学式 1 で示されるアデホビルジピボキシル、9 - [2 - [[ビス { (ピバロイルオキシ) - メトキシ } ホスフィニル] メトキシ] エチル] アデニンの精製方法

実施例 1 で得た有機層に精製水 3000 mL を投入した。1 N 塩酸水溶液を添加して精製水の pH を 1.8 に調整した後、20 ~ 25 で 10 分間撹拌した。撹拌を停止した後、水層を分離した。分離した水層を C₁₈ 逆相カラム (大きさ : 40 × 15 cm、充填物質 : KP - C₁₈ - HSTM 35 ~ 70 μm、90 C18 - bonded sil

50

i l i c a、製造元：B i o t a g e) に通過させた。

C₁₈ 逆相カラムを通過させた水溶液を回収し、C₁₈ 逆相カラムをメタノールと pH 2 . 0 塩酸水溶液を使用して順次に洗浄した。

回収した水溶液を C₁₈ 逆相カラムにさらに通過させて回収し、回収した水溶液をジクロロメタン 5 0 0 m L と混合した。反応物を攪拌しながら 5 % 重炭酸ナトリウム水溶液を滴加し、回収した水溶液の pH を 5 . 5 ~ 5 . 6 に調節した。

攪拌を停止した後、ジクロロメタンを分離し、硫酸ナトリウムを使用して脱水、濾過した。

濾過したジクロロメタンを減圧濃縮した。生成された固体に n - ヘキサン 5 0 0 m L を添加し、攪拌、濾過し、化学式 1 で示される無定形の高純度アデホビルジピボキシルを得た。(収得量：4 3 g (2 3 . 9 %)、純度：9 9 . 8 %)

10

【 0 0 4 3 】

実施例 6：化学式 1 で示されるアデホビルジピボキシル、9 - [2 - [[ビス { (ピバロイルオキシ) - メトキシ } ホスフィニル] メトキシ] エチル] アデニンの精製方法

実施例 2 で得た有機層に精製水 3 0 0 0 m L を投入した。メタンスルホン酸を添加し、精製水の pH を 2 . 2 に調整した後、2 0 ~ 2 5 で 1 0 分間攪拌した。攪拌を停止した後、水層を分離した。分離した水層を C₁₈ 逆相カラム (大きさ：4 0 × 1 5 c m、充填物質：K P - C₁₈ - H S T M 3 5 ~ 7 0 u m、9 0 C 1 8 - b o n d e d s i l i c a、製造元：B i o t a g e) に通過させた。

C₁₈ 逆相カラムを通過させた水溶液を回収し、C₁₈ 逆相カラムは、メタノールと pH 2 . 3 塩酸水溶液を使用して順次に洗浄した。

20

回収した水溶液を C₁₈ 逆相カラムにさらに通過させて回収し、回収した水溶液をジクロロメタン 5 0 0 m L と混合した。反応物を攪拌しながら 5 % 重炭酸ナトリウム水溶液を滴加し、回収した水溶液の pH を 3 . 2 ~ 3 . 3 に調節した。

攪拌を停止した後、ジクロロメタンを分離し、硫酸ナトリウムを使用して脱水、濾過した。

濾過したジクロロメタンを減圧濃縮し、化学式 1 で示される無定形の高純度アデホビルジピボキシルを得た。(収率：4 5 g (2 5 . 1 %)、純度：9 9 . 7 %)

【 0 0 4 4 】

実施例 7：化学式 1 で示されるアデホビルジピボキシル、9 - [2 - [[ビス { (ピバロイルオキシ) - メトキシ } ホスフィニル] メトキシ] エチル] アデニンの精製方法

30

実施例 3 で得た有機層に精製水 3 0 0 0 m L を投入した。メタンスルホン酸を添加し、精製水の pH を 2 . 2 に調整した後、2 0 ~ 2 5 で 1 0 分間攪拌した。攪拌を停止した後、水層を分離した。分離した水層を C₁₈ 逆相カラム (大きさ：4 0 × 1 5 c m、充填物質：K P - C₁₈ - H S T M 3 5 ~ 7 0 u m、9 0 C 1 8 - b o n d e d s i l i c a、製造元：B i o t a g e) に通過させた。

C₁₈ 逆相カラムを通過させた水溶液を回収し、C₁₈ 逆相カラムはメタノールと pH 2 . 3 塩酸水溶液を使用して順次に洗浄した。

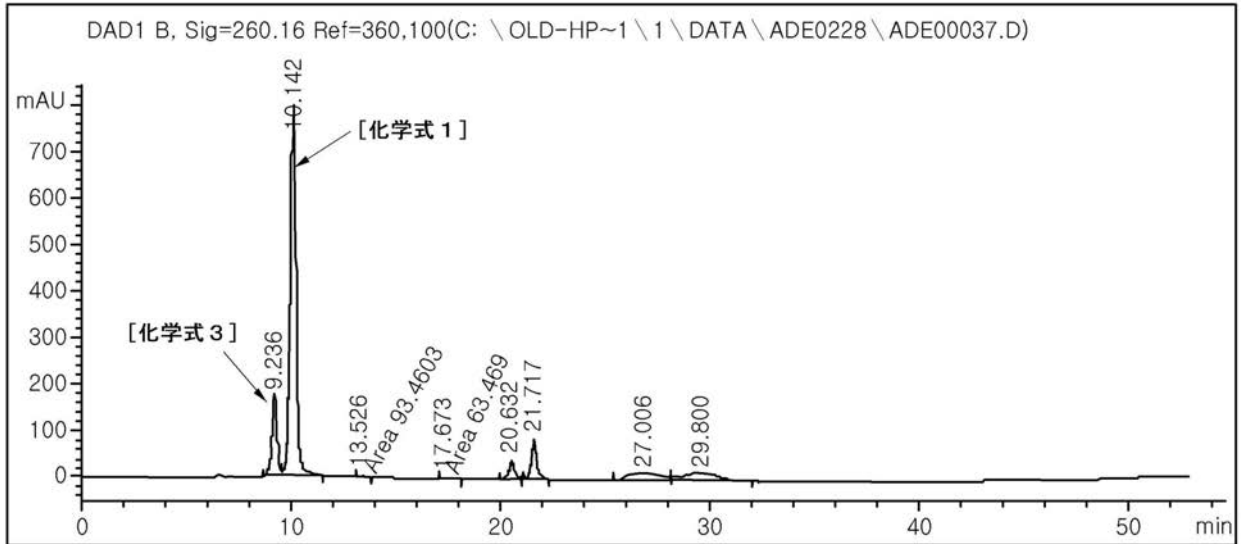
回収した水溶液を C₁₈ 逆相カラムにさらに通過させて回収し、回収した水溶液をジクロロメタン 5 0 0 m L と混合した。反応物を攪拌しながら 5 % 重炭酸ナトリウム水溶液を滴加し、回収した水溶液の pH を 3 . 1 ~ 3 . 2 に調節した。

40

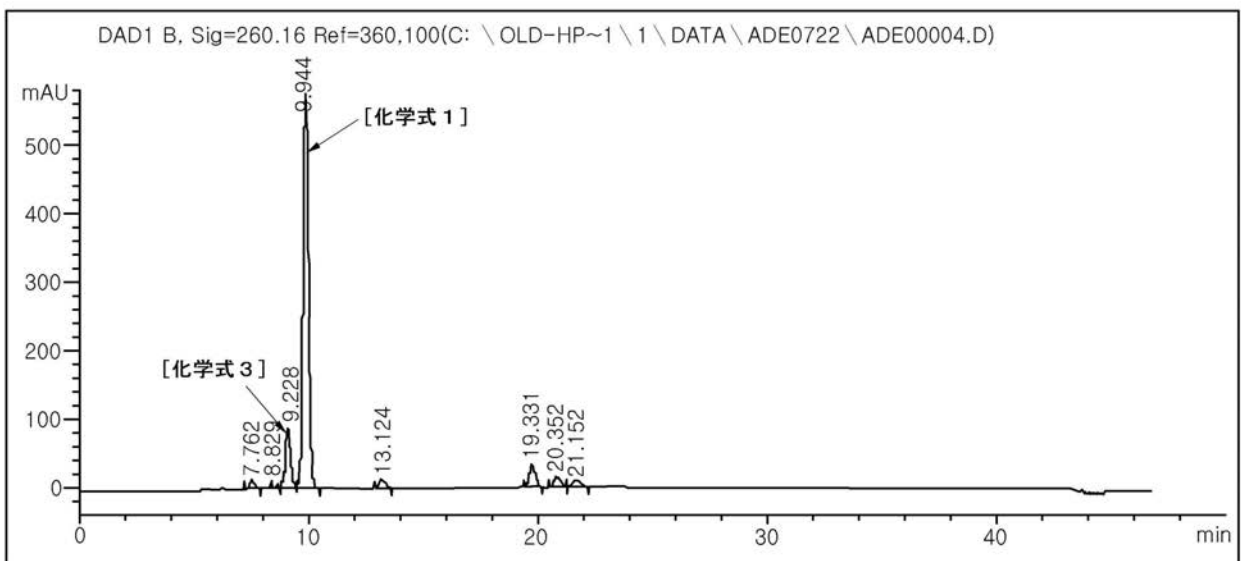
攪拌を停止した後、ジクロロメタンを分離し、硫酸ナトリウムを使用して脱水、濾過した。

濾過したジクロロメタンを減圧濃縮し、化学式 1 で示される無定形の高純度アデホビルジピボキシルを得た。(収率：4 5 g (2 5 . 1 %)、純度：9 9 . 7 %)

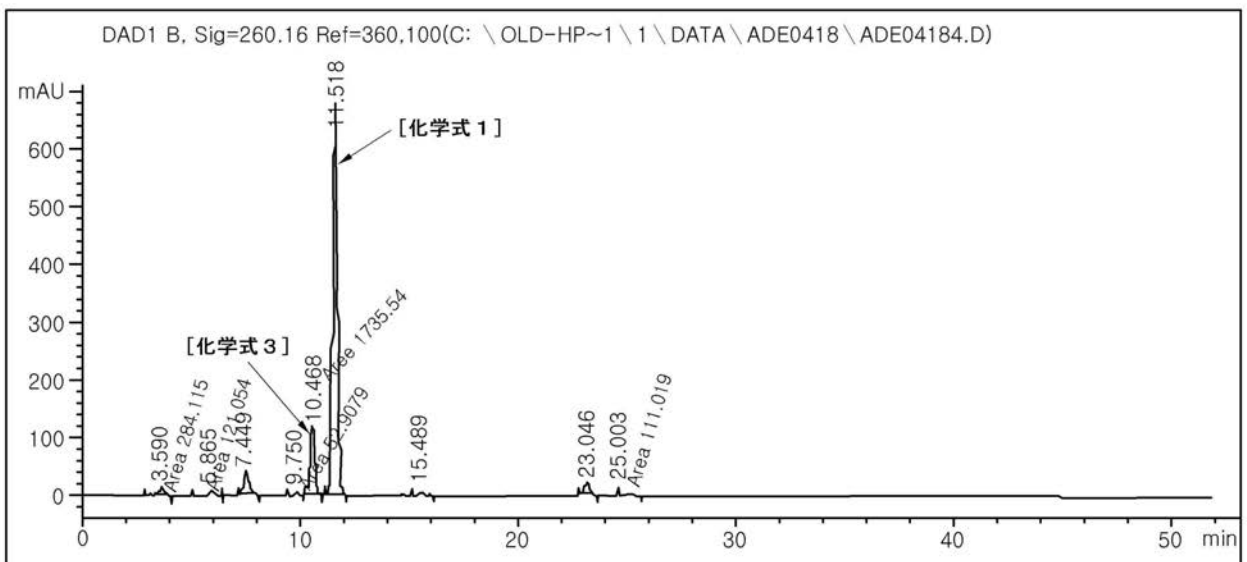
【 図 1 】



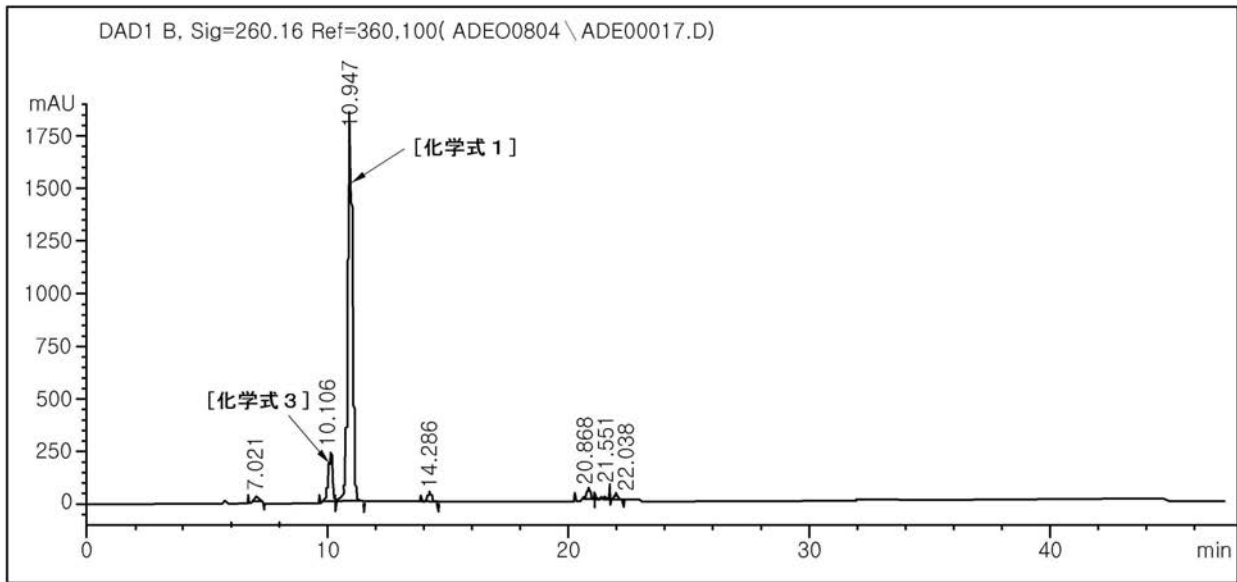
【 図 2 】



【 図 3 】



【 図 4 】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2009/005305

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D 473/34(2006.01)i, A61K 31/675(2006.01)i, A61P 31/12(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) IPC 8 as above 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) eKOMPASS (KIPO internal), STN(REG, CPlus), PubMed, JPO, USPTO, Google		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2007-013085 A1 (HETERO DRUGS LIMITED et al.) 01 February 2007 See the entire document	1-7
A	US 2002-0045599 A1 (MURTY N. ARIMILLI et al.) 18 April 2002 See the entire document	1-7
A	US 5663159 A (JOHN E. STARRETT, JR et al.) 02 September 1997 See the entire document	1-7
☐ 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 23 APRIL 2010 (23.04.2010)		Date of mailing of the international search report 26 APRIL 2010 (26.04.2010)
Name and mailing address of the ISA/KR  Korean Intellectual Property Office Government Complex-Daejeon, 139 Seonsa-ro, Daejeon 302-701, Republic of Korea Facsimile No. 82-42-472-7140		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2009/005305

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
WO 2007-013085 A1	01.02.2007	AR 051373 A1 EP 1907391 A1 US 2009-012292 A1	10.01.2007 09.04.2008 08.01.2009
US 2002-0045599 A1	18.04.2002	US 06451340 B1	17.09.2002
US 05663159 A	02.09.1997	CA 2051239 A1 CA 2051239 C EP 0481214 A1 EP 0481214 B1 JP 0423-0694nu II JP 04-230694 A US 05792756 A	15.03.1992 25.03.2003 22.04.1992 24.06.1998 19.08.1992 19.08.1992 11.08.1998

국제조사보고서		국제출원번호 PCT/KR2009/005305
A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC)) C07D 473/34(2006.01)i, A61K 31/675(2006.01)i, A61P 31/12(2006.01)i		
B. 조사된 분야 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) IPC 8 as above 조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌 국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우)) eKOMPASS(KIPO internal), STN(REG, CAplus), PubMed, JPO, USPTO, Google		
C. 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	WO 2007-013085 A1 (HETERO DRUGS LIMITED 외) 2007.02.01. 문헌 전체 참조	1-7
A	US 2002-0045599 A1 (MURTY N. ARIMILLI 외) 2002.04.18. 문헌 전체 참조	1-7
A	US 5663159 A (JOHN E. STARRETT, JR 외) 1997.09.02. 문헌 전체 참조	1-7
☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. ☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.		
* 인용된 문헌의 특별 카테고리: “A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌 “E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌 “L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌 “O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌 “P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌 “T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌 “X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다. “Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다. “&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌		
국제조사의 실제 완료일 2010년 04월 23일 (23.04.2010)		국제조사보고서 발송일 2010년 04월 26일 (26.04.2010)
ISA/KR의 명칭 및 우편주소  대한민국 특허청 (302-701) 대전광역시 서구 선사로 139, 정부대전청사 팩스 번호 82-42-472-7140		심사관 김범수 전화번호 82-42-481-5412 

서식 PCT/ISA/210 (두 번째 용지) (2009년 7월)

국제조사보고서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호

PCT/KR2009/005305

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
WO 2007-013085 A1	2007.02.01	AR 051373 A1 EP 1907391 A1 US 2009-012292 A1	2007.01.10 2008.04.09 2009.01.08
US 2002-0045599 A1	2002.04.18	US 06451340 B1	2002.09.17
US 05663159 A	1997.09.02	CA 2051239 A1 CA 2051239 C EP 0481214 A1 EP 0481214 B1 JP 0423-0694nu I I JP 04-230694 A US 05792756 A	1992.03.15 2003.03.25 1992.04.22 1998.06.24 1992.08.19 1992.08.19 1998.08.11

서식 PCT/ISA/210 (대응특허 추가용지) (2009년 7월)

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, SM, 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, 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, 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, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 イ, ヨンタク

大韓民国 153-035 ソウル, クムチョン-グ, シフン 5-ドン, ゴンヨン・アパートメント 2-1403

(72)発明者 ユン, ミョンシク

大韓民国 448-160 キョンギ-ド, ヨンイン-シ, スジ-グ, チュクチョン-ドン 453-1 ハンシン・アパートメント 102-1905

(72)発明者 ホン, ヘスク

大韓民国 463-050 キョンギ-ド, ソンナム-シ, プンダン-グ, ソヒョン-ドン 194-6, 203

(72)発明者 チョ, イルファン

大韓民国 157-200 ソウル, カンソ-グ, カヤン-ドン, ハンガン・タウン・アパートメント 104-102

(72)発明者 イ, シプム

大韓民国 446-753 キョンギ-ド, ヨンイン-シ, キフン-グ, チュン-ドン, ベクヒョン マウル, ドンイル・ハイビル・アパートメント 2101-1402

(72)発明者 バン, ソンチョル

大韓民国 320-944 チュンチョンナム-ド, ノンサン-シ, ソンドン-ミョン, ウォンナム-リ 773

(72)発明者 オ, ダウォン

大韓民国 140-100 ソウル, ヨンサン-グ, ムンベ-ドン 17-1 ジオヴェルク 305

(72)発明者 イ, ミンギョン

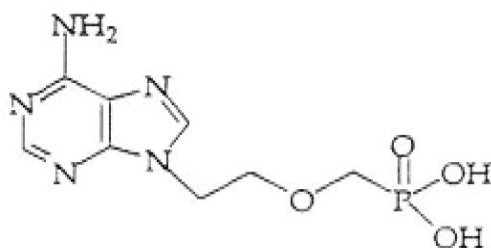
大韓民国 449-719 キョンギ-ド, ヨンイン-シ, チョイン-グ, サムガ-ドン, プンリム・アパートメント 101-702

Fターム(参考) 4C086 AA04 DA34 ZB33

4H050 AA02 AC40 AD16 BB14 BB16 BB19 BB21 BB25 BB31 BC10

BC19 BD60

【要約の続き】



【化学式 2】