

(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2011-519917

(P2011-519917A)

(43) 公表日 平成23年7月14日(2011.7.14)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 F 9/09 (2006.01)	C 0 7 F 9/09 C S P U	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/662 (2006.01)	A 6 1 K 31/662	4 H 0 5 0
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 20 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2011-508424 (P2011-508424)	(71) 出願人	506343335
(86) (22) 出願日	平成21年5月8日 (2009.5.8)		ジェイル・ファーマシューティカル・カン
(85) 翻訳文提出日	平成22年12月24日 (2010.12.24)		パニー・リミテッド
(86) 国際出願番号	PCT/KR2009/002426		J E I L P H A R M. C O. , L T
(87) 国際公開番号	W02009/136756		D.
(87) 国際公開日	平成21年11月12日 (2009.11.12)		大韓民国 1 3 7 - 0 4 1 ソウル, ソチョグ
(31) 優先権主張番号	10-2008-0043034		、バンポドン・ナンバー 7 4 5 - 5 番
(32) 優先日	平成20年5月8日 (2008.5.8)	(74) 代理人	100102842
(33) 優先権主張国	韓国 (KR)		弁理士 葛和 清司
		(72) 発明者	カン, ソク ウォン
			大韓民国 キョンギード 4 4 5 - 1 6 0
			、ファソンーシ、バンソーンドン 83、
			シボム ハンビット マウル サンプル
			ネッサンス アパート # 2 0 8 - 3 0 3
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 新規な { 4 - [2 - (ジメチルアミノ) - 1 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) エチル] フェノキシ } ホスファートまたはその薬学的に許容可能な塩、その製造方法及びそれを有効成分とし

(57) 【要約】

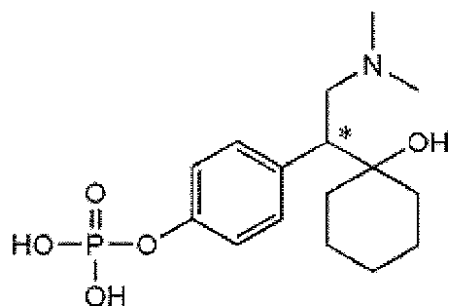
本発明は、{ 4 - [2 - (ジメチルアミノ) - 1 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) エチル] フェノキシ } ホスファートまたはその薬学的に許容可能な塩、その製造方法及びこれを有効成分として含む、中枢神経系疾患の予防及び治療用薬学的組成物に関するもので、本発明による新規な { 4 - [2 - (ジメチルアミノ) - 1 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) エチル] フェノキシ } ホスファートまたはその薬学的に許容可能な塩は、当該技術分野で公知のベンラファキシン及びその塩の生物学的及び薬学的活性と同等の活性を示し、毒性が非常に少なく、特に従来のベンラファキシン誘導体に比べて水に対する溶解度が優れているため、中枢神経系疾患の予防及び治療に有利に使用することができる。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記の化学式 1 で表わされる { 4 - [2 - (ジメチルアミノ) - 1 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) エチル] フェノキシ } ホスファート、その薬学的に許容可能な塩またはその異性体：

【化 1】



化学式 1

10

(前記式中、* は立体中心を示し、その配位は R、S またはラセミ体を意味する。)

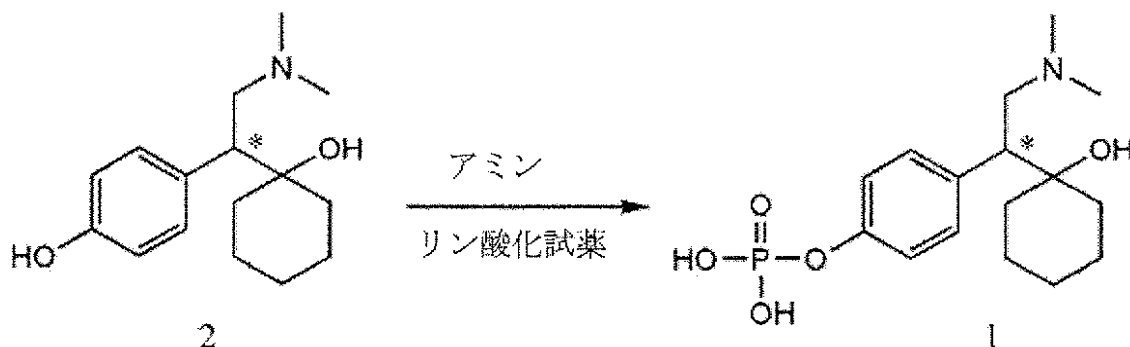
【請求項 2】

下記のスキーム 1 で表わされるように、反応溶媒及びアミンの存在下で化学式 2 の化合物をリン酸化試薬と反応させて、請求項 1 に記載の { 4 - [2 - (ジメチルアミノ) - 1 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) エチル] フェノキシ } ホスファートを製造する、{

20

【化 2】

スキーム 1



30

(前記式中、* は請求項 1 の化学式 1 の定義と同じである。)

【請求項 3】

前記反応溶媒が、アセトニトリル、テトラヒドロフランまたはジメチルホルムアミドであることを特徴とする、請求項 2 に記載の { 4 - [2 - (ジメチルアミノ) - 1 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) エチル] フェノキシ } ホスファートの製造方法。

40

【請求項 4】

前記アミンが、トリエチルアミン (TEA)、ジエチルアミン (DEA)、ジイソプロピルエチルアミン、シクロヘキシルアミン及びジイソプロピルアミンからなる群から選択されることを特徴とする、請求項 2 に記載の { 4 - [2 - (ジメチルアミノ) - 1 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) エチル] フェノキシ } ホスファートの製造方法。

【請求項 5】

前記リン酸化試薬が、オキシ塩化リンまたはハロホスファートジエステルであることを特徴とする、請求項 2 に記載の { 4 - [2 - (ジメチルアミノ) - 1 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) エチル] フェノキシ } ホスファートの製造方法。

【請求項 6】

50

前記反応が、0～5 で遂行されることを特徴とする、請求項2に記載の{4-[2-(ジメチルアミノ)-1-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]フェノキシ}ホスファートの製造方法。

【請求項7】

請求項1に記載の{4-[2-(ジメチルアミノ)-1-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]フェノキシ}ホスファートまたはその薬学的に許容可能な塩を有効成分として含む、中枢神経系疾患の予防及び治療用薬学的組成物。

【請求項8】

前記中枢神経系疾患が、うつ病、線維筋痛症、不安、パニック障害、アゴラフォビア、外傷後ストレス障害、月経前不快気分障害（月経前症候群）、注意欠陥障害、強迫性人格障害、社会不安障害、汎不安障害、自閉症、統合失調症、肥満症、神経性食欲不振症、神経性大食症、トゥレット症候群（Gilles de la Tourette Syndrome）、血管運動による紅潮、コカイン及びアルコール中毒、性機能障害、境界性人格障害、慢性疲労症候群、尿失禁、疼痛、レイノー症候群から選択されることを特徴とする、請求項7に記載の中枢神経系疾患の予防及び治療用薬学的組成物。

10

【請求項9】

前記うつ病が、大うつ病性障害、双極性障害及び軽うつ症を含むことを特徴とする、請求項8に記載の中枢神経系疾患の予防及び治療用薬学的組成物。

【請求項10】

前記疼痛が、偏頭痛、慢性腰痛、幻肢痛、中枢性疼痛、糖尿病性神経因性疼痛及び疱疹後の神経因性疼痛を含むことを特徴とする、請求項8に記載の中枢神経系疾患の予防及び治療用薬学的組成物。

20

【請求項11】

請求項1に記載の{4-[2-(ジメチルアミノ)-1-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]フェノキシ}ホスファートまたはその薬学的に許容可能な塩を治療対象に有効な量を投与するステップを含む、治療対象の中枢神経系疾患を治療する方法。

【請求項12】

前記中枢神経系疾患が、うつ病、線維筋痛症、不安、パニック障害、アゴラフォビア、外傷後ストレス障害、月経前不快気分障害（月経前症候群）、注意欠陥障害、強迫性人格障害、社会不安障害、汎不安障害、自閉症、統合失調症、肥満症、神経性食欲不振症、神経性大食症、トゥレット症候群（Gilles de la Tourette Syndrome）、血管運動による紅潮、コカイン及びアルコール中毒、性機能障害、境界性人格障害、慢性疲労症候群、尿失禁、疼痛、レイノー症候群から選択されることを特徴とする、請求項11に記載の方法。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規な{4-[2-(ジメチルアミノ)-1-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]フェノキシ}ホスファートまたはその薬学的に許容可能な塩、その製造方法及びそれを有効成分として含む、中枢神経系疾患の予防及び治療用薬学的組成物に関するものである。

40

【背景技術】

【0002】

神経を介した興奮の伝達及び主要器官の作用は、神経伝達物質によってなされる。このような神経伝達物質には、中枢及び末梢神経系において、刺激によってアセチルコリンを分泌するコリン性神経系及びノルアドレナリンを分泌するアドレナリン性神経系があり、この他にも中枢神経系で重要視される神経伝達物質が多く、ドーパミン、セロトニン等や、抑制性のGABA（ γ -アミノブチル酸）がその例である。その中でも、セロトニン神経系は、心配、不安、うつ病等の精神疾患と非常に密接な関係にある。統合失調症や痴ほう患者において、その受容体の分布が顕著に減少していることが知られている。脳のセロトニン系は、心配及び情緒的な不安を含む行動と物理的な機能を統制する重要な神経伝達

50

網として、多様な生理作用及び精神状態を調節することが知られている。

【 0 0 0 3 】

中枢神経系でセロトニン (5 - H T) は、多くの疾病の病因と関連があり、特にうつ病 (depression)、不安 (anxiety)、統合失調症 (schizophrenia)、摂食障害 (eating disorders)、強迫性障害 (obsessive compulsive disorder)、偏頭痛 (migraine) 及びパニック障害 (panic disorder) のような精神疾患の重要な原因になることが知られている。最近、セロトニン神経系に関する薬学、分子生物学及び遺伝学の発展によって、特定の中枢神経系疾患を治療するためのより優れた薬物療法の開発が可能になった。事実、現在用いられているこれら疾患に対する一般的な治療方法は、セロトニン性物質の生理活性を調節することによって作用すると考えられている。

10

【 0 0 0 4 】

ベンラファキシン (venlafaxine) の主要代謝産物である O - デスメチルベンラファキシン (O-desmethyivenlafaxine、以下 “ O D V ”) は、セロトニン及びノルエピネフリンの再吸収を遮断する (非特許文献 1)。したがって、O D V は、中枢神経系疾患、特にうつ病、汎不安障害等の治療に使用されている (U S 5 , 9 1 6 , 9 2 3 ; U S 6 , 4 4 4 , 7 0 8 ; U S 6 , 2 7 4 , 1 7 1 ; U S 6 , 4 0 3 , 1 2 0 ; U S 6 , 4 1 9 , 9 5 8 ; U S 6 , 3 1 0 , 1 0 1 : 特許文献 1 ~ 6 参照)。ベンラファキシン塩酸塩錠剤は、エフェクサー (E F F E X O R) という商品名で販売されている。

【 0 0 0 5 】

前記 O D V は、化学名が、1 - [2 - (ジメチルアミノ) - 1 - (4 - フェノール) エチル] シクロヘキサノールであり、U S 4 , 5 3 5 , 1 8 6 (特許文献 7) でフマレート塩として例示されている。しかし、O D V のフマレート塩は、不適切な物理化学的特性及び透過特性を有する。また、O D V は、W O 2 0 0 0 / 3 2 5 5 5 (特許文献 8) に遊離塩基として例示されている。

20

【 0 0 0 6 】

前記 O D V と係わる従来技術を下記に示す。

【 0 0 0 7 】

O D V のスクシネート形態は、U S 6 , 6 7 3 , 8 3 8 (特許文献 9) で開示されている。O D V のスクシネートモノハイドレート形態は、徐放型ハイドロゲル錠剤で導入され、むかつき、嘔吐、下痢、及び腹痛のような副作用を減少させることが知られている。

30

【 0 0 0 8 】

W O 2 0 0 2 / 0 6 4 5 4 3 A 2 (特許文献 1 0) では、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (H P M C) のハイドロゲルマトリックスとしての用途を示す剤形が開示されている。

【 0 0 0 9 】

U S 4 , 5 3 5 , 1 8 6 (特許文献 1 1) では、(R / S) - 1 - [2 - (ジメチルアミノ) - 1 - (4 - メトキシフェニル) エチル] シクロヘキサノール及びその代謝産物である 1 - [2 - (ジメチルアミノ) - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) エチル] シクロヘキサノール及び 1 - [1 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - (メチルアミノ) エチル] シクロヘキサノールを開示している。

40

【 0 0 1 0 】

U S 5 , 5 3 0 , 0 1 3 (特許文献 1 2) では、認識力の向上において、ベンラファキシンの用途を開示している。

【 0 0 1 1 】

U S 5 , 5 0 6 , 2 7 0 (特許文献 1 3) では、うつ病にかかっていない女性において視床下部性無月経症を治療する方法におけるベンラファキシンの用途を開示している。

【 0 0 1 2 】

U S 5 , 7 8 8 , 9 8 6 (特許文献 1 4) 及び U S 5 , 5 5 4 , 3 8 3 (特許文献 1 5) では、犬の習性を変化させる場合におけるセロトニン再吸収抑制剤の用途を開示している。

50

【 0 0 1 3 】

US 6,348,494 (特許文献16)では、ODVのエーテル、特に4-[2-(ジメチルアミノ)-1-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]フェノールのO-アシルオキシアルキルエーテル、その製造方法及びその薬剤学的組成物及び用途に関して開示した。

【 0 0 1 4 】

しかし、前記物質は、水に対する溶解度が低いという問題点がある。

【 0 0 1 5 】

そこで、本発明者らは、ODVの活性を維持しながら水に対する溶解度が高いODV誘導体を合成するための研究において、4-[2-(ジメチルアミノ)-1-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]フェノールのホスファート化合物を合成して、前記化合物が水に対する溶解度が高く、従来のODVの活性と比べて同等以上の活性を示すことを確認し、本発明を完成させた。

10

【 先行技術文献 】

【 特許文献 】

【 0 0 1 6 】

【特許文献1】米国特許第5916923号明細書

【特許文献2】米国特許第6444708号明細書

【特許文献3】米国特許第6274171号明細書

【特許文献4】米国特許第6403120号明細書

20

【特許文献5】米国特許第6419958号明細書

【特許文献6】米国特許第6310101号明細書

【特許文献7】米国特許第4535186号明細書

【特許文献8】国際公開第2000/32555号

【特許文献9】米国特許第6673838号明細書

【特許文献10】国際公開第2002/064543号A2

【特許文献11】米国特許第4535186号明細書

【特許文献12】米国特許第5530013号明細書

【特許文献13】米国特許第5506270号明細書

【特許文献14】米国特許第5788986号明細書

30

【特許文献15】米国特許第5554383号明細書

【特許文献16】米国特許第6348494号明細書

【 非特許文献 】

【 0 0 1 7 】

【非特許文献1】Klamerus,K.J.ら, "Introduction of the Composite Parameter to the Pharmacokinetics of Venlafaxine and its Active O-Desmethyl Metabolite", J.Clin. Pharmacol., 1992年, 第32巻, p.716-724

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 1 8 】

40

本発明の目的は、新規な4-[2-(ジメチルアミノ)-1-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]フェノールのホスファート化合物を提供することにある。

【 0 0 1 9 】

本発明の別の目的は、前記4-[2-(ジメチルアミノ)-1-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]フェノールのホスファート化合物の製造方法を提供することにある。

【 0 0 2 0 】

本発明のさらに別の目的は、前記4-[2-(ジメチルアミノ)-1-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]フェノールのホスファート化合物を有効成分として含む、中枢神経系疾患の予防及び治療用薬学的組成物を提供することにある。

50

【課題を解決するための手段】

【0021】

前記目的を達成するために本発明は、新規な { 4 - [2 - (ジメチルアミノ) - 1 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) エチル] フェノキシ } ホスファートまたはその薬学的に許容可能な塩を提供する。

【0022】

また、本発明は、反応溶媒及びアミンの存在下で化学式 2 の化合物をリン酸化試薬と反応させて、{ 4 - [2 - (ジメチルアミノ) - 1 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) エチル] フェノキシ } ホスファートを製造する、{ 4 - [2 - (ジメチルアミノ) - 1 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) エチル] フェノキシ } ホスファートの製造方法を提供する。

10

【0023】

さらに、本発明は、前記 { 4 - [2 - (ジメチルアミノ) - 1 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) エチル] フェノキシ } ホスファートまたはその薬学的に許容可能な塩を有効成分として含む、中枢神経系疾患の予防及び治療用薬学的組成物を提供する。

【発明の効果】

【0024】

本発明による新規な { 4 - [2 - (ジメチルアミノ) - 1 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) エチル] フェノキシ } ホスファート (ODV ホスファート) またはその薬学的に許容可能な塩は、当該技術分野で公知のベンラファキシン及びその塩の生物学的及び薬学的活性と同等の活性を示し、毒性が非常に少なく、特に従来のベンラファキシン誘導体に比べて水に対する溶解度が優れているので、ODV 化合物が用いられる中枢神経系疾患を治療または軽減させるのに使用することができる。また、認識力の向上及び禁煙またはその他タバコの使用に対する処方においても有利に使用することができる。

20

【発明を実施するための形態】

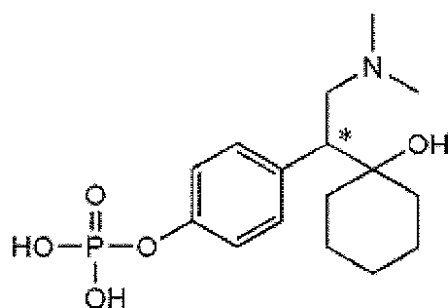
【0025】

本発明は、下記の化学式 1 で表わされる新規な { 4 - [2 - (ジメチルアミノ) - 1 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) エチル] フェノキシ } ホスファート (以下、ODV ホスファート)、その薬学的に許容可能な塩またはその異性体を提供する。

【0026】

30

【化 1】



化学式 1

40

【0027】

(前記化学式 1 で、* は立体中心を示し、その配位は、R、S またはラセミ体を意味する。

【0028】

前記化学式 1 の化合物は、ベンラファキシン代謝産物である 4 - [2 - (ジメチルアミノ) - 1 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) エチル] フェノールの薬剤学的に活性なホスファートであり、分子式は $C_{16}H_{26}NO_5P$ で、分子量は 343.36 の無色の固体である。

【0029】

本発明は、前記化学式 1 の化合物またはその薬学的に許容される塩だけではなく、それ

50

から製造することが可能な異性体、溶媒化物、水和物をすべて含む。

【0030】

本発明の化学式1の化合物は、薬学的に許容可能な塩の形態で用いることができ、塩としては、薬学的に許容可能な遊離酸によって形成される酸付加塩が有用である。酸付加塩は、塩酸、硝酸、リン酸、硫酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、亜硝酸または亜リン酸のような無機酸類と脂肪族のモノ及びジカルボキシレート、フェニルを置換したアルカノエート、ヒドロキシアルカノエート及びアルカンジオエート、芳香族酸類、脂肪族及び芳香族スルホン酸類のような無毒性有機酸から得られる。このような薬学的に無毒な塩類としては、スルファート、ピロスルファート、バイスルファート、スルフィット、バイスルフィット、ニトラート、ホスファート、モノヒドロゲンホスファート、ジヒドロゲンホスファート、メタホスファート、ピロホスファートクロライド、プロマイド、アイオダイド、フルオライド、アセテート、プロピオネート、デカノエート、カプリレート、アクリレート、ホルマート、イソブチレート、カプレート、ヘプタノエート、プロピオレート、オキサレート、マロネート、スクシネート、スベラート、セバカート、フマラート、マレアート、ブチン-1,4-ジオエート、ヘキサン-1,6-ジオエート、ベンゾエート、クロロベンゾエート、メチルベンゾエート、ジニトロベンゾエート、ヒドロキシベンゾエート、メトキシベンゾエート、フタラート、テレフタラート、ベンゼンスルホナート、トルエンスルホナート、クロロベンゼンスルホナート、キシレンスルホナート、フェニルアセテート、フェニルプロピオネート、フェニルブチレート、シトレート、ラクテート、ヒドロキシブチレート、グリコラート、マラート、タルトラート、メタンスルホナート、プロパンスルホナート、ナフタレン-1-スルホナート、ナフタレン-2-スルホナートまたはマンデルレートを含む。

10

20

【0031】

本発明による酸付加塩は、通常の方法、例えば、化学式1の化合物を過剰の酸水溶液中に溶解させて、この塩を水混和性の有機溶媒、例えばメタノール、エチルアルコール、アセトンまたはアセトニトリルを用い、沈澱させて製造することができる。

【0032】

同量の化学式1の化合物及び水溶液中の酸またはアルコールを加熱し、続いてこの混合物を蒸発させて乾燥するか、または析出した塩を吸引ろ過して製造することもできる。

【0033】

また、塩基を使って薬学的に許容可能な金属塩を作ることができる。アルカリ金属またはアルカリ土類金属塩は、例えば化合物を過剰のアルカリ金属水酸化物またはアルカリ土類金属水酸化物の溶液中に溶解して、非溶解化合物塩をろ過し、ろ液を蒸発、乾燥させて得られる。ここで、金属塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩またはカルシウム塩を製造することが製薬上適している。また、これに対応する銀塩は、アルカリ金属またはアルカリ土類金属塩を適当な銀塩（例、硝酸銀）と反応させて得られる。

30

【0034】

また、本発明は、新規な{4-[2-(ジメチルアミノ)-1-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]フェノキシ}ホスファート（以下、ODVホスファート）の製造方法を提供する。

40

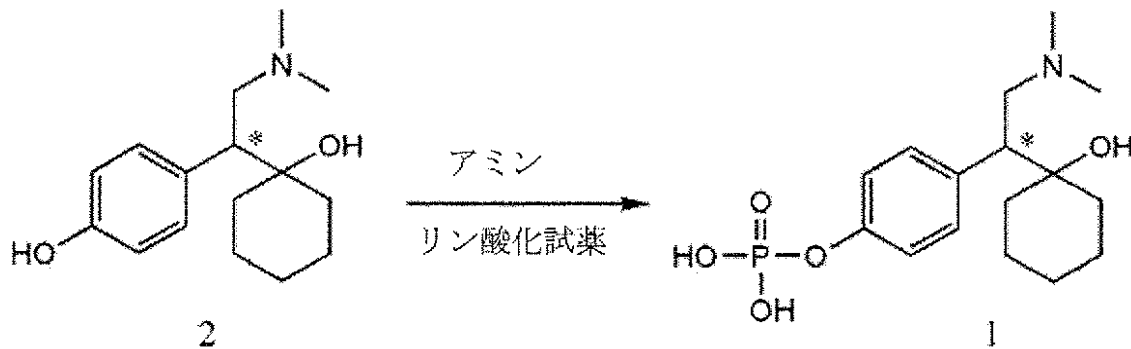
【0035】

本発明による新規なODVホスファートは、下記のスキーム1に表わされるように、反応溶媒及びアミンの存在下で、化学式2の化合物をリン酸化試薬とを反応させることで製造することができる。

【0036】

【化 2】

スキーム 1



10

【0037】

(スキーム 1 において、* は化学式 1 の定義と同じである。)

【0038】

ここで、出発物質である化学式 2 の 1 - [2 - (ジアミノ) - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) エチル] シクロヘキサノールラセミ化合物は、米国特許登録第 4, 535, 186 号の実施例 26 に開示された方法で製造することができる。ここで、鏡像異性体は、当該技術分野で公知の標準分離技術 (standard resolution technique) によって互いに分離することができ、他の方法としては、三臭化ホウ素 (boron tribromide) またはエタンチオールアニオンを使用するベンラファキシンが分離した鏡像異性体の O - 脱メチル化によって、化学式 2 の鏡像異性体を得ることができる。

20

【0039】

本発明による製造方法において、前記反応溶媒は、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド等の不活性溶媒を使用することができるが、これに限定されない。

【0040】

本発明による製造方法において、前記アミンは、トリエチルアミン (TEA)、ジエチルアミン (DEA)、ジイソプロピルエチルアミン、シクロヘキシルアミン、ジイソプロピルアミン等を使用することができるが、これに限定されない。

30

【0041】

本発明による製造方法において、前記リン酸化試薬はオキシ塩化リン、ハロホスファートジエステル等を使用することができるが、これに限定されず、フェノール類をリン酸化できる試薬であれば使用可能である。

【0042】

本発明による製造方法において、前記反応は、0 ~ 5 °C で行なうことが好ましく、前記温度範囲を逸脱する場合、反応効率が低下して副反応が起きるという問題がある。

【0043】

さらに、本発明は、前記化学式 1 の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を有効成分として含む、中枢神経系疾患の予防及び治療用組成物を提供する。

40

【0044】

また、本発明は、前記化学式 1 の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を治療対象に有効な量を投与するステップを含む、治療対象の中枢神経系疾患を治療する方法を提供する。

【0045】

本発明による化学式 1 の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を有効成分として含む組成物は、当該技術分野で公知のベンラファキシン及びその塩の生物学的及び薬学的活性と同等の活性を示し、毒性がなく、特に従来のベンラファキシン誘導体に比べて水に対する溶解度が優れているため、うつ病 (大うつ病性障害、双極性障害及び軽うつ症を含む)

50

、線維筋痛症、不安、パニック障害、アゴラフォビア、外傷後ストレス障害、月経前不快気分障害（月経前症候群）、注意欠陥障害、強迫性人格障害（抜毛症を含む）、社会不安障害、汎不安障害、自閉症、統合失調症、肥満症、神経性食欲不振症、神経性大食症、トゥレット症候群（Gilles de la Tourette Syndrome）、血管運動による紅潮、コカイン及びアルコール中毒、性機能障害（早漏症を含む）、境界性人格障害、慢性疲労症候群、尿失禁、疼痛（偏頭痛、慢性腰痛、幻肢痛、中枢性疼痛、糖尿病性神経因性疼痛及び疱疹後神経因性疼痛のような神経因性疼痛を含む）、レイノー症候群（Raynaud's syndrome）等を含む、中枢神経系疾患を治療または軽減させるのに用いることができる。また、認識力の向上及び禁煙またはその他タバコ使用に対する処方においても有利に用いることができる。

10

【0046】

本発明による化学式1の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を有効成分として含む組成物は、一般的な医薬品製剤の形態で用いることができる。

【0047】

すなわち、本発明による化学式1の化合物は、実際の臨床投与時に経口及び非経口のさまざまな剤形で投与することができる。また、製剤の場合には、有効成分以外に追加で薬剤学的に許容可能な担体を1種以上含んで製造することができる。薬剤学的に許容可能な担体は、食塩水、滅菌水、リンゲル液、緩衝食塩水、デキストロース溶液、マルトデキストリン溶液、グリセロール、エチルアルコール及びこれら成分の中で1成分以上を混合して使用することができ、必要に応じて抗酸化剤、緩衝液、静菌剤等他の通常の添加剤を添加することができる。

20

【0048】

経口投与のための固形製剤としては、錠剤、丸薬、散剤、顆粒剤、カプセル剤等を含むことができ、このような固形製剤は、化合物に少なくとも1種以上の賦形剤、例えば、デンプン、炭酸カルシウム、スクロースまたはラクトース、ゼラチン等を混ぜて調剤される。また、単純な賦形剤以外にステアリン酸マグネシウム、タルクのような滑剤等も使用される。

【0049】

また、経口投与のための液状製剤では、懸濁液、内用液剤、乳剤、シロップ剤等が該当し、よく使用される単純希釈剤の水、流動パラフィン以外にさまざまな賦形剤、例えば、湿潤剤、甘味料、芳香剤、保存剤等を含むことができる。非経口投与のための製剤としては、滅菌された水溶液、非水性溶剤、懸濁剤、乳剤、凍結乾燥剤、坐剤が含まれる。非水性溶剤、懸濁溶剤では、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブオイルのような植物性油、エチルオレイン酸のような注射可能なエステル等を使用することができる。坐剤の基剤では、ハードファット、マクロゴール、ツイーン61、カカオ脂、ラウリン脂、グリセロゼラテン等を使用することができる。

30

【0050】

さらに、本発明の薬学的組成物は、非経口で投与することができ、非経口投与は、皮下注射、静脈注射または筋肉内注射による。非経口投与用剤形に製剤化するためには、前記化合物を安定剤または緩衝剤とともに水で混合して溶液または懸濁液へ製造し、それをアンプルまたはバイアルの単位投与型に製剤する。

40

【0051】

本発明による化合物は、組成物総重量に対して0.1～50重量%で含むことが好ましい。しかし、前記のような組成は、必ずしもこれに限定されるものではなく、患者の状態、疾患の種類及び進行程度によって変わり得る。

【0052】

本発明による化合物の好ましい投与量は、患者の状態及び体重、疾病の程度、薬物形態、投与経路及び期間によって異なるが、当業者によって適切に選択することができる。しかし、好ましい効果を得るためには、1日に0.01mg/kg～10g/kgが好ましく、1mg/kg～1g/kgで投与するのがさらに好ましい。投与は、一日に一度投与

50

することができ、数回に分けて投与することもできる。

【0053】

以下、本発明を実施例によって詳しく説明する。但し、下記の実施例は、本発明を例示するだけのものであって、本発明の内容が下記の実施例によって限定されるものではない。

【0054】

<実施例> { 4 - [2 - (ジメチルアミノ) - 1 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) エチル] フェノキシ } ホスファート (O D V ホスファート) の合成

4 - [2 - (ジメチルアミノ) - 1 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) エチル] フェノール (26.33 g、0.1 mol) をテトラヒドロフラン (1.2 L) に加えて45
で溶解した後、0 ~ 5 で冷却させる。その後、トリエチルアミン (61.52 ml、
0.44 mol) を加えて20分間攪拌した後、ホスホロスオキシクロライド (10.06 ml、0.11 mol) を滴下して1時間0 ~ 5 で攪拌した。反応が終結後、テトラ
ヒドロフラン (200 ml) と脱イオン水 (200 ml) を添加した。混合物は、室温で
2.0時間攪拌した後に濃縮した。その後、混合物をメタノールとクロロホルムで結晶化
し、純粋な目的化合物を無色固体で得た (24 g、70%) 。

【0055】

^1H NMR (D_2O) 1.15-1.54(m, 9H)、1.72(d, 1H)、2.81(s, 3H)、2.87(s, 3H)、3.15(
dd, 1H)、3.62(dd, 1H)、3.79(t, 1H)、7.24(d, 2H)、7.40(d, 2H);

^{13}C NMR (D_2O) 21.40、21.69、25.24、34.57、35.30、41.73、45.59、50.78、58.73、
73.58、121.23、121.27、131.64、152.33、152.40.

【0056】

<実験例1> 溶解度測定

本発明によるO D Vホスファート化合物の水に対する溶解度を調べるために、次のよう
な溶解度実験を行なった。

【0057】

(1) 内部標準物質準備

まず、正確性を高めるための内部標準物質 (I S T D) として、ベンラファキシン 10
0 m g を水に希釈して500 m l に調製した。

【0058】

(2) 検量線設定

その後、実施例で製造されたO D Vホスファート化合物40、50及び60 m g を水1
00 m l に希釈して、0.4、0.5及び0.6 m g / m l の濃度のO D Vホスファート
溶液を調製した。前記O D Vホスファート溶液と内部標準物質とをH P L Cで分析し、O
D Vホスファート濃度によるO D Vホスファートと内部標準物質のピーク面積比を測定し
て検量線を設定した。前記検量線は、前記H P L C分析を数回反復測定した平均値で設定
された。

【0059】

ここで、H P L Cの分析条件は、表1及び表2に示したとおりである。

【0060】

【表1】

表1

カラム	O D S、5 μm 、4.6 \times 250 m m
注入量	20 μl
移動相	(A) ホスファート緩衝溶液 / (B) アセトニトリル
流速	1.5 m l / 分
検出	226 n m
* ホスファート緩衝溶液調製：8.89 g の $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ と 2.5 g の 1 - オクタンスルホン酸ナトリウム塩を1000 m l の水に溶解させた後、10% H_3PO_4 溶液を添加してp Hを3.0に調整し、ろ過して調製する。	

10

20

30

40

50

【 0 0 6 1 】

【表 2】

表 2

勾配条件 (Gradient Condition)

段階	時間	移動相 A	移動相 B
0	0 0	7 0	3 0
1	0 5	7 0	3 0
2	3 0	3 0	7 0
3	3 5	3 0	7 0
4	4 0	7 0	3 0
5	4 5	7 0	3 0

10

【 0 0 6 2 】

(3) 溶解度測定

水 2 m l に実施例で製造した O D V ホスファート化合物を過量 (約 4 0 0 m g) で溶解させた後、溶解しない化合物はろ過して飽和溶液を調製した。前記飽和溶液 1 m l に、水を加えて 2 0 m l に希釈した。前記希釈過程を数回経て、希釈倍数が 8 0 0 倍になるように飽和溶液を希釈した後、前記溶液と内部標準物質とを H P L C で分析して、O D V ホスファートと内部標準物質のピーク面積比を測定した。測定値を検量線に代入して希釈倍数 8 0 0 倍時の濃度を計算し、希釈倍数を掛けることにより溶解度を測定した。

20

【 0 0 6 3 】

比較例には、従来から使用されていた O D V スクシネート化合物を使用し、検量線設定時の濃度を 0 . 1、0 . 1 5 及び 0 . 2 m g / m l で調製すること以外同一の方法で溶解度を測定し、その結果を表 3 に示した。

【 0 0 6 4 】

【表 3】

表 3

区分	溶解度 (m g / m l)
O D V ホスファート	3 1 3 . 4
O D V スクシネート	8 4 . 2

30

【 0 0 6 5 】

表 3 に示したように本発明による O D V ホスファート化合物は、水に対する溶解度が 3 1 3 . 4 m g / m l であり、従来から使用されていた O D V 化合物 (8 4 . 2 m g / m l) より約 4 倍程度高い溶解度を示した。

【 0 0 6 6 】

< 実験例 2 > 急性毒性実験

本発明による O D V ホスファート化合物の急性毒性実験を次のように行なった。

【 0 0 6 7 】

実験動物として 7 週齢の体重 2 5 ~ 3 5 g の I C R 系マウス (S P F、生産業者：コアテック) を用いた。雄と雌それぞれ 4 匹 (合計 8 匹) で構成したグループに、実施例で製造した O D V ホスファートまたは比較例として従来から使用されている O D V スクシネート水和物 (O D V succinate H₂O) を 1 0 0 % 蒸留水に溶解し、1 5 0、2 5 0、3 5 0 及び 4 5 0 m g / k g の投与用量でマウスに腹腔内注射 (I P) し、さらに対照群としての蒸留水のみを注射をした後、7 日間観察しながら死亡したマウス数を測定することによって化合物の急性毒性程度を調べた。

40

【 0 0 6 8 】

その結果を下記の表 4 に示す。

【 0 0 6 9 】

【表 4】

表 4

区分	投与用量 (mg / kg)	実験日による死亡したマウスの数 (匹)						
		1 日目	2 日目	3 日目	4 日目	5 日目	6 日目	7 日目
対照群	—	—	—	—	—	—	—	—
ODV ホスフ アート	1 5 0	—	—	—	—	—	—	—
	2 5 0	—	—	—	—	—	—	—
	3 5 0	—	—	—	—	—	—	—
	4 5 0	—	—	—	—	—	—	—
ODV スクシ ネート	1 5 0	—	—	—	—	—	—	—
	2 5 0	—	—	—	—	—	—	—
	3 5 0	2	—	—	—	—	—	—
	4 5 0	8	—	—	—	—	—	—

10

【0070】

表 4 に示すように、比較例とした ODV スクシネート水和物は投与用量が 350 mg / kg の場合には、1 日目に 2 匹のマウスが死亡し、450 mg / kg の場合には 1 日目に 8 匹のマウスがすべて死亡したが、本発明による ODV ホスファート化合物は、投与用量が 450 mg / kg の場合にも 7 日間マウスが死亡しないことが示された。したがって、本発明による ODV ホスファート化合物は、安全で毒性が非常に少ないことが確認された。

20

【0071】

< 実験例 3 > 薬物動態 (pharmacokinetics) 実験

実験動物として 9 週齢の体重 320 ± 20 g の雄 SD ラット (SPF、生産業者：コアテック) を使用した。実験動物 3 匹を使用して、実施例で調製した ODV ホスファート化合物を溶媒 (100% 蒸留水) に溶解して 120 mg / kg を経口投与した。経口投与後、0.08、0.25、0.5、1、2、3、4、6 及び 8 時間後に採血し、採血した血液から遠心分離機により血漿を分離した。分離した血漿について、LC / MS / MS を用いて薬物の濃度を測定した。比較例として、ODV スクシネート水和物についても、前記と同様の方法で実験をした。その結果を下記の表 5 に示す。

【0072】

30

ここで、 C_{max} : 最高血中濃度、 T_{max} : 最高血中濃度到達時間、 AUC_{0-t} : 測定時間までの血中濃度・時間曲線下面積、 AUC_{0-inf} : 血中濃度・時間曲線下面積、 $t_{1/2}$: 薬物の生体内半減期、及び MRT_{inf} : 薬物の平均滞留時間である。

【0073】

【表 5】

表 5

		ODV スクシネート	ODV ホスファート
用量	(mg / kg)	120.0	120.0
T_{max}	(hr)	0.5	0.5
C_{max}	(ng / ml)	2786.7	4696.7
AUC_{0-t}	(hr · ng / ml)	7017.4	9833.2
AUC_{0-inf}	(hr · ng / ml)	9268.8	12163.5
$t_{1/2}$	(hr)	5.0	4.7
MRT_{inf}	(hr)	5.7	4.6

40

【0074】

表 5 によると、ODV ホスファート化合物の C_{max} 及び AUC_{0-inf} が、ODV スクシネート水和物に比べて顕著に高いことが分かる。これは、生体利用率を高めることによって、ODV スクシネート水和物より少ない量を投与しても同様の効果を得ることができるという長所を有することを示している。

【0075】

50

したがって、本発明によるODVホスファート化合物は、水に対する優れた溶解度を示し、毒性が非常に少なく安全であり、かつ従来ODV化合物の薬学的活性と同等の活性を示すので、従来のODV化合物の代替としてODVが使用される疾患の治療に有利に使用することができる。

【0076】

< 製剤例 1 > 薬学的製剤の製造

< 1 - 1 > 散剤の製造

化学式 1 の化合物 2 g

乳糖 1 g

前記成分を混合した後、気密性の袋に充填して散剤を製造した。

10

【0077】

< 1 - 2 > 錠剤の製造

化学式 1 の化合物 100 mg

トウモロコシデンプン 100 mg

乳糖 100 mg

ステアリン酸マグネシウム 2 mg

前記成分を混合した後、通常の錠剤の製造方法にしたがって打錠し、錠剤を製造した。

【0078】

< 1 - 3 > カプセル剤の製造

化学式 1 の化合物 100 mg

トウモロコシデンプン 100 mg

乳糖 100 mg

ステアリン酸マグネシウム 2 mg

前記成分を混合した後、通常のカプセル剤の製造方法にしたがってゼラチンカプセルに充填し、カプセル剤を製造した。

20

【0079】

< 1 - 4 > 注射液剤の製造

化学式 1 の化合物 10 μ g / ml

希塩酸 B P pH 3 . 5 になるまで

注射用塩化ナトリウム B P 溶液 最大 1 ml

30

適当な容積の注射用塩化ナトリウム B P 溶液中に化学式 1 の化合物を溶解させ、生成した溶液の pH を希塩酸 B P を用いて pH 3 . 5 に調整し、注射用塩化ナトリウム B P 溶液を用いて容積を調整して十分に混合した。溶液を透明ガラスの 5 ml タイプ I アンプル中に充填させ、ガラスを溶解して封入し、120 で 15 分以上オートクレーブで滅菌して注射液剤を製造した。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2009/002426

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07F 9/22(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)

IPC8 C07F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Korean Utility models and applications for Utility models since 1975
Japanese Utility models and applications for Utility models since 1975

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

eKOMPASS (KIPO internal) "ODV" "phosphate" "phosphorylation"

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2007/0098797 A1 (Biovail Laboratories International S.R.L.) 03 May 2007 See abstract and claim 1.	1-10
A	US 6,673,838 B2 (Wyeth) 06 January 2004 See abstract and claim 1.	1-10
A	US 6,696,496 B2 (Synthon BV) 24 February 2004 See abstract and claim 1.	1-10

☐ 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

14 DECEMBER 2009 (14.12.2009)

Date of mailing of the international search report

16 DECEMBER 2009 (16.12.2009)

Name and mailing address of the ISA/

 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

International application No.

PCT/KR2009/002426

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.: **11, 12**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 11-12 pertain to a method for treatment of the human or animal body by surgery or therapy, as well as a diagnostic method, and thus relate to a subject matter for which the International Searching Authority is not required to search under PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv).
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:

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 additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
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
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2009/002426

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2007-0098797 A1	03.05.2007	US 2008-0175873 A1	24.07.2008
US 06673838 B2	06.01.2004	US 2007-0037884 A1	15.02.2007
		US 2009-018208 A1	15.01.2009
		US 07026508 B2	11.04.2006
		US 07291347 B2	06.11.2007
		US 2003-0045583 A1	06.03.2003
		US 2004-0044241 A1	04.03.2004
		US 2005-0096479 A1	05.05.2005
US 06696496 B2	24.02.2004	US 2003-190353 A1	09.10.2003

국제조사보고서

국제출원번호

PCT/KR2009/002426

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))		
C07F 9/22(2006.01)i		
B. 조사된 분야		
조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) IPC8 C07F		
조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌 Korean Utility models and applications for Utility models since 1975 Japanese Utility models and applications for Utility models since 1975		
국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우)) eKOMPASS(KIPO internal) "ODV" "포스페이트" "인산화"		
C. 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	US 2007/0098797 A1 (Biovail Laboratories International S.R.L.) 2007.05.03 요약서 및 청구항 1 참조.	1 - 10
A	US 6,673,838 B2 (Wyeth) 2004.01.06 요약서 및 청구항 1 참조.	1 - 10
A	US 6,696,496 B2 (Synthon BV) 2004.02.24 요약서 및 청구항 1 참조.	1 - 10
<input type="checkbox"/> 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. <input checked="" type="checkbox"/> 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 2009년 12월 14일 (14.12.2009)		국제조사보고서 발송일 2009년 12월 16일 (16.12.2009)
ISA/KR의 명칭 및 우편주소 대한민국 특허청 (302-701) 대전광역시 서구 선사로 139, 정부대전청사 팩스 번호 82-42-472-7140		심사관 이시근 전화번호 82-42-481-8491

서식 PCT/ISA/210 (두 번째 용지) (2008년 7월)

국제조사보고서

국제출원번호

PCT/KR2009/002426

제2기재란 일부 청구항을 조사할 수 없는 경우의 의견(첫 번째 용지의 2의 계속)

PCT 제17조(2)(a)의 규정에 따라 다음과 같은 이유로 일부 청구항에 대하여 본 국제조사보고서가 작성되지 아니하였습니다.

1. ☒ 청구항: 11, 12
이 청구항은 본 기관이 조사할 필요가 없는 대상에 관련됩니다. 즉,
청구항 11-12는 수술 또는 치료에 의한 사람 또는 동물의 치료 및 진단방법에 해당되어 PCT조약 제17조(2)(a)(i) 및 조약규칙 39.1(iv)의 규정에 의해 국제조사기관이 국제조사할 의무가 없는 대상에 해당됩니다.
2. ☐ 청구항:
이 청구항은 유효한 국제조사를 수행할 수 없을 정도로 소정의 요건을 충족하지 아니하는 국제출원의 부분과 관련됩니다. 구체적으로는,
3. ☐ 청구항:
이 청구항은 종속청구항이나 PCT규칙 6.4(a)의 두 번째 및 세 번째 문장의 규정에 따라 작성되어 있지 않습니다.

제3기재란 발명의 단일성이 결여된 경우의 의견(첫 번째 용지의 3의 계속)

본 국제조사기관은 본 국제출원에 다음과 같이 다수의 발명이 있다고 봅니다.

1. ☐ 출원인이 모든 추가수수료를 기간 내에 납부하였으므로, 본 국제조사보고서는 모든 조사 가능한 청구항을 대상으로 합니다.
2. ☐ 추가수수료 납부를 요구하지 않고도 모든 조사 가능한 청구항을 조사할 수 있었으므로, 본 기관은 추가수수료 납부를 요구하지 아니하였습니다.
3. ☐ 출원인이 추가수수료의 일부만을 기간 내에 납부하였으므로, 본 국제조사보고서는 수수료가 납부된 청구항만을 대상으로 합니다. 구체적인 청구항은 아래와 같습니다.
4. ☐ 출원인이 기간 내에 추가수수료를 납부하지 아니하였습니다. 따라서 본 국제조사보고서는 청구범위에 처음 기재된 발명에 한정되어 있으며, 해당 청구항은 아래와 같습니다.

이의신청에
관한 기재

- ☐ 출원인의 이의신청 및 이의신청료 납부(해당하는 경우)와 함께 추가수수료가 납부되었습니다.
- ☐ 출원인의 이의신청과 함께 추가수수료가 납부되었으나 이의신청료가 보정요구서에 명시된 기간 내에 납부되지 아니하였습니다.
- ☐ 이의신청 없이 추가수수료가 납부되었습니다.

국제조사보고서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호

PCT/KR2009/002426

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
US 2007-0098797 A1	03.05.2007	US 2008-0175873 A1	24.07.2008
US 06673838 B2	06.01.2004	US 2007-0037884 A1	15.02.2007
		US 2009-018208 A1	15.01.2009
		US 07026508 B2	11.04.2006
		US 07291347 B2	06.11.2007
		US 2003-0045583 A1	06.03.2003
		US 2004-0044241 A1	04.03.2004
		US 2005-0096479 A1	05.05.2005
US 06696496 B2	24.02.2004	US 2003-190353 A1	09.10.2003

서식 PCT/ISA/210 (대응특허 추가용지) (2008년 7월)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 15/08 (2006.01)	A 6 1 P 15/08	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 25/36 (2006.01)	A 6 1 P 25/36	
A 6 1 P 25/32 (2006.01)	A 6 1 P 25/32	
A 6 1 P 13/02 (2006.01)	A 6 1 P 13/02	
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	

(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,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

(72)発明者 チョン, ジョン ス
大韓民国 キョンギ - ド 4 4 6 - 9 5 4、ヨンギン - シ、ギフン - グ、ボラ - ドン 5 5 3、ミンソクマウル サンヨン アパート 1 0 6 - 1 0 0 2

(72)発明者 カン, フン モ
大韓民国 ソウル 1 5 7 - 2 2 0、ガンソ - グ、バンファ - ドン テソン ファミリー 2 チャ
アパート 1 2 0 2

(72)発明者 ホン, ウィ ソク
大韓民国 キョンギ - ド 4 2 5 - 0 2 2、アンサン - シ、ダンウォン - グ、ゴジャン - 2 ドン、
ジュゴン アパート 7 0 7 - 6 0 1

(72)発明者 チョン, クァン - ウ
大韓民国 キョンギ - ド 4 4 9 - 7 1 8、ヨンギン - シ、チョイン - グ、サムガ - ドン、ジヌ
アパート 1 0 2 - 1 5 0 2

(72)発明者 ビョン, ヨン ソク
大韓民国 キョンギ - ド 4 4 9 - 9 3 2、ヨンギン - シ、チョイン - グ、ヨクブク - ドン、2 階
4 6 4 - 8

(72)発明者 キム, ミョン - ファ
大韓民国 キョンギ - ド 4 4 6 - 9 1 8、ヨンギン - シ、ギフン - グ、サンハ - ドン、ジンフン
トルベンス 2 ダンジ アパート 2 1 2 - 3 0 4

(72)発明者 ムン, ヨン イル
大韓民国 キョンギ - ド 4 3 1 - 0 7 0、アニャン - シ、ドンガン - グ、ピョンチョン - ドン
9 3 3 - 7、クム マウル ゴンヨン アパート 3 0 5 - 6 0 4

(72)発明者 リュ, ジェ マン
大韓民国 キョンギ - ド 4 3 1 - 0 5 4、アニャン - シ、ドンガン - グ、ブフン - ドン ウンハ
ス アパート 2 0 7 - 1 0 1

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 DA34 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA05
ZA12 ZA18 ZA70 ZA81 ZA84 ZA94 ZC39
4H050 AA01 AA02 AB20 AC70 BC10

(54)【発明の名称】新規な { 4 - [2 - (ジメチルアミノ) - 1 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) エチル] フェ
ノキシ } ホスファートまたはその薬学的に許容可能な塩、その製造方法及びそれを有効成分とし
て含む、中枢神経系疾患の予防及び治療用薬学的組成物