

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국



(10) 국제공개번호

WO 2018/038426 A1

(43) 국제공개일
2018년 3월 1일 (01.03.2018)

- (51) 국제특허분류: C07C 271/24 (2006.01) C07C 269/08 (2006.01) (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, C07C 269/06 (2006.01) MR, NE, SN, TD, TG).
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2017/008576 공개: — 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))
- (22) 국제출원일: 2017년 8월 8일 (08.08.2017)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보: 10-2016-0107050 2016년 8월 23일 (23.08.2016) KR
- (71) 출원인: 동화약품주식회사 (DONG WHA PHARM. CO., LTD.) [KR/KR]; 04637 서울시 중구 후암로 98, 19층, Seoul (KR).
- (72) 발명자: 오윤석 (OH, Yoon Seok); 14076 경기도 안양시 동안구 평촌대로179번길 27, 608동 301호, Gyeonggi-do (KR). 신동혁 (SHIN, Dong Hyuk); 16699 경기도 수원시 영통구 봉영로1517번길 30, 605동 1701호, Gyeonggi-do (KR). 정진용 (JUNG, Jin Yong); 08801 서울시 관악구 남부순환로247나길 28, Seoul (KR). 최동락 (CHOI, Dong Rack); 13477 경기도 성남시 분당구 운중로277번길 40-14, 301호, Gyeonggi-do (KR).
- (74) 대리인: 안소영 (AHN, So Young); 06632 서울시 서초구 서초대로 344, 4층, Seoul (KR).
- (81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI



WO 2018/038426 A1

(54) Title: ACID ADDITION SALT OF DIAMINE DERIVATIVE AND PREPARATION METHOD THEREFOR

(54) 발명의 명칭: 디아민 유도체의 산부가염 및 이의 제조 방법

(57) Abstract: The present invention relates to: a novel acid addition salt of an optically active diamine derivative; and a preparation method therefor. The diamine derivative acid addition salt of the present invention can prepare edoxaban with high purity and in a high yield, and is non-toxic, and a preparation method enabling preparation thereof through a relatively simple process at low cost is provided, thereby being economical in terms of cost and/or time and being advantageous for mass production, so as to be useful in industrialization.

(57) 요약서: 본 발명은 광학 활성 디아민 유도체의 신규한 산부가염 및 이의 제조 방법에 관한 것이다. 본 발명의 디아민 유도체의 산부가염은 에독사반을 고순도 및 고수율로 제조할 수 있고, 독성 문제가 없으며, 비교적 간단한 공정 및 저렴한 비용으로 제조할 수 있는 제조 방법을 제공하여, 비용 및/또는 시간 면에서 경제적 으로, 대량 생산에 유리하여 산업화에 사용될 수 있다.

명세서

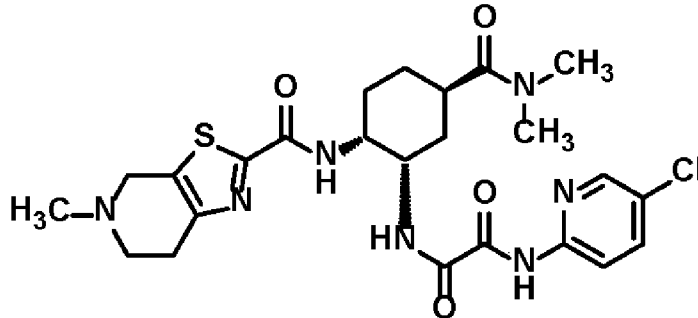
발명의 명칭: 디아민 유도체의 산부가염 및 이의 제조 방법

기술분야

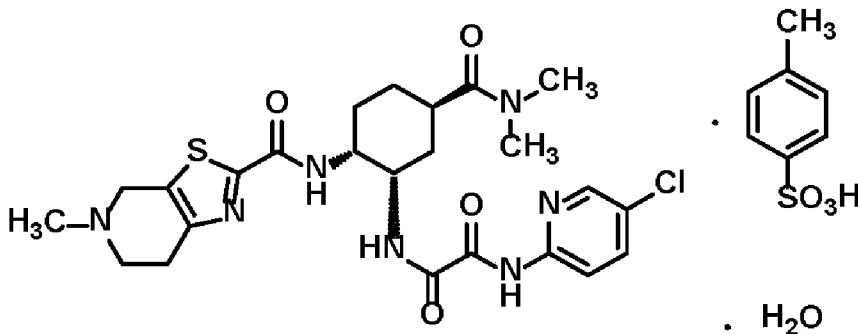
- [1] 본 명세서는 2016년 8월 23일에 한국특허청에 제출된 한국특허출원 제 10-2016-0107050호의 출원일의 이익을 주장하며, 그 내용 전부는 본 명세서에 포함된다.
- [2] 본 발명은 광학 활성 디아민 유도체의 산부가염 및 이의 제조 방법에 관한 것으로 보다 상세하게는 디아민 유도체의 숙신산 염, 디아민 유도체의 주석산 염 및 디아민 유도체의 구연산 염과 이의 제조 방법에 관한 것이다.

배경기술

- [3] 에독사반은 활성화 혈액 응고 인자 X (활성화 인자 X 또는 FXa로도 칭함)을 저해하여 혈전성 질환의 예방 및/또는 치료약으로서 유용한 화합물로서, 하기 화학식 A 로 나타내는 N¹-(5-클로로피리딘-2-일)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(디메틸아미노)카르보닐]-2-[[[(5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로티아졸로[5,4-c]피리딘-2-일)카르보닐]아미노}시클로헥실) 에탄디아미드이다.
- [4] [화학식 A]
- [5]



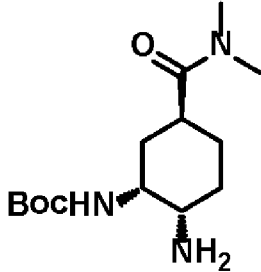
- [6] 에독사반은 하기 화학식 B로 표시되는 p-톨루엔설폰산염·1.수화물 형태로 제품화되어 러시아나로 판매되고 있다.
- [7] [화학식 B]
- [8]



[9] 국제 공개 공보 제 2007/032498호에는 에독사반 중간체로서, 하기 화학식 I로 표시되는 시클로헥실 디아민 유도체 화합물의 옥살산 염 및 이의 제조 방법이 개시되어 있다.

[10] [화학식 I]

[11]



[12] 구체적으로, 국제 공개 공보 제 2007/032498호에는 설포네이트 화합물에 아지드화물을 반응시킨 후, 금속 촉매 및 수소원 존재 하에서 수소화 분해를 거친 이후에 옥살산을 첨가하여 디아민 유도체의 옥살산 염을 제조하는 방법에 대해서 기재되어 있다.

[13] 그러나, 국제 공개 공보 제 2007/032498호에 개시된 에독사반 중간체의 옥살산 염은 약 67%의 낮은 수율로 제조되어 에독사반 및/또는 에독사반 p-톨루엔설포산염·1·수화물의 제조시 순도 및 수율이 저해되는 문제점이 있다. 또한, 옥살산의 경우 반수치사량(LD₅₀)은 375 mg/kg(랫트, 경구)로 독성이 높은 문제점도 존재한다.

[14] 이에 본 발명자들은 위와 같은 디아민 유도체의 옥살산 염에 대한 문제점을 해결할 수 있는 새로운 중간체 염을 탐색하였다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[15] 본 발명의 목적은 에독사반을 고순도 및 고수율로 제조할 수 있고, 독성 문제가 없는 에독사반 중간체의 신규 염 및 이의 제조 방법을 제공하는 것이다.

[16] 또한, 수율 및 가격 면에서 대량 생산에 용이한 디아민 유도체의 신규 염을 제공하는 것이다.

과제 해결 수단

[17] 상기의 목적을 달성하기 위하여, 본 발명자들이 연구한 결과, 독성이 낮은 디아민 유도체의 산부가염 더욱 구체적으로 디아민 유도체의 숙신산 염, 디아민 유도체의 주석산 염 및 디아민 유도체의 구연산 염을 간단한 공정으로 고수율로 제조할 수 있고, 이로부터 에독사반을 고순도 및 고수율로 제조할 수 있음을 확인하고, 본 발명을 완성하였다.

[18] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

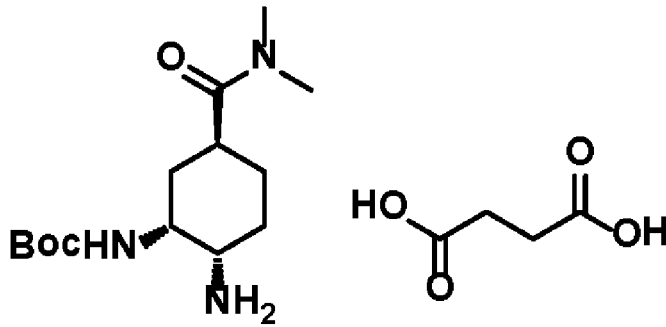
[19] 본 발명은 하기 화학식 2로 표시되는

터트-부틸{(1R,2S,5S)-2-아미노-5-[(디메틸아미노)카르보닐]사이클로헥실}카바

메이트 숙신산 염을 제공한다.

[20] [화학식 2]

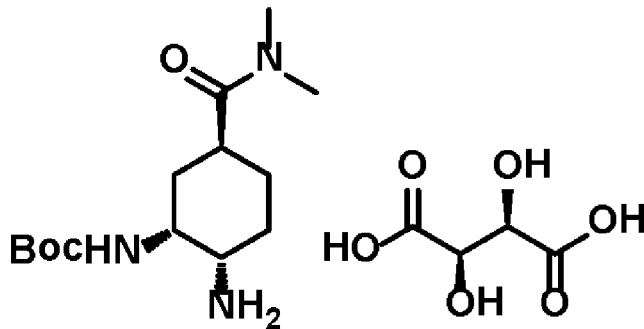
[21]



[22] 또한, 본 발명은 하기 화학식 3으로 표시되는
터트-부틸{(1R,2S,5S)-2-아미노-5-[(디메틸아미노)카르보닐]사이클로헥실}카바
메이트 주석산 염을 제공한다.

[23] [화학식 3]

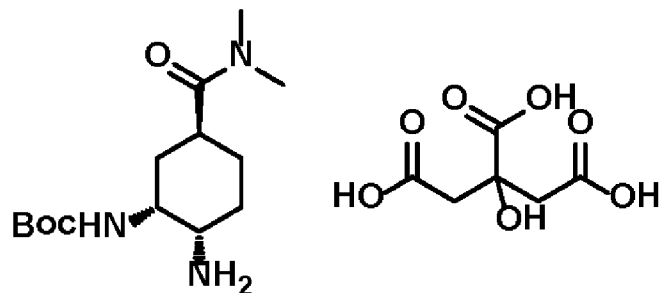
[24]

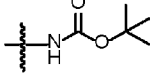


[25] 본 발명은 하기 화학식 4로 표시되는
터트-부틸{(1R,2S,5S)-2-아미노-5-[(디메틸아미노)카르보닐]사이클로헥실}카바
메이트 구연산 염을 제공한다.

[26] [화학식 4]

[27]

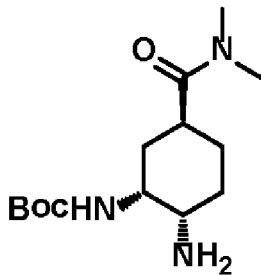


[28] 상기 화학식 2 내지 4에 있어서, -NHBoc는  를 의미한다. 상기

- NHBoc 중 Boc는 t-부톡시카보닐기로 반응 단계에서 보호기로 작용할 수 있다.
- [29] 옥살산의 경우 반수치사량(LD₅₀)은 375 mg/kg(랫트, 경구)임에 비하여, 숙신산의 반수치사량(LD₅₀)은 2,260 mg/kg(랫트, 경구)이고 주석산의 반수치사량(LD₅₀)은 4,360 mg/kg(마우스, 경구)이며, 구연산의 반수치사량(LD₅₀)은 3,000 mg/kg(랫트, 경구)이다.
- [30] 따라서, 본 발명에 따른 상기 화학식 2로 표시되는
 터트-부틸{(1R,2S,5S)-2-아미노-5-[(디메틸아미노)카르보닐]사이클로헥실}카바메이트 숙신산 염, 상기 화학식 3으로 표시되는
 터트-부틸{(1R,2S,5S)-2-아미노-5-[(디메틸아미노)카르보닐]사이클로헥실}카바메이트 주석산 염 및 상기 화학식 4로 표시되는
 터트-부틸{(1R,2S,5S)-2-아미노-5-[(디메틸아미노)카르보닐]사이클로헥실}카바메이트 구연산 염은 옥살산염에 비하여 독성이 낮은 디아민 유도체의 산부가염을 제공할 수 있다.
- [31] 또한, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는
 (1S,2R,4S)-N2-(터트-부톡시카보닐)-4-(N,N-디메틸카바모일)-1,2-사이클로헥산 디아민을 유기 용매에 용해 시켜 반응액을 제조하는 제1 단계; 상기 반응액에 숙신산, 주석산 또는 구연산을 첨가하여 혼합물 또는 슬러지를 제조하는 제2 단계; 및 상기 혼합물 또는 슬러지를 가열, 교반 하는 제3 단계를 포함하는 상기 화학식 2 내지 4 중 어느 하나로 표시되는 산부가염의 제조 방법을 제공한다.

[32] [화학식 1]

[33]



- [34] 본 발명의 일 실시상태에 있어서, 상기 화학식 1로 표시되는
 (1S,2R,4S)-N2-(터트-부톡시카보닐)-4-(N,N-디메틸카바모일)-1,2-사이클로헥산 디아민을 유기 용매에 용해 시켜 반응액을 제조하는 제1 단계의 상기 유기 용매는 에스테르계; 알코올계; 니트릴계; 케톤계; 탄화수소계; 또는 이의 혼합물일 수 있다.
- [35] 상기 에스테르계 용매로는 에틸아세테이트, 에틸 에스테르 등이 사용될 수 있고, 상기 알코올계 용매로는 에탄올 등이 사용될 수 있으며, 상기 니트릴계 용매로는 아세토니트릴 등이 사용될 수 있다. 또한, 상기 케톤계 용매로는 아세톤 등과 같은 용매가 사용될 수 있고, 상기 탄화수소계 용매로는 헥산 등이 사용될 수 있다.
- [36] 본 발명의 일 실시상태에 있어서, 상기 제1 단계에서 제조된 상기 반응액 내의

화학식 1로 표시되는

(1S,2R,4S)-N2-(tert-부톡시카보닐)-4-(N,N-디메틸카바모일)-1,2-사이클로헥산디아민의 농도는 3 중량% 내지 40 중량%이다. 상기 제1 단계에서 제조된 상기 반응액 내의 화학식 1로 표시되는

(1S,2R,4S)-N2-(tert-부톡시카보닐)-4-(N,N-디메틸카바모일)-1,2-사이클로헥산디아민의 농도는 8 중량% 내지 15 중량%인 것이 더욱 바람직하다.

- [37] 본 발명의 일 실시상태에 있어서, 상기 제 2 단계는 산부가염을 제조하기 위하여 필요한 유기산을 첨가하여 디아민유도체의 산부가염을 제조할 수 있다. 구체적으로 화학식 1로 표시되는

(1S,2R,4S)-N2-(tert-부톡시카보닐)-4-(N,N-디메틸카바모일)-1,2-사이클로헥산디아민에 숙신산을 첨가하여, 상기 화학식 2로 표시되는

tert-부틸{(1R,2S,5S)-2-아미노-5-[(디메틸아미노)카르보닐]사이클로헥실}카바메이트 숙신산 염을 제조하거나, 주석산을 첨가하여, 상기 화학식 3으로 표시되는

tert-부틸{(1R,2S,5S)-2-아미노-5-[(디메틸아미노)카르보닐]사이클로헥실}카바메이트 주석산 염을 제조하거나, 구연산을 첨가하여 상기 화학식 4로 표시되는 tert-부틸{(1R,2S,5S)-2-아미노-5-[(디메틸아미노)카르보닐]사이클로헥실}카바메이트 구연산 염을 제조할 수 있다.

- [38] 본 발명의 일 실시상태에 있어서, 상기 반응액에 숙신산, 주석산 또는 구연산을 첨가하여 혼합물 또는 슬러지를 제조하는 제2 단계에서 상기 숙신산, 주석산 또는 구연산은 유기 용매에 용해시켜 반응액에 첨가시킬 수 있다. 상기 숙신산, 주석산 또는 구연산을 용해시키는 유기 용매는 에스테르계; 알코올계; 니트릴계; 케톤계; 탄화수소계; 또는 이의 혼합물일 수 있다.

- [39] 상기 에스테르계 용매로는 에틸아세테이트, 에틸 에스테르 등이 사용될 수 있고, 상기 알코올계 용매로는 에탄올 등이 사용될 수 있으며, 상기 니트릴계 용매로는 아세토니트릴 등이 사용될 수 있다. 또한, 상기 케톤계 용매로는 아세톤 등과 같은 용매가 사용될 수 있고, 상기 탄화수소계 용매로는 헥산 등이 사용될 수 있다.

- [40] 또 하나의 실시상태에 있어서, 상기 제2 단계에서 상기 숙신산, 주석산 또는 구연산의 함량은 상기 제1 단계의 화학식 1로 표시되는 (1S,2R,4S)-N2-(tert-부톡시카보닐)-4-(N,N-디메틸카바모일)-1,2-사이클로헥산디아민 대해 0.9 당량 내지 1.1 당량이다. 또 하나의 실시상태에 있어서, 상기 제2 단계에서 상기 숙신산, 주석산 또는 구연산의 함량은 상기 제1 단계의 화학식 1로 표시되는

(1S,2R,4S)-N2-(tert-부톡시카보닐)-4-(N,N-디메틸카바모일)-1,2-사이클로헥산디아민 대해 1.0 당량이 더욱 바람직하다.

- [41] 본 발명의 실시상태에 있어서, 상기 제2 단계에서 제조된 혼합물 또는 슬러지를 가열, 교반 하는 제3 단계는 구체적으로 상기 혼합물 또는 슬러지를 가열하여

교반하고, 냉각하여 고체를 수득하고, 상기 수득된 고체를 여과, 세척 및 건조 과정을 통하여 산부가염을 형성할 수 있다.

[42] 본 발명의 실시상태에 있어서, 상기 혼합물 또는 슬러지를 가열, 교반 하는 제3 단계에서 상기 가열 온도는 30 °C 내지 80 °C이다. 본 발명의 실시상태에 있어서, 상기 혼합물 또는 슬러지를 가열, 교반 하는 제3 단계에서 상기 가열 온도는 40 °C 내지 60 °C의 범위 내에서 수행되는 것이 더욱 바람직하다.

[43] 본 발명의 상기의 제조 방법은 비교적 간단한 공정과 저렴한 비용으로 96% 내지 98%의 높은 수득율로 본 발명의 디아민 유도체의 산부가염을 제공할 수 있어, 대량 생산에 용이하고, 비용 및/또는 시간 면에서 경제적인 수 있다.

[44] 또한, 본 발명은 상기 화학식 2 내지 4 중 어느 하나로 표시되는 산부가염에 에틸[5-클로로피리딘-2-일]아미노(옥소)아세테이트 또는 이의 염을 반응시키는 제1 단계;

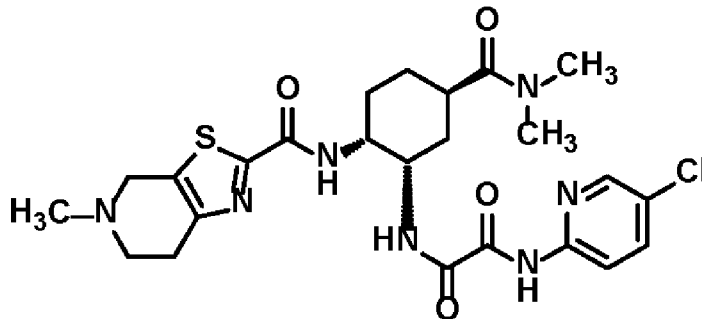
[45] 상기 제1 단계의 생성물에서 t-부톡시카보닐기(Boc)를 이탈시키는 제2 단계; 및

[46] 상기 제2 단계의 생성물을

5-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로[1,3]티아졸로[5,4-c]피리딘-2-카르복실산 또는 이의 염과 반응시키는 제3 단계를 포함하는 하기 화학식 A로 표시되는 에독사반, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 이들의 수화물 또는 용매화물의 제조 방법을 제공한다.

[47] [화학식 A]

[48]



[49] 본 발명의 일 실시상태에 있어서, 상기 화학식 2 내지 4 중 어느 하나로 표시되는 산부가염에 에틸[5-클로로피리딘-2-일]아미노(옥소)아세테이트 또는 이의 염을 반응시키는 제1 단계는 염기 존재하에 -78 °C 내지 150 °C의 온도 범위 내의 불활성 용매 중에서 진행될 수 있다.

[50] 상기 염기는 예컨대, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 나트륨에톡사이드, 칼륨부톡사이드, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수소화나트륨, 수소화칼륨과 같은 무기 염기; 또는 n-부틸리튬과 같은 알킬리튬, 리튬다이소프로필아미드와 같은 디알킬아미노리튬으로 대표되는 유기 금속염기, 리튬비스(트리메틸실릴)아미드와 같은 비스실릴아민의 유기 금속염기, 또는 피리딘, 2,6-루티딘, 콜리딘, 4-디메틸아미노피리딘, 트리에틸아민, N-메틸모르폴린, 디소프로필에틸아민,

- 디아자비시클로[5.4.0]운데크-7-엔(DBU)과 같은 유기 염기 등을 사용할 수 있다.
- [51] 상기 불활성 용매는 디클로로메탄, 클로로포름, 사염화탄소 등의 할로젠화 알킬계 용매; 테트라히드로푸란, 1,2-디메톡시에탄, 디옥산 등의 에테르계 용매; 벤젠, 톨루엔 등의 방향족계 용매; N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드, N-메틸피롤리딘-2-온 등의 아미드계 용매를 들 수 있고, 이들에 더하여 경우에 따라서는 디메틸설폭시드, 설포란 등의 설폭시드계 용매; 아세톤, 메틸에틸케톤 등의 케톤계 용매, 아세토니트릴, 초산(탄소수 1~4의 알킬)에스테르류 등을 사용할 수 있다.
- [52] 본 발명의 일 실시상태에 있어서, 상기 제1 단계의 생성물에서 t-부톡시카보닐기(Boc)를 이탈시키는 제2 단계는 20°C 내지 70°C에서 트리플루오로초산, 염산, 황산, p-톨루엔설포산, 메탄설포산 등의 산으로 처리하여 수행될 수 있다.
- [53] 본 발명의 일 실시상태에 있어서, 상기 제2 단계의 생성물을 5-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로[1,3]티아졸로[5,4-c]피리딘-2-카르복실산 또는 이의 염과 반응시키는 제3 단계는 염기 존재하에 -78°C 내지 150°C의 온도 범위 내의 불활성 용매 중에서 진행될 수 있다. 상기 염기 및 불활성 용매는 전술한 바와 동일하다.
- [54] 본 발명의 일 실시상태에 있어서, 상기 화학식 A로 표시되는 에독사반은 이들 입체이성체, 광학이성체 및 이들의 혼합물 모두 본 발명에 포함된다.
- [55] 본 발명의 하나의 실시상태에 있어서, 상기 화학식 A로 표시되는 에독사반의 염으로서, 약제학적으로 허용가능한 염이라면 특별히 한정되지 않지만, 구체적으로는 염산염, 브롬화 수소산염, 요오드화 수소산염, 인산염, 질산염 및 황산염 등의 무기산염류, 안식향산염, 메탄설포산염, 2-히드록시에탄설포산염 및 p-톨루엔설포산염 등의 유기 설포산염류 및 초산염, 프로판산염, 옥살산염, 말론산염, 숙신산염, 글루타르산염, 아디프산염, 타르타르산염, 말레산염, 사과산염, 구연산염 및 만델산염 등의 유기 카르복실산염류 등을 들 수 있다.

발명의 효과

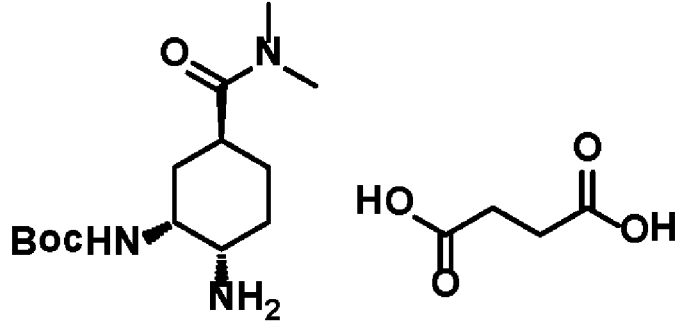
- [56] 본 발명의 디아민 유도체의 산부가염은 종래의 옥살산 염에 비하여 비교적 독성이 낮다. 또한, 비교적 간단한 공정 및 저렴한 비용으로 제조할 수 있는 제조 방법을 제공하여, 비용 및/또는 시간 면에서 경제적으로, 대량 생산에 유리하여 산업화에 사용될 수 있다.
- [57] 또한, 본 발명의 디아민 유도체의 신규한 염은 에독사반을 고순도 및 고수율로 제조할 수 있다.

발명의 실시를 위한 형태

- [58] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 실시예를 들어 상세하게 설명하기로 한다. 다만 하기의 실시예는 본 발명의 내용을 예시하는 것일 뿐 본 발명의 범위가 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 실시예는 당업계에서 평균적인

지식을 가진 자에게 본 발명을 보다 완전하게 설명하기 위해 제공되는 것이다.

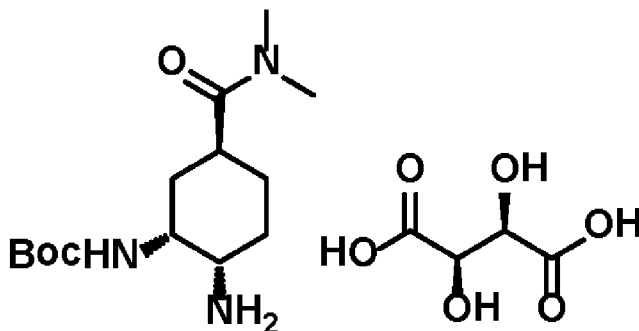
- [59] 실시예 1) tert-부틸{(1R,2S,5S)-2-아미노-5-[
 (디메틸아미노)카르보닐]사이클로헥실}카바메이트 숙신산 염의 제조
 [60]



- [61] 에탄올 50ml에
 (1S,2R,4S)-N2-(tert-부톡시카보닐)-4-(N,N-디메틸카바모일)-1,2-사이클로헥산
 디아민 5 g(1.75 mmol)을 주입하고 숙신산 2.07 g(1.75 mmol)을 넣었다. 상기
 혼합물을 40 °C 내지 50 °C로 가열한 후 2 시간동안 교반하고 상온으로 냉각하여
 에틸 아세테이트 50 ml를 주입하고 2시간동안 교반하였다. 상기 생성된 결정을
 여과하고 세척하여 감압건조하여
 tert-부틸{(1R,2S,5S)-2-아미노-5-[(디메틸아미노)카르보닐]사이클로헥실}카바
 메이트 숙신산 염 6.92 g 을 수득하였다.(수율: 98 %)
 [62] ¹H-NMR(D₂O) δ : 1.35(9H, s), 1.40-1.56(2H, m), 1.63~1.71(1H, m), 1.78~1.81(2H,
 m), 1.85~1.88(1H, m), 2.45(4H, s), 2.82~2.87(4H, m), 3.01(3H, s), 3.36(1H, d,
 J=12.3Hz), 4.15(1H, s)

[63] MS(ESI) m/z : 286.2(M+H)⁺, 117.1(M-H)⁻

- [64] 실시예 2) tert-부틸{(1R,2S,5S)-2-아미노-5-[(디메틸아미노)카르보닐]사이
 클로헥실}카바메이트 주석산 염의 제조
 [65]



- [66] 아세톤 40 ml에
 (1S,2R,4S)-N2-(tert-부톡시카보닐)-4-(N,N-디메틸카바모일)-1,2-사이클로헥산
 디아민 5 g(1.75 mmol)을 주입하고 L-주석산 2.63 g(1.75 mmol)을 아세톤 20 ml에
 용해한 후 서서히 주입하였다. 상기 혼합물을 40 °C 내지 50 °C로 가열한 후 2

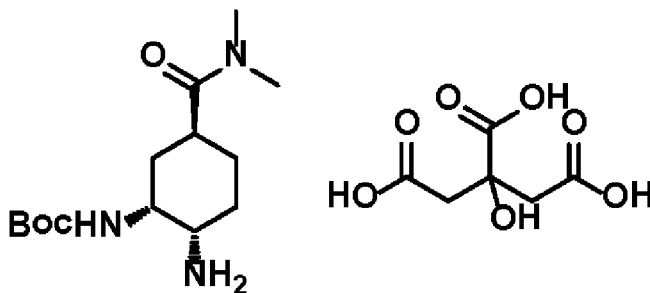
시간동안 교반하고 상온으로 냉각하여 에틸 아세테이트 30 ml를 주입하고 2 시간동안 교반하였다. 상기 생성된 결정을 여과하고 세척하여 감압 건조하여 터트-부틸{(1R,2S,5S)-2-아미노-5-[(디메틸아미노)카르보닐]사이클로헥실}카바메이트 주석산 염 7.44 g을 수득하였다.(수율:97.5%)

[67] $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}) \delta$: 1.35(9H, s), 1.41-1.54(2H, m), 1.65~1.71(1H, m), 1.78~1.81(2H, m), 1.85~1.88(1H, m), 2.82~2.87(4H, m), 3.01(3H, s), 3.37(1H, d, J=12.05Hz), 4.15(1H, s), 4.43(2H,s)

[68] MS(ESI) m/z : 286.2(M+H)⁺, 149.1(M-H)⁻

[69] 실시예 3) 터트-부틸{(1R,2S,5S)-2-아미노-5-[(디메틸아미노)카르보닐]사이클로헥실}카바메이트 구연산 염의 제조

[70]



[71] 에틸아세테이트 40 ml에 (1S,2R,4S)-N2-(터트-부톡시카보닐)-4-(N,N-디메틸카바모일)-1,2-사이클로헥산 디아민 5 g(1.75 mmol)을 주입하고 구연산 일수화물 3.68 g(1.75 mmol)을 주입하였다. 상기 혼합물을 50 °C로 가열한 후 2 시간동안 교반하고 헥산 40 ml을 주입하였다. 상기 반응액을 상온으로 냉각하여 2 시간동안 교반하였다. 상기 생성된 결정을 여과하고 세척하여 감압 건조하여 터트-부틸{(1R,2S,5S)-2-아미노-5-[(디메틸아미노)카르보닐]사이클로헥실}카바메이트 구연산 염 8.1 g을 수득하였다.(수율: 97 %)

[72] $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}) \delta$: 1.35(9H, s), 1.41-1.56(2H, m), 1.65~1.70(1H, m), 1.78~1.80(2H, m), 1.85~1.88(1H,m), 2.68(2H, d, J=15.45Hz), 2.79~2.87(2H, m), 3.01(3H, s), 3.36(1H, d, J=15.2Hz), 4.15(1H, s)

[73] MS(ESI) m/z : 286.2(M+H)⁺, 191.0(M-H)⁻

[74] 실시예 4) 에독사만 p-톨루엔설포산염·1·수화물의 제조

[75] 1) t-부틸[(1R, 2S, 5S)-2-([(5-클로로피리딘-2-일)아미노](옥소)아세틸)아미노]-5-(디메틸아미노카르보닐)사이클로헥실]카바메이트의 제조

[76] 실시예 3에서 제조한 터트-부틸{(1R,2S,5S)-2-아미노-5-[(디메틸아미노)카르보닐]사이클로헥실}카바메이트 구연산 염(17.5 g)의 아세트니트릴 현탁액(200 ml)에, 60 °C에서

트리에틸아민(33.7 ml)을 첨가하였다. 그 온도에서 에틸[5-클로로피리딘-2-일]아미노(옥소)아세테이트·염산염(10.68 g)을 첨가하고, 6 시간 교반 후, 실온에서 16 시간 교반하였다. 반응액에 물을 첨가하고, 10 °C에서 1시간 30분 교반 후, 결정을 여과하여 표제의 화합물 15.5 g을 얻었다.

[77] 2) 에독사반의 제조

[78] t-부틸[(1R, 2S,

5S)-2-({[(5-클로로피리딘-2-일)아미노](옥소)아세틸}아미노)-5-(디메틸아미노카르보닐)사이클로헥실]카바메이트(14 g)의 아세트니트릴(220 ml) 현탁액에, 실온 하 메탄설폰산(10.75 ml)을 첨가하고, 그 온도에서 2시간 교반하였다. 반응액에 빙냉하, 트리에틸아민(25.4 ml),

5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로[1,3]티아졸로[5,4-c]피리딘-2-카르복실산 염산염(8.55 g), 1-히드록시벤조트리아졸(6.08 g),

1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 염산염(7.62 g)을 첨가하고, 실온에서 6 시간 교반하였다. 트리에틸아민, 물을 첨가하고, 빙냉하 1시간 교반 후, 결정을 여과하여 표제의 화합물 17.24 g을 얻었다.

[79] N-(5-클로로피리딘-2-일)-N'-[(1S, 2R,

4S)-4-(디메틸카르바모일)-2-{{[(5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로[1,3]티아졸로[5,4-c]피리딘-2-일)카르보닐]아미노}사이클로헥실]에탄디아미드(17.24 g)을 60°C에서, 30% 에탄올(150 ml)에 용해 후, p-톨루엔설폰산 1수화물(5.99 g)의 30% 에탄올용액(15 ml)을 첨가하였다. 70°C에서 1시간 교반 후, 서냉하고, 실온하 에탄올을 첨가하여, 16시간 교반하였다. 반응액을 빙냉하 1시간 교반 후, 결정을 여과하여 표제 화합물 20.4 g을 얻었다.

[80] 수율: 75.4 % (총 3 공정)

[81] 순도: 99.74 %

[82] 실시예 5) 에독사반 p-톨루엔설폰산염·1.수화물의 제조

[83] 실시예 4에서

터트-부틸{(1R,2S,5S)-2-아미노-5-[(디메틸아미노)카르보닐]사이클로헥실}카바메이트 구연산 염(17.5 g) 대신에 실시예 2에서 제조한

터트-부틸{(1R,2S,5S)-2-아미노-5-[(디메틸아미노)카르보닐]사이클로헥실}카바메이트 주석산 염(10 g)을 사용한 것을 제외하고, 실시예 4와 동일한 방법으로 화합물 11.88 g을 제조하였다.

[84] 수율: 70.1%(총 3 공정)

[85] 순도: 99.62 %

[86] 실시예 6) 에독사반 p-톨루엔설폰산염·1.수화물의 제조

[87] 실시예 4에서

터트-부틸{(1R,2S,5S)-2-아미노-5-[(디메틸아미노)카르보닐]사이클로헥실}카바메이트 구연산 염(17.5 g) 대신에 실시예 1에서 제조한

터트-부틸{(1R,2S,5S)-2-아미노-5-[(디메틸아미노)카르보닐]사이클로헥실}카바메이트 숙신산 염(10 g)을 사용한 것을 제외하고, 실시예 4와 동일한 방법으로 화합물 12.72 g을 제조하였다.

[88] 수율: 69.5 %(총 3공정)

[89] 순도: 99.68 %

[90] 본 명세서는 본 발명의 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자이면 충분히 인식하고 유추할 수 있는 내용은 그 상세한 기재를 생략하였으며, 본 명세서에 기재된 구체적인 예시들 이외에 본 발명의 기술적 사상이나 필수적 구성을 변경하지 않는 범위 내에서 보다 다양한 변형이 가능하다. 따라서 본 발명은 본 명세서에서 구체적으로 설명하고 예시한 것과 다른 방식으로도 실시될 수 있으며, 이는 본 발명의 기술 분야에 통상의 지식을 가진 자이면 이해할 수 있는 사항이다.

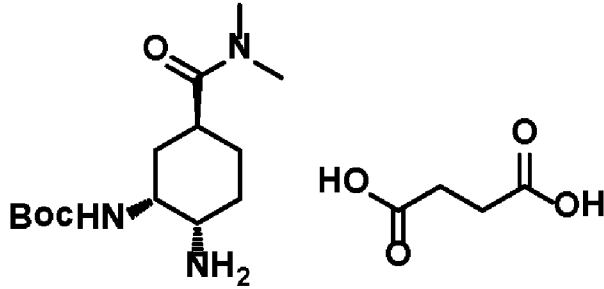
산업상 이용가능성

[91] 본 발명에 따른 에독사반 중간체의 신규 염은 에독사반을 고순도 및 고수율로 제조할 수 있을 뿐만 아니라, 독성 문제가 없다. 따라서, 본 발명의 에독사반 중간체의 신규 염을 이용하는 경우 수율 및 가격 면에서 에독사반의 대량 생산에 용이하게 활용될 수 있다.

청구범위

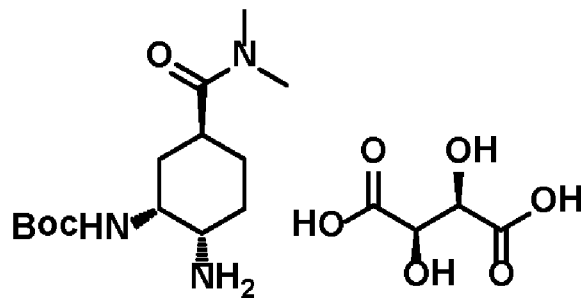
- [청구항 1] 하기 화학식 2로 표시되는
 tert-부틸{(1R,2S,5S)-2-아미노-5-[(디메틸아미노)카르보닐]사이클로헥실}카바메이트 숙신산 염.

[화학식 2]



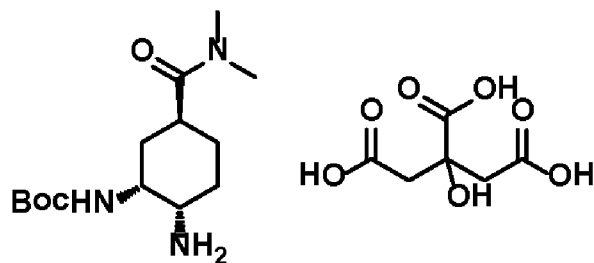
- [청구항 2] 하기 화학식 3으로 표시되는
 tert-부틸{(1R,2S,5S)-2-아미노-5-[(디메틸아미노)카르보닐]사이클로헥실}카바메이트 주석산 염.

[화학식 3]



- [청구항 3] 하기 화학식 4로 표시되는
 tert-부틸{(1R,2S,5S)-2-아미노-5-[(디메틸아미노)카르보닐]사이클로헥실}카바메이트 구연산 염.

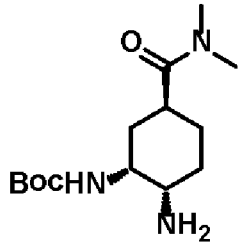
[화학식 4]



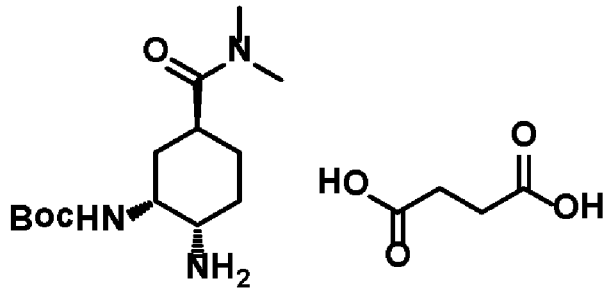
- [청구항 4] 하기 화학식 1로 표시되는
 (1S,2R,4S)-N2-(tert-부톡시카보닐)-4-(N,N-디메틸카바모일)-1,2-사이클

로헥산디아민을 유기 용매에 용해 시켜 반응액을 제조하는 제1 단계;
 상기 반응액에 숙신산, 주석산 또는 구연산을 첨가하여 혼합물 또는
 슬러지를 제조하는 제2 단계; 및
 상기 혼합물 또는 슬러지를 가열, 교반 하는 제3 단계를 포함하는 하기
 화학식 2 내지 4 중 어느 하나로 표시되는 산부가염의 제조 방법.

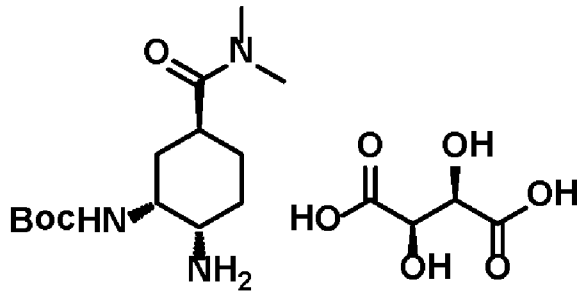
[화학식 1]



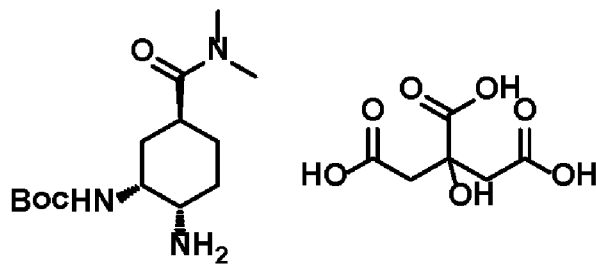
[화학식 2]



[화학식 3]

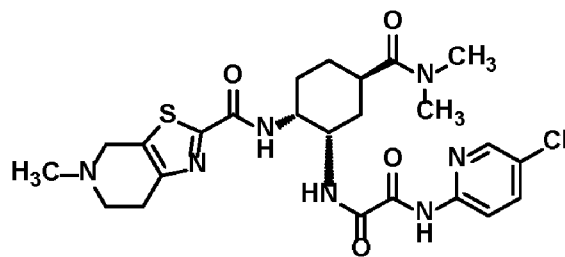


[화학식 4]



[청구항 5] 제4항에 있어서, 상기 유기 용매는 에스테르계; 알코올계; 니트릴계;

- 케톤계; 탄화수소계; 또는 이의 혼합물인 것인 산부가염의 제조 방법.
- [청구항 6] 제4항에 있어서, 상기 제1 단계에서 제조된 상기 반응액 내의 화학식 1로 표시되는
(1S,2R,4S)-N2-(tert-부톡시카보닐)-4-(N,N-디메틸카바모일)-1,2-사이클로헥산디아민의 농도는 3 중량% 내지 40 중량%인 것인 산부가염의 제조 방법.
- [청구항 7] 제4항에 있어서, 상기 제2 단계에서 숙신산, 주석산 또는 구연산의 함량은 상기 제1 단계의 화학식 1로 표시되는
(1S,2R,4S)-N2-(tert-부톡시카보닐)-4-(N,N-디메틸카바모일)-1,2-사이클로헥산디아민 대해 0.9 당량 내지 1.1 당량인 것인 산부가염의 제조 방법.
- [청구항 8] 제4항에 있어서, 상기 혼합물 또는 슬러지를 가열, 교반 하는 제3 단계에서 가열 온도는 30 °C 내지 80 °C인 것인 산부가염의 제조 방법.
- [청구항 9] 청구항 제4항에 따라 제조된 상기 화학식 2 내지 4 중 어느 하나로 표시되는 산부가염에
에틸[5-클로로피리딘-2-일]아미노(옥소)아세테이트 또는 이의 염을 반응시키는 제1 단계;
상기 제1 단계의 생성물에서 t-부톡시카보닐기(Boc)를 이탈시키는 제2 단계; 및
상기 제2 단계의 생성물을
5-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로[1,3]티아졸로[5,4-c]피리딘-2-카르복실산 또는 이의 염과 반응시키는 제3 단계를 포함하는 하기 화학식 A로 표시되는 에독사반, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 이들의 수화물 또는 용매화물의 제조 방법.
[화학식 A]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2017/008576

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C 271/24(2006.01)i, C07C 269/06(2006.01)i, C07C 269/08(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)

C07C 271/24; C07D 513/04; C07D 409/12; C07D 303/38; C07D 213/75; C07C 269/04; A61K 31/437; C07D 493/08; C07C 269/06; C07C 269/08

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: IPC as above

Japanese Utility models and applications for Utility models: IPC as above

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

eKOMPASS (KIPO internal), STN (Registry, Caplus), Google & Keywords: tert-butyl{(1R,2S,5S)-2-amino-5-[(dimethylamino)carbonyl]cyclohexyl}carbamate, succinate, stannate, citrate, edoxaban(edoxaban) intermediate, purity, yield rate

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| X | KR 10-2005-0110612 A (DAIICHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 23 November 2005 See paragraphs [0001], [0183], [0621]-[0623], [1184]-[1186], [2363]-[2373], [4380]-[4382]. | 1-9 |
| X | KR 10-2004-0029322 A (DAIICHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 06 April 2004 See reference examples 10, 144, 433, 434, 435; and example 310. | 1-9 |
| X | WO 2014-157612 A1 (DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED) 02 October 2014 See claims 1-5; and paragraph [0051]. | 1-9 |
| X | KR 10-2008-0044272 A (DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED) 20 May 2008 See claims 27-54; and paragraph [0332]. | 1-8 |
| Y | | 9 |
| Y | CN 105753888 A (LEPU PHARMACEUTICALS CO., LTD.) 13 July 2016 See claim 1; and paragraphs [0005]-[0012]. | 9 |



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

16 NOVEMBER 2017 (16.11.2017)

Date of mailing of the international search report

16 NOVEMBER 2017 (16.11.2017)

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
Government Complex-Daejeon, 189 Seonsa-ro, Daejeon 302-701,
Republic of Korea

Facsimile No. +82-42-481-8578

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2017/008576

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member | Publication date | | |
|--|------------------|----------------------|------------------|-------------------|------------|
| KR 10-2005-0110612 A | 23/11/2005 | AU 2003-292828 A1 | 22/07/2004 | | |
| | | AU 2003-292828 B2 | 10/09/2009 | | |
| | | CA 2511493 A1 | 15/07/2004 | | |
| | | CN 1751025 A | 22/03/2006 | | |
| | | CN 1751025 B | 12/05/2010 | | |
| | | EP 1577301 A1 | 21/09/2005 | | |
| | | EP 1577301 B1 | 12/09/2012 | | |
| | | HK 1086006 A1 | 26/11/2010 | | |
| | | JP 2007-070369 A | 22/03/2007 | | |
| | | JP 2008-138011 A | 19/06/2008 | | |
| | | JP 4109288 B2 | 02/07/2008 | | |
| | | JP 4630267 B2 | 09/02/2011 | | |
| | | JP 4809850 B2 | 09/11/2011 | | |
| | | TW 200500366 A | 01/01/2005 | | |
| | | US 2006-0252837 A1 | 09/11/2006 | | |
| | | US 2009-0281074 A1 | 12/11/2009 | | |
| | | US 2010-0099660 A1 | 22/04/2010 | | |
| | | US 7576135 B2 | 18/08/2009 | | |
| | | WO 2004-058715 A1 | 15/07/2004 | | |
| | | KR 10-2004-0029322 A | 06/04/2004 | AU 2002-328596 B2 | 20/09/2007 |
| | | | | AU 2002-346300 B2 | 01/11/2007 |
| | | | | CA 2451605 A1 | 03/01/2003 |
| | | | | CA 2456841 A1 | 27/02/2003 |
| CN 1826333 A | 30/08/2006 | | | | |
| CN 1826333 B | 26/12/2012 | | | | |
| CN 1894238 A | 10/01/2007 | | | | |
| EP 1405852 A1 | 07/04/2004 | | | | |
| EP 1405852 B1 | 01/08/2012 | | | | |
| EP 1415992 A1 | 06/05/2004 | | | | |
| EP 1415992 B1 | 02/05/2012 | | | | |
| EP 2343290 A1 | 13/07/2011 | | | | |
| ES 2383749 T3 | 26/06/2012 | | | | |
| ES 2389027 T3 | 22/10/2012 | | | | |
| HK 1092461 A1 | 14/06/2013 | | | | |
| HK 1095814 A1 | 02/07/2010 | | | | |
| IL 159438 A | 27/09/2011 | | | | |
| IL 160204 A | 30/11/2010 | | | | |
| JP 2008-143905 A | 26/06/2008 | | | | |
| JP 4128138 B2 | 30/07/2008 | | | | |
| JP 4331595 B2 | 16/09/2009 | | | | |
| JP 4944759 B2 | 06/06/2012 | | | | |
| KR 10-0863113 B1 | 13/10/2008 | | | | |
| KR 10-0908966 B1 | 22/07/2009 | | | | |
| KR 10-2004-0023720 A | 18/03/2004 | | | | |
| MX PA03011951 A | 26/03/2004 | | | | |
| MX PA04001272 A | 27/05/2004 | | | | |
| TW 1298066 B | 21/06/2008 | | | | |
| US 2005-0020645 A1 | 27/01/2005 | | | | |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2017/008576

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member | Publication date |
|--|------------------|----------------------|------------------|
| | | US 2005-0119486 A1 | 02/06/2005 |
| | | US 2005-0245565 A1 | 03/11/2005 |
| | | US 2008-0015215 A1 | 17/01/2008 |
| | | US 2009-0270446 A1 | 29/10/2009 |
| | | US 2010-0093785 A1 | 15/04/2010 |
| | | US 2011-0077266 A1 | 31/03/2011 |
| | | US 2011-0312990 A1 | 22/12/2011 |
| | | US 7342014 B2 | 11/03/2008 |
| | | US 7365205 B2 | 29/04/2008 |
| | | WO 03-000657 A1 | 03/01/2003 |
| | | WO 03-000680 A1 | 03/01/2003 |
| | | WO 03-016302 A1 | 27/02/2003 |
| WO 2014-157612 A1 | 02/10/2014 | CA 2896338 A1 | 02/10/2014 |
| | | CN 104936961 A | 23/09/2015 |
| | | CN 104936961 B | 26/10/2016 |
| | | EP 2980090 A1 | 03/02/2016 |
| | | EP 2980090 A4 | 09/11/2016 |
| | | HK 1220977 A1 | 19/05/2017 |
| | | KR 10-2015-0138214 A | 09/12/2015 |
| | | US 2015-0353577 A1 | 10/12/2015 |
| KR 10-2008-0044272 A | 20/05/2008 | CA 2621640 A1 | 22/03/2007 |
| | | CA 2621640 C | 29/10/2013 |
| | | CN 101263110 A | 10/09/2008 |
| | | CN 101263110 B | 03/04/2013 |
| | | CN 103214414 A | 24/07/2013 |
| | | CN 103214414 B | 17/02/2016 |
| | | EP 1925611 A1 | 28/05/2008 |
| | | EP 1925611 A4 | 17/07/2013 |
| | | EP 1925611 B1 | 13/04/2016 |
| | | ES 2569398 T3 | 10/05/2016 |
| | | HK 1119157 A1 | 04/11/2016 |
| | | JP 04510088 B2 | 21/07/2010 |
| | | JP 05113210 B2 | 09/01/2013 |
| | | JP 2007-106759 A | 26/04/2007 |
| | | JP 2010-150295 A | 08/07/2010 |
| | | JP 2010-248188 A | 04/11/2010 |
| | | KR 10-1361441 B1 | 10/02/2014 |
| | | US 2009-0105491 A1 | 23/04/2009 |
| | | US 8686189 B2 | 01/04/2014 |
| | | WO 2007-032498 A1 | 22/03/2007 |
| CN 105753888 A | 13/07/2016 | CN 105753888 B | 01/09/2017 |

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))
C07C 271/24(2006.01)i, C07C 269/06(2006.01)i, C07C 269/08(2006.01)i

B. 조사된 분야
조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)
C07C 271/24; C07D 513/04; C07D 409/12; C07D 303/38; C07D 213/75; C07C 269/04; A61K 31/437; C07D 493/08; C07C 269/06; C07C 269/08

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌
한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC
일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))
eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템), STN (Registry, Caplus), Google & 키워드: 터트-부틸{(1R,2S,5S)-2-아미노-5-(디메틸아미노)카르보닐}사이클로헥실카바메이트, 숙신산염, 주석산염, 구연산염, 에독사반 (edoxaban) 중간체, 순도, 수율

C. 관련 문헌

| 카테고리* | 인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재 | 관련 청구항 |
|-------|--|--------|
| X | KR 10-2005-0110612 A (다이이찌 세이야꾸 가부시기가이샤) 2005.11.23 단락 [0001], [0183], [0621]-[0623], [1184]-[1186], [2363]-[2373], [4380]-[4382] 참조. | 1-9 |
| X | KR 10-2004-0029322 A (다이이찌 세이야꾸 가부시기가이샤) 2004.04.06 참고예 10, 144, 433, 434, 435; 및 실시예 310 참조. | 1-9 |
| X | WO 2014-157612 A1 (DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED) 2014.10.02 청구항 1-5; 및 단락 [0051] 참조. | 1-9 |
| X | KR 10-2008-0044272 A (다이이찌 산쿄 가부시기가이샤) 2008.05.20 청구항 27-54; 및 단락 [0332] 참조. | 1-8 |
| Y | | 9 |
| Y | CN 105753888 A (LEPU PHARMACEUTICALS CO., LTD.) 2016.07.13 청구항 1; 및 단락 [0005]-[0012] 참조. | 9 |

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 2017년 11월 16일 (16.11.2017) | 국제조사보고서 발송일 2017년 11월 16일 (16.11.2017) |
|--|---|

| | |
|---|------------------------------------|
| ISA/KR의 명칭 및 우편주소 대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 +82-42-481-8578 | 심사관 남의호 전화번호 +82-42-481-5580 |
|---|------------------------------------|



| 국제조사보고서에서 인용된 특허문헌 | 공개일 | 대응특허문헌 | 공개일 | | |
|-----------------------|------------|----------------------|------------|-------------------|------------|
| KR 10-2005-0110612 A | 2005/11/23 | AU 2003-292828 A1 | 2004/07/22 | | |
| | | AU 2003-292828 B2 | 2009/09/10 | | |
| | | CA 2511493 A1 | 2004/07/15 | | |
| | | CN 1751025 A | 2006/03/22 | | |
| | | CN 1751025 B | 2010/05/12 | | |
| | | EP 1577301 A1 | 2005/09/21 | | |
| | | EP 1577301 B1 | 2012/09/12 | | |
| | | HK 1086006 A1 | 2010/11/26 | | |
| | | JP 2007-070369 A | 2007/03/22 | | |
| | | JP 2008-138011 A | 2008/06/19 | | |
| | | JP 4109288 B2 | 2008/07/02 | | |
| | | JP 4630267 B2 | 2011/02/09 | | |
| | | JP 4809850 B2 | 2011/11/09 | | |
| | | TW 200500366 A | 2005/01/01 | | |
| | | US 2006-0252837 A1 | 2006/11/09 | | |
| | | US 2009-0281074 A1 | 2009/11/12 | | |
| | | US 2010-0099660 A1 | 2010/04/22 | | |
| | | US 7576135 B2 | 2009/08/18 | | |
| | | WO 2004-058715 A1 | 2004/07/15 | | |
| | | KR 10-2004-0029322 A | 2004/04/06 | AU 2002-328596 B2 | 2007/09/20 |
| | | | | AU 2002-346300 B2 | 2007/11/01 |
| | | | | CA 2451605 A1 | 2003/01/03 |
| | | | | CA 2456841 A1 | 2003/02/27 |
| CN 1826333 A | 2006/08/30 | | | | |
| CN 1826333 B | 2012/12/26 | | | | |
| CN 1894238 A | 2007/01/10 | | | | |
| EP 1405852 A1 | 2004/04/07 | | | | |
| EP 1405852 B1 | 2012/08/01 | | | | |
| EP 1415992 A1 | 2004/05/06 | | | | |
| EP 1415992 B1 | 2012/05/02 | | | | |
| EP 2343290 A1 | 2011/07/13 | | | | |
| ES 2383749 T3 | 2012/06/26 | | | | |
| ES 2389027 T3 | 2012/10/22 | | | | |
| HK 1092461 A1 | 2013/06/14 | | | | |
| HK 1095814 A1 | 2010/07/02 | | | | |
| IL 159438 A | 2011/09/27 | | | | |
| IL 160204 A | 2010/11/30 | | | | |
| JP 2008-143905 A | 2008/06/26 | | | | |
| JP 4128138 B2 | 2008/07/30 | | | | |
| JP 4331595 B2 | 2009/09/16 | | | | |
| JP 4944759 B2 | 2012/06/06 | | | | |
| KR 10-0863113 B1 | 2008/10/13 | | | | |
| KR 10-0908966 B1 | 2009/07/22 | | | | |
| KR 10-2004-0023720 A | 2004/03/18 | | | | |
| MX PA03011951 A | 2004/03/26 | | | | |
| MX PA04001272 A | 2004/05/27 | | | | |
| TW I298066 B | 2008/06/21 | | | | |
| US 2005-0020645 A1 | 2005/01/27 | | | | |

| 국제조사보고서에서 인용된 특허문헌 | 공개일 | 대응특허문헌 | 공개일 |
|-----------------------|------------|----------------------|------------|
| | | US 2005-0119486 A1 | 2005/06/02 |
| | | US 2005-0245565 A1 | 2005/11/03 |
| | | US 2008-0015215 A1 | 2008/01/17 |
| | | US 2009-0270446 A1 | 2009/10/29 |
| | | US 2010-0093785 A1 | 2010/04/15 |
| | | US 2011-0077266 A1 | 2011/03/31 |
| | | US 2011-0312990 A1 | 2011/12/22 |
| | | US 7342014 B2 | 2008/03/11 |
| | | US 7365205 B2 | 2008/04/29 |
| | | WO 03-000657 A1 | 2003/01/03 |
| | | WO 03-000680 A1 | 2003/01/03 |
| | | WO 03-016302 A1 | 2003/02/27 |
| WO 2014-157612 A1 | 2014/10/02 | CA 2896338 A1 | 2014/10/02 |
| | | CN 104936961 A | 2015/09/23 |
| | | CN 104936961 B | 2016/10/26 |
| | | EP 2980090 A1 | 2016/02/03 |
| | | EP 2980090 A4 | 2016/11/09 |
| | | HK 1220977 A1 | 2017/05/19 |
| | | KR 10-2015-0138214 A | 2015/12/09 |
| | | US 2015-0353577 A1 | 2015/12/10 |
| KR 10-2008-0044272 A | 2008/05/20 | CA 2621640 A1 | 2007/03/22 |
| | | CA 2621640 C | 2013/10/29 |
| | | CN 101263110 A | 2008/09/10 |
| | | CN 101263110 B | 2013/04/03 |
| | | CN 103214414 A | 2013/07/24 |
| | | CN 103214414 B | 2016/02/17 |
| | | EP 1925611 A1 | 2008/05/28 |
| | | EP 1925611 A4 | 2013/07/17 |
| | | EP 1925611 B1 | 2016/04/13 |
| | | ES 2569398 T3 | 2016/05/10 |
| | | HK 1119157 A1 | 2016/11/04 |
| | | JP 04510088 B2 | 2010/07/21 |
| | | JP 05113210 B2 | 2013/01/09 |
| | | JP 2007-106759 A | 2007/04/26 |
| | | JP 2010-150295 A | 2010/07/08 |
| | | JP 2010-248188 A | 2010/11/04 |
| | | KR 10-1361441 B1 | 2014/02/10 |
| | | US 2009-0105491 A1 | 2009/04/23 |
| | | US 8686189 B2 | 2014/04/01 |
| | | WO 2007-032498 A1 | 2007/03/22 |
| CN 105753888 A | 2016/07/13 | CN 105753888 B | 2017/09/01 |