

(51) 국제특허분류:

C07D 401/04 (2006.01)

(21) 국제출원번호:

PCT/KR2023/000648

(22) 국제출원일:

2023 년 1 월 13 일 (13.01.2023)

(25) 출원언어:

한국어

(26) 공개언어:

한국어

(30) 우선권정보:

10-2022-0085544 2022 년 7 월 12 일 (12.07.2022) KR

(71) 출원인: 이화여자대학교 산학협력단 (EWha UNIVERSITY-INDUSTRY COLLABORATION FOUNDATION) [KR/KR]; 03760 서울특별시 서대문구 이화여대길 52 (대현동, 이화여자대학교), Seoul (KR).

(72) 발명자: 김원석 (KIM, Won-Suk); 02723 서울특별시 성북구 길음로 118, 415동 1403호 (길음동, 길음뉴타운), Seoul (KR). 주은혜 (JU, Eun-Hae); 54144 전라북도 군산시 의료원로 136, 101동 902호 (나운동, 대우아파트), Jeollabuk-do (KR). 권용주 (KWON, Yong-Ju); 07445 서울특별시 영등포구 시흥대로 589-8, 201동 602호 (대림동, 신대림자이), Seoul (KR).

(74) 대리인: 특허법인 엠에이피에스 (MAPS INTELLECTUAL PROPERTY LAW FIRM); 06239 서울특별시 강남구 테헤란로8길 37, 8층 (역삼동, 한동빌딩), 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, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ,

EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, 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, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, 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, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

규칙 4.17에 의한 선언서:

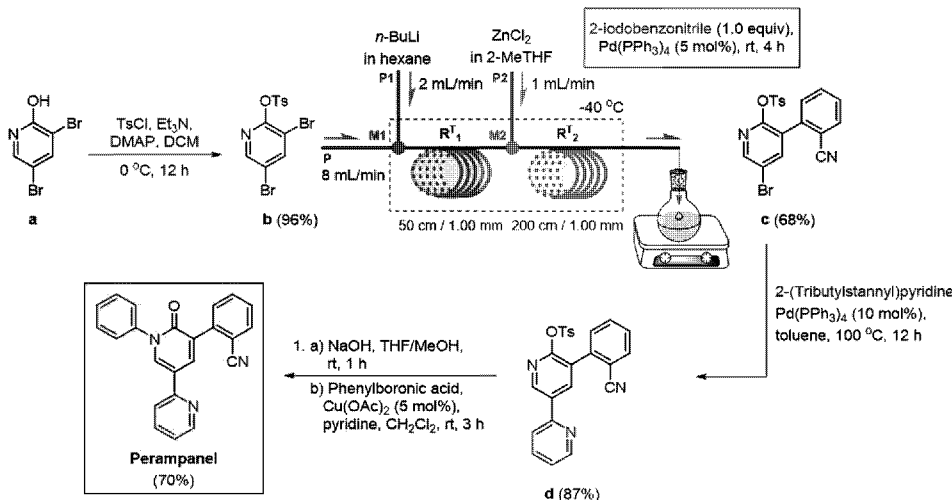
— 신규성을 해치지 아니하는 개시 또는 신규성 상실의 예외에 관한 선언 (규칙 4.17(v))

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

(54) Title: METHOD FOR PREPARING PERAMPANEL DERIVATIVE COMPRISING CONTINUOUS FLOW PROCESS

(54) 발명의 명칭: 연속 흐름 공정을 포함하는 페람파넬 유도체의 제조 방법



(57) Abstract: The present disclosure relates to a method for preparing a perampanel derivative comprising a continuous flow process.

(57) 요약서: 본원은 연속 흐름 공정을 포함하는 페람파넬 유도체의 제조 방법에 관한 것이다.

명세서

발명의 명칭: 연속 흐름 공정을 포함하는 페람파넬 유도체의 제조 방법

기술분야

- [1] 본원은 연속 흐름 공정을 포함하는 페람파넬 유도체의 제조 방법에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 뇌전증은 뇌 신경세포가 일시적 이상을 일으켜 과도하게 흥분되어 일시적으로 뇌기능이 마비되는 질환으로서, 의식 소실, 행동 변화, 신체 부분 혹은 전신에 발작(seizure)이 반복적으로 일어나는 등의 증상이 나타난다. 교통사고와 같이 머리 부분에 충격을 받아 뇌전증이 야기될 수도 있지만, 뇌전증의 원인은 매우 다양하며 명확한 원인 없이 일어나는 경우도 있다. 발작은 신경을 타고 일어나므로 약물을 통한 뇌전증 치료는 신경 전달을 차단하여 경련을 억제하는 것을 주된 목적으로 한다.
- [3] 페람파넬(Perampanel)은 시중에서 사용되고 있는 뇌전증 치료제로서, 신경의 과흥분을 억제하는 AMPA(α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid) 수용체 길항제이다. 페람파넬은 AMPA 수용체에 대한 선택성이 높아 NMDA(N-methyl-D-aspartate) 수용체가 아닌 오직 AMPA 수용체만을 비가역적으로 억제해 다른 부작용을 줄일 수 있으며, 글루타메이트와 경쟁적으로 AMPA 수용체를 억제하는 것이 아니라 비 경쟁적으로 억제함으로써 효과적으로 AMPA 수용체를 억제할 수 있다.
- [4] 종래의 페람파넬의 합성 방법은 배치(batch)식 공정을 이용하는 것으로서, 6 단계 혹은 6 단계 이상의 배치 공정을 거친다. 이는, 공정 단계가 많아 효율성이 떨어질 뿐만 아니라 중간 생성물의 생성시 선택성이 저하되는 문제점이 있다.
- [5] [선행기술문헌]
- [6] (특허문헌 1) 대한민국공개특허공보 제10-2022-0029525호.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

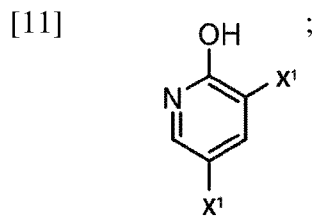
- [7] 본원은 연속 흐름 공정을 포함하는 페람파넬 유도체의 제조 방법을 제공하고자 한다.
- [8] 그러나, 본원이 해결하고자 하는 과제는 이상에서 언급한 과제로 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 통상의 기술자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제 해결 수단

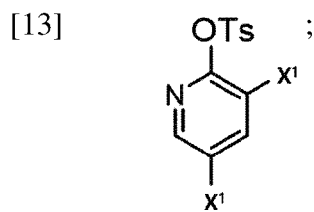
- [9] 본원의 제 1 측면은 본원의 제 1 측면은, (a) 하기 화학식 1로서 표시되는 화합물을 토실 그룹으로 프로텍팅하여 하기 화학식 2로서 표시되는 화합물을

수득하는 것; (b) 하기 화학식 2로서 표시되는 화합물 및 R^1-Li 을 제 1 마이크로 튜브 반응기에 공급하고 반응시켜 제 1 중간 생성물을 수득하고, 상기 제 1 중간 생성물 및 $ZnCl_2$ 를 제 2 마이크로 튜브 반응기에 공급하고 반응시켜 제 2 중간 생성물을 수득하고, 상기 제 2 중간 생성물 및 R^2-X^2 을 네기시 반응시켜 하기 화학식 3으로서 표시되는 화합물을 수득하는 것; (c) 하기 화학식 3으로서 표시되는 화합물 및 2-(트라이부틸스테닐)피리딘을 스티레 반응시켜 하기 화학식 4로서 표시되는 화합물을 수득하는 것; 및 (d) 하기 화학식 4로서 표시되는 화합물을 토실 그룹 제거 반응 및 첸-램(Chan-Lam) 반응시켜 하기 화학식 5로서 표시되는 페람파넬 유도체를 수득하는 것을 포함하는, 페람파넬 유도체의 제조 방법을 제공한다:

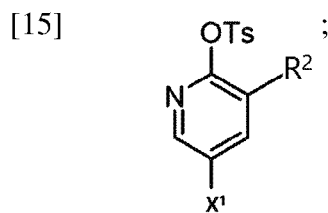
[10] [화학식 1]



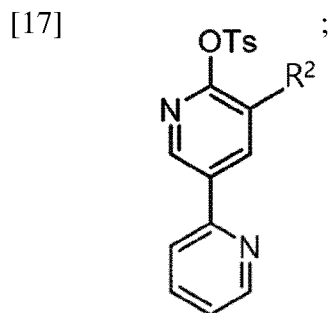
[12] [화학식 2]



[14] [화학식 3]

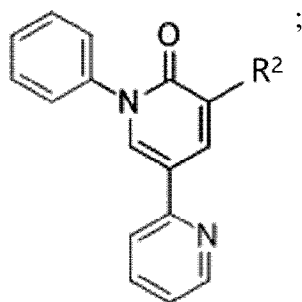
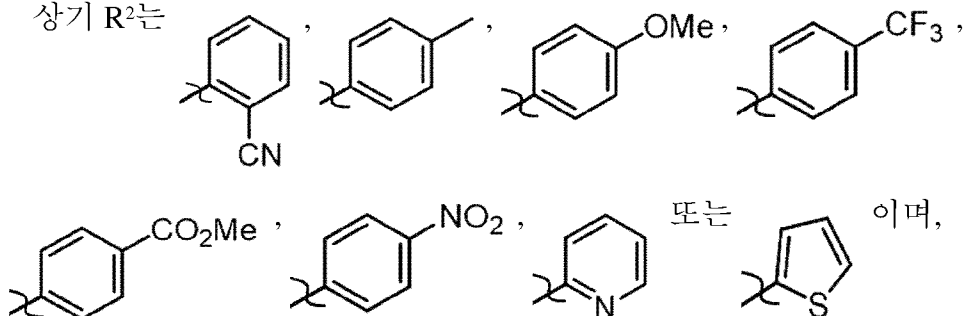


[16] [화학식 4]



[18] [화학식 5]

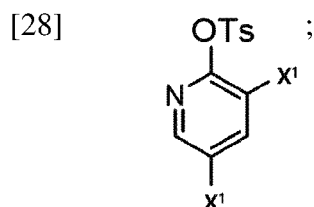
[19]

[20] 상기 화학식 1 내지 화학식 5, R^1 -Li, 및 R^2 -X²에서,[21] 상기 R^1 은 선형 또는 분지형의 C₁₋₈ 알킬기이며,[22] 상기 R^2 는[23] 상기 R^2 로서 표시되는 치환기의 파선은 연결부위를 나타내는 것이며,[24] 상기 X¹ 및 X²는, 각각 독립적으로, Br 또는 I임.

[25] 본원의 제 2 측면은, 제 1 측면에 따른 방법으로 제조되는 폐람파넬 유도체를 제공한다.

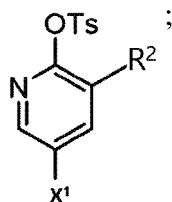
[26] 본원의 제 3 측면은, (I) 하기 화학식 2로서 표시되는 화합물 및 R^1 -Li을 제 1 마이크로 튜브 반응기에 공급하고 반응시켜 제 1 중간 생성물을 수득하는 것, 및 (II) 상기 제 1 중간 생성물 및 $ZnCl_2$ 를 제 2 마이크로 튜브 반응기에 공급하고 반응시켜 제 2 중간 생성물을 수득하는 것을 포함하는 연속 흐름 공정; 및 (III) 상기 제 2 중간 생성물 및 R^2 -X²을 네기시 반응시켜 하기 화학식 3으로서 표시되는 화합물을 수득하는 것을 포함하는, 피리딘 화합물의 아릴화 방법을 제공한다:

[27] [화학식 2]



[29] [화학식 3]

[30]



[31]

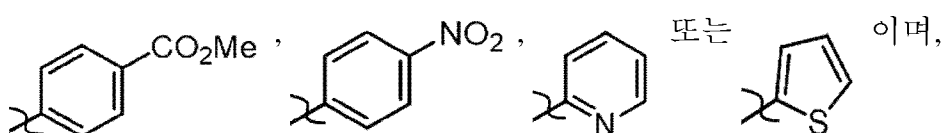
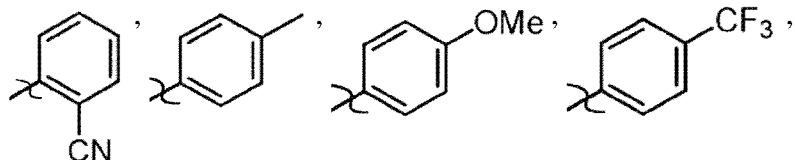
상기 화학식 2, 화학식 3, R^1-Li , 및 R^2-X^2 에서,

[32]

상기 R^1 은 선형 또는 분지형의 C_{1-8} 알킬기이며,

[33]

상기 R^2 는



[34]

상기 R^2 로서 표시되는 치환기의 파선은 연결부위를 나타내는 것이며,

[35]

상기 X^1 및 상기 X^2 는, 각각 독립적으로, Br 또는 I임.

발명의 효과

[36]

본원의 구현예들에 따른 페람파넬 유도체의 제조 방법은, 연속 흐름 공정을 이용함으로써 종래의 페람파넬 유도체의 제조 방법과 비교하여 공정 단계의 수가 감소하고 중간 생성물의 생성시 선택도가 향상되는 특징이 있다.

[37]

본원의 구현예들에 따른 페람파넬 유도체의 제조 방법은 높은 수율로 페람파넬 유도체를 제조할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[38]

도 1은, 본원의 일 실시예에 있어서, 페람파넬의 합성 절차를 나타낸 것이다.

[39]

도 2는, 본원의 일 실시예에 있어서, 화합물 a로부터 화합물 b의 제조 과정을 나타낸 반응식이다.

[40]

도 3은, 본원의 일 실시예에 있어서, 화합물 b로부터 화합물 c의 제조 과정 및 연속 흐름 공정을 나타낸 반응식이다.

[41]

도 4는, 본원의 일 실시예에 있어서, 1-아이오도-4-메틸 벤젠 또는 1-브로모-4-메틸 벤젠을 사용하여 합성한 화합물 c의 유도체의 1H -NMR 스펙트럼이다.

[42]

도 5는, 본원의 일 실시예에 있어서, 1-아이오도-4-메톡시 벤젠 또는 1-브로모-4-메톡시 벤젠을 사용하여 합성한 화합물 c의 유도체의 1H -NMR 스펙트럼이다.

[43]

도 6은, 본원의 일 실시예에 있어서, 1-아이오도-4-트라이플루오르메틸 벤젠 또는 1-브로모-4-트라이플루오르메틸 벤젠을 사용하여 합성한 화합물 c의 유도체의 1H -NMR 스펙트럼이다.

- [44] 도 7은, 본원의 일 실시예에 있어서, 메틸 4-아이오도벤조에이트 또는 메틸 4-브로모벤조에이트를 사용하여 합성한 화합물 c의 유도체의 ¹H-NMR 스펙트럼이다.
- [45] 도 8은, 본원의 일 실시예에 있어서, 1-아이오도-4-나이트로벤젠 또는 1-브로모-4-나이트로벤젠을 사용하여 합성한 화합물 c의 유도체의 ¹H-NMR 스펙트럼이다.
- [46] 도 9는, 본원의 일 실시예에 있어서, 2-아이오도피리딘 또는 2-브로모피리딘을 사용하여 합성한 화합물 c의 유도체의 ¹H-NMR 스펙트럼이다.
- [47] 도 10은, 본원의 일 실시예에 있어서, 2-아이오도싸이오펜 또는 2-브로모싸이오펜을 사용하여 합성한 화합물 c의 유도체의 ¹H-NMR 스펙트럼이다.
- [48] 도 11은, 본원의 일 실시예에 있어서, 화합물 c로부터 화합물 d의 제조 과정을 나타낸 반응식이다.
- [49] 도 12는, 본원의 일 실시예에 있어서, 화합물 d로부터 페라파넬의 제조 과정을 나타낸 반응식이다.

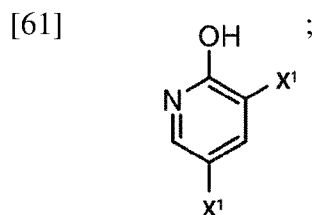
발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [50] 이하, 첨부한 도면을 참조하여 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있도록 본원의 구현예 및 실시예를 상세히 설명한다. 그러나 본원은 여러 가지 상이한 형태로 구현될 수 있으며 여기에서 설명하는 구현예 및 실시예에 한정되지 않는다. 그리고 도면에서 본 발명을 명확하게 설명하기 위해서 설명과 관계없는 부분은 생략하였으며, 명세서 전체를 통하여 유사한 부분에 대해서는 유사한 도면 부호를 붙였다.
- [51] 본원 명세서 전체에서, 어떤 부분이 다른 부분과 "연결"되어 있다고 할 때, 이는 "직접적으로 연결"되어 있는 경우뿐 아니라, 그 중간에 다른 소자를 사이에 두고 "전기적으로 연결"되어 있는 경우도 포함한다.
- [52] 본원 명세서 전체에서, 어떤 부제가 다른 부제 "상에" 위치하고 있다고 할 때, 이는 어떤 부제가 다른 부제에 접해 있는 경우뿐 아니라 두 부제 사이에 또 다른 부제가 존재하는 경우도 포함한다.
- [53] 본원 명세서 전체에서, 어떤 부분이 어떤 구성요소를 "포함"한다고 할 때, 이는 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성 요소를 더 포함할 수 있는 것을 의미한다.
- [54] 본 명세서에서 사용되는 정도의 용어 "약", "실질적으로" 등은 언급된 의미에 고유한 제조 및 물질 허용오차가 제시될 때 그 수치에서 또는 그 수치에 근접한 의미로 사용되고, 본원의 이해를 돕기 위해 정확하거나 절대적인 수치가 언급된 개시 내용을 비양심적인 침해자가 부당하게 이용하는 것을 방지하기 위해 사용된다.
- [55] 본원 명세서 전체에서 사용되는 정도의 용어 "~ 하는 단계" 또는 "~의 단계"는

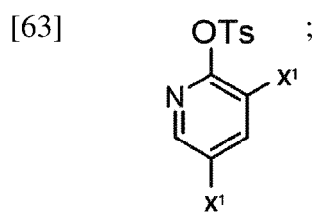
"~를 위한 단계"를 의미하지 않는다.

- [56] 본원 명세서 전체에서, 마쿠시 형식의 표현에 포함된 "이들의 조합(들)"의 용어는 마쿠시 형식의 표현에 기재된 구성 요소들로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 혼합 또는 조합을 의미하는 것으로서, 상기 구성 요소들로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상을 포함하는 것을 의미한다.
- [57] 본원 명세서 전체에서, "A 및/또는 B"의 기재는, "A 또는 B, 또는 A 및 B"를 의미한다.
- [58] 이하, 본원의 구현예를 상세히 설명하였으나, 본원이 이에 제한되지 않을 수 있다.
- [59] 본원의 제 1 측면은, (a) 하기 화학식 1로서 표시되는 화합물을 토실(tosyl; Ts) 그룹으로 프로텍팅하여 하기 화학식 2로서 표시되는 화합물을 수득하는 것; (b) 하기 화학식 2로서 표시되는 화합물 및 R^1 -Li를 제 1 마이크로 튜브 반응기에 공급하고 반응시켜 제 1 중간 생성물을 수득하고, 상기 제 1 중간 생성물 및 $ZnCl_2$ 를 제 2 마이크로 튜브 반응기에 공급하고 반응시켜 제 2 중간 생성물을 수득하고, 상기 제 2 중간 생성물 및 R^2 -X²을 네기시 반응시켜 하기 화학식 3으로서 표시되는 화합물을 수득하는 것; (c) 하기 화학식 3으로서 표시되는 화합물 및 2-(트라이부틸스테닐)피리딘을 스티레 반응시켜 하기 화학식 4로서 표시되는 화합물을 수득하는 것; 및 (d) 하기 화학식 4로서 표시되는 화합물을 토실 그룹 제거 반응 및 첸-램 반응시켜 하기 화학식 5로서 표시되는 페람파넬 유도체를 수득하는 것을 포함하는, 페람파넬 유도체의 제조 방법을 제공한다:

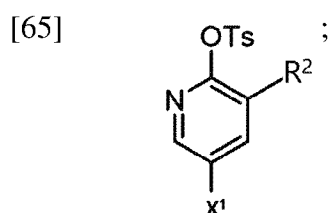
[60] [화학식 1]



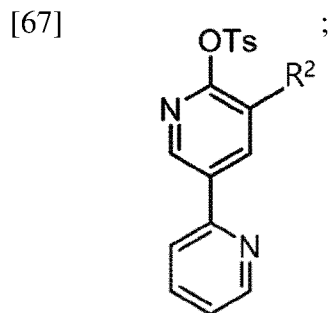
[62] [화학식 2]



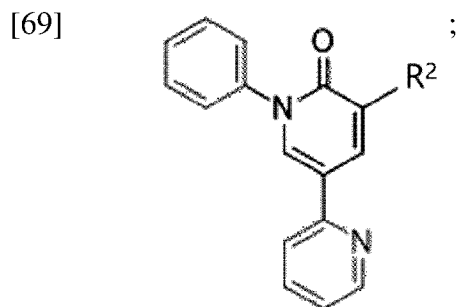
[64] [화학식 3]



[66] [화학식 4]



[68] [화학식 5]



[70] 상기 화학식 1 내지 화학식 5, R¹-Li, 및 R²-X²에서,

[71] 상기 R¹은 선형 또는 분지형의 C₁₋₈ 알킬기이며,

[72] 상기 R²는

또는

 이며,

[73] 상기 R²로서 표시되는 치환기의 파선은 연결부위를 나타내는 것이며,

[74] 상기 X¹ 및 X²는, 각각 독립적으로, Br 또는 I임.

[75] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 (a)는 상기 화학식 1로서 표시되는 화합물 및 토실 그룹을 포함하는 화합물을 촉매 및 유기 용매 하에서 반응시키는 것일 수 있다. 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 토실 그룹을 포함하는 화합물은 토실 클로라이드(tosyl chloride)를 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다. 본원의 일 구현예에 있어서, 일례로서, 상기 (a)에서, 상기 화학식 1로서 표시되는 화합물 약 1 당량, 4-다이메틸아미노피리딘(4-Dimethylaminopyridine; DMAP) 약 5 mol%, 트리에틸아민(triethylamine; Et₃N) 약 2 당량 및 토실 클로라이드(tosyl chloride; TsCl) 약 2 당량을 약 0°C에서 약 12 시간 동안 반응시켜, 상기 화학식 2로서 표시되는 화합물을 수득할 수 있다.

[76] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 화학식 2로서 표시되는 화합물의 수득률은 약

90% 이상 또는 약 95% 이상일 수 있다.

- [77] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 R^1 -Li은 메틸리튬, 에틸리튬, n-프로필리튬, iso-프로필리튬, n-부틸리튬, sec-부틸리튬, t-부틸리튬, n-펜틸리튬, iso-펜틸리튬, sec-펜틸리튬, neo-펜틸리튬, 3-펜틸리튬, sec-이소펜틸리튬, n-헥실리튬, iso-헥실리튬, sec-헥실리튬, 3-메틸펜틸리튬, sec-헥실리튬, 헵틸리튬, 2-에틸헥실리튬, n-옥틸리튬, 및 이들의 이성질체들에서 선택되는 하나 이상을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.
- [78] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 R^2 -X²는 2-아이오도벤조니트릴, 1-아이오도-4-메틸 벤젠, 1-아이오도-4-메톡시 벤젠, 1-아이오도-4-트라이플루오르메틸 벤젠, 메틸 -4-아이오도벤조에이트, 1-아이오도-4-나이트로벤젠, 2-아이오도피리딘, 2-아이오도싸이오펜, 2-브로모벤조니트릴, 1-브로모-4-메틸 벤젠, 1-브로모-4-메톡시 벤젠, 1-브로모-4-트라이플루오르메틸 벤젠, 메틸-4-브로모벤조에이트, 1-브로모-4-나이트로벤젠, 2-브로모피리딘 및 2-브로모싸이오펜에서 선택되는 하나 이상을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.
- [79] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 (b)에서, 상기 화학식 2로서 표시되는 화합물의 공급 유속은 약 7 mL/분 내지 약 9 mL/분이고, 상기 R^1 -Li의 공급 유속은 약 1 mL/분 내지 약 3 mL/분이고, 상기 $ZnCl_2$ 의 공급 유속은 약 0.5 mL/분 내지 약 1.5 mL/분인 것일 수 있다. 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 화학식 2로서 표시되는 화합물의 공급 유속은 약 7 mL/분 내지 약 9 mL/분, 약 7 mL/분 내지 약 8.5 mL/분, 약 7.5 mL/분 내지 약 9 mL/분 또는 약 7.5 mL/분 내지 약 8.5 mL/분일 수 있다. 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 R^1 -Li의 공급 유속은 약 1 mL/분 내지 약 3 mL/분, 약 1 mL/분 내지 약 2.5 mL/분, 약 1.5 mL/분 내지 약 3 mL/분 또는 약 1.5 mL/분 내지 약 2.5 mL/분일 수 있다. 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 $ZnCl_2$ 의 공급 유속은 약 0.5 mL/분 내지 약 1.5 mL/분일 수 있다. 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 (b)에서, 상기 화학식 2로서 표시되는 화합물의 공급 유속은 약 8 mL/분이고, 상기 R^1 -Li의 공급 유속은 약 2 mL/분이고, 상기 $ZnCl_2$ 의 공급 유속은 약 1 mL/분인 것이 가장 바람직하다.
- [80] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 제 1 마이크로 튜브 반응기의 길이는 약 30 cm 내지 약 70 cm이고, 내경은 약 0.5 mm 내지 약 2 mm인 것일 수 있다. 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 제 1 마이크로 튜브 반응기의 길이는 약 30 cm 내지 약 70 cm, 약 30 cm 내지 약 60 cm, 약 40 cm 내지 약 70 cm 또는 약 40 cm 내지 약 60 cm일 수 있으며, 상기 제 1 마이크로 튜브 반응기의 내경은 약 0.5 mm 내지 약 2 mm 또는 약 0.5 mm 내지 약 1.5 mm일 수 있다. 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 제 1 마이크로 튜브 반응기의 길이는 약 50 cm이고, 내경은 약 1 mm인 것이 가장 바람직하다.
- [81] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 제 2 마이크로 튜브 반응기의 길이는 약 150 cm 내지 약 250 cm이고, 내경은 약 0.5 mm 내지 약 2 mm인 것일 수 있다. 본원의

일 구현예에 있어서, 상기 제 2 마이크로 튜브 반응기의 길이는 약 150 cm 내지 약 250 cm, 약 150 cm 내지 약 240 cm, 약 150 cm 내지 약 230 cm, 약 150 cm 내지 약 220 cm, 약 150 cm 내지 약 210 cm, 약 160 cm 내지 약 250 cm, 약 160 cm 내지 약 240 cm, 약 160 cm 내지 약 230 cm, 약 160 cm 내지 약 220 cm, 약 160 cm 내지 약 210 cm, 약 170 cm 내지 약 250 cm, 약 170 cm 내지 약 240 cm, 약 170 cm 내지 약 230 cm, 약 170 cm 내지 약 220 cm, 약 170 cm 내지 약 210 cm, 약 180 cm 내지 약 250 cm, 약 180 cm 내지 약 240 cm, 약 180 cm 내지 약 230 cm, 약 180 cm 내지 약 220 cm, 약 180 cm 내지 약 210 cm, 약 190 cm 내지 약 250 cm, 약 190 cm 내지 약 240 cm, 약 190 cm 내지 약 230 cm, 약 190 cm 내지 약 220 cm, 또는 약 190 cm 내지 약 210 cm일 수 있으며, 상기 제 2 마이크로 튜브 반응기의 내경은 약 0.5 mm 내지 약 2 mm 또는 약 0.5 mm 내지 약 1.5 mm일 수 있다. 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 제 2 마이크로 튜브 반응기의 길이는 약 200 cm 이고 내경은 약 1 mm인 것이 가장 바람직하다.

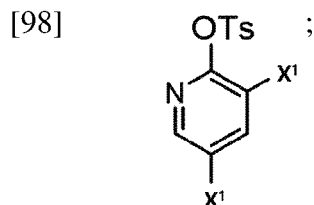
- [82] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 제 1 마이크로 튜브 반응기 및 상기 제 2 마이크로 튜브 반응기에서의 반응 온도는, 각각 독립적으로, 약 -50°C 내지 약 -30°C 인 것일 수 있다. 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 제 1 마이크로 튜브 반응기 및 상기 제 2 마이크로 튜브 반응기에서의 반응 온도는, 각각 독립적으로, 약 -50°C 내지 약 -30°C , 약 -50°C 내지 약 -35°C , 약 -45°C 내지 약 -30°C 또는 약 -45°C 내지 약 -35°C 일 수 있다. 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 제 1 마이크로 튜브 반응기 및 상기 제 2 마이크로 튜브 반응기에서의 반응 온도는 각각, 약 -40°C 인 것이 가장 바람직하다.
- [83] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 (b)에서, 상기 화학식 2로서 표시되는 화합물이 토실 그룹으로 프로텍팅됨으로써 선택도가 향상되어, 상기 제 1 마이크로 튜브 반응기에서 $\text{R}^1\text{-Li}$ 과 반응하여 상기 화학식 2로서 표시되는 화합물의 3 번 탄소에 Li이 커플링된 상기 제 1 중간 생성물을 수득할 수 있다. 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 제 2 마이크로 튜브 반응기에서 상기 제 1 중간 생성물 및 ZnCl_2 이 반응하여 Li이 Zn으로 교환되는 금속 교환 반응이 발생함으로써 상기 제 2 중간 생성물을 수득할 수 있다.
- [84] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 제 2 중간 생성물 및 $\text{R}^2\text{-X}^2$ 을 팔라듐(Pd)-함유 촉매 하에서 상온에서 약 4 시간 동안 네기시 반응시켜 상기 화학식 3으로서 표시되는 화합물을 수득할 수 있다. 본원의 일 구현예에 있어서 상기 화학식 3으로서 표시되는 화합물의 수득률은 약 60% 이상 또는 약 65% 이상일 수 있다.
- [85] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 (c)는 상기 화학식 3으로서 표시되는 화합물 및 피리딘 화합물을 Pd-함유 촉매 및 유기 용매 하에서 반응시키는 것일 수 있다. 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 피리딘 화합물은 2-트라이부틸스테닐피리딘(2-(tributylstannyl)pyridine)일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.
- [86] 본원의 일 구현예에 있어서, 일례로서, 상기 (c)에서, 상기 화학식 3으로서

- 표시되는 화합물 약 1 당량,
2-트라이부틸스테인피리딘(2-(tributylstannyl)pyridine) 약 2 당량, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 약 10 mol% 및 톨루엔 약 0.15 M를 약 100°C에서 약 12 시간 동안 스틸레 반응시켜, 상기 화학식 4로서 표시되는 화합물을 수득할 수 있다.
- [87] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 화학식 4로서 표시되는 화합물의 수득률은 약 80% 이상 또는 약 85% 이상일 수 있다.
- [88] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 네기시 반응 및 상기 스틸레 반응은 각각 Pd-함유 촉매 하에서 수행되는 것일 수 있다.
- [89] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 Pd-함유 촉매는 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$), 팔라듐 아세테이트($\text{Pd}(\text{OAc})_2$), (2-디사이클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-바이페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-바이페닐)]팔라듐(II) 메탄설포네이트((2-Dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]palladium(II) methanesulfonate, XPhos Pd G3), 및 2-디사이클로헥실포스피노-2',6'-디메톡시바이페닐(2-Dicyclohexylphosphino-2',6'-dimethoxybiphenyl, SPhos)에서 선택되는 하나 이상을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.
- [90] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 스틸레 반응은 상기 화학식 3으로서 표시되는 화합물의 5 번 탄소에 피리딘 화합물이 커플링되는 것일 수 있다.
- [91] 본원의 일 구현예에 있어서, 일례로서, 상기 (d)에서, 상기 화학식 4로서 표시되는 화합물 약 1 당량을 테트라하이드로퓨란(tetrahydrofuran; THF) 및 메탄올이 각각 1:1의 비율로 혼합된 약 0.1 M 용매(THF/MeOH)에 용해시키고, 상기 혼합물을 상온에서 교반하며 약 1 N의 수산화나트륨 약 2 당량을 넣어 약 1 시간 동안 반응시킴으로써 토실 그룹을 제거할 수 있다. 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 혼합물에 디클로로메테인(dichloromethane) 용매 약 0.1 M, 페닐보론산(phenylboronic acid) 약 1.3 당량, 아세트산구리($\text{Cu}(\text{OAc})_2$) 약 5 mol% 및 피리딘 약 2 당량을 첨가하고 상온에서 약 3 시간 동안 교반하여 쉐-램 반응시켜, 상기 화학식 5로서 표시되는 페람파넬 유도체를 수득할 수 있다.
- [92] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 쉐-램 반응은 페닐보론산 및 아세트산구리($\text{Cu}(\text{OAc})_2$) 촉매 하에서 수행되는 것일 수 있다.
- [93] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 페람파넬 유도체의 수득율은 약 70% 이상인 것일 수 있다. 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 페람파넬 유도체의 수득율은 약 70% 이상, 약 80% 이상 또는 약 90% 이상일 수 있다.
- [94] 본원의 제 2 측면은, 제 1 측면에 따른 방법으로 제조되는 페람파넬 유도체를 제공한다.
- [95] 본원의 제 1 측면과 중복되는 부분들에 대해서는 상세한 설명을 생략하였으나, 본원의 제 1 측면에 대해 설명한 내용은 본원의 제 2 측면에서 그 설명이

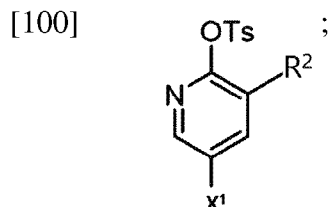
생략되었더라도 동일하게 적용될 수 있다.

- [96] 본원의 제 3 측면은, (I) 하기 화학식 2로서 표시되는 화합물 및 R^1-Li 을 제 1 마이크로 튜브 반응기에 공급하고 반응시켜 제 1 중간 생성물을 수득하는 것, 및 (II) 상기 제 1 중간 생성물 및 $ZnCl_2$ 를 제 2 마이크로 튜브 반응기에 공급하고 반응시켜 제 2 중간 생성물을 수득하는 것을 포함하는 연속 흐름 공정; 및 (III) 상기 제 2 중간 생성물 및 R^2-X^2 을 네기시 반응시켜 하기 화학식 3으로서 표시되는 화합물을 수득하는 것을 포함하는, 피리딘 화합물의 아릴화 방법을 제공한다:

[97] [화학식 2]

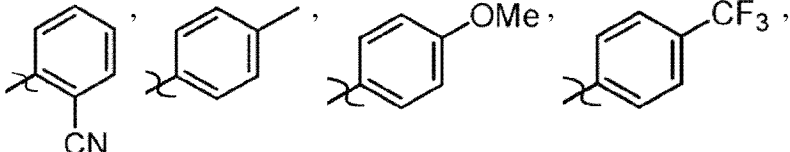


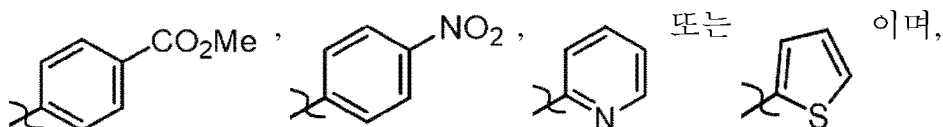
[99] [화학식 3]



[101] 상기 화학식 2, 화학식 3, R^1-Li , 및 R^2-X^2 에서,

[102] 상기 R^1 은 선형 또는 분지형의 C_{1-8} 알킬기이며,

[103] 상기 R^2 는 



[104] 상기 R^2 로서 표시되는 치환기의 파선은 연결부위를 나타내는 것이며,

[105] 상기 X^1 및 상기 X^2 는, 각각 독립적으로, Br 또는 I임.

[106] 본원의 제 1 측면 및 제 2 측면과 중복되는 부분들에 대해서는 상세한 설명을 생략하였으나, 본원의 제 1 측면 및 제 2 측면에 대해 설명한 내용은 본원의 제 3 측면에서 그 설명이 생략되었더라도 동일하게 적용될 수 있다.

[107] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 (I)에서, 상기 화학식 2로서 표시되는 화합물의 공급 유속은 약 7 mL/분 내지 약 9 mL/분이고, 상기 R^1-Li 의 공급 유속은 약 1 mL/분 내지 약 3 mL/분이고, 상기 (II)에서, 상기 $ZnCl_2$ 의 공급 유속은 약 0.5 mL/분 내지 약 1.5 mL/분인 것일 수 있다. 본원의 일 구현예에 있어서, 상기

(I)에서, 상기 화학식 2로서 표시되는 화합물의 공급 유속은 약 7 mL/분 내지 약 9 mL/분, 약 7 mL/분 내지 약 8.5 mL/분, 약 7.5 mL/분 내지 약 9 mL/분 또는 약 7.5 mL/분 내지 약 8.5 mL/분일 수 있으며, 상기 R^1 -Li의 공급 유속은 약 1 mL/분 내지 약 3 mL/분, 약 1 mL/분 내지 약 2.5 mL/분, 약 1.5 mL/분 내지 약 3 mL/분 또는 약 1.5 mL/분 내지 약 2.5 mL/분일 수 있다. 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 (II)에서, 상기 $ZnCl_2$ 의 공급 유속은 약 0.5 mL/분 내지 약 1.5 mL/분일 수 있다. 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 (I)에서, 상기 화학식 2로서 표시되는 화합물의 공급 유속은 약 8 mL/분이고, 상기 R^1 -Li의 공급 유속은 약 2 mL/분이고, 상기 (II)에서, 상기 $ZnCl_2$ 의 공급 유속은 약 1 mL/분인 것이 가장 바람직하다.

[108] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 제 1 마이크로 튜브 반응기의 길이는 약 30 cm 내지 약 70 cm이고, 내경은 약 0.5 mm 내지 약 2 mm인 것일 수 있다. 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 제 1 마이크로 튜브 반응기의 길이는 약 30 cm 내지 약 70 cm, 약 30 cm 내지 약 60 cm, 약 40 cm 내지 약 70 cm 또는 약 40 cm 내지 약 60 cm일 수 있으며, 상기 제 1 마이크로 튜브 반응기의 내경은 약 0.5 mm 내지 약 2 mm 또는 약 0.5 mm 내지 약 1.5 mm일 수 있다. 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 제 1 마이크로 튜브 반응기의 길이는 약 50 cm이고, 내경은 약 1 mm인 것이 가장 바람직하다.

[109] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 제 2 마이크로 튜브 반응기의 길이는 약 150 cm 내지 약 250 cm이고, 내경은 약 0.5 mm 내지 약 2 mm인 것일 수 있다. 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 제 2 마이크로 튜브 반응기의 길이는 약 150 cm 내지 약 250 cm, 약 150 cm 내지 약 240 cm, 약 150 cm 내지 약 230 cm, 약 150 cm 내지 약 220 cm, 약 150 cm 내지 약 210 cm, 약 160 cm 내지 약 250 cm, 약 160 cm 내지 약 240 cm, 약 160 cm 내지 약 230 cm, 약 160 cm 내지 약 220 cm, 약 160 cm 내지 약 210 cm, 약 170 cm 내지 약 250 cm, 약 170 cm 내지 약 240 cm, 약 170 cm 내지 약 230 cm, 약 170 cm 내지 약 220 cm, 약 170 cm 내지 약 210 cm, 약 180 cm 내지 약 250 cm, 약 180 cm 내지 약 240 cm, 약 180 cm 내지 약 230 cm, 약 180 cm 내지 약 220 cm, 약 180 cm 내지 약 210 cm, 약 190 cm 내지 약 250 cm, 약 190 cm 내지 약 240 cm, 약 190 cm 내지 약 230 cm, 약 190 cm 내지 약 220 cm 또는 약 190 cm 내지 약 210 cm일 수 있으며, 상기 제 2 마이크로 튜브 반응기의 내경은 약 0.5 mm 내지 약 2 mm 또는 약 0.5 mm 내지 약 1.5 mm일 수 있다. 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 제 2 마이크로 튜브 반응기의 길이는 약 200 cm 이고 내경은 약 1 mm인 것이 가장 바람직하다.

[110] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 제 1 마이크로 튜브 반응기 및 상기 제 2 마이크로 튜브 반응기에서의 반응 온도는, 각각 독립적으로, 약 $-50^{\circ}C$ 내지 약 $-30^{\circ}C$ 인 것일 수 있다. 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 제 1 마이크로 튜브 반응기 및 상기 제 2 마이크로 튜브 반응기에서의 반응 온도는, 각각 독립적으로, 약 $-50^{\circ}C$ 내지 약 $-30^{\circ}C$, 약 $-50^{\circ}C$ 내지 약 $-35^{\circ}C$, 약 $-45^{\circ}C$ 내지 약 $-30^{\circ}C$ 또는 약 $-45^{\circ}C$ 내지 약 $-35^{\circ}C$ 일 수 있다.

- [111] 이하, 본원에 대하여 실시예를 이용하여 좀더 구체적으로 설명하지만, 하기 실시예는 본원의 이해를 돕기 위하여 예시하는 것일 뿐, 본원의 내용이 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다.

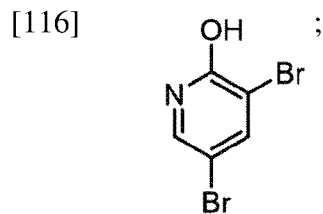
발명의 실시를 위한 형태

- [112] [실시예]

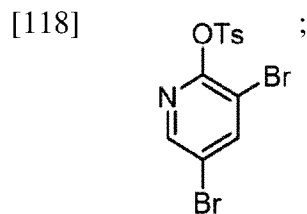
- [113] 1. 페람파넬 합성 스킴 (Perampanel synthesis scheme) (도 1)

- [114] 페람파넬 합성은 4 단계로 진행하였다. 피리딘 시작물질(하기 화합물 a)에 토실(tosyl, Ts) 그룹을 도입하여 프로텍팅(protecting)된 피리딘(하기 화합물 b)을 제조하였다. 그 후, 화합물 b를 연속 흐름 공정 시스템을 이용하여 선택적 리튬화 반응 및 아연화 반응시키고, 이를 네기시 반응시켜 하기 화합물 c를 수득하였다. 그 후, 화합물 c의 스티레 반응을 통하여 5번 탄소에 커플링 반응을 진행시켜 하기 화합물 d를 수득하였다. 마지막으로, 화합물 d의 토실 그룹 제거 반응 및 첸-램(Chan-Lam) 커플링 반응을 연이어 진행하여 최종 생성물인 페람파넬(하기 화합물 e)을 수득하였다.

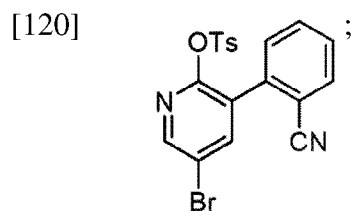
- [115] [화합물 a]



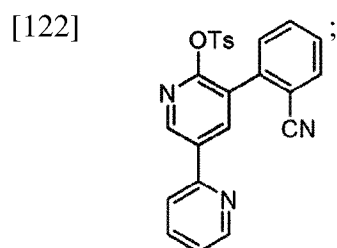
- [117] [화합물 b]



- [119] [화합물 c]

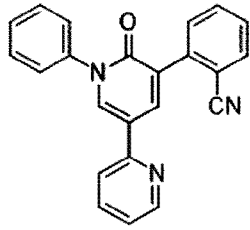


- [121] [화합물 d]



[123] [화합물 e]

[124]



[125] 2. 페람파넬 합성법

[126] 1) 화합물 b의 합성 (도 2)

[127] 상기 화합물 a(3,5-다이브로모피리딘-2-올 (3,5-dibromopyridin-2-ol)) 1 당량, 토실 클로라이드(tosyl chloride; TsCl) 1.2 당량 및 4-다이메틸아미노피리딘 (4-Dimethylaminopyridine; DMAP) 5 mol%를 둥근 플라스크 안에 담고, 0.23 M의 디클로로메테인(dichloromethane; DCM) 용매를 첨가하였다. 0°C에서 상기 혼합물을 교반하면서 트라이에틸아민(triethylamine; Et₃N) 2 당량을 상기 혼합물에 천천히 적가하였다. 0°C에서 12 시간 동안 반응을 진행한 후, 증류수와 함께 유기 용매 층만 추출하고 황산마그네슘(magnesium sulfate)으로 물을 제거한 후 낮은 압력으로 용매를 제거하였다. 이후, 컬럼 크로마토그래피를 진행하여 상기 화합물 b를 96%의 수득률로 수득하였다.

[128] 2) 화합물 c의 합성 (연속 흐름 공정) (도 3)

[129] 2 개의 T 자형 마이크로 믹서 (M1 및 M2); 2 개의 마이크로 튜브 반응기(R_{T1} 및 R_{T2}); 및 3 개의 튜브(P, P1 및 P2) (P, P1 및 P2는 각각 내경(Ψ) = 1000 μ m, 길이(L) = 50 cm임)를 도 3에 표시된 대로 조립하여 연속 흐름 공정 시스템을 완성하였다. 상기 화합물 b(2-메틸테트라하이드로피란 중 0.2 M) (유속: 8.0 mL/min) 및 n-부틸리튬(n-BuLi) (헥세인 중 0.808 M) (유속: 2.0 mL/min)을 시린지 펌프를 이용하여 M1(Ψ = 250 μ m)에 도입하여 R_{T1}(Ψ = 1000 μ m, L = 50 cm)를 통과하였다. 그 후, R_{T1}을 통과한 혼합물은 M2(Ψ = 250 μ m)에서 염화아연(ZnCl₂) (2-메틸테트라하이드로피란 중 1.28 M) (유속: 1.0 mL/min) 용액과 혼합된 후, R_{T2} (Ψ = 1000 μ m, L = 200 cm)를 통과하였다. R_{T2}에서 정상 상태에 도달한 혼합물을 2-아이오도벤조나이트릴(2-iodobenzonitrile) 1 당량 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(Pd(PPh₃)₄) 5 mol%이 담긴 플라스크에 반응 결과물을 20 초 동안 수집하고 실온에서 4 시간 동안 교반하여 반응을 진행시켰다. 반응 종결 후, 낮은 압력으로 용매를 제거하고 컬럼 크로마토그래피를 진행하여 상기 화합물 c를 68%의 수득률로 수득하였다. 이때, 수득률은 2-아이오도벤조나이트릴의 반응량을 기준으로 계산하였다.

[130] 2-1) 화합물 c의 유도체 합성 1

[131] R_{T2}에서 정상 상태에 도달한 혼합물과 1-아이오도-4-메틸 벤젠 또는 1-브로모-4-메틸 벤젠을 3 시간 동안 교반한 것을 제외하고, 상기 2)와 동일한 방법으로 연속 흐름 공정을 수행하였으며, 81%의 수득률로 화합물 c의 유도체를

수득하였다. 이때, 수득률은 1-아이오도-4-메틸 벤젠 또는 1-브로모-4-메틸 벤젠의 반응량을 기준으로 계산하였으며, 수득한 유도체의 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼은 도 4로서 나타내었다.

[132] 2-2) 화합물 c의 유도체 합성 2

[133] RT_2 에서 정상 상태에 도달한 혼합물과 1-아이오도-4-메톡시 벤젠 또는 1-브로모-4-메톡시 벤젠을 3 시간 동안 교반한 것을 제외하고, 상기 2)와 동일한 방법으로 연속 흐름 공정을 수행하였으며, 92%의 수득률로 화합물 c의 유도체를 수득하였다. 이때, 수득률은 1-아이오도-4-메톡시 벤젠 또는 1-브로모-4-메톡시 벤젠의 반응량을 기준으로 계산하였으며, 수득한 유도체의 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼은 도 5로서 나타내었다.

[134] 2-3) 화합물 c의 유도체 합성 3

[135] RT_2 에서 정상 상태에 도달한 혼합물과 1-아이오도-4-트라이플루오르메틸 벤젠 또는 1-브로모-4-트라이플루오르메틸 벤젠을 4 시간 동안 교반한 것을 제외하고, 상기 2)와 동일한 방법으로 연속 흐름 공정을 수행하였으며, 75%의 수득률로 화합물 c의 유도체를 수득하였다. 이때, 수득률은 1-아이오도-4-트라이플루오르메틸 벤젠 또는 1-브로모-4-트라이플루오르메틸 벤젠의 반응량을 기준으로 계산하였으며, 수득한 유도체의 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼은 도 6로서 나타내었다.

[136] 2-4) 화합물 c의 유도체 합성 4

[137] RT_2 에서 정상 상태에 도달한 혼합물과 메틸 4-아이오도벤조에이트 또는 메틸 4-브로모벤조에이트를 3 시간 동안 교반한 것을 제외하고, 상기 2)와 동일한 방법으로 연속 흐름 공정을 수행하였으며, 91%의 수득률로 화합물 c의 유도체를 수득하였다. 이때, 수득률은 메틸 4-아이오도벤조에이트 또는 메틸 4-브로모벤조에이트의 반응량을 기준으로 계산하였으며, 수득한 유도체의 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼은 도 7로서 나타내었다.

[138] 2-5) 화합물 c의 유도체 합성 5

[139] RT_2 에서 정상 상태에 도달한 혼합물과 1-아이오도-4-나이트로벤젠 또는 1-브로모-4-나이트로벤젠을 3 시간 동안 교반한 것을 제외하고, 상기 2)와 동일한 방법으로 연속 흐름 공정을 수행하였으며, 81%의 수득률로 화합물 c의 유도체를 수득하였다. 이때, 수득률은 1-아이오도-4-나이트로벤젠 또는 1-브로모-4-나이트로벤젠의 반응량을 기준으로 계산하였으며, 수득한 유도체의 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼은 도 8로서 나타내었다.

[140] 2-6) 화합물 c의 유도체 합성 6

[141] RT_2 에서 정상 상태에 도달한 혼합물과 2-아이오도피리딘 또는 2-브로모피리딘을 5 시간 동안 교반한 것을 제외하고, 상기 2)와 동일한 방법으로 연속 흐름 공정을 수행하였으며, 95%의 수득률로 화합물 c의 유도체를 수득하였다. 이때, 수득률은 2-아이오도피리딘 또는 2-브로모피리딘의 반응량을 기준으로 계산하였으며, 수득한 유도체의 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼은 도 9로서

나타내었다.

[142] 2-7) 화합물 c의 유도체 합성 7

[143] R^T_2 에서 정상 상태에 도달한 혼합물과 2-아이오도싸이오펜 또는 2-브로모싸이오펜을 5 시간 동안 교반한 것을 제외하고, 상기 2)와 동일한 방법으로 연속 흐름 공정을 수행하였으며, 91%의 수득률로 화합물 c의 유도체를 수득하였다. 이때, 수득률은 2-아이오도싸이오펜 또는 2-브로모싸이오펜의 반응량을 기준으로 계산하였으며, 수득한 유도체의 1H -NMR 스펙트럼은 도 10으로서 나타내었다.

[144] 3) 화합물 d의 합성 (도 11)

[145] 상기 화합물 c 1 당량, 2-트라이부틸스테닐피리딘(2-(tributylstannyl)pyridine) 2 당량 및 촉매로서 $Pd(PPh_3)_4$ 10 mol%를 둥근 플라스크 안에 담은 후 0.15 M의 톨루엔 용매를 첨가하였다. 100°C에서 상기 혼합물을 교반하면서 12 시간 동안 반응을 진행시켰다. 반응 결과물을 셀라이트(celite)로 필터링 한 후, 낮은 압력으로 용매를 제거하였다. 이후, 컬럼 크로마토그래피를 진행하여 상기 화합물 d를 87%의 수득률로 수득하였다.

[146] 4) 페람파넬 합성 (도 12)

[147] 둥근 플라스크 안에 상기 화합물 d 1 당량을 테트라하이드로퓨란(tetrahydrofuran; THF) 및 메탄올을 각각 1:1의 비율로 혼합된 0.1 M 용매(THF/MeOH)에 용해시켰다. 상기 혼합물을 상온에서 교반하면서 상기 혼합물에 1 N 수산화나트륨(NaOH)을 2 당량 첨가하고 1 시간 동안 반응시켰다. 산-염기(acid-base) 추출을 통하여 pH 종지로 중화시킨 후, 유기 용매층만 추출하고 황산마그네슘으로 물을 제거한 후, 낮은 압력으로 용매를 제거하였다. 이 후, 디클로로메테인(dichloromethane) 용매 0.1 M, 페닐보론산(phenylboronic acid) 1.3 당량, 아세트산구리($Cu(OAc)_2$) 5 mol% 및 피리딘 2 당량을 첨가하고, 상온에서 3 시간 동안 상기 혼합물을 교반하며 반응을 진행시켰다. 포화상태의 탄산수소 나트륨($NaHCO_3$ (sat.)) 및 에틸렌다이아민테트라아세트산(ethylene-diamine-tetraacetic acid; EDTA)를 사용하여 유기 용매층만 추출하고 황산마그네슘으로 물을 제거한 후, 낮은 압력으로 용매를 제거하였다. 그 후, 컬럼크로마토그래피를 진행하여 최종 생성물인 페람파넬을 70% 수득률로 수득하였다.

[148] 전술한 본원의 설명은 예시를 위한 것이며, 본원이 속하는 기술분야의 통상의 지식을 가진 자는 본원의 기술적 사상이나 필수적인 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 쉽게 변형이 가능하다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야만 한다. 예를 들어, 단일형으로 설명되어 있는 각 구성 요소는 분산되어 실시될 수도 있으며, 마찬가지로 분산된 것으로 설명되어 있는 구성 요소들도 결합된 형태로 실시될 수도 있다.

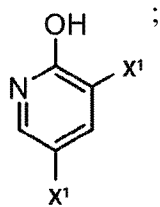
[149] 본원의 범위는 상기 상세한 설명보다는 후술하는 특허청구범위에 의하여

나타내어지며, 특허청구범위의 의미 및 범위, 그리고 그 균등 개념으로부터 도출되는 모든 변경 또는 변형된 형태가 본원의 범위에 포함되는 것으로 해석되어야 한다.

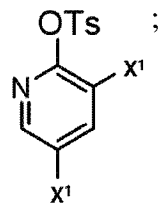
청구범위

- [청구항 1] (a) 하기 화학식 1로서 표시되는 화합물을 토실 그룹으로 프로텍팅하여 하기 화학식 2로서 표시되는 화합물을 수득하는 것;
 (b) 하기 화학식 2로서 표시되는 화합물 및 R^1 -Li를 제 1 마이크로 튜브 반응기에 공급하고 반응시켜 제 1 중간 생성물을 수득하고, 상기 제 1 중간 생성물 및 $ZnCl_2$ 를 제 2 마이크로 튜브 반응기에 공급하고 반응시켜 제 2 중간 생성물을 수득하고, 상기 제 2 중간 생성물 및 R^2 -X²을 네기시 반응시켜 하기 화학식 3으로서 표시되는 화합물을 수득하는 것;
 (c) 하기 화학식 3으로서 표시되는 화합물 및 2-(트라이부틸스테닐)피리딘을 스티레 반응시켜 하기 화학식 4로서 표시되는 화합물을 수득하는 것; 및
 (d) 하기 화학식 4로서 표시되는 화합물을 토실 그룹 제거 반응 및 첸-램 반응시켜 하기 화학식 5로서 표시되는 페람파넬 유도체를 수득하는 것을 포함하는, 페람파넬 유도체의 제조 방법:

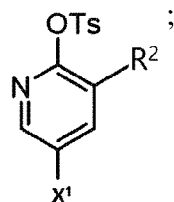
[화학식 1]



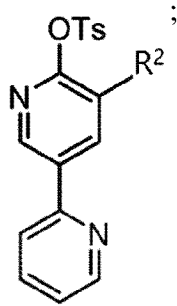
[화학식 2]



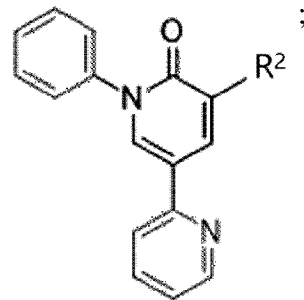
[화학식 3]



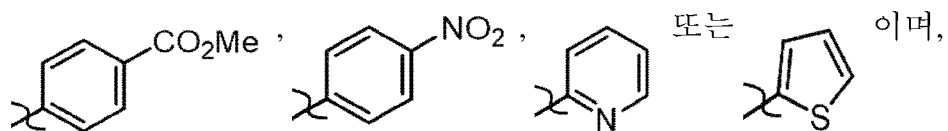
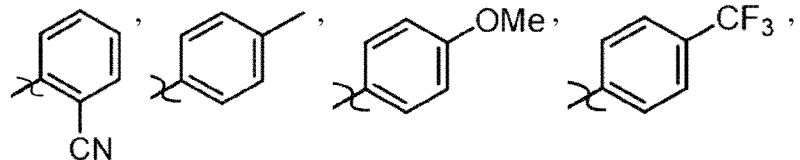
[화학식 4]



[화학식 5]



상기 화학식 1 내지 화학식 5, R^1 -Li, 및 R^2 -X²에서,
 상기 R^1 은 선형 또는 분지형의 C₁₋₈ 알킬기이며,
 상기 R^2 는



상기 R^2 로서 표시되는 치환기의 파선은 연결부위를 나타내는 것이며,
 상기 X¹ 및 X²는, 각각 독립적으로, Br 또는 I임.

[청구항 2]

제 1 항에 있어서,

상기 (b)에서, 상기 화학식 2로서 표시되는 화합물의 공급 유속은 7 mL/분 내지 9 mL/분이고, 상기 R^1 -Li의 공급 유속은 1 mL/분 내지 3 mL/분이고, 상기 ZnCl₂의 공급 유속은 0.5 mL/분 내지 1.5 mL/분인 것인, 폐람파넬 유도체의 제조 방법.

[청구항 3]

제 1 항에 있어서,

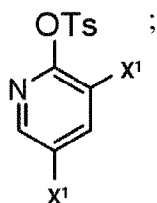
상기 제 1 마이크로 튜브 반응기의 길이는 30 cm 내지 70 cm이고, 내경은 0.5 mm 내지 2 mm인 것인, 폐람파넬 유도체의 제조 방법.

[청구항 4]

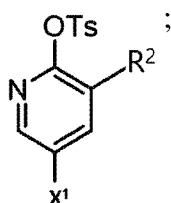
제 1 항에 있어서,

상기 제 2 마이크로 튜브 반응기의 길이는 150 cm 내지 250 cm이고, 내경은 0.5 mm 내지 2 mm인 것인, 폐람파넬 유도체의 제조 방법.

- [청구항 5] 제 1 항에 있어서,
상기 제 1 마이크로 튜브 반응기 및 상기 제 2 마이크로 튜브
반응기에서의 반응 온도는, 각각 독립적으로, -50°C 내지 -30°C 인 것인,
페람파넬 유도체의 제조 방법.
- [청구항 6] 제 1 항에 있어서,
상기 네기시 반응 및 상기 스틸레 반응은 각각 Pd-함유 촉매 하에서
수행되는 것인, 페람파넬 유도체의 제조 방법.
- [청구항 7] 제 1 항에 있어서,
상기 스틸레 반응은 상기 화학식 3으로서 표시되는 화합물의 5 번 탄소에
피리딘 화합물이 커플링되는 것인, 페람파넬 유도체의 제조 방법.
- [청구항 8] 제 1 항에 있어서,
상기 쉐-람 반응은 페닐보론산 및 아세트산구리($\text{Cu}(\text{OAc})_2$) 촉매 하에서
수행되는 것인, 페람파넬 유도체의 제조 방법.
- [청구항 9] 제 1 항에 있어서,
상기 페람파넬 유도체의 수득율은 70% 이상인 것인, 페람파넬 유도체의
제조 방법.
- [청구항 10] 제 1 항에 따른 방법으로 제조되는, 페람파넬 유도체.
- [청구항 11] (I) 하기 화학식 2로서 표시되는 화합물 및 $\text{R}^1\text{-Li}$ 을 제 1 마이크로 튜브
반응기에 공급하고 반응시켜 제 1 중간 생성물을 수득하는 것, 및
(II) 상기 제 1 중간 생성물 및 ZnCl_2 를 제 2 마이크로 튜브 반응기에
공급하고 반응시켜 제 2 중간 생성물을 수득하는 것
을 포함하는 연속 흐름 공정; 및
(III) 상기 제 2 중간 생성물 및 $\text{R}^2\text{-X}^2$ 을 네기시 반응시켜 하기 화학식
3으로서 표시되는 화합물을 수득하는 것
을 포함하는, 피리딘 화합물의 아릴화 방법:
[화학식 2]



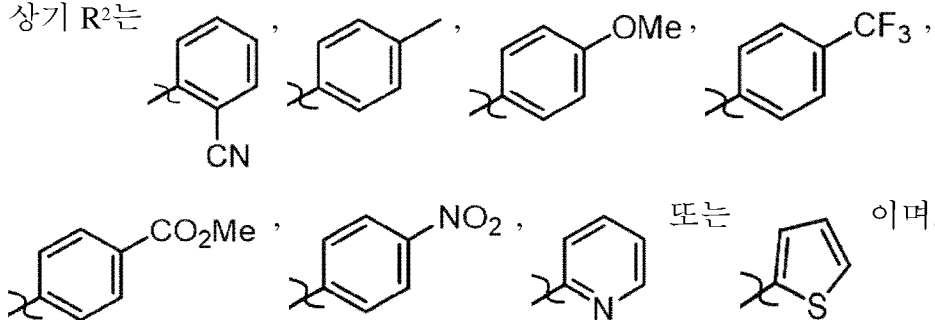
[화학식 3]



상기 화학식 2, 화학식 3, $\text{R}^1\text{-Li}$, 및 $\text{R}^2\text{-X}^2$ 에서,

상기 R¹은 선형 또는 분지형의 C₁₋₈ 알킬기이며,

상기 R²는



상기 R²로서 표시되는 치환기의 파선은 연결부위를 나타내는 것이며,

상기 X¹ 및 상기 X²는, 각각 독립적으로, Br 또는 I임.

[청구항 12] 제 11 항에 있어서,

상기 (I)에서, 상기 화학식 2로서 표시되는 화합물의 공급 유속은 7 mL/분 내지 9 mL/분이고, 상기 R¹-Li의 공급 유속은 1 mL/분 내지 3 mL/분이고, 상기 (II)에서, 상기 ZnCl₂의 공급 유속은 0.5 mL/분 내지 1.5 mL/분인 것인, 피리딘 화합물의 아릴화 방법.

[청구항 13] 제 11 항에 있어서,

상기 제 1 마이크로 튜브 반응기의 길이는 30 cm 내지 70 cm이고, 내경은 0.5 mm 내지 2 mm인 것인, 피리딘 화합물의 아릴화 방법.

[청구항 14] 제 11 항에 있어서,

상기 제 2 마이크로 튜브 반응기의 길이는 150 cm 내지 250 cm이고, 내경은 0.5 mm 내지 2 mm인 것인, 피리딘 화합물의 아릴화 방법.

[청구항 15] 제 11 항에 있어서,

상기 제 1 마이크로 튜브 반응기 및 상기 제 2 마이크로 튜브 반응기에서의 반응 온도는, 각각 독립적으로, -50°C 내지 -30°C인 것인, 피리딘 화합물의 아릴화 방법.

a

Oc1cc(Br)nc(Br)c1 $\xrightarrow[\text{DMAP, DCM}]{\text{TsCl, Et}_3\text{N}, 0^\circ\text{C}, 12\text{ h}}$ **b** (96%)

COc1cc(Br)nc(Br)c1 **b**

$\xrightarrow[\text{in hexane}]{n\text{-BuLi}}$ $\xrightarrow[\text{in 2-MeTHF}]{\text{ZnCl}_2}$ $\xrightarrow[\text{P1}]{2\text{ mL/min}}$ $\xrightarrow[\text{M1}]{8\text{ mL/min}}$ $\xrightarrow[\text{P2}]{1\text{ mL/min}}$ $\xrightarrow[\text{R'1}]{-40^\circ\text{C}}$ $\xrightarrow[\text{R'2}]{200\text{ cm} / 1.00\text{ mm}}$ $\xrightarrow[\text{50 cm} / 1.00\text{ mm}]{200\text{ cm} / 1.00\text{ mm}}$ **c** (68%)

COc1cc(Br)nc(C#Cc2ccccc2)c1 **c**

$\xrightarrow[\text{pyridine}]{\text{2-(Tributylstannyl)pyridine, Pd(PPh}_3)_4 (10\text{ mol\%}), \text{toluene, } 100^\circ\text{C, } 12\text{ h}}$ **d** (87%)

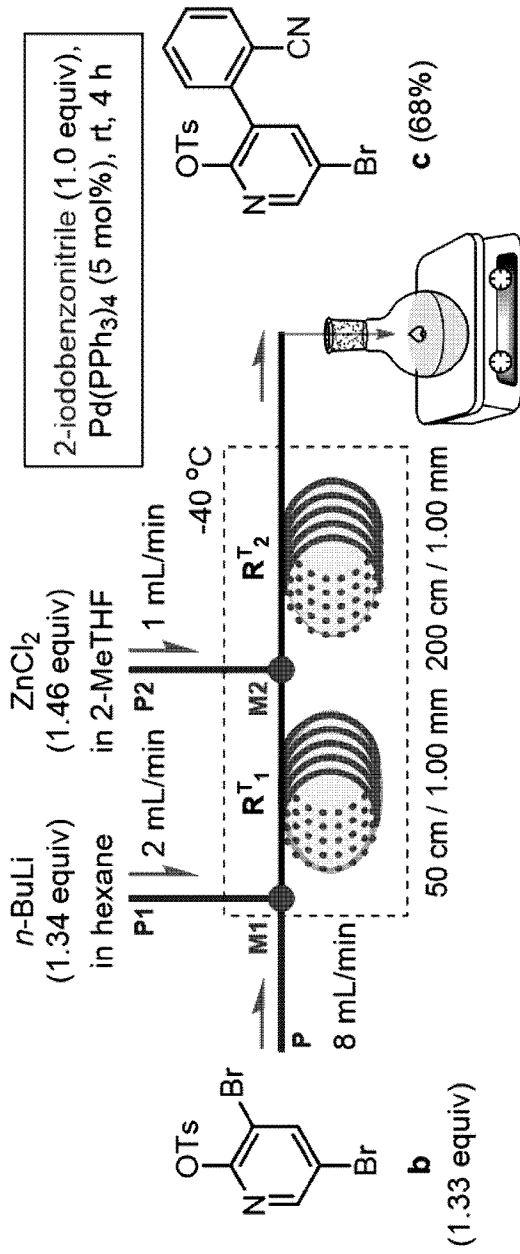
COc1cc(Br)nc(C#Cc2ccccc2)c1 **d**

Perampanel
(70%)

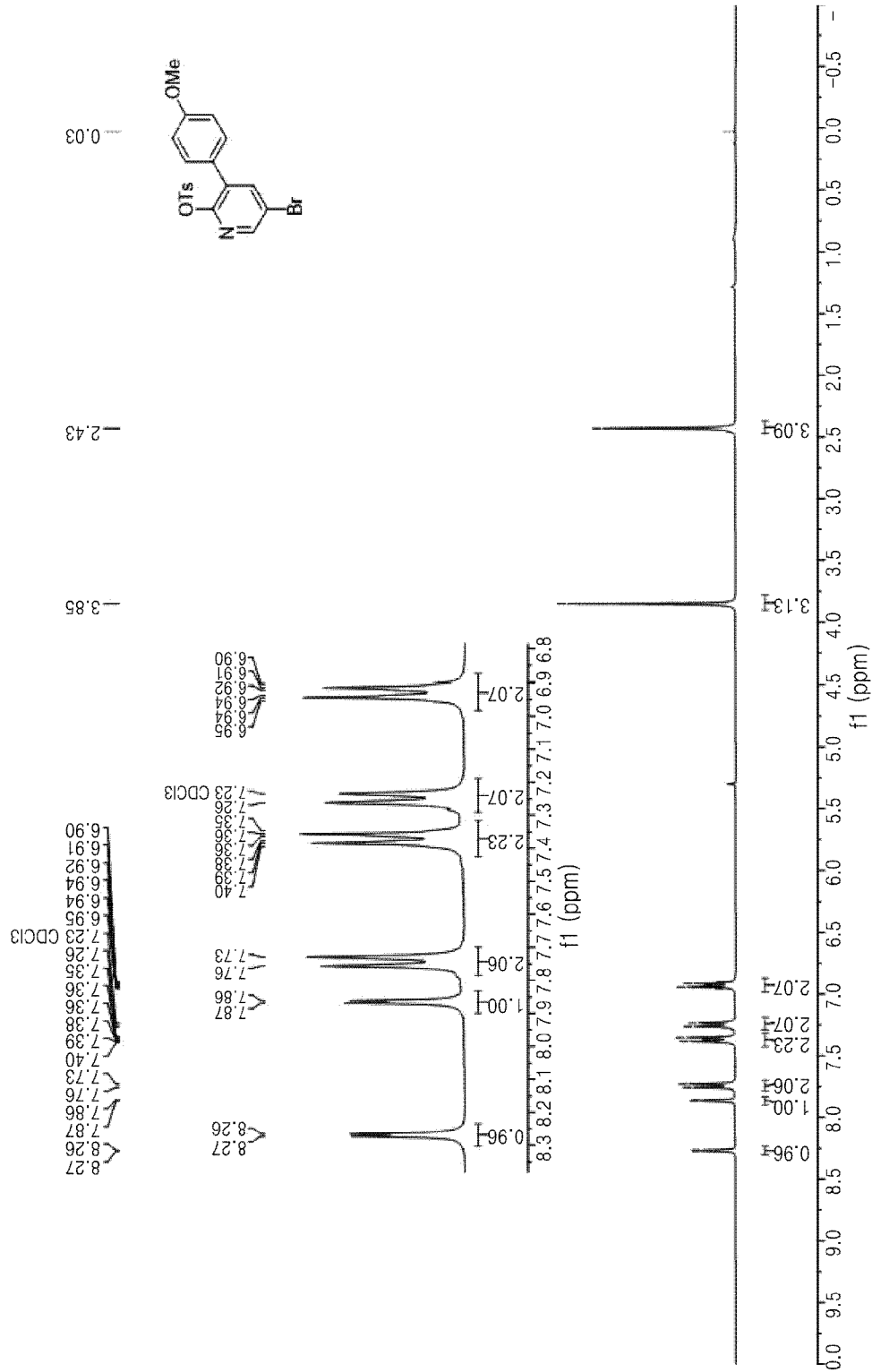
COc1cc(Br)nc(C#Cc2ccccc2)c1 $\xrightarrow[\text{pyridine, CH}_2\text{Cl}_2, \text{rt, } 3\text{ h}]{\text{1. a) NaOH, THF/MeOH, rt, } 1\text{ h; b) Phenylboronic acid, Cu(OAc)}_2 (5\text{ mol\%})}$ **Perampanel**
(70%)

COc1cc(Br)nc(C#Cc2ccccc2)c1 **Perampanel**
(70%)

[도3]

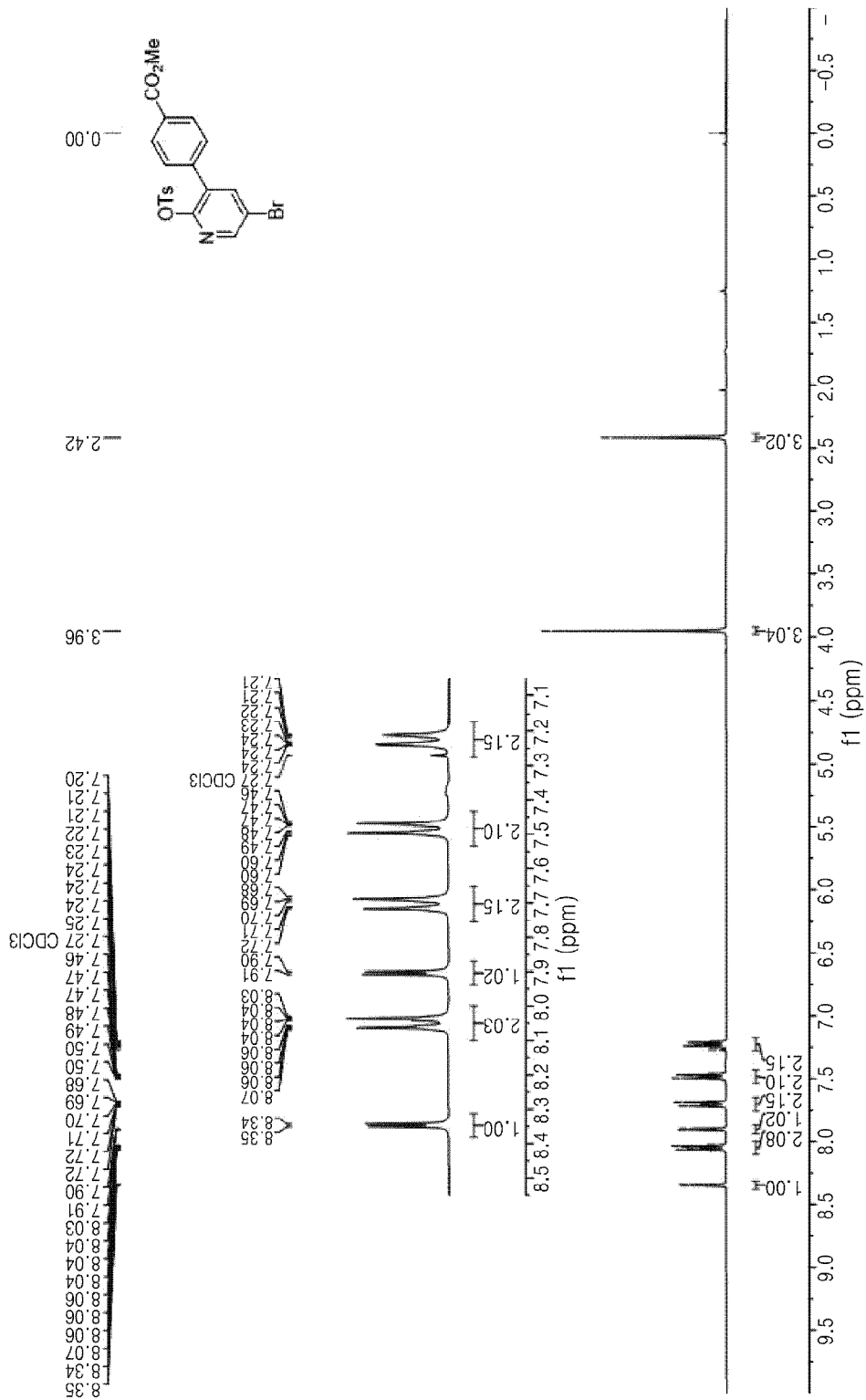


[도5]

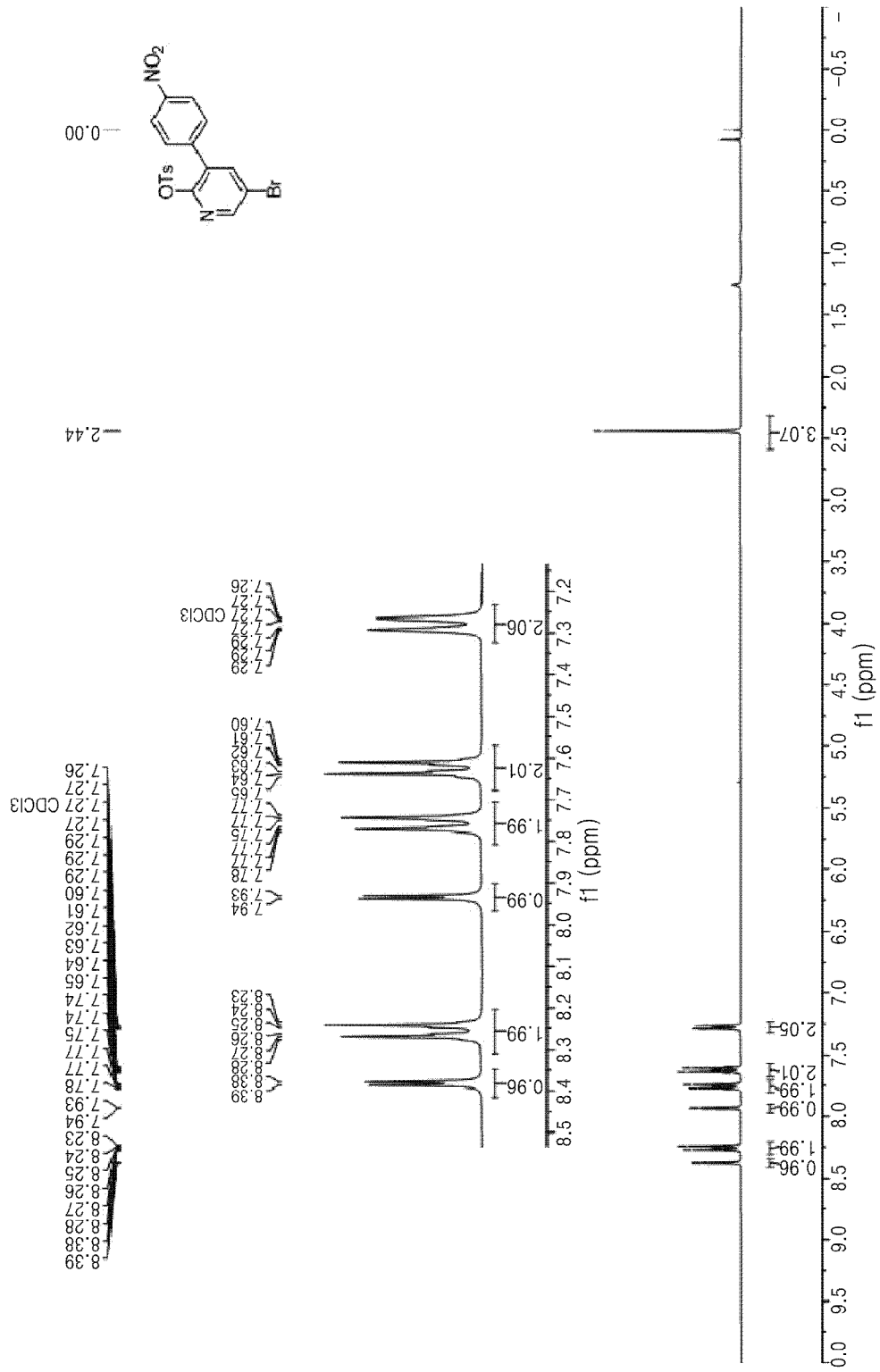


[illegible]

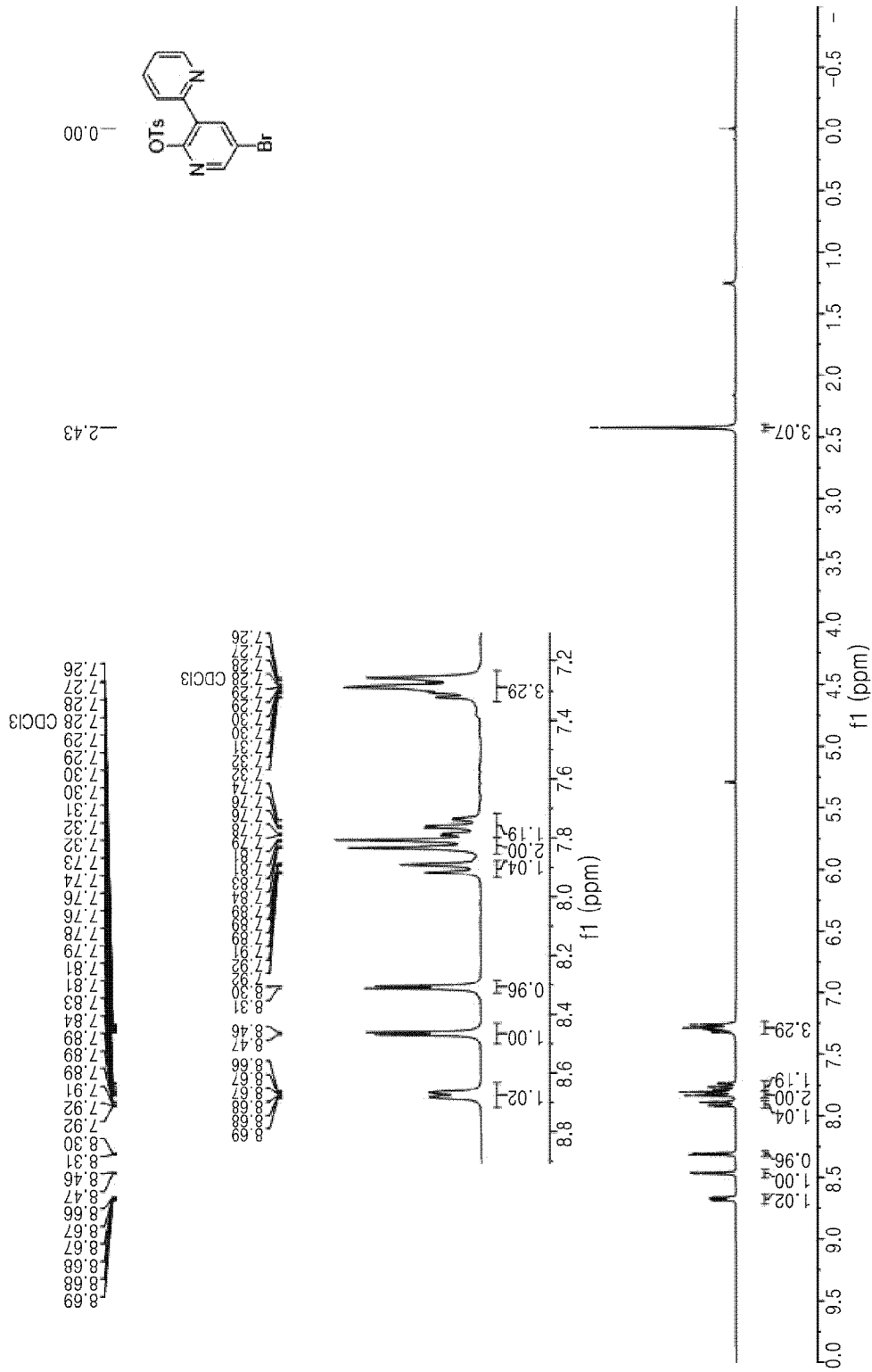
[도7]



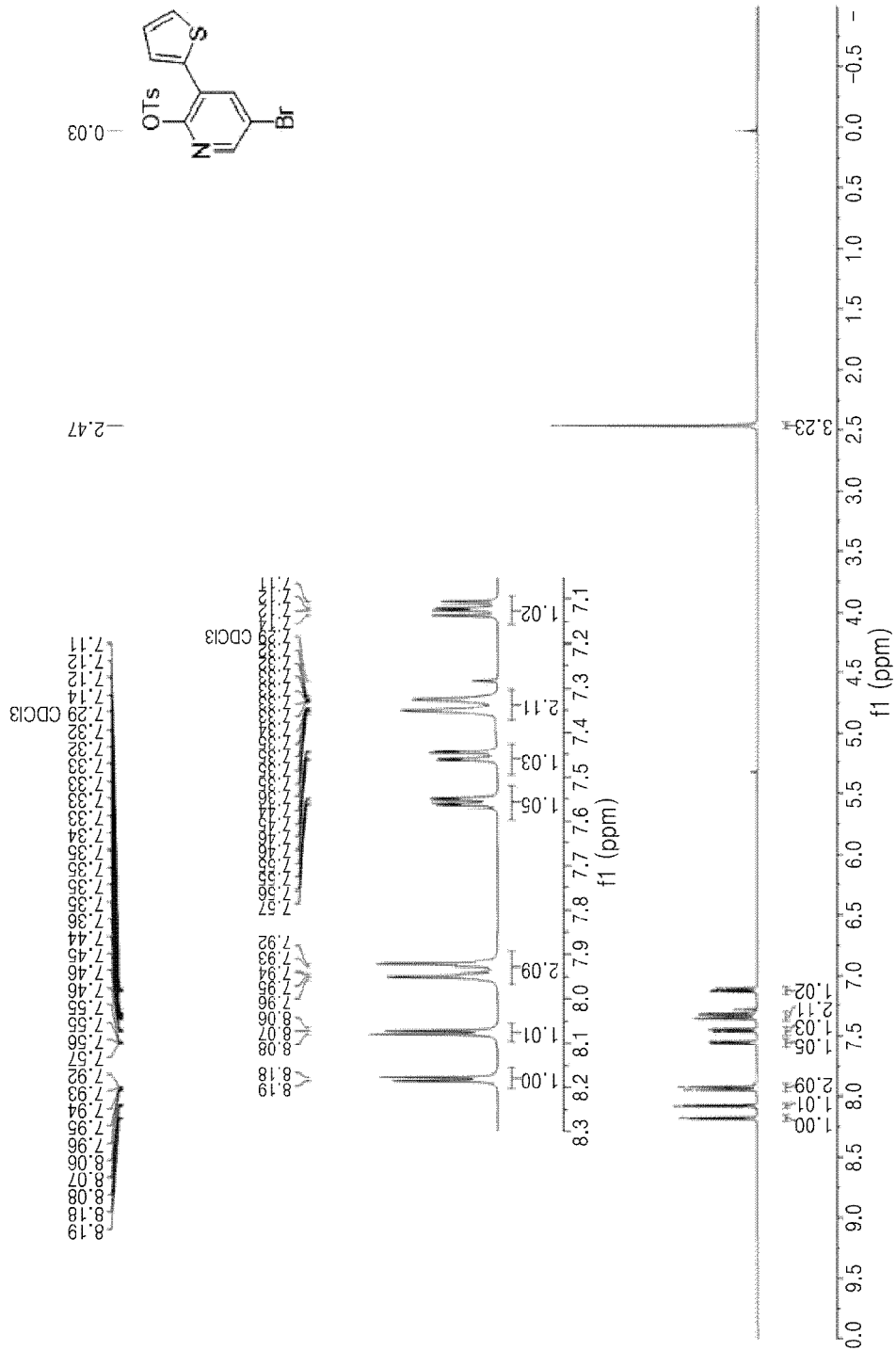
[도8]



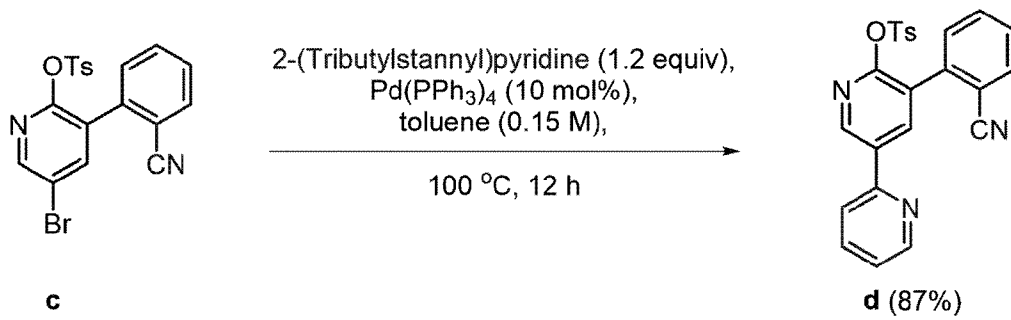
[6도]



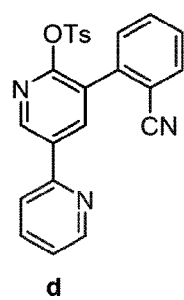
[도 10]



[도 11]

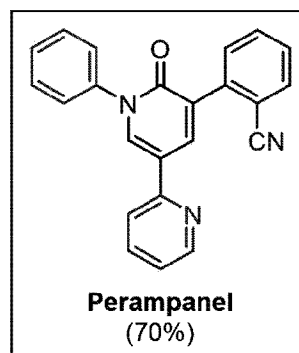


[도 12]



1. a) NaOH (2.0 equiv),
THF/MeOH (1:1, 0.1 M),
rt, 1 h

b) Phenylboronic acid (1.3 equiv),
Cu(OAc)₂ (5 mol%),
pyridine (2 equiv),
CH₂Cl₂ (0.1 M), rt, 3 h



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2023/000648

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D 401/04(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) C07D 401/04(2006.01); B01J 19/00(2006.01); C07D 213/64(2006.01); C07D 401/14(2006.01) 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) & keywords: 페람판넬(perampanel), 뇌전증(epilepsy), AMPA 수용체 길항제(AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid) receptor antagonist), 토실기(tosyl group)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	KR 10-2007-0094995 A (EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD.) 27 September 2007 (2007-09-27) See paragraphs [0118]-[0121]; and example 7.	10 1-9,11-15
X	US 2016-0039759 A1 (CADILA HEALTHCARE LIMITED) 11 February 2016 (2016-02-11) See claim 1; paragraphs [0019]-[0051]; and formulas 2-4.	10
A	KR 10-2022-0029525 A (EWAH UNIVERSITY - INDUSTRY COLLABORATION FOUNDATION) 08 March 2022 (2022-03-08) See claims 1 and 3.	1-15
A	PARK, C. -H. et al. Synthesis of trisubstituted pyridines via chemoselective suzuki-miyaura coupling of 3, 5- and 4, 6-dibromo-2-tosyloxypyridines. Advanced synthesis & catalysis. 2017, vol. 359, no. 1, pp. 107-119. See entire document	1-15
☒ 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 "D" document cited by the applicant in the international application "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 13 October 2023		Date of mailing of the international search report 16 October 2023
Name and mailing address of the ISA/KR Korean Intellectual Property Office Government Complex-Daejeon Building 4, 189 Cheongsaro, Seo-gu, Daejeon 35208 Facsimile No. +82-42-481-8578		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2023/000648

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	ROESNER, S. et al. Continuous-flow synthesis of biaryls by negishi cross-coupling of fluoro-and trifluoromethyl-substituted (hetero) arenes. Angewandte chemie international edition. 2016, vol. 55, no. 35, pp. 10463-10467. See entire document	1-15
X	KWON, Y. -J. et al. Pd-catalyzed ortho arylation of (hetero) aryl tosylates. In: 129th general meeting of the korean chemical society. 15 April 2022. 포스터 발표 (Poster Presentation). ORGN.P-609. See abstract; and application and control experiments section and conclusion section. * This document is a known document declaring exceptions to lack of novelty by the applicant.	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2023/000648

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
KR 10-2007-0094995 A	27 September 2007	AT 420862 T	15 January 2009
		AU 2001-262723 B2	12 May 2005
		AU 2001-262723 C1	11 May 2006
		AU 6272301 A	24 December 2001
		BE 2013C003 I2	20 August 2020
		BR 0111596 A	02 March 2004
		BR PI0000596 B8	25 May 2021
		BR PI0111596 B1	02 October 2018
		BR PI0111596 B8	26 July 2022
		CA 2412172 A1	06 December 2002
		CA 2412172 C	24 July 2012
		CN 1436172 A	13 August 2003
		CN 1436172 C	15 March 2006
		CY 1108969 T1	02 July 2014
		DK 1300396 T3	06 April 2009
		EP 1300396 A1	09 April 2003
		EP 1300396 A4	15 June 2005
		EP 1300396 B1	14 January 2009
		EP 2053041 A2	29 April 2009
		EP 2053041 A3	29 July 2009
		EP 2177520 A1	21 April 2010
		ES 2320973 T3	01 June 2009
		FR 12C0074 I1	18 January 2013
		FR 12C0074 I2	16 August 2013
		HK 1056871 A1	05 March 2004
		HU 0303398 A2	01 March 2004
		HU 0303398 A3	29 March 2010
		HU 229553 B1	28 January 2014
		IL 152848 A	20 September 2007
		JP 2007-119486 A	17 May 2007
		JP 2012-207021 A	25 October 2012
		JP 3922368 B2	30 May 2007
		JP 5068069 B2	07 November 2012
		KR 10-0850728 B1	06 August 2008
		KR 10-0869271 B1	18 November 2008
		KR 10-0904011 B1	22 June 2009
		KR 10-2003-0012882 A	12 February 2003
		KR 10-2007-0094994 A	27 September 2007
		MX PA02012314 A	06 September 2004
		NL 300565 I1	18 January 2016
		NL 300565 I2	18 January 2016
		TW 200815402 A	01 April 2008
		TW I292757 B	21 January 2008
		TW I321565 B	11 March 2010
		US 2004-0023973 A1	05 February 2004
		US 2005-0245581 A1	03 November 2005
		US 2009-0275751 A1	05 November 2009
		US 6949571 B2	27 September 2005
		US 7563811 B2	21 July 2009
		US 7939549 B2	10 May 2011

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/KR2023/000648

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
				WO 01-96308 A1	20 December 2001
				ZA 200209270 B	31 August 2005
US	2016-0039759	A1	11 February 2016	None	
KR	10-2022-0029525	A	08 March 2022	None	

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC)) C07D 401/04(2006.01)i		
B. 조사된 분야 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) C07D 401/04(2006.01); B01J 19/00(2006.01); C07D 213/64(2006.01); C07D 401/14(2006.01) 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) & 키워드: 페람파넬(perampanel), 뇌전증(epilepsy), AMPA 수용체 길항제 (AMPA(α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid) receptor antagonist), 토실기(tosyl group)		
C. 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X A	KR 10-2007-0094995 A (에자이 알앤디 배너지먼트 가부시기가이샤) 2007.09.27 단락 [0118]-[0121]; 실시예 7	10 1-9,11-15
X	US 2016-0039759 A1 (CADILA HEALTHCARE LIMITED) 2016.02.11 청구항 1; 단락 [0019]-[0051]; 도식 2-4	10
A	KR 10-2022-0029525 A (이화여자대학교 산학협력단) 2022.03.08 청구항 1, 3	1-15
A	PARK, C. -H. 등, "Synthesis of trisubstituted pyridines via chemoselective suzuki-miyaura coupling of 3, 5- and 4, 6-dibromo-2-tosyloxypyridines", Advanced synthesis & catalysis, 2017, 제359권, 제1호, 페이지 107-119 전체 문헌	1-15
☒ 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 "D" 본 국제출원에서 출원인이 인용한 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 2023년10월13일(13.10.2023)		국제조사보고서 발송일 2023년10월16일(16.10.2023)
ISA/KR의 명칭 및 우편주소 대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 +82-42-481-8578		심사관 허주형 전화번호 +82-42-481-5373

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	ROESNER, S. 등, "Continuous-flow synthesis of biaryls by negishi cross-coupling of fluoro-and trifluoromethyl-substituted (hetero) arenes", Angewandte chemie international edition, 2016, 제55권, 제 35호, 페이지 10463-10467 전체 문헌	1-15
X	KWON, Y. -J. 등, "Pd-catalyzed ortho arylation of (hetero) aryl tosylates", In: 129th general meeting of the korean chemical society, 2022.04.15, 포스터 발표, ORGN.P-609 초록; application and control experiments, conclusion 섹션 * 위 문헌은 출원인이 신규성 상실의 예외로서 선언한 공지문헌임	1-15

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2007-0094995 A	2007/09/27	AT 420862 T	2009/01/15
		AU 2001-262723 B2	2005/05/12
		AU 2001-262723 C1	2006/05/11
		AU 6272301 A	2001/12/24
		BE 2013C003 I2	2020/08/20
		BR 0111596 A	2004/03/02
		BR PI0000596 B8	2021/05/25
		BR PI0111596 B1	2018/10/02
		BR PI0111596 B8	2022/07/26
		CA 2412172 A1	2002/12/06
		CA 2412172 C	2012/07/24
		CN 1436172 A	2003/08/13
		CN 1436172 C	2006/03/15
		CY 1108969 T1	2014/07/02
		DK 1300396 T3	2009/04/06
		EP 1300396 A1	2003/04/09
		EP 1300396 A4	2005/06/15
		EP 1300396 B1	2009/01/14
		EP 2053041 A2	2009/04/29
		EP 2053041 A3	2009/07/29
		EP 2177520 A1	2010/04/21
		ES 2320973 T3	2009/06/01
		FR 12C0074 I1	2013/01/18
		FR 12C0074 I2	2013/08/16
		HK 1056871 A1	2004/03/05
		HU 0303398 A2	2004/03/01
		HU 0303398 A3	2010/03/29
		HU 229553 B1	2014/01/28
		IL 152848 A	2007/09/20
		JP 2007-119486 A	2007/05/17
		JP 2012-207021 A	2012/10/25
		JP 3922368 B2	2007/05/30
		JP 5068069 B2	2012/11/07
		KR 10-0850728 B1	2008/08/06
		KR 10-0869271 B1	2008/11/18
		KR 10-0904011 B1	2009/06/22
		KR 10-2003-0012882 A	2003/02/12
		KR 10-2007-0094994 A	2007/09/27
		MX PA02012314 A	2004/09/06
		NL 300565 I1	2016/01/18
		NL 300565 I2	2016/01/18
		TW 200815402 A	2008/04/01
		TW I292757 B	2008/01/21
		TW I321565 B	2010/03/11
		US 2004-0023973 A1	2004/02/05
		US 2005-0245581 A1	2005/11/03
		US 2009-0275751 A1	2009/11/05
		US 6949571 B2	2005/09/27
		US 7563811 B2	2009/07/21
		US 7939549 B2	2011/05/10

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
		WO 01-96308 A1	2001/12/20
		ZA 200209270 B	2005/08/31
US 2016-0039759 A1	2016/02/11	없음	
KR 10-2022-0029525 A	2022/03/08	없음	