

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

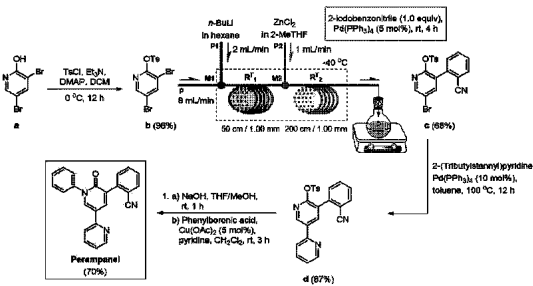
(11)公表番号
特表2025-517451
(P2025-517451A)

(43)公表日 令和7年6月5日(2025.6.5)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 213/64 (2006.01)	C 0 7 D 213/64	4 C 0 8 6
C 0 7 D 409/14 (2006.01)	C 0 7 D 409/14	4 G 1 6 9
A 6 1 K 31/444 (2006.01)	A 6 1 K 31/444	4 H 0 3 9
A 6 1 P 25/08 (2006.01)	A 6 1 P 25/08	
B 0 1 J 31/24 (2006.01)	B 0 1 J 31/24 Z	
審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全32頁) 最終頁に続く		
(21)出願番号 特願2024-568988(P2024-568988)	(71)出願人 518357128	
(86)(22)出願日 令和5年1月13日(2023.1.13)	イファ ユニバーシティーインダストリー	
(85)翻訳文提出日 令和6年11月20日(2024.11.20)	コラボレーション ファウンデーション	
(86)国際出願番号 PCT/KR2023/000648	EWHA UNIVERSITY – I	
(87)国際公開番号 WO2024/014637	NDUSTRY COLLABORAT	
(87)国際公開日 令和6年1月18日(2024.1.18)	ION FOUNDATION	
(31)優先権主張番号 10-2022-0085544	大韓民国 ソウル 03760、ソデムン	
(32)優先日 令和4年7月12日(2022.7.12)	ーグ、イファヨデーギル 52	
(33)優先権主張国・地域又は機関 韓国(KR)	52, Ewhayeodae-gil	
(81)指定国・地域 AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV	Seodaemun-gu Seoul 03760, Republic of Korea	
最終頁に続く	(74)代理人 100087398 弁理士 水野 勝文	
	(74)代理人 100128783	最終頁に続く

(54)【発明の名称】 連続フロー工程を含むペランパネル誘導体の製造方法

(57)【要約】
本願は、連続フロー工程を含むペランパネル誘導体の製造方法に関する。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(a) 下記化学式 1 で表される化合物をトシル基でプロテクティングして下記化学式 2 で表される化合物を収得すること；

(b) 下記化学式 2 で表される化合物及び R^1-Li を第 1 のマイクロチューブ反応器に供給し、反応させることで第 1 の中間生成物を収得し、

前記第 1 の中間生成物及び $ZnCl_2$ を第 2 のマイクロチューブ反応器に供給し、反応させることで第 2 の中間生成物を収得し、

前記第 2 の中間生成物及び R^2-X^2 を根岸反応させることで、下記化学式 3 で表される化合物を収得すること；

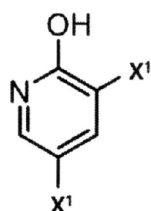
(c) 下記化学式 3 で表される化合物及び 2-(トリブチルスタンニル)ピリジンをスティル反応させることで、下記化学式 4 で表される化合物を収得すること；及び

(d) 下記化学式 4 で表される化合物をトシル基除去反応及びチャンーラム反応させることで、下記化学式 5 で表されるペランパネル誘導体を収得すること

を含む、ペランパネル誘導体の製造方法。

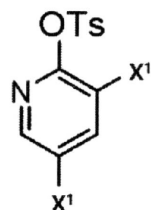
【化 1】

[化学式 1]



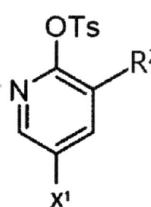
【化 2】

[化学式 2]



【化 3】

[化学式 3]



10

20

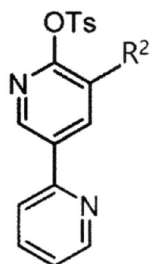
30

40

50

【化 4】

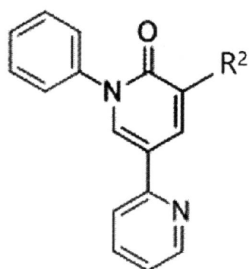
〔化学式 4〕



10

【化 5】

〔化学式 5〕



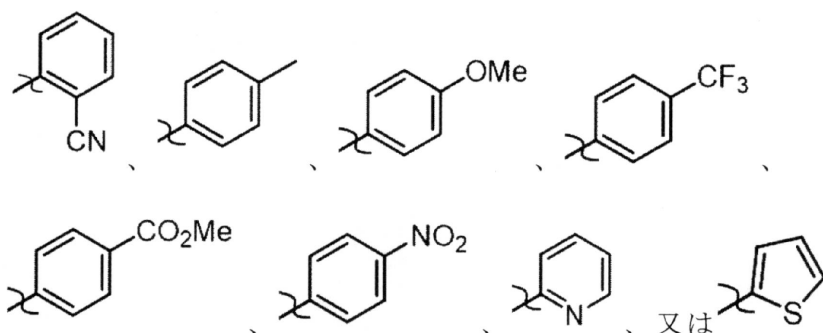
20

前記化学式 1 乃至前記化学式 5、前記 $R^1 - Li$ 、及び前記 $R^2 - X^2$ において、

前記 R^1 は、線状又は分枝状の C_{1-8} アルキル基であり、

前記 R^2 は、

【化 6】



30

であり、

前記 R^2 で表される置換基の波線は、連結部位を表すものであり、

前記 X^1 及び前記 X^2 は、それぞれ独立に、Br 又は I である。

40

【請求項 2】

前記 (b) において、

前記化学式 2 で表される化合物の供給流速は、 $7\text{ mL/分} \sim 9\text{ mL/分}$ であり、前記 $R^1 - Li$ の供給流速は、 $1\text{ mL/分} \sim 3\text{ mL/分}$ であり、前記 $ZnCl_2$ の供給流速は、 $0.5\text{ mL/分} \sim 1.5\text{ mL/分}$ である、請求項 1 に記載のペランパネル誘導体の製造方法。

【請求項 3】

前記第 1 のマイクロチューブ反応器の長さは、 $30\text{ cm} \sim 70\text{ cm}$ であり、内径は、 $0.5\text{ mm} \sim 2\text{ mm}$ である、請求項 1 に記載のペランパネル誘導体の製造方法。

【請求項 4】

50

前記第 2 のマイクロチューブ反応器の長さは、150 cm～250 cmであり、内径は、0.5 mm～2 mmである、請求項 1 に記載のペランパネル誘導体の製造方法。

【請求項 5】

前記第 1 のマイクロチューブ反応器及び前記第 2 のマイクロチューブ反応器における反応温度は、それぞれ独立に、 -50°C ～ -30°C である、請求項 1 に記載のペランパネル誘導体の製造方法。

【請求項 6】

前記根岸反応及び前記スティル反応は、それぞれ Pd 含有触媒下において行われる、請求項 1 に記載のペランパネル誘導体の製造方法。

【請求項 7】

前記スティル反応は、前記化学式 3 で表される化合物の第 5 炭素にピリジン化合物がカップリングされるものである、請求項 1 に記載のペランパネル誘導体の製造方法。

【請求項 8】

前記チャンーラム反応は、フェニルボロン酸及び酢酸銅 ($\text{Cu}(\text{OAc})_2$) 触媒下において行われる、請求項 1 に記載のペランパネル誘導体の製造方法。

【請求項 9】

前記ペランパネル誘導体の収率は、70%以上である、請求項 1 に記載のペランパネル誘導体の製造方法。

【請求項 10】

請求項 1 による方法で製造される、ペランパネル誘導体。

【請求項 11】

(I) 下記化学式 2 で表される化合物及び R^1-Li を第 1 のマイクロチューブ反応器に供給し、反応させることで第 1 の中間生成物を取得すること、及び

(II) 前記第 1 の中間生成物及び ZnCl_2 を第 2 のマイクロチューブ反応器に供給し、反応させることで第 2 の中間生成物を取得すること

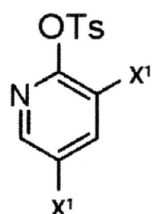
を含む連続フロー工程；及び

(III) 前記第 2 の中間生成物及び R^2-X^2 を根岸反応させることで、下記化学式 3 で表される化合物を取得すること

を含む、ピリジン化合物のアリール化方法。

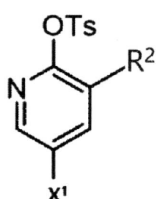
【化 7】

[化学式 2]



【化 8】

[化学式 3]

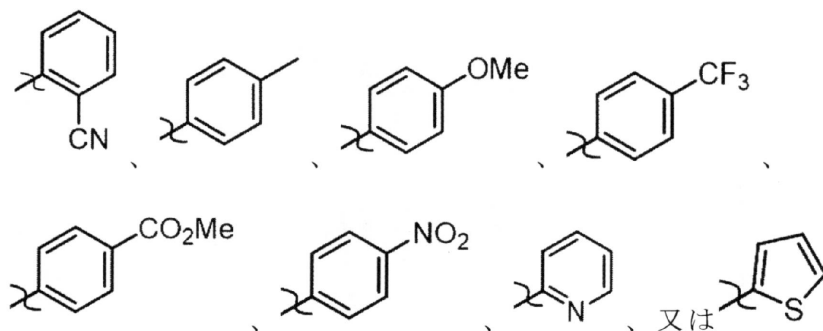


前記化学式 2、前記化学式 3、前記 R^1-Li 、及び前記 R^2-X^2 において、

前記 R^1 は、線状又は分枝状の C_{1-8} アルキル基であり、

前記 R^2 は、

【化 9】



10

であり、

前記 R^2 で表される置換基の波線は、連結部位を表すものであり、

前記 X^1 及び前記 X^2 は、それぞれ独立に、Br 又は I である。

【請求項 12】

前記 (I) において、前記化学式 2 で表される化合物の供給流速は、7 mL / 分 ~ 9 mL / 分であり、前記 $R^1 - Li$ の供給流速は、1 mL / 分 ~ 3 mL / 分であり、

前記 (II) において、前記 $ZnCl_2$ の供給流速は、0.5 mL / 分 ~ 1.5 mL / 分である、請求項 11 に記載のピリジン化合物のアリール化方法。

20

【請求項 13】

前記第 1 のマイクロチューブ反応器の長さは、30 cm ~ 70 cm であり、内径は、0.5 mm ~ 2 mm である、請求項 11 に記載のピリジン化合物のアリール化方法。

【請求項 14】

前記第 2 のマイクロチューブ反応器の長さは、150 cm ~ 250 cm であり、内径は、0.5 mm ~ 2 mm である、請求項 11 に記載のピリジン化合物のアリール化方法。

【請求項 15】

前記第 1 のマイクロチューブ反応器及び前記第 2 のマイクロチューブ反応器における反応温度は、それぞれ独立に、 $-50^\circ\text{C} \sim -30^\circ\text{C}$ である、請求項 11 に記載のピリジン化合物のアリール化方法。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本願は、連続フロー工程を含むペランパネル誘導体の製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

てんかんは、脳神経細胞が一時的な異常を起こし、過剰に興奮して一時的に脳機能が麻痺する疾患であって、意識消失、行動変化、身体部分あるいは全身に発作 (seizure) が繰り返して起こるなどの症状が現われる。交通事故のように頭部に衝撃を受けることでてんかんになることもあるが、てんかんの原因は非常に多様で、明確な原因なしに起こる場合もある。発作は神経に沿って起こるので、薬物によるてんかんの治療は、神経伝達を遮断して痙攣を抑制することを主な目的とする。

40

【0003】

ペランパネル (Peramp panel) は、市中で使用されているてんかん治療剤であって、神経の過興奮を抑制する AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid) 受容体拮抗剤である。ペランパネルは、AMPA 受容体に対する選択性が高く、NMDA (N-methyl-D-aspartate) 受容体ではなく AMPA 受容体のみを非可逆的に抑制することで他の副作用を低減することができ、グルタミン酸と競争的に AMPA 受容体を抑制するのではなく、非競争的に抑制することで、効果的に AMPA 受容体を抑制することが

50

できる。

【0004】

従来のペランパネルの合成方法は、バッチ（batch）式工程を利用するものであって、6ステップあるいは6ステップ以上のバッチ工程を経る。これは、工程ステップが多いため効率が悪いだけでなく、中間生成物の生成時に選択性が低下してしまうといった問題点がある。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【特許文献1】韓国公開特許第10-2022-0029525号公報

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本願は、連続フロー工程を含むペランパネル誘導体の製造方法を提供することを目的とする。

【0007】

しかし、本願が解決しようとする課題は、上記したような課題に限定されるものではなく、言及されていない他の課題は、以下の記載から通常の技術者にとって明確に理解できるはずである。

【課題を解決するための手段】

20

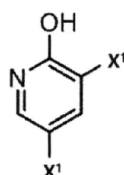
【0008】

本願の第1の側面は、（a）下記化学式1で表される化合物をトシル基でプロテクティングして下記化学式2で表される化合物を収得すること；（b）下記化学式2で表される化合物及び R^1-Li を第1のマイクロチューブ反応器に供給し、反応させることで第1の中間生成物を収得し、前記第1の中間生成物及び $ZnCl_2$ を第2のマイクロチューブ反応器に供給し、反応させることで第2の中間生成物を収得し、前記第2の中間生成物及び R^2-X^2 を根岸反応させることで、下記化学式3で表される化合物を収得すること；（c）下記化学式3で表される化合物及び2-（トリブチルスタンニル）ピリジンをステイル反応させることで、下記化学式4で表される化合物を収得すること；及び（d）下記化学式4で表される化合物をトシル基除去反応及びチャンーラム（Chan-Lam）反応させることで、下記化学式5で表されるペランパネル誘導体を収得することを含む、ペランパネル誘導体の製造方法を提供する。

30

【化1】

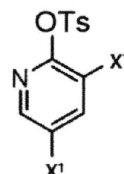
〔化学式1〕



40

【化2】

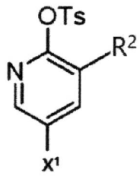
〔化学式2〕



50

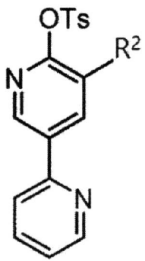
【化 3】

〔化学式 3〕



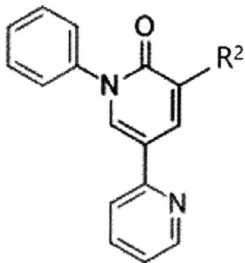
【化 4】

〔化学式 4〕



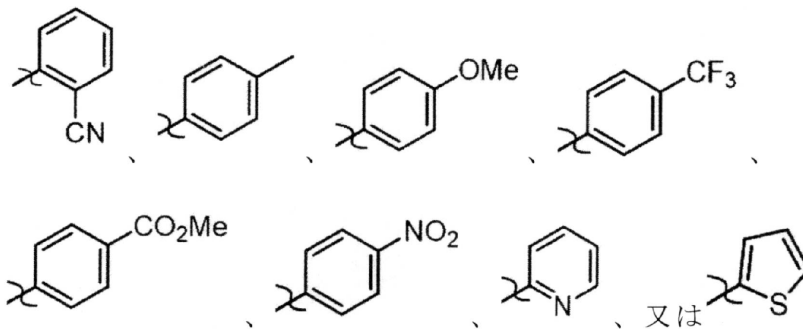
【化 5】

〔化学式 5〕



前記化学式 1 乃至化学式 5、 R^1-Li 、及び R^2-X^2 において、
 前記 R^1 は、線状又は分枝状の C_{1-8} アルキル基であり、
 前記 R^2 は、

【化 6】



であり、

前記 R^2 で表される置換基の波線は、連結部位を表すものであり、
 前記 X^1 及び X^2 は、それぞれ独立に、Br 又は I である。

【0009】

10

20

30

40

50

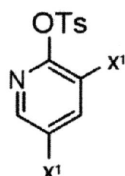
本願の第 2 の側面は、第 1 の側面による方法で製造されるペランパネル誘導体を提供する。

【0010】

本願の第 3 の側面は、(I) 下記化学式 2 で表される化合物及び R^1-Li を第 1 のマイクロチューブ反応器に供給し、反応させることで第 1 の中間生成物を取得すること、及び (II) 前記第 1 の中間生成物及び $ZnCl_2$ を第 2 のマイクロチューブ反応器に供給し、反応させることで第 2 の中間生成物を取得することを含む連続フロー工程；及び (III) 前記第 2 の中間生成物及び R^2-X^2 を根岸反応させることで、下記化学式 3 で表される化合物を取得することを含む、ピリジン化合物のアリール化方法を提供する。

【化 7】

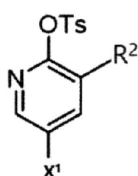
〔化学式 2〕



10

【化 8】

〔化学式 3〕

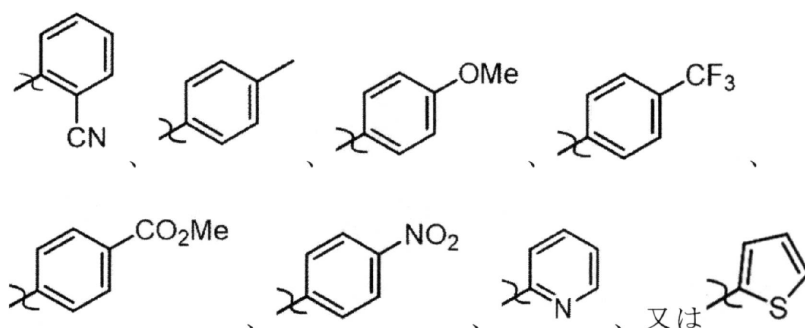


20

前記化学式 2、化学式 3、 R^1-Li 、及び R^2-X^2 において、
前記 R^1 は、線状又は分枝状の C_{1-8} アルキル基であり、
前記 R^2 は、

30

【化 9】



40

であり、

前記 R^2 で表される置換基の波線は、連結部位を表すものであり、前記 X^1 及び X^2 は、それぞれ独立に、Br 又は I である。

【発明の効果】

【0011】

本願の具現例に係るペランパネル誘導体の製造方法は、連続フロー工程を利用することにより、従来のペランパネル誘導体の製造方法と比べて工程ステップの数が減少し、中間生成物の生成時に選択度が向上する特徴がある。

【0012】

50

本願の具現例に係るペランパネル誘導体の製造方法は、高い収率でペランパネル誘導体を製造することができる。

【図面の簡単な説明】

【0013】

【図1】本願の一実施例において、ペランパネルの合成手続きを示すものである。

【図2】本願の一実施例において、化合物aから化合物bへの製造過程を示す反応式である。

【図3】本願の一実施例において、化合物bから化合物cへの製造過程及び連続フロー工程を示す反応式である。

【図4】本願の一実施例において、1-ヨード-4-メチルベンゼン又は1-ブロモ-4-メチルベンゼンを使用して合成した化合物cの誘導体の $^1\text{H-NMR}$ スペクトルである。

10

【図5】本願の一実施例において、1-ヨード-4-メトキシベンゼン又は1-ブロモ-4-メトキシベンゼンを使用して合成した化合物cの誘導体の $^1\text{H-NMR}$ スペクトルである。

【図6】本願の一実施例において、1-ヨード-4-トリフルオロメチルベンゼン又は1-ブロモ-4-トリフルオロメチルベンゼンを使用して合成した化合物cの誘導体の $^1\text{H-NMR}$ スペクトルである。

【図7】本願の一実施例において、メチル4-ヨード安息香酸又はメチル4-ブロモ安息香酸を使用して合成した化合物cの誘導体の $^1\text{H-NMR}$ スペクトルである。

20

【図8】本願の一実施例において、1-ヨード-4-ニトロベンゼン又は1-ブロモ-4-ニトロベンゼンを使用して合成した化合物cの誘導体の $^1\text{H-NMR}$ スペクトルである。

【図9】本願の一実施例において、2-ヨードピリジン又は2-ブロモピリジンを使用して合成した化合物cの誘導体の $^1\text{H-NMR}$ スペクトルである。

【図10】本願の一実施例において、2-ヨードチオフエン又は2-ブロモチオフエンを使用して合成した化合物cの誘導体の $^1\text{H-NMR}$ スペクトルである。

【図11】本願の一実施例において、化合物cから化合物dへの製造過程を示す反応式である。

【図12】本願の一実施例において、化合物dからペランパネルへの製造過程を示す反応式である。

30

【発明を実施するための形態】

【0014】

以下では、添付した図面を参照しながら、本発明の属する技術分野において通常の知識を有する者が容易に実施できるように本願の具現例及び実施例を詳しく説明する。ところが、本願は様々な異なる形態に具現されることができ、ここで説明する具現例及び実施例に限定されるものではない。そして、図面において、本発明を明確に説明するために、説明とは関係ない部分は省略しており、明細書全体に亘って類似した部分に対しては類似した図面符号を付けている。

【0015】

本願の明細書全体において、ある部分が他の部分と「連結」されているという場合、これは「直接的に連結」されている場合だけでなく、その中間に他の素子を挟んで「電氣的に連結」されている場合も含む。

【0016】

本願の明細書全体において、ある部材が他の部材の「上に」位置しているという場合、これは、ある部材が他の部材に接している場合だけでなく、両部材の間にまた他の部材が存在する場合も含む。

【0017】

本願の明細書全体において、ある部分がある構成要素を「含む」という場合、これは、特に反対の記載がない限り、他の構成要素を除くのではなく、他の構成要素をさらに含み

40

50

得ることを意味する。

【0018】

本明細書において使用される程度の用語「約」、「実質的に」などは、言及された意味に固有の製造及び物質許容誤差が提示される場合、その数値で、又はその数値に近接した意味として使用され、本願の理解を助けるために正確あるいは絶対的な数値が言及された開示内容を非良心的な侵害者が不当に利用することを防止するために使用される。

【0019】

本願の明細書全体において使用される程度の用語「～（する）ステップ」又は「～のステップ」は、「～のためのステップ」を意味するものではない。

【0020】

本願の明細書全体において、マーカッシュ形式の表現に含まれた「これらの組み合わせ（複数）」の用語は、マーカッシュ形式の表現に記載された構成要素からなる群より選択される1つ以上の混合又は組み合わせを意味するものであり、上記構成要素からなる群より選択される1つ以上を含むことを意味する。

【0021】

本願の明細書全体において、「A 及び／又は B」の記載は、「A 又は B、あるいは A 及び B」を意味する。

【0022】

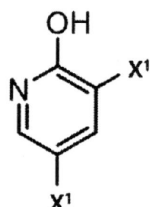
以下では、本願の具現例を詳しく説明するが、本願がこれに限定されるものではない。

【0023】

本願の第1の側面は、(a) 下記化学式1で表される化合物をトシル (tosyl; Ts) 基でプロテクティングして下記化学式2で表される化合物を収得すること；(b) 下記化学式2で表される化合物及び R^1-Li を第1のマイクロチューブ反応器に供給し、反応させることで第1の中間生成物を収得し、前記第1の中間生成物及び $ZnCl_2$ を第2のマイクロチューブ反応器に供給し、反応させることで第2の中間生成物を収得し、前記第2の中間生成物及び R^2-X^2 を根岸反応させることで、下記化学式3で表される化合物を収得すること；(c) 下記化学式3で表される化合物及び2-(トリブチルスタンニル)ピリジンを用いてスティール反応させることで、下記化学式4で表される化合物を収得すること；及び(d) 下記化学式4で表される化合物をトシル基除去反応及びチャンーラム反応させることで、下記化学式5で表されるペランパネル誘導体を収得することを含む、ペランパネル誘導体の製造方法を提供する。

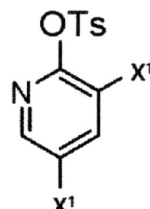
【化10】

[化学式1]



【化11】

[化学式2]



10

20

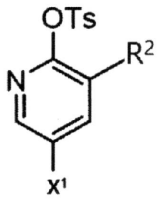
30

40

50

【化 1 2】

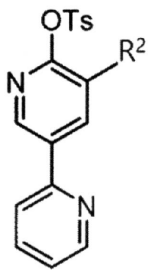
[化学式 3]



10

【化 1 3】

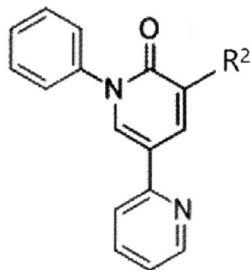
[化学式 4]



20

【化 1 4】

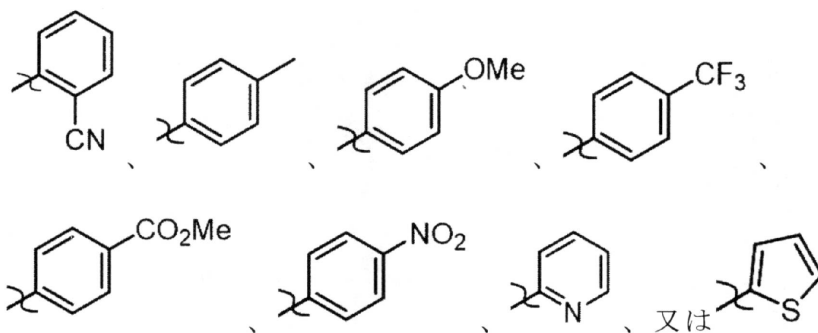
[化学式 5]



30

前記化学式 1 乃至化学式 5、 R^1-Li 、及び R^2-X^2 において、
 前記 R^1 は、線状又は分枝状の C_{1-8} アルキル基であり、
 前記 R^2 は、

【化 1 5】



40

であり、

前記 R^2 で表される置換基の波線は、連結部位を表すものであり、
 前記 X^1 及び X^2 は、それぞれ独立に、Br 又は I である。

50

【0024】

本願の一具現例において、前記(a)は、前記化学式1で表される化合物及びトシル基を含む化合物を触媒及び有機溶媒下において反応させるものであっても良い。本願の一具現例において、前記トシル基を含む化合物は、トシルクロリド(tosyl chloride)を含んでいても良いが、これに限定されるものではない。本願の一具現例において、一例として、前記(a)において、前記化学式1で表される化合物約1当量、4-ジメチルアミノピリジン(4-Dimethylaminopyridine; DMAP)約5mol%、トリエチルアミン(triethylamine; Et₃N)約2当量及びトシルクロリド(tosyl chloride; TsCl)約2当量を約0℃で約12時間反応させることで、前記化学式2で表される化合物を収得しても良い。

10

【0025】

本願の一具現例において、前記化学式2で表される化合物の収率は、約90%以上又は約95%以上であっても良い。

【0026】

本願の一具現例において、前記R¹-Liは、メチルリチウム、エチルリチウム、n-プロピルリチウム、iso-プロピルリチウム、n-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム、n-ペンチルリチウム、iso-ペンチルリチウム、sec-ペンチルリチウム、neo-ペンチルリチウム、3-ペンチルリチウム、sec-イソペンチルリチウム、n-ヘキシルリチウム、iso-ヘキシルリチウム、sec-ヘキシルリチウム、3-メチルペンチルリチウム、sec-ヘキシルリチウム、n-オクチルリチウム、及びこれらの異性体から選択される1つ以上を含んでいても良いが、これに限定されるものではない。

20

【0027】

本願の一具現例において、前記R²-X²は、2-ヨードベンゾニトリル、1-ヨード-4-メチルベンゼン、1-ヨード-4-メトキシベンゼン、1-ヨード-4-トリフルオロメチルベンゼン、メチル-4-ヨード安息香酸、1-ヨード-4-ニトロベンゼン、2-ヨードピリジン、2-ヨードチオフェン、2-ブロモベンゾニトリル、1-ブロモ-4-メチルベンゼン、1-ブロモ-4-メトキシベンゼン、1-ブロモ-4-トリフルオロメチルベンゼン、メチル-4-ブロモ安息香酸、1-ブロモ-4-ニトロベンゼン、2-ブロモピリジン、及び2-ブロモチオフェンから選択される1つ以上を含んでいても良いが、これに限定されるものではない。

30

【0028】

本願の一具現例において、前記(b)において、前記化学式2で表される化合物の供給流速は、約7mL/分～約9mL/分であり、前記R¹-Liの供給流速は、約1mL/分～約3mL/分であり、前記ZnCl₂の供給流速は、約0.5mL/分～約1.5mL/分であっても良い。本願の一具現例において、前記化学式2で表される化合物の供給流速は、約7mL/分～約9mL/分、約7mL/分～約8.5mL/分、約7.5mL/分～約9mL/分、又は約7.5mL/分～約8.5mL/分であっても良い。本願の一具現例において、前記R¹-Liの供給流速は、約1mL/分～約3mL/分、約1mL/分～約2.5mL/分、約1.5mL/分～約3mL/分、又は約1.5mL/分～約2.5mL/分であっても良い。本願の一具現例において、前記ZnCl₂の供給流速は、約0.5mL/分～約1.5mL/分であっても良い。本願の一具現例において、前記(b)において、前記化学式2で表される化合物の供給流速は、約8mL/分であり、前記R¹-Liの供給流速は、約2mL/分であり、前記ZnCl₂の供給流速は、約1mL/分であることが最も好ましい。

40

【0029】

本願の一具現例において、前記第1のマイクロチューブ反応器の長さは、約30cm～約70cmであり、内径は、約0.5mm～約2mmであっても良い。本願の一具現例において、前記第1のマイクロチューブ反応器の長さは、約30cm～約70cm、約30cm～約60cm、約40cm～約70cm、又は約40cm～約60cmであっても良

50

く、前記第1のマイクロチューブ反応器の内径は、約0.5mm～約2mm又は約0.5mm～約1.5mmであっても良い。本願の一具現例において、前記第1のマイクロチューブ反応器の長さは、約50cmであり、内径は、約1mmであることが最も好ましい。

【0030】

本願の一具現例において、前記第2のマイクロチューブ反応器の長さは、約150cm～約250cmであり、内径は、約0.5mm～約2mmであっても良い。本願の一具現例において、前記第2のマイクロチューブ反応器の長さは、約150cm～約250cm、約150cm～約240cm、約150cm～約230cm、約150cm～約220cm、約150cm～約210cm、約160cm～約250cm、約160cm～約240cm、約160cm～約230cm、約160cm～約220cm、約160cm～約210cm、約170cm～約250cm、約170cm～約240cm、約170cm～約230cm、約170cm～約220cm、約170cm～約210cm、約180cm～約250cm、約180cm～約240cm、約180cm～約230cm、約180cm～約220cm、約180cm～約210cm、約190cm～約250cm、約190cm～約240cm、約190cm～約230cm、約190cm～約220cm、又は約190cm～約210cmであっても良く、前記第2のマイクロチューブ反応器の内径は、約0.5mm～約2mm又は約0.5mm～約1.5mmであっても良い。本願の一具現例において、前記第2のマイクロチューブ反応器の長さは、約200cmであり、内径は、約1mmであることが最も好ましい。

10

【0031】

本願の一具現例において、前記第1のマイクロチューブ反応器及び前記第2のマイクロチューブ反応器における反応温度は、それぞれ独立に、約-50℃～約-30℃であっても良い。本願の一具現例において、前記第1のマイクロチューブ反応器及び前記第2のマイクロチューブ反応器における反応温度は、それぞれ独立に、約-50℃～約-30℃、約-50℃～約-35℃、約-45℃～約-30℃、又は約-45℃～約-35℃であっても良い。本願の一具現例において、前記第1のマイクロチューブ反応器及び前記第2のマイクロチューブ反応器における反応温度は、それぞれ約-40℃であることが最も好ましい。

20

【0032】

本願の一具現例において、前記(b)において、前記化学式2で表される化合物がトシル基でプロテクティングされることで選択度が向上し、前記第1のマイクロチューブ反応器で R^1-Li と反応して前記化学式2で表される化合物の第3炭素にLiがカップリングされた前記第1の中間生成物を収得しても良い。本願の一具現例において、前記第2のマイクロチューブ反応器で前記第1の中間生成物及び $ZnCl_2$ が反応し、LiがZnに交換される金属交換反応が発生することで前記第2の中間生成物を収得しても良い。

30

【0033】

本願の一具現例において、前記第2の中間生成物及び R^2-X^2 をパラジウム(Pd)含有触媒下において常温で約4時間根岸反応させることで、前記化学式3で表される化合物を収得しても良い。本願の一具現例において、前記化学式3で表される化合物の収率は、約60%以上又は約65%以上であっても良い。

40

【0034】

本願の一具現例において、前記(c)は、前記化学式3で表される化合物及びピリジン化合物をPd含有触媒及び有機溶媒下において反応させるものであっても良い。本願の一具現例において、前記ピリジン化合物は、2-トリブチルスタンニルピリジン(2-(tributylstannyl)pyridine)であっても良いが、これに限定されるものではない。

【0035】

本願の一具現例において、一例として、前記(c)において、前記化学式3で表される化合物約1当量、2-トリブチルスタンニルピリジン(2-(tributylstannyl)pyridine)約2当量、 $Pd(PPh_3)_4$ 約10mol%及びトルエン

50

約 0.15 M を約 100 °C で約 12 時間スティル反応させることで、前記化学式 4 で表される化合物を収得しても良い。

【0036】

本願の一具現例において、前記化学式 4 で表される化合物の収率は、約 80 % 以上又は約 85 % 以上であっても良い。

【0037】

本願の一具現例において、前記根岸反応及び前記スティル反応は、それぞれ Pd 含有触媒下において行われても良い。

【0038】

本願の一具現例において、前記 Pd 含有触媒は、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（Pd（PPh₃）₄）、パラジウムアセテート（Pd（OAc）₂）、（2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル）[2-（2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル）]パラジウム（II）メタンスルホナート（（2-Dicyclohexylphosphino-2', 4', 6'-triisopropyl-1, 1'-biphenyl）[2-（2'-amino-1, 1'-biphenyl）] palladium（II）methanesulfonate, XPhos Pd G3）、及び 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジメトキシビフェニル（2-Dicyclohexylphosphino-2', 6'-dimethoxybiphenyl, SPhos）から選択される 1 つ以上を含んでいても良いが、これに限定されるものではない。

【0039】

本願の一具現例において、前記スティル反応は、前記化学式 3 で表される化合物の第 5 炭素にピリジン化合物がカップリングされるものであっても良い。

【0040】

本願の一具現例において、一例として、前記（d）において、前記化学式 4 で表される化合物約 1 当量をテトラヒドロフラン（tetrahydrofuran；THF）及びメタノールがそれぞれ 1：1 の割合で混合された約 0.1 M の溶媒（THF／MeOH）に溶解し、前記混合物を常温で攪拌しながら約 1 N の水酸化ナトリウム約 2 当量を入れて約 1 時間反応させることで、トシル基を除去しても良い。本願の一具現例において、前記混合物にジクロロメタン（dichloromethane）溶媒約 0.1 M、フェニルボロン酸（phenylboronic acid）約 1.3 当量、酢酸銅（Cu（OAc）₂）約 5 mol %、及びピリジン約 2 当量を添加し、常温で約 3 時間攪拌してチャンネルラム反応させることで、前記化学式 5 で表されるペランパネル誘導体を収得しても良い。

【0041】

本願の一具現例において、前記チャンネルラム反応は、フェニルボロン酸及び酢酸銅（Cu（OAc）₂）触媒下において行われても良い。

【0042】

本願の一具現例において、前記ペランパネル誘導体の収率は、約 70 % 以上であっても良い。本願の一具現例において、前記ペランパネル誘導体の収率は、約 70 % 以上、約 80 % 以上、又は約 90 % 以上であっても良い。

【0043】

本願の第 2 の側面は、第 1 の側面による方法で製造されるペランパネル誘導体を提供する。

【0044】

本願の第 1 の側面と重複する部分については詳細な説明を省略しているが、本願の第 1 の側面について説明した内容は、本願の第 2 の側面でその説明が省略されているとしても同様に適用され得る。

【0045】

本願の第 3 の側面は、（I）下記化学式 2 で表される化合物及び R¹-Li を第 1 のマ

10

20

30

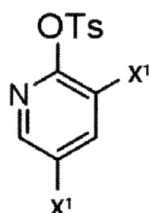
40

50

マイクロチューブ反応器に供給し、反応させることで第 1 の中間生成物を取得すること、及び (I I) 前記第 1 の中間生成物及び $ZnCl_2$ を第 2 のマイクロチューブ反応器に供給し、反応させることで第 2 の中間生成物を取得することを含む連続フロー工程；及び (I I I) 前記第 2 の中間生成物及び R^2-X^2 を根岸反応させることで、下記化学式 3 で表される化合物を取得することを含む、ピリジン化合物のアリール化方法を提供する。

【化 1 6】

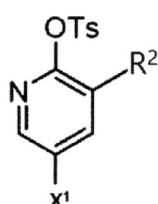
〔化学式 2〕



10

【化 1 7】

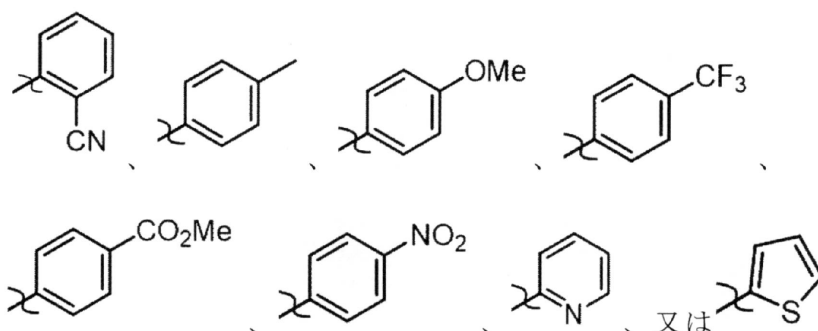
〔化学式 3〕



20

前記化学式 2 及び化学式 3、 R^1-Li 、及び R^2-X^2 において、
前記 R^1 は、線状又は分枝状の C_{1-8} アルキル基であり、
前記 R^2 は、

【化 1 8】



30

であり、

前記 R^2 で表される置換基の波線は、連結部位を表すものであり、

前記 X^1 及び前記 X^2 は、それぞれ独立に、Br 又は I である。

40

【0046】

本願の第 1 の側面及び第 2 の側面と重複する部分については詳細な説明を省略しているが、本願の第 1 の側面及び第 2 の側面について説明した内容は、本願の第 3 の側面でその説明が省略されているとしても同様に適用され得る。

【0047】

本願の一具現例において、前記 (I) において、前記化学式 2 で表される化合物の供給流速は、約 7 mL/分 ～約 9 mL/分 であり、前記 R^1-Li の供給流速は、約 1 mL/分 ～約 3 mL/分 であり、前記 (I I) において、前記 $ZnCl_2$ の供給流速は、約 0 .

50

5 mL / 分～約 1.5 mL / 分であっても良い。本願の一具現例において、前記 (I) において、前記化学式 2 で表される化合物の供給流速は、約 7 mL / 分～約 9 mL / 分、約 7 mL / 分～約 8.5 mL / 分、約 7.5 mL / 分～約 9 mL / 分、又は約 7.5 mL / 分～約 8.5 mL / 分であっても良く、前記 R^1-Li の供給流速は、約 1 mL / 分～約 3 mL / 分、約 1 mL / 分～約 2.5 mL / 分、約 1.5 mL / 分～約 3 mL / 分、又は約 1.5 mL / 分～約 2.5 mL / 分であっても良い。本願の一具現例において、前記 (II) において、前記 $ZnCl_2$ の供給流速は、約 0.5 mL / 分～約 1.5 mL / 分であっても良い。本願の一具現例において、前記 (I) において、前記化学式 2 で表される化合物の供給流速は、約 8 mL / 分であり、前記 R^1-Li の供給流速は、約 2 mL / 分であり、前記 (II) において、前記 $ZnCl_2$ の供給流速は、約 1 mL / 分であることが最も好ましい。

10

【0048】

本願の一具現例において、前記第 1 のマイクロチューブ反応器の長さは、約 30 cm～約 70 cm であり、内径は、約 0.5 mm～約 2 mm であっても良い。本願の一具現例において、前記第 1 のマイクロチューブ反応器の長さは、約 30 cm～約 70 cm、約 30 cm～約 60 cm、約 40 cm～約 70 cm、又は約 40 cm～約 60 cm であっても良く、前記第 1 のマイクロチューブ反応器の内径は、約 0.5 mm～約 2 mm 又は約 0.5 mm～約 1.5 mm であっても良い。本願の一具現例において、前記第 1 のマイクロチューブ反応器の長さは、約 50 cm であり、内径は、約 1 mm であることが最も好ましい。

【0049】

20

本願の一具現例において、前記第 2 のマイクロチューブ反応器の長さは、約 150 cm～約 250 cm であり、内径は、約 0.5 mm～約 2 mm であっても良い。本願の一具現例において、前記第 2 のマイクロチューブ反応器の長さは、約 150 cm～約 250 cm、約 150 cm～約 240 cm、約 150 cm～約 230 cm、約 150 cm～約 220 cm、約 150 cm～約 210 cm、約 160 cm～約 250 cm、約 160 cm～約 240 cm、約 160 cm～約 230 cm、約 160 cm～約 220 cm、約 160 cm～約 210 cm、約 170 cm～約 250 cm、約 170 cm～約 240 cm、約 170 cm～約 230 cm、約 170 cm～約 220 cm、約 170 cm～約 210 cm、約 180 cm～約 250 cm、約 180 cm～約 240 cm、約 180 cm～約 230 cm、約 180 cm～約 220 cm、約 180 cm～約 210 cm、約 190 cm～約 250 cm、約 190 cm～約 240 cm、約 190 cm～約 230 cm、約 190 cm～約 220 cm、又は約 190 cm～約 210 cm であっても良く、前記第 2 のマイクロチューブ反応器の内径は、約 0.5 mm～約 2 mm 又は約 0.5 mm～約 1.5 mm であっても良い。本願の一具現例において、前記第 2 のマイクロチューブ反応器の長さは、約 200 cm であり、内径は、約 1 mm であることが最も好ましい。

30

【0050】

本願の一具現例において、前記第 1 のマイクロチューブ反応器及び前記第 2 のマイクロチューブ反応器における反応温度は、それぞれ独立に、約 -50°C ～約 -30°C であっても良い。本願の一具現例において、前記第 1 のマイクロチューブ反応器及び前記第 2 のマイクロチューブ反応器における反応温度は、それぞれ独立に、約 -50°C ～約 -30°C 、約 -50°C ～約 -35°C 、約 -45°C ～約 -30°C 、又は約 -45°C ～約 -35°C であっても良い。

40

【実施例】

【0051】

以下、本願について実施例を参照しながらより具体的に説明するが、下記実施例は本願の理解を助けるために例示するだけであり、本願の内容が下記実施例に限定されるものではない。

【0052】

[実施例]

1. ペランパネル合成スキーム (Perampanel synthesis sch

50

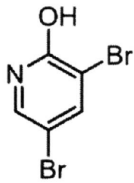
e me) (図 1)

ペランパネルの合成は 4 ステップにて行った。ピリジン出発物質 (下記化合物 a) にトシル (tosyl, Ts) 基を導入してプロテクティング (protecting) されたピリジン (下記化合物 b) を製造した。その後、化合物 b を連続フロー工程システムを利用して選択的リチウム化反応及び亜鉛化反応させ、これを根岸反応させることで下記化合物 c を収得した。その後、化合物 c のスティル反応を通じて第 5 炭素にカップリング反応を進行させることで下記化合物 d を収得した。最後に、化合物 d のトシル基除去反応及びチャンーラム (Chan-Lam) カップリング反応を引き続き進行させることで、最終生成物であるペランパネル (下記化合物 e) を収得した。

【0053】

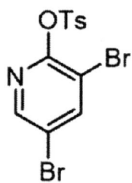
【化 19】

[化合物 a]



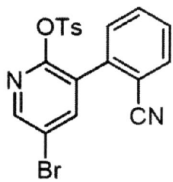
【化 20】

[化合物 b]



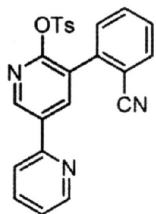
【化 21】

[化合物 c]



【化 22】

[化合物 d]



10

20

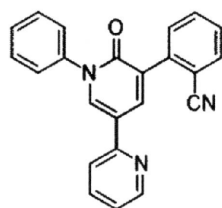
30

40

50

【化 2 3】

[化合物 e]



10

【0054】

2. ペランパネル合成法

1) 化合物 b の合成 (図 2)

前記化合物 a (3, 5-ジブロモピリジン-2-オール (3, 5-dibromopyridin-2-ol)) 1 当量、トシルクロリド (tosyl chloride; TscL) 1.2 当量及び 4-ジメチルアミノピリジン (4-Dimethylamino pyridine; DMAP) 5 mol% を丸底フラスコの中に入れ、0.23 M のジクロロメタン (dichloromethane; DCM) 溶媒を添加した。0℃で前記混合物を攪拌しながらトリエチルアミン (triethylamine; Et₃N) 2 当量を前記混合物に徐々に滴加した。0℃で 12 時間反応を進行させた後、蒸留水と共に有機溶媒層のみを抽出し、硫酸マグネシウム (magnesium sulfate) で水を除去してから低い圧力で溶媒を除去した。その後、カラムクロマトグラフィを行うことで、前記化合物 b を 96% の収率で取得した。

20

【0055】

2) 化合物 c の合成 (連続フロー工程) (図 3)

2つの T 字型マイクロミキサー (M1 及び M2) ; 2つのマイクロチューブ反応器 (R^T₁ 及び R^T₂) ; 及び 3つのチューブ (P、P1 及び P2) (P、P1 及び P2 は、それぞれ内径 (Ψ) = 1000 μm、長さ (L) = 50 cm である) を図 3 に表示された通りに組立てることで連続フロー工程システムを完成した。前記化合物 b (2-メチルテトラヒドロフランに 0.2 M) (流速: 8.0 mL/min) 及び n-ブチルリチウム (n-BuLi) (ヘキサンに 0.808 M) (流速: 2.0 mL/min) をシリンジポンプを利用して M1 (Ψ = 250 μm) に導入し、R^T₁ (Ψ = 1000 μm、L = 50 cm) を通過した。その後、R^T₁ を通過した混合物は、M2 (Ψ = 250 μm) において塩化亜鉛 (ZnCl₂) (2-メチルテトラヒドロフランに 1.28 M) (流速: 1.0 mL/min) 溶液と混合された後、R^T₂ (Ψ = 1000 μm、L = 200 cm) を通過した。R^T₂ で正常状態に到達した混合物を 2-ヨードベンゾニトリル (2-iodobenzonitrile) 1 当量及びテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (Pd(PPh₃)₄) 5 mol% が入ったフラスコに 20 秒間収集し、室温で 4 時間攪拌することで反応を進行させた。反応終了の後、低い圧力で溶媒を除去し、カラムクロマトグラフィを行うことで、前記化合物 c を 68% の収率で取得した。このとき、収率は、2-ヨードベンゾニトリルの反応量を基準として計算した。

30

40

【0056】

2-1) 化合物 c の誘導体の合成 1

R^T₂ で正常状態に到達した混合物と 1-ヨード-4-メチルベンゼン又は 1-ブロモ-4-メチルベンゼンを 3 時間攪拌したことを除いては、前記 2) と同じ方法で連続フロー工程を行っており、81% の収率で化合物 c の誘導体を取得した。このとき、収率は、1-ヨード-4-メチルベンゼン又は 1-ブロモ-4-メチルベンゼンの反応量を基準として計算しており、取得した誘導体の ¹H-NMR スペクトルは、図 4 にて示した。

【0057】

2-2) 化合物 c の誘導体の合成 2

50

R^T_2 で正常状態に到達した混合物と1-ヨード-4-メトキシベンゼン又は1-ブロモ-4-メトキシベンゼンを3時間攪拌したことを除いては、前記2)と同じ方法で連続フロー工程を行っており、92%の収率で化合物cの誘導体を収得した。このとき、収率は、1-ヨード-4-メトキシベンゼン又は1-ブロモ-4-メトキシベンゼンの反応量を基準として計算しており、収得した誘導体の ^1H-NMR スペクトルは、図5にて示した。

【0058】

2-3) 化合物cの誘導体の合成3

R^T_2 で正常状態に到達した混合物と1-ヨード-4-トリフルオロメチルベンゼン又は1-ブロモ-4-トリフルオロメチルベンゼンを4時間攪拌したことを除いては、前記2)と同じ方法で連続フロー工程を行っており、75%の収率で化合物cの誘導体を収得した。このとき、収率は、1-ヨード-4-トリフルオロメチルベンゼン又は1-ブロモ-4-トリフルオロメチルベンゼンの反応量を基準として計算しており、収得した誘導体の ^1H-NMR スペクトルは、図6にて示した。

10

【0059】

2-4) 化合物cの誘導体の合成4

R^T_2 で正常状態に到達した混合物とメチル4-ヨード安息香酸又はメチル4-ブロモ安息香酸を3時間攪拌したことを除いては、前記2)と同じ方法で連続フロー工程を行っており、91%の収率で化合物cの誘導体を収得した。このとき、収率は、メチル-4-ヨード安息香酸又はメチル4-ブロモ安息香酸の反応量を基準として計算しており、収得した誘導体の ^1H-NMR スペクトルは、図7にて示した。

20

【0060】

2-5) 化合物cの誘導体の合成5

R^T_2 で正常状態に到達した混合物と1-ヨード-4-ニトロベンゼン又は1-ブロモ-4-ニトロベンゼンを3時間攪拌したことを除いては、前記2)と同じ方法で連続フロー工程を行っており、81%の収率で化合物cの誘導体を収得した。このとき、収率は、1-ヨード-4-ニトロベンゼン又は1-ブロモ-4-ニトロベンゼンの反応量を基準として計算しており、収得した誘導体の ^1H-NMR スペクトルは、図8にて示した。

【0061】

2-6) 化合物cの誘導体の合成6

R^T_2 で正常状態に到達した混合物と2-ヨードピリジン又は2-ブロモピリジンを5時間攪拌したことを除いては、前記2)と同じ方法で連続フロー工程を行っており、95%の収率で化合物cの誘導体を収得した。このとき、収率は、2-ヨードピリジン又は2-ブロモピリジンの反応量を基準として計算しており、収得した誘導体の ^1H-NMR スペクトルは、図9にて示した。

30

【0062】

2-7) 化合物cの誘導体の合成7

R^T_2 で正常状態に到達した混合物と2-ヨードチオフェン又は2-ブロモチオフェンを5時間攪拌したことを除いては、前記2)と同じ方法で連続フロー工程を行っており、91%の収率で化合物cの誘導体を収得した。このとき、収率は、2-ヨードチオフェン又は2-ブロモチオフェンの反応量を基準として計算しており、収得した誘導体の ^1H-NMR スペクトルは、図10にて示した。

40

【0063】

3) 化合物dの合成 (図11)

前記化合物c 1当量、2-トリブチルスチルピリジン (2-(tributylstanny)pyridine) 2当量及び触媒として $Pd(PPh_3)_4$ 10mol%を丸底フラスコの中に入れた後、0.15Mのトルエン溶媒を添加した。100℃で前記混合物を攪拌しながら12時間反応を進行させた。反応結果物をセライト (celite) でフィルタリングした後、低い圧力で溶媒を除去した。その後、カラムクロマトグラフィを行うことで、前記化合物dを87%の収率で収得した。

50

【0064】

4) ペランパネルの合成 (図12)

丸底フラスコの中に前記化合物dの1当量をテトラヒドロフラン (tetrahydrofuran; THF) 及びメタノールがそれぞれ1:1の割合で混合された0.1Mの溶媒 (THF/MeOH) に溶解した。前記混合物を常温で攪拌しながら前記混合物に1Nの水酸化ナトリウム (NaOH) を2当量添加し、1時間反応させた。酸-塩基 (acid-base) 抽出によりpH紙で中和させた後、有機溶媒層のみを抽出し、硫酸マグネシウムで水を除去してから低い圧力で溶媒を除去した。その後、ジクロロメタン (dichloromethane) 溶媒0.1M、フェニルボロン酸 (phenylboronic acid) 1.3当量、酢酸銅 ($\text{Cu}(\text{OAc})_2$) 5mol%、及びピリジン2当量を添加し、常温で3時間前記混合物を攪拌しながら反応を進行させた。飽和状態の炭酸水素ナトリウム (NaHCO_3 (sat.)) 及びエチレンジアミン四酢酸 (ethylene-diamine-tetraacetic acid; EDTA) を使用して有機溶媒層のみを抽出し、硫酸マグネシウムで水を除去してから低い圧力で溶媒を除去した。その後、カラムクロマトグラフィを行うことで、最終生成物であるペランパネルを70%の収率で収得した。

10

【0065】

上述した本願の説明は例示のためのものであり、本願の属する技術分野において通常の知識を有する者であれば、本願の技術的思想や必須の特徴を変更せずに他の具体的な形態に容易に変形可能であるということを理解できるはずである。それゆえ、上記した実施例は全ての面において例示的なものであり、限定的なものではないと理解すべきである。例えば、単一型で説明されている各構成要素は分散して実施されても良く、同様に、分散したものと説明されている構成要素も結合された形態で実施されても良い。

20

【0066】

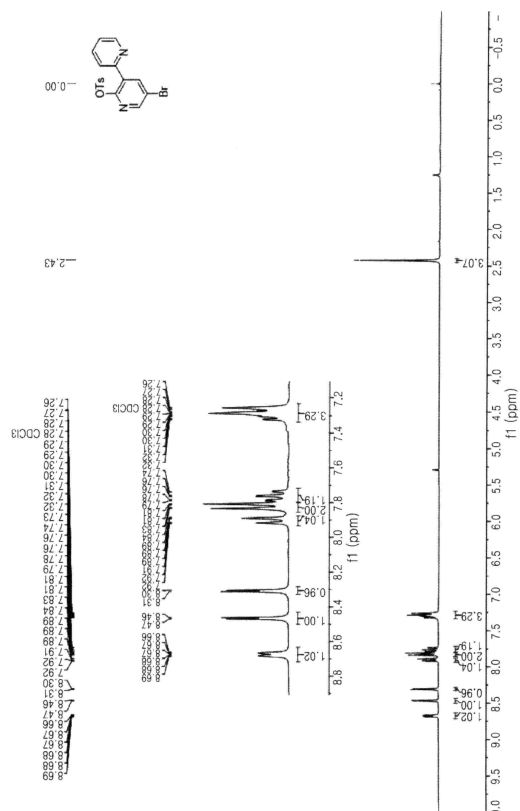
本願の範囲は、上記詳細な説明よりは後述する特許請求の範囲によって示され、特許請求の範囲の意味及び範囲、並びにその均等概念から導出される全ての変更又は変形された形態が本願の範囲に含まれると解釈されなければならない。

30

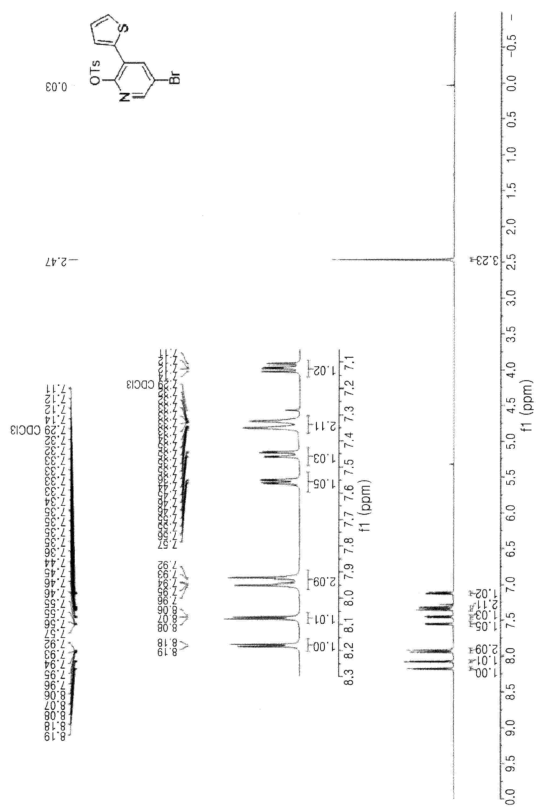
40

50

【図 9】



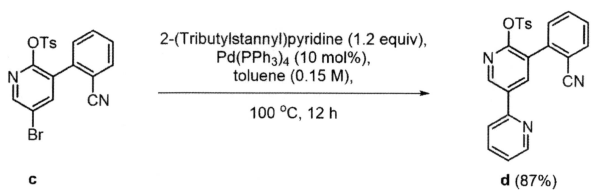
【図 10】



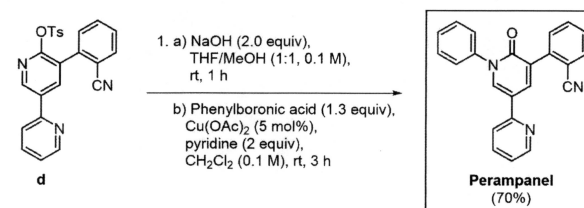
10

20

【図 11】



【図 12】



30

40

50

【国際調査報告】

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: 페람 파넬(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.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

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. <i>Angewandte chemie international edition</i> . 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

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2022)

10

20

30

40

50

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			

10

20

30

40

50

국제조사보고서

국제출원번호

PCT/KR2023/000648

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)) eCOMPASS(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 알멘트디 베니지먼트 가부시키가이샤) 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 "I" 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

서식 PCT/ISA/210 (두 번째 용지) (2022년 7월)

10

20

30

40

50

국제조사보고서

국제출원번호
PCT/KR2023/000648

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

서식 PCT/ISA/210 (두 번째 용지) (2022년 7월)

국제조사보고서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호

PCT/KR2023/000648

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

서식 PCT/ISA/210 (대응특허 추가용지) (2022년 7월)

10

20

30

40

50

국제조사보고서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호
PCT/KR2023/000648

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	

서식 PCT/ISA/210 (대응특허 추가용지) (2022년 7월)

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

C 0 7 B 61/00 (2006.01)

C 0 7 B 61/00 3 0 0

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),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

特許法第30条第2項適用申請有り 2022年4月13日～同年4月15日 (公開日: 4月15日)、129th General Meeting of the Korean Chemical Society、IC C J E J U (済州国際コンベンションセンター)

弁理士 井出 真

(74)代理人 100128473

弁理士 須澤 洋

(74)代理人 100160886

弁理士 久松 洋輔

(74)代理人 100192603

弁理士 網盛 俊

(72)発明者 キム, ウォン - ソク

大韓民国 ソウル 02723, ソンブク - ク, キルム - ロ, 118, 415 - 1403, (キルム - ドン, キルム ニュータウン)

(72)発明者 ジュ, ウ - ネ

大韓民国 チョルラプク - ト 54144, クンサン - シ, ウィリョウォン - ロ, 136, 101 - 902, (ナウン - ドン, デウ アpartment)

(72)発明者 クォン, ヨン - ジュ

大韓民国 ソウル 07445, ヨンドウンポ - グ, シフン - デロ, 589 - 8, 201 - 602, (テリム - ドン, シンテルム エックスアイ)

F ターム (参考) 4C086 AA04 BC17 GA08 MA01 MA04 NA20 ZA06

4G169 AA06 BA27A BA27B BC31A BC31B BC72A BC72B BE08A BE08B BE26B

CB25 DA02

4H039 CA42 CD20 CD90