(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0008565
(43) 공개일자 2024년01월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/04 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 401/04 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-0085544
(22) 출원일자 2022년07월12일
심사청구일자 2022년07월12일

(71) 출원인
이화여자대학교 산학협력단
서울특별시 서대문구 이화여대길 52 (대현동, 이화여자대학교)
(72) 발명자
김원석
서울특별시 성북구 길음로 118, 415동 1403호 (길음동, 길음뉴타운)
주은혜
전라북도 군산시 의료원로 136, 101동 902호 (나운동, 대우아파트)
권용주
서울특별시 영등포구 시흥대로 589-8, 201동 602호 (대림동, 신대림자이)
(74) 대리인
특허법인엠에이피에스

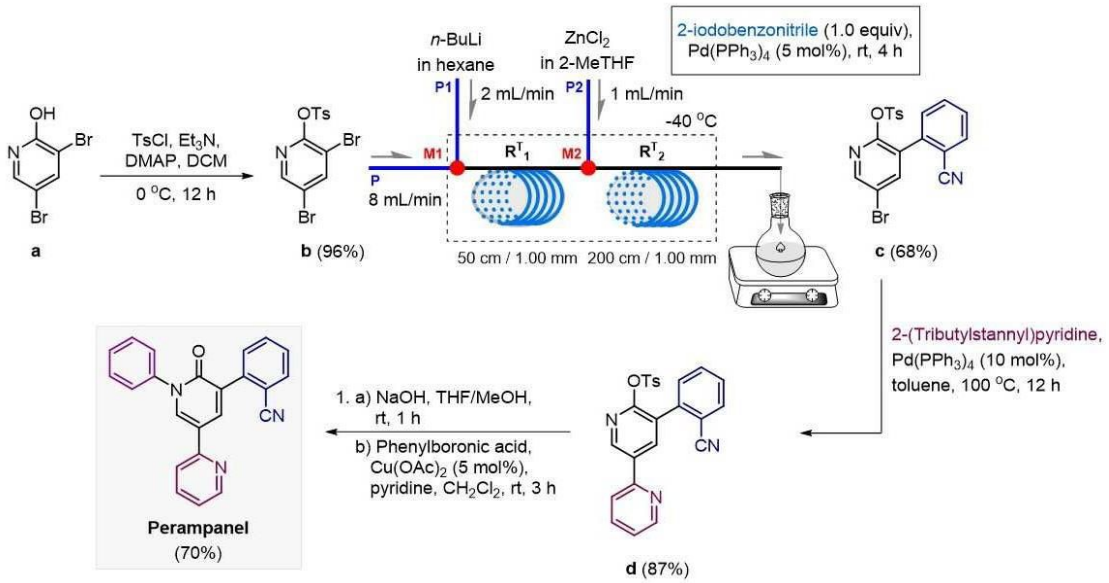
전체 청구항 수 : 총 15 항

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

(57) 요 약

본원은 연속 흐름 공정을 포함하는 페람파넬 유도체의 제조 방법에 관한 것이다.

대 표 도



이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 1345347440
과제번호 2021R1A6A1A10039823
부처명 교육부
과제관리(전문)기관명 한국연구재단
연구사업명 이공학학술연구기반구축(R&D)
연구과제명 기초과학연구소
기 여 율 3/10
과제수행기관명 이화여자대학교
연구기간 2022.03.01 ~ 2023.02.28
이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 1711154738
과제번호 2019M1A2A2072417
부처명 과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명 한국연구재단
연구사업명 기후변화대응기술개발(R&D)
연구과제명 도시 생활구조물 CIGS 태양전지용 고효율 고색순도 컬러링 원천기술 개발
기 여 율 3/10
과제수행기관명 이화여자대학교
연구기간 2022.01.01 ~ 2022.12.31
이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 1345353605
과제번호 2022R1I1A1A01071676
부처명 교육부
과제관리(전문)기관명 한국연구재단
연구사업명 이공학학술연구기반구축
연구과제명 고활성 중간체를 활용한 위치선택적 반응에서의 배치/플로우 통합형 합성법 개발 및 응용 연구
기 여 율 4/10
과제수행기관명 이화여자대학교
연구기간 2022.06.01 ~ 2023.02.28

명 세 서

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-Li을 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,

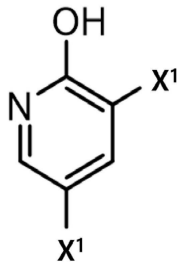
상기 제 2 중간 생성물 및 R^2-X^2을 네기시 반응시켜 하기 화학식 3으로서 표시되는 화합물을 수득하는 것;

(c) 하기 화학식 3으로서 표시되는 화합물 및 2-(트라이부틸스테닐)피리딘을 스틸레 반응시켜 하기 화학식 4로서 표시되는 화합물을 수득하는 것; 및

(d) 하기 화학식 4로서 표시되는 화합물을 토실 그룹 제거 반응 및 챈-램 반응시켜 하기 화학식 5로서 표시되는 페람파넬 유도체를 수득하는 것

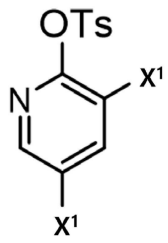
을 포함하는, 페람파넬 유도체의 제조 방법:

[화학식 1]



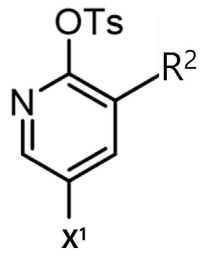
;

[화학식 2]



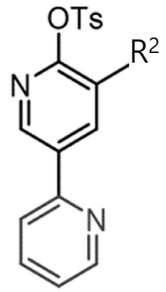
;

[화학식 3]



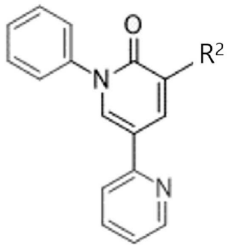
;

[화학식 4]



;

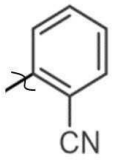
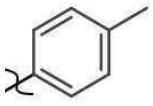
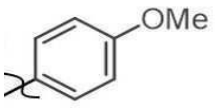
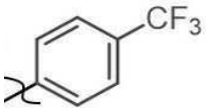
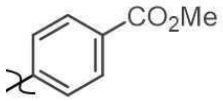
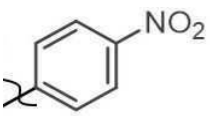
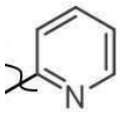
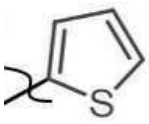
[화학식 5]



;

상기 화학식 1 내지 화학식 5, R^1-Li, 및 R^2-X^2에서,

상기 R^1은 선형 또는 분지형의 C_{1-8} 알킬기이며,

상기 R^2는 , , , , , ,  또는  이며,

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

상기 X^1 및 X^2는, 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 $ZnCl_2$의 공급 유속은 0.5 mL/분 내지 1.5 mL/분인 것인, 페람파넬 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, 페람파넬 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, 페람파넬 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 ℃ 내지 -30℃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 챈-램 반응은 페닐보론산 및 아세트산구리($Cu(OAc)_2$) 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 R^1-Li을 제 1 마이크로 튜브 반응기에 공급하고 반응시켜 제 1 중간 생성물을 수득하는 것, 및

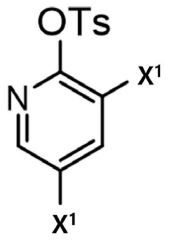
(Ⅱ) 상기 제 1 중간 생성물 및 $ZnCl_2$를 제 2 마이크로 튜브 반응기에 공급하고 반응시켜 제 2 중간 생성물을 수득하는 것

을 포함하는 연속 흐름 공정; 및

(Ⅲ) 상기 제 2 중간 생성물 및 R^2-X^2을 네기시 반응시켜 하기 화학식 3으로서 표시되는 화합물을 수득하는 것

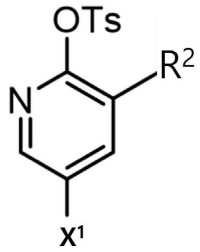
을 포함하는, 피리딘 화합물의 아릴화 방법:

[화학식 2]



;

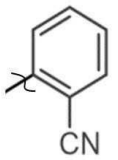
[화학식 3]

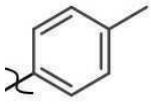
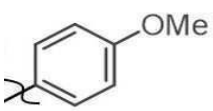


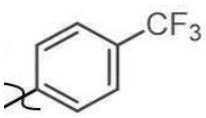
;

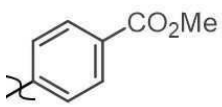
상기 화학식 2, 화학식 3, R^1-Li, 및 R^2-X^2에서,

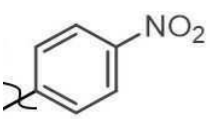
상기 R^1은 선형 또는 분지형의 C_{1-8} 알킬기이며,

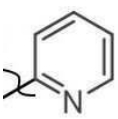
상기 R^2는 

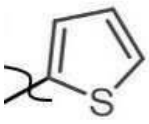
, , 

, 

, 

, 

, 

또는 

이며,

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

상기 X^1 및 상기 X^2는, 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 R^1-Li의 공급 유속은 1 mL/분 내지 3 mL/분이고,

상기 (Ⅱ)에서, 상기 $ZnCl_2$의 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 ℃ 내지 -30℃인 것인, 피리딘 화합물의 아릴화 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본원은 연속 흐름 공정을 포함하는 페람파넬 유도체의 제조 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 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.

[0003] 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.

[0004] 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.

선행기술문헌

특허문헌

[0005] (특허문헌 0001) 대한민국공개특허공보 제10-2022-0029525호.

발명의 내용

해결하려는 과제

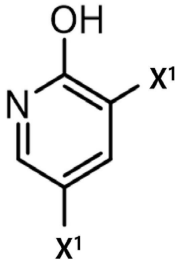
[0006] 본원은 연속 흐름 공정을 포함하는 페람파넬 유도체의 제조 방법을 제공하고자 한다.

[0007] 그러나, 본원이 해결하고자 하는 과제는 이상에서 언급한 과제로 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 통상의 기술자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

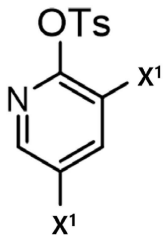
[0008] 본원의 제 1 측면은, (a) 하기 화학식 1로서 표시되는 화합물을 토실 그룹으로 프로텍팅하여 하기 화학식 2로서 표시되는 화합물을 수득하는 것; (b) 하기 화학식 2로서 표시되는 화합물 및 R^1-Li을 제 1 마이크로 튜브 반응기에 공급하고 반응시켜 제 1 중간 생성물을 수득하고, 상기 제 1 중간 생성물 및 $ZnCl_2$를 제 2 마이크로 튜브 반응기에 공급하고 반응시켜 제 2 중간 생성물을 수득하고, 상기 제 2 중간 생성물 및 R^2-X^2을 네기시 반응시켜 하기 화학식 3으로서 표시되는 화합물을 수득하는 것; (c) 하기 화학식 3으로서 표시되는 화합물 및 2-(트라이부틸스테닐)피리딘을 스틸레 반응시켜 하기 화학식 4로서 표시되는 화합물을 수득하는 것; 및 (d) 하기 화학식 4로서 표시되는 화합물을 토실 그룹 제거 반응 및 챈-램 (Chan-Lam) 반응시켜 하기 화학식 5로서 표시되는 페람파넬 유도체를 수득하는 것을 포함하는, 페람파넬 유도체의 제조 방법을 제공한다:

[0009] [화학식 1]



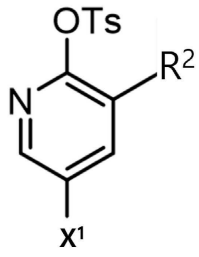
[0010] ;

[0011] [화학식 2]



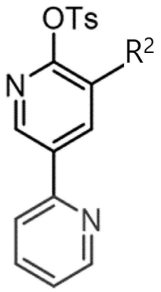
[0012] ;

[0013] [화학식 3]



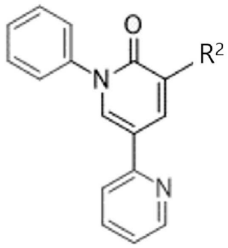
[0014] ;

[0015] [화학식 4]



[0016] ;

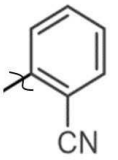
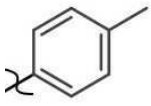
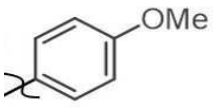
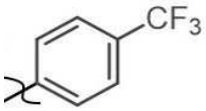
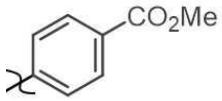
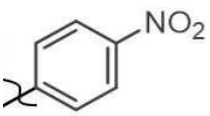
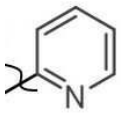
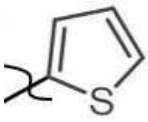
[0017] [화학식 5]



[0018] ;

[0019] 상기 화학식 1 내지 화학식 5, R^1-Li, 및 R^2-X^2에서,

[0020] 상기 R^1은 선형 또는 분지형의 C_{1-8} 알킬기이며,

[0021] 상기 R^2는 , , , , , ,  또는  이며,

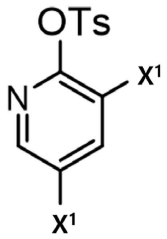
[0022] 상기 R^2로서 표시되는 치환기의 파선은 연결부위를 나타내는 것이며,

[0023] 상기 X^1 및 X^2는, 각각 독립적으로, Br 또는 I임.

[0024] 본원의 제 2 측면은, 제 1 측면에 따른 방법으로 제조되는 페람파넬 유도체를 제공한다.

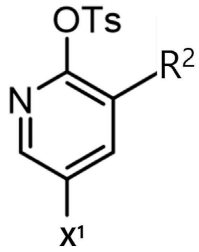
[0025] 본원의 제 3 측면은, (Ⅰ) 하기 화학식 2로서 표시되는 화합물 및 R^1-Li을 제 1 마이크로 튜브 반응기에 공급하고 반응시켜 제 1 중간 생성물을 수득하는 것, 및 (Ⅱ) 상기 제 1 중간 생성물 및 $ZnCl_2$를 제 2 마이크로 튜브 반응기에 공급하고 반응시켜 제 2 중간 생성물을 수득하는 것을 포함하는 연속 흐름 공정; 및 (Ⅲ) 상기 제 2 중간 생성물 및 R^2-X^2을 네기시 반응시켜 하기 화학식 3으로서 표시되는 화합물을 수득하는 것을 포함하는, 피리딘 화합물의 아릴화 방법을 제공한다:

[0026] [화학식 2]



[0027] ;

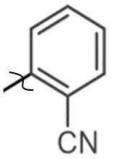
[0028] [화학식 3]

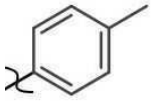
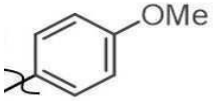


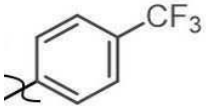
[0029] ;

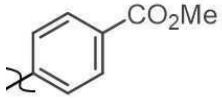
[0030] 상기 화학식 2, 화학식 3, R^1-Li, 및 R^2-X^2에서,

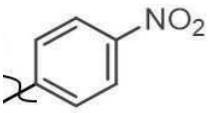
[0031] 상기 R^1은 선형 또는 분지형의 C_{1-8} 알킬기이며,

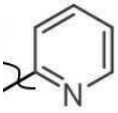
[0032] 상기 R^2는 

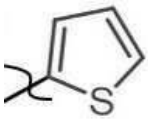
, 
, 

, 

, 

, 

, 

또는 

이며,

[0033] 상기 R^2로서 표시되는 치환기의 파선은 연결부위를 나타내는 것이며,

[0034] 상기 X^1 및 상기 X^2는, 각각 독립적으로, Br 또는 I임.

발명의 효과

[0035] 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.

[0036] 본원의 구현예들에 따른 페람파넬 유도체의 제조 방법은 높은 수율로 페람파넬 유도체를 제조할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0037] 도 1은, 본원의 일 실시예에 있어서, 페람파넬의 합성 절차를 나타낸 것이다.

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

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

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

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

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

도 7은, 본원의 일 실시예에 있어서, 메틸 4-아이오도벤조에이트 또는 메틸 4-브로모벤조에이트를 사용하여 합성한 화합물 c의 유도체의 ^{1}H-NMR 스펙트럼이다.

도 8은, 본원의 일 실시예에 있어서, 1-아이오도-4-나이트로벤젠 또는 1-브로모-4-나이트로벤젠을 사용하여 합성한 화합물 c의 유도체의 ^{1}H-NMR 스펙트럼이다.

도 9는, 본원의 일 실시예에 있어서, 2-아이오도피리딘 또는 2-브로모피리딘을 사용하여 합성한 화합물 c의 유도체의 ^{1}H-NMR 스펙트럼이다.

도 10은, 본원의 일 실시예에 있어서, 2-아이오도싸이오펜 또는 2-브로모싸이오펜을 사용하여 합성한 화합물 c의 유도체의 ^{1}H-NMR 스펙트럼이다.

도 11은, 본원의 일 실시예에 있어서, 화합물 c로부터 화합물 d의 제조 과정을 나타낸 반응식이다.

도 12는, 본원의 일 실시예에 있어서, 화합물 d로부터 페람파넬의 제조 과정을 나타낸 반응식이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0038] 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.

[0039] 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.

[0040] 본원 명세서 전체에서, 어떤 부재가 다른 부재 "상에" 위치하고 있다고 할 때, 이는 어떤 부재가 다른 부재에 접해 있는 경우뿐 아니라 두 부재 사이에 또 다른 부재가 존재하는 경우도 포함한다.

[0041] 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.

[0042] 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.

[0043] 본원 명세서 전체에서 사용되는 정도의 용어 “~ 하는 단계” 또는 “~의 단계”는 “~를 위한 단계”를 의미하지 않는다.

[0044] 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.

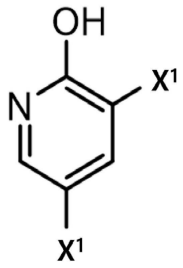
[0045] 본원 명세서 전체에서, "A 및/또는 B"의 기재는, "A 또는 B, 또는 A 및 B"를 의미한다.

[0047] 이하, 본원의 구현예를 상세히 설명하였으나, 본원이 이에 제한되지 않을 수 있다.

[0049] 본원의 제 1 측면은, (a) 하기 화학식 1로서 표시되는 화합물을 토실(tosyl; Ts) 그룹으로 프로텍팅하여 하기

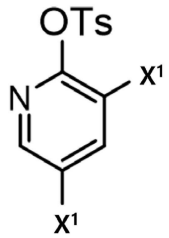
화학식 2로서 표시되는 화합물을 수득하는 것; (b) 하기 화학식 2로서 표시되는 화합물 및 R^1-Li을 제 1 마이크로 튜브 반응기에 공급하고 반응시켜 제 1 중간 생성물을 수득하고, 상기 제 1 중간 생성물 및 $ZnCl_2$를 제 2 마이크로 튜브 반응기에 공급하고 반응시켜 제 2 중간 생성물을 수득하고, 상기 제 2 중간 생성물 및 R^2-X^2을 네기시 반응시켜 하기 화학식 3으로서 표시되는 화합물을 수득하는 것; (c) 하기 화학식 3으로서 표시되는 화합물 및 2-(트라이부틸스테닐)피리딘을 스틸레 반응시켜 하기 화학식 4로서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

[0050] [화학식 1]



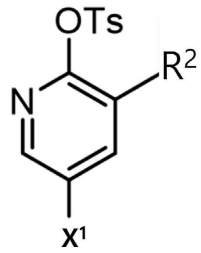
[0051] ;

[0052] [화학식 2]



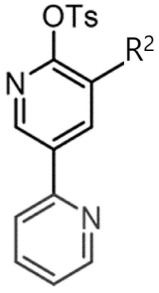
[0053] ;

[0054] [화학식 3]



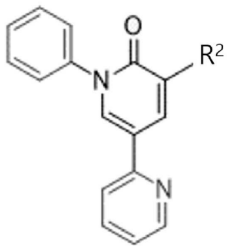
[0055] ;

[0056] [화학식 4]



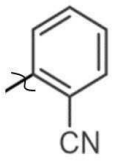
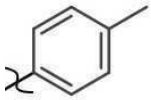
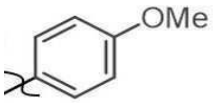
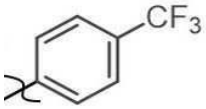
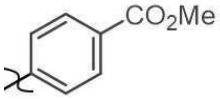
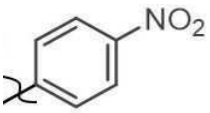
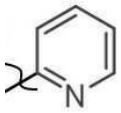
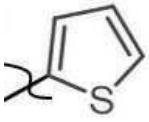
[0057] ;

[0058] [화학식 5]

[0059]  ;

[0060] 상기 화학식 1 내지 화학식 5, R^1-Li, 및 R^2-X^2에서,

[0061] 상기 R^1은 선형 또는 분지형의 C_{1-8} 알킬기이며,

[0062] 상기 R^2는  ,  ,  ,  ,  ,  ,  또는  이며,

[0063] 상기 R^2로서 표시되는 치환기의 파선은 연결부위를 나타내는 것이며,

[0064] 상기 X^1 및 X^2는, 각각 독립적으로, Br 또는 I임.

[0065] 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; Et_3N) 약 2 당량 및 토실 클로라이드(tosyl chloride; TsCl) 약 2 당량을 약 0℃에서 약 12 시간 동안 반응시켜, 상기 화학식 2로서 표시되는 화합물을 수득할 수 있다.

[0066] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 화학식 2로서 표시되는 화합물의 수득률은 약 90% 이상 또는 약 95% 이상일 수 있다.

[0067] 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.

[0068] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 R^2-X^2는 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.

[0069] 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 구현에에 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.

[0070] 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 튜브반응기의 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.

[0071] 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.

[0072] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 제 1 마이크로 튜브 반응기 및 상기 제 2 마이크로 튜브 반응기에서의 반응 온도는, 각각 독립적으로, 약 -50℃ 내지 약 -30℃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℃ 내지 약 -30℃, 약 -50℃ 내지 약 -35℃, 약 -45℃ 내지 약 -30℃ 또는 약 -45℃ 내지 약 -35℃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℃인 것이 가장 바람직하다.

[0073] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 (b)에서, 상기 화학식 2로서 표시되는 화합물이 토실 그룹으로 프로텍팅됨으로써 선택도가 향상되어, 상기 제 1 마이크로 튜브 반응기에서 R^1-Li과 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.

[0074] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 제 2 중간 생성물 및 R^2-X^2을 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.

[0075] 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.

[0076] 본원의 일 구현예에 있어서, 일례로서, 상기 (c)에서, 상기 화학식 3으로서 표시되는 화합물 약 1 당량, 2-트라이부틸스테닐피리딘(2-(tributylstannyl)pyridine) 약 2 당량, $Pd(PPh_3)_4$ 약 10 mol% 및 톨루엔 약 0.15 M를 약 100℃에서 약 12 시간 동안 스틸레 반응시켜, 상기 화학식 4로서 표시되는 화합물을 수득할 수 있다.

[0077] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 화학식 4로서 표시되는 화합물의 수득률은 약 80% 이상 또는 약 85% 이상일 수 있다.

[0078] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 네기시 반응 및 상기 스틸레 반응은 각각 Pd-함유 촉매 하에서 수행되는 것일 수 있다.

[0079] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 Pd-함유 촉매는 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 ($Pd(PPh_3)_4$), 팔라듐 아세테이트 ($Pd(OAc)_2$), (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.

[0080] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 스틸레 반응은 상기 화학식 3으로서 표시되는 화합물의 5 번 탄소에 피리딘 화합물이 커플링되는 것일 수 있다.

[0081] 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 ($Cu(OAc)_2$) 약 5 mol% 및 피리딘 약 2 당량을 첨가하고 상온에서 약 3 시간 동안 교반하여 챈-램 반응시켜, 상기 화학식 5로서 표시되는 페람파넬 유도체를 수득할 수 있다.

[0082] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 챈-램 반응은 페닐보론산 및 아세트산구리($Cu(OAc)_2$) 촉매 하에서 수행되는 것일 수 있다.

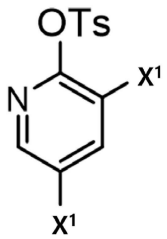
[0083] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 페람파넬 유도체의 수득율은 약 70% 이상인 것 일 수 있다. 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 페람파넬 유도체의 수득율은 약 70% 이상, 약 80% 이상 또는 약 90% 이상일 수 있다.

[0085] 본원의 제 2 측면은, 제 1 측면에 따른 방법으로 제조되는 페람파넬 유도체를 제공한다.

[0086] 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.

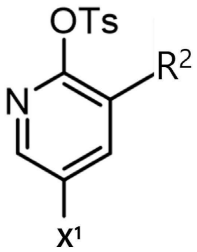
[0088] 본원의 제 3 측면은, (Ⅰ) 하기 화학식 2로서 표시되는 화합물 및 R^1-Li을 제 1 마이크로 튜브 반응기에 공급하고 반응시켜 제 1 중간 생성물을 수득하는 것, 및 (Ⅱ) 상기 제 1 중간 생성물 및 $ZnCl_2$를 제 2 마이크로 튜브 반응기에 공급하고 반응시켜 제 2 중간 생성물을 수득하는 것을 포함하는 연속 흐름 공정; 및 (Ⅲ) 상기 제 2 중간 생성물 및 R^2-X^2을 네기시 반응시켜 하기 화학식 3으로서 표시되는 화합물을 수득하는 것을 포함하는, 피리딘 화합물의 아릴화 방법을 제공한다:

[0089] [화학식 2]



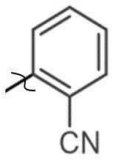
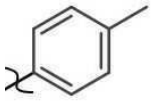
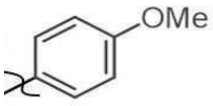
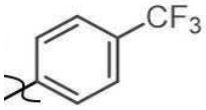
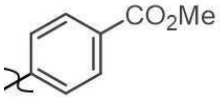
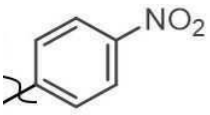
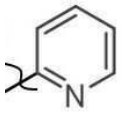
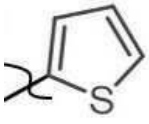
[0090] ;

[0091] [화학식 3]

[0092]  ;

[0093] 상기 화학식 2 및 화학식 3, R^1-Li, 및 R^2-X^2에서,

[0094] 상기 R^1은 선형 또는 분지형의 C_{1-8} 알킬기이며,

[0095] 상기 R^2는  ,  ,  ,  ,  ,  ,  또는  이며,

[0096] 상기 R^2로서 표시되는 치환기의 파선은 연결부위를 나타내는 것이며,

[0097] 상기 X^1 및 상기 X^2는, 각각 독립적으로, Br 또는 I임.

[0098] 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.

[0099] 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-Li의 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 구현에에 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.

[0100] 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.

[0101] 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.

[0102] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 제 1 마이크로 튜브 반응기 및 상기 제 2 마이크로 튜브 반응기에서의 반응 온도는, 각각 독립적으로, 약 -50℃ 내지 약 -30℃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℃ 내지 약 -30℃, 약 -50℃ 내지 약 -35℃, 약 -45℃ 내지 약 -30℃ 또는 약 -45℃ 내지 약 -35℃일 수 있다.

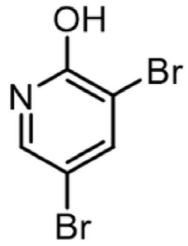
[0104] 이하, 본원에 대하여 실시예를 이용하여 좀더 구체적으로 설명하지만, 하기 실시예는 본원의 이해를 돕기 위하여 예시하는 것일 뿐, 본원의 내용이 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[0106] **[실시예]**

[0107] **1. 페람파넬 합성 스킴 (Perampanel synthesis scheme) (도 1)**

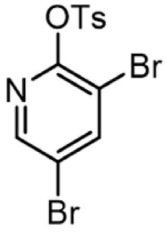
[0108] 페람파넬 합성은 4 단계로 진행하였다. 피리딘 시작물질 (하기 화합물 a)에 토실 (tosyl, Ts) 그룹을 도입하여 프로텍팅(protecting)된 피리딘 (하기 화합물 b)을 제조하였다. 그 후, 화합물 b를 연속 흐름 공정 시스템을 이용하여 선택적 리튬화 반응 및 아연화 반응시키고, 이를 네기시 반응시켜 하기 화합물 c를 수득하였다. 그 후, 화합물 c의 스틸레 반응을 통하여 5번 탄소에 커플링 반응을 진행시켜 하기 화합물 d를 수득하였다. 마지막으로, 화합물 d의 토실 그룹 제거 반응 및 챈-램(Chan-Lam) 커플링 반응을 연이어 진행하여 최종 생성물인 페람파넬(하기 화합물 e)을 수득하였다.

[0109] [화합물 a]



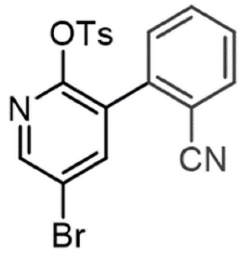
[0110] ;

[0111] [화합물 b]



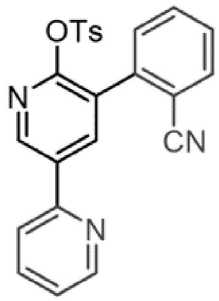
[0112] ;

[0113] [화합물 c]



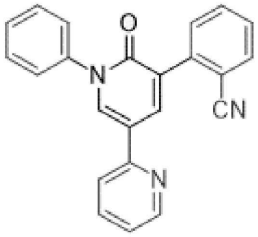
[0114] ;

[0115] [화합물 d]



[0116] ;

[0117] [화합물 e]



[0118] .

[0119] **2. 페람파넬 합성법**

[0120] **1) 화합물 b의 합성 (도 2)**

[0121] 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℃에서 상기 혼합물을 교반하면서 트라이에틸아민 (triethylamine; Et_3N) 2 당량을 상기 혼합물에 천천히 적가하였다. 0℃에서 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.

[0122] **2) 화합물 c의 합성 (연속 흐름 공정) (도 3)**

[0123] 2 개의 T 자형 마이크로 믹서 (M1 및 M2); 2 개의 마이크로 튜브 반응기 (R^T_1 및 R^T_2); 및 3 개의 튜브 (P, P1 및 P2) (P, P1 및 P2는 각각 내경(Ψ) = 1000 μm, 길이(L) = 50 cm임)를 도 3에 표시된 대로 조립하여 연속 흐름 공정 시스템을 완성하였다. 상기 화합물 b (2-메틸테트라하이드로퓨란 중 0.2 M) (유속: 8.0 mL/min) 및 n-뷰틸리튬(n-BuLi) (헥세인 중 0.808 M) (유속: 2.0 mL/min)을 시린지 펌프를 이용하여 M1 (Ψ = 250 μm)에 도입하여 R^T_1 (Ψ = 1000 μm, L = 50 cm)를 통과하였다. 그 후, R^T_1을 통과한 혼합물은 M2(Ψ = 250 μm)에서 염화아연($ZnCl_2$) (2-메틸테트라하이드로퓨란 중 1.28 M) (유속: 1.0 mL/min) 용액과 혼합된 후, R^T_2(Ψ = 1000

μm, L = 200 cm)를 통과하였다. R^T_2에서 정상 상태에 도달한 혼합물을 2-아이오도벤조나이트릴(2-iodobenzonitrile) 1 당량 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) ($Pd(PPh_3)_4$) 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-아이오도벤조니트릴의 반응량을 기준으로 계산하였다.

[0124] **2-1) 화합물 c의 유도체 합성 1**

[0125] R^T_2에서 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}H-NMR 스펙트럼은 도 4로서 나타내었다.

[0126] **2-2) 화합물 c의 유도체 합성 2**

[0127] R^T_2에서 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}H-NMR 스펙트럼은 도 5로서 나타내었다.

[0128] **2-3) 화합물 c의 유도체 합성 3**

[0129] R^T_2에서 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}H-NMR 스펙트럼은 도 6으로서 나타내었다.

[0130] **2-4) 화합물 c의 유도체 합성 4**

[0131] R^T_2에서 정상 상태에 도달한 혼합물과 메틸 4-아이오도벤조에이트 또는 메틸 4-브로모벤조에이트을 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}H-NMR 스펙트럼은 도 7로서 나타내었다.

[0132] **2-5) 화합물 c의 유도체 합성 5**

[0133] R^T_2에서 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}H-NMR 스펙트럼은 도 8로서 나타내었다.

[0134] **2-6) 화합물 c의 유도체 합성 6**

[0135] R^T_2에서 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}H-NMR 스펙트럼은 도 9로서 나타내었다.

[0136] **2-7) 화합물 c의 유도체 합성 7**

[0137] 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 ^{1}H-NMR 스펙트럼은 도 10으로서 나타내었다.

[0138] **3) 화합물 d의 합성 (도 11)**

[0139] 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℃에서 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.

[0140] **4) 페람파넬 합성 (도 12)**

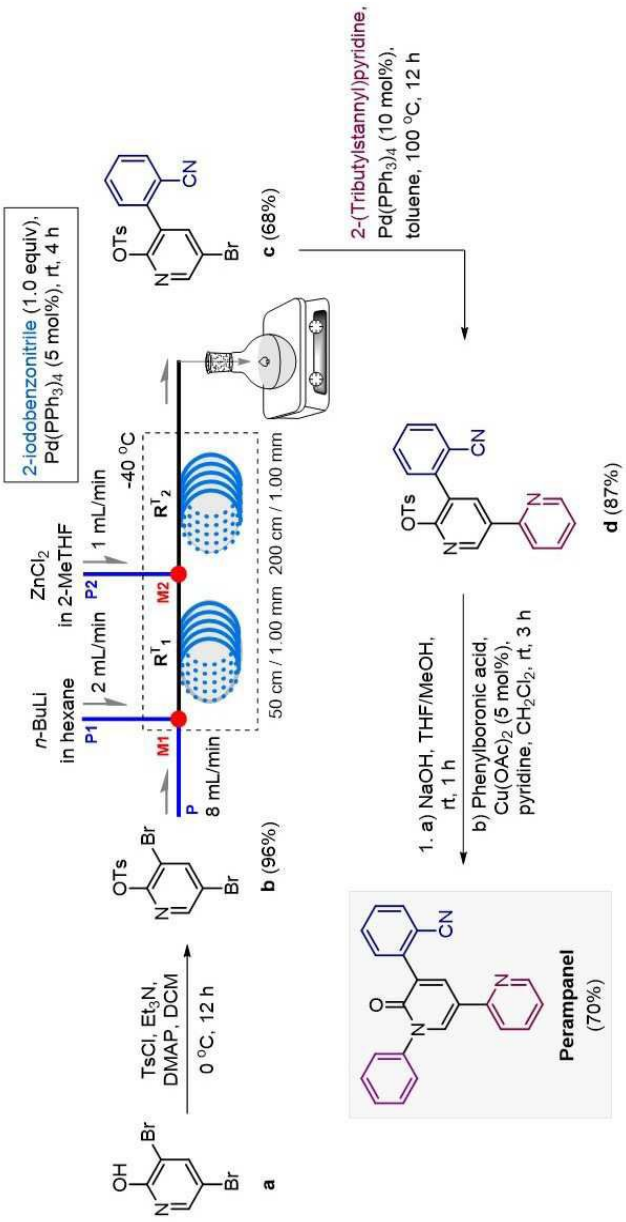
[0141] 둥근 플라스크 안에 상기 화합물 d 1 당량을 테트라하이드로퓨란 (tetrahydrofuran; THF) 및 메탄올을 각각 1:1의 비율로 혼합된 0.1 M 용매(THF/MeOH)에 용해시켰다. 상기 혼합물을 상온에서 교반하면서 상기 혼합물에 1 N 수산화나트륨(NaOH)을 2 당량 첨가하고 1 시간 동안 반응시켰다. 산-염기(acid-base) 추출을 통하여 pH 종이로 중화시킨 후, 유기 용매층만 추출하고 황산마그네슘으로 물을 제거한 후, 낮은 압력으로 용매를 제거하였다. 이후, 디클로로메테인 (dichloromethane) 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.

[0143] 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.

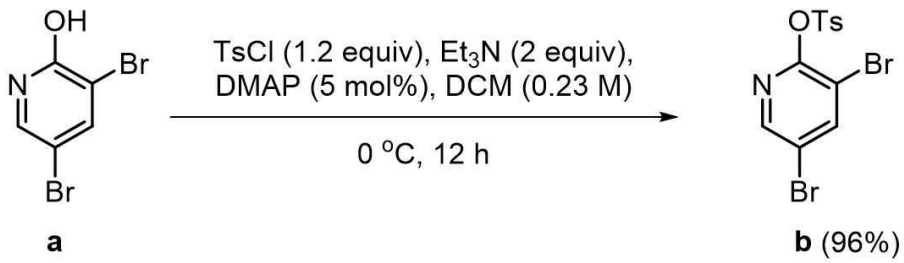
[0144] 본원의 범위는 상기 상세한 설명보다는 후술하는 특허청구범위에 의하여 나타내어지며, 특허청구범위의 의미 및 범위, 그리고 그 균등 개념으로부터 도출되는 모든 변경 또는 변형된 형태가 본원의 범위에 포함되는 것으로 해석되어야 한다.

도면

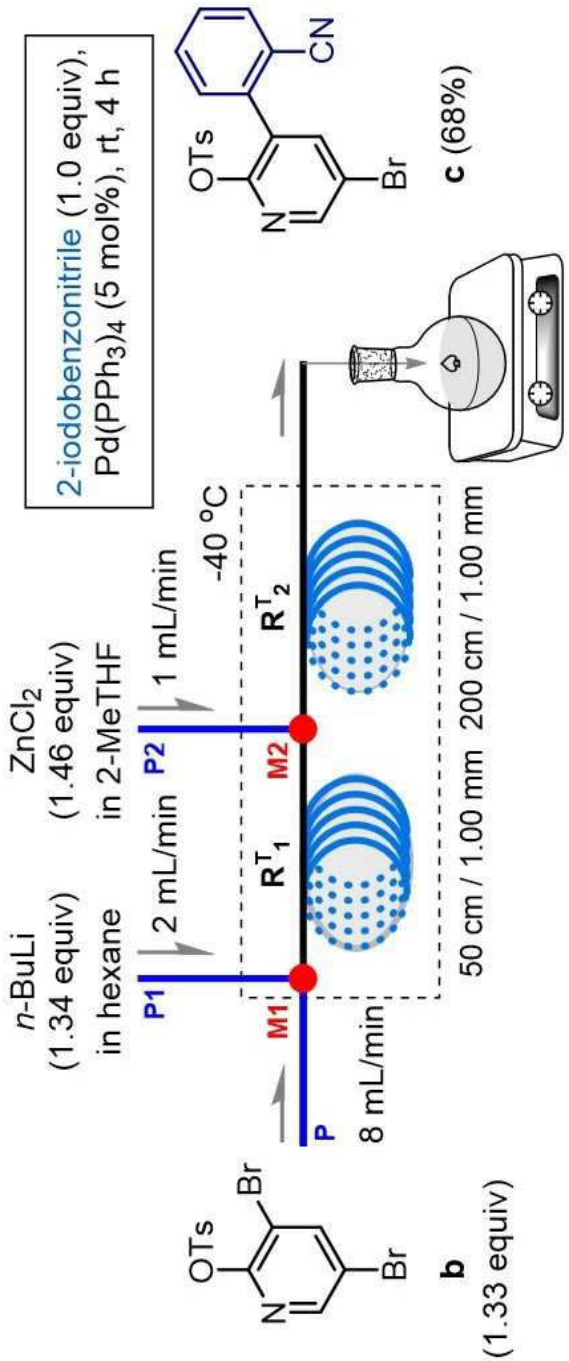
도면1


2-iodobenzonitrile (1.0 equiv),
Pd(PPh3)4 (5 mol%), rt, 4 h
2-(Tributylstannyl)pyridine,
Pd(PPh3)4 (10 mol%),
toluene, 100 °C, 12 h
ZnCl2
in 2-MeTHF
1 mL/min
n-BuLi
in hexane
2 mL/min
8 mL/min
-40 °C
50 cm / 1.00 mm
200 cm / 1.00 mm
1. a) NaOH, THF/MeOH,
rt, 1 h
b) Phenylboronic acid,
Cu(OAc)2 (5 mol%),
pyridine, CH2Cl2, rt, 3 h
TsCl, Et3N,
DMAP, DCM
0 °C, 12 h
a
b (96%)
c (68%)
d (87%)
Perampanel
(70%)

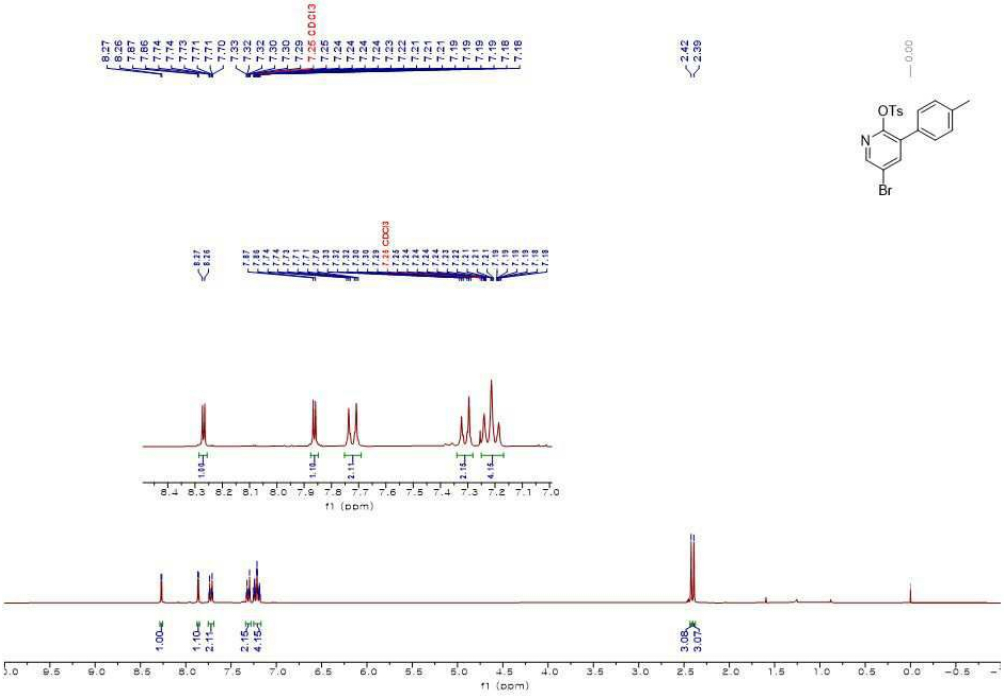
도면2


TsCl (1.2 equiv), Et3N (2 equiv),
DMAP (5 mol%), DCM (0.23 M)
0 °C, 12 h
a
b (96%)

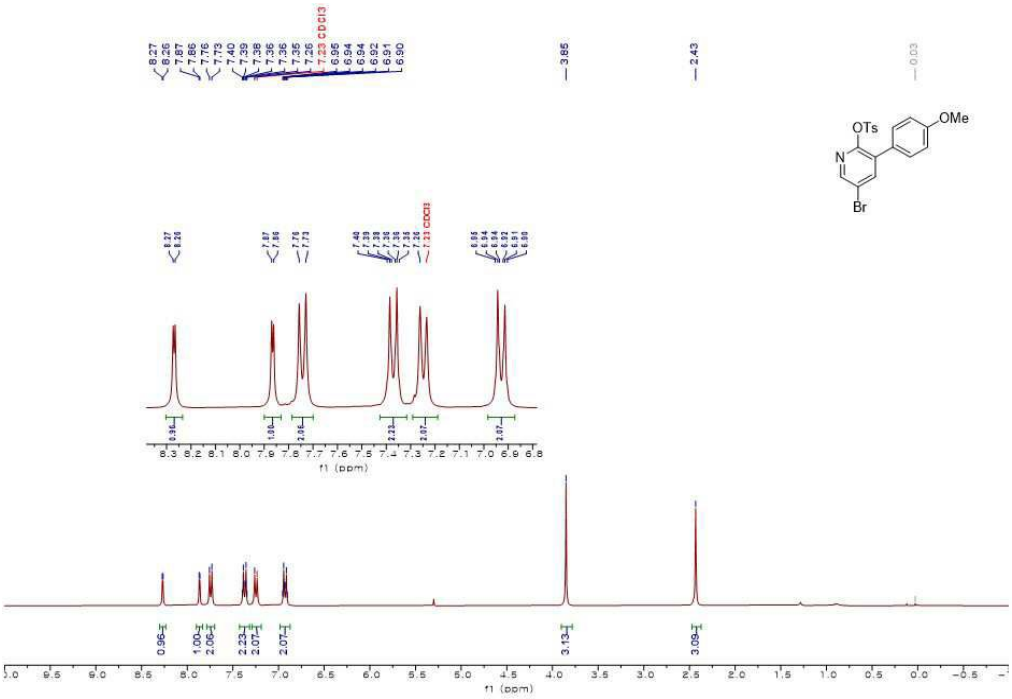
도면3


2-iodobenzonitrile (1.0 equiv),
Pd(PPh3)4 (5 mol%), rt, 4 h
c (68%)
n-BuLi
(1.34 equiv)
in hexane
ZnCl2
(1.46 equiv)
in 2-MeTHF
2 mL/min
1 mL/min
P1
P2
M1
M2
P
8 mL/min
-40 °C
R1T
R2T
50 cm / 1.00 mm
200 cm / 1.00 mm
b
(1.33 equiv)

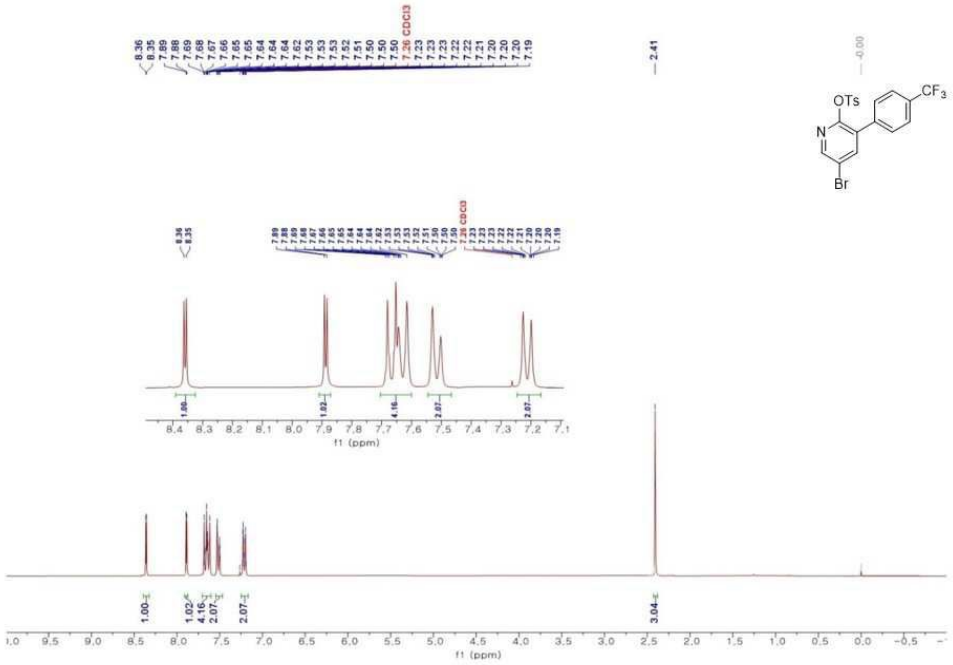
도면4



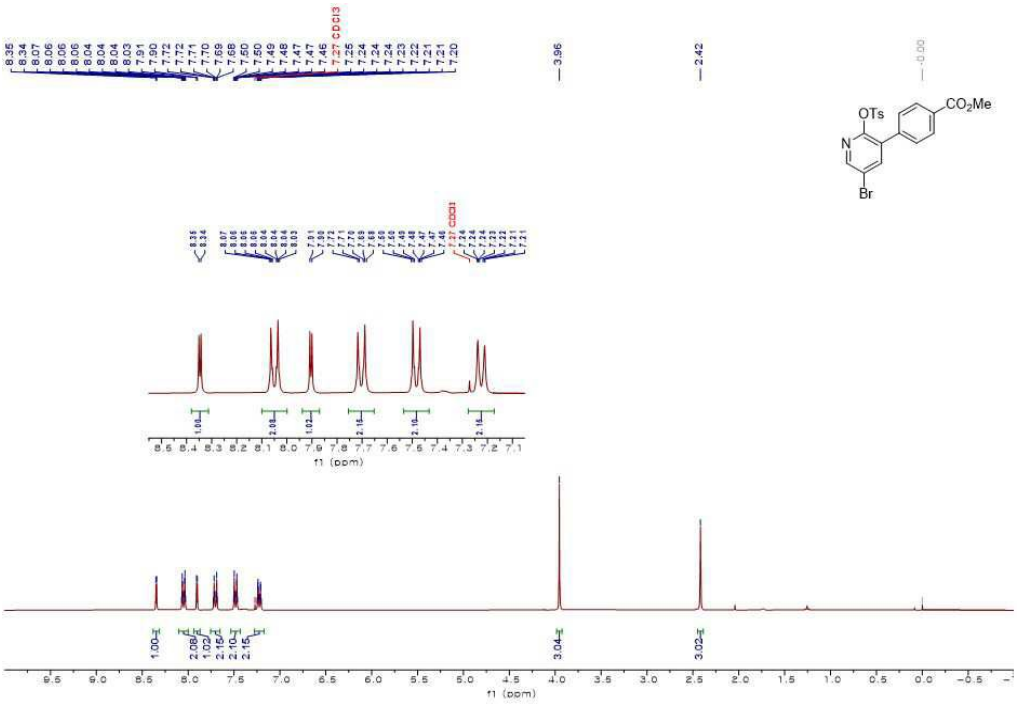
도면5



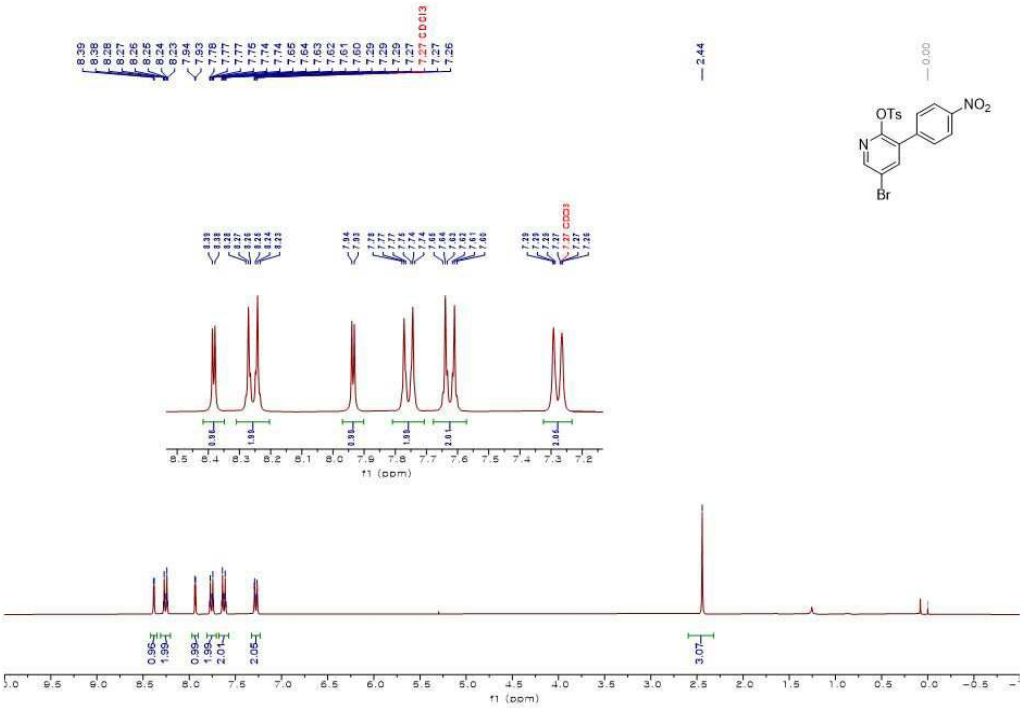
도면6



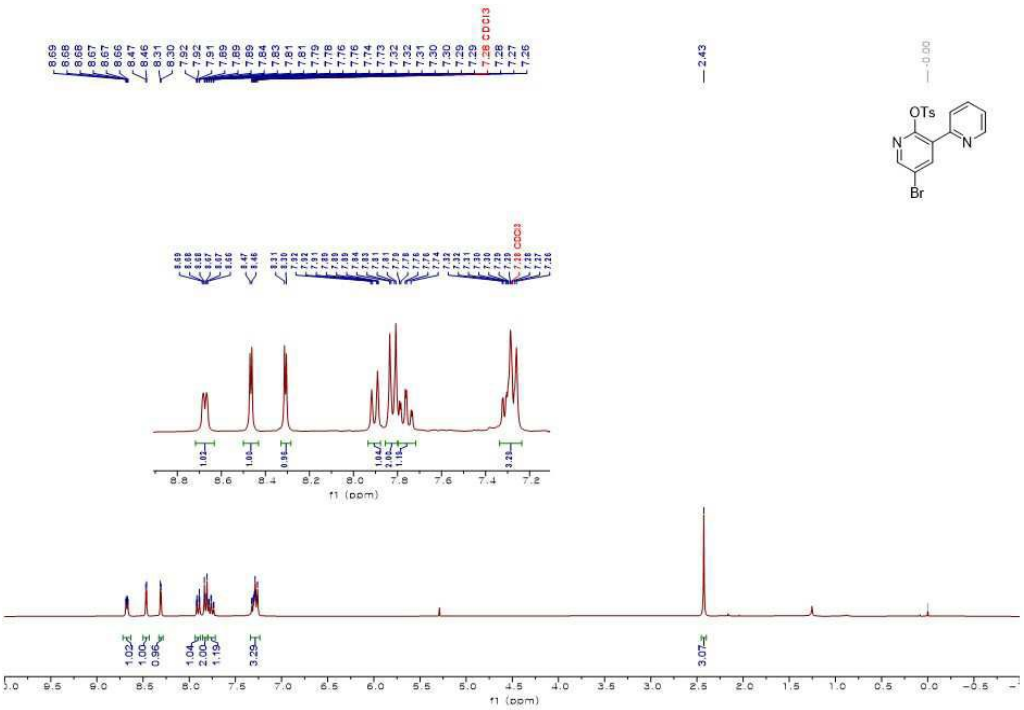
도면7



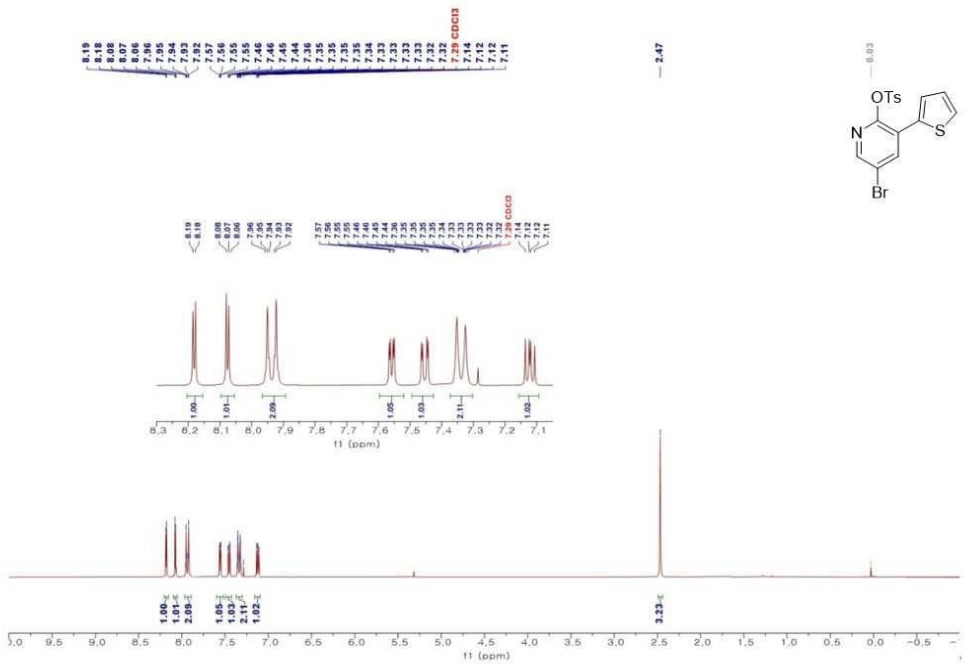
도면8



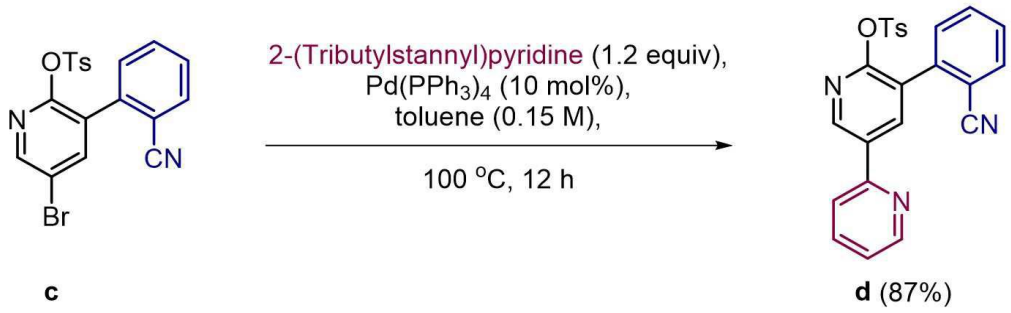
도면9



도면10

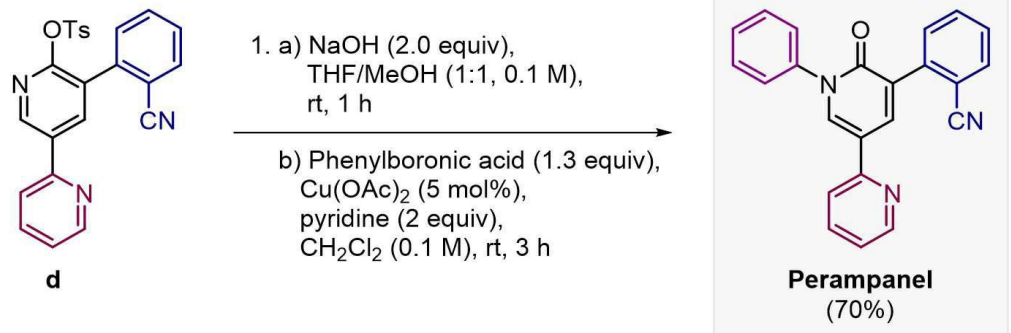


도면11



c **d** (87%)

도면12



d

Perampanel
(70%)