

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2020년 11월 19일 (19.11.2020) WIPO | PCT



(10) 국제공개번호
WO 2020/231017 A1

(51) 국제특허분류:
B01J 19/00 (2006.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2020/005004

(22) 국제출원일: 2020년 4월 14일 (14.04.2020)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:
10-2019-0055040 2019년 5월 10일 (10.05.2019) KR

(71) 출원인: 포항공과대학교 산학협력단 (POSTECH ACADEMY-INDUSTRY FOUNDATION) [KR/KR]; 37673 경상북도 포항시 남구 청암로 77 (지곡동), Gyeongsangbuk-do (KR).

(72) 발명자: 김동표 (KIM, Dong Pyo); 37673 경상북도 포항시 남구 지곡로 155, 4동 903호 (지곡동, 교수아파

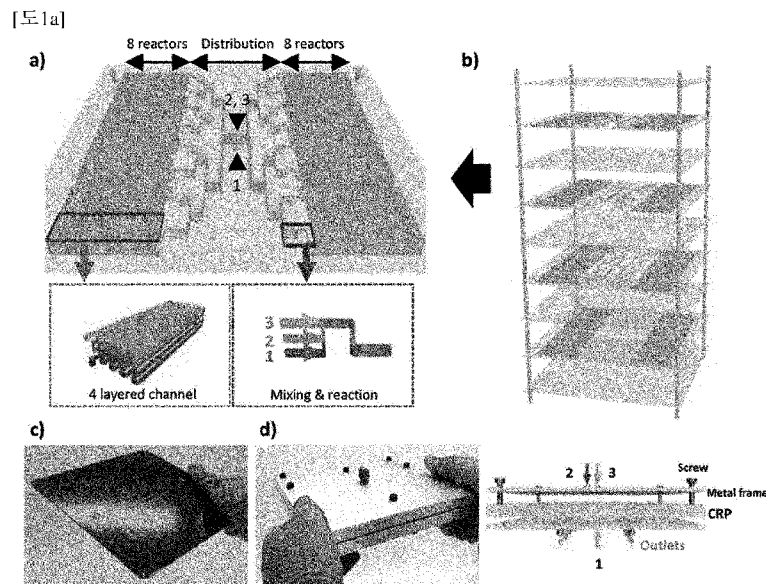
트), Gyeongsangbuk-do (KR). 반다루타라카 라만자네유루 (BANDARU, Taraka Ramanjaneyulu); 37673 경상북도 포항시 남구 청암로 77, 포스빌 4동 102호 (지곡동), Gyeongsangbuk-do (KR). 임세준 (YIM, Se Jun); 13555 경기도 성남시 분당구 정자일로 220, 106동 1304호 (정자동, 동양정자파라곤), Gyeonggi-do (KR).

(74) 대리인: 특허법인 이룸리온 (ERUUM & LEEON INTELLECTUAL PROPERTY LAW FIRM); 06575 서울시 서초구 사평대로 108, 3층 (반포동), Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA,

(54) Title: POLYIMIDE FILM-BASED SYNTHESIS MODULE, METHOD FOR PREPARING SAME AND METHOD FOR MASS-PRODUCING ORGANIC PHOSPHATE COMPOUND USING SAME

(54) 발명의 명칭: 폴리이미드계 필름 기반 합성-모듈, 이의 제조방법 및 이를 이용한 유기포스페이트계 화합물의 대량 생산방법



(57) Abstract: The present invention relates to a polyimide film-based synthesis module, a method for preparing same and a method for mass-producing an organic phosphate compound using same, the polyimide film-based synthesis module comprising: a first metal plate having a first inlet, for supplying a first material, and a plurality of outlets for separating products; a second metal plate having a second inlet and a third inlet for supplying a second material and a third material; and a polyimide film adhesive body positioned between the first and second metal plates. The polyimide film adhesive body has therein: distribution channels connected to the first to third inlets and for separately distributing the first to third materials; a mixing channel connected to the distribution channels and for

[다음 쪽 계속]

WO 2020/231017 A1

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, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

mixing the first to third materials; and a plurality of microreactor channels connected to the mixing channel and for reacting a mixture and then transferring products to the plurality of outlets.

(57) 요약서: 본 발명은 제1 원료를 공급하기 위한 제1 입구 및 생성물을 분리하기 위한 복수개의 출구가 형성된 제1 금속관; 제2 원료 및 제3 원료를 공급하기 위한 제2 입구 및 제3 입구가 형성된 제2 금속관; 및 상기 제1 및 제2 금속관 사이에 배치된 폴리이미드계 필름 접합체를 포함하고, 상기 폴리이미드계 필름 접합체의 내부에는 상기 제1 내지 제3 입구와 연결되어 제1 내지 제3 원료를 독립적으로 분배하기 위한 분배 채널, 상기 분배 채널과 연결되어 제1 내지 제3 원료를 혼합하기 위한 혼합 채널 및 상기 혼합 채널과 연결되어 혼합물을 반응시킨 다음 생성물을 복수개의 출구로 전달하기 위한 복수개의 미세반응 채널이 형성된 것을 특징으로 하는, 폴리이미드계 필름 기반 합성-모듈, 이의 제조방법 및 이를 이용한 유기포스페이트계 화합물의 대량 생산방법에 관한 것이다.

명세서

발명의 명칭: 폴리이미드계 필름 기반 합성-모듈, 이의 제조방법 및 이를 이용한 유기포스페이트계 화합물의 대량 생산방법

기술분야

- [1] 본 발명은 연속-흐름을 통해 약물 스캐폴드로서, 유기포스페이트계 화합물을 생산하기 위한 폴리이미드계 필름 기반 합성-모듈, 이의 제조방법 및 이를 이용한 유기포스페이트계 화합물의 대량 생산방법에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 연속-흐름 미세반응기는 특히 약학 및 정밀 화학 산업에서, 화합물의 합성을 위한 종래 공정 보다 많은 이점을 제공한다. 더욱이, 미세유체 시스템은 높은 표면적 대 부피비로 인한 빠른 질량- 및 열- 전달, 향상된 공정 안전성, 스케일 업을 위한 간단한 타당성 조사 및 비용-효율적인 방식을 포함하는 고유 이점을 제공한다. 문제는 생산 적용을 위한 처리량을 늘리는 반면 미세반응기 고유의 전송 속도의 이점을 활용하는 방법이다.
- [3] 적절한 채널 크기로 병렬된 미세반응기 유닛을 단순히 넘버링-업시키고 높은 유속으로 작동함으로써 처리량을 증가시키기 때문에, 미세반응기의 모듈형 기능은 스케일-업을 다소 간단하게 만든다. 더욱이, 종래 배치 공정과 달리 스케일-업 시험 및 설계가 필요하지 않으므로, 단일 최적화된 미세반응기로부터 동일한 작동 조건만 필요하다. 일반적으로, 유망한 전망을 인정하더라도, 넘버링-업 접근과 관련된 많은 문제가 있다. 금속 및 유리에서 반응 유닛을 적층하는 다중 병렬화 접근법은 고가의 제작 비용, 추가 가열/냉각 채널을 가진 보조 열 교환 임베딩 구성을 구현한다. 완벽하고 예측 가능한 전체 반응기 성능을 위한 각 장치에서 동일한 작동 조건을 보장하려면 복잡한 제어 시스템이 필요하다. 또한, 짧은 길이의 채널에서 높은 수준의 혼합은 각 병렬 반응기에서 정적 혼합기를 종종 필요로 하므로, 제작 공정을 복잡하게 해야 한다.
- 미세반응기의 확장에 대한 이러한 어려움은 주문형 고가의 화학 물질의 고처리량 생산에 대해 제한적으로 연구되어 왔다. 따라서, 이러한 문제를 해결하려면 획기적인 해결책이 필요하다. 특히, 적은 수의 펌프 또는 유량 조절기를 사용하는 것은 시스템의 소형 크기가 되고 작동 중 문제를 피하기 위해 바람직하다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [4] 이에, 본 발명자들은 연속-흐름에서 유기포스페이트-기반 약물 전구체의 높은 처리량 생산을 위해 '패드 형태의 소형 합성-모듈'(CRP, 170 x 170 x 1.2 mm)을 개발하였다. 작은 설치 공간에서 1년에 1/6 톤의 약물 전구체를 전달하기에 충분한 미세-흐름 경로를 포장하기 위해 2가지 접근법을 사용하였다: 미세-흐름

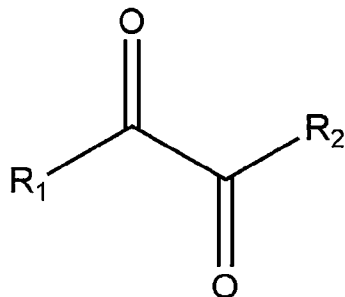
회로의 3 차원(3D) 통합 및 고 반응성 시약을 가진 빠른 합성 방법의 선택. 태블릿-크기의 CRP는 9개 패턴화된 폴리이미드(PI) 필름의 단순하고 경제적인 적층 방법으로 고안되었고, 다양한 조건에서 균일한 흐름 분배 및 초고속 혼합 효율을 보장하는 16 세트의 넘버링-업 미세반응기로 구성된다. 주요 약물 전구체의 스케일-업 생산을 증명하기 위해, 인지질, 올리고뉴클레오타이드, 당 유사체 및 천연 제품의 다목적 주요 중간체의 합성에서 주요 모티프 및 합성 약물의 핵심 구조로서 역할을 할 수 있는 α -포스포닐옥시 케톤을 선택하였다. 본 발명에서 입증된 접근법은 원칙적으로 다른 약물 전구체에 적용 가능해야 한다. 제어를 위한 유사한 모듈과 함께 CRP는 마감일 내 약물을 상업적으로 생산할 수 있게 하여, 약학 제조에서 패러다임 전환을 제공한다.

과제 해결 수단

- [5] 본 발명은 제1 원료를 공급하기 위한 제1 입구 및 생성물을 분리하기 위한 복수개의 출구가 형성된 제1 금속판; 제2 원료 및 제3 원료를 공급하기 위한 제2 입구 및 제3 입구가 형성된 제2 금속판; 및 상기 제1 및 제2 금속판 사이에 배치된 폴리이미드계 필름 접합체를 포함하고, 상기 폴리이미드계 필름 접합체의 내부에는 상기 제1 내지 제3 입구와 연결되어 제1 내지 제3 원료를 독립적으로 분배하기 위한 분배 채널, 상기 분배 채널과 연결되어 제1 내지 제3 원료를 혼합하기 위한 혼합 채널 및 상기 혼합 채널과 연결되어 혼합물을 반응시킨 다음 생성물을 복수개의 출구로 전달하기 위한 복수개의 미세반응 채널이 형성된 것을 특징으로 하는, 폴리이미드계 필름 기반 합성-모듈을 제공한다.
- [6] 상기 폴리이미드계 필름 접합체는 플루오로에틸렌 프로필렌(FEP)이 코팅된 폴리이미드 필름을 이용하여 접합시킬 수 있다.
- [7] 상기 분배 채널은 분기점 흐름 분할에 의해 복수개로 분할되고, 상기 분기점을 지남에 따라 상기 분배 채널의 폭은 감소할 수 있다.
- [8] 상기 혼합 채널은 제1 및 제2 원료를 먼저 혼합한 후, 제3 원료를 혼합할 수 있다.
- [9] 상기 미세반응 채널은 2층 이상 적층될 수 있다.
- [10] 상기 제1 원료는 하기 화학식 1로 표시되는 화합물이고, 상기 제2 원료는 트리에틸 포스파이트이고, 상기 제3 원료는 포름산이며, 상기 생성물은 하기 화학식 2로 표시되는 화합물을 포함할 수 있다:

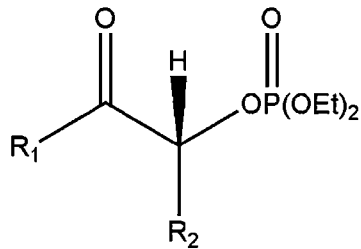
[11] [화학식 1]

[12]



[13] [화학식 2]

[14]



[15] 상기 화학식 1 또는 화학식 2에서, R_1 은 C1~C20의 알콕시기로 치환되거나 비치환된 C6~C20 아릴기이고, R_2 는 수소 또는 비치환된 C6~C20 아릴기이다.

[16] 상기 미세반응 채널 내 상기 혼합물의 반응은 유기 용매 하에, 20°C 내지 90°C의 온도에서 수행될 수 있다.

[17] 상기 폴리이미드계 필름 기반 합성-모듈의 두께는 0.1 mm 내지 10 mm일 수 있다.

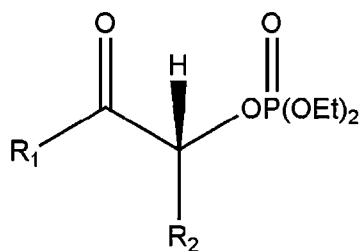
[18] 본 발명의 일 구현예로, (a) 폴리이미드계 필름 접합 전구체를 제작하는 단계; (b) 제1 및 제2 금속판 사이에 상기 (a) 단계에서 제작된 폴리이미드계 필름 접합 전구체를 배치하는 단계; 및 (c) 열적 접합시키는 단계를 포함하고, 상기 (a) 단계에서 폴리이미드계 필름 접합 전구체의 제작은 (a-1) 제1 및 제2 폴리이미드계 필름을 준비하는 단계 및 (a-2) 상기 준비된 제1 및 제2 폴리이미드계 필름 사이에 분배 채널, 혼합 채널 및 복수개의 미세반응 채널을 형성하기 위해 패턴화된 폴리이미드계 필름을 배치하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는, 상기 폴리이미드계 필름 기반 합성-모듈의 제조방법을 제공한다.

[19] 상기 (c) 단계에서 열적 접합은 300°C 내지 350°C의 온도 및 1kPa 내지 50 kPa 하에서 수행될 수 있다.

[20] 본 발명의 다른 구현예로, 폴리이미드계 필름 기반 합성-모듈을 이용하여 하기 화학식 2로 표시되는 화합물을 생성하는 방법을 제공한다:

[21] [화학식 2]

[22]



[23] 상기 화학식 2에서, R_1 은 C1~C20의 알콕시기로 치환되거나 비치환된 C6~C20 아릴기이고, R_2 는 수소 또는 비치환된 C6~C20 아릴기이다.

발명의 효과

[24] 본 발명에 따른 폴리이미드계 필름 기반 합성-모듈은 금속판들 사이에 배치된 폴리이미드계 필름 접합체를 포함하는 것으로, 상기 폴리이미드계 필름 접합체는 열적 접합을 통해 패드 형태로 제조되어 작은 설치 공간이 요구되는

이점이 있고, 상기 폴리이미드계 필름 접합체의 내부에서 공급된 원료들이 복수개의 미세반응 채널로 균일하게 분배되는 이점을 가진다. 따라서, 본 발명에 따른 폴리이미드계 필름 기반 합성-모듈을 이용하면, 연속-흐름을 통해 높은 분리 수율 및 생산성으로 약물 스캐폴드로서, 유기포스페이트계 화합물을 상업적으로 대량 생산할 수 있다.

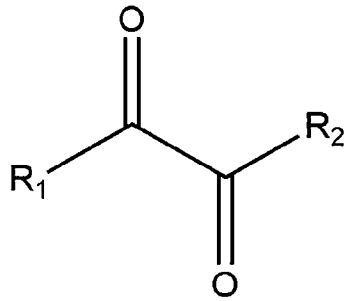
도면의 간단한 설명

- [25] 도 1a는 '패드 형태의 소형 합성-모듈(CRP)'의 구조 및 제작을 나타낸 것이다. a) CRP의 구조, b) 4개 금속 핀을 통한 9개 패터화된 폴리이미드 필름의 정렬 및 320°C에서 열적 접합. c) 소형 합성-모듈의 사진. d) 3개 시약((1), (2) 및 (3))을 위한 입구 튜브 및 생성물을 위한 16개 출구 튜브에 연결하기 위해 2개 금속 프레임 플레이트로 샌드위치된 CRP.
- [26] 도 1b는 4개 금속 핀을 이용하여 패터화된 PI 층을 정렬한 후 320°C에서 5 시간 동안 다층 결합 공정을 적층함으로써 "패드 형태의 소형 합성-모듈"(CRP) 장치의 제작에 대한 모식도를 나타낸 것이다.
- [27] 도 1c는 CRP에서 설계된 3D 미세채널 구조를 위해 정확한 정렬로 적층하기 위해 9개 조각으로 절단된 레이저-절제된 패터화된 폴리이미드 필름의 실제 이미지를 나타낸 것이다. 오른쪽 이미지는 PI 필름 순서대로 적층 번호를 나타낸다.
- [28] 도 1d는 a) 제작된 CRP(왼쪽) 및 3개 입구 및 16개 출구를 가진 금속 장착된 반응기(오른쪽)의 실제 이미지와 b) 실제 반응 실험을 위한 설정을 나타낸 것이다.
- [29] 도 2는 16개 출구에서 실험적 및 시뮬레이션된 질량 출력 값 사이의 이상분배 인자를 비교하기 위한 CRP의 전산 유체 역학(CFD) 시뮬레이션을 나타낸 것이다.
- [30] 도 3a는 혼합 효율의 계산을 위한 채널 단면(A), (B) 및 (C)에 따른 시약(1)의 부피 분율 등고선에 대한 CFD 시뮬레이션을 나타낸 것이다.
- [31] 도 3b는 상이한 총 유속에서 혼합 효율의 계산을 위한 채널 단면(A), (B) 및 (C)에 따른 a) 시약(2) 및 b) 시약(3)의 부피 분율 등고선에 대한 CFD 시뮬레이션을 나타낸 것이다.
- [32] 도 4는 CFD에 의한 유량 분배 테스트 및 CRP의 평균 MF 값을 측정하기 위한 실제 실험을 나타낸 것이다. a) CRP의 CFD 시뮬레이션, b) 총 유속 20.82 ml/min에서 150 초 동안 수집된 톨루엔의 16 바이알.
- [33] 도 5는 CRP를 이용한 α -포스포닐옥시 케톤(4 및 8)의 합성을 나타낸 것이다.
- [34] 도 6은 고온에서 다른 용매 하에 CRP의 열적 안정성 테스트를 나타낸 것이다. a) 각 장치의 파열 압력 막대 그래프 및 b) 5 일 동안 다른 유기 용매(톨루엔 및 DMSO)에서 고온에 노출된 FEP 코팅된 폴리이미드 미세채널 표면의 SEM 이미지.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [35] 연속적인 제약 제조는 보다 높은 안전성 및 품질 제어를 보장하면서 유연한 시장 요구를 충족시키는 대안적인 방법으로서 큰 주목을 받는다. 이에, 본 발명자들은 연속적인-흐름으로 약물 전구체의 스케일-업 생산을 위한 패드 형태의 소형 합성-모듈(CRP, 170 x 170 x 1.2 mm)를 제조하였다. 9개 패턴화된 폴리이미드 필름을 적층하여 미세-흐름 회로를 통합하고, 공급의 균일한 분배의 기능을 결합하며, 밀리초 미만으로 완벽히 혼합함으로써 CRP 시스템을 고안하였다. 약물 스캐폴드인 α -포스포닐옥시 케톤의 단일-단계 합성을 위해 고반응성 중을 사용하는 방법은 미세유체에서 수초 동안 합성 시간을 요구하였다. 단일 CRP에서 빠른 반응은 19.2 g/h의 약물 전구체 생산이 가능했으며, 이는 탁상용 크기의 작은 설치 공간에서 킬로그램-규모의 제약 제조를 향한 견고한 발걸음을 시사한다.
- [36]
- [37] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.
- [38]
- [39] 폴리이미드계 필름 기반 합성-모듈
- [40]
- [41] 본 발명은 제1 원료를 공급하기 위한 제1 입구 및 생성물을 분리하기 위한 복수개의 출구가 형성된 제1 금속판; 제2 원료 및 제3 원료를 공급하기 위한 제2 입구 및 제3 입구가 형성된 제2 금속판; 및 상기 제1 및 제2 금속판 사이에 배치된 폴리이미드계 필름 접합체를 포함하고, 상기 폴리이미드계 필름 접합체의 내부에는 상기 제1 내지 제3 입구와 연결되어 제1 내지 제3 원료를 독립적으로 분배하기 위한 분배 채널, 상기 분배 채널과 연결되어 제1 내지 제3 원료를 혼합하기 위한 혼합 채널 및 상기 혼합 채널과 연결되어 혼합물을 반응시킨 다음 생성물을 복수개의 출구로 전달하기 위한 복수개의 미세반응 채널이 형성된 것을 특징으로 하는, 폴리이미드계 필름 기반 합성-모듈을 제공한다.
- [42]
- [43] 구체적으로, 상기 제1 금속판은 상기 폴리이미드계 필름 접합체 하부에 위치한 것으로, 상기 제 금속판은 드릴된 구멍(바람직하게는, 복수개 구멍)을 가지는데, 이는 제1 원료를 공급하기 위한 제1 입구 및 생성물을 분리하기 위한 복수개의 출구가 된다.
- [44] 상기 제1 입구는 후술하는 폴리이미드계 필름이 적층된 수직 방향(하부 → 상부)으로 형성될 수 있고, 이는 후술하는 분배 채널과 연결된다. 본 발명의 일 실시예에서, 상기 제1 원료는 화학식 1로 표시되는 화합물인 것이 바람직하나, 이에 한정되지 않는다:
- [45] [화학식 1]

[46]

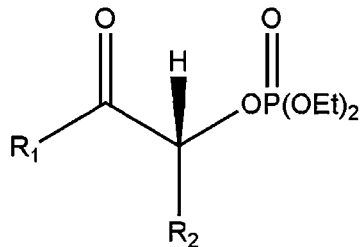


[47] 상기 화학식 1에서, R_1 은 C1~C20의 알콕시기로 치환되거나 비치환된 C6~C20 아릴기이고, R_2 는 수소 또는 비치환된 C6~C20 아릴기이다.

[48] 또한, 상기 출구는 후술하는 폴리이미드계 필름이 적층된 수직 방향(하부 → 상부)으로 형성될 수 있고, 이는 후술하는 미세반응 채널과 연결된다. 본 발명의 일 실시예에서, 상기 생성물은 화학식 2로 표시되는 화합물인 것이 바람직하나, 이에 한정되지 않는다:

[49] [화학식 2]

[50]



[51] 상기 화학식 2에서, R_1 은 C1~C20의 알콕시기로 치환되거나 비치환된 C6~C20 아릴기이고, R_2 는 수소 또는 비치환된 C6~C20 아릴기이다.

[52]

[53] 또한, 상기 제2 금속판은 상기 폴리이미드계 필름 접합체 상부에 위치한 것으로, 상기 제2 금속판 역시 드릴된 구멍(바람직하게는, 2개 구멍)을 가지는데, 이는 제2 원료 및 제3 원료를 공급하기 위한 제2 입구 및 제3 입구가 된다.

[54] 상기 제2 및 제3 입구는 후술하는 폴리이미드계 필름이 적층된 수직 방향(상부 → 하부)으로 형성될 수 있고, 후술하는 분배 채널과 연결된다. 본 발명의 일 실시예에서, 상기 제2 원료는 트리에틸 포스파이트이고, 제3 원료는 포름산일 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[55]

[56] 상기 폴리이미드계 필름 접합체는 상기 제1 및 제2 금속판 사이에 배치된 것으로, 폴리이미드계 필름이 다층으로 적층된 후, 열적 접합된 상태를 의미하는 것으로, 상기 폴리이미드계 필름 접합체는 톨루엔, DMF 또는 DMSO와 같은 유기 용매에 노출시에도, 내구성이 우수한 것을 특징으로 한다. 이때, 상기 폴리이미드계 필름 접합체는 플루오로에틸렌 프로필렌(FEP)이 코팅된 폴리이미드 필름을 이용하여 접합될 수 있는데, 이때, 상기 FEP는 후술하는 열적 접착에 의해 연화됨으로써, 밀봉의 신뢰성을 높일 수 있다.

- [57] 보다 구체적으로, 상기 폴리이미드계 필름 접합체의 내부에는 상기 제1 내지 제3 입구와 연결되어 제1 내지 제3 원료를 독립적으로 분배하기 위한 분배 채널, 상기 분배 채널과 연결되어 제1 내지 제3 원료를 혼합하기 위한 혼합 채널 및 상기 혼합 채널과 연결되어 혼합물을 반응시킨 다음 생성물을 복수개의 출구로 전달하기 위한 복수개의 미세반응 채널이 형성된 것이다.
- [58] 상기 분배 채널은 상기 제1 내지 제3 입구와 연결되어 제1 내지 제3 원료를 독립적으로 분배하기 위한 역할을 하는 것으로, 분기점(바람직하게는, 복수개 분기점) 흐름 분할에 의해 복수개로 분할되고, 상기 분기점을 지남에 따라 상기 분배 채널의 폭은 감소할 수 있다. 이로써, 상기 폴리이미드계 필름 접합체의 내부에서 공급된 원료들을 복수개의 미세반응 채널로 균일하게 분배시킬 수 있다. 최종 분기점을 지난 후 그 폭은 0.1 mm 내지 0.5 mm일 수 있고, 0.1 mm 내지 0.3 mm인 것이 바람직하나, 이에 한정되지 않는다. 한편, 상기 분배 채널은 제1 내지 제3 원료가 독립적으로 분배될 수 있도록 3층 이상 적층시키는 것이 좋다.
- [59]
- [60] 또한, 상기 혼합 채널은 상기 분배 채널과 연결되어 제1 내지 제3 원료를 혼합하기 위한 역할을 하는 것으로, 상기 혼합 채널은 제1 및 제2 원료를 먼저 혼합한 후, 제3 원료를 혼합할 수 있다. 그 폭은 0.5 mm 내지 10 mm일 수 있고, 1 mm 내지 5 mm인 것이 바람직하나, 이에 한정되지 않는다.
- [61] 또한, 상기 미세반응 채널은 복수개로서, 상기 혼합 채널과 연결되어 혼합물을 반응시킨 다음 생성물을 복수개의 출구로 전달하기 위한 역할을 하는 것으로, 상기 미세반응 채널 내 상기 혼합물의 반응은 유기 용매 하에, 20°C 내지 90°C의 온도에서 수행될 수 있는데, 유기 용매로는 톨루엔, DMF 또는 DMSO를 사용하는 것이 바람직하나, 이에 한정되지 않는다. 이때, 상기 유기 용매는 상기 제1 또는 제2 입구를 통해 공급될 수 있고, 상기 유기 용매의 농도는 0.001 M 내지 0.1 M일 수 있고, 0.001 M 내지 0.01 M인 것이 바람직하나, 이에 한정되지 않는다. 상기 유기 용매의 농도가 너무 높아지게 되는 경우, 유기포스페이트계 화합물의 분리 수율이 저하되는 문제점이 있다. 또한, 상기 유기 용매의 유속은 1.0 mL/min 내지 30 mL/min일 수 있다. 한편, 상기 분배 채널은 2층 이상, 바람직하게, 4층 이상 적층시키는 것이 높은 분리 수율 및 생산성 측면에서 좋다.
- [62]
- [63] 상기 폴리이미드계 필름 기반 합성-모듈의 두께는 0.1 mm 내지 10 mm일 수 있다. 이로써, 소형 합성-모듈을 구현할 수 있어, 작은 설치 공간으로 유기포스페이트계 화합물을 상업적으로 대량 생산할 수 있다.
- [64]
- [65] 폴리이미드계 필름 기반 합성-모듈의 제조방법
- [66]
- [67] 또한, 본 발명은 (a) 폴리이미드계 필름 접합 전구체를 제작하는 단계; (b) 제1 및 제2 금속판 사이에 상기 (a) 단계에서 제작된 폴리이미드계 필름 접합

전구체를 배치하는 단계; 및 (c) 열적 접합시키는 단계를 포함하고, 상기 (a) 단계에서 폴리이미드계 필름 접합 전구체의 제작은 (a-1) 제1 및 제2 폴리이미드계 필름을 준비하는 단계 및 (a-2) 상기 준비된 제1 및 제2 폴리이미드계 필름 사이에 분배 채널, 혼합 채널 및 복수개의 미세반응 채널을 형성하기 위해 패턴화된 폴리이미드계 필름을 배치하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는, 상기 폴리이미드계 필름 기반 합성-모듈의 제조방법을 제공한다.

[68]

[69] 구체적으로, 상기 (a) 단계에서 폴리이미드계 필름 접합 전구체의 제작을 위해 패턴화되지 않은 폴리이미드계 필름과 패턴화된 폴리이미드계 필름을 준비한다. 상기 패턴화된 폴리이미드계 필름은 상기 준비된 제1 및 제2 폴리이미드계 필름 사이에 분배 채널, 혼합 채널 및 복수개의 미세반응 채널을 형성하기 위한 홀이 형성될 수 있다.

[70] 보다 구체적으로, 상기 패턴화되지 않은 폴리이미드계 필름 사이에 상기 패턴화된 폴리이미드계 필름을 배치할 수 있는데, 이러한 배치를 2회, 바람직하게, 4회 이상 반복시킴으로써, 상기 미세반응 채널을 2층, 바람직하게, 4층 이상 적층시킬 수 있다. 또한, 이러한 배치를 3회 이상 반복시킴으로써, 상기 분배 채널을 3층 이상 적층시킬 수 있다.

[71] 이후, 상기 (b) 단계에서 제1 및 제2 금속판 사이에 상기 폴리이미드계 필름 접합 전구체를 배치한 다음, 상기 (c) 단계에서 열적 접합시키는데, 이로써, 채널들을 밀봉시킬 수 있다. 이때, 열적 접합은 300°C 내지 350°C의 온도 및 1kPa 내지 50 kPa 하에서 수행함으로써, FEP를 효과적으로 연화시킬 수 있다.

[72]

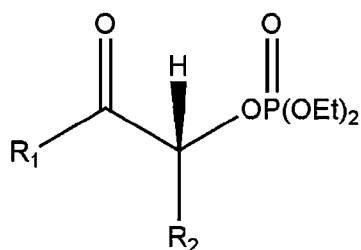
[73] 폴리이미드계 필름 기반 합성-모듈을 이용한 유기포스페이트계 화합물의 생성방법

[74]

[75] 또한, 본 발명은 상기 폴리이미드계 필름 기반 합성-모듈을 이용하여 하기 화학식 2로 표시되는 화합물을 생성하는 방법을 제공한다:

[76] [화학식 2]

[77]



[78] 상기 화학식 2에서, R₁은 C1~C20의 알콕시기로 치환되거나 비치환된 C6~C20 아릴기이고, R₂는 수소 또는 비치환된 C6~C20 아릴기이다.

[79]

[80] 본 발명에 따른 폴리이미드계 필름 기반 합성-모듈은 금속판들 사이에 배치된

폴리이미드계 필름 접합체를 포함하는 것으로, 상기 폴리이미드계 필름 접합체는 열적 접합을 통해 패드 형태로 제조되어 작은 설치 공간이 요구되는 이점이 있고, 상기 폴리이미드계 필름 접합체의 내부에서 공급된 원료들이 복수개의 미세반응 채널로 균일하게 분배되는 이점을 가진다. 따라서, 본 발명에 따른 폴리이미드계 필름 기반 합성-모듈을 이용하면, 연속-흐름을 통해 높은 분리 수율 및 생산성으로 약물 스케폴드로서, 유기포스페이트계 화합물을 상업적으로 대량 생산할 수 있다.

[81]

[82] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시예를 제시한다. 그러나 하기의 실시예는 본 발명을 보다 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐, 하기 실시예에 의해 본 발명의 내용이 한정되는 것은 아니다.

[83]

[84] <실시예>

[85] 일반적인 고려사항

[86] 질소 환경 하에서 모든 반응을 수행하였다. 상업적 공급원으로부터 사용된 출발 물질, 시약 및 용매의 대부분을 구매하여 그대로 사용하였다. 모든 스펙트럼을 CDCl_3 에 기록하였다. ^1H , ^{13}C 및 ^{31}P (양성자 짝풀림) 스펙트럼을 CDCl_3 용매 내 상온에서 Bruker AVANCE 600 분광계 상에 CDCl_3 (각각 600, 150 및 242 MHz)에 기록하였다. 화학적 이동(δ ppm)은 TMS($\delta\text{H} = 0.00$ ppm) 또는 CHCl_3 ($\delta\text{H} = 7.25$ ppm)에 대해 백만분의 일 단위로 보고된다. 교차-접합 및 퍼플루오로알콕시 알칸(PFA) 튜빙을 IDEX HEALTH & SCIENCE WA, USA)로부터 구입하였고, 시린지 펌프(Harvard device, PHD 22/2000 Hpsi, PHD Ultra)를 사용하였다. Merck 실리카 겔 알루미늄 플레이트 60 F254를 사용하는 박막 크로마토그래피(TLC)로 모든 반응을 모니터링하였고; 단파 UV 광선(254 nm)으로 가시화하였다. 용리액으로서 EtOAc/헥산을 사용하여 실리카 겔(100-200 mesh)을 통해 컬럼 크로마토그래피를 수행하였다.

[87]

[88] "패드 형태의 소형 합성-모듈(CRP)"의 제작

[89] AutoCAD 소프트웨어에 의해 단일 패드에 번호가 매겨진 16개 미세반응기 세트를 설계하였다. 도 1b 및 c에 나타난 바와 같이, 각 PI 필름(170 x 170 mm, 125 μm 두께)을 UV 레이저(355 nm)로 제거하여 원하는 패턴 미세 채널(폭 범위 150 μm ~ 1.2 mm, 높이 125 μm)을 형성하였다. 시약을 공급하기 위한 유입 채널은 1.2mm 폭을 가졌고, 2 개의 반대쪽으로 분할되어 분기점 흐름 분할에 의해 균일하게 분배하였다. 따라서, 2개, 4개, 8개 및 16개 미세 채널로 전환함으로써, 채널 폭이 0.6 mm, 0.3 mm 및 0.15 mm로 점차 감소하였다. 종래 보고된 바에 따라, 9 조각의 패턴화된 PI 필름을 적층하였다. 전형적으로, 패턴화된 면에서 두께 3 μm 의 플루오로에틸렌 프로필렌(FEP, 연화점 260 ~ 280°C)으로 스펀 코팅하여 PI 필름 사이를 접착하였다. 평평한 금속판으로 샌드위치하여 정확히

정렬된 필름을 320°C에서 10kPa 하에 5 시간 동안 열접합하여 CRP의 채널을 강하게 밀봉하였다. CRP와 플로우 튜브 사이의 밀접한 연결을 위해, CNC로 제작된 알루미늄 금속 프레임을 16개 출구 및 3개 입구를 위한 드릴된 구멍을 가진 구멍구로서 사용하였다(트리에틸 포스파이트(2) 및 HCOOH(3)을 위한 상부에서 2개 입구와 벤질(1)을 위한 하부-중앙에서 1개 입구). 샘플을 개별적으로 수집할 때, 연장된 튜빙을 가진 CRP 하에 16개 유리 바이알을 두었다(도 1d).

- [90] 도 1b에 나타난 바와 같이, 단일 패드에서 16 세트의 미세반응기의 넘버링-업은 각 반응기에서 일정한 유체 흐름 상태를 유지함으로써 높은 처리량의 화학 생산을 가능하게 하도록 설계되고 제조되었다. 패턴화된 PI 필름 사이의 접착은 1.5 nm 입자를 가진 플루오로폴리머의 일종으로서 플루오로에틸렌 프로필렌의 수성 분산액(FEP, ND-110, Neoflon, DAIKIN, Japan, 60% 고체 플루오로알카노오일 수성 분산액)에 의해 제조되었다. 260 ~ 280°C에서 연화점을 가진 FEP를 3000 rpm의 속도로 30 초 동안 스핀 코팅하여 PI 필름의 패턴화된 면에 3 μ m의 균일한 두께를 형성하였다. 2D 패턴화된 PI 필름을 3D 미세채널로 변환하기 위해, 1.5 mm 직경으로 구멍난 각각의 폴리이미드 필름의 4개 코너를 금속 핀(직경: 1.5 mm, 길이: 6 cm)을 통과시켜 필름 패턴을 정렬시켰다. 정확하게 정렬된 PI 필름을 편평한 금속판 사이에 놓고 320°C에서 10kPa 하에서 5 시간 동안 열접합시켰다. 이러한 조건 하에, PI 필름 사이에서 연화된 FEP 층은 계면에 적용된 압력(10kPa)을 조절하여 320°C에서 밀폐 밀봉의 신뢰성을 향상시켰으며, 12 시간 동안 느린 냉각으로 누출 없이 패턴화된 채널을 밀봉하는 경향이 있었다. 320°C에서 어닐링할 때, 미세채널은 400°C 초과 높은 유리 전이 온도(Tg) 및 약 1%의 낮은 열 수축률과 같은 PI 필름의 고유 견고성으로 인해 설계된 형상을 유지하였다.

- [91] 도 1c는 CRP에 대한 CAD 디자인과 함께 UV 레이저 절제 기술에 의해 패턴화된 PI 필름을 보여주었다. CRP에서 설계된 분배 채널, 혼합 및 16개 미세반응 경로를 형성하기 위해 나타난 바와 같이, 패턴화된 필름을 1개 내지 9개의 순서로 조심스럽게 절단 및 적층하였다. 높은 유속에서 누출 없이 CRP 및 유량 튜브를 단단히 연결하기 위해, CRP 클래핑에 사용된 알루미늄 금속 프레임은 CNC 제조로 제작되었고, 하단-중앙에 1개 입구, 상부단에 2개 입구 및 하단에 16개 출구를 가진 CRP 상에 설치된 모든 입구 및 출구의 동일한 위치에서 튜빙(직경: 1/4 inch)을 위해 드릴되었다. 상단에 2개 입구는 시린지 펌프로 트리에틸 포스파이트(2) 및 HCOOH(3)을 공급하기 위한 것이고, 하단에 1개의 입구는 벤질(1)을 위한 것이다. 또한, 16개 출구는 연장된 튜브와 연결하여 금속 프레임 하에 위치하였다. XPEX-202 제품 및 IDEX에서 제공하는 super flangeless ferrule w/SST Ring(1/4-28 플랫-바닥, 1/16" OD용)을 사용하여 스크류 피팅으로 CRP 및 튜브 사이를 밀접하게 연결하였다. 실험적인 MR 값으로 균일한 유동 분배를 개별적으로 확인하기 위해, 16개 유리 바이알(50 ml)을 연장된 튜브를

가진 CRP 하에 두었다.

[92]

[93] 전산 유체 역학 시뮬레이션 설정

[94] 질량 보존식과 함께 압축불가능한 Navier-stokes 식으로 미세 채널 내부의 유체 흐름을 설명할 수 있다. 정상 상태를 가정하면, 유체 흐름을 위한 지배 방정식을 단순화할 수 있다.

[95] $\rho \mathbf{v} \cdot \nabla \mathbf{v} = -\nabla p + \mu \nabla^2 \mathbf{v} + \rho \mathbf{g}$: Navier-Stokes 식

[96] $\nabla \cdot \mathbf{v} = 0$: 질량 보존식

[97] 여기서 ρ 는 유체 밀도이고, $\mathbf{v}$ 는 유체 선형 속도이고, p 는 압력이고, μ 는 유체 동적 점도이며, $\mathbf{g}$ 는 중력 가속도이다. 적절한 경계 조건(압력을 제외한 모든 흐름 변수를 위한 0 정규 기울기로 정의된 바와 같은, 채널 벽 상에 슬립 경계 조건이 없음, 입구를 위한 질량 유속 및 출구를 위한 유출 조건)으로 지배 식을 해결하였다. 유한 부피 방법에 기초하여 식을 이산화시키고 상용화된 수치 소프트웨어 FLUENT 2019 R2(ANSYS, INC.)를 수치 시뮬레이션에 사용하였다. 담체 용매로서 25°C에서 톨루엔(867 kg m⁻³, 0.00056 kg m⁻¹ s⁻¹)의 물리적 물성을 사용하였다.

[98] 균일한 흐름 분배 분석을 위해, 본 발명자들은 계산 유체 역학(CFD)으로 설계된 미세채널 구조를 시뮬레이션하였다. 중앙에서 개별적인 입구를 통한 동일한 유속(6.94 ml/min, 총: 20.82 ml/분)으로 주입된 3 개 시약은 2개 반대쪽으로 나누어 분기점 흐름 분할에 의해 균일하게 분배된다. 16 개 출구로부터 질량 유속에 대한 이론적 MF 값은 0.46%로 일반적으로 허용 가능한 MF 값(4%)보다 훨씬 낮다. 균일한 흐름 분배를 실험적으로 검증하기 위해, 본 발명자들은 CRP의 내부 공기를 제거하기 위해 초음파 처리로 15 분 동안 낮은 유량(0.5 ml/min)으로 톨루엔을 흐르게 하여 CRP를 안정화시킨다. 공기가 미세채널에서 갇히면, 이러한 압축성 유체가 흐름 분배를 손상시킬 수 있다. CRP의 안정화 후, 16개 출구로부터 용액을 150 초 동안 개별적으로 수집하여 유속 20.82 ml/min에서 평균 MF 값을 측정 하였다. 실험적인 MF 0.55%는 CFD에 의해 계산된 MF 값(0.46%)과 잘 일치하였으며, 이는 16 개 반응 채널 중 혼합 시약의 동일한 체류 시간을 나타낸다.

[99]

[100] 모세관 반응기에서 α -포스포닐옥시 케톤의 유동 합성

[101] N₂ 대기 하에 자석 교반 막대가 장착된 오븐-건조된 10 mL 스냅 바이알 내 상온(23-26°C)에서 벤질(1)(1mmol), 트리에틸 포스파이트(2)(1.2mmol) 및 포름산(3)(5mmol)을 건조 톨루엔(3 x 5 = 15mL)에서 개별적으로 잘 혼합하였다. 3개 시약을 개별적으로 적절히 혼합한 다음(약 1 분), 3 개 용액 모두를 6mL NORM-JECT 플라스틱 시린지로 옮기고 2 개 주사기 펌프를 통해 단일 PFA 코일 모세관(0.5mm 직경, 1m 길이) 내로 도입하였다. 각 펌프의 유량을 1 mL min⁻¹로

설정하여 3.93 초 체류 시간을 초래하였다. 정상 상태에 도달한 후, 생성물 샘플을 바이알 수집에서 반응기 말단의 aq. NaHCO_3 용액으로 퀀칭하였다. 수집된 부피를 측정된 다음, 샘플을 에틸 아세테이트(40 mL)로 추출하였다(DMF에서 반응의 경우 디에틸 에테르를 사용하였다). 수성 층을 에틸 아세테이트 또는 디에틸 에테르(3x15 mL)로 3회 세척하였다. 결합된 유기 층을 염수로 세척하였고, Na_2SO_4 로 건조시켰으며, 감압 하에 증발시켰다. 그다음, 생산된 잔류물을 용리액으로서 페트롤 에테르/에틸 아세테이트를 사용하여 실리카 겔(100-200 mesh)을 통한 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다(가변 비율에 의해). 분리된 화합물을 NMR로 분석 하였다. 반응 완료 후, 모세관을 아세톤, 물 및 아세톤으로(2회) 각각 세척하였고, 다음 반응을 위해 건조시켰다.

[102]

[103] 스케일-업을 위한 CRP를 사용하여 α -포스포닐옥시 케톤(4 및 8)의 합성을 위한 실험적인 절차

[104] (1) 실온에서 CRP를 사용한 α -포스포닐옥시 케톤의 합성

[105] 상온(23-26°C)에서, N_2 대기 하에, 자석 교반 막대가 장착된 오븐-건조된 둥근 바닥 플라스크 내 벤질(1)(1.26 g, 6 mmol), 트리에틸 포스파이트(2)(1.24 mL, 7.2 mmol) 및 포름산(3)(1.13 mL, 30 mmol)을 건조 톨루엔(3 x 30 = 90mL)에서 개별적으로 용해시켰다. 3개 시약을 개별적으로 적절히 혼합한 다음(약 2 분), 3개 용액 모두를 30mL NORM-JECT 플라스틱 시린지로 옮기고 2개 주사기 펌프를 통해 CRP 내로 도입하였다. 총 유속을 $20.82 \text{ mL min}^{-1}$ 로 설정하여 3.93 초의 체류 시간을 초래하였다. 정상 상태에 도달한 후, 생성물 샘플을 바이알 수집에서 반응기 말단의 aq. NaHCO_3 용액으로 퀀칭하였다. 수집된 부피를 측정된 다음, 샘플을 에틸 아세테이트(150 mL)로 추출하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트(3x50 mL)로 3회 세척하였다. 결합된 유기 층을 염수로 세척하였고, Na_2SO_4 로 건조시켰으며, 감압 하에 증발시켰다. 그다음, 생산된 잔류물을 용리액으로서 에틸 아세테이트를 사용하여 실리카 겔(100-200 mesh)을 통한 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다.

[106] 이때, 디에틸(2-옥소-1,2-디페닐에틸)포스페이트(4)는 무색 오일로서, 67% 분리 수율로 획득되고, 그 특성은 다음과 같다: $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ 7.93 (d, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 2H), 7.51-7.50 (m, 3H), 7.41-7.33 (m, 5H), 6.65 (d, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 1H), 4.21-4.17 (m, 2H), 3.94-3.89 (m, 2H), 1.32 (t, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3H), 1.14 (t, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3H). ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ 193.71 (d, $J = 4.5 \text{ Hz}$), 135.00, 134.95, 134.44, 133.58, 129.38, 128.04, 128.69, 128.13, 80.16 (d, $J = 4.5 \text{ Hz}$), 64.37 (d, $J = 5.4 \text{ Hz}$), 64.02 (d, $J = 6.4 \text{ Hz}$), 16.07 (d, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 15.87 (d, $J = 7.3 \text{ Hz}$). ppm. $^{31}\text{P-NMR}$ (242 MHz, CDCl_3): δ 1.88. ppm.

[107] 또한, 2-하이드록시-1,2-디페닐에탄논(5)는 흰색 고체로서, 5% 분리 수율로 획득되고, 그 특성은 다음과 같다: $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ 7.93-7.90 (m,

2H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.42-7.25 (m, 7H), 5.96 (s, 1H). ppm. ^{13}C -NMR (150 MHz, CDCl_3): δ 190.08, 139.15, 134.02, 133.65, 129.27, 129.25, 128.80, 128.70, 127.9, 76.35. ppm.

- [108] 또한, 2-옥소-1,2-디페닐에틸 포르메이트(6)는 무색 오일로서, 21% 분리 수율로 획득되고, 그 특성은 다음과 같다: ^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 8.22 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.54-7.47 (m, 3H), 7.42-7.34 (m, 5H), 7.01 (s, 1H). ppm. ^{13}C -NMR (150 MHz, CDCl_3): δ 192.85, 160.12, 134.45, 133.80, 133.24, 130.31, 129.69, 129.36, 128.96, 128.83, 128.60, 77.22. ppm.

[109]

- [110] (2) 80 °C 에서 CRP를 사용한 α -포스포닐옥시 케톤의 합성

- [111] 80°C에서, N_2 대기 하에, 자석 교반 막대가 장착된 오븐-건조된 둥근 바닥 플라스크 내 α -디카보닐 화합물(7)(985 mg, 6 mmol), 트리에틸 포스파이트(2)(1.24 ml, 7.2 mmol), 및 포름산(3)(1.13 ml, 30 mmol) 을 건조 DMF(90 ml, 30 ml 내 각 시약)에서 개별적으로 용해시켰다. 3개 시약을 개별적으로 적절히 혼합한 다음(약 2 분), 3개 용액 모두를 30mL NORM-JECT 플라스틱 시린지로 옮기고 2개 주사기 펌프를 통해 오븐(설정 온도; 80°C $\pm$ 2)에서 80°C로 유지하는 CRP 내로 도입하였다. 총 유속을 20.82 mL min $^{-1}$ 로 설정하여 3.93 초의 체류 시간을 초래하였다. 정상 상태에 도달한 후, 생성물 샘플을 바이알 수집에서 반응기 말단의 aq. NaHCO_3 용액으로 퀀칭하였다. 수집된 부피를 측정된 다음, 샘플을 에틸 아세테이트(150 mL)로 추출하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트(3 x 50 mL)로 3회 세척하였다. 결합된 유기 층을 염수로 세척하였고, Na_2SO_4 로 건조시켰으며, 감압 하에 증발시켰다. 그다음, 생산된 잔류물을 용리액으로서 석유 에테르/에틸 아세테이트(가변 비율)를 사용하여 실리카 겔(100-200 mesh)을 통한 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다.

- [112] 이때, 디에틸(2-(4-메톡시페닐)-2-옥소에틸)포스페이트(8)는 무색 오일로서, 50% 분리 수율로 획득되고, 그 특성은 다음과 같다: ^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 7.78 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.15 (d, $J = 10.2$ Hz, 2H), 4.11 (quin, $J = 7.3$ Hz, 4H), 3.76 (s, 3H), 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H). ppm. ^{13}C -NMR (150 MHz, CDCl_3): δ 190.58 (d, $J = 4.4$ Hz), 164.01, 129.96, 126.89, 113.98, 68.34 (d, $J = 5.5$ Hz), 64.15 (d, $J = 6.6$ Hz), 55.41, 15.95 (d, $J = 6.6$ Hz). ppm. ^{31}P -NMR (242 MHz, CDCl_3): δ 0.45. ppm.

- [113] 또한, 2-하이드록시-1-(4-메톡시페닐)에타논(9)는 무색 오일로서, 5% 분리 수율로 획득되고, 그 특성은 다음과 같다: ^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 7.90 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 4.82 (d, $J = 4.6$ Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.57-3.56 (m, 1H). ppm. ^{13}C -NMR (150 MHz, CDCl_3): δ 196.84, 164.53, 130.15, 126.53, 114.34, 65.13, 55.71. ppm.

- [114] 또한, 2-(4-메톡시페닐)-2-옥소에틸 포르메이트(10)는 흰색 고체로서, 7% 분리 수율로 획득되고, 그 특성은 다음과 같다: ^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 8.25 (s,

1H), 7.90 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.96 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 5.40 (s, 2H) 3.88 (s, 3H). ppm.
 ^{13}C -NMR (150 MHz, CDCl_3): δ 189.66, 164.35, 160.25, 130.25, 127.13, 114.28, 65.20, 55.69. ppm.

[115]

[116] 폴리이미드(PI) 기반 미세반응기의 내구성 테스트

[117] 유기 미세반응기의 개발에는 높은 내화특성과 열적 안정성이 필수 조건이다. 열적 안정성 및 내구성 테스트를 위해 폴리이미드 기반 간단한 선형 미세채널(폭: 300 μm , 높이: 125 μm , 길이: 25 cm) 장치를 제작하였다. 그 다음, 100°C 및 150°C 에서 5 일 동안 210 $\mu\text{L}/\text{min}$ 의 유량으로 HPLC 펌프를 사용하여 상이한 용매(톨루엔 및 DMSO)를 제조된 PI 장치에 도입하여 반응기 내구성을 조사하였다. 긴 연속-흐름 테스트 후, 본 발명자들은 장치의 입구에서 압력을 읽을 수 있는 HPLC 펌프에 의해, 상이한 조건 하에서 노출된 PI 기반 미세 유체 장치의 파열 압력을 측정하였다.

[118]

[119] 결과 및 토의

[120] 다양한 유기포스페이트의 합성 방법은 농약으로부터 생물학적 활성 포스페이트 의약에 이르는 광범위한 적용에 유용하다. 그러나, α -포스포닐옥시 케톤은 만족스럽지 않은 선택성으로 덜 널리 퍼지고, 중간체의 여분의 합성 단계를 포함하는 2 단계 접근법으로 주로 합성된다. 더욱이, α -포스포닐옥시 케톤에 대한 단일-단계 및 빠른 합성 경로는 효율적인 스케일-업 생산에 매우 바람직하다. 그러나, 보고된 경로는 대량의 부산물로 증가된 온도에서 조차 수십 시간이 필요하다. 본 발명에서, 고반응성 중으로서 벤질(1)은 트리에틸 포스파이트(2)와 쉽게 결합하기 위해 채택되었지만, 이러한 접근법은 여전히 상당한 양의 바람직하지 않은 부산물을 생산한다. 실온에서 용매로서 톨루엔 내 시약을 크로스 혼합기를 통해 상이한 농도 및 유량으로 단순 퍼플루오로 알콕시 알칸(PFA) 모세관(0.50 mm 직경, 1 m 길이) 내로 주입함으로써 연속-흐름 화학을 수행하였다(표 1의 항목 1-5 및 도 6의 a)).

[121] [표 1]

항목	톨루엔(농도(M))	유속	체류시간[s]	(4)의 분리 수율(%)
1	0.2	3 mL/min	3.93	30
2	0.14	3 mL/min	3.93	44
3	0.067	3 mL/min	3.93	67
4	0.067	1.5 mL/min	7.85	67
5	0.067	4.5 mL/min	2.62	40

[122] * 반응 조건: 퍼플루오로알콕시 알칸(PFA) 모세관(0.50 mm 직경, 1 m 길이)가

용매 내(1)의 0.067M(1 mmol 크기)로 사용되었다.(1)에 대하여,(2)의 1.2 당량 및(5)의 5.0 당량이 최적화를 위해 확인되었다. RT = 23-26°C.

[123]

[124] 표 1에 나타난 바와 같이, 포름산(3)의 존재는 반응을 상당히 가속화시켜, 각각 5% 및 21% 수율로 부산물인 벤조인(5) 및 옥시-포르밀화된 생성물(6)과 함께, 3 mL/min의 총 유속에서 매우 짧은 시간(3.93 초)으로 67% 수율로 원하는 α -포스포닐옥시 케톤(4)을 수득하는 것으로 밝혀졌다.

[125] 한편, α -포스포닐옥시 케톤 생성물(4)은 66% 수율로, 부산물(5) 및(6)은 각각 5% 및 22% 수율로 수득되었다. 반응 완료 후, CRP를 에탄올로 세척하였고(2 회), 다음 반응을 위해 건조시켰다. 반응 성능 및 반응기 안정성의 신뢰성을 확인하기 위해, 동일한 절차에 따라 동일한 반응을 여러 번 반복하였다(표 2의 항목 1-4 및 도 6의 a)).

[126] [표2]

항목	유속	체류시간[s]	분리 수율(%) (4:5:6)
1	21 mL/min	3.93	60.0:5:22
2	21 mL/min	3.93	65.6:6:21
3	21 mL/min	3.93	65.9:6:21
4	21 mL/min	3.93	65.5:5:21

[127] * 반응 조건: α -디카르보닐 화합물(1)(1.26 gram 크기, 6 mmol), 트리에틸 포스파이트(2)(1.24 mL, 7.2 mmol), 및 포름산(3)(1.13 mL, 30 mmol); 총 유속= 20.82 mL/min(체류 시간: 3.93 s, 총 반응기 부피: 1.38 mL), RT: 25°C.

[128]

[129] 모든 경우에, 생성물(4)의 수율은 표 2에 나타난 바와 같이, 거의 변동없이 비교적 잘 유지되었다. α -포스포닐옥시 케톤에 대해 확립된 빠른 합성 화학으로, 가능한 한 작은 영역 내에서 가능한 한 많은 원하는 약물 전구체를 생산하기 위한 미세 유체 구조에 대한 과제가 남아 있다. 단순히 넘버링-업함으로써 유기포스페이트의 높은 생산량을 획득하기 위해, PFA 튜브는 반응을 수행하기 위한 많은 교차 접합을 사용하기 때문에 적합하지 않다. 이는 펌프와 같은 작동을 위한 인프라의 수를 증가시켜, 매우 큰 충전 공간 및 정확한 프로세스 제어의 어려움을 초래한다. 이에, 본 발명자들은 작은 설치 공간에서 균일한 유량 분배기, 효율적인 혼합기 및 빠른 반응의 다양한 기능을 가진 직렬 흐름 경로를 설계함으로써, 혁신적인 넘버링-업 미세반응기를 개발하였다. CRP의 기본 구조는 2개 뱅크의 반응기 사이에 통합된 미세-흐름 회로를 위한 채널이고(도 1a의 a)), 각 뱅크는 다수의 미세반응기를 포함한다. 본원에서 테스트한 CRP의 경우, 각 슬롯에 8개 미세반응기가 있다. 따라서, 미세 반응기에

16개의 공급 입구가 있고, 각각 입구 라인은 3개 상이한 시약에 대한 3개 라인의 흐름을 취한다. 본 발명자들이 설계한 큰-스케일 시스템을 위한 반응기는 흐름 분배기, 혼합기 및 반응기로서 작동하기 위해, 특정 방식으로 배열된 튜브 라인의 통합된 어레이로 구성된다. 이러한 흐름 라인은 가능할 때마다, CRP의 설치 공간을 최소화하기 위해, 수직으로 감겨지고 정렬되었다. 16 개 반응기 각각은 1.6m 길이의 미세-흐름 라인이고, 위쪽으로 감겨 수직으로 3 회전하였다. CRP 패드의 폭은 170 mm이고, 길이는 170 mm이고, 두께는 1.2 mm이며, 유동-보조 반응 공간으로서 총 내부 부피는 1.38 mL이다. 특히, 얇은 패널 모듈은 가열될 때 균일한 온도에 대해 우수한 열 전도를 보장한다. CRP는 4개 금속 핀을 이용하여 레이저 절제에 의해 각각 패터닝되고 바인더로 코팅된, 9개의 필름을 정렬함으로써 및 정렬된 층을 열적으로 결합시킴으로써 제작되었다. 제작된 CRP는 도 1a의 c)에 도시되었다. CRP는 2개 플레이트의 금속 프레임으로 조여졌고, 플레이트는 3개 반응물(1, 2 및 3)의 도입을 위한 3개 입구 및 생성물의 수집을 위한 16개 출구로 연결되었다(도 1a의 d)). 본 발명자들이 제작을 위해 선택한 재료는 플루오로에틸렌 프로필렌(FEP)-폴리이미드(PI) 필름 하이브리드였고, 이는 폴리머-기반 미세반응기로 이어졌다.

[130]

[131] 하이브리드는 뛰어난 물리적 단단함, 최대 ~ 160 bar의 압력에 견딜 및 강한 염기 또는 염소화된 용매를 제외한 다양한 유기 매질에 대한 화학적 불활성 부스팅을 제공한다. 따라서, 레이저 절제에 의해 패터닝되고 열적 접착제로서 FEP로 코팅된 PI 층을 적층함으로써 설계된 CRP 플랫폼을 제작하였다. 정렬된 9개 PI 필름 층을 1단계에서 10 kPa에서 320°C에서 5시간 동안 열적으로 접합시켰다(도 1b). 이러한 3차원적으로 통합된 미세-흐름 회로에서, 분기점 흐름 분할을 사용하여 수반된 흐름을 균등하게 분배하였다. 균일한 흐름 분배 분석을 위해, 본 발명자들은 계산 유체 역학(CFD)으로 설계된 미세채널 구조를 시뮬레이션하였다. 중앙에서 개별적인 입구를 통한 동일한 유속(6.94 mL/분, 총: 20.82 mL/min)에서 주입된 3개 시약을 2개 반대쪽으로 분할하여 분기점 흐름 분할에 의해 균일하게 분배한다. 16개 반응기 내로 흐름 분배의 균일성은 널리 사용되는 바와 같이 이상분배 인자(MF)에 의해 결정되었다. MF 값은 다음과 같이 정의된다.

[132]

$$MF(\%) = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n \left(\frac{m_i - m_a}{m_a} \right)^2} \times 100$$

[133]

여기서, n 은 출구 채널의 수이고, m_i 는 i 번째 출구 채널의 질량이고, m_a 는 출구 채널의 평균 질량이다. MF는 출구의 평균 질량에 대한 표준 편차의 비율이다. 따라서, 낮은 MF 값은 출구 채널 사이의 유속 분배가 균일하다는 것을 의미한다. 16 개 출구로부터 질량 유량에 대한 이론적인 MF 값은 0.46%로 일반적으로 허용가능한 MF 값(4%)보다 훨씬 낮다. 균일한 유속 분배를 실험적으로 검증하기

위해, 16개 출구로부터 용액을 150초 동안 개별적으로 수집하여 평균 MF 값을 측정하였다. 실험적인 MF 0.55%는 CFD에 의해 계산된 MF 값(0.46%)과 잘 일치하였고, 이는 16개 반응 채널 중 혼합 시약의 동일한 체류 시간을 나타낸다. 균일한 유량 분배 외에도, 총 반응 시간이 3.93 초임을 고려할 때, 각 반응기의 전면에서 합쳐지는 2개 시약의 경우 완전한 혼합에 매우 짧은 시간이 필요하다(도 3b). 3개 반응물(벤질(1), 트리 에틸 포스파이트(2) 및 포름산(3))은 16개 미세채널에 독립적으로 분배되고, 각 미세반응기의 전면에서 카오스를 유발하는 T형 미세채널 구조에서 합쳐졌다(도 1a의 a)).

- [134] 유체 계면의 빠른 왜곡 및 신장을 수반하는 이유는 잘 알려져 있다. 빠른 혼합을 위해 반응물 사이에 큰 이류를 발생시키도록 구불구불하게 구조화된 채널의 측면 충돌 유형을 제작하였다. 균일하게 분배된 시약(1) 및(2)는 제1 T형 혼합 지점에서 처음 혼합된 다음, 제2 T형 혼합 지점에서 시약(3)을 만나, 모든 시약이 혼합되기 시작한다(도 3a). 채널 구조에 따라 3가지 다른 유체의 혼합의 정도를 정량화하기 위해, 튜브 내 시약(1)의 부피 분율은 흐름에 따라 고려되었다. 3개 유체의 혼합 정도는 혼합 효율에 의해 정량화되었다.

[135] $\eta = 1 - \sigma/\sigma_{\max}$

- [136] 여기서, $\sigma = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (c_i - c_{in})^2}$ 이고, σ 는 단면적에서 농도의 표준 편차이고, N 은 채널

단면에서 노드의 수이고, c_i 는 채널 단면 i 의 샘플 노드에서 국소 농도이고, c_{in} 는 입구에서 평균 농도이며, $\sigma_{\max}$ 는 농도의 최대 표준 편차이다. 3개 반응물의 부피 분율이 동일하게 0.33에 도달할 때, 완전한 혼합 효율이 달성되는 것으로 가정될 수 있다. 결과적으로, 합류 구역으로부터 2.71 mm 채널을 유동할 때 총 유속 21 mL/분으로 2.32 ms만을 취함으로써 3개 시약의 완전한 혼합을 달성하였다.

추가적으로, 3 mL/min로 낮은 유속에서 혼합 효율은 도 3a에 나타난 바와 같이, 98% 이상의 유사한 효율로 확인되었다. 시약(2) 및(3)의 부피 분율에서 계산된 혼합 효율 역시 동일한 결과를 보였다(도 3b). 도 3b에 나타난 바와 같이, 3개 시약의 완전한 혼합은 합류 구역으로부터 2.71 mm 채널을 유동할 때 상이한 유속(21 mL/min ~ 3 mL/min)에서 2.32 ms 내지 16.3 ms로 짧은 체류 시간을 취함으로써 달성된다. 따라서, 제작된 CRP의 성능을 테스트하였다. 공급은 포름산((3), 5.0 당량), 트리에틸 포스파이트((2), 1.2 당량) 및 벤질((1), 1.0 당량, 1.26 g 크기)로 구성되었다. 용매에 용해된 시약((1), (2) 및 (3))을 7 mL/min의 유속으로 CRP의 중앙에 위치한 3개 개별 입구 내로 개별적으로 도입하였고, 총 유속은 21 mL/분이다. 3.93 초의 체류 시간으로 반응이 완료된 후, 예상된 생성물(4)를 66% 수율로 분리하였고, 부산물(4) 및(5)를 5% 및 22% 수율로 형성하였다. 이러한 수율은 모세관 반응기의 수율과 거의 동일하다. 놀랍게도, 합성을 위한 높은 반응성 시약의 사용은 종종 부산물을 생산하는 것을 수반한다. CRP 플랫폼은 실온에서 19.2 g/h의 생성물(4)를 생산하였으며, 이는 1/6 톤의

약물 전구체의 연간 생산에 해당한다.

[137] [표3]

항목	온도(°C)	농도(M)	체류 시간[s]	분리 수율 (%)	생산성(g/h)
1	RT	0.067	3.93	66	19.2
2	RT	0.067	3.93	65	18.9
3	RT	0.067	3.93	65	18.9
4	RT	0.067	3.93	65	18.9
5	80	0.067	3.93	60	15

[138] * 항목 1~4: 반응 조건; 톨루엔 내 벤질(1)(1.26 gram 크기, 6 mmol), 트리에틸 포스파이트(2)(1.24 mL, 7.2 mmol), 및 포름산(3)(1.13 mL, 30 mmol); 총 유속= 20.82 ml/min(체류 시간: 3.93 s, 총 반응기 부피: 1.38 mL), RT: 25°C. 항목 5: DMF 내 α -디카보닐 화합물(7)(985 mg, 6mmol), 트리에틸 포스파이트(2)(1.24 mL, 7.2 mmol), 및 포름산(3)(1.13 mL, 30 mmol).

[139]

[140] 표 3의 항목 1-5 및 도 6의 a)-b)에 나타난 바와 같이, CRP의 신뢰성은 여러번 반복된 반응을 수행함으로써 모니터링되었다. 생성물(4)의 수율은 거의 변화 없이 비교적 양호하게 유지되었다(65-66% 수율). 증가된 온도에서 CRP의 성능을 시험하기 위해, 화합물(7)로부터 다른 α -포스포닐옥시 케톤(8)을 80°C에서 60% 수율로 합성하였다(표 3의 항목 5). 한편, α -포스포닐옥시 케톤 생성물(8)은 60% 수율로, 부산물(9) 및(10)은 각각 4% 및 14% 수율로 수득되었다(표 3). 반응 완료 후, CRP를 에탄올로 세척하였고(2 회), 다음 반응을 위해 건조시켰다.

[141]

[142] 또한, CRP의 내구성을 테스트하여 패드를 5 일 동안 100°C 및 150°C의 높은 온도에서 2개 유기 용매(톨루엔, 디메틸 설펍사이드)를 지속적으로 주입하였다(도 6). 노출된 미세채널은 157 ~ 161 bar의 파열 압력을 견뎌내고 결함없이 매끄러운 표면 형태를 유지하면서 원래의 결합 강도를 유지하였다. 구체적으로, 유기 용매 테스트 없이 제조된 반응기에서, 파열 압력은 거의 16.3 MPa였다. PI 기반 미세장치를 100°C에서 톨루엔 및 150°C에서 DMSO에 노출시킨 후, 파열 압력은 각각 약 15.7 MPa 및 16.1MPa였다. 이는 장치가 유기 용매에서 고온에 노출된 경우에도 CRP의 성능이 유지됨을 보여준다. 또한, 본 발명자들은 PI 미세반응기의 채널 표면의 SEM 이미지를 사용하여 고온에서 유기 용매 하에 노출시킨 후 FEP 코팅된 폴리이미드 필름의 형태를 확인하였다. FEP 코팅된 폴리이미드 미세 채널 표면의 형태는 유기 용매에서 고온에 노출된 후에도 변하지 않았다(도 6).

[143]

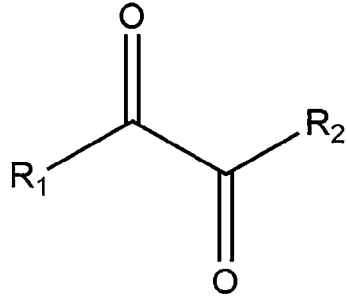
[144] 소형 패드 내로 16 세트의 미세반응기를 내장함으로써 비용-효과적인 방식으로 폴리이미드 필름으로 구성된 소형 넘버링-업 미세반응기 시스템을 제작하였다. 9 개 패턴화된 필름 층을 적층함으로써 패드 형태의 합성-모듈의 모듈 구조를 유연하게 구성하였다. 통합된 미세-흐름 회로는 분기점 라인을 따라 16개 모든 반응기로의 균일한 흐름 분배, 밀리초에서 완벽한 혼합 및 수초 내에 원하는 합성을 달성하였다. 제작된 '패드 형태의 소형 합성-모듈'(CRP, 170 x 170 x 1.2 mm) 시스템은 빠른(유지 시간 3.93초) 단일-단계 방식으로 유기포스페이트의 높은 처리량 생산을 성공적으로 증명하였다. 단일 모세관 반응기에 의해 설정된 사전-최적화된 작동 조건 하에, α -포스포닐옥시 케톤은 실온에서 수율 66%로 ~19 g/h 수득된 반면, 다른 유도체는 상승된 80°C에서 수율 60%로 ~15 g/h 합성하였다. CRP에 배치된 미세-흐름 레이아웃의 간단한 적층은 반응 부피를 곱하여 처리량을 간단히 증가시킬 수 있다. 따라서, 이러한 작은 설치 공간 및 고용량 플랫 대용량 플랫폼은 필요시 약학을 위한 휴대용 데스크탑 공장의 출현을 가능하게 하며, 약학 제조에서 패러다임 전환을 제공한다.

[145]

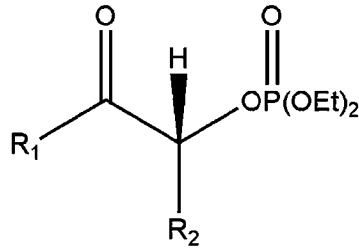
[146] 전술한 본 발명의 설명은 예시를 위한 것이며, 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 지식을 가진 자는 본 발명의 기술적 사상이나 필수적인 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 쉽게 변형이 가능하다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야만 한다.

청구범위

- [청구항 1] 제1 원료를 공급하기 위한 제1 입구 및 생성물을 분리하기 위한 복수개의 출구가 형성된 제1 금속판;
제2 원료 및 제3 원료를 공급하기 위한 제2 입구 및 제3 입구가 형성된 제2 금속판; 및
상기 제1 및 제2 금속판 사이에 배치된 폴리이미드계 필름 접합체를 포함하고,
상기 폴리이미드계 필름 접합체의 내부에는 상기 제1 내지 제3 입구와 연결되어 제1 내지 제3 원료를 독립적으로 분배하기 위한 분배 채널, 상기 분배 채널과 연결되어 제1 내지 제3 원료를 혼합하기 위한 혼합 채널 및 상기 혼합 채널과 연결되어 혼합물을 반응시킨 다음 생성물을 복수개의 출구로 전달하기 위한 복수개의 미세반응 채널이 형성된 것을 특징으로 하는, 폴리이미드계 필름 기반 합성-모듈.
- [청구항 2] 제1항에 있어서,
상기 폴리이미드계 필름 접합체는 플루오로에틸렌 프로필렌(FEP)이 코팅된 폴리이미드 필름을 이용하여 접합시킨 것을 특징으로 하는, 폴리이미드계 필름 기반 합성-모듈.
- [청구항 3] 제1항에 있어서,
상기 분배 채널은 분기점 흐름 분할에 의해 복수개로 분할되고, 상기 분기점을 지남에 따라 상기 분배 채널의 폭은 감소하는 것을 특징으로 하는, 폴리이미드계 필름 기반 합성-모듈.
- [청구항 4] 제1항에 있어서,
상기 혼합 채널은 제1 및 제2 원료를 먼저 혼합한 후, 제3 원료를 혼합하는 것을 특징으로 하는, 폴리이미드계 필름 기반 합성-모듈.
- [청구항 5] 제1항에 있어서,
상기 미세반응 채널은 2층 이상 적층된 것을 특징으로 하는, 폴리이미드계 필름 기반 합성-모듈.
- [청구항 6] 제1항에 있어서,
상기 제1 원료는 하기 화학식 1로 표시되는 화합물이고, 상기 제2 원료는 트리에틸 포스파이트이고, 상기 제3 원료는 포름산이며, 상기 생성물은 하기 화학식 2로 표시되는 화합물을 포함하는 것을 특징으로 하는, 폴리이미드계 필름 기반 합성-모듈:
- [화학식 1]



[화학식 2]



상기 화학식 1 또는 화학식 2에서, R₁은 C1~C20의 알콕시기로 치환되거나 비치환된 C6~C20 아릴기이고, R₂는 수소 또는 비치환된 C6~C20 아릴기이다.

[청구항 7]

제1항에 있어서,

상기 미세반응 채널 내 상기 혼합물의 반응은 유기 용매 하에, 20°C 내지 90°C의 온도에서 수행되는 것을 특징으로 하는, 폴리이미드계 필름 기반 합성-모듈.

[청구항 8]

제1항에 있어서,

상기 폴리이미드계 필름 기반 합성-모듈의 두께는 0.1 mm 내지 10 mm인 것을 특징으로 하는, 폴리이미드계 필름 기반 합성-모듈.

[청구항 9]

(a) 폴리이미드계 필름 접합 전구체를 제작하는 단계;

(b) 제1 및 제2 금속판 사이에 상기 (a) 단계에서 제작된 폴리이미드계 필름 접합 전구체를 배치하는 단계; 및

(c) 열적 접합시키는 단계를 포함하고,

상기 (a) 단계에서 폴리이미드계 필름 접합 전구체의 제작은

(a-1) 제1 및 제2 폴리이미드계 필름을 준비하는 단계 및

(a-2) 상기 준비된 제1 및 제2 폴리이미드계 필름 사이에 분배 채널, 혼합 채널 및 복수개의 미세반응 채널을 형성하기 위해 패터닝된

폴리이미드계 필름을 배치하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는,

제1항에 따른 폴리이미드계 필름 기반 합성-모듈의 제조방법.

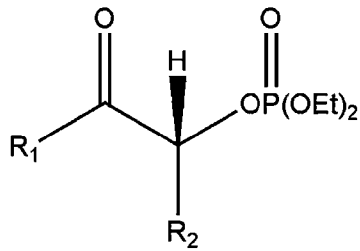
[청구항 10]

제9항에 있어서,

상기 (c) 단계에서 열적 접합은 300°C 내지 350°C의 온도 및 1kPa 내지 50 kPa 하에서 수행되는 것을 특징으로 하는, 폴리이미드계 필름 기반 합성-모듈의 제조방법.

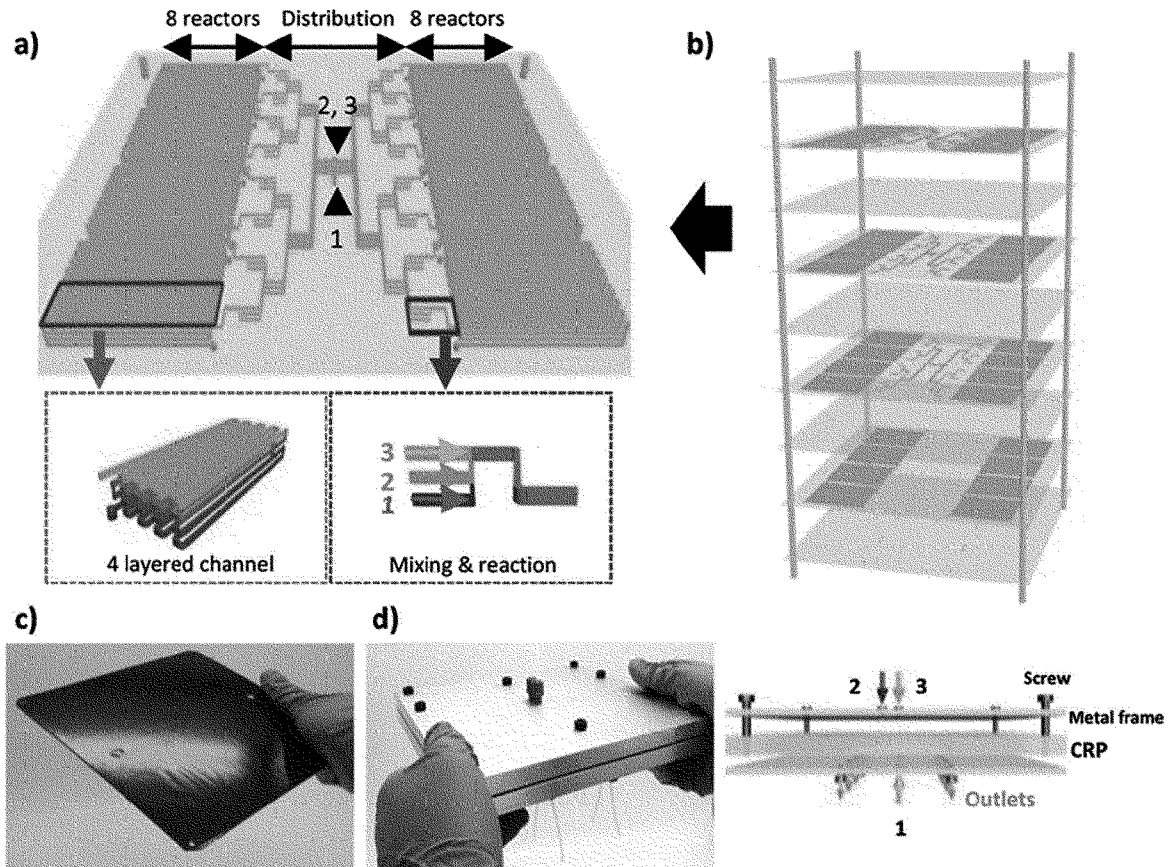
[청구항 11] 제1항에 따른 폴리이미드계 필름 기반 합성-모듈을 이용하여 하기 화학식 2로 표시되는 화합물을 생성하는 방법:

[화학식 2]

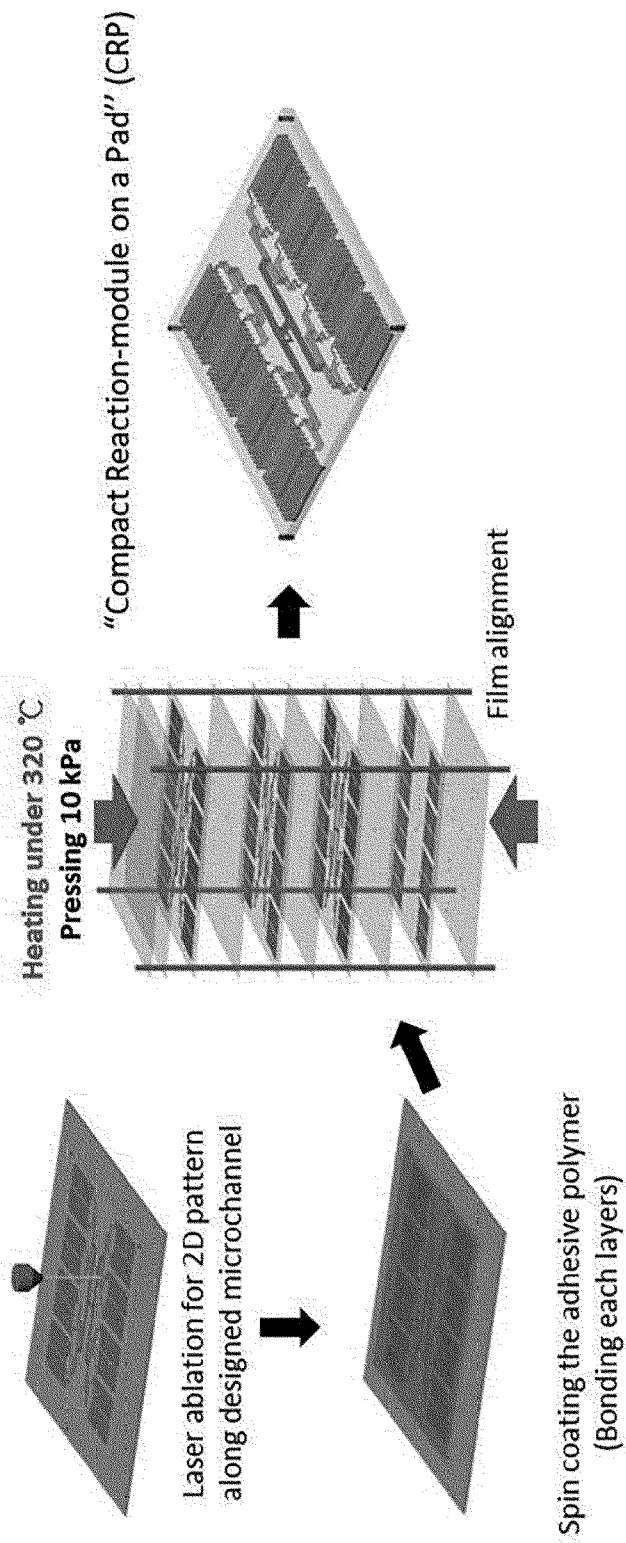


상기 화학식 2에서, R₁은 C1~C20의 알콕시기로 치환되거나 비치환된 C6~C20 아릴기이고, R₂는 수소 또는 비치환된 C6~C20 아릴기이다.

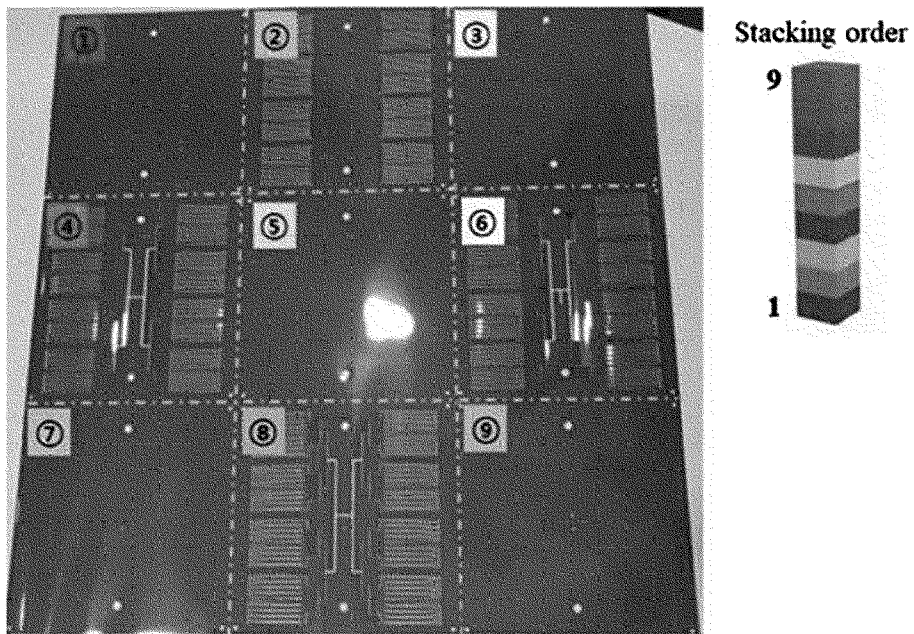
[도 1a]



[도 1b]

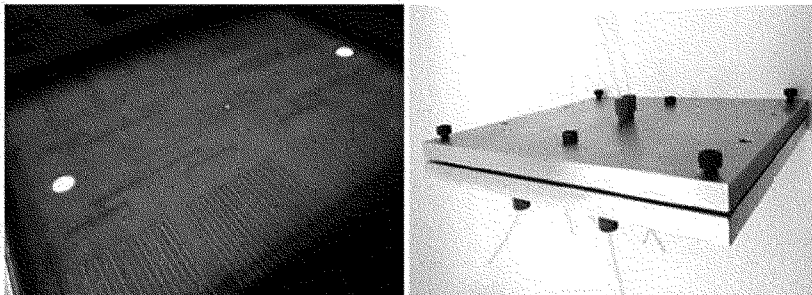


[도 1c]

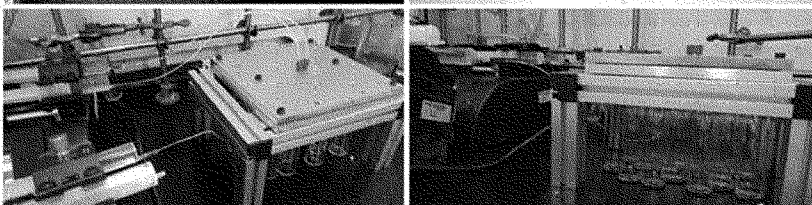


[도 1d]

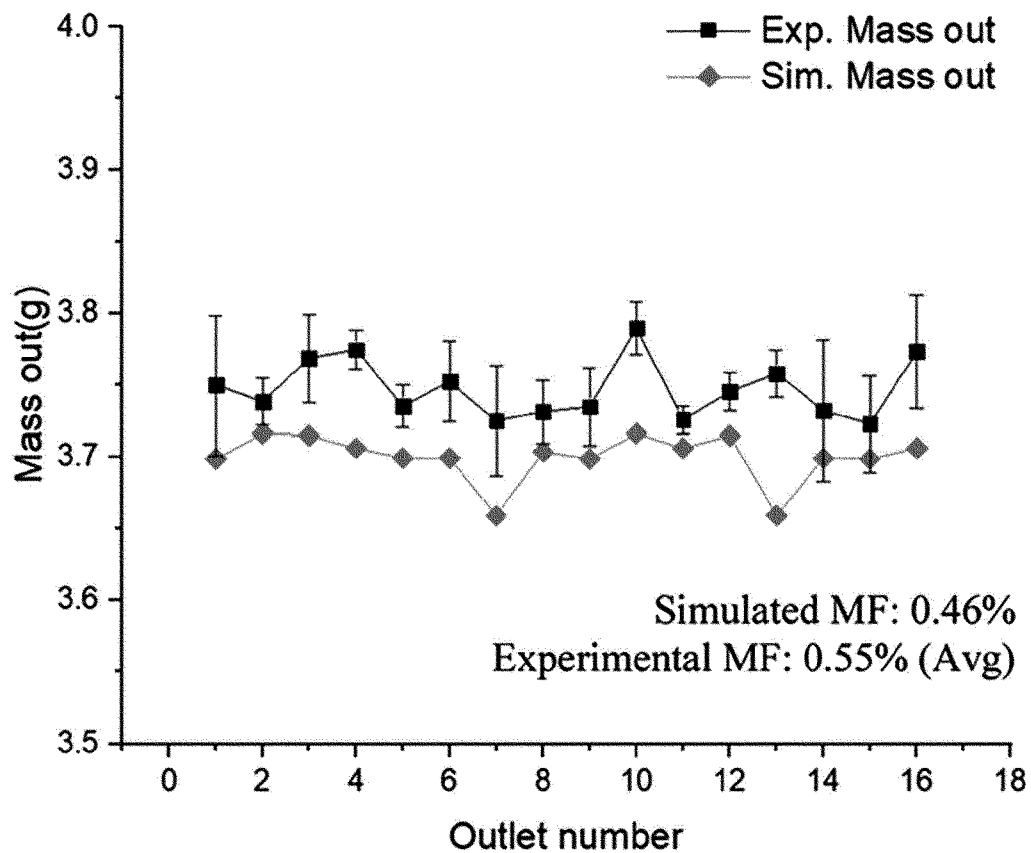
a)



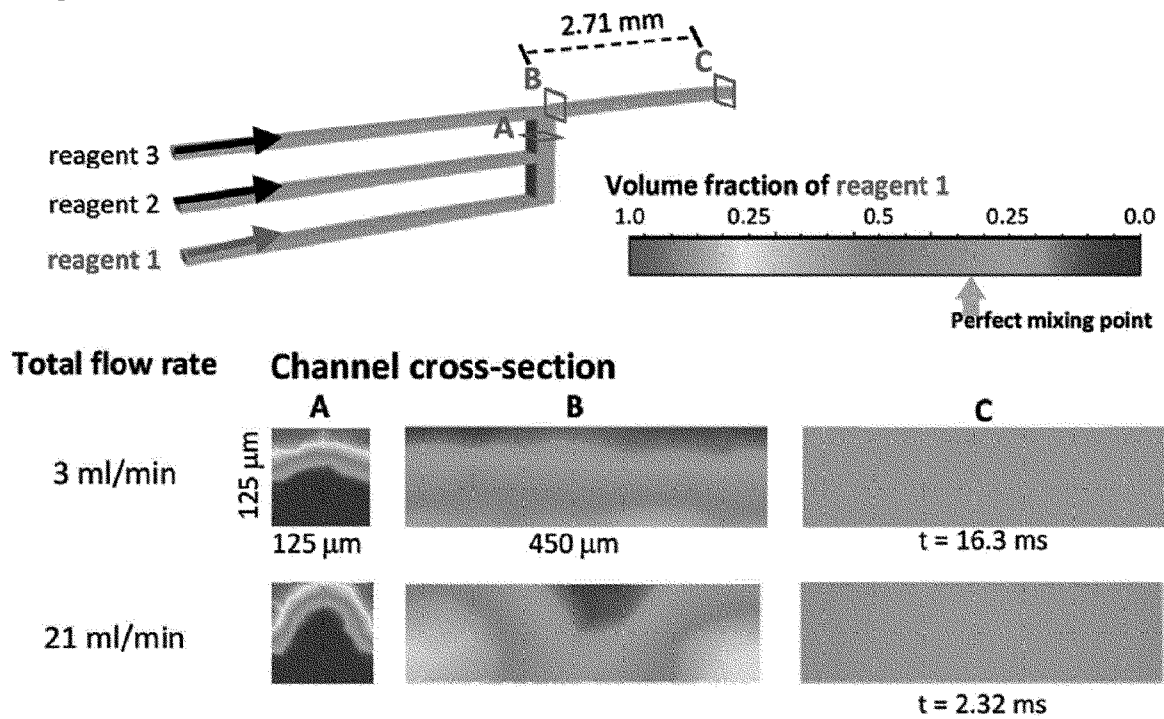
b)



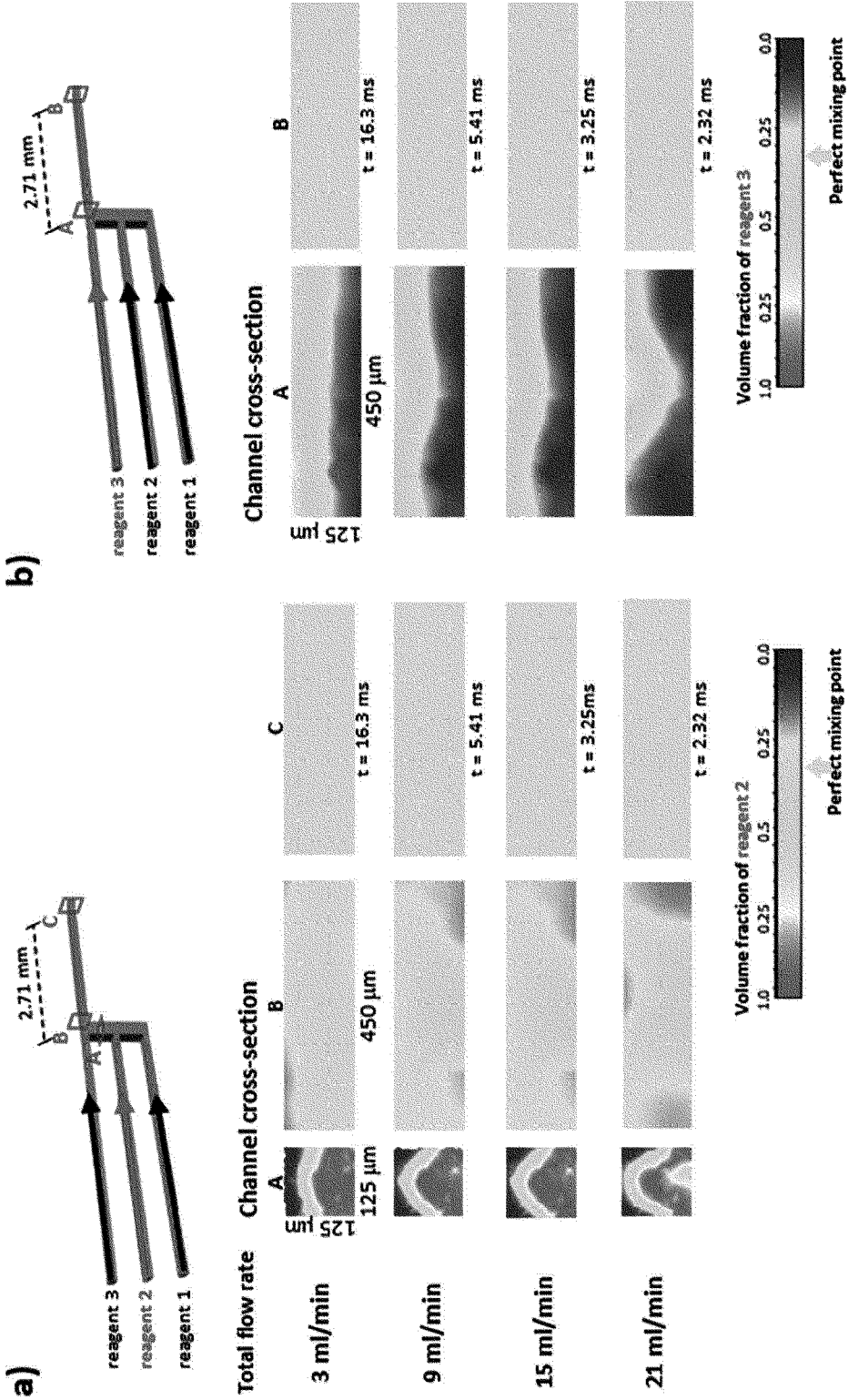
[도2]



[도3a]

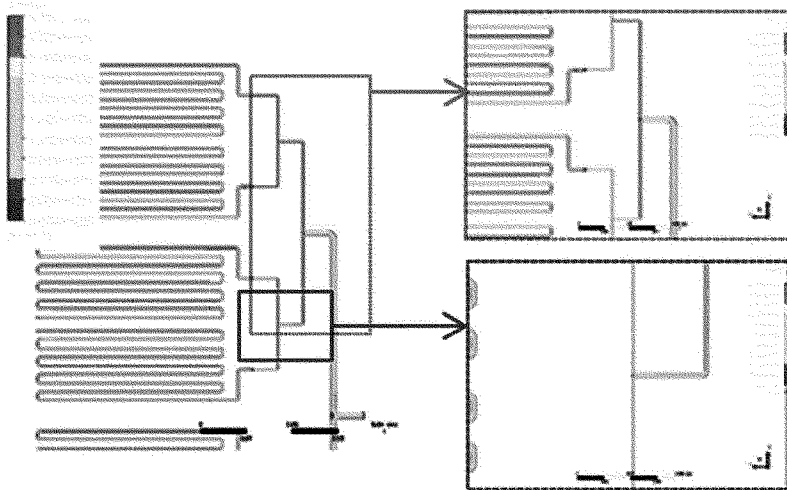


[도3b]

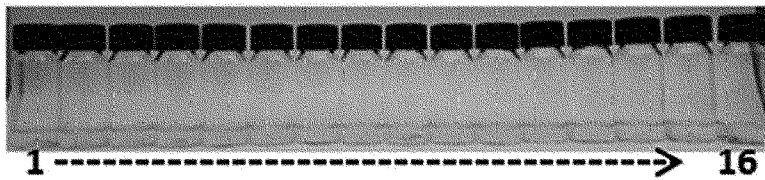


[도4]

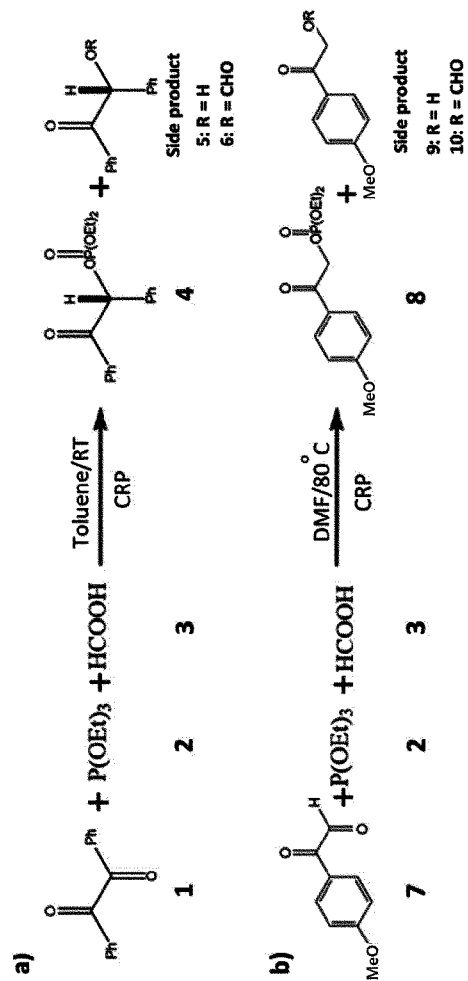
a)



b)

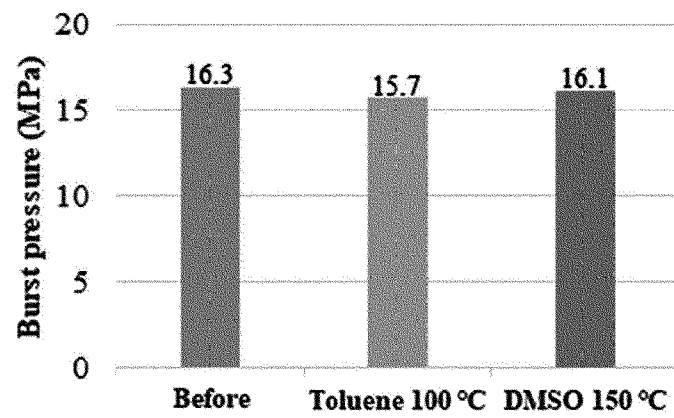


[도5]

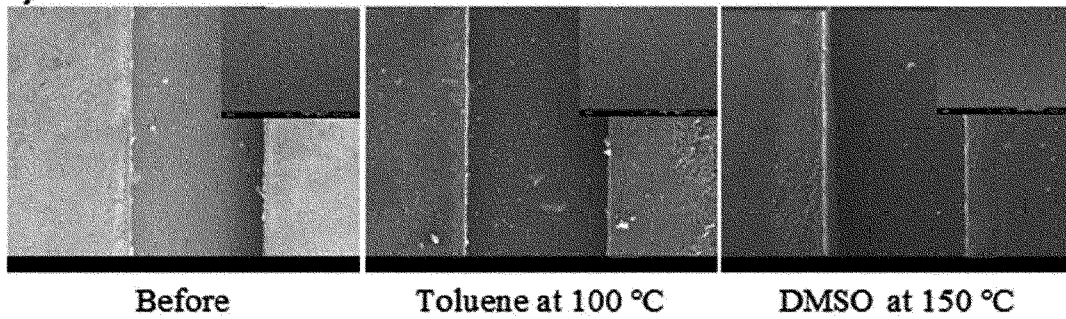


[도6]

a)



b)



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2020/005004

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

B01J 19/00(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)

B01J 19/00; B01F 3/08; B01F 5/00; B01F 5/06; B01J 19/32; B01L 3/00; C07C 45/33; C07C 51/25; C07C 6100; C07C 6976; G01N 33/49

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: polyimide, distribution, channel, film, module

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2002-346353 A (YAMATAKE CORP.) 03 December 2002 See claim 1; paragraph [0005]; figures 1-2, 3, 5-6.	1-11
Y	KR 10-1092379 B1 (THE INDUSTRY & ACADEMIC COOPERATION IN CHUNGNAM NATIONAL UNIVERSITY) 09 December 2011 See claims 1, 4, 8, 12.	1-5,7-10
Y	US 6392089 B1 (FALVEY, D. E. et al.) 21 May 2002 See claim 1; column 2.	6,11
A	KR 10-2006-0026016 A (VELOCYS, INC.) 22 March 2006 See claim 1.	1-11
A	KR 10-1567458 B1 (ILINE MICROSYSTEMS, S.L.) 09 November 2015 See claim 1.	1-11
A	KR 10-2006-0072674 A (INNOWILL CORP.) 28 June 2006 See claim 1.	1-11



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 JULY 2020 (27.07.2020)

Date of mailing of the international search report

28 JULY 2020 (28.07.2020)

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
Government Complex Daejeon Building 4, 189, Cheongsu-ro, Seo-gu,
Daejeon, 35208, Republic of Korea

Facsimile No. +82-42-481-8578

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2020/005004

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
JP 2002-346353 A	03/12/2002	DE 10296876 B4 JP 3694877 B2 US 2004-0145967 A1 US 7066641 B2 WO 02-096543 A1	29/12/2005 14/09/2005 29/07/2004 27/06/2006 05/12/2002
KR 10-1092379 B1	09/12/2011	KR 10-2011-0024992 A	09/03/2011
US 6392089 B1	21/05/2002	None	
KR 10-2006-0026016 A	22/03/2006	BR P10410039 A CA 2523704 A1 CN 101014561 A EP 1626948 A1 IN 4956DE2005 A JP 2006-525334 A KR 10-0009079 B1 MX PA05011732 A US 2004-0220434 A1 US 2008-0031788 A1 WO 2004-099113 A1	25/04/2006 18/11/2004 08/08/2007 22/02/2006 17/08/2007 09/11/2006 18/01/2011 06/07/2006 04/11/2004 07/02/2008 18/11/2004
KR 10-1567458 B1	09/11/2015	AT 504832 T AU 2008-300501 A1 BR 122013004885 A2 CA 2700073 A1 CN 101868723 A DK 2201365 T3 EP 2040073 A1 ES 2364568 T3 HK 1181697 A1 HR P20110399 T1 IL 204571 A JP 2010-539503 A KR 10-2013-0106453 A MX 2010003037 A NZ 584208 A PT 2201365 E RU 2010115487 A SI 2201365 T1 US 2011-0039285 A1 WO 2009-037361 A1 ZA 201001950 B	15/04/2011 26/03/2009 14/07/2015 26/03/2009 20/10/2010 18/07/2011 25/03/2009 07/09/2011 19/12/2014 30/06/2011 30/11/2010 16/12/2010 27/09/2013 02/08/2010 27/07/2012 05/05/2011 27/10/2011 30/06/2011 17/02/2011 26/03/2009 25/05/2011
KR 10-2006-0072674 A	28/06/2006	KR 10-0646375 B1	23/11/2006

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))**B01J 19/00(2006.01)i****B. 조사된 분야**

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

B01J 19/00; B01F 3/08; B01F 5/00; B01F 5/06; B01J 19/32; B01L 3/00; C07C 45/33; C07C 51/25; C07C 6100; C07C 6976; G01N 33/49

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: 폴리이미드(polyimide), 분배(distribution), 채널(channel), 필름(film), 모듈(module)

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
Y	JP 2002-346353 A (YAMATAKE CORP.) 2002.12.03 청구항 1; 단락 [0005]; 도면 1-2, 3, 5-6	1-11
Y	KR 10-1092379 B1 (충남대학교산학협력단) 2011.12.09 청구항 1, 4, 8, 12	1-5, 7-10
Y	US 6392089 B1 (FALVEY, D. E. 등) 2002.05.21 청구항 1; 컬럼 2	6, 11
A	KR 10-2006-0026016 A (벨로시스, 인코포레이티드) 2006.03.22 청구항 1	1-11
A	KR 10-1567458 B1 (아이라인 마이크로시스템즈, 에스.엘.) 2015.11.09 청구항 1	1-11
A	KR 10-2006-0072674 A (주식회사 이노월) 2006.06.28 청구항 1	1-11

☐ 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 이후 “X”에 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

2020년 07월 27일 (27.07.2020)

국제조사보고서 발송일

2020년 07월 28일 (28.07.2020)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소

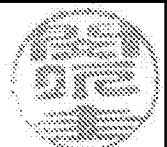
대한민국 특허청
(35208) 대전광역시 서구 청사로 189,
4동 (둔산동, 정부대전청사)

팩스 번호 +82-42-481-8578

심사관

민인규

전화번호 +82-42-481-3326



국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
JP 2002-346353 A	2002/12/03	DE 10296876 B4 JP 3694877 B2 US 2004-0145967 A1 US 7066641 B2 WO 02-096543 A1	2005/12/29 2005/09/14 2004/07/29 2006/06/27 2002/12/05
KR 10-1092379 B1	2011/12/09	KR 10-2011-0024992 A	2011/03/09
US 6392089 B1	2002/05/21	없음	
KR 10-2006-0026016 A	2006/03/22	BR PI0410039 A CA 2523704 A1 CN 101014561 A EP 1626948 A1 IN 4956DE2005 A JP 2006-525334 A KR 10-0009079 B1 MX PA05011732 A US 2004-0220434 A1 US 2008-0031788 A1 WO 2004-099113 A1	2006/04/25 2004/11/18 2007/08/08 2006/02/22 2007/08/17 2006/11/09 2011/01/18 2006/07/06 2004/11/04 2008/02/07 2004/11/18
KR 10-1567458 B1	2015/11/09	AT 504832 T AU 2008-300501 A1 BR 122013004885 A2 CA 2700073 A1 CN 101868723 A DK 2201365 T3 EP 2040073 A1 ES 2364568 T3 HK 1181697 A1 HR P20110399 T1 IL 204571 A JP 2010-539503 A KR 10-2013-0106453 A MX 2010003037 A NZ 584208 A PT 2201365 E RU 2010115487 A SI 2201365 T1 US 2011-0039285 A1 WO 2009-037361 A1 ZA 201001950 B	2011/04/15 2009/03/26 2015/07/14 2009/03/26 2010/10/20 2011/07/18 2009/03/25 2011/09/07 2014/12/19 2011/06/30 2010/11/30 2010/12/16 2013/09/27 2010/08/02 2012/07/27 2011/05/05 2011/10/27 2011/06/30 2011/02/17 2009/03/26 2011/05/25
KR 10-2006-0072674 A	2006/06/28	KR 10-0646375 B1	2006/11/23