



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0029501
 (43) 공개일자 2017년03월15일

- | | |
|---|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>C07D 213/803</i> (2006.01) <i>C07D 213/54</i> (2006.01)
 <i>C07D 213/79</i> (2006.01) <i>C07D 307/54</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 <i>C07D 213/803</i> (2013.01)
 <i>C07D 213/54</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2017-7000726
 (22) 출원일자(국제) 2015년07월08일
 심사청구일자 없음
 (85) 번역문제출일자 2017년01월10일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2015/039569
 (87) 국제공개번호 WO 2016/007638
 국제공개일자 2016년01월14일
 (30) 우선권주장
 62/021,876 2014년07월08일 미국(US)
 (뒷면에 계속)</p> | <p>(71) 출원인
 다우 아그로사이언시즈 엘엘씨
 미국 인디애나주 46268-1054 인디애나폴리스 자이언스빌 로드 9330</p> <p>(72) 발명자
 헝가 제임스 엠
 미국 46268 인디애나주 인디애나폴리스 자이언스빌 로드 9330
 주 유엔밍
 미국 46033 인디애나주 카멜 스프링 바이올렛 플레이스 12514
 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
 양영준, 류현경</p> |
|---|---|

전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 **4-알콕시-3-히드록시피콜린산의 제조 방법**

(57) 요약

4,6-디브로모-3-히드록시피콜리노니트릴은 시아노-아미노화, 아민 염 형성 및 브로민화-전위로부터 선택된 일련의 화학적 단계로 푸르푸랄로부터 제조될 수 있다. 4-알콕시-3-히드록시피콜린산은 브로모 치환, 니트릴 가수분해 및 할로젠 환원으로부터 선택된 일련의 화학적 단계로 4,6-디브로모-3-히드록시피콜리노니트릴로부터 편리하게 제조될 수 있다.

(52) CPC특허분류

C07D 213/79 (2013.01)

C07D 307/54 (2013.01)

(72) 발명자

휘테커 그레고리 티

미국 46268 인디애나주 인디애나폴리스 자이언즈빌
로드 9330

최 낙연

미국 46268 인디애나주 인디애나폴리스 자이언즈빌
로드 9330

(30) 우선권주장

62/021,877 2014년07월08일 미국(US)

62/021,881 2014년07월08일 미국(US)

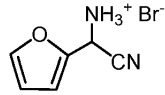
명세서

청구범위

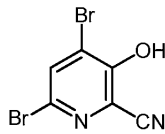
청구항 1

하기로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물:

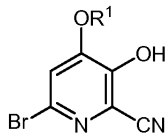
a)



b)

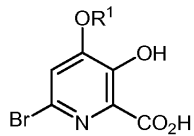


c)



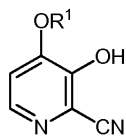
(상기 식에서 R¹은 C₁-C₃ 알킬이다);

d)



(상기 식에서 R¹은 C₁-C₃ 알킬이다); 및

e)



(상기 식에서 R¹은 C₁-C₃ 알킬이다).

발명의 설명

기술분야

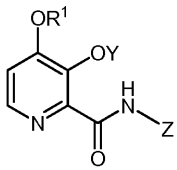
[0001] 본 출원은 2014년 7월 8일에 출원된 미국 가특허출원 일련 번호 62/021,876, 2014년 7월 8일에 출원된 미국 가특허출원 일련 번호 62/021,877, 및 2014년 7월 8일에 출원된 미국 가특허출원 일련 번호 62/021,881을 우선권 주장하며, 이들 가출원 각각은 마치 각각이 개별적으로 본원에 참조로 포함되는 것처럼 그 전문이 본원에 명시적으로 참조로 포함된다.

[0002] 분야

[0003] 본 개시내용은 4-알콕시-3-히드록시피콜린산의 제조 방법에 관한 것이다. 보다 특히, 본 개시내용은 푸르푸랄로부터의 4-알콕시-3-히드록시피콜린산의 제조 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0004] 미국 특허 번호 6,521,622 B1 및 미국 출원 일련 번호 61/747,723 및 14/142,183 (상기 특허 및 출원들의 개시내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다)은 특히 일반 화학식의 특정 헤테로시클릭 방향족 아미드 화합물 및 살진균제로서 그의 용도를 기재한다.



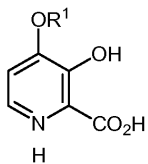
[0005] 이들 개시내용은 또한 이들 헤테로시클릭 방향족 아미드 화합물의 제조에서 중요한 중간체로서의 4-알콕시-3-히드록시피콜린산의 제조를 기재한다. 저렴한 원료로부터 4-알콕시-3-히드록시피콜린산으로의 효율적이고 확장 가능한 공정 경로를 갖는 것이 유용할 것이다.

발명의 내용

[0007] 개요

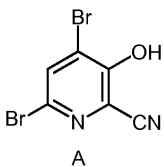
[0008] 본 개시내용은 화학식 A의 화합물로부터의 화학식 H의 4-알콕시-3-히드록시피콜린산의 제조 방법에 관한 것이다.

[0009] <화학식 H>



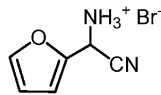
[0010] (상기 식에서 R¹은 C₁-C₃ 알킬이다)

[0012] <화학식 A>

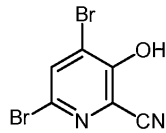


[0013] 본 개시내용의 한 측면은 본 방법으로 제조된 신규 중간체, 즉, 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물이다:

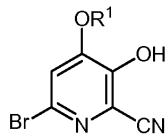
a)



b)



c)

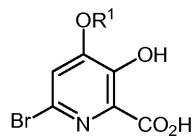


[0015]

[0016]

(상기 식에서 R¹은 C₁-C₃ 알킬이다);

d)

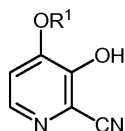


[0017]

[0018]

(상기 식에서 R¹은 C₁-C₃ 알킬이다); 및

e)



[0019]

[0020]

(상기 식에서 R¹은 C₁-C₃ 알킬이다).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0021]

상세한 설명

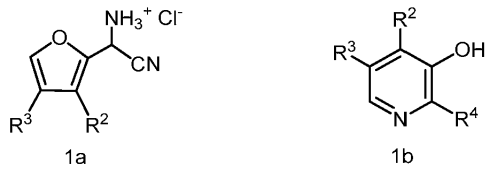
[0022]

본원에 사용된 바와 같은 용어 "단리하다", "단리하는", 또는 "단리"는 예컨대 여과, 추출, 증류, 결정화, 원심 분리, 연화처리, 액체-액체 상 분리를 포함하나 그에 제한되지는 않는 표준 방법, 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 다른 방법을 사용하여, 완성된 화학 공정 혼합물의 다른 성분으로부터 목적 생성물을 부분적으로 또는 완전히 제거함을 의미한다. 단리된 생성물은 ≤50% 내지 ≥50% 범위의 순도를 가질 수 있으며, 표준 정제 방법을 사용하여 보다 높은 순도 수준으로 정제될 수 있다. 단리된 생성물은 또한 정제를 포함하거나 포함하지 않은 후속 공정 단계에서 사용될 수 있다.

[0023]

본원에 기재된 방법에서 4-알콕시-3-히드록시피롤린산은 시아노-아미노화, 암모늄 염 형성, 브로민화/전위 (rearrangement), 알콕시드 기에 의한 브로모 치환, 니트릴 가수분해, 및 할로겐 환원을 포함한 일련의 화학적 단계로 푸르푸탈로부터 제조된다. 개별 단계 중 일부는 순서의 상이한 순차로 수행될 수 있다.

[0024] 화학식 1a의 시아노(푸란-2-일)메탄아미늄 염은 문헌 [*Acta Chem. Scand.* **19** (1965) pg.1147-1152]에 기재된 바와 같이 화학식 1b의 3-히드록시-피콜리노아미드 및 3-히드록시피콜리노니트릴의 제조에서 중간체로서 제조되었고 사용되었다.



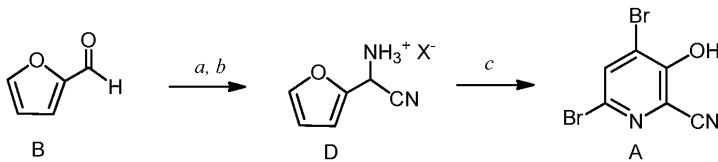
[0025]

[0026] (상기 식에서, R²는 H 또는 메틸이고, R³은 H 또는 2-프로필이고, R⁴는 CN 또는 C(O)NH₂이다).

[0027] A. 화학식 A의 화합물의 제조

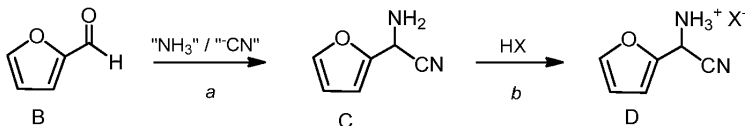
[0028] 본원에 기재된 방법에서, 화학적 단계 a, b 및 c가 반응식 I에 도시된 바와 같이 수행되어 디브로모히드록시피콜리노니트릴 A를 제조한다.

[0029] <반응식 I>



[0030]

[0031] 화학식 D의 시아노(푸란-2-일)메탄아미늄 할라이드 염은 맨 먼저 푸르푸랄 (화학식 B)을 암모니아 공급원 및 시아나이드 공급원 (단계 a) 각각의 적어도 1 당량과 문헌 [*Organic Syntheses*, Coll. Vol. I, page 21 and Coll. Vol. III, pages 84 and 88]에 기재되어 있는 α-아미노니트릴의 스트레커(Strecker) 합성으로서 관련 기술분야에 공지된 반응으로 반응시켜 화학식 C의 아미노(푸란-2-일)아세트니트릴을 수득함으로써 제조된다.



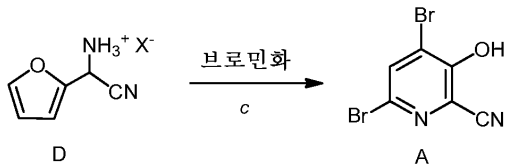
[0032]

[0033] 적합한 암모니아 공급원은 암모늄 염, 예컨대, 그러나 그에 제한되지는 않는 아세트산암모늄, 브로민화암모늄, 염화암모늄, 포름산암모늄, 황산암모늄 및 시안화암모늄; 유기 용매에 용해된 암모니아, 예를 들어 메탄올 중 암모니아, 에탄올 중 암모니아 및 디옥산 중 암모니아 등; 물 중의 암모니아 (즉, 수산화암모늄); 및 액체, 무수 암모니아 또는 기체 암모니아를 포함한다. 적합한 시아나이드 공급원은, 시아나이드 염, 예컨대, 그러나 그에 제한되지는 않는 시안화나트륨, 시안화칼륨 및 시안화암모늄; 및 시안화수소를 포함하고, 이는 푸르푸랄에 암모니아와 함께 연속-첨가 방식으로 첨가될 수 있다. 반응은 양성자성 용매 또는 반응 매질, 예컨대 물 또는 알콜, 또는 물과 알콜의 혼합물, 예를 들어, 물-메탄올 또는 물-에탄올 등, 또는 물과 극성, 수용성 유기 용매, 예를 들어, 테트라히드로푸란, DMSO, 디옥산 및 아세트니트릴 등, 또는 그의 혼합물과의 혼합물 중에서 수행될 수 있다. 대안으로, 이 반응 (단계 a)은 물, 및 디에틸 에테르, 메틸 t-부틸 에테르 (MTBE), 에틸 아세테이트, 메틸렌 클로라이드, 2-메틸테트라히드로푸란 (2-MeTHF), 톨루엔 및 크실렌으로부터 선택되나 그에 제한되지는 않는 적어도 1종의 수불혼화성 용매로 이루어진 2-상 용매계 중에서 수행될 수 있다. 이러한 반응은 WO 출원 2000049008, 페이지 55에 기재되어 있다. 본 반응은 전형적으로 반응물의 본질적으로 균일한 혼합물을 유지하기에 충분한 교반 하에 수행된다. 전형적인 반응은 일반적으로 완료까지 진행하는 데 약 1 내지 약 50시간을 필요로 할 수 있다. 이러한 반응은 약 0℃ 내지 약 50℃의 온도에서, 또는 바람직하게는 약 0℃ 내지 약 30℃의 온도에서 수행될 수 있다. 반응이 완료된 후에, 화학식 C의 아미노(푸란-2-일)아세트니트릴은 표준 단리 및 정제 기술을 이용함으로써 회수될 수 있거나 이는 화학식 C의 생성물의 별개의 단리 없이 화학식 D의 화합물로 직접 전환될 수 있다. 화학식 C의 생성물을 장기간 동안 저장하기 보다는 이를 화학식 D의 염으로 직접 전환시

키는 것이 바람직할 수 있다.

[0034] 화학식 D의 화합물을 제조하기 위한 반응의 순차의 단계 b에서, 적어도 1 당량의 무기산을 수불혼화성 용매, 예를 들어, 디에틸 에테르, MTBE, 에틸 아세테이트, 2-MeTHF, 톨루엔, 크실렌 등, 또는 그의 혼합물에 용해된 화학식 C의 중간 아미노(푸란-2-일)아세트니트릴 생성물에 첨가하여, 화학식 D의 목적하는 시아노(푸란-2-일)메탄아미늄 염을 수득한다. 적합한 무기산은 브로민화수소산 (HBr), 질산 (HNO₃), 황산 (H₂SO₄), 및 인산 (H₃PO₄)을 포함할 수 있으나, 그에 제한되지는 않는다. 본 반응은 약 0°C 내지 약 25°C의 온도에서 수행될 수 있다. 반응이 완료된 후에, 표준 분리 및 정제 기술을 이용함으로써 목적 생성물을 회수한다.

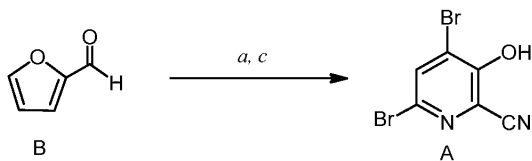
[0035] 브로민화/전위 반응 (반응식 I, 단계 c)에서, 화학식 D의 시아노(푸란-2-일)메탄아미늄 염을 브로민화제와 반응시켜 화학식 A의 브로민화/전위 생성물을 수득한다. 브로마이드 염으로서 화학식 D의 출발 물질은, 예를 들어, 적합한 브로민화제, 예컨대 브로민, 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 또는 N-브로모숙신이미드로 처리될 수 있다. 약 3 내지 약 6몰 당량의 브로민화제가 사용될 수 있다. 반응은 바람직하게는 약 3-5 몰 당량의 브로민 및 화학식 D의 화합물의 브로마이드 염 (X = Br)을 사용하여 수행된다. 반응 진행의 완료를 확실하게 하기 위해, 과량의 브로민화제, 예컨대 5%, 10% 또는 15% 몰 과량을 사용하는 것이 종종 편리하다. 반응은 바람직하게는 양성자성 용매 또는 반응 매질, 예컨대 물, 또는 물과 수용성 유기 용매, 예를 들어 메탄올, 에탄올, 테트라히드로푸란, 디옥산 또는 아세트니트릴 등의 혼합물 중에서 수행된다.



[0036]

[0037] 반응이 수행되는 온도는 약 0°C 내지 약 60°C, 바람직하게는 약 0°C 내지 약 40°C이다. 브로민화제의 첨가가 완료되면, 반응 혼합물을 10-48시간 동안 실온에서 교반할 수 있다. 임의로, 반응 시간은 반응물에 염기, 예를 들어, 2-4 몰 당량의 아세트산나트륨 등을 첨가함으로써 단축시킬 수 있다. 임의로, 브로민화제의 첨가가 완료된 후에, 반응물을 30-60°C에서 가열하여 화학식 A의 생성물로의 전환을 완료할 수 있다. 반응이 완료된 후에, 표준 분리 및 정제 기술을 이용함으로써 목적 생성물을 회수한다.

[0038] 본 개시내용의 일 실시양태는 푸르푸랄로부터 "원-포트(one-pot)" 공정으로 화학식 A의 화합물의 제조를 포함한다. 이러한 공정에서, 모든 반응 단계는 단일 용기에서 수행될 수 있으며, 그에 의하여 반응물 및 시약이 용기에 순차적으로 첨가된 다음에, 화학적 단계 a 및 c의 완료 후에, 분리 조작을 수행하여 화학식 A의 생성물을 분리한다. 본원에 기재된 화학 반응물 및 시약을 사용하여, 시아나이드 공급원, 암모늄 공급원 및 푸르푸랄을 용매와 반응 용기에서 함께 합하고, 적합한 온도에서 및 적합한 시간 동안 충분히 교반하여 화학식 C의 아미노(푸란-2-일)아세트니트릴 생성물을 생성한다.



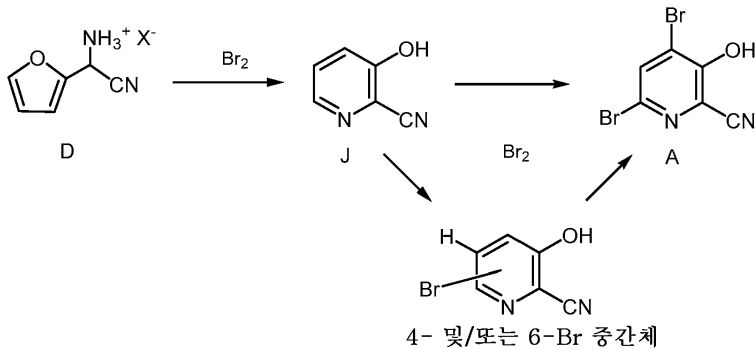
[0039]

[0040] 그 다음에, 화학식 C의 생성물을 함유하는 생성된 반응 혼합물을, 화학식 A의 생성물을 수득하기 위해 본원에 기재된 바와 같은 적합한 반응 조건 (시간, 온도 및/또는 용매)을 이용하고, 임의로 염기를 사용하여, 브로민화제, 예컨대 브로민으로 처리한다. 그 다음에 화학식 A의 생성물을 반응 혼합물로부터 회수하고 표준 분리 및 정제 기술을 이용함으로써 필요에 따라 정제한다.

[0041] 본 개시내용의 또 다른 실시양태는 2상 공정으로서 본원에 언급된 공정에 의한 화학식 A의 화합물의 제조를 포함한다. 본원에 사용된 바와 같은 "2상 공정"은 2-상 용매계를 이용하는 공정을 지칭한다. 그와 같이, 화학식 C의 α-아미노아세트니트릴의 스트레커 합성을 위한 2-상 용매계는 본원에 기재된 조건, 화학 반응물 및 시약을 이용하여 사용되었다. 물 및 수-불혼화성 유기 용매를 포함하는 2-상 용매계는, 스트레커 반응 후에 존재하는 수용성 염 (즉, 시아나이드 및 아세테이트 염)을 쉽게 분리할 수 있게 한다. 그 다음에 유기 용매 중에 잔류하는 α-아미노아세트니트릴 생성물을 상응하는 수용성 HBr 염 (화학식 D의 화합물; X = Br)의 형성에 의해 브로

민화수소산 (HBr) 수용액 내로 추출한다. α-아미노아세토니트릴의 HBr 염의 생성된 수용액을 브로민으로 처리하여 화학식 A의 생성물을 수득한다. 그 다음에 화학식 A의 생성물은 최종 반응 혼합물로부터 회수하고 표준 단리 및 정제 기술을 이용함으로써 필요에 따라 정제한다. 2상 공정은 약 0℃ 내지 약 50℃ 또는 바람직하게는 약 15℃ 내지 약 35℃의 온도에서 수행될 수 있다.

[0042] 본 개시내용의 또 다른 실시양태는 화학식 D의 시아노(푸란-2-일)메탄아미늄 염 (여기서 X는 본원에 기재된 바와 같음)으로부터 2개의 화학적 단계 (즉 2-단계 공정)를 포함하는 공정으로 화학식 A의 화합물의 제조를 포함한다. 이러한 공정에서, 화학식 D의 화합물을 맨 먼저 약 1 내지 약 2 몰 당량의 브로민화제와 반응시켜 화학식 J의 3-히드록시피콜리노니트릴 생성물을 수득한다. 그 다음에 화학식 J의 생성물을 표준 단리 및 정제 기술을 이용함으로써 회수한 다음에 약 2 내지 약 3 몰 당량의 브로민화제로 처리하여 화학식 A의 생성물을 수득한다.



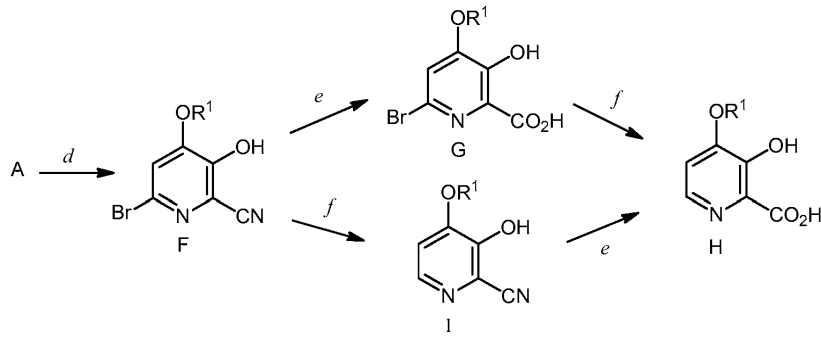
[0043]

[0044] 2-단계 공정은 브로민 및 화학식 D의 화합물의 브로마이드 염 (X = Br)을 사용하여 수행될 수 있다. 개별적인 반응 진행의 완료를 확실하게 하기 위해, 과량의 브로민화제, 예컨대 5%, 10% 또는 15% 몰 과량을 사용하는 것이 종종 편리하다. 화학식 A의 단리된 생성물에 존재하는 소량의 중간 모노-브로민화 생성물 (즉, 4-브로모- 및/또는 6-브로모-3-히드록시피콜리노니트릴)이 있을 수 있다. 2-단계 공정을 위한 반응은 양성자성 용매 또는 반응 매질, 예컨대 물, 또는 물과 수용성 유기 용매, 예를 들어, 메탄올, 에탄올, 테트라히드로푸란, 디옥산 또는 아세토니트릴 등의 혼합물 중에서 수행될 수 있다. 반응이 수행될 수 있는 온도는 약 0℃ 내지 약 75℃이다. 브로민화제의 첨가가 완료되면, 반응 혼합물을 0-48시간 동안 실온에서 교반할 수 있다. 임의로, 브로민화제를 이용한 화학식 J의 화합물의 화학식 A의 화합물로의 전환은 염기, 예를 들어, 2-4 몰 당량의 아세트산나트륨 등을 첨가하여 수행될 수 있다. 반응이 완료된 후에, 표준 단리 및 정제 기술을 이용함으로써 목적 생성물을 회수한다.

[0045] B. 화학식 H의 화합물의 제조

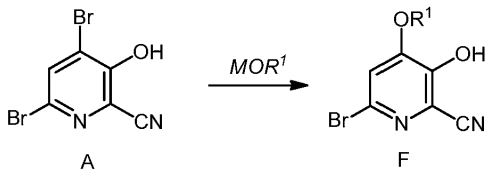
[0046] 화학적 단계 d, e 및 f는 두 가지 상이한 순차로 반응식 II에 도시된 바와 같이 수행되어 화학식 H의 4-알콕시-3-히드록시피콜린산을 제조할 수 있다. 화학식 A의 화합물의 4-브로모 기를 알콕시 기로 대체하는 치환 반응 (단계 d)에서, MOR¹의 알칼리 금속 알콕사이드 (M은 알칼리 금속이고; R¹은 C₁-C₃ 알킬이다)의 사용으로 화학식 F의 4-알콕시-6-브로모-3-히드록시피콜리노니트릴을 생성한다. 적어도 2 당량, 바람직하게는 2-5 당량의 알칼리 금속 알콕사이드를 이 반응에서 사용한다. 이 반응에서 유용한 전형적인 알칼리 금속 알콕사이드는 소듐 또는 포타슘 메톡사이드, 에톡사이드, 1-프로폭사이드 또는 2-프로폭사이드를 포함한다.

[0047] <반응식 II>



[0048]

[0049] 반응은 양성자성 용매 또는 반응 매질, 예컨대 메탄올 (메톡시드의 경우), 에탄올 (에톡시드의 경우), 1-프로판올 (1-프로폭시드의 경우) 또는 2-프로판올 (2-프로폭시드의 경우), 또는 메탄올, 에탄올, 1-프로판올 또는 2-프로판올과 극성, 비양성자성 공용매, 예컨대 DMSO, DMF, 술폴란 또는 NMP와의 혼합물 중에서 수행할 수 있다.



[0050]

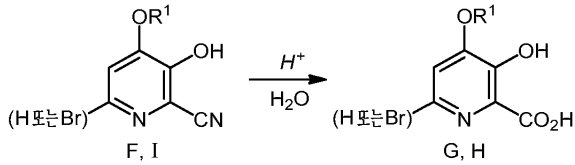
[0051] 반응은 또한 알콜 공용매의 부재 하에 극성, 비양성자성 용매 중 하나 이상에서 알칼리 금속 알콕시드로 수행할 수 있다. 반응이 수행되는 온도는 약 20℃ 내지 약 150℃, 바람직하게는 약 40℃ 내지 약 100℃이다. 치환 반응은 일반적으로 완료까지 진행시키는데 약 1 내지 약 48시간을 필요로 하고 밀폐 용기 중에서 가압 하에 수행하여 휘발성 용매의 손실을 방지할 수 있다. 반응이 완료된 후에, 목적 생성물을 표준 단리 및 정제 기술을 이용함으로써 회수한다.

[0052]

일부 실시양태에서 화학식 A의 화합물로부터의 화학식 F의 화합물의 제조는 양성자성 용매 및 극성 비양성자성 용매 중 적어도 1종을 포함하는 용매 혼합물을 이용함으로써 수행할 수 있고 그에 의하여 전체 용매 혼합물 중 양성자성 용매 대 극성 비양성자성 용매의 부피 퍼센트 (vol%) 비는 약 100:0 내지 약 0:100 범위이다. 일부 실시양태에서 전체 용매 혼합물 중 양성자성 용매 대 극성 비양성자성 용매의 부피 퍼센트 (vol%) 비는 80-100 vol% 양성자성 용매 대 0-20 vol% 극성 비양성자성 용매, 60-80 vol% 양성자성 용매 대 20-40 vol% 극성 비양성자성 용매, 40-60 vol% 양성자성 용매 대 40-60 vol% 극성 비양성자성 용매, 20-40 vol% 양성자성 용매 대 60-80 vol% 극성 비양성자성 용매, 또는 0-20 vol% 양성자성 용매 대 80-100 vol% 극성 비양성자성 용매이다. 양성자성 용매 대 극성 비양성자성 용매의 바람직한 부피 퍼센트 (vol%) 비는 약 0.01-10 vol% 양성자성 용매 대 약 90-99.99 vol% 극성 비양성자성 용매이다. 일부 실시양태에서 화학식 A의 화합물로부터 화학식 F의 화합물 (R¹ = CH₃)을 제조하는데 사용되는 용매 혼합물은 메탄올 및 DMSO, 메탄올 및 DMF, 메탄올 및 술폴란, 또는 메탄올 및 NMP이다.

[0053]

화학식 G 및 H의 4-알콕시-3-히드록시피콜린산 각각을 생성하는 화학식 F 및 I의 4-알콕시-3-히드록시피콜리노-니트릴의 니트릴 기의 가수분해 반응 (반응식 II에서 단계 e)에서, 출발 피콜리노니트릴을 전형적으로 강한, 수성 무기산 반응 매질에 현탁시키고 잘 혼합하면서 승온에서 일정 기간 동안 가열한다. 가수분해 반응에서 유용한 강한 무기산은 황산, 인산, 염산 및 브로민화수소산을 포함한다. 바람직한, 강한 무기산 반응 매질은 중량 기준으로 물 중 수성 황산 혼합물, 예컨대 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75% 또는 약 80% 황산을 포함한다. 가장 바람직하게는, 수 중 약 25% 내지 약 70% 황산을 사용할 수 있다. 가수분해 반응이 수행될 수 있는 온도는 대개 약 75℃ 내지 약 150℃, 바람직하게는 약 80℃ 내지 약 120℃이다. 가수분해 반응은 일반적으로 완료에 도달하는데 약 8 내지 약 48시간, 바람직하게는 약 8 내지 약 36시간을 필요로 한다. 반응이 완료된 후에, 반응 혼합물을 냉각하고 냉수에 서서히 붓고 표준 단리 및 정제 기술을 이용함으로써 목적 생성물을 회수한다.



[0054]

[0055]

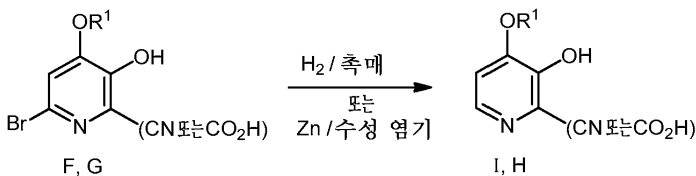
일부 실시양태에서, 화학식 G 및 H의 4-알콕시-3-히드록시피콜린산 각각을 생성하는 화학식 F 및 I의 4-알콕시-3-히드록시피콜리노니트릴의 니트릴 기의 가수분해 반응 (반응식 II에서 단계 e)에서, 출발 피콜리노니트릴을 강염기, 예컨대 알칼리 또는 알칼리 토금속의 수산화물을 함유하는 수성 반응 매질에 현탁시키고, 잘 혼합하면서 승온에서 일정 기간 동안 가열한다. 피콜리노니트릴의 가수분해에서 사용하기 위한 강염기는 수산화나트륨 및 수산화칼륨을 포함한다. 피콜리노니트릴의 가수분해에서 사용되는 강염기의 농도는 약 10 내지 약 40 중량 퍼센트 (wt %), 약 15 내지 약 40 wt %, 약 20 내지 약 40 wt %, 약 30 내지 약 40 wt %, 또는 약 15 내지 약 25 wt% 범위일 수 있다. 가수분해 반응을 위한 강염기 대 니트릴 출발 물질의 몰 당량비는 약 3:1 내지 약 10:1, 바람직하게는 약 4:1 내지 약 7:1 범위일 수 있다. 강염기 가수분해 반응이 수행될 수 있는 온도는 대개 약 75°C 내지 약 150°C, 바람직하게는 약 80°C 내지 약 120°C이다. 강염기 가수분해 반응은 일반적으로 완료에 도달하는데 약 8 내지 약 48시간, 바람직하게는 약 8 내지 약 36시간을 필요로 한다. 가수분해 반응이 완료된 후에, 반응 혼합물을 산성화하고 표준 단리 및 정제 기술을 이용함으로써 목적 생성물을 단리할 수 있다.

[0056]

화학식 I 및 H의 환원 생성물 각각을 생성하는, 화학식 F의 화합물 또는 화학식 G의 화합물의 6-위치로부터 브로모 기의 제거 (반응식 II에서의 단계 f)는, (1) 수소 공급원 및 전이 금속 촉매를 사용하는 촉매적 환원, 또는 (2) 금속, 예컨대 아연 및 염기, 예컨대 수산화칼륨 또는 수산화나트륨을 이용한 환원에 의해 달성될 수 있다.

[0057]

수소를 사용한 촉매적 환원에서, 적합한 수소 공급원은 수소 기체 또는 수소 전달 시약, 예컨대 암모늄, 칼륨 또는 나트륨 포르메이트를 포함한다. 적합한 전이 금속 촉매는 탄소상 팔라듐 (Pd/C) 및 라니 니켈 (Ra/Ni)을 포함하나, 그에 제한되지는 않는다. 이들 촉매는 브로모피리딘 기질에 대한 금속의 중량 기준으로 약 0.01% 내지 약 10%의 수준에서 사용할 수 있다. 이 반응에서 사용하기 위한 예시적 용매는 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 에틸 아세테이트, 및 아세트산을 포함한다. 가용성 염기, 예를 들어, 트리에틸아민 등은 통상 수소를 이용한 촉매적 환원에서 사용된다.



[0058]

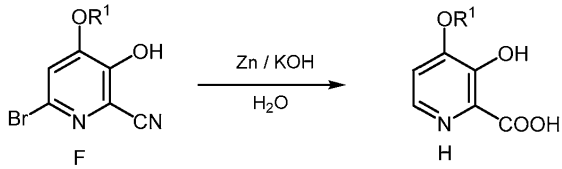
[0059]

약 2 내지 약 4 몰 당량의 가용성 염기가 통상 사용된다. 수소 기체가 수소 공급원으로서 사용되는 경우, 환원 반응은 수소 기체의 대기압 하에, 또는 대기압 초과 수소 기체의 승압, 예컨대 평방인치당 (psi) 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 파운드 또는 그 초과, 또는 이들 값 사이의 증분 수소 기체 압력에서 수행될 수 있다. 화학식 G의 6-브로모피콜린산의 환원을 위한 촉매적 환원 화학을 사용하여 화학식 H의 피콜린산을 생성하는 것이 바람직하다. 촉매 환원 반응이 완료된 후에, 목적 생성물을 표준 단리 및 정제 기술을 이용함으로써 회수한다.

[0060]

금속, 예컨대 아연을 사용한 화학식 F 및 G의 화합물의 환원에서, 브로모피리딘 기질 (F, G)을 수성 염기성 용매 매질에 용해시킨 다음에 아연 금속으로 처리한다. 약 1 내지 약 4 몰 당량의 아연 금속 (즉, Zn 분진, Zn 분말, 또는 고 표면적 Zn 고체), 바람직하게는 1-3 몰 당량을 사용할 수 있다. 환원은 통상 금속 수산화물, 예컨대 수산화칼륨 또는 수산화나트륨을 함유하는 물의 수성 용매 매질 중에서 수행하고, 여기서 물 중 금속 수산화물의 농도는 약 10 중량% 내지 약 30 중량% 범위일 수 있다. 반응은 약 5 내지 약 36시간의 기간 동안, 약 10°C 내지 약 60°C, 바람직하게는 약 20°C 내지 약 55°C의 온도에서 수행될 수 있다. 화학식 F의 6-브로모피콜리노니트릴의 환원을 위해 금속 환원 화학 (즉, Zn/금속 수산화물)을 사용하여 화학식 I의 피콜리노니트릴을 생성하는 것이 바람직하다. 금속 환원 반응이 완료된 후에, 무기산 또는 유기산 후처리를 사용한 다음에 표준 단리 및 정제 기술을 이용함으로써 목적 생성물을 회수한다.

[0061] 한 실시양태에서, 화학식 H의 화합물을 생성하기 위한 브로모 기의 환원적 제거 및 화학식 F의 화합물의 니트릴 기의 가수분해는 승온에서 아연 금속 (즉, Zn 분진, Zn 분말, 또는 고 표면적 Zn 고체) 및 수산화칼륨을 사용하는 윈-포트 공정으로 수행할 수 있다. 윈-포트 공정이 수행될 수 있는 온도는 대개 약 75°C 내지 약 125°C, 바람직하게는 약 80°C 내지 약 100°C이다. 반응이 완료된 후에, 반응 혼합물을 산성화하고 표준 단리 및 정제 기술을 이용함으로써 목적 생성물을 단리할 수 있다.



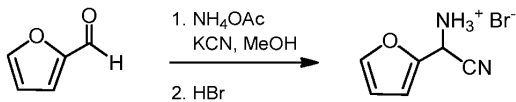
[0062]

[0063] 이들 방법들 중 임의의 방법에 의해 수득된 생성물은 통상적인 수단, 예컨대 증발, 여과 또는 추출에 의해 회수될 수 있고, 표준 절차, 예컨대 재결정화 또는 크로마토그래피에 의한 표준 절차에 의해 정제될 수 있다.

[0064] 하기 실시예는 본 개시내용을 설명하기 위해 제시된다.

[0065] 실시예

[0066] 실시예 1a. 시아노(푸란-2-일)메탄아미늄 브로마이드



[0067]

[0068] 메탄올 (200 mL) 중 시안화칼륨 (29.3 g, 450 mmol) 및 아세트산암모늄 (116 g, 1500 mmol)의 자기 교반 현탁액에 0-5°C에서 푸란-2-카르브알데히드 (28.8 g, 300 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 40-50시간 동안 0-5°C에서 교반하였다. HPLC 분석에 의해 나타난 바와 같이 반응이 완료된 후에, 반응 혼합물을 CH₂Cl₂ (300 mL) 및 5% NaHCO₃ (300 mL)로 희석하였다. 수성 층을 추가적 CH₂Cl₂ (4 x 150 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고 EtOAc로 진공 하에 농축하였다. 생성된 잔존 용액을 추가적 EtOAc (600 mL)에 용해시키고 5°C로 냉각하였다. 아세트산 중 33% HBr (66.1 g, 270 mmol)의 용액을 EtOAc 용액에 서서히 충전하여 고체를 침전시켰다. 고체를 여과하고 EtOAc로 세척하였다. 수집된 고체를 실온에서 공기 중에서 건조시켜 시아노(푸란-2-일)메탄아미늄 브로마이드 (47 g)를 77% 수율로 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz,

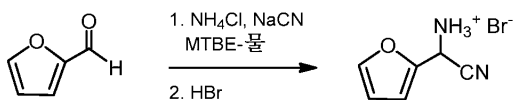
DMSO-d₆) δ 9.39 (s, 3H), 7.94 (dd, *J* = 1.9, 0.8 Hz, 1H), 6.80 (dt, *J* = 3.4, 0.7 Hz, 1H), 6.63

(dd, *J* = 3.4, 1.9 Hz, 1H), 6.29 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ 145.60,

142.13, 114.28, 112.43, 111.53, 37.54; HBr 염 HRMS-ESI (*m/z*) 계산치 [C₆H₆N₂O]⁺,

122.048실측치, 123.055 [M+H]⁺; m.p. 분해 >120 °C.

[0069] 실시예 1b. 시아노(푸란-2-일)메탄아미늄 브로마이드

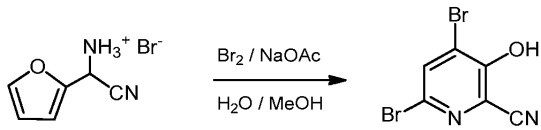


[0070]

[0071] MTBE (250 mL) 중 염화암모늄 (25.03 g, 468 mmol)의 자기 교반 현탁액에 실온에서 물 (80 mL) 중 시안화나트륨 (17.20 g, 351 mmol)의 용액 및 푸란-2-카르브알데히드 (28.8 g, 300 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 15시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응이 완료된 후에, 수성 층을 제거하였다. 유기 층을 포화 NaHCO₃ 용액 (2x100 mL)으로 세척하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하였다. 생성된 여액을 5°C로 냉각하고 아세트산 중 33% HBr (57.4 g, 234 mmol)의 용액을 상기 용액 내로 서서히 충전하여 고체를 침전시켰다. 고체를 여과하고 MTBE로 세척하였다. 수집된 고체를 실온에서 공기 중에서 건조시켜 시아노(푸란-2-일)메탄아미늄 브로마이드 (29 g)를 54% 수율로 수득하였다. 이 샘플은 실시예 1a에서 제조된 샘플과 유사한 스펙트럼 특성을

나타냈다.

[0072] 실시예 1c. 4,6-디브로모-3-히드록시피콜리노니트릴



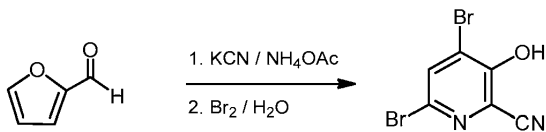
[0073]

[0074] 5℃에서 물 (1408 mL) 중 시아노(푸란-2-일)메탄아미늄 브로마이드 (143 g, 704 mmol)의 기계 교반 용액에 온도를 <15℃로 유지하면서 적하 깔대기로부터 Br₂ (225 g, 1409 mmol)를 서서히 첨가하였다. 추가의 10-15분 후에 (브로민 첨가가 완료된 후에), 아세트산나트륨 (144 g, 1761 mmol) 및 메탄올 (281 mL)을 반응 혼합물에 첨가한 후에, 온도를 <20℃로 유지하면서 Br₂ (109 mL, 338 g, 2113 mmol)의 제2 분량을 적가하였다. 그 다음에 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. HPLC 분석에 의해 나타낸 바와 같이 반응이 완료된 후에, 반응 혼합물을 5-10℃로 냉각하고, 온도를 <20℃로 유지하면서 20% NaHSO₃의 수용액 (704 mL) 내로 서서히 충전하였다. 생성된 현탁액을 0.5시간 동안 교반한 다음에 여과하였다. 여과 케이크를 물로 세척하고, 수시간 동안 공기 중에서, 그 다음에 밤새 50℃에서 진공 오븐 중에서 건조시켜 4,6-디브로모-3-히드록시피콜리노니트릴 (137 g)을 담황색 고체로서 70% 수율로 수득하였다:

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.28 (s, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ 155.55, 135.72, 129.81, 125.96, 121.61, 114.58; HRMS-ESI (*m/z*) 계산치 [C₆H₂Br₂N₂O]⁺, 275.8534; 실측치, 275.851; mp 183-185 °C.

[0075]

[0076] 실시예 1d. 4,6-디브로모-3-히드록시피콜리노니트릴 (1-포트 공정)



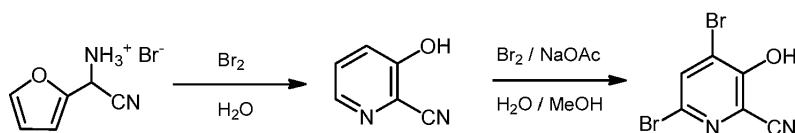
[0077]

[0078] 메탄올 (50 mL) 중 시안화칼륨 (7.16 g, 110 mmol) 및 아세트산암모늄 (10.02 g, 130 mmol)의 자기 교반 현탁액에 실온에서 푸란-2-카르보알데히드 (9.61 g, 100 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. HPLC 분석에 의해 나타낸 바와 같이 반응이 완료된 후에, 반응 혼합물을 물 (100 mL)로 희석하고 5℃로 냉각하였다. 브로민 (80 g, 500 mmol)을 온도를 <20℃로 유지하면서 반응물에 서서히 충전하였다. 반응 혼합물을 가온하고 실온에서 밤새 교반하였다. HPLC 분석에 의해 나타낸 바와 같이 반응이 완료된 후에, 반응 혼합물을 5-10℃로 냉각하고, 10% NaHSO₃의 수용액 (100 mL)을 온도를 <20℃로 유지하면서 서서히 충전하였다. 생성된 현탁액을 0.5시간 동안 교반한 다음에 여과하였다. 여과 케이크를 물로 세척하고, 수시간 동안 공기 중에서, 그 다음에 밤새 50℃에서 진공 오븐 중에서 건조시켜 4,6-디브로모-3-히드록시피콜리노니트릴 (8 g)을 갈색 고체로서 28% 수율로 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.67 (s, 1H), 8.19 (dd, *J* = 4.4, 1.3 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 8.6, 1.4 Hz, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 157.69, 142.01, 128.86, 124.41, 120.31, 115.99.

[0079]

[0080] 실시예 1e. 4,6-디브로모-3-히드록시피콜리노니트릴 (2단계 공정)



[0081]

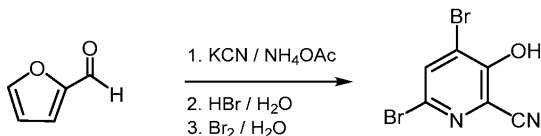
[0082] 5℃에서 물 (100 mL) 중 시아노(푸란-2-일)메탄아미늄 브로마이드 (10.15 g, 50 mmol)의 기계 교반 용액에 Br₂ (15.98 g, 100 mmol)를 온도를 <15℃로 유지하면서 적하 깔대기로부터 서서히 첨가하였다. 추가의 30분 후에 반응 혼합물을 온도를 <20℃로 유지하면서 20% NaHSO₃의 수용액 (50 mL)으로 서서히 충전하였다. 생성된 현탁액을 0.5시간 동안 교반한 다음에 여과하였다. 여과 케이크를 물로 세척하고, 수시간 동안 공기 중에서, 그 다음에 밤새 50℃에서 진공 오븐 중에서 건조시켜 3-히드록시피콜리노니트릴 (2.4 g)을 갈색 고체로서 40% 수율로 수득하였다:

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.67 (s, 1H), 8.19 (dd, *J*=4.4, 1.3 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J*=8.6, 4.4 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J*=8.6, 1.4 Hz, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 157.69, 142.01, 128.86, 124.41, 120.31, 115.99; mp 203 °C.

[0083]

[0084] 5℃에서 물 (150 mL) 및 메탄올 (50 mL) 중 3-히드록시피콜리노니트릴 (12.01 g, 100 mmol) 및 아세트산나트륨 (16.4 g, 200 mmol)의 기계 교반 용액에 Br₂ (47.9 g, 300 mmol)를 온도를 <20℃로 유지하면서 적하 깔대기로부터 서서히 첨가하였다. 그 다음에 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. HPLC 분석에 의해 나타낸 바와 같이 반응이 완료된 후에, 반응 혼합물을 5-10℃로 냉각하고, 온도를 <20℃로 유지하면서 20% NaHSO₃의 수용액 (100 mL)으로 서서히 충전하였다. 생성된 현탁액을 0.5시간 동안 교반한 다음에 여과하였다. 여과 케이크를 물로 세척하고, 수시간 동안 공기 중에서, 그 다음에 밤새 50℃에서 진공 오븐 중에서 건조시켜 4,6-디브로모-3-히드록시피콜리노니트릴 (27 g)을 담황색 고체로서 97% 수율로 수득하였다. 샘플은 본원에서 제조된 4,6-디브로모-3-히드록시피콜리노니트릴의 다른 샘플과 유사한 스펙트럼 특성을 나타냈다.

[0085] 실시예 If. 4,6-디브로모-3-히드록시피콜리노니트릴 (2상 공정)



[0086]

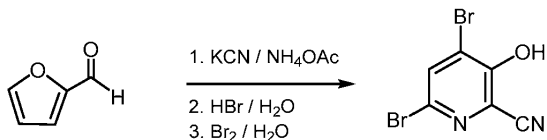
[0087] 에틸 아세테이트 (1500 mL) 및 물 (375 mL) 중 시안화칼륨 (103 g, 1575 mmol) 및 아세트산암모늄 (347 g, 4500 mmol)의 자기 교반 현탁액에 실온에서 푸란-2-카르보알데히드 (144 g, 1500 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. ¹H NMR 분석에 의해 나타낸 바와 같이 반응이 완료된 후에, 반응 혼합물을 20% Na₂CO₃ (750 mL)로 희석하였다. 상 분리 후에, 유기 층을 수성 NaCl의 포화 용액 (375 mL)으로 세척하였다. 2-아미노-2-(푸란-2-일)아세트니트릴을 함유하는 유기 층을 1953 mL의 3.7% 브로민화수소산 (HBr) 수용액으로 추출하였다. 유기 층을 추가적 물 (2 x 200 mL)로 추출하였다. 합해진 수성 층을 5℃로 냉각하고 브로민 (959 g, 6000 mmol)을 온도를 <20℃로 유지하면서 HBr 용액에 연동 펌프 및 테프론 튜빙(Teflon tubing)을 사용하여 서서히 충전하였다. 그 다음에 반응 혼합물을 가온하고 25℃에서 밤새 교반하였다. ¹H NMR 분석에 의해 지시된 바와 같이, 반응이 완료된 후에, 반응 혼합물을 5-10℃로 냉각한 다음에, 40% NaHSO₃의 수용액 (400 mL)을 온도를 <20℃로 유지하면서 서서히 충전하였다. 생성된 현탁액을 0.5시간 동안 교반한 다음에 여과하였다. 여과 케이크를 물 (2 x 200 mL)로 세척하고, 공기 중에서 주위 온도에서 건조시켜 4,6-디브로모-3-히드록시피콜리노니트릴 (251 g)을 황갈색 고체로서 60% 수율로 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.28 (s, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ 155.57, 135.72, 129.77, 125.97, 121.60, 114.59. HRMS-ESI (*m/z*) 계산치 [C₆H₂Br₂N₂O]⁺, 275.8534; 실측치, 275.8510.

[0088]

황갈색 고체는 약 94.5%의 4,6-디브로모-3-히드록시피콜리노니트릴 및 약 6% 미만의 모노-브로민화 중간 생성물을 함유하는 것으로 밝혀졌으며 이는 MS 분석에 의해 결정된 바와 같이 4-브로모-3-히드록시피콜리노니트릴 또는 6-브로모-3-히드록시피콜리노니트릴로서 잠정적으로 할당되었다.

[0089] 실시예 1g. 4,6-디브로모-3-히드록시피콜리노니트릴 (2상 공정)



[0090]

[0091]

30 L 재킷 유리 반응기를 아세트산암모늄 (3371 g, 43.73 mol), 에틸 아세테이트 (13,144 g), 시안화칼륨 (1,000 g, 15.38 mol), 그 다음에 물 (1819 g)로 충전하였다. 교반을 150 rpm으로 작동시킨 다음에, 푸르푸랄 (1,398 g, 14.56 mol)을 실온에서 펌프를 통해 반응기에 공급하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하고, 이 시점에서 ¹H NMR 분석에 의해 결정된 바와 같이 반응은 >97% 완료되었다. 물 (7300 g) 중 16% 탄산나트륨의 용액을 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 침강 후에, 수성 상을 제거한 다음에, 유기 상을 포화 염수 (5677 g, 23%)로 세척하였다. 염수를 제거한 후에, 유기 용액을 펌프를 통해 DI 수 (8896 g)를 함유한 50 L 재킷 유리 반응기로 옮겼다. 48% 수성 HBr (2466 g, 14.6 mol)을 DI 수 (5668 그램)로 희석한 다음에, 생성된 HBr 용액을 실온에서 150 rpm으로 교반하면서 50 L 반응기 내로 펌핑하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반한 후에, 상을 45분 동안 분리하였다. 수성 상을 2개의 5 갤론 카보이로 배출시켰다. 그 다음에, 유기 상을 약 2,000 그램의 DI 수로 2회 세척하였다. DI 수 세척액을 카보이에 넣었다. 유기 상을 폐기한 다음에, 50 L 반응기를 500 mL의 에틸 아세테이트 및 500 mL의 DI 수로 세척하였다. 2개의 카보이에서 수성 상 (24,536 그램)을 50 L 반응기로 다시 옮긴 다음에, 카보이 중의 잔존 HBr 염을 총 1945 그램의 DI 수로 반응기 내로 세척하였다. 그 다음에 반응기 내의 수성 상을 약 0°C로 냉각하고 밤새 혼합하였다. 그 다음에 브로민 (9311 그램, 56.1 몰)을 45분에 걸쳐 반응물에 첨가하고 (약 0°C의 초기 온도), 그 결과 온도가 25°C로 상승하였다. 브로민 첨가 동안에, 물질이 용액으로부터 침전된 다음에 다시 용해되었다. 브로민 공급이 완료된 약 1시간 후에, 고체가 용액에서 재형성되기 시작하였다. 그 다음에, 반응물을 약 24시간 동안 35°C에서 가열하였다. 그 다음에, 반응물을 <10°C로 냉각한 다음에, 40% 수성 중아황산나트륨 (3757 g)을 첨가하여 과량의 브로민을 케칭하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 세척액이 무색이 될 때까지 DI 수 (5 L)로 세척하였다. 생성된 습윤 케이크를 더 이상의 중량 손실이 관찰되지 않을 때까지 유리 트레이에서 건조시키고, 그 결과 2590 그램의 자유 유동 황갈색 분말이 생성되었다. ¹H NMR 검정은 고체가 97.8 wt %의 4,6-디브로모-3-히드록시-피콜리노니트릴임을 나타냈다. 검정을 기반으로 한 수율은 62.6%이었다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.28 (s, 1H), 7.75 (d, J =

8 Hz, 0.03H), 7.43 (d, J = 8 Hz, 0.03H); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 155.47, 135.68,

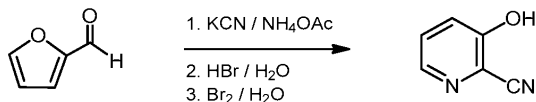
129.86, 125.88, 125.88, 121.63, 114.50. HRMS (m/z) 양이온 모드 [M+1] 계산치

[C₆H₃Br₂N₂O]⁺ 276.8607; 실측치 276.8609.

[0092]

[0093]

실시예 1h. 3-히드록시피콜리노니트릴 (2상 공정)



[0094]

[0095]

불활성화된 6L 직선형 벽(straight-walled) 재킷 반응기에 346 그램의 아세트산암모늄 (4500 mmol), 1500 mL의 에틸 아세테이트 (EtOAc), 300 mL의 DI 수, 및 102.5 그램의 시안화칼륨 (KCN, 1574 mmol)을 첨가하였다. 그 다음에 KCN 병 및 첨가 깔대기를 약 75 mL의 물로 세정하여 임의의 잔존 KCN을 반응기 내로 세척하였다. 반응 용기를 닫고, 15°C로 냉각한 다음에, 교반을 260 rpm으로 설정하였다. 그 다음에 푸르푸랄 (144 g, 1500 mmol)을 5분에 걸쳐 주사기를 통해 반응기에 첨가하였다. 반응기 내의 온도는 약 15°C에서 22°C로 증가하였다. 반응물을 밤새 교반하였다 (22°C). 교반을 중단하여 상을 분리하였다. 그 다음에 유기 상을 ¹H NMR 분석을 위해 샘플링하였다. 반응물은 목적 생성물로 >99%로 전환된 것으로 나타났다. 교반 (250 rpm)하면서, 750 mL의 20% 수성 탄산나트륨을 반응기에 첨가하고 10분 동안 교반하였다. 탄산나트륨 용액을 함유하는 수성상을 제거한 다음에, 잔류 유기 상을 400 mL의 포화 염수로 세척하였다. 약 1300 mL의 DI 수에 희석된 170 mL의 수성 48% HBr (1 당량, 1345 mmol)을 유기 상을 함유하는 반응기에 첨가하였다. 수성 HBr-유기 상을 함유하는 반응기를

15분 동안 혼합하였다 (250 rpm). 침강 후에, 수성 층을 5 L 수용 용기 내로 배출시켰다. 그 다음에, 유기 층을 추가적 250 mL의 DI 수로 세척하고 이를 또한 5L 용기 내로 배출시켰다. 그 다음에, 반응기를 비우고 300 mL의 EtOAc로 세정하였다. 그 다음에 5 L 용기 내의 수성 층을 5 L 직선형 벽 반응기로 다시 진공 이동시켰다. 5L 수용 용기를 200 mL의 물로 세척하고 이를 또한 반응기에 첨가하였다. 그 다음에 반응기의 내용물을 교반한 다음에, 0°C로 냉각한 다음에 브로민 (240 g, 1500 mmol)을 30분에 걸쳐 연동 펌프를 통해 테프론 라인(line)을 통해 첨가하여, 이로써 19°C로 온도가 상승되었고 침전물이 형성되었다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 그 다음에, 40% 수성 중아황산나트륨 (250 mL)을 반응물에 서서히 첨가하여 온도를 <40°C로 유지하였다. 브로민을 케칭한 후에, 고체를 프릿 상으로 수집하고 물로 세척하고 건조시켜 3-히드록시피콜리노니트릴을 47% 수율 (85 g)로 적색 결정질 고체로서 수득하였다.

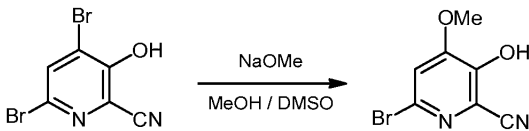
¹H NMR (400

MHz, DMSO-d₆) δ 11.67 (s, 1H), 8.21 (dd, J = 4.4, 1.4 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.6, 1.4 Hz, 1H) ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 157.66, 141.92, 128.72, 124.35, 120.34, 115.97. HRMS (m/z) 양이온 모드 [M+1] 계산치 [C₆H₅N₂O]⁺ 121.0397;실측치 121.0400

[0096]

[0097]

실시예 2a. 6-브로모-4-메톡시-3-히드록시피콜리노니트릴



[0098]

[0099]

DMSO (820 mL) 중 4,6-디브로모-3-히드록시피콜리노니트릴 (152 g, 547 mmol)의 자기 교반 용액에 실온에서 MeOH 중 30% NaOMe (492 g, 2.73 mol) 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50-55°C로 가온하고 밤새 교반하였다. 그 다음에 반응 혼합물을 15-20°C로 냉각하고, 1.5N HCl (1500 mL)을 서서히 첨가하여 케칭하여 pH를 약 2-3으로 조정한다 다음에, CH₂Cl₂ (2 x 1000 mL)로 추출하였다. 합해진 유기 층을 0.1N HCl (1000 mL)로 세척하고, 약 500 ml 부피로 농축하고, 100 mL의 아세토니트릴 (ACN)로 충전하고, 마지막으로 농축 건조시켰다. 수득된 조 생성물을 0.1N HCl (1000 mL)로 세척하고 여과하였다. 여과 케이크를 물로 세척하고, 수시간 동안 공기 중에서, 그 다음에 밤새 50°C에서 진공 오븐 중에서 건조시켜 6-브로모-3-히드록시-4-메톡시피콜리노니트릴 (83 g)을 66% 수율로 갈색 고체로서 수득하였다:

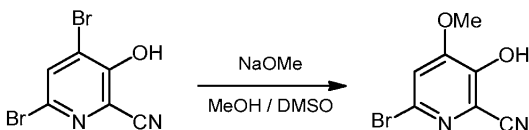
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.64 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 3.97 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ 156.54, 149.35, 131.02, 118.54, 114.91, 114.57, 57.20; HRMS-ESI (m/z) 계산치 [C₇H₅BrN₂O₂]⁺, 227.9533;실측치, 227.9534; m.p. 168 °C.

[0100]

수성 여액을 CH₂Cl₂로 추출하였다 (2회). 유기 층을 합하고 본원에 기재된 바와 같이 ACN으로 농축하였다. 조 고체를 ACN (50 mL)에 용해시키고 실온에서 0.1N HCl (400 mL)에 서서히 첨가하였다. 침전된 고체를 1시간 동안 교반하고 여과하였다. 여과 케이크를 물로 세척하고 건조시켜 추가적 6-브로모-3-히드록시-4-메톡시피콜리노니트릴 (13 g)을 10% 수율로 수득하였다.

[0101]

실시예 2b. 6-브로모-4-메톡시-3-히드록시피콜리노니트릴



[0102]

[0103]

4,6-디브로모-히드록시피콜리노니트릴 (500 그램, 1806 mmol)을 불활성 분위기 하에 실온에서 500 mL의 무수 DMSO와 20 mL의 무수 MeOH의 혼합물에 용해시켰다. 그 다음에 소듐 메톡사이드 (250 그램, 4606 mmol) 및 500 mL의 무수 DMSO를 질소로 퍼징된 5-L, 4-구 반응 플라스크에 충전하였다. 반응 플라스크는 응축기 (w/N₂ 라인), 썬열 웰(thermal well), 기계적 교반기 및 격막 (1/8" 공급 라인)이 장착되었다. 그 다음에 DMSO-MeOH

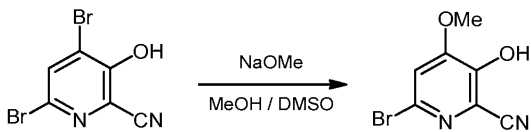
중 4,6-디브로모-히드록시피콜리노니트릴의 용액을 1/8" 테프론 튜빙을 통해 연동 펌프를 통해 분당 15-20 g의 속도로 반응 플라스크에 공급하였다. 반응 온도가 55°C에 도달하였을 때, 냉수조를 플라스크의 주위에 두었다. 반응은 공급 동안에 50 내지 55°C로 유지되었다. 그 다음에 첨가가 완료된 후에 1.5 시간 동안 약 54°C에서 반응을 유지하였다. ¹H NMR 분석에 의해 반응이 완료된 것으로 결정한 후에, 반응 혼합물을 빙조로 <30°C로 냉각하였다. 30°C에서, 2 L의 물을 반응 혼합물에 첨가하여 용액을 >40°C로 가온하였다. 반응 혼합물을 30°C로 냉각한 다음에, pH가 약 2.5일 때까지 10 N 황산을 첨가 깔대기를 통해 첨가하고, 그 결과 백색 고체가 침전되었다. pH 2.5에서, 반응물을 30-60분 동안 교반하고, 이 시간 동안에 반응 혼합물이 15°C로 냉각되었다. 고체를 여과한 다음에 여액이 무색일 때까지 물로 세척하였다. 고체를 중량이 일정한 상태로 될 때까지 50°C에서 진공 오븐 중에서 건조시켰다. 고체는 약간 황갈색 분말이었다 (344 g, 83% 수율):

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.64 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 3.97 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d6) δ 156.54, 149.35, 131.02, 118.54, 114.91, 114.57, 57.20.

[0104]

[0105]

실시예 2c. 6-브로모-4-메톡시-3-히드록시피콜리노니트릴



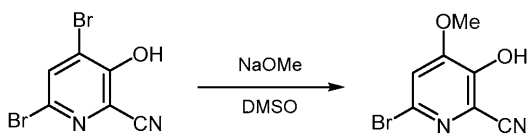
[0106]

[0107]

25.1 kg의 디메틸 술폭시드 (DMSO)를 유리 라이닝된 강 (GLS) 반응기에 로딩하고 18시간 동안 대기압에서 4 리터/분의 질소의 퍼지로 100°C의 재킷 온도 제어 설정점 하에 가열하였다. 재킷 온도를 35°C로 낮추고 DMSO를 냉각하였다. 4,6-디브로모-3-히드록시피콜리노니트릴 (8.0 kg, 28.8 mol)을 통풍구를 개방한 채로 1 리터/분 질소 퍼지로 반응기에 로딩하였다. 반응기는 25 mmHg에서 압력을 제어하고 (실제 압력은 35 - 60 mmHg의 공칭 압력에서 제어됨), 90 rpm에서 교반하고, 30°C의, 실제 반응 혼합물을 이용하는 마스터 온도 제어 하에 두도록 설정하였다. 메탄올을 응축하기 위해 사용된 오버헤드 열 교환기는 -5 내지 -10°C에서 작동하였다. 메탄올 중의 25 중량% 소듐 메톡시드 혼합물 (16.51 Kg, 76.4 mol)을 약 30 - 45분에 걸쳐 반응기 내로 펌핑하였다. 메탄올을 반응 혼합물로부터 연속적으로 스트리핑하고 응축하였다. 메톡시드를 첨가한 후에, 반응 온도는 1.5 시간에 걸쳐 53°C로 증가되었다. 52 - 53°C에 도달한 후 대략 5.5 시간에, 반응물을 샘플링하고 ¹H NMR에 의해 완료된 것을 결정하였다. 반응 혼합물을 35°C의 재킷 제어 온도 하에 냉각하고, 메탄올을 공정 샘플 라인 및 소듐 메톡시드 공급 첨가 펌프를 통해 플러싱하였다. 25 kg의 탈이온 (DI) 수를 반응 혼합물에 첨가하고, 전체 내용물을 스테인레스 강 (SS) 반응기로 옮겼다. 추가적 25 kg의 DI 수를 GLS 반응기에 로딩하고, 내용물을 SS 반응기로 옮겼다. 26.6 kg의 20% 수성 황산 혼합물을 염기성 (pH 13) 수성 반응 생성물, 소듐 6-브로모-2-시아노-4-메톡시피리딘-3-올레이트에 첨가하여, pH <2가 되었다. 중화된 6-브로모-4-메톡시-3-히드록시 피콜리노니트릴을 원심분리를 사용하여 단리하였다. 습윤 케이크를 5 갤런의 DI 수를 사용하여 세척하고, 이를 SS 반응기에 로딩하여 잔존 고체를 원심분리기로 플러싱하였다. 고체를 원심분리기 내에서 질소 하에 회전식 건조시키고 습윤 케이크를 더 이상의 중량 손실이 관찰되지 않을 때까지 건조 질소의 퍼지 하에 추가로 건조시켰다. 5.011 kg의 건조된 6-브로모-4-메톡시-3-히드록시피콜리노니트릴을 회백색 고체 (76% 수율)로서 수득하였다. 이 물질의 ¹H NMR 검정은 생성물이 >99.5% 순수한 것으로 나타났다.

[0108]

실시예 2d. 6-브로모-4-메톡시-3-히드록시피콜리노니트릴



[0109]

[0110]

35 mL의 무수 디메틸 술폭시드 (DMSO) 중 소듐 메톡시드 (15.2 g, 282 mmol)의 슬러리에 무수 DMSO (30 mL) 중 4,6-디브로모-3-히드록시피콜리노니트릴 (30 g, 108 mmol)의 용액을 첨가하였다. 용액을 30분에 걸쳐 첨가하고 반응 혼합물을 첨가 동안에 55°C 미만으로 유지하였다. 반응 용액을 공급이 완료된 후에 추가적 1.5시간 동안 가열하였다. 생성된 반응 혼합물을 <30°C로 냉각한 다음에, 120 mL의 DI 수를 첨가하였다. 반응 혼합물을 약

25℃로 냉각하였다. 반응 혼합물의 pH를 40% 황산을 사용하여 약 2로 조정하고, 그 결과 고체가 침전되었다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 75 mL의 pH 1.5 황산, 이어서 25 mL의 DI 수로 세척하였다. 그 다음에 고체를 건조시켜 20.7 g (83.7% 수율)의 목적 생성물을 수득하였다.

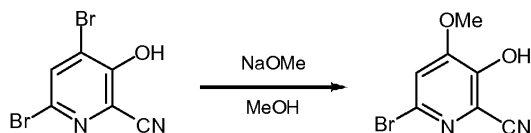
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.60 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 3.98 (s, 3H). ¹³C

NMR (101 MHz, DMSO) δ 156.52, 149.35, 130.99, 118.55, 114.89, 114.52, 57.18.

[0111]

[0112]

실시예 2e. 6-브로모-4-메톡시-3-히드록시피콜리노니트릴



[0113]

[0114]

40 mL 마이크로파 튜브 중 메탄올 (7.5 mL) 중 4,6-디브로모-3-히드록시피콜리노니트릴 (1.11 g, 4.0 mmol)의 용액에 MeOH 중 25 wt% NaOMe의 용액 (2.59 g, 12 mmol)을 첨가하였다. 용액을 12시간 동안 마이크로파 조사 하에 110℃에서 가열하였다. 그 다음에 반응 혼합물을 15-20℃로 냉각하고, 2M HCl을 서서히 첨가하여 켈칭하여 pH를 약 4-5로 조정하였다. 반응 혼합물을 회전 증발에 의해 농축하였다. 혼합물을 메탄올/CH₂Cl₂로 용리시키면서, 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 0.53 g (58% 수율)의 고체 (융점 = 177-180℃)를 수득하였다.

¹H NMR (400

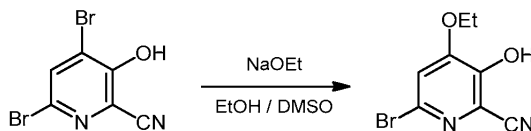
MHz, 메탄올-*d*₄) δ 7.33 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, 메탄올-

*d*₄) δ 157.96, 150.91, 132.58, 119.91, 115.50, 115.09, 57.66.

[0115]

[0116]

실시예 2f. 6-브로모-4-에톡시-3-히드록시피콜리노니트릴



[0117]

[0118]

DMSO (30 mL) 중 4,6-디브로모-3-히드록시피콜리노니트릴 (5.40 g, 19.4 mmol)의 자기 교반 용액에 실온에서 EtOH 중 21% NaOEt (31.5 g, 97 mol) 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 18시간 동안 55℃에서 가열하였다. 그 다음에 반응 혼합물을 15-20℃로 냉각하고 25 mL의 진한 HCl과 80 g의 얼음의 혼합물에 부었다. 황갈색 침전물이 형성되었다. 혼합물을 EtOAc (4 x 75 mL) 내로 추출하였다. 합해진 유기물을 물 (5 x 100 mL), 그 다음에 염수로 세척하였다. 추출물을 건조시키고 (MgSO₄) 회전 증발시켜 황갈색 고체를 수득하였다. 고체를 1:1 헥산 - 에테르 (3 x 20 mL)로 연화처리한 다음에 공기 중에서 건조시켜 연한 황갈색 고체 (4.39 g, 93% 수율, 융점 = 175-177℃)를 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.42 (s, 1H), 7.45 (s, 1H),

4.25 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.38 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 155.81,

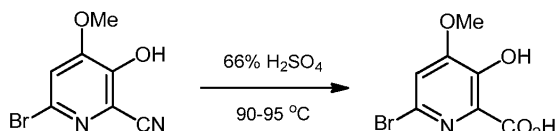
149.32, 131.15, 118.63, 114.94, 114.87, 65.74, 13.94. HRMS-ESI (*m/z*) 계산치:

[C₈H₇BrN₂O₂]⁺, 241.9691; 실측치, 241.9690.

[0119]

[0120]

실시예 2g. 6-브로모-3-히드록시-4-메톡시피콜린산



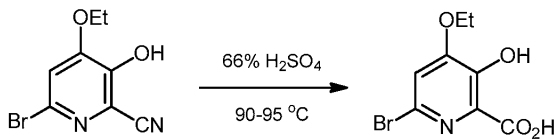
[0121]

[0122] 6-브로모-3-히드록시-4-메톡시피콜리노니트릴 (88 g, 384 mmol)의 자기 교반된 고체 샘플에 실온에서 66% H₂SO₄ (384 mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 가온하고 90-95°C에서 밤새 교반하였다. HPLC가 반응이 완료되었음을 나타낸 후에, 반응 혼합물을 30-40°C로 냉각하고 물 (3072 g)로 충전된 플라스크에 서서히 옮겨 생성물을 침전시켰다. 생성된 현탁액을 0.5시간 동안 교반하였다. 생성된 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 밤새 공기 중에서 건조시켜 6-브로모-3-히드록시-4-메톡시피콜린산 (95 g)을 회백색 고체로서 100% 수율로 수득하였다:

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.48 (s, 1H), 3.97 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ 170.12, 156.58, 149.09, 130.19, 129.86, 114.46, 56.79; HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺계산치 C₇H₆BrNO₄, 246.948; 실측치, 246.948; m.p. 167-170 °C.

[0123]

[0124] 실시예 2h. 6-브로모-4-에톡시-3-히드록시피콜린산



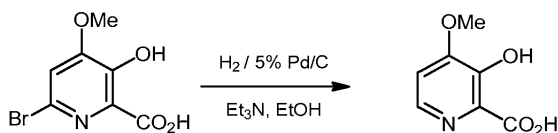
[0125]

[0126] 6-브로모-4-에톡시-3-히드록시피콜리노니트릴 (906 mg, 3.73 mmol)을 실온에서 66% H₂SO₄ (15 mL)에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 자기 교반하고 17시간 동안 90°C에서 가열하고, 주위 온도로 냉각하고, 12 g 얼음에 부었다. 50% NaOH의 용액을 황갈색 고체가 침전될 때까지 첨가하였다. 고체를 EtOAc (3 x 25 mL) 내로 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 회전 증발시켜 923 mg의 백색 결정질 고체 (94% 수율, 융점 = 152 - 155°C)를 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.5 (br, 1H), 7.36 (s, 1H), 4.19 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.36 (t, J = 7.0 Hz, 3H). HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺계산치 C₈H₈BrNO₄, 260.9637; 실측치, 260.964.

[0127]

[0128] 실시예 2i. 3-히드록시-4-메톡시피콜린산



[0129]

[0130] 배치 (Batch) 1: 파르(Parr) 진탕기 병 (2 L) 중 3-히드록시-6-브로모-4-메톡시피콜린산 (47.5 g) 및 EtOH (576 mL)에 트리에틸아민 (40.7 g, 402 mmol)을 첨가하였다. 그 다음에 질소 분위기 하에 5% Pd/C (20 g, 9.6 mmol; 5 mol%)를 병에 첨가하였다. 반응 슬러리를 파르 진탕기에 넣고 병을 수소 기체 (40-45 psi) 하에 두고 진탕시켰다. HPLC 분석에 의해 나타낸 바와 같이 반응의 완료 후에, 수소 기체를 진공 하에 제거하고 질소 기체로 대체하였다. 반응 슬러리를 셀라이트의 패드를 통해 여과하고 셀라이트 패드를 신선한 에탄올로 세척하였다.

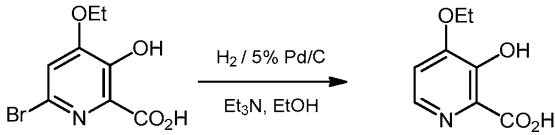
[0131] 배치 2: 파르 진탕기 병 (2 L) 중 3-히드록시-6-브로모-4-메톡시피콜린산 (47.5 g) 및 EtOH (576 mL)에 트리에틸아민 (40.7 g, 402 mmol)을 첨가하였다. 그 다음에 질소 분위기 하에 5% Pd/C (10 g, 4.8 mmol; 2.5 mol%)를 첨가하였다. 제2 반응을 제1 배치에 대해 기재된 바와 같이 완료하였다. 2개의 배치에 대한 에탄올 여액을 합하고 농축하여 고체를 수득하였다. 고체를 0.2N HCl (400 mL)로 회석하여 pH를 약 1-2로 조정하고 생성된 현탁액을 실온에서 10-15분 동안 교반하였다. 그 다음에 고체를 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고 수시간 동안 공기 중에서, 그 다음에 50°C에서 진공 오븐 중에서 건조시켜 3-히드록시-4-메톡시피콜린산 (55 g)을 회백색 고체로서 85% 수율로 수득하였다:

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.04 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ 164.16, 162.03, 152.52, 132.32, 126.57, 109.13, 57.35; HRMS-ESI (*m/z*) 계산치 C₇H₇NO₄, 169.0379; 실측치, 169.0375; m.p. 219 °C.

[0132]

[0133]

실시예 2j. 3-히드록시-4-에톡시피콜린산



[0134]

[0135]

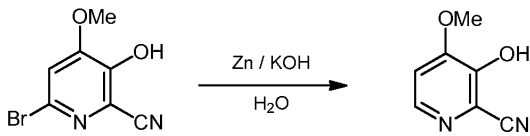
파르 진탕기 병 (0.5 L) 중의 6-브로모-4-에톡시-3-히드록시피콜린산 (739 mg) 및 EtOH (20 mL)에 트리에틸아민 (599 mg, 5.92 mmol)을 첨가하였다. 5% Pd/C (300 mg, 0.141 mmol; 5 mol%)를 병에 첨가하였다. 반응 혼합물을 22시간 동안 수소 기체 (45 psi) 하에 진탕시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 셀라이트 패드를 에탄올로 세척하였다. 여액을 회전 증발시켜 백색 고체 (1.047 g)를 수득한 다음에, 이를 15 mL의 0.1 M HCl 중에서 슬러리화하고 여과하였다. 고체를 5 mL의 0.1 M HCl, 그 다음에 5 mL 물로 세척하였다. 고체를 공기 중에서 건조시켜 402 mg (78% 수율, 용점 = 216-219°C)의 회백색 분말을 수득하였다. ¹H NMR은 생성물 공명 이외에도 7% Et₃NHCl의 존재를 나타냈다.

[0136]

[0137]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.4 (br, 1H), 8.01 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.32 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.41 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). ¹³C {¹H} NMR (DMSO-d₆, 126 MHz) δ 164.33, 161.13, 152.37, 132.44, 126.92, 109.53, 66.02, 14.05. HRMS-ESI (*m/z*) [M+H]⁺ 계산치 C₈H₉BrO₄, 183.0532; 실측치, 183.0536.

실시예 2k. 3-히드록시-4-메톡시피콜리노니트릴



[0138]

[0139]

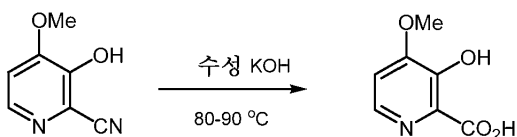
6-브로모-3-히드록시-4-메톡시피콜리노니트릴 (7.5 g, 32.7 mmol), Zn 분진 (4.28 g, 65.5 mmol) 및 20% 수성 KOH (100 mL)의 현탁액을 실온에서 밤새 교반하였다. HPLC 분석에 의해 나타낸 바와 같이 반응의 완료 후에, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였다. 수성 여액을 5°C로 냉각하고 3N HCl (~125 mL)을 사용하여 약 3-4의 pH로 조정하였다. 침전된 고체를 여과하고, 물로 세척하고 공기 중에서, 그 다음에 50°C에서 진공 오븐 중에서 건조시켜 3-히드록시-4-메톡시피콜리노니트릴 (4 g)을 갈색 고체로서 81% 수율로 수득하였다:

[0140]

[0141]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.12 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ 154.69, 148.59, 143.51, 119.84, 116.07, 110.54, 56.36; HRMS-ESI (*m/z*) 계산치 C₇H₆N₂O₂, 150.043; 실측치, 150.0429; m.p. 224 °C.

실시예 21. 3-히드록시-4-메톡시피콜린산



[0142]

[0143]

1 L, 3구 환저 플라스크를 125 그램의 KOH (1952 mmol, KOH에 대한 88% 검정), 그 다음에 400 그램의 물로 충

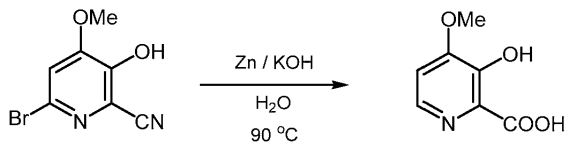
전하였다. 플라스크는 기계적 교반기, 썬덜 웰 및 응축기 (w/N2 입구)가 장착되었다. 용액을 KOH가 용해될 때까지 혼합하였다. 그 다음에 3-히드록시-4-메톡시피콜리노니트릴 (50 g, 334 mmol)을 상기 용액에 첨가하였고, 이는 발열을 초래하지 않았다. 반응물을 90℃로 가열하였다. NMR 분석에 의해 반응이 완료된 것으로 여겨진 후에 (12시간), 반응 용액을 주위 온도로 냉각하고 밤새 방치하였다. 12N HCl을 pH가 2-3일 때까지 첨가하여, 생성물이 용액으로부터 석출되도록 하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고 10 mL의 MeOH, 그 다음에 10 mL의 MTBE로 세척하였다. 생성물을 밤새 건조시킨 다음에 60℃에서 4시간 동안 진공 오븐에 두었다. 49.2 그램의 3-히드록시-4-메톡시 피콜린산을 회백색 고체 (87.2% 수율)로서 수득하였다;

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.04 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, DMSO- d_6) δ 164.16, 162.03, 152.52, 132.32, 126.57, 109.13, 57.35; HRMS-ESI (m/z) 계산치 $\text{C}_7\text{H}_7\text{NO}_4$, 169.0379; 실측치, 169.0375.

[0144]

[0145]

실시예 2m. 3-히드록시-4-메톡시피콜린산



[0146]

[0147]

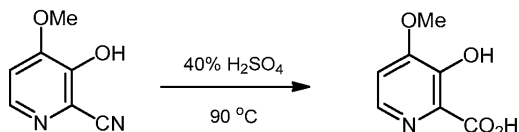
기계적 교반기를 갖춘 1 L, 3구 환저 플라스크를 물 (200 mL) 중 6-브로모-3-히드록시-4-메톡시피콜리노니트릴 (45.8 g, 200 mmol) 및 아연 분진 (14.38 g, 220 mmol)으로 충전하였다. 45% KOH (125 g, 1000 mmol)를 실온에서 서서히 충전하였다. 반응물을 90℃로 가열하였다. HPLC 분석에 의해 반응이 완료된 것으로 여겨진 후에 (20시간), 반응 용액을 주위 온도로 냉각하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였다. 여액을 빙조로 냉각한 다음에 pH가 0.9일 때까지 12N HCl (약 90 mL)을 첨가하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고 0.1N HCl 및 물로 세척하였다. 생성물을 밤새 건조시킨 다음에 50℃에서 밤새 진공 오븐에 두었다. 3-히드록시-4-메톡시 피콜린산을 회백색 고체 (26.9 g, 80% 수율)로서 수득하였다:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.04 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, DMSO- d_6) δ 164.16, 162.03, 152.52, 132.32, 126.57, 109.13, 57.35; HRMS-ESI (m/z) 계산치 $\text{C}_7\text{H}_7\text{NO}_4$, 169.0379; 실측치, 169.0375.

[0148]

[0149]

실시예 2n. 3-히드록시-4-메톡시피콜린산



[0150]

[0151]

3-히드록시-6-브로모-4-메톡시피콜린산 (3.9 g, 26 mmol)의 자기 교반된 고체에 실온에서 40% 수성 H_2SO_4 (125 mL)를 첨가하였다. 그 다음에 혼합물을 가온하고 90℃에서 밤새 교반하였다. HPLC 분석으로 반응이 완료된 것으로 나타난 후에, 반응 혼합물을 5℃로 냉각하고, 25% 수성 NaOH (~250 mL)를 반응 혼합물에 서서히 충전하여 pH를 약 1-2로 조정하였다. 생성된 현탁액을 실온에서 10-15분 동안 교반하고 고체 생성물을 여과에 의해 수집하였다. 여과 케이크를 물로 세척하고 수시간 동안 공기 중에서, 그 다음에 50℃에서 진공 오븐 중에서 건조시켜 3-히드록시-4-메톡시피콜린산 (3.1 g)을 갈색 고체로서 70% 수율로 수득하였다: 융점 227℃.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.04 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, DMSO- d_6) δ 164.16, 162.03, 152.52, 132.32, 126.57, 109.13, 57.35.

[0152]