

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)(11) 공개번호 10-2023-0146119
(43) 공개일자 2023년10월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 47/575 (2006.01) C07C 45/65 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07C 47/575 (2013.01)
C07C 45/65 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7033799(분할)
(22) 출원일자(국제) 2017년05월11일
심사청구일자 2023년10월04일
(62) 원출원 특허 10-2022-7034189
원출원일자(국제) 2017년05월11일
심사청구일자 2022년10월28일
(85) 번역문제출일자 2023년10월04일
(86) 국제출원번호 PCT/US2017/032104
(87) 국제공개번호 WO 2017/197083
국제공개일자 2017년11월16일

(71) 출원인
글로벌 블러드 테라퓨틱스, 인크.
미국 캘리포니아 (우편번호 94080) 사우스 샌프란
시스코 오이스터 포인트 블러바드 181
(72) 발명자
리, 제
미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 스
위트 101 이. 제이미 코트 400 글로벌 블러드 테
라퓨틱스, 인크. 내
구즈, 나탄
미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 스
위트 101 이. 제이미 코트 400 글로벌 블러드 테
라퓨틱스, 인크. 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 김영

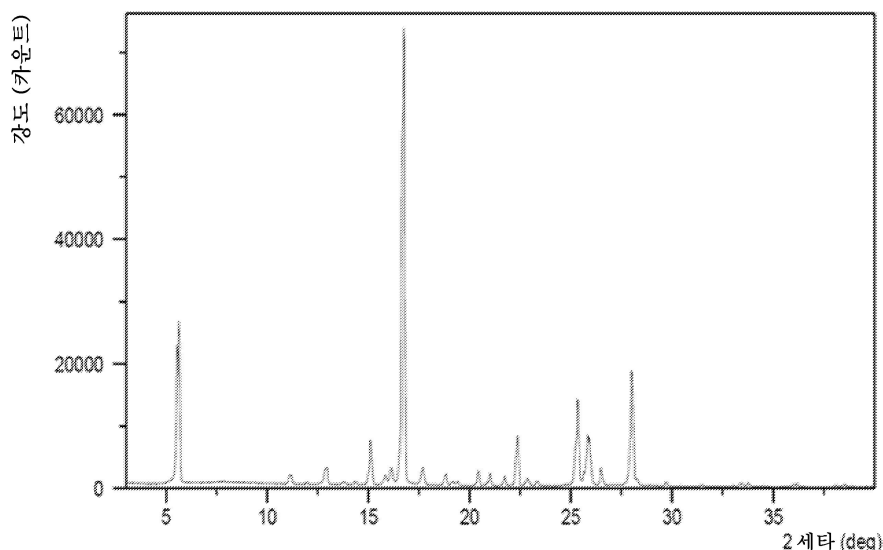
전체 청구항 수 : 총 5 항

(54) 발명의 명칭 2-히드록시-6-((2-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)-피리딘-3-일)메톡시)벤즈알데히드를 합성하
는 방법

(57) 요약

2-히드록시-6-((2-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)-피리딘-3-일)메톡시)벤즈알데히드 (또한 본원에서 화합물 (I) 이라고도 지칭됨)를 합성하는 방법 및 이러한 방법에 사용되는 중간체가 본원에 개시되어 있다. 화합물 (I)은 헤모글로빈에 결합하여 산소 친화도를 증가시키므로, 겸상 적혈구 질환과 같은 질환의 치료에 유용할 수 있다.

대표도



(72) 발명자

샤오, 이양

미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 스위트 101 이. 제이미 코트 400 글로벌 블러드 테라퓨틱스, 인크. 내

코쿠즈, 줄리아나

미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 스위트 101 이. 제이미 코트 400 글로벌 블러드 테라퓨틱스, 인크. 내

프리저, 마쿠스

미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 스위트 101 이. 제이미 코트 400 글로벌 블러드 테라퓨틱스, 인크. 내

이안니코로스, 조지, 페트로스

미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 스위트 101 이. 제이미 코트 400 글로벌 블러드 테라퓨틱스, 인크. 내

리아오, 리앙

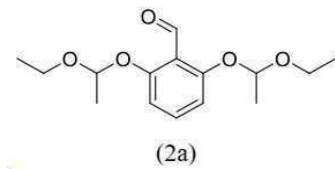
미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 스위트 101 이. 제이미 코트 400 글로벌 블러드 테라퓨틱스, 인크. 내

명세서

청구범위

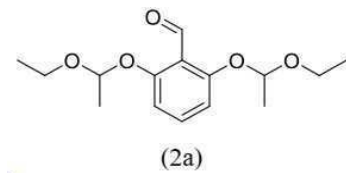
청구항 1

화학식 (2a)의 화합물:

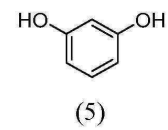


청구항 2

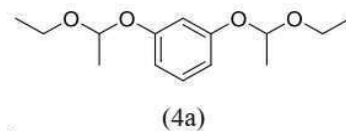
화학식 (2a)의 화합물을 제조하는 방법으로서:



화학식 (5)의 화합물을



약산의 존재 하에 에틸 비닐 에테르와 반응시켜 화학식 (4a)의 화합물을 제공하는 단계; 및



화학식 (4a)의 화합물을 포르밀화제로 처리하여 화학식 (2a)의 화합물을 제공하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 화학식 (4a)의 화합물을 포르밀화제로 처리하고, 포르밀화제가 n-부틸리튬 및 디메틸포름아마이드인 방법.

청구항 4

제3항에 있어서, 약산이 피리디늄 토실레이트인 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 화학식 (5)의 화합물을 테트라히드로푸란 중에 반응시켜 화학식 (4a)의 화합물을 제공하고, 화학식 (4a)의 화합물의 테트라히드로푸란 용액을 n-부틸리튬 및 디메틸포름아마이드인 포르밀화제로 처리하여 화학식 (2a)의 화합물을 제공하는 것인 방법.

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 관련 출원에 대한 상호-참조
- [0002] 본 출원은 2016년 5월 12일에 출원된 미국 특허 가출원 번호 62/335,583을 우선권 주장하며, 이 가출원은 모든 목적을 위해 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 분야

[0004] 2-히드록시-6-((2-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)-피리딘-3-일)메톡시)벤즈알데히드 (화합물 (I))를 합성하는 방법 및 이러한 방법에 사용되는 중간체가 본원에 개시되어 있다. 화합물 (I)은 헤모글로빈에 결합하여 산소 친화도를 증가시키므로, 겸상 적혈구 질환과 같은 질환의 치료에 유용할 수 있다.

배경 기술

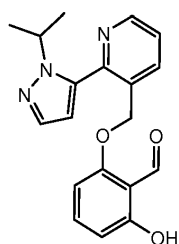
[0005] 화합물 (I)은 국제 공개 번호 W02013/102142의 실시예 17에 개시되어 있다. 화합물 (I)은 헤모글로빈에 결합하여 산소 친화도를 증가시키므로, 겸상 적혈구 질환과 같은 질환의 치료에 유용할 수 있다.

[0006] 일반적으로, 화합물이 치료제 또는 치료제의 일부로서 적합하기 위해서는, 화합물 합성에서 대규모 제조 및 단리가 가능해야 한다. 대규모 제조 및 단리는 화합물의 물리적 특성 및 순도에 영향을 미치지 않아야 하며, 제제화된 활성 성분의 비용 또는 효능에도 부정적인 영향을 미치지 않아야 한다. 따라서, 제조 및 단리의 대규모화는 이들 목적을 달성하기 위한 상당한 노력을 요구할 수 있다.

발명의 내용

[0007] 화합물 (I)은, 각각의 히드록실 모이어티가 비분지형, 직쇄 알킬 또는 알콕시알킬 예컨대, 예를 들어, 메틸 또는 메톡시메틸로 보호되어 있는 2,6-디히드록시벤즈알데히드 (화합물 1)로 출발하는 특정 방법에 의해 합성된 바 있다. 알데히드 기의 도입 후에, 화합물 (I)의 합성 및 제조에 사용되는 화합물 (1)을 합성하기 위해 히드록실 기의 다양한 탈보호 방법이 이용되었다. 그러나, 사용된 탈보호 방법은, 부분적으로 히드록시 기의 탈보호를 위해 사용된 조건에 기인하는 - 화합물 (1)의 원치 않는 중합 및 분해 반응을 유도한다. 바람직하지 않은 부산물은 복합 혼합물을 생성하고, 화합물 (I)의 수율을 낮추며, 화합물 (I)을 치료제의 일부로서 사용하기에 허용가능한 정도로 정제하기 위해 상당한 노력을 요구하여, 따라서 상기 방법을 화합물 (I)의 상업용 규모 합성에 비실용적이게 만든다.

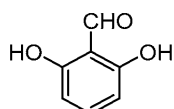
[0008] 원치 않는 중합 및 분해 반응을 억제하며 화합물 (I)의 상업용 규모 합성을 가능하게 하는 방식으로 보호기 배열 및 온화한 반응 조건을 이용하여 화합물 (1)을 수득하는, 화합물 (I)의 합성 방법이 본원에 제공된다:



(I)

[0009]

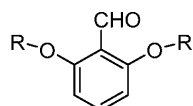
[0010] 한 측면에서, 하기 단계를 포함하는, 화합물 (1)을 합성하는 방법이 제공된다:



(1)

[0011]

[0012] 단계 (i): 화학식 (2)의 화합물을 산으로 처리하여 화합물 (1)을 제공하는 단계:

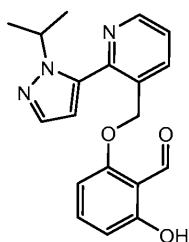


(2)

[0013]

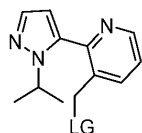
[0014] 여기서 각각의 R은 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{R}^1)-\text{OR}^2$, 또는 1, 2 또는 3개의 알킬로 임의로 치환된 테트라히드로피란-2-일이고, 여기서 R^1 은 수소 또는 알킬이고 R^2 는 알킬임;

[0015] 단계 (ii): 임의로, 화합물 (1)을 화학식 (3)의 화합물과 알킬화 반응 조건 하에 반응시킴으로써 화합물 (1)을 화합물 (I)로 전환시키는 단계: 및



(I)

[0016]



(3)

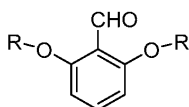
[0017]

[0018] 여기서 LG는 이탈기임;

[0019] 단계 (iii): 임의로, 화합물 (I)을 $40^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ 내지 $55 \pm 5^\circ\text{C}$, 바람직하게는 $45^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ 내지 $55 \pm 5^\circ\text{C}$ 에서 헵탄 및 메틸 tert-부틸 에테르로부터 결정화하는 단계.

[0020] 추가로, 본원에 기재된 제1 측면의 실시양태 및 하위실시양태를 포함한, 제1 측면의 단계 (i) 및 (ii)를 순차적으로 수행하며, 이에 의해 화합물 (I)을 합성하는 것을 포함하는, 화합물 (I)을 합성하는 방법이 본원에 제공된다. 추가로, 본원에 기재된 제1 측면의 실시양태 및 하위실시양태를 포함한, 제1 측면의 단계 (i), (ii) 및 (iii)을 순차적으로 수행하며, 이에 의해 화합물 (I)을 수득하는 것을 포함하는, 화합물 (I)을 합성하는 방법이 본원에 제공된다.

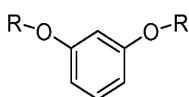
[0021] 제2 측면에서, 화학식 (2)의 화합물을 합성하는 방법으로서:



(2)

[0022]

[0023] 화학식 (4)의 화합물을 포르밀화하여 상기 화학식 (2)의 화합물을 제공하는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다:

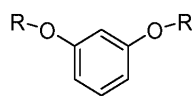


(4)

[0024]

[0025] 여기서 화학식 (2) 및 (4)의 화합물에서의 각각의 R은 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{R}^1)-\text{OR}^2$ (여기서 R^1 은 수소 또는 알킬이고 R^2 는 알킬임), 또는 1, 2 또는 3개의 알킬로 임의로 치환된 테트라히드로피란-2-일이다.

[0026] 제3 측면에서, 화학식 (4)의 화합물을 합성하는 방법으로서:

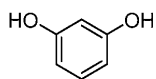


(4)

[0027]

[0028] 여기서 각각의 R은 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{R}^1)-\text{OR}^2$ (여기서 R^1 은 수소 또는 알킬이고 R^2 는 알킬임), 또는 1, 2 또는 3개의 알킬로 임의로 치환된 테트라히드로피란-2-일임;

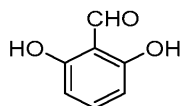
[0029] 화합물 (5)를 화학식 $\text{CHR}^1=\text{CHOR}^2$ (여기서 R^1 은 수소 또는 알킬이고 R^2 는 알킬임)의 비닐 에테르, 또는 1, 2 또는 3개의 알킬로 임의로 치환된 3,4-디히드로-2H-피란과 약산의 존재 하에 반응시켜 상기 화학식 (4)의 화합물을 제공하는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다:



(5)

[0030]

[0031] 제4 측면에서, 하기 단계를 포함하는, 화합물 (1)을 합성하는 방법이 제공된다:

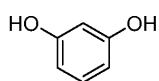


(1)

[0032]

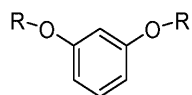
[0033] 여기서 각각의 R은 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{R}^1)-\text{OR}^2$ (여기서 R^1 은 수소 또는 알킬이고 R^2 는 알킬임), 또는 1, 2 또는 3개의 알킬로 임의로 치환된 테트라히드로피란-2-일임;

[0034] 단계 (a): 화합물 (5)를 화학식 $\text{CHR}^1=\text{CHOR}^2$ (여기서 R^1 은 수소 또는 알킬이고 R^2 는 알킬임)의 비닐 에테르, 또는 1, 2 또는 3개의 알킬로 임의로 치환된 3,4-디히드로-2H-피란과 약산의 존재 하에 반응시켜 화학식 (4)의 화합물을 제공하는 단계:



(5)

[0035]

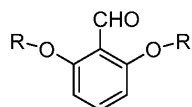


(4)

[0036]

[0037] 여기서 각각의 R은 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{R}^1)-\text{OR}^2$ (여기서 R^1 은 수소 또는 알킬이고 R^2 는 알킬임), 또는 1, 2 또는 3개의 알킬로 임의로 치환된 테트라히드로피란-2-일임;

[0038] 단계 (b): 화합물 (4)를 계내에서 포르밀화제로 처리하여 화학식 (2)의 화합물을 제공하는 단계:

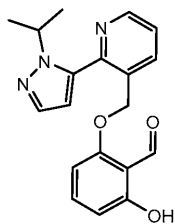


(2)

[0039]

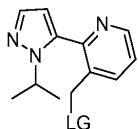
[0040] 단계 (c): 화학식 (2)의 화합물을 계내에서 산으로 처리하여 상기 화합물 (1)을 제공하는 단계;

[0041] 단계 (d): 임의로, 화합물 (1)을 화학식 (3)의 화합물과 알킬화 반응 조건 하에 반응시킴으로써 화합물 (1)을 화합물 (1)로 전환시키는 단계: 및



(1)

[0042]



(3)

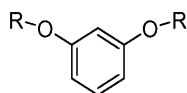
[0043]

[0044] 여기서 LG는 이탈기임;

[0045] 단계 (e): 임의로, 화합물 (1)을 40℃ +/-5℃ 내지 55 +/-5℃, 바람직하게는 45℃ +/-5℃ 내지 55 +/-5℃에서 헵탄 및 메틸 tert-부틸 에테르로부터 결정화하는 단계.

[0046] 추가로, 본원에 기재된 제4 측면의 실시양태 및 하위실시양태를 포함한, 제4 측면의 단계 (a), (b) 및 (c), 또는 (b) 및 (c)를 순차적으로 수행하는 것을 포함하는, 화합물 (1)을 합성하는 방법이 본원에 제공된다. 추가로, 본원에 기재된 제4 측면의 실시양태 및 하위실시양태를 포함한, 제4 측면의 단계 (a), (b), (c) 및 (d), 또는 (b), (c) 및 (d)를 순차적으로 수행하는 것을 포함하는, 화합물 (1)을 합성하는 방법이 본원에 제공된다. 추가로, 본원에 기재된 제4 측면의 실시양태 및 하위실시양태를 포함한, 제4 측면의 단계 (a), (b), (c), (d) 및 (e), 또는 (b), (c) 및 (d) 및 (e)를 순차적으로 수행하는 것을 포함하는, 화합물 (1)을 합성하는 방법이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 제1 및 제4 측면은 본원에 기재된 제7 측면에서 제공된 바와 같은 중간체 화합물 (6)으로부터 화합물 (3)을 합성하는 것을 추가로 포함한다.

[0047] 추가로 제5 측면에서, 화학식 (4)의 화합물의 중간체가 본원에 제공된다:

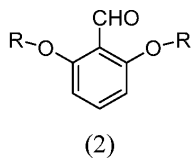


(4)

[0048]

[0049] 여기서 각각의 R은 1, 2 또는 3개의 알킬로 임의로 치환된 테트라히드로피란-2-일이다.

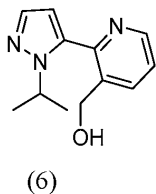
[0050] 제6 측면에서, 화학식 (2)의 중간체가 제공된다:



[0051]

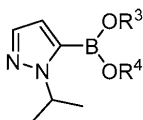
[0052] 여기서 각각의 R은 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{R}^1)-\text{OR}^2$ (여기서 R^1 은 수소 또는 알킬이고 R^2 는 알킬임), 또는 1, 2 또는 3개의 알킬로 임의로 치환된 테트라히드로피란-2-일이다.

[0053] 제7 측면에서, 화합물 (6)을 합성하는 방법으로서:



[0054]

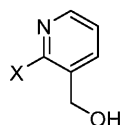
[0055] 하기 화학식의 보론산 화합물을:



[0056]

[0057] 여기서 R^3 및 R^4 는 독립적으로 알킬이거나 또는 함께 $-(\text{CR}'\text{R}'')_2$ 를 형성하며, 여기서 R' 및 R'' 는 독립적으로 알킬임;

[0058] 하기 화학식의 화합물과 유기/수성 반응 혼합물 중 팔라듐 촉매 및 염기의 존재 하에 반응시키는 것을 포함하는 방법이 제공된다:



[0059]

[0060] 여기서 X는 할로 또는 트리플레이트임.

[0061] 화합물 (6)은 본원에 기재된 바와 같이 화합물 (3)의 합성에 사용될 수 있다.

[0062] 상기 측면은, 비제한적 실시양태를 예시하도록 의도된 하기 상세한 설명 및 실시예를 참조함으로써 더욱 잘 이해될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0063] 도 1은 화합물 (I)의 결정질 형태 I에 대한 XRPD 패턴이다.

도 2는 화합물 (I)의 결정질 형태 II에 대한 XRPD 패턴이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0064] 달리 언급되지 않는 한, 본 명세서 및 청구범위에 사용된 하기 용어들은 본 출원의 목적을 위해 정의되며 하기 의미를 갖는다:

[0065] "알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자의 선형 포화 1가 탄화수소 라디칼 또는 3 내지 6개의 탄소 원자의 분지형 포화 1가 탄화수소 라디칼, 예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 2-프로필, 부틸, 펜틸 등을 의미한다.

[0066] "임의적인" 또는 "임의로"는 이어서 기재된 사건 또는 상황이 발생할 수도 있으나, 반드시 발생하지 않아도 된

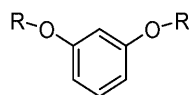
다는 것을 의미하며, 상기 기재는 사건 또는 상황이 발생하는 경우 및 발생하지 않는 경우를 포함한다. 예를 들어, "임의로, 화합물 (I)을 헵탄 및 메틸 tert-부틸 에틸로부터 결정화하는"은 결정화가 수행될 수도 있으나, 반드시 수행되지 않아도 된다는 것을 의미한다.

[0067] 본원에 사용된 "약"은 주어진 양 또는 범위가 달리 나타내지 않는 한 실험 오차 내에 있는 범위 또는 양의 편차를 포함한다는 것을 의미한다.

[0068] 다형체 형태와 관련하여 본원에 사용된 "실질적으로 순수한"은, 화합물의 적어도 70 중량%가 주어진 다형체 형태로 존재하는 화합물 (I)과 같은 화합물을 지칭한다. 예를 들어, 어구 "화합물 (I)은 실질적으로 순수한 형태 I 또는 II이다"는, 각각 화합물 (I)의 적어도 70 중량%가 형태 I 또는 II인 화합물 (I)의 고체 상태 형태를 지칭한다. 한 실시양태에서, 각각 화합물 (I)의 적어도 80 중량%가 형태 I 또는 II이다. 또 다른 실시양태에서, 각각 화합물 (I)의 적어도 85 중량%가 형태 I 또는 II이다. 또 다른 실시양태에서, 각각 화합물 (I)의 적어도 90 중량%가 형태 I 또는 II이다. 또 다른 실시양태에서, 각각 화합물 (I)의 적어도 95 중량%가 형태 I 또는 II이다. 또 다른 실시양태에서, 각각 화합물 (I)의 적어도 99 중량%가 형태 I 또는 II이다.

[0069] 실시양태:

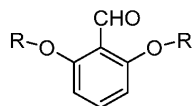
[0070] (a) 실시양태 (a)에서, 제1 측면의 방법은 화학식 (4)의 화합물을 포르밀화하여 화학식 (2)의 화합물을 제공하는 것을 추가로 포함한다:



(4)

[0071]

[0072] 여기서 각각의 R은 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{R}^1)-\text{OR}^2$ 이며, 여기서 R^1 은 수소 또는 알킬이고 R^2 는 알킬이거나 또는 R은 1, 2 또는 3개의 알킬로 임의로 치환된 테트라히드로피란-2-일임;

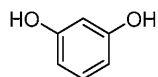


(2)

[0073]

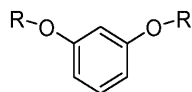
[0074] 실시양태 (a)의 제1 하위실시양태에서, 각각의 R은 동일하다. 제2 하위실시양태에서, 테트라히드로피란-2-일 모이어티는 치환되지 않는다. 실시양태 (a)의 제3 하위실시양태에서, 테트라히드로피란-2-일 모이어티는 1, 2 또는 3개의 알킬로 치환된다.

[0075] (b) 실시양태 (b)에서, 실시양태 (a)의 방법은 화합물 (5)를 화학식 $\text{CHR}^1=\text{CHOR}^2$ (여기서 R^1 은 수소 또는 알킬이고 R^2 는 알킬임)의 비닐 에테르, 또는 1, 2 또는 3개의 알킬로 임의로 치환된 3,4-디히드로-2H-피란과 약산의 존재 하에 반응시켜 화학식 (4)의 화합물을 제공하는 것을 추가로 포함한다:



(5)

[0076]



(4)

[0077]

[0078] 여기서 각각의 R은 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{R}^1)-\text{OR}^2$ (여기서 R^1 은 수소 또는 알킬이고 R^2 는 알킬임), 또는 1, 2 또는 3개의 알킬

로 임의로 치환된 테트라히드로피란-2-일이다.

- [0079] 실시양태 (b)의 한 하위실시양태에서, 3,4-디히드로-2H-피란 모이어티는 치환되지 않는다. 실시양태 (b)의 또 다른 하위실시양태에서, 3,4-디히드로-2H-피란 모이어티는 1, 2 또는 3개의 알킬로 치환된다.
- [0080] (c) 실시양태 (c)에서, 제1 측면의 단계 (i), 제4 측면의 단계 (c), 및 실시양태 (a) 및 (b)의 방법은, R 기의 제거에 사용되는 산이 유기 또는 무기 산인 방법이다. 실시양태 (c)의 제1 하위실시양태에서, 산은 염산, 황산, 트리플루오로아세트산, 메탄술폰산 또는 에탄술폰산이다. 실시양태 (c)의 제2 하위실시양태에서, 산은 염산이다. 그에 포함된 하위실시양태 및 실시양태를 포함한, 실시양태 (c)의 제3 하위실시양태에서, 반응은 약: 4, 3, 2 또는 1 미만의 pH에서 수행된다. 그에 포함된 하위실시양태 및 실시양태를 포함한, 실시양태 (c)의 제4 하위실시양태에서, 반응은 약 1 내지 약 3의 pH에서 수행된다. 그에 포함된 하위실시양태 및 실시양태를 포함한, 실시양태 (c)의 제5 하위실시양태에서, 반응은 1 초과의 pH에서 수행된다. 그에 포함된 하위실시양태 및 실시양태를 포함한, 실시양태 (c)의 제6 하위실시양태에서, 반응은 1 미만의 pH에서 수행된다. 그에 포함된 하위실시양태 및 실시양태를 포함한, 실시양태 (c)의 제7 하위실시양태에서, 화합물 (2)는 계내에서 유기 또는 무기 산으로 처리되어 화합물 (1)을 합성한다. 그에 포함된 하위실시양태 및 실시양태를 포함한, 실시양태 (c)의 제8 하위실시양태에서, 반응은 유기 용매 예컨대 테트라히드로푸란, 메틸 테트라히드로푸란, 에틸 에테르 또는 디옥산 중에서 수행된다. 그에 포함된 하위실시양태 및 실시양태를 포함한, 실시양태 (c)의 제9 하위실시양태에서, 반응은 유기 용매 예컨대 테트라히드로푸란 중에서 수행된다. 그에 포함된 하위실시양태 및 실시양태를 포함한, 실시양태 (c)의 제10 하위실시양태에서, 반응은 30℃ +/-5℃ 미만의 온도에서 수행되며, 바람직하게는 반응은 약 20℃ 미만의 온도에서 수행된다. 그에 포함된 하위실시양태 및 실시양태를 포함한, 실시양태 (c)의 제11 하위실시양태에서, 탈보호는 이전의 합성 경로보다 더 짧은 양의 시간으로 수행된다. 단축된 탈보호 시간은 본원에 기재된 바와 같은, 중간체 화합물 (1) 및/또는 (2)의 중합 또는 분해를 감소시킬 수 있다.
- [0081] (d) 실시양태 (d)에서, 제1 및 제4 측면, 실시양태 (a), (b) 및 (c), 및 그에 포함된 하위실시양태의 방법은, LG가 클로로, 브로모, 토실레이트, 메실레이트 또는 트리플레이트인 방법이다. LG는 바람직하게는 클로로일 수 있다. 실시양태 (d)의 제1 하위실시양태에서, LG는 클로로이고, 반응은 비-친핵성 유기 염기 (무기 약염기 예컨대 중탄산나트륨, 중탄산칼륨, 탄산세슘 등의 존재 하에, 예컨대 피리딘, 트리메틸아민, N-메틸-2-피롤리돈 및 디이소프로필에틸아민)의 존재 하에 수행된다. 실시양태 (d)의 제2 하위실시양태에서, 무기 약염기는 중탄산나트륨이다. 실시양태 (d)의 제3 하위실시양태에서, LG는 클로로이고, 반응은 피리딘 및 무기 약염기 예컨대 중탄산나트륨의 존재 하에 수행된다. 실시양태 (d) 및 그에 포함된 하위실시양태 및 실시양태의 제4 하위실시양태에서, 반응은 N-메틸-2-피롤리돈 중에서 수행된다. 실시양태 (d)의 제5 하위실시양태에서, LG는 클로로이고, 반응은 중탄산나트륨 및 촉매량의 NaI의 존재 하에 N-메틸-2-피롤리돈 중에서 수행된다. 실시양태 (d) 및 그에 포함된 하위실시양태의 제6 하위실시양태에서, 반응은 40℃ 내지 50℃에서 수행된다. 실시양태 (d) 및 그에 포함된 하위실시양태의 제7 하위실시양태에서, 반응은 43℃ 내지 45℃에서 수행된다. 실시양태 (d) 및 그에 포함된 하위실시양태의 제8 하위실시양태에서, 반응이 완료된 후에, 반응 혼합물은 물로 처리된 다음, 40℃ 내지 50℃, 바람직하게는 40℃ 내지 46℃에서 화합물 (I) 형태 I이 시딩되어 화합물 (I)을 실질적으로 순수한 형태 I로서 제공하며, 바람직하게는 화합물 (I)은 적어도 95 중량%의 순수한 형태 I이다.
- [0082] (e) 실시양태 (e)에서, 제1 측면의 단계 (iii), 제4 측면의 단계 (e) 및 실시양태 (a), (b), (c) 및 (d), 및 그에 포함된 하위실시양태의 방법은, 화합물 (I)의 결정화가 45 +/-5℃ 내지 55 +/-5℃ 또는 45℃ 내지 55℃에서 수행되고, 용매가 n-헵탄 및 메틸 tert-부틸 에테르인 실질적으로 순수한 화합물 (I) 형태 II를 제공하는 방법이다. 한 실시양태에서, 화합물 (I)의 적어도 95 wt%가 형태 II이다. 한 실시양태에서, 화합물 (I)의 적어도 98 wt%가 형태 II이다. 한 실시양태에서, 화합물 (I)의 적어도 99 wt%가 형태 II이다.
- [0083] (f) 실시양태 (f)에서, 제1, 제2, 제3, 제4, 제5 및 제6 측면, 실시양태 (a)-(e), 및 그에 포함된 하위실시양태의 방법은, 각각의 R이 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 인 방법이다. (g)의 한 하위실시양태에서, 각각의 R은 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 이다.
- [0084] (g) 실시양태 (g)에서, 제1, 제2, 제3, 제4, 제5 및 제6 측면, 실시양태 (a)-(e), 및 그에 포함된 하위실시양태의 방법은, 각각의 R이 1 또는 2개의 메틸로 임의로 치환된 테트라히드로피란-2-일인 방법이다. (g)의 제1 하위실시양태에서, R은 테트라히드로푸란-2-일이다. (g)의 제2 하위실시양태에서, 각각의 R은 1개의 메틸로 치환된 테트라히드로피란-2-일이다.

- [0085] (h) 실시양태 (h)에서, 제3 및 제4 측면, 실시양태 (a)-(e), 및 그에 포함된 하위실시양태의 방법은, 화합물 (5)의 화학식 (4)의 화합물로의 전환에 사용되는 산이 약산 예컨대 p-톨루엔술폰산 또는 피리디늄 토실레이트인 방법이다. 실시양태 (h)의 제1 하위실시양태에서, 산은 피리디늄 토실레이트이다.
- [0086] (i) 실시양태 (i)에서, 제2 측면 및 제4 측면의 단계 (b), 실시양태 (a)-(i), 및 그에 포함된 하위실시양태의 방법은, 포르밀화제가 n-BuLi 및 DMF, 또는 n-포르밀모르폴린인 방법이다. 실시양태 (i)의 제1 하위실시양태에서, 포르밀화제는 n-BuLi 및 DMF이다. 실시양태 (i)의 제1 하위실시양태를 포함한, 실시양태 (i)의 제2 하위실시양태에서, 반응은 THF 중에서 수행된다.
- [0087] (j) 실시양태 (j)에서, 제7 측면의 방법은, 팔라듐 촉매가 디클로로[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐 (II) 또는 그의 디클로로메탄 부가물인 방법이다. 실시양태 (j)의 제1 하위실시양태에서, R³ 및 R⁴는 함께 -C(CH₃)₂-C(CH₃)₂-를 형성하고, X는 할로이다. 실시양태 (j)의 제1 하위실시양태를 포함한, 실시양태 (j)의 제2 하위실시양태에서, R³ 및 R⁴는 함께 -C(CH₃)₂-C(CH₃)₂-를 형성하고, X는 클로로이다.
- [0088] (k) 실시양태 (j)에서, 제5 및 제6 측면의 중간체는, 각각의 R이 -CH(CH₃)-O-CH₂CH₃인 중간체이다.
- [0089] (l) 실시양태 (l)에서, 제5 및 제6 측면의 중간체는, 각각의 R이 테트라히드로피란-2-일인 중간체이다.
- [0090] 화합물 (I)의 형태 I은 12.94°, 15.82°, 16.11°, 16.74°, 17.67°, 25.19°, 25.93° 및 26.48° ±0.2° 2θ 중 1개 이상에서의 X선 분말 회절 피크를 포함하는 XRPD 패턴 (Cu Kα 방사선)을 특징으로 할 수 있다. 한 실시양태에서, 화합물 (I)의 형태 I은 도 1의 것과 실질적으로 유사한 X선 분말 회절 패턴 (Cu Kα 방사선)을 특징으로 한다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 (I)의 유리 염기의 형태 I은 12.94°, 15.82°, 16.11°, 16.74°, 17.67°, 25.19°, 25.93° 및 26.48° (각각 ±0.2° 2θ)로부터 선택된 적어도 2개의 X선 분말 회절 피크를 포함하는 XRPD 패턴 (Cu Kα 방사선)을 특징으로 한다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 (I)의 형태 I은 12.94°, 15.82°, 16.11°, 16.74°, 17.67°, 25.19°, 25.93° 및 26.48° (각각 ±0.2° 2θ)로부터 선택된 적어도 3개의 X선 분말 회절 피크를 포함하는 XRPD 패턴 (Cu Kα 방사선)을 특징으로 한다. 또 다른 실시양태에서, 형태 I은, 화합물 (I)의 형태 I에 대한 주요 XRPD 피크의 XRPD 피크 위치 및 상대 강도가 열거되어 있는 하기 표 1에 제시된 바와 같은 1, 2, 3, 4개 또는 그 초과 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0091] 표 1: 화합물 (I)의 형태 I에 대한 XRPD 피크.

2θ	d 간격 (Å)	강도 (%)
5.51 ± 0.20	16.045	31.1
5.63 ± 0.20	15.696	35.5
11.17 ± 0.20	7.923	2.05
12.94 ± 0.20	6.841	3.7
15.09 ± 0.20	5.870	9.8
15.82 ± 0.20	5.600	2.3
16.11 ± 0.20	5.500	4.0
16.74 ± 0.20	5.295	100
17.67 ± 0.20	5.018	4.01
18.81 ± 0.20	4.716	2.8
19.13 ± 0.20	4.639	0.9
19.38 ± 0.20	4.581	1.0
20.41 ± 0.20	4.350	3.4
21.00 ± 0.20	4.230	2.9
21.72 ± 0.20	4.092	2.2
22.36 ± 0.20	3.976	10.6
22.86 ± 0.20	3.890	1.7
23.30 ± 0.20	3.817	1.2
25.19 ± 0.20	3.54	7.9
25.33 ± 0.20	3.516	19.1
25.93 ± 0.20	3.436	8.7
26.48 ± 0.20	3.366	3.6
28.01 ± 0.20	3.185	24.8
28.27 ± 0.20	3.157	1.49

[0092]

[0093]

화합물 (I)의 형태 II는 13.44° , 14.43° , 19.76° , $23.97^\circ \pm 0.2^\circ 2\theta$ 중 1개 이상에서의 X선 분말 회절 피크를 포함하는 XRPD 패턴 (Cu K α 방사선)을 특징으로 할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 (I)의 형태 II는 도 2의 것과 실질적으로 유사한 X선 분말 회절 패턴을 포함하는 XRPD 패턴 (Cu K α 방사선)을 특징으로 한다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 (I)의 형태 II는 13.44° , 14.43° , 19.76° , $23.97^\circ 2\theta$ (각각 $\pm 0.2^\circ 2\theta$)로부터 선택된 적어도 2개의 X선 분말 회절 피크를 포함하는 XRPD 패턴 (Cu K α 방사선)을 특징으로 한다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 (I)의 형태 II는 13.44° , 14.43° , 19.76° , $23.97^\circ 2\theta$ (각각 $\pm 0.2^\circ 2\theta$)로부터 선택된 적어도 3개의 X선 분말 회절 피크를 포함하는 XRPD 패턴 (Cu K α 방사선)을 특징으로 한다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 (I)의 형태 II는 13.44° , 14.43° , 19.76° , $23.97^\circ 2\theta$ (각각 $\pm 0.2^\circ 2\theta$)로부터 선택된 X선 분말 회절 피크를 포함하는 XRPD 패턴 (Cu K α 방사선)을 특징으로 한다.

[0094]

또 다른 실시양태에서, 형태 II는, 화합물 (I)의 형태 II에 대한 주요 XRPD 피크의 XRPD 피크 위치 및 상대 강도가 열거되어 있는 하기 표 2에 제시된 바와 같은 1, 2, 3, 4개 또는 그 초과 피크를 특징으로 한다.

[0095] 표 2: 화합물 (I)의 형태 II에 대한 주요 XRPD 피크.

2θ	d 간격(Å)	강도(%)
5.70 ± 0.20	15.494	24.8
9.64 ± 0.20	9.172	5.4
11.32 ± 0.20	7.812	12.2
11.52 ± 0.20	7.680	12.2
12.66 ± 0.20	6.992	10.3
12.90 ± 0.20	6.861	16.4
13.44 ± 0.20	6.587	28.5
14.43 ± 0.20	6.137	28.7
14.79 ± 0.20	5.991	18.3
15.38 ± 0.20	5.761	17.5
16.18 ± 0.20	5.477	16.4
16.51 ± 0.20	5.370	72.3
17.04 ± 0.20	5.205	100
18.56 ± 0.20	4.781	71.1
20.01 ± 0.20	4.437	22.5
20.31 ± 0.20	4.373	7.7
23.06 ± 0.20	3.858	16.3
23.97 ± 0.20	3.712	19.7
24.46 ± 0.20	3.639	34.1
25.06 ± 0.20	3.554	53.6
25.45 ± 0.20	3.500	88.0
26.29 ± 0.20	3.390	23.5
26.78 ± 0.20	3.329	12.6
27.07 ± 0.20	3.294	26.2
27.49 ± 0.20	3.245	5.4
28.09 ± 0.20	3.176	15.6
28.54 ± 0.20	3.128	13.44

[0096]

[0097] 본원에 기재된 방법은 화합물 (I)을 제조 규모 합성으로 (예를 들어, 적어도 0.05, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 20, 25, 50, 100 kg 또는 그 초과 양) 합성하는데 사용될 수 있다. 본원에 기재된 방법은 화합물 (I)의 물리적 특성, 순도, 효능, 그의 조합, 또는 이들 모두를 유지하는 보다 대규모의 합성에 (예를 들어, 적어도 0.05, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 20, 25, 50, 100 kg 또는 그 초과 양) 유용할 수 있다.

[0098] 본원에 기재된 방법은 화합물 (I)의 합성 동안 놀랍게도 화합물 (I)의 중합을 감소시키며, 놀랍게도 중합 중간체를 감소시킨다. 한 실시양태에서, 중합은 본원에 기재된 바와 같은 이전의 합성 경로와 비교하여 적어도 5%, 10%, 20%, 25%, 50%, 75%, 80%, 90%, 95% 또는 그 초과만큼 감소될 수 있다.

[0099] 본원에 기재된 방법은 화합물 (I)의 합성 (및 탈보호) 동안 놀랍게도 분해 반응을 감소시킨다. 분해 반응은 본원에 기재된 바와 같은 이전의 합성 경로와 비교하여 적어도 5%, 10%, 20%, 25%, 50%, 75%, 80%, 90%, 95% 또는 그 초과만큼 감소될 수 있다. 본원에 기재된 방법은 화합물 (I)의 최종 생성물의 순도를 본원에 기재된 바

와 같은 이전의 합성 경로와 비교하여 적어도 5%, 10%, 20%, 25%, 50%, 75%, 80%, 90%, 95%, 97%, 99% 또는 그 초과만큼 증가시킬 수 있다.

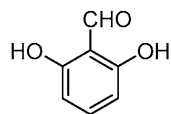
[0100] XRPD 분석:

[0101] XRPD 패턴은 Cu K α 방사선 (K α 1 (Å): 1.540598, K α 2 (Å): 1.544426, K α 2/K α 1 강도 비: 0.50, 관 설정: 45 kV, 40 mA)의 입사 빔을 사용하여 파날리티칼 엑스퍼트3 X선 분말 회절계로 수집되었다. 반사 모드에서 스텝당 50 s의 스캔 속도 및 0.0263 (° 2 θ)의 스텝 크기를 갖는 3 내지 40 (° 2 θ)에서의 연속 스캔 모드가 사용되었다. 회절계는 대칭 브래그-브렌타노 기하구조를 사용하여 구성되었다. 데이터 수집은 데이터 컬렉터(Data Collector) 버전® 4.3.0.161 및 하이스코어 플러스(Highscore Plus)® 버전 3.0.0을 사용하였다.

[0102] 실시예

[0103] 실시예 1

[0104] 2,6-디히드록시벤즈알데히드 (화합물 (1))의 합성



[0105]

[0106] 단계 1:

[0107] 테트라히드로푸란 (700 mL)을 불활성 기체 보호 하에 레조르시놀 (170g, 1.54 mol, 1eq.)에 첨가한 다음, 피리딘 톨릴레이트 (3.9 g, 15.4 mmol, 0.01eq.), THF (65 mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 0 - 5°C로 냉각시켰다. 1 - 1.5 h 내에 에틸비닐 에테르 (444 mL, 4.63 mol, 3.0 eq.)를 $\leq$ 5°C의 온도를 유지하면서 첨가하였다. 첨가를 완료한 후에, 반응 혼합물이 1.5 h 내에 실온에 도달하도록 하였다. 반응물을 밤새 교반하고, 10-15°C로 냉각시키고, 반응 용액을 20°C 미만으로 유지하면서 510 mL의 1/2 포화 NaHCO₃을 첨가하였다. 상을 분리하였다. 유기 상을 425 mL의 물로 1번, 425 mL의 12.5% NaCl 용액으로 1번 세척하고, 증발시키고, THF와 공비혼합하여, 투명한 무색 내지 황색빛 오일로서 비스-EOE-보호된 레조르시놀 (401.2 g, 1.55 mol, 비보정 시 102%)을 제공하였다.

[0108] 단계 2:

[0109] 비스-EOE-보호된 레조르시놀 (100% 전환으로 보정 시, 390 g, 실제: 398.6g = 1.53 mol, 1 eq.)을 6 L 유리 용기에 불활성 기체 보호 하에 첨가하고, THF (1170 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 -10°C 내지 -5°C로 냉각시키고, n-BuLi (625 mL, 헵탄 중 2.7 M, 1.687 mol, 1.1 eq.)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 -5°C - 0°C에서 30-40분 동안 교반한 다음, DMF (153.4 mL, 1.99 mmol, 1.3 eq.)를 -10°C 내지 -5°C에서 출발하여 첨가하였다. 반응 혼합물을 완료될 때까지 교반하고, 이어서 1N HCl/EtOAc로 킨칭하였다. 특히, EOE 기에 의한 보호가 부산물을 보다 적게 생성할 뿐만 아니라, 2,6-비스(1-에톡시에톡시)벤즈알데히드 (화합물 (2))를 제공하는 포르밀화 반응의 속도를 증가시키는 것으로 보인다는 것이 또한 발견되었다.

[0110] 혼합물을 후처리하고, 상 분리하고, MTBE로 수성 세척하였다. 염을 제거하기 위한 수성 세척 후에 유기 상을 순수 오일로 농축시켜, 황색 오일로서 화합물 (2)를 수득하였다 (거의 정량적).

[0111] 회분식 제조를 용매 교환을 사용하여 수행하였고, 이는 화합물 (1)을 합성하는 다른 공지된 방법보다 더 신속히, 보다 우수한 순도 및 수율을 가지면서 완료되었다. 탈보호 순서는 화합물 (2)의 계내 사용을 가능하게 하였다.

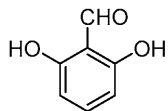
[0112] 단계 3:

[0113] 단계 2의 반응 용액에, < 20°C의 온도를 유지하면서 1N HCl (1755 mL)을 첨가하였다. 용액의 pH를 6 M HCl을 사용하여 pH = 0.7 - 0.8로 조정하였다. 반응 혼합물을 16 h 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후에 유기 상을 분리하고, 1560 mL의 메틸 tert 부틸 에테르를 첨가하였다. 유기 상을 1170 mL의 1N HCl로 1번, 780 mL의 1/2 포화 NaCl 용액으로 1번, 780 mL의 물로 1번 세척한 다음, ~ 280mL의 부피까지 농축시켰다. 용액에 780 mL의 메틸 tert 부틸 에테르를 첨가하고, 280 mL까지 다시 농축시켰다 [온도 <45°C, 진공]. 슬러리에 780 mL의 아세토니트릴을 첨가하고, 용액을 진공 하 < 45°C의 T에서 ~ 280 mL의 최종 부피까지 농축시켰다. 고체를 재용해시키기 위해 슬러리를 가열하였다. 용액을 RT로 서서히 냉각시키고, 60-65°C에서 시딩하여 생성물의 결정화를 개

시하였다. 슬러리를 -20℃ 내지 -15℃로 냉각시키고, 이 온도에서 1-2 h 동안 교반하였다. 생성물을 여과에 의해 단리하고, DCM (-20℃ 내지 -15℃로 사전-냉각됨)으로 세척하고, 질소의 스트림 하에 건조시켜, 황색 고체로서 2,6-디히드록시벤즈알데히드를 제공하였다. 생성량: 138.9 g (1.00 mol, 65.6%).

[0114] 실시예 1A

[0115] 2,6-디히드록시벤즈알데히드 화합물 (1)의 대안적 합성



[0116] 단계 1:

[0118] 질소 하의 적합한 반응기에서, 테트라히드로푸란 (207 L)을 레조르시놀 (46 kg, 0.42 kmol, 1eq.)에 첨가한 다음, 피리디늄 토실레이트 (1.05 kg, 4.2 mol, 0.01eq.)를 첨가하고, 반응 혼합물을 0 - 5℃로 냉각시켰다. 1 - 1.5 h 내에 에틸비닐 에테르 (90.4 kg, 120.5 L, 125 kmol, 3.0 eq.)를 ≤ 5℃의 온도를 유지하면서 첨가하였다. 첨가를 완료한 후에, 반응 혼합물이 1.5 h 내에 실온에 도달하도록 하였다. 반응물을 밤새 교반하고, 10-15℃로 냉각시키고, 반응 용액을 20℃ 미만으로 유지하면서 138 L의 수성 4% NaHCO₃을 첨가하였다. 상을 분리하였다. 유기 상을 115 L의 물로 1번, 125.2 kg의 12.5% NaCl 용액으로 1번 세척하였다. 유기 층을 THF를 사용한 공비 증류에 의해 < 0.05% (중량 기준)의 물 함량 값까지 건조시켜, THF 중의 용액으로서 비스-EOE-보호된 레조르시놀 (106.2 kg, 0.42 kmol)을 생성하였다. 이전에 보고된 보호 절차에 비해 이점은 비스-EOE-보호된 레조르시놀 생성물이 순수 생성물로서 단리될 필요가 없다는 것이다. 생성물-함유 THF 용액이 다음 반응 단계에 직접 사용되므로, 따라서 처리량을 증가시키며 불순물 형성을 감소시킬 수 있다.

[0119] 단계 2:

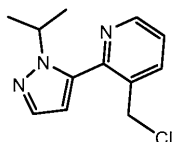
[0120] 비스-EOE-보호된 레조르시놀 용액 (100% 전환이라 가정함)을 적합한 반응기에 불활성 기체 보호 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 -10℃ 내지 -5℃로 냉각시키고, n-BuLi (117.8 kg, 헵탄 중 25%, 1.1 eq.)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 -5℃ - 0℃에서 30-40분 동안 교반한 다음, DMF (39.7 kg, 0.54 kmol, 1.3 eq.)를 -10℃ 내지 -5℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 완료될 때까지 교반하고, 이어서 수성 HCl (1M, 488.8 kg)로 켄칭하여 2,6-비스(1-에톡시에톡시)벤즈알데히드를 제공하였다. EOE 보호기를 사용하는 것의 이전에 보고된 절차에 비해 이점은 HCl 켄칭된 용액이 탈보호 단계에 직접 사용될 수 있고, 2,6-비스(1-에톡시에톡시)벤즈알데히드가 순수 오일로서 단리될 필요가 없다는 것이다.

[0121] 단계 3:

[0122] 켄칭된 용액의 pH를 수성 HCl (6M, 대략 95.9 kg)을 사용하여 < 1으로 조정하고, 반응 혼합물을 주위 온도에서 16 h 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후에 유기 상을 분리하고, 279.7 kg의 메틸 tert 부틸 에테르를 첨가하였다. 유기 상을 수성 1N HCl (299 kg)로 1번, 수성 12.5% NaCl (205.8 kg)로 1번, 189 kg의 물로 1번 세척한 다음, 대략 69 L의 부피까지 농축시켰다. 슬러리에 164 kg의 아세트니트릴을 첨가하고, 용액을 진공 하 < 45℃의 T에서 대략 69 L의 최종 부피까지 농축시켰다. 고체를 재용해시키기 위해 슬러리를 가열하였다. 용액을 60-65℃에서 시딩하여 생성물의 결정화를 개시하고, 8시간에 걸쳐 RT로 서서히 냉각시켰다. 슬러리를 -20℃ 내지 -15℃로 냉각시키고, 이 온도에서 1-2h 동안 교반하였다. 생성물을 여과에 의해 단리하고, DCM (50.3 kg, -20℃ 내지 -15℃로 사전-냉각됨)으로 세척하고, 질소의 스트림 하에 건조시켜, 황색 고체로서 2,6-디히드록시벤즈알데히드를 생성하였다. 생성량: 37.8 kg (0.27 kmol, 65.4%의 수율). 탈보호에서부터 결정화까지의 기재된 단축된 접근법은 처리량 및 생성물의 무결성을 증가시킨다.

[0123] 실시예 2

[0124] 3-(클로로메틸)-2-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)피리딘 디히드로클로라이드 염의 합성



[0125]

[0126] 단계 1:

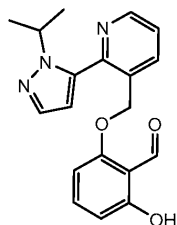
[0127] 적절한 크기의 플라스크를 질소로 퍼징하고, (2-클로로피리딘-3-일)메탄올 (1.0 당량), 중탄산나트륨 (3.0 당량), [1, 1'-비스(디페닐-포스피노)-페로센]디클로로팔라듐 (5 mol%), 1-이소프로필-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (1.2 당량), 및 2-MeTHF (17.4 부피)와 탈이온수 (5.2 부피)의 혼합물을 충전하였다. 생성된 용액을 70℃ 내지 75℃로 가열하고, 전환을 HPLC에 의해 모니터링하였다. 반응이 완료되었을 때, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 탈이온수로 희석하고, 상을 분리하였다. 유기 층을 2 N HCl (10 부피)로 추출하고, 상을 분리하였다. 수성 상을 MTBE로 세척하였다. 수성 상의 pH를 6 N NaOH를 사용하여 8-9로 조정하였다. 생성물을 EtOAc로 추출하고, 30 내지 60분 동안 다르코 G-60으로 처리하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 셀라이트(Celite)®를 통해 여과하고, 농축시켜, 갈색 오일로서 (2-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)피리딘-3-일)메탄올을 제공하였다.

[0128] 단계 2:

[0129] 적합하게 장착된 반응기에 (2-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)피리딘-3-일)메탄올 히드록로라이드 염 (1 당량) 및 정제수를 충전하였다. 수성 중탄산나트륨 용액 (8% NaHCO₃)을, 용액 온도를 17℃ 내지 25℃에서 유지하도록 서서히 첨가하였다. 첨가를 완료한 후에, 반응 혼합물을 17℃ 내지 25℃에서 교반하고, 디클로로메탄을 첨가하고, 유기 층을 분리하였다. 이어서, DCM 용액을 대략 40℃에서 대기 조건 하에 증류시키고, 부피를 감소시켰다. DCM을 반응기에 첨가하고, 반응기의 내용물을 투명한 용액이 형성될 때까지 20℃ 내지 30℃에서 교반하였다. 반응기의 내용물을 0℃ 내지 5℃로 냉각시키고, 티오닐 클로라이드를 ≤ 5℃의 온도를 유지하도록 서서히 반응기에 충전하였다. 반응 용액을 17℃ 내지 25℃에서 교반하였다. 반응이 완료되었을 때, 1,4-디옥산 중의 HCl (g) 용액 (대략 4 N, 0.8 당량)을, 용액 온도를 17℃ 내지 25℃에서 유지하도록 서서히 반응기에 충전하였다. 생성물 3-(클로로메틸)-2-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)피리딘 디히드로클로라이드 염을 여과하고, 디클로로메탄으로 세척하고, 건조시켰다.

[0130] 실시예 3

[0131] 2-히드록시-6-((2-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)-피리딘-3-일)메톡시)벤즈알데히드 형태 I의 합성



(I)

[0132]

[0133] 적합하게 장착된 반응기에 3-(클로로메틸)-2-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)피리딘 디히드로클로라이드 염 (1 당량), 아이오딘화나트륨 (0.05 당량), 중탄산나트륨 (4 당량), 1-메틸-2-피롤리돈 (NMP) 및 2,6-디히드록시-벤즈알데히드 (1 내지 1.05 당량)를 충전하였다. 반응 혼합물을 40℃ 내지 50℃로 서서히 가열하고, 반응이 완료될 때까지 교반하였다. 이어서 물을 첨가하고, 반응 혼합물을 냉각시키고 17℃ 내지 25℃에서 유지하였다. 물 첨가가 완료되었을 때, 반응 혼합물을 17℃ 내지 25℃에서 교반하고, 0℃ 내지 5℃로 서서히 냉각시키고, 생성된 고체를 여과에 의해 수집하였다. 고체를 0℃ 내지 5℃의 2:1 물/NMP 용액, 이어서 0℃ 내지 5℃의 물로 세척하였다. 고체를 여과하고 건조시켜, 형태 I로서의 2-히드록시-6-((2-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)-피리딘-3-일)메톡시)벤즈알데히드 또는 형태 I 및 NMP 용매화물로서의 2-히드록시-6-((2-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)-피리딘-3-일)메톡시)벤즈알데히드의 혼합물을 제공하였다.

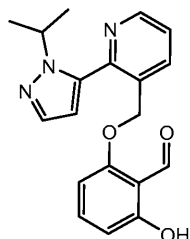
[0134] 대안적 합성:

[0135] 적합하게 장착된 반응기에 3-(클로로메틸)-2-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)피리딘 비스히드로클로라이드 염 (1 당량), 아이오딘화나트륨 (0.05 당량), 중탄산나트륨 (3 내지 4 당량), 1-메틸-2-피롤리돈 (7 당량, NMP) 및 2,6-디히드록시벤즈알데히드 (1.05 당량)를 충전하였다. 반응 혼합물을 40℃ 내지 50℃로 가열하고, 반응이 완료될 때까지 교반하였다. 이어서, 반응기의 내용물을 40℃ 내지 46℃에서 유지하면서 물 (5 당량)을 첨가하고, 생성된 투명한 용액에 2-히드록시-6-((2-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)-피리딘-3-일)메톡시)벤즈알데히드 형태

I을 시딩하였다. 반응기의 내용물을 40℃ 내지 50℃에서 유지하면서 추가의 물 (5 당량)을 첨가하고, 반응기 내용물을 15℃ 내지 25℃로 냉각시키고, 반응기 내용물을 15℃ 내지 25℃에서 적어도 1시간 동안 교반하였다. 고체를 수집하고, 1:2 NMP:물로 2번, 물로 2번 세척하고, 건조시켜, NMP 용매화물로서의 2-히드록시-6-((2-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)-피리딘-3-일)메톡시)벤즈알데히드가 없는 2-히드록시-6-((2-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)-피리딘-3-일)메톡시)벤즈알데히드 형태 I을 생성하였다.

[0136] 실시예 4

[0137] 2-히드록시-6-((2-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)-피리딘-3-일)메톡시)-벤즈알데히드 형태 II의 제조



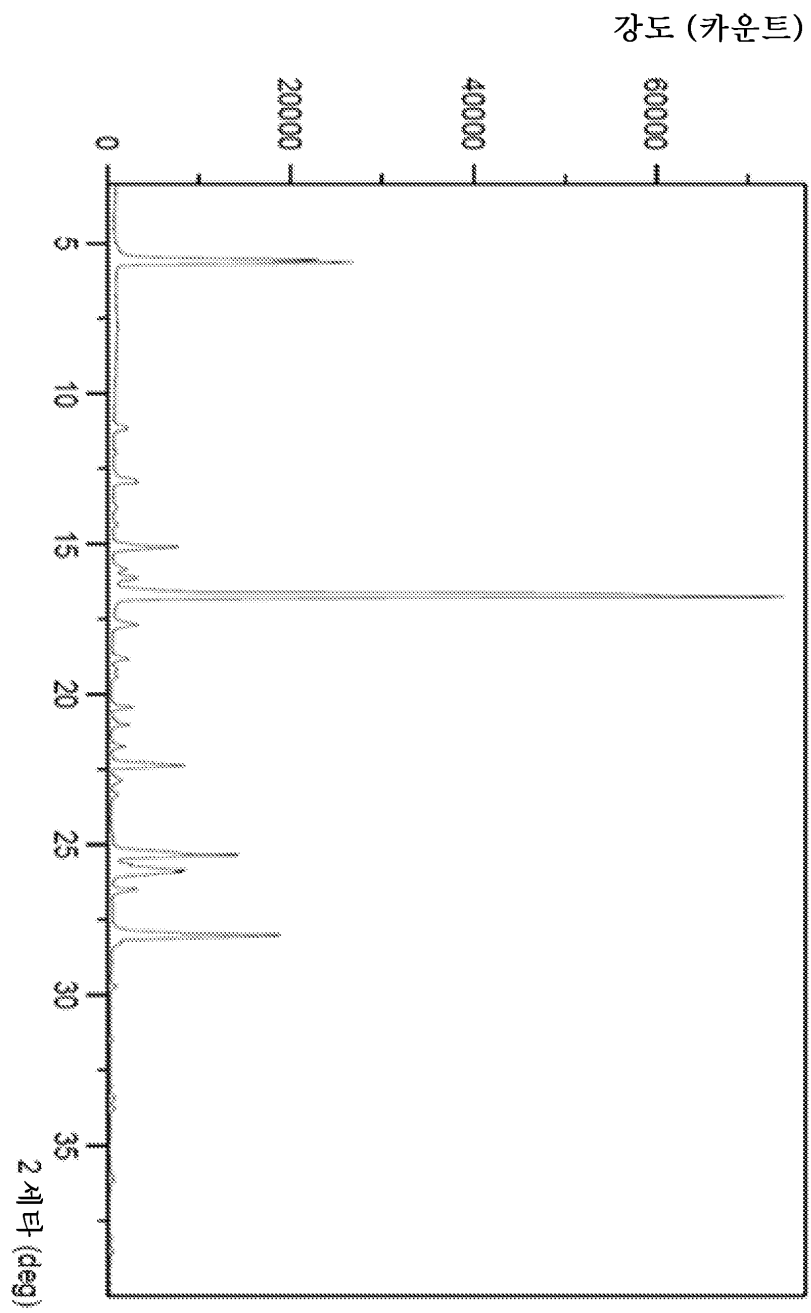
[0138]

[0139] 단계 1:

[0140] 불활성 분위기를 갖는 적합하게 장착된 반응기에 조 2-히드록시-6-((2-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)-피리딘-3-일)메톡시)벤즈알데히드 (상기 실시예 3으로부터) 및 MTBE를 충전하고, 내용물을 용해가 달성될 때까지 17℃ 내지 25℃에서 교반하였다. 반응 용액을 0.45 마이크로미터 필터를 통해 통과시키고, 대략 50℃에서의 진공 증류를 사용하여 MTBE 용매 부피를 감소시켰다. 농축된 용액을 임의의 결정화된 생성물을 용해시키기 위해 55℃ 내지 60℃로 가열하였다. 투명한 용액이 수득되었을 때, 용액을 50℃ 내지 55℃로 냉각시키고, n-헵탄을 첨가하였다. n-헵탄의 슬러리로 2-히드록시-6-((2-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)-피리딘-3-일)메톡시)벤즈알데히드 (예를 들어, 형태 II) 시드를 충전하고, 용액을 50℃ 내지 55℃에서 교반하였다. 용액을 45℃ 내지 50℃로 냉각시키고, 45℃ 내지 50℃의 반응 용액 온도를 유지하면서 n-헵탄을 반응기에 서서히 첨가하였다. 반응 용액을 45℃ 내지 50℃에서 교반한 다음, 17℃ 내지 25℃로 서서히 냉각시켰다. FTIR 분석을 위해 샘플을 수집하였고, 결정화는 FTIR 분석에 의해 2-히드록시-6-((2-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)-피리딘-3-일)메톡시)-벤즈알데히드 (형태 II)가 확인되었을 때 완료된 것으로 간주되었다. 이어서, 반응기의 내용물을 0℃ 내지 5℃로 냉각시키고, 고체를 단리하여 차가운 n-헵탄으로 세척하고, 건조시켰다.

도면

도면1



도면2

