

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **037014**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.01.26

(21) Номер заявки
201892151

(22) Дата подачи заявки
2017.05.11

(51) Int. Cl. *A61K 31/44* (2006.01)
C07D 231/02 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)

(54) СПОСОБ СИНТЕЗА 2-ГИДРОКСИ-6-((2-(1-ИЗОПРОПИЛ-1Н-ПИРАЗОЛ-5-ИЛ)ПИРИДИН-3-ИЛ)МЕТОКСИ)БЕНЗАЛЬДЕГИДА

(31) 62/335,583

(32) 2016.05.12

(33) US

(43) 2019.06.28

(86) PCT/US2017/032104

(87) WO 2017/197083 2017.11.16

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ГЛОБАЛ БЛАД ТЕРАПЬЮТИКС,
ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:
**Ли Чжэ, Гуз Натхан, Шао Иян,
Кокуз Джулиана, Фризер Маркус,
Йянноурос Джордж Петрос, Ляо
Лян (US)**

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(56) US-A1-20160024127

VAN HALBEEK H. et al. Sialic Acid in Permethylation Analysis: Preparation and Identification of Partially O-Methylated Denvatives of Methyl N-Acetyl-N-Methyl-beta-D-Neuraminatate Methyl Glycoside. Carbohydrate Research, Vol. 60, No 1, January 1978, pp. 51-62, page 53, paragraph 2, page 59, paragraph 7

(57) В изобретении раскрыты способы синтеза 2-гидрокси-6-((2-(1-изопропил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)бензальдегида (также называемого в изобретении соединением (I)) и промежуточные соединения, применяемые в таких способах. Соединение (I) связывается с гемоглобином и повышает его сродство к кислороду, и, соответственно, может быть полезно для лечения таких заболеваний как серповидно-клеточная анемия.

B1

037014

037014

B1

Перекрестная ссылка на родственные заявки

В настоящей заявке испрашивается приоритет по предварительной заявке на патент США № 62/335583, поданной 12 мая 2016 г., которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки и для любых целей.

Область техники

В изобретении раскрыты способы синтеза 2-гидрокси-6-((2-(1-изопропил-1H-пиразол-5-ил)пирин-3-ил)метокси)бензальдегида (соединения (I)) и промежуточные соединения, применяемые в таких способах. Соединение (I) связывается с гемоглобином и повышает его сродство к кислороду и, соответственно, может быть полезно для лечения таких заболеваний, как серповидно-клеточная анемия.

Уровень техники

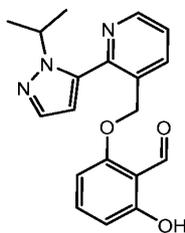
Соединение (I) раскрыто в примере 17 международной публикации № WO 2013/102142. Соединение (I) связывается с гемоглобином и повышает его сродство к кислороду и, соответственно, может быть полезно для лечения таких заболеваний как серповидно-клеточная анемия.

В целом, чтобы соединение можно было применять в качестве терапевтического агента или части терапевтического агента, необходимо, чтобы синтез этого соединения можно было адаптировать для крупномасштабного изготовления и выделения. Крупномасштабное изготовление и выделение на должно влиять на физические свойства и чистоту соединения, а также не должно оказывать отрицательного влияния на стоимость и эффективность активного ингредиента в получаемом составе. Соответственно, достижение этих целей при масштабировании изготовления и выделения может потребовать значительных усилий.

Краткое описание

Соединение (I) синтезируют несколькими способами, используя в качестве исходного материала 2,6-дигидроксибензальдегид (соединение 1), в котором каждая гидроксильная группа защищена неразветвленным линейным алкилом или алкоксиалкилом, таким как, например, метил или метоксиметил. После внедрения альдегидной группы применяли различные способы удаления защиты гидроксильной группы для синтеза соединения (1), применяемого в синтезе, и получения соединения (I). Однако применяемые способы удаления защиты приводят к нежелательным реакциям полимеризации и разложения соединения (1), которые отчасти определяются условиями, применяемыми для снятия защиты с гидроксильных групп. Нежелательные побочные продукты приводят к образованию сложных смесей, снижению выхода соединения (I), и из-за них очистка соединения (I) до степени, приемлемой для применения в качестве компонента терапевтического агента, требует больших усилий, что делает описанные выше способы непрактичными для синтеза соединения (I) в коммерческих масштабах.

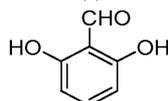
В настоящем документе предложены способы синтеза соединения (I)



(I)

с применением ряда защитных групп и мягких реакционных условий, которые позволяют получать соединение (1) способом, подавляющим нежелательные реакции полимеризации и разложения, и дающим возможность синтеза соединения (1) в коммерческом масштабе.

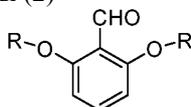
В одном аспекте предложен способ синтеза соединения (1)



(1)

включающий:

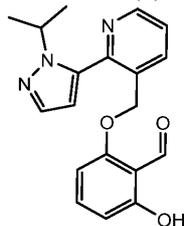
этап (i): обработку соединения формулы (2)



(2)

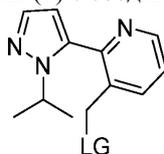
где каждый R представляет собой $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{R}^1)-\text{OR}^2$ или тетрагидропиран-2-ил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя алкилами, кислотой с получением соединения (1), и при этом R^1 пред-

ставляет собой водород или алкил и R^2 представляет собой алкил;
этап (ii): необязательное превращение соединения (1) в соединение (I)



(1)

путем осуществления реакции соединения (1) с соединением формулы (3)



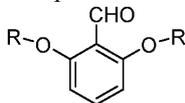
(3)

где LG представляет собой уходящую группу в условиях реакции алкилирования; и

этап (iii): необязательную кристаллизацию соединения (I) из гептана и метил-трет-бутилового эфира при температуре от $40^\circ \pm 5^\circ\text{C}$ до $55^\circ \pm 5^\circ\text{C}$, предпочтительно при температуре от $45^\circ \pm 5^\circ\text{C}$ до $55^\circ \pm 5^\circ\text{C}$.

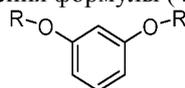
Дополнительно в настоящем документе предложен способ синтеза соединения (I), включающий последовательное осуществление этапов (i) и (ii) согласно первому аспекту, включая варианты и подварианты реализации аспекта 1, описанного в настоящем документе, с осуществлением, таким образом, синтеза соединения (I). Дополнительно в настоящем документе предложен способ синтеза соединения (I), включающий последовательное осуществление этапов (i), (ii) и (iii) согласно первому аспекту, включая варианты и подварианты реализации аспекта 1, описанного в настоящем документе, с осуществлением, таким образом, синтеза соединения (I).

Во втором аспекте настоящего документа предложен способ синтеза соединения формулы (2)



(2)

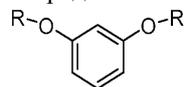
включающий формилирование соединения формулы (4)



(4)

где каждый R в соединениях формул (2) и (4) представляет собой $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{R}^1)-\text{OR}^2$ (где R^1 представляет собой водород или алкил и R^2 представляет собой алкил) или тетрагидропиран-2-ил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя алкилами с получением соединения формулы (2), описанного выше.

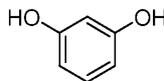
В третьем аспекте настоящего документа предложен способ синтеза соединения формулы (4)



(4)

где каждый R представляет собой $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{R}^1)-\text{OR}^2$ (причем R^1 представляет собой водород или алкил и R^2 представляет собой алкил) или тетрагидропиран-2-ил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя алкилами, включающий

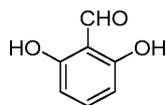
осуществление реакции соединения (5)



(5)

с виниловым эфиром формулы $\text{CHR}^1=\text{CHOR}^2$ (где R^1 представляет собой водород или алкил и R^2 представляет собой алкил) или 3,4-дигидро-2H-пираном, необязательно замещенный одним, двумя или тремя алкилами, в присутствии слабой кислоты с получением формулы (4), описанной выше.

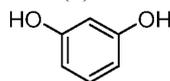
В четвертом аспекте настоящего документа предложен способ синтеза соединения (1)



(1)

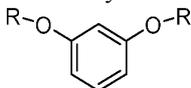
где каждый R представляет собой $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{R}^1)-\text{OR}^2$ (причем R^1 представляет собой водород или алкил и R^2 представляет собой алкил) или тетрагидропиран-2-ил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя алкилами, включающий:

этап (а): осуществление реакции соединения (5)



(5)

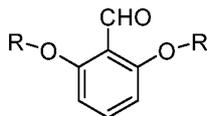
с виниловым эфиром формулы $\text{CHR}^1=\text{CHOR}^2$ (где R^1 представляет собой водород или алкил и R^2 представляет собой алкил) или 3,4-дигидро-2Н-пираном, необязательно замещенным одним, двумя или тремя алкилами, в присутствии слабой кислоты с получением соединения формулы (4)



(4)

где каждый R представляет собой $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{R}^1)-\text{OR}^2$ (где R^1 представляет собой водород или алкил и R^2 представляет собой алкил) или тетрагидропиран-2-ил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя алкилами;

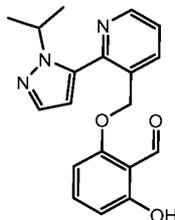
этап (b): обработку соединения (4) *in situ* формилирующим агентом с получением соединения формулы (2)



(2)

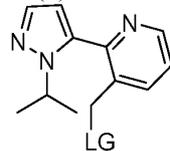
этап (с): обработку соединения формулы (2) *in situ* кислотой с получением соединения (1), описанного выше;

этап (d): необязательное превращение соединения (1) в соединение (I)



(I)

путем осуществления реакции соединения (1) с соединением формулы (3)



(3)

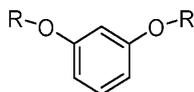
где LG представляет собой уходящую группу в условиях реакции алкилирования; и

этап (e): необязательную кристаллизацию соединения (I) из гептана и метил-трет-бутилового эфира при температуре от $40^\circ \pm 5^\circ\text{C}$ до $55^\circ \pm 5^\circ\text{C}$, предпочтительно при температуре от $45^\circ \pm 5^\circ\text{C}$ до $55^\circ \pm 5^\circ\text{C}$.

Дополнительно в настоящем документе предложен способ синтеза соединения (I), включающий последовательное осуществление этапов (а), (b), и (с) или (b) и (с) согласно четвертому аспекту, включая варианты и подварианты осуществления аспекта 4, описанного в настоящем документе. Дополнительно в настоящем документе предложен способ синтеза соединения (I), включающий последовательное осуществление этапов (а), (b), (с) и (d), или (b), (с) и (d) согласно четвертому аспекту, включая варианты и подварианты осуществления аспекта 4, описанного в настоящем документе. Дополнительно в настоящем документе предложен способ синтеза соединения (I), включающий последовательное осуществление этапов (а), (b), (с), (d) и (e), или (b), (с) и (d) и (e) четвертого аспекта, включая варианты и подварианты

осуществления аспекта 4, описанного в настоящем документе. В одном варианте реализации первый и четвертый аспекты дополнительно включают синтез соединения (3) из промежуточного соединения (6) как предложено в седьмом аспекте, описанном в настоящем документе.

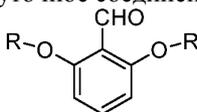
Дополнительно в пятом аспекте настоящего документа предложено промежуточное соединение для соединения формулы (4)



(4)

где каждый R представляет тетрагидропиран-2-ил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя алкилами.

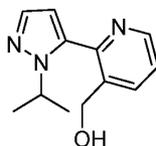
В шестом аспекте предложено промежуточное соединение формулы (2)



(2)

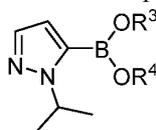
где каждый R представляет собой $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{R}^1)-\text{OR}^2$ (где R^1 представляет собой водород или алкил и R^2 представляет собой алкил) или тетрагидропиран-2-ил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя алкилами.

В седьмом аспекте предложен способ синтеза соединения (6)

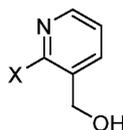


(6)

включающий осуществление реакции соединения бороновой кислоты формулы



где R^3 и R^4 независимо представляют собой алкил или вместе образуют $-(\text{CR}'\text{R}'')_2$, где R' и R'' независимо представляют собой алкил; с



где X представляет собой галоген или трифлат, в присутствии палладиевого катализатора и основания в водно-органической реакционной смеси. Соединение (6) можно применять в синтезе соединения (3) как описано в настоящем документе.

Описанные выше аспекты можно более полно понять, обратившись к приведенным ниже подробному описанию и примерам, которые приведены для описания примеров неограничивающих вариантов реализации.

Краткое описание фигур

Фиг. 1 представляет собой порошковую рентгеновскую дифрактограмму (XRPD-дифрактограмму) для кристаллической формы I соединения (I);

фиг. 2 - порошковую рентгеновскую дифрактограмму (XRPD-дифрактограмму) для кристаллической формы II соединения (I).

Подробное описание

Если не указано иное, следующие термины, применяемые в описании и формуле изобретения, определены для целей этой заявки и имеют следующие значения.

"Алкил" обозначает линейный насыщенный одновалентный углеводородный радикал, содержащий от одного до шести атомов углерода, или разветвленный насыщенный одновалентный углеводородный радикал, содержащий от трех до шести атомов углерода, например метил, этил, пропил, 2-пропил, бутил, пентил и т.п.

"Необязательный" или "необязательно" обозначает, что описываемое далее событие и обстоятельство может, но не обязано иметь место и что описание включает случаи, в которых это событие или обстоятельство имеет место, и случаи, когда это событие или обстоятельство не имеет места. Например, "необязательная кристаллизация соединения (I) из гептана и метил трет-бутил этил" означает, что кри-

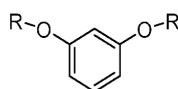
сталлилизацию можно осуществить, но это не обязательно.

"Примерно" в настоящем документе означает, что приведенное количество или диапазон включает отклонения от указанного диапазона или количества, которые укладываются в экспериментальную ошибку, если не указано иное.

"По существу чистый" в настоящем документе применительно к полиморфной форме относится к соединению, такому как соединение (I), где по меньшей мере 70 вес.% соединения представлено в указанной полиморфной форме. Например, фраза "Соединение (I) представляет собой по существу чистую форму I или M" относится к твердой форме соединения (I), где по меньшей мере 70 вес.% соединения (I) находится в форме I или II, соответственно. В одном варианте реализации по меньшей мере 80 вес.% соединения (I) находится в форме I или II, соответственно. В другом варианте реализации по меньшей мере 85 вес.% соединения (I) находится в форме I или II, соответственно. В еще одном варианте реализации по меньшей мере 90 вес.% соединения (I) находится в форме I или II, соответственно. В еще одном варианте реализации по меньшей мере 95 вес.% соединения (I) находится в форме I или II, соответственно. В еще одном варианте реализации по меньшей мере 99 вес.% соединения (I) находится в форме I или II, соответственно.

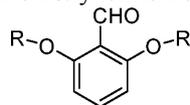
Варианты реализации.

(a) В варианте реализации (a) способ согласно первому аспекту дополнительно включает формулирование соединения формулы (4)



(4)

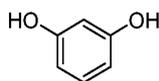
где каждый R представляет собой $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{R}^1)-\text{OR}^2$, причем R^1 представляет собой водород или алкил, и R^2 представляет собой алкил, или R представляет собой тетрагидропиран-2-ил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя алкилами с получением соединения формулы (2)



(2)

В первом подварианте варианта реализации (a) все R являются одинаковыми. Во втором подварианте группировка тетрагидропиран-2-ила является незамещенной. Во втором подварианте варианта реализации (a) группировка тетрагидропиран-2-ила замещена одним, двумя или тремя алкилами.

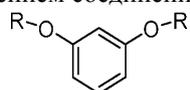
(b) В варианте реализации (b) способ согласно варианту реализации (a) дополнительно включает осуществление реакции соединения (5)



(5)

с виниловым эфиром формулы $\text{CHR}^1=\text{CHOR}^2$, где R^1 представляет собой водород или алкил, и R^2 представляет собой алкил) или 3,4-дигидро-2Н-пираном, необязательно замещенным одним, двумя или тремя алкилами,

в присутствии слабой кислоты с получением соединения формулы (4)



(4)

где каждый R представляет собой $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{R}^1)-\text{OR}^2$ (где R^1 представляет собой водород или алкил, и R^2 представляет собой алкил) или тетрагидропиран-2-ил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя алкилами.

В одном подварианте варианта реализации (b) группировка 3,4-дигидро-2Н-пирана является незамещенной. В другом подварианте варианта реализации (b) группировка 3,4-дигидро-2Н-пирана замещена одним, двумя или тремя алкилами.

(c) В варианте реализации (c) способ согласно первому аспекту, этапу (i), четвертому аспекту, этапу (c) и вариантом реализации (a) и (b) характеризуется тем, что кислота, применяемая в удалении группы R, представляет собой органическую или неорганическую кислоту. В первом подварианте варианта реализации (c) кислота представляет собой хлороводородную кислоту, серную кислоту, трифторуксусную кислоту, метансульфовую кислоту или этансульфовую кислоту. Во втором подварианте варианта реализации (c) кислота представляет собой хлороводородную кислоту. В третьем подварианте варианта

реализации (с), включая подварианты и варианты реализации, которые он включает, реакцию осуществляют при рН меньше примерно: 4, 3, 2 или 1. В четвертом подварианте варианта реализации (с), включая подварианты и варианты реализации, которые он включает, реакцию осуществляют при рН от примерно 1 до примерно 3. В пятом подварианте варианта реализации (с), включая подварианты и варианты реализации, которые он включает, реакцию осуществляют при рН больше 1. В шестом подварианте варианта реализации (с), включая подварианты и варианты реализации, которые он включает, реакцию осуществляют при рН меньше 1. В седьмом подварианте варианта реализации (с), включая подварианты и варианты реализации, которые он включает, соединение (2) обрабатывают *in-situ* органической или неорганической кислотой для синтеза соединения (1). В восьмом подварианте варианта реализации (с), включая подварианты и варианты реализации, которые он включает, реакцию проводят в органическом растворителе, таком как тетрагидрофуран, метилтетрагидрофуран, этиловый эфир или диоксан. В девятом подварианте варианта реализации (с), включая подварианты и варианты реализации, которые он включает, реакцию проводят в органическом растворителе, таком как тетрагидрофуран. В десятом подварианте варианта реализации (с), включая подварианты и варианты реализации, которые он включает, реакцию проводят при температурах меньше $30^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$, предпочтительно реакцию проводят при температурах меньше примерно 20°C . В одиннадцатом подварианте варианта реализации (с), включая подварианты и варианты реализации, которые он включает, удаление защиты осуществляют за более короткое время, чем в известных ранее путях синтеза. Более короткое время удаления защиты может обеспечить снижение полимеризации или разложения промежуточного соединения (1) и/или (2) как описано выше.

(d) В варианте реализации (d) способ согласно первому и четвертому аспектам, вариантам реализации (a), (b) и (c) и подвариантам, которые они включают, характеризуется тем, что LG представляет собой хлор, бром, тозилат, мезилат или трифлат. В предпочтительном варианте LG может представлять собой хлор. В первом подварианте варианта реализации (d) LG представляет собой хлор, и реакцию проводят в присутствии ненуклеофильного органического основания (такого как пиридин, триметиламин, N-метил-2-пирролидон и диизопропилэтиламин в присутствии слабого неорганического основания, такого как бикарбонат натрия, бикарбонат калия, карбонат цезия и т.п.). Во втором подварианте варианта реализации (d) слабое неорганическое основание представляет собой бикарбонат натрия. В третьем подварианте варианта реализации (d) LG представляет собой хлор, и реакцию проводят в присутствии пиридина и слабого неорганического основания, такого как бикарбонат натрия. В четвертом подварианте варианта реализации (d) и подвариантах и вариантах реализации, которые он включает, реакцию проводят в N-метил-2-пирролидиноне. В пятом подварианте варианта реализации (d) LG представляет собой хлор, и реакцию проводят в N-метил-2-пирролидиноне в присутствии бикарбоната натрия и каталитического количества NaI. В шестом подварианте варианта реализации (d) и подвариантах, которые он включает, реакцию проводят при температуре от 40 до 50°C . В седьмом подварианте варианта реализации (d) и подвариантах, которые он включает, реакцию проводят при температуре от 43 до 45°C . В восьмом подварианте варианта реализации (d) и подвариантах, которые он включает, реакцию проводят после завершения реакции реакционную смесь обрабатывают водой, а затем вносят затравку формы I соединения (I) при температуре от 40 до 50°C , предпочтительно при температуре от 40 до 46°C , в результате чего получают соединение (I) в виде по существу чистой формы I, в предпочтительном варианте соединение (I) по меньшей мере на 95 вес.% представляет собой чистую форму I.

(e) В варианте реализации (e) способ согласно первому аспекту, этапу (iii), четвертому аспекту, этапу (e) и вариантам реализации (a), (b), (c) и (d), и подвариантам, которые они включают, характеризуется тем, что кристаллизацию соединения (I) осуществляют при температуре от $45^{\circ} \pm 5^{\circ}\text{C}$ до $55^{\circ} \pm 5^{\circ}\text{C}$ или при температуре от 45 до 55°C , растворитель представляет собой N-гептан и метил-трет-бутиловый эфир, и в результате получают по существу чистую форму II соединения (I). В одном варианте реализации по меньшей мере 95 вес.% соединения (I) представлено формой II. В одном варианте реализации по меньшей мере 98 вес.% соединения (I) представлено формой II. В одном варианте реализации по меньшей мере 99 вес.% соединения (I) представлено формой II.

(f) В варианте реализации (f) способ согласно первому, второму, третьему, четвертому, пятому и шестому аспектам, вариантам реализации (a)-(e) и подвариантам реализации, которые они включают, характеризуется тем, что каждый R представляет собой $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$. В одном подварианте (g) каждый R представляет собой $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$.

(g) В варианте реализации (g) способ согласно первому, второму, третьему, четвертому, пятому и шестому аспектам, вариантам реализации (a)-(e) и подвариантам реализации, которые они включают, характеризуется тем, что каждый R представляет собой тетрагидропиран-2-ил, необязательно замещенный одним или двумя метилами. В первом подварианте реализации (g) R представляет собой тетрагидрофуран-2-ил. Во втором подварианте (g) каждый R представляет собой тетрагидропиран-2-ил, замещенный одним метилом.

(h) В варианте реализации (h) способ согласно третьему и четвертому аспектам, вариантам реализации (a)-(e), и подвариантам реализации, которые они включают, характеризуется тем, что кислота, применяемая в превращении соединения (5) в соединение формулы (4) представляет собой слабую кислоту, такую как *p*-толуолсульфоновая кислота или тозилат пиридиния. В первом подварианте варианта реали-

зации (h) кислота представляет собой тозилат пиридиния.

(i) В варианте реализации (i) способ согласно второму аспекту и четвертому аспекту, этапу (b), вариантам реализации (a)-(i) и подвариантам реализации, которые он включает, характеризуется тем, что формирующий агент представляет собой n-BuLi и ДМФА или n-формилморфолин. В первом подварианте варианта реализации (i), формирующий агент представляет собой n-BuLi и ДМФА. Во втором подварианте варианта реализации (i), включая первый подвариант варианта реализации (i), реакцию проводят в ТГФ.

(j) В варианте реализации (j) способ согласно седьмому аспекту является таким, что палладиевый катализатор представляет собой дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий (II) или его аддукт с дихлорметаном. В первом подварианте варианта реализации (j) R³ и R⁴ вместе образуют -C(CH₃)₂-C(CH₃)₂-, и X представляет собой галоген. Во втором подварианте варианта реализации (j), включая первый подвариант варианта реализации (j), R³ и R⁴ вместе образуют -C(CH₃)₂-C(CH₃)₂-, и X представляет собой хлор.

(k) В варианте реализации (j) в промежуточном соединении согласно пятому и шестому аспектам каждый R представляет собой -CH(CH₃)-O-CH₂CH₃

(l) В варианте реализации (I) в промежуточном соединении согласно пятому и шестому аспектам каждый R представляет собой тетрагидропиран-2-ил.

Форма I соединения (I) может быть охарактеризована порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пик порошковой рентгеновской дифракции (излучение Cu K α) при одном или более из 12,94°, 15,82°, 16,11°, 16,74°, 17,67°, 25,19°, 25,93° и 26,48° \pm 0,2 °2 θ . В одном варианте реализации форма I соединения (I) характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой (излучение Cu K α), по существу сходной с представленной на фиг. 1. В другом варианте реализации форма I свободного основания соединения (I) характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей по меньшей мере два пика порошковой рентгеновской дифракции (излучение Cu K α), выбранных из 12,94°, 15,82°, 16,11°, 16,74°, 17,67°, 25,19°, 25,93° и 26,48° (\pm 0,2 °2 θ в каждом случае). В другом варианте реализации форма I соединения (I) характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей по меньшей мере три пика порошковой рентгеновской дифракции (излучение Cu K α), выбранных из 12,94°, 15,82°, 16,11°, 16,74°, 17,67°, 25,19°, 25,93° и 26,48° (\pm 0,2 °2 θ в каждом случае). В другом варианте реализации форма I характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей 1, 2, 3, 4 или более пиков, приведенных ниже в табл. 1, где перечислены положения пиков порошковой рентгеновской дифрактограммы (XRPD) и значения относительной интенсивности для основных пиков для формы I соединения (I).

Таблица 1. Пики порошковой рентгеновской дифрактограммы для формы I соединения (I)

$^{\circ}2\theta$	Расстояние d (Å)	Интенсивность (%)
5,51 \pm 0,20	16,045	31,1
5,63 \pm 0,20	15,696	35,5
11,17 \pm 0,20	7,923	2,05
12,94 \pm 0,20	6,841	3,7
15,09 \pm 0,20	5,870	9,8
15,82 \pm 0,20	5,600	2,3
16,11 \pm 0,20	5,500	4,0
16,74 \pm 0,20	5,295	100
17,67 \pm 0,20	5,018	4,01
18,81 \pm 0,20	4,716	2,8
19,13 \pm 0,20	4,639	0,9
19,38 \pm 0,20	4,581	1,0
20,41 \pm 0,20	4,350	3,4
21,00 \pm 0,20	4,230	2,9
21,72 \pm 0,20	4,092	2,2
22,36 \pm 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

Форма II соединения (I) может быть охарактеризована порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пик порошковой рентгеновской дифракции (излучение $\text{Cu K}\alpha$) при одном или более из $13,44^\circ$, $14,43^\circ$, $19,76^\circ$, $23,97^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$. В другом варианте реализации форма II соединения (I) характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей порошковую рентгеновскую дифрактограмму (излучение $\text{Cu K}\alpha$), по существу сходной с представленной на фиг. 2. В другом варианте реализации форма II соединения (I) характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей по меньшей мере два пика порошковой рентгеновской дифракции (излучение $\text{Cu K}\alpha$), выбранных из $13,44^\circ$, $14,43^\circ$, $19,76^\circ$, $23,97^\circ 2\theta (\pm 0,2^\circ 2\theta$ в каждом случае). В другом варианте реализации форма II соединения (I) характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей по меньшей мере три пика порошковой рентгеновской дифракции (излучение $\text{Cu K}\alpha$), выбранных из $13,44^\circ$, $14,43^\circ$, $19,76^\circ$, $23,97^\circ 2\theta (\pm 0,2^\circ 2\theta$ в каждом случае). В другом варианте реализации форма II соединения (I) характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики рентгеновской порошковой дифракции (излучение $\text{Cu K}\alpha$), выбранные из $13,44^\circ$, $14,43^\circ$, $19,76^\circ$, $23,97^\circ 2\theta (\pm 0,2^\circ 2\theta$ в каждом случае).

В другом варианте реализации форма II характеризуется 1, 2, 3, 4 или большим числом пиков, приведенных ниже в табл. 2, где перечислены положения пиков порошковой рентгеновской дифрактограммы (XRPD) и значения относительной интенсивности для основных пиков для формы II соединения (I).

Таблица 2. Основные пики порошковой рентгеновской дифрактограммы для формы II соединения (I)

2θ	расстояние d (Å)	Интенсивность (%)
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

Описанные в настоящем документе способы можно применять для синтеза соединения (I) при синтезе в промышленных масштабах (например, в количествах по меньшей мере 0,05, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 20, 25, 50, 100 или более кг). Описанные в настоящем документе способы могут быть полезными для синтеза в более крупных масштабах (например, в количествах по меньшей мере 0,05, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 20, 25, 50, 100 или более кг) при сохранении физических свойств, чистоты, эффективности, какой-либо комбинации этих свойств или всех этих свойств соединения (I).

Описанные в настоящем документе способы неожиданно уменьшают полимеризацию соединения (I) и неожиданно уменьшают количество промежуточных соединений в ходе синтеза соединения (I). В одном варианте реализации полимеризация может быть уменьшена по меньшей мере на 5, 10, 20, 25, 50, 75, 80, 90, 95% или по сравнению с существовавшими ранее путями синтеза, описанными в настоящем документе.

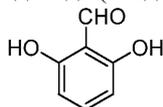
Описанные в настоящем документе способы неожиданно снижают реакции разложения в ходе синтеза (и удаления защиты с) соединения (I). Реакции разложения могут быть уменьшены по меньшей мере на 5, 10, 20, 25, 50, 75, 80, 90, 95% или более по сравнению с существовавшими ранее путями синтеза, описанными в настоящем документе. Описанные в настоящем документе способы позволяют повышать чистоту получаемого соединения (I) по меньшей мере на 5, 10, 20, 25, 50, 75, 80, 90, 95, 97, 99% или более по сравнению с существовавшими ранее путями синтеза, описанными в настоящем документе.

Анализ методом XRPD (порошковой рентгеновской дифрактометрии).

Порошковые рентгеновские дифрактограммы регистрировали при помощи порошкового рентгеновского дифрактометра PANalytical X'Pert3 с применением падающего пучка излучения Cu K α (K α 1 (Å): 1,540598, K α 2 (Å): 1,544426, соотношение интенсивности K α 2/K α 1: 0,50, трубка на 45 кВ, 40 мА). Применяли режим непрерывного сканирования от λ 3 до 40 ($^{\circ}2\theta$) при скорости сканирования 50 с на шаг и размером шага 0,0263 ($^{\circ}2\theta$) в режиме отражения. Дифрактометр настраивали с использованием геометрии Брэгга-Брентано. Для сбора данных применяли Data Collector® версии 4,3.0.161 и Highscore Plus® версии 3.0.0.

Примеры

Пример 1. Синтез 2,6-дигидроксibenзальдегида (соединение (1))



Этап 1.

Тetraгидрофуран (700 мл) добавляли к резорцинолу (170 г, 1,54 моль, 1 экв.) под защитой инертным газом, после чего добавляли тозилат пиридиния (3,9 г, 15,4 ммоль, 0,01 экв.), ТГФ (65 мл) и охлаждали реакционную смесь до 0-5 $^{\circ}$ C. В течение 1-1,5 ч добавляли этилвиниловый эфир (444 мл, 4,63 моль, 3,0 экв.), поддерживая температуру \leq 5 $^{\circ}$ C. После завершения добавления реакционной смеси давали достичь комнатной температуры в течение 1,5 ч. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, охлаждали до 10-15 $^{\circ}$ C и добавляли 510 мл $\frac{1}{2}$ насыщенного NaHCO₃, поддерживая температуру реакционного раствора ниже 20 $^{\circ}$ C. Разделяли фазы. Органическую фазу промывали один раз с использованием 425 мл воды и один раз с использованием 425 мл 12,5% раствора NaCl, выпаривали и азеотропировали с ТГФ, в результате чего получали бис-ЕОЕ-защищенный резорцинол (401,2 г, 1,55 моль, 102% без поправки) в виде прозрачного масла оттенков от бесцветного до желтоватого.

Этап 2.

Бис-ЕОЕ-защищенный резорцинол (в количестве 390 г, фактически: 398,6 г = 1,53 моль, 1 экв., с поправкой на 100% превращение) добавляли под защитой инертным газом в стеклянный сосуд объемом 6 л и добавляли ТГФ (1170 мл). Реакционную смесь охлаждали до температуры от -10 до -5 $^{\circ}$ C и добавляли n-BuLi (625 мл, 2,7М в гептане, 1,687 моль, 1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при -5-0 $^{\circ}$ C в течение 30-40 мин, а затем добавляли ДМФА (153,4 мл, 1,99 ммоль, 1,3 экв.), начиная при температуре от -10 до -5 $^{\circ}$ C. Реакционную смесь перемешивали до завершения, а затем гасили 1н. раствором HCl/EtOAc. Также обнаружили, среди прочего, что защита группами ЕОЕ не только снижала образование побочных продуктов, но также по-видимому, увеличивала скорость реакции формилирования для получения 2,6-бис(1-этоксietокси)бензальдегида (соединения (2)).

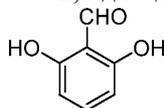
Смесь подвергали процедуре выделения и очистки продуктов, разделяли фазы и промывали водную фазу метил-третбутиловым эфиром (МТБЭ). После промывки водой для удаления солей органическую фазу концентрировали с получением масла без примесей, в результате чего получали соединение (2) в виде желтого масла (почти количественный выход).

Получение партии осуществляли с применением замены растворителя и завершали быстрее, чем другие известные способы синтеза соединения (1), при лучших показателях чистоты и выхода. Последовательность удаления защиты дает возможность применения соединения (2) in-situ.

Этап 3.

К реакционному раствору этапа 2 добавляли 1н. HCl (1755 мл), поддерживая температуру <20 $^{\circ}$ C. pH раствора доводили до pH 0,7-0,8 при помощи 6М HCl. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. После завершения реакции отделяли органическую фазу и добавляли 1560 мл метил-третбутилового эфира. Органическую фазу промывали один раз с использованием 1170 мл 1н. HCl, один раз с использованием 780 мл $\frac{1}{2}$ насыщенного раствора NaCl и один раз с использованием 780 мл воды, а затем концентрировали до объема \sim 280 мл. К раствору добавляли 780 мл метил-трет-бутилового эфира и снова концентрировали до 280 мл [температура <45 $^{\circ}$ C, вакуум]. К этой суспензии добавляли 780 мл ацетонитрила и концентрировали раствор под вакуумом при T <45 $^{\circ}$ C до конечного объема \sim 280 мл. Суспензию нагревали до повторного растворения твердых веществ. Раствор охлаждали медленно до КТ и добавляли затравку при 60-65 $^{\circ}$ C, чтобы инициировать кристаллизацию продукта. Суспензию охлаждали до температуры от -20 до -15 $^{\circ}$ C и перемешивали при этой температуре в течение 1-2 ч. Продукт выделяли фильтрацией и промывали дихлорметаном (предварительно охладив до температуры от -20 до -15 $^{\circ}$ C) и сушили под потоком азота, в результате чего получали 2,6-дигидроксibenзальдегид в виде желтого твердого вещества. Выход: 138,9 г (1,00 моль, 65,6%).

Пример 1А. Альтернативный способ синтеза 2,6-дигидроксibenзальдегида - соединения (1)



Этап 1.

В подходящем реакционном сосуде в атмосфере азота добавляли тетрагидрофуран (207 л) к резорцинолу (46 кг, 0,42 кмоль, 1 экв.), после чего добавляли тозилат пиридиния (1,05 кг, 4,2 моль, 0,01 экв.) и охлаждали реакционную смесь до 0-5°C. В течение 1-1,5 ч добавляли этилвиниловый эфир (90,4 кг, 120,5 л, 125 кмоль, 3,0 экв.), поддерживая температуру <5°C. После завершения добавления реакционной смеси давали достичь комнатной температуры в течение 1,5 ч. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, охлаждали до 10-15°C и добавляли 138 л 4% водного NaHCO₃, поддерживая температуру реакционного раствора ниже 20°C. Разделяли фазы. Органическую фазу промывали один раз с использованием 115 л воды и один раз с использованием 125,2 кг 12,5% раствора NaCl. Органический слой сушили путем азеотропной дистилляции с ТГФ до значения содержания воды < 0,05% (по весу), в результате чего получали бис-ЕОЕ-защищенный резорцинол (106,2 кг, 0,42 кмоль) в форме раствора в ТГФ. Преимущество перед описанными ранее процедурами защиты заключается в том, что полученный бис-ЕОЕ-защищенный резорцинол не нужно выделять в виде чистого продукта. Содержащий продукт раствор в ТГФ можно применять непосредственно на следующем этапе реакции, за счет чего повышается производительность и снижается образование примесей.

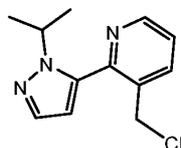
Этап 2.

Раствор бис-ЕОЕ-защищенного резорцинола (при предположении, что превращение составляло 100%) добавляли под защитой инертным газом в подходящий реакционный сосуд. Реакционную смесь охлаждали до температуры от -10 до -5°C и добавляли n-BuLi (117,8 кг, 25% в гептане, 1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при температуре -5-0°C в течение 30-40 мин, а затем добавляли ДМФА (39,7 кг, 0,54 кмоль, 1,3 экв.) при температуре от -10 до -5°C. Реакционную смесь перемешивали до завершения, а затем гасили водной HCl (1М, 488,8 кг), в результате чего получали 2,6-бис(1-этоксизтоксид)бензальдегид. Преимущество перед описанными ранее процедурами применения защитных групп ЕОЕ заключается в том, что гашеный соляной кислотой (HCl) раствор можно непосредственно применять на этапе удаления защиты, и нет нужды в выделении 2,6-бис(1-этоксизтоксид)бензальдегида в виде чистого масла.

Этап 3.

pH гашеного раствора доводили до < 1 водным раствором HCl (6М, около 95,9 кг) и перемешивали реакционную смесь при температуре окружающей среды в течение 16 ч. После завершения реакции отделяли органическую фазу и добавляли 279,7 кг метил-трет-бутилового эфира. Органическую фазу промывали один раз 1н. водным раствором HCl (299 кг), один раз 12,5% водным раствором NaCl (205,8 кг) и один раз с использованием 189 кг воды, а затем концентрировали до объема около 69 л. К этой суспензии добавляли 164 кг ацетонитрила и концентрировали раствор под вакуумом при T < 45°C до конечного объема около 69 л. Суспензию нагревали до повторного растворения твердых веществ. В раствор помещали затравку при 60-65°C чтобы инициировать кристаллизацию продукта и медленно охлаждали до КТ в течение 8 ч. Суспензию охлаждали до температуры от -20 до -15°C и перемешивали при этой температуре в течение 1-2 ч. Продукт выделяли фильтрацией и промывали дихлорметаном (50,3 кг, предварительно охлажденным до температуры от -20 до -15°C) и сушили под потоком азота, в результате чего получали 2,6-дигидроксидбензальдегид в виде желтого твердого вещества. Выход: 37,8 кг (0,27 кмоль, 65,4% выход). Описанная сокращенная процедура от удаления защиты до кристаллизации повышает продуктивность и чистоту продукта.

Пример 2. Синтез соли 3-(хлорметил)-2-(1-изопропил-1H-пиразол-5-ил)пиридина дигидрохлорида



Этап 1.

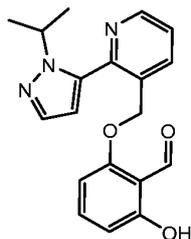
Колбу подходящего размера продували азотом и загружали в нее (2 хлорпиридин-3-ил)метанол (1,0 эквив.), бикарбонат натрия (3,0 эквив.), [1,1'-бис(дифенил-фосфино)-ферроцен]дихлорпалладий (5 моль %), 1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (1,2 эквив.), а также смесь 2-МеТГФ (17,4 об.) и деионизированной воды (5,2 об.). Полученный раствор нагревали до температуры от 70°C до 75°C и проводили мониторинг превращения методом ВЭЖХ. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли деионизированной водой и разделяли фазы. Органический слой экстрагировали 2н. раствором HCl (10 об.) и разделяли фазы. Водную фазу промывали метил-третбутиловым эфиром (МТБЭ). pH водной фазы доводили до 8-9 при помощи бн. NaOH. Продукт экстрагировали в EtOAc, обрабатывали реагентом Darco G-60 в течение 30-60 мин, сушили на MgSO₄, фильтровали через целит® и концентрировали, в результате чего получали (2-(1-изопропил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метанол в виде коричневого масла.

Этап 2.

В оборудованный соответствующим образом реактор загружали соль (2-(1-изопропил-1H-пиразол-

5-ил)пиридин-3-ил)метанола гидрохлорид (1 эквивалент) и очищенную воду. Медленно добавляли водный раствор бикарбоната натрия (8% NaHCO_3), поддерживая температуру раствора в диапазоне от 17 до 25°C. По завершении добавления реакционную смесь перемешивали при температуре от 17 до 25°C и добавляли дихлорметан, органический слой отделяли. Затем раствор в ДХМ дистиллировали в атмосферных условиях при приблизительно 40°C и уменьшали объем. В реакционный сосуд добавляли ДХМ и перемешивали содержимое реакционного реактора при температуре от 20 до 30°C до образования прозрачного раствора. Содержимое реакционного сосуда охлаждали до температуры от 0 до 5°C и медленно загружали в реактор тионилхлорид, поддерживая температуру $\leq 5^\circ\text{C}$. Реакционный раствор перемешивали при температуре от 17 до 25°C. Когда реакция завершилась, в реактор медленно загружали раствор HCl (г) в 1,4-диоксане (около 4н., 0,8 эквив.), поддерживая температуру раствора в диапазоне от 17 до 25°C. Полученную соль 3-(хлорметилетил)-2-(1-изопропил-1Н-пиразол-5-ил)пиридина дигидрохлорид фильтровали, промывали дихлорметаном и сушили.

Пример 3. Синтез формы I 2-гидрокси-6-((2-(1-изопропил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)бензальдегида



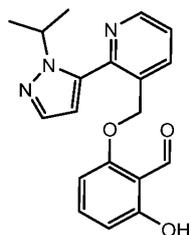
(I)

В оборудованный соответствующим образом реактор загружали соль 3-(хлорметилетил)-2-(1-изопропил-1Н-пиразол-5-ил)пиридина дигидрохлорид (1 эквивалент), йодид натрия (0,05 эквивалент), бикарбонат натрия (4 эквивалент), 1-метил-2-пирролидинон (NMP) и 2,6-дигидроксибензальдегид (от 1 до 1,05 эквив.). Реакционную смесь медленно нагревали до температуры от 40 до 50°C и перемешивали до завершения реакции. Затем добавляли воду, охлаждали реакционную смесь и выдерживали при температуре от 17 до 25°C. После завершения добавления воды реакционную смесь перемешивали при температуре от 17 до 25°C, медленно охлаждали до 0-5°C и собирали полученные твердые вещества фильтрацией. Твердые вещества промывали раствором 2:1 вода/N-метилпирролидон (NMP), имеющим температуру от 0 до 5°C, а затем водой, имеющей температуру от 0 до 5°C. Твердые вещества фильтровали и сушили, в результате чего получали 2-гидрокси-6-((2-(1-изопропил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)бензальдегид в виде формы I или смесь 2-гидрокси-6-((2-(1-изопропил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)бензальдегида в виде формы I и сольватов формы I с N-метилпирролидоном (NMP).

Альтернативный синтез.

В оборудованный соответствующим образом реактор загружали соль 3-(хлорметилетил)-2-(1-изопропил-1Н-пиразол-5-ил)пиридина бисгидрохлорид (1 эквивалент), йодид натрия (0,05 эквивалент), бикарбонат натрия (3-4 эквивалента), 1-метил-2-пирролидинон (7 эквивалентов, NMP) и 2,6-дигидроксибензальдегид (1,05 эквивалент). Реакционную смесь нагревали до температуры 40-50°C и перемешивали до завершения реакции. Затем добавляли воду (5 эквивалент), поддерживая температуру содержимого реактора 40-46°C и помещали в полученный прозрачный раствор затравку формы I 2-гидрокси-6-((2-(1-изопропил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)бензальдегида. Добавляли дополнительное количество воды (5 эквивалентов), поддерживая температуру содержимого реактора 40-50°C, охлаждали содержимое реактора до 15-25°C и перемешивали содержимое реактора в течение по меньшей мере 1 ч при 15-25°C. Твердые вещества собирали, промывали дважды смесью 1:2 N-метилпирролидон (NMP):вода и дважды водой и сушили, в результате чего получали форму I 2-гидрокси-6-((2-(1-изопропил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)бензальдегида, без 2-гидрокси-6-((2-(1-изопропил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)бензальдегида в виде сольватов с N-метилпирролидоном (NMP).

Пример 4. Получение формы II 2-гидрокси-6-((2-(1-изопропил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)бензальдегида



Этап 1.

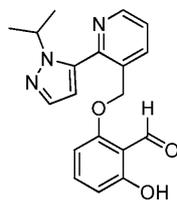
В оборудованный соответствующим образом реактор с инертной атмосферой загружали неочищен-

ный 2-гидрокси-6-((2-(1-изопропил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)бензальдегид (из примера 3 выше) и МТБЭ и перемешивали содержимое при температуре 17 до 25°C до достижения растворения. Реакционный раствор пропускали через фильтр на 0,45 мкм и снижали объем растворителя МТБЭ при помощи вакуумной дистилляции при температуре приблизительно 50°C. Концентрированный раствор нагревали до 55-60°C с растворением кристаллизовавшегося продукта. Затем получали прозрачный раствор, раствор охлаждали до 50-55°C и добавляли н-гептан. Загружали заправку 2-гидрокси-6-((2-(1-изопропил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)бензальдегида (например, формы II) в суспензии н-гептана и перемешивали раствор при температуре от 50 до 55°C. Раствор охлаждали до 45-50°C и медленно добавляли в реактор н-гептан, поддерживая температуру реакционного раствора от 45 до 50°C. Реакционный раствор перемешивали при температуре от 45 до 50°C, а затем медленно охлаждали до 17 25°C. Брали образец для анализа методом ИК-спектроскопии с преобразованием Фурье (FTIR) и считали, что кристаллизация завершена, когда анализ методом FTIR подтверждал 2-гидрокси-6-((2-(1-изопропил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)бензальдегид (форму II).

Содержимое реакционного сосуда затем охлаждали до 0-5°C, выделяли твердые вещества и промывали холодным н-гептаном и сушили.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

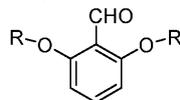
1. Способ синтеза соединения (I)



(I)

включающий:

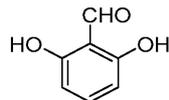
этап (i): обработку соединения формулы (2)



(2)

где каждый R независимо представляет собой $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{R}^1)-\text{OR}^2$ или тетрагидропиран-2-ил; и при этом каждый R^1 независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил и каждый R^2 независимо представляет собой C_{1-6} алкил;

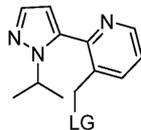
кислотой для удаления групп R с получением соединения (1)



(1)

где указанная кислота для удаления групп R представляет собой неорганическую кислоту или кислоту, выбранную из трифторуксусной кислоты, метансульфоновой кислоты и этансульфоновой кислоты;

этап (ii): осуществление реакции соединения (1) с соединением формулы (3)



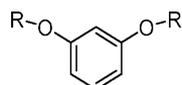
(3)

где LG представляет собой хлор в условиях реакции алкилирования с получением соединения (I).

2. Способ по п.1, дополнительно включающий:

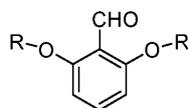
этап (iii): кристаллизацию соединения (I), полученного на этапе (ii), из гептана и метил-трет-бутилового эфира при температуре от 45° +/-5°C до 55° +/-5°C.

3. Способ по п.1, дополнительно включающий формилирование соединения формулы (4)



(4)

с получением соединения формулы (2)



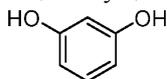
(2)

где каждый R в соединении формул (2) и (4) представляет собой $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{R}^1)-\text{OR}^2$ или тетрагидропиран-2-ил;

R^1 представляет собой водород или C_{1-6} алкил; и

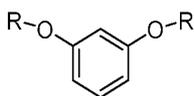
R^2 представляет собой C_{1-6} алкил.

4. Способ по п.3, дополнительно включающий осуществление реакции соединения (5)



(5)

с виниловым эфиром формулы $\text{CHR}^1=\text{CHOR}^2$ (где R^1 представляет собой водород или C_{1-6} алкил и R^2 представляет собой C_{1-6} алкил) или 3,4-дигидро-2Н-пираном в присутствии слабой кислоты с получением соединения формулы (4)



(4)

где каждый R представляет собой $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{R}^1)-\text{OR}^2$ (где R^1 представляет собой водород или C_{1-6} алкил и R^2 представляет собой C_{1-6} алкил) или тетрагидропиран-2-ил и указанная слабая кислота представляет собой п-толуолсульфоновую кислоту или тозилат пиридиния.

5. Способ по п.3, в котором соединение (4) обрабатывают *in situ* формилирующим агентом с получением соединения (2), в котором формилирующий агент представляет собой n-BuLi и ДМФА или n-формилморфолин.

6. Способ по любому из пп.1-3, в котором соединение (2) обрабатывают *in situ* кислотой с получением соединения (1).

7. Способ по любому из пп.1-6, в котором соединение (I) кристаллизуют из гептана и метил-третбутилового эфира при температуре от $45^\circ +/ -5^\circ\text{C}$ до $55^\circ +/ -5^\circ\text{C}$ с получением соединения (I) по существу в чистой форме II, которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики порошковой рентгеновской дифракции (излучение Cu K α) при 13,37, 14,37, 19,95 или 23,92 $^\circ 2\theta$ (каждый $\pm 0,2^\circ 2\theta$).

8. Способ по п.7, в котором соединение (I) кристаллизуют при температуре от 45 до 55°C с получением соединения (I), причем по меньшей мере 95 мас.% соединения (I) представляет собой форма II.

9. Способ по любому из пп.1-8, в котором R представляет собой $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$.

10. Способ по любому из пп.1-9, в котором кислота для удаления групп R представляет собой неорганическую кислоту.

11. Способ по п.10, в котором кислота представляет собой хлороводородную кислоту.

12. Способ по п.1, в котором реакцию алкилирования осуществляют в N-метил-2-пирролидиноне в присутствии бикарбоната натрия и каталитического количества NaI.

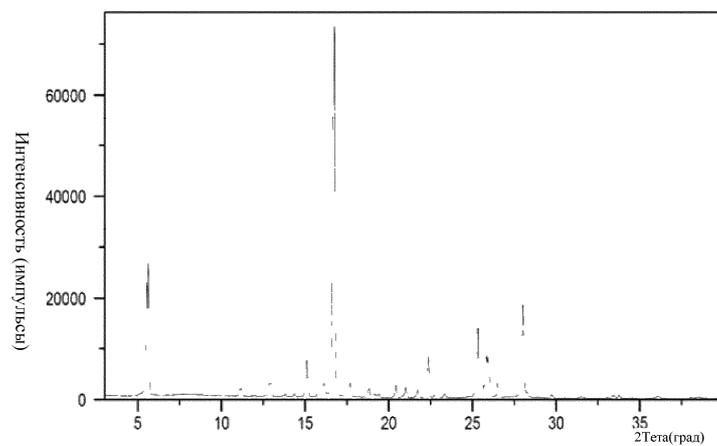
13. Способ по любому из пп.1-6, в котором реакцию алкилирования осуществляют в N-метил-2-пирролидиноне в присутствии бикарбоната натрия и каталитического количества NaI и соединение (I) кристаллизуют из реакционной смеси путем добавления воды при температуре от 40 до 50°C с получением по существу чистой формы I, которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей по меньшей мере три пика порошковой рентгеновской дифракции (излучение Cu K α), выбранных из 12,82, 15,74, 16,03, 16,63, 17,60, 25,14, 25,82 и 26,44 $^\circ 2\theta$ (каждый $\pm 0,2^\circ 2\theta$).

14. Способ по любому из пп.1-6, в котором реакцию алкилирования осуществляют в N-метил-2-пирролидиноне в присутствии бикарбоната натрия и каталитического количества NaI и соединение (I) кристаллизуют из реакционной смеси путем добавления воды при температуре от 40 до 46°C с получением соединения (I), которое по меньшей мере на 95 вес.% представляет собой форму I, которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей по меньшей мере три пика порош-

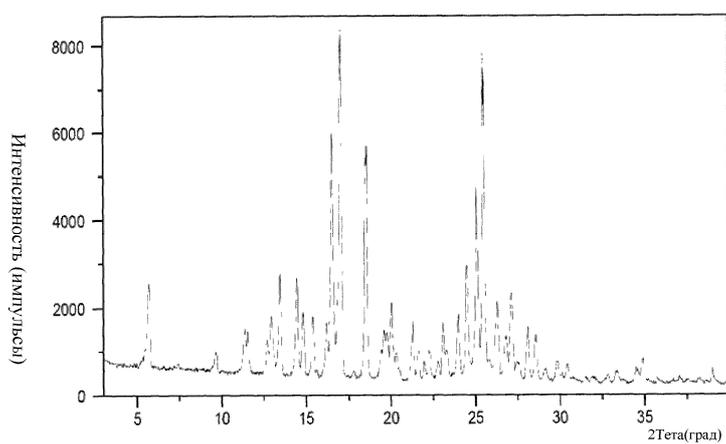
ковой рентгеновской дифракции (излучение $\text{Cu K}\alpha$), выбранных из 12,82, 15,74, 16,03, 16,63, 17,60, 25,14, 25,82 и 26,44 $^\circ$ 2 θ (каждый $\pm 0,2^\circ$ 2 θ).

15. Способ по любому из пп.4-14, в котором слабая кислота представляет собой тозилат пиридиния.

16. Способ по любому из пп.3-15, в котором формирующий агент представляет собой $n\text{-BuLi}$ и ДМФА.



Фиг. 1



Фиг. 2

