



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I752307 B

(45)公告日：中華民國 111 (2022) 年 01 月 11 日

(21)申請案號：108110285 (22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 05 月 10 日

(51)Int. Cl. : C07C47/11 (2006.01) C07D401/04 (2006.01)

(30)優先權：2016/05/12 美國 62/335,583

(71)申請人：美商全球血液治療公司(美國) GLOBAL BLOOD THERAPEUTICS, INC. (US)
美國

(72)發明人：李 喆 LI, ZHE (US)；古茲 納坦 GUZ, NATHAN (US)；邵意陽 SHAO, YIYANG (CN)；克庫茲 朱利安娜 COCUZ, JULIEANA (DE)；佛瑟勒 馬克斯 FRIESER, MARKUS (DE)；以安尼庫洛斯 喬治 佩特羅斯 YIANNIKOUROS, GEORGE PETROS (US)；廖 亮 LIAO, LIANG (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

TW 201612171A CN 104135859A

Emma L. P. et al., "Experimental and Computational Studies into an ATPH-Promoted exo-Selective IMDA Reaction: A Short Total Synthesis of THC", Chem. Eur. J. 2010, 16, 8280-8284

審查人員：陳依微

申請專利範圍項數：13 項 圖式數：2 共 33 頁

(54)名稱

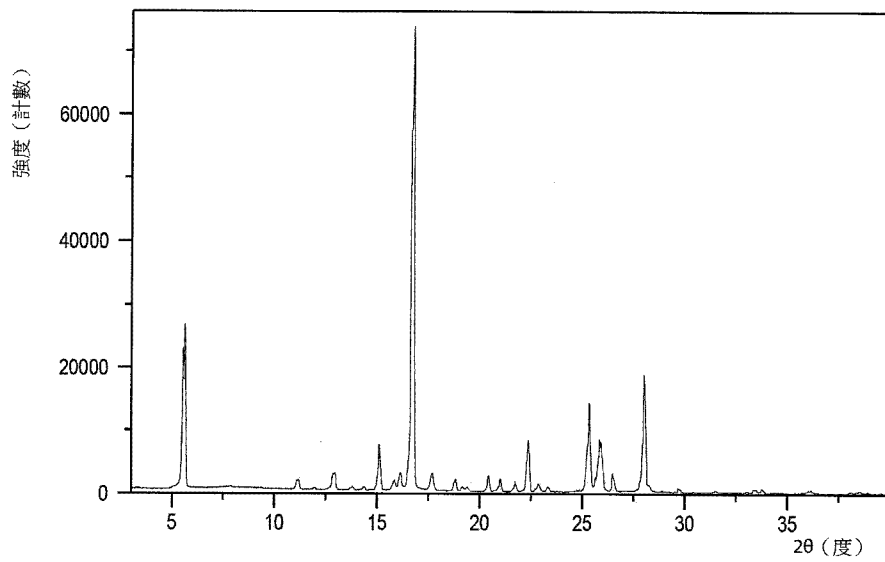
新穎化合物及製造化合物之方法

(57)摘要

本發明揭露了用於合成 2-羥基-6-((2-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)-吡啶-3-基)甲氧基)苯甲醛(在此又稱作化合物(I))之方法和在此類方法中使用的中間體。化合物(I)與血紅蛋白結合並增加其氧親和力，並且因此可用於治療疾病如鐮狀細胞病。

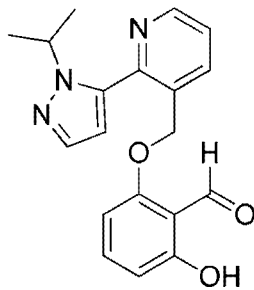
Disclosed herein are processes for synthesizing 2-hydroxy-6-((2-(1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-pyridin-3-yl)methoxy)benzaldehyde (also referred to herein as Compound (I)) and intermediates used in such processes. Compound (I) binds to hemoglobin and increases its oxygen affinity and hence can be useful for the treatment of diseases such as sickle cell disease.

指定代表圖：



【圖1】

特徵化學式：



(I)



I752307

【發明摘要】

公告本

【中文發明名稱】

新穎化合物及製造化合物之方法

【英文發明名稱】

NOVEL COMPOUND AND METHOD OF PREPARING

COMPOUND

【中文】

本發明揭露了用於合成2-羥基-6-((2-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)-吡啶-3-基)甲氧基)苯甲醛(在此又稱作化合物 (I))之方法和在此類方法中使用的中間體。化合物 (I) 與血紅蛋白結合並增加其氧親和力，並且因此可用於治療疾病如鎌狀細胞病。

【英文】

Disclosed herein are processes for synthesizing 2-hydroxy-6-((2-(1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-pyridin-3-yl)methoxy)benzaldehyde (also referred to herein as Compound (I)) and intermediates used in such processes. Compound (I) binds to hemoglobin and increases its oxygen affinity and hence can be useful for the treatment of diseases such as sickle cell disease.

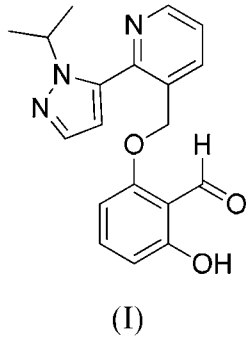
【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

新穎化合物及製造化合物之方法

【英文發明名稱】

NOVEL COMPOUND AND METHOD OF PREPARING
COMPOUND

【技術領域】

在此揭露了用於合成2-羥基-6-((2-(1-異丙基-1H-吡啶-5-基)-吡啶-3-基)甲氧基)苯甲醛(化合物 (I))的方法和在此類方法中使用的中間體。化合物 (I) 與血紅蛋白結合並增加其氧親和力，並且因此可用於治療疾病如鎌狀細胞病。

【先前技術】

在國際公開案第WO 2013/102142號的實例17中揭露了化合物 (I)。化合物 (I) 與血紅蛋白結合並增加其氧親和力，並且因此可用於治療疾病如鎌狀細胞病。

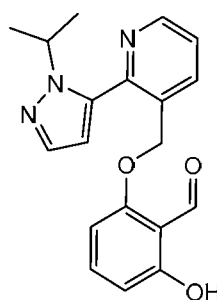
通常，對於適合作為治療劑或治療劑的一部分的化合物，該化合物合成必須可改為大規模製造和分離。大規模製造和分離不應影響化合物的物理性質和純度，它也不應負面影響配製的活性成分的成本或功效。因此，製造和分離的放大可能需要大量努力來實現該等目標。

【發明內容】

已經藉由某些方法以2,6-二羥苯甲醛(化合物1)開始合成化合物 (I)，

其中用無支鏈的直鏈烷基或烷氧基烷基(例如像甲基或甲氧基甲基)保護每個羥基部分。在安裝醛基團之後，使用各種羥基基團去保護的方法來合成在化合物 (I) 之合成和生產中使用的化合物 (1)。然而，所用的去保護方法導致化合物 (1) 之不想要的聚合和分解反應 - 部分歸因於用於羥基基團去保護的條件。不希望的副產物產生複雜的混合物、降低了化合物 (I) 之產率，並且需要極大的努力將化合物 (I) 純化到可用作治療劑的一部分的程度，因此使得以上方法對於商業規模合成化合物 (I) 而言係不切實際的。

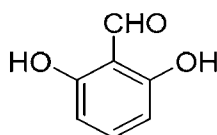
在此提供了用於合成化合物 (I) 之方法：



(I)

該方法以抑制不想要的聚合和分解反應並使得能夠進行化合物 (I) 之商業規模合成之方式，採用保護基團序列和溫和的反應條件來獲得化合物 (1)。

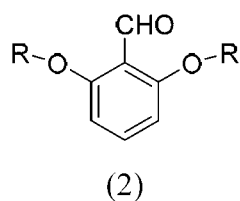
在一個態樣中，提供了合成化合物 (1) 之方法：



(1)

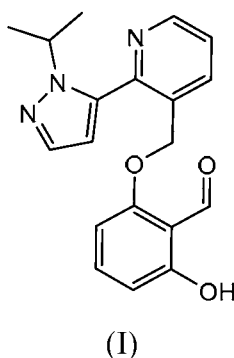
該方法包括：

步驟(i)：用酸處理具有化學式 (2) 之化合物：

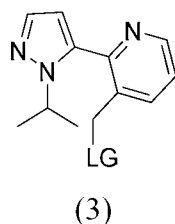


其中R各自係-CH(CH₂R¹)-OR²或視情況被一個、兩個或三個烷基取代的四氫吡喃-2-基，以提供化合物 (1)，並且其中R¹係氫或烷基並且R²係烷基；

步驟(ii)：視情況將化合物 (1) 轉化為化合物 (I)：



藉由將化合物 (1) 與具有化學式 (3) 之化合物反應：



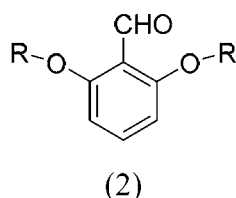
其中LG係烷基化反應條件下的離去基團；以及

步驟(iii)：在40°C +/- 5°C至55°C +/- 5°C下，較佳的為在45°C +/- 5°C至55°C +/- 5°C下，視情況從庚烷和甲基第三丁基醚中結晶化合物 (I)。

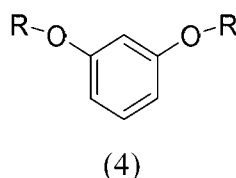
在此進一步提供了用於合成化合物 (I) 之方法，該方法包括依次進行第一態樣的步驟(i)和(ii)，包括在此所述態樣1的實施例和子實施例，從而

合成化合物 (I)。在此進一步提供了用於合成化合物 (I) 之方法，該方法包括依次進行第一態樣的步驟(i)、(ii)和(iii)，包括在此所述態樣1的實施例和子實施例，從而獲得化合物 (I)。

在第二態樣中在此提供了合成具有化學式 (2) 之化合物的方法：

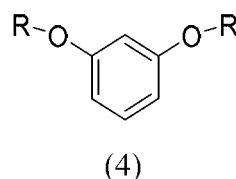


該方法包括將具有化學式 (4) 之化合物進行甲醯化：



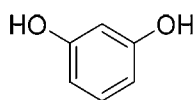
其中具有化學式 (2) 和 (4) 之化合物中的R各自係-CH(CH₂R¹)-OR²(其中R¹係氫或烷基並且R²係烷基)或視情況被一個、二個或三個烷基取代的四氫吡喃-2-基，以提供以上具有化學式 (2) 之化合物。

在第三態樣中在此提供了合成具有化學式 (4) 之化合物的方法：



其中R各自係-CH(CH₂R¹)-OR²(其中R¹係氫或烷基並且R²係烷基)或視情況被一個、兩個或三個烷基取代的四氫吡喃-2-基，該方法包括：

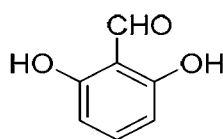
在弱酸存在下，將化合物 (5)：



(5)

與具有化學式 $\text{CHR}^1=\text{CHOR}^2$ (其中 R^1 係氫或烷基並且 R^2 係烷基)的乙炔基醚或視情況被一個、兩個或三個烷基取代的3,4-二氫-2H-哌喃進行反應，以提供以上具有化學式(4)之化合物。

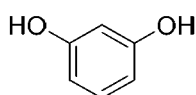
在第四態樣中提供了合成化合物(1)之方法：



(1)

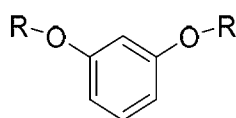
其中 R 各自係 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{R}^1)-\text{OR}^2$ (其中 R^1 係氫或烷基並且 R^2 係烷基)或視情況被一個、兩個或三個烷基取代的四氫哌喃-2-基，該方法包括：

步驟(a)：在弱酸存在下，將化合物(5)：



(5)

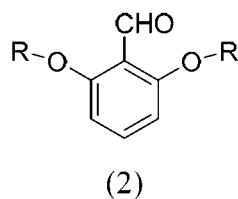
與具有化學式 $\text{CHR}^1=\text{CHOR}^2$ (其中 R^1 係氫或烷基並且 R^2 係烷基)的乙炔基醚或視情況被一個、兩個或三個烷基取代的3,4-二氫-2H-哌喃進行反應，以提供具有化學式(4)之化合物：



(4)

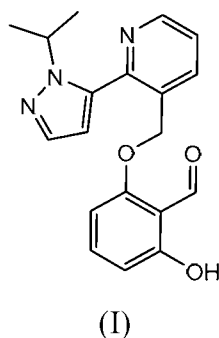
其中 R 各自係 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{R}^1)-\text{OR}^2$ (其中 R^1 係氫或烷基並且 R^2 係烷基)或視情況被一個、兩個或三個烷基取代的四氫哌喃-2-基；

步驟(b)：用甲醯化劑原位處理化合物 (4) 以提供具有化學式 (2) 之化合物：

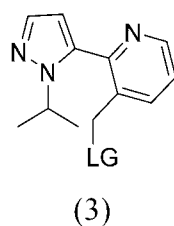


步驟(c)：用酸原位處理具有化學式 (2) 之化合物，以提供以上化合物 (1)；

步驟(d)：視情況將化合物 (1) 轉化為化合物 (I)：



藉由將化合物 (1) 與具有化學式 (3) 之化合物反應



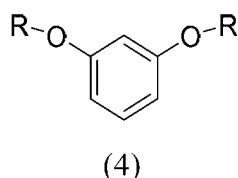
其中LG係烷基化反應條件下的離去基團；以及

步驟(e)：在40°C +/- 5°C至55°C +/- 5°C下，較佳的為在45°C +/- 5°C至55°C +/- 5°C下，視情況從庚烷和甲基第三丁基醚中結晶化合物 (I)。

在此進一步提供了合成化合物 (I) 之方法，該方法包括依次進行第四態樣的步驟(a)、(b)、和(c)或者(b)和(c)，包括在此所述態樣4的實施例和

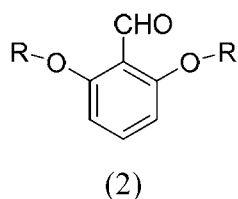
子實施例。在此進一步提供了合成化合物 (I) 之方法，該方法包括依次進行第四態樣的步驟(a)、(b)、(c)和(d)或者(b)、(c)和(d)，包括在此所述態樣4的實施例和子實施例。在此進一步提供了合成化合物 (I) 之方法，該方法包括依次進行第四態樣的步驟(a)、(b)、(c)、(d)和(e)或者(b)、(c)和(d)以及(e)，包括在此所述態樣4的實施例和子實施例。在一個實施例中，第一和第四態樣進一步包括從如在此所述的第七態樣中所提供的中間體化合物 (6) 合成化合物 (3)。

在第五態樣中在此進一步提供了具有化學式 (4) 之化合物的中間體：



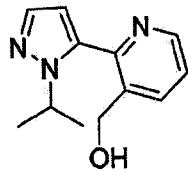
其中R各自係視情況被一個、兩個或三個烷基取代的四氫吡喃-2-基。

在第六態樣中，提供了具有化學式 (2) 之中間體：



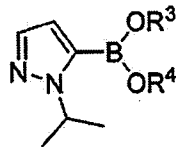
其中R各自係-CH(CH₂R¹)-OR²(其中R¹係氫或烷基並且R²係烷基)或視情況被一個、兩個或三個烷基取代的四氫吡喃-2-基。

在第七態樣中，提供了合成化合物 (6) 之方法：

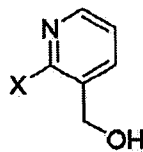


(6)

該方法包括將具有以下化學式的**西朋酸化合物**：



其中 R^3 和 R^4 獨立地係烷基或一起形成 $-(CR'R'')_2$ ，其中 R' 和 R'' 獨立地係烷基；與以下



其中X係鹵基或三氟甲磺酸酯，在鈀催化劑和鹼的存在下，在有機/水性反應混合物中進行反應。如在此所述，化合物 (6) 可以在化合物 (3) 之合成中使用。

藉由參考以下[實施方式]和實例(它們旨在例證非限制性實施例)可以更加充分地理解以上態樣。

【圖式簡單說明】

圖1係化合物 (I) 之晶型I之XRPD圖譜。

圖2係化合物 (I) 之晶型II之XRPD圖譜。

【實施方式】

相關申請的交叉引用

本申請要求於2016年5月12日提交的美國臨時專利申請案第62/335,583號的優先權，以其全部內容並且出於所有目的將其藉由引用結

合在此。

除非另行說明，在本說明書和申請專利範圍中使用的以下術語係出於本申請之目的定義的並且具有以下含義：

「烷基」意指具有一個至六個碳原子的直鏈飽和單價烴基或具有三個至六個碳原子的支鏈飽和單價烴基，例如，甲基、乙基、丙基、2-丙基、丁基、戊基等。

「視情況的」或「視情況」意指隨後描述的事件或情況可以發生但不必要發生，並且該描述包括其中該事件或情況發生的例子以及其中不發生該事件或情況的例子。例如，「視情況從庚烷和甲基第三丁基乙基中結晶化合物 (I)」意味著結晶可以進行但不必要進行。

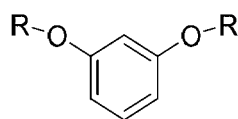
如在此所用的「大約」意指給定的量或範圍包括落在實驗誤差內的範圍或量的偏差，除非另有說明。

如在此所用的與多晶形式有關的「基本上純的」係指化合物如化合物 (I)，其中按重量計至少70%的化合物作為給定的多晶型存在。例如，短語「化合物 (I) 係基本上純的形式I或II」係指化合物 (I) 之固態形式，其中按重量計至少70%的化合物 (I) 分別處於形式I或II。在一個實施例中，按重量計至少80%的化合物 (I) 分別處於形式I或II。在另一個實施例中，按重量計至少85%的化合物 (I) 分別處於形式I或II。在又另一個實施例中，按重量計至少90%的化合物 (I) 分別處於形式I或II。在又另一個實施例中，按重量計至少95%的化合物 (I) 分別處於形式I或II。在又另一個實施例中，按重量計至少99%的化合物 (I) 分別處於形式I或II。

實施例：

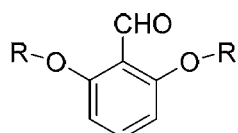
(a) 在實施例(a)中，第一態樣的方法進一步包括將具有化學式 (4)

之化合物甲醯化：



(4)

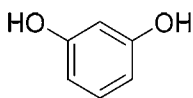
其中R各自係-CH(CH₂R¹)-OR²，其中R¹係氫或烷基並且R²係烷基，或者R係視情況被一個、兩個或三個烷基取代的四氫吡喃-2-基，以提供具有化學式 (2) 之化合物。



(2)

在實施例(a)的第一個子實施例中，每個R皆為相同的。在第二個子實施例中，該四氫吡喃-2-基部分係未取代的。在實施例(a)的第三個子實施例中，該四氫吡喃-2-基部分被一個、兩個或三個烷基取代。

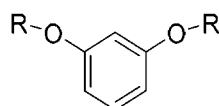
(b) 在實施例(b)中，實施例(a)的方法進一步包括在弱酸存在下，將化合物 (5)：



(5)

與具有化學式CHR¹=CHOR²(其中R¹係氫或烷基並且R²係烷基)的乙炔基醚或視情況被一個、兩個或三個烷基取代的3,4-二氫-2H-吡喃進行反應，

以提供具有化學式 (4) 之化合物：



(4)

其中R各自係-CH(CH₂R¹)-OR²(其中R¹係氫或烷基並且R²係烷基)或視情況被一個、兩個或三個烷基取代的四氫吡喃-2-基。

在實施例(b)的一個子實施例中，該3,4-二氫-2H-吡喃部分係未取代的。在實施例(b)的另一個子實施例中，該3,4-二氫-2H-吡喃部分被一個、兩個或三個烷基取代。

(c) 在實施例(c)中，第一態樣步驟(i)、第四態樣步驟(c)以及實施例(a)和(b)的方法係其中在去除R基團中使用的酸係有機或無機酸。在實施例(c)的第一個子實施例中，該酸係鹽酸、硫酸、三氟乙酸、甲磺酸或乙磺酸。在實施例(c)的第二個子實施例中，該酸係鹽酸。在實施例(c)的第三子實施例中，包括其中包含的子實施例和實施例，在小於約4、3、2或1的pH下進行該反應。在實施例(c)的第四子實施例中，包括其中包含的子實施例和實施例，在約1至約3的pH下進行該反應。在實施例(c)的第五子實施例中，包括其中包含的子實施例和實施例，在大於1的pH下進行該反應。在實施例(c)的第六子實施例中，包括其中包含的子實施例和實施例，在小於1的pH下進行該反應。在實施例(c)的第七子實施例中，包括其中包含的子實施例和實施例，將化合物(2)用有機酸或無機酸原位處理以合成化合物(1)。在實施例(c)的第八子實施例中，包括其中包含的子實施例和實施例，在有機溶劑如四氫呋喃、甲基四氫呋喃、乙醚或二噁烷中進行該反應。在實施例(c)的第九子實施例中，包括其中包含的子實施例和實施例，在有機溶劑如四氫呋喃中進行該反應。在實施例(c)的第十子實施例中，包括其中包含的子實施例和實施例，該反應在低於30°C +/- 5°C

的溫度下進行，較佳的為在低於約20°C的溫度下進行該反應。在實施例(c)的第十一子實施例中，包括其中包含的子實施例和實施例，在比先前的合成途徑更短的時間內進行去保護。縮短的去保護時間可以減少如在此所述的中間體化合物(1)和/或(2)之聚合或分解。

(d) 在實施例(d)中，第一和第四態樣，其中包含的實施例(a)、(b)和(c)和子實施例的方法係其中LG係氯、溴、甲苯磺酸酯、甲磺酸酯或三氟甲磺酸酯。LG可以較佳的為氯。在實施例(d)的第一子實施例中，LG係氯，並且在非親核有機鹼(如吡啶、三甲胺、N-甲基-2-吡咯啉酮和二異丙基乙胺)存在下、在弱無機鹼(如碳酸氫鈉、碳酸氫鉀、碳酸銻等)存在下進行該反應。在實施例(d)的第二子實施例中，該弱無機鹼係碳酸氫鈉。在實施例(d)的第三子實施例中，LG係氯，並且在吡啶和弱無機鹼(如碳酸氫鈉)的存在下進行該反應。在實施例(d)的第四子實施例以及其中包含的子實施例和實施例中，在N-甲基-2-吡咯啉酮中進行該反應。在實施例(d)的第五子實施例中，LG係氯，並且在N-甲基-2-吡咯啉酮中、在碳酸氫鈉和催化量的NaI存在下進行該反應。在實施例(d)的第六子實施例和其中包含的子實施例中，在40°C至50°C之間進行該反應。在實施例(d)的第七子實施例和其中包含的子實施例中，在43°C至45°C之間進行該反應。在實施例(d)的第八子實施例和其中包含的子實施例中，在反應完成後，將該反應混合物用水處理，並且然後在40°C至50°C(較佳的為40°C至46°C)下用化合物(I)形式I接種，以給出呈基本上純的形式I的化合物(I)，較佳的為化合物(I)係按重量計至少95%純的形式I。

(e) 在實施例(e)中，第一態樣步驟(iii)、第四態樣步驟(e)以及實施例(a)、(b)、(c)和(d)以及其中包含的子實施例的方法係其中在45°C +/- 5

°C至55°C +/- 5°C或在45°C至55°C下進行化合物 (I) 之結晶並且溶劑係正庚烷和甲基第三丁基醚，以提供基本上純的化合物 (I) 形式II。在一個實施例中，按重量計至少95%的化合物 (I) 係形式II。在一個實施例中，按重量計至少98%的化合物 (I) 係形式II。在一個實施例中，按重量計至少99%的化合物 (I) 係形式II。

(f) 在實施例(f)中，第一、第二、第三、第四、第五和第六態樣，實施例(a)-(e)以及其中包含的子實施例的方法係其中R各自係-CH(CH₃)-O-CH₂CH₃、-CH(C₂H₅)-O-CH₂CH₃。在(g)的一個子實施例中，R各自係-CH(CH₃)-O-CH₂CH₃。

(g) 在實施例(g)中，第一、第二、第三、第四、第五和第六態樣，實施例(a)-(e)以及其中包含的子實施例的方法係其中R各自係視情況被一個或兩個甲基取代的四氫吡喃-2-基。在(g)的第一子實施例中，R係四氫吡喃-2-基。在(g)的第二子實施例中，R各自係被一個甲基取代的四氫吡喃-2-基。

(h) 在實施例(h)中，第三和第四態樣、實施例(a)-(e)以及其中包含的子實施例的方法係其中在將化合物 (5) 轉化為具有化學式 (4) 之化合物中使用的酸係弱酸，如對甲苯磺酸或甲苯磺酸吡錠。在實施例(h)的第一子實施例中，該酸係甲苯磺酸吡錠。

(i) 在實施例(i)中，第二態樣和第四態樣步驟(b)、實施例(a)-(i)以及其中包含的子實施例的方法係其中該甲醯化劑係n-BuLi和DMF或n-甲醯基嗎啉。在實施例(i)的第一子實施例中，該甲醯化劑係n-BuLi和DMF。在實施例(i)的第二子實施例中，包括實施例(i)的第一子實施例，在THF中進行該反應。

(j) 在實施例(j)中，第七態樣的方法係其中鈀催化劑係二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈀(II)或其二氯甲烷加合物。在實施例(j)的第一子實施例中， R^3 和 R^4 一起形成 $-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-$ 並且X係鹵基。在實施例(j)的第二子實施例中，包括實施例(j)的第一子實施例， R^3 和 R^4 一起形成 $-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-$ 並且X係氯。

(k) 在實施例(j)中，第五和第六態樣的中間體係其中R各自係 $-CH(CH_3)-O-CH_2CH_3$ 。

(l) 在實施例(l)中，第五和第六態樣的中間體係其中R各自係四氫吡喃-2-基。

化合物 (I) 之形式I可以由XRPD圖譜來表徵，該XRPD圖譜包括在 12.94° 、 15.82° 、 16.11° 、 16.74° 、 17.67° 、 25.19° 、 25.93° 和 $26.48^\circ \pm 0.2^\circ$ 2θ 中的一個或多個處的X-射線粉末繞射峰(Cu $K\alpha$ 輻射)。在一個實施例中，化合物 (I) 之形式I由基本上類似於圖1的X-射線粉末繞射圖譜(Cu $K\alpha$ 輻射)表徵。在另一個實施例中，化合物 (I) 之游離鹼的形式I由XRPD圖譜表徵，該XRPD圖譜包括選自 12.94° 、 15.82° 、 16.11° 、 16.74° 、 17.67° 、 25.19° 、 25.93° 和 26.48° (各自 $\pm 0.2^\circ$ 2θ)的至少兩個X-射線粉末繞射峰(Cu $K\alpha$ 輻射)。在另一個實施例中，化合物 (I) 之形式I由XRPD圖譜表徵，該XRPD圖譜包括選自 12.94° 、 15.82° 、 16.11° 、 16.74° 、 17.67° 、 25.19° 、 25.93° 和 26.48° (各自 $\pm 0.2^\circ$ 2θ)的至少三個X-射線粉末繞射峰(Cu $K\alpha$ 輻射)。在另一個實施例中，形式I由XRPD圖譜表徵，該XRPD圖譜包括如以下表1中所列的1、2、3、4或更多個峰，表1列出了化合物 (I) 之形式I的主要XRPD峰的XRPD峰位置和相對強度。

表1：化合物 (I) 之形式I之XRPD峰

$^{\circ}2\theta$	d 空間(Å)	強度(%)
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

化合物 (I) 之形式II可以由XRPD圖譜來表徵，該XRPD圖譜包括在13.44°、14.43°、19.76°、23.97° ± 0.2° 2θ中的一個或多個處的X-射線粉末繞射峰(Cu Kα輻射)。在另一個實施例中，化合物 (I) 之形式II由XRPD圖譜來表徵，該XRPD圖譜包括基本上類似於圖2的X-射線粉末繞射圖(Cu Kα輻射)。在另一個實施例中，化合物 (I) 之形式II由XRPD圖譜來表徵，該XRPD圖譜包括選自13.44°、14.43°、19.76°、23.97° 2θ(各自 ± 0.2° 2θ)的至少兩個X-射線粉末繞射峰(Cu Kα輻射)。在另一個實施例中，化合物 (I) 之形式II由XRPD圖譜來表徵，該XRPD圖譜包括選自13.44°、14.43°、19.76°、23.97° 2θ(各自 ± 0.2° 2θ)的至少三個X-射線粉末繞射峰(Cu Kα輻射)。在另一個實施例中，化合物 (I) 之形式II由XRPD圖譜來表徵，該XRPD圖譜包括選自13.44°、14.43°、19.76°、23.97° 2θ(各自 ± 0.2° 2θ)的X-射線粉末繞射峰(Cu Kα輻射)。

在另一個實施例中，形式II由如以下表2中所列的1、2、3、4或更多個峰表徵，表2列出了化合物 (I) 之形式II的主要XRPD峰的XRPD峰位置和相對強度。

表2：化合物 (I) 之形式II之主要XRPD峰。

°2θ	d空間(Å)	強度(%)
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

在此所述的方法可用於在製造規模合成(例如，至少0.05、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、1、2、3、4、5、10、20、25、50、100或更多kg量)時合成化合物 (I)。在此所述的方法可用於更大規模的合成(例如，至少0.05、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、1、2、3、4、5、10、20、25、50、100或更多kg量)，該合成保留了化合物 (I) 之物理性質、純度、功效、其組合或其全部。

在此所述的方法出人意料地減少了化合物 (I) 之聚合，並出人意料地減少了在化合物 (I) 之合成期間聚合中間體。在一個實施例中，與如在此所述的先前合成途徑相比，聚合可以降低至少5%、10%、20%、25%、50%、75%、80%、90%、95%或更多。

在此所述的方法出人意料地減少了在化合物 (I) 之合成(和去保護)期間的分解反應。與如在此所述的先前合成途徑相比，分解反應可以降低至少5%、10%、20%、25%、50%、75%、80%、90%、95%或更多。與如在此所述的先前合成途徑相比，在此所述的方法可以將化合物 (I) 之最終產物的純度提高至少5%、10%、20%、25%、50%、75%、80%、90%、95%、97%、99%或更多。

XRPD分析：

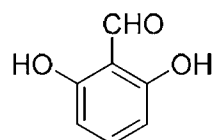
使用Cu K α 輻射的入射束(K α 1 (Å)：1.540598，K α 2 (Å)：1.544426，K α 2/K α 1強度比：0.50，管設置在45 kV、40 mA)，用帕納科(PANalytical)X'Pert3 X-射線粉末繞射儀收集XRPD圖譜。使用3和40($^{\circ}$ 2 θ)之間的連續掃描模式，反射模式中的掃描速度為每步50 s並且步長為0.0263($^{\circ}$ 2 θ)。使用對稱Bragg-Brentano幾何結構配置該繞射儀。數據收集使用數據採集器版本(Data Collector version®) 4.3.0.161和高分加

(Highscore Plus®)版本3.0.0。

實例

實例1

2,6-二羥基苯甲醛(化合物 (1))之合成



步驟1：

在惰性氣體保護下，將四氫呋喃(700 mL)添加到間苯二酚(170 g，1.54 mol，1當量)中，然後添加甲苯磺酸吡錠(3.9 g，15.4 mmol，0.01當量)、THF(65 mL)，並且將該反應混合物冷卻至0-5°C。在1-1.5 h內添加乙基乙基基醚(444 mL，4.63 mol，3.0當量)，同時保持溫度 ≤ 5°C。添加完成後，允許將該反應混合物在1.5 h內達到室溫。將該反應攪拌過夜，冷卻至10°C -15°C，並且添加510 mL的½飽和NaHCO₃，同時保持反應溶液低於20°C。分離各相。將有機相用425 mL水洗滌一次，並用425 mL 12.5% NaCl溶液洗滌一次，並且蒸發並與THF共沸，以給出呈透明無色至淡黃色油狀物的雙-EOE保護的間苯二酚(401.2 g，1.55 mol，102%未校正的)。

步驟2：

在惰性氣體保護下，向6 L玻璃容器中添加雙-EOE保護的間苯二酚(390 g，實際：398.6 g = 1.53 mol，1當量，校正至100%轉化率)，並且添加THF(1170 mL)。將該反應混合物冷卻至-10°C至-5°C，並添加n-BuLi(625 mL，2.7 M在庚烷中，1.687 mol，1.1當量)。將該反應混合物在-5°C -0°C下攪動30-40 min，並且然後在-10°C至-5°C下開始添加

DMF(153.4 mL, 1.99 mmol, 1.3當量)。攪拌該反應混合物直到完成，並且然後用1N HCl/EtOAc淬滅。還尤其發現用EOE基團的保護不僅導致較少的副產物，而且似乎增加了甲醯化反應的速度以提供2,6-雙(1-乙氧基乙氧基)苯甲醛(化合物 (2))。

處理該混合物，分離各相並將水相用MTBE洗滌。在水相洗滌以除去鹽後，將有機相濃縮成純淨油狀物，以獲得呈黃色油狀物(幾乎定量)的化合物 (2)。

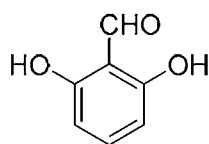
使用溶劑交換進行批量製備，並且比其他用於合成具有更好的純度和產率的化合物 (I) 之已知方法更快地完成。該去保護序列允許原位使用化合物 (2)。

步驟3：

向步驟2的反應溶液中添加1N HCl(1755 mL)，同時保持溫度 < 20 °C。用6 M HCl將溶液的pH調節至pH = 0.7-0.8。將該反應混合物攪拌16 h。反應完成後，分離有機相，並且添加1560 mL的甲基第三丁基醚。將有機相用1170 mL的1N HCl洗滌一次，用780 mL的½飽和NaCl溶液洗滌一次，並且用780 mL的水洗滌一次，並且然後濃縮至約280 mL的體積。向該溶液中添加780 mL的甲基第三丁基醚，並再次濃縮至280 mL [溫度 < 45°C，真空]。向漿液中添加780 mL的乙腈，並且將該溶液在真空中在T < 45°C下濃縮至約280 mL的終體積。加熱漿液以使固體再溶解。將溶液緩慢冷卻至室溫，並在60°C -65°C下接種以引發產物結晶。將漿液冷卻至-20°C至-15°C，並在該溫度下攪動1-2 h。藉由過濾分離產物，並用DCM(預冷至-20°C至-15°C)洗滌，並在氮氣流下乾燥，以給出呈黃色固體的2,6-二羥基苯甲醛。產量：138.9 g(1.00 mol, 65.6%)。

實例1A

2,6-二羥基苯甲醛化合物 (1) 之替代合成



步驟1：

在適合的反應器中，在氮氣下，將四氫呋喃(207 L)添加到間苯二酚(46 kg, 0.42 kmol, 1當量)中，然後添加甲苯磺酸吡錠(1.05 kg, 4.2 mol, 0.01當量)，並將該反應混合物冷卻至0-5°C。在1-1.5 h內添加乙基乙氧基醚(90.4 kg, 120.5 L, 125 kmol, 3.0當量)，同時保持溫度 ≤ 5°C。添加完成後，允許將該反應混合物在1.5 h內達到室溫。將該反應攪拌過夜，冷卻至10°C-15°C，並且添加138 L的水性4% NaHCO₃，同時保持反應溶液低於20°C。分離各相。將有機相用115 L的水洗滌一次並用125.2 kg的12.5% NaCl溶液洗滌一次。藉由與THF的共沸蒸餾將有機層乾燥至水含量值 < 0.05%(按重量計)，以產出呈在THF中的溶液的雙-EOE保護的間苯二酚(106.2 kg, 0.42 kmol)。與先前報導的保護程序相比，優點係雙-EOE保護的間苯二酚產物不需要分離為純淨產物。包含產物的THF溶液可以直接用於下一反應步驟，從而提高生產量並減少雜質形成。

步驟2：

在惰性氣體保護下，將雙-EOE保護的間苯二酚溶液(假定為100%轉化)添加至適合的反應器中。將該反應混合物冷卻至-10°C至-5°C，並且添加n-BuLi(117.8 kg, 25%在庚烷中, 1.1當量)。將該反應混合物在-5°C-0°C下攪動30-40 min，並且然後在-10°C至-5°C下添加DMF(39.7 kg, 0.54 kmol, 1.3當量)。將該反應混合物攪拌直到完成，並且然後用水性

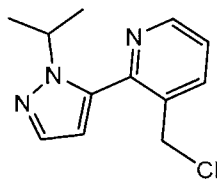
HCl(1M, 488.8 kg)淬滅，以給出2,6-雙(1-乙氧基乙氧基)苯甲醛。與先前報導的使用EOE保護基團的程序相比，優點係HCl淬滅的溶液可以直接用於去保護步驟中，並且2,6-雙(1-乙氧基乙氧基)苯甲醛不需要分離為純淨油狀物。

步驟3：

用水性HCl(6M, 大約95.9 kg)將淬滅的溶液的pH調節至 < 1 ，並且將該反應混合物在環境溫度下攪拌16 h。反應完成後，分離有機相，並且添加279.7 kg的甲基第三丁基醚。將有機相用水性1N HCl(299 kg)洗滌一次，用水性12.5% NaCl(205.8 kg)洗滌一次，並且用189 kg的水洗滌一次，並且然後濃縮至大約69 L的體積。向漿液中添加164 kg的乙腈，並且將該溶液在真空中在 $T < 45^{\circ}\text{C}$ 下濃縮至大約69 L的終體積。加熱漿液以使固體再溶解。將該溶液在 60°C - 65°C 下接種以引發產物結晶，並經8 hr緩慢冷卻至室溫。將漿液冷卻至 -20°C 至 -15°C ，並在該溫度下攪動1-2 h。藉由過濾分離產物，並用DCM(50.3 kg, 預冷至 -20°C 至 -15°C)洗滌，並在氮氣流下乾燥，以產出呈黃色固體的2,6-二羥基苯甲醛。產量：37.8 kg(0.27 kmol, 65.4%產率)。從去保護到結晶的所述簡略方法(telescoped approach)增加了產物的生產量和完整性。

實例2

3-(氯甲基)-2-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶二鹽酸鹽之合成



步驟1：

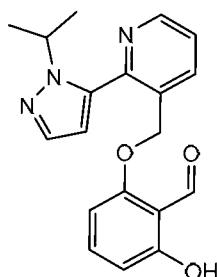
用氮氣吹掃適當尺寸的燒瓶，並填充(2-氯吡啶-3-基)甲醇(1.0當量)、碳酸氫鈉(3.0當量)、[1,1'-雙(二苯基-膦基)-二茂鐵]二氯鈣(5 mol%)、1-異丙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡啶(1.2當量)以及2-MeTHF(17.4體積)和去離子水(5.2體積)的混合物。將所得溶液加熱至70°C到75°C，並藉由HPLC監測轉化率。一旦反應完成，將該反應混合物冷卻至室溫，用去離子水稀釋並分離各相。將有機層用2N HCl(10體積)萃取並分離各相。將水相用MTBE洗滌。用6N NaOH將水相的pH調節至8-9。將產物萃取到EtOAc中，用Darco G-60處理30至60 min，經MgSO₄乾燥，通過Celite®過濾，並濃縮，以給出呈棕色油狀物的(2-(1-異丙基-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基)甲醇。

步驟2：

用(2-(1-異丙基-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基)甲醇鹽酸鹽(1當量)和純化水填充適當裝備的反應器。緩慢添加水性碳酸氫鈉溶液(8% NaHCO₃)以保持溶液溫度在17°C至25°C之間。添加完成後，將該反應混合物在17°C至25°C下攪拌並添加二氯甲烷，並且分離有機層。然後將DCM溶液在大氣條件下在約40°C下蒸餾並且減小體積。將DCM添加至反應器中，並且將反應器的內容物在20°C至30°C下攪拌直到形成澄清溶液。將反應器的內容物冷卻至0°C至5°C，並將亞硫醯氯緩慢填充到反應器中以保持 ≤ 5°C的溫度。將該反應溶液在17°C至25°C下攪拌。當反應完成時，將HCl(g)在1,4-二噁烷(大約4 N，0.8當量)中的溶液緩慢填充到反應器中以保持溶液溫度在17°C和25°C之間。將產物3-(氯甲基)-2-(1-異丙基-1H-吡啶-5-基)吡啶二鹽酸鹽過濾，用二氯甲烷洗滌並乾燥。

實例3

2-羥基-6-((2-(1-異丙基-1H-吡啶-5-基)-吡啶-3-基)甲氧基)苯甲醛形式I之合成



(I)

用3-(氯甲基)-2-(1-異丙基-1H-吡啶-5-基)吡啶二鹽酸鹽(1當量)、碘化鈉(0.05當量)、碳酸氫鈉(4當量)、1-甲基-2-吡咯啉酮(NMP)和2,6-二羥基-苯甲醛(1至1.05當量)填充適當裝備的反應器。將該反應混合物緩慢加熱至40°C到50°C並攪拌直到反應完成。然後添加水，並且將該反應混合物冷卻並保持在17°C至25°C。當水添加完成時，將該反應混合物在17°C至25°C下攪拌並緩慢冷卻至0°C到5°C，並藉由過濾收集所得固體。將固體用0°C至5°C 2:1水/NMP溶液洗滌，然後用0°C至5°C的水洗滌。將固體過濾並乾燥，以給出呈形式I的2-羥基-6-((2-(1-異丙基-1H-吡啶-5-基)-吡啶-3-基)甲氧基)苯甲醛，或呈形式I和NMP溶劑化物的2-羥基-6-((2-(1-異丙基-1H-吡啶-5-基)-吡啶-3-基)甲氧基)苯甲醛的混合物。

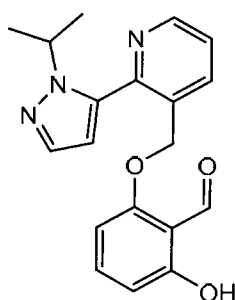
可替代的合成：

用3-(氯甲基)-2-(1-異丙基-1H-吡啶-5-基)吡啶二鹽酸鹽(1當量)、碘化鈉(0.05當量)、碳酸氫鈉(3至4當量)、1-甲基-2-吡咯啉酮(7當量，NMP)和2,6-二羥基苯甲醛(1.05當量)填充適當裝備的反應器。將該反應混合物加熱至40°C到50°C並攪拌直到反應完成。然後添加水(5當量)，同時保持反應器的內容物在40°C至46°C，並將所得澄清溶液用2-羥基-6-((2-

(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)-吡啶-3-基)甲氧基)苯甲醛形式I接種。添加另外的水(5當量)，同時保持反應器的內容物在40°C至50°C，將反應器內容物冷卻至15°C至25°C，並將反應器內容物在15°C至25°C下攪拌至少1小時。收集固體，用1 : 2 NMP : 水洗滌兩次並用水洗滌兩次，並乾燥，以產出2-羥基-6-((2-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)-吡啶-3-基)甲氧基)苯甲醛形式I，沒有呈NMP溶劑化物的2-羥基-6-((2-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)-吡啶-3-基)甲氧基)苯甲醛。

實例4

2-羥基-6-((2-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)-吡啶-3-基)甲氧基)-苯甲醛形式II之製備



步驟1：

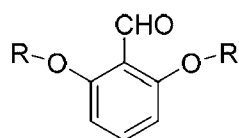
用粗2-羥基-6-((2-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)-吡啶-3-基)甲氧基)苯甲醛(來自以上實例3)和MTBE填充具有惰性氣氛的適當裝備的反應器，並將內容物在17°C至25°C下攪拌直至達到溶解。將該反應溶液通過0.45微米過濾器，並在約50°C下使用真空蒸餾減少MTBE溶劑體積。將濃縮溶液加熱至55°C至60°C以溶解任何結晶產物。當獲得澄清溶液時，將溶液冷卻至50°C至55°C並添加正庚烷。填充在正庚烷漿液中的2-羥基-6-((2-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)-吡啶-3-基)甲氧基)苯甲醛(例如形式II)晶種，並將該溶液在50°C至55°C下攪拌。將該溶液冷卻至45°C至50°C，並將正庚烷緩

慢添加至反應器中，同時保持45°C至50°C的反應溶液溫度。將該反應溶液在45°C至50°C下攪拌，並且然後緩慢冷卻至17°C到25°C。取樣品用於FTIR分析，並且當FTIR分析證實2-羥基-6-((2-(1-異丙基-1H-吡啶-5-基)-吡啶-3-基)甲氧基)-苯甲醛(形式II)時，結晶被認為係完全的。然後將反應器的內容物冷卻至0°C至5°C，並且分離固體並用冷的正庚烷洗滌並乾燥。

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種製備具有化學式(2)之化合物之方法，

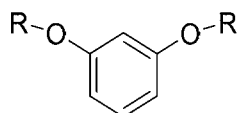


(2)

其中R各自係-CH(CH₂R¹)OR²；且

其中R¹各自獨立地係氫或烷基，且R²各自獨立地係烷基；

包含用甲醯化劑處理具有化學式(4)之化合物



(4)

以提供該具有化學式(2)之化合物。

【第2項】

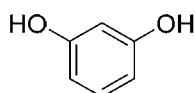
如請求項1之方法，其中該甲醯化劑係正丁基鋰(n-BuLi)及二甲基甲醯胺(DMF)。

【第3項】

如請求項1之方法，其中該甲醯化劑係n-甲醯基嗎啉。

【第4項】

如請求項1之方法，進一步包括在弱酸存在下，將化合物(5)：



(5)

與具有化學式CHR¹=CHOR²的乙烯基醚進行反應，以提供該具有化

學式(4)之化合物；

其中該具有化學式(4)之化合物經使用該甲醯化劑原位處理以提供該具有化學式(2)之化合物。

【第5項】

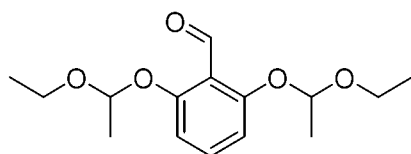
如請求項4之方法，其中該甲醯化劑係正丁基鋰及二甲基甲醯胺。

【第6項】

如請求項4之方法，其中該甲醯化劑係n-甲醯基嗎啉。

【第7項】

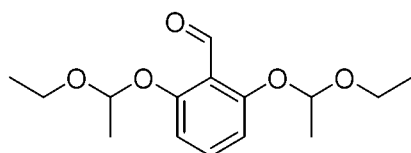
一種具有化學式(2a)之化合物：



(2a)。

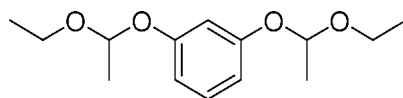
【第8項】

一種製備具有化學式(2a)之化合物之方法，



(2a)

包含用甲醯化劑處理具有化學式(4a)之化合物



(4a)

以提供該具有化學式(2a)之化合物。

【第9項】

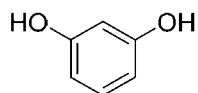
如請求項8之方法，其中該甲醯化劑係正丁基鋰及二甲基甲醯胺。

【第10項】

如請求項8之方法，其中該甲醯化劑係n-甲醯基嗎啉。

【第11項】

如請求項8之方法，進一步包括在弱酸存在下，將化合物(5)：



(5)

與乙基乙烯基醚進行反應，以提供該具有化學式(4a)之化合物；

其中該具有化學式(4a)之化合物經使用該甲醯化劑原位處理以提供該具有化學式(2a)之化合物。

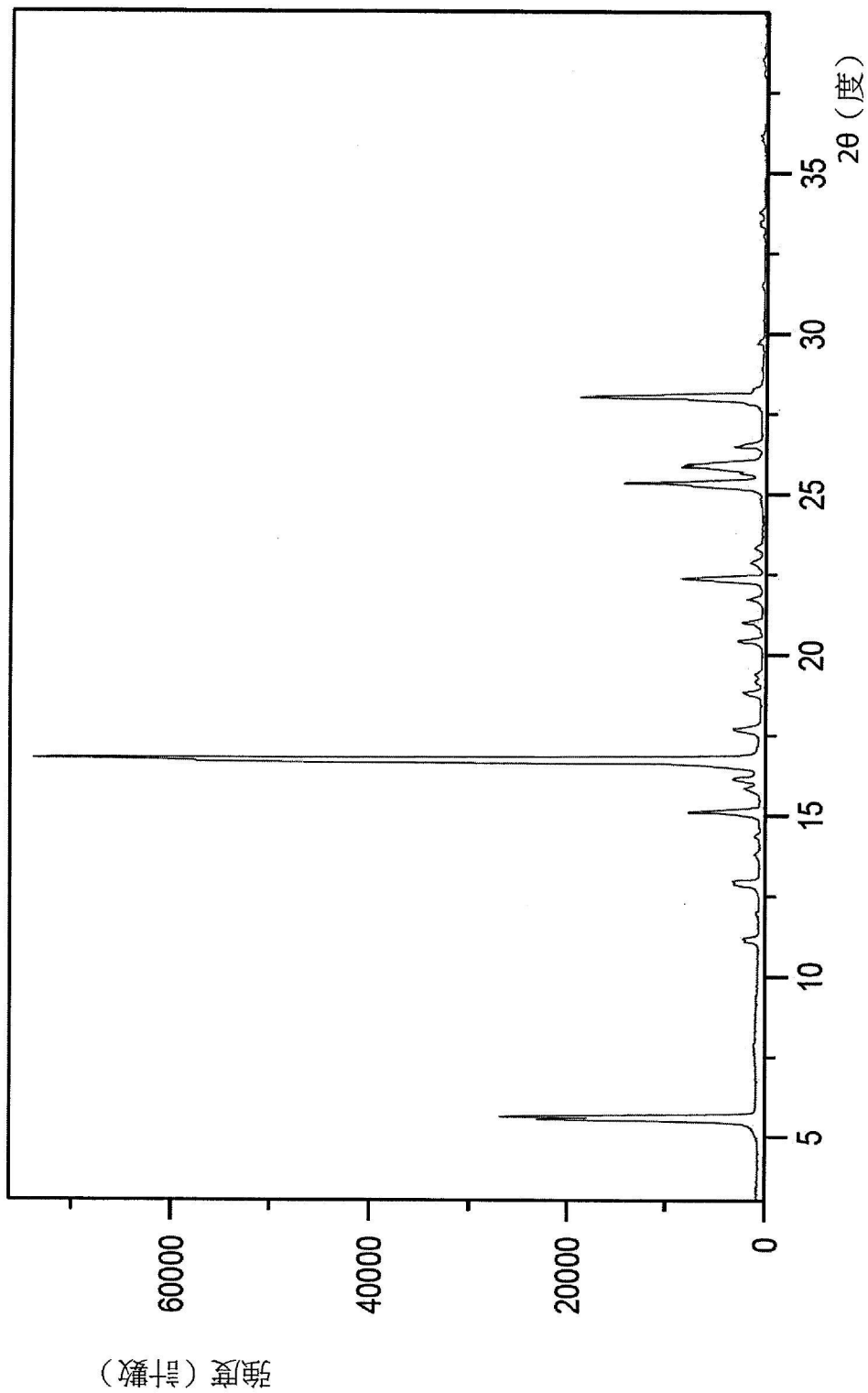
【第12項】

如請求項11之方法，其中該甲醯化劑係正丁基鋰及二甲基甲醯胺。

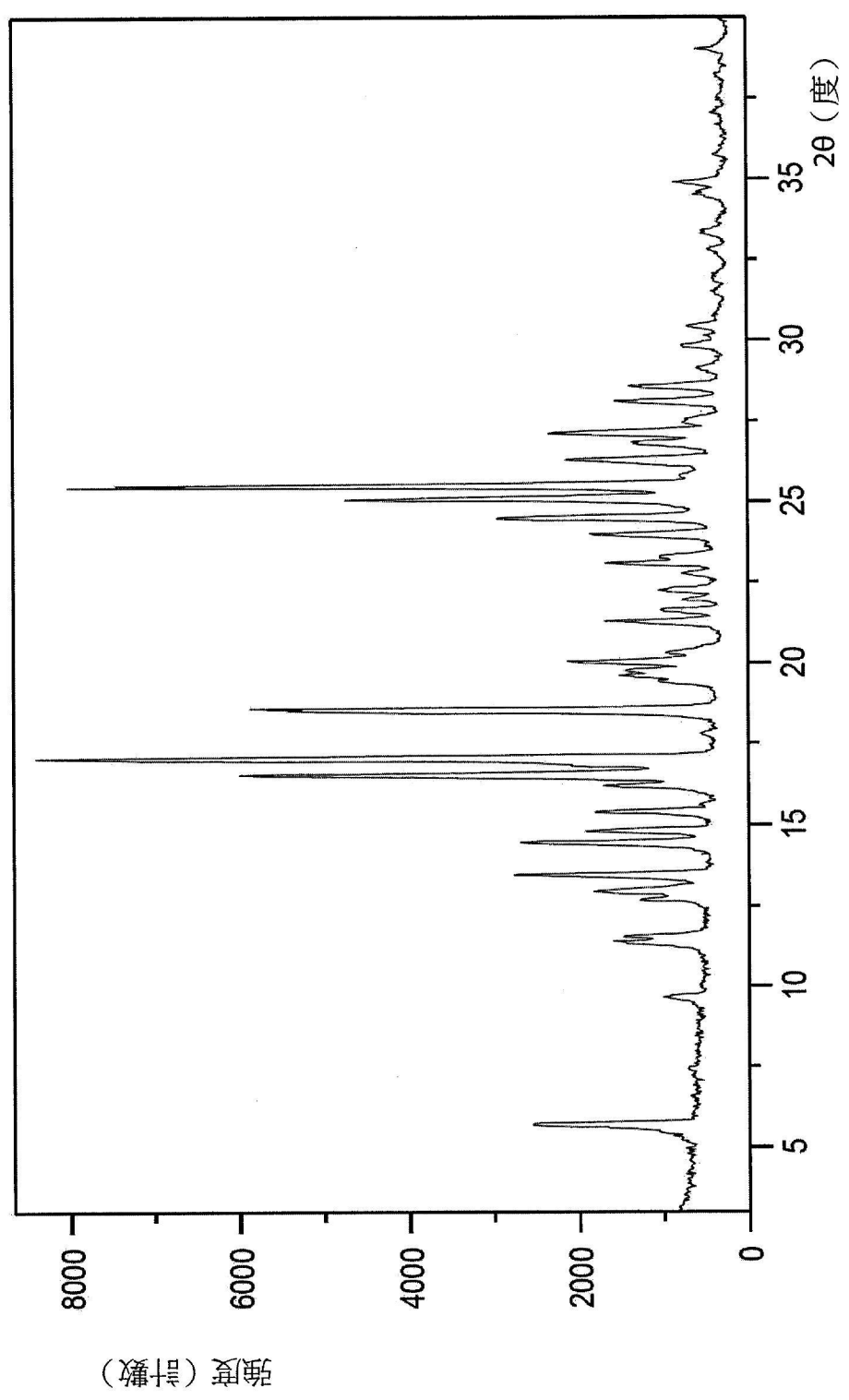
【第13項】

如請求項11之方法，其中該甲醯化劑係n-甲醯基嗎啉。

【發明圖式】



【圖1】



【圖2】