



(12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 34653 B1** (51) Cl. internationale : **C07D 401/12; A61K 31/519; A61P 35/00**
- (43) Date de publication : **02.11.2013**

-
- (21) N° Dépôt : **35884**
- (22) Date de Dépôt : **07.05.2013**
- (30) Données de Priorité : **10.11.2010 US 61/412,064**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/US2011/059890 09.11.2011**
- (71) Demandeur(s) :
- **NOVARTIS AG, Lichtstrasse 35 CH-4056 Basel (CH)**
 - **ASTEX THERAPEUTICS LTD, 436 Cambridge Science Park, Milton Road Cambridge Cambridgeshire CB4-0QA (GB)**
- (72) Inventeur(s) : **CALIENNI, John Vincent ; CHEN, Guang-Pei ; GONG, Baoqing ; KAPA, Prasad Koteswara ; SAXENA, Vishal**
- (74) Mandataire : **SABA & CO**

-
- (54) Titre : **SELS DU DIMETHYLAMIDE DE L'ACIDE 7-CYCLOPENTYL-2-(5-PIPERAZIN-1- YLPYRIDIN-2-YLAMINO)-7H-PYRROLO[2,3-D]PYRIMIDINE-6-CARBOXYLIQUE ET LEURS PROCEDES DE FABRICATION**
- (57) Abrégé : CETTE INVENTION CONCERNE : (1) UN PROCÉDÉ DE FABRICATION DU DIMÉTHYLAMIDE DE L'ACIDE 7-CYCLOPENTYL-2-(5-PIPÉRAZIN-1-YLPYRIDIN-2-YLAMINO)-7H-PYRROLO[2,3-D]PYRIMIDINE-6-CARBOXYLIQUE ET DE SELS DE CELUI-CI ; (2) UN OU PLUSIEURS NOUVEAUX SELS DU DIMÉTHYLAMIDE DE L'ACIDE 7-CYCLOPENTYL-2-(5-PIPÉRAZIN-1-YLPYRIDIN-2-YLAMINO)-7H-PYRROLO[2,3-D]PYRIMIDINE-6-CARBOXYLIQUE ; (3) DES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES COMPORTANT, AINSI QUE (4) DES MÉTHODES DE TRAITEMENT LES UTILISANT.

ABREGE

Cette invention concerne (1) un procédé de fabrication du diméthylamide d'acide 7-cyclopentyl-2-(5-pipérazin-1-yl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-6-carboxylique et de ses sels; (2) de nouveau(x) sel(s) du diméthylamide d'acide 7-cyclopentyl-2-(5-pipérazin-1-yl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-6-carboxylique; (3) des compositions pharmaceutiques les comprenant; et (4) des procédés de traitement les utilisant.

02 NOV 2013

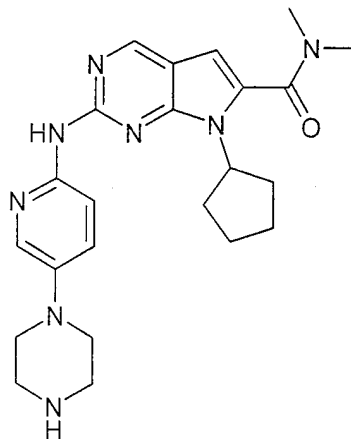
5

Domaine de l'invention

Cette invention concerne (1) un procédé de fabrication du diméthylamide d'acide 7-cyclopentyl-2-(5-pipérazin-1-yl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-6-carboxylique et d'un ou plusieurs de ses sels; (2) de nouveau(x) sel(s) du diméthylamide d'acide 7-cyclopentyl-2-(5-pipérazin-1-yl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-6-carboxylique; (3) des compositions pharmaceutiques les comprenant; et (4) des procédés de traitement les utilisant.

Art antérieur connexe

15 Le composé diméthylamide d'acide 7-cyclopentyl-2-(5-pipérazin-1-yl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-6-carboxylique de Formule (I)



(I)

et sa synthèse sont spécifiquement décrits dans le document WO 2010/020675 A1, Exemple 74. Le document WO 2010/020675 décrit que le composé de Formule (I) a des propriétés pharmacologiques intéressantes et peut être utilisé, par exemple, (1) comme inhibiteurs des kinases cycline-dépendantes, (en particulier, les kinases cycline-dépendantes choisies parmi CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6 et CDK9); et (2) comme modulateurs et/ou inhibiteurs de glycogène synthase kinase-3 (GSK-3).

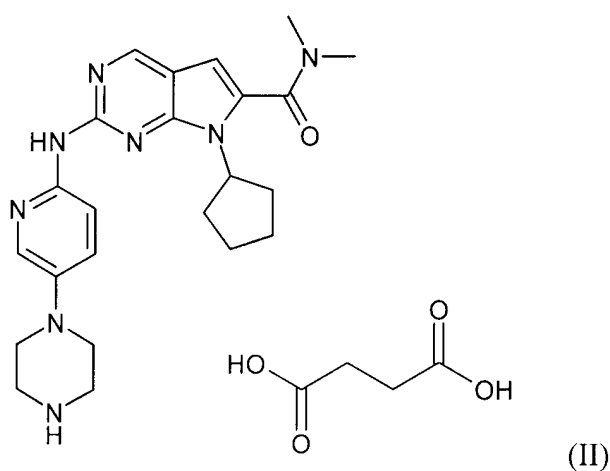
/

Le document WO 2010/020675 ne décrit pas ni ne suggère le sel succinate de diméthylamide d'acide 7-cyclopentyl-2-(5-pipérazin-1-yl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-6-carboxylique.

Résumé de l'Invention

- 5 La présente invention se rapporte au sel succinate de diméthylamide d'acide 7-cyclopentyl-2-(5-pipérazin-1-yl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-6-carboxylique.

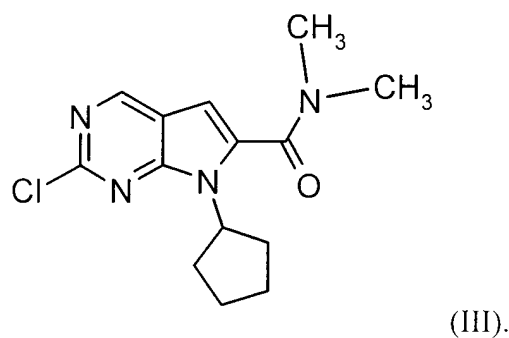
Le sel succinate est décrit par la Formule (II):



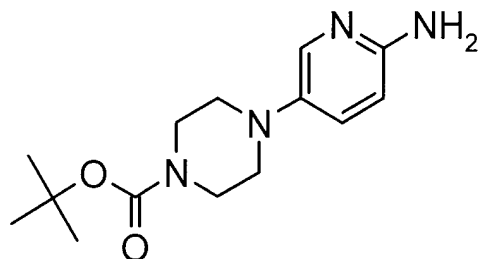
- 10 La présente invention concerne également un procédé de préparation du composé de Formule (II).

La présente invention se rapporte en outre à un procédé de préparation du composé de Formule (I).

- 15 La présente invention se rapporte encore en outre à un procédé de préparation du composé de Formule (III):



La présente invention se rapporte en outre aussi à un procédé de préparation du composé de Formule (IV):



(IV).

La présente invention se rapporte en outre à des compositions pharmaceutiques comprenant le sel de Formule (II) et au moins un support, diluant, véhicule ou excipient acceptable sur le plan pharmaceutique.

La présente invention se rapporte également à un procédé de traitement d'une maladie qui répond à une inhibition de kinases cycline-dépendantes (en particulier, les kinases cycline-dépendantes choisies parmi CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6 et CDK9), comprenant l'étape d'administration à un sujet qui a besoin d'un tel traitement, d'une quantité thérapeutiquement efficace du composé de Formule (II).

Brève description des dessins

La Figure 1 montre la courbe d'isotherme de la Sorption de Vapeur Dynamique (SVD) du Composé de Formule (II) (Cycle d'Humidité Relative (HR) de 0-90-0%).

La Figure 2 montre la Diffraction des Rayons X de Poudre (DRXP) après la SVD du Composé de Formule (II) (Cycle de HR de 0-90-0%).

La Figure 3 montre une calorimétrie par analyse différentielle (DSC) du Composé de Formule (II) après la SVD (Cycle de HR de 0-90-0%).

La Figure 4 montre l'Analyse Thermogravimétrique (TGA) du Composé de Formule (II) après la SVD (Cycle de HR de 0-90-0%).

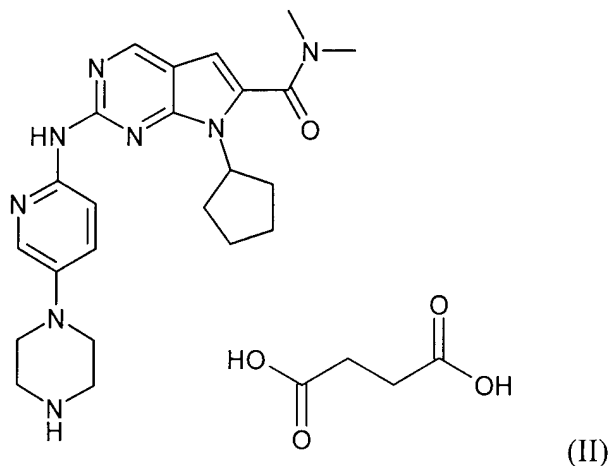
La Figure 5 montre la courbe d'isotherme de la SVD du Composé de Formule (II) (Cycle de HR de 0-80-0%).

La Figure 6 montre la DRXP après la SVD du Composé de Formule (II) (Cycle de HR de 0-80-0%).

Description détaillée de l'invention

La présente invention se rapporte au sel succinate de diméthylamide d'acide 7-cyclopentyl-2-(5-pipérazin-1-yl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo-[2,3-d]pyrimidine-6-carboxylique.

Le sel succinate est décrit par la Formule (II) :



Le sel succinate de diméthylamide d'acide 7-cyclopentyl-2-(5-
 5 pipérazin-1-yl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-6-
 carboxylique peut être soit sous forme non hydratée, soit sous forme
 hydratée, soit leurs mélanges.

Dans l'un des modes de réalisation, le sel succinate est à plus de
 99,9% sous la forme non hydratée.

10 Dans l'un des modes de réalisation, le sel succinate est à plus de 99%
 sous la forme non hydratée.

Dans l'un des modes de réalisation, le sel succinate est à plus de 97%
 sous la forme non hydratée.

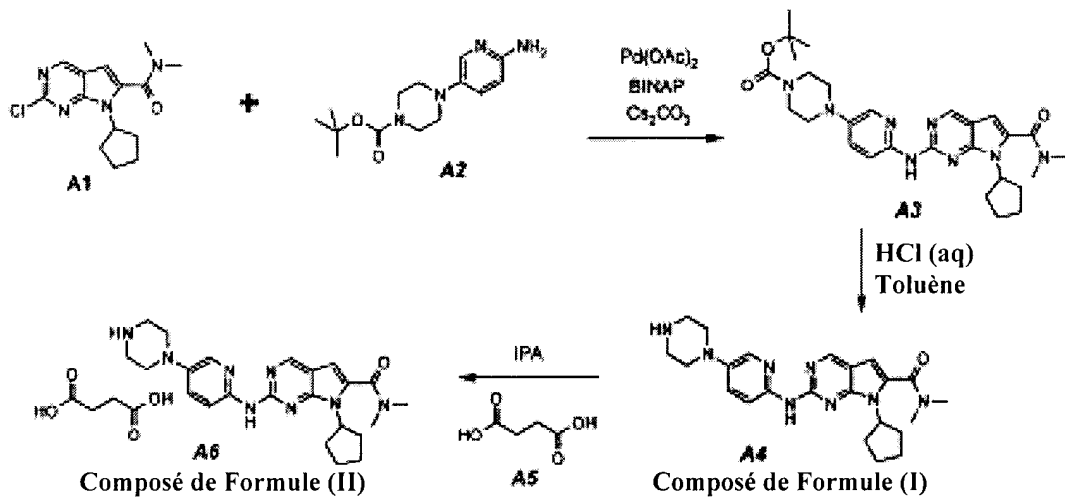
15 Dans l'un des modes de réalisation, le sel succinate est à plus de 95%
 sous la forme non hydratée.

Dans l'un des modes de réalisation, le sel succinate est à plus de 90%
 sous la forme non hydratée.

20 La forme non hydratée du sel succinate de diméthylamide d'acide 7-
 cyclopentyl-2-(5-pipérazin-1-yl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-
 d]pyrimidine-6-carboxylique a une bonne stabilité, n'est pas hygroscopique
 et a une bonne solubilité.

La présente invention se rapporte également à un procédé de
 préparation du Composé de formule (I) et du Composé de Formule (II).

Schéma du procédé de fabrication du Composé de formule (I) et du Composé de Formule (II)

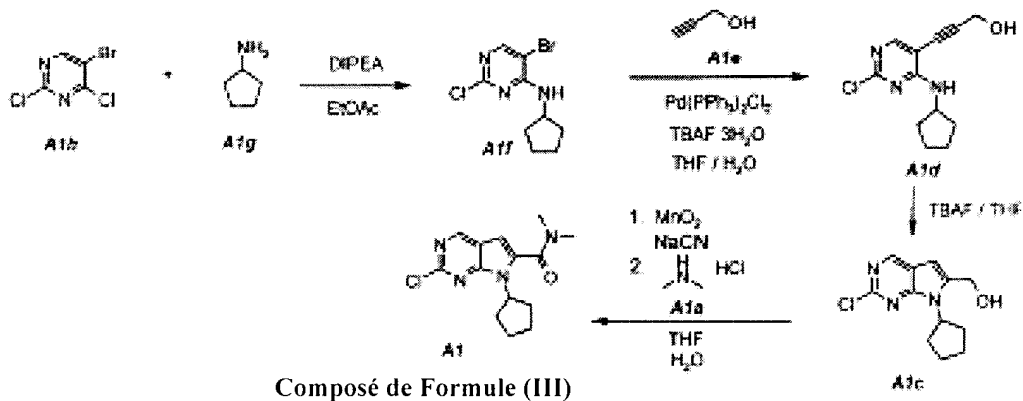


5

La présente invention se rapporte en outre à un procédé de préparation du Composé de Formule (III) :

Schéma du procédé de fabrication du Composé de Formule (III)

10

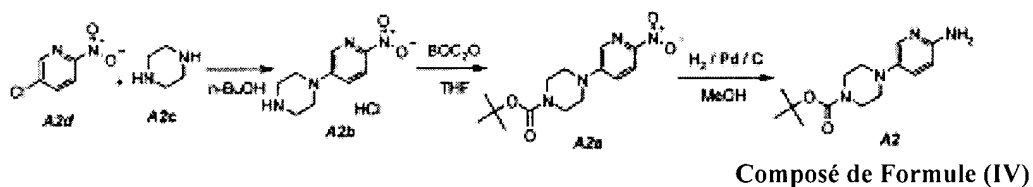


15

Comparé à la précédente méthode de fabrication du Composé de Formule (III), le présent procédé améliorerait le rendement global du Composé de Formule (III) (c'est-à-dire, A1) de 4% à 30%. De plus, les cinq étapes de purification sur colonne requises par la précédente méthode ne sont pas nécessaires dans ce procédé amélioré.

La présente invention se rapporte aussi en outre à un procédé de préparation du composé de Formule (IV) :

Schéma du procédé de fabrication du Composé de Formule (IV)



5 Dans la présente synthèse du Composé de Formule (IV) (c'est-à-dire, A2), un procédé facile est mis au point pour remplacer le chlorure dans A2d par A2c en utilisant du *n*-butanol comme solvant. Ce procédé augmente le rendement et évite la purification chromatographique du Composé de Formule (IV) pour les procédés ultérieurs.

10 En résumé, un procédé réalisable à grande échelle, plus sûr, plus simple, à rendement élevé et plus rentable pour la fabrication des substances de départ A1 (Composé de Formule (III)), A2 (Composé de Formule (IV)), de la base libre A4 (Composé de Formule (I)), et du sel succinate A6 (Composé de Formule (II)) est mis au point. Comparé aux
15 procédés de synthèse précédents, le mode opératoire global raccourcissait les étapes de synthèse et augmentait le rendement global de 0,9% à 12%.

La présente invention se rapporte en outre à des compositions pharmaceutiques comprenant le sel de Formule (II) et au moins un support, diluant, véhicule ou excipient acceptable sur le plan pharmaceutique.

20 La présente invention se rapporte également à un procédé de traitement d'une maladie qui répond à une inhibition de kinases cycline-dépendantes (en particulier, les kinases cycline-dépendantes choisies parmi CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6 et CDK9), comprenant l'étape
25 d'administration à un sujet qui a besoin d'un tel traitement d'une quantité thérapeutiquement efficace du composé de Formule (II).

30 Une telle maladie qui répond à une inhibition des kinases cycline-dépendantes englobe, mais sans limitation, le cancer du sein, le cancer génito-urinaire, le cancer du poumon, le cancer gastro-intestinal, le cancer épidermoïde, le mélanome, le cancer des ovaires, le cancer du pancréas, le neuroblastome, le cancer de la tête et/ou du cou ou le cancer de la vessie, ou au sens plus large, le cancer rénal, cérébral ou gastrique; les leucémies, les hyperplasies, le cancer de l'estomac, le cancer du côlon, le cancer du

larynx, le cancer du système lymphatique, le cancer du tractus génito-urinaire, le cancer de l'os, le cancer de la prostate, le cancer pulmonaire à petites cellules, le cancer de type gliome, le cancer colorectal, le cancer du rein, le cancer de l'épiderme, le cancer du foie, le cancer de l'œsophage, le cancer hématopoïétique, le lymphome, le myélome, le cancer folliculaire thyroïdien; une tumeur d'origine mésenchymateuse, par exemple, le fibrosarcome ou le rhabdomyosarcome; une tumeur du système nerveux central ou périphérique, par exemple, l'astrocytome, le neuroblastome, le gliome ou le schwannome; le mélanome; le séminome; le tératocarcinome; l'ostéosarcome; xeroderma pigmentosum; le kératocanthome; le cancer folliculaire thyroïdien; le sarcome de Kaposi, la leucémie lymphocytaire chronique, le lymphome à cellules du manteau, le lymphome diffus à grandes cellules B.

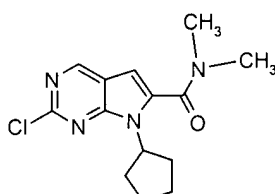
Une "quantité thérapeutiquement efficace" entend signifier la quantité du sel de l'invention qui, une fois administrée à un sujet qui en a besoin, est suffisante pour le traitement de conditions pathologiques soulagées par l'inhibition de l'activité des kinases cycline-dépendantes. La quantité d'un composé donné de l'invention qui sera thérapeutiquement efficace variera en fonction de facteurs tels que la condition pathologique et sa sévérité, l'identité du sujet qui en a besoin, etc., laquelle quantité peut être déterminée de façon routinière par l'homme du métier.

Ledit "au moins un support, diluant, véhicule ou excipient acceptable sur le plan pharmaceutique" peut être facilement choisi par l'homme du métier et sera déterminé par le mode d'administration souhaité. Parmi les exemples illustratifs de modes d'administration appropriés, on peut citer l'administration orale, nasale, parentérale, topique, transdermique et rectale. Les compositions pharmaceutiques de cette invention peuvent prendre n'importe quelle forme pharmaceutique pouvant être reconnue par l'homme du métier comme étant appropriée. Les formes pharmaceutiques appropriées englobent les formulations solides, semi-solides, liquides ou lyophilisées, telles que les comprimés, les poudres, les gélules, les suppositoires, les suspensions, les liposomes et les aérosols.

Les modes de réalisation spécifiques de l'invention seront maintenant démontrés par référence aux exemples suivants. Il est entendu que ces exemples sont décrits uniquement à titre d'illustration de l'invention et ne

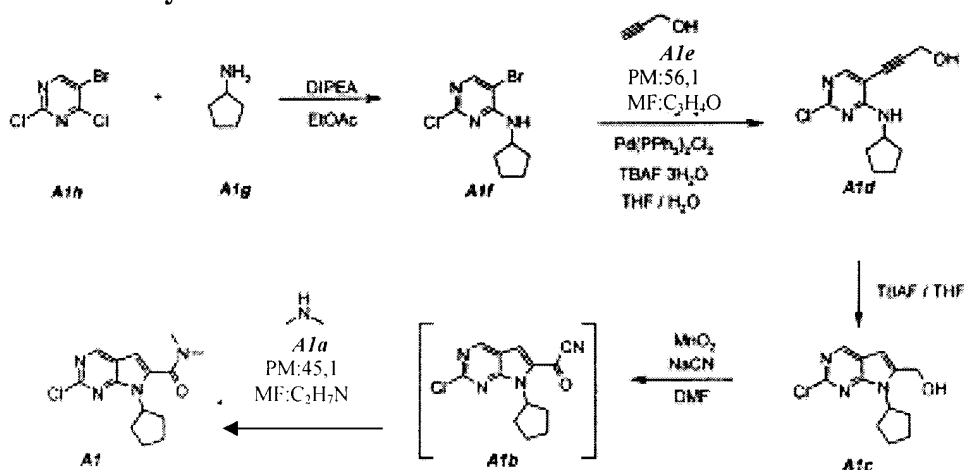
doivent pas être considérés en aucune manière comme limitant le cadre de la présente invention.

Exemple 1 Préparation du Composé A1 (c'est-à-dire, le Composé de Formule (III)):



5 Le Composé A1 (c'est-à-dire, le Composé de Formule (III), 2-chloro-7-cyclopentyl-N,N-diméthyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-6-carboxamide) est préparé selon the le Schéma de Synthèse ci-dessous.

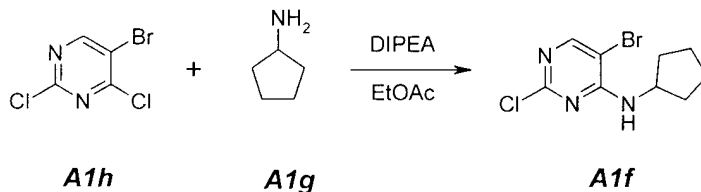
Schéma de synthèse



10

Détails concernant chacune des étapes sont fournis ci-dessous dans les Etapes 1.1-1.4. L'étape 1.5 est une étape de purification optionnelle.

1.1 5-Bromo-2-chloro-N-cyclopentylpyrimidin-4-amine (A1f):

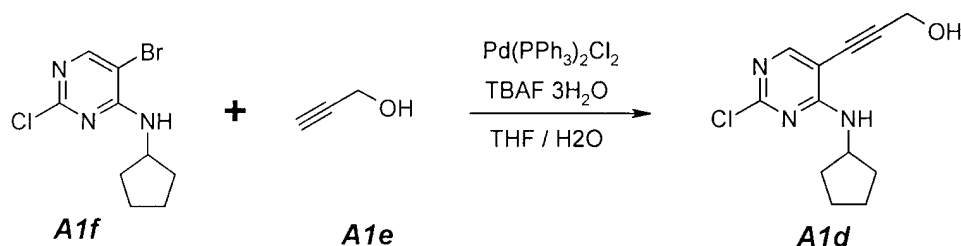


15

On introduit 250 g (1,097 mol, 140,4 mL, 1,0 éq.) de 5-bromo-2,4-dichloropyrimidine (A1h) et 1127 g (1250 mL) d'acétate d'éthyle dans un

ballon à 4 cols à fond rond de 5 L, convenablement équipé, rincé à l'azote. On agite le contenu à 20°C et on ajoute 283,5 g (2,194 mol, 382,0 mL, 2,0 éq.) de *N,N*-diisopropyléthylamine. On ajoute une solution de 102,8 g (1,207 mol, 119 mL, 1,1 éq.) de cyclopentylamine (A1g) dissoute dans
 5 1127 g (1250 mL) d'acétate d'éthyle en l'espace de 60 min. On observe une réaction exothermique à une température de 18°C à 36°C. La solution est chauffée à 40°C. Cette température est maintenue pendant au moins 6 h ou jusqu'à ce que toute la substance de départ A1h soit consommée comme le détermine l'analyse par CLHP. On refroidit la suspension résultante à 25°C
 10 et on ajoute 500 g (500 mL) d'eau. On agite le contenu pendant 15 min et on laisse les phases se séparer. La phase inférieure (aqueuse) est éliminée et la phase organique est lavée une fois de plus avec 500 g (500 mL) d'eau. On agite l'échantillon pendant 15 min et on laisse les phases se séparer. On élimine la phase inférieure (aqueuse). La phase organique est concentrée
 15 (pression atmosphérique) à un volume de 1500 mL (temp. de lot = 82°C). On ajoute 684 g (1 L) d'heptane et on reprend la concentration à un volume de 1500 mL (temp. de lot = 85°C). On ajoute à nouveau 684 g (1 L) d'heptane et on reprend la concentration à un volume de 1500 mL (temp. de lot = 96°C). L'échantillon est refroidi à 50°C etensemencé. On poursuit le refroidissement à 4°C et on maintient la température à 4°C pendant 1 h. Les solides sont filtrés et le gâteau de filtration est lavé une fois avec 137 g (200 mL) d'heptane froid (4°C). Les solides sont séchés à 50°C pendant 16 h pour donner 259,0 g (88,0%, corrigés) de Composé A1f sous forme d'un solide blanc cristallin, point de fusion = 95 - 96°C.

25 **1.2 3-[2-Chloro-4-(cyclopentylamino)pyrimidin-5-yl]prop-2-yn-1-ol (A1d)**

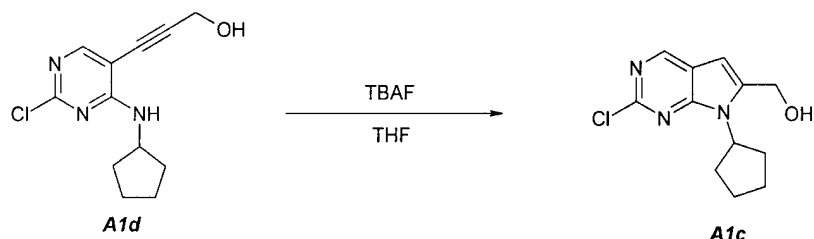


On introduit 200 g (0,723 mol, 1,0 éq.) de 5-bromo-2-chloro-*N*-cyclopentylpyrimidin-4-amine (A1f) et 2303 g (2600 mL) de tétrahydrofurane dans un ballon à 4 cols à fond rond de 5 L,
 30

convenablement équipé, rincé à l'azote. On agite le mélange, on le chauffe au reflux (67°C) et on recueille 200 mL de distillat. On refroidit l'échantillon à 25°C et on ajoute 52,7 g (0,940 mol, 55,6 mL, 1,3 éq.) d'alcool propargylique (A1e), 570,3 g (1,808 mol, 2,5 éq) de fluorure de tétrabutylammonium trihydraté et 25,4 g (0,036 mol, 0,05 éq.) de dichlorure de bis(triphénylphosphine)palladium (II). L'échantillon est agité, chauffé au reflux (67°C) et maintenu à cette température pendant 2 h ou jusqu'à ce qu'il ne reste que 5-7% de la substance de départ A1f comme le détermine l'analyse par CLHP. L'échantillon est refroidi à 25°C et concentré sous pression réduite (100 mbar, température interne maximale de 30°C) à un volume de 1150 mL pour éliminer le tétrahydrofuranne. On introduit 541 g (600 mL) d'acétate d'éthyle. L'échantillon est à nouveau concentré sous pression réduite (100 mbar, température interne maximale de 30°C) à un volume de 1150 mL pour éliminer le tétrahydrofuranne résiduel. On ajoute 2706 g (3000 mL) d'acétate d'éthyle et une solution de 63 g de bicarbonate de sodium dissous dans 1500 g (1500 mL) d'eau. On agite l'échantillon à 25°C pendant 10 min et on sépare les phases. La phase organique (supérieure) est lavée une fois avec 1500 g (1500 mL) d'eau. On agite l'échantillon pendant 10 min et on sépare les phases. La phase organique (supérieure) est concentrée sous pression réduite (100 mbar, température interne maximale de 30°C) à un volume de 625 mL pour éliminer l'acétate d'éthyle. On ajoute 1582 g (2000 mL) d'acétone au concentré. L'échantillon est agité, chauffé au reflux (58°C) et maintenu à cette température pendant 30 min. On le refroidit ensuite à 40°C et on le clarifie par filtration à travers un coussinet de cellule de filtrage. Le ballon et le gâteau de filtration sont lavés deux fois avec 158 g (200 mL, 2 x 100 mL par lavage) d'acétone. L'échantillon est concentré sous pression réduite (100 mbar, température interne maximale de 30°C) à un volume de 460 mL. On le refroidit ensuite à 4°C et on le maintient à cette température pendant 1 h. On filtre les solides et on lave le gâteau de filtration deux fois avec 158 g (2 x 100 mL) d'acétone froid (4°C). Les solides sont séchés à 50°C pendant 16 h pour obtenir 85,6 g (47,4%, corrigés) de Composé A1d sous forme d'un solide cristallin ocre, point de fusion = 162-163°C.

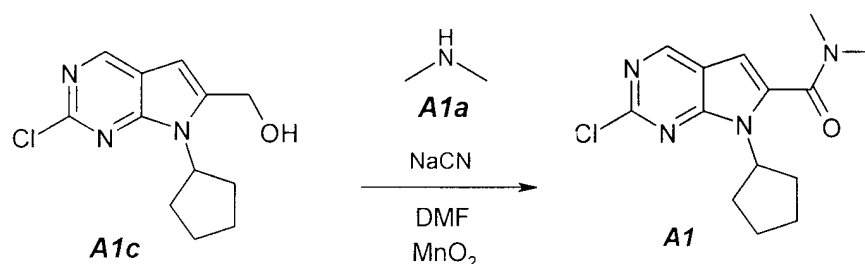


1.3 (2-chloro-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl)-méthanol (A1c)



On introduit dans un ballon à 4 cols à fond rond sec de 5 L, rincé à l'azote, 100 g (Pureté: 98%, 0,389 mol, 1,0 éq.) de 3-(2-chloro-4-(cyclopentylamino)pyrimidin-5-yl)prop-2-yn-1-ol (A1d), 880 g (1000 mL) de tétrahydrofurane exempt de peroxyde et 753 g (856 mL) de fluorure de tétrabutylammonium, solution 1,0M dans le THF. On agite le contenu à 25°C pendant 10 min, puis on chauffe la solution à 60°C. Cette température est maintenue pendant 1,5 h jusqu'à ce que la substance de départ A1d soit $\leq 2,5 \pm 0,5\%$ comme le détermine l'analyse par CLHP. La solution résultante est refroidie en dessous de $30 \pm 3^\circ\text{C}$ et distillée sous pression réduite pour éliminer le THF. On ajoute 79 g (100 mL) de 2-propanol. On agite l'échantillon pendant 15 min et on ajoute ensuite lentement en l'espace de 30 min 1000 g (1000 mL) d'eau. L'échantillon est agité à $20 \pm 3^\circ\text{C}$ pendant 30 min puis filtré. Le gâteau est lavé deux fois avec 200 g (2 x 100 mL) d'eau. Les solides sont séchés à 50°C pendant 16 h pour obtenir le Composé A1c sous forme de solide cristallin ocre, point de fusion = 174-176°C.

20 1.4 2-Chloro-7-cyclopentyl-N,N-diméthyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-6-carboxamide (A1)



On introduit dans un récipient réactionnel sec de 100L en ACE, rincé à l'azote, 97,3 g de cyanure de sodium, 2500 g de (2-chloro-7-cyclopentyl-

7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-6-yl)méthanol A1c, 16 680 g (19,5 L) de diméthylamine A1a (solution 2,0M dans le THF), et 28 320 g (30,0 L) de N,N-diméthylformamide anhydre. Le mélange est agité à $20 \pm 3^\circ\text{C}$ pendant 15 min. On ajoute ensuite 2,06 kg d'oxyde de manganèse(IV). On agite la suspension de couleur sombre pendant 30 min et on ajoute 12,36 kg d'oxyde de manganèse(IV) en trois portions (1^{ère} portion: 2,06 kg; 2^{ème} portion: 4,12 g et 3^{ème} portion: 6,18 kg) toutes les 30 min. Une fois que la dernière portion a été ajoutée, on maintient l'échantillon pendant 1h puis on ajoute 6,18 kg d'oxyde de manganèse(IV). L'échantillon est maintenu pendant 1 h. Le mélange réactionnel est ensuite échantillonné. La réaction est considérée comme complète si la substance de départ A1c est $\leq 1,0 \pm 0,5\%$ comme le détermine l'analyse par CLHP. Le mélange réactionnel est ensuite filtré à travers un tampon de célite pour éliminer l'oxyde de manganèse(IV). Le réacteur et le gâteau de filtration sont rincés avec 23 L d'acétate d'éthyle. Le filtrat et le distillat sont combinés sous pression réduite ($45 \pm 3^\circ\text{C}$, 20 mbar) pour éliminer le THF, la diméthylamine et l'acétate d'éthyle. L'échantillon est en outre distillé sous pression réduite ($70 \pm 5^\circ\text{C}$, 5 mbar) pour éliminer le DMF. Le concentré est dilué avec 35 L d'acétate d'éthyle. La solution de couleur sombre résultante est lavée avec une solution aqueuse de sulfate ferreux (1 kg de $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ dans 14 L d'eau), 15 L d'eau et enfin 15 L d'une solution aqueuse à 10% de NaCl. Les phases sont séparées après chaque lavage. La phase organique est distillée (45°C , 50 mbar) pour une élimination azéotropique de l'eau. Le composé A1 brut résultant (2,788 g d'un résidu semi-solide épais de couleur sombre) peut être utilisé directement dans l'étape suivante.

1.5 Mode opératoire: Isolement de l'A1 pur à partir de l'A1 brut:

L'A1 brut issu de l'étape 1.4 peut être éventuellement purifié par le Procédé 1 ou 2 ci-dessous.

Procédé 1:

10 g de l'A1 brut et 9 mL de 1-propanol sont chauffés doucement jusqu'à l'obtention d'une solution homogène de couleur sombre. On refroidit la solution à $25 \pm 3^\circ\text{C}$ et on ajoute lentement 30 à 40 mL d'hexane. L'échantillon estensemencé et agité jusqu'à ce que l'on observe des cristaux. On ajoute lentement 50 à 60 mL d'hexane supplémentaires. Le volume total d'hexane ajouté est d'environ 90 mL. La suspension est

A

maintenue à $22 \pm 3^\circ\text{C}$ pendant 2 h, puis refroidie à 4°C et maintenue pendant 2 h supplémentaires. On filtre les solides. Le ballon et le gâteau de filtration sont lavés avec de l'hexane selon les besoins. Le gâteau de filtration est séché à 50°C , 50 mbar, pour obtenir 6,35 g d'A1 purifié sous

5 forme d'un solide cristallin de couleur ocre clair. Récupération: 63,5%.

Procédé 2:

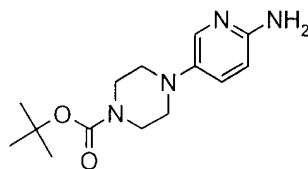
Une solution de 10 g d'A1 brut dans 10 mL d'EtOAc est préparée et chargée sur un lit de gel de silice de 100 g. On élue la colonne avec 300 mL d'EtOAc/hexane (2/8) et on jette l'éluant. On élue ensuite la colonne avec

10 800 mL d'EtOAc/hexane (5/5) et on recueille l'éluant (n°2) pour l'isolement du produit. L'éluant (n°2) est concentré en une huile fluide. On ajoute lentement 100 mL d'hexane et on agite l'échantillon à $22 \pm 3^\circ\text{C}$ pendant 2 h. L'échantillon est refroidi à 4°C et maintenu pendant 2 h supplémentaires. On filtre les solides. Le ballon et le gâteau de filtration sont lavés avec de

15 l'hexane selon les besoins. Le gâteau de filtration est séché à 50°C , 50 mbar, pour obtenir 6,05 g d'A1 purifié sous forme d'un solide cristallin de couleur ocre clair. Récupération: 60,5%.

Exemple 2 Préparation du Composé A2 (c'est-à-dire, le Composé de Formule (IV), 4-(6-aminopyridin-3-yl)pipérazine-1-carboxylate) de *tert*-

20 butyle:

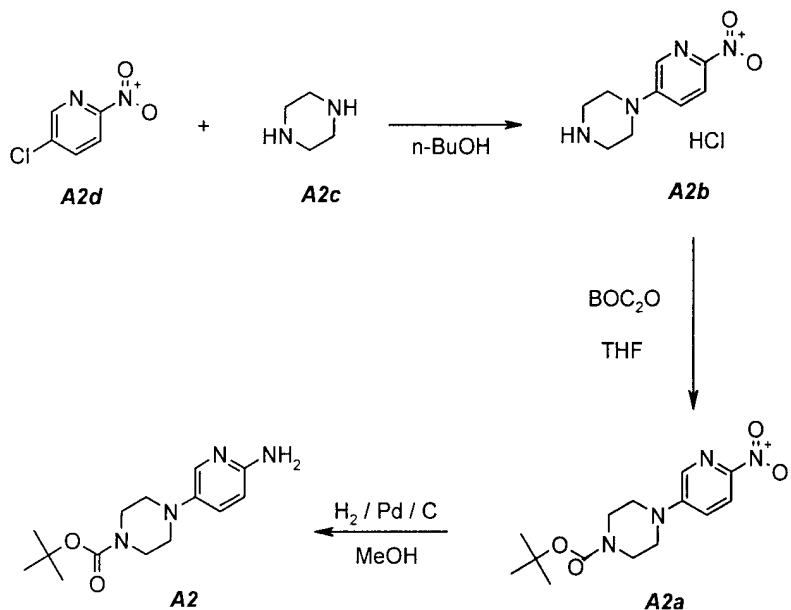


Le Composé A2

(c'est-à-dire, le Composé de

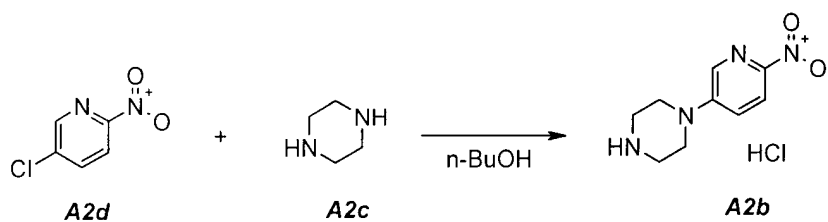
Formule (IV), 4-(6-aminopyridin-3-yl)pipérazine-1-carboxylate) de *tert*-butyle) est préparé selon le Schéma de synthèse ci-dessous.

Schéma de synthèse



Des détails concernant chacune des étapes sont fournis ci-dessous dans les Etapes 2.1-2.4.

2.1 Chlorhydrate de 1-(6-nitropyridin-3-yl)pipérazine (A2b)

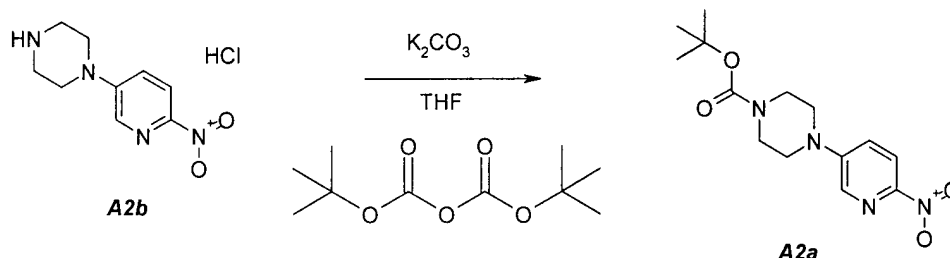


5

On introduit 1392 g (8,78 mol, 1,0 éq.) de 5-chloro-2-nitropyridine (A2d), 1512 g (17,56 mol, 2,0 éq.) de pipérazine (A2c) et 11 340 g (14 000 mL) de n-butanol dans un ballon à 4 cols à fond rond de 22 L, convenablement équipé, rincé à l'azote. La suspension résultante est agitée et chauffée à 95°C. Cette température est maintenue pendant au moins 24 h ou jusqu'à ce que la substance de départ A2d restante soit $\geq 2\%$ (normalisation des surfaces) comme le détermine l'analyse par CLHP. La suspension résultante est refroidie à 25°C pendant 1 h. Les solides sont filtrés à travers un tampon-filtre de polypropylène. Le gâteau de filtration est lavé deux fois avec au total 2267 g (2 x 1300 mL) d'acétate d'isopropyle. Les solides sont séchés à 60°C pendant 16 h pour obtenir 1769 g (82,3%, non corrigés) d'A2b sous forme d'un solide cristallin jaune, point de fusion > 230°C (déc.).

15

2.2 4-(6-nitropyridin-3-yl)pipérazine-1-carboxylate de *tert*-butyle (A2a)

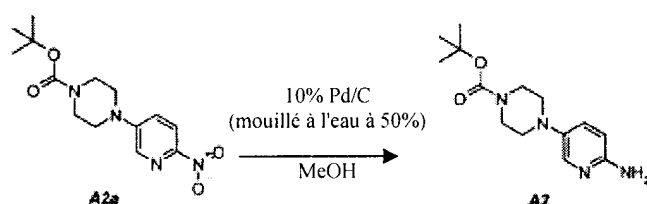


On introduit 589 g (2,41 mol, 1,0 éq.) de chlorhydrate de 1-(6-nitropyridin-3-yl)pipérazine (A2b) dans un ballon à 4 cols à fond rond de 22 L, convenablement équipé, rincé à l'azote. Une solution de 630,5 g (2,89 mol, 1,2 éq.) de dicarbonate de di-*tert*-butyle dans 10 223 g (11 500 mL) de tétrahydrofurane est préparée et introduite dans le ballon. La suspension résultante est agitée et refroidie à $8 \pm 3^\circ\text{C}$. On introduit 499 g (3,61 mol, 1,5 éq.) de carbonate de potassium dans un ballon à 4 cols à fond rond de 5 L, convenablement équipé, rincé à l'azote. On ajoute 3600 g (3600 mL) d'eau dans le ballon de 5 L. Après agitation, on obtient une solution. Cette solution est refroidie à $25 \pm 3^\circ\text{C}$ et transférée dans le mélange réactionnel en l'espace 30 min. Une température de lot $\leq 12 \pm 3^\circ\text{C}$ est maintenue tout au long de l'addition. Le mélange est chauffé à $22 \pm 3^\circ\text{C}$ et maintenu à cette température pendant 1 h supplémentaire ou jusqu'à ce que la substance de départ A2b ne soit plus visible comme le détermine l'analyse par CCM (Chromatographie en Couche Mince). Le mélange à 2 phases est filtré à travers un tampon de Célite de 250 g. Le gâteau de filtration est lavé deux fois avec au total 800 g (2 x 450 mL) de tétrahydrofurane. Le liquide lavage est combiné avec le filtrat. On sépare les phases et on jette la phase aqueuse (inférieure). Le filtrat est concentré sous pression réduite (100 mbar, MAXIMUM interne 40°C) en une pâte épaisse.

Le procédé entier est répété deux fois de plus. Les concentrés issus des trois séries sont combinés dans un ballon à 4 cols à fond rond de 22 L, convenablement équipé, rincé à l'azote. On rajoute aux lots concentrés 4719 g (6900 mL) d'heptane. L'échantillon est agité et concentré sous pression réduite (100 mbar, MAXIMUM interne 40°C) en une pâte épaisse. On rajoute à nouveau 3146 g (4600 mL) d'heptane au lot concentré. La suspension résultante est agitée à $37 \pm 3^\circ\text{C}$ pendant 1 h, refroidie à $22 \pm 3^\circ\text{C}$

et maintenue pendant 15 min. Les solides sont filtrés à travers un tampon-
filtre de polypropylène et lavés deux fois avec 615 g (2 x 450 mL)
d'heptane. Les solides sont séchés à 55°C avec un balayage par un courant
d'azote pendant 16 h pour obtenir 2088 g (93,8%) de Composé A2a sous
5 forme d'un solide cristallin jaune, point de fusion 173-174°C.

2.3 4-(6-aminopyridin-3-yl)pipérazine-1-carboxylate de *tert*-butyle (A2)



10

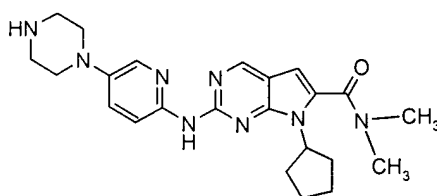
On introduit 68 g (0,22 mol) de 4-(6-nitropyridin-3-yl)pipérazine-1-
carboxylate) de *tert*-butyle (A2a), 6,8 g de palladium à 10% sur charbon, du
catalyseur mouillé à l'eau à 50% et 807 g (1020 mL) de méthanol dans un
flacon de Parr de 2,5 L, à paroi épaisse (supportant des pressions jusqu'à 60
15 psi), rincé à l'azote. Le récipient réactionnel est rendu inerte trois fois avec
de l'azote (environ 30 psi), évacuant à chaque fois l'atmosphère au-dessus
du mélange réactionnel. Le récipient est pressurisé deux fois avec de
l'hydrogène (environ 30 psi), évacuant à chaque fois l'atmosphère au-dessus
du mélange réactionnel. Le récipient réactionnel est pressurisé à 45 psi avec
20 de l'hydrogène. Le moteur de l'agitateur est amorcé. La réaction est
exothermique. On observe une élévation de température de 19 à 54°C en
l'espace de 15 min, après quoi, l'absorption d'hydrogène s'arrête. On laisse
le mélange refroidir à 30°C pendant 1 h, instant auquel l'agitateur est arrêté.
L'atmosphère d'hydrogène est remplacée par de l'azote de la manière décrite
25 ci-dessus (rendre inerte le récipient réactionnel). Le catalyseur est éliminé
par filtration à travers un tampon de cellule de filtrage de 10 g. On répète
encore une fois tout ce processus, on combine les deux filtrats et on les
introduit dans un ballon à 4 cols à fond rond de 3 L propre.

2.4 Isolement du produit

30 Les filtrats issus de l'Etape 2.3 sont agités et concentrés sous pression
réduite (50 mbar, MAXIMUM interne 40°C) en une pâte épaisse. On

rajoute 190 g (250 mL) d'éther de méthyle et de *tert*-butyle au résidu. L'échantillon est de nouveau agité et concentré sous pression réduite (50 mbar, MAXIMUM interne 30°C) en une pâte épaisse. On rajoute 342 g (500 mL) d'heptane au résidu et on agite la suspension résultante pendant
5 15 min à 22 ± 3°C. On filtre les solides et on lave le gâteau de filtration avec 68 g (100 mL) d'heptane. Les solides sont séchés à 50°C pendant 16 h pour obtenir 112,3 g (93,4%) de Composé A2 sous forme de plaques de couleur ocre, point de fusion 124-126°C.

Example 3 Préparation du diméthylamide d'acide 7-cyclopentyl-2-(5-pipérazin-1-yl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-6-carboxylique (c'est-à-dire, le Composé de Formule (I)):
10

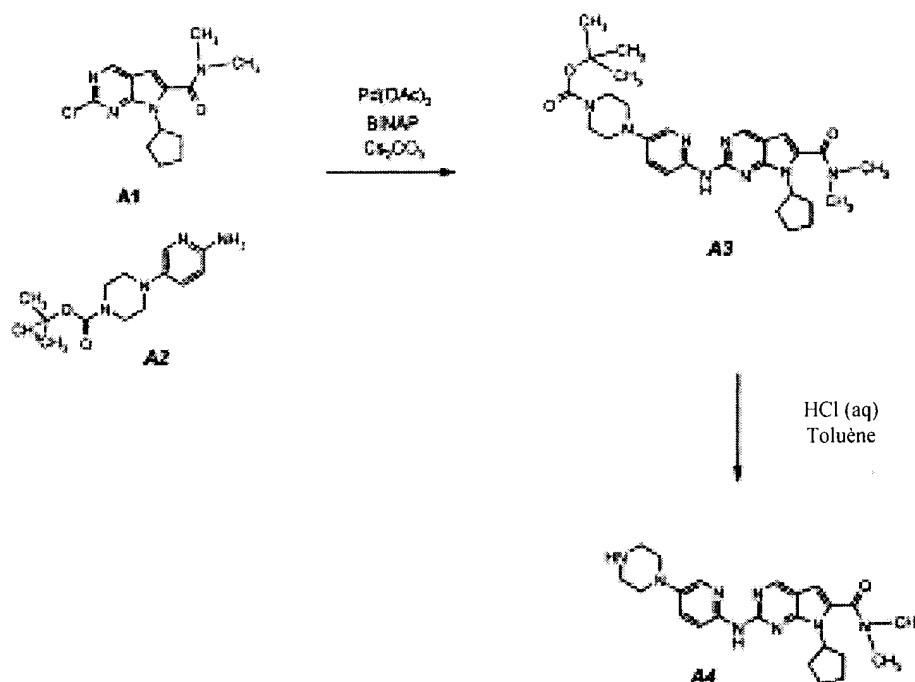


Le Composé A4

(c'est-à-dire, le

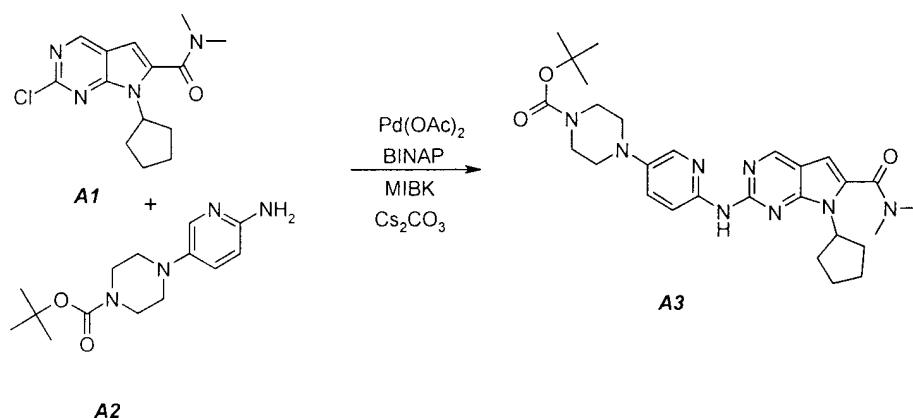
Composé de Formule (I) diméthylamide d'acide 7-cyclopentyl-2-(5-pipérazin-1-yl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-6-carboxylique) est préparé selon le Schéma de synthèse ci-dessous.
15

Schéma de synthèse:



Des détails concernant chacune des étapes sont fournis ci-dessous dans les Etapes 3.1-3.2.

5 **3.1 4-(6-(7-cyclopentyl-6-(diméthylcarbamoyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)pyridin-3-yl)pipérazine-1-carboxylate de tert-butyle (A3):**

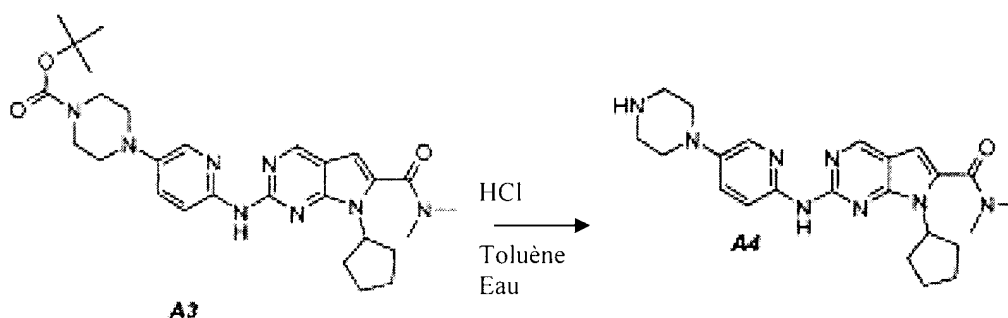


On introduit dans un système de réacteur Argonaut de 3 L, rincé à l'azote, 43,9 g (0,15 mol., 1,0 éq) de 2-chloro-7-cyclopentyl-N,N-diméthyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-6-carboxamide (A1 brut, issu de l'Etape 1.4 ci-dessus), 45,9 g (0,165 mol., 1,1 éq) de 4-(6-aminopyridin-3-yl)pipérazine-1-carboxylate de tert-butyle (A2), 0,67 g (3,0 mmol, 0,02 éq)

1

d'acétate de palladium (II), 3,73 g (6,0 mmol, 0,04 éq) de (\pm)-2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtalène, \pm BINAP (2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle) et 275 g (344 mL) de 4-méthyl-2-pentanone. La suspension résultante est agitée et chauffée à $40 \pm 3^\circ\text{C}$. On ajoute 73,3 g (0,225 mol, 1,5 éq) de carbonate de césium en portions de 5 à 10 g en l'espace de 15 min. La suspension résultante est agitée et chauffée à $100 \pm 3^\circ\text{C}$. Cette température est maintenue pendant 3h ou jusqu'à ce que la substance de départ A1 restante soit $\leq 2\%$ (normalisation des surfaces) comme le détermine l'analyse par CLHP. On vérifie la progression de la réaction en utilisant le Process Steering Control. On refroidit l'échantillon à $70 \pm 3^\circ\text{C}$ et on ajoute 344 g (344 mL) d'eau en l'espace de 5 min. L'échantillon est refroidi à $50 \pm 3^\circ\text{C}$ et maintenu à cette température pendant 30 min. On ajoute 353 g (516 mL) d'heptane en l'espace de 30 minutes et on agite l'échantillon pendant 2 h. Le mélange est ensuite refroidi à $22 \pm 3^\circ\text{C}$ et maintenu pendant au moins 4 h (point d'arrêt). Les solides sont filtrés à travers un tampon-filtre de polypropylène. Le gâteau de filtration est lavé avec un mélange froid (4°C) de 24 g (30 mL) de 4-méthyl-2-pentanone et de 41 g (60 mL) d'heptane. Les solides sont séchés à 60°C jusqu'à ce que le HSGC PSC montre que les solvants organiques sont $\leq 1\%$, pour obtenir 72,6 g d'A3 sous forme d'un solide ocre, point de fusion: $215\text{-}217^\circ\text{C}$ (déc.).

3.2 7-Cyclopentyl-N,N-diméthyl-2-(5-(pipérazin-1-yl)pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-6-carboxamide (A4):



25

On introduit dans un système de réacteur Argonaut de 3 L, rincé à l'azote, 67,4 g (0,126 mol, 1,0 éq.) de 4-(6-(7-cyclopentyl-6-(diméthylcarbamoyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylaminopyridin-3-yl)pipérazine-1-carboxylate de *tert*-butyle (A3) et 329 g (380 mL) de

30

toluène. La suspension est agitée et refroidie à $12 \pm 3^\circ\text{C}$. On ajoute 138 g (126 mL, 6,0 éq.) d'acide chlorhydrique aqueux 6N en l'espace de 30 min en maintenant une température de lot $\leq 15 \pm 3^\circ\text{C}$. La solution à 2 phases résultante est chauffée à $25 \pm 3^\circ\text{C}$ et maintenue à cette température pendant

5 30 min ou jusqu'à ce que la substance de départ A3 restante soit $\leq 2\%$ (normalisation des surfaces) comme le détermine l'analyse par CLHP. On vérifie la progression de la réaction en utilisant le Process Steering Control. On ajoute 250 g (250 mL) d'acide chlorhydrique aqueux 1N et on agite le mélange pendant 5 min. Le mélange réactionnel à 2 phases est filtré à

10 travers 25 g de cellule de filtrage. On sépare les phases. La phase aqueuse (contenant le produit) est introduite dans un ballon à 4 cols, à fond rond de 2 L (équipé comme décrit sous l'entrée 4 Appareil) et refroidie à $15 \pm 3^\circ\text{C}$. On ajuste le pH à $3,2 \pm 0,3$ avec l'addition lente de 62 g (41 mL) d'hydroxyde de sodium aqueux à 50%, le lot étant maintenu à une

15 température $\leq 27 \pm 3^\circ\text{C}$ pendant toute l'addition. On ajoute 16,4 g de gel de silice fonctionnalisé au Si-Thiol. La suspension est agitée pendant 3 heures à $50 \pm 3^\circ\text{C}$. On sépare la résine par filtration, on rince le ballon et le gâteau de filtration avec 50 mL d'eau. Le liquide de lavage est combiné avec le filtrat. On remet le filtrat dans le ballon et on ajoute 16,4 g de gel de silice

20 fonctionnalisé au Si-Thiol. La suspension est agitée pendant 3 heures à $50 \pm 3^\circ\text{C}$. On sépare le gel de silice par filtration. On rince le ballon et le gâteau de filtration avec 50 mL d'eau. Le liquide de lavage est combiné avec le filtrat. On remet le filtrat dans le ballon et on ajoute à nouveau 16,4 g de gel de silice fonctionnalisé au Si-Thiol. La suspension est agitée pendant 3

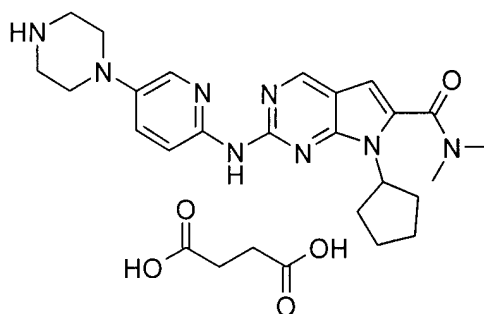
25 heures à $50 \pm 3^\circ\text{C}$. On sépare le gel de silice par filtration. On rince le ballon et le gâteau de filtration avec 50 mL d'eau. Le liquide de lavage est combiné avec le filtrat. On introduit le filtrat dans un système de réacteur Argonaut de 3 L, rincé à l'azote et on le refroidit à $15 \pm 3^\circ\text{C}$. Le pH est ajusté à $12,5 \pm 0,5$ avec l'addition lente de 17 g (18 mL) d'hydroxyde de

30 sodium aqueux à 50% pour précipiter le produit (volume du Lot = 900 mL, Vol. Max.). L'échantillon est agité pendant au moins 6 h à $22 \pm 3^\circ\text{C}$. Les solides sont filtrés à travers un tampon-filtre de polypropylène. Le gâteau de filtration est lavé quatre fois avec 340 g (4 x 85 mL) d'eau jusqu'à ce que le pH du liquide de lavage soit ≤ 9 . Les solides sont séchés à 60°C pendant

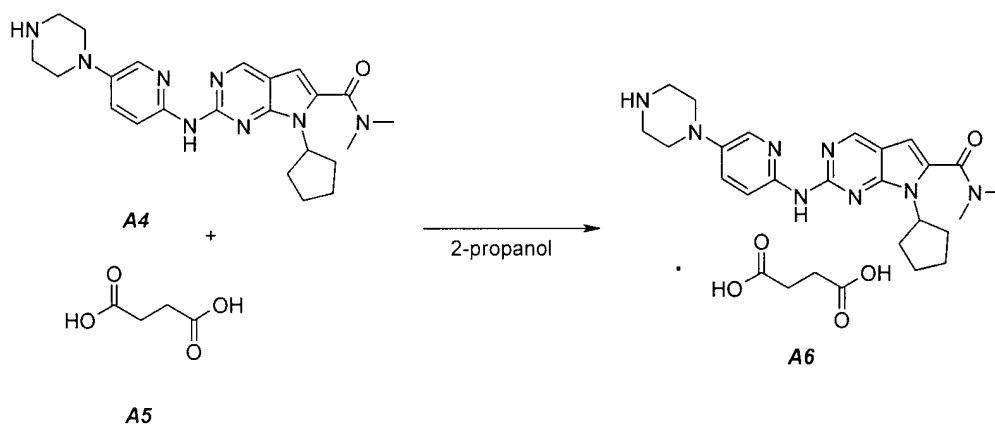
35 au moins 16 h ou jusqu'à ce que la perte à la dessiccation (LOD) soit $\leq 1\%$

pour obtenir 45,7 g (84,9%, corrigés) de composé A4 sous forme d'un solide ocre, point de fusion: 194-195°C.

**Exemple 4 Préparation du sel succinate du diméthylamide d'acide 7-cyclopentyl-2-(5-pipérazin-1-yl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-
5 d]pyrimidine-6-carboxylique (c'est-à-dire, Composé A6, le Composé de Formule (II)):**



Le Composé A6 (c'est-à-dire, le Composé de Formule (II), succinate de 7-cyclopentyl-*N,N*-diméthyl-2-(5-(pipérazin-1-yl)pyridin-2-ylamino)-7*H*-pyrrolo[2,3-
10 d]pyrimidine-6-carboxamide) est préparé selon le Schéma de Synthèse ci-dessous.



On introduit 11,16 g (0,0945 mol, 1,05 éq.) d'acide succinique (A5) et 245 g (312 mL) de 2-propanol dans un ballon à 4 cols à fond rond de 1 L, rincé à l'azote. La suspension est agitée et chauffée à $65 \pm 3^\circ\text{C}$ pour obtenir
15 une solution limpide. La solution est filtrée tout en étant chauffée à travers du papier filtre en fibre de verre. Le filtrat est maintenu à $30 \pm 3^\circ\text{C}$ pour l'addition à A4. On introduit dans un ballon à 4 cols à fond rond de 2 L, rincé à l'azote, 39,11 g (0,09 mol, 1,0 éq.) de 7-cyclopentyl-*N,N*-diméthyl-2-(5-(pipérazin-1-yl)pyridin-2-ylamino)-7*H*-pyrrolo[2,3-
20 d]pyrimidine-6-

carboxamide (A4) et 1115 g (1420 mL) de 2-propanol. La suspension résultante est agitée et chauffée à $80 \pm 3^\circ\text{C}$ pour obtenir une solution jaune trouble. La solution est refroidie à $70 \pm 3^\circ\text{C}$ et filtrée à travers un tampon de Célite de 25 g. La solution A4 chaude filtrée est transférée dans un système
5 de réacteur Argonaut de 3 L rincé à l'azote et réchauffée à $80 \pm 3^\circ\text{C}$. On ajoute la solution d'acide succinique/2-propanol en l'espace de 1 h tout en maintenant la température à $80 \pm 3^\circ\text{C}$ pendant toute l'addition. Le lot est ensemencé après avoir ajouté 80% de la solution d'acide succinique. On agite l'échantillon à $80 \pm 3^\circ\text{C}$ pendant 1 h une fois que l'addition est
10 terminée et on le refroidit à $20 \pm 3^\circ\text{C}$ pendant 1 h, puis on le maintient pendant 30 minutes et on filtre les solides. On lave le gâteau de filtration avec 78 g (100 mL) de 2-propanol. Les solides sont séchés à 60°C pendant au moins 16 h ou jusqu'à ce que la LOD soit $\leq 1\%$ pour obtenir 47,16 g (94,9%, corrigés) de Composé A6 sous forme d'un solide jaune cristallin,
15 point de fusion $202\text{-}203^\circ\text{C}$.

Exemple 5 Caractérisation de la forme physique du Composé de formule (II) sous une HR de 90%:

Pour comprendre sa nature hygroscopique, le Composé A6 obtenu dans l'Exemple 4 est exposé à deux cycles d'humidité de 0 à 90 à 0% de HR
20 (Humidité Relative). Le Tableau 1 et la Figure 1 montrent que le Composé A6 absorbe jusqu'à 2% d'humidité à une HR de 90% dans chaque cycle, reflétant un comportement légèrement hygroscopique dans des conditions d'humidité élevée. De plus, on observe une forte augmentation de l'absorption d'humidité dans des conditions de HR de 90% dans chaque
25 cycle et une différence de comportement de sorption et de désorption reflète une formation de la forme hydratée qui a lieu dans des conditions de HR de 90%. Les figures 2, 3 et 4 montrent un changement de forme physique après exposition à une HR de 90% pour le composé A6 dans la mesure où l'on observe une forme cristalline différente avec une transition endothermique
30 qui montre une perte de poids de 3% aux alentours de 100°C , dans les deux cas une conversion en une forme hydratée après exposition à une HR de 90%.

A une HR de 90%, environ 7,35% du Composé A6 obtenu dans l'Exemple 4 est converti de la forme non hydratée à la forme hydratée.

A

Exemple 6 Caractérisation de la forme physique du Composé de formule (II) sous une HR de 90%:

Pour confirmer que le changement de forme observé sous une HR de 90% n'a pas lieu à une HR de 80%, le Composé A6 obtenu dans l'Exemple 4 est exposé à un cycle d'humidité de 0 à 80 à 0% de HR. Le Tableau 2 et la Figure 5 montrent que le Composé A6 absorbe jusqu'à 0,5% d'humidité à une HR de 80%, reflétant un comportement presque non hygroscopique à 80°C. Les Figures 5 et 6 montrent une stabilité de la forme physique du Composé de Formule (II) jusqu'à une exposition à une HR de 80% qui reflète une forme non hydratée. Comme pour la stabilité de la substance médicamenteuse et du produit médicamenteux, une stabilité de la forme physique à une HR de 75% est souhaitable, le Composé de Formule (II) (non hydraté) est approprié pour le développement.

A une HR de 80%, seul environ 0,52% du Composé A6 obtenu dans l'Exemple 4 est converti de la forme non hydratée à la forme hydratée.

Exemple 7 Solubilité:

La solubilité dans l'eau de la forme non hydratée est de 30 mg/mL environ. En revanche, la solubilité de la forme hydratée est nettement plus faible et est inférieure à 0,5 mg/mL.

Tableau 1 Tableau de l'isotherme du Composé de Formule (II)
(Cycle de HR de 0-90-0%)

Cycle	HR cible (%)	Changement de masse (%) - réf		
		Sorption	Désorption	Hystérésis
1	0,0	0,002	0,348	
	10,0	0,110	1,721	1,611
	20,0	0,156	1,977	1,821
	30,0	0,201	2,140	1,939
	40,0	0,222	2,254	2,032
	50,0	0,242	2,332	2,090
	60,0	0,261	2,403	2,142
	70,0	0,250	2,466	2,216
	80,0	0,251	2,514	2,262
	90,0	2,503	2,503	

Cycle				
2	0,0	0,348	0,441	
	10,0	1,617	2,634	1,017
	20,0	1,904	3,004	1,100
	30,0	2,078	3,216	1,138
	40,0	2,207	3,378	1,170
	50,0	2,303	3,492	1,188
	60,0	2,377	3,593	1,215
	70,0	2,426	3,675	1,249
	80,0	2,474	3,750	1,277
	90,0	3,808	3,808	

**Tableau 2 Tableau de l'isotherme du Composé de Formule (II)
(Cycle de HR de 0-80-0%)**

5

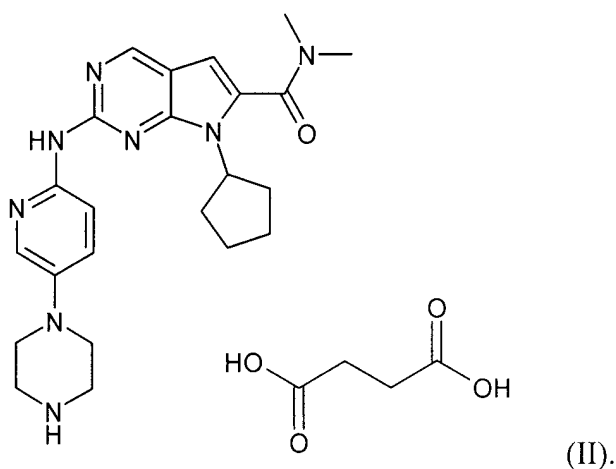
Cycle	HR cible (%)	Changement de masse (%)		
		Sorption	Désorption	Hystérésis
1	0,0	0,0019	0,0434	
	10,0	0,2087	0,2958	0,0871
	20,0	0,2728	0,3436	0,0708
	30,0	0,3597	0,3806	0,0209
	40,0	0,3904	0,4037	0,0133
	50,0	0,4237	0,4311	0,0074
	60,0	0,4474	0,4614	0,0140
	70,0	0,4793	0,4952	0,0159
	80,0	0,5200	0,5200	

|

REVENDICATIONS

1. Sel succinate du diméthylamide d'acide 7-cyclopentyl-2-(5-pipérazin-1-yl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-6-carboxylique.

2. Sel selon la revendication 1, le sel étant décrit par la Formule (II)



3. Sel selon la revendication 1 sous forme non hydratée.

10

4. Sel selon la revendication 1 sous forme hydratée.

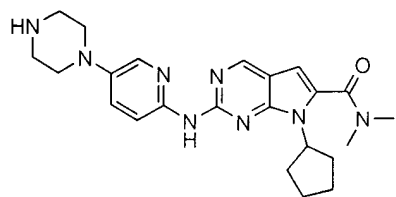
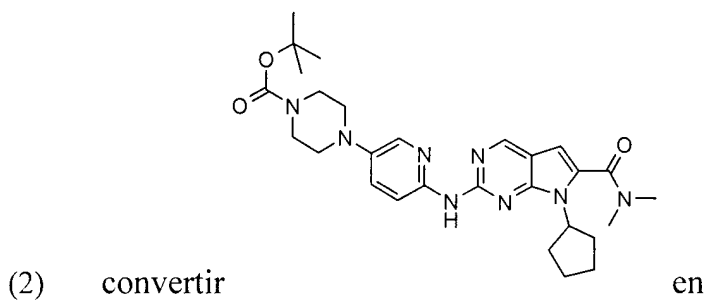
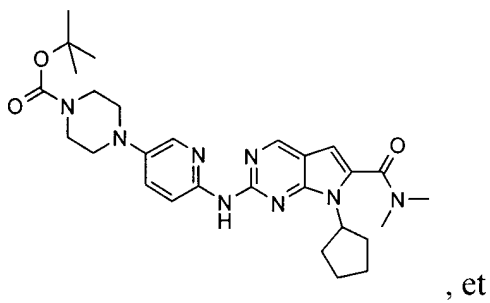
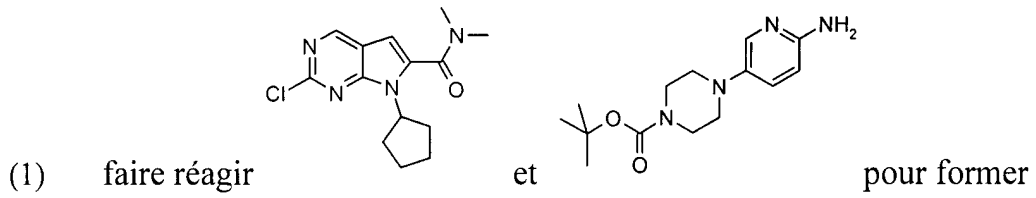
5. Composition pharmaceutique comprenant:

15 (a) une quantité thérapeutiquement efficace d'un sel selon l'une quelconque des revendications 1-4; et

(b) au moins un support, diluant, véhicule ou excipient acceptable sur le plan pharmaceutique.

20 6. Procédé de traitement d'une maladie qui répond à une inhibition de l'activité des kinases cycline-dépendantes, comprenant l'étape d'administration à un sujet qui a besoin d'un tel traitement d'une quantité thérapeutiquement efficace d'un sel selon l'une quelconque des revendications 1-4.

25 7. Procédé de préparation du composé de Formule (I), comprenant les étapes consistant à:



5

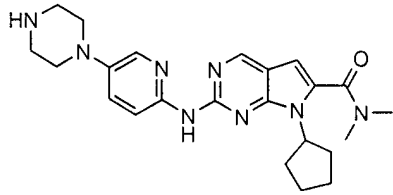
8. Procédé selon la revendication 7, dans lequel l'étape (1) s'effectue en présence de Pd(OAc)₂, de BINAP et de Cs₂CO₃.

9. Procédé selon la revendication 7, dans lequel l'étape (2) s'effectue en présence de HCL(aq.) et de toluène.

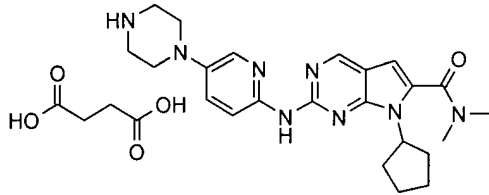
10

/

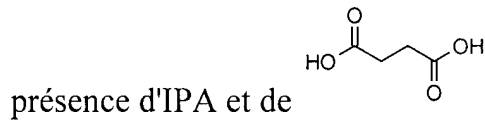
10. Procédé selon la revendication 7, dans lequel



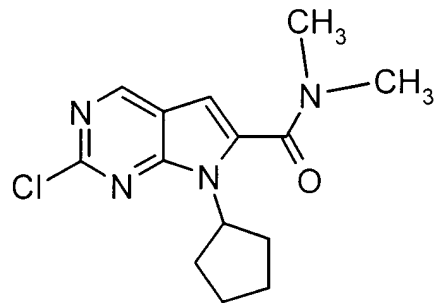
est en outre converti en



5 11. Procédé selon la revendication 10, dans lequel la conversion a lieu en

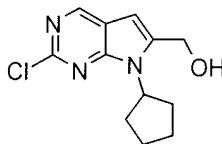


12. Procédé de préparation du composé de Formule (III):

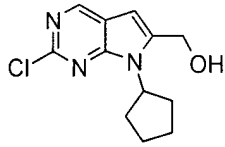


(III)

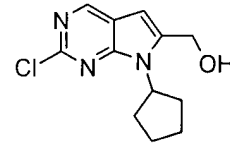
10 comprenant la conversion de



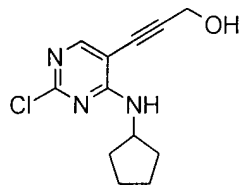
13. Procédé selon la revendication 12, dans lequel la conversion de



a lieu en présence de MnO_2 , $NaCN$, $NH_3 \cdot HCl$, et THF.

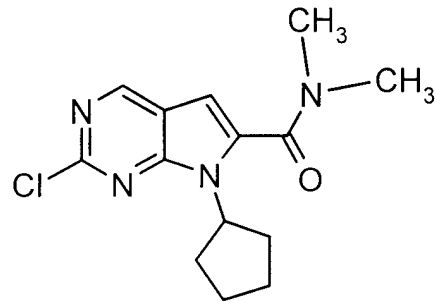


14. Procédé selon la revendication 12, dans lequel est



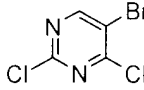
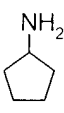
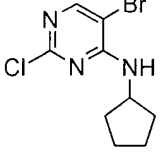
formé à partir de

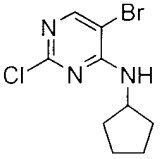
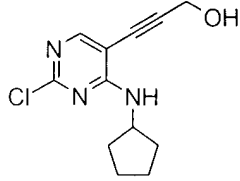
5 15. Procédé de préparation du composé de Formule (III):

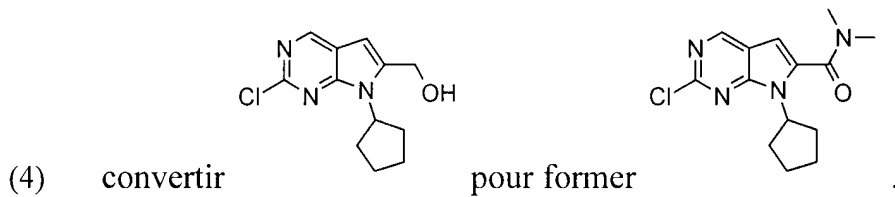
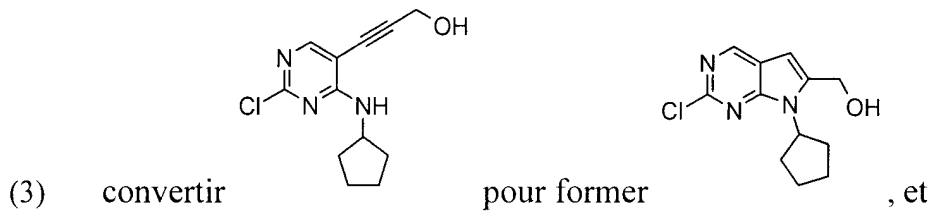


(III)

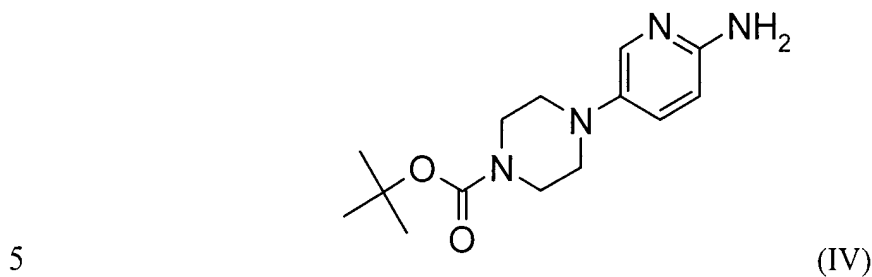
comprenant les étapes consistant à:

(1) faire réagir  et  pour former ,

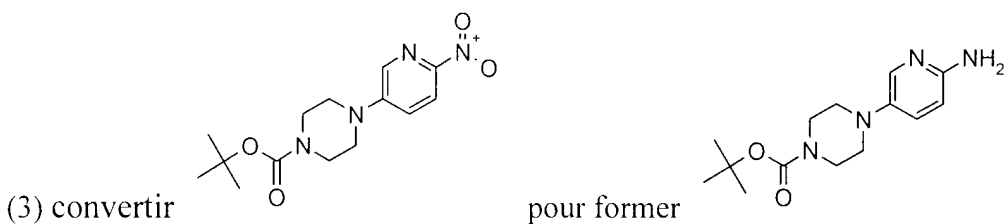
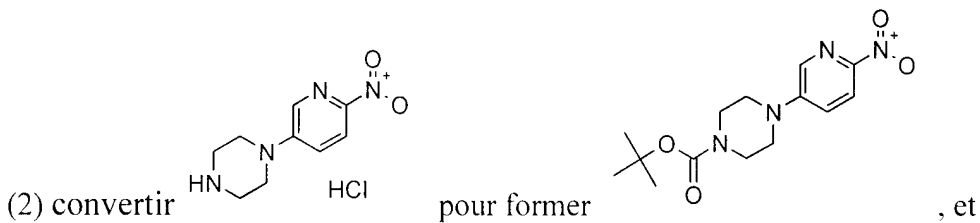
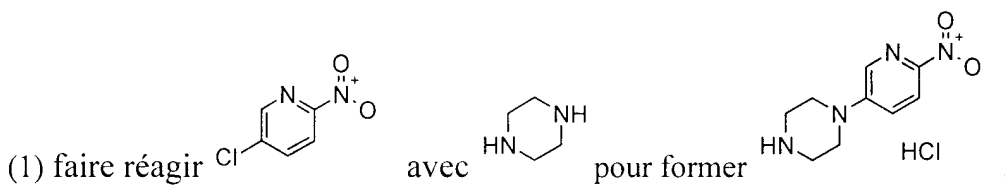
(2) convertir  pour former ,



16. Procédé de préparation du composé de Formule (IV):

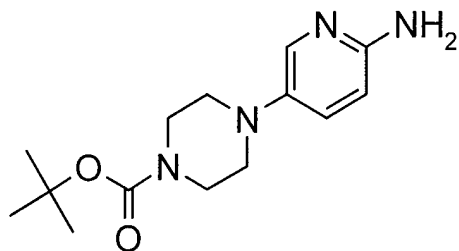


comprenant les étapes consistant à:



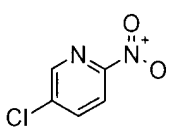
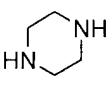
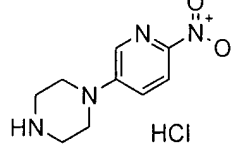
17. Procédé selon la revendication 16, dans lequel la réaction a lieu en présence de n-BuOH.

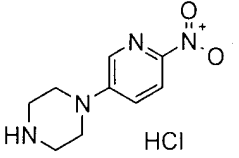
5 18. Procédé de préparation du composé de Formule (IV):

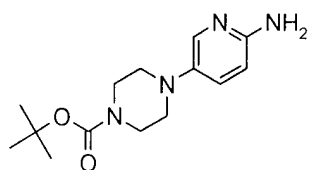


(IV)

comprenant les étapes consistant à:

(1) faire réagir  avec  pour former  HCl, et

(2) convertir en outre  HCl pour former



10

A

Courbe d'isotherme de SVD Temp: 25,0°C

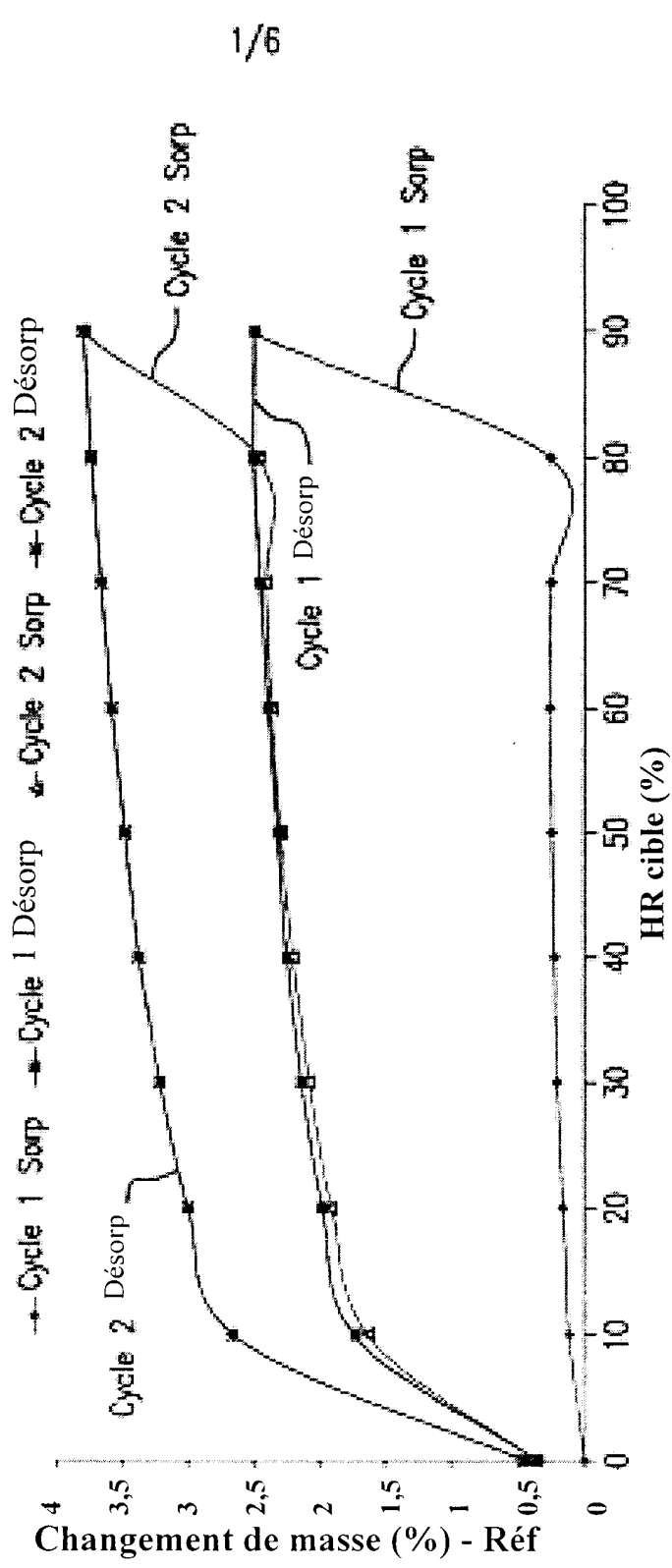


FIG.1

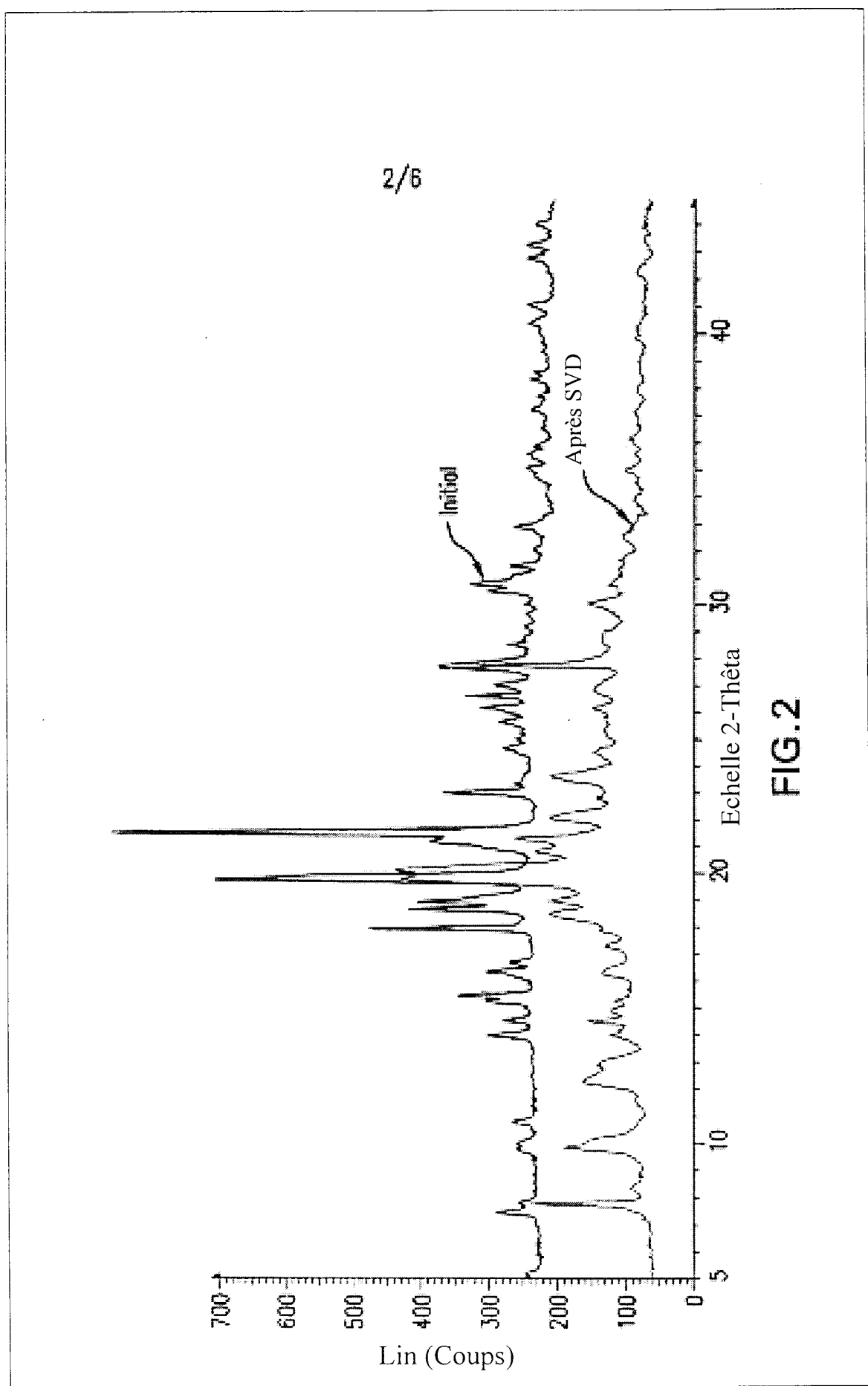


FIG.2

A

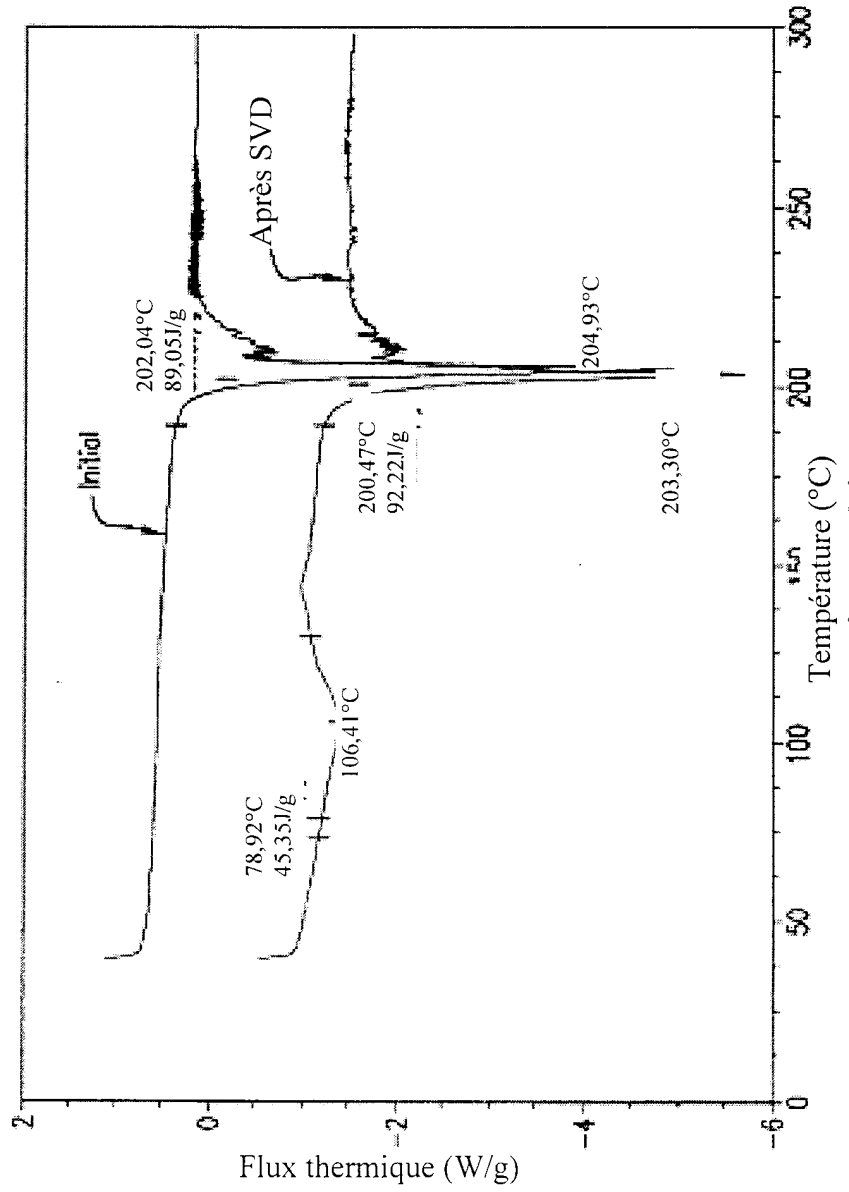


FIG.3

✓

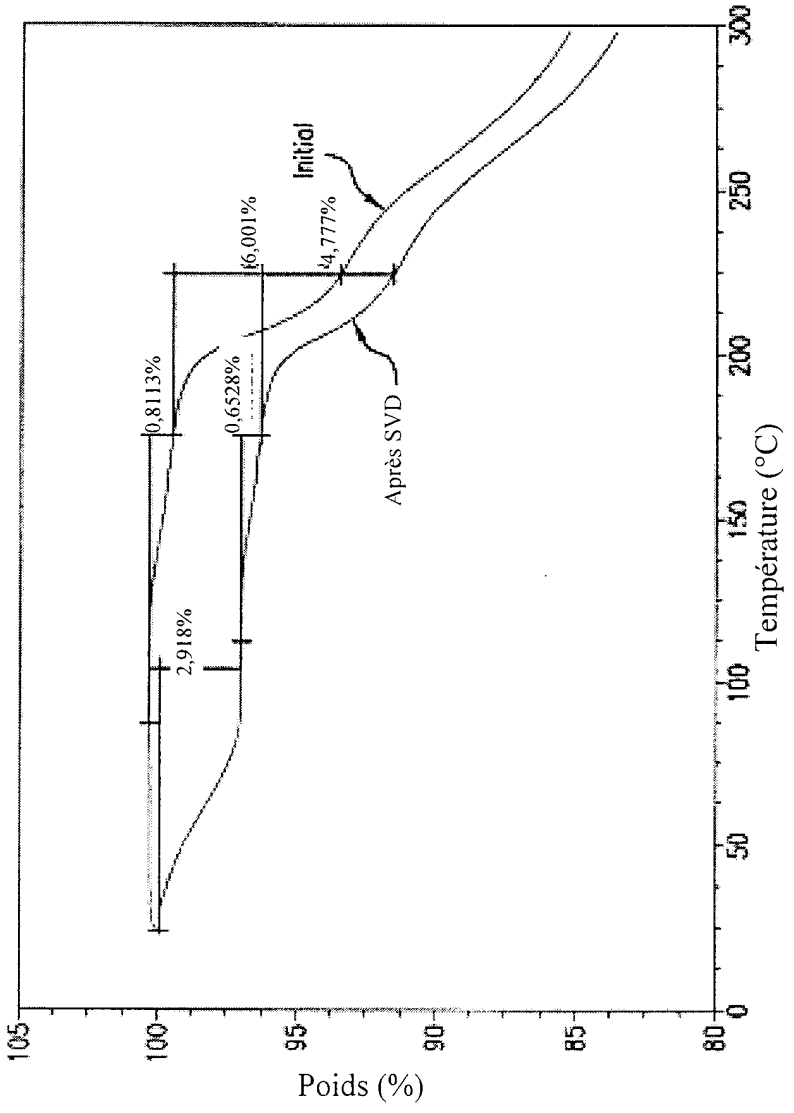


FIG.4

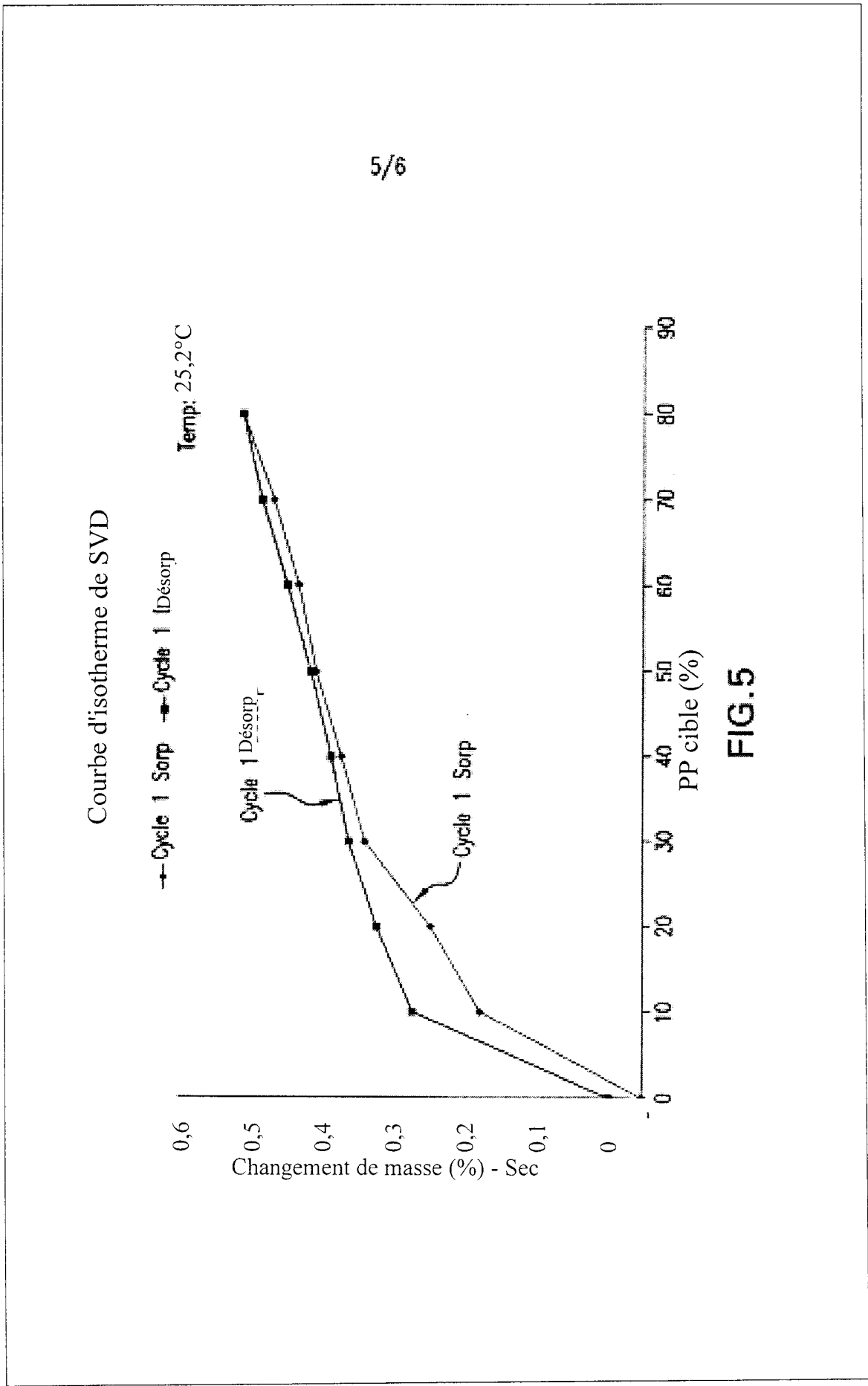


FIG.5



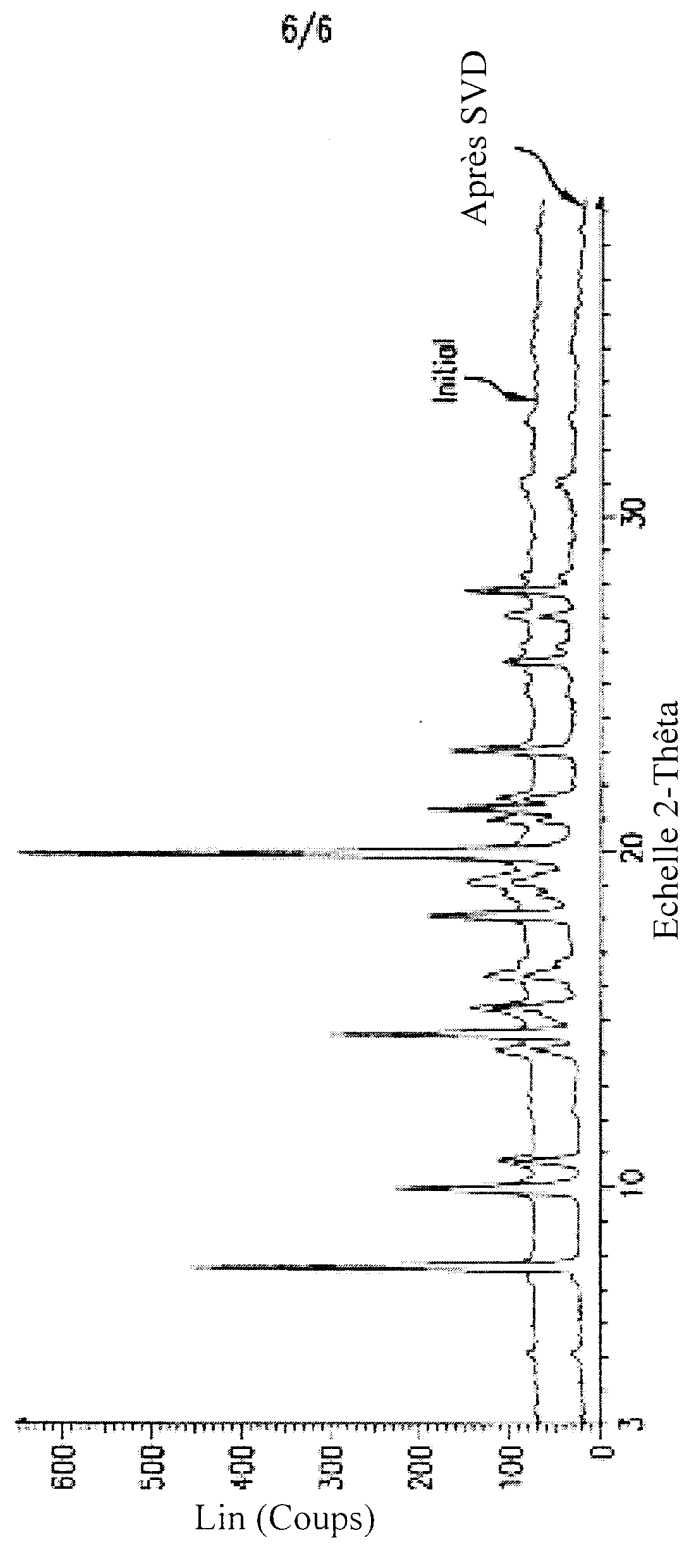


FIG.6