

(12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication : **MA 45141 B1** (51) Cl. internationale : **C07D 471/04**

(43) Date de publication :
30.12.2022

(21) N° Dépôt :
45141

(22) Date de Dépôt :
01.06.2017

(30) Données de Priorité :
01.06.2016 US 201662344170 P

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
PCT/US2017/035411 01.06.2017

(71) Demandeur(s) :
BioSplice Therapeutics, Inc., 9360 Towne Centre Drive San Diego, CA 92121 (US)

(72) Inventeur(s) :
KC, Sunil Kumar

(74) Mandataire :
ATLAS INTELLECTUAL PROPERTY

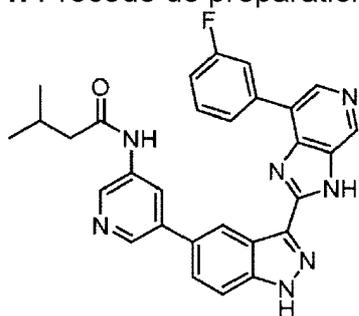
(86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: EP17729694.4

(54) Titre : **PROCÉDÉ DE PRÉPARATION DE N-(5-(3-(7-(3-FLUOROPHÉNYL))-3 H-IMIDAZO[4,5-C]PYRIDIN-2-YL)-1H-INDAZOL-5-YL)PYRIDIN-3-YL)-3-MÉTHYLBUTANAMIDE**

(57) Abrégé : L'invention concerne un procédé synthétique de préparation d'un composé de formule (1). L'invention concerne également des intermédiaires et des sels utiles, des formes amorphes et polymorphes du composé de formule (1). Ces composés sont utiles contre diverses maladies, notamment le cancer, la prolifération cellulaire anormale, l'angiogénèse, la maladie d'Alzheimer et l'ostéoarthrite, ainsi que les maladies liées à Wnt.

Revendications

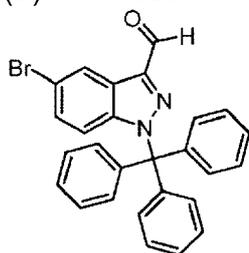
1. Procédé de préparation d'un composé de formule (1)



(1)

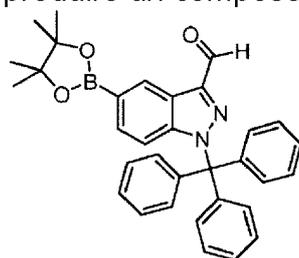
ou un sel de celui-ci, le procédé comprenant :

(a) la réaction d'un composé de formule (8)



(8)

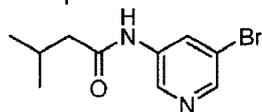
ou un sel de celui-ci, avec du bis(pinacolato)dibore et Pd(dppf)Cl₂ pour produire un composé de formule (9)



(9)

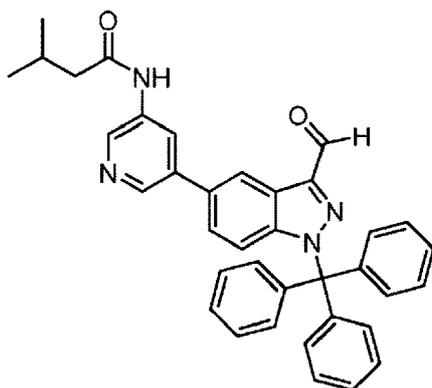
ou un sel de celui-ci ;

(b) la réaction du composé de formule (9), ou un sel de celui-ci, avec un composé de formule (10)



(10)

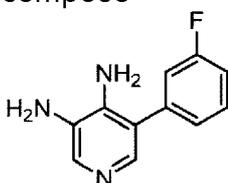
ou un sel de celui-ci, avec Pd(PPh₃)₄ et K₃PO₄ pour préparer un composé de formule (11)



(11)

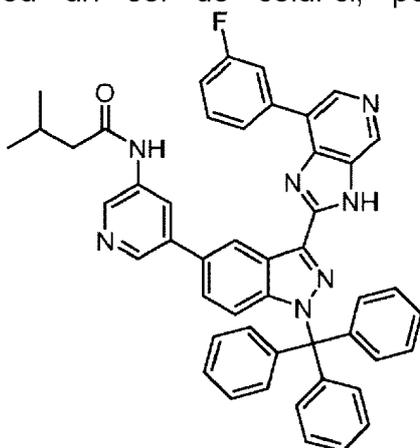
ou un sel de celui-ci,

(c) la réaction du composé de formule (11), ou un sel de celui-ci, avec un composé de formule (6)



(6)

ou un sel de celui-ci, pour préparer un composé de formule (12)



(12)

ou un sel de celui-ci ; et

(d) la déprotection du composé de formule (12), ou un sel de celui-ci, pour préparer le composé de formule (1), ou un sel de celui-ci, dans lequel la déprotection du composé de formule (12) pour préparer le composé de formule (1) comprend la réaction du composé de formule (12) avec de l'acide trifluoroacétique (TFA) pur.

2. Procédé selon la revendication 1, dans lequel le rapport d'équivalents molaires de Pd(dppf)Cl₂ au composé de formule (8), ou un sel de celui-ci, est d'environ 0,01:1 à environ 0,1:1, de préférence environ 0,03:1.

3. Procédé selon la revendication 1, dans lequel le rapport d'équivalents molaires de Pd(dppf)Cl₂ au composé de formule (9), ou un sel de celui-ci, est d'environ 0,01:1 à environ 0,1:1, de préférence environ 0,03:1.

4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lequel le rapport de K₃PO₄ au composé de formule (10), ou un sel de celui-ci, est d'environ 3:1.

5. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans lequel la réaction du composé de formule (9), ou un sel de celui-ci, avec le composé de formule (10), ou un sel de celui-ci, pour préparer le composé de formule (11), ou un sel de celui-ci, est conduite en présence de 1,4-dioxane.

6. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans lequel la réaction du composé de formule (9), ou un sel de celui-ci, avec le composé de formule (10), ou un sel de celui-ci, pour préparer le composé de formule (11), ou un sel de celui-ci, est conduite dans une atmosphère inerte, de préférence dans une atmosphère de N₂.

7. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, dans lequel la réaction du composé de formule (9), ou un sel de celui-ci, avec le composé de formule (10), ou un sel de celui-ci, pour préparer le composé de formule (11), ou un sel de celui-ci, est conduite à une température d'environ 80 °C à environ 100 °C pendant une durée d'environ 1 heure à environ 5 heures, de préférence à une température d'environ 85 °C à environ 95 °C pendant une durée d'environ 2 heures à environ 3 heures.

8. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, comprenant en outre la précipitation du composé de formule (11) dans de l'eau avant la réaction du composé de formule (11), ou un sel de celui-ci, avec le composé de formule (6), ou un sel de celui-ci, pour préparer le composé de formule (12), ou un sel de celui-ci.

9. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, comprenant en outre la préparation d'un sel du composé de formule (11) avant la réaction du composé de formule (11), ou un sel de celui-ci, avec le composé de formule (6), ou un sel de celui-ci, pour préparer le composé de formule (12), ou un sel de celui-ci, de préférence un sel d'oxalate du composé de formule (11).

10. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, comprenant en outre la préparation d'une forme de base libre du composé de formule (11) avant la réaction du composé de formule (11), ou un sel de celui-ci, avec le composé de formule (6), ou un sel de celui-ci, pour préparer le composé de formule (12), ou un sel de celui-ci.

11. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, comprenant en outre la précipitation du composé de formule (11), ou un sel de celui-ci, dans un solvant organique non polaire avant la réaction du composé de formule (11), ou un sel de celui-ci, avec le composé de formule (6), ou un sel de celui-ci, pour préparer le composé de formule (12), ou un sel de celui-ci, de préférence le solvant organique non polaire est le n-heptane.

12. Procédé selon la revendication 1, comprenant en outre l'un ou plusieurs parmi :

(a) la précipitation du composé de formule (11) dans de l'eau ;

- (b) la préparation d'un sel du composé de formule (11) à partir du composé de formule (11) précipité ;
- (c) la préparation d'une forme de base libre du composé de formule (11) à partir du sel du composé de formule (11) ; et
- (d) la précipitation de la forme de base libre du composé de formule (11) dans un solvant organique non polaire, avant la réaction du composé de formule (11), ou un sel de celui-ci, avec le composé de formule (6), ou un sel de celui-ci, pour préparer le composé de formule (12), ou un sel de celui-ci.

13. Procédé selon la revendication 1, comprenant en outre l'un ou plusieurs parmi :

- (a) la précipitation du composé de formule (11) dans de l'eau ;
- (b) la préparation d'un sel d'oxalate du composé de formule (11) à partir du composé de formule (11) précipité ;
- (c) la préparation d'une forme de base libre du composé de formule (11) à partir du sel du composé de formule (11) ; et
- (d) la précipitation de la forme de base libre du composé de formule (11) dans du n-heptane, avant la réaction du composé de formule (11), ou un sel de celui-ci, avec le composé de formule (6), ou un sel de celui-ci, pour préparer le composé de formule (12), ou un sel de celui-ci.

14. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, dans lequel la réaction du composé de formule (11), ou un sel de celui-ci, avec le composé de formule (6), ou un sel de celui-ci, pour préparer le composé de formule (12), ou un sel de celui-ci, est conduite en présence de Na_2SO_3 , de préférence Na_2SO_3 broyé.

15. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, dans lequel la réaction du composé de formule (11), ou un sel de celui-ci, avec le composé de formule (6), ou un sel de celui-ci, pour préparer le composé de formule (12), ou un sel de celui-ci, est conduite en présence de *N*-méthyl-2-pyrrolidone.

16. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, dans lequel la réaction du composé de formule (11), ou un sel de celui-ci, avec le composé de formule (6), ou un sel de celui-ci, pour préparer le composé de formule (12), ou un sel de celui-ci, est conduite dans une atmosphère inerte, de préférence dans une atmosphère de N_2 .

17. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 16, dans lequel la réaction du composé de formule (11), ou un sel de celui-ci, avec le composé de formule (6), ou un sel de celui-ci, pour préparer le composé de formule (12), ou un sel de celui-ci, est conduite à une température d'environ 100 °C à environ 120 °C pendant une durée d'environ 5 heures à environ 10 heures, de préférence à une température d'environ 110 °C à environ 115 °C pendant une durée d'environ 7 heures à environ 9 heures.

18. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 17, comprenant en outre la préparation d'un sel du composé de formule (12) avant la déprotection du composé de formule (12), ou un sel de celui-ci, pour préparer le composé de formule (1), ou un sel de celui-ci, de préférence un sel d'oxalate du composé de formule (12).

19. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 18, comprenant en outre la préparation d'une forme de base libre du composé de formule (12) avant la déprotection du composé de formule (12), ou un sel de celui-ci, pour préparer le composé de formule (1), ou un sel de celui-ci.

20. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 19, comprenant en outre la précipitation du composé de formule (12), ou un sel de celui-ci, dans un solvant organique non polaire avant la déprotection du composé de formule (12), ou un sel de celui-ci, pour préparer le composé de formule (1), ou un sel de celui-ci, de préférence le solvant organique non polaire est le n-heptane.

21. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 20, comprenant en outre l'un ou plusieurs parmi :

- (a) la préparation d'un sel du composé de formule (12) ;
- (b) la préparation d'une forme de base libre du composé de formule (12) à partir du sel du composé de formule (12) ; et
- (c) la précipitation de la forme de base libre du composé de formule (12) dans un solvant organique non polaire, avant la déprotection du composé de formule (12), ou un sel de celui-ci, pour préparer le composé de formule (1), ou un sel de celui-ci.

22. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 21, comprenant en outre l'un ou plusieurs parmi :

- (a) la préparation d'un sel d'oxalate du composé de formule (12) ;
- (b) la préparation d'une forme de base libre du composé de formule (12) à partir du sel d'oxalate du composé de formule (12) ; et
- (c) la précipitation de la forme de base libre composé de formule (12) dans n-heptane, avant la déprotection du composé de formule (12), ou un sel de celui-ci, pour préparer le composé de formule (1), ou un sel de celui-ci.

23. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 22, dans lequel le rapport d'équivalents en masse de TFA au composé de formule (12), ou un sel de celui-ci, est d'environ 2:1 à environ 16:1, de préférence environ 8:1.

24. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 23, dans lequel la déprotection du composé de formule (12), ou un sel de celui-ci, est conduite à une température d'environ 15 °C à environ 25 °C pendant une durée d'environ 2 heures à environ 7 heures, de préférence environ 5 heures, plus préférablement environ 3 heures.

25. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 24, dans lequel la déprotection du composé de formule (12), ou un sel de celui-ci, comprend :

- la formation d'un premier mélange du composé de formule (12) avec de l'acide trifluoroacétique (TFA) pur ;
- l'ajout d'eau au premier mélange à une température d'environ 0 °C à environ 10 °C pour former un deuxième mélange ;

la remise en suspension concentrée du deuxième mélange pendant une durée d'environ 0,5 heure à environ 1 heure à une température d'environ 0 °C à environ 10 °C ;
la filtration du deuxième mélange pour produire un filtrat ;
l'ajout d'eau au filtrat à une température d'environ 0 °C à environ 10 °C pour former un troisième mélange ;
la remise en suspension concentrée du troisième mélange à une température d'environ 5 °C à environ 15 °C pendant une durée d'environ 1 heure à environ 2 heures ; et
la filtration du troisième mélange pour produire un premier solide résiduel.

26. Procédé selon la revendication 25, comprenant en outre :

l'ajout d'éthanol au premier solide résiduel pour former un quatrième mélange ;
la remise en suspension concentrée du quatrième mélange à une température d'environ 25 °C à environ 35 °C pendant une durée d'environ 2 heures à environ 4 heures ;
la filtration du quatrième mélange pour produire un deuxième solide résiduel ;
l'ajout d'eau au deuxième solide résiduel pour former un cinquième mélange ;
la remise en suspension concentrée du cinquième mélange à une température d'environ 20 °C à environ 30 °C pendant une durée d'environ 0,5 heure à environ 1,5 heure ;
l'ajout d'une base au cinquième mélange pour former un sixième mélange ;
la remise en suspension concentrée du sixième mélange à une température d'environ 20 °C à environ 30 °C pendant une durée d'environ 5 heures à environ 7 heures ;
la filtration du sixième mélange pour produire un troisième solide résiduel ;
l'ajout d'eau au troisième solide résiduel pour former un septième mélange ;
la remise en suspension concentrée du septième mélange à une température d'environ 20 °C à environ 30 °C pendant une durée d'environ 5 heures à environ 8 heures ;
la filtration du septième mélange pour produire un quatrième solide résiduel ;
l'ajout d'eau au quatrième solide résiduel pour produire un huitième mélange ;
la remise en suspension concentrée du huitième mélange ;
la filtration du huitième mélange pour produire un cinquième solide résiduel ;
l'ajout d'isopropanol au cinquième solide résiduel pour former un neuvième mélange ;
la remise en suspension concentrée du neuvième mélange à une température d'environ 20 °C à environ 30 °C pendant une durée d'environ 1 heure à environ 3 heures ; et
la filtration du neuvième mélange pour produire un sixième solide résiduel.