

## (12) BREVET D'INVENTION

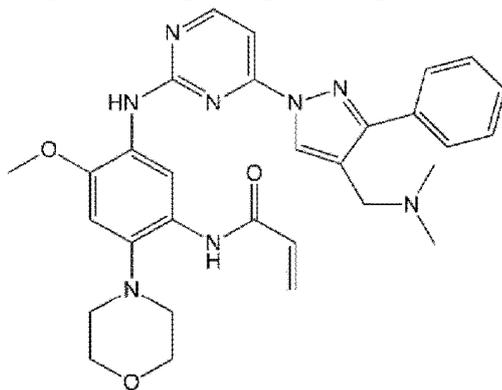
- (11) N° de publication : **MA 49700 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/506; C07D 413/14; A61K 31/5377**
- (43) Date de publication : **27.09.2023**

- 
- (21) N° Dépôt : **49700**
- (22) Date de Dépôt : **25.07.2018**
- (30) Données de Priorité : **28.07.2017 KR 20170096212**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/KR2018/008379 25.07.2018**
- (71) Demandeur(s) : **Yuhan Corporation, 74 Noryangjin-ro Dongjak-gu Seoul 06927 (KR)**
- (72) Inventeur(s) : **JU, Hyun ; OH, Sang-Ho ; KHOO, Ja-Heouk ; LIM, Jong-Chul ; LEE, Seong-Ran ; SHIN, Woo-Seob ; PARK, Dae-Gyu ; PARK, Su-Min ; HWANG, Yoon-Ah**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation : EP 18837360.9

- (54) Titre : **PROCÉDÉ POUR LA PRÉPARATION DE N-(5-((4-(4-((DIMÉTHYLAMINO)MÉTHYL)-3-PHÉNYL-1H-PYRAZOL-1-YL)PYRIMIDIN-2-YL)AMINO)-4-MÉTHOXY-2-MORPHOLINOPHÉNYL)ACRYLAMIDE PAR RÉACTION DE L'AMINE CORRESPONDANTE AVEC UN 3-HALO-PROPIONYL CHLORIDE**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne un procédé amélioré pour la préparation d'un dérivé d'aminopyrimidine ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci ayant une activité inhibitrice sélective vis-à-vis des protéines kinases, en particulier contre les protéines kinases pour des récepteurs du facteur de croissance épidermique mutant. La présente invention concerne également de nouveaux intermédiaires utiles pour ledit procédé et des procédés de préparation de ceux-ci.

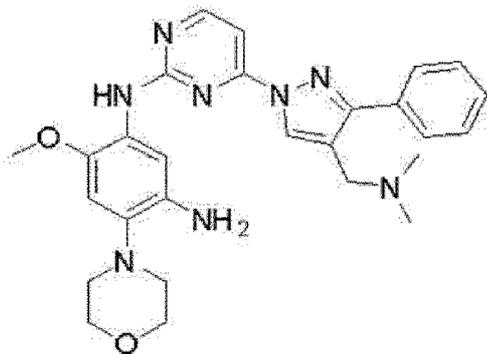
## Revendications

1. Procédé de préparation de N-(5-((4-(4-  
((diméthylamino)méthyl)-3-phényl-1H-pyrazol-1-  
5 yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-méthoxy-2-  
morpholinophényl)acrylamide :



ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, le  
procédé comprenant

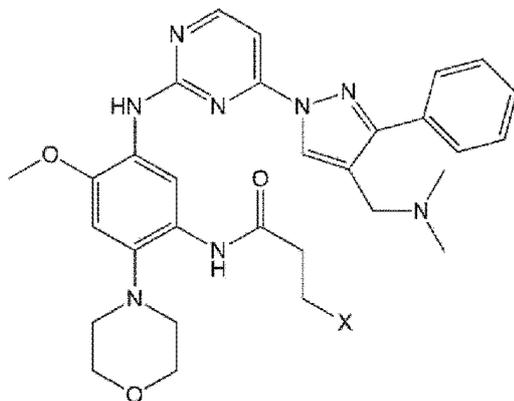
- 10 (a) la réaction de N1-(4-(4-((diméthylamino)méthyl)-3-  
phényl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-yl)-6-méthoxy-4-  
morpholinobenzène-1,3-diamine :



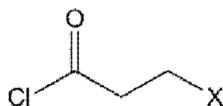
- avec un composé de formule 4 pour obtenir un composé de  
15 formule 2 ; et

(b) la réaction du composé de formule 2 avec une base pour obtenir le N-(5-((4-(4-((diméthylamino)méthyl)-3-phényl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-méthoxy-2-morpholinophényl)acrylamide :

5 <Formule 2>



<Formule 4>



dans lesquelles, X est halogène.

10

2. Procédé selon la revendication 1 :

(i) dans lequel la réaction de l'étape (a) est conduite en présence d'une ou plusieurs bases choisies dans le groupe constitué de : tert-butoxyde de potassium, hydroxyde de sodium, hydroxyde de potassium, hydroxyde de lithium, hydruure de sodium, carbonate de sodium, bicarbonate de sodium, carbonate de potassium, phosphate de potassium, phosphate de sodium, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ène, pyridine, triéthylamine, diisopropylamine et de la diisopropyléthylamine ; ou

(ii) dans lequel la réaction de l'étape (a) est conduite en présence d'un solvant choisi dans le groupe constitué de : acétonitrile, méthyléthylcétone, acétone, méthylisobutylcétone, dichlorométhane, dichloroéthane, diméthylformamide, diméthylacétamide, diméthylsulfoxyde, tétrahydrofurane, alcool en C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, toluène, acétate d'éthyle, acétate d'isopropyle, éther diéthylique, eau

25

et un mélange de ceux-ci, facultativement dans lequel le solvant est choisi dans le groupe constitué de : acétonitrile, tétrahydrofurane, méthyléthylcétone, acétone, dichlorométhane, eau et un mélange de ceux-ci ;

5 ou

(iii) dans lequel la base utilisée dans l'étape (b) est l'un ou plusieurs choisis dans le groupe constitué de : tert-butoxyde de potassium, hydroxyde de sodium, hydroxyde de potassium, hydroxyde de lithium, hydrure de sodium, carbonate de sodium, bicarbonate de sodium, carbonate de potassium, phosphate de potassium, phosphate de sodium, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ène, pyridine, triéthylamine, diisopropylamine et diisopropyléthylamine, facultativement dans lequel la base est l'un ou plusieurs choisis dans le groupe constitué de l'hydroxyde de sodium, de la triéthylamine et de la diisopropylamine ; ou

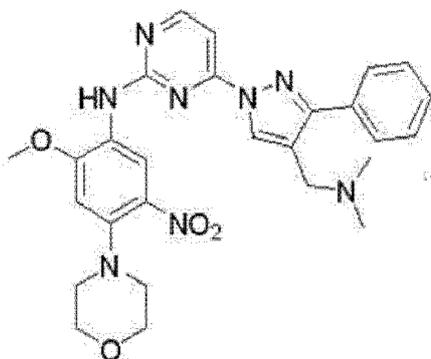
(iv) dans lequel la réaction de l'étape (b) est conduite en présence d'un solvant choisi dans le groupe constitué de : acétonitrile, méthyléthylcétone, acétone, méthylisobutylcétone, dichlorométhane, dichloroéthane, diméthylformamide, diméthylacétamide, diméthylsulfoxyde, tétrahydrofurane, alcool en C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, toluène, acétate d'éthyle, acétate d'isopropyle, éther diéthylique, eau et un mélange de ceux-ci, facultativement dans lequel le solvant est choisi dans le groupe constitué de : acétonitrile, tétrahydrofurane, méthyléthylcétone, acétone, dichlorométhane, eau et un mélange de ceux-ci ;

30 ou

(v) dans lequel l'étape (a) et l'étape (b) sont conduites dans une réaction monopote.

3. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 2, dans lequel la N1-(4-(4-((diméthylamino)méthyl)-3-phényl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-yl)-6-méthoxy-4-morpholinobenzène-1,3-diamine dans l'étape (a) est obtenue par un procédé comprenant

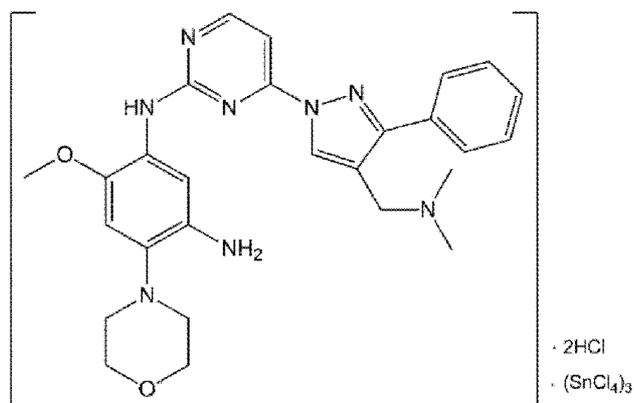
(i) la réaction de 4-(4-((diméthylamino)méthyl)-3-phényl-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2-méthoxy-4-morpholino-5-nitrophényl)pyrimidin-2-amine :



5 avec du chlorure d'étain en présence d'acide chlorhydrique pour obtenir un complexe de formule 5 et  
 (ii) réaction du complexe de formule 5 avec une base pour obtenir la N1-(4-(4-((diméthylamino)méthyl)-3-phényl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-yl)-6-méthoxy-4-morpholinobenzène-1,3-diamine :

10

<Formule 5>

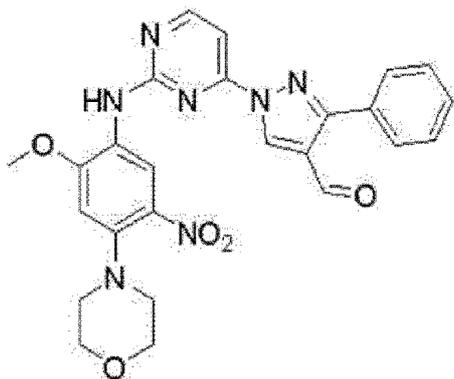


4. Procédé selon la revendication 3, dans lequel la  
 15 réaction de l'étape (i) est conduite en présence d'un ou plusieurs solvants choisis dans le groupe constitué de : eau, alcool en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, dichlorométhane, tétrahydrofurane, acétonitrile et acétate d'éthyle.

20 5. Procédé selon la revendication 3, dans lequel la base utilisé dans l'étape (ii) est l'un ou plusieurs choisis dans le groupe constitué de : hydroxyde de sodium, hydroxyde de potassium, carbonate de sodium,

bicarbonate de sodium, carbonate de potassium, phosphate de potassium et phosphate de sodium.

6. Procédé selon la revendication 3, dans lequel la 4-  
5 (4-((diméthylamino)méthyl)-3-phényl-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2-méthoxy-4-morpholino-5-nitrophényl)pyrimidin-2-amine est obtenue par réaction de 1-(2-((2-méthoxy-4-morpholino-5-nitrophényl)amino)pyrimidin-4-yl)-3-phényl-1H-pyrazole-4-carbaldéhyde :



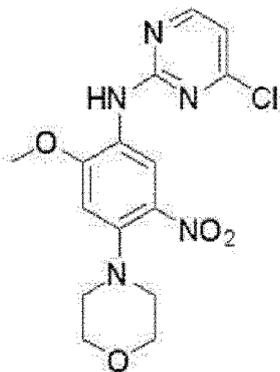
10

avec la diméthylamine ou un sel de celle-ci.

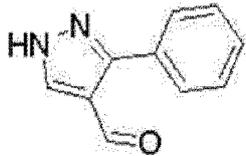
7. Procédé selon la revendication 6 :

(i) dans lequel la réaction est conduite en présence  
15 d'un ou plusieurs agents réducteurs choisis dans le groupe constitué du triacétoxyborohydrure de sodium, du cyanoborohydrure de sodium et du borohydrure de sodium ;  
ou

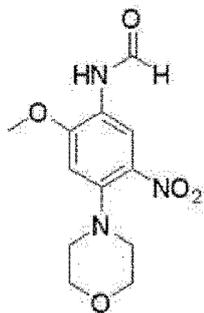
(ii) dans lequel le 1-(2-((2-méthoxy-4-morpholino-5-  
20 nitrophényl)amino)pyrimidin-4-yl)-3-phényl-1H-pyrazole-4-carbaldéhyde est obtenu par réaction de 4-chloro-N-(2-méthoxy-4-morpholino-5-nitrophényl)pyrimidin-2-amine :



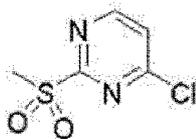
avec le 3-phényl-1H-pyrazole-4-carbaldéhyde :



8. Procédé selon la revendication 7(ii), dans lequel  
la  
4-chloro-N-(2-méthoxy-4-morpholino-5-  
5 nitrophényl)pyrimidin-2-amine est obtenue par réaction  
de N-(2-méthoxy-4-morpholino-5-nitrophényl)formamide :

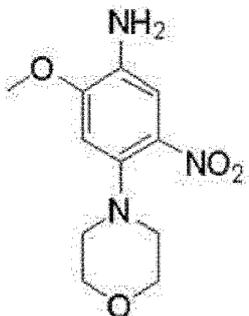


avec



- 10 facultativement :

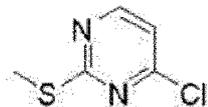
a. dans lequel le N-(2-méthoxy-4-morpholino-5-nitrophényl)formamide est obtenu par conduite d'une formylation de 2-méthoxy-4-morpholino-5-nitroaniline :



; ou

- 15 b. dans lequel le N-(2-méthoxy-4-morpholino-5-nitrophényl)formamide est obtenu par conduite d'une formylation de 2-méthoxy-4-morpholino-5-nitroaniline, et dans lequel la formylation est conduite avec un mélange d'acide acétique et d'acide formique ; ou

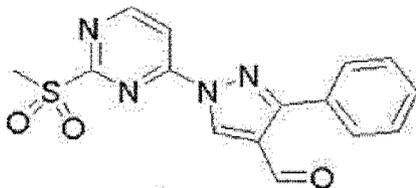
c. dans lequel la 4-chloro-2-(méthylsulfonyl)pyrimidine est obtenue par conduite d'une oxydation de 4-chloro-2-(méthylthio)pyrimidine :



; ou

5 d. dans lequel la 4-chloro-2-(méthylsulfonyl)pyrimidine est obtenue par conduite d'une oxydation de 4-chloro-2-(méthylthio)pyrimidine, et dans lequel l'oxydation est conduite avec un ou plusieurs agents oxydants choisis dans le groupe constitué de :  
10 permanganate de potassium, acide chromique, oxygène, peroxyde d'hydrogène et acide 3-chloroperbenzoïque.

9. Procédé selon la revendication 6, dans lequel le 1-(2-((2-méthoxy-4-morpholino-5-  
15 nitrophényl)amino)pyrimidin-4-yl)-3-phényl-1H-pyrazole-4-carbaldéhyde est obtenu par réaction de N-(2-méthoxy-4-morpholino-5-nitrophényl)formamide avec le 1-(2-(méthylsulfonyl)pyrimidin-4-yl)-3-phényl-1H-pyrazole-4-carbaldéhyde :



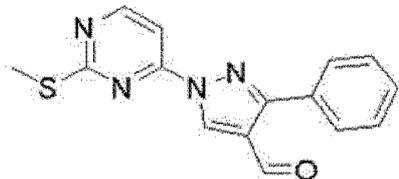
20

facultativement :

a. dans lequel la réaction est conduite en présence d'une ou plusieurs bases choisies dans le groupe constitué de : alcoxyde en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de sodium, alcoxyde en  
25 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de potassium, carbonate de sodium, carbonate de potassium et phosphate de potassium ; ou

b. dans lequel la réaction est conduite en présence d'un ou plusieurs solvants choisis dans le groupe constitué de : diméthylformamide, diméthylacétamide,  
30 dichlorométhane, diméthylsulfoxyde, tétrahydrofurane, hexaméthylphosphoramide, alcool en C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, éther diéthylique, acétate d'éthyle, acétonitrile et acétone ;  
ou

c. dans lequel le 1-(2-(méthylsulfonyl)pyrimidin-4-yl)-3-phényl-1H-pyrazole-4-carbaldéhyde est obtenu par réaction de 1-(2-(méthylthio)pyrimidin-4-yl)-3-phényl-1H-pyrazole-4-carbaldéhyde :



5

avec un agent oxydant.

10. Procédé selon la revendication 6, dans lequel le 1-(2-((2-méthoxy-4-morpholino-5-nitrophényl) amino)pyrimidin-4-yl)-3-phényl-1H-pyrazole-4-carbaldéhyde est obtenu par réaction de N-(2-méthoxy-4-morpholino-5-nitrophényl)formamide avec le 1-(2-(méthylsulfonyl)pyrimidin-4-yl)-3-phényl-1H-pyrazole-4-carbaldéhyde, et dans lequel le 1-(2-(méthylsulfonyl)pyrimidin-4-yl)-3-phényl-1H-pyrazole-4-carbaldéhyde est obtenu par réaction de 1-(2-(méthylthio)pyrimidin-4-yl)-3-phényl-1H-pyrazole-4-carbaldéhyde avec un agent oxydant :

(i) dans lequel l'agent oxydant est l'un ou plusieurs choisis dans le groupe constitué de : permanganate de potassium, acide chromique, oxygène, peroxyde d'hydrogène et acide 3-chloroperbenzoïque ; ou

(ii) dans lequel la réaction est conduite en présence d'un ou plusieurs solvants choisis dans le groupe constitué de : alcool en C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, tétrachlorure de carbone, chloroforme, dichlorométhane, acétone, méthyléthylcétone, méthylisobutylcétone, cyclohexanone, pentane, hexane, heptane, octane, nonane, décane, undécane, dodécane, cyclohexane, éther de pétrole, kérosène, toluène, xylène, mésitylène et benzène ; ou

(iii) dans lequel le 1-(2-(méthylthio)pyrimidin-4-yl)-3-phényl-1H-pyrazole-4-carbaldéhyde est obtenu par réaction de 4-chloro-2-(méthylthio)pyrimidine avec le 3-phényl-1H-pyrazole-4-carbaldéhyde.

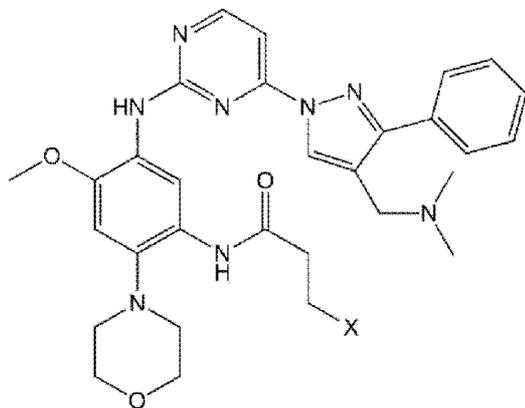
35

11. Procédé selon la revendication 10(iii) :

- (i) dans lequel la réaction est conduite en présence d'une ou plusieurs bases choisies dans le groupe constitué de : tert-butoxyde de potassium, hydroxyde de sodium, hydroxyde de potassium, hydrure de sodium, carbonate de sodium, carbonate de potassium, phosphate de potassium, phosphate de sodium, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ène, pyridine, triéthylamine, diisopropylamine et diisopropyléthylamine ; ou
- (ii) dans lequel la réaction est conduite en présence d'un ou plusieurs solvants choisis dans le groupe constitué de : dichlorométhane, dichloroéthane, diméthylformamide, diméthylacétamide, diméthylsulfoxyde, tétrahydrofurane, alcool en C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, acétate d'éthyle, acétone, méthyléthylcétone, acétonitrile et toluène.

12. Composé de formule 2 ou sel de celui-ci :

20 <Formule 2>



dans lequel, X est halogène.