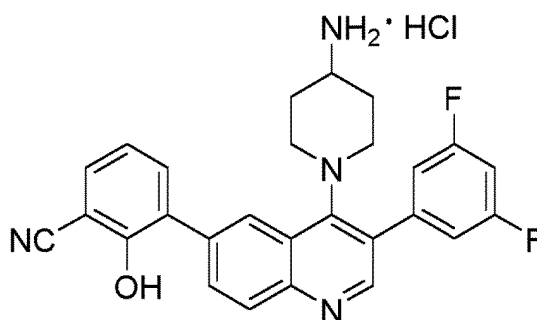


(12) BREVET D'INVENTION

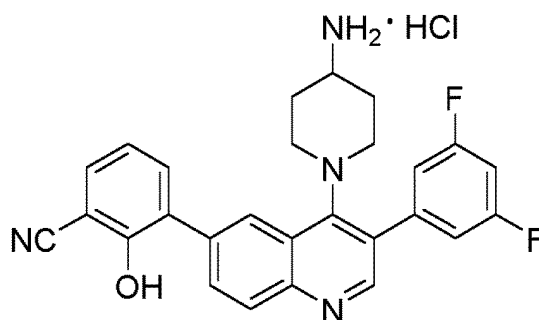
- (11) N° de publication : **MA 51625 B1**
- (51) Cl. internationale : **C07D 401/04; C07F 5/02; C07D 498/04**
- (43) Date de publication : **29.07.2022**
-
- (21) N° Dépôt : **51625**
- (22) Date de Dépôt : **16.01.2019**
- (30) Données de Priorité : **17.01.2018 US 201862618538 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/US2019/013844 16.01.2019**
- (71) Demandeur(s) : **Crinetics Pharmaceuticals, Inc., 10222 Barnes Canyon Road, Building No. 2 San Diego, CA 92121 (US)**
- (72) Inventeur(s) : **REDDY, Jayachandra P. ; MIRMEHRABI, Mahmoud ; KOTA, Madhukar ; DASH, Uttam ; ZHAO, Jian ; ZHU, Yunfei**
- (74) Mandataire : **MOROCCO INTELLECTUAL PROPERTY SERVICES**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP19740733.1**
-
- (54) Titre : **PROCÉDÉ DE PRODUCTION DE MODULATEURS DE SOMATOSTATINE**
- (57) Abrégé : L'invention concerne des composés qui sont des modulateurs de la somatostatine, des procédés de production desdits composés, des compositions pharmaceutiques et des médicaments comprenant lesdits composés, ainsi que des procédés d'utilisation de ces composés dans le traitement d'états pathologiques, de maladies ou de troubles qui peuvent tirer avantage de la modulation de l'activité de la somatostatine.

Revendications

1. Composé monochlorhydrate de 3-[4-(4-amino-pipéridin-1-yl)-3-(3,5-difluoro-phényl)-quinoline-6-yl]-2-hydroxy-benzonitrile, ou solvate de celui-ci, ayant la structure suivante :



2. Composé selon la revendication 1, le composé étant le monochlorhydrate de 3-[4-(4-amino-pipéridin-1-yl)-3-(3,5-difluoro-phényl)-quinolin-6-yl]-2-hydroxy-benzonitrile cristallin, ou un solvate de celui-ci, ayant la structure suivante :



3. Monochlorhydrate de 3-[4-(4-amino-pipéridin-1-yl)-3-(3,5-difluoro-phényl)-quinolin-6-yl]-2-hydroxy-benzonitrile cristallin, ou solvate de celui-ci, selon la revendication 2, ayant :
- un diagramme de diffraction des rayons X sur poudre (XRPD) avec des pics à 4,5° 2-Thêta, 9,1° 2-Thêta, 10,2° 2-Thêta, 16,3° 2-Thêta, 18,4° 2-Thêta et 19,1° 2-Thêta, mesuré en utilisant le rayonnement Cu K α 1 ;

- un thermogramme de calorimétrie différentielle à balayage (DSC) avec un endotherme ayant un début à 207 °C et un pic à 220 °C, mesuré avec une vitesse de chauffage de 10,0 °C/min ;
- un spectre infrarouge (IR) avec des pics à 2 223 cm⁻¹, 1 620 cm⁻¹, 1 595 cm⁻¹, 1 457 cm⁻¹, 1 238 cm⁻¹, 1 220 cm⁻¹ et 1 117 cm⁻¹ ;
- un XRPD inchangé lorsqu'il est chauffé jusqu'à 200 °C, lors d'une exposition à plus de 90% d'humidité relative pendant 24 heures, ou lors d'une exposition à 75 % d'humidité relative et 40 °C pendant une semaine, ou des combinaisons de ceux-ci ;
ou
- des combinaisons de ceux-ci.

4. Monochlorhydrate de 3-[4-(4-amino-pipéridin-1-yl)-3-(3,5-difluoro-phényl)-quinolin-6-yl]-2-hydroxy-benzonitrile cristallin, ou solvate de celui-ci, selon la revendication 2 ou selon la revendication 3, ayant un diagramme de diffraction des rayons X sur poudre (XRPD) avec des pics à 4,5° 2-Thêta, 9,1° 2-Thêta, 10,2° 2-Thêta, 16,3° 2-Thêta, 18,4° 2-Thêta et 19,1° 2-Thêta, mesuré en utilisant le rayonnement Cu K α 1.

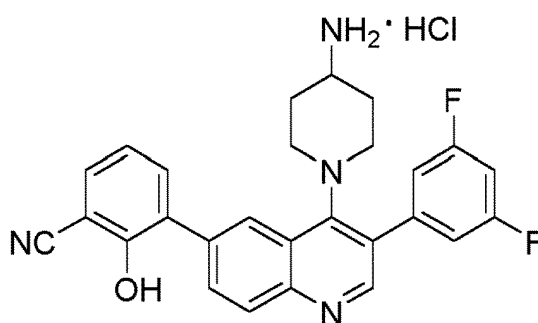
5. Monochlorhydrate de 3-[4-(4-amino-pipéridin-1-yl)-3-(3,5-difluoro-phényl)-quinolin-6-yl]-2-hydroxy-benzonitrile cristallin, ou solvate de celui-ci, selon l'une quelconque des revendications 2 à 4, ayant un thermogramme de calorimétrie différentielle à balayage (DSC) avec un endotherme ayant un début à 207 °C et un pic à 220 °C, mesuré avec une vitesse de chauffage de 10,0 °C/min.

6. Monochlorhydrate de 3-[4-(4-amino-pipéridin-1-yl)-3-(3,5-difluoro-phényl)-quinolin-6-yl]-2-hydroxy-benzonitrile cristallin, ou solvate de celui-ci, selon l'une quelconque des revendications 2 à 5, ayant un XRPD inchangé lorsqu'il est chauffé jusqu'à 200 °C.

7. Monochlorhydrate de 3-[4-(4-amino-pipéridin-1-yl)-3-(3,5-difluoro-phényl)-quinolin-6-yl]-2-hydroxy-benzonitrile cristallin, ou solvate de celui-ci, selon l'une quelconque des revendications 2 à 6, ayant un XRPD inchangé lors d'une exposition à plus de 90 % d'humidité relative pendant 24 heures et lors d'une exposition à 75 % d'humidité relative et 40 °C pendant une semaine.

8. Monochlorhydrate de 3-[4-(4-amino-pipéridin-1-yl)-3-(3,5-difluoro-phényl)-quinolin-6-yl]-2-hydroxy-benzonitrile cristallin, ou solvate de celui-ci, selon l'une quelconque des revendications 2 à 7, ayant un spectre infrarouge (IR) avec des pics caractéristiques à $2\ 223\text{ cm}^{-1}$, $1\ 620\text{ cm}^{-1}$, $1\ 595\text{ cm}^{-1}$, $1\ 457\text{ cm}^{-1}$, $1\ 238\text{ cm}^{-1}$, $1\ 220\text{ cm}^{-1}$ et $1\ 117\text{ cm}^{-1}$.

9. Composé selon la revendication 1, le composé étant le monochlorhydrate de 3-[4-(4-amino-pipéridin-1-yl)-3-(3,5-difluoro-phényl)-quinolin-6-yl]-2-hydroxy-benzonitrile amorphe, ayant la structure suivante :



10. Composition pharmaceutique comprenant le composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 et au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable ; la composition pharmaceutique étant éventuellement formulée pour administration à un mammifère par administration orale.

11. Composition pharmaceutique selon la revendication 10, la composition pharmaceutique étant sous la forme d'une composition pharmaceutique sous forme solide.

12. Composition pharmaceutique selon la revendication 10 ou selon la revendication 11, la composition pharmaceutique étant sous la forme d'un comprimé, d'une pilule, ou d'une gélule.

13. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, ou composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 10 à 12, pour utilisation dans le traitement de l'acromégalie ou d'une tumeur neuroendocrine, ou de combinaisons de celles-ci.

14. Procédé de fabrication de monochlorhydrate de 3-[4-(4-amino-pipéridin-1-yl)-3-(3,5-difluoro-phényl)-quinoline-6-yl]-2-hydroxy-benzonitrile cristallin, ou d'un solvate de celui-ci, comprenant les étapes consistant à :

(a) mettre en suspension du dichlorhydrate de 3-[4-(4-amino-pipéridin-1-yl)-3-(3,5-difluoro-phényl)-quinolin-6-yl]-2-hydroxy-benzonitrile dans 5 volumes d'un mélange isopropanol:eau (1:1) ;

(i) chauffer la suspension de (a) à 45 °C ;

(ii) ajouter 0,5 à 1,2 équivalent de solution d'hydroxyde d'ammonium, de solution de bicarbonate de sodium ou de solution d'hydroxyde de sodium à la suspension chauffée de l'étape (a)(i) pour obtenir un pH de 4,0 à 6,0 ;

(iii) ajouter de l'eau pendant 2 heures au mélange de l'étape (a)(ii) ; et

(iv) filtrer la suspension de l'étape (a)(iii) pour fournir du monochlorhydrate de 3-[4-(4-amino-pipéridin-1-yl)-3-(3,5-difluoro-phényl)-quinolin-6-yl]-2-hydroxy-benzonitrile, ou un solvate de celui-ci ;

ou

(b) ajouter un solvant approprié à du 3-[4-(4-amino-pipéridin-1-yl)-3-(3,5-difluoro-phényl)-quinolin-6-yl]-2-hydroxy-benzonitrile ;

(i) ajouter 1 équivalent d'acide chlorhydrique au mélange de solvant et de 3-[4-(4-amino-pipéridin-1-yl)-3-(3,5-difluoro-phényl)-quinolin-6-yl]-2-hydroxy-benzonitrile de (b) ; et

(ii) filtrer les solides résultant de l'étape (b)(ii) pour fournir du monochlorhydrate de 3-[4-(4-amino-pipéridin-1-yl)-3-(3,5-difluoro-phényl)-quinolin-6-yl]-2-hydroxy-benzonitrile, ou un solvate de celui-ci ;

ou

(c) agiter du dichlorhydrate de 3-[4-(4-amino-pipéridin-1-yl)-3-(3,5-difluoro-phényl)-quinolin-6-yl]-2-hydroxy-benzonitrile dans 20 volumes à 50 volumes d'eau ; et

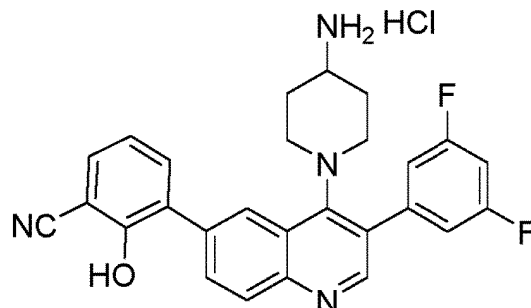
(i) filtrer les solides de l'étape (c) pour fournir du monochlorhydrate de 3-[4-(4-amino-pipéridin-1-yl)-3-(3,5-difluoro-phényl)-quinolin-6-yl]-2-hydroxy-benzonitrile, ou un solvate de celui-ci ;

éventuellement :

une solution d'hydroxyde d'ammonium étant utilisée en (a)(ii) ; et

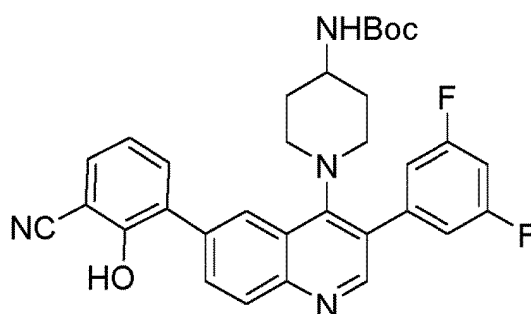
le solvant approprié en (b) étant le méthanol, l'éthanol, l'alcool isopropylique, l'acétone, l'acétate de méthyle, l'acétate d'éthyle, le tétrahydrofurane, le tétrahydropyrane, l'eau ou des combinaisons de ceux-ci.

15. Procédé de synthèse de monochlorhydrate de 3-[4-(4-amino-pipéridin-1-yl)-3-(3,5-difluoro-phényl)-quinoline-6-yl]-2-hydroxy-benzonitrile :



comprenant les étapes consistant à :

(1) traiter le composé **A-VI** :



Composé **A-VI**

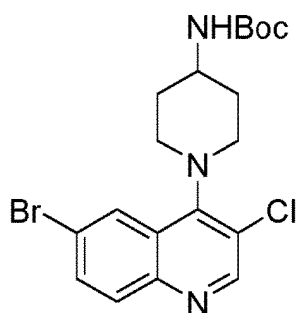
avec de l'acide chlorhydrique dans un solvant approprié pour fournir du dichlorhydrate de 3-[4-(4-amino-pipéridin-1-yl)-3-(3,5-difluoro-phényl)-quinolin-6-yl]-2-hydroxy-benzonitrile ; et

(2) traiter le dichlorhydrate de 3-[4-(4-amino-pipéridin-1-yl)-3-(3,5-difluoro-phényl)-quinolin-6-yl]-2-hydroxy-benzonitrile avec de l'ammoniac aqueux pour fournir du monochlorhydrate de 3-[4-(4-amino-pipéridin-1-yl)-3-(3,5-difluoro-phényl)-quinolin-6-yl]-2-hydroxy-benzonitrile ;

le solvant approprié étant éventuellement l'alcool isopropylique, l'acétate d'éthyle ou l'acétate d'isopropyle.

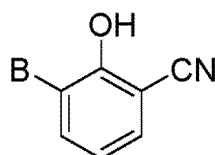
16. Procédé selon la revendication 15, le composé **A-VI** étant préparé par les étapes consistant à :

(1) mettre en réaction le composé **A-IV** :



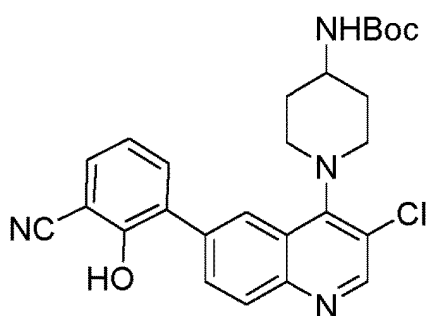
Composé **A-IV**

avec le composé **1** :



Composé **1**

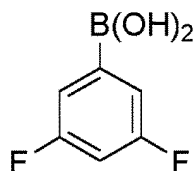
B étant un acide boronique, un ester de boronate ou un trifluoroborate ;
en présence d'un catalyseur de couplage, d'une base appropriée, et dans un solvant approprié, pour fournir le composé **A-V** :



Composé **A-V**

et

(2) mettre en réaction le composé **A-V** avec de l'acide 3,5-difluorophénylboronique :



en présence d'un catalyseur de couplage, d'une base appropriée, et dans un solvant approprié, pour fournir le composé **A-VI** ;

éventuellement :

B étant un acide boronique ou un trifluoroborate ;

le catalyseur de couplage de l'étape (1) étant un catalyseur au palladium ;

la base appropriée de l'étape (1) étant la triéthylamine, la diisopropyléthylamine, la 1,2,2,6,6-pentaméthylpipéridine, la tributylamine, le bicarbonate de sodium, Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , NaOAc , KOAc , $\text{Ba}(\text{OH})_2$, Na_3PO_4 ou K_3PO_4 ;

le solvant approprié de l'étape (1) étant l'acétonitrile, le diméthylformamide, l'éthanol, le tétrahydrofurane, l'alcool isopropylique, le 1,4-dioxane, l'eau ou des combinaisons de ceux-ci ;

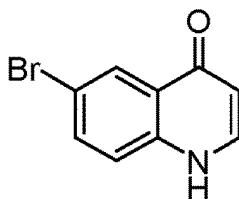
le catalyseur de couplage de l'étape (2) étant un catalyseur au palladium ;

la base appropriée de l'étape (2) étant la triéthylamine, la diisopropyléthylamine, la 1,2,2,6,6-pentaméthylpipéridine, la tributylamine, le bicarbonate de sodium, Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , NaOAc , KOAc , $\text{Ba}(\text{OH})_2$, Na_3PO_4 ou K_3PO_4 ; et

le solvant approprié de l'étape (2) est l'acétonitrile, le diméthylformamide, l'éthanol, le tétrahydrofurane, l'alcool isopropylique, le 1,4-dioxane, l'eau ou des combinaisons de ceux-ci.

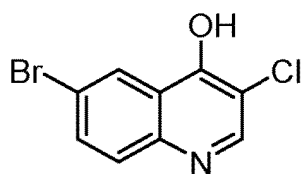
17. Procédé selon la revendication 16, le composé **A-IV** étant préparé par les étapes consistant à :

(1) chlorer le composé **A-I**



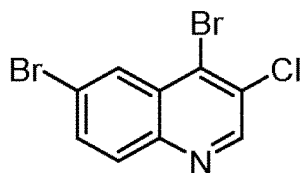
Composé **A-I** ;

avec un agent de chloration approprié dans un solvant approprié pour fournir le composé **A-II**



Composé **A-II** ;

(2) bromer le composé **A-II** avec un agent de bromation approprié dans un solvant approprié pour fournir le composé **A-III** :



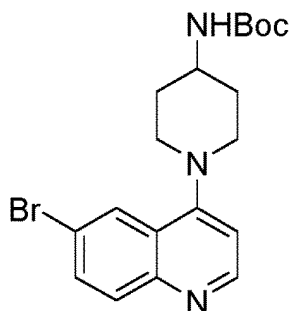
Composé **A-III** ;

et

(3) coupler la 4-(*N*-Boc amino)pipéridine avec le composé **A-III** en présence d'une base appropriée et dans un solvant approprié pour fournir le composé **A-IV** ;

ou

(i) coupler la 4-(*N*-Boc amino)pipéridine avec de la 6-bromo-4-chloro-quinoline en présence d'une base appropriée et dans un solvant approprié pour fournir le composé **4** ;



Composé **4**

et

(ii) chlorer le composé **4** avec un agent de chloration approprié dans un solvant approprié pour fournir le composé **A-IV** ;

éventuellement :

l'agent de chloration de l'étape (1) étant le *N*-chlorosuccinimide, l'acide trichloroisocyanurique, le chlorure de sulfuryle, le chlore, l'hypochlorite de sodium, l'hypochlorite de calcium, l'acide hypochloreux ou la 2,3,4,5,6,6-hexachloro-2,4-cyclohexadién-1-one ; et

le solvant approprié de l'étape (1) étant l'acide acétique, l'eau, l'éthanol, le méthanol, le toluène, le dichlorométhane, le tétrahydrofurane, le dioxane ou le *N,N*-diméthylformamide ;

l'agent de bromation de l'étape (2) étant le tribromure de phosphore, l'oxybromure de phosphore, l'acide bromhydrique, le brome ou le dibromotriphénylphosphorane ;

le solvant approprié de l'étape (2) étant l'acétonitrile, l'eau, l'éthanol, l'isopropanol, le dichlorométhane, le toluène, le *N,N*-diméthylformamide, l'acide acétique ou l'acétone ;

la base appropriée de l'étape (3) étant la triéthylamine, la diisopropyléthylamine, le 1,8-diazabicycloundéc-7-ène, la 1,2,2,6,6-pentaméthylpipéridine, la tributylamine, le bicarbonate de sodium, Na_2CO_3 , K_2CO_3 , ou Cs_2CO_3 ; et

le solvant approprié de l'étape (3) étant le *N,N*-diméthylformamide, le *N,N*-diméthylacétamide, le diméthylsulfoxyde, le dichlorométhane, le chloroforme, le tétrachlorure de carbone, le dioxane, le tétrahydrofurane, le toluène, l'acétonitrile, l'éthanol ou l'isopropanol ; et/ou

l'agent de chloration de l'étape (ii) étant le *N*-chlorosuccinimide, l'acide trichloroisocyanurique, le chlorure de sulfuryle, le chlore, l'hypochlorite de sodium, l'hypochlorite de calcium, l'acide hypochloreux ou la 2,3,4,5,6,6-hexachloro-2,4-cyclohexadién-1-one ; et

le solvant approprié de l'étape (ii) étant l'acide acétique, l'eau, l'éthanol, le méthanol, le toluène, le dichlorométhane, le tétrahydrofurane, le dioxane ou le *N,N*-diméthylformamide.