

(12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication : **MA 51771 B1** (51) Cl. internationale : **C07D 401/04; C07D 213/61**

(43) Date de publication :
31.03.2022

(21) N° Dépôt :
51771

(22) Date de Dépôt :
29.01.2019

(30) Données de Priorité :
30.01.2018 US 201862623664 P

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
PCT/US2019/015582 29.01.2019

(71) Demandeur(s) :
Incyte Corporation, 1801 Augustine Cut-Off Wilmington, DE 19803 (US)

(72) Inventeur(s) :
ZHOU, Jiacheng ; LIU, Pingli ; WU, Yongzhong ; WANG, Dengjin

(74) Mandataire :
ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY TMP AGENTS

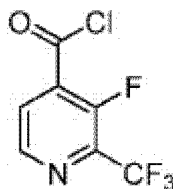
(86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP19705025.5**

(54) Titre : **PROCÉDÉS DE PRÉPARATION DE (1-(3-FLUORO-2-(TRIFLUOROMÉTHYL)ISONICOTINYL)PIPÉRIDINE-4-ONE)**

(57) Abrégé : La présente invention concerne des procédés et des intermédiaires de fabrication de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorométhyl)isonicotinoyl]pipéridin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d] pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azétidin-3-yl}acétonitrile, utile dans le traitement de maladies liées à l'activité des Janus kinases (JAK), y compris les troubles inflammatoires, les troubles auto-immuns, le cancer et d'autres maladies. L'invention concerne spécifiquement des procédés de fabrication de l'intermédiaire (1-(3-fluoro-2-(trifluorométhyl)isonicotinoyl)pipéridine-4-one) à partir de chlorure de 1-(3-fluoro-2-(trifluorométhyl)isonicotinoyl) et de 4- l'hydroxypipéridine ou la 4-pipéridone ainsi qu'à l'intermédiaire chlorure de 1-(3-fluoro-2-(trifluorométhyl)isonicotinoyl).

Revendications

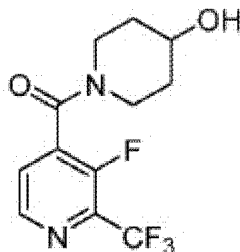
1. Procédé, comprenant la mise en réaction d'un composé de Formule III :



III

5

ou d'un sel correspondant, avec de la 4-hydroxypipéridine pour former un composé de Formule IV :



IV

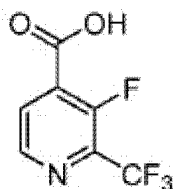
10 ou un sel correspondant.

2. Procédé selon la revendication 1, la mise en réaction avec la 4-hydroxypipéridine étant conduite en la présence d'une base.

15

3. Procédé selon la revendication 2, la base étant une amine tertiaire, éventuellement l'amine tertiaire étant la *N,N*-diisopropyléthylamine.

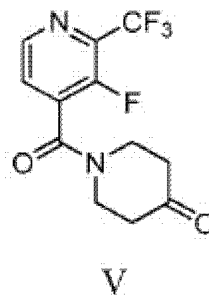
4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, la mise en réaction avec la 4-hydroxypipéridine étant conduite dans un composant de type solvant qui comprend du dichlorométhane, éventuellement la mise en réaction avec la 4-hydroxypipéridine étant conduite à une température allant d'environ 25 °C à environ 35 °C.
5. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, le composé de Formule III étant formé par un procédé comprenant la mise en réaction d'un composé de Formule II :



II

- ou d'un sel correspondant, avec du chlorure d'oxalyle pour former le composé de Formule III, ou un sel correspondant.
6. Procédé selon la revendication 5, la mise en réaction du composé de Formule II avec du chlorure d'oxalyle étant :
- (a) conduite en la présence d'une quantité catalytique de diméthylformamide (DMF) ; et/ou
- (b) conduite dans un composant de type solvant comprenant du dichlorométhane ; et/ou
- (c) conduite à une température allant d'environ 15 °C à environ 25 °C.
7. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, comprenant en outre la mise en réaction du composé de Formule IV, ou d'un sel correspondant, dans des conditions d'oxydation pour former un composé de Formule V :

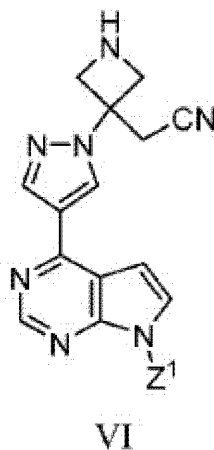
- 3 -



ou un sel correspondant.

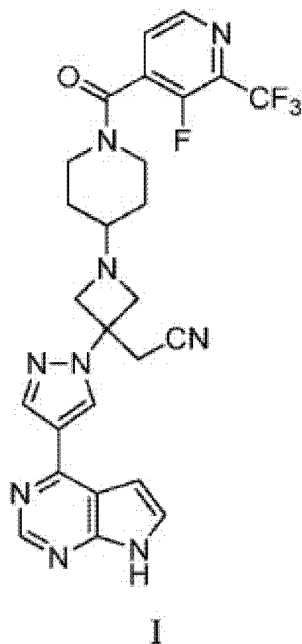
8. Procédé selon la revendication 7, les conditions
5 d'oxydation comprenant un premier agent oxydant,
éventuellement les conditions d'oxydation
comprenant un deuxième agent oxydant.
9. Procédé selon la revendication 8,
10 (a) le premier agent oxydant étant l'acide
trichloroisocyanurique (TCIC), éventuellement
le TCIC étant présent à raison d'entre
environ 0,5 et environ 0,7 équivalent molaire
par rapport au composé de Formule IV ; et/ou
15 (b) le deuxième agent d'oxydation étant le
2,2,6,6-tétraméthyl-1-pipéridinyloxy (TEMPO),
éventuellement, le TEMPO étant présent à
raison d'entre environ 0,015 et environ 0,025
équivalent molaire par rapport au composé de
20 Formule IV.
10. Procédé selon l'une quelconque des revendications
7 à 9, la mise en réaction du composé de Formule
IV dans des conditions d'oxydation comprenant en
25 outre :
- (a) l'un ou plusieurs parmi le bicarbonate de
sodium, le carbonate de sodium, et le bromure
de sodium ; et/ou
- (b) un composant de type solvant comprenant du
30 dichlorométhane, éventuellement le composant
de type solvant comprenant en outre de l'eau.

11. Procédé selon la revendication 7, les conditions d'oxydation comprenant l'ajout d'acide trichloroisocyanurique à une solution comprenant le composé de Formule IV et du TEMPO à une température allant d'environ 0 °C à environ 5 °C ; éventuellement, l'ajout d'acide trichloroisocyanurique comprenant l'ajout de l'acide trichloroisocyanurique en au moins deux portions.
12. Procédé selon la revendication 11, la solution étant agitée après ledit ajout à une température allant d'environ 0 °C à environ 5 °C pendant environ 30 min, éventuellement comprenant en outre, après ladite agitation, le réchauffement de ladite solution à une température allant d'environ 20 °C à environ 25 °C pendant un temps d'environ une heure à environ deux heures.
13. Procédé selon l'une quelconque des revendications 7 à 12, comprenant en outre la mise en réaction du composé de Formule V avec un composé de Formule VI :



- 25 ou un sel correspondant, en la présence d'un agent réducteur, pour former un composé de Formule I :

- 5 -

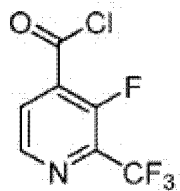


ou un sel correspondant ;
 Z^1 étant H ou un groupe protecteur,
 particulièrement Z^1 étant H.

5

14. Procédé selon la revendication 13, l'agent réducteur étant le cyanoborohydrure de sodium ou le triacétoxyborohydrure de sodium.

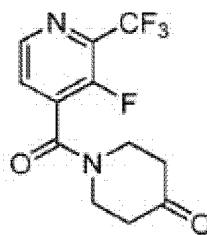
10 15. Procédé, comprenant la mise en réaction d'un composé de Formule III :



III

ou d'un sel correspondant, avec de la 4-pipéridone, ou un sel correspondant, pour former un composé de Formule V :

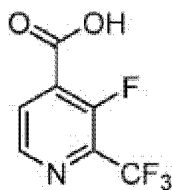
15



V

ou un sel correspondant.

16. Procédé selon la revendication 15, la 4-
pipéridone, ou un sel correspondant, étant :
- 5 (a) le chlorhydrate de 4-pipéridone ; ou
(b) le monohydrate de chlorhydrate de 4-
pipéridone.
17. Procédé selon l'une quelconque des revendications
10 15 et 16, la mise en réaction comprenant en outre
une base, éventuellement la base étant le
carbonate de sodium.
18. Procédé selon l'une quelconque des revendications
15 15 à 17, la mise en réaction du composé de Formule
III avec la 4-pipéridone étant :
- (a) conduite dans un composant de type solvant
comprenant du dichlorométhane ; et/ou (b)
conduite à une température allant d'environ
20 0 °C à environ 5 °C.
19. Procédé selon l'une quelconque des revendications
15 à 18, le composé de Formule III étant formé par
un procédé comprenant la mise en réaction d'un
25 composé de Formule II :



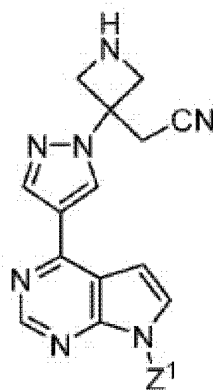
II

ou d'un sel correspondant, avec du chlorure
d'oxalyle pour former le composé de Formule III,
ou un sel correspondant.

30

20. Procédé selon la revendication 19,
(a) la mise en réaction du composé de Formule II
avec du chlorure d'oxalyle étant conduite en

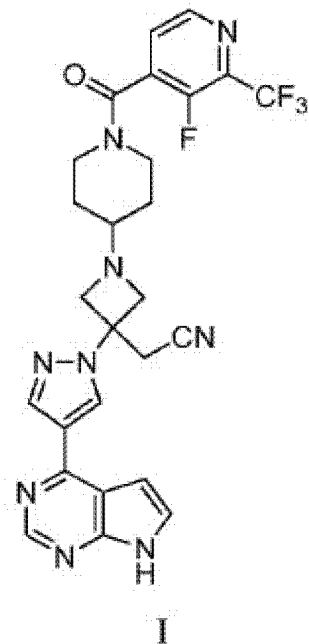
- la présence d'une quantité catalytique de diméthylformamide (DMF) ; et/ou
- (b) la mise en réaction du composé de Formule II avec du chlorure d'oxalyle étant conduite dans un composant de type solvant comprenant du dichlorométhane ; et/ou
- 5
- (c) la mise en réaction du composé de Formule II avec du chlorure d'oxalyle étant conduite à une température allant d'environ 15 °C à environ 25 °C ; et/ou
- 10
- (d) le composé de Formule III n'étant pas isolé avant la mise en réaction du composé de Formule III avec la 4-pipéridone ; et/ou
- (e) la mise en réaction du composé de Formule II avec du chlorure d'oxalyle et la mise en réaction du composé de Formule III avec la 4-pipéridone étant conduites dans un unique réacteur.
- 15
- 20 21. Procédé selon l'une quelconque des revendications 16 à 20, comprenant en outre la mise en réaction du composé de Formule V avec un composé de Formule VI :



VI

- 25 ou un sel correspondant, en la présence d'un agent réducteur, pour former un composé de Formule I :

- 8 -



ou un sel correspondant ;

Z¹ étant H ou un groupe protecteur,
particulièrement Z¹ étant H.

5

22. Procédé selon la revendication 21, l'agent réducteur étant le cyanoborohydrure de sodium ou le triacétoxyborohydrure de sodium.