

(12) BREVET D'INVENTION

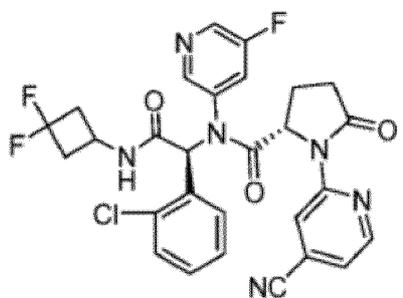
- (11) N° de publication : **MA 56783 B1** (51) Cl. internationale : **C07D 401/14; C07D 401/12**
- (43) Date de publication : **31.10.2023**

-
- (21) N° Dépôt : **56783**
- (22) Date de Dépôt : **07.08.2020**
- (30) Données de Priorité : **08.08.2019 US 201962884480 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/US2020/045368 07.08.2020**
- (71) Demandeur(s) : **Les Laboratoires Servier, 50 Rue Carnot 92284 Suresnes Cedex (FR)**
- (72) Inventeur(s) : **SIZEMORE, Jacob, Paul ; ZHANG, Shijie ; VO, Nha, Huu**
- (74) Mandataire : **ATLAS INTELLECTUAL PROPERTY**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation : EP 20758409.5

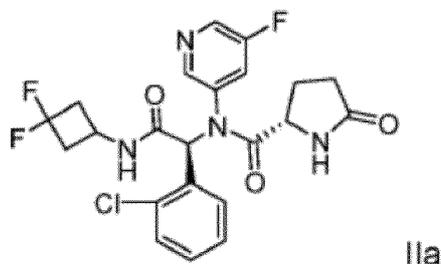
-
- (54) Titre : **PROCÉDÉ DE PRÉPARATION D'IVOSIDENIB ET D'UN INTERMÉDIAIRE DE CELUI-CI**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne un procédé de préparation d'un solvate éthanol cristallin sensiblement pur et diastéréomériquement pur du composé IIa et son utilisation pour la synthèse de l'ivosidenib.

Revendications

1. Procédé pour la préparation du composé I



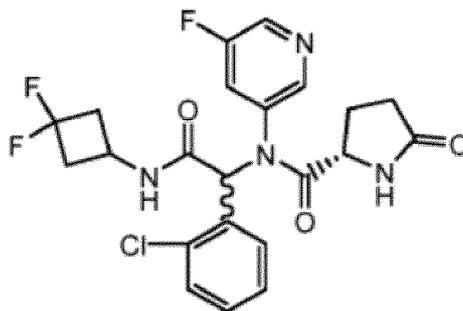
- 5 comprenant l'isolement d'un solvate avec l'éthanol,
cristallin du composé IIa



- 10 et la conversion du solvate avec l'éthanol du
composé IIa en composé I ou un solvate
correspondant.

- 15 2. Procédé selon la revendication 1, l'isolement du
solvate avec l'éthanol, cristallin du composé IIa
comprenant la cristallisation du composé IIa à
partir d'un mélange des composés de formule II

- 2 -



II.

3. Procédé selon la revendication 1, la conversion du solvate avec l'éthanol, cristallin du composé IIa
- 5 comprenant la mise en réaction du composé IIa avec une 2-halogéno-4-cyanopyridine pour donner le composé I.
4. Procédé selon la revendication 2, la cristallisation du solvate avec l'éthanol, cristallin du composé IIa
- 10 comprenant la mise en suspension ou la dissolution d'un mélange diastéréoisomérique des composés de formule II dans un système de solvant d'éthanol, l'ajout d'une base, et l'agitation du mélange à une
- 15 température comprise entre 0 et 25 °C, et l'ajout d'au moins un solvant non polaire.
5. Procédé selon la revendication 4, la base étant choisie dans les groupes constitués par le 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]déc-5-ène (« TBD »), le 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ène (« DBN »), la triéthylamine, la diisopropylamine, la N,N-diisopropyléthylamine, la N-méthylmorpholine, la morpholine, la N-méthyl-pipérazine, la pyridine, la
- 25 butylamine, la dibutylamine et le 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ène, ou un mélange correspondant.
6. Procédé selon la revendication 2, le mélange de
- 30 composés de formule II étant préparé par la mise en réaction du 2-chlorobenzaldéhyde avec la 5-

- 3 -

fluoropyridin-3-amine dans le méthanol, suivie par la mise en réaction du produit résultant avec l'acide (S)-5-oxopyrrolydine-2-carboxylique et le 1,1-difluoro-3-isocyanatocyclobutane pour donner un mélange de composés de formule II.

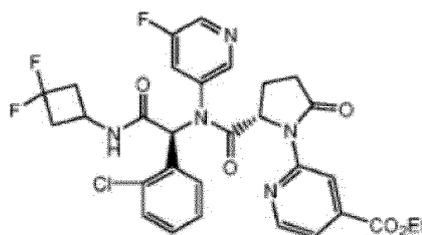
5

7. Procédé selon la revendication 1 comprenant la mise en réaction du solvate avec l'éthanol, cristallin du composé IIa avec le 2-bromoisonicotinonitrile pour donner le composé I.

10

8. Procédé selon la revendication 1 comprenant la mise en réaction du solvate avec l'éthanol, cristallin du composé IIa avec le 2-bromoisonicotinate d'éthyle pour donner un intermédiaire S9 :

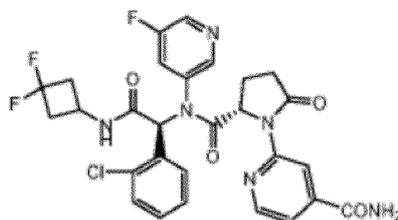
15



S9

9. Procédé selon la revendication 8, comprenant la réduction de l'intermédiaire S9 en la présence de NH_3 pour fournir l'amide S10 :

20

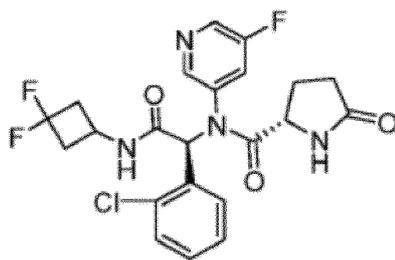


S10

10. Procédé selon la revendication 9, comprenant le mélange de S10 avec de l'anhydride trifluoroacétique (TFAA) en la présence de pyridine pour donner le composé I.

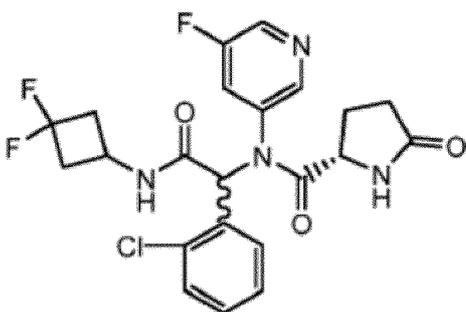
25

11. Procédé selon l'une ou l'autre des revendications 1 et 2,
- 5 (a) le solvate avec l'éthanol, cristallin du composé IIa étant caractérisé par un diagramme de diffraction des rayons X sur poudre (XRPD) comprenant un ou plusieurs des pics suivants à 2θ : $7,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $8,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $12,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $13,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,8^\circ \pm 0,2^\circ$, et $25,2^\circ \pm 0,2^\circ$; ou
- 10 (b) le solvate avec l'éthanol, cristallin du composé IIa étant caractérisé par un diagramme de diffraction des rayons X sur poudre (XRPD) comprenant trois des pics suivants ou plus à 2θ : $7,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $8,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $12,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $13,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,8^\circ \pm 0,2^\circ$, et $25,2^\circ \pm 0,2^\circ$.
- 15
- 20
12. Procédé selon l'une ou l'autre des revendications précédentes 1 et 2,
- 25 (a) le solvate avec l'éthanol, cristallin du composé IIa ayant une pureté diastéréoisomérique d'au moins 90 % et une pureté chimique d'au moins 80 % ; ou
- 30 (b) le solvate avec l'éthanol, cristallin du composé IIa ayant une pureté diastéréoisomérique comprise entre 90 % et 99 % ; ou
- (c) le solvate avec l'éthanol, cristallin du composé IIa ayant une pureté chimique comprise entre 80 % et 99 %.
- 35 13. Procédé pour la préparation d'un solvate avec l'éthanol, cristallin du composé IIa :



IIa

comprenant la mise en suspension ou la dissolution d'un mélange de composés de formule II



II.

5 et d'une base dans un système de solvant d'éthanol, l'ajout d'au moins un solvant non polaire, et l'isolement d'un solvate avec l'éthanol, cristallin du composé IIa ; éventuellement
 10 la base étant choisie dans les groupes constitués par le 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]déc-5-ène (« TBD »), le 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ène (« DBN »), la triéthylamine, la diisopropylamine, la N,N-diisopropyléthylamine, la N-méthylmorpholine, la morpholine, la N-méthyl-pipérazine, la pyridine, la
 15 butylamine, la dibutylamine et le 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ène, ou un mélange correspondant.

14. Procédé selon la revendication 13,
 20 (a) le solvate avec l'éthanol, cristallin du composé IIa ayant une pureté diastéréoisomérique d'au moins 90 % et une pureté chimique d'au moins 80 % ; et/ou
 (b) le solvate avec l'éthanol, cristallin du
 25 composé IIa ayant une pureté

diastéréoisomérique comprise entre 90 % et 99 %.

15. Procédé selon l'une quelconque des revendications
5 13 et 14,
(a) le solvate avec l'éthanol, cristallin du composé IIa étant caractérisé par un diagramme de diffraction des rayons X sur poudre (XRPD) dans lequel au moins 50 % des pics les plus intenses présents dans le tableau suivant sont
10 présents :

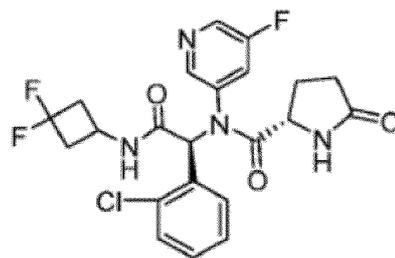
Angle [$^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}$]	Int. Rel. [%]
7,2	6,81
8,6	7,29
12,2	6,28
13,1	10,58
13,4	1,27
14,4	9,30
15,3	0,75
16,4	3,01
16,7	7,13
17,2	1,22
17,5	1,51
19,4	23,66
19,8	9,22
21,5	5,00
21,8	18,57
22,2	1,39
23,3	4,15
23,8	2,22
24,5	2,93
25,2	100,00
26,3	5,32
27,0	2,04
27,8	2,13
28,1	2,19
28,5	1,41
29,0	5,85

29,8	0,93
30,7	1,97
31,6	0,64
32,3	1,21
32,6	1,30
33,2	1,96
34,7	0,62
35,3	1,44
36,5	0,55
37,0	0,61
37,5	0,51
39,1	0,48

et/ou

- 5 (b) le solvate avec l'éthanol, cristallin du composé IIa étant caractérisé par un diagramme de diffraction des rayons X sur poudre (XRPD) comprenant un ou plusieurs des pics suivants à 2θ : $7,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $8,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $12,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $13,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,8^\circ \pm 0,2^\circ$, et $25,2^\circ \pm 0,2^\circ$; et/ou
- 10 (c) le solvate avec l'éthanol, cristallin du composé IIa étant caractérisé par un diagramme de diffraction des rayons X sur poudre (XRPD) comprenant trois des pics suivants ou plus à 2θ : $7,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $8,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $12,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $13,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,8^\circ \pm 0,2^\circ$, et $25,2^\circ \pm 0,2^\circ$; et/ou
- 15 (d) le solvate avec l'éthanol, cristallin du composé IIa ayant une pureté chimique comprise
- 20 entre 80 % et 99 %.

16. Solvate avec l'éthanol, cristallin du composé IIa :



IIa.

17. Solvate avec l'éthanol, cristallin selon la revendication 16,

- 5 (a) le solvate avec l'éthanol, cristallin du composé IIa étant caractérisé par un diagramme de diffraction des rayons X sur poudre (XRPD) dans lequel au moins 50 % des pics les plus intenses présents dans le tableau suivant sont
- 10 présents :

Angle [$^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}$]	Int. Rel. [%]
7,2	6,81
8,6	7,29
12,2	6,28
13,1	10,58
13,4	1,27
14,4	9,30
15,3	0,75
16,4	3,01
16,7	7,13
17,2	1,22
17,5	1,51
19,4	23,66
19,8	9,22
21,5	5,00
21,8	18,57
22,2	1,39
23,3	4,15
23,8	2,22
24,5	2,93
25,2	100,00
26,3	5,32

27,0	2,04
27,8	2,13
28,1	2,19
28,5	1,41
29,0	5,85
29,8	0,93
30,7	1,97
31,6	0,64
32,3	1,21
32,6	1,30
33,2	1,96
34,7	0,62
35,3	1,44
36,5	0,55
37,0	0,61
37,5	0,51
39,1	0,48

ou

- 5 (b) le solvate avec l'éthanol, cristallin du composé IIa étant caractérisé par un diagramme de diffraction des rayons X sur poudre (XRPD) comprenant un ou plusieurs des pics suivants à 2θ : $7,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $8,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $12,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $13,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,8^\circ \pm 0,2^\circ$, et $25,2^\circ \pm 0,2^\circ$; ou
- 10 (c) le solvate avec l'éthanol, cristallin du composé IIa étant caractérisé par un diagramme de diffraction des rayons X sur poudre (XRPD) comprenant trois des pics suivants ou plus à 2θ : $7,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $8,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $12,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $13,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,8^\circ \pm 0,2^\circ$, et $25,2^\circ \pm 0,2^\circ$.
- 15
18. Solvate avec l'éthanol, cristallin selon la
20 revendication 16,

- 10 -

- (a) le solvate avec l'éthanol, cristallin ayant une pureté diastéréoisomérique comprise entre 90 % et 99 % ; ou
- 5 (b) le solvate avec l'éthanol, cristallin ayant une pureté diastéréoisomérique d'au moins 99 % ; ou
- (c) le solvate avec l'éthanol, cristallin ayant une pureté diastéréoisomérique d'au moins 90 % et pureté chimique d'au moins 80 % ; ou
- 10 (d) le solvate avec l'éthanol, cristallin ayant une pureté chimique comprise entre 80 % et 99 %.