

(12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication : **MA 59824 B1** (51) Cl. internationale : **C07D 403/14**

(43) Date de publication :
29.11.2024

(21) N° Dépôt :
59824

(22) Date de Dépôt :
02.06.2021

(30) Données de Priorité :
02.06.2020 US 202063033618 P

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
PCT/US2021/035400 02.06.2021

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

(72) Inventeur(s) :
JIA, Zhongjiang ; ZHOU, Jiacheng ; DAI, Yingrui ; PAN, Yongchun ; WANG, Jianji ; PARKS, James M. ; TOMAINE, Anthony J. ; ZHANG, Aibin

(74) Mandataire :
SABA & CO., TMP

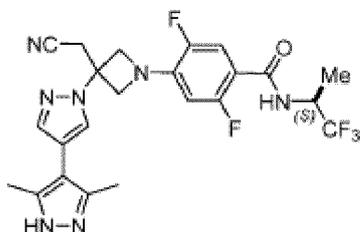
(86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation :21734728.5

(54) Titre : **PROCÉDÉS DE PRÉPARATION D'UN INHIBITEUR DE JAK1**

(57) Abrégé : La présente invention concerne des procédés de préparation de 4-[3-(cyanométhyl)-3-(3',5'-diméthyl-1H,1'H-4,4'-bipyrazol-1-yl)azétidin-1-yl]-2,5-difluoro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-méthyléthyl]benzamide et un sel d'acide phosphorique correspondant, qui est utile en tant qu'inhibiteur sélectif (Januskinase 1) de JAK1, ainsi que des formes salines et des intermédiaires associés.

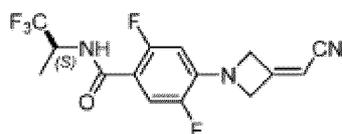
Revendications

1. Procédé de préparation de la



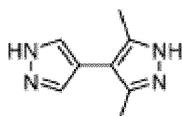
(base libre du composé 1),

5 ou d'un sel correspondant, comprenant la mise en réaction du



(composé 1x)

avec le



(composé 2x)

10 pour former la base libre du composé 1, ou un sel correspondant.

2. Procédé selon la revendication 1, la mise en réaction du composé 1x avec le composé 2x étant effectuée
 15 en présence de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène (DBU) et d'un composant solvant organique ;
 éventuellement, le composant solvant organique comprenant du diméthylformamide (DMF).

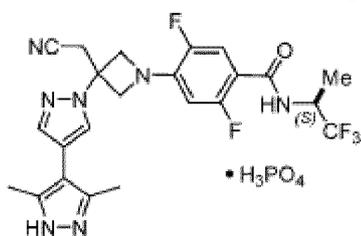
20 3. Procédé selon la revendication 1 ou 2,

- 2 -

(a) la mise en réaction du composé 1x avec le composé 2x étant effectuée à une température d'environ 50 °C à environ 60 °C ; ou

(b) la mise en réaction du composé 1x avec le composé 2x étant effectuée à une température d'environ 60 °C ;
5 le terme « environ » faisant référence à plus ou moins 10 % de la valeur.

4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1
10 à 3, le sel du composé 1 étant un sel d'acide phosphorique du composé 1 qui est préparé par un procédé comprenant la mise en réaction de la base libre du composé 1 avec de l'acide phosphorique pour former le



(sel d'acide phosphorique du composé

15 1) ;

éventuellement, la mise en réaction de la base libre du composé 1 avec de l'acide phosphorique étant effectuée en présence d'un composant solvant ;

en outre éventuellement, le composant solvant comprenant
20 du méthanol, de l'isopropanol ou un mélange correspondant.

5. Procédé selon la revendication 4,

(a) la mise en réaction de la base libre du composé 1
25 avec de l'acide phosphorique étant effectuée à une température d'environ 40 °C à environ 70 °C ;

(b) la mise en réaction de la base libre du composé 1 avec de l'acide phosphorique étant effectuée à une température d'environ 45 °C à environ 55 °C ; ou

30 (c) la mise en réaction de la base libre du composé 1 avec de l'acide phosphorique étant effectuée à une température d'environ 50 °C ;

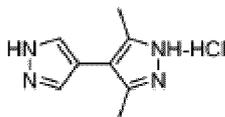
le terme « environ » faisant référence à plus ou moins 10 % de la valeur.

6. Procédé selon l'une quelconque des revendications 4 ou 5, l'acide phosphorique étant une solution aqueuse d'environ 85 % en poids d'acide phosphorique ;

5 le terme « environ » faisant référence à plus ou moins 10 % de la valeur.

7. Procédé selon l'une quelconque des revendications 4 à 6, la mise en réaction de la base libre du composé 1
10 avec de l'acide phosphorique comprenant en outre l'ajout d'un deuxième composant solvant au mélange réactionnel ; éventuellement, le deuxième composant solvant comprenant du n-heptane.

15 8. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, comprenant en outre la préparation du composé 2x par un procédé comprenant la mise en réaction du



(composé 2x HCl)

avec une base ;

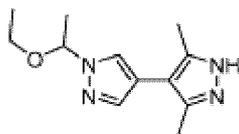
20 éventuellement,

(a) la base étant NaOH ; et/ou

(b) la mise en réaction du composé 2x HCl avec une base étant effectuée à une température d'environ 15 °C à environ 18 °C ;

25 le terme « environ » faisant référence à plus ou moins 10 % de la valeur.

9. Procédé selon la revendication 8, comprenant en outre la préparation du composé 2x HCl par un procédé
30 comprenant la mise en réaction du



(composé 2b)

avec de l'acide chlorhydrique ;

éventuellement,

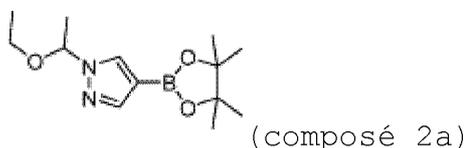
(a) la mise en réaction du composé 2b avec de l'acide chlorhydrique étant effectuée en présence d'un composant solvant organique ; en outre éventuellement, le composant solvant organique comprenant du 2-propanol ; et/ou

5 (b) la mise en réaction du composé 2b avec de l'acide chlorhydrique étant effectuée à une température d'environ 60 °C à environ 65 °C ;

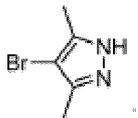
le terme « environ » faisant référence à plus ou moins 10 % de la valeur.

10

10. Procédé selon la revendication 9, comprenant en outre la préparation du composé 2b par un procédé comprenant la mise en réaction du



15 avec



éventuellement la mise en réaction du composé 2a avec le 4-bromo-3,5-diméthylpyrazole étant effectuée en présence de K_2HPO_4 , d'un composant solvant et d'un complexe de palladium ;

20

en outre éventuellement :

(a) le composant solvant comprenant du 1-propanol, de l'eau ou un mélange correspondant ; ou

25 (b) le complexe de palladium étant le [1,1'-bis(di-tert-butylphosphino)ferrocène]dichloropalladium(II) (Pd-118).

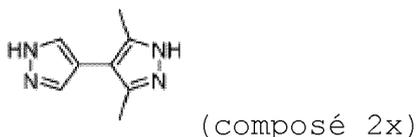
11. Procédé selon la revendication 10,

30 (a) la mise en réaction du composé 2a avec le 4-bromo-3,5-diméthylpyrazole étant effectuée à une température d'environ 80 °C à environ 100 °C ; ou

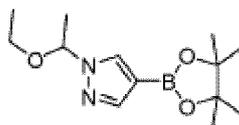
(b) la mise en réaction du composé 2a avec le 4-bromo-3,5-diméthylpyrazole étant effectuée à une température d'environ 90 °C ;

le terme « environ » faisant référence à plus ou moins 10 % de la valeur.

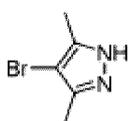
12. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, comprenant en outre la préparation du



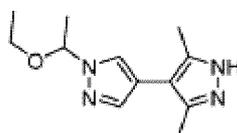
par un procédé comprenant :



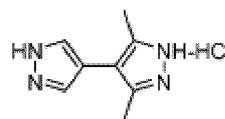
la mise en réaction du



pour former le



10 la mise en réaction du composé 2b avec de l'acide



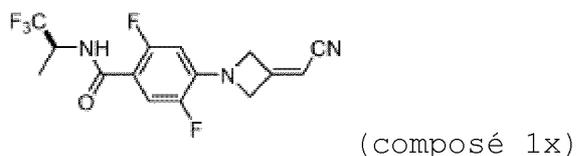
chlorhydrique pour former le

HCl) ; et

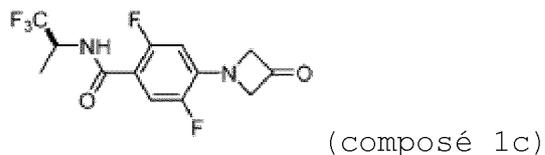
la mise en réaction du composé 2x HCl avec une base pour former le composé 2x.

15

13. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, comprenant en outre la préparation du



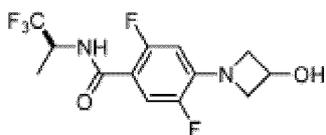
20 le composé 1x étant préparé par un procédé comprenant la mise en réaction du



avec du cyanométhylphosphonate de diéthyle en présence d'une base ;

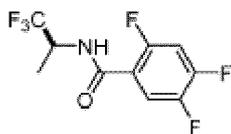
éventuellement la mise en réaction du composé 1c avec le cyanométhylphosphonate de diéthyle en présence d'une base étant effectuée dans un composant solvant organique ; en outre éventuellement le composant solvant organique
5 comprenant du tétrahydrofurane, de l'éthanol ou un mélange correspondant.

14. Procédé selon la revendication 13, comprenant en outre la préparation du composé 1c, le composé 1c étant
10 préparé par un procédé comprenant la mise en réaction du



(composé 1b)

avec le diacétate d'iodobenzène et le radical libre 2,2,6,6-tétraméthyl-1-pipéridinyloxy (TEMPO) ; éventuellement le procédé comprenant en outre la
15 préparation du composé 1b, le composé 1b étant préparé par un procédé comprenant la mise en réaction du

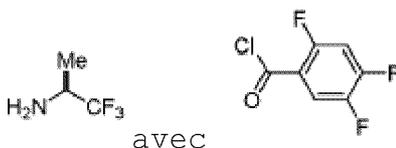


(composé 1a)

avec



20 en présence de DBU ; en outre éventuellement le procédé comprenant la préparation du composé 1a, le composé 1a étant préparé par un procédé comprenant la mise en réaction de

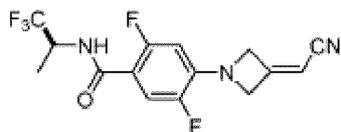


avec

25 en présence d'une base.

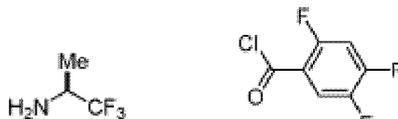
15. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, comprenant en outre la préparation du

- 7 -



(composé 1x)

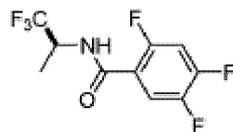
par un procédé comprenant :



la mise en réaction de

avec

en présence



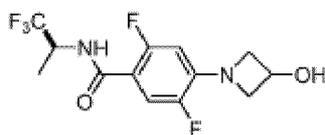
d'une base pour former le

(composé 1a) ;



5 la mise en réaction du composé 1a avec

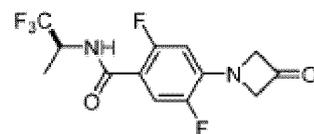
en présence



de DBU pour former le

(composé 1b) ;

la mise en réaction du composé 1b avec le diacétate

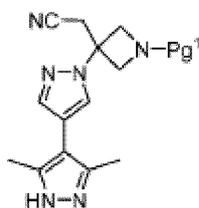


d'iodobenzène et TEMPO pour former le

(composé 1c) ; et

10 la mise en réaction du composé 1c avec le cyanométhylphosphonate de diéthyle en présence d'une base pour former le composé 1x.

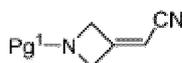
16. Procédé de préparation d'un composé de formule A :



A

15

comprenant la mise en réaction de 3,5-diméthyl-1H,1'H-4,4'-bipyrazole avec un composé de formule B :



B

Pg¹ étant un groupe protecteur d'amine.

17. Procédé selon la revendication 16, Pg¹ étant *tert*-butoxycarbonyle.

5

18. Procédé selon la revendication 16 ou 17, la mise en réaction étant effectuée en présence de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène ; éventuellement

10 (a) moins de 1 équivalent du 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène étant utilisé pour 1 équivalent du composé de formule B ; ou

b) environ 0,2 à environ 0,3 équivalent du 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène étant utilisé pour 1

15 équivalent du composé de formule B ;
le terme « environ » faisant référence à plus ou moins 10 % de la valeur.

19. Procédé selon l'une quelconque des revendications
20 16 à 18,

(a) environ 1,0 à environ 1,1 équivalent du 3,5-diméthyl-1H,1'H-4,4'-bipyrazole étant utilisé pour 1 équivalent du composé de formule B ;

25 (b) la mise en réaction étant effectuée environ à la température ambiante ; et/ou

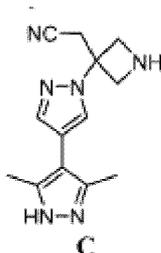
(c) la mise en réaction de 3,5-diméthyl-1H,1'H-4,4'-bipyrazole avec le composé de formule B étant effectuée en présence d'un composant solvant ; éventuellement le composant solvant comprenant du diméthylsulfoxyde ou le

30 composant solvant comprenant du diméthylsulfoxyde et du chlorure de méthylène ;

le terme « environ » faisant référence à plus ou moins 10 % de la valeur.

35 20. Procédé selon l'une quelconque des revendications 16 à 19, comprenant en outre la déprotection du composé de formule A pour former un composé de formule C :

- 9 -



ou un sel correspondant.

21. Procédé selon la revendication 19, la déprotection
5 comprenant la mise en réaction du composé de formule A
en présence d'un halogénure de trialkylsilyle ;
éventuellement l'halogénure de trialkylsilyle étant
l'iodure de triméthylsilyle.

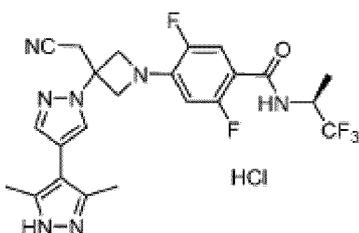
10 22. Procédé selon la revendication 21, la déprotection
étant effectuée en présence d'un composant solvant ;
éventuellement :
(a) le composant solvant comprenant du chlorure de
méthylène ; ou
15 (b) le composant solvant comprenant du chlorure de
méthylène et du méthanol ;
en outre éventuellement la déprotection étant effectuée
environ à la température ambiante ;
le terme « environ » faisant référence à plus ou moins
20 10 % de la valeur.

23. Procédé selon la revendication 21 ou 22, le procédé
comprenant en outre la mise en réaction du composé de
formule C, ou d'un sel correspondant, avec une base de
25 type amine, pour former la forme de base libre du composé
de formule C ; éventuellement :
(a) la base de type amine étant la triéthylamine ; et/ou
(b) la mise en réaction du composé de formule C, ou d'un
sel correspondant, avec une base de type amine étant
30 effectuée en présence d'un composant solvant ;
éventuellement le composant solvant comprenant du
chlorure de méthylène.

27. Procédé selon l'une quelconque des revendications 24 à 26, le procédé comprenant en outre la mise en réaction du composé 1 avec un acide fort pour former une forme de sel du composé 1.

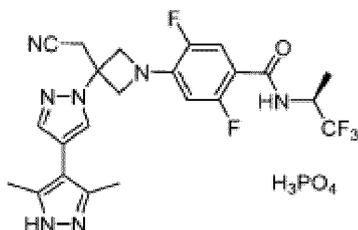
5

28. Procédé selon l'une quelconque des revendications 24 à 26, comprenant en outre la mise en réaction du composé 1 avec de l'acide chlorhydrique pour former le sel d'acide chlorhydrique du composé 1 :



29. Procédé selon la revendication 28, comprenant en outre la mise en réaction du sel d'acide chlorhydrique du composé 1 avec une base de type bicarbonate pour former la forme de base libre du composé 1 ;
éventuellement la base de type bicarbonate étant le bicarbonate de potassium.

30. Procédé selon la revendication 29, comprenant en outre la mise en réaction de la forme de base libre du composé 1 avec de l'acide phosphorique pour former le sel d'acide phosphorique du composé 1 :



éventuellement la mise en réaction étant effectuée environ à la température ambiante ;
le terme « environ » faisant référence à plus ou moins 10 % de la valeur.

31. Procédé selon la revendication 30, la mise en réaction de la forme de base libre du composé 1 avec de

30

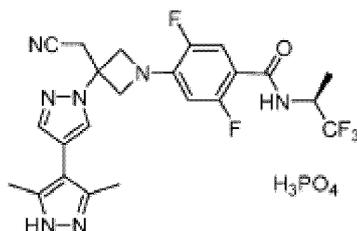
- 12 -

l'acide phosphorique étant effectuée en présence d'un
composant solvant ;
éventuellement

(a) le composant solvant comprenant de l'eau ; ou

5 (b) le composant solvant comprenant de l'eau et de
l'alcool isopropylique.

32. Procédé de préparation du sel d'acide phosphorique
du composé 1 :

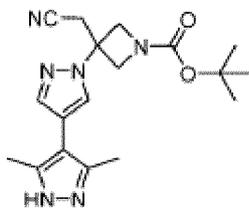


10

sel d'acide phosphorique du composé 1

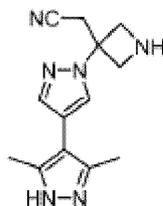
comprenant :

la mise en réaction de 3,5-diméthyl-1H,1'H-4,4'-
bipyrazole avec le 3-(cyanométhylène)azétidine-1-
15 carboxylate de *tert*-butyle en présence de 1,8-
diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène pour former le composé de
formule A-1 :



A-1:

la déprotection du composé de formule A-1 pour former le
20 composé de formule C-1 :



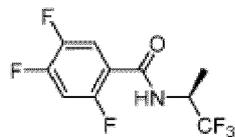
C-1

ou un sel correspondant ;

la mise en réaction du composé de formule C-1 avec la
triéthylamine pour former la forme de base libre du
25 composé de formule C-1 ;

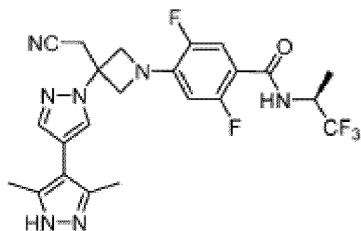
- 13 -

la mise en réaction de la forme de base libre du composé de formule C-1 avec le composé 1a :

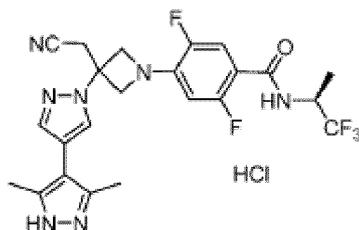


1a

en présence de bicarbonate de sodium et de chlorure de lithium pour former le composé 1 :



la mise en réaction du composé 1 avec de l'acide chlorhydrique pour former le sel d'acide chlorhydrique du Composé 1 :



10

la mise en réaction du sel d'acide chlorhydrique du composé 1 avec du bicarbonate de potassium pour former la forme de base libre du composé 1 ; et

la mise en réaction de la forme de base libre du composé 1 avec de l'acide phosphorique pour former le sel d'acide phosphorique du composé 1.

33. Procédé selon les revendications 30 à 32, comprenant en outre l'isolement du sel d'acide phosphorique du composé 1 ;

éventuellement

(a) le sel d'acide phosphorique du composé 1 étant isolé par recristallisation ;

(b) le sel d'acide phosphorique du composé 1 étant isolé par recristallisation dans un mélange de méthanol, d'isopropanol et de méthylcyclohexane.