



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2504334 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 471/04 (2006.01)

Patentstyret

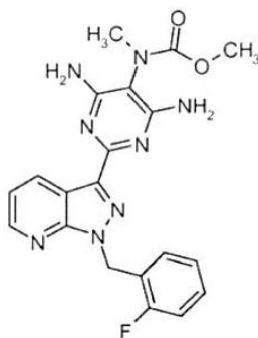
(21)	Oversettelse publisert	2015.01.19
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.10.01
(86)	Europeisk søknadsnr	10781686.0
(86)	Europeisk innleveringsdag	2010.11.22
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2012.10.03
(30)	Prioritet	2009.11.27, EP, 09177371
(84)	Utpekte stater	AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO RS SE SI SK SM TR
	Utpekte samarbeidende stater	BA ME
(73)	Innehaver	Bayer Intellectual Property GmbH, Alfred-Nobel-Strasse 10, 40789 Monheim, DE-Tyskland
(72)	Oppfinner	MAIS, Franz-Josef, Otto-Hahn-Str.164, 40591 Düsseldorf, DE-Tyskland REHSE, Joachim, Am Kloster 12, 42799 Leichlingen, DE-Tyskland JOENTGEN, Winfried, Sprengelstraße 1, 50735 Köln, DE-Tyskland SIEGEL, Konrad, Görresstr.13, 40597 Düsseldorf, DE-Tyskland
(74)	Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Fremgangsmåte for rensing av metyl-4,6-diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-ylmetylkarbamat
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A1-03/095451 WO-A1-2005/046725 WO-A1-2008/031513 WO-A1-2010/079120 CHEMMEDCHEM, Bd. 4, Nr. 5, Mai 2009 (2009-05), Seiten 853-865, XP002622814, ISSN: 1860-7179, DOI: DOI:10.1002/CMDC.200900014 in der Anmeldung erwähnt EVANS R ET AL: "The Preparation of 4-Amino- and Other Pteridines", JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, CHEMICAL SOCIETY, LETCHWORTH; GB, 1. Januar 1956 (1956-01-01), Seiten 4106-4113, XP009144631, ISSN: 0368-1769 SCHWOCH S ET AL: "2,3-DIHYDROSPIRO[1H-4- AND 5-AZABENZIMIDAZOLE-2.1'-CYCLOHEXANE] (= SPIRO[CYCLOHEXANE-1,2'(3'H)-1'H-IMIDAZO[4, 5-B]PYRIDINE] AND SPIRO[CYCLOHEXANE-1,2'(3'H)-1'H-IMIDAZO[4, 5-C]PYRIDINE]): REACTIONS WITH NUCLEOPHILES", HELVETICA CHIMICA ACTA, VERLAG HELVETICA CHIMICA ACTA, BASEL, CH, Bd. 77, Nr. 8, 1. Januar 1994 (1994-01-01), Seiten 2175-2190, XP002073789, ISSN: 0018-019X, DOI: DOI:10.1002/HLCA.19940770811 BARRACLOUGH P ET AL: "Mono-arylation of 2,3- and 3,4-diaminopyridine and 4,5-diaminopyrimidine, and syntheses of putative inotrope/beta-adrenoceptor antagonists", JOURNAL OF CHEMICAL RESEARCH, SCIENCE REVIEWS LTD, GB, Bd. 9, Nr. 9, 1. Januar 1996 (1996-01-01), Seiten 2316-2335, XP002103810, ISSN: 0308-2342

Beskrivelse

[0001] Den foreliggende oppfinnelse gjelder en fremgangsmåte for rensing av metyl-{4,6-diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl}-metylkarbamat med formel (I)

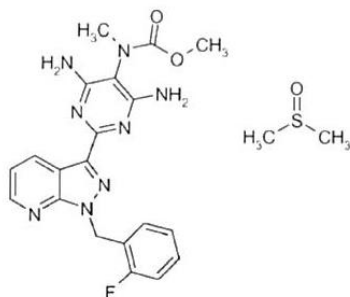
5



(I).

[0002] I fremgangsmåten for rensing av råproduktet av forbindelsen med formel (I) for anvendelse som farmasøytisk aktiv forbindelse isoleres metyl-{4,6-diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl}-metylkarbamat-sulfinyldimetan (1:1), dvs. en forbindelse med formel (II)

10



(II)

som et mellomprodukt eller genereres som et mellomprodukt i denne rensefremgangsmåten, om ønskelig foreliggende i en blanding.

[0003] Forbindelsen med formel (I) virker som en stimulator av løselig guanylat-syklase og kan benyttes som middel for forebyggelse og/eller behandling av hjertekarsykdommer, for eksempel for behandling av høyt blodtrykk og hjertesvikt, stabil og ustabil angina pectoris, perifere og kardielle karsykdommer, arytmier, for behandling av tromboemboliske sykdommer og iskemier, som myokardinfarkt, hjerneslag, transitoriske og iskemiske anfall, perifere blodsirkulasjonsforstyrrelser, hindring av restenose, for eksempel etter trombolysbehandling, perkutan transluminal angioplasti (PTA), perkutan transluminal koronar angioplasti (PTCA), bypass og for behandling av arteriosklerose, astmatiske sykdommer og sykdommer i urogenitalsystemet, for

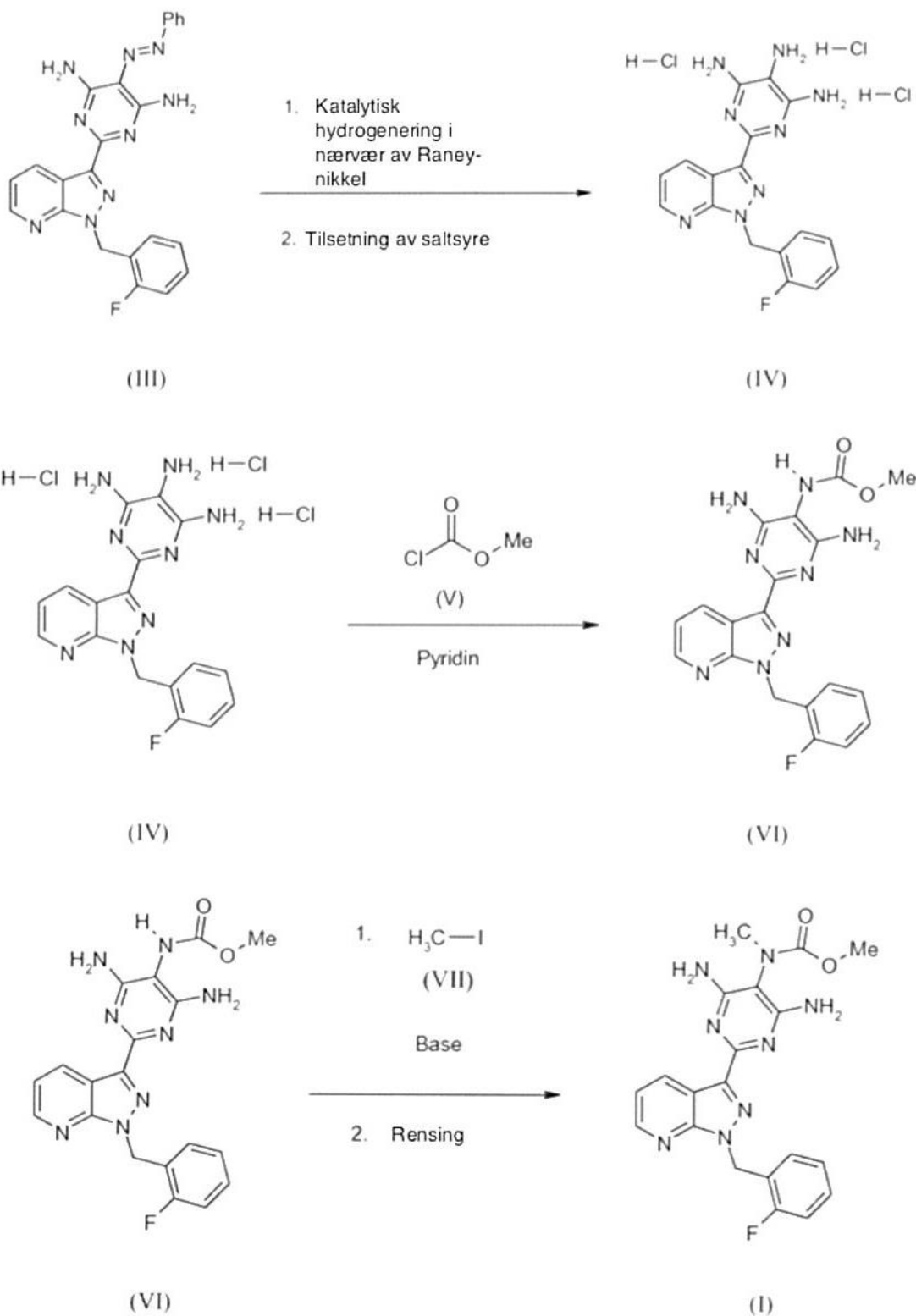
15

20

eksempel prostatathypertrofi, erektil dysfunksjon, seksuell dysfunksjon hos kvinner, osteoporose, glaukom, pulmonal hypertensjon, gastroparese og inkontinens.

[0004] Fremstillingen av forbindelsen med formel (I) og rensingen av den er i prinsippet kjent. WO 03/095451 beskriver fremstillingen av forbindelsen med formel

5 (I) på følgende måte

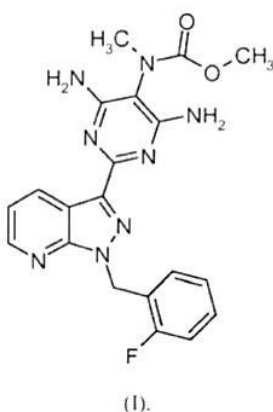


[0005] Her spaltes først 2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-[(E)-fenyldiazenyl]pyrimidin-4,6-diamin med formel (III) ved katalytisk hydrogenering, og den resulterende trisaminoforbindelsen isoleres som 2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4,5,6-pyrimidintriamin-trihydroklorid med formel (IV). Dette trihydrokloridet omsettes så med klormaursyremetylester med formel (V) til metyl-4,6-diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinylkarbamat med formel (VI) i pyridin som løsemiddel. Alternativt beskrives i ChemMedChem 2009, 4, 853-865 at trisaminoforbindelsen kan isoleres som trihydrokloridet, hvorefter den HCl-frie basen dannes ved rysting med vandig NaHCO₃-løsning og den frie basen omsettes med klormaursyremetylester med formel (V) til forbindelsen med formel (VI) i pyridin som løsemiddel. Så omsettes forbindelsen med formel (VI) med metyljodid med formel (VII) i nærvær av en base til råproduktet av forbindelsen med formel (I). Rensingen av råproduktet av forbindelsen med formel (I) skjer ifølge den eksperimentelle spesifikasjonen i Eksempel 8 i WO 03/095451 og den tilsvarende beskrivelsen i ChemMedChem 2009, 4, 853-865 ved utrøring av råproduktet i diklormetan/THF, mellomisolering av det diklormetan/THF-utrørte produktet ved filtrering, utkoking av det isolerte faste stoff med metanol, mellomisolering av det faste stoffet utkocht med metanol ved filtrering, oppløsning av det faste stoffet i en blanding av dioksan, diklormetan og metanol i nærvær av aktivt kull, filtrering av det aktive kull gjennom kiselgur eller Celite, inndamping av den filtrerte løsningen til tørrhet, utrøring av det til tørrhet inndampede faste stoff med metanol, isolering av det faste stoff utrørt med metanol ved filtrering og (ikke beskrevet i WO 03/095451 i Eksempel 8 eller ChemMedChem 2009, 4, 853-865 som objektivt nødvendig) tørking. Alternativt er det mulig å rense et råprodukt av forbindelsen med formel (I) ved preparativ kromatografi (RP-HPLC) etter inndamping til tørrhet, men med dårlig utbytte.

[0006] Denne syntesen og rensingene har en rekke ulemper som er svært ugunstige for en teknisk gjennomføring i stor målestokk. Rensefremgangsmåtene for råproduktet med formel (I) er spesielt ugunstige. En effektiv rensing er av avgjørende betydning for anvendelsen som farmasøytisk aktiv forbindelse. Den beskrevne rensingen ved RP-HPLC, dvs. den kromatografiske rensingen, er en laboratoriefremgangsmåte som i teknisk målestokk bare kan gjennomføres med store kostnader. I tillegg er det angitte utbyttet på bare 29 % for syntesetrinnet til råproduktet med formel (I) og rensingen av dette svært lavt. Den alternative fremstillings- og rensefremgangsmåten er svært omstendelig. Den inneholder i alt 5 isoleringer av fast stoff (2 inndampinger til tørrhet og 3 filtreringer), hvor, som allerede nevnt ovenfor, inndampinger til tørrhet i teknisk målestokk er svært ugunstige. Totalt sett er et antall på 5 faststoffisoleringer ved gjennomføring av et kjemisk trinn for fremstilling og rensing av en farmasøytisk aktiv forbindelse i teknisk målestokk svært ufordelaktig.

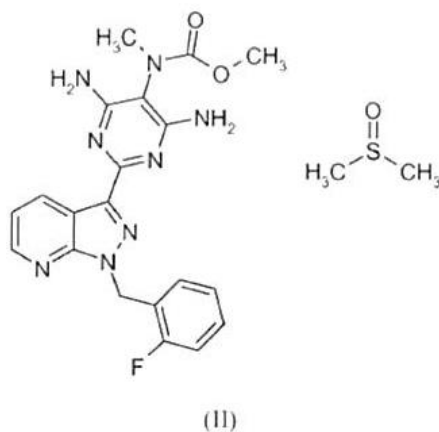
[0007] Oppgaven var følgelig å finne en forenklet fremgangsmåte som kan utføres på en sikker måte og også i kommersiell skala, og som leverer en aktiv forbindelse i høyt utbytte og høy grad av renhet i en farmasøytisk akseptabel kvalitet.

Det ble nå overraskende funnet en fremgangsmåte for rensing av metyl-{4,6-diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl}metylkarbamat med formel (I)



for anvendelse som en farmasøytisk aktiv forbindelse. Denne nye fremgangsmåten skiller seg fra den hittil kjente fremgangsmåten på følgende måte:

[0008] Rensingen av råproduktet med formel (I) for anvendelse som en farmasøytisk aktiv forbindelse skjer via forbindelsen metyl-{4,6-diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl}metylkarbamat-sulfinyldimetan (1:1), dvs. en forbindelse med formel (II), som et isolert mellomtrinn eller fremstilt i en blanding

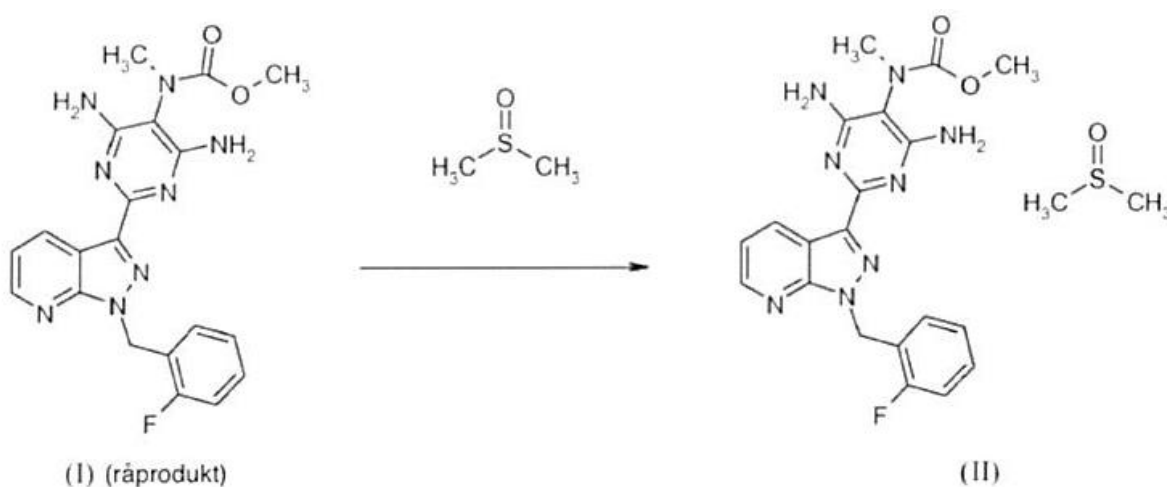


[0009] Denne forskjellen gjør det mulig å overvinne ulempene med den hittil kjente fremgangsmåten og gir en aktiv forbindelse i høyere utbytte og større renhet i en farmasøytisk akseptabel kvalitet.

[0010] I det påfølgende gis en grundig beskrivelse av fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen for rensing av forbindelsen med formel (I) via mellomproduktet med formel (II).

5 **Rensing av råproduktet av forbindelsen med formel (I)**

[0011] Råproduktet med formel (I) renses ifølge oppfinnelsen for anvendelse som en farmasøytisk aktiv forbindelse. For dette fremstilles det først en blanding som inneholder forbindelsen med formel (II) som et mellomprodukt i stor andel.



10

[0012] For dette løses råproduktet med formel (I) i DMSO, om ønskelig i nærvær av et farmasøytisk akseptabelt, enkelt løsemiddel fra gruppen som består av ketoner, etere, estere og alkoholer. Som eksempler på slike løsemidler kan nevnes: metanol, etanol, isopropanol, 1-butanol, 2-butanol, etylacetat, isopropyl- eller propylacetat, butylacetat, tert.-butylmetyleter, diisopropyleter, aceton, metyletylketon, metylisobutylketon osv. Foretrukne løsemidler er, etanol, isopropanol, etylacetat, isopropylacetat, butylacetat, metyletylketon, metylisobutylketon, og etylacetat foretrekkes spesielt. Det kan også anvendes blandinger av disse løsemidlene.

15

[0013] DMSO tilsettes i en mengde på fra 100 til 750 % (vekt/vekt) av den benyttede mengden av råproduktet med formel (I), fortrinnsvis fra 150 til 500 % (vekt/vekt).

20

[0014] Eventuelt kan denne blandingen tilsettes aktivt kull i en mengde på fra 0,25 til 35 % (vekt/vekt) av den benyttede mengden av råproduktet med formel (I), fortrinnsvis fra 0,5 til 20 % (vekt/vekt).

[0015] For erholdelse av en løsning varmes blandingen til 40-120 °C, fortrinnsvis til 50-100 °C.

25

[0016] For erholdelse av et farmasøytisk akseptabelt produkt med formel (I) må løsningen filtreres. Filtreringen må gjennomføres, uavhengig av hvorvidt aktivt kull tilsettes eller ikke.

[0017] Mengden av det farmasøytisk akseptable løsemiddelet som benyttes i tillegg til DMSO for å løse råproduktet med formel (I), dvs. som tilsettes før filtreringen, utgjør fra 24 til 200 % (vekt/vekt) relativt til DMSO, fortrinnsvis fra 40 til 100 % (vekt/vekt).

[0018] Filtreringen utføres mens prøven er varm, og temperaturen er 40-120 °C, fortrinnsvis 50-100 °C.

[0019] Etter filtreringen tilsettes det varme filtratet et farmasøytisk akseptabelt løsemiddel, fortrinnsvis det samme løsemiddelet som tidligere. Derved bringes produktet med formel (II) til krystallisering.

[0020] Den totale mengde av løsemiddel som tilsettes før og etter filtreringen utgjør 200 til 1500 % (vekt/vekt) relativt til mengden av DMSO, fortrinnsvis 400-1200 % (vekt/vekt).

[0021] Temperaturen under tilsetningen ligger på 30-110 °C, fortrinnsvis 35-90 °C.

[0022] Før isolering av det faste stoffet som inneholder forbindelsen med formel (II) i høy andel avkjøles prøven for å oppnå fullstendig felling til et temperaturområde på 0,35 °C; fortrinnsvis til en normal temperatur på f. eks. 20-30 °C.

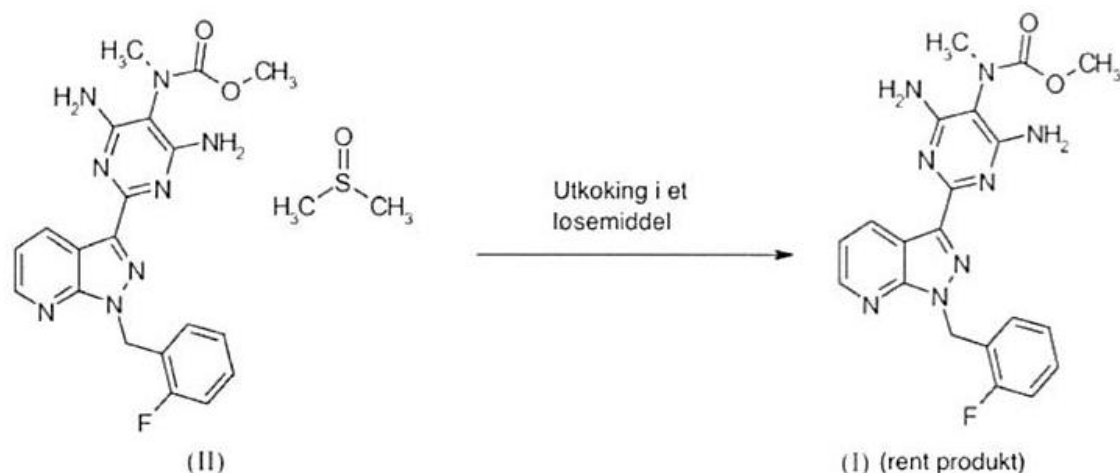
[0023] Isoleringen utføres ved hjelp av vanlig isoleringsutstyr, som filtreringstrakter eller sentrifuger. For fjerning av moderluten vaskes det isolerte materialet ved isoleringen med et farmasøytisk akseptabelt løsemiddel, fortrinnsvis det samme løsemiddelet som tidligere.

[0024] Det isolerte materialet etter oppløsning i DMSO inneholder en høy andel av produktet med formel (II). I tillegg kan produktet med formel (I) i mindre grad også felles ut direkte, uten å danne et solvat med DMSO. Det er videre også mulig å danne solvater med en annen støkiometri eller å danne løsemiddeladdukter uten en fast støkiometri. I tillegg kan prøven også inneholde DMSO i ubundet form som en medfølgende løsemiddelrest. Innholdet av DMSO i det isolerte materialet ligger vanligvis på 10 til 25 % (vekt/vekt), fortrinnsvis 12-17 %. Det foretrekkes spesielt ifølge oppfinnelsen å fremstille produktet med formel (II) i form av denne blandingen og å benytte den for fremstilling av det rensede produktet med formel (I).

[0025] Det således erholdte produkt med formel (II) kan nå tørkes, eller også benyttes i fuktig form med et innhold av restløsemidler, dvs. medfølgende DMSO og løsemiddelet eller -midlene i omdanningen til det rensede produkt med formel (I).

[0026] Forbindelsen med formel (II) er ny. Den kan, som beskrevet i utførelses-eksemplene som gis nedenfor, fremstilles i ren form og karakteriseres analytisk.

[0027] For farmasøytisk anvendelse må DMSO fjernes fra produktet med formel (II) eller blandingen som inneholder en høy andel av forbindelsen med formel (II).



[0028] For dette utkokes produktet med formel (II) eller den isolerte blandingen som inneholder en høy andel av produktet med formel (II) i et farmasøytisk akseptabelt løsemiddel fra klassen av ketoner, etere, estere eller alkoholer. Som eksempler på slike løsemidler kan nevnes metanol, etanol, isopropanol, 1-butanol, 2-butanol, etylacetat, isopropyl- eller propylacetat, butylacetat, tert.-butylmetyleter, diisopropyleter, aceton, metyletylketon, metylisobutylketon osv. Foretrukne løsemidler er, etanol, isopropanol, etylacetat, isopropylacetat, butylacetat, metyletylketon, metylisobutylketon. Det kan også benyttes blandinger av disse løsemidlene. Spesielt foretrekkes etylacetat eller en blanding av etylacetat og etanol.

[0029] Utkokingen skjer ved reflux av det angjeldende løsemiddelet eller om ønskelig ved et noe forhøyet trykk. Temperaturen er 50-150 °C; fortrinnsvis 80-120 °C.

[0030] Fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen byr på vesentlige fordeler sammenlignet med teknikkens stand. Fremfor alt er det overraskende at rensingen av råproduktet med formel (I) for en farmasøytisk anvendelse nærmere bestemt skjer fra en løsning i en DMSO-holdig løsemiddelblanding og at den nye forbindelsen med formel (II) på denne måten erholdes som et mellomprodukt, om ønskelig i en høy andel i en blanding. Ved hjelp av dette trinnet separeres samtlige forurensninger slik at bare små restmengder er tilbake, slik at man etter fjerning av innholdet av DMSO ved en enkel utkoking sitter tilbake med et høyrenset fast stoff med formel (I). Dette faste stoffet er som regel fargeløst eller svært lyst gult, og den analytiske renheten (HPLC) ligger klart over 98 % (vekt/vekt), noe som er svært gunstig for en farmasøytisk anvendelse.

[0031] Fremgangsmåten kan teknisk sett gjennomføres på en sikker måte og tillater produksjon i kommersiell målestokk. Den kan på en fleksibel måte tilpasses driftsmessige instrumentelle forutsetninger. En spesielt foretrukket utførelse er at mellomisoleringen av produktet med formel (II) eller blandingen som inneholder en høy andel av forbindelsen med formel (II) utføres i en nutsal-tørker ved rensing av råproduktet med formel (I). Den påfølgende fjerningen av DMSO fra det mellom-

isolerte produktet med formel (II) i nutsj-tørkeren skjer ved direkte tilsetning av løsemiddel til nutsj-tørkeren, med eller uten mellomtørking av produktet med formel (II). På denne måten unngås en åpen håndtering av det faste produktet med formel (II) med medfølgende fare for forurensning.

5

Eksperimentell del

Forkortelser og akronymer

[0032]

10	abs.	absolutt
	kat.	katalytisk
	CI	kjemisk ionisering (ved MS)
	d	dag(er)
	TC	tynnskiktskromatografi
15	DMF	dimetylformamid
	DMSO	dimetylsulfoksid
	av teor.	av teoretisk (ved utbytte)
	ee	enantiomert overskudd
	EI	elektronionisering
20	ent	enantiomer / enantiomert ren
	ekv.	ekvivalent(er)
	ESI	elektronspray-ionisering (ved MS)
	GC-MS	massespektrometri koblet til gasskromatografi
	% (vekt/vekt)	vektprosent
25	t	timer
	HPLC	høytrykks-, høytytelses-væskeskromatografi
	kons.	konsentrert
	LC-MS	massespektrometri koblet til væskeskromatografi
	min	minutt(er)
30	MS	massespektrometri
	NMR	kjerneresonansspektrometri
	Ph	fenyl
	R _f	retensjonsindeks (ved DC)
	R _t	retensjonstid (ved HPLC)
35	RT	romtemperatur
	vol/vol	volum-volum-forhold (en løsning)

De påfølgende eksemplene forklarer oppfinnelsen, men begrenser den ikke.

Referanseeksempel 1

Fremstilling av 2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4,5,6-pyrimidintriamin (VIII)

[0033] 1100 g av forbindelsen med formel (III) ble suspendert i 5,4 l DMF i en trykkautoklav. 44 g av en kommersiell 5 % Pd-karbon-katalysator fuktet med vann (tilnærmet 50 %) ble tilsatt, og den lukkede autoklaven ble etter fjerning av reaktiv gass med nitrogen og tilføring av et overtrykk av hydrogen hydrogenert i tilnærmet 18 t ved 65 bar hydrogen og tilnærmet 60 °C indre temperatur. Etter avkjøling til tilnærmet 25 °C, stabilisering og fjerning av reaktiv gass med nitrogen ble autoklavinnholdet tatt ut, hvorved det ble ettervasket med 650 ml DMF.

[0034] Tre slike porsjoner fremstilt på samme måte ble slått sammen, den gamle katalysatoren ble frafiltrert, det ble vasket med 1,1 l DMF og filtratet ble inndampet under vakuum til tilnærmet en tredel av massen. Restmaterialet på tilnærmet 6,5 kg ble først tilsatt 8,25 l metanol og så 8,25 l vann, suspensjonen ble avkjølt til tilnærmet 5 °C for å oppnå fullstendig krystallisering, og det faste stoff ble frafiltrert og vasket med metanol/vann (1:1 (vol/vol)). Produktet ble tørket ved 50 °C under vakuum. Vekten var 2415 g, som tilsvarende 91,8 % av teor. Innholdet av det ønskede produkt med formel (VIII) fri base utgjorde >98 arealprosent henholdsvis >97 vektprosent. De største forurensningene var DMF (tilnærmet 0,8 % (vekt/vekt)) og vann (tilnærmet 0,5 % (vekt/vekt)).

Referanseeksempel 2

Fremstilling av metyl-4,6-diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinylkarbamat (VI)

[0035] 3063 g av forbindelsen med formel (VIII) og 30,7 l teknisk isopropanol ble overført til en reaktor. Under omrøring ved 20-25 °C ble 1641 g dimetyldikarbonat tilsatt, og blandingen ble omrørt ved samme temperatur i 22 t. Det utfelte produktet ble frafiltrert, vasket med tekn. isopropanol og tørket under vakuum ved 50 °C. Det ble erholdt 3748 g, eller 105,9 % av teor. Produktet med formel (I) inneholdt blant annet tilnærmet 4,7 % isopropanol som i praksis ikke kunne fjernes ved tørking (det forelå til dels et isopropanol-solvat), og det analytiske innholdet lå på 89,5 % (vekt/vekt) (HPLC). Beregnet ut fra dette innholdet var utbyttet 94,8 % av teor.

Referanseeksempel 3

Fremstilling av 2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4,5,6-pyrimidintriamin (VIII)

5

[0036] 300 g av forbindelsen med formel (III), 1600 ml DMF og 60 g Raney-nikkel fuktet med vann ble overført til et trykkautoklav, og etter fjerning av reaktive gasser med nitrogen ble blandingen hydrogenert ved 60 °C indre temperatur og 65 bar hydrogen i tilnærmet 18 t. Etter avkjøling og stabilisering ble den brukte katalysatoren
10 filtrert bort og vasket med 100 ml DMF. Filtratet ble inndampet under vakuum til 534,5 g, og restmaterialet ble tilsatt 750 ml metanol og så etter avkjøling til 0-5 °C 750 ml vann. Det faste stoff ble frafiltrert og tørket ved 50 °C under vakuum. Utbyttet utgjorde 219,7 g eller 91,8 % av teor.

15

Referanseeksempel 4

Fremstilling av metyl-4,6-diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinylkarbamat (VI)

20

[0037] 1,50 kg av forbindelsen med formel (VIII) i 14,25 l isopropanol ble overført til en reaktor og oppvarmet til 35 °C under omrøring. Det ble tilsatt 531 g klormaursyre-metylester med jevn hastighet over et tidsrom på 30 min, ettervasket med 750 ml isopropanol og omrørt i 16 t ved 35 °C. Blandingen ble så oppvarmet til 50 °C, og det ble tilsatt 3,85 l metanol og 606 g trietylamin ved 50 °C under omrøring og ettervasket med 450 ml metanol. Blandingen ble så omrørt ved 50 °C i 1 t, avkjølt til RT og omrørt
25 ved RT i 1 t. Det suspenderte faste stoff ble frafiltrert, vasket to ganger med isopropanol/metanol (4:1), hver gang med 3,0 l, og én gang med 3,0 l isopropanol og sugd tørt. Det fuktige produktet ble tørket i vakuumbørsteskapp ved 50 °C i 1 time og så ved 100 °C i 22 timer. Det ble beholdt 1,793 kg eller 103,3 % av teor. Produktet med formel (VI) inneholdt 6,45 % isopropanol som i praksis ikke kunne fjernes ved tørking
30 (det forelå til dels et isopropanol-solvat), og det analytiske innholdet utgjorde 87,9 % (vekt/vekt) (HPLC). Beregnet ut fra dette innholdet var utbyttet 90,8 % av teor.

Sammenlignende eksempel 5

35

Fremstilling av metyl-4,6-diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl(metyl)karbamat (I)

(Metylering på en måte som er kjent i seg selv fra WO 03/095451, Eksempel 8, annen spesifikasjon)

[0038] 1630 g av forbindelsen med formel (VI) ble suspendert i 16,3 l THF ved 20-25 °C. Blandingen ble avkjølt til -6 til -4 °C og tilsatt 3480 g av en 1 M løsning av bis(trimetylsilyl)natriumamid. Blandingen ble omrørt og tilsatt 596 g metyljodid, rørt videre i kort tid og langsomt oppvarmet til tilnærmet 5 °C. Blandingen ble omrørt ved denne temperaturen inntil omsetningen var fullført (tilnærmet 4 t) Reaksjonsblandingen ble vasket med 4 ganger 4,1 l 15 % ammoniumkloridløsning. Den organiske fasen ble inndampet til tilnærmet 6,4 kg restmateriale og oppvarmet til tilnærmet 25 °C. Det utfelte faste stoff ble frafiltrert, vasket med i alt 3 l THF og tørket under vakuum ved 50 °C. Det ble beholdt 1112 g av råproduktet med formel (I). Dette utgjorde 75,2 % av det teoretiske utbyttet.

Eksempel 6

Fremstilling av en blanding bestående av metyl-4,6-diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl(metyl)karbammat (I) og metyl-{4,6-diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl}metylkarbamat-sulfinyldimetan (II) med høy andel av produktet med formel (II)

[0039] 9,0 g av et råprodukt med formel (I) fremstilt på tilsvarende måte som i Sammenlignende eksempel 5 ble løst i 16 ml DMSO ved 100 °C. (Væskefiltreringen som ville vært nødvendig på dette punkt for fremstilling av en farmasøytisk akseptabel produktkvalitet ble utelatt i dette laboratorieforsøket). Blandingen ble så avkjølt til 75 °C, tilsatt 110 ml etylacetat og langsomt avkjølt til tilnærmet 25 °C. Det utfelte faste stoff ble frafiltrert, vasket med i alt 28 ml etylacetat og tørket ved 50 °C under vakuum. Utbyttet var 9,6 g eller 90,0 % av teor.

Eksempel 7

Fremstilling av rensed metyl-4,6-diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl(metyl)karbammat (I)

[0040] Den totale mengden av produktet med formel (II) som ble fremstilt i Eksempel 6 ovenfor ble omrørt i 135 ml etylacetat i 1 t ved reflux (tilnærmet 78 °C) og avkjølt til tilnærmet 25 °C: Det faste stoff ble frafiltrert, vasket med i alt 36 ml etylacetat og tørket under vakuum. Utbyttet var 7,6 g eller 93,8 % av teor. Innholdet av produkt var klart over 98 % (vekt/vekt) (HPLC). Innholdet av etylacetat som løsemiddel var tilnærmet 0,2 %. DMSO-innholdet var under 0,1 %.

Eksempel 8

Fremstilling av rensed metyl-4,6-diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl(metyl)karbammat (I) med mellomisolering av en blanding med en høy andel av metyl-{4,6-diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-

**pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl}metylkarbamat-sulfinyldimetan (II)
som et fuktig produkt**

[0041] 193,5 g av et råprodukt med formel (I) som var fremstilt på tilsvarende måte som i Sammenlignende eksempel 5 ble løst i 334 ml DMSO og 172 ml etylacetat ved tilnærmet 96 °C. Så ble 19,4 g aktivt kull og 172 ml etylacetat tilsatt, og den varme blandingen ble omrørt. Så ble det aktive kull filtrert fra den varme løsningen og vasket med 172 ml etylacetat. Filtratet ble avkjølt til 78 °C og langsomt tilsatt 1850 ml etylacetat. Blandingen ble avkjølt til tilnærmet 25 °C over et tidsrom på 2-3 t, og det faste stoff ble frafiltrert og vasket med i alt 772 ml etylacetat. Det fuktige produktet, som inneholdt en høy andel av forbindelsen med formel (II) i blanding, ble suspendert i 2900 ml etylacetat, oppvarmet til reflux i 1 t og avkjølt til tilnærmet 25 °C. Det faste stoff ble frafiltrert, vasket med i alt 774 ml etylacetat og tørket under vakuum ved 50 °C. Det ble erholdt 155,1 g eller 80,2 % av utgangsmaterialet. Innholdet av produkt var klart over 98 % (vekt/vekt) (HPLC). Som løsemiddel ble praktisk talt bare etylacetat og DMSO i små mengder erholdt.

Eksempel 9

Fremstilling og analytisk karakterisering av metyl-{4,6-diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl}metylkarbamat-sulfinyldimetan (II)

[0042] 14,8 g av et råprodukt med formel (I) som var fremstilt på tilsvarende måte som i Sammenlignende eksempel 5 ble løst i 28,9 g DMSO og 11,85 g etylacetat ved tilnærmet 94 °C: Så ble 1,5 g aktivt kull Norit A-Supra og ytterligere 11,85 g etylacetat tilsatt og blandingen omrørt i 1 t ved reflux (88-90 °C), hvorefter aktivt kull ble filtrert ut av den varme løsningen. Det til dels allerede utfelte faste stoff ble løst igjen ved oppvarming til tilnærmet 78 °C, og løsningen ble så langsomt avkjølt. Det utfelte faste stoff ble frafiltrert ved RT, vasket med tre ganger 50 ml etylacetat og tørket i 18 t ved 30 °C i tørkeskap. Det ble erholdt 9,2 g eller 52,5 % av teor. av et lysegult krystallpulver av forbindelsen med formel (II).

HPLC: 99,90 arealprosent (uten hensyn til DMSO)

DMSO (GC): 14,7 % (vekt/vekt)

¹H-NMR (400MHz i DMF-d₇):

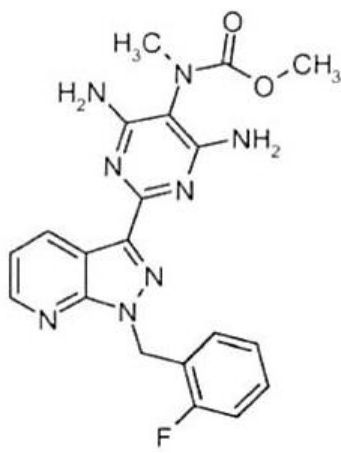
d = 2,59 (s, tilnærmet 6H, 2 CH₃ i DMSO), 3,13 (s, 3H, N-CH₃), 3,58 + 3,67 (to s, 3H, hindret rotasjon om O-CH₃), 5,91 (s, 2H, -CH₂-), 6,53 (s, 4H, 2 -NH₂), 7,05-7,40 (m, 5H, 4 aromatiske H på o-fluorbenzylsubstituenten og 1H på pyrido-ringen i meta-stilling til pyrido-nitrogenet), 8,60 (dd, 1H, på pyrido-ringen i orto-stilling til pyrido-nitrogenet), 9,12 (dd, 1H, på pyrido-ringen i para-stilling til pyrido-nitrogenet).

Elementæranalyse:**[0043]**

funnet	C: 52,2 %	beregnet	C: 52,79 %
	H: 4,9 %		H: 5,03 %
	N: 22,7 %		N: 22,39 %

P a t e n t k r a v

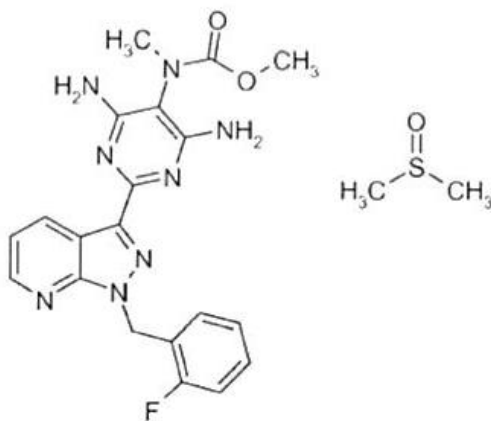
1. Fremgangsmåte for rensing av metyl-{4,6-diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl}metylkarbamat med formelen



(I).

5

karakterisert ved at råproduktet av forbindelsen med formel (I) løses i dimetylsulfoksid og at det derved utfelte metyl-{4,6-diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl}metylkarbamat-sulfinyldimetan med formelen



(II)

10

isoleres, hvorefter dimetylsulfoksid igjen fjernes ved utkoking i et farmasøytisk akseptabelt løsemiddel.

15

2. Metyl-{4,6-diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl}metylkarbamat-sulfinyldimetan med formelen

