

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
3. Juni 2011 (03.06.2011)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2011/064156 A2

(51) Internationale Patentklassifikation:
C07D 471/04 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2010/067884

(22) Internationales Anmeldedatum:
22. November 2010 (22.11.2010)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
09177369.7 27. November 2009 (27.11.2009) EP

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müller Strasse 178, 13353 Berlin (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MAIS, Franz-Josef [DE/DE]; Otto-Hahn-Str. 164, 40591 Düsseldorf (DE). REHSE, Joachim [DE/DE]; Am Kloster 12, 42799 Leichlingen (DE). JOENTGEN, Winfried [DE/DE]; Sprengelstr. 1, 50735 Köln (DE). SIEGEL, Konrad [DE/DE]; Görresstr. 13, 40579 Düsseldorf (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT; Law and Patents, Patents and Licensing, 51368 Leverkusen (DE).

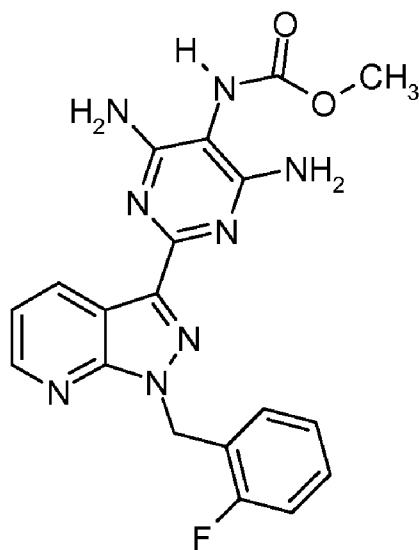
(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING METHYL-{4,6-DIAMINO-2-[1-(2-FLUOROBENZYL)-1H-PYRAZOLO[3,4-B]PYRIDINO-3-YL]PYRIMIDINO-5-YL} CARBAMATE AND ITS PURIFICATION FOR USE THEREOF AS PHARMACEUTICAL SUBSTANCE

(54) Bezeichnung : VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON METHYL {4,6-DIAMINO-2-[1-(2-FLUOROBENZYL)-1H-PYRAZOLO[3,4-B]PYRIDIN-3-YL]PYRIMIDIN-5-YL}CARBAMAT UND DESSEN AUFREINIGUNG FÜR DIE VERWENDUNG ALS PHARMAZEUTISCHER WIRKSTOFF



(I)

(57) Abstract: The invention relates to a method for producing methyl-{4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridino-3-yl]pyrimidino-5-yl} carbamate, i.e. the compound of formula (I), and to a method for purifying the crude product of formula (I) for use as pharmaceutically active substance. For purification, methyl-{4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridino-3-yl]pyrimidino-5-yl} carbamate-sulfinyldimethane (1:2) of formula (II) is isolated as an intermediate or is produced as an intermediate in said purification method, optionally present in a mixture.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung von Methyl- {4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl}carbam, d.h. der Verbindung der Formel (I) sowie ein Verfahren zur Reinigung des Rohproduktes der Formel (I) für die Verwendung als pharmazeutisch wirksamer Stoff wobei zur Reinigung Methyl- {4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobenzyl)- 1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl} carbamat-sulfinyldimethan (1:2) der Formel (II) als Zwischenstufe isoliert oder als Zwischenstufe in diesem Reinigungsverfahren, gegebenenfalls in einem Gemisch vorliegend, erzeugt wird.

WO 2011/064156 A2

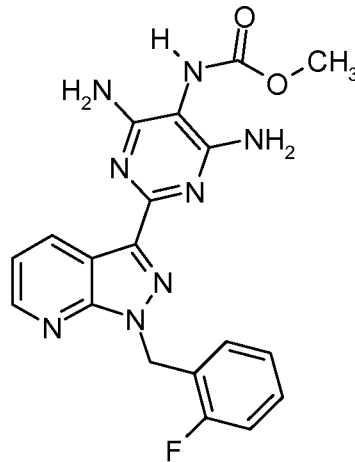


Veröffentlicht:

- *ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts (Regel 48 Absatz 2 Buchstabe g)*

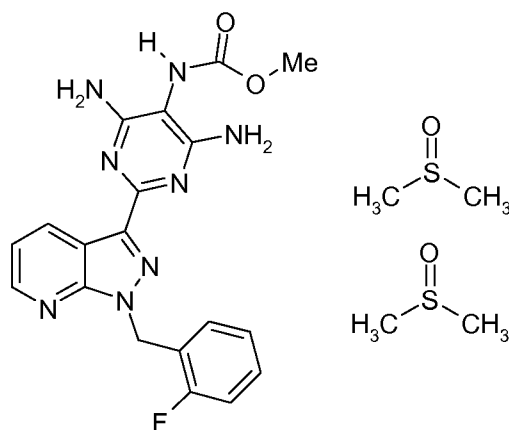
Verfahren zur Herstellung von Methyl {4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl}carbammat und dessen Aufreinigung für die Verwendung als pharmazeutischer Wirkstoff

- Die vorliegende Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung von Methyl- {4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl}carbammat, d.h. der Verbindung der Formel (I)



(I).

- Weiterhin betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Reinigung des Rohproduktes der Formel (I) für die Verwendung als pharmazeutisch wirksamer Stoff wobei zur Reinigung Methyl- {4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl}carbammat-sulfinyldimethan (1:2), d.h. eine Verbindung der Formel (II) als Zwischenstufe isoliert wird oder als Zwischenstufe in diesem Reinigungsverfahren, gegebenenfalls in einem Gemisch vorliegend, erzeugt wird



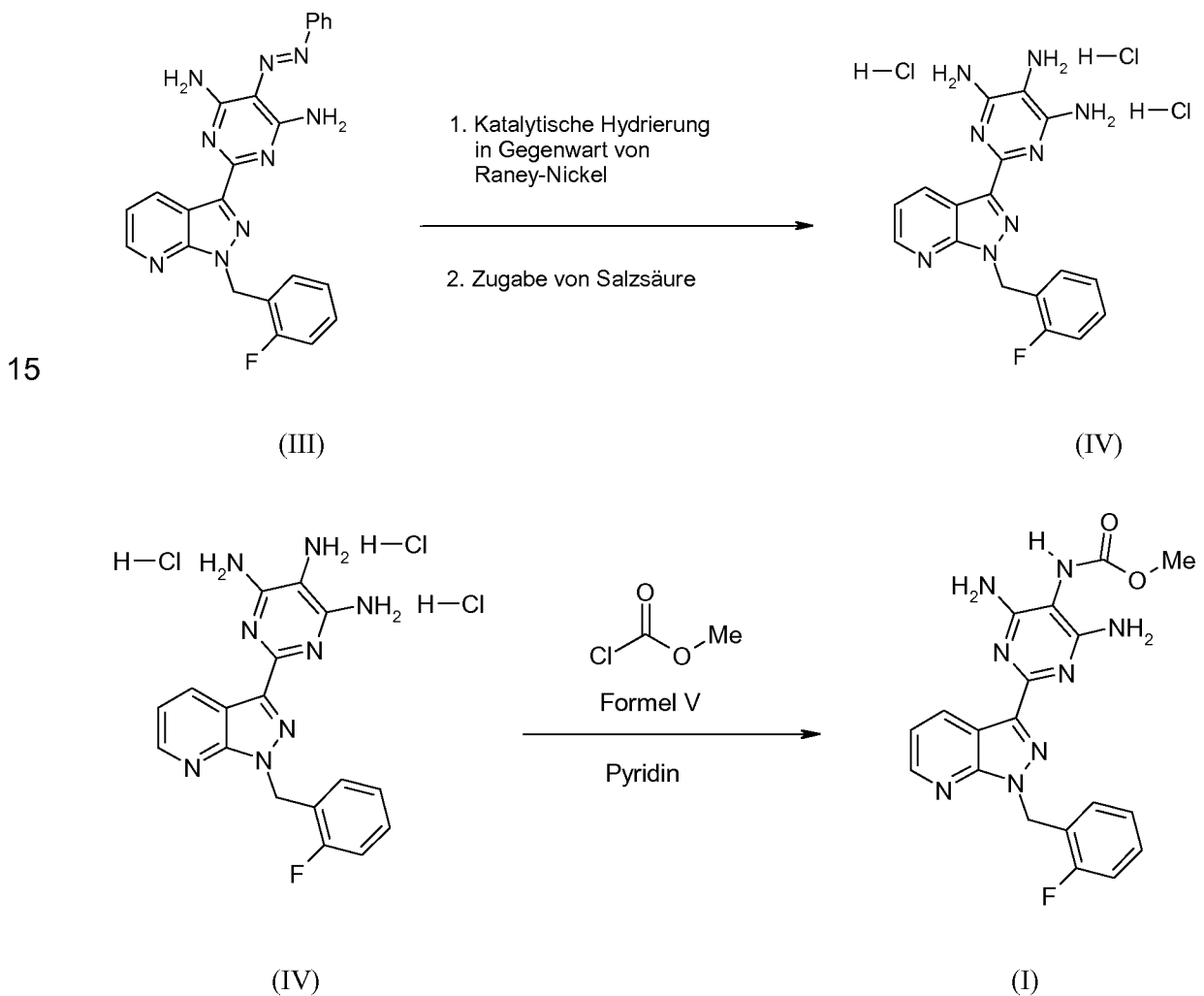
(II).

Die Verbindung der Formel (I) wirkt als Stimulator der löslichen Guanylatcyclase und kann als Mittel zur Prophylaxe und/oder Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen wie beispielsweise zur Behandlung des Bluthochdrucks und der Herzinsuffizienz, stabiler und instabiler Angina pectoris, peripheren und kardialen Gefäßerkrankungen, von Arrhythmien, zur Behandlung von

5 thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien wie Myokardinfarkt, Hirnschlag, transitorischen und ischämischen Attacken, peripheren Durchblutungsstörungen, Verhinderung von Restenosen wie nach Thrombolysetherapien, percutan transluminalen Angioplastien (PTA), percutan transluminalen Koronarangioplastien (PTCA), Bypass sowie zur Behandlung von Arteriosklerose, asthmatischen Erkrankungen und Krankheiten des Urogenitalsystems wie beispielsweise Prostatahypertrophie,

10 erektiler Dysfunktion, weiblicher sexueller Dysfunktion, Osteoporose, Glaukom, pulmonaler Hypertonie, Gastroparese und Inkontinenz eingesetzt werden.

Die Herstellung der Verbindung der Formel (I) und deren Reinigung sind grundsätzlich bekannt. In WO 03/095451 wird die Herstellung der Verbindung der Formel (I) auf folgendem Weg beschrieben.

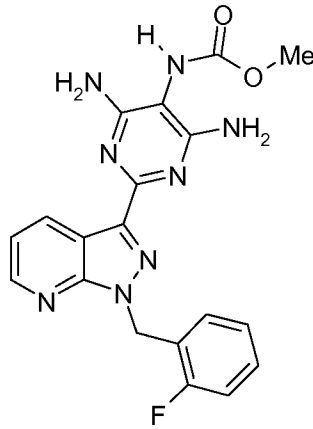


Dabei wird zunächst 2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-[(E)-phenyldiazenyl]pyrimidin-4,6-diamin der Formel (III) durch katalytische Hydrierung gespalten und die resultierende Trisaminoverbindung wird als 2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4,5,6-pyrimidintriamin Trihydrochlorid der Formel (IV) isoliert. Dieses Trihydrochlorid wird dann mit Chlorameisensäuremethylester der Formel (V) in Pyridin als Lösungsmittel zu Methyl-4,6-diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinylcarbamate der Formel (I) umgesetzt. Alternativ wird in ChemMedChem 2009, 4, 853-865 beschrieben, daß die Trisaminoverbindung als Trihydrochlorid isoliert wird und anschließend die HCl freie Base durch Ausschütteln mit wäßriger NaHCO₃-Lösung erzeugt und die freie Base mit dem Chlorameisensäuremethylester der Formel (V) zur Verbindung der Formel (I) in Pyridin als Lösungsmittel umgesetzt wird.

Diese Synthese besitzt eine Reihe von Nachteilen, die für eine technische Durchführung in großem Maßstab sehr ungünstig sind. Dies gilt vor allem für die Isolierung der Trisaminoverbindung als Trihydrochlorid. Die Zugabe der Salzsäure verlangt eine säurefeste technische Anlage und die Ausbeute des Schrittes ist nur unbefriedigende 59,3% d.Th. (siehe Beispiel 8A von WO 03/095451). Auch die Durchführung der Umsetzung der Trisaminoverbindung der Formel (IV) oder der entsprechenden HCl-freien Base in Pyridin als Lösungsmittel ist nachteilig. Die Verbindung der Formel (I) kann nur durch technisch unvorteilhaftes vollständiges Eindampfen der Reaktionsmischung isoliert werden (siehe z.B. Beispiel 5 von WO 03/095451). Solche Schritte führen in größerem Maßstab in der Regel zu erheblichen Problemen wie Anbackungen oder thermische Zersetzung aufgrund der im größeren Maßstab wesentlich längeren thermischen Belastung. Erheblich nachteilig ist auch, daß nach z.B. Beispiel 5 vom WO 03/095451 das Produkt durch Auskochen in Diethylether gereinigt wird. Dieser Schritt kann aufgrund der leichten Entzündlichkeit von Diethylether nur unter erhöhtem technischem Aufwand durchgeführt werden. Besonders nachteilig ist jedoch, daß die Substanz der Formel (I) die nach WO 03/095451 hergestellt wurde noch eine Reihe von Verunreinigungen in Mengen enthält, die einer Verwendung als pharmazeutischem Wirkstoff entgegen stehen.

Es bestand daher Aufgabe ein vereinfachtes Verfahren zu finden, das sicher und auch im großtechnischen Maßstab durchgeführt werden kann und gleichzeitig einen Wirkstoff höchster Reinheit im pharmazeutisch akzeptabler Qualität liefert.

Es wurde nun ein Verfahren zur Herstellung von Methyl- {4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl} carbamate Formel (I)



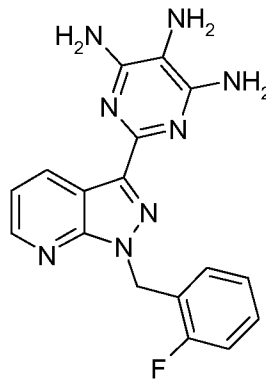
(I)

und dessen Aufreinigung für die Verwendung als pharmazeutischer Wirkstoff gefunden.

Dieses neue Verfahren unterscheidet sich von den bislang bekannten Verfahren in den folgenden

5 Punkten:

- Nach der katalytischen Hydrierung der Verbindung der Formel (III) wird die Trisaminoverbindung als freie Base der Formel (VI), d.h. die freie Base der Verbindung der Formel (IV) ohne Zwischenbildung von Salzen isoliert



(VI).

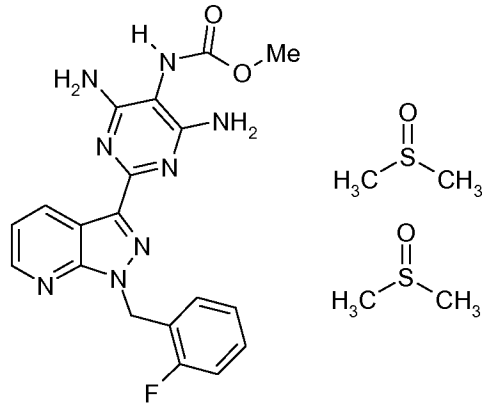
10

- Die Herstellung der Verbindung der Formel (I) erfolgt durch die Verwendung von Chlorameisensäuremethylester oder Dimethyldicarbonat als Reagenz in einem Pyridin freien Verfahren.

15

- Die Reinigung des Rohproduktes der Formel (I) für die Verwendung als pharmazeutischer Wirkstoff erfolgt über die Verbindung Methyl-{4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl}carbamatsulfonyldimethan (1:2), d.h. eine

Verbindung der Formel (II) als isolierte Zwischenstufe oder welche in einem Gemisch erzeugt wird



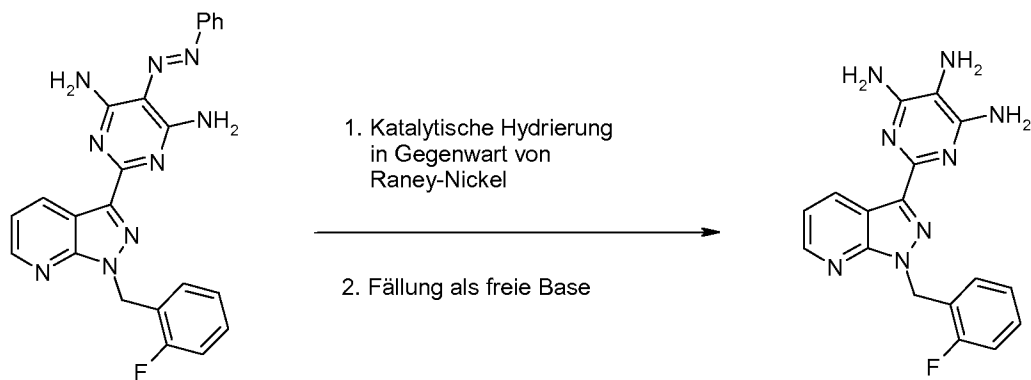
(II).

- 5 Diese Unterscheide ermöglichen die Überwindung der Nachteile der bislang bekannten Verfahren und einen Wirkstoff in hoher Ausbeute und hoher Reinheit in pharmazeutisch akzeptabler Qualität.

Im folgenden wird das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (I) sowie die Reinigung über das Zwischenprodukt der Formel (II) genau beschrieben.

Katalytische Hydrierung der Verbindung der Formel (III)

- 10 Das erfindungsgemäße Verfahren beginnt mit einer katalytischen Hydrierung der Verbindung der Formel (III).



(III)

(VI) (freie Base von Formel (IV))

- 15 Diese kann in Gegenwart von Raney-Nickel oder technisch üblichen Pt- oder Pd-Kohle Katalysatoren durchgeführt werden. Bevorzugt ist Pt- und Pd-Kohle. Als Lösungsmittel dient N,N-Dimethylformamid (DMF), N,N-Dimethylacetamid (DMA) oder N-Methyl-2-pyrrolidon (NMP), bevorzugt DMF.

Hydrierbedingungen sind Temperatur 40-80°C bevorzugt 50-70°C, Druck: 2-90 bar, bevorzugt 5-70 bar Wasserstoff, Hydrierzeit: 1-72h, bevorzugt 3-36h.

Nach der Filtration des Katalysators wird mit C₁-C₄ Alkohol, bevorzugt Methanol oder Ethanol und/oder Wasser gefällt. Bevorzugt ist die Mischung aus Methanol oder Ethanol und Wasser.

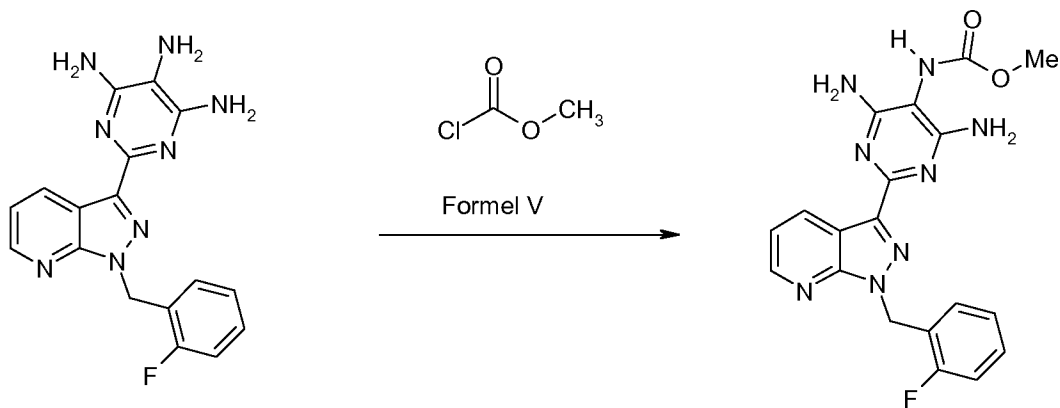
- 5 C₁-C₄-Alkohol steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkohol mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol, n-Butanol und tert.-Butanol. Diese Definition gilt auch für die im folgenden verwendeten C₁-C₄-Alkohole.

- 10 Es ist auch möglich einen Teil des zur Hydrierung eingesetzten Lösungsmittels vor der Fällung abzudestillieren, erfindungsgemäß ist eine Teildestillation von 0-80%, bevorzugt 40-70% des vor der Zugabe des oder der Fällungslösungsmittel vorliegenden Lösungsmittels. Es ist erfindungsgemäß bevorzugt einen Teil des Lösungsmittels vor der Zugabe der Fällungslösungsmittel abzudestillieren.

- 15 Das so erhaltene Feuchtprodukt wird wie üblich im Vakuum getrocknet: Man erhält das Produkt der Formel (VI) (entspricht der freien Base der Formel (IV)).

Umsetzung von Verbindung der Formel (VI) mit Chlorameisensäuremethylester (V)

Das Produkt der Formel (VI) wird nun z.B. mit Chlorameisensäuremethylester der Formel (V) in einem neuen Pyridin freien Verfahren zum Rohprodukt der Formel (I) umgesetzt.



20

(VI)

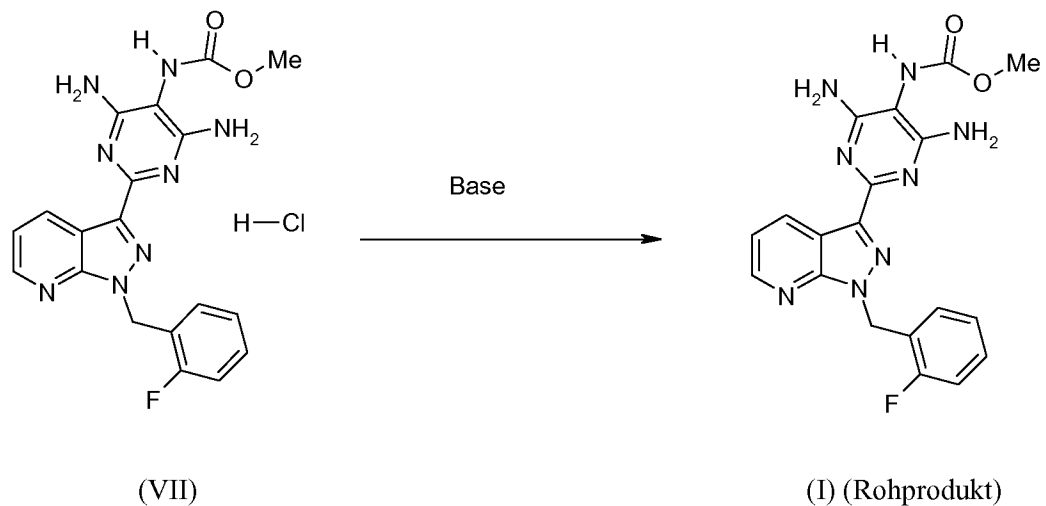
(I) (Rohprodukt)

Als Lösungsmittel für die Umsetzung verwendet man C₁-C₄ Alkohole, bevorzugt Ethanol, Methanol, Isopropanol, besonders bevorzugt Isopropanol.

Die Menge an Chlorameisensäuremethylester beträgt 1,0 bis 3,0 Äquivalente, bevorzugt 1,0 bis 2,0 Äquivalente bezogen auf den Einsatzstoff der Formel (VI).

Als Reaktionstemperatur ist 0-75°C möglich, bevorzugt 15-50°C.

- 5 Während der Reaktion entsteht Chlorwasserstoff, der in der Reaktionsmischung eine Verbindung der Formel (VII), d.h. das Hydrochlorid des Produktes der Formel (I) bildet. Dieses Hydrochlorid der Formel (VII) kann entweder als HCl-haltiges Produkt isoliert und durch Zugabe von Base zum Rohprodukt der Formel (I) gespalten werden oder es kann durch Zugabe von Base noch vor der Isolierung gespalten werden, so daß direkt das Rohprodukt der Formel (I) isoliert wird.



Es ist erfindungsgemäß bevorzugt, das Produkt der Formel (VII) durch Zugabe der Base vor der Isolierung zu spalten und direkt das Rohprodukt der Formel (I) zu isolieren.

- 15 Als Basen kommen erfindungsgemäß alle Basen in betracht, die einen größeren pKB-Wert als die Verbindung der Formel (I) besitzen. Als Beispiele seien genannt: Hydroxide, Carbonate und Phosphate der Alkali- und Erdalkalimetalle, Stickstoff haltige organische Basen wie Trialkylamine, Guanidine oder Amidine. Als Beispiele seien genannt: Lithium-, Natrium-, Kalium-, Rubidium-, Caesium-, Magnesium-, Calcium-, Strontium- und Barium- hydroxid oder carbonat, Natrium- und Kaliumphosphat, Trialkylamine mit geradkettigen, zyklischen oder verzweigten C1-C20 Alkylresten, und zyklische oder offenkettige Guanidine oder Amidine. Bevorzugt sind
- 20 erfindungsgemäß Triethylamin, Tripropylamin, Diisopropylethylamin, Tributylamin, Dicyclohexylethylamin, Cyclohexyldimethylamin, Cyclohexyldiethylamin, Triisooctylamin, Tridecylamin, Tridodecylamin, Trihexadecylamin, N-Methylmorpholin, DBU, DBN, Tetramethylguanidin usw. Besonders bevorzugt ist Triethylamin, Tributylamin, N-Methylmorpholin, Diisopropylethylamin, DBU, DBN.

Als Lösungsmittel für die Spaltung verwendet man C₁-C₄ Alkohole, bevorzugt Ethanol, Methanol, Isopropanol, besonders bevorzugt Isopropanol. Besonders bevorzugt verwendet man auch Gemische der genannten Lösungsmittel, z.B. Isopropanol und Methanol.

Die Menge an Base beträgt 1,0 bis 2,0 Äquivalente, bevorzugt 1,0 bis 1,5 Äquivalente bezogen auf den Einsatzstoff Chlorameisensäuremethylester der Formel (V).

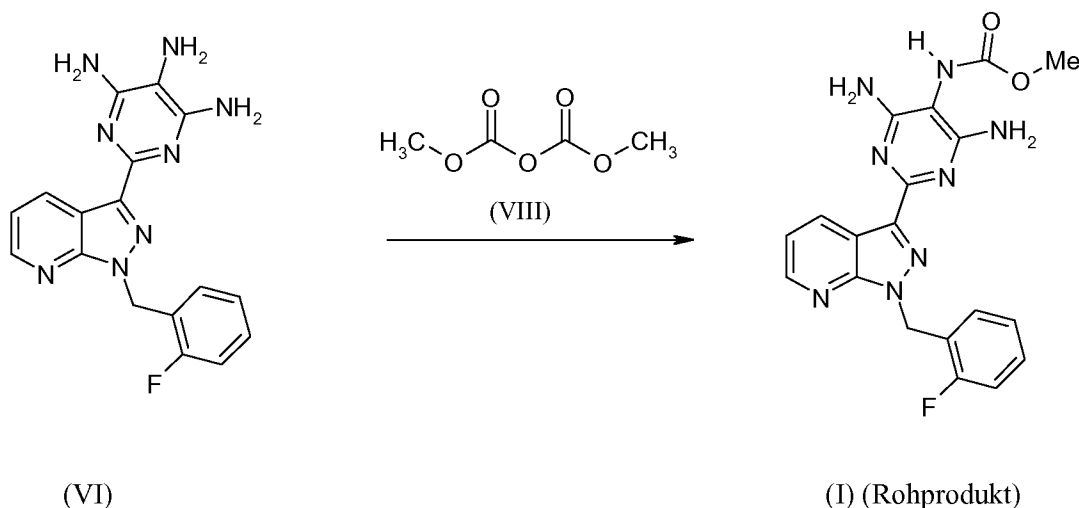
Als Reaktionstemperatur bei der Umsetzung mit der Base ist 0-100°C möglich, bevorzugt 15-70°C.

Das Rohprodukt der Formel (I) liegt in Suspension vor und wird durch Filtration isoliert. Es wird wie üblich mit dem C₁-C₄ Alkohol gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Es ist möglich, das Hydrochlorid der Formel (VII) bei der Zwischenisolierung zu trocknen und dann die Umsetzung mit der Base zum Rohprodukt der Formel (I) durchzuführen. Es ist jedoch erfindungsgemäß bevorzugt, das Produkt der Formel (VII) nicht zu trocknen sondern direkt die Umsetzung mit der Base zum Rohprodukt der Formel (I) durchzuführen.

Umsetzung der Verbindung der Formel (VI) mit Dimethyldicarbonat (VIII)

In einem weiteren erfindungsgemäßen Verfahren wird das Produkt der Formel (VI) mit Dimethyldicarbonat Formel (VIII) zum Rohprodukt der Formel (I) umgesetzt. Diese Umsetzung benötigt keine Base wie z.B. Pyridin.



Als Lösungsmittel für diese Umsetzung verwendet man C₁-C₄ Alkohole, bevorzugt Ethanol, Methanol, Isopropanol, besonders bevorzugt Isopropanol.

Diese Umsetzung ist mit dem Produkt der Formel (IV), d.h. mit dem Trihydrochlorid ohne Anwesenheit von Base wie z.B. Pyridin nicht möglich.

Die Menge an Dimethyldicarbonat beträgt 1,0 bis 3,0 Äquivalente, bevorzugt 1,0 bis 2,0 Äquivalente bezogen auf den Einsatzstoff der Formel (VI).

Als Reaktionstemperatur ist 0-65°C möglich, bevorzugt 15-40°C.

Das Rohprodukt der Formel (I) fällt aus und wird durch Filtration isoliert. Es wird wie üblich mit dem C₁-C₄ Alkohol gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Bei der Umsetzung mit Dimethyldicarbonat fällt direkt das Rohprodukt der Formel (I) an. Eine weitere Zugabe an Base ist somit nicht notwendig

Beide Verfahren, d.h. die Umsetzung der Verbindung der Formel (VI) mit Chlorameisensäuremethylester und anschließender Spaltung des Hydrochlorids der Formel (VII) mit Base oder die Umsetzung der Verbindung der Formel (VI) mit Dimethyldicarbonat liefern eine vergleichbare Qualität des Rohproduktes der Formel (I), so daß das Rohprodukt der Formel (I) aus beiden Verfahren nach gleicher Weise für die Verwendung als pharmazeutisch wirksamer Stoff gereinigt werden kann.

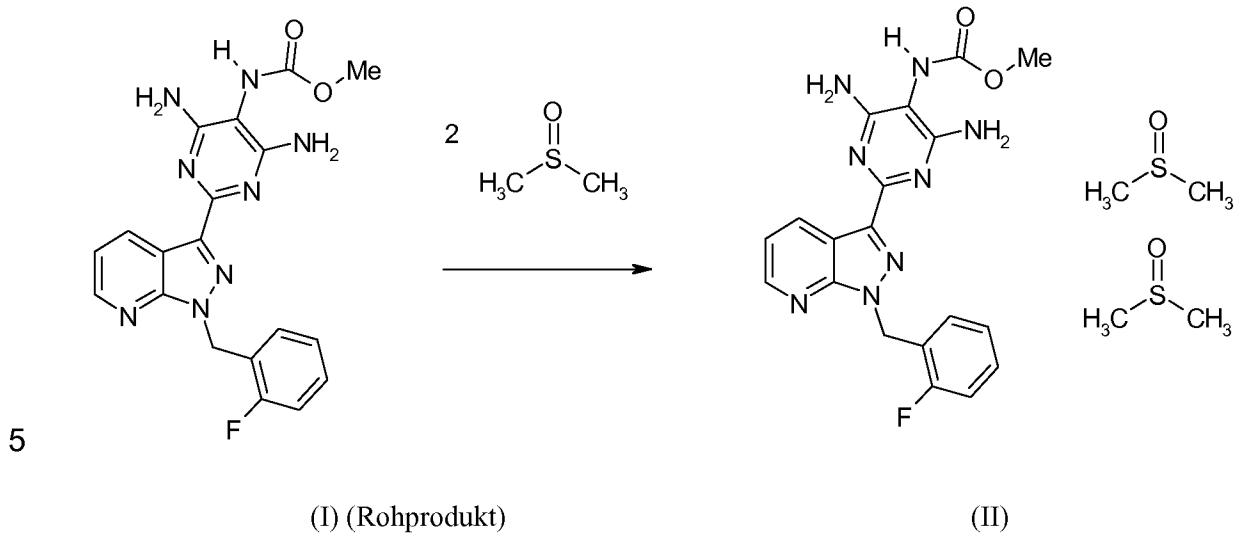
Beide Verfahren sind erfindungsgemäß bevorzugt.

Die Verbindung der Formel (I) kann Solvate bzw. Lösungsmittel haltige Feststoff-Formen bilden, beispielsweise Methanol, Ethanol oder Isopropanol haltige Feststoff-Formen. Es ist daher möglich, daß bei der Spaltung des Hydrochlorids der Formel (VII) zum Rohprodukt der Formel (I) oder bei der direkten Synthese des Rohproduktes der Formel (I) mit Dimethyldicarbonat ein Solvat des als Lösungsmittel eingesetzten C₁-C₄ Alkohols anfällt. Das Solvat kann so stabil sein, daß es bei der Trocknung des Rohproduktes der Formel (I) nicht vollständig zerfällt und somit deutlich erkennbare Reste an Lösungsmittel, d.h. z.B. an dem jeweiligen C₁-C₄ Alkohol in dem Rohprodukt verbleiben. Andererseits darf das Rohprodukt der Formel (I) nicht beliebig heiß getrocknet werden, da es bei zu hoher Temperatur unter Bildung von Nebenprodukten zerfallen kann.

Es ist daher erfindungsgemäß bevorzugt, das Rohprodukt der Formel (I) aus der Spaltung des Hydrochlorids der Formel (VII) mit Base oder aus der direkten Synthese mit Dimethyldicarbonat nicht über 110° Produkttemperatur zu trocknen, besonders bevorzugt nicht über 100° Produkttemperatur. Dabei ist es besonders bevorzugt, daß eventuell als Solvat enthaltene Reste an C₁-C₄ Alkohol in dem Rohprodukt der Formel (I) verbleiben und daß es in dieser Form für die Herstellung der Zwischenstufe der Formel (II) eingesetzt wird. Es ist erfindungsgemäß ganz besonders bevorzugt, daß noch Isopropanol als Restlösungsmittel in einem Bereich von 0 bis 13% in dem Rohprodukt der Formel (I) enthalten ist.

Reinigung des Rohproduktes der Verbindung der Formel (I)

Das so erhaltene Rohprodukt der Formel (I) wird nun für die Verwendung als pharmazeutischer Wirkstoff gereinigt. Bei dieser Reinigung wird die Verbindung der Formel (II) als Zwischenprodukt erzeugt.



Dazu wird das Rohprodukt der Formel (I) in DMSO gegebenenfalls in Gegenwart eines pharmazeutisch akzeptablen einfachen Lösungsmittels aus der Klasse der Ketone, Ether, Ester oder Alkohole gelöst. Als Beispiele für solche Lösungsmittel seien genannt: Methanol, Ethanol, Isopropanol, 1-Butanol, 2-Butanol, Ethylacetat, Isopropyl- oder Propylacetat, Butylacetat, tert.-Butylmethylether, Diisopropylether, Aceton, Methylethylketone, Methylisobutylketon usw. Bevorzugt sind Ethanol, Isopropanol, Ethylacetat, Isopropylacetat, Butylacetat, Methylethylketon, Methylisobutylketon, besonders bevorzugt ist Ethylacetat.

10

Es können auch Gemische dieser Lösungsmittel eingesetzt werden

15 DMSO wird zugegeben in einer Menge von 250 bis 750 Gew.-% auf die Menge des Rohproduktes der Formel (I), bevorzugt 350 bis 600 Gew.-%.

Gegebenenfalls kann zu dieser Mischung Aktivkohle zugesetzt werden in einer Menge von 0,25 bis 25 Gew.-% auf die die Menge des Rohproduktes der Formel (I), bevorzugt 0,5 bis 10% Gew.-%.

Zur Erzeugung einer Lösung wird das Gemisch erhitzt auf 40-120°C, bevorzugt auf 50-100°C.

20 Zur Erzeugung eines pharmazeutisch akzeptablen Produktes muß die Lösung filtriert werden. Die Filtration muß unabhängig davon durchgeführt werden ob Aktivkohle zugesetzt wurde oder nicht.

Die Menge des vor der Filtration zugesetzten pharmazeutisch akzeptablen Lösungsmittels beträgt 50 bis 200 Gew. % bezogen auf DMSO, bevorzugt 75 bis 150 Gew.-%.

Die Filtration wird in der Hitze durchgeführt, die Temperaturen sind 40-120°C, bevorzugt 50-100°C.

- 5 Nach der Filtration wird in der Hitze ein pharmazeutisch akzeptables Lösungsmittel zugesetzt, bevorzugt der gleiche Lösungsmittel wie zuvor.

Die Gesamtmenge Menge des vor und nach der Filtration zugesetzten Lösungsmittels beträgt 125 bis 300 Gew.-% bezogen auf DMSO, bevorzugt 150-250 Gew.-%.

Die Temperatur der Zugabe liegt bei 30-100°C, bevorzugt 35-75°C.

- 10 Vor der Isolierung des gereinigten Feststoffes der Formel (II) wird zur Vervollständigung der Fällung abgekühlt in einen Temperaturbereich von 0-30°C, bevorzugt auf Normaltemperatur von z.B. 20-25°C.

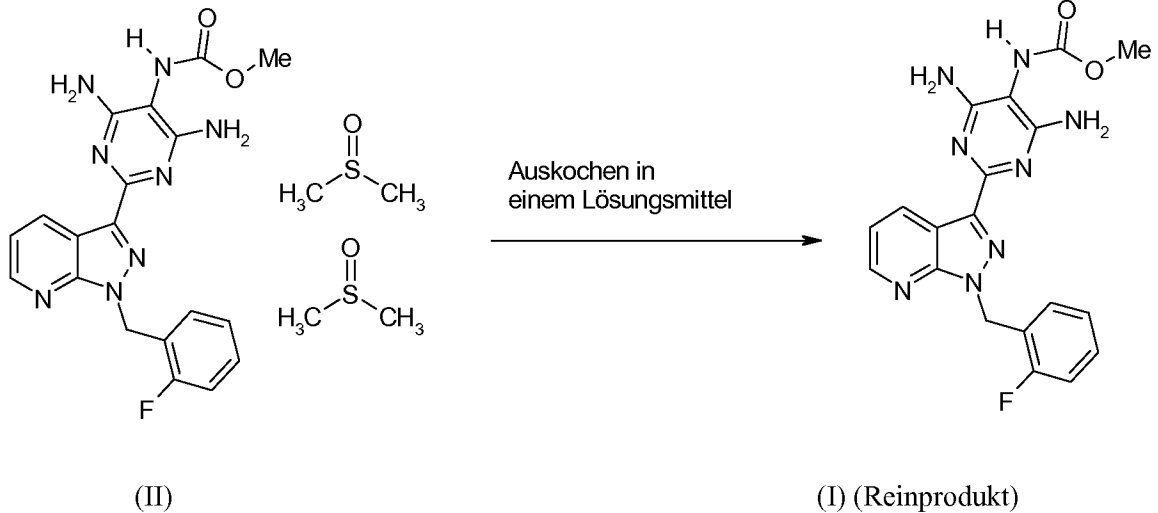
Die Isolierung wird über übliche Isolieraggregate wie Nutsche oder Zentrifuge durchgeführt. Zur Entfernung der Mutterlauge wird das Produkt bei der Isolierung mit einem pharmazeutisch
15 akzeptablen Lösungsmittelgewaschen, bevorzugt ist das gleiche Lösungsmittel wie zuvor. Das so erhaltene Produkt der Formel (II) kann nun getrocknet werden oder auch in feuchter Form mit Gehalt an Restlösungsmittel in eine Auskochung eingesetzt werden.

- Das Produkt nach der DMSO-Umlösung enthält auch nach der Wäsche noch erhebliche Mengen an DMSO. Der Gehalt an DMSO liegt in Abhängigkeit von der Güte der Wäsche üblicherweise bei 26
20 bis 35 Gew.-%. Bei sehr gut gewaschenen Produkten liegt der Gehalt an DMSO bei 27-31 Gew.-%. Der Rest zu 100% ist nahezu ausschließlich das Produkt der Formel (I). Damit entspricht die Zusammensetzung des aus der DMSO-Umlösung erhaltenen Feststoffs einem DMSO-Disolvat der Verbindung der Formel (I), d.h. einer der Struktur der Formel (II).

- Es ist erfindungsgemäß besonders bevorzugt bei der Reinigung der Verbindung der Formel (I) das
25 DMSO-haltige Produkt, das die Zusammensetzung der Verbindung der Formel (II) hat als Feuchtprodukt oder in im Vakuum getrockneter Form zu isolieren.

Die Verbindung der Formel (II) ist neu. Sie kann wie in bei den folgenden Ausführungsbeispielen beschrieben ist, in reiner Form hergestellt werden und analytisch charakterisiert werden.

- Für eine pharmazeutische Verwendung muß aus dem DMSO-haltigen Produkt der Formel (II) das
30 DMSO entfernt werden.



Dazu wird das Produkt der Formel (II) in einem pharmazeutisch akzeptablen Lösungsmittel aus der Klasse der Ketone, Ether, Ester oder Alkohole gelöst. Als Beispiele für solche Lösungsmittel seien
 5 genannt: Methanol, Ethanol, Isopropanol, 1-Butanol, 2-Butanol, Ethylacetat, Isopropyl- oder Propylacetat, Butylacetat, tert.-Butylmethylether, Diisopropylether, Aceton, Methylethylketone, Methylisobutylketon usw. Bevorzugt sind Ethanol, Isopropanol, Ethylacetat, Isopropylacetat, Butylacetat, Methylethylketon, Methylisobutylketon. Es können auch Gemische dieser
 10 Lösungsmittel eingesetzt werden. Besonders bevorzugt ist Ethylacetat oder ein Gemisch aus Ethylacetat mit Ethanol.

Die Auskochung wird am Rückfluß des jeweiligen Lösungsmittels oder gegebenenfalls bei leicht erhöhtem Druck durchgeführt. Die Temperatur ist 50-150°C, bevorzugt 70-120°C.

Das erfindungsgemäße Verfahren bietet deutliche Vorteile gegenüber dem Stand der Technik. Vor allem überraschend war, daß die Bildung eine Isolierung der Verbindung der Formel (VI) (freie
 15 Base) anstelle der Verbindung der Formel (IV) (Trihydrochlorid) ein deutliche Erhöhung der Ausbeute bei gleichzeitig deutlich einfacherer Durchführung in der Technik (keine säurefesten Anlageteile) ermöglicht.

Die Verbindung der Formel (VI) kann nun in zwei neuen Pyridin freien Verfahren mit Chlorameisensäuremethylester oder Dimethylcarbonat zur Verbindung der Formel (I) umgesetzt
 20 werden. Diese neuen Verfahren sind sehr einfach und sie lassen sich mit minimalem Aufwand in der Technik durchführen. Man benötigt während der Umsetzung kein Pyridin als Lösungsmittel und die erreichten Ausbeuten sind sehr hoch. Das gebildete Produkt liegt dabei als Feststoff in Suspension vor und es kann durch einfache Filtration ohne Eindampfschritte isoliert werden.

Weiterhin überraschend ist, daß die Reinigung für eine pharmazeutische Verwendung besonders
 25 aus einer Umlösung mit einem DMSO-haltigen Lösungsmittel erfolgt und daß die neue Verbindung

der Formel (II) als gereinigtes Produkt erhalten wird. Durch diesen Schritt werden sämtliche Verunreinigungen bis auf niedrige Restmengen abgetrennt, so daß man nach der Entfernung des DMSO durch einfaches Auskochen einen hochreinen Feststoff zurück behält. Dieser Feststoff ist der Regel farblos bis ganz leicht gelb und die analytische Reinheit (HPLC) liegt deutlich über 99
5 Gew.-% was für eine pharmazeutische Verwendung sehr vorteilhaft ist.

Das Verfahren ist technisch sicher durchführbar und es erlaubt eine Produktion im großtechnischen Maßstab. Es läßt sich flexibel an betriebliche apparative Voraussetzungen anpassen. Eine besonders bevorzugte Ausführungsform ist, daß die Produktsisolierung in einem Nutschrockner durchgeführt wird wodurch ein Handling des Feststoffs mit der Gefahr von Verunreinigung
10 vermieden wird.

Eine weitere besonders bevorzugte Ausführungsform ist, daß bei der Reinigung des Rohproduktes der Formel (I) die Zwischenisolierung des Produktes der Formel (II) in einem Nutschrockner durchgeführt wird. Die folgende Entfernung des DMSO aus dem im Nutschrockner zwischenisolierten Produkt der Formel (II) erfolgt durch direkte Zugabe von Lösungsmittel in den
15 Nutschrockner mit oder ohne Zwischentrocknung des Produktes der Formel (II). Dadurch wird ein offenes Handling des Feststoffs des Produktes (II) mit der Gefahr von Verunreinigung vermieden.

Experimenteller Teil**Abkürzungen und Akronyme:**

abs.	absolut
cat.	katalytisch
CI	chemische Ionisation (bei MS)
d	Tag(e)
DC	Dünnschichtchromatographie
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
d. Th.	der Theorie (bei Ausbeute)
ee	Enantiomerenüberschuss
EI	Elektronenstoß-Ionisation (bei MS)
ent	Enantiomer / enantiomerenrein
eq	Äquivalent(e)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
GC-MS	Gaschromatographie-gekoppelte Massenspektrometrie
Gew.-%	Gewichtsprozent
h	Stunde(n)
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
konz.	konzentriert
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektrometrie

min	Minute(n)
MS	Massenspektrometrie
NMR	Kernresonanzspektrometrie
Ph	Phenyl
R _f	Retentionsindex (bei DC)
R _t	Retentionszeit (bei HPLC)
RT	Raumtemperatur
v/v	Volumen-zu-Volumen-Verhältnis (einer Lösung)
wässr.	wässrig, wässrige Lösung

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung ohne Sie jedoch darauf einzuschränken.

Beispiel 1

Herstellung von 2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4,5,6-pyrimidintriamin (VI)

5 In einem Druckautoklaven wurden 1100g der Verbindung der Formel (III) in 5,4l DMF suspendiert. Man gab 44g eines handelsüblichen wasserfeuchten (ca. 50%ig) 5%Pd-Kohle Katalysators zu und der verschlossene Autoklav wurde nach Inertisierung mit Stickstoff und Aufdrücken von Wasserstoff ca. 18h bei 65bar Wasserstoff und ca. 60°C Innentemperatur hydriert. Nach dem Abkühlen auf ca. 25°C, Entspannen und Inertisieren wurde der Autoklavinhalt ausgenommen,
10 wobei mit 650ml DMF nachgespült wurde.

Drei solcher gleichartig durchgeführter Ansätze wurden vereinigt, der Altkatalysator wurde abfiltriert, man spülte mit 1,1l DMF und das Filtrat wurde im Vakuum auf ca. ein Drittel seiner Masse eingengt. In den Rückstand von ca. 6,5kg wurden nacheinander 8,25l Methanol und 8,25l Wasser eindosiert, die Suspension wurde zur Vervollständigung der Kristallisation auf ca. 5°C
15 abgekühlt, der Feststoff wurde abfiltriert und mit Methanol/Wasser (1:1 Vol) gewaschen. Das Produkt wurde bei 50°C im Vakuum getrocknet. Die Auswaage betrug 2415g entsprechend 91,8% d.Th. Der Gehalt des Zielproduktes der Formel (VI) (freie Base) betrug >98 Flächen-% bzw. >97 Gew.-%. Die größten Verunreinigungen waren DMF (ca. 0,8 Gew. %) und Wasser (ca. 0,5 Gew.-%).

20 Beispiel 2

Herstellung des Rohproduktes von Methyl-4,6-diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinylcarbammat (I)

In einem Reaktionsgefäß wurden 3063g der Verbindung der Formel (VI) und 30,7l techn. Isopropanol vorgelegt. Dazu dosierte man unter Rühren 1641g Dimethyldicarbonat bei 20-25°C ein
25 und rührte 22h bei dieser Temperatur nach. Das ausgefallene Produkt wurde abgesaugt, mit technischem Isopropanol gewaschen und im Vakuum bei 95°C getrocknet. Man erhielt eine Auswaage von 3748g bzw. 105,9% d.Th. Das Rohprodukt der Formel (I) enthielt unter anderem ca. 4,7% praktisch nicht durch Trocknung entfernbare Isopropanol (es lag teilweise ein Isopropanol-Solvat vor) und der analytische Gehalt lag bei 89,5 Gew.-% (HPLC). Bezogen auf diesen Gehalt
30 lag die Ausbeute bei 94,8% d.Th.

Beispiel 3**Herstellung von 2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4,5,6-pyrimidintriamin (VI)**

In einem Druckautoklaven wurden 300g der Verbindung der Formel (III), 1600ml DMF und 60g
5 wasserfeuchtes Raney-Nickel vorgelegt und nach Inertisierung bei 60°C Innentemperatur, 65bar
Wasserstoff für 18h hydriert. Nach Abkühlen und Entspannen wurde der Altkatalysator abfiltriert
und mit 100ml DMF gespült. Das Filtrat wurde auf 530g im Vakuum eingeeengt und zu dem
Rückstand dosierte man bei 35-40°C 750ml Methanol und dann nach Abkühlen bei 0-5°C 750ml
10 Wasser ein. Der Feststoff wurde filtriert und bei 50°C im Vakuum getrocknet. Die Auswaage an
Feststoff der Formel (VI) (freie Base) betrug 219,7g bzw. 91,8% d.Th.

Beispiel 4**Herstellung des Rohproduktes von Methyl-4,6-diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinylcarbammat (I)**

In einem Reaktionsgefäß wurden 1,50kg der Verbindung der Formel (VI) in 14,25l Isopropanol
15 vorgelegt und unter Rühren auf 35°C erhitzt. Dazu dosierte man 531g
Chlorameisensäuremethylester in 30min gleichmäßig schnell ein, spülte mit 750ml Isopropanol
nach und rührte 16h bei 35°C nach. Dann erhitzte man auf 50°C, dosierte 3,85l Methanol und 606g
Triethylamin bei 50°C unter Rühren ein und spülte mit 450ml Methanol nach. Dann rührte man 1h
bei 50°C nach, kühlte auf RT ab und rührte bei RT 1h nach. Der suspendierte Feststoff wurde
20 abgesaugt, mit je 3,0l Isopropanol/Methanol (4:1) zweimal und einmal mit 3,0l Isopropanol
gewaschen und trocken gesaugt. Das Feuchtprodukt wurde bei 50°C für 1h und anschließend bei
100°C für 22h im Vakuumtrockenschrank getrocknet. Man erhielt eine Auswaage von 1,793kg
bzw. 103,3% d.Th. Das Produkt der Formel (VI) enthielt 6,45% praktisch nicht durch Trocknung
entfernbares Isopropanol (es lag teilweise ein Isopropanol-Solvat vor) und der analytische Gehalt
25 lag bei 87,9 Gew.-% (HPLC). Bezogen auf diesen Gehalt lag die Ausbeute bei 90,8% d.Th.

Beispiel 5**Herstellung von Methyl-{4,6-diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl}carbammat-sulfinyldimethan (1:2) der Formel (II)**

1230g eines analog Beispiel 2 hergestellten des Rohproduktes der Formel (I) (Gehalt 89,1%)
30 wurden in 15,0l Ethylacetat und 6,6l DMSO am Rückfluß (ca. 85-87°C) gelöst, in der Hitze über
einen feinporigen Filter filtriert und langsam unter Rühren auf RT und dann auf 10°C abkühlen
lassen. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, dreimal mit insgesamt 1,2l Ethylacetat

gewaschen und im Vakuum bei 50°C für 20h getrocknet. Man erhielt 1382g Auswaage. Das sind unter Berücksichtigung des Gehaltes des Einsatzstoffes der Formel (I) 91,2% d.Th. Der Feststoff enthielt 27,4 Gew.-% (GC) DMSO und 72,6 Gew.-% (HPLC) an Verbindung der Formel (I). Er entsprach demnach analytisch einem DMSO-Bissolvat der Formel (II).

5 ¹H-NMR (500MHz in DMF-d₇):

d = 2,58 (s, 12H, 4 CH₃ an DMSO), 3,65 (s, 3H, O-CH₃), 5,89 (s, 2H, -CH₂-), 6,33 (s, 4H, 2 -NH₂), 7,05-7,39 (m, 5H, 4 aromatische H am o-Fluorbenzyl Substituenten und 1H am Pyridoring meta zum Pyrido-Stickstoff), 8,0 (s, 1H, -NH-) 8,60 (dd, 1H, am Pyridoring ortho zum Pyrido-Stickstoff), 9,13 (dd, 1H, am Pyridoring para zum Pyrido-Stickstoff).

10 Elementaranalyse:

gefunden	C: 49,4%	berechnet	C: 48,92%
	H: 5,2%		H: 5,18%
	N: 20,0%		N: 19,84%

Beispiel 6

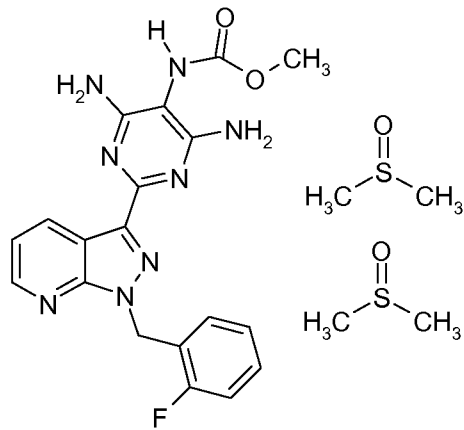
15 **Herstellung von reinen pharmazeutisch verwendbaren Methyl-4,6-diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinylcarbamate (I)**

7,1kg des Produktes der Formel (II) wurden in 171,6kg Ethylacetat und 42kg Ethanol suspendiert und 20h bei Rückfluß (ca. 73-74°C Innentemperatur) gerührt. Die Suspension wurde auf RT abgekühlt, abgesaugt und vier Mal mit je 12,2kg Ethylacetat gewaschen. Danach wurde zwei Mal mit

20 je 12,2kg Wasser zur Verdrängung des Ethylacetats gewaschen und das feuchte Produkt wurde bei 50°C im Vakuum bis zur Massekonstanz getrocknet. Die Ausbeute an reinem Produkt der Formel (I) betrug 4,3kg bzw. 84% d.Th. Der Gehalt des Produktes lag über 99% (HPLC).

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Methyl- {4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl} carbamat der Formel (I), dadurch gekennzeichnet, dass 2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-[(E)-phenyldiazenyl]pyrimidin-4,6-diamin der Formel (III) durch katalytische Hydrierung gespalten und dass 2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4,5,6-pyrimidintriamin der Formel (VI) ohne Zwischenbildung von Salzen isoliert wird.
2. Verfahren zur Herstellung von Methyl- {4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl} carbamat der Formel (I), dadurch gekennzeichnet, dass 2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4,5,6-pyrimidintriamin der Formel (VI) mit
- a) Chlorameisensäuremethylester der Formel (V) oder
- b) Dimethyldicarbonat der Formel (VIII)
- z u M e t h y l-4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinylcarbamate der Formel (I) im Rahmen einer Pyridin-freien Reaktionsführung umgesetzt wird.
3. Verfahren zur Reinigung von Methyl- {4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl} carbamat der Formel (I) dadurch gekennzeichnet, dass das Rohprodukt der Verbindung der Formel (I) in Dimethylsulfoxid gelöst und das dabei anfallende Methyl- {4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl} carbamat-sulfinyldimethan (1:2) der Formel (II) isoliert und das Dimethylsulfoxid anschliessend durch Auskochen in einem pharmazeutisch akzeptablen Lösungsmittel entfernt wird.
4. Methyl- {4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl} carbamat-sulfinyldimethan (1:2) der Formel



(II).

5. Methyl- {4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl} carbamat der Formel (I), erhältlich durch das Verfahren und/oder die Reinigung nach einem der Ansprüche 1 bis 3.
- 5
6. Verwendung von Methyl- {4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl} carbamat der Formel (I), erhältlich durch das Verfahren und/oder die Reinigung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen und Erektile Dysfunktion.