

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 693 746**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.11.2010** E 14154762 (0)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.08.2018** EP 2733142

54 Título: **Procedimiento para la preparación de {4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}metilcarbamato de metilo para su uso como principio activo farmacéutico**

30 Prioridad:

27.11.2009 EP 09177371

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

13.12.2018

73 Titular/es:

**ADVERIO PHARMA GMBH (100.0%)
Willy-Brandt-Platz 2
12529 Schönefeld, DE**

72 Inventor/es:

**MAIS, FRANZ-JOSEF;
REHSE, JOACHIM;
JÖNTGEN, WINFRIED y
SIEGEL, KONRAD**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

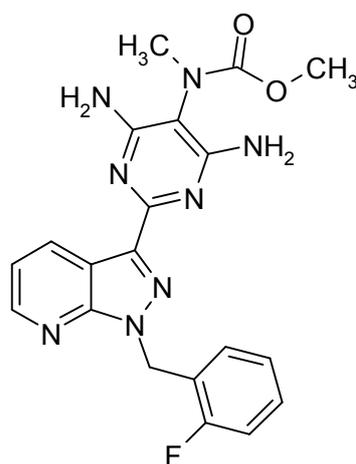
ES 2 693 746 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

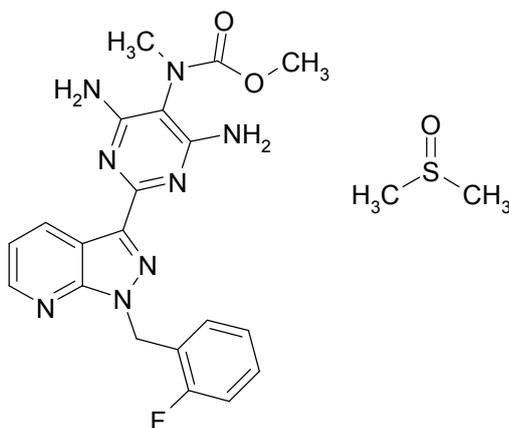
Procedimiento para la preparación de {4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}metilcarbamato de metilo para su uso como principio activo farmacéutico

- 5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de {4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}metilcarbamato de metilo de la fórmula (I)



(I).

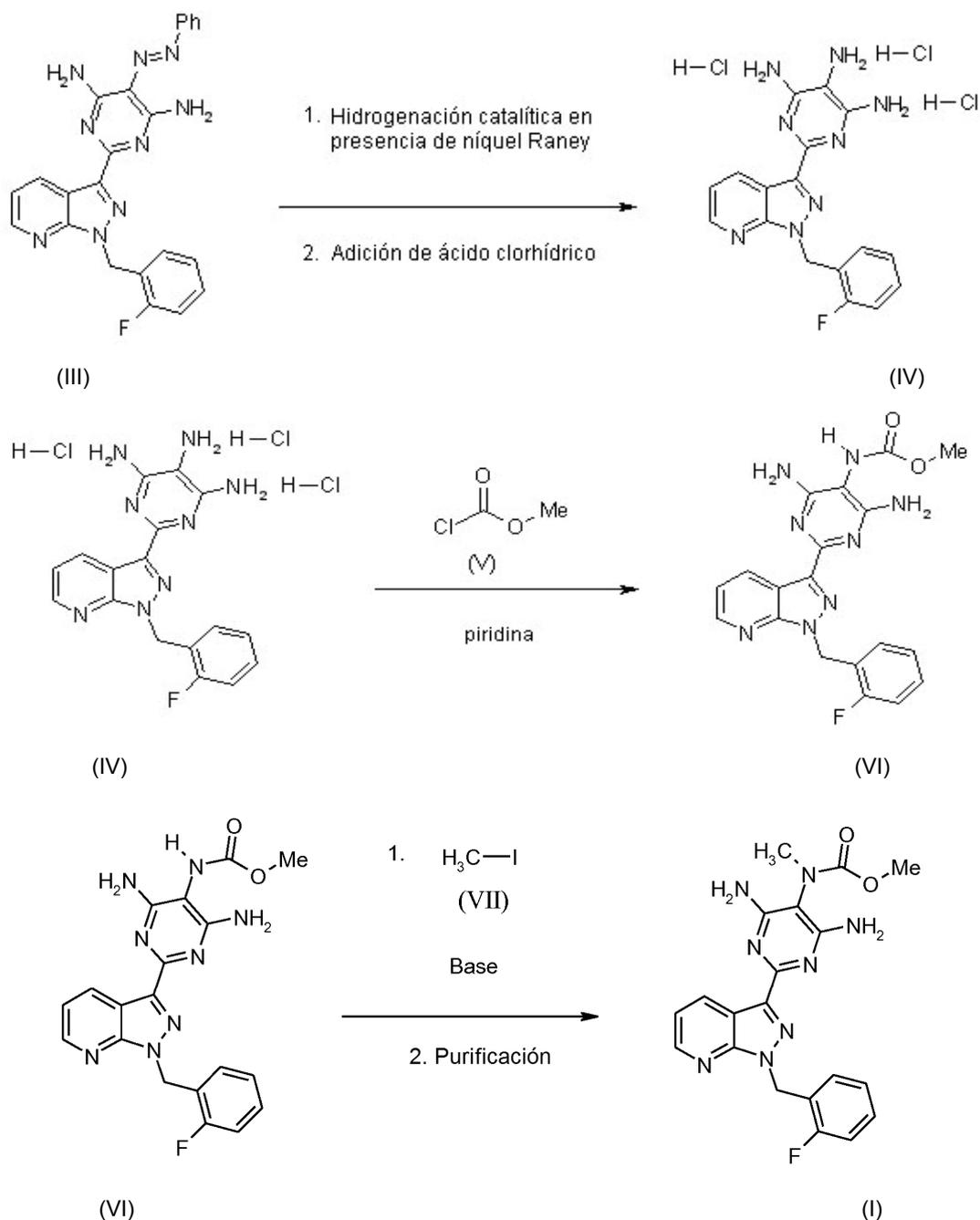
- 10 El objeto de divulgación es también un procedimiento para la purificación del producto bruto del compuesto de la fórmula (I) para su uso como sustancia farmacéuticamente activa, aislándose para la purificación como intermedio o produciéndose en este procedimiento de purificación como intermedio, dado el caso presente en una mezcla, {4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}metilcarbamato de metilo-sulfonildimetano (1:1), es decir, un compuesto de fórmula (II)



(II).

- 15 El compuesto de la fórmula (I) actúa como estimulante de la guanilato ciclasa soluble y puede usarse como agente para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades cardiovasculares tales como, por ejemplo, para el tratamiento de la tensión arterial elevada y la insuficiencia cardiaca, angina de pecho estable e inestable, enfermedades vasculares periféricas y cardiacas, de arritmias, para el tratamiento de enfermedades tromboembólicas e isquemias tales como infarto de miocardio, apoplejía, ataques transitorios e isquémicos, trastornos de la perfusión periféricos, para impedir reestenosis tal como después de terapias trombolíticas, angioplastias percutáneas transluminales (PTA), angioplastias coronarias percutáneas transluminales (PTCA), operaciones de derivación, así como para el tratamiento de arterioesclerosis, enfermedades asmáticas y enfermedades del sistema urogenital tales como por ejemplo hipertrofia prostática, disfunción eréctil, disfunción sexual femenina, osteoporosis, glaucoma, hipertensión pulmonar, gastroparesia e incontinencia.
- 20
- 25

La preparación del compuesto de fórmula (I) y su purificación son básicamente conocidas. En el documento WO 03/095451 se describe la preparación del compuesto de la fórmula (I) por la ruta siguiente.



5

10

15

20

A este respecto, primero se disocia la 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-[(E)-fenildiazetil]pirimidin-4,6-diamina de fórmula (III) mediante hidrogenación catalítica y el compuesto de trisamino resultante se aísla como triclórhidrato de 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-4,5,6-pirimidinotriamino de fórmula (IV). Este triclórhidrato se hace reaccionar después con el éster metílico del ácido clorofórmico de fórmula (V) dando 4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-pirimidinilcarbomato de metilo de fórmula (VI) en piridina como disolvente. Como alternativa, se describe en ChemMedChem 2009, 4, 853-865 que el compuesto de trisamino se aísla como triclórhidrato y a continuación se produce la base libre de HCl agitando con solución acuosa de NaHCO₃ y la base libre se hace reaccionar con el éster metílico del ácido clorofórmico de fórmula (V), dando el compuesto de fórmula (VI) en piridina como disolvente. Después se hace reaccionar el compuesto de fórmula (VI) con yoduro de metilo de fórmula (VII) en presencia de una base, dando el producto bruto del compuesto de fórmula (I). La purificación del producto bruto del compuesto de fórmula (I) se realiza según la indicación experimental del ejemplo 8 del documento WO 03/095451 y la descripción semejante en ChemMedChem 2009, 4, 853-865, con agitación del producto bruto con diclorometano/THF, aislamiento intermedio del producto agitado con diclorometano/THF por filtración, ebullición del sólido aislado en metanol, aislamiento intermedio por filtración del sólido sometido a ebullición en metanol, disolución del sólido en una mezcla de dioxano, diclorometano y metanol en presencia de carbón activo, filtración del carbón activo a través de tierra de diatomeas o celite, concentración de la solución filtrada hasta sequedad, agitación del sólido concentrado hasta sequedad con metanol, aislamiento por

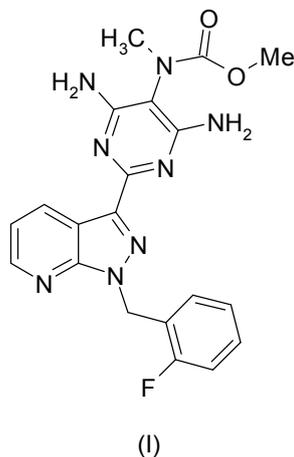
filtración del sólido agitado con metanol y (no descrito en el documento WO 03/0945451 en el ejemplo 8 ni en ChemMedChem 2009, 4, 853-865 pero necesario objetivamente) secado. Como alternativa, es posible una purificación de un producto bruto concentrado hasta sequedad del compuesto de fórmula (I) mediante cromatografía preparativa (RP-HPLC) con malos rendimientos.

5 Esta síntesis y las purificaciones tienen una serie de desventajas que son muy desfavorables para una realización técnica a gran escala. Esto tiene validez, sobre todo, para el aislamiento del compuesto de trisamino como triclohidrato de fórmula (IV). La adición del ácido clorhídrico exige una instalación técnica resistente a ácidos y el rendimiento de la etapa asciende sólo de manera poco satisfactoria al 59,3 % d.t. (véase, por ejemplo, el ejemplo 8A del documento WO 03/0945451). También es desventajosa la realización de la reacción del compuesto de trisamino de fórmula (IV) o de la correspondiente base libre de HCl en piridina como disolvente. El compuesto de fórmula (VI) sólo puede aislarse concentrando totalmente por evaporación de forma técnicamente desventajosa la mezcla de reacción (véase, por ejemplo, el ejemplo 5 del documento WO 03/0945451). Dichas etapas conducen a mayor escala por norma general a considerables problemas, tales como aglomeraciones o descomposición térmica debido a la carga térmica esencialmente más elevada a mayor escala. La purificación del producto de fórmula (VI) según la indicación experimental del ejemplo 5 del documento WO 03/0945451 es también una desventaja considerable por la ebullición en dietiléter. Esta etapa sólo puede llevarse a cabo, debido a la fácil inflamabilidad del dietiléter, con una elevada complejidad técnica.

Particularmente desventajosos son, no obstante, los procedimientos de purificación del producto bruto de fórmula (I). Una purificación eficaz es de necesidad obligada para el uso como principio activo farmacéutico. La purificación descrita usando RP HPLC, es decir, la purificación cromatográfica, representa un procedimiento de laboratorio que puede realizarse a escala técnica solamente de un modo muy costoso. Además, el rendimiento mencionado de sólo un 29 % para la etapa de síntesis hasta dar el producto bruto de la fórmula (I) y su purificación es muy reducido. El procedimiento de preparación y purificación alternativo es muy complicado. Contiene, en total, 5 aislamientos de sólido (2 concentraciones hasta sequedad y 3 filtraciones), siendo, como ya se ha mencionado anteriormente, las concentraciones hasta sequedad a escala técnica muy desfavorables. En total, en la realización de una etapa química, es muy desventajosa una cifra de 5 aislamientos de sólido para la preparación y purificación de un principio activo farmacéutico a escala técnica.

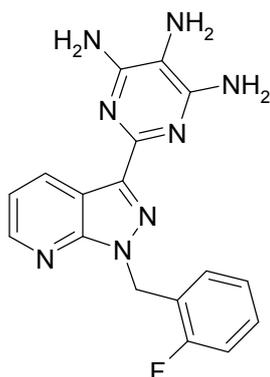
Por lo tanto, existía el objetivo de encontrar un procedimiento simplificado que pudiese realizarse de un modo seguro y ventajoso también a gran escala técnica y que proporcionase un principio activo con un alto rendimiento y una alta pureza con calidad farmacéuticamente aceptable.

Sorprendentemente, se ha descubierto ahora un procedimiento para la preparación de {4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}metilcarbamato de metilo de fórmula (I)



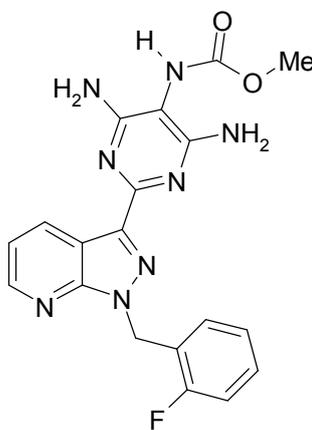
35 y su purificación para su uso como principio activo farmacéutico. Este procedimiento nuevo de acuerdo con la invención y la purificación igualmente divulgada del producto bruto del compuesto de fórmula (I) se diferencian de los procedimientos conocidos hasta la fecha en los puntos siguientes:

- de acuerdo con la divulgación, tras la hidrogenación catalítica del compuesto de fórmula (III) se aísla el compuesto de trisamino como base libre de fórmula (VIII) sin formación intermedia de sales



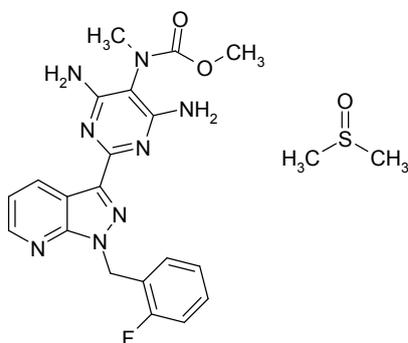
(VIII).

- 5 - La preparación de acuerdo con la invención del compuesto de fórmula (VI) se realiza mediante el uso del éster metílico del ácido clorofórmico como reactivo en un procedimiento exento de piridina. Igualmente se divulga el uso de dicarbonato de dimetilo como reactivo.



(VI).

- 10 - El compuesto de fórmula (VI) se hace reaccionar de un modo conocido por sí mismo con un agente de metilación dando un producto bruto de fórmula (I), la purificación del producto bruto de fórmula (I) para su uso como principio activo farmacéutico se realiza a través del compuesto {4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}metilcarbamato de metilo-sulfinildimetano (1:1), es decir, un compuesto de la fórmula (II) como intermedio aislado o que se produce en una mezcla



(II).

- 15 Estas diferencias posibilitan la superación de las desventajas de los procedimientos conocidos hasta la fecha y un principio activo con un alto rendimiento y de alta pureza con una calidad farmacéuticamente aceptable.

A continuación se describe detalladamente el procedimiento de acuerdo con la invención para la preparación del compuesto de fórmula (I), así como la purificación igualmente divulgada a través del producto intermedio de fórmula (II).

Objeto de la divulgación es la hidrogenación catalítica del compuesto de fórmula (III)

La primera etapa del procedimiento divulgado comienza con una hidrogenación catalítica del compuesto de fórmula (III).



(base libre de fórmula (IV))

Ésta puede realizarse en presencia de níquel Raney o catalizadores de Pt- o Pd-carbón técnicamente habituales. Es preferente el Pt- y el Pd-carbón. Como disolventes sirve N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMA) o N-metil-2-pirrolidona (NMP), preferentemente DMF.

- 10 Las condiciones de hidrogenación son temperatura 40-80 °C, preferentemente 50-70 °C, presión: 200-9.000 kPa, preferentemente 500-7.000 kPa de hidrógeno, tiempo de hidrogenación: 1-72 h, preferentemente 3-36 h.

Después de la filtración del catalizador se precipita en un alcohol C₁-C₄, preferentemente metanol o etanol y/o agua. Es preferente una mezcla de metanol, isopropanol o etanol y agua.

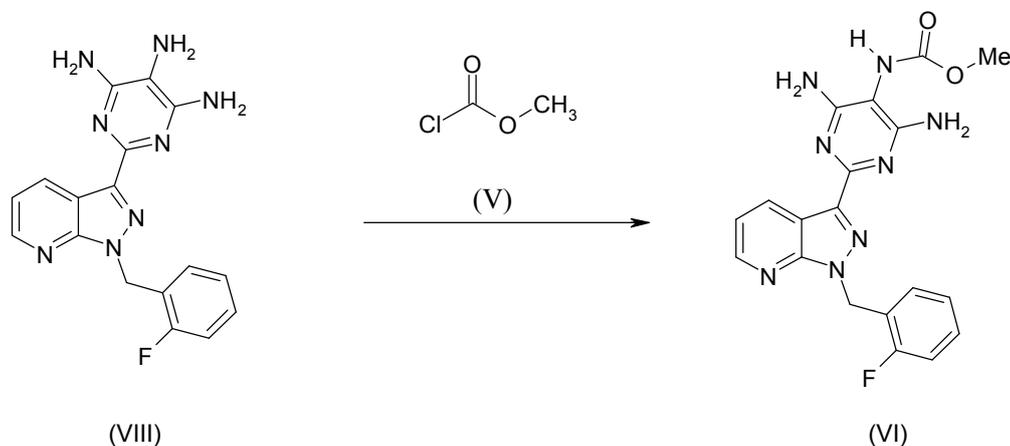
- 15 Alcohol C₁-C₄ representa en el contexto de la divulgación un alcohol de cadena lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono. Se citan como ejemplos y preferentemente: metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol y terc-butanol. Esta definición sirve también para los alcoholes C₁-C₄ que se usan a continuación.

También es posible retirar por destilación una parte del disolvente antes de la precipitación, estando divulgada una destilación parcial del 0-80 %, preferentemente del 40-70 % del disolvente.

- 20 El producto húmedo así obtenido se seca a vacío: se obtiene el producto de la fórmula (VIII) (correspondiente a la base libre de fórmula (IV)).

Objeto de la presente invención es la reacción del compuesto de fórmula (VIII) con el éster metílico del ácido clorofórmico (V)

El producto de fórmula (VIII) se hace reaccionar ahora, por ejemplo, con el éster metílico del ácido clorofórmico de fórmula (V) en un procedimiento nuevo exento de piridina, dando el producto de fórmula (VI).

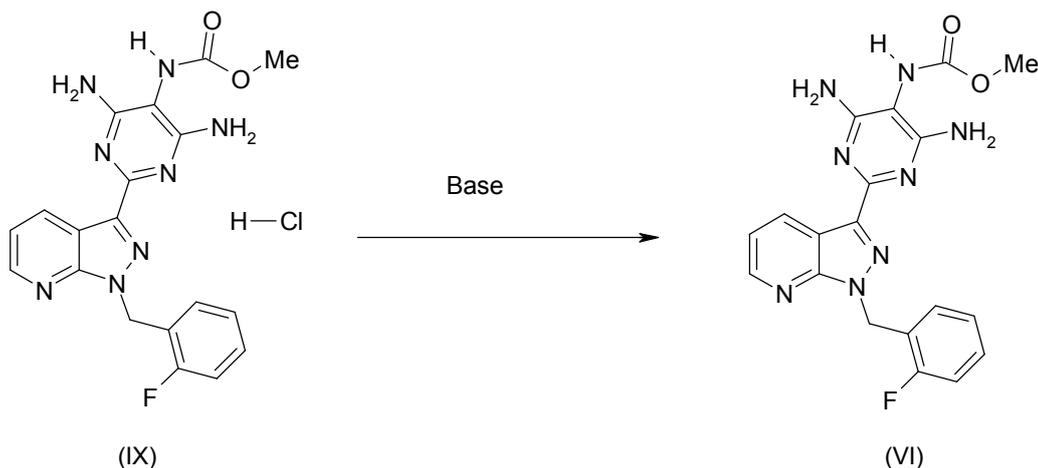


Como disolvente para la reacción se usa un alcohol C₁-C₄, preferentemente etanol, metanol, isopropanol, de modo particularmente preferente isopropanol.

La cantidad de éster metílico del ácido clorofórmico es de 1,0 a 3,0 equivalentes, preferentemente de 1,0 a 2,0 equivalentes con relación a la sustancia utilizada de fórmula (VIII).

Como temperatura de reacción es posible 0-75 °C, preferentemente 15-50 °C.

- 5 Durante la reacción se genera cloruro de hidrógeno, que forma en la mezcla de reacción un compuesto de fórmula (IX), es decir, el clorhidrato del producto de fórmula (VI). Este producto de fórmula (IX) o bien puede aislarse como producto que contiene HCl y disociarse mediante la adición de base dando el producto de fórmula (VI) o bien puede disociarse mediante la adición de base incluso antes del aislamiento, de tal modo que se aísla directamente el producto de fórmula (VI).



- 10 Es preferente, de acuerdo con la divulgación, disociar el producto de fórmula (IX) añadiendo la base antes del aislamiento y aislar directamente la base libre de fórmula (VI).

- 15 Como bases se consideran de acuerdo con la divulgación todas las bases que tienen un valor de pK_B superior al del compuesto de fórmula (I). Como ejemplos se mencionan: hidróxidos, carbonatos y fosfatos de metales alcalinos y alcalinotérreos, bases orgánicas que contienen nitrógeno tales como trialkilaminas, guanidinas o amidinas. Como ejemplos se mencionan: hidróxido o carbonato de litio, sodio, potasio, rubidio, cesio, magnesio, calcio, estroncio y bario, fosfato de sodio y de potasio, trialkilaminas con restos alquilo C₁-C₂₀ de cadena lineal, cíclicos o ramificados y guanidinas o amidinas cíclicas o de cadena abierta. Son preferentes de acuerdo con la invención trialkilaminas con restos alquilo C₁-C₂₀ de cadena lineal, cíclicos o ramificados. Son preferentes de acuerdo con la invención
- 20 trietilamina, tripropilamina, diisopropilamina, tributilamina, dicitclohexilamina, ciclohexildimetilamina, ciclohexildietilamina, triisooctilamina, tridecilamina, tridodecilamina y trihexadecilamina. Igualmente se divulgan N-metilmorfolina, DBU, DBN, tetrametilguanidina, etc. Se prefiere particularmente de acuerdo con la invención trietilamina, tributilamina y diisopropilamina. Igualmente se divulgan N-metilmorfolina, DBU y DBN.

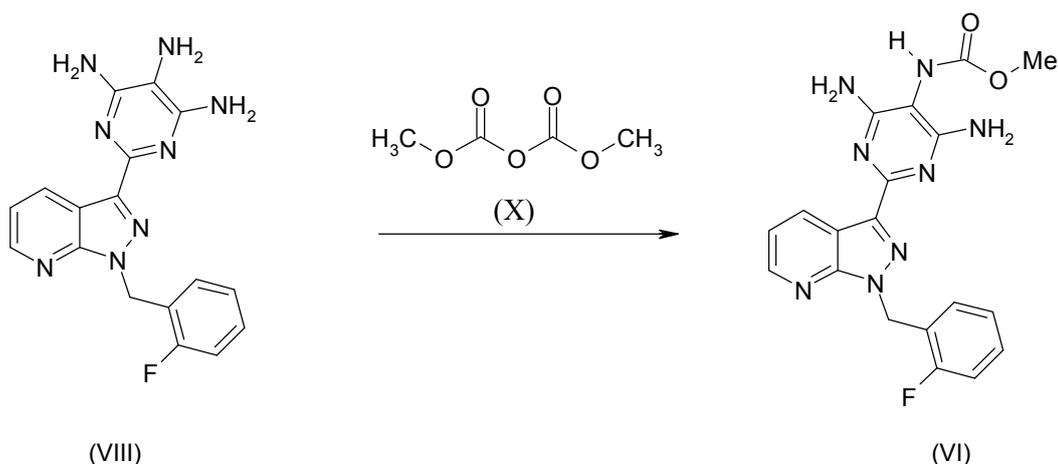
- 25 La cantidad de base asciende a de 1,0 a 2,0 equivalentes, preferentemente a de 1,0 a 1,5 equivalentes con relación a la sustancia utilizada, éster metílico del ácido clorofórmico de fórmula (V).

Como temperatura de reacción para la reacción con la base es posible de 0-100 °C, preferentemente de 15-70 °C.

El producto de fórmula (VI) está presente en suspensión y se aísla mediante filtración. Como habitualmente, se lava con el alcohol C₁-C₄ y se seca a vacío.

Objeto de la divulgación es la reacción del compuesto de fórmula (VIII) con dicarbonato de dimetilo (X)

- 30 En otro procedimiento divulgado se hace reaccionar el producto de fórmula (VIII) con dicarbonato de dimetilo de fórmula (X), dando el producto de fórmula (VI). Esta reacción no necesita ninguna base, tal como por ejemplo piridina.



Como disolvente para esta reacción se usan alcoholes C_{1-4} , preferentemente etanol, metanol, isopropanol, de modo particularmente preferente isopropanol.

- 5 La cantidad de dicarbonato de dimetilo es de 1,0 a 3,0 equivalentes, preferentemente de 1,0 a 2,0 equivalentes, con relación a la sustancia utilizada de fórmula (VIII).

Como temperatura de reacción es posible de 0-65 °C, preferentemente de 15-40 °C.

El producto de fórmula (VI) precipita y se aísla por filtración. Como habitualmente, se lava con el alcohol C_{1-4} y se seca a vacío.

- 10 En la reacción con dicarbonato de dimetilo se genera directamente el producto de fórmula (VI). No es necesaria, por lo tanto, otra adición de base.

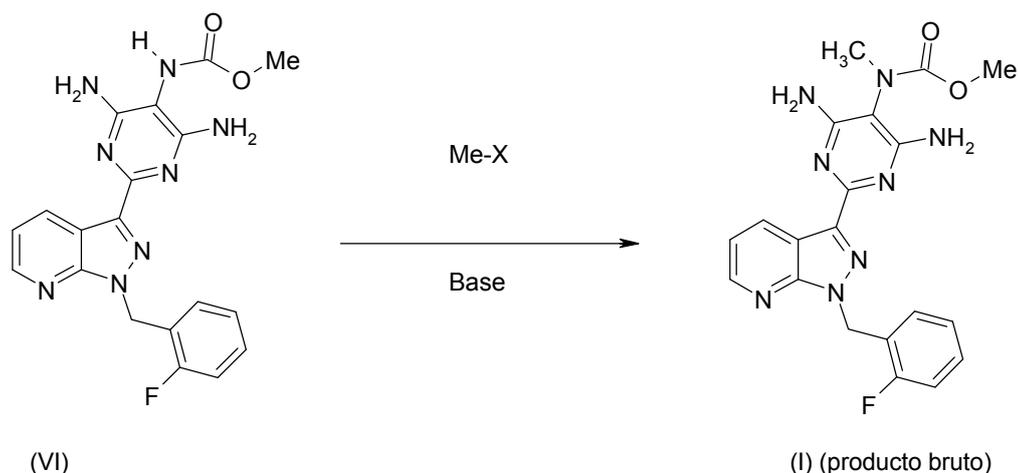
15 Ambos procedimientos, es decir, la reacción del compuesto de fórmula (VIII) con el éster metílico del ácido clorofórmico y posterior disociación del clorhidrato con la fórmula (IX) con base o la reacción del compuesto de fórmula (VIII) con dicarbonato de dimetilo proporcionan una calidad semejante del producto de fórmula (VI), de tal modo que el producto de fórmula (VI) procedente de ambos procedimientos puede usarse de igual modo para la reacción posterior para dar el producto de fórmula (I).

- 20 El compuesto de fórmula (VI) puede formar solvatos o formas sólidas que contienen disolvente, por ejemplo, formas sólidas que contienen metanol, etanol o isopropanol. Por lo tanto, es posible que en la disociación del clorhidrato con la fórmula (IX) para dar el producto de fórmula (VI) o en la síntesis directa del producto de fórmula (VI) con dicarbonato de dimetilo, se genere un solvato del alcohol C_{1-4} que se usa como disolvente. El solvato puede ser tan estable que, en el secado del producto de fórmula (VI) no se descomponga totalmente y, por lo tanto, permanezcan restos de disolvente claramente reconocibles, es decir, por ejemplo, del respectivo alcohol C_{1-4} , en el producto de fórmula (VI). Por otra parte, no debe secarse el producto de fórmula (VI) a cualquier temperatura, ya que a temperatura demasiado alta puede descomponerse formando subproductos.

- 25 Igualmente se divulga por lo tanto no secar el producto de fórmula (VI) de la disociación del clorhidrato con la fórmula (IX) con base o de la síntesis directa con dicarbonato de dimetilo a temperatura de producto superior a 110 °C, de forma particularmente preferente no a temperatura de producto superior a 100 °C. A este respecto, es particularmente preferente que permanezcan restos eventualmente contenidos como solvato de alcohol C_{1-4} en el producto de fórmula (VI) y que se use en esta forma para la preparación del intermedio de fórmula (II) o del producto de fórmula (I). Igualmente se divulga que esté contenido todavía en forma de disolvente remanente isopropanol en un intervalo del 0 al 13 % en el producto de fórmula (VI).

Metilación del compuesto de fórmula (VI)

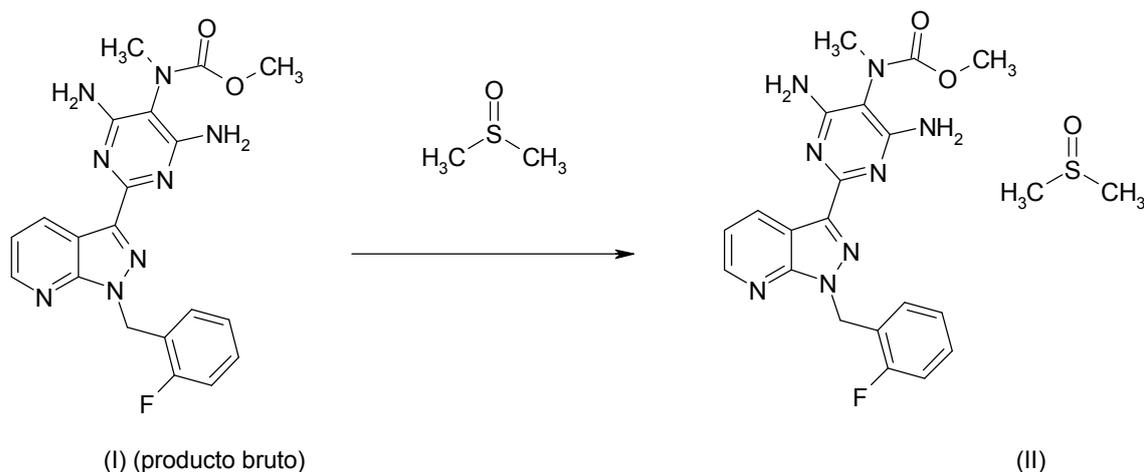
- 35 El producto de fórmula (VI) obtenido de este modo se hace reaccionar de un modo en sí conocido, por ejemplo según una de las descripciones en el documento WO 03/0945451 o ChemMedChem 2009, 4, 853-865, con un agente de metilación Me-X para dar un producto bruto que contiene el compuesto de fórmula (I) en proporciones altas.



Como agente de metilación Me-X se usan de acuerdo con la invención yoduro de metilo, sulfato de dimetilo, éster metílico del ácido toluensulfónico, etc., es preferente yoduro de metilo o sulfato de dimetilo.

5 Objeto de la divulgación es la purificación del producto bruto del compuesto de fórmula (I)

El producto bruto de fórmula (I) se purifica de acuerdo con la divulgación para su uso como principio activo farmacéutico. Para ello, primeramente, se genera una mezcla que contiene el compuesto de fórmula (II) como producto intermedio en proporciones elevadas.



10 Para ello se disuelve el producto bruto de fórmula (I) en DMSO, dado el caso en presencia de un disolvente simple farmacéuticamente aceptable de la clase de las cetonas, éteres, ésteres o alcoholes. Como ejemplos de tales disolventes se mencionan: metanol, etanol, isopropanol, 1-butanol, 2-butanol, acetato de etilo, acetato de isopropilo o propilo, acetato de butilo, terc-butilmetiléter, diisopropiléter, acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona, etc. Son
15 preferentes etanol, isopropanol, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo, metiletilcetona, metilisobutilcetona, particularmente preferente es el acetato de etilo. También pueden usarse mezclas de estos disolventes.

El DMSO se añade en una cantidad del 100 al 750 % en peso de la cantidad usada del producto bruto de fórmula (I), preferentemente del 150 al 500 % en peso.

20 Dado el caso puede añadirse a esta mezcla carbón activo en una cantidad del 0,25 al 35 % en peso de la cantidad usada del producto bruto de fórmula (I), preferentemente del 0,5 al 20 % en peso.

Para obtener una solución, la mezcla se calienta a de 40-120 °C, preferentemente a de 50-100 °C.

Para obtener un producto de fórmula (I) farmacéuticamente aceptable debe filtrarse la solución. La filtración debe realizarse independientemente de si se ha añadido carbón activo o no.

25 La cantidad del disolvente farmacéuticamente aceptable que se añade junto al DMSO para disolver el producto bruto de fórmula (I), es decir, antes de la filtración, asciende a del 25 al 200 % en peso con relación al DMSO, preferentemente a del 40 al 100 % en peso.

La filtración se realiza con calentamiento, siendo las temperaturas de 40-120 °C, preferentemente de 50-100 °C.

Después de la filtración se añade con calentamiento un disolvente farmacéuticamente aceptable, preferentemente el mismo disolvente de antes. De esta manera se consigue la cristalización del producto de fórmula (II).

5 La cantidad total del disolvente añadido antes y después de la filtración es del 200 al 1500 % en peso con relación al DMSO, preferentemente del 400-1200 % en peso.

La temperatura de la adición se encuentra a de 30-110 °C, preferentemente a de 35-90 °C.

Antes del aislamiento del sólido que contiene en proporciones altas el compuesto de fórmula (II) se enfría, para completar la precipitación, en un intervalo de temperaturas de 0-35 °C, preferentemente a temperatura normal de por ejemplo 20-30 °C.

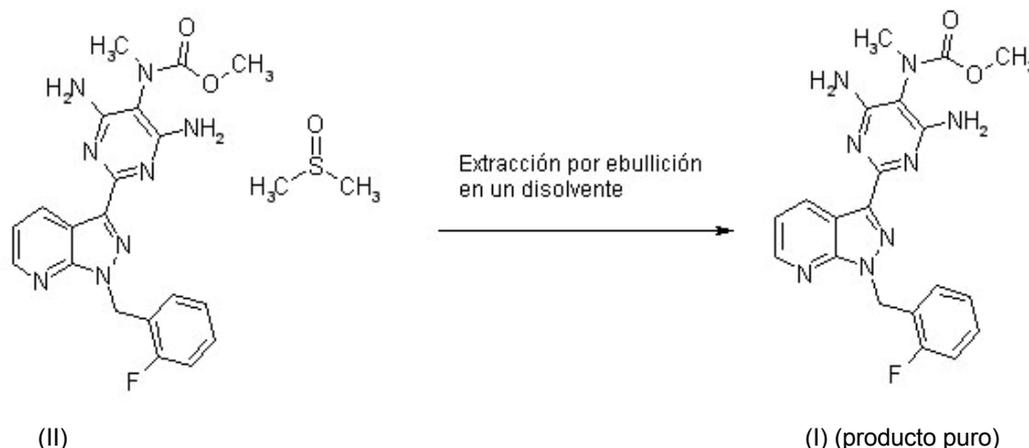
10 El aislamiento se realiza mediante unidades de aislamiento habituales, tales como filtros de vacío o centrifugadoras. Para retirar las aguas madre, el material aislado durante el aislamiento se lava con un disolvente farmacéuticamente aceptable, es preferente el mismo disolvente que antes.

15 El material aislado tras la recristalización con DMSO contiene en proporciones altas el producto de fórmula (II). Además, habitualmente, el producto de fórmula (I) puede precipitar también directamente en proporciones más bajas sin formar un solvato con DMSO. Además, también es posible la formación de solvatos de otra estequiometría o la formación de aductos de disolvente sin una estequiometría fijada exactamente. Además, el DMSO también puede estar contenido en forma no enlazada como resto de disolvente adherido. El contenido de DMSO en el material aislado es habitualmente del 10 al 25 % en peso, preferentemente del 12-17 %. Igualmente se divulga obtener el producto de fórmula (II) en forma de esta mezcla y usarla para la preparación del producto purificado de fórmula (I).

20 El producto de fórmula (II) así obtenido puede secarse ahora o también puede usarse en forma húmeda con contenido de disolventes remanentes, es decir, DMSO adherido y el o los disolventes de precipitación, en la transformación en producto purificado de fórmula (I).

El compuesto de fórmula (II) es nuevo. Tal como se describe a continuación en los ejemplos de realización siguientes, éste puede prepararse en forma pura y caracterizarse analíticamente.

25 Para un uso farmacéutico debe retirarse el DMSO del producto de fórmula (II) o de la mezcla que contiene el compuesto de fórmula (II) en proporciones elevadas.



30 Para ello se somete a ebullición el producto de fórmula (II) o la mezcla aislada que contiene el producto de fórmula (II) en proporciones elevadas en un disolvente farmacéuticamente aceptable de la clase de las cetonas, éteres, ésteres o alcoholes. Como ejemplos de tales disolventes se mencionan: metanol, etanol, isopropanol, 1-butanol, 2-butanol, acetato de etilo, acetato de isopropilo o propilo, acetato de butilo, terc-butilmetiléter, diisopropiléter, acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona, etc. Son preferentes etanol, isopropanol, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo, metiletilcetona, metilisobutilcetona. También pueden usarse mezclas de estos disolventes. Es particularmente preferente el acetato de etilo o una mezcla de acetato de etilo con etanol.

35 La ebullición se realiza a reflujo del disolvente correspondiente o, dado el caso, a presión ligeramente elevada. La temperatura es de 50-150 °C, preferentemente de 80-120 °C.

40 El procedimiento según la invención presenta ventajas claras frente al estado de la técnica. Ha sido sorprendente, sobre todo, que el aislamiento directo del compuesto de fórmula (VIII) (base libre) posibilite, sin formación intermedia del compuesto de fórmula (IV) (triclóhidrato), un claro aumento del rendimiento con al mismo tiempo realización claramente más sencilla en la técnica (sin partes de la instalación resistentes a ácidos).

5 El compuesto de fórmula (VIII) puede hacerse reaccionar ahora, en un procedimiento nuevo, de acuerdo con la invención, exento de piridina, con éster metílico del ácido clorofórmico para dar el compuesto de fórmula (VI). Igualmente se divulga la reacción con carbonato de dimetilo. Estos procedimientos nuevos son muy sencillos y se pueden realizar con gastos mínimos en la técnica. El producto de fórmula (VI) está presente tras la reacción en forma de sólido suspendido y puede aislarse por filtración sin etapas de concentración por evaporación. A este respecto, el rendimiento obtenido es muy alto.

10 Además, es sorprendente que la purificación del producto bruto de fórmula (I) se realice para un uso farmacéutico particularmente a partir de una recristalización con una mezcla de disolventes que contiene DMSO y que, a este respecto, el compuesto de fórmula (II) nuevo se obtenga como intermedio, dado el caso, en una mezcla en proporciones elevadas. Mediante esta etapa se separa el conjunto de las impurezas hasta una cantidad residual reducida, de modo que tras la retirada del contenido de DMSO por medio de una extracción por ebullición sencilla permanece un sólido de fórmula (I) de alta pureza. Este sólido es habitualmente de incoloro a amarillo muy claro y la pureza analítica (HPLC) es claramente superior a un 98 % en peso, lo que para un uso farmacéutico es muy ventajoso.

15 El procedimiento es técnicamente seguro de realizar y permite una producción a gran escala técnica. Puede adaptarse de un modo flexible a condiciones técnicas de producción. Una forma de realización particularmente preferente es que en la purificación del producto bruto de fórmula (I), el aislamiento intermedio del producto de fórmula (II) o de la mezcla que contiene el compuesto de fórmula (II) en proporciones elevadas se realiza en un secador por succión. La retirada posterior del DMSO del producto de fórmula (II) aislado de forma intermedia en el
20 secador por succión se realiza añadiendo directamente disolvente en el secador por succión con o sin secado intermedio del producto de fórmula (II). De este modo, se evita una manipulación en abierto del sólido del producto de fórmula (II) con el riesgo de contaminación.

Parte experimental

Abreviaturas y acrónimos:

abs.	absoluto
cat.	catalítico
IQ	ionización química (en EM)
d	día(s)
CCF	cromatografía en capa fina
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
d.t.	del valor teórico (en rendimiento)
ee	exceso enantiomérico
IE	ionización por impacto electrónico (en EM)
ent	enantiómero / enantioméricamente puro
eq	equivalente(s)
IEN	ionización por electronebulización (en EM)
CG-EM	espectrometría de masas acoplada a cromatografía de gases
% en peso	porcentaje en peso
h	hora(s)
HPLC	cromatografía líquida de alta presión, alto rendimiento
conc.	concentrado
EM-CL	espectrometría de masas acoplada a cromatografía líquida
min	minuto(s)
EM	espectrometría de masas
RMN	espectroscopía de resonancia magnética nuclear
Ph	fenilo
F _r	factor de retención (en CCF)
T _r	tiempo de retención (en HPLC)
TA	temperatura ambiente
v/v	proporción volumen/volumen (de una solución)
ac.	acuoso, solución acuosa

25

Los ejemplos siguientes explican la invención o son objeto de la divulgación.

Objeto de la divulgación es el ejemplo 1

Preparación de 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-4,5,6-pirimidinotriamina (VIII)

30 En un autoclave de presión se suspendieron 1.100 g del compuesto de fórmula (III) en 5,4 l de DMF. Se añadieron 44 g de un catalizador de Pd-carbón al 5 % comercial humedecido con agua (aproximadamente al 50 %) y el

autoclave cerrado se hidrogenó, después de la inertización con nitrógeno y compresión de hidrógeno, aproximadamente durante 18 h a 6.500 kPa de hidrógeno y aproximadamente 60 °C de temperatura interna. Después de enfriar hasta aproximadamente 25 °C, descomprimir e inertizar, se retiró el contenido del autoclave, enjuagando con 650 ml de DMF.

- 5 Se purificaron tres preparaciones realizadas del mismo modo, se retiró por filtración el catalizador usado, se enjuagó con 1,1 l de DMF y el filtrado se concentró a vacío hasta aproximadamente un tercio de su masa. Al residuo de aproximadamente 6,5 kg se dosificaron sucesivamente 8,25 l de metanol y 8,25 l de agua, la suspensión se enfrió a aproximadamente 5 °C para completar la cristalización, el sólido se retiró por filtración y se lavó con metanol/agua (1:1 en volumen). El producto se secó al vacío a 50 °C. El peso final ascendía a 2.415 g, correspondientes al 91,8 % d.t. El contenido del producto objetivo de fórmula (VIII) (base libre) ascendía a > 98 % en superficie o > 97 % en peso. Las mayores impurezas fueron DMF (aproximadamente el 0,8 % en peso) y agua (aproximadamente 0,5 % en peso).

Objeto de la divulgación es el ejemplo 2

15 Preparación de 4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-pirimidinilcarbamato de metilo (VI)

- En un recipiente de reacción se dispusieron 3.063 g del compuesto de fórmula (VIII) y 30,7 l de isopropanol técnico. A esto se dosificaron con agitación 1.641 g de dicarbonato de dimetilo a 20-25 °C y se agitó durante 22 h a esta temperatura. El producto precipitado se retiró con succión, se lavó con isopropanol técnico y se secó a vacío a 50 °C. Se obtuvo un peso final de 3.748 g o un 105,9 % d.t. El producto de fórmula (I) contenía entre otras cosas aproximadamente un 4,7 % de isopropanol prácticamente no eliminable por secado (estaba presente en parte un solvato de isopropanol) y el contenido analítico se encontraba en el 89,5 % en peso (HPLC). Con relación a este contenido se encontraba el rendimiento en el 94,8 % d.t.

Objeto de la divulgación es el ejemplo 3

Preparación de 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-4,5,6-pirimidintriamina (VIII)

- 25 En un autoclave de presión se dispusieron 300 g del compuesto de fórmula (III), 1.600 ml de DMF y 60 g de níquel Raney humedecido con agua y después de inertizar se hidrogenó a 60 °C de temperatura interna, 6.500 kPa de hidrógeno durante aproximadamente 18 h. Tras enfriar y descomprimir se retiró por filtración el catalizador usado y se enjuagó con 100 ml de DMF. El filtrado se concentró a vacío hasta 534,5 g y al residuo se dosificaron 750 ml de metanol a 35-40 °C y después, tras enfriar a 0-5 °C, 750 ml de agua. El sólido se filtró y se secó a vacío a 50 °C. El peso final ascendía a 219,7 g o el 91,8 % d.t.

Ejemplo 4

Preparación de 4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-pirimidinilcarbamato de metilo (VI)

- 35 En un recipiente de reacción se dispusieron 1,50 kg del compuesto de fórmula (VIII) en 14,25 l de isopropanol y se calentaron hasta 35 °C con agitación. A esto se dosificaron 531 g de éster metílico del ácido clorofórmico en 30 min con velocidad uniforme, se aclaró con 750 ml de isopropanol y se agitó durante 16 h a 35 °C. Después se calentó a 50 °C, se dosificaron 3,85 l de metanol y 606 g de trietilamina a 50 °C con agitación y se aclaró con 450 ml de metanol. Después se agitó durante 1 h a 50 °C, se enfrió a TA y se agitó posteriormente a TA durante 1 h. El sólido suspendido se retiró con succión, se lavó con, en cada caso, 3,0 l de isopropanol/metanol (4:1) dos veces y una vez con 3,0 l de isopropanol y se secó por succión. El producto húmedo se secó a 50 °C durante 1 h y, a continuación, a 100 °C durante 22 h en un armario de secado a vacío. Se obtuvo un peso final de 1,793 kg o el 103,3 % d.t. El producto de fórmula (VI) contenía un 6,45 % de isopropanol prácticamente no eliminable por secado (estaba presente en parte un solvato de isopropanol) y el contenido analítico se encontraba en el 87,9 % en peso (HPLC). Con relación a este contenido se encontraba el rendimiento en el 90,8 % d.t.

45 Ejemplo comparativo 5

Preparación de 4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-pirimidinil(metil)carbamato de metilo (I)

(Metilación en un modo en sí conocido según el documento WO 03/095451, ejemplo 8, segunda directriz)

- 50 Se suspendieron 1.630 g del compuesto de fórmula (VI) a de 20-25 °C en 16,3 l de THF. Se enfrió hasta de -6 a -4 °C y se dosificaron 3.480 g de una solución 1 M de bis(trimetilsilil)amida de sodio.

Se agitó posteriormente y se dosificaron 596 g de yoduro de metilo, se agitó posteriormente de manera breve y se dejó calentar lentamente hasta aproximadamente 5 °C. Se agitó a esta temperatura hasta que finalizó la reacción (aproximadamente 4 h). La mezcla de reacción se lavó con 4 veces 4,1 l de solución de cloruro de amonio al 15 %. La fase orgánica se concentró por evaporación hasta obtener un residuo de aproximadamente 6,4 kg y se atemperó

hasta aproximadamente 25 °C. El sólido precipitado se retiró por filtración, se lavó con un total de 3 l de THF y se secó a vacío a 50 °C. Se obtuvieron 1.112 g del producto bruto de fórmula (I). Esto era un rendimiento del 75,2 % del valor teórico.

Objeto de la divulgación es el ejemplo 6

- 5 **Preparación de una mezcla compuesta por 4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-pirimidinil(metil)carbamato de metilo (I) y {4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}metilcarbamato de metilo-sulfinildimetano (II) con proporciones altas del producto de fórmula (II)**

10 Se disolvieron 9,0 g de un producto bruto de fórmula (I), que se preparó de modo semejante al ejemplo comparativo 5, en 16 ml de DMSO a 100 °C. (La filtración de clarificación, que sería necesaria en este lugar para obtener una calidad del producto farmacéuticamente aceptable, se omitió en este ensayo de laboratorio). Después se dejó enfriar hasta 75 °C, se añadieron 110 ml de acetato de etilo y se enfrió lentamente hasta aproximadamente 25 °C. El sólido precipitado se separó por filtración, se lavó con un total de 28 ml de acetato de etilo y se secó a vacío a 50 °C. El peso final ascendía a 9,6 g o el 90,0 % d.t.

- 15 **Objeto de la divulgación es el ejemplo 7**

Preparación de 4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-pirimidinil(metil)carbamato de metilo (I) purificado

20 La cantidad total del producto de fórmula (II) preparado en el ejemplo 6 anterior se agitó en 135 ml de acetato de etilo durante 1 h a reflujo (aproximadamente 78 °C) y se enfrió hasta aproximadamente 25 °C. El sólido se separó por filtración con succión, se lavó con un total de 36 ml de acetato de etilo y se secó a vacío. El peso final ascendía a 7,6 g o el 93,8 % d.t. El contenido del producto se encontraba claramente por encima del 98 % en peso (HPLC). Como disolvente estaba contenido acetato de etilo en una cantidad de aproximadamente el 0,2 %. El contenido de DMSO se encontraba por debajo del 0,1 %.

Objeto de la divulgación es el ejemplo 8

- 25 **Preparación de 4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-pirimidinil(metil)carbamato de metilo (I) purificado con aislamiento intermedio de una mezcla con proporciones altas de {4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}metilcarbamato de metilo-sulfinildimetano (II) en forma de producto húmedo**

30 Se disolvieron 193,5 g de un producto bruto de fórmula (I), que se preparó de un modo semejante al ejemplo comparativo 5, en 344 ml de DMSO y 172 ml de acetato de etilo a aproximadamente 96 °C. Se añadieron después 19,4 g de carbón activo y 172 ml de acetato de etilo y se agitaron con calentamiento. Después se filtró el carbón activo con calentamiento y se aclaró con 172 ml de acetato de etilo. El filtrado se atemperó a 78 °C y se mezclaron lentamente con 1.850 ml de acetato de etilo. La mezcla se enfrió en aproximadamente 2-3 h hasta aproximadamente 25 °C, el sólido se retiró por filtración y se lavó con un total de 772 ml de acetato de etilo. El producto húmedo, que contenía proporciones altas del compuesto de fórmula (II) en la mezcla, se suspendió en 2.900 ml de acetato de etilo, se calentó a reflujo durante 1 h y se enfrió hasta aproximadamente 25 °C. El sólido se retiró con succión, se lavó con un total de 774 ml de acetato de etilo y se secó a vacío a 50 °C. Se obtuvieron 155,1 g de peso final o el 80,2 % del material de partida. El contenido del producto se encontraba claramente por encima del 98 % en peso (HPLC). Como disolventes estaban contenidos prácticamente sólo acetato de etilo y DMSO en cantidad reducida.

- 40 **Objeto de la divulgación es el ejemplo 9**

Preparación y caracterización analítica de {4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}metilcarbamato de metilo-sulfinildimetano (II)

45 Se disolvieron 14,8 g de un producto bruto de fórmula (I), que se preparó de un modo semejante al ejemplo comparativo 5, en 28,9 g de DMSO y 11,85 g de acetato de etilo a aproximadamente 94 °C. Después se añadieron 1,5 g de carbón activo Norit A Supra y otros 11,85 g de acetato de etilo, se agitó durante 1 h a reflujo (88-90 °C) y se retiró por filtración el carbón activo en caliente. El sólido ya parcialmente precipitado se disolvió mediante calentamiento hasta aproximadamente 78 °C de nuevo y la solución se dejó enfriar lentamente a continuación. El sólido precipitado se retiró por filtración con succión a TA, se lavó tres veces con 50 ml de acetato de etilo cada vez y se secó durante 18 h a 30 °C en el armario de secado. Se obtuvieron 9,2 g o el 52,5 % d.t. de un polvo cristalino amarillento claro del compuesto de fórmula (II).

HPLC: 99,90 % en superficie (sin considerar el DMSO)
DMSO (CG): 14,7 % en peso

RMN de ¹H (400 MHz en DMF-d₇):

d = 2,59 (s, aproximadamente 6H, 2 CH₃ en DMSO), 3,13 (s, 3H, N-CH₃), 3,58 + 3,67 (dos s, 3H, rotación impedida

ES 2 693 746 T3

en O-CH₃), 5,91 (s, 2H, -CH₂-), 6,53 (s, 4H, 2 -NH₂), 7,05-7,40 (m, 5H, 4 H aromáticos en el sustituyente o-fluorobencilo y 1H en posición meta del anillo pirido con respecto al nitrógeno de pirido), 8,60 (dd, 1H, en posición orto del anillo pirido con respecto al nitrógeno de pirido), 9,12 (dd, 1H, en posición para del anillo pirido con respecto al nitrógeno de pirido).

5

	Análisis elemental:	
encontrado	calculado	
C: 52,2 %	C: 52,79 %	
H: 4,9 %	H: 5,03 %	
N: 22,7 %	N: 22,39 %	

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de 4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-pirimidinilcarbamato de metilo de fórmula (VI), **caracterizado porque** se hace reaccionar 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-4,5,6-pirimidinotriamina de fórmula (VIII) con éster metílico del ácido clorofórmico de fórmula (V) en el contexto de una conducción de reacción exenta de piridina y en presencia de una trialkilamina con restos alquilo C₁-C₂₀ de cadena lineal, cíclicos o ramificados.
- 5
2. Procedimiento para la preparación de {4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}metilcarbamato de metilo de fórmula (I), **caracterizado porque** se hace reaccionar 4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-pirimidinilcarbamato de metilo de fórmula (VI), preparado de acuerdo con el procedimiento según la reivindicación 1, con un agente de metilación.
- 10