

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6133931号
(P6133931)

(45) 発行日 平成29年5月24日 (2017.5.24)

(24) 登録日 平成29年4月28日 (2017.4.28)

(51) Int.Cl. F 1
C O 7 D 471/04 (2006.01) C O 7 D 471/04 1 O 6 C

請求項の数 1 外国語出願 (全 18 頁)

(21) 出願番号	特願2015-105630 (P2015-105630)	(73) 特許権者	515174593
(22) 出願日	平成27年5月25日 (2015.5.25)		アドヴェリオ・ファーマ・ゲゼルシャフト
(62) 分割の表示	特願2012-540386 (P2012-540386) の分割		・ミット・ベシュレンクテル・ハフツング
原出願日	平成22年11月22日 (2010.11.22)		ドイツ・12529・シェーネフェルト・
(65) 公開番号	特開2015-205887 (P2015-205887A)	(74) 代理人	100108453
(43) 公開日	平成27年11月19日 (2015.11.19)		弁理士 村山 靖彦
審査請求日	平成27年6月3日 (2015.6.3)	(74) 代理人	100110364
(31) 優先権主張番号	09177371.3		弁理士 実広 信哉
(32) 優先日	平成21年11月27日 (2009.11.27)	(74) 代理人	100133400
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		弁理士 阿部 達彦
		(72) 発明者	フランツ・ヨーゼフ・マイス
			ドイツ40591デュッセルドルフ、オッ
			トー・ハーゲン・シュトラッセ164番

最終頁に続く

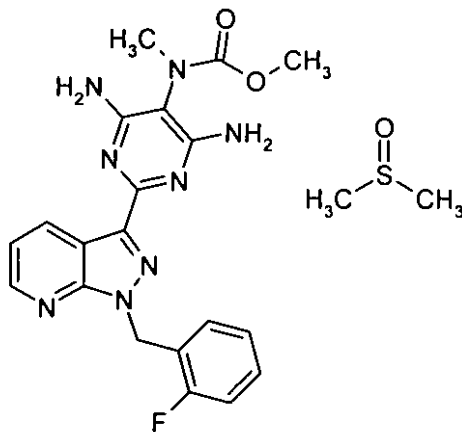
(54) 【発明の名称】 メチル {4, 6-ジアミノ-2-[1-(2-フルオロベンジル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b]ピリジン-3-イル]ピリミジン-5-イル} メチルカルバメートの調製方法および医薬上

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式：

【化 1】



(II)

で示されるメチル {4, 6-ジアミノ-2-[1-(2-フルオロベンジル)-1H-

ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル}ピリミジン-5-イル}メチルカルバメート
 ト スルフィニルジメタン。

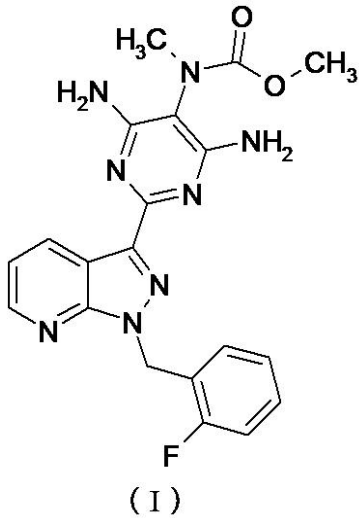
【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、式(I)：

【化1】



10

20

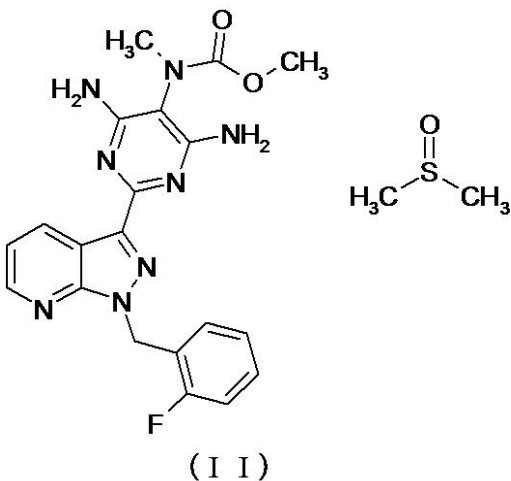
で示されるメチル {4,6-ジアミノ-2-[1-(2-フルオロベンジル)-1H-
 ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル}ピリミジン-5-イル}メチルカルバメート
 の調製方法に関する。

【0002】

さらに、本発明は、精製のために、メチル {4,6-ジアミノ-2-[1-(2-フルオロベンジル)-1H-
 ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル}ピリミジン-5-イル}メチルカルバメート スルフィニルジメタン(1:1)、すなわち、式(II)
 :

30

【化2】



40

で示される化合物が、中間体として単離されるかまたは該精製方法における中間体として
 生成される、適当な場合には混合物中に存在する、医薬上活性な化合物として用いる、式
 (I)で示される粗生成物の精製方法に関する。

【0003】

式(I)で示される化合物は、可溶性グアニル酸シクラーゼの刺激因子として作用し、

50

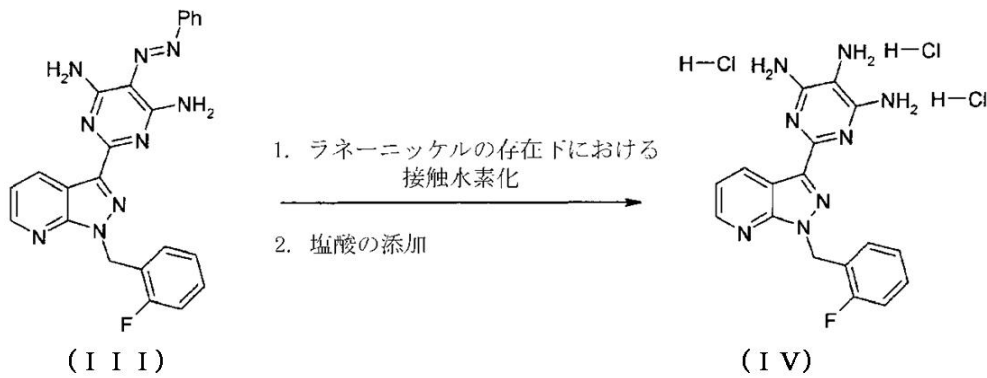
心臓血管疾患の予防および/または処置のための、例えば、高血圧および心不全、安定および不安定狭心症、末梢および心臓血管疾患、不整脈の処置、血栓塞栓性疾患および虚血、例えば、心筋梗塞、脳卒中、一過性および虚血性発作、末梢血流障害の処置、再狭窄、例えば、血栓溶解療法、経皮経管的血管形成（PTA）、経皮経管冠動脈形成（PTCA）、バイパス後の再狭窄の予防ならびに動脈硬化、喘息、泌尿生殖器系の障害および疾患、例えば、前立腺肥大、勃起不全、女性性機能障害、骨粗鬆症、緑内障、肺高血圧症、胃不全麻痺および失禁などの処置のための物質として用いられうる。

【背景技術】

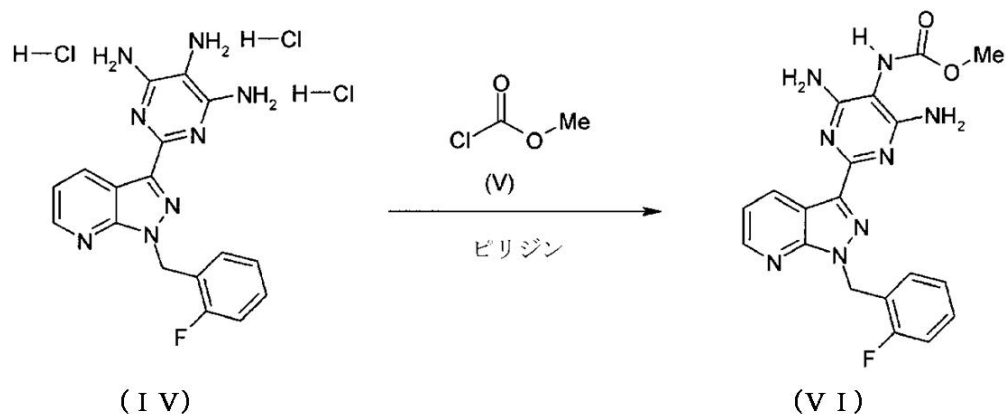
【0004】

式（I）で示される化合物の調製およびその精製は、原則的に知られている。WO 03 / 095451には、以下の経路による式（I）で示される化合物の調製が記載されている。

【化3】



【化4】



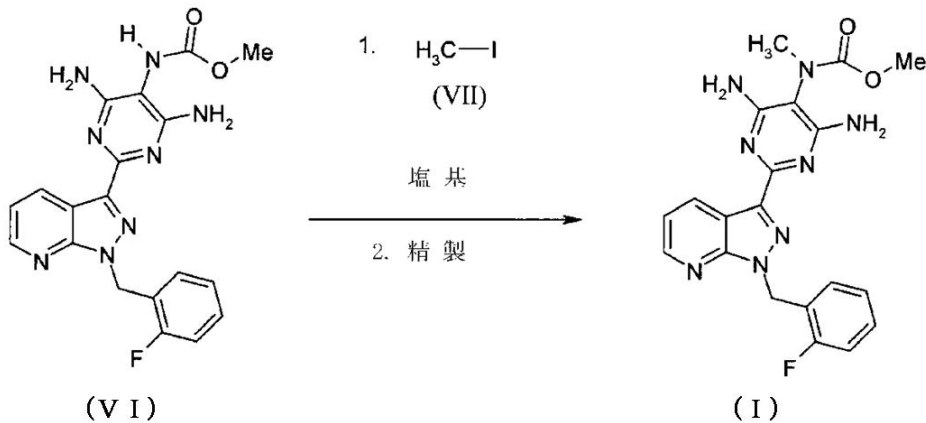
10

20

30

40

【化5】



10

【0005】

ここで、最初に、式(III)で示される2-[1-(2-フルオロベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル]-5-[(E)-フェニルジアゼニル]ピリミジン-4,6-ジアミンが、接触水素化によって開裂され、得られたトリスアミノ化合物が、式(IV)で示される2-[1-(2-フルオロベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル]-4,5,6-ピリミジントリアミン三塩酸塩として単離される。次いで、該三塩酸塩が、ピリジン溶媒中にて式(V)で示されるクロロギ酸メチルと反応して、式(VI)で示されるメチル4,6-ジアミノ-2-[1-(2-フルオロベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル]-5-ピリミジニルカルバメートが得られる。あるいは、ChemMedChem 2009, 4, 853-865には、トリスアミノ化合物が三塩酸塩として単離され、次いで、水性NaHCO₃溶液で抽出してHCl-遊離塩基が得られ、遊離塩基がピリジン溶媒中にて式(V)で示されるクロロギ酸メチルと反応して、式(VI)で示される化合物が得られることが記載されている。次いで、式(VI)で示される化合物が、塩基の存在下において、式(VII)で示されるヨウ化メチルと反応して、式(I)で示される化合物の粗生成物が得られる。式(I)で示される化合物の粗生成物は、粗生成物をジクロロメタン/THFとともにトリチュレートし、ジクロロメタン/THFとともにトリチュレートされた生成物を濾過によって中間体単離し、単離された固体をメタノールとともに煮沸し、メタノールとともに煮沸された固体を濾過によって中間体単離し、活性炭の存在下において、ジオキサン、ジクロロメタンおよびメタノールの混合物中にて固体を溶解し、珪藻土またはセライトで濾過して活性炭を除去し、濾過溶液を濃縮乾固し、メタノールとともに濃縮乾固された固体をトリチュレートし、メタノールとともにトリチュレートされた固体を濾過によって単離し、(WO03/0945451の実施例8またはChemMedChem 2009, 4, 853-865に記載されていないが、客観的に必要とされている)乾燥することによって、WO03/095451の実施例8の実験法およびChemMedChem 2009, 4, 853-865における同様の記載にしたがって精製される。あるいは、濃縮乾固された式(I)で示される化合物の粗生成物は、分取クロマトグラフィー(RP-HPLC)によって悪い収率で精製される。

20

30

40

【0006】

該合成および精製は、大規模の産業的実現に不適である多数の不利益をもたらす。これは、特に、式(IV)で示される三塩酸塩としてのトリスアミノ化合物の単離に当てはまる。塩酸の添加は耐酸性工業用プラントを必要としており、工程の収率は不十分な理論値の59.3%のみである(例えば、WO03/095451の実施例8Aを参照)。同様に、ピリジン溶媒中での式(IV)で示されるトリスアミノ化合物または対応するHCl-遊離塩基の反応の実現にも不利益をもたらす。式(VI)で示される化合物は、産業規

50

模で不利益をもたらす、反応混合物の完全蒸発によってのみ単離されうる（例えば、WO 03 / 095451の実施例5を参照）。比較的大規模では、かかる工程は、一般的に、反応が比較的大規模で行われる場合の実質上長期間の熱応力によって相当な問題、例えば、スティッキングオン（sticking-on）または熱分解をもたらす。ジエチルエーテルでの煮沸によるWO 03 / 095451の実施例5の実験法に記載の式（VI）で示される生成物の精製もまた、相当な不利益をもたらす。ジエチルエーテルの高い可燃性によって、該工程は、産業支出の増大があつてこそ実現されうる。

【0007】

しかしながら、式（I）で示される粗生成物の精製方法が特に不利益をもたらす。効果的な精製は、医薬上活性な化合物として用いるための必須条件（*conditio sine qua non*）である。記載されたRP HPLCを介する精製、すなわち、クロマトグラフィー精製は、実験室的方法であり、産業規模でのその実現は非常に費用がかかる。さらに、式（I）で示される粗生成物への合成工程およびその精製のためのたった29%の所定の収率は、非常に低い。別の調製方法および精製方法は、非常に複雑である。それは、全5回の固体の単離（2回の濃縮乾固および3回の濾過）を含み、すでに上記されている通り、産業規模の濃縮乾固は、非常に好ましくない。結局、化学的工を実施する場合、産業規模の医薬上活性な化合物の調製および精製のための5回の固体の単離が、非常に不利益をもたらす。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0008】

【特許文献1】国際公開第03 / 095451号パンフレット

【非特許文献】

【0009】

【非特許文献1】ChemMedChem 2009, 4, 853 - 865

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

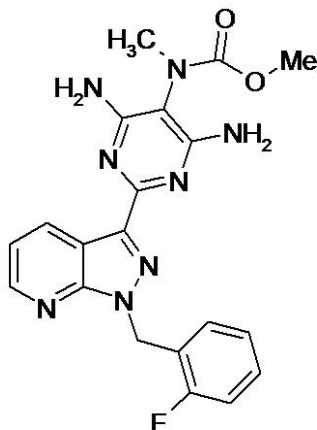
したがって、安全でかつ産業規模で有利に実施することができ、高収率かつ高純度および医薬上許容される品質の活性化合物を支持する簡略化された方法を提供することが目的であった。

【課題を解決するための手段】

【0011】

驚くべきことに、本発明者らは、最近になって、式（I）：

【化6】



(I)

で示されるメチル { 4 , 6 - ジアミノ - 2 - [1 - (2 - フルオロベンジル) - 1 H -

10

20

30

40

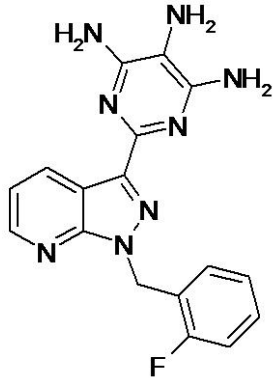
50

ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル}ピリミジン-5-イル}メチルカルバメートの調製方法および医薬上活性な化合物として用いるためのその精製方法を見出した。該新規方法および式(I)で示される化合物の粗生成物の精製方法は、以下の点で出願時に周知の方法とは異なる：

【0012】

- 式(III)で示される化合物を接触水素化した後、トリアミノ化合物は、塩の中間体形成を伴わずに式(VII)：

【化7】



(VII)

10

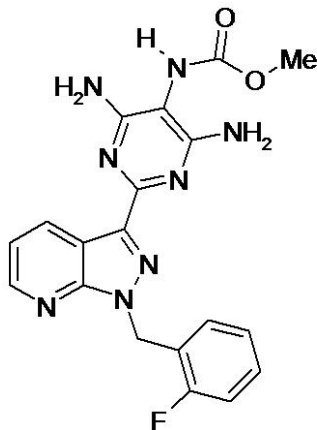
20

で示される遊離塩基として単離される。

【0013】

- 式(VI)：

【化8】



(VI)

30

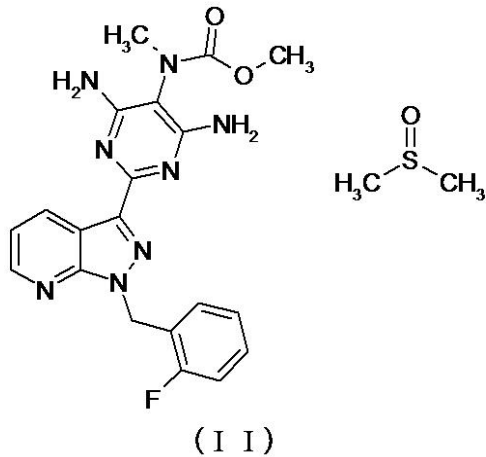
で示される化合物の調製は、ピリジン・フリー法において試薬としてクロロギ酸メチルまたは二炭酸ジメチルを用いて行われる。

【0014】

- 式(VI)で示される化合物は、メチル化剤を用いて自体公知の方法において式(I)で示される粗生成物に転換される；医薬上許容される活性な化合物として用いるための式(I)で示される粗生成物の精製は、化合物メチル {4,6-ジアミノ-2-[1-(2-フルオロベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル}ピリミジン-5-イル}メチルカルバメート スルフィニルジメタン(1:1)、すなわち、単離された中間体としてのまたは混合物中に生成される、式(II)：

40

【化9】



10

で示される化合物を介して行われる。

【0015】

これらの違いに基づいて、出願時に周知の方法の不利益を解消し、高収率かつ高純度および医薬上許容される品質の活性化化合物を得ることが可能である。

【0016】

式 (I) で示される化合物を調製するための本発明に記載の方法および式 (I I) で示される中間体を経由する精製は、以下に詳述されている。

20

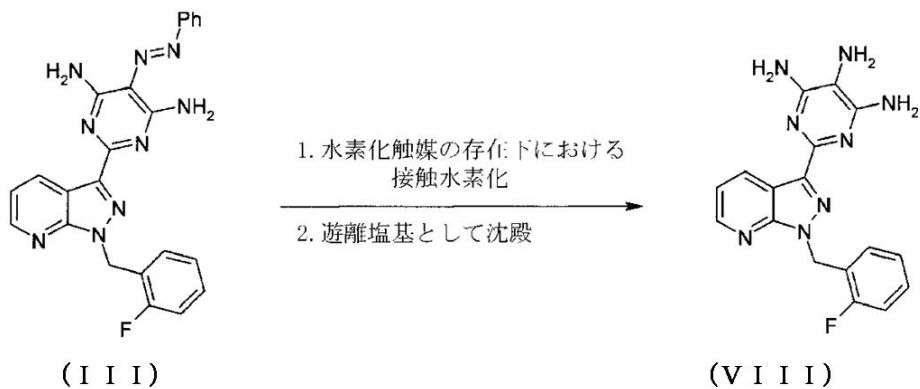
【発明を実施するための形態】

【0017】

式 (I I I) で示される化合物の接触水素化

本発明に記載の方法の第 1 工程は、式 (I I I) で示される化合物の接触水素化から始まる。

【化10】



30

(式 (I V) で示される遊離塩基)

40

【0018】

これは、ラネーニッケルまたは産業上慣習的な Pt / 炭素もしくは Pd / 炭素触媒の存在下において実施されうる。Pt / 炭素および Pd / 炭素が優先される。N, N - ジメチルホルムアミド (DMF)、N, N - ジメチルアセトアミド (DMA) または N - メチル - 2 - ピロリドン (NMP)、好ましくは DMF が、溶媒として機能する。

【0019】

水素化条件は、温度：40 ~ 80、好ましくは50 ~ 70、水素圧：2 ~ 90 bar、好ましくは5 ~ 70 bar、水素化時間：1 ~ 72時間、好ましくは3 ~ 36時間である。

50

【0020】

濾過によって触媒を除去した後、生成物は、 $C_1 - C_4$ -アルコール、好ましくはメタノールもしくはエタノール、および/または水で沈殿する。メタノール、イソプロパノールまたはエタノールおよび水の混合物が優先される。

【0021】

本発明において、 $C_1 - C_4$ -アルコールは、1～4個の炭素原子を有する直鎖または分枝アルコールである。以下のものは、例としておよび選択肢として記載されうる：メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノールおよび *tert*-ブタノール。該定義はまた、下記の $C_1 - C_4$ -アルコールに適用する。

【0022】

沈殿前に一部の溶媒を除去することも可能であり、溶媒の0～80%、好ましくは40～70%の部分的蒸留除去は、本発明に従う。

【0023】

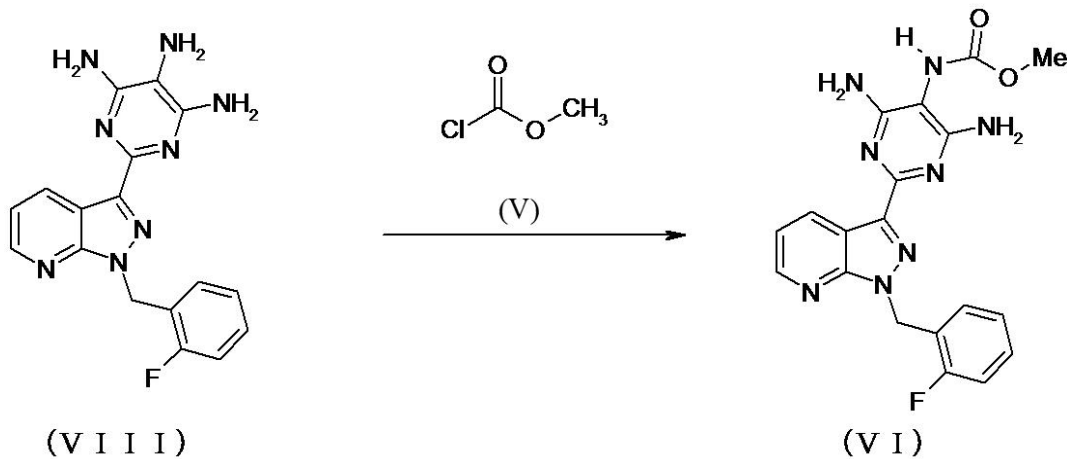
該方法にて得られた湿潤生成物を減圧下乾燥する：これから、(式(IV))で示される遊離塩基に相当する)式(VIII))で示される生成物を得る。

【0024】

式(VIII))で示される化合物とクロロギ酸メチル(V))との反応

次いで、式(VIII))で示される生成物を、例えば、新規ピリジン・フリー法において式(V))で示されるクロロギ酸メチルと反応させて、式(VI))で示される生成物を得る：

【化11】



【0025】

反応に用いられる溶媒は、 $C_1 - C_4$ -アルコール、好ましくはエタノール、メタノール、イソプロパノール、特に好ましくはイソプロパノールである。

【0026】

クロロギ酸メチルの量は、用いられる式(VIII))で示される化合物を基にして、1.0～3.0当量、好ましくは1.0～2.0当量である。

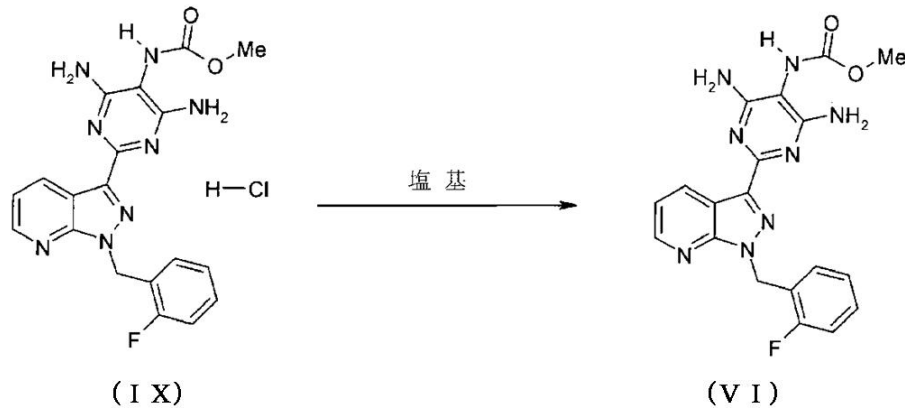
【0027】

可能な反応温度は、0～75、好ましくは15～50である。

【0028】

反応中、塩化水素が形成され、それは、反応混合物において、式(IX))で示される化合物、すなわち、式(VI))で示される生成物の塩酸塩を形成する。式(IX))で示される該生成物を、HCl含有生成物として単離し、式(VI))で示される生成物に塩基を添加して開裂しうるか、または式(VI))で示される生成物が直接単離されるように、単離前に塩基を添加して開裂しうる。

【化 1 2】



10

【0029】

本発明によれば、単離前に塩基を添加して式 (IX) で示される生成物を開裂し、直接的に式 (VI) で示される遊離塩基を単離することが好ましい。

【0030】

本発明によれば、適当な塩基は、式 (I) で示される化合物のものより高い pK_B を有するあらゆる塩基である。言及されうる例は、以下のものである：アルカリ金属およびアルカリ土類金属の水酸化物、炭酸塩およびリン酸塩、含窒素有機塩基、例えば、トリアルキルアミン、グアニジンまたはアミジン。言及されうる例は、以下のものである：水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ルビジウム、水酸化セシウム、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、水酸化ストロンチウム、水酸化バリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ルビジウム、炭酸セシウム、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、炭酸ストロンチウムおよび炭酸バリウム、リン酸ナトリウムおよびリン酸カリウム、直鎖、環状または分枝 $C_1 - C_{20}$ - アルキルラジカルを有するトリアルキルアミン、ならびに環状または開鎖グアニジンまたはアミジン。本発明によれば、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、ジシクロヘキシルエチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、シクロヘキシルジエチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N - メチルモルホリン、DBU、DBN、テトラメチルグアニジンなどが優先される。トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N - メチルモルホリン、DBU、DBN が特に優先される。

20

30

【0031】

塩基の量は、用いられる式 (V) で示されるクロロギ酸メチルを基にして、1.0 ~ 2.0 当量、好ましくは 1.0 ~ 1.5 当量である。

【0032】

塩基との反応のための可能な反応温度は、0 ~ 100、好ましくは 15 ~ 70 である。

40

【0033】

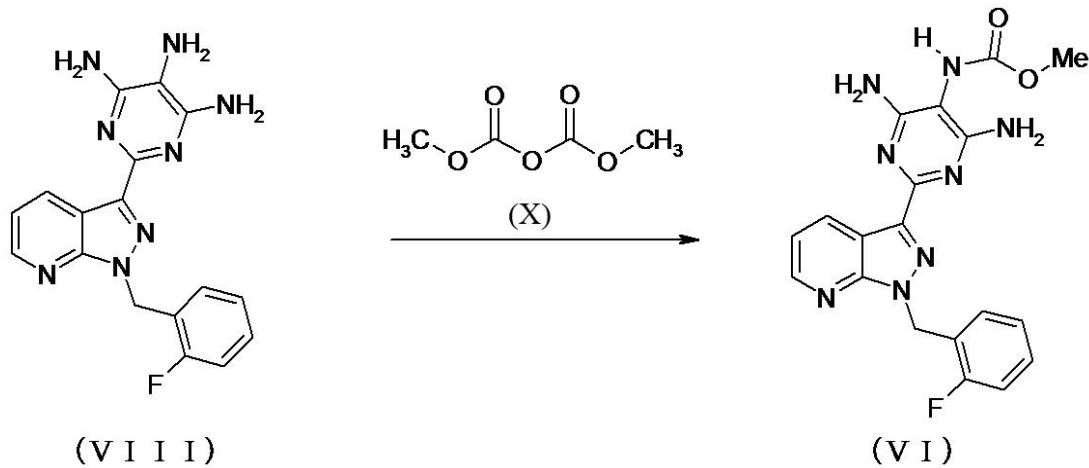
式 (VI) で示される生成物は懸濁液中に存在しており、濾過によって単離される。それを $C_1 - C_4$ - アルコールで洗浄し、慣習的方法で減圧下乾燥する。

【0034】

式 (VII) で示される化合物と二炭酸ジメチル (X) との反応

本発明に記載のさらなる方法において、式 (VII) で示される生成物を、式 (X) で示される二炭酸ジメチルと反応させて、式 (VI) で示される生成物を得る。該反応は、任意の塩基、例えば、ピリジンなどを必要としない。

【化13】



10

【0035】

該反応に用いられる溶媒は、 $C_1 - C_4$ -アルコール、好ましくはエタノール、メタノール、イソプロパノール、特に好ましくはイソプロパノールである。

【0036】

二炭酸ジメチルの量は、用いられる式(VIII)で示される化合物を基にして、1.0 ~ 3.0当量、好ましくは1.0 ~ 2.0当量である。

20

【0037】

可能な反応温度は、0 ~ 65、好ましくは15 ~ 40である。

【0038】

式(VI)で示される生成物は沈殿し、濾過によって単離される。それを $C_1 - C_4$ -アルコールで洗浄し、慣習的方法で減圧下乾燥する。

【0039】

二炭酸ジメチルとの反応において、式(VI)で示される生成物は、直接的に得られる。したがって、塩基のさらなる添加を必要としない。

【0040】

両方の方法、すなわち、式(VIII)で示される化合物とクロロギ酸メチルとの反応、次いで、塩基での式(IX)で示される塩酸塩の開裂または式(VIII)で示される化合物と二炭酸ジメチルとの反応は、2つの方法からの式(VI)で示される生成物が同一の手法にて式(I)で示される生成物へのさらなる転換に用いられうるように、同等の品質の式(VI)で示される生成物を得る。

30

【0041】

本発明によれば、両方の方法が好ましい。

【0042】

式(VI)で示される化合物は、溶媒和物または溶媒含有固形、例えば、メタノール、エタノール、またはイソプロパノール含有固形を形成しうる。したがって、式(IX)で示される塩酸塩が式(VI)で示される生成物に開裂される場合または式(VI)で示される生成物が二炭酸ジメチルと直接的に合成される場合、溶媒として用いられる $C_1 - C_4$ -アルコールの溶媒和物を得ることが可能である。溶媒和物は非常に安定でありうるので、式(VI)で示される生成物の乾燥中、完全には分解されず、かつ明らかに、顕著な溶媒残渣、すなわち、例えば、当該 $C_1 - C_4$ -アルコールの残渣は、その結果、式(VI)で示される生成物中に残存している。一方、高すぎる温度では、副生成物を形成して分解しうるので、式(VI)で示される生成物は熱すぎる温度で乾燥させてはいけない。

40

【0043】

したがって、本発明によれば、110を超えない生成物温度にて、特に好ましくは、100を超えない生成物温度にて、塩基との式(IX)で示される塩酸塩の開裂または

50

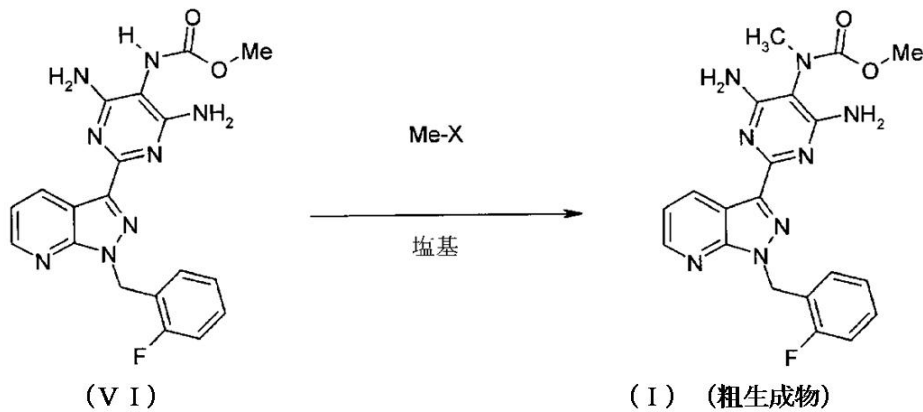
二炭酸ジメチルとの直接的合成からの式(VI)で示される生成物を乾燥することが好ましい。ここで、式(VI)で示される生成物中に残存し、式(II)で示される中間体または式(I)で示される生成物を調製するための該形態で式(VI)で示される生成物を使用するための溶媒として存在するC₁-C₄-アルコールの任意の残渣が特に好ましい。本発明によれば、特に好ましくは、式(VI)で示される生成物は、0~13%の範囲の残存溶媒としてイソプロパノールを含有する。

【0044】

式(VI)で示される化合物のメチル化

該手法で得られる式(VI)で示される生成物は、自体公知の手法で、例えば、WO 03/0945451またはChemMedChem 2009, 4, 853-865に記載の1つにしたがって、メチル化剤Me-Xと反応して、多量の式(I)で示される化合物を含有する粗生成物を得る。

【化14】



【0045】

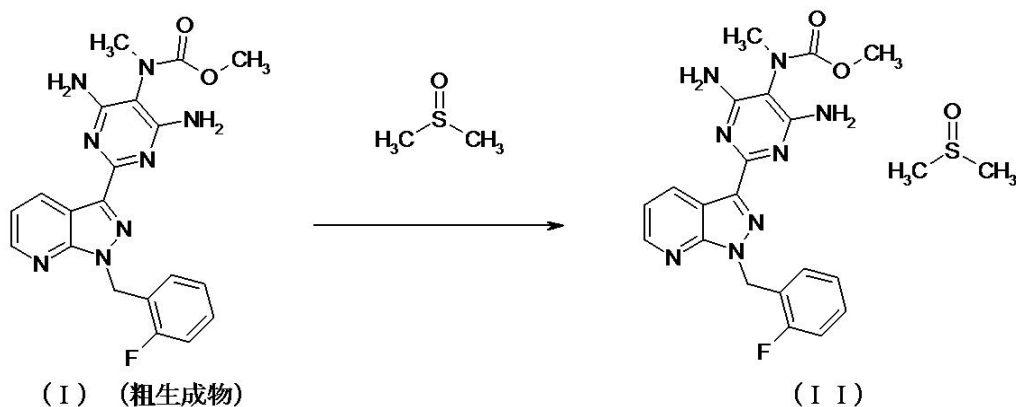
本発明にしたがって用いられるメチル化剤Me-Xは、ヨウ化メチル、硫酸ジメチル、トルエンスルホン酸メチルなどであり、ヨウ化メチルまたは硫酸ジメチルが好ましい。

【0046】

式(I)で示される化合物の粗生成物の精製

本発明によれば、式(I)で示される粗生成物は、医薬上活性な化合物として用いるために精製される。そのために、最初に、中間体として多量の式(II)で示される化合物を含有する混合物が形成される。

【化15】



【0047】

そのために、式 (I) で示される粗生成物を、適当な場合、ケトン、エーテル、エステルまたはアルコールの群からの医薬上許容される基本溶媒の存在下において、DMSOに溶解する。言及されうる溶媒の例は、以下のものである：メタノール、エタノール、イソプロパノール、1-ブタノール、2-ブタノール、酢酸エチル、酢酸イソプロピルまたは酢酸プロピル、酢酸ブチル、tert-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトンなど。エタノール、イソプロパノール、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトンが優先される；酢酸エチルが特に優先される。これらの溶媒の混合物を用いることも可能である。

【 0 0 4 8 】

DMSOを、用いられる式 (I) で示される粗生成物の量を基にして、100 ~ 750重量%、好ましくは150 ~ 500重量%の量で加える。

【 0 0 4 9 】

適当な場合、活性炭を、用いられる式 (I) で示される粗生成物の量を基にして、0.25 ~ 35重量%、好ましくは0.5 ~ 20重量%の量で該混合物に加える。

【 0 0 5 0 】

溶液を形成するために、混合物を、40 ~ 120、好ましくは50 ~ 100に加熱する。

【 0 0 5 1 】

式 (I) で示される医薬上許容される生成物を形成するために、溶液を濾過しなければならない。活性炭が加えられているか否かに関係なく、濾過を実施しなければならない。

【 0 0 5 2 】

DMSOに加えて、式 (I) で示される粗生成物の溶液に加えられる、すなわち、濾過前に用いられる、医薬上許容される溶媒の量は、DMSOを基にして、25 ~ 200重量%、好ましくは40 ~ 100重量%である。

【 0 0 5 3 】

熱時濾過が行われ、その温度は40 ~ 120、好ましくは50 ~ 100である。

【 0 0 5 4 】

濾過後、医薬上許容される溶媒、好ましくは上記と同一の溶媒を、熱濾液に加える。これは、式 (I I) で示される生成物の結晶化をもたらす。

【 0 0 5 5 】

濾過前および後に加えられる溶媒の全量は、DMSOを基にして、200 ~ 1500重量%、好ましくは400 ~ 1200重量%である。

【 0 0 5 6 】

添加温度は、30 ~ 110、好ましくは35 ~ 90である。

【 0 0 5 7 】

沈殿を終了するため、多量の式 (I I) で示される化合物を含有する固体の単離前に、混合物を0 ~ 35の温度範囲、好ましくは例えば、20 ~ 30の常温に冷却する。

【 0 0 5 8 】

慣習的単離デバイス、例えば、ヌツシェ (N u t s c h e) フィルターまたは遠心分離機を用いて、単離を行う。母液を除去するために、単離された物質を、単離中、医薬上許容される溶媒、好ましくは上記と同一の溶媒で洗浄する。

【 0 0 5 9 】

DMSO再溶解の後、単離された物質は、多量の式 (I I) で示される生成物を含有する。さらに、少量の式 (I) で示される生成物はまた、通常、DMSOと溶媒和物を形成することなく直接沈殿しうる。異なる化学量の溶媒和物の形成または不定の化学量の溶媒付加物の形成も可能にする。さらに、DMSOはまた、接着性残存溶媒として非結晶型で存在していてもよい。単離された物質中のDMSOの含量は、通常、10 ~ 25重量%、好ましくは12 ~ 17%である。本発明によれば、特に好ましくは、式 (I I) で示される生成物は、該混合物の形態で形成され、式 (I) で示される精製された生成物を調製す

10

20

30

40

50

るために用いられる。

【0060】

該手法で得られた式(I I)で示される生成物は現在、式(I)で示される精製された生成物への転換のために、乾燥されうるか、あるいは、溶媒残渣、すなわち、接着性DMSOおよび沈殿溶媒(複数でも可)を含む湿潤形態で用いられうる。

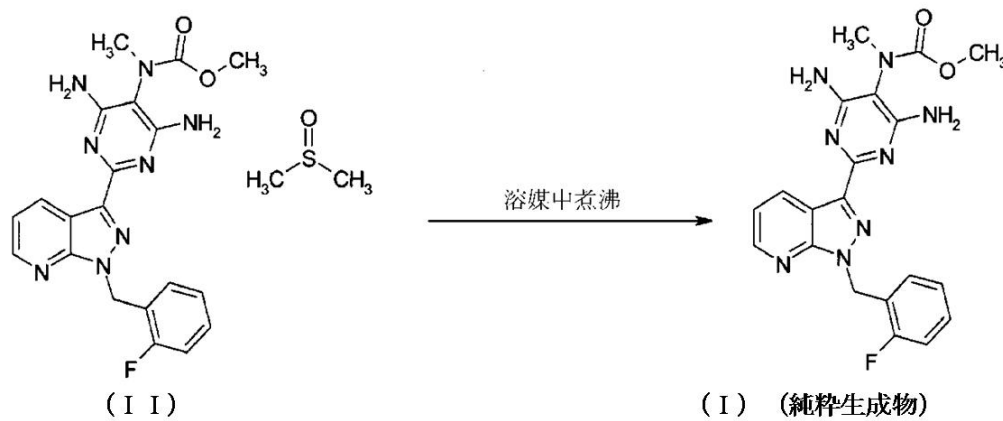
【0061】

式(I I)で示される化合物は新規である。それは、以下の実施例に記載の純粋形態で調製され、分析的に特徴付けられうる。

【0062】

医薬用途のために、DMSOは、式(I I)で示される生成物または多量の式(I I)で示される化合物を含む混合物から除去されなければならない。

【化16】



【0063】

そのために、式(I I)で示される生成物または多量の式(I I)で示される生成物を含む単離された混合物を、ケトン、エーテル、エステルまたはアルコールの群からの医薬上許容される溶媒中で煮沸する。言及されうるかかる溶媒の例は、以下のものである：メタノール、エタノール、イソプロパノール、1-ブタノール、2-ブタノール、酢酸エチル、酢酸イソプロピルまたは酢酸プロピル、酢酸ブチル、tert-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、アセトン、メチルエチルエーテル、メチルイソブチルケトンなど。エタノール、イソプロパノール、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトンが優先される。これらの溶媒の混合物を用いることも可能である。酢酸エチルまたは酢酸エチルとエタノールとの混合物が特に優先される。

【0064】

当該溶媒の還流温度にてまたは適当な場合、わずかに上昇した圧力にて煮沸が生じる。温度は、50~150、好ましくは80~120である。

【0065】

本発明に記載の方法は、先行技術に比べて顕著な利点をもたらす。式(I V)で示される化合物(三塩酸塩)の中間体形成を伴わない式(V I I I)で示される化合物(遊離塩基)の直接的単離が、収率を顕著に増大させ、同時に、工業的操作を顕著により単純にする(プラントの耐酸性部分が存在しない)ことは特に驚くべきものであった。

【0066】

次いで、式(V I I I)で示される化合物は、クロロギ酸メチルまたは炭酸ジメチルとの新規ピリジン・フリー法にて式(V I)で示される化合物に転換されうる。これらの新規方法は、非常に単純であり、産業上最小限の費用で実施されうる。反応後、式(V I)で示される生成物は、固体として懸濁状態で存在しており、濾過により、蒸発工程を伴う

10

20

30

40

50

ことなく単離されうる。得られる収率は、非常に高い。

【0067】

さらに、医薬用途のための式(I)で示される粗生成物の精製が、特にDMSO含有溶媒混合物における再溶解によって生じることおよび式(II)で示される新規化合物が、適当な場合、高い比率で混合物中にて該工程における中間体として得られることは驚くべきことである。DMSO含量を単純な煮沸によって除去した後、式(I)で示される高純度固体が残存するように、該工程によって、少量の残存量以外のあらゆる不純物を除去する。該固体は、一般に、無色から極めてわずかな黄色であり、分析的純度(HPLC)は、98重量%を著しく超えており、医薬用途に非常に有益である。

【0068】

方法は、技術的に安全に実施され得、産業規模で生産を可能にする。それは、プラントに存在している装置に柔軟に適応されうる。特に好ましい実施態様において、式(I)で示される粗生成物の精製において、式(II)で示される生成物または高量の式(II)で示される化合物を含む混合物の中間体単離を、ヌッチェフィルター乾燥機中で実施する。次いで、ヌッチェフィルター乾燥機中で中間体として単離される式(II)で示される生成物からのDMSOの除去を、式(II)で示される生成物の中間乾燥の有無に関わらずヌッチェフィルター乾燥機中に溶媒を直接的に加えて実施する。これは、不純物混入のリスクを伴う式(II)で示される生成物の固体のオープン処理を回避する。

【0069】

実験部分

略語および頭字語：

a b s .	無水	
c a t .	触媒	
C I	(MSにおける)化学イオン化	
d	日(複数でも可)	
T L C	薄層クロマトグラフィー	
D M F	ジメチルホルムアミド	
D M S O	ジメチルスルホキシド	
e e	鏡像体過剰率	
E I	(MSにおける)電子衝撃イオン化	30
e n t	エナンチオマー/鏡像異性的に純粋な	
e q	当量(複数でも可)	
E S I	(MSにおける)エレクトロスプレーイオン化	
G C - M S	ガスクロマトグラフィー結合質量分析	
重量%	重量パーセント	
h	時間(複数でも可)	
H P L C	高圧高速液体クロマトグラフィー	
c o n c .	濃縮	
L C - M S	液体クロマトグラフィー結合質量分析	
m i n	分(複数でも可)	40
M S	質量分析	
N M R	核磁気共鳴分析法	
P h	フェニル	
R _f	(TLCにおける)保持指数	
R _t	(HPLCにおける)保持時間	
R T	室温	
v / v	(溶液の)容量に対する容量の比率	
a q .	水性、水性溶液	

【実施例】

【0070】

10

20

30

40

50

以下の実施例は本発明を説明するものであるが、本発明は実施例に限定されるものではない。

【0071】

実施例 1

2 - [1 - (2 - フルオロベンジル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 3 - イル] - 4 , 5 , 6 - ピリミジン-トリアミン (V I I I) の調製

圧力オートクレーブ中にて、1100 g の式 (I I I) で示される化合物を 5 . 4 l の DMF に懸濁した。44 g の通常の水湿潤 (約 5 0 %) の 5 % Pd / 炭素触媒を加え、密封したオートクレーブを、窒素で不活性化し、水素を使用した後に、65 bar の水素圧および 6 0 °C の内部温度にて約 1 8 時間水素化した。約 2 5 °C に冷却し、通気し、不活性化した後、650 ml の DMF でリンスしながら、オートクレーブ含有物を除去した。

10

【0072】

同一の手法で実施された 3 つの該反応を組み合わせ、古い触媒を濾去し、濾過ケーキを 1 . 1 l の DMF でリンスし、濾液を約 3 分の 1 の重量に減圧下濃縮した。8 . 2 5 l のメタノールおよび 8 . 2 5 l の水を続けて、約 6 . 5 k g の残渣に計量し、結晶化が完了した。懸濁液を約 5 °C に冷却し、固体を濾去し、メタノール / 水 (1 : 1 v o l) で洗浄した。生成物を、減圧下 5 0 °C にて乾燥した。重量は、理論値の 9 1 . 8 % に相当する、2415 g であった。式 (V I I I) で示される標的生成物 (遊離塩基) の含量は、> 9 8 面積 % または > 9 7 重量 % であった。最も重大な不純物は、DMF (約 0 . 8 重量 %) および水 (約 0 . 5 重量 %) であった。

20

【0073】

実施例 2

メチル 4 , 6 - ジアミノ - 2 - [1 - (2 - フルオロベンジル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 3 - イル] - 5 - ピリミジニルカルバメート (V I) の調製

3063 g の式 (V I I I) で示される化合物および 3 0 . 7 l の工業用グレードのイソプロパノールを、最初に、反応槽に加えた。20 ~ 2 5 °C にて攪拌しながら、1641 g の二炭酸ジメチルを計量し、混合物を該温度にて 2 2 時間攪拌した。沈殿した生成物を、吸引濾去し、工業用グレードのイソプロパノールで洗浄し、減圧下 5 0 °C にて乾燥した。得られた生成物の重量は、3748 g または理論値の 1 0 5 . 9 % であった。式 (I) で示される生成物は、とりわけ、乾燥により実質上除去され得ない約 4 . 7 % のイソプロパノールを含有しており (一部、イソプロパノール溶媒和物が存在していた) 、分析的含量は、89 . 5 重量 % であった (H P L C) 。該含量を基づくと、収率は理論値の 9 4 . 8 % であった。

30

【0074】

実施例 3

2 - [1 - (2 - フルオロベンジル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 3 - イル] - 4 , 5 , 6 - ピリミジントリアミン (V I I I) の調製

圧力オートクレーブ中にて、最初に、300 g の式 (I I I) で示される化合物、1600 ml の DMF および 6 0 g の水湿潤ラネーニッケルを加え、不活性化した後、6 0 °C の内部温度および 6 5 b a r の水素圧にて約 1 8 時間水素化した。冷却および通気した後、古い触媒を濾去し、100 ml の DMF でリンスした。濾液を 5 3 4 . 5 g に減圧下濃縮し、35 ~ 4 0 °C にて、750 ml のメタノールを、次いで、冷却後 0 ~ 5 °C にて、750 ml の水を残渣に計量した。固体を濾去し、減圧下 5 0 °C にて乾燥した。重量は、219 . 7 g または理論値の 9 1 . 8 % であった。

40

【0075】

実施例 4

メチル 4 , 6 - ジアミノ - 2 - [1 - (2 - フルオロベンジル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 3 - イル] - 5 - ピリミジニルカルバメート (V I) の調製

反応槽中にて、1 . 5 0 k g の式 (V I I I) で示される化合物を、最初に、14 . 2 5 l のイソプロパノール中に加え、攪拌しながら混合物を 3 5 °C に加熱した。531 g の

50

クロロギ酸メチルを、750 ml のイソプロパノールでリンスしながら、定常速度で30分かけて計量し、混合物を35 にて16時間攪拌した。次いで、混合物を50 に加熱し、3.85 l のメタノールおよび606 g のトリエチルアミンを450 ml のメタノールでリンスおよび50 にて攪拌しながら計量した。次いで、混合物を、50 にて1時間攪拌し、室温に冷却し、室温にて1時間攪拌した。懸濁した固体を吸引濾去し、いずれの場合も3.0 l のイソプロパノール/メタノール(4:1)で2回および3.0 l のイソプロパノールで1回洗浄し、吸引乾燥した。湿潤生成物を、真空乾燥キャビネット中で50 にて1時間、次いで、100 にて22時間乾燥した。得られた生成物は、1.793 kg または理論値の103.3%であった。式(VI)で示される生成物は、乾燥により実質上除去され得ない6.45%のイソプロパノールを含有しており(一部、イソプロパノール溶媒和物が存在していた)、分析的含量は、87.9重量%であった(HPLC)。該含量に基づくと、収率は理論値の90.8%であった。

10

【0076】

比較例5

メチル 4, 6 - ジアミノ - 2 - [1 - (2 - フルオロベンジル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 3 - イル] - 5 - ピリミジニル (メチル) カルバメート (I) の調製

(WO 0 3 / 0 9 5 4 5 1 、 実施例 8 第 2 製法に記載の自体公知の手法のメチル化)

20 ~ 25 にて、1630 g の式(VI)で示される化合物を、16.3 l のTHFに懸濁した。懸濁液を-6 ~ -4 に冷却し、3480 g のビス(トリメチルシリル)ナトリウムアミドの1 M 溶液を計量した。混合物を攪拌し、596 g のヨウ化メチルを計量し、混合物を短時間攪拌し、約5 にゆっくりと昇温した。反応が終了するまで(約4時間)、混合物を該温度にて攪拌した。反応混合物を、4.1 l の15%強塩化アンモニウム溶液で4回洗浄した。残渣が約6.4 kg になるまで有機相を蒸発濃縮し、該温度を約25 に調整した。沈殿した固体を濾去し、全量3 l のTHFで洗浄し、減圧下50 にて乾燥した。1112 g の式(I)で示される粗生成物を得た。これは、理論値の75.2%の収率に相当する。

20

【0077】

実施例6

多量の式(II)で示される生成物を含むメチル 4, 6 - ジアミノ - 2 - [1 - (2 - フルオロベンジル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 3 - イル] - 5 - ピリミジニル (メチル) カルバメート (I) およびメチル { 4 , 6 - ジアミノ - 2 - [1 - (2 - フルオロベンジル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 5 - イル } メチルカルバメート スルフィニルジメタン (II) からなる混合物の調製

30

9.0 g の、比較例5と同等の手法で調製された式(I)で示される粗生成物を、100 にて16 ml のDMSOに溶解した。(医薬上許容される生成物品質を達成するために該段階で必要とされるであろう濾過による清澄化を、該室内実験中に行った)。次いで、混合物を75 に冷却し、110 ml の酢酸エチルを加え、混合物を約25 にゆっくりと冷却した。沈殿した固体を濾去し、全量28 ml の酢酸エチルで洗浄し、減圧下50 にて乾燥した。重量は、9.6 g または理論値の90.0%であった。

40

【0078】

実施例7

精製されたメチル 4, 6 - ジアミノ - 2 - [1 - (2 - フルオロベンジル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 3 - イル] - 5 - ピリミジニル (メチル) カルバメート (I) の調製

上記実施例6で調製された式(II)で示される生成物の全量を、還流温度(約78)にて1時間135 ml の酢酸エチル中で攪拌し、約25 に冷却した。固体を吸引濾去し、総量36 ml の酢酸エチルで洗浄し、減圧乾燥した。重量は、7.6 g または理論値の93.8%であった。生成物の含量は、98重量%を著しく超えていた(HPLC)。

50

溶媒として、酢酸エチルは、約 0.2% の量で存在していた。DMSO 含量は、0.1% 以下であった。

【0079】

実施例 8

湿潤生成物として多量のメチル { 4, 6 - ジアミノ - 2 - [1 - (2 - フルオロベンジル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 5 - イル } メチルカルバメート スルフィニルジメタン (I I) を含む混合物の中間体単離を伴う精製されたメチル 4, 6 - ジアミノ - 2 - [1 - (2 - フルオロベンジル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 3 - イル] - 5 - ピリミジニル (メチル) カルバメート (I) の調製

193.5 g の、比較例 5 と同等の手法で調製された式 (I) で示される粗生成物を、約 96 にて 344 ml の DMSO および 172 ml の酢酸エチルに溶解した。次いで、19.4 g の活性炭および 172 ml の酢酸エチルを加え、熱混合物を攪拌した。次いで、熱混合物を、172 ml の酢酸エチルでリンスしながら、濾去して、活性炭を除去した。濾液の温度を 78 に調整し、1850 ml の酢酸エチルをゆっくりと加えた。約 2 ~ 3 時間かけて、混合物を約 25 に冷却し、固体を濾去し、全 772 ml の酢酸エチルで洗浄した。混合物中に多量の式 (I I) で示される化合物を含有する、湿潤生成物を、2900 ml の酢酸エチルに懸濁し、1 時間加熱還流し、約 25 に冷却した。固体を吸引濾去し、全 774 ml の酢酸エチルで洗浄し、減圧下 50 にて乾燥した。得られた重量は、155.1 g または出発物質の 80.2% であった。生成物の含量は、98 重量% を著しく超えていた (HPLC)。溶媒として、実質的には酢酸エチルおよび DMSO が少量存在していた。

【0080】

実施例 9

メチル { 4, 6 - ジアミノ - 2 - [1 - (2 - フルオロベンジル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 5 - イル } メチルカルバメート スルフィニルジメタン (I I) の精製および解析評価

14.8 g の、比較例 5 と同等の手法で調製された式 (I) で示される粗生成物を、約 94 にて 28.9 g の DMSO および 11.85 g の酢酸エチルに溶解した。次いで、1.5 g の活性炭 Norit A - Supra を、さらに 11.85 g の酢酸エチルを加え、混合物を還流温度 (88 ~ 90) にて 1 時間攪拌し、次いで、熱混合物を濾過して、活性炭を除去した。すでに沈殿していたいくつかの固体を、約 78 に昇温して再溶解し、次いで、溶液をゆっくりと冷却した。沈殿した固体を、室温にて吸引濾去し、それぞれ 50 ml の酢酸エチルで 3 回洗浄し、30 にて 18 時間乾燥キャビネット中で乾燥した。9.2 g または理論値の 52.5% のわずかに帯黄色の結晶粉末の式 (I I) で示される化合物を得た。

HPLC : 99.90 面積% (DMSO を考慮せず)

DMSO (GC) : 14.7 重量%

¹H - NMR (DMF - d₇ 中 400 MHz) :

d = 2.59 (s , 約 6 H , DMSO の 2 CH₃) , 3.13 (s , 3 H , N - CH₃) , 3.58 + 3.67 (2 s , 3 H , O - CH₃ の束縛回転) , 5.91 (s , 2 H , - CH₂ -) , 6.53 (s , 4 H , 2 - NH₂) , 7.05 - 7.40 (m , 5 H , o - フルオロベンジル置換基の 4 芳香族 H およびピリド窒素に対しメタ位にあるピリド環の 1 H) , 8.60 (dd , 1 H , ピリド窒素に対しオルト位にあるピリド環の) , 9.12 (dd , 1 H , ピリド窒素に対しパラ位にあるピリド環の) .

元素分析 :

実測値	C : 52.2%	計算値	C : 52.79%
	H : 4.9%		H : 5.03%
	N : 22.7%		N : 22.39%

10

20

30

40

フロントページの続き

- (72)発明者 ヨアヒム・レーゼ
ドイツ42799ライヒリンゲン、アム・クロスター12番
- (72)発明者 ヴィンフリート・イェントゲン
ドイツ50735ケルン、シュブレンゲルシュトラッセ1番
- (72)発明者 コンラート・ジーゲル
ドイツ40597デュッセルドルフ、アウグスブルガー・シュトラッセ11番

審査官 伊佐地 公美

- (56)参考文献 DISCOVERY OF RIOCIQUAT (BAY 63-2521): A POTENT, ORAL STIMULATOR OF SOLUBLE GUANYLATE
以下備考, CHEMMEDCHEM, 2009年 5月, V4 N5, P853-865, CYCLASE FOR THE TREATMENT OF
PULMONARY HYPERTENSION
SCHWOCH S., 189. 2,3-DIHYDROSPIRO[1H-4- AND 5-AZABENZIMIDAZOLE-2,1'-CYCLOHEXANE] 以下
備考, HELVETICA CHIMICA ACTA, スイス, VERLAG HELVETICA CHIMICA ACTA, 1994年 1月
1日, V77 N8, P2175-2190, (=SPIRO[CYCLOHEXANE-1,2'(3'H)-1'H-IMIDAZO[4,5-B]PYRIDINE]
AND SPIRO[CYCLOHEXANE-1,2'(3'H)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D
CAplus/REGISTRY(STN)

- (54)【発明の名称】メチル{4,6-ジアミノ-2-[1-(2-フルオロベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル]ピリミジン-5-イル}メチルカルバメートの調製方法および医薬上
活性化化合物として用いるためのその精製方法