



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년08월09일
(11) 등록번호 10-1766931
(24) 등록일자 2017년08월03일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) C07C 325/02 (2006.01)
C07D 239/48 (2006.01) C07D 239/50 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01) C07D 487/04 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2012-7013611
- (22) 출원일자(국제) 2010년11월22일
심사청구일자 2015년11월19일
- (85) 번역문제출일자 2012년05월25일
- (65) 공개번호 10-2012-0123258
- (43) 공개일자 2012년11월08일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2010/067949
- (87) 국제공개번호 WO 2011/064171
국제공개일자 2011년06월03일
- (30) 우선권주장
09177371.3 2009년11월27일
유럽특허청(EPO)(EP)
- (56) 선행기술조사문헌
WO2003095451 A1*
CHEMMEDCHEM, 4(5), 853-865, 2009. 5. 5.
WO2005046825 A1
WO2008031513 A1
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자
아드베리오 파마 게엠베하
독일 12529 쇠네펠트 빌리-브란트-플라츠 2
- (72) 발명자
마이스, 프란츠-조세프
독일 40591 뒤셀도르프 오토-한-스트라쎄164
레세, 조아침
독일 42799 라이클링겐 암 클로스터 12
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
양영준, 안철균

전체 청구항 수 : 총 3 항

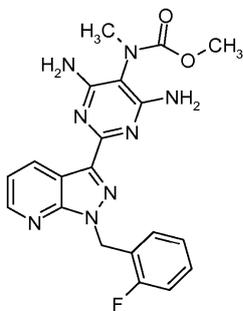
심사관 : 성선영

(54) 발명의 명칭 **제약상 물질로서 사용하기 위한 메틸-(4,6-디아미노-2-(1-(2-플루오로벤질)-1H-피라졸로[3,4-B]피리디노-3-일)피리미디노-5-일)메틸카르바메이트의 제조 방법 및 그의 정제**

(57) 요약

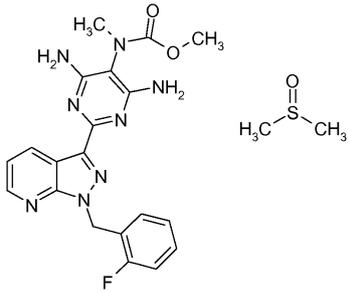
본 발명은 하기 화학식 (I)의 메틸-{4,6-디아미노-2-[1-(2-플루오로벤질)-1H-피라졸로[3,4-b]피리디노-3-일]피리미디노-5-일}메틸 카르바메이트의 제조 방법 및 제약상 활성 물질로서 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물의 조 생성물의 정제 방법에 관한 것이다. 정제를 위해, 메틸-{4,6-디아미노-2-[1-(2-플루오로벤질)-1H-피라졸로[3,4-b]피리디노-3-일]피리미디노-5-일}메틸 카르바메이트-술폰닐디메탄 (1:1), 즉 하기 화학식 (II)의 화합물이 상기 정제 방법에서 임의로 혼합물에 존재하는 중간체로서 단리되거나 또는 중간체로서 생성된다.

<화학식 (I)>



(뒷면에 계속)

<화학식 (II)>



(72) 발명자
조엔트겐, 원프리드
독일 50735 쾰른 스프링겔스트라쎄 1

시겔, 콘라드
독일 40597 뒤셀도르프 아우크스부르거 슈트라쎄
11

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 (III)의 2-[1-(2-플루오로벤질)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일]-5-[(E)-페닐디아제닐]피리미딘-4,6-디아민을 촉매 수소화에 의해 절단하고,

화학식 (VIII)의 2-[1-(2-플루오로벤질)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일]-4,5,6-피리미딘트리아민을, 염의 중간 형성 없이 여과에 의한 촉매의 제거 후에 C₁-C₄-알코올 또는 물로부터 침전시키는 것

을 특징으로 하는, 화학식 (I)의 메틸 {4,6-디아미노-2-[1-(2-플루오로벤질)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일]피리미딘-5-일}메틸카르바메이트의 제조 방법.

청구항 2

화학식 (I)의 화합물을 함유하는 혼합물을 디메틸 술폭시드 중에 용해시키고,

생성된 화학식 (II)의 메틸 {4,6-디아미노-2-[1-(2-플루오로벤질)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일]피리미딘-5-일}메틸카르바메이트 술폰닐디메탄을 단리하고,

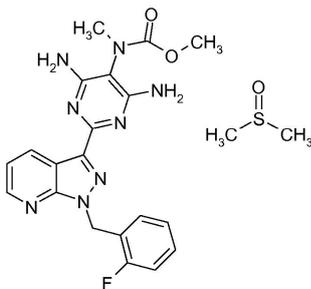
이후 디메틸 술폭시드를, 케톤, 에테르, 에스테르 및 알코올을 포함하는 군으로부터 선택된 용매 중에 비등시킴으로써 다시 제거하는 것

을 특징으로 하는, 화학식 (I)의 메틸 {4,6-디아미노-2-[1-(2-플루오로벤질)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일]피리미딘-5-일}메틸카르바메이트의 정제 방법.

청구항 3

하기 화학식 (II)의 메틸 {4,6-디아미노-2-[1-(2-플루오로벤질)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일]피리미딘-5-일}메틸카르바메이트 술폰닐디메탄.

<화학식 (II)>



청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

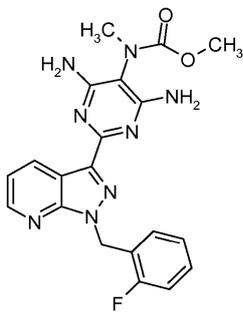
삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 하기 화학식 (I)의 메틸 {4,6-디아미노-2-[1-(2-플루오로벤질)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일]피리미딘-5-일}메틸카르바메이트의 제조 방법에 관한 것이다.

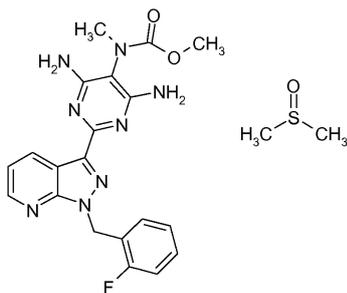
[0002] <화학식 (I)>



[0003]

[0004] 본 발명은 추가로 제약상 활성 화합물로서 사용되기 위한 화학식 (I)의 화합물의 조생성물의 정제 방법에 관한 것이며, 여기서 정제를 위해 메틸 {4,6-디아미노-2-[1-(2-플루오로벤질)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일]피리미딘-5-일}메틸카르바메이트 술폰리디메탄 (1:1), 즉 하기 화학식 (II)의 화합물이 이 정제 방법 중에 중간체로서 단리되거나 또는 중간체로서 생성되며, 적절한 경우 혼합물에 존재한다.

[0005] <화학식 (II)>

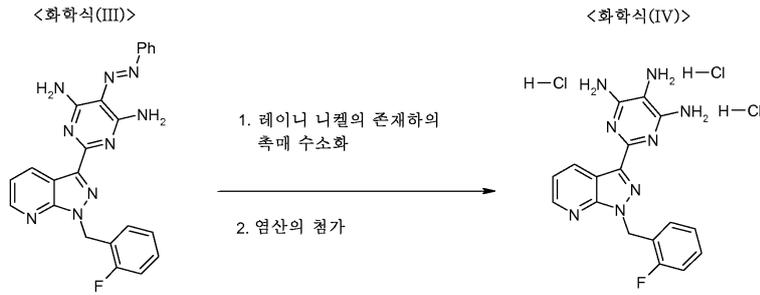


[0006]

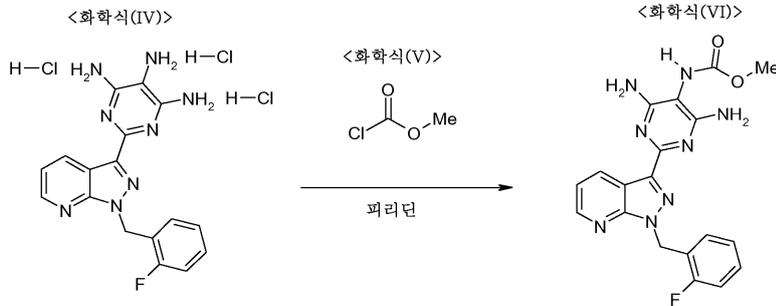
[0007] 화학식 (I)의 화합물은 가용성 구아닐레이트 시클라제의 자극제로서 활성을 가지고, 심혈관 장애의 예방 및/또는 치료, 예를 들면 고혈압 및 심부전, 안정성 및 불안정성 협심증, 말초 및 심혈관 장애, 부정맥의 치료, 혈전 색전성 장애 및 허혈, 예를 들면 심근경색증, 뇌졸중, 일과성 및 허혈 발작, 말초 혈액 순환의 장애의 치료, 예를 들면 혈전용해 요법, 경피 경관 혈관성형술 (PTA), 결피 경관 관상동맥성형술 (PTCA), 우회술 후의 재협착의 예방 및 동맥경화, 천식 장애 및 비노생식기계의 질환, 예를 들면 전립선 비대증, 발기 부전, 여성 성기능 장애, 골다공증, 녹내장, 폐동맥고혈압, 위마비 및 실금의 치료를 위한 제제로서 사용될 수 있다.

[0008] 화학식 (I)의 화합물의 제조 및 그의 정제는 이론상으로는 공지되어 있다. WO 03/095451은 하기 경로에 의한 화학식 (I)의 화합물의 제조를 기재한다.

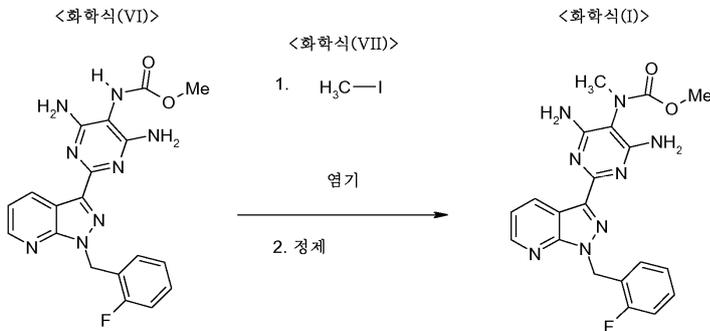
[0009]



[0010]



[0011]



[0012]

여기서, 초기에 화학식 (III)의 2-[1-(2-플루오로벤질)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일]-5-[(E)-페닐디아제닐]피리미딘-4,6-디아민은 촉매 수소화에 의해 절단되고, 생성된 트리스아미노 화합물은 화학식 (IV)의 2-[1-(2-플루오로벤질)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일]-4,5,6-피리미딘트리아민 트리히드로클로라이드로서 단리된다. 이 트리히드로클로라이드는 이어서 화학식 (V)의 메틸 클로로포르메이트와 용매 피리딘 중에서 반응하여 화학식 (VI)의 메틸 4,6-디아미노-2-[1-(2-플루오로벤질)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일]-5-피리미디닐카르바메이트를 수득한다. 별법으로, 문헌 [ChemMedChem 2009, 4, 853-865]는 트리스아미노 화합물이 트리히드로클로라이드로 단리되고, HCl-유리 염기는 이어서 수성 NaHCO₃ 용액으로 추출에 의해 생성되며, 유리 염기는 화학식 (V)의 메틸 클로로포르메이트와 용매 피리딘 중에서 반응하여 화학식 (VI)의 화합물을 수득한다는 것을 기재한다. 화학식 (VI)의 화합물은 이어서 화학식 (VII)의 메틸 요오다이드와 염기의 존재하에 반응하여 화학식 (I)의 화합물의 조생성물을 수득한다. 화학식 (I)의 화합물의 조생성물은 WO 03/095451의 실시예 8의 실험적 절차 및 문헌 [ChemMedChem 2009, 4, 853-865]에서의 필적하는 기재에 따라 조생성물을 디클로로메탄/THF로 연화처리하고, 여과에 의해 디클로로메탄/THF로 연화처리된 생성물을 중간 단리하고, 메탄올로 단리된 고체를 비등시키고, 메탄올로 비등시킨 고체를 여과에 의해 중간 단리하고, 디옥산, 디클로로메탄 및 메탄올의 혼합물 중에 활성화된 탄소의 존재하에 고체를 용해시키고, 구조토 또는 셀라이트 (Celite)를 통한 여과에 의해 활성화된 탄소를 제거하고, 여과된 용액을 건조 농축시키고, 건조 농축된 고체를 메탄올로 연화처리하고, 메탄올로 연화처리된 고체를 여과에 의해 단리하고, 건조 (WO 03/095451의 실시예 8 또는 문헌 [ChemMedChem 2009, 4, 853-865]에는 기재되지 않았지만, 객관적으로 요구됨)시킴으로써 정제된다. 별법으로, 건조 농축된 화학식 (I)의 화합물의 조생성물은 정제용 크로마토그래피 (RP-HPLC)에 의해 낮은 수율로 정제될 수 있다.

[0013]

이 합성 및 정제는 대규모의 산업적 실현을 위해 매우 불리한 다수의 단점을 갖는다. 이는 특히 화학식 (IV)의 트리히드로클로라이드로서의 트리스아미노 화합물의 단리에 대해 사실이다. 염산의 첨가는 방-산 (acid-proof) 산업적 공장을 요구하며, 단계의 수율은 만족스럽지 못한 이론의 59.3%에 지나지 않는다 (예를 들면, WO 03/095451의 실시예 8A를 참조함). 화학식 (IV)의 트리스아미노 화합물 또는 용매 피리딘 중의 상응하는 HCl-

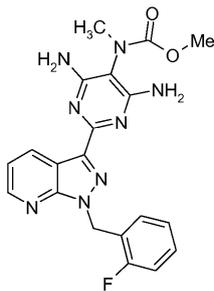
유리 염기의 반응의 실현은 마찬가지로 불리하다. 화학식 (VI)의 화합물은 반응 혼합물의 완전한 증발에 의해서만 분리될 수 있으며, 이는 산업적 규모에서 불리하다 (예를 들면, WO 03/095451의 실시예 5를 참조함). 상대적으로 대규모에서, 상기 단계는 일반적으로 반응이 상대적으로 대규모로 수행되는 경우 상당히 더 긴 열 응력으로 인한 상당한 문제, 예를 들면 달라붙음 (sticking-on) 또는 열분해를 야기한다. WO 03/095451로부터의 실시예 5의 실험적 절차에 따른 디에틸 에테르 중에서의 비등에 의한 화학식 (VI)의 생성물의 정제는 또한 상당한 단점을 갖는다. 디에틸 에테르의 높은 가연성 때문에, 이 단계는 증가된 산업적 지출로만 실현될 수 있다.

[0014] 그러나, 특히 화학식 (I)의 조생성물에 대한 정제 방법은 불리하다. 효과적인 정제는 제약상 활성 화합물로서의 사용을 위해 필수불가결한 조건이다. RP HPLC를 통한 기재된 정제, 즉 크로마토그래피 정제는 실험실 방법이며, 산업적 규모의 실현은 비용이 매우 많이 든다. 추가로, 합성 단계를 위한 화학식 (I)의 조생성물 및 그의 정제에 대한 단지 29%의 언급된 수율은 매우 낮다. 대안 제조 및 정제 방법은 매우 복잡하다. 이는 고체의 총 5 단리 (2 건조 농축 및 3 여과)를 포함하며, 상기 이미 언급된 바와 같이, 산업적 규모의 건조 농축은 매우 불리하다. 전적으로, 화학적 단계를 수행하는 경우, 산업적 규모의 제약상 활성 화합물의 제조 및 정제를 위한 고체의 다수의 5 단리는 매우 불리하다.

[0015] 따라서, 안전하고 또한 산업적 규모에서 유리하게 수행될 수 있으며, 활성 화합물을 높은 수율 및 높은 순도로 제약상 허용되는 질로 지지하는 단순화된 방법을 제공하는 것이 목표이었다.

[0016] 놀랍게도, 본 발명자들은 이제 하기 화학식 (I)의 메틸 {4,6-디아미노-2-[1-(2-플루오로벤질)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일]피리미딘-5-일}메틸카르바메이트의 제약상 활성 화합물로서의 사용을 위한 제조 방법 및 그의 정제를 밝혀냈다.

[0017] <화학식 (I)>

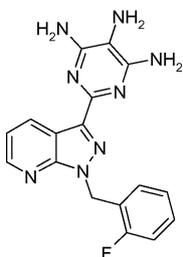


[0018]

[0019] 이 신규한 방법 및 화학식 (I)의 화합물의 조생성물의 정제는 지금까지 공지된 방법과 다음 사항에 대해 상이하다:

[0020] - 화학식 (III)의 화합물의 촉매 수소화 후, 트리스아미노 화합물은 염의 중간 형성 없이 하기 화학식 (VIII)의 유리 염기로서 단리된다.

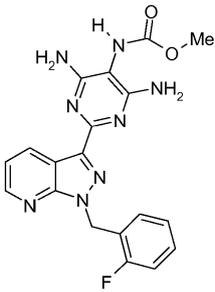
[0021] <화학식 (VIII)>



[0022]

[0023] - 하기 화학식 (VI)의 화합물의 제조는 무-피리딘 방법에서 시약으로서 메틸 클로로포르메이트 또는 디메틸 디카르보네이트를 사용하여 수행된다.

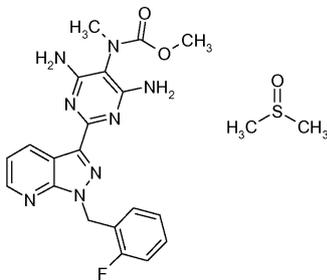
[0024] <화학식 (VI)>



[0025]

[0026] - 화학식 (VI)의 화합물은 화학식 (I)의 조생성물 내로 메틸화제를 사용하여 그 자체로 공지된 방식으로 변환되고; 제약상 활성 화합물로서의 사용을 위한 화학식 (I)의 조생성물의 정제는 화합물 메틸 {4,6-디아미노-2-[1-(2-플루오로벤질)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일]피리미딘-5-일}메틸카르바메이트 술피닐디메탄 (1:1), 즉 단리된 중간체로서 또는 혼합물로 생성된 하기 화학식 (II)의 화합물을 통해 수행된다.

[0027] <화학식 (II)>



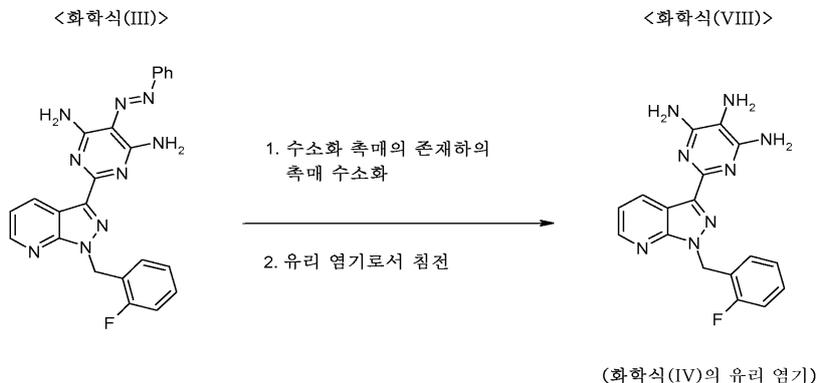
[0028]

[0029] 이들 차이 때문에, 지금까지 공지된 방법의 단점을 극복하는 것, 및 활성 화합물을 높은 수율 및 높은 순도 및 제약상 허용되는 질로 수득하는 것이 가능하다.

[0030] 화학식 (I)의 화합물의 제조를 위한 본 발명에 따른 방법 및 화학식 (II)의 중간체를 통한 정제는 하기 상세히 기재되어 있다.

[0031] 화학식 (III)의 화합물의 촉매 수소화

[0032] 본 발명에 따른 방법의 제1 단계는 하기 화학식 (III)의 화합물의 촉매 수소화로 개시된다.



[0033]

[0034] 이는 레이니 니켈 또는 산업적으로 통상적인 Pt/탄소 또는 Pd/탄소 촉매의 존재하에 수행될 수 있다. Pt/탄소 및 Pd/탄소가 바람직하다. N,N-디메틸포르마미드 (DMF), N,N-디메틸아세트아미드 (DMA) 또는 N-메틸-2-피롤리돈 (NMP), 바람직하게는 DMF는 용매로서의 역할을 한다.

[0035] 수소화 조건은 온도 40-80°C, 바람직하게는 50-70°C, 압력: 수소의 2-90 바, 바람직하게는 5-70 바, 수소화 시간: 1-72시간, 바람직하게는 3-36시간이다.

를 들면 트리알킬아민, 구아니딘 또는 아미딘이다. 언급될 수 있는 예는 리튬 히드록시드, 나트륨 히드록시드, 칼륨 히드록시드, 루비듐 히드록시드, 세슘 히드록시드, 마그네슘 히드록시드, 칼슘 히드록시드, 스트론튬 히드록시드, 바륨 히드록시드, 리튬 카르보네이트, 나트륨 카르보네이트, 칼륨 카르보네이트, 루비듐 카르보네이트, 세슘 카르보네이트, 마그네슘 카르보네이트, 칼슘 카르보네이트, 스트론튬 카르보네이트 및 바륨 카르보네이트, 나트륨 포스페이트 및 칼륨 포스페이트, 직쇄, 시클릭 또는 분지쇄 C₁-C₂₀-알킬 라디칼을 갖는 트리알킬아민, 및 시클릭 또는 개방쇄 구아니딘 또는 아미딘이다. 본 발명에 따라, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 디이소프로필에틸아민, 트리부틸아민, 디시클로헥실에틸아민, 시클로헥실디메틸아민, 시클로헥실디에틸아민, 트리아소옥틸아민, 트리데실아민, 트리도데실아민, 트리헥사데실아민, N-메틸모르폴린, DBU, DBN, 테트라메틸구아니딘 등이 바람직하다. 트리에틸아민, 트리부틸아민, 디이소프로필에틸아민, N-메틸모르폴린, DBU, DBN이 특히 바람직하다.

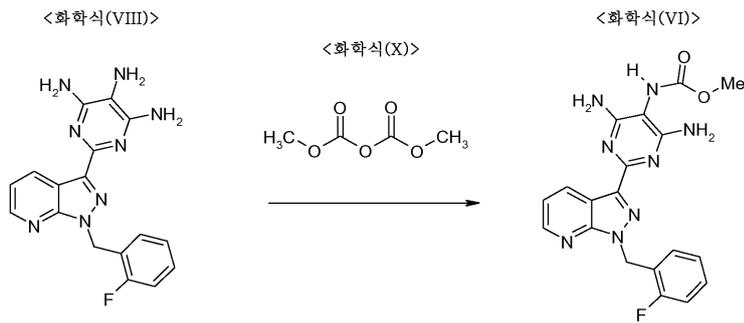
[0050] 염기의 양은 사용된 화학식 (V)의 메틸 클로로포르메이트를 기반으로 하여 1.0 내지 2.0 당량, 바람직하게는 1.0 내지 1.5 당량이다.

[0051] 염기와의 반응을 위한 가능한 반응 온도는 0-100℃, 바람직하게는 15-70℃이다.

[0052] 화학식 (VI)의 생성물은 현탁액에 존재하며, 여과에 의해 단리된다. 이는 C₁-C₄-알코올로 세척되고, 통상적인 방식으로 감압하에 건조된다.

[0053] 화학식 (VIII)의 화합물의 디메틸 디카르보네이트 (X)와의 반응

[0054] 본 발명에 따른 추가의 방법에서, 하기 화학식 (VIII)의 생성물은 하기 화학식 (X)의 디메틸 디카르보네이트와 반응하여 하기 화학식 (VI)의 생성물을 수득한다. 이 반응은 임의의 염기, 예를 들면 피리딘을 요구하지 않는다.



[0055] 이 반응을 위해 사용된 용매는 C₁-C₄-알코올, 바람직하게는 에탄올, 메탄올, 이소프로판올, 특히 바람직하게는 이소프로판올이다.

[0057] 디메틸 디카르보네이트의 양은 사용된 화학식 (VIII)의 화합물을 기반으로 하여 1.0 내지 3.0 당량, 바람직하게는 1.0 내지 2.0 당량이다.

[0058] 가능한 반응 온도는 0-65℃, 바람직하게는 15-40℃이다.

[0059] 화학식 (VI)의 생성물은 침전되며, 여과에 의해 단리된다. 이는 C₁-C₄-알코올로 세척되고, 통상적인 방식으로 감압하에 건조된다.

[0060] 디메틸 디카르보네이트와의 반응에서, 화학식 (VI)의 생성물은 직접 수득된다. 염기의 추가 첨가는 따라서 요구되지 않는다.

[0061] 두 방법 모두, 즉 화학식 (VIII)의 화합물의 메틸 클로로포르메이트와의 반응 및 화학식 (IX)의 히드로클로라이드의 염기로의 후속적인 절단 또는 화학식 (VIII)의 화합물의 디메틸 디카르보네이트와의 반응은 화학식 (VI)의 생성물의 필적하는 질을 수득하며, 따라서 2개 방법으로부터의 화학식 (VI)의 생성물은 화학식 (I)의 생성물로써의 추가의 변환을 위해 동일한 방식으로 사용될 수 있다.

[0062] 두 방법은 본 발명에 따라 바람직하다.

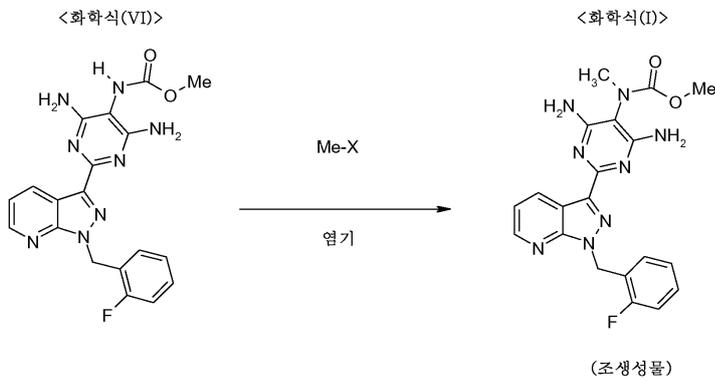
[0063] 화학식 (VI)의 화합물은 용매화물 또는 용매-함유 고체 형태, 예를 들면 메탄올-, 에탄올-, 또는 이소프로판올-

함유 고체 형태를 형성할 수 있다. 따라서, 화학식 (IX)의 히드로클로라이드가 화학식 (VI)의 생성물로 절단된 경우 또는 화학식 (VI)의 생성물이 디메틸 디카르보네이트로 직접 합성된 경우, 용매로서 사용된 C₁-C₄-알코올의 용매화물이 수득되는 것이 가능하다. 용매화물은 화학식 (VI)의 생성물의 건조 중 완전히 분해되지 않을 정도로 안정할 수 있으며, 명백히 현저한 용매 잔기, 즉, 예를 들면 논의된 C₁-C₄-알코올의 용매 잔기는 따라서 화학식 (VI)의 생성물에 남는다. 반면, 화학식 (VI)의 생성물은 너무 높은 온도에서는 부산물의 형성과 함께 분해될 수 있으므로 너무 뜨거운 온도에서 건조되어서는 안된다.

[0064] 따라서, 본 발명에 따라 화학식 (VI)의 생성물을 화학식 (IX)의 히드로클로라이드의 염기로의 절단 또는 110° 이하의 생성물 온도, 특히 바람직하게는 100° 이하의 생성물 온도에서의 디메틸 디카르보네이트로의 직접 합성으로부터 건조시키는 것이 바람직하다. 여기서, 화학식 (II)의 중간체 또는 화학식 (I)의 생성물을 제조하기 위해 용매화물로서 존재하는 C₁-C₄-알코올의 임의의 잔기가 화학식 (VI)의 생성물에 남고, 이 형태의 화학식 (VI)의 생성물을 사용하는 것이 특히 바람직하다. 본 발명에 따라, 화학식 (VI)의 생성물이 잔류 용매로서 이소프로판올을 0 내지 13%의 범위로 함유하는 것이 매우 특히 바람직하다.

[0065] 화학식 (VI)의 화합물의 메틸화

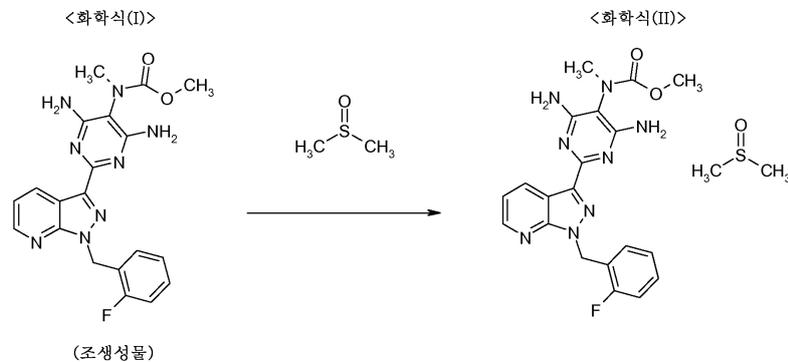
[0066] 이 방식으로 수득된 화학식 (VI)의 생성물은 그 자체로 공지된 방식으로, 예를 들면 WO 03/0945451 또는 문헌 [ChemMedChem 2009, 4, 853 865]의 기재 중 하나에 따라 메틸화제 Me-X와 반응하여 다량의 화학식 (I)의 화합물을 함유하는 조생성물을 수득한다.



[0067] 본 발명에 따라 사용된 메틸화제 Me-X는 메틸 요오다이드, 디메틸 황페이트, 메틸 톨루엔술포네이트 등이며, 메틸 요오다이드 또는 디메틸 황페이트가 바람직하다.

[0069] 화학식 (I)의 화합물의 조생성물의 정제

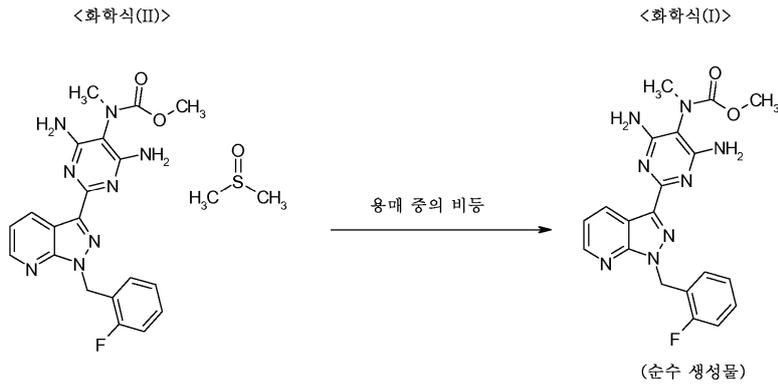
[0070] 본 발명에 따라, 화학식 (I)의 조생성물은 제약상 활성 화합물로서 사용되기 위해 정제된다. 이를 위해, 초기에 다량의 중간체로서의 화학식 (II)의 화합물을 함유하는 혼합물이 형성된다.



[0071] 이를 위해, 화학식 (I)의 조생성물은 적절한 경우 케톤, 에테르, 에스테르 또는 알코올의 클래스로부터의 제약상 허용되는 단순 용매의 존재하에 DMSO 중에 용해된다. 언급될 수 있는 상기 용매의 예는 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 1-부타놀, 2-부타놀, 에틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트 또는 프로필 아세테이트, 부틸 아세테이트, tert-부틸 메틸 에테르, 디이소프로필 에테르, 아세톤, 메틸 에틸 케톤, 메틸 이소부틸 케톤 등이다.

에탄올, 이소프로판올, 에틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 부틸 아세테이트, 메틸 에틸 케톤, 메틸 이소부틸 케톤이 바람직하며; 에틸 아세테이트가 특히 바람직하다. 이들 용매의 혼합물을 사용하는 것이 또한 가능하다.

- [0073] DMSO는 사용된 화학식 (I)의 조생성물의 양을 기반으로 하여 100 내지 750 중량%, 바람직하게는 150 내지 500 중량%의 양으로 첨가된다.
- [0074] 적절한 경우, 활성화된 탄소는 사용된 화학식 (I)의 조생성물의 양을 기반으로 하여 이 혼합물에 0.25 내지 35 중량%, 바람직하게는 0.5 내지 20 중량%의 양으로 첨가될 수 있다.
- [0075] 용액을 형성하기 위해, 혼합물은 40-120℃, 바람직하게는 50-100℃로 가열된다.
- [0076] 제약상 허용되는 화학식 (I)의 생성물을 형성하기 위해, 용액은 여과되어야 한다. 여과는 활성화된 탄소가 첨가되었든 또는 첨가되지 않았든 독립적으로 수행되어야 한다.
- [0077] DMSO에 추가로, 화학식 (I)의 조생성물의 용액에 첨가되는 제약상 허용되는 용매의 양, 즉 여과 전에 사용된 양은 DMSO를 기반으로 하여 25 내지 200 중량%, 바람직하게는 40 내지 100 중량%이다.
- [0078] 여과는 고온에서 수행되며, 온도는 40-120℃, 바람직하게는 50-100℃이다.
- [0079] 여과 후, 제약상 허용되는 용매, 바람직하게는 상기와 동일한 용매가 뜨거운 여액에 첨가된다. 이는 화학식 (II)의 생성물의 결정화를 야기한다.
- [0080] 여과 전 및 후에 첨가된 용매의 총 양은 DMSO를 기반으로 하여 200 내지 1500 중량%, 바람직하게는 400-1200 중량%이다.
- [0081] 첨가 온도는 30-110℃, 바람직하게는 35-90℃이다.
- [0082] 다량의 화학식 (II)의 화합물을 함유하는 고체의 단리 전에, 침전을 완전하게 하기 위해, 혼합물은 0-35℃의 온도 범위, 바람직하게는 예를 들면, 20-30℃의 주변 온도로 냉각된다.
- [0083] 단리는 통상적인 단리 장치, 예를 들면 너트스체 (Nutsche) 필터 또는 원심분리기를 사용하여 수행된다. 모액을 제거하기 위해, 단리된 물질은 단리 중 제약상 허용되는 용매로 세척되며, 상기와 동일한 용매가 바람직하다.
- [0084] DMSO 재용해 후, 단리된 물질은 다량의 화학식 (II)의 생성물을 함유한다. 추가로, 소량의 화학식 (I)의 생성물은 또한 대개 DMSO와 용매화물을 형성하지 않고 직접 침전될 수 있다. 또한 상이한 화학량론의 용매화물의 형성 또는 고정된 화학량론이 없는 용매 부가물의 형성이 가능하다. 추가로, DMSO는 또한 부착성 잔류 용매로서의 결합되지 않은 형태로 존재할 수 있다. 단리된 물질에서의 DMSO의 함량은 대개 10 내지 25 중량%, 바람직하게는 12-17%이다. 본 발명에 따라, 화학식 (II)의 생성물은 특히 바람직하게는 이 혼합물의 형태로 형성되며, 정제된 화학식 (I)의 생성물을 제조하기 위해 사용된다.
- [0085] 이 방식으로 수득된 화학식 (II)의 생성물은 정제된 화학식 (I)의 생성물로의 변환을 위해 이제 건조될 수 있거나 또는 별법으로, 용매 잔기, 즉 부착성 DMSO 및 침전 용매(들)를 포함하는 젖은 형태로 사용될 수 있다.
- [0086] 화학식 (II)의 화합물은 신규하다. 하기 실시예에 기재된 바와 같이 순수 형태로 제조될 수 있으며, 분석적으로 특징화될 수 있다.
- [0087] 제약적 사용을 위해, DMSO는 하기 화학식 (II)의 생성물 또는 다량의 화학식 (II)의 화합물을 포함하는 혼합물로부터 제거되어야 한다.



[0088]

[0089]

이를 위해, 다량의 화학식 (II)의 생성물을 포함하는 화학식 (II)의 생성물 또는 단리된 혼합물은 케톤, 에테르, 에스테르 또는 알코올의 클래스로부터의 제약상 허용되는 용매 중에 비등된다. 언급될 수 있는 상기 용매의 예는 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 1-부타놀, 2-부타놀, 에틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트 또는 프로필 아세테이트, 부틸 아세테이트, tert-부틸 메틸 에테르, 디이소프로필 에테르, 아세톤, 메틸 에틸 케톤, 메틸 이소부틸 케톤 등이다. 에탄올, 이소프로판올, 에틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 부틸 아세테이트, 메틸 에틸 케톤, 메틸 이소부틸 케톤이 바람직하다. 또한 이들 용매의 혼합물을 사용하는 것이 가능하다. 에틸 아세테이트 또는 에틸 아세테이트와 에탄올의 혼합물이 특히 바람직하다.

[0090]

비등은 문제의 용매의 환류에서, 적절한 경우, 약간 상승된 압력에서 수행된다. 온도는 50-150°C, 바람직하게는 80-120°C이다.

[0091]

본 발명에 따른 방법은 선행 기술에 비교하여 현저한 이점을 제공한다. 화학식 (IV)의 화합물 (트리히드로클로라이드)의 중간 형성 없이 화학식 (VIII)의 화합물 (유리 염기)의 직접 단리는 현저하게 더 단순한 동시 산업적 실시 (공장의 방-산 부분은 없음)로 수율이 현저하게 증가되도록 하였음이 특히 놀라웠다.

[0092]

화학식 (VIII)의 화합물은 이어서 메틸 클로로포르메이트 또는 디메틸 카르보네이트으로의 신규한 무-피리딘 방법으로 화학식 (VI)의 화합물로 변환될 수 있다. 이들 신규한 방법은 매우 단순하며, 산업에서 최소 비용으로 수행될 수 있다. 반응 후, 화학식 (VI)의 생성물은 고체로서의 현탁물로 존재하며, 여과에 의한 증발 단계 없이 단리될 수 있다. 수득된 수율은 매우 높다.

[0093]

제약적 사용을 위한 화학식 (I)의 조생성물의 정제는 특히 DMSO-함유 용매 혼합물 중의 재용해에 의해 수행되는 점 및 신규한 화학식 (II)의 화합물은 이 단계에서 중간체로서, 적절한 경우 높은 비율의 혼합물로 수득되는 점은 더욱 놀랍다. 이 단계에 의해, 화학식 (I)의 매우 순수 고체가 남도록 DMSO 함량이 단순 비등에 의해 제거된 후 소 잔류량을 제외한 모든 불순물은 제거된다. 이 고체는 일반적으로 무색에서 매우 약간 황색이며, 분석적 순도 (HPLC)는 제약적 사용을 위해 매우 유리한 현저하게 98 중량% 초과이다.

[0094]

방법은 안전하게 기술적으로 수행될 수 있으며, 산업적 규모의 생성을 가능하게 한다. 이는 공장에 현존하는 기구에 유연하게 적용될 수 있다. 특히 바람직한 실시양태에서, 화학식 (I)의 조생성물의 정제에서, 화학식 (II)의 생성물 또는 다량의 화학식 (II)의 화합물을 포함하는 혼합물의 중간 단리는 넛스츠 (Nutsch) 필터 건조기에서 수행된다. DMSO의 넛스츠 필터 건조기에서 중간체로서 단리된 화학식 (II)의 생성물로부터의 후속적인 제거는 화학식 (II)의 생성물의 중간 건조와 함께 또는 없이 넛스츠 필터 건조기에의 용매의 직접 첨가에 의해 수행된다. 이는 오염의 연관된 위험과 함께 화학식 (II)의 생성물의 고체의 열린 처리를 방지한다.

[0095]

실험적 부분

[0096]

약어 및 약자:

[0097]

abs. 절대

[0098]

cat. 촉매적

[0099]

CI (MS에서의) 화학적 이온화

[0100]

d 일(들)

[0101]

TLC 박층 크로마토그래피

[0102]	DMF	디메틸포르마미드
[0103]	DMSO	디메틸 술폭시드
[0104]	ee	거울상이성질체적 과량
[0105]	EI	(MS에서의) 전자-충격 이온화
[0106]	ent	거울상이성질체/거울상이성질체적으로 순수한
[0107]	eq	당량(들)
[0108]	ESI	(MS에서의) 전자분무 이온화
[0109]	GC-MS	가스 크로마토그래피-커플링된 질량 분석
[0110]	중량%	중량 퍼센트
[0111]	h	시간(들)
[0112]	HPLC	고-압력, 고-성능 액체 크로마토그래피
[0113]	conc.	농축물
[0114]	LC-MS	액체 크로마토그래피-커플링된 질량 분석
[0115]	min	분(들)
[0116]	MS	질량 분석
[0117]	NMR	핵자기 공명 분광법
[0118]	Ph	페닐
[0119]	Rf	(TLC에서의) 보유 지표
[0120]	Rt	(HPLC에서의) 보유 시간
[0121]	RT	실온
[0122]	v/v	(용액의) 부피-대-부피 비율
[0123]	aq.	수성, 수성 용액
[0124]	하기 실시예는 본 발명을 설명하지만, 본 발명은 실시예에 제한되지 않는다.	
[0125]	실시예 1	
[0126]	2-[1-(2-플루오로벤질)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일]-4,5,6-피리미딘-트리아민 (VIII)의 제조	
[0127]	압력 오토클레이브에서, 1100 g의 화학식 (III)의 화합물을 5.4 l의 DMF 중에 현탁하였다. 44 g의 통상적인 물-젖은 (약 50%) 5% Pd/탄소 촉매를 첨가하고, 밀폐된 오토클레이브를 질소로의 불활성화 및 수소의 적용 후, 65 바의 수소 압력 및 약 60°C의 내부 온도에서 약 18시간 동안 수소화하였다. 약 25°C로의 냉각, 분기 및 불활성화 후, 오토클레이브 함량을 제거하고, 650 ml의 DMF로 세정하였다.	
[0128]	동일한 방식으로 수행된 3개의 상기 반응을 합하고, 오래된 촉매를 여과하고, 필터케이크 (filtercake)를 1.1 l의 DMF로 세정하고, 여액을 그의 질량의 약 3분의 1로 감압하에 농축하였다. 이어서, 8.25 l의 메탄올 및 8.25 l의 물을 약 6.5 kg의 잔류물 내로 계량하여 결정화를 완전하게 하고, 현탁액을 약 5°C로 냉각시키고, 고체를 여과하고 메탄올/물 (1:1 부피)로 세척하였다. 생성물을 50°C에서 감압하에 건조시켰다. 중량은 2415 g 이었고, 이는 이론의 91.8%에 상응하였다. 화학식 (VIII)의 표적 생성물 (유리 염기)의 함량은 >98 면적% 또는 >97 중량%이었다. 가장 유효한 불순물은 DMF (약 0.8 중량%) 및 물 (약 0.5 중량%)이었다.	
[0129]	실시예 2	
[0130]	메틸 4,6-디아미노-2-[1-(2-플루오로벤질)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일]-5-피리미디닐카르바메이트 (VI)의 제조	

- [0131] 3063 g의 화학식 (VIII)의 화합물 및 30.7 l의 기술 등급 이소프로판올을 초기에 반응 용기 중에 충전시켰다. 교반과 함께, 1641 g의 디메틸 디카르보네이트를 20-25℃에서 계량하고, 혼합물을 이 온도에서 22시간 동안 교반하였다. 침전된 생성물을 흡입으로 여과하고, 산업 등급 이소프로판올로 세척하고, 50℃에서 감압하에 건조시켰다. 수득된 생성물의 중량은 3748 g 또는 이론의 105.9%이었다. 화학식 (I)의 생성물은 그 중, 사실상 건조에 의해 제거될 수 없는 약 4.7%의 이소프로판올을 함유하였고 (부분적으로, 이소프로판올 용매화물이 존재하였음), 분석적 함량은 89.5 중량%이었다 (HPLC). 이 함량을 기반으로 하여, 수율은 이론의 94.8%이었다.
- [0132] 실시예 3
- [0133] 2-[1-(2-플루오로벤질)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일]-4,5,6-피리미딘-트리아민 (VIII)의 제조
- [0134] 압력 오토클레이브에서, 300 g의 화학식 (III)의 화합물, 1600 ml의 DMF 및 60 g의 물-젖은 레이니 니켈을 초기에 충전시키고, 불활성화 후 60℃의 내부 온도 및 65 바의 수소 압력에서 약 18시간 동안 수소화하였다. 냉각 및 분기 후, 오래된 촉매를 여과하고 100 ml의 DMF로 세정하였다. 여액을 534.5 g으로 감압하에 농축하고, 35-40℃에서 750 ml의 메탄올, 및 이어서 냉각 후, 0-5℃에서 750 ml의 물을 잔류물 내로 계량하였다. 고체를 여과하고 50℃에서 감압하에 건조시켰다. 중량은 219.7 g 또는 이론의 91.8%이었다.
- [0135] 실시예 4
- [0136] 메틸 4,6-디아미노-2-[1-(2-플루오로벤질)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일]-5-피리미디닐카르바메이트 (VI)의 제조
- [0137] 반응 용기에서, 1.50 kg의 화학식 (VIII)의 화합물을 초기에 14.25 l의 이소프로판올에 충전시키고, 혼합물을 교반과 함께 35℃로 가열하였다. 531 g의 메틸 클로로포르메이트를 750 ml의 이소프로판올로 세정하며 고정 속도로 30분의 기간 내에 계량하고, 혼합물을 35℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 이어서 50℃로 가열하고, 3.85 l의 메탄올 및 606 g의 트리에틸아민을 교반과 함께 50℃에서 계량하고, 450 ml의 메탄올로 세정하였다. 혼합물을 이어서 50℃에서 1시간 동안 교반하고, RT로 냉각시키고 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 현탁된 고체를 흡입으로 여과하고, 각각의 경우에 3.0 l의 이소프로판올/메탄올 (4:1)로 2회 세척하고, 3.0 l의 이소프로판올로 1회 세척하고 건조 흡입하였다. 젖은 생성물을 50℃에서 1시간 동안 건조시키고, 이어서 100℃에서 22시간 동안 진공 건조 캐비닛 (cabinet) 중에서 건조시켰다. 수득된 생성물의 중량은 1.793 kg 또는 이론의 103.3%이었다. 화학식 (VI)의 생성물은 사실상 건조에 의해 제거될 수 없는 6.45%의 이소프로판올을 함유하였고 (부분적으로, 이소프로판올 용매화물이 존재하였음), 분석적 함량은 87.9 중량%이었다 (HPLC). 이 함량을 기반으로 하여, 수율은 이론의 90.8%이었다.
- [0138] 비교적 실시예 5
- [0139] 메틸 4,6-디아미노-2-[1-(2-플루오로벤질)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일]-5-피리미디닐(메틸)카르바메이트 (I)의 제조
- [0140] (WO 03/095451, 실시예 8 제2 절차에 따른 그 자체로 공지된 방식으로서의 메틸화)
- [0141] 20-25℃에서, 1630 g의 화학식 (VI)의 화합물을 16.3 l의 THF 중에 현탁하였다. 현탁액을 6 내지 4℃로 냉각시키고, 3480 g의 비스(트리메틸실릴)나트륨 아마이드의 1M 용액을 계량하였다. 혼합물을 교반하고, 596 g의 메틸 요오다이드를 계량하고, 혼합물을 잠시 교반하고 천천히 약 5℃로 가온되도록 하였다. 혼합물을 반응이 종료될 때까지 이 온도에서 교반하였다 (약 4시간). 반응 혼합물을 4.1 l의 15% 강도 암모늄 클로라이드 용액으로 4회 세척하였다. 유기상을 증발에 의해 약 6.4 kg의 잔류물에 농축시키고, 온도를 약 25℃로 조정하였다. 침전된 고체를 여과하고, 총 3 l의 THF로 세척하고, 50℃에서 감압하에 건조시켰다. 이는 1112 g의 화학식 (I)의 조생성물을 수득하였다. 이는 이론의 75.2%의 수율에 상응하였다.
- [0142] 실시예 6
- [0143] 다량의 화학식 (II)의 생성물과 함께 메틸 4,6-디아미노-2-[1-(2-플루오로벤질)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일]-5-피리미디닐(메틸)카르바메이트 (I) 및 메틸 {4,6-디아미노-2-[1-(2-플루오로벤질)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일]피리미딘-5-일}메틸카르바메이트 슬 피닐디메탄 (II)로 이루어진 혼합물의 제조
- [0144] 비교적 실시예 5에 비교할 만한 방식으로 제조된 9.0 g의 화학식 (I)의 조생성물을 16 ml의 DMSO 중에 100℃에서 용해시켰다. (제약상 허용되는 생성물 질을 달성하기 위해 이 시점에서 요구되었을 여과에 의한 정화는 이

실험에서 생략되었음). 혼합물을 이어서 75℃로 냉각되도록 하고, 110 ml의 에틸 아세테이트를 첨가하고 혼합물을 천천히 약 25℃로 냉각시켰다. 침전된 고체를 여과하고, 총 28 ml의 에틸 아세테이트로 세척하고, 50℃에서 감압하에 건조시켰다. 중량은 9.6 g 또는 이론의 90.0%이었다.

- [0145] 실시예 7
- [0146] 정제된 메틸 4,6-디아미노-2-[1-(2-플루오로벤질)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일]-5-피리미디닐(메틸)카르바메이트 (I)의 제조
- [0147] 상기 실시예 6에서 제조된 화학식 (II)의 생성물의 총 양을 135 ml의 에틸 아세테이트 중에서 환류에서 (약 78℃) 1시간 동안 교반하고, 약 25℃로 냉각시켰다. 고체를 흡입으로 여과하고, 총 36 ml의 에틸 아세테이트로 세척하고, 감압하에 건조시켰다. 중량은 7.6 g 또는 이론의 93.8%이었다. 생성물의 함량은 현저하게 98 중량% 초과였다 (HPLC). 용매로, 에틸 아세테이트가 약 0.2%의 양으로 존재하였다. DMSO 함량은 0.1% 미만이었다.
- [0148] 실시예 8
- [0149] 젖은 생성물로서 다량의 메틸 {4,6-디아미노-2-[1-(2-플루오로벤질)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일]피리미딘-5-일}메틸카르바메이트 술피닐디메탄 (II)를 포함하는 혼합물의 중간 단리와 정제된 메틸 4,6-디아미노-2-[1-(2-플루오로벤질)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일]-5-피리미디닐(메틸)카르바메이트 (I)의 제조
- [0150] 비교적 실시예 5에 비교할 만한 방식으로 제조된 193.5 g의 화학식 (I)의 조생성물을 344 ml의 DMSO 및 172 ml의 에틸 아세테이트 중에 약 96℃에서 용해시켰다. 19.4 g의 활성화된 탄소 및 172 ml의 에틸 아세테이트를 이어서 첨가하고, 뜨거운 혼합물을 교반하였다. 뜨거운 혼합물을 이어서 활성화된 탄소를 제거하기 위해 여과하고, 172 ml의 에틸 아세테이트로 세정하였다. 여액의 온도를 78℃로 조정하고, 1850 ml의 에틸 아세테이트를 천천히 첨가하였다. 약 2-3시간에 걸쳐 혼합물을 약 25℃로 냉각시키고, 고체를 여과하고 총 772 ml의 에틸 아세테이트로 세척하였다. 혼합물 중에 다량의 화학식 (II)의 화합물을 함유한 젖은 생성물을 2900 ml의 에틸 아세테이트 중에 현탁하고, 환류에서 1시간 동안 가열하고, 약 25℃로 냉각시켰다. 고체를 흡입으로 여과하고, 총 774 ml의 에틸 아세테이트로 세척하고, 50℃에서 감압하에 건조시켰다. 수득된 중량은 155.1 g 또는 출발 물질의 80.2%이었다. 생성물의 함량은 현저하게 98 중량% 초과이었다 (HPLC). 용매로서, 사실상 에틸 아세테이트 및 DMSO 만이 소량으로 존재하였다.
- [0151] 실시예 9
- [0152] 메틸 {4,6-디아미노-2-[1-(2-플루오로벤질)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일]피리미딘-5-일}메틸카르바메이트 술피닐디메탄 (II)의 제조 및 분석적 특징화
- [0153] 비교적 실시예 5에 비교할 만한 방식으로 제조된 14.8 g의 화학식 (I)의 조생성물을 28.9 g의 DMSO 및 11.85 g의 에틸 아세테이트 중에 약 94℃에서 용해시켰다. 1.5 g의 활성화된 탄소 노리트 에이-수프라 (Norit A-Supra) 및 추가의 11.85 g의 에틸 아세테이트를 이어서 첨가하고, 혼합물을 환류에서 (88-90℃) 1시간 동안 교반하고, 뜨거운 혼합물을 이어서 활성화된 탄소를 제거하기 위해 여과하였다. 일부는 이미 침전된 고체를 약 78℃로 가온함으로써 재-용해시키고, 용액을 이어서 천천히 냉각되도록 하였다. 침전된 고체를 RT에서 흡입으로 여과하고, 각각의 경우 50 ml의 에틸 아세테이트로 3회 세척하고, 건조 캐비넷 중에서 30℃에서 18시간 동안 건조시켰다. 이는 9.2 g 또는 이론의 52.5%의 화학식 (II)의 화합물의 약간 황색 결정체 분말을 수득하였다.
- [0154] HPLC: 99.90 면적% (DMSO는 고려하지 않음)
- [0155] DMSO (GC): 14.7 중량%
- [0156] ¹H-NMR (DMF-d₇ 중 400 MHz):
- [0157] d = 2.59 (s, 약 6H, DMSO에서 2 CH₃), 3.13 (s, 3H, N-CH₃), 3.58 + 3.67 (2 s, 3H, O-CH₃에서 장해 회전), 5.91 (s, 2H, -CH₂-), 6.53 (s, 4H, 2 -NH₂), 7.05-7.40 (m, 5H, o-플루오로벤질 치환체에서 4 방향족 H 및 피리도 질소의 메타에 위치한 피리도 고리에서 1H), 8.60 (dd, 피리도 질소의 오르토에 위치한 피리도 고리에서 1H), 9.12 (dd, 피리도 질소의 파라에 위치한 피리도 고리에서 1H).
- [0158] 원소 분석:
- [0159] 측정치 C: 52.2% 계산치 C: 52.79%

[0160]

H: 4.9%

H: 5.03%

[0161]

N: 22.7%

N: 22.39%