



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102791707 B

(45) 授权公告日 2014. 10. 29

(21) 申请号 201080053951. 5

代理人 石克虎 林森

(22) 申请日 2010. 11. 22

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

C07D 471/04 (2006. 01)

09177371. 3 2009. 11. 27 EP

(56) 对比文件

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

CN 1330649 C, 2007. 08. 08,

2012. 05. 28

CN 1330649 C, 2007. 08. 08,

(86) PCT国际申请的申请数据

WO 2008/031513 A1, 2008. 03. 20,

PCT/EP2010/067949 2010. 11. 22

CN 1330649 C, 2007. 08. 08,

Stefan Schwoch et al.. "189.

(87) PCT国际申请的公布数据

WO2011/064171 DE 2011. 06. 03

2, 3-Dihydrospiro[1H-4- and 5-azabenzimidazole-2, 1'-cyclohexane] (=Spiro[cyclohexane-1, 2' (3'H)-1'H-imidazo[4, 5-b]pyridine] and Spiro[cyclohexane-1, 2' (3'H)-1'H-imidazo[4, 5-c]pyridine]): Reactions with Nucleophiles". 《Helvetica Chimica Acta》. 1994, 第 77 卷 2175-2190.

(73) 专利权人 拜耳知识产权有限责任公司

地址 德国蒙海姆

审查员 原悦

(72) 发明人 F-J·迈斯 J·雷泽 W·约恩特根

K·西格尔

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

权利要求书1页 说明书15页

(54) 发明名称

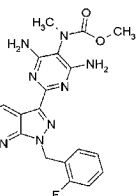
{4, 6- 二氨基 -2-[1-(2- 氟苄基) -1H- 吡唑并 [3, 4-B] 吡啶 -3- 基] 嘧啶 -5- 基} 甲基氨基甲酸甲酯的制备方法以及为了将其用作药用活性成分的纯化方法

纯化过程中产生作为中间体的所述化合物, 其任选地以混合物形式存在。

(57) 摘要

本发明涉及式 (I) 的 {4, 6- 二氨基 -2-[1-(2- 氟苄基) -1H- 吡唑并 [3, 4-b] 吡啶 -3- 基] 嘧啶 -5- 基} 甲基氨基甲酸甲酯的

制备方法 和涉及为了用作药用活

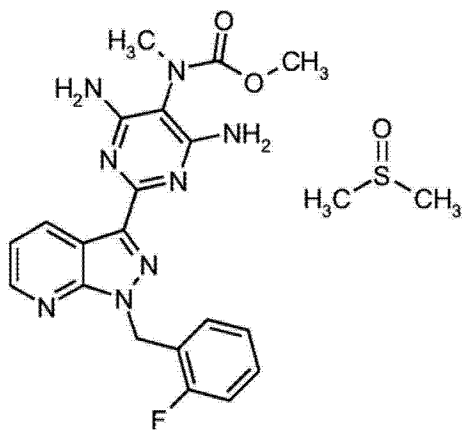


(I).

性成分来纯化式 (I) 化合物的粗产物的方法, 其中为了纯化, 分离作为中间体的 {4, 6- 二氨基 -2-[1-(2- 氟苄基) -1H- 吡唑并 [3, 4-b] 吡啶 -3- 基] 嘧啶 -5- 基} 甲基氨基甲酸甲酯亚磺酰基二甲烷 (1 : 1), 即式 (II) 的化合物或在

1. {4,6-二氨基-2-[1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基}甲基氨基甲酸甲酯的纯化方法,其特征在于将{4,6-二氨基-2-[1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基}甲基氨基甲酸甲酯的粗产物溶于二甲亚砜中,并分离产生的{4,6-二氨基-2-[1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基}甲基氨基甲酸甲酯-亚磺酰基二甲烷,并接着通过在可药用溶剂中煮沸再除去二甲亚砜。

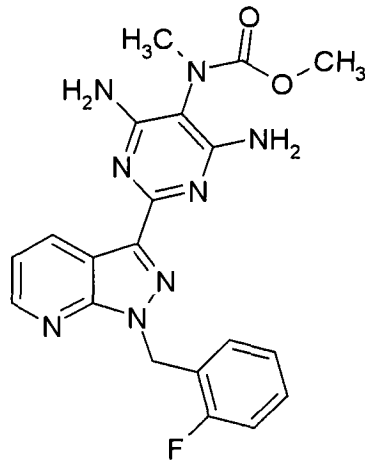
2. 下式的{4,6-二氨基-2-[1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基}甲基氨基甲酸甲酯-亚磺酰基二甲烷



{4,6-二氨基-2-[1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基}甲基氨基甲酸甲酯的制备方法以及为了将其用作药用活性成分的纯化方法

[0001] 本发明涉及式 (I) 的 {4,6-二氨基-2-[1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基}甲基氨基甲酸甲酯的制备方法：

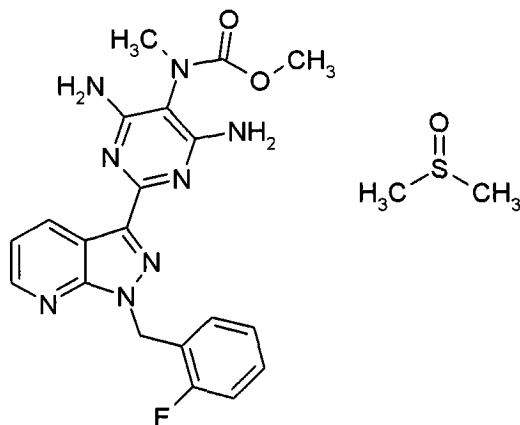
[0002]



(I).

[0003] 此外,本发明涉及用作药用活性成分的式 (I) 化合物的粗产物的纯化方法,其中为了纯化,分离作为中间体的 {4,6-二氨基-2-[1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基}甲基氨基甲酸甲酯-亚磺酰基二甲烷 (1 : 1),即式 (II) 的化合物

[0004]



(II),

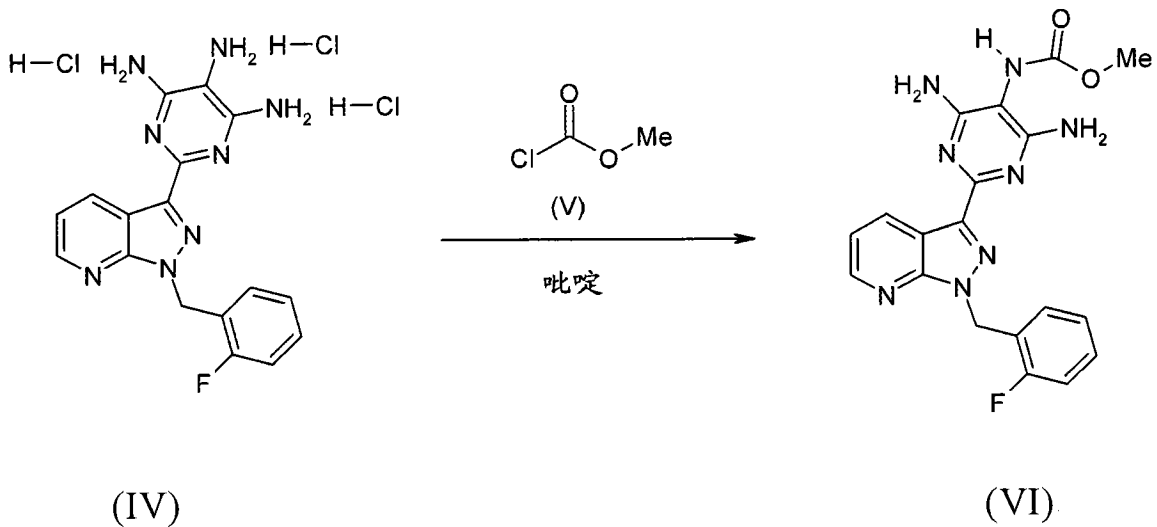
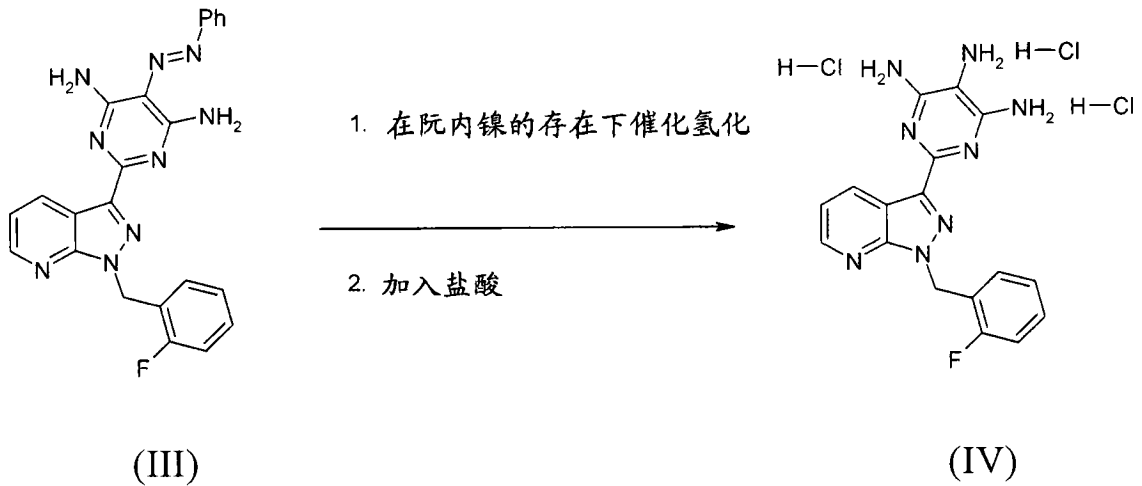
[0005] 或在该纯化过程中作为中间体产生所述化合物,所述化合物任选地以混合物形式存在。

[0006] 式 (I) 的化合物起可溶性鸟苷酸环化酶的刺激剂作用,可用作预防和 / 或治疗心血管病症的试剂,比如例如用于治疗高血压和心力衰竭、稳定型心绞痛和不稳定型心绞痛、

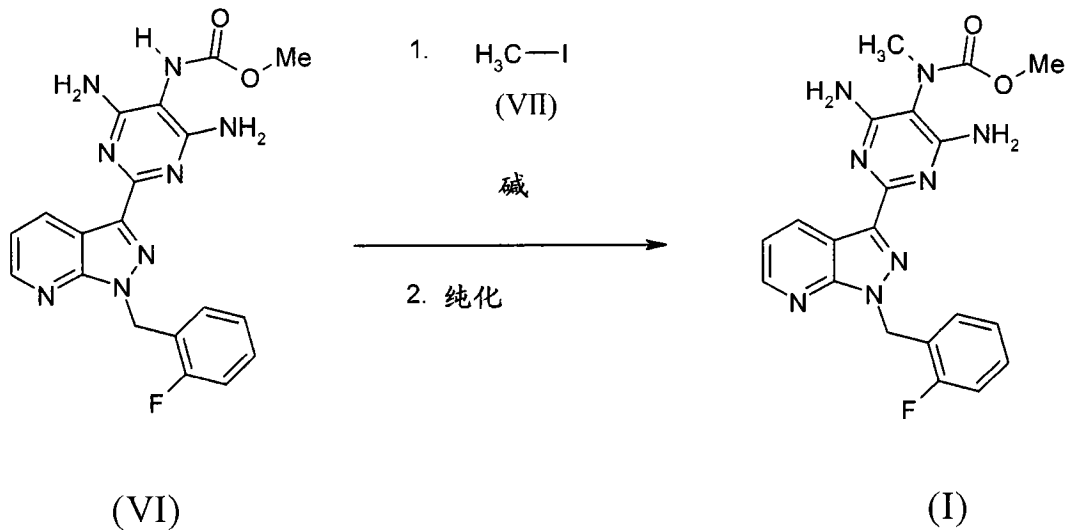
外周血管疾病或心血管病症、心律失常,用于治疗血栓栓塞病症和局部缺血,比如心肌梗死、中风、暂时性和缺血性发作、外周血流障碍,预防再狭窄,比如血栓溶解疗法、经皮腔内血管成形术(PTA)、经皮冠状动脉腔内血管成型术(PTCA)、旁路手术之后的再狭窄,和用于治疗动脉硬化、哮喘病症和泌尿生殖系统疾病,比如例如前列腺肥大、勃起功能障碍、女性性功能障碍、骨质疏松症、青光眼、肺动脉高压、胃轻瘫和失禁。

[0007] 式(I)的化合物的制备及其纯化是原则上已知的。W003/095451描述了按照下述路线制备式(I)的化合物。

[0008]



[0009]



[0010] 在此,起初通过催化氢化裂解式(III)的2-[1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]-5-[(E)-苯基二氮烯基]嘧啶-4,6-二胺,并分离式(IV)的2-[1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]-4,5,6-嘧啶三胺三盐酸盐形式的三氨基化合物。然后,在溶剂吡啶中,使该三盐酸盐与式(V)的氯甲酸甲酯反应,得到式(VI)的4,6-二氨基-2-[1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]-5-嘧啶基氨基甲酸甲酯。备选地,ChemMedChem 2009,4,853-865描述了分离作为三盐酸盐的三氨基化合物,然后通过用NaHCO₃水溶液振荡萃取得到HCl-游离碱,并在溶剂吡啶中,使游离碱与式(V)的氯甲酸甲酯反应,得到式(VI)的化合物。然后,在碱的存在下,式(VI)的化合物与式(VII)的碘代甲烷反应,得到式(I)的化合物的粗产物。根据W003/095451的实施例8的试验规程和ChemMedChem 2009,4,853-865中类似的描述纯化式(I)的化合物的粗产物:在二氯甲烷/THF中研磨(ausrühren)粗产物,通过过滤进行二氯甲烷/THF研磨的产物的中间分离,用甲醇煮沸分离的固体,通过过滤进行用甲醇煮沸的固体的中间分离,将该固体溶解在活性炭存在下的二噁烷、二氯甲烷和甲醇的混合物中,经由硅藻土或舍拉特(Celite)过滤除去活性炭,浓缩滤液至干,用甲醇研磨浓缩的固体至干,通过过滤分离用甲醇研磨的固体和(在W003/095451的实施例8中或ChemMedChem 2009,4,853-865中没有描述,但客观需要)干燥。备选地,可以通过制备色谱(RP-HPLC)以较差产率纯化浓缩至干的式(I)的化合物的粗产物。

[0011] 该合成和纯化具有一系列缺点,其非常不利于大规模工业实施。该论断特别适用于分离如式(IV)的三盐酸盐的三氨基化合物。加入盐酸需要耐酸的工业设备,该步骤的产率仅仅为令人不满意的,也即理论值的59.3%(参见例如,W003/095451的实施例8A)。式(IV)的三氨基化合物或相应不含HCl的碱在溶剂吡啶中的反应的实施也是不利的。只能通过工业上不利的完全蒸发反应混合物分离式(VI)的化合物(参见例如,W003/095451的实施例5)。在大规模中,这样的步骤通常导致相当大的问题,比如由于在大规模中显著更长时间的热负荷引起的附着(Anbackung)或热分解问题。根据W003/095451的实施例5的试验规程通过在乙醚中煮沸纯化式(VI)的产物也具有相当大的缺点。因为乙醚的高易燃性,该步骤只能通过增加工业开支来实现。

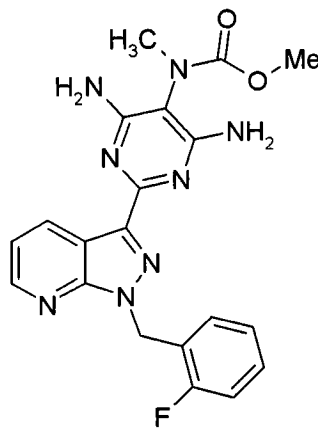
[0012] 然而,特别不利的是式(I)的粗产物的纯化过程。有效的纯化对于用作药用活性成分是必需的。所描述的经由RP-HPLC的纯化,即色谱纯化,是一种实验室方法,其在工业

规模只能非常昂贵地实施。另外,对于式 (I) 的粗产物的合成步骤及其纯化而言,仅仅 29% 的产率是非常低的。备选的制备和纯化方法是非常复杂的。其包括总共 5 次固体的分离 (2 次浓缩至干,3 次过滤),如上述已经提及的,以工业规模浓度至干是非常不利的。总之,当实施化学步骤时,对于药用活性成分的制备和纯化而言,以工业规模进行数量达 5 次的固体分离是非常不利的。

[0013] 因此,本发明的目的是提供可以可靠且有利地以工业规模进行的简单方法,其以高产率和高纯度获得了可药用性质的活性成分。

[0014] 令人惊奇地,现在我们发现了一种式 (I) 的 {4,6-二氨基-2-[1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基} 甲基氨基甲酸甲酯的制备方法

[0015]

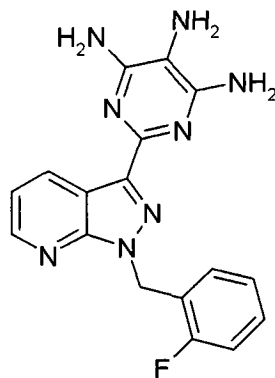


(I)

[0016] 及其为了用作药用活性成分的纯化方法。这一式 (I) 的化合物的新制备方法及其粗产物的纯化方法与迄今为止已知的方法在如下这些点不同:

[0017] - 在催化氢化式 (III) 的化合物之后,分离呈式 (VIII) 的游离碱的三氨基化合物,而不用中间形成盐

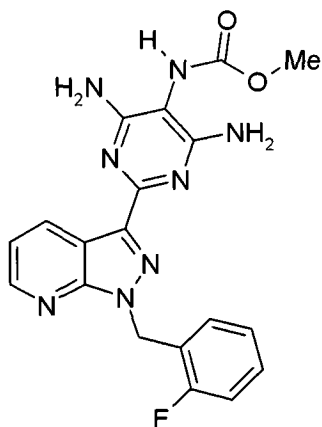
[0018]



(VIII)。

[0019] - 以不含吡啶的方法,使用氯甲酸甲酯或二碳酸二甲酯作为试剂进行式 (VI) 的化合物的制备

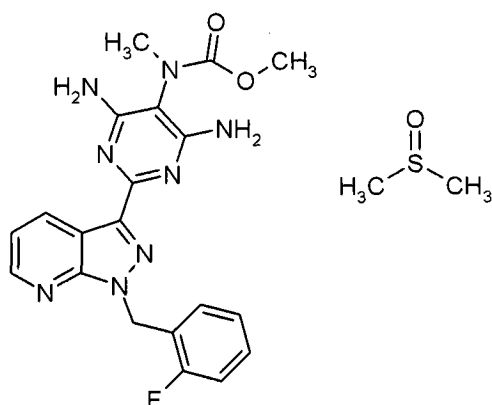
[0020]



(VI)。

[0021] - 以本身已知的方法, 使用甲基化剂, 将式 (VI) 的化合物转化成式 (I) 的粗产物; 经由如下化合物进行用作药用活性成分的式 (I) 的粗产物的纯化: {4,6-二氨基-2-[1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基} 甲基氨基甲酸甲酯-亚磺酰基二甲烷 (1 : 1), 即式 (II) 的化合物, 作为分离的中间体或以混合物形式产生所述化合物,

[0022]



(II)。

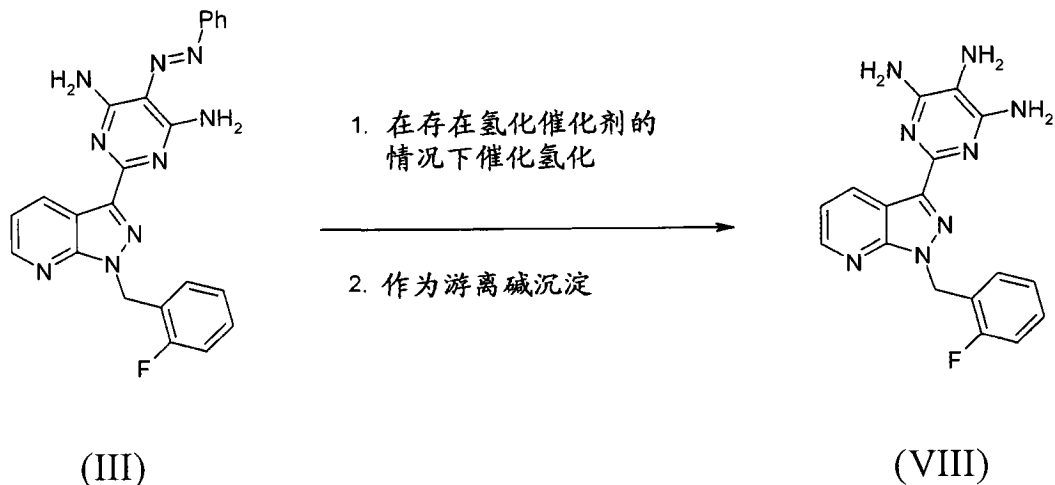
[0023] 这些区别使得能够克服迄今为止已知方法的缺点, 并以高产率和高纯度获得可药用品质的活性成分。

[0024] 根据本发明用于制备式 (I) 的化合物的方法和经由式 (II) 的中间体的纯化方法详细描述如下。

[0025] 催化氢化式 (III) 的化合物

[0026] 根据本发明的方法的第一个步骤是从催化氢化式 (III) 的化合物开始的。

[0027]



[0028] (式 (IV) 的游离碱)

[0029] 这可以在阮内镍或工业常用的 Pt-碳或 Pd-碳催化剂的存在下进行。优选 Pt/碳和 Pd/碳。N,N-二甲基甲酰胺 (DMF)、N,N-二甲基乙酰胺 (DMA) 或 N-甲基-2-吡咯烷酮 (NMP), 优选 DMF, 充当溶剂。

[0030] 氢化条件为温度 40-80°C, 优选 50-70°C, 压力: 2-90bar, 优选 5-70bar 的氢, 氢化时间: 1-72h, 优选 3-36h。

[0031] 在过滤除去催化剂之后, 从 C₁-C₄ 醇, 优选甲醇或乙醇和 / 或水中沉淀出产物。优选甲醇、异丙醇或乙醇和水的混合物。

[0032] 在本发明的上下文中, C₁-C₄-醇为具有 1 至 4 个碳原子的直链或支链醇。示例性和优选提及: 甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇和叔丁醇。该定义也适用于在下文使用的 C₁-C₄-醇。

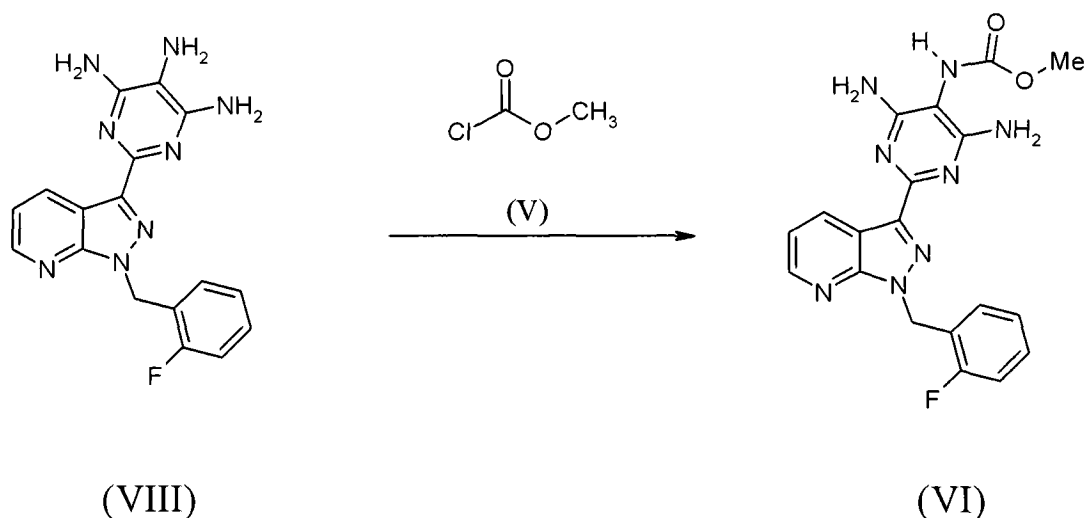
[0033] 根据本发明, 也可以在沉淀之前蒸馏除去一些溶剂, 部分蒸馏除去 0-80%, 优选 40-70% 的溶剂。

[0034] 在减压下, 干燥以这种方式得到的湿产物: 这得到式 (VIII) 的产物 (对应于式 (IV) 的游离碱)。

[0035] 式 (VIII) 的化合物与氯甲酸甲酯 (V) 的反应

[0036] 现在, 以新的不含吡啶的方法, 例如, 使式 (VIII) 的产物与式 (V) 的氯甲酸甲酯反应, 得到式 (VI) 的产物:

[0037]



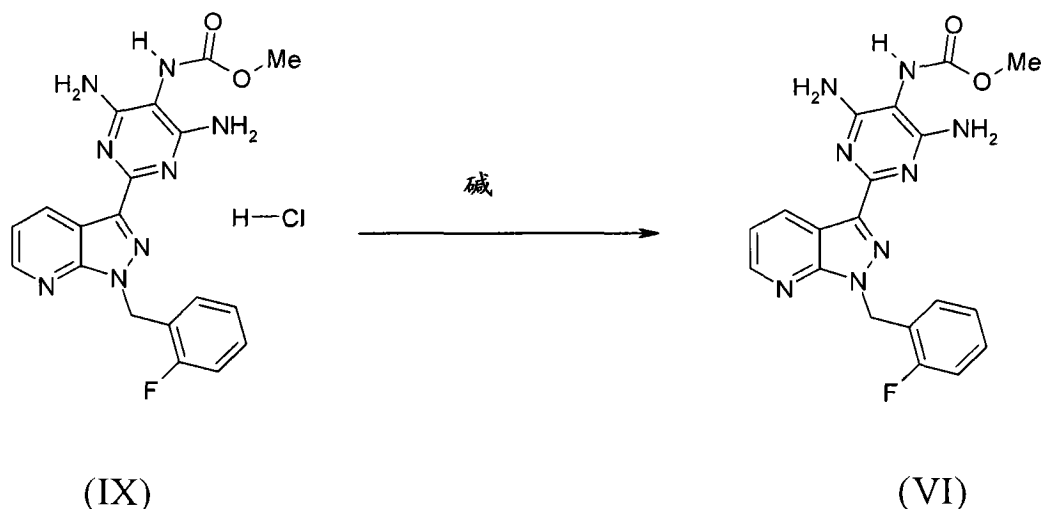
[0038] 所述反应使用的溶剂为 C₁-C₄-醇, 优选乙醇、甲醇、异丙醇, 特别优选异丙醇。

[0039] 氯甲酸甲酯的量为基于式 (VIII) 的原料计的 1.0 至 3.0 当量, 优选 1.0 至 2.0 当量。

[0040] 可能的反应温度为 0-75°C, 优选 15-50°C。

[0041] 在反应期间产生氯化氢, 其在反应混合物中形成式 (IX) 的化合物, 即式 (VI) 的产物的盐酸盐。式 (IX) 的产物可以作为含 HCl 产物分离且通过向式 (VI) 的产物中加入碱裂解得到, 或者其可以通过在分离之前加入碱裂解, 以便直接分离式 (VI) 的产物。

[0042]



[0043] 根据本发明, 优选地通过在分离之前加入碱裂解式 (IX) 的产物, 并直接分离式 (VI) 的游离碱。

[0044] 根据本发明, 合适的碱为 pK_B 高于式 (I) 的化合物的 pK_B 的所有碱。可提及的实例为: 碱金属和碱土金属的氢氧化物、碳酸盐和磷酸盐, 含氮有机碱, 比如三烷基胺类、胍类或脒类。可提及的实例为: 氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化铷、氢氧化铯、氢氧化镁、氢氧化钙、氢氧化锶、氢氧化钡、碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铷、碳酸铯、碳酸镁、碳酸钙、碳酸锶和碳酸钡、磷酸钠和磷酸钾、具有直链、环状或支链 C₁-C₂₀ 烷基的三烷基胺类、及环状或开链胍类或脒类。根据本发明优选地为三乙胺、三丙胺、二异丙基乙基胺、三丁胺、二环己基乙基胺、环己基二甲基胺、环己基二乙基胺、三异辛基胺、三癸胺、三(十二烷基)胺、三

(十六烷基)胺、N-甲基吗啉、DBU、DBN、四甲基胍等。特别优选三乙胺、三丁胺、二异丙基乙胺、N-甲基吗啉、DBU、DBN。

[0045] 碱的量为基于式(V)的氯甲酸甲酯原料计1.0至2.0当量,优选1.0至1.5当量。

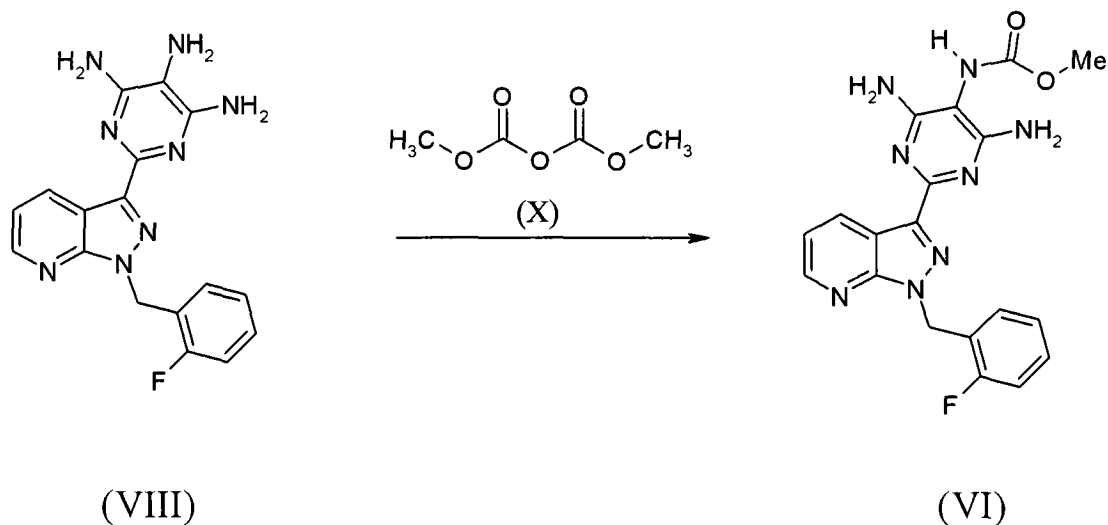
[0046] 与碱反应的可能的反应温度为0-100°C,优选15-70°C。

[0047] 式(VI)的产物存在于悬浮液中,并通过过滤分离。按常例,用C₁-C₄醇洗涤,并在减压下干燥。

[0048] 式(VIII)的化合物与二碳酸二甲酯(X)的反应

[0049] 在另外的根据本发明的方法中,式(VIII)的产物与式(X)的二碳酸二甲酯反应,得到式(VI)的产物。该反应不需要任何碱,比如例如吡啶。

[0050]



[0051] 该反应使用的溶剂为C₁-C₄-醇,优选乙醇、甲醇、异丙醇,特别优选异丙醇。

[0052] 二碳酸二甲酯的量为基于式(VIII)的原料计的1.0至3.0当量,优选1.0至2.0当量。

[0053] 可能的反应温度为0-65°C,优选15-40°C。

[0054] 沉淀出式(VI)的产物,并通过过滤分离。按常例,用C₁-C₄-醇洗涤,并在减压下干燥。

[0055] 在与二碳酸二甲酯的反应中,直接产生式(VI)的产物。由此,不需要另外加入碱。

[0056] 两个方法,即式(VIII)的化合物与氯甲酸甲酯的反应,和随后用碱裂解式(IX)的盐酸盐,或式(VIII)的化合物与二碳酸二甲酯的反应,都得到了类似性质的式(VI)的产物,从而可以按照相同的方法用来自所述两个方法的式(VI)的产物进行进一步转化成式(I)的产物。

[0057] 根据本发明,两个方法都是优选的。

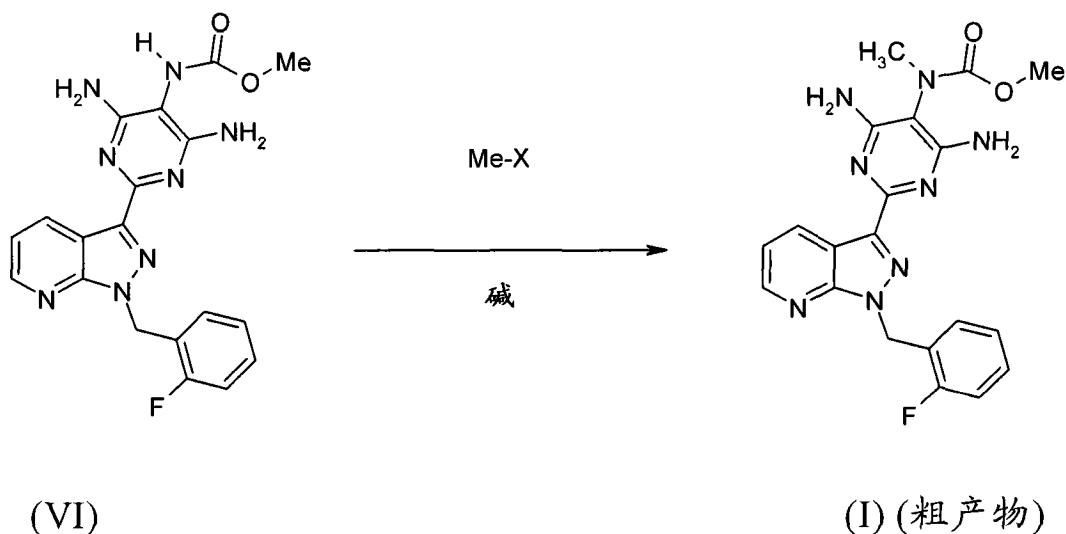
[0058] 式(VI)的化合物可以形成溶剂化物或含溶剂固体形式,例如含甲醇、乙醇或异丙醇的固体形式。因此,当式(IX)的盐酸盐裂解成式(VI)的产物或当直接用二碳酸二甲酯合成式(VI)的产物时,可能产生用作溶剂的C₁-C₄-醇的溶剂化物。所述溶剂化物可以是如此稳定的,在干燥式(VI)的产物期间,其不完全分解,且因此,显然值得注意的溶剂残余物,即例如所述C₁-C₄-醇的溶剂残余物保留在式(VI)的产物中。在另一方面,不得在太热的情况下干燥式(VI)的产物,因为它可能在太高的温度下分解形成副产物。

[0059] 因此,根据本发明,优选地在不超过 110° 的产物温度下,特别优选地在不超过 100° 的产物温度下,干燥来自用碱裂解式 (IX) 的盐酸盐或用二碳酸二甲酯直接合成的式 (VI) 的产物。在此,特别优选的是可能的作为溶剂化物存在的 C₁-C₄- 醇的残余物保留在式 (VI) 的产物中,且使用该形式的式 (VI) 的产物制备式 (II) 的中间体或式 (I) 的产物。根据本发明,非常特别优选地,式 (VI) 的产物包含 0 至 13% 范围的作为残留溶剂的异丙醇。

[0060] 式 (VI) 的化合物的甲基化

[0061] 以本身已知的方式,例如根据在 W003/0945451 或 ChemMedChem2009, 4, 853-865 中的描述,使如此得到的式 (VI) 的产物与甲基化剂 Me-X 反应,得到包含高含量式 (I) 的化合物的粗产物。

[0062]

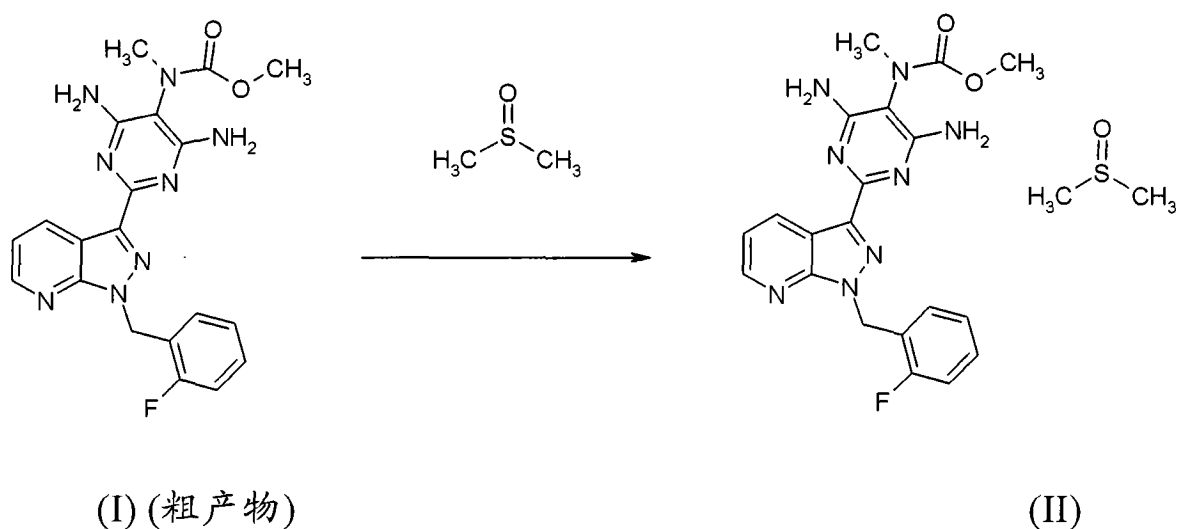


[0063] 根据本发明使用的甲基化剂 Me-X 为碘代甲烷、硫酸二甲酯、甲苯磺酸甲酯等,碘代甲烷或硫酸二甲酯是优选的。

[0064] 式 (I) 的化合物的粗产物的纯化

[0065] 根据本发明,将式 (I) 的粗产物纯化用作药用活性成分。为此目的,首先产生包含高含量的作为中间体的式 (II) 的化合物的混合物。

[0066]



[0067] 为此目的,任选地在选自酮、醚、酯或醇的可药用简单溶剂的存在下,将式 (I) 的

粗产物溶于 DMSO 中。可提及的这样的溶剂的实例为：甲醇、乙醇、异丙醇、1-丁醇、2-丁醇、乙酸乙酯、乙酸异丙酯或乙酸丙酯、乙酸丁酯、叔丁基甲醚、二异丙醚、丙酮、甲基乙基酮、甲基异丁基酮等。优选地为乙醇、异丙醇、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸丁酯、甲基乙基酮、甲基异丁基酮；特别优选地为乙酸乙酯。还可以使用这些溶剂的混合物。

[0068] DMSO 的加入量为基于使用的式 (I) 的粗产物的量计 100 至 750 重量%，优选 150 至 500 重量%。

[0069] 任选地，可以向该混合物中加入的活性碳的量为基于使用的式 (I) 的粗产物的量计 0.25 至 35 重量%，优选 0.5 至 20 重量%。

[0070] 为了形成溶液，将混合物加热至 40-120°C，优选 50-100°C。

[0071] 为了形成式 (I) 的可药用产物，所述溶液必须过滤。必须进行过滤，与是否加入活性碳无关。

[0072] 除了 DMSO 之外，加入到式 (I) 的粗产物的溶液（即在过滤之前使用的）中的可药用溶剂的量为基于 DMSO 计 25 至 200 重量%，优选 40 至 100 重量%。

[0073] 过滤是加热进行的，温度为 40-120°C，优选 50-100°C。

[0074] 在过滤之后，在加热下，加入可药用溶剂，优选与之前一样的溶剂。这引起式 (II) 的产物结晶。

[0075] 在过滤前后加入的溶剂总量为基于 DMSO 计 200 至 1500 重量%，优选 400-1200 重量%。

[0076] 加入温度为 30-110°C，优选 35-90°C。

[0077] 在分离包含高含量式 (II) 的化合物的固体之前，为了使沉淀完全，将所述混合物冷却至 0-35°C 的温度范围，优选常温，例如 20-30°C。

[0078] 所述分离是使用常见分离装置进行的，比如吸滤器或离心机。为了除去母液，在分离期间，用可药用溶剂洗涤分离的物质，与之前一样的溶剂是优选的。

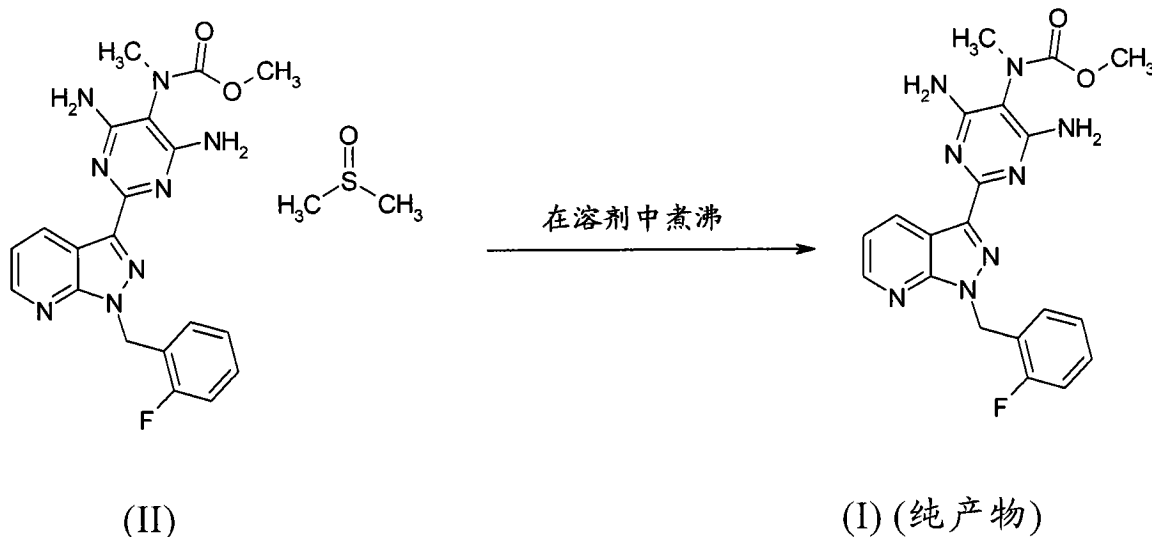
[0079] 在 DMSO 再溶解之后，分离的物质包含高含量的式 (II) 的产物。另外，少量的式 (I) 的产物通常也可以直接沉淀出，而未与 DMSO 形成溶剂化物。也可能形成不同化学计量的溶剂化物，或者形成非精确固定化学计量的溶剂加合物。而且，DMSO 也可以以非结合形式如粘附残留溶剂存在。DMSO 在分离的物质中的含量通常为 10 至 25 重量%，优选 12-17%。根据本发明，式 (II) 的产物特别优选地是以这些混合物的形式产生的，并用于制备纯化的式 (I) 的产物。

[0080] 现在，可以干燥如此得到的式 (II) 的产物，或者，备选地，以包含溶剂残余物，即粘附 DMSO 和沉淀溶剂的湿形式使用，用于转化成纯化的式 (I) 的产物。

[0081] 式 (II) 的化合物是新的。其可以像如下工作实施例中描述的那样以纯物质形式制备并分析表征。

[0082] 对于药用，必须从式 (II) 的产物或包含高含量式 (II) 的化合物的混合物中除去 DMSO。

[0083]



[0084] 为此目的,将式 (II) 的产物或包含高含量式 (II) 的产物的分离混合物在选自酮类、醚类、酯类或醇类的可药用溶剂中煮沸。可提及的这样的溶剂的实例为:甲醇、乙醇、异丙醇、1-丁醇、2-丁醇、乙酸乙酯、乙酸异丙酯或乙酸丙酯、乙酸丁酯、叔丁基甲醚、二异丙醚、丙酮、甲基乙基酮、甲基异丁基酮等。优选为乙醇、异丙醇、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸丁酯、甲基乙基酮、甲基异丁基酮。也可以使用这些溶剂的混合物。特别优选地为乙酸乙酯或乙酸乙酯与乙醇的混合物。

[0085] 煮沸是在所述溶剂的回流下进行的,或者任选地,在稍微提高的压力下进行。温度为 50-150℃,优选 80-120℃。

[0086] 根据本发明的方法提供了比现有技术显著的优点。特别地,令人惊奇的是直接分离式 (VIII) 的化合物(游离碱),而不用中间形成式 (IV) 的化合物(三盐酸盐),使产率显著提高,同时工业实施显著地更简单(无需耐酸的设备部件)。

[0087] 然后,可以以新的不含吡啶的方法,用氯甲酸甲酯或二甲基碳酸酯将式 (VIII) 的化合物转化成式 (VI) 的化合物。这些新的方法非常简单,且可以以最小投入在工业中进行。在反应之后,式 (VI) 的产物作为固体悬浮存在,可以通过过滤而无需蒸发进行分离。得到的产率非常高。

[0088] 进一步令人惊奇的是,用于药物使用的式 (I) 的粗产物的纯化特别地通过再溶解在含 DMSO 溶剂混合物中进行,并在此情况下得到作为中间体的新的式 (II) 的化合物,任选地,其以高比例在混合物中。利用该步骤,分离出所有的杂质,一直分离到低的残余量,以便在通过简单的煮沸除去 DMSO 内含物之后,剩余高纯度的式 (I) 的固体。该固体通常是无色至非常浅黄色的,分析纯度 (HPLC) 显著地高于 98 重量%,这对于药物使用非常有利。

[0089] 所述方法在技术上可以可靠地进行,且允许以工业规模生产。其可以灵活地适配现有的设备条件。在一个特别优选的实施方案中,在式 (I) 的粗产物纯化中,在吸滤干燥器中进行式 (II) 的产物或包含高含量的式 (II) 的化合物的混合物的中间分离。随后,在有或者没有中间干燥式 (II) 的产物下,通过向吸滤干燥器中直接加入溶剂进行从在吸滤干燥器中间分离的式 (II) 产物中分离 DMSO。这避免了敞开放置式 (II) 的产物的固体带来的污染风险。

[0090] 试验部分

[0091] 缩写和缩略词:

[0092]

abs.	无水
cat.	催化的
CI	化学电离(在 MS 中)
d	天
DC	薄层色谱
DMF	二甲基甲酰胺
DMSO	二甲亚砷
d. Th	理论值的(产率)
ee	对映体过量
EI	电子-轰击电离(在 MS 中)
ent	对映异构体/对映体纯
eq	当量
ESI	电喷射电离(在 MS 中)
GC-MS	气相色谱质谱联用
Gew.-%	重量百分比
h	小时
HPLC	高压、高效液相色谱
konz.	浓缩
LC-MS	液相色谱质谱联用
min	分钟
MS	质谱
NMR	核磁共振色谱
Ph	苯基
R _f	保留指数(在 DC 中)
R _t	保留时间(在 HPLC 中)
RT	室温
v/v	体积-对-体积比(溶液的)
Wässr.	含水, 水溶液

[0093] 下述实施例阐述本发明,但本发明不限于所述实施例。

[0094] 实施例 1

[0095] 2-[1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]-4,5,6-嘧啶-三胺(VIII)的制备

[0096] 在高压釜中,将 1100g 式 (III) 的化合物悬浮在 5.4l 的 DMF 中。加入 44g 的常规的水-润湿的(约 50%)5% Pd-碳催化剂,并在氮气惰性和压入氢气之后,在 65bar 的氢压和内部温度约 60°C 下,将密封的高压釜氢化约 18h。在冷却至约 25°C 之后,卸压和惰性化,移除高压釜内含物,用 650ml 的 DMF 洗涤。

[0097] 合并以相同方式进行的三个批料,过滤出用过的催化剂,用 1.1l 的 DMF 冲洗,并在减压下浓缩滤液至其质量的约三分之一。相继地,将 8.25l 的甲醇和 8.25l 的水计量加入到约 6.5kg 的所述残余物中,为了让结晶完成,将悬浮液冷却至约 5°C,过滤出固体,并用甲醇/水(1:1 体积)洗涤。在 50°C 在减压下干燥产物。最终重量为 2415g,其相应于理论值的 91.8%。式 (VIII) 的目标产物(游离碱)的含量为 > 98 面积%或 > 97 重量%。大量的杂质为 DMF(约 0.8 重量%)和水(约 0.5 重量%)。

[0098] 实施例 2

[0099] 4,6-二氨基-2-[1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]-5-嘧啶基氨基甲酸甲酯 (VI) 的制备

[0100] 将 3063g 的式 (VIII) 的化合物和 30.7l 的工业级异丙醇预先装入反应容器中。在搅拌下,在 20-25°C 计量加入 1641g 的二碳酸二甲酯,并在该温度下继续搅拌该混合物 22h。将沉淀产物抽吸过滤出,用工业级异丙醇洗涤,并在 50°C 在减压下干燥。得到的最终重量为 3748g,或理论值的 105.9%。式 (I) 的产物特别地包含约 4.7% 的实际上未通过干燥除去的异丙醇(有时存在异丙醇溶剂化物),分析含量为 89.5 重量%(HPLC)。基于该含量,产率为理论值的 94.8%。

[0101] 实施例 3

[0102] 2-[1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]-4,5,6-嘧啶三胺 (VIII) 的制备

[0103] 在高压釜中,预先装入 300g 的式 (III) 的化合物、1600ml 的 DMF 和 60g 的水-润湿的阮内镍,并在惰性化之后,在 60°C 的内部温度和 65bar 的氢压力下氢化约 18h。在冷却和卸压之后,过滤出用过的催化剂,并用 100ml 的 DMF 冲洗。在减压下,将滤液浓缩至 534.5g,并在 35-40°C 下,向残余物中计量加入 750ml 的甲醇,然后在 0-5°C 下冷却之后,计量加入 750ml 的水。将固体过滤出,并在 50°C 在减压下干燥。最终重量为 219.7g 或理论值的 91.8%。

[0104] 实施例 4

[0105] 4,6-二氨基-2-[1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]-5-嘧啶基氨基甲酸甲酯 (VI) 的制备

[0106] 在反应容器中,将 1.50kg 的式 (VIII) 的化合物预先加入 14.25l 的异丙醇中,并在搅拌下将该混合物加热至 35°C。在 30min 内,匀速计量加入 531g 的氯甲酸甲酯,用 750ml 的异丙醇冲洗,并在 35°C 下搅拌该混合物 16h。然后,将混合物加热至 50°C,在 50°C 在搅拌下计量加入 3.85l 甲醇和 606g 的三乙胺,用 450ml 的甲醇冲洗。然后,在 50°C 下搅拌该混合物 1h,冷却至 RT,并在 RT 搅拌 1h。将悬浮固体抽吸过滤出,在每种情况下,都用 3.0l 的异丙醇/甲醇(4:1)洗涤两次,用 3.0l 的异丙醇洗涤一次,并抽吸干燥。将湿产物在真空干燥箱中,在 50°C 干燥 1h,然后在 100°C 干燥 22h。得到的最终重量为 1.793kg,或理论值的 103.3%。式 (VI) 的产物包含 6.45% 的实际上未通过干燥除去的异丙醇(有时存在异

丙醇溶剂化物),分析含量为 87.9 重量% (HPLC)。基于该含量,产率为理论值的 90.8%。

[0107] 对比实施例 5

[0108] 4,6-二氨基-2-[1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]-5-嘧啶基(甲基)氨基甲酸甲酯(I)的制备

[0109] (以根据 W003/095451 的实施例 8 的第二规程的本身已知的方式进行甲基化)

[0110] 在 20-25°C,将 1630g 的式(VI)的化合物悬浮在 16.3l 的 THF 中。将该悬浮液冷却到 -6°C 至 -4°C,计量加入 3480g 的 1M 双(三甲基甲硅烷基)氨基钠溶液。继续搅拌该混合物,计量加入 596g 的碘代甲烷,简短搅拌该混合物,使其慢慢地温热至约 5°C。在该温度搅拌所述混合物,直到反应结束(约 4h)。将反应混合物用 4.1l 的 15% 浓度氯化铵溶液洗涤 4 次。通过蒸发浓缩有机相至残余约 6.4kg,并调节温度至约 25°C。将沉淀的固体过滤出,用总共 3l 的 THF 洗涤,并在 50°C 在减压下干燥。得到了 1112g 式(I)的粗产物。这相当于收率为理论值的 75.2%。

[0111] 实施例 6

[0112] 具有高式(II)产物含量的由 4,6-二氨基-2-[1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]-5-嘧啶基(甲基)氨基甲酸甲酯(I)和{4,6-二氨基-2-[1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基}甲基氨基甲酸甲酯-亚磺酰基二甲烷(II)组成的混合物的制备

[0113] 在 100°C,将 9.0g 以类似于对比实施例 5 的方法制备的式(I)的粗产物溶于 16ml 的 DMSO 中。(在该实验室试验中,略去了澄清过滤,其是为了获得可药用产物品质时所需要的)。然后,将该混合物冷却至 75°C,加入 110ml 的乙酸乙酯,并将该混合物慢慢地冷却至约 25°C。将沉淀的固体过滤出,用总共 28ml 的乙酸乙酯洗涤,并在 50°C 在减压下干燥。最终重量为 9.6g 或理论值的 90.0%。

[0114] 实施例 7

[0115] 纯化的 4,6-二氨基-2-[1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]-5-嘧啶基(甲基)氨基甲酸甲酯(I)的制备

[0116] 将上述实施例 6 中制备的全部量的式(II)的产物在 135ml 的乙酸乙酯中搅拌回流(约 78°C)1h,冷却至约 25°C。将固体抽吸过滤出,用总共 36ml 的乙酸乙酯洗涤,并在减压下干燥。最终重量为 7.6g 或理论值的 93.8%。产物含量显著地高于 98 重量% (HPLC)。作为溶剂,乙酸乙酯的含量为约 0.2%。DMSO 含量低于 0.1%。

[0117] 实施例 8

[0118] 通过包含高含量呈湿产物的{4,6-二氨基-2-[1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基}甲基氨基甲酸甲酯-亚磺酰基二甲烷(II)的混合物的中间分离制备纯化的 4,6-二氨基-2-[1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]-5-嘧啶基(甲基)氨基甲酸甲酯(I)

[0119] 在约 96°C 下,将 193.5g 以类似于对比实施例 5 的方式制备的式(I)的粗产物溶于 344ml 的 DMSO 和 172ml 的乙酸乙酯中。然后,加入 19.4g 的活性碳和 172ml 的乙酸乙酯,并在加热下搅拌。然后,在加热下过滤出活性碳,用 172ml 的乙酸乙酯后冲洗。将滤液温度调节至 78°C,慢慢地加入 1850ml 的乙酸乙酯。经约 2-3h,将该混合物冷却至约 25°C,过滤出固体,并用总共 772ml 的乙酸乙酯洗涤。将以高含量存在于混合物中的式(II)的化合物的

湿产物悬浮在 2900ml 的乙酸乙酯中,加热回流 1h,冷却至约 25℃。将固体用抽吸过滤出,用总共 774ml 的乙酸乙酯洗涤,并在 50℃在减压下干燥。得到的最终重量为 155.1g 或原料的 80.2%。产物含量显著地高于 98 重量% (HPLC)。作为溶剂,实际上仅仅存在少量乙酸乙酯和 DMSO。

[0120] 实施例 9

[0121] {4,6-二氨基-2-[1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基}甲基氨基甲酸甲酯-亚磺酰基二甲烷 (II) 的制备和分析表征

[0122] 在约 94℃下,将 14.8g 以类似于对比实施例 5 的方式制备的式 (I) 的粗产物溶于 28.9g 的 DMSO 和 11.85g 的乙酸乙酯中。然后,加入 1.5g 的活性炭 Norit A-Supra 和额外的 11.85g 的乙酸乙酯,并将该混合物在回流 (88-90℃) 下继续搅拌 1h,接着,通过过滤热混合物以除去活性炭。将其中一些已经沉淀的固体再加热至约 78℃再溶解,然后,将溶液慢慢地冷却。在 RT 下,将沉淀的固体用抽吸过滤出,用每次 50ml 的乙酸乙酯洗涤三次,并在 30℃在干燥箱中干燥 18 小时。得到了 9.2g 或理论值的 52.5% 的式 (II) 化合物的稍浅黄色晶体粉末。

[0123] HPLC :99.90 面积% (不考虑 DMSO)

[0124] DMSO(GC) :14.7 重量%

[0125] ¹H-NMR (在 DMF-d₇ 中 400MHz) :

[0126] d = 2.59 (s, 约 6H, 在 DMSO 中的 2CH₃), 3.13 (s, 3H, N-CH₃), 3.58+3.67 (两个 s, 3H, O-CH₃ 的位阻旋转), 5.91 (s, 2H, -CH₂-), 6.53 (s, 4H, 2-NH₂), 7.05-7.40 (m, 5H, 邻-氟苄基取代基的 4 个芳香族 H 和吡啶环的在吡啶氮间位的 1H), 8.60 (dd, 1H, 在吡啶环的吡啶氮邻位上), 9.12 (dd, 1H, 在吡啶环的吡啶氮对位上)。

[0127] 元素分析:

[0128] 实测值 C :52.2% 计算值 C :52.79%

[0129] H :4.9% H :5.03%

[0130] N :22.7% N :22.39%。