

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication : **MA 33764 B1** (51) Cl. internationale : **C07D 471/04**

(43) Date de publication :
01.11.2012

(21) N° Dépôt :
34893

(22) Date de Dépôt :
25.05.2012

(30) Données de Priorité :
27.11.2009 EP 09177369.7

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :
PCT/EP2010/067884 22.11.2010

(71) Demandeur(s) :
**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH, ALFRED-NOBEL-STR 10 40789
MONHEIM (DE)**

(72) Inventeur(s) :
MAIS, Franz-Josef ; REHSE, Joachim ; JOENTGEN, Winfried ; SIEGEL, Konrad

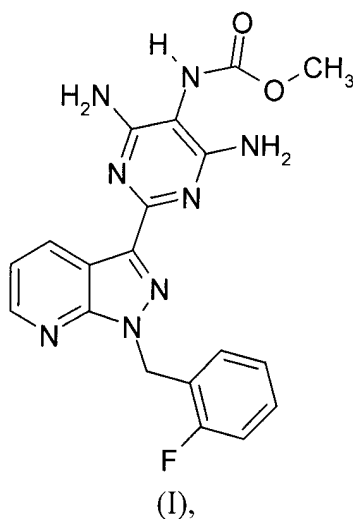
(74) Mandataire :
CABINET GHARS

(54) Titre : **PROCÉDÉ DE FABRICATION DU {4,6-DIAMINO-2-[1-(2-FLUOROBENZYL)-1H-PYRAZOLO[3,4-B]PYRIDIN-3-YL]PYRIMIDIN-5-YL}CARBAMATE DE MÉTHYLE ET DE PURIFICATION DE CELUI-CI EN VUE DE SON UTILISATION COMME PRINCIPE ACTIF PHARMACEUTIQUE**

(57) Abrégé :)LA PRÉSENTE INVENTION CONCERNE UN PROCÉDÉ DE FABRICATION DU {4,6-DIAMINO-2-[1-(2-FLUOROBENZYL)-1H-PYRAZOLO[3,4-B]PYRIDIN-3-YL]PYRIMIDIN-5-YL}CARBAMATE DE MÉTHYLE, À SAVOIR DU COMPOSÉ DE FORMULE (I), AINSI QU'UN PROCÉDÉ DE PURIFICATION DU PRODUIT BRUT DE FORMULE (I) POUR L'UTILISATION COMME PRINCIPE PHARMACEUTIQUEMENT ACTIF, À L'OCCASION DE QUOI POUR LA PURIFICATION DU {4,6-DIAMINO-2-[1-(2-FLUOROBENZYL)-1H-PYRAZOLO[3,4-B]PYRIDIN-3-YL]PYRIMIDIN-5-YL}CARBAMATE DE MÉTHYLE-SULFINYLDIMÉTHANE (1 :2) DE FORMULE (II) EST ISOLÉ COMME STADE INTERMÉDIAIRE OU EST PRODUIT, LE CAS ÉCHÉANT PRÉSENT DANS UN MÉLANGE, COMME STADE INTERMÉDIAIRE DANS CE PROCÉDÉ DE PURIFICATION.

طريقة لإنتاج ميثيل {4،6- داي أمينو-2-1-2- (2- فلوروبنزيل)-1H- بيرازولو [3،4،3]-B
بيريدينو-3-يل} بيريميدينو-5-يل} كربامات وتنقيته للاستخدام كمادة دوائية من ذلك
الملخص

يتعلق الاختراع الحالي بعمليات (processes) لتحضير methyl {4,6-diamino-2-[1-(2- fluoro benzyl)-1H-pyrazolo [3,4-b] pyridin-3-yl] pyrimidin-5-yl} carbamate، أي،
المركب من الصيغة (I):



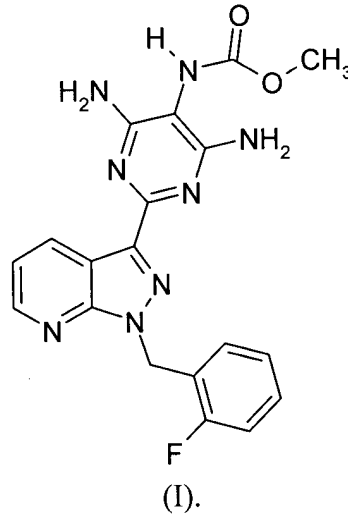
5 ويعملية لتنقية المنتج الخام من الصيغة (I) للاستخدام كمركب نشط دوائيا
(pharmaceutically active compound)، حيث، للتنقية، يعزل methyl {4,6-diamino-2-[1-(2- fluoro benzyl)-1H-pyrazolo [3,4-b] pyridin-3-yl] pyrimidin-5-yl} carbamate
من الصيغة (II) 2:1 sulphinyldimethane أو ينتج كمركب وسطي في
عملية التنقية هذه، من المناسب وجوده في الخليط.

01 NOV 2012

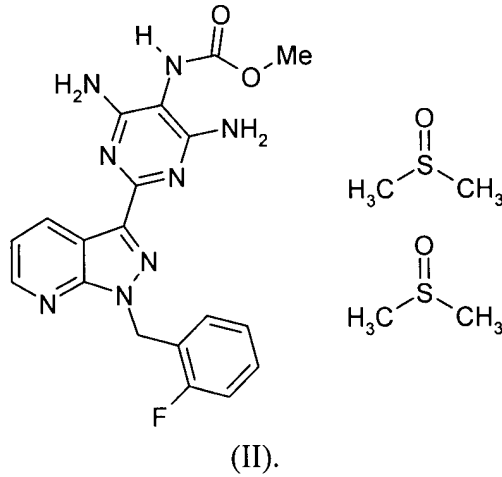
1

بسم الله الرحمن الرحيم

طريقة لإنتاج ميثيل {4،6- داي أمينو-2- [1-(2- فلوروبنزيل)-1H-بيرازولو [3،4-ب] بيريميدينو-5-يل] بيريميدينو-3-يل} بيريميدينو-5-يل} كربامات
 يتعلق الاختراع الحالي بعملية (processes) لتحضير methyl {4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo [3,4-b] pyridin-3-yl] pyrimidin-5-yl} carbamate
 المركب من الصيغة (I):



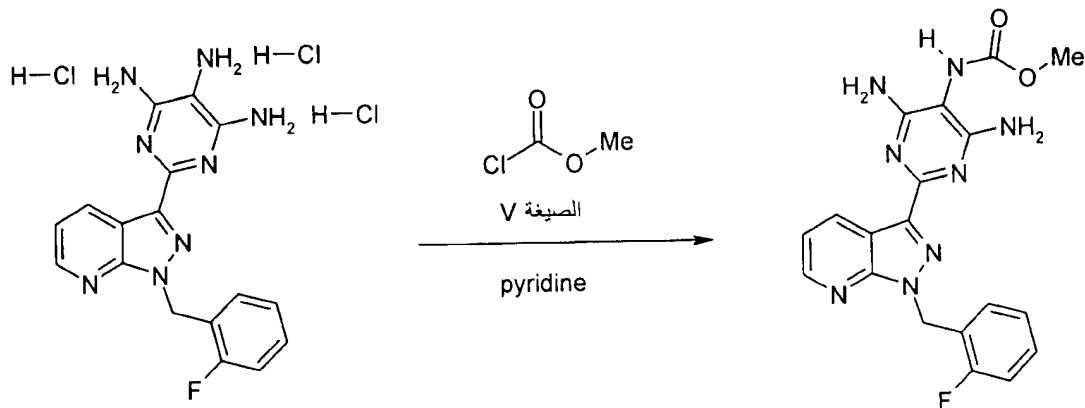
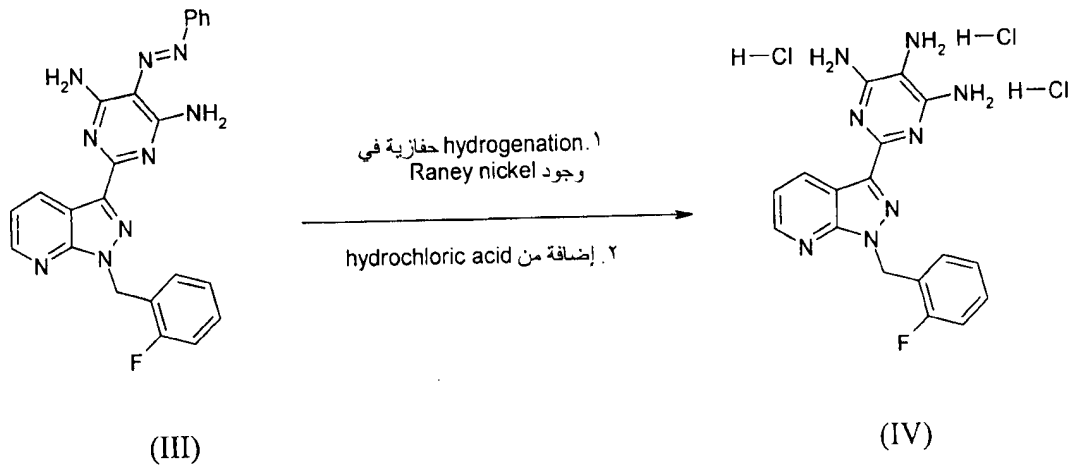
علاوة على ذلك يتعلق الاختراع بعملية لتنقية المنتج الخام من الصيغة (I) للاستخدام
 كمركب نشط دوائيا، حيث، للتنقية، يعزل methyl {4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-
 1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl} carbamate sulphinyldimethane
 (2:1)، أي مركب من الصيغة (II) كمركب وسطي أو ينتج كمركب وسطي في عملية التنقية
 هذه، من المناسب وجوده في الخليط.



10

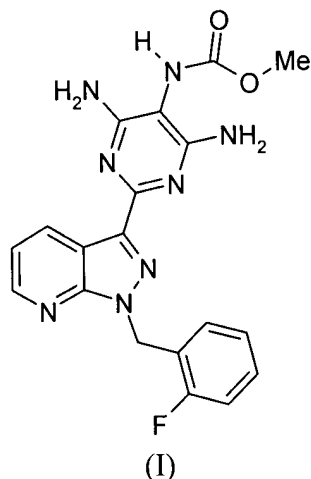
يعمل المركب من الصيغة (I) كمحث من أجل guanylate cyclase قابل للذوبان ويمكن استخدامه كعامل للوقاية من و/أو معالجة اضطرابات وعائية قلبية مثلا، لمعالجة ارتفاع ضغط الدم وهبوط القلب، ذبحة صدرية مزمنة ومتدهورة، اضطرابات طرفية ووعائية قلبية، اضطراب النبض القلبي، لمعالجة اضطرابات تجلطية انسدادية ونقص الإمداد الدموي مثل احتشاء عضلة القلب، سكتة دماغية، نوبات مؤقتة ونقص الإمداد الدموي، اضطرابات تدفق الدم بالأطراف، منع عودة الضيق مثلا علاجات متابعة لتذويب الجلطة، تقويم الأوعية عبر الجلد (PTA)، تقويم الأوعية التاجية عبر الجلد (PTCA)، توصيلية جانبية ولعلاج تصلب الشرايين، اضطرابات وأمراض ربوية بالجهاز البولي التناسلي مثل، تضخم وتمدد البروستاتا، خلل وظيفي انتصابي، خلل الوظيفة الجنسية عند الأنثى، هشاشة عظام، مياه زرقاء بالعين، ارتفاع ضغط الدم الرئوي، شلل جزئي بالمعدة وسلس البول. 5 10

إن تحضير المركب من الصيغة (I) وتنقيته معروفان من ناحية المبدأ. تصف WO 03/095451 تحضير المركب من الصيغة (I) بالطريقة أدناه.



طبقا لذلك، يكون الغرض هو توفير عملية بسيطة تكون آمنة ويمكن إجراؤها أيضا في نطاق صناعي وفي نفس الوقت توفر مركب نشط بنقاء عال للغاية بخاصية مقبولة دوائيا.

اكتشفنا الآن عملية لتحضير methyl {4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo [3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl} carbamate (I) من الصيغة (I):



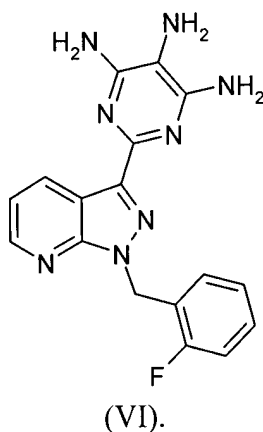
5

وتتقيته للاستخدام كمركب نشط دوائيا.

تختلف هذه العملية الجديدة عن العمليات المعروفة حتى الآن في النقاط التالية:

- بعد إجراء hydrogenation حفازية لمركب من الصيغة (III)، يعزل مركب trisamino كقاعدة حرة من الصيغة (VI)، أي القاعدة الحرة من المركب من الصيغة (IV) بدون تكوين مركب وسطي من الأملاح

10

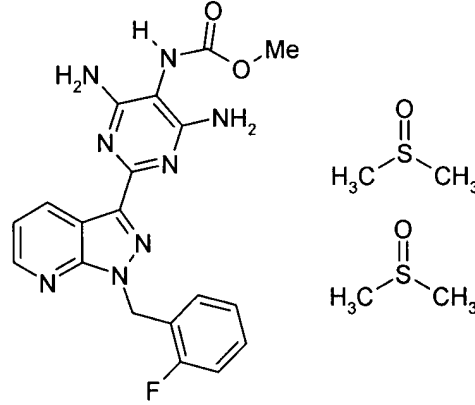


- يجرى تحضير المركب من الصيغة (I) باستخدام methyl chloroformate أو dimethyl dicarbonate كعامل كاشف في عملية خالية من pyridine.

- تجرى التنقية للمنتج الخام من الصيغة (I) للاستخدام كمركب نشط دوائيا خلال المركب methyl {4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl} carbamate

15

صيغة (II) كمركب وسطي معزول أو ناتج في الخليط



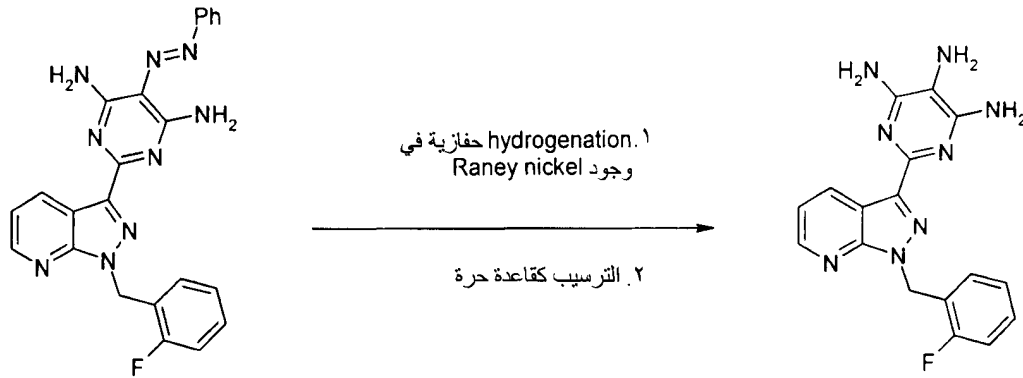
(II).

بسبب هذه الاختلافات، يمكن التغلب على عيوب العمليات المعروفة حتى الآن وللحصول على مركب نشط بإنتاجية عالية ونقاء عال وخاصة مقبولة دوائيا. 5

توصف بالتفصيل عملية طبقا للاختراع لتحضير مركب من الصيغة (I) والتنقية خلال المركب الوسطي من الصيغة (II) أدناه.

hydrogenation حفازية لمركب من الصيغة (III)

تبدأ العملية طبقا للاختراع مع hydrogenation حفازية من المركب من الصيغة (III).



(III)

(VI) ((IV) من الصيغة)

قد يجري ذلك في وجود Raney nickel أو حفازات Pt/carbon أو Pd/carbon المألوفة صناعيا. يفضل Pt/carbon أو Pd/carbon. يعمل (DMF) N,N-dimethylformamide، (DMA) N,N-dimethylacetamide أو (NMP) N-methyl-2-pyrrolidone، يفضل DMF كمذيب.

تكون شروط إجراء hydrogenation هي درجة حرارة 40-80° مئوية، يفضل 50-70° مئوية، ضغط: 2-90 بار، يفضل 5-70 بار، من hydrogen، زمن hydrogenation: 1-72 ساعة، يفضل 3-36 ساعة.

بعد إزالة الحفاز بالترشيح، يترسب المنتج مع C₁-C₄-alcohol، يفضل methanol أو ethanol، و/أو ماء. يفضل خليط من methanol أو ethanol وماء. 5

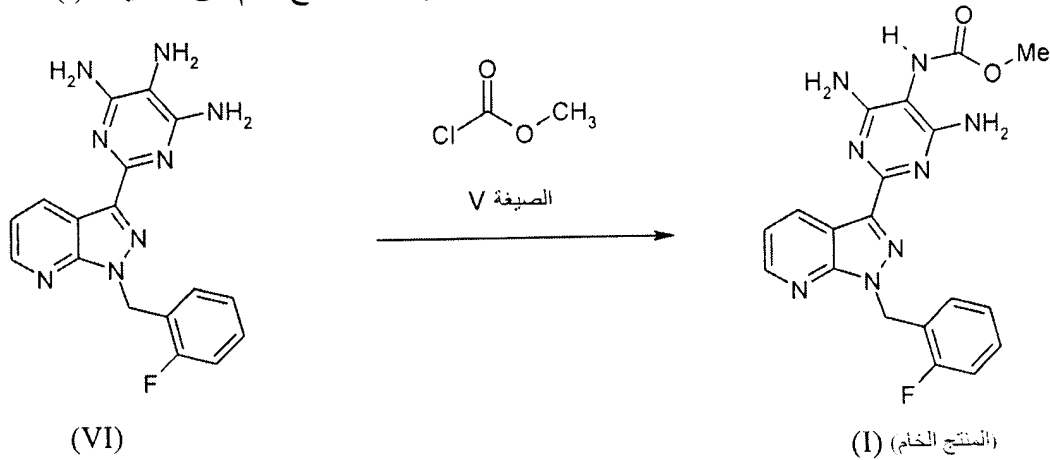
في سياق الاختراع، يكون C₁-C₄-alcohol هو alcohol ذو سلسلة مستقيمة أو متفرعة لها 1 إلى 4 ذرات carbon. يمكن ذكر التالي على سبيل المثال والتفضيل: ethanol، methanol، n-propanol، isopropanol، n-butanol و tert-butanol. يطبق هذا التعريف أيضا على C₁-C₄-alcohols المستخدم هنا أدناه.

يمكن أيضا إزالة بعض المذيبات المستخدمة لإجراء hydrogenation قبل الترسيب؛ تكون إزالة تقطير جزئي بنسبة صفر-80٪، يفضل 40-70٪، من المذيب الموجود قبل إضافة مذيب أو مذيبات الترسيب طبقا للاختراع. يفضل طبقا للاختراع تقطير بعض المذيبات قبل إضافة مذيبات الترسيب. 10

يجفف المنتج الرطب الناتج بهذه الطريقة بطريقة مألوفة تحت ضغط منخفض: يعطي ذلك منتج من الصيغة (VI) (مقابل للقاعدة الحرة من الصيغة (IV)). 15

تفاعل مركب من الصيغة (VI) مع methyl chloroformate (V)

بعدئذ يتفاعل المنتج من الصيغة (VI)، على سبيل المثال، مع methyl chloroformate من الصيغة (V) في عملية جديدة خالية من pyridine لإعطاء منتج خام من الصيغة (I).

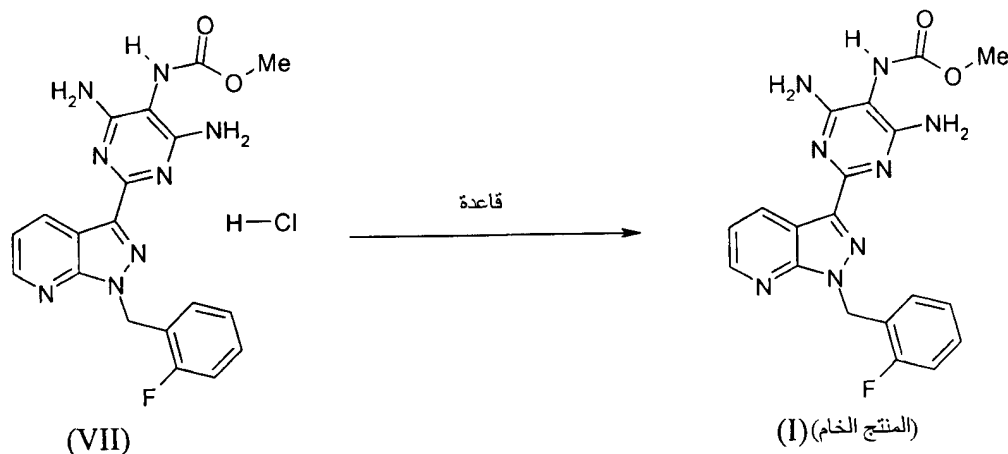


تكون المذيبات المستخدمة للتفاعل هي C₁-C₄-alcohols، يفضل ethanol، methanol، isopropanol، يفضل تحديدا isopropanol. 20

تتراوح كمية methyl chloroformate من 1 إلى 3 مكافئات، يفضل من 1 إلى 2 مكافئ، اعتمادا على مركب الصيغة (VI) المستخدم.

تكون درجات حرارة التفاعل الممكنة هي صفر-75° مئوية، يفضل 15-50° مئوية.

أثناء التفاعل، يتكون hydrogen chloride الذي يشكل مركب الصيغة (VII)، أي hydrochloride من المنتج من الصيغة (I)، في خليط التفاعل. يمكن إما عزل hydrochloride من الصيغة (VII) كمنتج يحتوي على HCl وينشق بإضافة قاعدة للمنتج الخام من الصيغة (I)، أو ينشق بإضافة قاعدة أيضا قبل العزل، بذلك يعزل المنتج الخام من الصيغة (I) مباشرة.



10 طبقا للاختراع، يفضل أن ينشق المنتج من الصيغة (VII) بإضافة قاعدة قبل العزل وعزل المنتج الخام من الصيغة (I) مباشرة.

طبقا للاختراع، تكون القواعد المناسبة هي كل القواعد التي لها pKB أعلى منها للمركب من الصيغة (I). تكون الأمثلة التي يمكن ذكرها هي: carbonates، hydroxides، phosphates من فلزات قلوية وفلزات أرضية قلوية، قواعد عضوية تحتوي على nitrogen مثل 15 trialkylamines، guanidines أو amidines. تكون الأمثلة التي يمكن ذكرها هي: potassium hydroxide، sodium hydroxide، lithium hydroxide، magnesium hydroxide، caesium hydroxide، rubidium hydroxide، lithium carbonate، barium hydroxide، strontium hydroxide، calcium hydroxide، caesium carbonate، rubidium carbonate، potassium carbonate، sodium carbonate، barium carbonate و strontium carbonate، calcium carbonate، magnesium carbonate 20 C₁-C₂₀-alkyl لها شقوق trialkylamines، potassium phosphate و sodium phosphate

مستقيمة السلسلة، دائرية أو متفرعة، و guanidines أو amidines لها سلسلة دائرية أو مفتوحة. يفضل طبقا للاختراع triethylamine، tripropylamine، diisopropylethylamine، cyclohexyl، cyclohexyldimethylamine، dicyclohexylethylamine، tributylamine، trihexadecyl، tridodecylamine، tridecylamine، triisooctylamine، diethylamine، tetramethylguanidine، DBN، DBU، N-methylmorpholine، amine تحديدًا 5. يفضل تحديدًا، إلخ. يفضل تحديدًا، DBU، diisopropylethylamine، N-methylmorpholine، tributylamine، triethylamine، DBN.

تكون المذيبات المستخدمة للانشقاق هي C₁-C₄-alcohols، يفضل ethanol، methanol، isopropanol، يفضل تحديدًا isopropanol. يفضل أيضا تحديدًا استخدام خلطات من المذيبات المذكورة أعلاه، مثل isopropanol و methanol. 10

تتراوح كمية القاعدة من 1 إلى 2 مكافئ، يفضل من 1 إلى 1.5 مكافئ، اعتمادا على methyl chloroformate من الصيغة (V) المستخدمة.

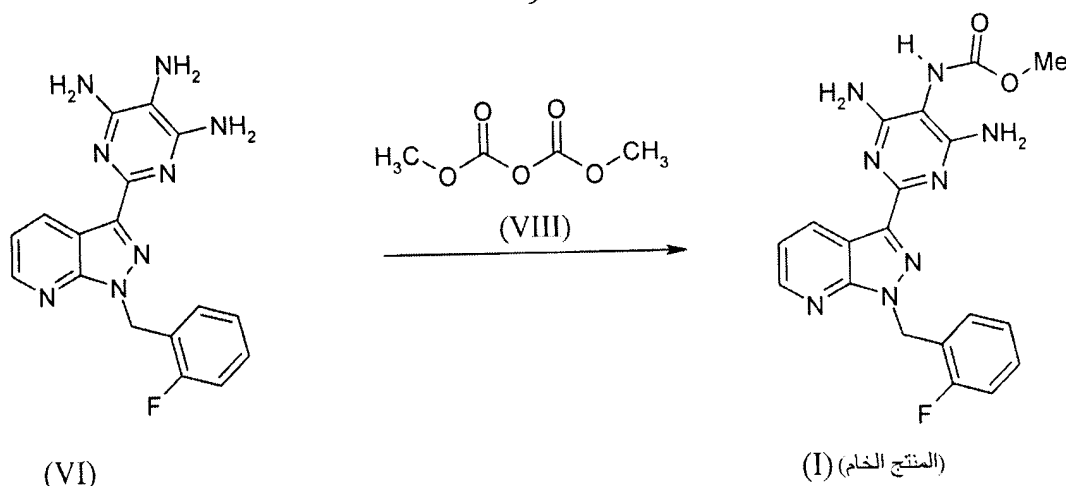
تتراوح درجات حرارة التفاعل الممكنة للتفاعل مع القاعدة من صفر -100° مئوية، يفضل من 15-70° مئوية.

يوجد المنتج الخام من الصيغة (I) في المعلق ويعزل بالترشيح. يغسل مع C₁-C₄-alcohol ويجفف تحت ضغط مخفض بطريقة مألوفة. 15

من الممكن تجفيف hydrochloride من الصيغة (VII) بعزل المركب الوسيط بعدئذ يجرى التفاعل مع القاعدة لإعطاء المنتج الخام من الصيغة (I). مع ذلك، يفضل طبقا للاختراع عدم تجفيف المنتج من الصيغة (VII) لكن إجراء التفاعل مع القاعدة مباشرة لإعطاء المنتج الخام من الصيغة (I). 20

تفاعل المركب من الصيغة (VI) مع dimethyl dicarbonate (VIII)

في عملية إضافية طبقا للاختراع، يتفاعل المنتج من الصيغة (VI) مع dimethyl dicarbonate من الصيغة (VIII) لإعطاء المنتج الخام من الصيغة (I). لا يتطلب هذا التفاعل أي قاعدة مثل، pyridine.



تكون المذيبات المستخدمة لهذا التفاعل هي C₁-C₄-alcohols، يفضل ethanol، methanol، isopropanol، يفضل تحديدا isopropanol.

لا يمكن إجراء هذا التفاعل مع المنتج من الصيغة (IV)، أي مع trihydrochloride، بدون وجود قاعدة مثل، pyridine.

تتراوح كمية dimethyl dicarbonate من 1 إلى 3 مكافئ، يفضل من 1 إلى 2 مكافئ، اعتمادا على المركب من الصيغة (VI) المستخدم.

تتراوح درجات حرارة التفاعل الممكنة من صفر -65° مئوية، يفضل 15-40° مئوية. يترسب المنتج الخام من الصيغة (I) ويعزل بالترشيح. يغسل مع C₁-C₄-alcohol ويجفف تحت ضغط مخفض بطريقة مألوفة.

في التفاعل مع dimethyl dicarbonate، نحصل على المنتج الخام من الصيغة (I) مباشرة. لا يتطلب إضافة أخرى لقاعدة من ذلك.

كلا العمليتين، أي تفاعل المركب من الصيغة (VI) مع methyl chloroformate وانسحاق تالي لـ hydrochloride من الصيغة (VII) مع قاعدة أو تفاعل المركب من الصيغة (VI) مع dimethyl dicarbonate ينتج جودة يمكن مقارنتها مع المنتج الخام من الصيغة (I)، بذلك يمكن استخدام المنتج الخام من الصيغة (I) من العمليتين بنفس الطريقة للاستخدام كمركب نشط دوائيا.

تفضل العمليتان طبقا للاختراع.

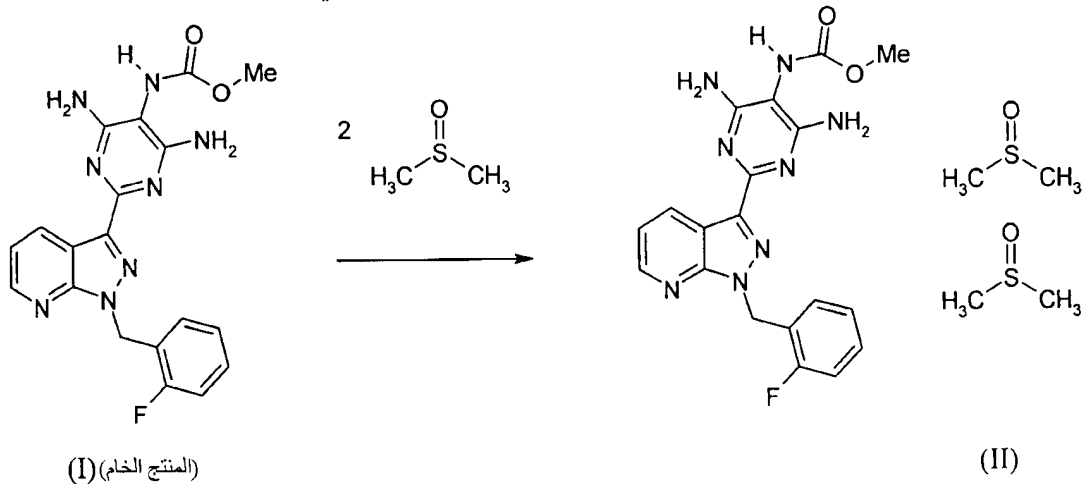
إن المركب من الصيغة (I) يشكل مواد منحلة أو أشكال صلبة تحتوي على مذيب، على سبيل المثال، أشكال صلبة تحتوي على ethanol، methanol، أو isopropanol. يمكن من ذلك، عند انسحاق hydrochloride من الصيغة (VII) إلى المنتج الخام من الصيغة (I) أو عند

تخليق المنتج الخام من الصيغة (I) مباشرة مع dimethyl dicarbonate، أن نحصل على مادة منحلّة من C₁-C₄-alcohol المستخدم كمذيب. قد تكون المادة المنحلّة ثابتة، أثناء تجفيف المنتج الخام من الصيغة (I)، لا تتحلل بالكامل، ويمكن بوضوح ملاحظة متخلفات المذيب، أي، على سبيل المثال، من C₁-C₄-alcohol المذكور، التي تبقى في المنتج الخام. على صعيد آخر، لا يجب تجفيف المنتج الخام من الصيغة (I) عند درجات حرارة ساخنة جدا، حيث ينحل مع تكوين منتجات ثانوية عند درجات حرارة عالية للغاية.

طبقا لذلك، طبقا للاختراع يفضل تجفيف المنتج الخام من الصيغة (I) من انشقاق hydrochloride من الصيغة (VII) مع قاعدة أو من التخليق المباشر مع dimethyl dicarbonate عند درجة حرارة منتج لا تزيد عن 110° مئوية، يفضل تحديدا عند درجة حرارة منتج لا تزيد عن 100° مئوية. هنا، يفضل تحديدا لأي متخلفات من C₁-C₄-alcohol الموجودة كمادة منحلّة أن تبقى في المنتج الخام من الصيغة (I) وتستخدم المنتج الخام من الصيغة (I) في هذا الشكل لتحضير المركب الوسيط من الصيغة (II). طبقا للاختراع، يفضل تحديدا أكثر، أن يحتوي المنتج الخام من الصيغة (I) على isopropanol كمذيب متخلف في المدى من صفر إلى 13%.

15 تنقية المنتج الخام من مركب الصيغة (I)

بعدئذ ينقى المنتج الخام من الصيغة (I) الناتج بهذه الطريقة للاستخدام كمركب نشط دوائيا. في هذه التنقية، ينتج مركب من الصيغة (II) كمركب وسطي.



لهذا الغرض، يذاب المنتج الخام من الصيغة (I) في DMSO، عند الملاءمة في وجود مذيب بسيط مقبول دوائيا من الفئة ketones، ethers، esters أو alcohols. تكون الأمثلة على هذه المذيبات التي يمكن ذكرها هي: 1-butanol، isopropanol، ethanol، methanol.

،butyl acetate ،propyl acetate أو isopropyl acetate ،ethyl acetate ،2-butanol ،methyl ethyl ketone ،acetone ،diisopropyl ether ،tert-butyl methyl ether ،ethyl acetate ،isopropanol ،ethanol ،إلخ. يفضل methyl isobutyl ketone ،methyl isobutyl ketone ،methyl ethyl ketone ،butyl acetate ،isopropyl acetate ،ethyl acetate . يفضل تحديدا 5

من الممكن أيضا استخدام خلطات من هذه المذيبات.

يضاف DMSO بكمية من 250 إلى 750٪ بالوزن، يفضل من 350 إلى 600٪ بالوزن، اعتمادا على كمية المنتج الخام من الصيغة (I).

عند الملاءمة، يمكن إضافة carbon نشط لهذا الخليط بكمية من 0.25 إلى 25٪ بالوزن، يفضل من 0.5 إلى 10٪ بالوزن، اعتمادا على كمية المنتج الخام من الصيغة (I). 10 لتشكيل محلول، يسخن الخليط إلى 40-120° مئوية، يفضل 50-100° مئوية. لتشكيل منتج مقبول دوائيا، يتم ترشيح المحلول. يجرى الترشيح على حدة إما بإضافة carbon نشط أو بدونه.

تتراوح كمية المذيب المقبول دوائيا المضافة قبل الترشيح من 50 إلى 200٪ بالوزن، يفضل من 75 إلى 150٪ بالوزن، اعتمادا على DMSO. 15

يجرى الترشيح ساخنا، تكون درجات الحرارة 40-120° مئوية، يفضل 50-100° مئوية. بعد الترشيح، يضاف مذيب مقبول دوائيا، يفضل نفس المذيب المذكور أعلاه، إلى مادة الترشيح الساخنة.

تتراوح الكمية الإجمالية للمذيب المضاف قبل وبعد الترشيح من 125 إلى 300٪ بالوزن، يفضل 150-250٪ بالوزن، اعتمادا على DMSO. 20

تكون درجة حرارة الإضافة هي 30-100° مئوية، يفضل 35-70° مئوية. قبل عزل المادة الصلبة المنقاة من الصيغة (II)، لاكتمال الترسيب، يبرد الخليط إلى درجة حرارة في المدى من صفر -30° مئوية، يفضل إلى درجة الحرارة المحيطة من، مثلا، -20-25° مئوية.

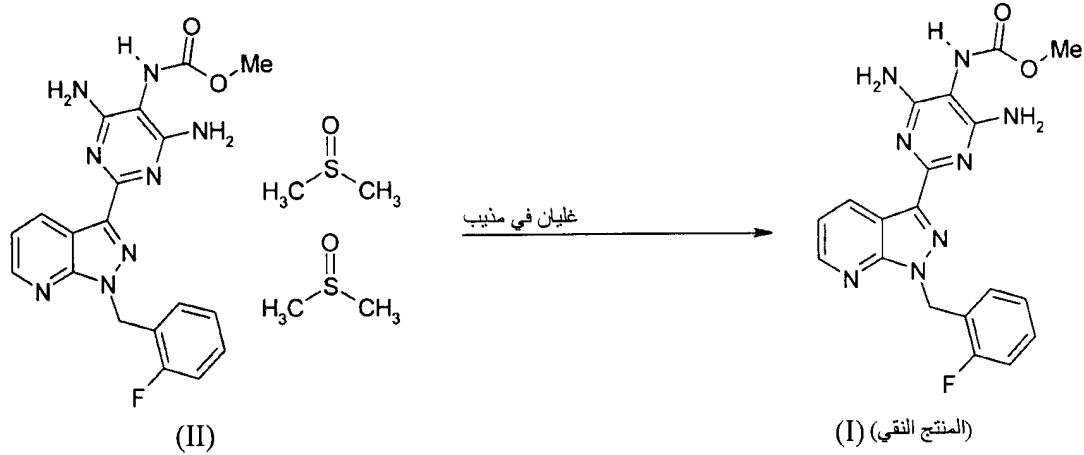
يجرى العزل باستخدام أدوات عزل مألوفة مثل مرشح صدف رقيقة أو الطرد المركزي. لإزالة السائل الأصلي، يغسل المنتج، أثناء العزل، مع مذيب مقبول دوائيا، يفضل نفس المذيب

أعلاه. يمكن الآن تجفيف منتج الصيغة (II) الناتج بهذه الطريقة أو، بطريقة مألوفة، يستخدم في شكل رطب مشتمل على متخلفات مذيب في خطوة غليان.

بعد إعادة ذوبان DMSO، يزال المنتج المشتمل، حتى بعد الغسل، على كميات كبيرة من DMSO. اعتمادا على كيفية غسل المنتج جيدا، يتراوح عادة محتوى DMSO من 26 إلى 35% بالوزن. في المنتجات التي تغسل جيدا جدا، يكون محتوى DMSO هو 27-31% بالوزن. يكون الباقي حتى 100% شامل فعليا المنتج من الصيغة (I). طبقا لذلك، تكون تركيبة المادة الصلبة الناتجة من إعادة ذوبان DMSO مقابلة لمادة ثنائية منحلّة DMSO من مركب الصيغة (I)، أي بناء الصيغة (II).

طبقا للاختراع، عند تنقية المركب من الصيغة (I)، يفضل تحديدا عزل منتج يحتوي على DMSO له تركيبة المركب من الصيغة (II) كمنتج رطب أو في شكل مجفف بالشفط. يكون المركب من الصيغة (II) جديدا. يمكن تحضيره في شكل نقي حسب الوصف في أمثلة التشغيل أدناه ويتميز تحليليا.

لأجل الاستخدام الدوائي، يجب إزالة DMSO من منتج يحتوي على DMSO من الصيغة (II).



لهذا الغرض، يذاب منتج من الصيغة (II) في مذيب مقبول دوائيا من الفئة هي: methanol، ethanol، isopropanol، 1-butanol، 2-butanol، ethyl acetate، methyl isobutyl ketone، methyl ethyl ketone، acetone، diisopropyl ether، إلخ. يفضل ethanol، isopropanol، ethyl acetate، isopropyl acetate، butyl acetate، tert-butyl methyl ether، propyl acetate، isopropyl acetate أو alcohols. تكون الأمثلة على هذه المذيبات التي يمكن ذكرها

methylethyl ketone، methyl isobutyl ketone. يمكن أيضا استخدام خلطات من هذه المذيبات. يفضل تحديدا ethyl acetate أو خليط من ethyl acetate مع ethanol.

يحدث الغليان عند إعادة تكثيف بخار المذيب المذكور أو، عند الملاءمة، عند ضغط عال قليلا. تتراوح درجة الحرارة من 50-150°مئوية، يفضل 70-120°مئوية.

5 توفر العملية طبقا للاختراع مزايا محددة مقارنة بالفن السابق. يكون من المدهش تحديدا أن تكوين المركب من الصيغة (VI) (قاعدة حرة) بدلا من المركب من الصيغة (IV) (trihydrochloride) يسمح بزيادة الإنتاجية بشكل ملحوظ، مع تطبيق صناعي أكثر بساطة مستمر بشكل ملحوظ (لا توجد في الوحدة أجزاء مقاومة للحمض).

10 بعدئذ يمكن تحويل المركب من الصيغة (VI) في عمليتين جديدتين خاليتين من pyridine مع methyl chloroformate أو dimethyl carbonate إلى المركب من الصيغة (I). تكون تلك العمليات الجديدة بسيطة جدا ويمكن إجراؤها بتكلفة قليلة في الصناعة. أثناء التفاعل، لا يتطلب مذيب pyridine وتكون الإنتاجيات عالية جدا. يعلق المنتج المتشكل في هذه الحالة الموجودة كمادة صلبة ويمكن عزله بدون خطوات تبخير بترشيح خفيف.

15 علاوة على ذلك من المدهش أن التنقية للاستخدام الدوائي تحدث تحديدا بإذابة ثانية في مذيب يحتوي على DMSO ونحصل على مركب جديد من الصيغة (II) كمنتج منقى. بهذه الخطوة، تزال كل الشوائب، ماعدا كميات متخلفة صغيرة، بذلك، بعد إزالة DMSO بغليان بسيط، تبقى مادة صلبة عالية النقاء. تكون هذه المادة الصلبة عديمة اللون عموما مائلة للون أصفر طفيف جدا ويكون النقاء التحليلي (HPLC) الملاحظ أعلاه 99% بالوزن، الذي يكون مميز جدا للاستخدام الدوائي.

20 تجرى العملية بشكل آمن تقنيا وتسمح بالإنتاج على نطاق صناعي. يمكن التكيف بشكل مرن مع الجهاز الموجود في الوحدة. في تجسيد مفضل تحديدا، يجرى عزل المنتج في مجفف مرشح صدفة رقيقة، حيث يتم تجنب معالجة المادة الصلبة التي يصاحبها خطورة التلوث.

25 في تجسيد مفضل تحديدا إضافيا، في تنقية المنتج الخام من الصيغة (I)، يجرى عزل المركب الوسيط من المنتج من الصيغة (II) في مجفف مرشح صدفة رقيقة. تجرى إزالة تالية لـ DMSO من المنتج من الصيغة (II) المعزول كمركب وسطي في مجفف ومرشح صدفة رقيقة بإضافة مباشرة للمذيب إلى المجفف والمرشح مع أو بدون تجفيف المنتج (II). يعمل ذلك على تجنب معالجة مفتوحة للمادة الصلبة من المنتج (II) التي يصاحبها خطورة التلوث.

الجزء التجريبي

الاختصارات والمقاطع الأولية:

مطلق	abs.
حفازي	cat.
ionization كيميائي (في MS)	CI
يوم (أيام)	d
تحليل كروماتوجرافي طبقة رقيقة	TLC
dimethylformamide	DMF
dimethyl sulphoxide	DMSO
enantiomeric زائدة	ee
ionization بتأثير إلكترون (في MS)	EI
enantiomerically/enantiomer نقي	ent
مكافئ (مكافئات)	eq
ionization رش كهربي (في MS)	ESI
طيف كتلة مقترن بواسطة تحليل كروماتوجرافي غاز	GC-MS
النسبة المئوية بالوزن	% بالوزن
ساعة (ساعات)	h
تحليل كروماتوجرافي سائل عالي الأداء، عالي ضغط	HPLC
مركز	conc.
طيف كتلة مقترن بواسطة تحليل كروماتوجرافي سائل	LC-MS
دقيقة (دقائق)	min
طيف الكتلة	MS
رنين مغناطيسي نووي طيفي	NMR
phenyl	Ph
دالة الاستبقاء (في TLC)	R _f
زمن الاستبقاء (في HPLC)	R _t
درجة حرارة الغرفة	RT

v/v نسبة الحجم - إلى - الحجم (من المحلول)

aq. مائي، محلول مائي

إن الأمثلة أدناه توضح الاختراع، لكن لا يتقيد الاختراع بهذه الأمثلة.

مثال 1

تحضير

2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4,5,6-pyrimidinetriamine

(VI)

5

في أوتوكلاف ضغط، يعلق 1100 جم من مركب الصيغة (III) في 5.4 لتر DMF. يضاف 44 جم من حفاز 5% Pd/carbon مرطب بماء تقليدي (حوالي 50%)، ويحكم غلق الأوتوكلاف، بعد الإخماد مع nitrogen وتطبيق hydrogen، تتم hydrogenation عند ضغط hydrogen 65 بار ودرجة حرارة داخلية حوالي 60° مئوية لمدة حوالي 18 ساعة. بعد التبريد إلى حوالي 25° مئوية، التنفيث والإخماد، يزال محتوى الأوتوكولاف، يشطف مع 650 مليلتر من DMF.

10

تحدد ثلاثة من هذه التفاعلات المجراة بنفس الطريقة، يزال الحفاز القديم بالترشيح، تشطف كعكة المرشح مع 1.1 لتر من DMF وتركز المادة المرشحة تحت ضغط مخفض إلى حوالي ثلث حجمه. بالتعاقب، يضاف 8.25 لتر من methanol و 8.25 لتر من الماء في المادة المتخلفة من حوالي 6.5 كجم، لإكمال التبلور، يبرد المعلق إلى حوالي 5° مئوية وتزال المادة الصلبة بالترشيح وتغسل مع methanol/ماء (حجم 1:1). يجفف المنتج عند 50° مئوية تحت ضغط مخفض. يكون الوزن هو 2415 جم، الذي يقابل 91.8% نظريا. يكون محتوى المنتج المستهدف من الصيغة (VI) (قاعدة حرة) < 98 مساحة % أو < 97 الوزن %. تكون معظم الشوائب الهامة هي DMF (حوالي 0.8% بالوزن) وماء (حوالي 0.5% بالوزن).

15

مثال 2

20

تحضير المنتج الخام من

methyl 4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinylcarbamate (I)

يعبأ أوليا 3063 جم من مركب الصيغة (VI) و 30.7 لتر من isopropanol مدرج تقنيا في

وعاء التفاعل. مع التقليب، يضاف 1641 جم من dimethyl dicarbonate في -20

25

25° مئوية، ويقلب الخليط عند درجة الحرارة هذه لمدة 22 ساعة. يزال المنتج المترسب بالترشيح بواسطة ماصة، يغسل مع isopropanol مدرج صناعيا ويجفف عند 95° مئوية تحت ضغط مخفض. يكون وزن المنتج الناتج هو 3748 جم أو 105.9% نظريا. يحتوي المنتج الخام من الصيغة (I) المحتوي، ضمن أشياء أخرى، على حوالي 4.7% من isopropanol غير المزال فعليا بالتجفيف (جزئيا، يوجد isopropanol منحل)، ويكون المحتوى التحليلي هو 89.5% بالوزن (HPLC). بالاعتماد على هذا المحتوى، تكون الإنتاجية 94.8% نظريا.

مثال 3

تحضير

2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4,5,6-pyrimidinetriamine

(VI)

في أوتوكلاف ضغط، يعبأ أوليا 300 جم من مركب الصيغة (III)، 1600 مليلتر من DMF و 60 جم من Raney nickel مرطب بماء و، بعد الإخماد، تتم hydrogenation عند درجة حرارة داخلية 60° مئوية وضغط hydrogen 65 بار لمدة 18 ساعة. بعد التبريد والتفتيت، يزال الحفاز القديم بالترشيح ويشطف مع 100 مليلتر من DMF. تركز المادة المرشحة تحت ضغط مخفض إلى 530 جم، وعند 35-40° مئوية، يضاف 750 مليلتر من methanol ثم، بعد التبريد، عند صفر-5° مئوية، يضاف 750 مليلتر من الماء على المادة المتخلفة. تزال المادة الصلبة بالترشيح وتجفف عند 50° مئوية تحت ضغط مخفض. يكون وزن المادة الصلبة من الصيغة (VI) (قاعدة حرة) هو 219.7 جم أو 91.8% نظريا.

مثال 4

تحضير المنتج الخام من 20

methyl 4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinylcarbamate (I)

في وعاء التفاعل، يعبأ أوليا 1.50 كجم من مركب الصيغة (VI) في 14.25 لتر isopropanol، ويسخن الخليط مع التقليب إلى 35° مئوية. يضاف 531 جم من methyl chloroformate، عند معدل ثابت، في خلال 30 دقيقة، بالشطف مع 750 مليلتر isopropanol، ويقلب الخليط عند 35° مئوية لمدة 16 ساعة. ثم يسخن الخليط إلى 50° مئوية ويضاف 3.85 لتر من methanol و 606 جم من triethylamine مع التقليب عند 50° مئوية،

يشطف مع 450 مليلتر من methanol. ثم يقلب الخليط عند 50° مئوية لمدة ساعة واحدة، يبرد إلى درجة حرارة الغرفة ويقرب لمدة ساعة واحدة عند درجة حرارة الغرفة. تزال بالمص المادة الصلبة المعلقة بالترشيح، يغسل مرتين في كل حالة مع 3 لتر من methanol/isopropanol (1:4) ومرة واحدة مع 3 لتر من isopropanol وتمتص جافة. يجفف المنتج الرطب عند 50° مئوية لمدة ساعة واحدة ثم عند 100° مئوية لمدة 22 ساعة في خزان التجفيف بالشفط. يكون وزن المنتج الناتج هو 1.793 كجم أو 103.3% نظريا. يحتوي منتج الصيغة (VI) على 6.45% من isopropanol غير المزال فعليا بالتجفيف (جزئيا، يوجد isopropanol منحل)، ويكون المحتوى التحليلي هو 87.9% بالوزن (HPLC). بالاعتماد على هذا المحتوى، تكون الإنتاجية 90.8% نظريا.

10 مثال 5

تحضير

methyl {4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]

pyrimidin-5-yl} carbamate sulphonyldimethane

(2:1) من الصيغة (II)

15 يذاب 1230 جم من المنتج الخام من الصيغة (I) المحضر بطريقة مشابهة للمثال 2 (المحتوى 89.1%) في 15 لتر من ethyl acetate و 6.6 لتر من DMSO عند إعادة تكثيف البخار (حوالي 85-87° مئوية)، ويرشح المحلول الساخن خلال مرشح دقيق المسام وببطء، مع التقليب، يترك ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة ثم إلى 10° مئوية. تزال المادة الصلبة المترسبة بالترشيح، تغسل ثلاث مرات مع إجمالي من 1.2 لتر من ethyl acetate وتجفف تحت ضغط مخفض عند 50° مئوية لمدة 20 ساعة. يكون الوزن هو 1382 جم. مع الأخذ في الاعتبار 20 محتوى مركب الصيغة (I) المستعمل، هذا يقابل 91.2% نظريا. تحتوي المادة الصلبة على 27.4% بالوزن (GC) من DMSO و 72.6% بالوزن (HPLC) من مركب الصيغة (I). تحليليا، فإن هذا يقابل DMSO bis منحل من الصيغة (II).

¹H-NMR (500 ميغا هرتز في DMF-d₇):

25 2.58 = d (s, 12H, CH₃ عند 4 DMSO)، 3.65 (s, 3H, O-CH₃)، 5.89 (s, 2H)، 6.33 (s, 4H, -NH₂، 2)، 7.39-7.05 (m, 5H, aromatic H عند 4)، 8 (s, 1H, -NH-)، 1H عند حلقة meta pyrido إلى pyrido nitrogen، 8 (s, 1H, -NH-)

8.60 (dd, 1H) عند حلقة ortho pyrido إلى pyrido nitrogen، 9.13 (dd, 1H) عند حلقة para pyrido إلى pyrido nitrogen).

التحليل العنصري:

الموجود	C: 49.4%	المحسوب	C: 48.92%
	H: 5.2%		H: 5.18%
	N: 20%		N: 19.84%

مثال 6

تحضير

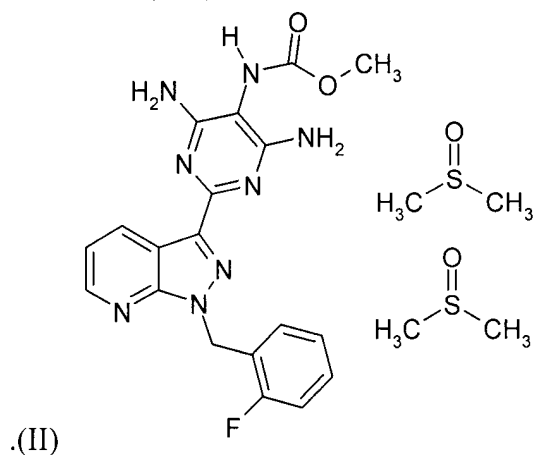
methyl 4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinylcarbamate (I)

نقي مقبول دوائيا

يعلق 7.1 كجم من منتج الصيغة (II) في 171.6 كجم من ethyl acetate و 42 كجم من ethanol، ويقرب الخليط عند إعادة تكثيف البخار (درجة حرارة داخلية حوالي 73-74° مئوية) لمدة 20 ساعة. يبرد المعلق إلى درجة حرارة الغرفة ويزال بالترشيح بالمص، ويغسل المنتج أربع مرات في كل حالة مع 12.2 كجم من ethyl acetate. ثم يغسل المنتج مرتين في كل حالة مع 12.2 كجم من الماء لطرد ethyl acetate، ويجفف المنتج الرطب تحت ضغط مخفض عند 50° مئوية حتى تصبح كتلته ثابتة. تكون إنتاجية المنتج النقي من الصيغة (I) هي 4.3 كجم أو 84% نظريا. يكون محتوى المنتج أكثر من 99% (HPLC).

عناصر الحماية

- 1 -1 عملية (process) لتحضير methyl {4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl} carbamate 1
- 2 يتميز بأنه ينشق 2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-[(E)-phenyldiazenyl]- pyrimidine-4,6-diamine من الصيغة (I)، تتميز بأنها يعزل 4 بواسطة hydrogenation حفازية وفيها يعزل 4
- 5 من 2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b] pyridin-3-yl]-4,5,6-pyrimidinetriamine 5
- 6 الصيغة (VI) بدون تكوين مركب وسطي من الأملاح (salts). 6
- 2 -2 عملية (process) لتحضير methyl {4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl} carbamate 1
- 2 تتميز بأن الصيغة (VI) يتفاعل مع: 4
- 5 (أ) methyl chloroformate من الصيغة (V) أو
- 6 (ب) dimethyl dicarbonate من الصيغة (VIII)
- 7 لإعطاء methyl 4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinylcarbamate 7
- 8 بواسطة طريقة تفاعل خالية من pyridine. 8
- 1 -3 عملية (process) لتتقية methyl {4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo [3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl} carbamate 1
- 2 من المنتج الخام من مركب الصيغة (I) يذاب في dimethyl sulphoxide ويعزل 3
- 4 (2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl} carbamate 4
- 5 sulphinyldimethane (2:1) الناتج من الصيغة (II) ويزال بالتعاقب dimethyl sulphoxide 5
- 6 بالغليان في مذيب مقبول دوائيا. 6
- 1 -4 Methyl {4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl] pyrimidin-5-yl} carbamate sulphinyldimethane 1
- 2 من الصيغة: 2



3

- Methyl {4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]}-5 1
2 pyrimidin-5-yl} carbamate من الصيغة (I)، ناتج بواسطة العملية (process) و/أو التنقية
3 طبقاً لأي واحد من عناصر الحماية 1 إلى 3.
- methyl {4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin- 1
2 3-yl]}pyrimidin-5-yl} carbamate استخدام -6، الناتج بواسطة العملية (process) و/أو
3 التنقية طبقاً لأي واحد من عناصر الحماية 1 إلى 3، لتحضير دواء (medicament) لمعالجة
4 اضطرابات وعائية قلبية وخلل في وظيفة الانتصاب.