

ROYAUME DU MAROC  
-----  
OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE (19)  
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE  
-----



المملكة المغربية  
-----  
المكتب المغربي  
للملكية الصناعية و التجارية  
-----

## (12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication : **MA 33783 B1** (51) Cl. internationale : **C07D 471/04**

(43) Date de publication :  
**01.11.2012**

---

(21) N° Dépôt :  
**34924**

(22) Date de Dépôt :  
**25.05.2012**

(30) Données de Priorité :  
**27.11.2009 EP 09177371.3**

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :  
**PCT/EP2010/067949 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 PRÉPARATION DE MÉTHYL -{4,6-DIAMINO-2-[1-(2-FLUOROBENZYL)-1H-PYRAZOLO[3,4-B]PYRIDINO-3-YL] PYRIMIDINO-5-YL} MÉTHYLCARBAMATE ET D'ÉPURATION DE CE COMPOSÉ POUR SON UTILISATION EN TANT QU'AGENT PHARMACEUTIQUE**

(57) Abrégé : L'invention concerne un procédé de préparation de méthyl-{4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridino-3-yl]

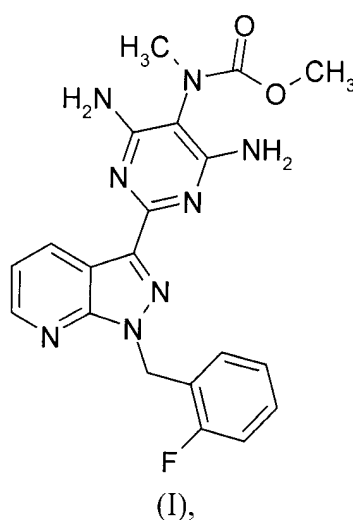
عملية لتحضير ميثيل {4،6- داي أمينو-2- [1-(2- فنوروبنزيل)-1H- بيرازولو [b-4،3]

بيريميدينو-3- يل} بيريميدينو-5- يل} ميثيل كربامات وتنقيته للاستخدام كمادة دوائية

### الملخص

يتعلق الاختراع الحالي بعملية (process) لتحضير methyl {4,6-diamino-2-[1-(2- fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl} methylcarbamate من

الصيغة (I):



5 وعملية لتنقية المنتج الخام من المركب من الصيغة (I) للاستخدام كمركب نشط دوائيا

(pharmaceutically active compound)، حيث، للتنقية، يعزل methyl {4,6-diamino-2-[1-

(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl} methylcarbamate

sulphonyldimethane (1:1) من الصيغة (II) كمركب وسطي أو ينتج كمركب وسطي في

عملية التنقية هذه، من المناسب وجوده في الخليط.

01 NOV 2012

1

بسم الله الرحمن الرحيم

عملية لتحضير ميثيل {4،6- داي أمينو-2-[1-(2- فلوروبنزيل)-1H-بيرازولو[3،4-b]بيريدن-3-يل]بيريميدن-5-يل} ميثيل

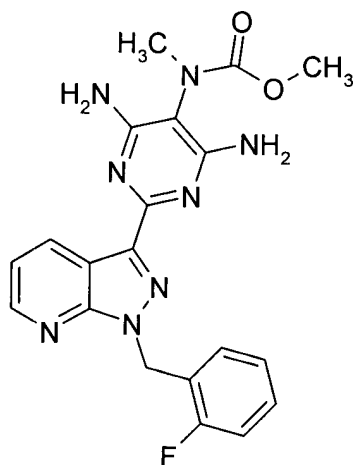
بيريميدينو-3-يل [يل] بيريميدينو-5-يل} ميثيل كربامات وتنقيته للاستخدام كمادة دوائية

الوصف التفصيليالمجال التقني

يتعلق الاختراع الحالي بعملية (process) لتحضير methyl {4,6-diamino-2-[1-(2-

fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl} methylcarbamate من

الصيغة (I):



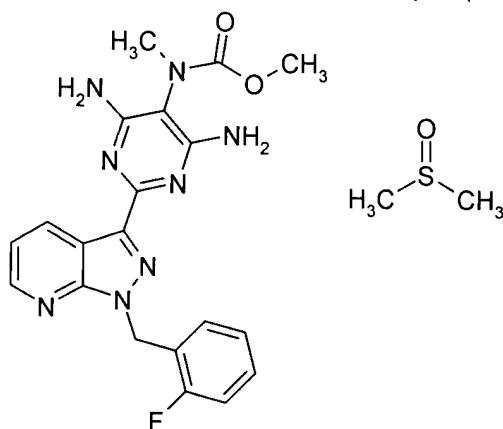
(I).

5 علاوة على ذلك يتعلق الاختراع بعملية لتنقية المنتج الخام من مركب 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} methylcarbamate

:الصيغة (II)، أي مركب من الصيغة (II)



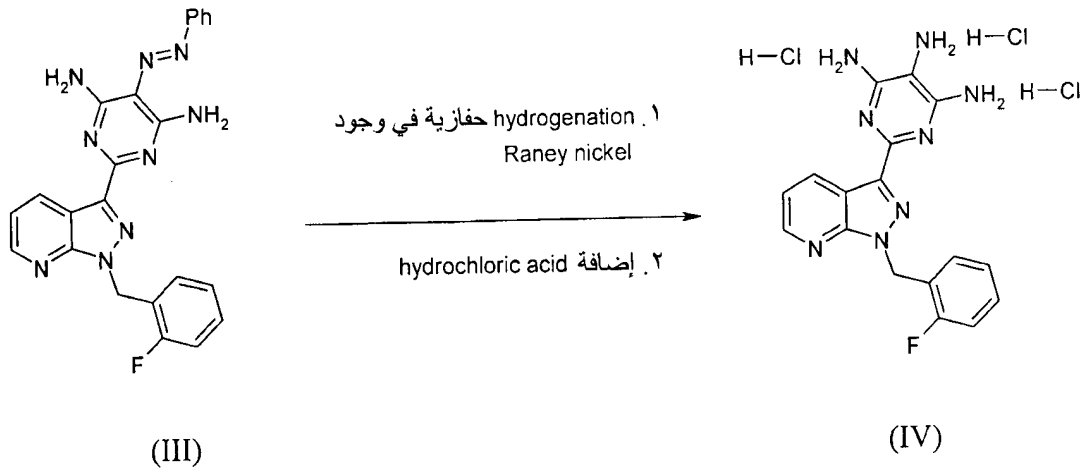
(II),

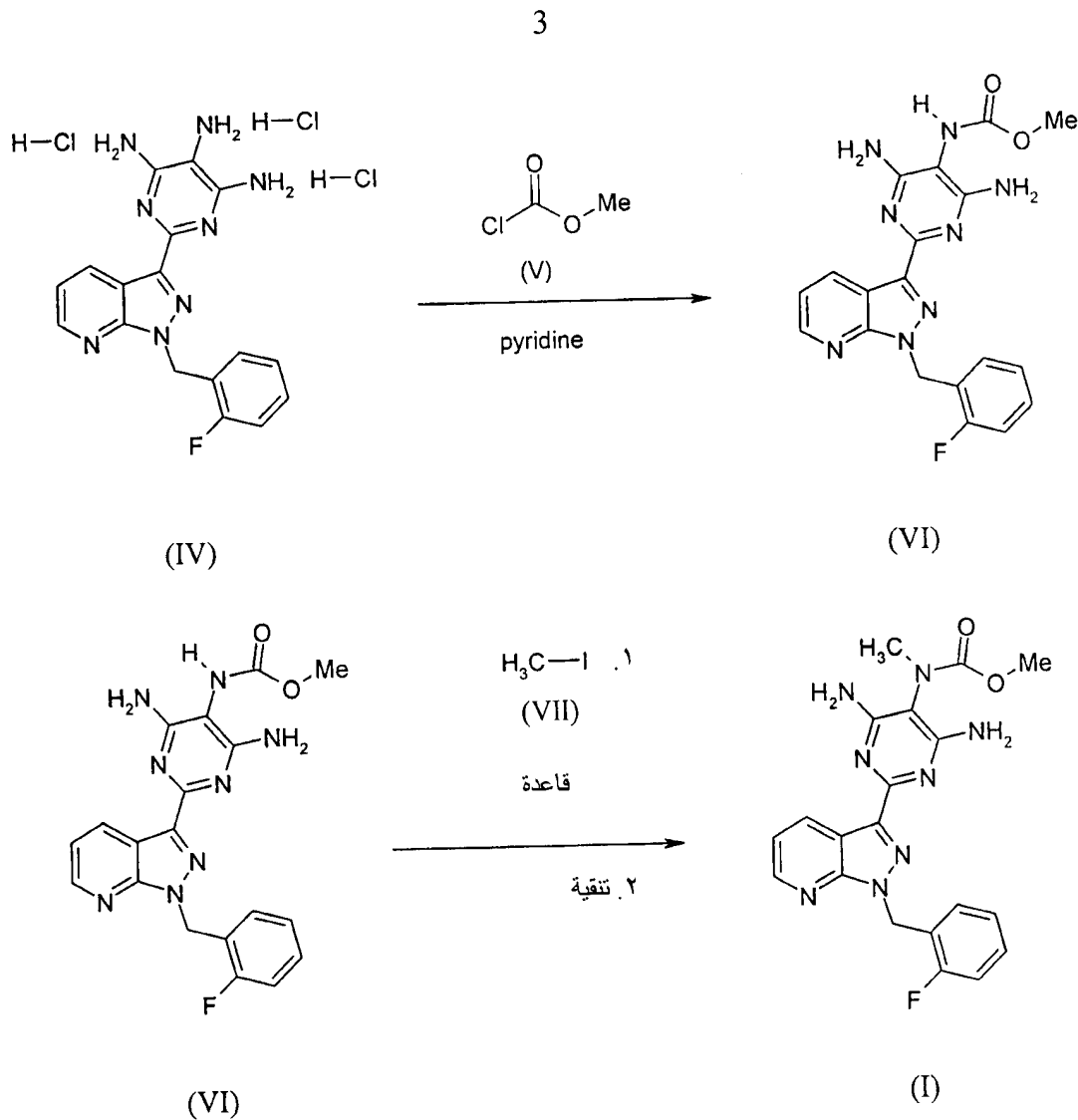
كمركب وسطي أو ينتج كمركب وسطي في عملية التنقية هذه، إذا كان من المناسب وجوده في الخليط.

الخلفية التقنية

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 متتابعة 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.

إن تحضير المركب من الصيغة (I) وتنقيته معروفان من ناحية المبدأ. تصف WO 03/095451 تحضير المركب من الصيغة (I) بالطريقة أدناه. 15





هنا، يشتق 2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-[(E)-phenyl diazenyl]pyrimidine-4,6-diamine trihydrochloride من الصيغة (III) بواسطة hydrogenation حفازية، يعزل المركب trisamino الناتج كـ 2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4,5,6-pyrimidinetriamine trihydrochloride من الصيغة (IV). بعدئذ يتفاعل trihydrochloride هذا مع methyl chloroformate من الصيغة (V) في مذيب pyridine لإعطاء methyl 4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinylcarbamate trihydrochloride من الصيغة (VI). بطريقة بديلة، تصف ChemMedChem 2009, 4, 853-865 أن المركب trisamino يتم عزله كـ trihydrochloride وبعدئذ يتم توليد قاعدة خالية من HCl بالاستخلاص مع محلول  $\text{NaHCO}_3$  مائي وتتفاعل القاعدة الحرة مع methyl chloroformate من الصيغة (V) في مذيب pyridine لتوفير مركب من الصيغة (VI). بعدئذ يتفاعل مركب الصيغة (VI) مع methyl iodide من الصيغة (VII)

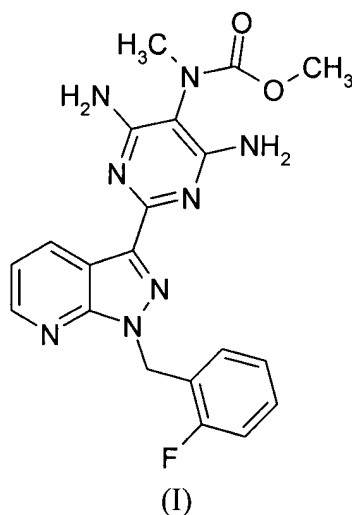
- في وجود قاعدة لإعطاء المنتج الخام من مركب الصيغة (I).  
ينقى المنتج الخام من مركب الصيغة (I) طبقا للإجراء التجريبي من المثال 8 من  
WO 03/095451 والوصف المقارن في ChemMedChem 2009, 4, 853-865 بسحق المنتج  
الخام مع dichloromethane/THF، يعزل المركب الوسيط من المنتج المسحوق مع  
dichloromethane/THF بالترشيح، غليان المادة الصلبة المعزولة مع methanol، يعزل  
5 المركب الوسيط من المادة الصلبة المغلية مع methanol بالترشيح، تذاب المادة الصلبة في  
خليط من dioxane، dichloromethane و methanol في وجود carbon نشط، يزال carbon  
النشط بالترشيح خلال مرشح Kieselguhr أو Celite، يركز المحلول المرشح حتى الجفاف،  
تركز المادة الصلبة المسحوقة حتى الجفاف مع methanol، تعزل المادة الصلبة المسحوقة مع  
10 methanol بالترشيح وتجفف (غير موصوف في WO 03/0945451 في المثال 8 أو  
ChemMedChem 2009, 4, 853-865، لكنه مطلوب بموضوعية). بطريقة بديلة، يمكن أن  
ينقى المنتج الخام من مركب الصيغة (I) المركز حتى الجفاف في إنتاجات فقيرة بتحليل  
كروماتوجرافي تمهيدي (RP-HPLC).
- يكون لهذا الخليق والتتقيات عدد من العيوب التي تكون غير محببة للإنتاج الصناعي  
15 على نطاق واسع. يكون ذلك حقيقيا تحديدا لعزل مركب trisamino ك trihydrochloride من  
الصيغة (IV). إن إضافة hydrochloric acid تتطلب وحدة صناعية مقاومة للحمض، ويكون  
إنتاج الخطوة غير مرض فقط بنسبة 59.3% نظريا (انظر، على سبيل المثال، المثال 8A من  
WO 03/095451). يكون تحقيق تفاعل المركب trisamino من الصيغة (IV) أو قاعدة مقابلة  
خالية من HCl في مذيب pyridine هو أيضا عيب. يمكن عزل مركب من الصيغة (VI) فقط  
20 بتبخير كامل لخليط التفاعل، الذي يكون عيبا في النطاق الصناعي (انظر، على سبيل المثال،  
المثال 5 من WO 03/095451). في نطاق واسع نسبيا، تسبب هذه الخطوات عموما مشاكل  
يمكن أخذها في الاعتبار مثل الالتصاق أو التفكك الحراري بسبب الضغط الحراري الكبير  
أساسيا عند إجراء التفاعل في نطاق واسع نسبيا. إن تنقية منتج الصيغة (VI) طبقا للإجراء  
التجريبي من المثال 5 من WO 03/095451 بالغليان في  
25 diethyl ether، لها عيوب مأخوذة في الاعتبار. بسبب قابلية الاشتعال العالية لـ  
diethyl ether، يمكن تحقيق هذه الخطوة فقط مع إنفاق صناعي زائد.

مع هذا، فإن عيوب خاصة هي عمليات التنقية للمنتج الخام من الصيغة (I). إن التنقية الفعالة غير حصرية بالضرورة للاستخدام كمركب نشط دوائيا. إن التنقية الموصوفة في RP HPLC، أي التنقية الكروماتوجرافية، هي طريقة عملية، وتحقيقها على نطاق صناعي مكلف جدا. بالإضافة إلى هذا، فإن الإنتاجية المعلنة فقط 29% في خطوة تخليق المنتج الخام من الصيغة (I) وتنقيته تكون منخفضة جدا. إن طرق التحضير والتنقية البديلة معقدة جدا وتشمّل 5 خطوات عزل لمواد صلبة (تركيزين حتى الجفاف وثلاثة ترشيحات)، و، كما ذكرنا بالفعل أعلاه، فإن التركيزات حتى الجفاف على نطاق صناعي غير مفضلة للغاية. عند إجراء خطوة كيميائية، عدد 5 مرات عزل لمواد صلبة من أجل تحضير وتنقية مركب نشط دوائيا على نطاق صناعي غير مفضل للغاية.

### 10 الكشف عن الاختراع

طبقا لذلك، يكون الغرض هو توفير عملية بسيطة تكون آمنة ويمكن إجراؤها أيضا في نطاق صناعي وفي نفس الوقت توفر مركب نشط بإنتاجية عالية وبنقاء عال وبخاصية مقبولة دوائيا.

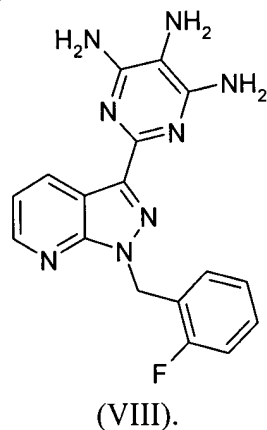
بصورة مفاجئة، اكتشفنا الآن عملية لتحضير methyl {4,6-diamino-2-[1-(2-methylcarbamate [3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl} fluorobenzyl)-1H-pyrazolo 15 الصيغة (I):



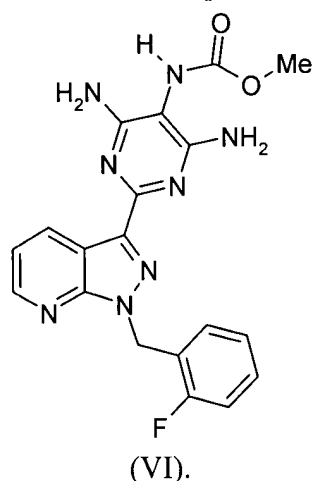
وتنقيته للاستخدام كمركب نشط دوائيا. تختلف هذه العملية الجديدة وتنقية المنتج الخام من مركب الصيغة (I) عن العمليات المعروفة حتى الآن في النقاط التالية:

6

- بعد إجراء hydrogenation حفازية لمركب من الصيغة (III)، يعزل مركب trisamino كقاعدة حرة من الصيغة (VIII) بدون تكوين مركب وسطي من الأملاح:



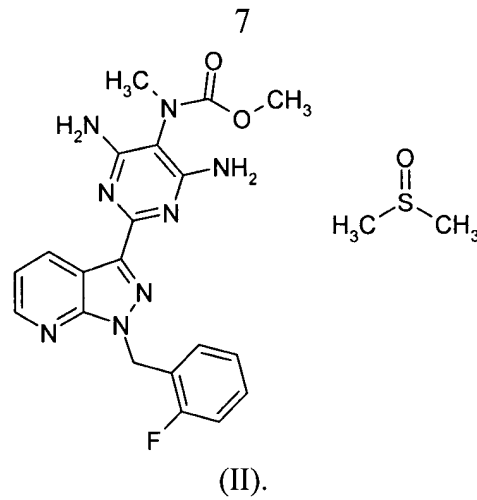
- يجرى تحضير المركب من الصيغة (VI) باستخدام methyl chloroformate أو dimethyl dicarbonate كعامل كاشف في عملية خالية من pyridine: 5



- يجرى تحويل مركب الصيغة (VI) بطريقة معروفة بذاتها باستخدام عامل methylating إلى منتج خام من الصيغة (I)؛ 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}pyrimidin-5-yl}methylcarbamate 10  
sulphonyldimethane (1:1)، أي مركب من الصيغة (II) كمركب وسطي معزول أو ناتج في الخليط:





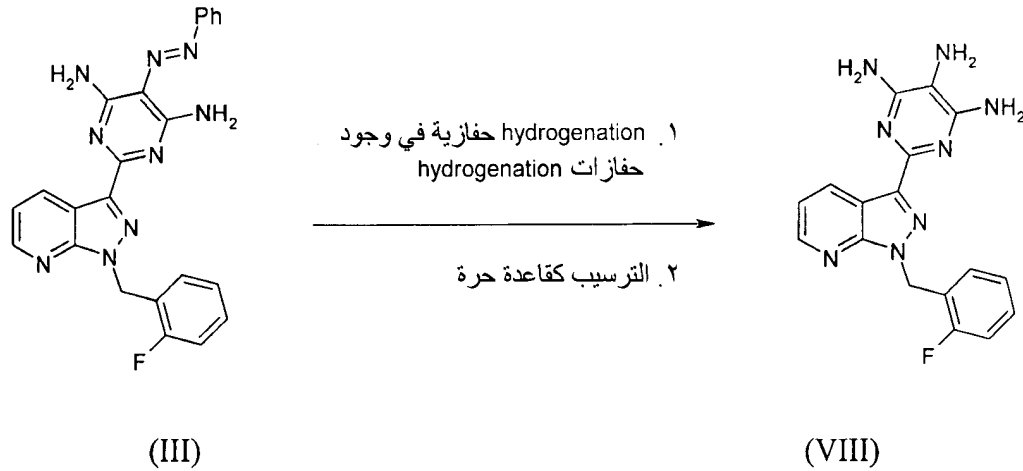
بسبب هذه الاختلافات، يمكن التغلب على عيوب العمليات المعروفة حتى الآن وللحصول على مركب نشط بإنتاجية عالية ونقاء عال وخاصة مقبولة دوائيا.

**وسائل تنفيذ الاختراع**

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

**hydrogenation حفازية لمركب من الصيغة (III)**

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



**قاعدة حرة من الصيغة (IV)**

10

قد جرى 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، N,N-dimethylacetamide (DMA) أو N-methyl-2-pyrrolidone (NMP)، 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 من C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcohol، يفضل methanol أو ethanol و/أو ماء. يفضل خليط من methanol، isopropanol أو ethanol وماء. 5

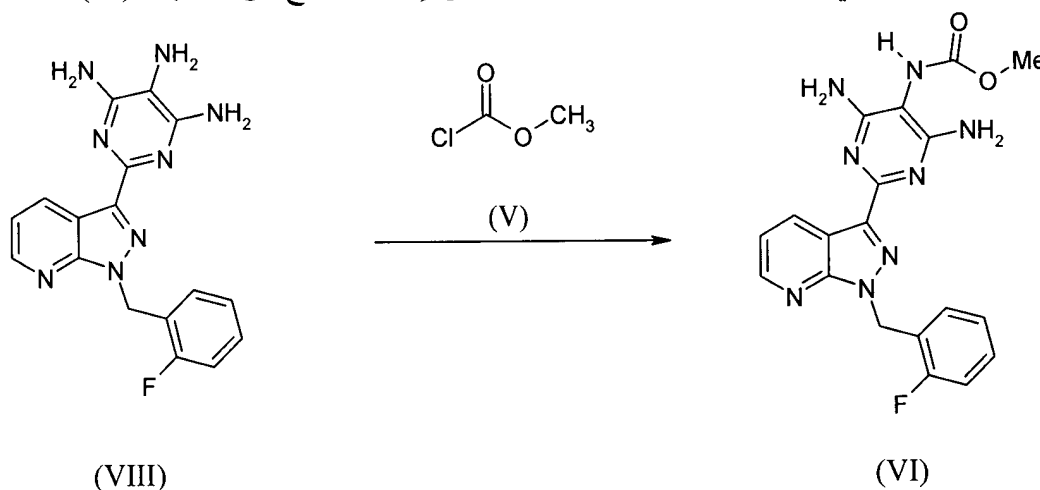
في سياق الاختراع، يكون C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcohol هو alcohol ذو سلسلة مستقيمة أو متفرعة لها 1 إلى 4 ذرات carbon. يمكن ذكر التالي على سبيل المثال والتفضيل: ethanol، methanol، n-propanol، isopropanol، n-butanol و tert-butanol. يطبق هذا التعريف أيضا على C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcohols المستخدم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

يمكن أيضا إزالة بعض المذيبات قبل الترسيب، تكون إزالة تقطير جزئي بنسبة صفر-80%، يفضل 40-70%، من المذيبات طبقا للاختراع. 10

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

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

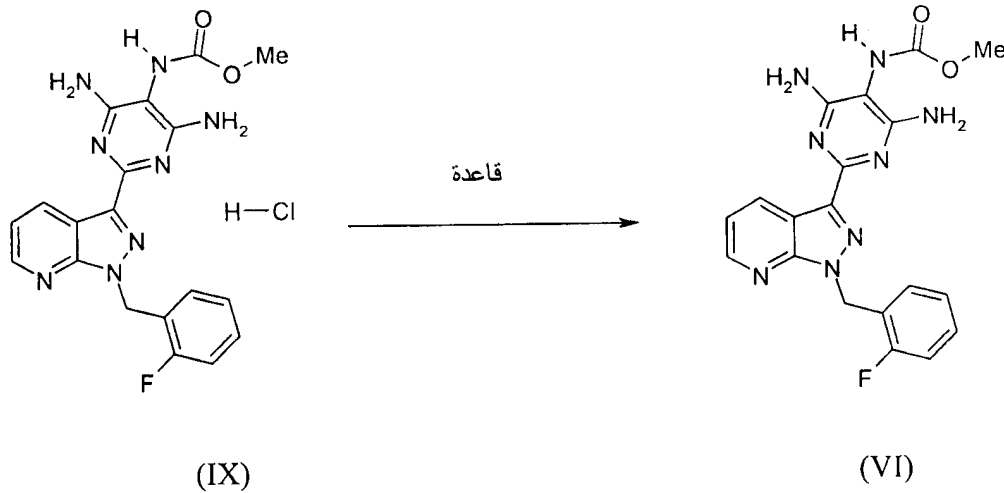
بعدئذ يتفاعل المنتج من الصيغة (VIII)، على سبيل المثال، مع methyl chloroformate من الصيغة (V) في عملية جديدة خالية من pyridine لإعطاء منتج من الصيغة (VI). 15



يكون المذيب المستخدم للتفاعل هو C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcohol، يفضل ethanol، methanol، isopropanol، يفضل تحديدا isopropanol.

تتراوح كمية methyl chloroformate من 1 إلى 3 مكافئات، يفضل من 1 إلى 2 مكافئ، اعتمادا على مركب الصيغة (VIII) المستخدم. 20

تكون درجات حرارة التفاعل الممكنة هي صفر-75° مئوية، يفضل 15-50° مئوية. أثناء التفاعل، يتكون hydrogen chloride الذي يشكل مركب الصيغة (IX)، أي hydrochloride من المنتج من الصيغة (VI)، في خليط التفاعل. يمكن إما عزل منتج الصيغة (IX) كمنتج يحتوي على HCl وينشق بإضافة قاعدة للمنتج من الصيغة (VI)، أو ينشق بإضافة قاعدة أيضا قبل العزل، بذلك يعزل المنتج من الصيغة (VI) مباشرة. 5



طبقا للاختراع، يفضل أن ينشق المنتج من الصيغة (IX) بإضافة قاعدة قبل العزل وعزل القاعدة الحرة من الصيغة (VI) 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 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، sodium phosphate و potassium phosphate، trialkylamines لها شقوق C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-alkyl. مستقيمة السلسلة، دائرية أو متفرعة، و amidines أو guanidines لها سلسلة دائرية أو مفتوحة. يفضل طبقا للاختراع diisopropylethylamine، tripropylamine، triethylamine، 20 cyclohexyl، cyclohexyldimethylamine، dicyclohexylethylamine، tributylamine

trihexadecyl ،tridodecylamine ،tridecylamine ،triisooctylamine ،diethylamine ،amine ،N-methylmorpholine ،DBU ،DBN ،tetramethylguanidine ،إلخ. يفضل تحديدا ،DBU ،N-methylmorpholine ،diisopropylethylamine ،tributylamine ،triethylamine ،DBN.

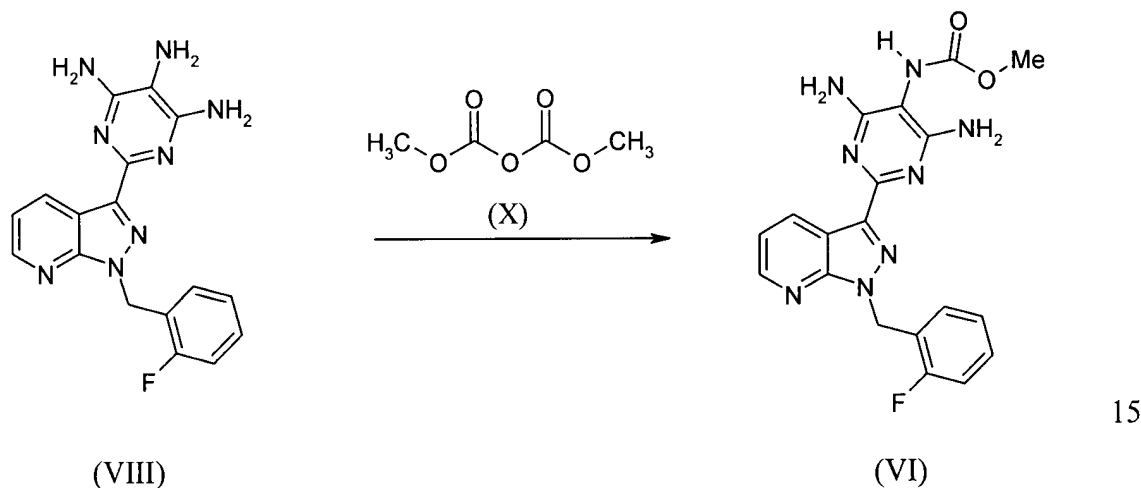
5 تتراوح كمية القاعدة من 1 إلى 2 مكافئ، يفضل من 1 إلى 1.5 مكافئ، اعتمادا على methyl chloroformate من الصيغة (V) المستخدمة.

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

يوجد المنتج من الصيغة (VI) في المعلق ويعزل بالترشيح. يغسل مع C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcohol ويجفف تحت ضغط مخفض بطريقة مألوفة. 10

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

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



تكون المذيبات المستخدمة لهذا التفاعل هي C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcohols ،يفضل ethanol ،methanol ،isopropanol ،يفضل تحديدا isopropanol.

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

20 تتراوح درجات حرارة التفاعل الممكنة من صفر -65° مئوية، يفضل من 15-40° مئوية.

يترسب المنتج من الصيغة (VI) ويعزل بالترشيح. يغسل مع  $C_1-C_4$ -alcohol ويجفف تحت ضغط مخفض بطريقة مألوفة.

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

5 كلا العمليتين، أي تفاعل المركب من الصيغة (VIII) مع methyl chloroformate وانسحاق تالي لـ hydrochloride من الصيغة (IX) مع قاعدة أو تفاعل المركب من الصيغة (VIII) مع dimethyl dicarbonate ينتج جودة يمكن مقارنتها مع المنتج من الصيغة (VI)، بذلك يمكن استخدام المنتجات من الصيغة (VI) من العمليتين بنفس الطريقة للتحويل الإضافي إلى المنتج من الصيغة (I).

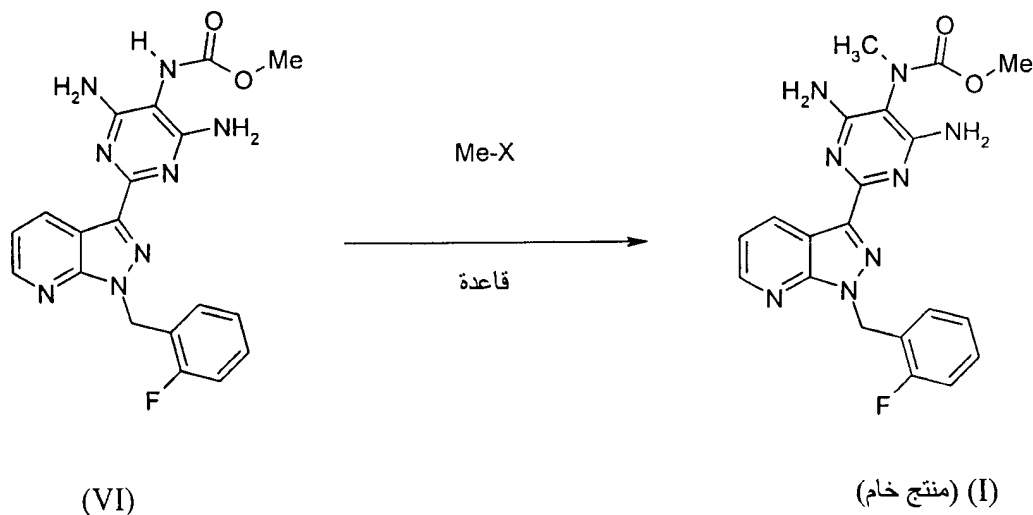
10 تفضل العمليتان طبقاً للاختراع.

إن المركب من الصيغة (VI) 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 (IX) إلى المنتج من الصيغة (VI) أو عند تخليق المنتج من الصيغة (VI) مباشرة مع dimethyl dicarbonate، أن نحصل على مادة منحلة من  $C_1-C_4$ -alcohol المستخدم كمذيب. قد تكون المادة المنحلة ثابتة، أثناء تجفيف المنتج من الصيغة (VI)، لا تتحلل بالكامل، ويمكن بوضوح ملاحظة متخلفات المذيب، أي، على سبيل المثال، من  $C_1-C_4$ -alcohol المذكور، التي تبقى في المنتج من الصيغة (VI). على صعيد آخر، لا يجب تجفيف المنتج من الصيغة (VI) عند درجات حرارة ساخنة جداً، حيث ينحل مع تكوين منتجات ثانوية عند درجات حرارة عالية للغاية.

20 طبقاً لذلك، طبقاً للاختراع يفضل تجفيف المنتج من الصيغة (VI) من انسحاق hydrochloride من الصيغة (IX) مع قاعدة أو من التخليق المباشر مع dimethyl dicarbonate عند درجة حرارة منتج لا تزيد عن 110°مئوية، يفضل تحديداً عند درجة حرارة منتج لا تزيد عن 100°مئوية. هنا، يفضل تحديداً لأي متخلفات من  $C_1-C_4$ -alcohol الموجودة كمادة منحلة أن تبقى في المنتج من الصيغة (VI) ويستخدم المنتج من الصيغة (VI) في هذا الشكل لتحضير المركب الوسيط من الصيغة (II) أو المنتج من الصيغة (I) طبقاً للاختراع، يفضل تحديداً أكثر، أن يحتوي المنتج من الصيغة (VI) على isopropanol كمذيب متخلف في المدى من صفر إلى 13%.

إجراء methylation للمركب من الصيغة (VI)

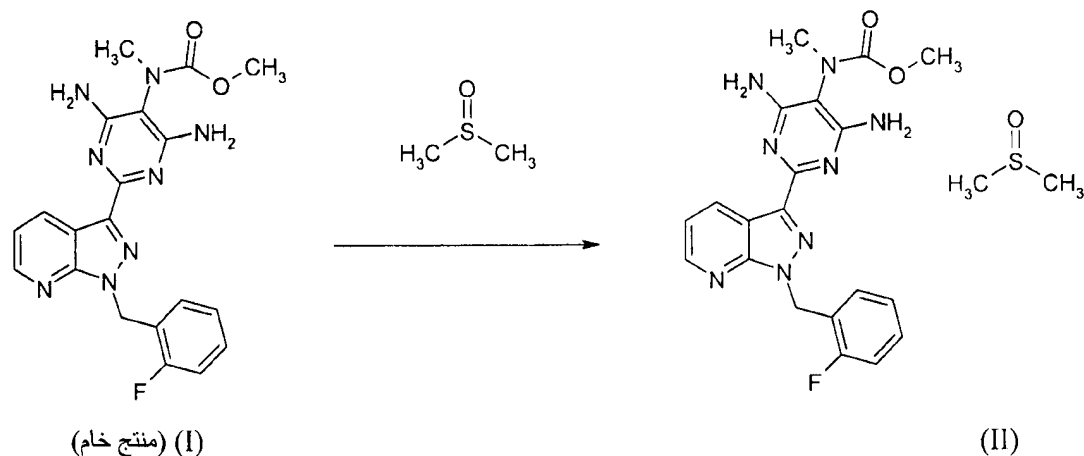
يتفاعل المنتج من الصيغة (VI) في هذه الطريقة بطريقة معروفة بذاتها، على سبيل المثال في تطابق مع طريقة واحدة من الطرق الموصوفة في WO 03/0945451 أو ChemMedChem 2009, 4, 853-865، مع عامل Me-X methylating لإعطاء منتج خام الذي يحتوي على كميات عالية من مركب الصيغة (I).



يكون عامل Me-X methylating المستخدم طبقاً للاختراع هو dimethyl methyl iodide، sulphate، methyl toluenesulphonate، إسخ، ويفضل methyl iodide أو dimethyl sulphate.

10 تنقية المنتج الخام من مركب الصيغة (I)

طبقاً للاختراع، ينقى المنتج الخام من الصيغة (I) للاستخدام كمركب نشط دوائياً. لهذا الغرض، مبدئياً، يتشكل خليط يحتوي على كميات عالية من مركب 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: methanol، ethanol، isopropanol، 1-butanol، 2-butanol، ethyl acetate، isopropyl acetate أو propyl acetate، butyl acetate، methyl ethyl ketone، diisopropyl ether، tert-butyl methyl ether 5
- ، methyl isobutyl ketone، إلخ. يفضل ethanol، isopropanol، ethyl acetate، methyl isobutyl ketone، methyl ethyl ketone، butyl acetate، isopropyl acetate، methyl isobutyl ketone، يفضل تحديدا ethyl acetate. من الممكن أيضا استخدام خلطات من هذه المذيبات. 10
- يضاف DMSO بكمية من 100 إلى 750٪ بالوزن، يفضل من 150 إلى 500٪ بالوزن، اعتمادا على كمية المنتج الخام من الصيغة (I) المستعمل. عند الملاءمة، يمكن إضافة carbon نشط لهذا الخليط بكمية من 0.25 إلى 35٪ بالوزن، يفضل من 0.5 إلى 20٪ بالوزن، اعتمادا على كمية المنتج الخام من الصيغة (I) المستعمل. لتشكيل محلول، يسخن الخليط إلى 40-120° مئوية، يفضل 50-100° مئوية. لتشكيل منتج مقبول دوائيا من الصيغة (I)، يتم ترشيح المحلول. يجري الترشيح على حدة إما بإضافة carbon نشط أو بدونه. 15
- تتراوح كمية المذيب المقبول دوائيا الذي، بالإضافة إلى DMSO، يضاف إلى محلول من المنتج الخام من الصيغة (I)، أي مستخدم قبل الترشيح من 25 إلى 200٪ بالوزن، يفضل من 40 إلى 100٪ بالوزن، اعتمادا على DMSO. يجري 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. هذا يؤدي إلى تبلور المنتج من الصيغة (II). 20
- تتراوح الكمية الإجمالية للمذيب المضاف قبل وبعد الترشيح من 200 إلى 1500٪ بالوزن، يفضل 400-1200٪ بالوزن، اعتمادا على DMSO. تكون درجة حرارة الإضافة هي 30-110° مئوية، يفضل 35-90° مئوية. قبل عزل المادة الصلبة التي تحتوي على كميات عالية من المركب من الصيغة (II)، لاكتمال الترسيب، يبرد الخليط إلى درجة حرارة في المدى من صفر-35° مئوية، يفضل إلى درجة الحرارة المحيطة من، مثلا، 20-30° مئوية. 25

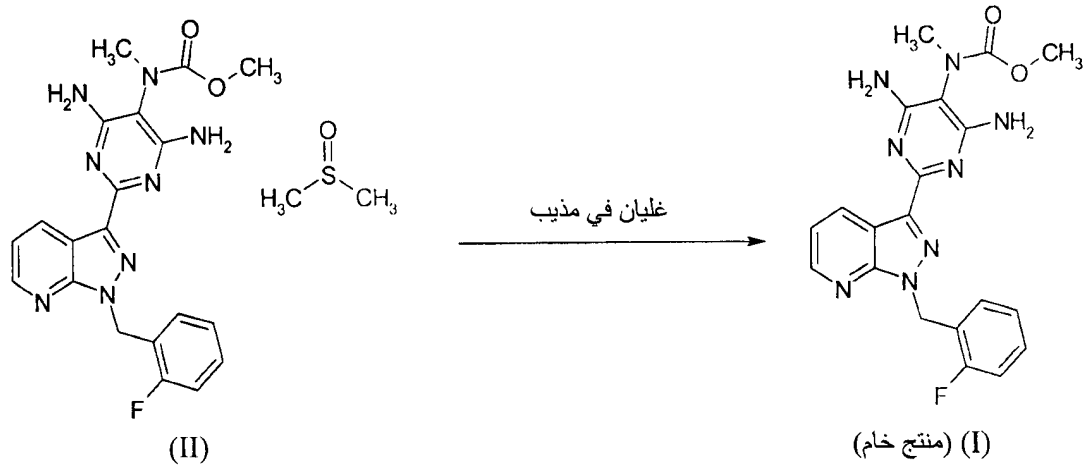
يجرى العزل باستخدام أدوات عزل مألوفة مثل مرشح صدفية رقيقة أو الطرد المركزي. لإزالة السائل الأصلي، تغسل المادة المعزولة، أثناء العزل، مع مذيب مقبول دوائيا، يفضل نفس المذيب أعلاه.

بعد إعادة ذوبان DMSO، تعزل المادة المحتوية على كميات عالية من المنتج من الصيغة (II). بالإضافة لذلك، قد تترسب عادة أيضا كميات صغيرة من المنتج من الصيغة (I) مباشرة بدون تشكيل مادة منحلة مع DMSO. من الممكن أيضا تشكيل مواد منحلة من كيمياء فراغية مختلفة أو تشكيل مواد متجمعة مذيب بدون توازن كيميائي ثابت. علاوة على ذلك، قد يتواجد أيضا DMSO في شكل غير مقيد كمذيب متخلف التصاق. يكون محتوى DMSO في المادة المعزولة من 10 إلى 25% بالوزن، يفضل 12-17%. طبقا للاختراع، يفضل بالتحديد أن يتشكل المنتج من الصيغة (II) في شكل من هذا الخليط ويستخدم لتحضير المنتج المنقى من الصيغة (I).

يمكن الآن أن يجفف المنتج من الصيغة (II) الناتج بهذه الطريقة أو، بطريقة بديلة، يستخدم في شكل رطب يشمل متخلفات مذيب، أي DMSO التصاق ومذيب (مذيبات) الترسيب، للتحويل إلى المنتج النقي من الصيغة (I).

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 من الصيغة (II) أو الخليط المشتمل على كميات عالية من مركب الصيغة (II).



لهذا الغرض، يغلي منتج من الصيغة (II) أو الخليط المعزول المشتمل على كميات عالية من المنتج من الصيغة (II) في مذيب مقبول دوائيا من الفئة esters، ethers، ketones أو



alcohols. تكون الأمثلة على هذه المذيبات التي يمكن ذكرها هي: ethanol، methanol، isopropanol، 1-butanol، 2-butanol، ethyl acetate، isopropyl acetate أو acetone، diisopropyl ether، tert-butyl methyl ether، butyl acetate، propyl acetate، methyl ethyl ketone، methyl isobutyl ketone، إلخ. يفضل ethanol، isopropanol، methyl ethyl ketone، ethyl acetate، isopropyl acetate، butyl acetate، methyl isobutyl ketone 5  
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 80-120° مئوية.

توفر العملية طبقا للاختراع مزايا محددة مقارنة بالفن السابق. يكون من المدهش تحديدا أن العزل المباشر للمركب من الصيغة (VIII) (قاعدة حرة) بدون تشكيل مركب وسطي من الصيغة (IV) (trihydrochloride) يسمح بزيادة الإنتاجية بشكل ملحوظ، مع تطبيق صناعي أكثر بساطة مستمر بشكل ملحوظ (لا توجد في الوحدة أجزاء مقاومة للحمض).

بعدئذ يمكن تحويل المركب من الصيغة (VIII) في عمليات جديدة خالية من pyridine مع methyl chloroformate أو dimethyl carbonate إلى المركب من الصيغة (VI). تكون تلك العمليات الجديدة بسيطة جدا ويمكن إجراؤها بتكلفة قليلة في الصناعة. بعد التفاعل، يعلق المنتج من الصيغة (VI) المتواجد كمادة صلبة ويمكن عزله بدون خطوات تبخير بترشيح. تكون الإنتاجية الناتجة عالية جدا.

علاوة على ذلك من المدهش أن تنقية المنتج الخام من الصيغة (I) للاستخدام الدوائي تحدث تحديدا بإذابة ثانية في خليط مذيب يحتوي على DMSO ونحصل على مركب جديد من الصيغة (II) كمركب وسطي في هذه الخطوة، عند الملاءمة في خليط ذو خواص عالية. بهذه الخطوة، تزال كل الشوائب، ماعدا كميات متخلفة صغيرة، بذلك، بعد إزالة محتوى DMSO بغليان بسيط، تستبقى مادة صلبة عالية النقاء من الصيغة (I). تكون هذه المادة الصلبة عديمة اللون عموما مائلة للون أصفر طفيف جدا ويكون النقاء التحليلي (HPLC) الملاحظ أعلاه 98% بالوزن، الذي يكون مميز جدا للاستخدام الدوائي.

تجرى العملية بشكل آمن تقنيا وتسمح بالإنتاج على نطاق صناعي. يمكن التكيف بشكل مرن مع الجهاز الموجود في الوحدة. في تجسيد مفضل تحديدا، في تنقية المنتج الخام من

الصيغة (I)، يجرى عزل المركب الوسيطى من المنتج من الصيغة (II) أو الخليط المشتمل على كميات عالية من المركب من الصيغة (II) في مجفف مرشح صدفة رقيقة. تجرى إزالة تالية لـ DMSO من المنتج من الصيغة (II) المعزول كمركب وسطي في مجفف مرشح صدفة رقيقة بإضافة مباشرة للمذيب إلى مجفف مرشح صدفة رقيقة مع أو بدون تجفيف المركب الوسيطى من الصيغة (II). يعمل ذلك على تجنب معالجة مفتوحة للمادة الصلبة من المنتج من الصيغة (II) التي يصاحبها خطورة التلوث.

### طرق تطبيق الاختراع صناعيا

#### 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 نقى	ent
مكافئ (مكافئات)	eq
ionization رش كهربي (في MS)	ESI
مقياس طيف كتلة مقترن بواسطة تحليل كروماتوجرافي غاز	GC-MS
النسبة المئوية بالوزن	% بالوزن
ساعة (ساعات)	h
تحليل كروماتوجرافي سائل عالي الأداء، عالي ضغط	HPLC
مادة تركيز	conc.
مقياس طيف كتلة مقترن بواسطة تحليل كروماتوجرافي سائل	LC-MS

دقيقة (دقائق)	min
مقياس طيف الكتلة	MS
مقياس طيف لرنين مغناطيسي نووي	NMR
phenyl	Ph
دالة الاستبقاء (في TLC)	R <sub>f</sub>
زمن الاستبقاء (في HPLC)	R <sub>t</sub>
درجة حرارة الغرفة	RT
نسبة الحجم - إلى - الحجم (من المحلول)	v/v
مائي، محلول مائي	aq.

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

#### (VIII)

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 تتحد 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 و8.25 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 (VIII) (قاعدة حرة) < 98 مساحة % أو < 97 الوزن %. تكون معظم الشوائب الهامة هي DMF (حوالي 0.8% بالوزن) وماء (حوالي 0.5% بالوزن).

مثال 2

تحضير

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

يعبأ أوليا 3063 جم من مركب الصيغة (VIII) و 30.7 لتر من isopropanol مدرج تقنيا في وعاء التفاعل. مع التقليب، يضاف 1641 جم من dimethyl dicarbonate في -20-25 مئوية، ويقلب الخليط عند درجة الحرارة هذه لمدة 22 ساعة. يزال المنتج المترسب بالترشيح بواسطة ماصة، يغسل مع isopropanol مدرج صناعيا ويجفف عند 50 مئوية تحت ضغط مخفض. يكون وزن المنتج الناتج هو 3748 جم أو 105.9% نظريا. يحتوي المنتج 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 15

تحضير

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

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 حوالي 18 ساعة. بعد التبريد والتفتيت، يزال الحفاز القديم بالترشيح ويشطف مع 100 مليلتر من DMF. تركز المادة المرشحة تحت ضغط مخفض إلى 534.5 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 الوزن هو 219.7 جم أو 91.8% نظريا.

مثال 4

تحضير

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

في وعاء التفاعل، يعبأ أوليا 1.50 كجم من مركب الصيغة (VIII) في 14.25 لتر isopropanol 5 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 و606 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 ويقلب لمدة ساعة واحدة عند درجة حرارة الغرفة. تزال بالمص 10 المادة الصلبة المعقدة 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 15 isopropanol (منحل)، ويكون المحتوى التحليلي هو 87.9% بالوزن (HPLC). بالاعتماد على هذا المحتوى، تكون الإنتاجية 90.8% نظريا.

مثال مقارن 5تحضير

methyl 4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl(methyl)carbamate (I) 20

(methylation بطريقة معروفة بذاتها طبقا إلى WO 03/095451، المثال 8 الإجراء الثاني) عند 20-25° مئوية، يعلق 1630 جم من مركب الصيغة (VI) في 16.3 لتر من THF. يبرد المعلق إلى من -6 إلى -4° مئوية، ويضاف 3480 جم من محلول 1 جزيئي جرامي من bis(trimethylsilyl)sodium amide 25. يقلب الخليط، يضاف 596 جم من methyl iodide، يقلب الخليط سريعا وببطء يترك ليذفأ إلى حوالي 5° مئوية. يقلب الخليط عند درجة الحرارة هذه حتى ينتهي التفاعل (حوالي 4 ساعات). يغسل خليط التفاعل 4 مرات مع 4.1 لتر من محلول

ammonium chloride بتركيز 15%. يركز الطور العضوي بالتبخير إلى مادة متخلفة من حوالي 6.4 كجم، وتضبط درجة الحرارة إلى حوالي 25° مئوية. تزال المادة الصلبة المترسبة بالترشيح، تغسل مع إجمالي 3 لتر من THF وتجفف عند 50° مئوية تحت ضغط مخفض. هذا يعطي 1112 جم من المنتج الخام من الصيغة (I). تكون الإنتاجية 75.2% نظريا.

5 مثال 6

تحضير خليط يتكون من

methyl 4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl(methyl)carbamate (I) and methyl {4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl}methylcarbamate sulphinyldimethane (II)

10

مع كميات عالية من المنتج من الصيغة (II)

يذاب 9 جم من منتج خام من الصيغة (I) المحضر بطريقة مشابهة بالمقارنة مع المثال المقارن 5 في 16 مليلتر DMSO عند 100° مئوية. (إن التصفية عن طريق الترشيح المطلوبة عند هذه النقطة لبلوغ جودة منتج مقبول دوائيا تنتشر في هذه التجربة العملية). بعدئذ يترك الخليط ليبرد إلى 75° مئوية، يضاف 110 مليلتر من ethyl acetate ويبرد الخليط ببطء إلى حوالي 25° مئوية. تزال المادة الصلبة المترسبة بالترشيح، تغسل مع إجمالي 28 مليلتر من ethyl acetate وتجفف عند 50° مئوية تحت ضغط مخفض. يكون الوزن هو 9.6 جم أو 90% نظريا.

15

مثال 7

20 تحضير

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

نقي

تقلب الكمية الكلية من المنتج من الصيغة (II) في المثال 6 أعلاه في 135 مليلتر من ethyl acetate عند إعادة تكثيف البخار (حوالي 78° مئوية) لمدة ساعة واحدة وتبرد إلى حوالي 25° مئوية. تزال المادة الصلبة بالترشيح مع المص، تغسل مع إجمالي 36 مليلتر من ethyl acetate وتجفف تحت ضغط مخفض. يكون الوزن هو 7.6 جم أو 93.8% نظريا. يلاحظ

25

أعلاه أن محتوى المنتج هو 98% بالوزن (HPLC). كمذيب، يتواجد ethyl acetate في كمية من حوالي 0.2%. يكون محتوى DMSO هو أقل من 0.1%.

مثال 8

تحضير

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

منقى مع مركب وسطي معزول من خليط يشتمل على كميات عالية من

methyl {4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl}methylcarbamate sulphinyldimethane (II)

كمنتج رطب 10

يذاب 193.5 جم من منتج خام من الصيغة (I) المحضر بطريقة مشابهة بالمقارنة مع المثال المقارن 5 في 344 مليلتر DMSO و 172 مليلتر ethyl acetate عند حوالي 96° مئوية. بعدئذ يضاف 19.4 جم من carbon نشط و 172 مليلتر ethyl acetate، ويقلب الخليط الساخن. بعدئذ يزال الخليط الساخن بالتشريح لإزالة carbon النشط، بالشفط مع 172 مليلتر ethyl acetate. تضبط درجة حرارة المادة المرشحة إلى 78° مئوية، ويضاف ببطء 1850 مليلتر ethyl acetate. خلال حوالي 2-3 ساعات، يبرد الخليط إلى حوالي 25° مئوية، وتزال المادة الصلبة بالتشريح وتغسل مع إجمالي 772 مليلتر ethyl acetate. يعلق المنتج الرطب، المحتوي على كميات عالية من مركب الصيغة (II) في الخليط في 2900 مليلتر ethyl acetate، يسخن عند إعادة تكثيف البخار لمدة ساعة واحدة ويبرد إلى حوالي 25° مئوية.

تزال المادة الصلبة بالتشريح مع المص، تغسل مع إجمالي 774 مليلتر ethyl acetate وتجفف عند 50° مئوية تحت ضغط مخفض. يكون الوزن الناتج هو 155.1 جم أو 80.2% من المادة البادئة. يلاحظ أعلاه أن محتوى المنتج هو 98% بالوزن (HPLC). كمذيب، يتواجد عمليا فقط ethyl acetate و DMSO في كميات صغيرة.

مثال 9

تحضير وتمييز تحليلي لأجل 25

methyl {4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl}methylcarbamate sulphinyldimethane (II)

يذاب 14.8 جم من منتج خام من الصيغة (I) المحضر بطريقة مشابهة بالمقارنة مع المثال المقارن 5 في 28.9 جم DMSO و 11.85 جم ethyl acetate عند حوالي 94° مئوية. بعدئذ يضاف 1.5 جم من carbon Norit A-Supra نشط وأيضا 11.85 جم ethyl acetate، ويقرب الخليط عند إعادة تكثيف البخار (88-90° مئوية) لمدة ساعة واحدة ثم يرشح الخليط الساخن لإزالة carbon النشط. يعاد إذابة المادة الصلبة، بعض منها مترسب من قبل، بالتدفئة إلى حوالي 78° مئوية، ثم يترك المحلول ليبرد ببطء. تزال المادة الصلبة المترسبة بالترشيح مع المص عند درجة حرارة الغرفة، تغسل ثلاث مرات في كل مرة مع 50 مليلتر ethyl acetate وتجفف في خزانة تجفيف عند 30° مئوية لمدة 18 ساعة. هذا يعطي 9.2 جم أو 52.5% نظريا من مسحوق متبلور مصفر بصورة خفيفة من مركب الصيغة (II).

10 HPLC: 99.90 مساحة % (بدون أخذ DMSO في الاعتبار)  
DMSO (GC): 14.7% بالوزن  
<sup>1</sup>H-NMR (400 ميغا هرتز في DMF-d<sub>7</sub>):  
d = 2.59 (s، حوالي 6H، CH<sub>3</sub> عند 2 DMSO)، 3.13 (s، 3H، N-CH<sub>3</sub>)، 3.58 + 3.67 (اثنين s، 3H، دوران معاق عند O-CH<sub>3</sub>)، 5.91 (s، 2H، -CH<sub>2</sub>-)، 6.53 (s، 4H، 2 meta، 7.40-7.05 (m، 5H، aromatic H، 4 عند بديل o-fluorobenzyl و 1H عند meta حلقة pyrido إلى pyrido nitrogen)، 8.60 (dd، 1H، ortho حلقة pyrido إلى pyrido nitrogen)، 9.12 (dd، 1H، عند para حلقة pyrido إلى pyrido nitrogen).

التحليل العنصري:

الموجود	C: 52.2%	المحسوب	C: 52.79%
	H: 4.9%		H: 5.03%
	N: 22.7%		N: 22.39%



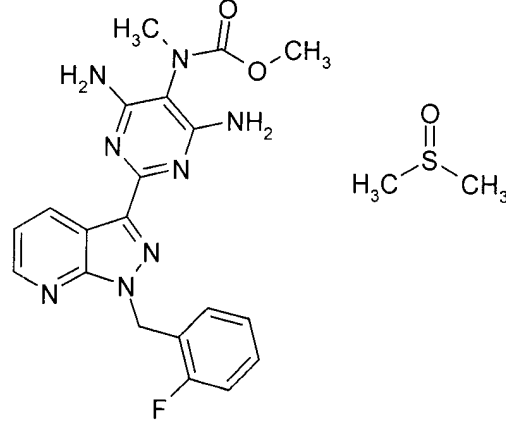
عناصر الحماية

- 1 -1 عملية (process) لتحضير methyl {4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl}methylcarbamate 1
- 2 تتميز بالصيغة (I)، تتميز 2
- 3 بأنه ينشقق -[(E)- 2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5- 3
- 4 hydrogenation بواسطة (III) من الصيغة (III) بواسطة phenyldiazenyl]pyrimidine-4,6-diamine 4
- 5 حفازية وفيها يعزل -4,5,6- pyridin-3-yl]-4,5,6- 2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b] 5
- 6 pyrimidinetriamine من الصيغة (VIII) 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}methylcarbamate 1
- 2 تتميز بالصيغة (I)، تتميز 2
- 3 بأن 2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4,5,6-pyrimidinetriamine 3
- 4 من الصيغة (VIII) يتفاعل مع: 4
- 5 (أ) methyl chloroformate من الصيغة (V) أو 5
- 6 (ب) dimethyl dicarbonate من الصيغة (X) 6
- 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
- 3 -3 عملية (process) طبقاً لعنصر الحماية 1 أو 2، تتميز بأن methyl 4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinylcarbamate 1
- 2 -2- fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinylcarbamate 2
- 3 الصيغة (VI) يتفاعل مع عامل methylating لإعطاء methyl {4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl}methylcarbamate 3
- 4 من fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl}methylcarbamate 4
- 5 الصيغة (I). 5
- 4 -4 عملية (process) لتنقية methyl {4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl}methylcarbamate 1
- 2 [3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl}methylcarbamate من الصيغة (I)، تتميز بأن المنتج 2
- 3 الخام من مركب الصيغة (I) يذاب في dimethyl sulphoxide ويعزل methyl {4,6-diamino- 3
- 4 2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl}methylcarbamate sulphinyldimethane 4
- 5 yl}methylcarbamate sulphinyldimethane الناتج من الصيغة (II) ويزال بالتعاقب 5
- 6 dimethyl sulphoxide مرة أخرى بالغليان في مذيب مقبول دوائياً. 6

211

Methyl {4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]} -5 1

pyrimidin-5-yl}methylcarbamate sulphonyldimethane من الصيغة: 2



3

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

pyrimidin-5-yl}methylcarbamate من الصيغة (I)، ناتج بواسطة العملية (process) و/أو 2

التنقية طبقاً لأي واحد من عناصر الحماية 1 إلى 4. 3

methyl {4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]} -7 1

pyrimidin-5-yl}methylcarbamate من الصيغة (I)، الناتج بواسطة العملية (process) 2

و/أو التنقية طبقاً لأي واحد من عناصر الحماية 1 إلى 4، لتحضير دواء (medicament) 3

لمعالجة اضطرابات وعائية قلبية وخلل في وظيفة الانتصاب. 4