

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 433 236**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.11.2010 E 10781894 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2013 EP 2504335**

54 Título: **Procedimiento para la purificación de {4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobencil)-1h-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}carbamato de metilo**

30 Prioridad:

27.11.2009 EP 09177369

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

10.12.2013

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(100.0%)**

**Alfred-Nobel-Str. 10
40789 Monheim, DE**

72 Inventor/es:

**MAIS, FRANZ-JOSEF;
REHSE, JOACHIM;
JOENTGEN, WINFRIED y
SIEGEL, KONRAD**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

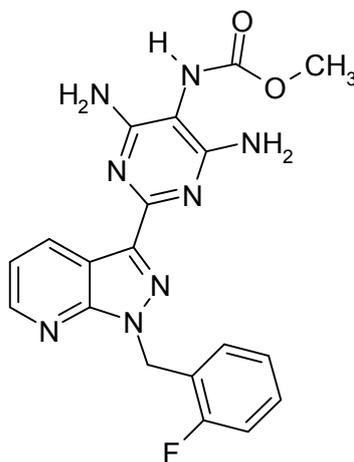
ES 2 433 236 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

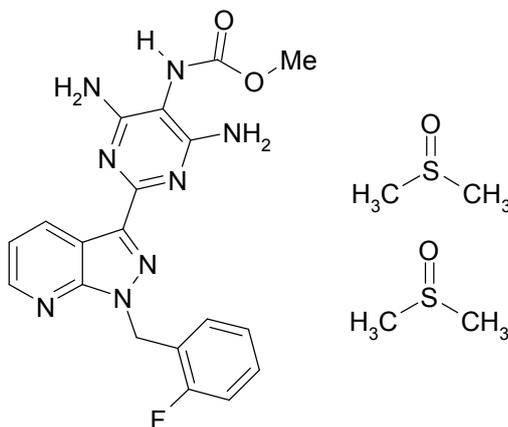
Procedimiento para la purificación de {4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobencil)-1h-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}carbamato de metilo

5 La presente invención se refiere a procedimientos para la purificación de {4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}carbamato de metilo, es decir del compuesto de fórmula (I)



(I).

10 En el procedimiento para la purificación del producto bruto de fórmula (I) para el uso como sustancia farmacéuticamente activa se aísla {4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}carbamato de metilo – sulfinildimetano (1:2), es decir un compuesto de fórmula (II) como sustancia intermedia o se genera como sustancia intermedia en este procedimiento de purificación, presentándose dado el caso en una mezcla



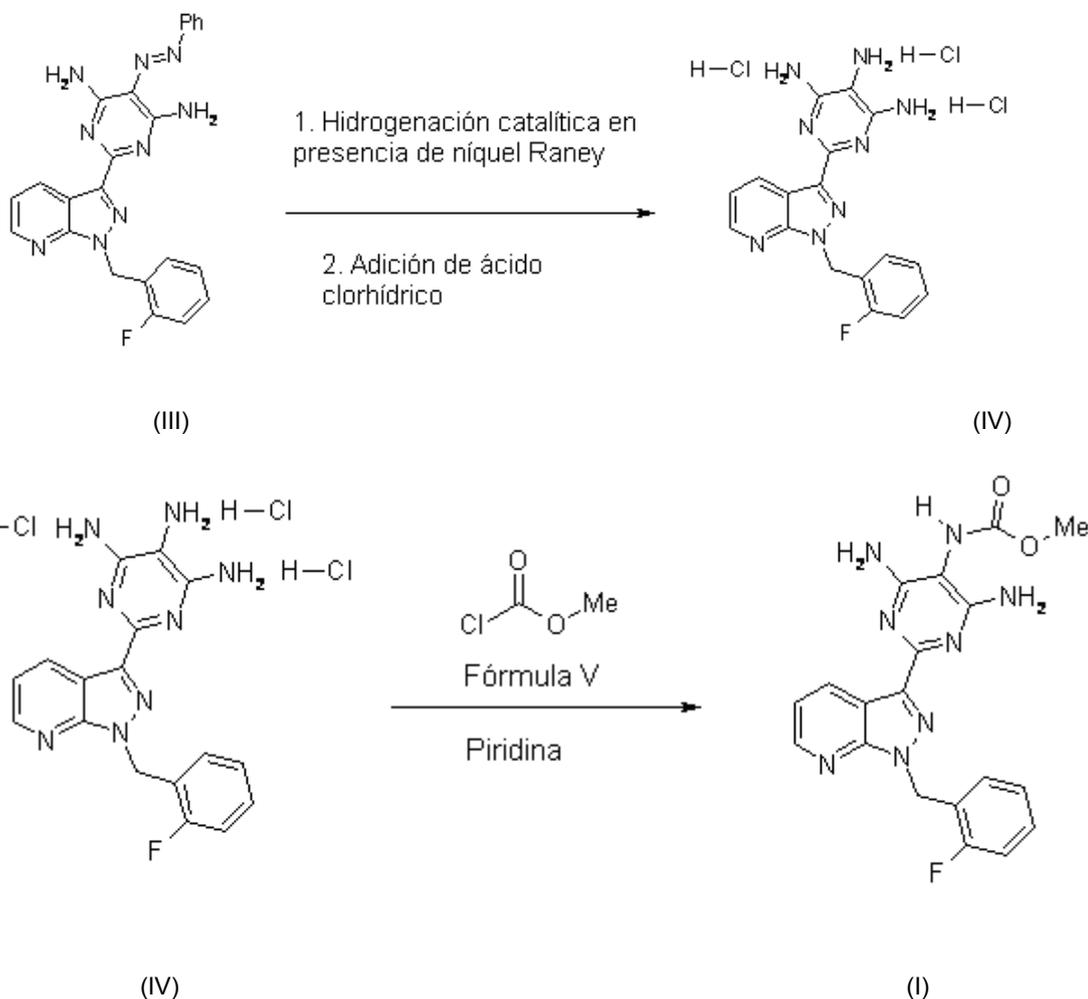
(II).

15 El compuesto de fórmula (I) actúa como estimulador de guanilatociclase soluble y se puede usar como agente para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades cardiovasculares como, por ejemplo, para el tratamiento de hipertensión arterial y de insuficiencia cardíaca, angina de pecho estable e inestable, enfermedades vasculares periféricas y cardíacas, de arritmias, para el tratamiento de enfermedades tromboembólicas e isquemias como infarto de miocardio, apoplejía, ataques transitorios e isquémicos, trastornos circulatorios periféricos, prevención de restenosis como tras terapias de trombólisis, angioplastias transluminales percutáneas (PTA), angioplastias coronarias transluminales percutáneas (PTCA), derivación así como para el tratamiento de arteriosclerosis, enfermedades asmáticas y enfermedades del sistema urogenital como, por ejemplo, hipertrofia de próstata, disfunción eréctil, disfunción sexual femenina, osteoporosis, glaucoma, hipertensión pulmonar, gastroparesia e incontinencia.

20

Básicamente se conoce la preparación del compuesto de fórmula (I) y su purificación. En el documento WO 03/095451

se describe la preparación del compuesto de fórmula (I) de la siguiente forma.



5

10

15

20

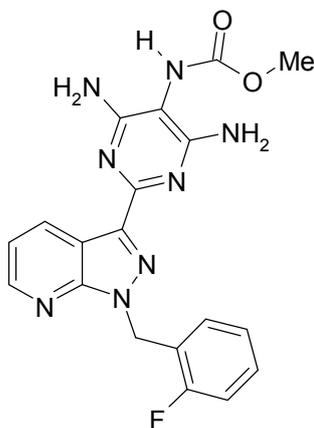
25

A este respecto se escinde en primer lugar 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-[(E)-fenildiazetil]pirimidin-4,6-diamina de fórmula (III) mediante hidrogenación catalítica y se aísla el compuesto de trisamino resultante como trichlorhidrato de 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-4,5,6-pirimidinotriamina de fórmula (IV). Este trichlorhidrato se hace reaccionar luego con éster metílico de ácido clorofórmico de fórmula (V) en piridina como disolvente dando 4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-pirimidinilcarbamato de metilo de fórmula (I). De forma alternativa se describe en ChemMedChem 2009, 4, 853-865, que el compuesto de trisamino se aísla como trichlorhidrato y a continuación se genera la base libre de HCl mediante extracción con solución de NaHCO₃ acuosa y se hace reaccionar la base libre con el éster metílico de ácido clorofórmico de fórmula (V) en piridina como disolvente dando el compuesto de fórmula (I).

Esta síntesis posee una serie de desventajas que son muy desfavorables para una realización industrial a gran escala. Esto es así sobre todo para el aislamiento del compuesto de trisamina como trichlorhidrato. La adición del ácido clorhídrico requiere un equipo industrial resistente a ácido y el rendimiento de la etapa es sólo del insatisfactorio 59,3 % del valor teórico (véase el ejemplo 8A del documento WO 03/095451). También es desventajosa la realización de la reacción de compuesto de trisamino de fórmula (IV) o de la base libre de HCl correspondiente en piridina como disolvente. El compuesto de fórmula (I) se puede aislar sólo mediante evaporación totalmente desventajosa industrialmente de la mezcla de reacción (véase, por ejemplo, el ejemplo 5 del documento WO 03/095451). Tales etapas conducen a gran escala por lo general a problemas considerables como deposiciones o degradación térmica debido a la carga térmica esencialmente prolongada. Es también considerablemente desventajoso que según, por ejemplo, el ejemplo 5 del documento WO 03/095451 el producto se purifique mediante extracción por ebullición en dietiléter. Esta etapa se puede llevar a cabo sólo con elevados costes industriales debido a la fácil inflamabilidad del dietiléter. Sin embargo es especialmente desventajoso que la sustancia de fórmula (I) que se preparó según el documento WO 03/095451 contenga también una serie de impurezas en cantidades que contrarrestan un uso como principio activo farmacéutico.

Fue por tanto el objetivo encontrar un procedimiento sencillo que se pudiera llevar a cabo de forma más segura y también a escala industrial y al mismo tiempo diera lugar a un principio activo de la máxima pureza con la calidad farmacéuticamente aceptable.

- 5 Se ha encontrado ahora un procedimiento para la purificación de {4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}carbamato de metilo de fórmula (I)

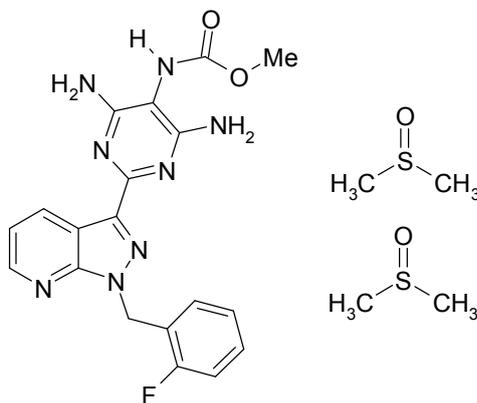


(I)

y su uso como principio activo farmacéutico.

Este nuevo procedimiento se diferencia de los procedimientos conocidos hasta ahora en los siguientes aspectos:

- 10 - La purificación del producto bruto de fórmula (I) para el uso como principio activo farmacéutico se realiza a través del compuesto {4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}carbamato de metilo - sulfonildimetano (1:2), es decir, un compuesto de fórmula (II) como sustancia intermedia aislada o que se genera en una mezcla



(II).

15

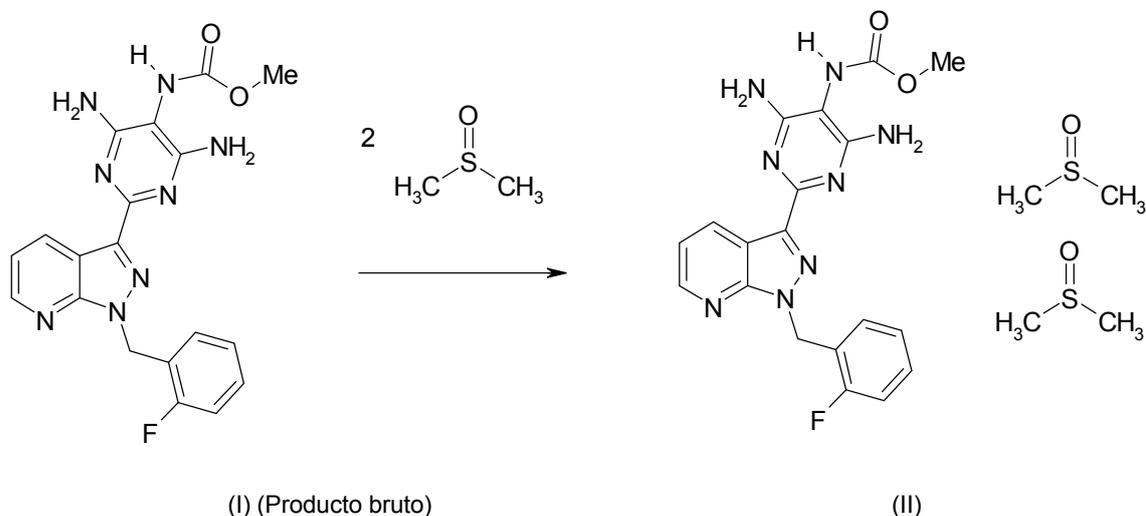
Estas diferencias hacen posible la superación de las desventajas de los procedimientos conocidos hasta ahora y conseguir un principio activo en alto rendimiento y mayor pureza con calidad farmacéuticamente aceptable.

A continuación se describe con detalle el procedimiento de acuerdo con la invención para la purificación del compuesto de fórmula (I) con el producto intermedio de fórmula (II).

20 Purificación del producto bruto del compuesto de fórmula (I)

El producto bruto de fórmula (I) se purifica ahora para el uso como principio activo farmacéutico. En la purificación se

produce el compuesto de fórmula (II) como producto intermedio.



5 A tal fin se disuelve el producto bruto de fórmula (I) en DMSO dado el caso en presencia de un disolvente simple farmacéuticamente aceptable de la clase de cetonas, éter, éster o alcoholes. Como ejemplos de tales disolventes son de citar: metanol, etanol, isopropanol, 1-butanol, 2-butanol, acetato de etilo, acetato de isopropilo o de propilo, acetato de butilo, terc-butilmetiléter, diisopropiléter, acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona y similares. Se prefieren etanol, isopropanol, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo, metiletilcetona, metilisobutilcetona, se prefiere especialmente acetato de etilo.

10 Se pueden usar también mezclas de estos disolventes.

Se añade DMSO en una cantidad de 250 a 750 % en peso a la cantidad del producto bruto de fórmula (I), preferiblemente de 350 a 600 % en peso.

Dado el caso se puede añadir a esta mezcla carbón activo en una cantidad de 0,25 a 25 % en peso sobre la cantidad del producto bruto de fórmula (I), se prefiere de 0,5 a 10 % en peso.

15 Para generar una solución se calienta la mezcla de 40 a 120 °C, preferiblemente de 50 a 100 °C.

Para generar un producto farmacéuticamente aceptable se debe filtrar la solución. La filtración se debe llevar a cabo independientemente de si se añadió carbón activo o no.

La cantidad del disolvente farmacéuticamente aceptable añadido antes de la filtración es de 50 a 200 % en peso referido al DMSO, preferiblemente de 75 a 150 % en peso.

20 La filtración se lleva a cabo con calor, las temperaturas son de 40 a 120 °C, preferiblemente de 50 a 100 °C.

Tras la filtración se añade con calor un disolvente farmacéuticamente aceptable, preferiblemente el mismo disolvente que anteriormente.

La cantidad total del disolvente añadido antes y después de la filtración es de 125 a 300 % en peso, referido al DMSO, preferiblemente de 150 a 250 % en peso.

25 La temperatura de la adición se encuentra en 30 a 100 °C, preferiblemente en 35 a 75 °C.

Antes del aislamiento del sólido purificado de fórmula (II) se enfría para que se complete la precipitación en un intervalo de temperatura de 0 a 30 °C, preferiblemente a temperatura normal, por ejemplo, de 20 a 25 °C.

30 El aislamiento se lleva a cabo normalmente en equipos de aislamiento como filtro de vacío o centrífuga. Para la separación de las aguas madre se lava el producto en el aislamiento con un disolvente farmacéuticamente aceptable, se prefiere el mismo disolvente que anteriormente. El producto así obtenido de fórmula (II) se puede secar ahora o

usarse también en una extracción por ebullición en forma húmeda con contenido de disolvente residual.

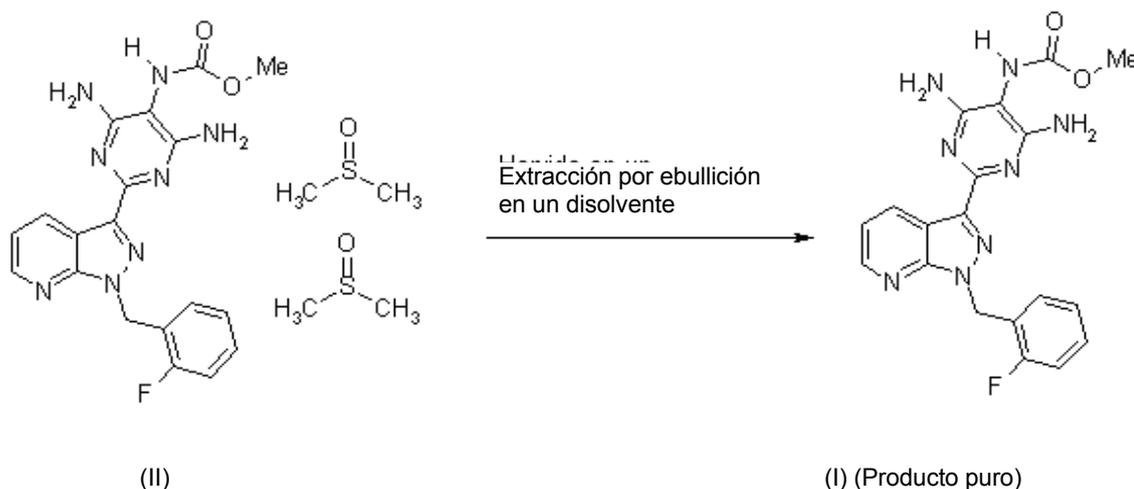
El producto tras la solución en DMSO contiene también tras el lavado otras cantidades considerables de DMSO. El contenido en DMSO se encuentra, en función de la bondad del lavado, normalmente en 26 a 35 % en peso. Con productos muy bien lavados el contenido en DMSO se encuentra en 27 a 31 % en peso. El resto hasta 100 % es casi exclusivamente el producto de fórmula (I). Con esto la composición del sólido obtenido en la solución de DMSO corresponde a un disolvato de DMSO del compuesto de fórmula (I), es decir, una estructura de fórmula (II).

5 El producto tras la solución en DMSO contiene también tras el lavado otras cantidades considerables de DMSO. El contenido en DMSO se encuentra, en función de la bondad del lavado, normalmente en 26 a 35 % en peso. Con productos muy bien lavados el contenido en DMSO se encuentra en 27 a 31 % en peso. El resto hasta 100 % es casi exclusivamente el producto de fórmula (I). Con esto la composición del sólido obtenido en la solución de DMSO corresponde a un disolvato de DMSO del compuesto de fórmula (I), es decir, una estructura de fórmula (II).

Se prefiere especialmente de acuerdo con la invención en la purificación del compuesto de fórmula (I) aislar el producto que contiene DMSO presentándose la composición del compuesto de fórmula (II) como producto húmedo o en forma secada a vacío.

10 El compuesto de fórmula (II) es nuevo. Este se puede preparar y caracterizar en forma pura como se describe en los siguientes ejemplos de realización.

Para un uso farmacéutico se debe separar el DMSO del producto que contiene DMSO de fórmula (II).



15 A tal fin se disuelve el producto de fórmula (II) en un disolvente farmacéuticamente aceptable de la clase de cetonas, éter, éster o alcoholes. Como ejemplos de tales disolventes son de citar: metanol, etanol, isopropanol, 1-butanol, 2-butanol, acetato de etilo, acetato de isopropilo o propilo, acetato de butilo, terc-butilmetiléter, diisopropiléter, acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona y similares. Se prefieren etanol, isopropanol, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo, metiletilcetona, metilisobutilcetona. Se pueden usar también mezclas de estos disolventes. Se prefiere especialmente acetato de etilo o una mezcla de acetato de etilo con metanol.

20

La extracción por ebullición se lleva a cabo a reflujo del respectivo disolvente o dado el caso a presión ligeramente elevada. La temperatura es de 50 a 150 °C, preferiblemente de 70 a 120 °C.

El procedimiento de acuerdo con la invención ofrece claras ventajas frente al estado de la técnica. Sobre todo fue sorprendente que la purificación para un uso farmacéutico se realiza especialmente a partir de una solución con un disolvente que contiene DMSO y que se obtiene el nuevo compuesto de fórmula (II) como producto purificado. Mediante esta etapa se separan todas las impurezas hasta cantidades residuales bajas, de modo que se obtiene tras la separación del DMSO mediante extracción por ebullición simple un sólido muy puro. Este sólido es por lo general de incoloro a amarillo muy claro y la pureza analítica (HPLC) se encuentra claramente por encima del 99 % en peso, lo que es muy ventajoso para un uso farmacéutico.

25

30 El procedimiento se puede llevar a cabo industrialmente de forma segura y permite una producción a gran escala. Este puede ajustarse de forma flexible a las exigencias de equipos industriales.

Una forma de realización especialmente preferida adicional es que se lleva a cabo en la purificación del producto bruto de fórmula (I) el aislamiento intermedio del producto de fórmula (II) en un equipo de secado por succión. La separación siguiente del DMSO del producto aislado intermedio de fórmula (II) en el equipo de secado por succión se realiza mediante adición directa de disolvente al equipo de secado por succión con o sin secado intermedio del producto de fórmula (II). Con esto se evita una manipulación abierta del sólido del producto (II) con el riesgo de contaminación.

35

Parte experimental**Abreviaturas y acrónimos:**

| | |
|-----------|---|
| Abs. | Absoluto |
| Cat. | Catalítico |
| CI | Ionización química (en EM) |
| D | Día(s) |
| CCF | Cromatografía en capa fina |
| DMF | Dimetilformamida |
| DMSO | Dimetilsulfóxido |
| d. T | Del valor teórico (en rendimiento) |
| ee | Exceso enantiométrico |
| EI | Ionización por impacto electrónico (en EM) |
| ent | Enantiométrico/enantiométricamente puro |
| eq | Equivalentes |
| ESI | Ionización por electropulverización (en EM) |
| CG-EM | Espectrometría de masas acoplada con cromatografía de gases |
| % en peso | Porcentaje en peso |
| H | Horas |
| HPLC | Cromatografía líquida de alta resolución |
| Conc. | Concentrado |

| | |
|----------------|--|
| CL-EM | Espectrometría de masas acoplada con cromatografía líquida |
| min | Minutos(s) |
| EM | Espectrometría de masas |
| RMN | Resonancia magnética nuclear |
| Fe | Fenilo |
| R _f | Índice de retención (en DC) |
| R _t | Tiempo de retención (en HPLC) |
| RT | Temperatura ambiente |
| v/v | Relación volumen-volumen (de una solución) |
| ac. | Acuoso, solución acuosa |

Los siguientes ejemplos aclaran la invención pero sin limitar la misma.

Ejemplo de referencia 1

Preparación de 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-4,5,6-pirimidinotriamina (VI)

5 En un autoclave a presión se suspendieron 1100 g del compuesto de fórmula (III) en 5,4 l de DMF. Se añadieron 44 g de un catalizador comercial de Pd-carbón al 5 % humedecido con agua (aprox. al 50 %) y se hidrogenó el autoclave cerrado tras inertización con nitrógeno y presión de hidrógeno aproximadamente 18 horas a 6500 kPa de hidrógeno y aproximadamente 60 °C de temperatura interna. Tras el enfriamiento a aproximadamente 25 °C, descompresión e inertización, se recogió el contenido del autoclave lavándose con 650 ml de DMF.

10 Se purificaron tres preparados de estos obtenidos de igual forma, se filtró el catalizador agotado, se lavó con 1,1 l de DMF y se concentró el filtrado a vacío hasta aproximadamente un tercio de su masa. Se dosificaron al residuo de aproximadamente 6,5 kg sucesivamente 8,25 l de metanol y 8,25 l de agua, se enfrió la suspensión hasta que se completó la cristalización a aproximadamente 5 °C, se filtró el sólido y se lavó con metanol/agua (1:1 en volumen).
15 Se secó el producto a 50 °C a vacío. La pesada fue de 2415 g que corresponde a 91,8 % del valor teórico. El contenido del producto final de fórmula (VI) (base libre) fue de > 98 % en superficie o de > 97 % en peso. Las mayores impurezas fueron DMF (aproximadamente 0,8 % en peso) y agua (aproximadamente 0,5 % en peso).

Ejemplo de referencia 2

Preparación del producto bruto de 4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-pirimidinilcarbamato de metilo (I)

20 En un recipiente de reacción se dispusieron 3063 g del compuesto de fórmula (VI) y 30,7 l de isopropanol industrial. A esto se dosificó con agitación 1641 g de dicarbonato de dimetilo a 20-25 °C y se agitó durante 22 h a esta temperatura. Se filtró con succión el producto precipitado, se lavó con isopropanol industrial y se secó a vacío a 95

°C. Se obtuvo una pesada de 3748 g o de 105,9 % del valor teórico. El producto bruto de fórmula (I) contenía entre otros aproximadamente 4,7 % de isopropanol que prácticamente no se podía separar por secado (se encontraba presente parcialmente un solvato de isopropanol) y el contenido analítico se encontraba en 89,5 % en peso (HPLC). Referido a este contenido se alcanzó el rendimiento de 94,8 % del valor teórico.

5 Ejemplo de referencia 3

Preparación de 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-4,5,6-pirimidintriamina (VI)

En un autoclave a presión se dispusieron 300 g del compuesto de fórmula (III), 1600 ml de DMF y 60 g de níquel Raney humedecido con agua y se hidrogenó tras inertización a 60 °C de temperatura interna, a 6500 kPa de hidrógeno durante 18 horas. Tras enfriamiento y descompresión se filtró el catalizador agotado y se lavó con 100 ml de DMF. Se concentró el filtrado hasta 530 g a vacío y se dosificó al residuo a 35-40 °C 750 ml de metanol y luego tras enfriamiento a 0-5 °C 750 ml de agua. Se filtró el sólido y se secó a 50 °C a vacío. La pesada en sólido de fórmula (VI) (base libre) fue de 219,7 g o de 91,8 % del valor teórico.

Ejemplo de referencia 4

15 Preparación del producto bruto de 4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-pirimidinilcarbamato de metilo (I)

En un recipiente de reacción se dispusieron 1,50 kg del compuesto de fórmula (VI) en 14,25 l de isopropanol y se calentó con agitación a 35 °C. A esto se le dosificó de forma uniformemente rápida 531 g de éster metílico de ácido clorofórmico en 30 min, se lavó con 750 ml de isopropanol y se agitó durante 16 h a 35 °C. Luego se calentó a 50 °C, se dosificó 3,85 l de metanol y 606 g de trietilamina a 50 °C con agitación y se lavó con 450 ml de metanol. Luego se agitó durante 1 h a 50 °C, se enfrió a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se filtró con succión el sólido suspendido, se lavó con 3,0 l de isopropanol/metanol (4:1) dos veces y una vez con 3,0 l de isopropanol y se filtró con succión a sequedad. Se secó el producto húmedo a 50 °C durante 1 h y a continuación a 100 °C durante 22 h en estufa a vacío. Se obtuvo una pesada de 1,793 kg o de 103,3 % del valor teórico. El producto de fórmula (VI) contenía 6,45 % de isopropanol que prácticamente no se podía separar por secado (se encontraba presente parcialmente un solvato de isopropanol) y el contenido analítico fue de 87,9 % en peso (HPLC). Referido a este contenido el rendimiento fue del 90,8 % del valor teórico.

Ejemplo 5

Preparación de {4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}carbamato de metilo-sulfínildimetano (1:2) de fórmula (II)

Se disolvieron 1230 g del producto bruto de fórmula (I) preparado de forma análoga al ejemplo 2 (contenido de 89,1 %) en 15,0 l de acetato de etilo y 6,6 l de DMSO a reflujo (aprox. de 85 a 87 °C), se filtró con calor a través de un filtro de poro fino y se dejó enfriar lentamente con agitación a temperatura ambiente y luego a 10 °C. Se filtró el sólido precipitado, se lavó tres veces con un total de 1,2 l de acetato de etilo y se secó a vacío a 50 °C durante 20 horas. Se obtuvieron 1382 g de pesada. Esto es considerando el contenido de insumo de fórmula (I) el 91,2 % del valor teórico. El sólido contenía 27,4 % en peso (CG) de DMSO y 72,6 % en peso (HPLC) de compuesto de fórmula (I). Esto correspondía en consecuencia analíticamente a un bisolvato de DMSO de fórmula (II).

RMN ¹H (500 MHz en DMF-d₇):

d = 2,58 (s, 12H, 4 CH₃ en DMSO), 3,65 (s, 3H, O-CH₃), 5,89 (s, 2H, -CH₂-), 6,33 (s, 4H, 2 -NH₂), 7,05-7,39 (m, 5H, 4 H aromáticos en sustituyentes o-fluorobencilo y 1H en el anillo pirido en posición meta respecto al nitrógeno del pirido), 8,0 (s, 1H, -NH-) 8,60 (dd, 1H, en el anillo pirido en posición orto respecto al nitrógeno del pirido), 9,13 (dd, 1H, en el anillo pirido en posición para respecto al nitrógeno del pirido).

Análisis elemental:

| | | | |
|------------|-----------|-----------|------------|
| encontrado | C: 49,4 % | calculado | C: 48,92 % |
| | H: 5,2 % | | H: 5,18 % |
| 45 | N: 20,0 % | | N: 19,84 % |

Ejemplo 6

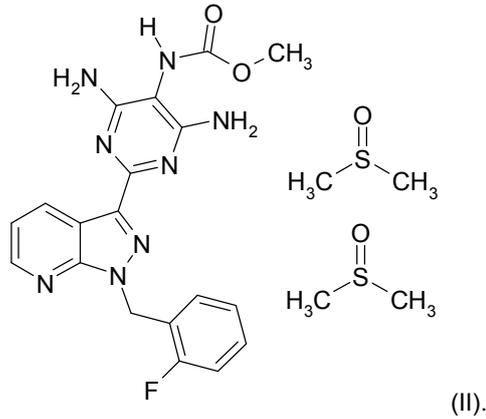
Preparación de 4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-pirimidinilcarbamato de metilo (I) que se puede usar farmacéuticamente puro

5 Se suspendieron 7,1 kg del producto de fórmula (II) en 171,6 kg de acetato de etilo y 42 kg de etanol y se agitó durante 20 h a reflujo (aprox. de 73 a 74 °C de temperatura interna). Se enfrió la suspensión a temperatura ambiente, se filtró con succión y se lavó cuatro veces con 12,2 kg de acetato de etilo cada vez. Luego se lavó dos veces con 12,2 kg de agua cada vez para la eliminación del acetato de etilo y se secó el producto húmedo a 50° C a vacío hasta masa constante. El rendimiento en producto puro de fórmula (I) fue de 4,3 kg o de 84 % del valor teórico. El contenido del producto fue de 99 % (HPLC).

10

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la purificación de {4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}carbamato de metilo de fórmula (I), caracterizado porque se disuelve el producto bruto del compuesto de fórmula (I) en dimetilsulfóxido y el {4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}carbamato de metilo – sulfinildimetano (1:2) de fórmula



se aísla y el dimetilsulfóxido se separa a continuación mediante extracción por ebullición en un disolvente farmacéuticamente aceptable.

2. 4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}carbamato de metilo – sulfinildimetano (1:2) de fórmula

