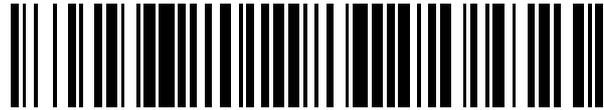


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 553 035**

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 13151569 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.10.2015 EP 2604608**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de {4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}-metilcarbamato de metilo y su purificación para el uso como principio activo farmacéutico**

30 Prioridad:

27.11.2009 EP 09177371

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

03.12.2015

73 Titular/es:

**ADVERIO PHARMA GMBH (100.0%)
Willy-Brandt-Platz 2
12529 Schönefeld, DE**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

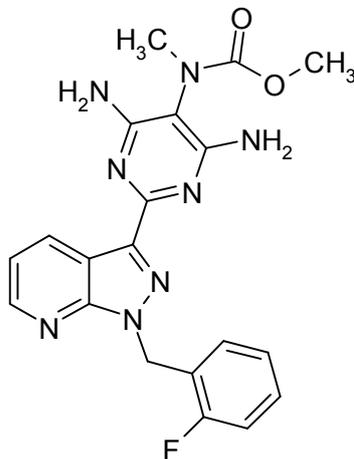
ES 2 553 035 T3

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

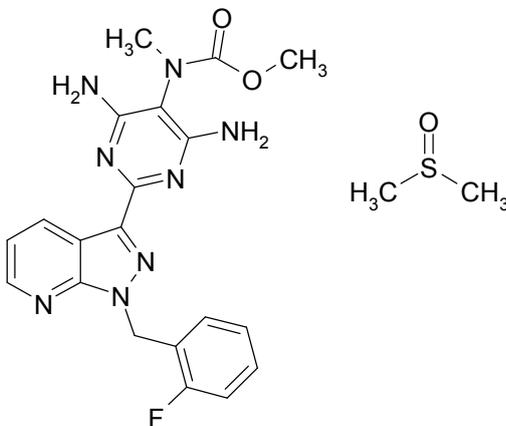
Procedimiento para la preparación de {4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}-metilcarbamato de metilo y su purificación para el uso como principio activo farmacéutico

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de {4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}metilcarbamato de metilo de la fórmula (I)



(I).

10 Además se desvela un procedimiento para la purificación del producto bruto del compuesto de la fórmula (I) para el uso como sustancia farmacéuticamente activa en el que se aísla para la purificación {4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}metilcarbamato de metilo-sulfindimetano (1:1), es decir, un compuesto de la fórmula (II)

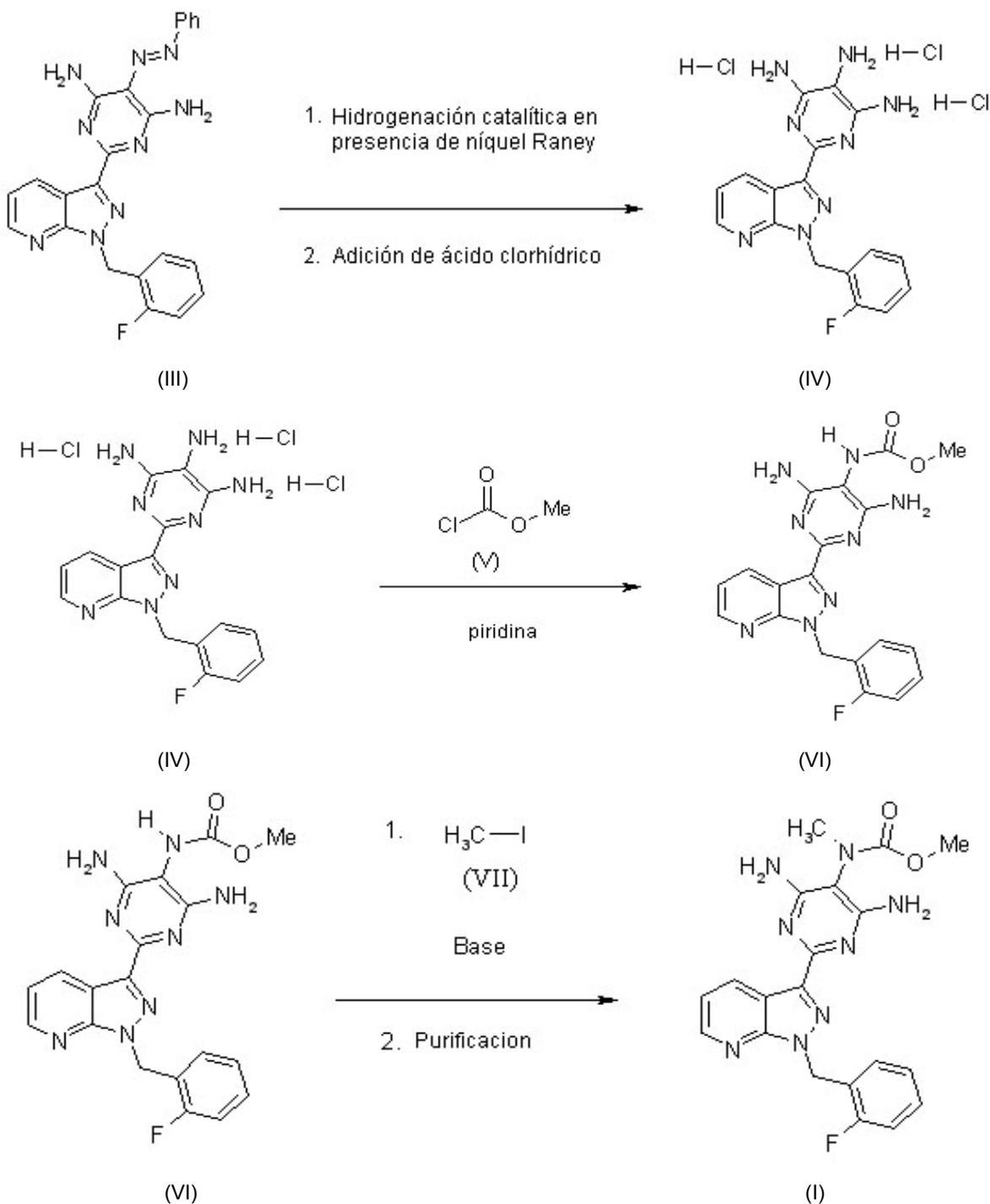


(II)

15 como intermedio o se produce en este procedimiento de purificación como intermedio, dado el caso presente en una mezcla.

20 El compuesto de la fórmula (I) actúa como estimulante de la guanilato ciclasa soluble y puede usarse como agente para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades cardiovasculares tales como, por ejemplo, para el tratamiento de la hipertensión arterial y la insuficiencia cardiaca, angina de pecho estable e inestable, enfermedades vasculares periféricas y cardiacas, de arritmias, para el tratamiento de enfermedades tromboembólicas e isquemias tales como infarto de miocardio, apoplejía, ataques transitorios e isquémicos, trastornos de la perfusión periféricos, para impedir reestenosis tal como después de terapias trombolíticas, angioplastias percutáneas transluminales (PTA), angioplastias coronarias percutáneas transluminales (PTCA), operaciones de derivación, así como para el tratamiento de arterioesclerosis, enfermedades asmáticas y enfermedades del sistema urogenital tales como por ejemplo hipertrofia prostática, disfunción eréctil, disfunción sexual femenina, osteoporosis, glaucoma, hipertensión pulmonar, gastroparesia e incontinencia.

25 La preparación del compuesto de la fórmula (I) y su purificación son básicamente conocidas. En el documento WO 03/095451 se describe la preparación del compuesto de la fórmula (I) por la ruta siguiente.



5

10

15

20

A este respecto, primero se disocia la 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-[(E)-fenildiazetil]pirimidin-4,6-diamina de la fórmula (III) mediante hidrogenaci3n catal3tica y el compuesto de trisamino resultante se aísla como tricl3rdico de 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-4,5,6-pirimidinotriamino de la fórmula (IV). Este tricl3rdico se hace reaccionar despu3s con el 3ster met3lico del 1c3rdico cl3rf3rmico de la fórmula (V) dando 4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-pirimidinilcarbamato de metilo de la fórmula (VI) en piridina como disolvente. Alternativamente, se describe en ChemMedChem 2009, 4, 853-865 que el compuesto de trisamino se aísla como tricl3rdico de HCl agitando con soluci3n acuosa de NaHCO₃ y la base libre se hace reaccionar con el 3ster met3lico del 1c3rdico cl3rf3rmico de la fórmula (V), dando el compuesto de la fórmula (VI) en piridina como disolvente. Despu3s se hace reaccionar el compuesto de la fórmula (VI) con yoduro de metilo de la fórmula (VII) en presencia de una base, dando el producto bruto del compuesto de la fórmula (I). La purificaci3n del producto bruto del compuesto de la fórmula (I) se realiza seg3n la indicaci3n experimental del ejemplo 8 del documento WO 03/095451 y la descripci3n semejante de ChemMedChem 2009, 4, 853-865, con agitaci3n del producto bruto con diclorometano/THF, aislamiento intermedio del producto agitado con diclorometano/THF por filtraci3n, ebullici3n del s3lido aislado en metanol, aislamiento intermedio por filtraci3n del

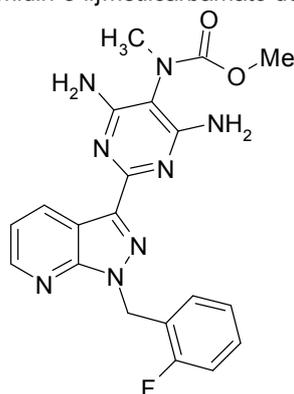
sólido sometido a ebullición en metanol, disolución del sólido en una mezcla de dioxano, diclorometano y metanol en presencia de carbón activo, filtración del carbón activo a través de tierra de diatomeas o celite, concentración de la solución filtrada a sequedad, agitación del sólido concentrado a sequedad con metanol, aislamiento por filtración del sólido agitado con metanol y (no descrito en el documento WO 03/090945451 en el ejemplo 8 ni en ChemMedChem 2009, 4, 853-865 pero necesario objetivamente) secado. Alternativamente, es posible una purificación de un producto bruto concentrado a sequedad del compuesto de la fórmula (I) mediante cromatografía preparativa (RP-HPLC) con malos rendimientos.

Esta síntesis y las purificaciones tienen una serie de desventajas que son muy desfavorables para una realización técnica a escala industrial. Esto se aplica sobre todo para el aislamiento del compuesto de trisamino como triclórohidrato de Fórmula (IV). La adición del ácido clorhídrico exige una instalación técnica resistente a ácido y el rendimiento de la etapa asciende solo a un insatisfactorio 59,3 % del valor teórico (véase, por ejemplo, el Ejemplo 8A del documento WO 03/095451). También es desventajosa la realización de la reacción del compuesto de trisamino de Fórmula (IV) o la correspondiente base libre de HCl en piridina como disolvente. El compuesto de Fórmula (VI) se puede aislar solo mediante una concentración por evaporación completa, técnicamente desventajosa, de la mezcla de reacción (véase, por ejemplo, el Ejemplo 5 del documento WO 03/095451). Tales etapas conducen a mayor escala por norma general a problemas considerables, tales como adherencias o descomposición térmica a causa del esfuerzo térmico esencialmente más prolongado a mayor escala. También es considerablemente desventajosa la purificación del producto de Fórmula (VI) de acuerdo con la instrucción experimental del Ejemplo 5 del documento WO 03/095451 mediante ebullición en éter de dietilo. Esta etapa se puede llevar a cabo solo con una complejidad técnica aumentada a causa de la fácil inflamabilidad del éter de dietilo.

Particularmente desventajosos son sin embargo los procedimientos de purificación del producto bruto de la fórmula (I). Una purificación eficaz es de necesidad obligada para el uso como principio activo farmacéutico. La purificación descrita usando RP HPLC, es decir, la purificación cromatográfica, representa un procedimiento de laboratorio que puede llevarse a cabo a escala industrial solamente de un modo muy costoso. Además, el rendimiento mencionado de sólo un 29 % para la etapa de síntesis hasta dar el producto bruto de la fórmula (I) y su purificación es muy reducido. El procedimiento de preparación y purificación alternativo es muy complicado. Contiene, en total, 5 aislamientos de sólido (2 concentraciones a sequedad y 3 filtraciones), siendo, como ya se ha mencionado anteriormente, las concentraciones a sequedad a escala industrial muy desfavorables. En total, para la realización de un paso químico, es muy desventajosa una cifra de 5 aislamientos de sólido para la preparación y purificación de un principio activo farmacéutico a escala industrial.

Por lo tanto, objetivo consistía en encontrar un procedimiento simplificado que pudiese realizarse de un modo seguro y ventajoso también a escala industrial y que proporcionase un principio activo con un alto rendimiento y una alta pureza con calidad farmacéuticamente aceptable.

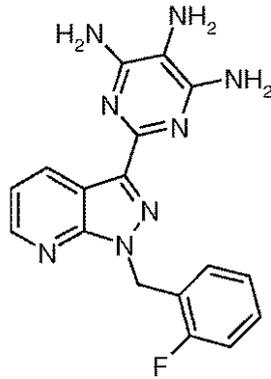
Sorprendentemente, se ha descubierto ahora un procedimiento para la preparación de {4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}metilcarbamato de metilo de la fórmula (I)



(I)

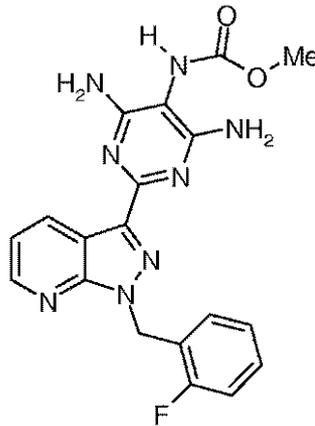
y su purificación para el uso como principio activo farmacéutico. Este procedimiento nuevo y la purificación del producto bruto del compuesto de la fórmula (I) se diferencia de los procedimientos conocidos hasta la fecha en los puntos siguientes:

- después de la hidrogenación catalítica del compuesto de Fórmula (III), el compuesto de trisamino se aísla como base libre de Fórmula (VIII) sin formación intermedia de sales



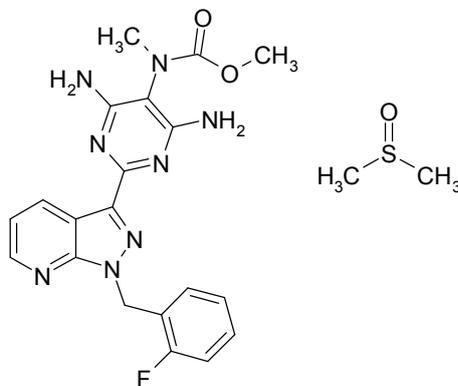
(VIII).

- la preparación del compuesto de Fórmula (VI) se realiza mediante el uso de éster de metilo de ácido clorofórmico o dicarbonato de dimetilo como reactivo en un procedimiento exento de piridina



(VI).

- el compuesto de Fórmula (VI) se hace reaccionar de forma en sí conocida con un agente de metilación hasta dar un producto bruto de Fórmula (I), la purificación del producto bruto de la 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}metilcarbamato de metilo-sulfinildimetano (1:1), es decir, un compuesto de la fórmula (II) como intermedio aislado o que se produce en una mezcla



(II).

Estas diferencias posibilitan la superación de las desventajas de los procedimientos conocidos hasta la fecha y un principio activo con un alto rendimiento y de alta pureza con una calidad farmacéuticamente aceptable.

A continuación se describe detalladamente el procedimiento para la preparación del compuesto de la fórmula (I) así como la purificación con el producto intermedio de la fórmula (II).

5 Hidrogenación catalítica del compuesto de Fórmula (III)

La primera etapa del procedimiento de acuerdo con la invención comienza con una hidrogenación catalítica del compuesto de Fórmula (III).



10 La misma se puede llevar a cabo en presencia de níquel Raney o catalizadores técnicamente habituales de Pt- o Pd-carbón. Se prefiere Pt- y Pd-carbón. Como disolvente sirve *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N*-dimetil-acetamida (DMA) o *N*-metil-2-pirrolidona (NMP), preferentemente DMF.

Son condiciones de hidrogenación temperatura 40-80 °C, preferentemente 50-70 °C, presión: 0,2-9 MPa (2-90 bar), preferentemente 0,5-7 MPa (5-70 bar) de hidrógeno, tiempo de hidrogenación: 1-72 h, preferentemente 3-36 h.

15 Después de la filtración del catalizador se precipita de un alcohol C₁-C₄, preferentemente metanol o etanol y/o agua. Se prefiere una mezcla de metanol, isopropanol o etanol y agua.

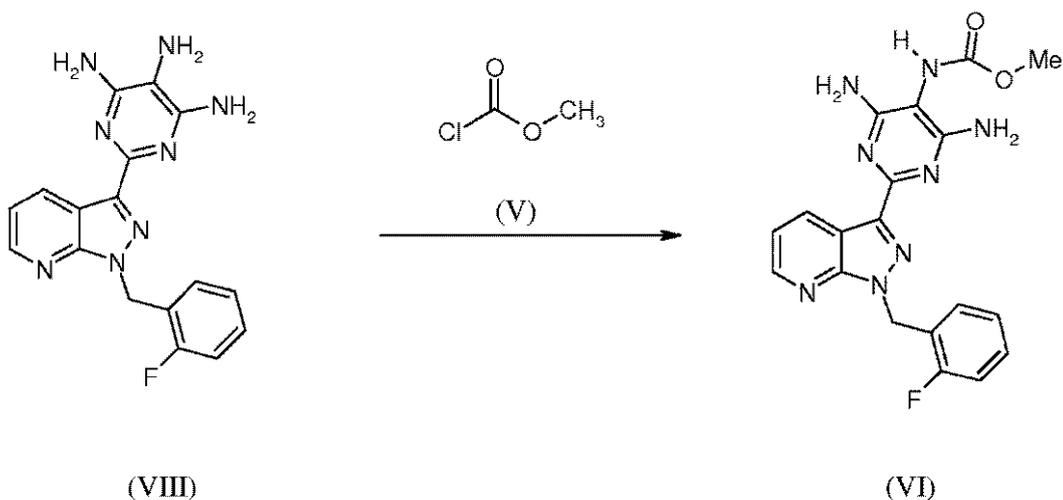
Alcohol C₁-C₄ en el marco de la invención se refiere a un alcohol de cadena lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol, *n*-butanol y *tert*-butanol. Esta definición se aplica también a los alcoholes C₁-C₄ usados a continuación.

20 También es posible eliminar mediante destilación una parte del disolvente antes de la precipitación, está de acuerdo con la invención una destilación parcial de 0-80 %, preferentemente del 40-70 % del disolvente.

El producto húmedo obtenido de este modo se seca al vacío: se obtiene el producto de Fórmula (VIII) (se corresponde con la base libre de Fórmula (IV)).

Reacción de un compuesto de Fórmula (VIII) con éster de metilo de ácido clorofórmico (V)

25 Además se desvela que el producto de la Fórmula (VIII) se haga reaccionar ahora por ejemplo con éster de metilo de ácido clorofórmico de Fórmula (V) en un nuevo procedimiento exento de piridina hasta dar el producto de Fórmula (VI)

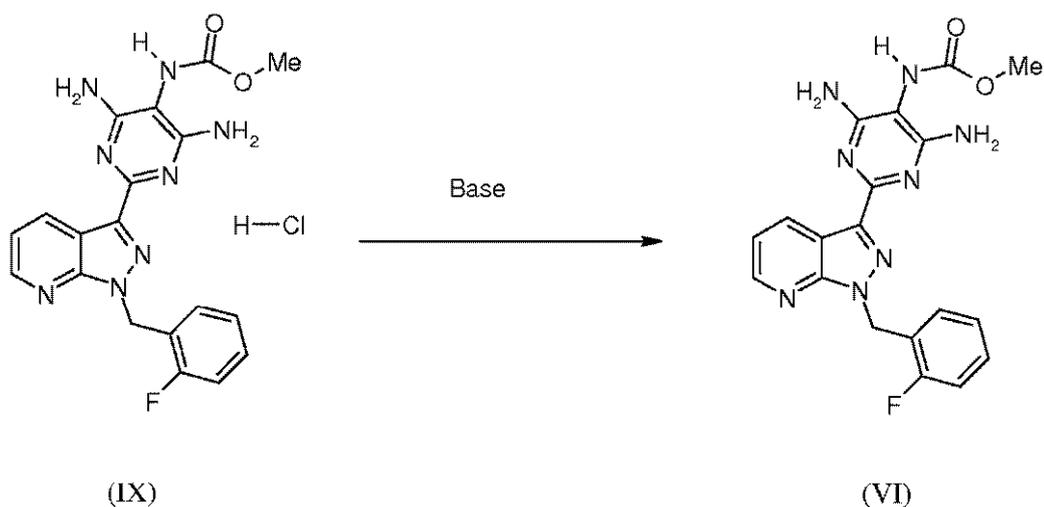


Como disolvente para la reacción se usa alcohol C₁₋₄, preferentemente etanol, metanol, isopropanol, de forma particularmente preferente isopropanol.

5 La cantidad de éster de metilo de ácido clorofórmico asciende a de 1,0 a 3,0 equivalentes, preferentemente de 1,0 a 2,0 equivalentes en relación con la sustancia de partida de Fórmula (VIII).

Como temperatura de reacción es posible 0-75 °C, preferentemente 15-50 °C.

10 Durante la reacción se produce ácido clorhídrico que en la mezcla de reacción forma un compuesto de Fórmula (IX), es decir, el clorhidrato del producto de Fórmula (VI). Este producto de Fórmula (IX) se puede aislar como producto que contiene HCl y escindir mediante adición de base al producto de Fórmula (VI) o mediante adición de base aún antes del aislamiento se puede escindir, de tal manera que se aísla directamente el producto de Fórmula (VI).



Se prefiere escindir el producto de Fórmula (IX) mediante adición de la base antes del aislamiento y aislar directamente la base libre de Fórmula (VI).

15 Como bases se consideran todas las bases que poseen un mayor valor de pK_B que el compuesto de Fórmula (I). Como ejemplos se mencionan: hidróxidos, carbonatos y fosfatos de los metales alcalinos y alcalinotérreos, bases orgánicas que contienen nitrógeno tales como trialquilaminas, guanidinas o amidinas. Como ejemplos se mencionan: hidróxido o carbonato de litio, sodio, potasio, rubidio, cesio, magnesio, calcio, estroncio y bario, fosfato de sodio y potasio, trialquilaminas con restos alquilo C₁₋₂₀ de cadena lineal, cíclicos o ramificados y guanidinas o amidinas cíclicas o de cadena abierta. Se prefiere trietilamina, tripropilamina, diisopropilamina, tributilamina, dicitclohexilamina, ciclohexildimetilamina, ciclohexildietilamina, triisooctilamina, tridecilamina, tridodecilamina, trihexadecilamina, N-metilmorfolina, DBU, DBN, tetrametilguanidina, etc. Se prefiere en particular trietilamina, tributilamina, diisopropilamina, N-metilmorfolina, DBU, DBN.

20

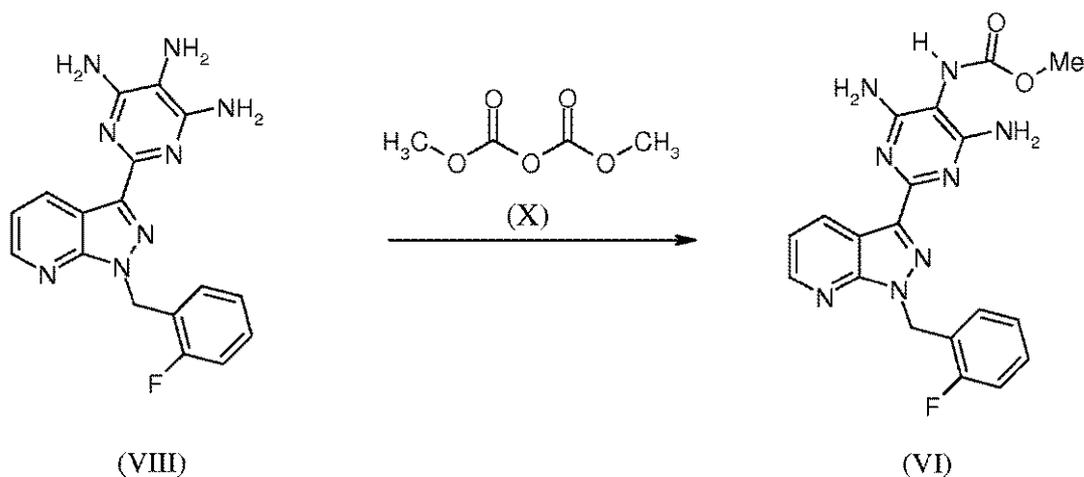
La cantidad de base asciende a de 1,0 a 2,0 equivalentes, preferentemente de 1,0 a 1,5 equivalentes en relación con la sustancia de partida éster de metilo de ácido clorofórmico de la Fórmula (V).

Como temperatura de reacción durante la reacción con la base es posible 0-100 °C, preferentemente 15-70 °C.

- 5 El producto de Fórmula (VI) está presente en suspensión y se aísla mediante filtración. Tal como habitualmente se lava con el alcohol C₁-C₄ y se seca al vacío.

Reacción del compuesto de Fórmula (VIII) con dicarbonato de dimetilo (X)

En otro procedimiento desvelado, el producto de Fórmula (VIII) se hace reaccionar con dicarbonato de dimetilo de Fórmula (X) hasta dar el producto de Fórmula (VI). Esta reacción no necesita ninguna base tal como, por ejemplo, piridina.



- 10 Como disolvente para esta reacción se usa alcoholes C₁-C₄, preferentemente etanol, metanol, isopropanol, de forma particularmente preferente isopropanol.

La cantidad de dicarbonato de dimetilo asciende a de 1,0 a 3,0 equivalentes, preferentemente 1,0 a 2,0 equivalentes en relación con la sustancia de partida de Fórmula (VIII).

- 15 Como temperatura de reacción es posible 0-65 °C, preferentemente 15-40 °C.

El producto de Fórmula (VI) se precipita y se aísla mediante filtración. Tal como habitualmente se lava con el alcohol C₁-C₄ y se seca al vacío.

Durante la reacción con dicarbonato de dimetilo se produce directamente el producto de Fórmula (VI). Por tanto no es necesaria una adición adicional de base.

- 20 Ambos procedimientos, es decir, la reacción del compuesto de Fórmula (VIII) con éster de metilo de ácido clorofórmico y escisión posterior del clorhidrato con la Fórmula (IX) con base o la reacción del compuesto de Fórmula (VIII) con dicarbonato de dimetilo proporcionan una calidad comparable del producto de Fórmula (VI), de tal manera que se puede usar el producto de Fórmula (VI) de ambos procedimientos del mismo modo para la reacción posterior hasta dar el producto de Fórmula (I).

- 25 Ambos procedimientos son preferentes.

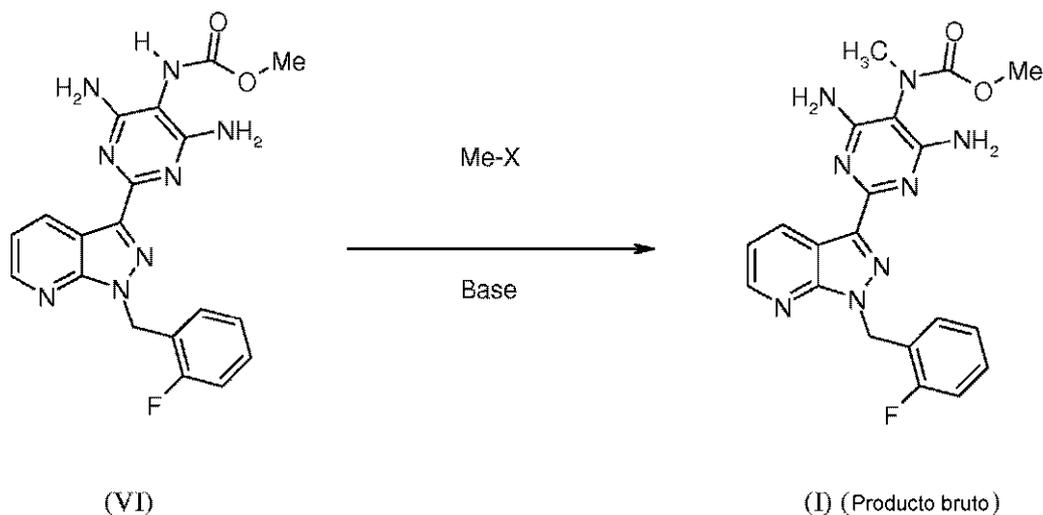
- 30 El compuesto de Fórmula (VI) puede formar solvatos o formas sólidas que contienen disolvente, por ejemplo, formas sólidas que contienen metanol, etanol o isopropanol. Por tanto, es posible que durante la escisión del clorhidrato con la Fórmula (IX) hasta dar el producto de la Fórmula (VI) o durante la síntesis directa del producto de la Fórmula (VI) con dicarbonato de dimetilo se produzca un solvato del alcohol C₁-C₄ empleado como disolvente. El solvato puede ser tan estable que no se descomponga por completo durante el secado del producto de Fórmula (VI) y, por tanto, permanezcan restos claramente reconocibles de disolvente, es decir, por ejemplo, del respectivo alcohol C₁-C₄ en el producto de Fórmula (VI). Por otro lado, el producto de Fórmula (VI) no se puede secar con un calor discrecional, ya que con una temperatura demasiado elevada se puede descomponer con formación de productos secundarios.

- 35 Por tanto, se prefiere secar el producto de Fórmula (VI) de la escisión del clorhidrato con la Fórmula (IX) con base o de la síntesis directa con dicarbonato de dimetilo no por encima de 110° de temperatura de producto, de forma particularmente preferente no por encima de 100° de temperatura de producto. A este respecto se prefiere en particular que eventualmente permanezcan restos contenidos como solvato de alcohol C₁-C₄ en el producto de Fórmula (VI) y que se emplee en esta forma para la preparación de la etapa intermedia de Fórmula (II) o el producto

de Fórmula (I). Se prefiere muy particularmente que esté contenido todavía isopropanol como disolvente residual en un intervalo de 0 al 13 % en el producto de Fórmula (VI).

Metilación del compuesto de Fórmula (VI)

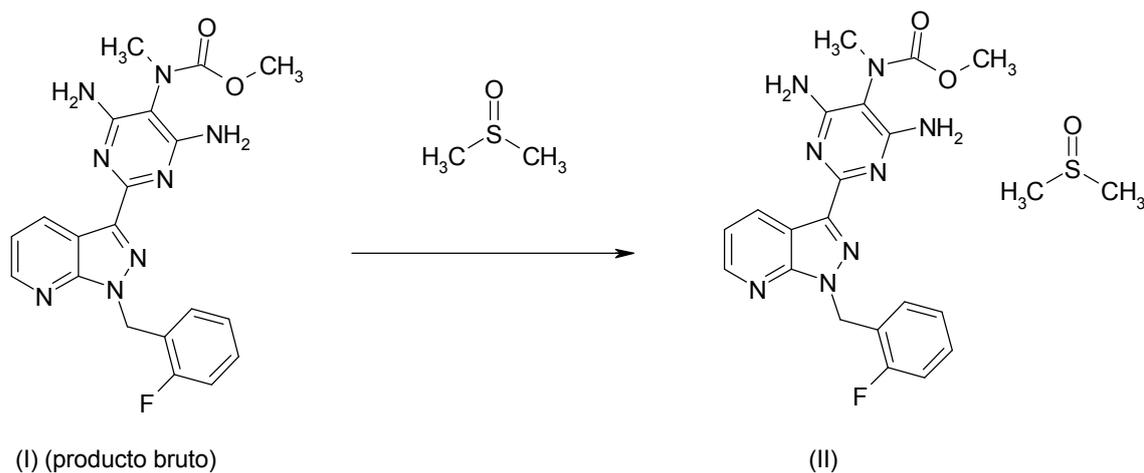
- 5 El producto obtenido de este modo de Fórmula (VI) se hace reaccionar de una forma en sí conocida, por ejemplo, según una de las descripciones en el documento WO 03/0945451 o ChemMedChem 2009, 4, 853-865 con un agente de metilación Me-X hasta dar un producto bruto que contiene el compuesto de Fórmula (I) en grandes partes.



Como agente de metilación Me-X se emplea yoduro de metilo, sulfato de dimetilo, éster de metilo de ácido toluenosulfónico, etc., se prefiere yoduro de metilo o sulfato de dimetilo.

10 Purificación del producto bruto del compuesto de la fórmula (I)

El producto bruto de la fórmula (I) se purifica para el uso como principio activo farmacéutico. Para ello, primeramente, se genera una mezcla que contiene el compuesto de la fórmula (II) como producto intermedio en proporciones elevadas.



- 15 Para ello se disuelve el producto bruto de la fórmula (I) en DMSO, dado el caso en presencia de un disolvente simple farmacéuticamente aceptable de la clase de las cetonas, éteres, ésteres o alcoholes. Como ejemplos de tales disolventes se mencionan: metanol, etanol, isopropanol, 1-butanol, 2-butanol, acetato de etilo, acetato de isopropilo o propilo, acetato de butilo, terc-butilmetiléter, diisopropiléter, acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona, etc. Son
- 20 preferentes etanol, isopropanol, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo, metiletilcetona, metilisobutilcetona, particularmente preferente es el acetato de etilo. También pueden usarse mezclas de estos disolventes.

El DMSO se añade en una cantidad del 100 al 750 % en peso de la cantidad usada del producto bruto de la fórmula (I), preferentemente del 150 al 500 % en peso.

Dado el caso puede añadirse a esta mezcla carbón activo en una cantidad del 0,25 al 35 % en peso de la cantidad usada del producto bruto de la fórmula (I), preferentemente del 0,5 al 20 % en peso.

Para obtener una solución, la mezcla se calienta a 40-120 °C, preferentemente a 50-100 °C.

5 Para obtener un producto de la fórmula (I) farmacéuticamente aceptable debe filtrarse la solución. La filtración debe llevarse a cabo independientemente de si se ha añadido carbón activo o no.

La cantidad del disolvente farmacéuticamente aceptable que se añade junto al DMSO para disolver el producto bruto de la fórmula (I), es decir, antes de la filtración, es del 25 al 200 % en peso con relación al DMSO, preferentemente del 40 al 100 % en peso.

10 La filtración se lleva a cabo con calentamiento, siendo las temperaturas de 40-120 °C, preferentemente de 50-100 °C.

Después de la filtración se añade con calentamiento un disolvente farmacéuticamente aceptable, preferentemente el mismo disolvente de antes. De esta manera se consigue la cristalización del producto de la fórmula (II).

La cantidad total del disolvente añadido antes y después de la filtración es del 200 al 1500 % en peso con relación al DMSO, preferentemente del 400-1200 % en peso.

15 La temperatura de la adición se encuentra en 30-110 °C, preferentemente en 35-90 °C.

Antes del aislamiento del sólido que contiene en proporciones altas el compuesto de la fórmula (II) se enfría, para completar la precipitación, en un intervalo de temperaturas de 0-35 °C, preferentemente a temperatura normal de por ejemplo 20-30 °C.

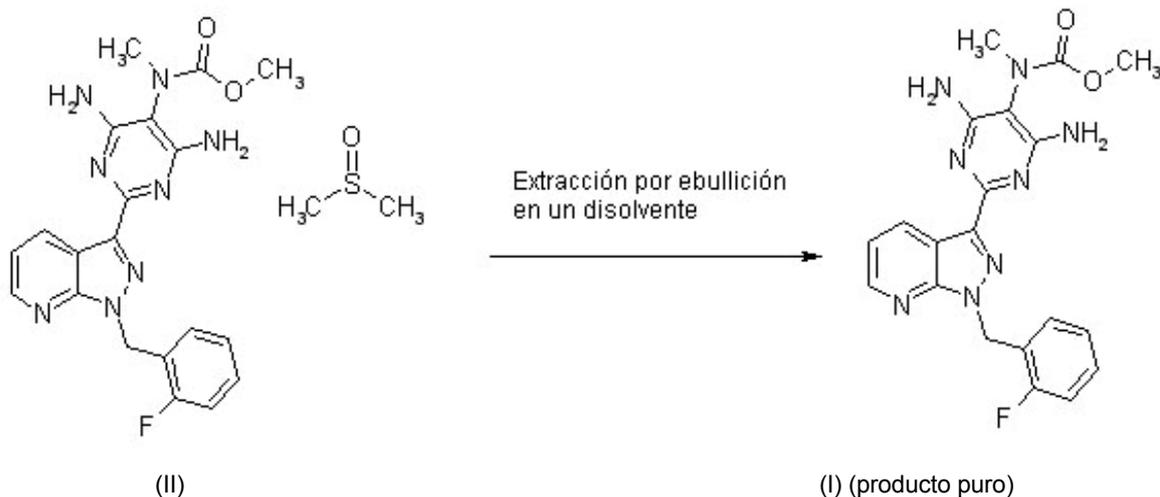
20 El aislamiento se lleva a cabo mediante unidades de aislamiento habituales, tales como filtros de vacío o centrifugadoras. Para retirar las aguas madre, el material aislado en el aislamiento se lava con un disolvente farmacéuticamente aceptable, es preferente el mismo disolvente que antes.

25 El material aislado tras disolución y precipitación con DMSO contiene proporciones altas del producto de la fórmula (II). Además, habitualmente, el producto de la fórmula (I) puede también en proporciones reducidas precipitar directamente sin formar un solvato con DMSO. Además, también es posible la formación de solvatos de otra estequiometría o la formación de aductos de disolvente sin una estequiometría fijada exactamente. Además, el DMSO también puede estar contenido en forma no enlazada como resto de disolvente adherido. El contenido de DMSO en el material aislado es habitualmente del 10 al 25 % en peso, preferentemente del 12-17 %. Es particularmente preferente obtener el producto de la fórmula (II) en forma de esta mezcla y usarla para la preparación del producto purificado de la fórmula (I).

30 El producto de la fórmula (II) así obtenido puede secarse ahora o también usarse en forma húmeda con contenido de disolventes remanentes, es decir, DMSO adherido y el o los disolventes de precipitación, para la transformación en producto purificado de la fórmula (I).

El compuesto de la fórmula (II) es nuevo. Puede, como se describe a continuación en los ejemplos de realización siguientes, prepararse en forma pura y caracterizarse analíticamente.

35 Para un uso farmacéutico debe retirarse el DMSO del producto de la fórmula (II) o de la mezcla que contiene el compuesto de la fórmula (II) en proporciones elevadas.



5 Para ello se somete a ebullición el producto de la fórmula (II) o la mezcla aislada que contiene el producto de la fórmula (II) en proporciones elevadas en un disolvente farmacéuticamente aceptable de la clase de las cetonas, éteres, ésteres o alcoholes. Como ejemplos de tales disolventes se mencionan: metanol, etanol, isopropanol, 1-butanol, 2-butanol, acetato de etilo, acetato de isopropilo o propilo, acetato de butilo, terc-butilmetiléter, diisopropiléter, acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona, etc. Son preferentes etanol, isopropanol, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo, metiletilcetona, metilisobutilcetona. También pueden usarse mezclas de estos disolventes. Es particularmente preferente el acetato de etilo o una mezcla de acetato de etilo con etanol.

La ebullición se lleva a cabo a reflujo del disolvente correspondiente o, dado el caso, a presión ligeramente elevada. La temperatura es de 50-150 °C, preferentemente de 80-120 °C.

10 El procedimiento desvelado ofrece claras ventajas frente al estado de la técnica. Sobre todo era sorprendente que el aislamiento directo del compuesto de Fórmula (VIII) (base libre) sin formación intermedia del compuesto de Fórmula (IV) (triclorhidrato) posibilita un claro aumento del rendimiento con una realización al mismo tiempo claramente más sencilla en la técnica (ninguna parte de instalación resistente a ácido).

15 El compuesto de Fórmula (VIII) ahora se puede hacer reaccionar en nuevos procedimientos exentos de piridina con éster de metilo de ácido clorofórmico o carbonato de dimetilo hasta dar el compuesto de Fórmula (VI). Estos nuevos procedimientos son muy sencillos y se pueden llevar a cabo con una complejidad mínima en la técnica. El producto de Fórmula (VI) está presente después de la reacción suspendido como sólido y se puede aislar sin etapa de evaporación mediante filtración. A este respecto, el rendimiento obtenido es muy elevado.

20 Además se desvela que la purificación del producto bruto de la fórmula (I) se realiza para un uso farmacéutico particularmente a partir de una redisolución con una mezcla de disolventes que contiene DMSO y que, a este respecto, el compuesto de fórmula (II) nuevo se obtiene como intermedio, dado el caso, en una mezcla en proporciones elevadas. Mediante esta etapa se separa el conjunto de las impurezas hasta una cantidad residual reducida, de modo que tras la retirada del contenido de DMSO por medio de una extracción por ebullición sencilla permanece un sólido de la fórmula (I) de alta pureza. Este sólido es habitualmente de incoloro a amarillo muy claro y la pureza analítica (HPLC) es claramente superior a un 98 % en peso, lo que para un uso farmacéutico es muy ventajoso.

25 El procedimiento es técnicamente seguro de realizar y permite una producción a escala industrial. Puede adaptarse de un modo flexible a condiciones industriales de producción. Una forma de realización particularmente preferente es que en la purificación del producto bruto de la fórmula (I), el aislamiento intermedio del producto de la fórmula (II) o de la mezcla que contiene el compuesto de la fórmula (II) en proporciones elevadas se realiza en un secador por succión. La retirada posterior del DMSO del producto de la fórmula (II) aislado de forma intermedia en el secador por succión se realiza añadiendo directamente disolvente en el secador por succión con o sin secado intermedio del producto de la fórmula (II). De este modo, se evita la manipulación en abierto del sólido del producto de la fórmula (II) con el riesgo de contaminación.

35 Parte experimental

Abreviaturas y acrónimos:

abs.	absoluto
cat.	catalítico
IQ	ionización química (en EM)
d	día(s)
TLC	cromatografía en capa fina
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
d.t.	del valor teórico (en rendimiento)
ee	exceso enantiomérico
IE	ionización por impacto electrónico (en EM)
ent	enantiómero / enantiómero puro
eq	equivalente(s)
IEN	ionización por electronebulización (en EM)
EM-CG	espectroscopía de masas acoplada a cromatografía de gases
% en peso	porcentaje en peso
h	hora(s)
HPLC	cromatografía líquida de alta presión, alto rendimiento
conc.	concentrado
EM-CL	espectroscopía de masas acoplada a cromatografía líquida
min	minuto(s)
EM	espectroscopía de masas
RMN	espectroscopía de resonancia magnética nuclear
Ph	fenilo

F _r	factor de retención (en TLC)
T _r	tiempo de retención (en HPLC)
TA	temperatura ambiente
v/v	proporción volumen/volumen (de una solución)
ac.	acuoso, solución acuosa

Los ejemplos siguientes 1 y 3 explican la invención, pero sin limitarla a los mismos.

Ejemplo 1

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

5 En un autoclave de presión se suspendieron 1100 g del compuesto de la fórmula (III) en 5,4 l de DMF. Se añadieron 44 g de un catalizador de Pd-carbón al 5 % comercial humedecido con agua (aproximadamente al 50 %) y el autoclave cerrado se hidrogenó, después de la inertización con nitrógeno y compresión de hidrógeno, aproximadamente durante 18 h a 6.500 kPa de hidrógeno y aproximadamente 60 °C de temperatura interna. Después de enfriar hasta aproximadamente 25 °C, descomprimir e inertizar, se retiró el contenido del autoclave, enjuagando con 650 ml de DMF.

10 Se purificaron tres preparaciones realizadas del mismo modo, se retiró por filtración el catalizador usado, se enjuagó con 1,1 l de DMF y el filtrado se concentró al vacío hasta aproximadamente un tercio de su masa. Al residuo de aproximadamente 6,5 kg se dosificaron sucesivamente 8,25 l de metanol y 8,25 l de agua, la suspensión se enfrió a aproximadamente 5 °C para completar la cristalización, el sólido se retiró por filtración y se lavó con metanol/agua (1:1 en volumen). El producto se secó al vacío a 50 °C. El peso final fue de 2.415 g, correspondientes al 91,8 % d.t. El contenido del producto objetivo de la fórmula (VIII) (base libre) fue > 98 % en superficie o > 97 % en peso. Las mayores impurezas fueron DMF (aproximadamente el 0,8 % en peso) y agua (aproximadamente 0,5 % en peso).

Ejemplo 2 desvelado y no reivindicado

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

20 En un recipiente de reacción se dispusieron 3.063 g del compuesto de la fórmula (VIII) y 30,7 l de isopropanol técnico. A esto se dosificaron con agitación 1.641 g de dicarbonato de dimetilo a 20-25 °C y se agitó durante 22 h a esta temperatura. El producto precipitado se retiró por filtración con succión, se lavó con isopropanol técnico y se secó al vacío a 50 °C. Se obtuvo un peso total de 3.748 g o un 105,9 % d.t. El producto de la fórmula (I) contenía entre otras cosas aproximadamente un 4,7 % de isopropanol prácticamente no eliminable por secado (estaba presente en parte un solvato de isopropanol) y el contenido analítico fue del 89,5 % en peso (HPLC). Con relación a este contenido, se tuvo un rendimiento del 94,8 % d.t.

Ejemplo 3

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

30 En un autoclave de presión se dispusieron 300 g del compuesto de la fórmula (III), 1.600 ml de DMF y 60 g de níquel Raney humedecido con agua y después de inertizar se hidrogenó a 60 °C de temperatura interior, 6.500 kPa de hidrógeno durante aproximadamente 18 h. Tras enfriar y descomprimir se retiró el catalizador usado por filtración y se enjuagó con 100 ml de DMF. El filtrado se concentró al vacío hasta 534,5 g y al residuo se dosificaron 750 ml de metanol a 35-40 °C y después, tras enfriar a 0-5 °C, 750 ml de agua. El sólido se filtró y se secó al vacío a 50 °C. El peso final fue de 219,7 g o el 91,8 % d.t.

Ejemplo 4 desvelado y no reivindicado

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

40 En un recipiente de reacción se dispusieron 1,50 kg del compuesto de la fórmula (VIII) en 14,25 l de isopropanol y se calentaron a 35 °C con agitación. A esto se dosificaron 531 g de éster metílico del ácido clorofórmico en 30 min con velocidad uniforme, se aclaró con 750 ml de isopropanol y se agitó durante 16 h a 35 °C. Después se calentó a 50 °C, se dosificaron 3,85 l de metanol y 606 g de trietilamina a 50 °C con agitación y se aclaró con 450 ml de metanol. Después se agitó durante 1 h a 50 °C, se enfrió a TA y se agitó a TA durante 1 h. El sólido suspendido se retiró por filtración con succión, se lavó con, en cada caso, 3,0 l de isopropanol/metanol (4:1) dos veces y una vez con 3,0 l de isopropanol y se secó por succión. El producto húmedo se secó a 50 °C durante 1 h y, a continuación, a 100 °C durante 22 h en un armario de secado al vacío. Se obtuvo un peso final de 1,793 kg o el 103,3 % d.t. El producto de la fórmula (VI) contenía un 6,45 % de isopropanol prácticamente no eliminable por secado (estaba presente en parte un solvato de isopropanol) y el contenido analítico fue del 87,9 % en peso (HPLC). Con relación a este contenido, se obtuvo un rendimiento del 90,8 % d.t.

Ejemplo 5 desvelado y no reivindicado**Preparación de 4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-pirimidinil(metil)carbamato de metilo (I)**

(Metilación en un modo conocido de por sí según el documento WO 03/095451, ejemplo 8, segunda directriz)

- 5 Se suspendieron 1.630 g del compuesto de la fórmula (VI) a 20-25 °C en 16,3 l de THF. Se enfrió a de -6 a -4 °C y se dosificaron 3.480 g de una solución 1 M de bis(trimetilsilil)amida de sodio. Se agitó y se dosificaron 596 g de yoduro de metilo, se agitó brevemente y se dejó calentar lentamente hasta aproximadamente 5 °C. Se agitó a esta temperatura hasta que finalizó la reacción (aproximadamente 4 h). La mezcla de reacción se lavó con 4 veces 4,1 l de solución de cloruro de amonio al 15 %. La fase orgánica se concentró por evaporación hasta un residuo de aproximadamente 6,4 kg y se templó hasta aproximadamente 25 °C. El sólido precipitado se retiró por filtración, se lavó con un total de 3 l de THF y se secó al vacío a 50 °C. Se obtuvieron 1.112 g del producto bruto de la fórmula (I). Esto era un rendimiento del 75,2 % del valor teórico.

Ejemplo 6 desvelado y no reivindicado

- 15 **Preparación de una mezcla compuesta por 4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-pirimidinil(metil)carbamato de metilo (I) y {4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}metilcarbamato de metilo-sulfinildimetano (II) con proporciones altas del producto de la fórmula (II)**

- 20 Se disolvieron 9,0 g de un producto bruto de la fórmula (I), que se había preparado de modo semejante al ejemplo comparativo 5, en 16 ml de DMSO a 100 °C. (La filtración de clarificación, que sería necesaria en este lugar para obtener una calidad del producto farmacéuticamente aceptable, se omitió en este ensayo de laboratorio). Después se dejó enfriar hasta 75 °C, se añadieron 110 ml de acetato de etilo y se enfrió lentamente hasta aproximadamente 25 °C. El sólido precipitado se separó por filtración, se lavó con un total de 28 ml de acetato de etilo y se secó al vacío a 50 °C. El peso final fue de 9,6 g o el 90,0 % d.t..

Ejemplo 7 desvelado y no reivindicado

- 25 **Preparación de 4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-pirimidinil(metil)carbamato de metilo (I) purificado**

- 30 La cantidad total del producto de fórmula (II) preparado en el ejemplo 6 anterior se agitó en 135 ml de acetato de etilo durante 1 h a reflujo (aproximadamente 78 °C) y se enfrió hasta aproximadamente 25 °C. El sólido se separó por filtración con succión, se lavó con un total de 36 ml de acetato de etilo y se secó al vacío. El peso total fue de 7,6 g o el 93,8 % d.t. El contenido del producto fue claramente superior al 98 % en peso (HPLC). Como disolvente estaba contenido acetato de etilo en una cantidad de aproximadamente el 0,2 %. El contenido de DMSO fue inferior al 0,1 %.

Ejemplo 8 desvelado y no reivindicado

- 35 **Preparación de 4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-pirimidinil(metil)carbamato de metilo (I) con aislamiento intermedio de una mezcla con proporciones altas de {4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}metilcarbamato de metilo-sulfinildimetano (II) en forma de producto húmedo**

- 40 Se disolvieron 193,5 g de un producto bruto de la fórmula (I), que se había preparado de un modo semejante al ejemplo comparativo 5, en 344 ml de DMSO y 172 ml de acetato de etilo a aproximadamente 96 °C. Se añadieron después 19,4 g de carbón activo y 172 ml de acetato de etilo y se agitaron con calentamiento. Después se filtró el carbón activo con calentamiento y se aclaró con 172 ml de acetato de etilo. El filtrado se calentó a 78 °C y se mezcló lentamente con 1.850 ml de acetato de etilo. La mezcla se enfrió en aproximadamente 2-3 h hasta aproximadamente 25 °C, el sólido se retiró por filtración y se lavó con un total de 772 ml de acetato de etilo. El producto húmedo, que contenía proporciones altas del compuesto de la fórmula (II), se suspendió en 2.900 ml de acetato de etilo, se calentó a reflujo durante 1 h y se enfrió hasta aproximadamente 25 °C. El sólido se retiró por filtración con succión, se lavó con un total de 774 ml de acetato de etilo y se secó al vacío a 50 °C. Se obtuvieron 155,1 g de peso final o el 80,2 % del material de partida. El contenido del producto fue claramente superior al 98 % en peso (HPLC). Como disolventes estaban contenidos prácticamente sólo acetato de etilo y DMSO en cantidad reducida.

Ejemplo 9 desvelado y no reivindicado

- 50 **Preparación y caracterización analítica de {4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}metilcarbamato de metilo-sulfinildimetano (II)**

Se disolvieron 14,8 g de un producto bruto de la fórmula (I), que se había preparado de un modo semejante al ejemplo comparativo 5, en 28,9 g de DMSO y 11,85 g de acetato de etilo a aproximadamente 94 °C. Después se añadieron 1,5 g de carbón activo Norit A Supra y otros 11,85 g de acetato de etilo, se agitó durante 1 h a reflujo (88-

5 90 °C) y se retiró por filtración el carbón activo en caliente. El sólido ya parcialmente precipitado se redisolvió mediante calentamiento hasta aproximadamente 78 °C de nuevo y la solución se dejó enfriar lentamente a continuación. El sólido precipitado se retiró por filtración con succión a TA, se lavó tres veces con 50 ml de acetato de etilo cada vez y se secó durante 18 h a 30 °C en un armario de secado. Se obtuvieron 9,2 g o el 52,5 % d.t. de un polvo cristalino amarillento claro del compuesto de la fórmula (II).

HPLC: 99,90 % en superficie (sin considerar el DMSO)

DMSO (CG): 14,7 % en peso

RMN de ¹H (400 MHz en DMF-d₇):

10 d = 2,59 (s, aproximadamente 6H, 2 CH₃ del DMSO), 3,13 (s, 3H, N-CH₃), 3,58 + 3,67 (dos s, 3H, rotación impedida en O-CH₃), 5,91 (s, 2H, -CH₂-), 6,53 (s, 4H, 2 -NH₂), 7,05-7,40 (m, 5H, 4 H aromáticos en el sustituyente o-fluorobencilo y 1H en meta al pirido-nitrógeno del anillo pirido), 8,60 (dd, 1H, en orto al pirido-nitrógeno del anillo pirido), 9,12 (dd, 1H, en para al pirido-nitrógeno del anillo pirido).

Análisis elemental:

encontrado	C: 52,2 %	calculado	C: 52,79 %
	H: 4,9 %		H: 5,03 %
	N: 22,7 %		N: 22,39 %

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de {4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}metilcarbamato de metilo de fórmula (I), **caracterizado porque** se escinde 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-[(E)-fenildiazenil]pirimidin-4,6-diamina de fórmula (III) mediante hidrogenación catalítica y **porque** se precipita 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-4,5,6-pirimidinotriamina de fórmula (VIII) después de la filtración del catalizador de un alcohol C₁-C₄ y/o de agua sin formación intermedia de sales.
2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de {4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}metilcarbamato de metilo de fórmula (I), **caracterizado porque** se escinde 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-[(E)-fenildiazenil]pirimidin-4,6-diamina de fórmula (III) mediante hidrogenación catalítica y **porque** se precipita 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-4,5,6-pirimidinotriamina de fórmula (VIII) después de la filtración del catalizador de metanol y/o de agua sin formación intermedia de sales.