

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 036422

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.11.09

(51) Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01)

(21) Номер заявки
201891964

(22) Дата подачи заявки
2010.11.22

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ МЕТИЛ-{4,6-ДИАМИНО-2-[1-(2-ФТОРБЕНЗИЛ)-1Н-ПИРАЗОЛО[3,4-В]ПИРИДИН-3-ИЛ]ПИРИМИДИН-5-ИЛ}МЕТИЛКАРБАМАТА

(31) 09177371.3

(32) 2009.11.27

(33) EP

(43) 2019.01.31

(62) 201590948; 2010.11.22

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
АДВЕРИО ФАРМА ГМБХ (DE)

(72) Изобретатель:
Майс Франц-Ёзеф, Резе Йоахим,
Йонтген Винфрид, Зигель Конрад
(DE)

(74) Представитель:
Беляева Е.Н. (BY)

(56) WO-A1-03095451
CHEMMEDCHEM, vol. 4, no. 5, May 2009
(2009-05), pages 853-865, XP002622814, ISSN:
1860-7179, DOI: DOI:10.1002/CMDC.200900014,
cited in the application, the whole document,
Insbesondere Schemata 10 und 11, Seiten 860,
863-864, Verbindungen 51, 52 und 20
WO-A1-2008031513
EVANS R. ET AL.: "The Preparation of 4-
Amino- and Other Pteridines", JOURNAL OF THE

CHEMICAL SOCIETY, CHEMICAL SOCIETY,
LETCHWORTH; GB, 1 January 1956 (1956-01-01),
pages 4106-4113, XP009144631, ISSN: 0368-1769,
page 4111 - page 4112; tables 1,2

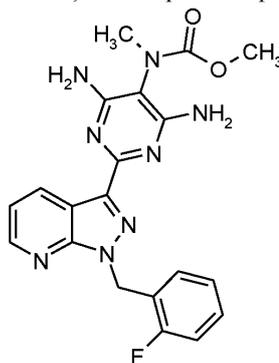
SCHWÖCH S. ET AL.: "2,3-
DIHYDROSPIRO[1H-4- AND 5-
AZABENZIMIDAZOLE-2,1'-CYCLOHEXANE]
SPIRO[CYCLOHEXANE-1,2'(3'H)-1'H-
IMIDAZO[4,5-B]PYRIDINE] AND
SPIRO[CYCLOHEXANE-1,2'(3'H)-1'H-
IMIDAZO[4,5-C]PYRIDINE]): REACTIONS WITH
NUCLEOPHILES", HELVETICA CHIMICA ACTA,
VERLAG HELVETICA CHIMICA ACTA, BASEL,
CH, vol. 77, no. 8, 1 January 1994 (1994-01-01), pages
2175-2190, XP002073789, ISSN: 0018-019X, DOI:
DOI:10.1002/HLCA.19940770811 page 2182; figure
6, page 2189, column 2190; compounds 39, 40

BARRACLOUGH P. ET AL.: "Mono-
arylation of 2,3- and 3,4-diaminopyridine and
4,5-diaminopyrimidine, and syntheses of putative
inotrope/beta-adrenoceptor antagonists", JOURNAL
OF CHEMICAL RESEARCH, SCIENCE REVIEWS
LTD, GB, vol. 9, no. 9, 1 January 1996 (1996-01-01),
pages 2316-2335, XP002103810, ISSN: 0308-2342,
page 407; figures 3,4

WO-A1-2010079120

WO-A1-2005046725

(57) Настоящее изобретение касается способа получения метил{4,6-диамино-2-[1-(2-фторбензил)-1Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-3-ил]пириимидин-5-ил}метилкарбамата формулы (I)



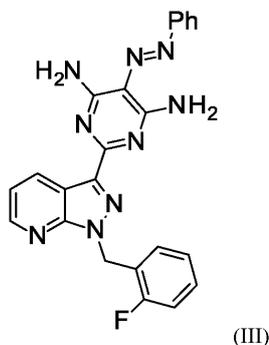
(I),

в котором 2-[1-(2-фторбензил)-1Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-3-ил]-5-[(Е)-фенилдиазенил]пириимидин-4,6-диамин формулы (III)

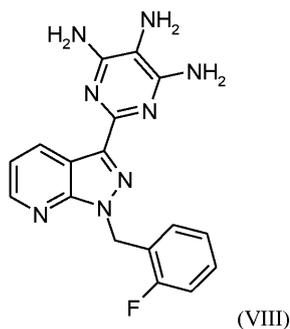
B1

036422

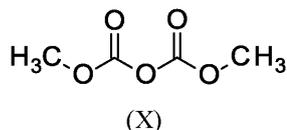
036422 B1



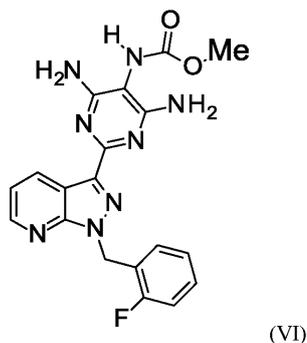
расщепляют путем каталитического гидрирования в присутствии катализатора гидрирования, выбранного из группы, состоящей из платины на угле, палладия на угле и никеля Ренея, в растворителе, выбранном из группы, состоящей из N,N-диметилформамида, N,N-диметилацетамида и N-метил-2-пирролидона, при температуре 40-80°C, давлении 2-90 бар и времени гидрирования 1-72 ч, 2-[1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-4,5,6-пиримидинтриамин формулы (VIII)



после фильтрации катализатора осаждают из C₁-C₄-спирта и/или воды без промежуточного образования солей, 2-[1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-4,5,6-пиримидинтриамин формулы (VIII) превращают с помощью от 1.0 до 3.0 эквивалентов диметилдикарбоната формулы (X)

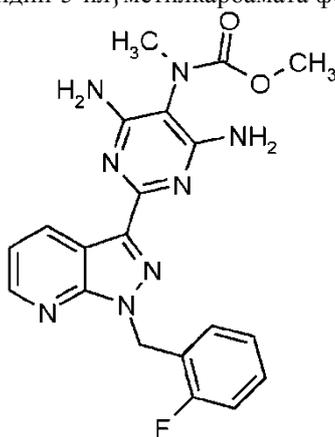


относительно применяемого вещества формулы (VIII) в C₁-C₄-спирте в качестве растворителя при температуре реакции от 0 до 65°C в метил-4,6-диамино-2-[1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-5-пиримидинилкарбамат формулы (VI)



посредством беспиридинового проведения реакции, полученный метил-4,6-диамино-2-[1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-5-пиримидинилкарбамат формулы (VI) суспендируют при температуре от 20 до 25°C в тетрагидрофуране в качестве растворителя и после охлаждения до от -6 до -4°C превращают с бис(триметилсилил)литийамидом или бис(триметилсилил)натрийамидом с помощью метилирующего средства Me-X в метил-{4,6-диамино-2-[1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]пиримидин-5-ил}метилкарбамат формулы (I), причем метилирующее средство Me-X выбрано из группы, состоящей из метилиодида, диметилсульфата и сложного метилового эфира толуолсульфокислоты.

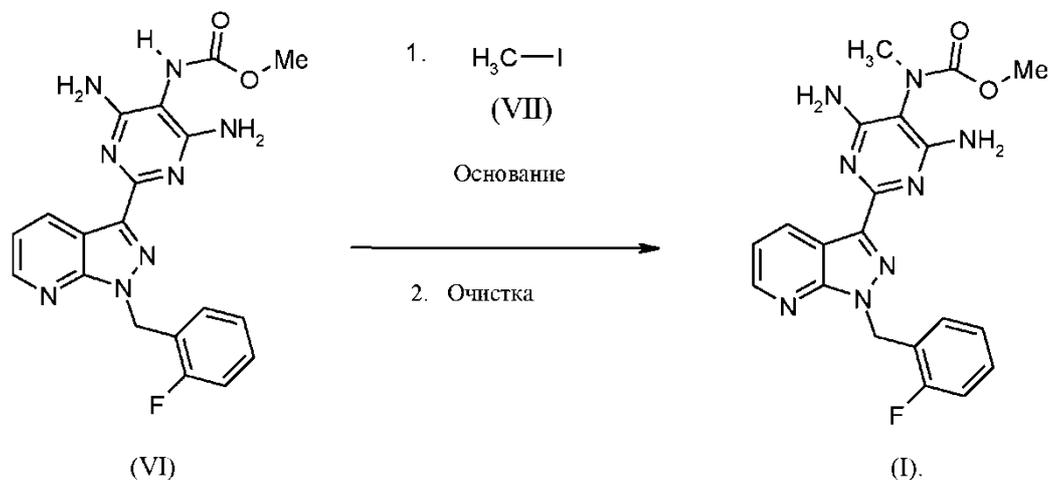
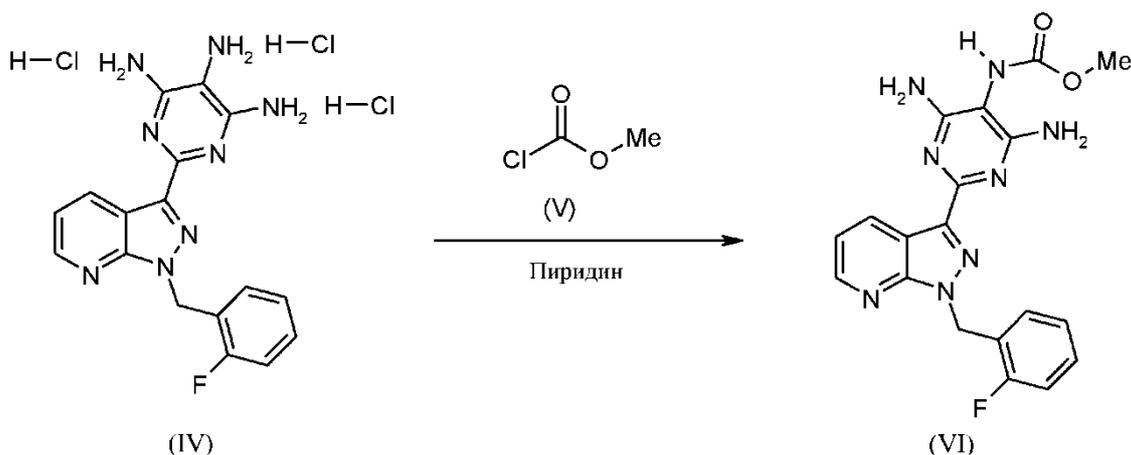
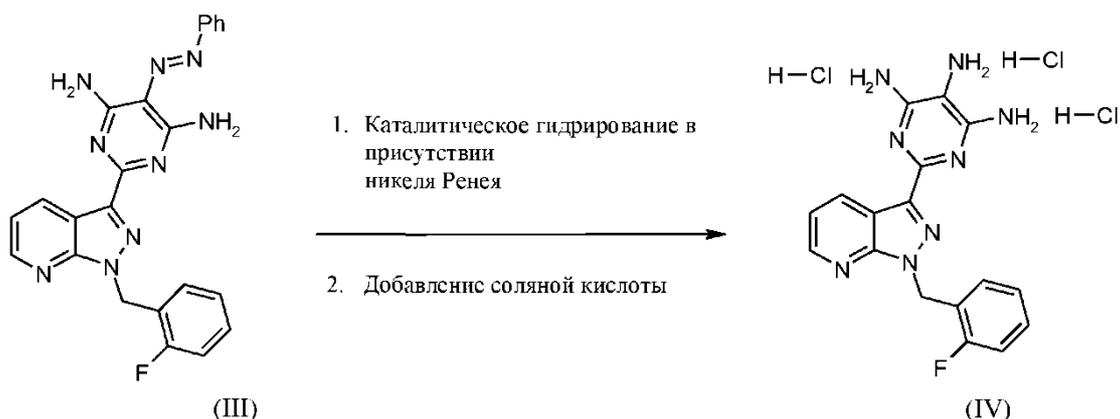
Настоящее изобретение касается способа получения метил{4,6-диамино-2-[1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]пиримидин-5-ил}метилкарбамата формулы (I)



(I).

Соединение формулы (I) действует как стимулятор растворимой гуанилатциклазы и может применяться как в качестве средства профилактики и/или лечения сердечно-сосудистых заболеваний, как, например, для лечения повышенного кровяного давления и сердечной недостаточности, стабильной и нестабильной стенокардии, заболеваний периферических и коронарных сосудов, аритмии, для лечения тромбоэмболических заболеваний и ишемии, как инфаркт миокарда, кровоизлияние в мозг, транзиторные ишемические атаки, периферические нарушения кровоснабжения, предотвращение развития рестеноза, как после тромболитической терапии, перкутанной транслюминальной ангиопластики (ПТА), перкутанной транслюминальной коронарной ангиопластики (ПТКА), шунтирования, а также для лечения артериосклероза, астматических заболеваний и болезней мочеполовой системы, как, например, гипертрофия предстательной железы, эректильной дисфункции, женской сексуальной дисфункции, остеопороза, глаукомы, пульмональной гипертонии, гастропареза и недержания.

Получение соединения формулы (I) и его очистка, в принципе, известны. В WO 03/095451 описано получение соединения формулы (I) следующим образом.



Причем сначала расщепляют 2-[1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-5-[(E)-фенилдиазенил]пиримидин-4,6-диамин формулы (III) с помощью каталитического гидрирования и полученное соединение трисамин выделяют в качестве 2-[1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-4,5,6-пиримидинтриамин тригидрохлорида формулы (IV). Затем этот тригидрохлорид превращают сложным метиловым эфиром хлормуравьиной кислоты формулы (V) в метил-4,6-диамино-2-[1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-5-пиримидинилкарбамат формулы (VI) в пиридине в качестве растворителя. Альтернативно в ChemMedChem 2009, 4, 853-865 описывают, что соединение трисамин выделяют в качестве тригидрохлорида, затем получают свободное основание HCl при экстрагировании водного NaHCO_3 -раствора и свободное основание превращают сложным метиловым эфиром хлормуравьиной кислоты формулы (V) в соединение формулы (VI) в пиридине в качестве растворителя. Затем соединение формулы (VI) превращают метилиодидом формулы (VII) в присутствии основания в исходный продукт соединения формулы (I). Очистку исходного продукта соединения формулы (I) осуществляют согласно экспериментальному предписанию примера 8 WO 03/095451 и сравнимого описания ChemMedChem 2009, 4, 853-865 с помощью вымешивания исходного продукта в дихлорметане/ТГФ, промежуточного выделения продукта, полученного при вымешивании дихлорметана/ТГФ, с помощью фильтрации, вываривания выделенного твердого вещества с метанолом, промежуточного выделения

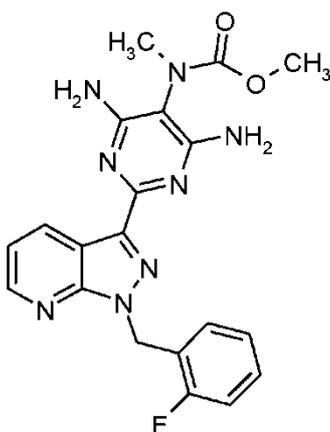
твердого вещества, полученного при вываривании с метанолом, с помощью фильтрации, растворения твердого вещества в смеси диоксана, дихлорметана и метанола в присутствии активного угля, фильтрации активного угля через кизельгур или диатомовую землю, сгущения фильтровального раствора до сухого состояния, вымешивания твердого вещества, сгущенного до сухого состояния, с метанолом, выделения твердого вещества, вымешанного метанолом, с помощью фильтрации и (не описанного в WO 03/0945451 в примере 8 или ChemMedChem 2009, 4, 853-865, но объективно необходимого) высушивания. Также очистку исходного вещества, сгущенного до сухого состояния, соединения формулы (I) можно осуществлять препаративной хроматографией (ОФ-ЖХВР) с низким выходом.

Указанные синтез и очистки имеют ряд недостатков, которые являются очень неблагоприятными для технического выполнения в крупном масштабе. Прежде всего это относится к выделению соединения трисамин в качестве тригидрохлорида формулы (IV). Добавление соляной кислоты требует технической установки, устойчивой к воздействию кислот, и выход этапа составляет только 59,3% - теоретический выход продукта, что является недостаточным (см., например, пример 8А из WO 03/0945451). Также замещение соединения трисамин формулы (IV) или соответственного HCl-свободного основания в пиридине в качестве растворителя является невыгодным. Соединение формулы (VI) можно изолировать только полным выпариванием реакционной смеси (см., например, пример 5 WO 03/0945451), которое также является технически невыгодным. Такие этапы, как правило, ведут к значительным проблемам в крупном масштабе, как, например, припекание или термическое разложение по причине большой термической нагрузки в крупном масштабе. Крайне невыгодной также является очистка продукта формулы (VI) согласно экспериментальному предписанию примера 5 из WO 03/0945451 вывариванием в диэтилэфире. Также по причине легкой воспламеняемости диэтилэфира этот этап можно проводить только при повышенных технических затратах.

Тем не менее, способы очистки исходного вещества формулы (I) являются невыгодными. Эффективная очистка крайне необходима для использования в качестве фармацевтического биологически активного вещества. Описанная очистка с помощью ОФ-ЖХВР, т.е. хроматографическая очистка, представляет собой очень трудоемкие в техническом масштабе лабораторные методы. Кроме того, указанный выход в 29% и очистка этапа синтеза исходного продукта формулы (I) являются очень низкими. Альтернативный метод получения и очистки является крайне затруднительным. В общем он содержит 5 этапов отделения твердого вещества (2 сгущения до сухого состояния и 3 фильтрации), причем, как упоминалось ранее, сгущения до сухого состояния являются очень неблагоприятными в техническом масштабе. В целом 5 этапов отделения твердого вещества для получения и очистки фармацевтического биологически активного вещества являются очень невыгодными в техническом масштабе для проведения химической ступени.

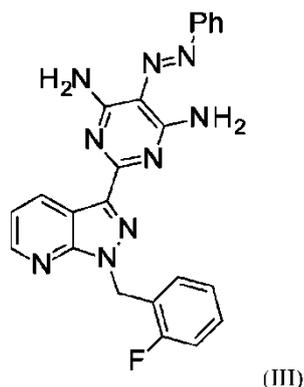
Ранее задача заключалась в обнаружении упрощенного способа, который можно безопасно проводить в промышленном масштабе, в результате которого образуется биологически активное вещество с высоким выходом и фармацевтической чистотой приемлемого качества.

Неожиданно было обнаружено, что указанная задача решается посредством способа получения метил{4,6-диамино-2-[1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]пиримидин-5-ил}метилкарбамата формулы (I)

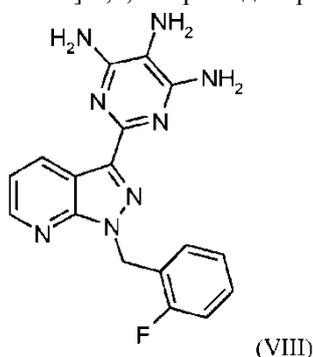


(I).

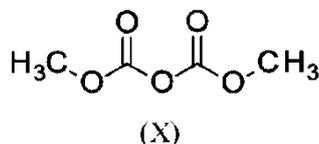
в котором 2-[1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-5-[(E)-фенилдиазенил]пиримидин-4,6-диамин формулы (III)



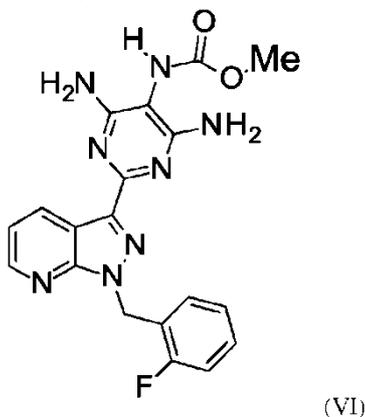
расщепляют путем каталитического гидрирования в присутствии катализатора гидрирования, выбранного из группы, состоящей из платины на угле, палладия на угле и никеля Ренея, в растворителе, выбранном из группы, состоящей из N,N-диметилформамида, N,N-диметилацетамида и N-метил-2-пирролидона, при температуре 40-80°C, давлении 2-90 бар и времени гидрирования 1-72 ч, 2-[1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-4,5,6-пиримидинтриамин формулы (VII)



после фильтрации катализатора осаждают из C₁-C₄-спирта и/или воды без промежуточного образования солей, 2-[1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-4,5,6-пиримидин-триамин формулы (VIII) превращают с помощью от 1,0 до 3,0 эквивалентов диметилдикарбоната формулы (X)

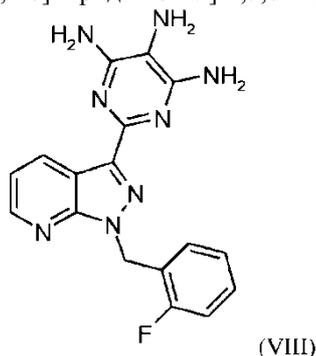


относительно применяемого вещества формулы (VIII) в C₁-C₄-спирте в качестве растворителя при температуре реакции от 0 до 65°C в метил-4,6-диамино-2-[1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-5-пиримидинилкарбамат формулы (VI)



посредством беспиридинового проведения реакции, полученный метил-4,6-диамино-2-[1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло [3,4-b]пиридин-3-ил]-5-пиримидинилкарбамат формулы (VI) суспендируют при температуре от 20 до 25°C в тетрагидрофуране в качестве растворителя и после охлаждения до от -6 до -4°C превращают с бис(триметилсилил)литийамидом или бис(триметилсилил)натрийамидом с помощью метилирующего средства Me-X в метил-{4,6-диамино-2-[1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]пиримидин-5-ил}метилкарбамат формулы (I), причем метилирующее средство Me-X выбрано из группы, состоящей из метилиодида, диметилсульфата и сложного метилового эфира толуол-

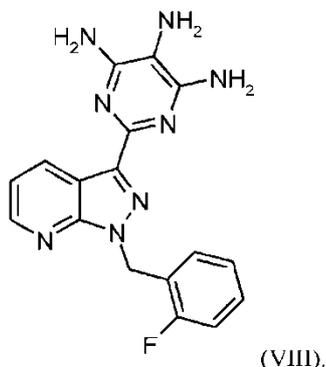
сульфокислоты. Предпочтительным вариантом выполнения указанного способа является способ, в котором 2-[1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-4,5,6-пиримидинтриамин формулы (VIII)



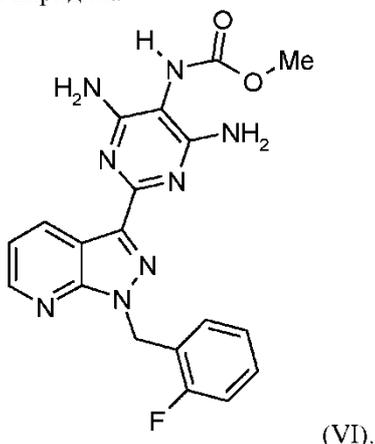
после фильтрации катализатора осаждают из метанола и/или воды без промежуточного образования солей.

Указанный новый способ отличается от ранее известных способов по следующим пунктам.

После каталитического гидрирования соединения формулы (III) соединение трисамин выделяют как свободное основание формулы (VIII) без промежуточного образования солей



Получение соединения формулы (VI) осуществляют применением диметилдикарбоната в качестве реагента в способе без использования пиридина



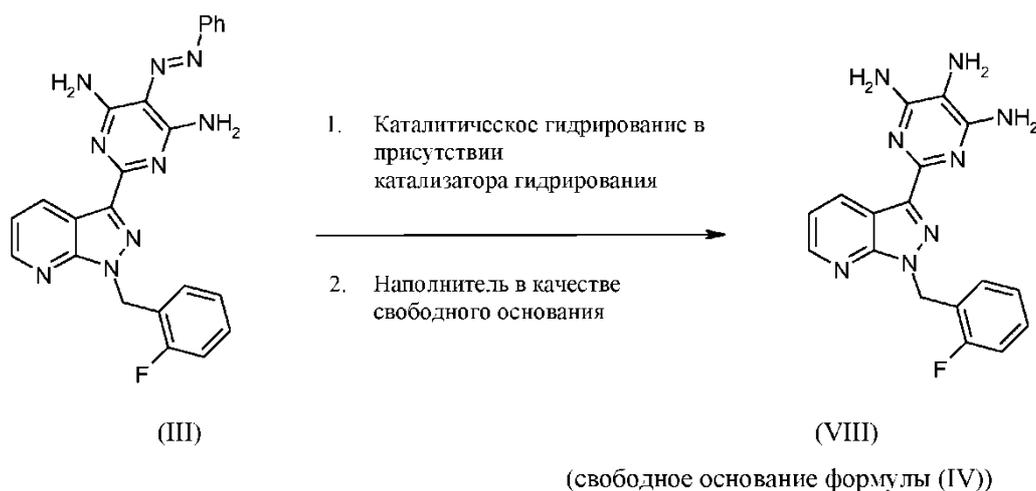
Соединение формулы (VI) преобразуют известным способом с помощью метилирующего средства в исходный продукт формулы (I).

С помощью способа согласно изобретению представляется возможным устранение недостатков ранее известных способов и получение биологически активного вещества с высоким выходом и высокой чистотой фармацевтически приемлемого качества.

Далее подробно описан способ согласно изобретению для получения соединения формулы (I).

Каталитическое гидрирование соединения формулы (III)

Первый этап способа согласно изобретению начинается каталитическим гидрированием соединения формулы (III).



Его можно проводить в присутствии никеля Ренея или технически обычных катализаторов палладий и платина на угле. Предпочтительным является палладий и платина на угле. В качестве растворителя служит *N,N*-диметилформамид (ДМФ), *N,N*-диметилацетамид (ДМА) или *N*-метил-2-пирролидон (НМП), предпочтительно ДМФ.

Условиями гидрирования являются температура 40-80°C, предпочтительно 50-70°C, давление 2-90 бар, предпочтительно 5-70 бар водорода, время гидрирования 1-72 ч, предпочтительно 3-36 ч.

После фильтрации катализатора из *C*₁-*C*₄-спирта выделяют предпочтительно метанол, или этанол, и/или воду. Предпочтительной является смесь метанола, изопропанола или этанола и воды.

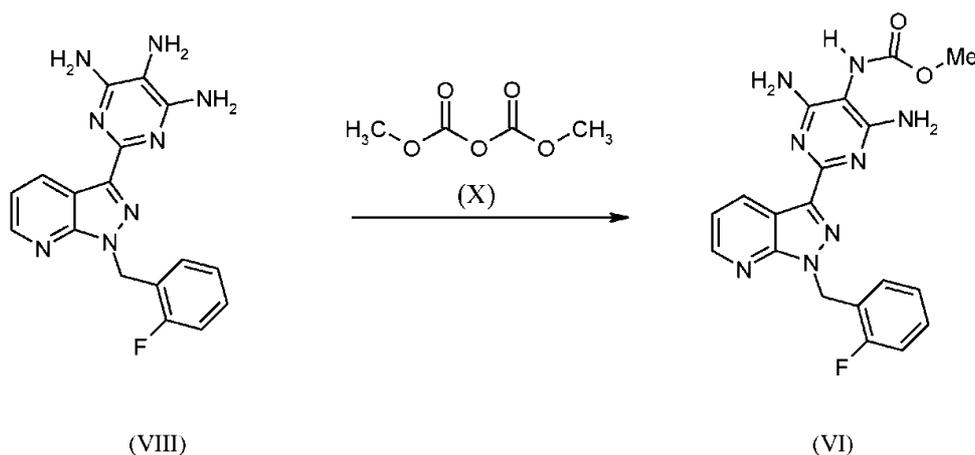
*C*₁-*C*₄-спирт в рамках изобретения представляет собой спирт с прямой или разветвленной цепью с 1-4 атомами углерода. Например, в качестве предпочтительных должны быть названы: метанол, этанол, *n*-пропанол, изопропанол, *n*-бутанол и трет-бутанол. Они также подходят в качестве используемых в дальнейшем *C*₁-*C*₄-спиртов.

Также можно перегонять часть растворителя перед осаждением, согласно изобретению частичная дистилляция составляет 0-80%, предпочтительно 40-70% растворителя.

Полученный таким образом продукт высушивают в вакууме. Получают продукт формулы (VIII) (соответствует свободному основанию формулы (IV)).

Превращение соединения формулы (VIII) с помощью диметилдикарбоната (X)

В способе согласно изобретению продукт формулы (VIII) превращают с помощью диметилдикарбоната формулы (X) в продукт формулы (VI). При этом превращении не требуется основание, как, например, пиридин.



В качестве растворителей для этого превращения используют *C*₁-*C*₄-спирты, предпочтительно этанол, метанол, изопропанол, особенно предпочтительно изопропанол.

Количество диметилдикарбоната составляет 1,0-3,0 эквивалента, предпочтительно 1,0-2,0 эквивалента относительно применяемого вещества формулы (VIII).

В качестве температур реакции возможными являются 0-65°C, предпочтительно 15-40°C.

Продукт формулы (VI) выпадает в осадок, и его выделяют фильтрацией. Как обычно, его промывают *C*₁-*C*₄-спиртом и высушивают в вакууме.

При превращении с помощью диметилдикарбоната получают непосредственно продукт формулы (VI). Таким образом, последующее добавление основания не является необходимым.

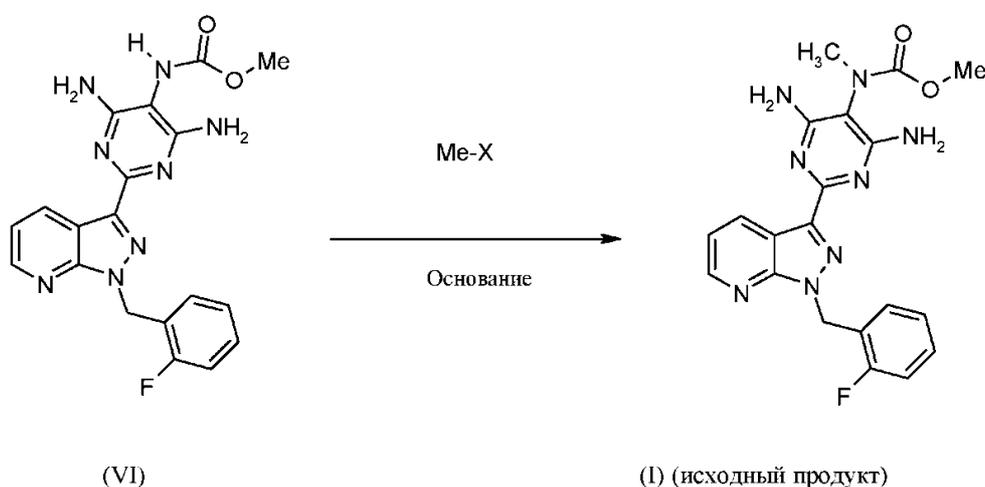
Соединение формулы (VI) может образовывать сольваты или содержащие растворитель формы

твердых веществ, например формы твердых веществ, содержащие метан, этанол или изопропанол. Поэтому при прямом синтезе продукта формулы (VI) с диметилдикарбонатом может образоваться сольват C₁-C₄-спирта, используемого в качестве растворителя. Сольват может быть настолько стабильным, что он не распадается полностью при высушивании продукта формулы (VI) и, таким образом, остается достаточно различным остатком растворителя, т.е., например, соответствующего C₁-C₄-спирта в продукте формулы (VI). С другой стороны, продукт формулы (VI) не может быть высушен при любой температуре, так как при высокой температуре он может распадаться с образованием побочных продуктов.

Поэтому согласно изобретению предпочтительным является высушивание продукта формулы (VI), полученного при расщеплении гидрохлорида с формулой (IX) с основанием или при прямом синтезе с диметилдикарбонатом при температуре продукта не выше 110°, особенно предпочтительно не выше 100°. При этом особенно предпочтительным является то, что в качестве сольвата могут оставаться полученные остатки C₁-C₄-спирта в продукте формулы (VI) и что его или продукт формулы (I) применяют в этой форме для получения промежуточной ступени формулы (II). Особенно предпочтительным согласно изобретению является то, что в качестве остаточного растворителя еще получают изопропанол в пределах 0-13% в продукте формулы (VI).

Метилирование соединения формулы (VI)

Полученный таким образом продукт формулы (VI) преобразуют известным способом, например, согласно одному из описаний WO 03/0945451 или ChemMedChem 2009, 4, 853-865 с помощью метилирующего средства Me-X в исходный продукт таким образом, что соединение формулы (I) содержится в большом количестве.



В качестве метилирующего средства Me-X согласно изобретению применяют метилиодид, диметилсульфат, сложный метиловый эфир толуолсульфокислоты и т.д., предпочтительно метилиодид или диметилсульфат.

Способ согласно изобретению имеет значительные преимущества по сравнению с уровнем техники. Прежде всего неожиданным было то, что прямое выделение соединения формулы (VIII) (свободного основания) способствует значительному увеличению выхода продукта при одновременно простом техническом выполнении (без кислотостойких частей установки) без промежуточного образования соединения формулы (IV) (тригидрохлорид).

Теперь соединение формулы (VIII) можно превращать в новом способе без использования пиридина с помощью диметилдикарбоната в соединение формулы (VI). Этот новый способ является очень простым, и его можно проводить с минимальными техническими затратами. После реакции продукт формулы (VI) находится в виде суспендированного твердого вещества и может быть выделен фильтрацией без этапов выпаривания. При этом полученный выход продукта очень высок.

Экспериментальная часть

Сокращения и аббревиатуры:

abs. - абсолютно;

cat. - каталитически;

CI - химическая ионизация (при MC);

d - день (дни);

DC - тонкослойная хроматография;

DMF - диметилформамид;

DMSO - диметилсульфоксид;

d. Th. - теор. выход;

ee - энантиомерный избыток;

EI - ионизация электронным ударом (при MC);

ent - энантиомер / энантиомерный;
 eq - эквивалент(ы);
 ESI - ионизация электроспреем (при МС);
 GC-MS - газовая хроматография, сопряженная с масс-спектрометрией;
 Gew.% - массовый процент;
 h - час(ы);
 HPLC - жидкостная хроматография высокого давления, высокопроизводительная жидкостная хроматография;
 konz. - концентрированный;
 LC-MS - жидкостная хроматография, сопряженная с масс-спектрометрией;
 min - минута (минуты);
 MS - масс-спектрометрия;
 NMR - ядерная магнитно-резонансная спектроскопия;
 Ph - фенил;
 R_f - индекс удерживания (при тонкослойной хроматографии);
 R_t - время удерживания (при высокопроизводительной жидкостной хроматографии);
 RT - комнатная температура;
 v/v - отношение объем к объему (раствора);
 wässr. - водный, водный раствор;
 Дальнейшие примеры разъясняют изобретение, действуя без ограничений.

Пример 1. Получение 2-[1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-4,5,6-миримидинтриамина (VIII).

В конвертере превратили в суспензию 1100 г соединения формулы (III) в 5,4 л ДМФ. Добавили 44 г принятого в торговле влажного (около 50%) катализатора 5% Pd на угле и закрытый автоклав гидрировали азотом после создания атмосферы инертного газа при давлении водорода 65 бар около 18 ч и при внутренней температуре около 60°C. После охлаждения примерно на 25°C, понижения давления и инерттирования извлекли содержимое автоклава и промыли 650 мл диметилсульфоксида.

Три аналогично полученных смеси объединили, отработавший катализатор отфильтровали, промыли 1,1 л ДМФ и фильтрат сгустили в вакууме приблизительно до третьей части его массы. В остаток около 6,5 кг по очереди добавили 8,25 л метанола и 8,25 л воды, суспензию охладил для улучшения кристаллизации до 5°C, твердое вещество отфильтровали и промыли метанолом/водой (1:1 объема). Продукт высушили при 50°C в вакууме. Навеска составила 2415 г соответственно 91,8% теор. выхода. Содержание целевого продукта формулы (VIII) (свободное основание) составило >98% площади или >97 мас.%. Самыми большими примесями были ДМФ (около 0,8 мас.%) и вода (около 0,5 мас.%).

Пример 2. Получение метил-4,6-диамино-2-[1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-5-пиримидинилкарбамата (VI).

В реакционный сосуд положили 3063 г соединения формулы (VIII) и 30,7 л технического изопропанола. К ним при помешивании добавили 1641 г диметилдикарбоната при 20-25°C и перемешивали 22 ч при этой температуре. Откачали продукт, выпавший в осадок, промыли техническим изопропанолом и высушили в вакууме при температуре 50°C. Получили навеску 3748 г соответственно 105,9% теор. выхода. Кроме того продукт формулы (I) содержал около 4,7% практически не удаляемого при сушке изопропанола (частично представлял собой сольват изопропанола), и аналитическое содержание составило 89,5 мас.% (высокопроизводительная жидкостная хроматография). Относительно этого количества выход составил 94,8% теор. выхода.

Пример 3. Получение 2-[1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-4,5,6-пиримидинтриамина (VIII).

В конвертер положили 300 г соединения формулы (III), 1600 мл ДМФ и 60 г влажного никеля Ренея и после создания атмосферы инертного газа при внутренней температуре 60°C, давлении водорода 65 бар гидрировали около 18 ч. После охлаждения и понижения давления отфильтровали отработавший катализатор и промыли 100 мл ДМФ. Фильтрат сгустили в вакууме до 534,5 г, к остатку при температуре 35-40°C добавили 750 мл метанола и затем после охлаждения при 0-5°C добавили 750 мл воды. Твердое вещество отфильтровали и высушили в вакууме при температуре 50°C. Навеска составила 219,7 г соответственно 91,8% теор. выхода.

Пример 4. Получение метил-4,6-диамино-2-[1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-5-пиримидинилкарбамата (VI).

В реакционный сосуд положили 1,50 кг соединения формулы (VIII) в 14,25 л изопропанола и нагрели до 35°C при помешивании. К нему равномерно, быстро, в течение 30 мин добавили 531 г сложного метилового эфира хлормуравьиной кислоты, промыли 750 мл изопропанола и перемешивали 16 ч при 35°C. Затем нагрели до 50°C, добавили 3,85 л метанола и 606 г триэтиламина при 50°C при помешивании и промыли 450 мл метанола. Затем перемешивали 1 ч при температуре 50°C, охладил до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре 1 ч. Откачали твердое вещество в виде сус-

пензии, дважды промыли 3,0 л изопропанола/метанола (4:1) и один раз 3,0 л изопропанола и откачали в сухом состоянии. Влажный продукт высушили при температуре 50°C в течение 1 ч и затем при 100°C в течение 22 ч в сушильном вакуумном шкафу. Получили навеску 1,793 кг соответственно 103,3% теор. выхода. Продукт формулы (VI) содержал 6,45% практически не удаляемого при сушке изопропанола (частично представлял собой сольват изопропанола), и аналитическое содержание составило 87,9 мас.% (высокопроизводительная жидкостная хроматография). Относительно этого количества выход составил 90,8% теор. выхода.

Сравнительный пример 5. Получение метил-4,6-диамино-2-[1-(2-фторбензил)-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-ил]-5-пиримидинил(метил)карбамата (VI).

(Метилирование осуществляют обычным способом согласно WO 03/095451, пример 8, второй этап.)

1630 г соединения формулы (VI) превратили в суспензию при температуре 20-25°C в 16,3 л ТГФ. Охладили от -6 до -4°C и добавили 3480 г 1М раствора бис(триметилсилил)натрийаида. Перемешали и добавили 596 г метилиодида, быстро перемешали и медленно подогрели до 5°C. Помешивали при этой температуре до окончания превращения (около 4 ч.). Реакционную смесь промыли 4 раза 4,1 л 15% раствора хлорида аммония. Выпарили органическую фазу примерно до 6,4 кг остатка и установили температурный режим около 25°C. Твердое вещество, выпавшее в осадок, отфильтровали, промыли 3 л ТГФ и высушили в вакууме при температуре 50°C. Получили 1112 г исходного продукта формулы (I). Это составило 75,2% теор. выхода.

Пример 6. Получение смеси, состоящей из метил-4,6-диамино-2-[1-(2-фторбензил)-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-ил]-5-пиримидинил(метил)карбамата (I) и метил-{4,6-диамино-2-[1-(2-фторбеюил)-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-ил]пиримидин-5-ил}метилкарбамат-сульфинилдиметана (II) с высоким содержанием продукта формулы (II).

9,0 г исходного продукта формулы (I), полученного сравнимым способом в сравнительном примере 5, растворили в 16 мл ДМСО при 100°C. (Осветление, которое было бы необходимо в этот момент для получения фармацевтически приемлемого качества продукта, в этом лабораторном испытании пропускают). Затем охлаждают до 75°C, добавляют 110 мл этилацетата и медленно охлаждают примерно до 25°C. Твердое вещество, выпавшее в осадок, отфильтровали, промыли 28 мл этилацетата и высушили в вакууме при 50°C. Навеска составила 9,6 г соответственно 90,0% теор. выхода.

Пример 7. Получение очищенного метил-4,6-диамино-2-[1-(2-фторбензил)-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-ил]-5-пиримидинил(метил)карбамата (I).

Общее количество полученного в вышеозначенном примере 6 продукта формулы (II) перемешивали в 135 мл этилацетата 1 ч в обратном потоке (около 78°C) и охладили примерно до 25°C. Откачали твердое вещество, промыли 36 мл этилацетата и высушили в вакууме. Навеска составила 7,6 г соответственно 93,8% теор. выхода. Содержание продукта оказалось значительно выше 98 мас.% (высокопроизводительная жидкостная хроматография). В качестве растворителя содержался этилацетат в количестве 0,2%. Содержание диметилсульфоксида оказалось менее 0,1%.

Пример 8. Получение очищенного метил-4,6-диамино-2-[1-(2-фторбензил)-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-ил]-5-пиримидинил(метил)карбамата (I) с промежуточным выделением смеси с высоким содержанием метил-{4,6-диамино-2-[1-(2-фторбензил)-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-ил]пиримидин-5-ил}метилкарбамат-сульфинилдиметана (II) в качестве влажного продукта.

193,5 г исходного продукта формулы (I), полученного сравнимым способом в сравнительном примере 5, растворили в 344 мл ДМСО и 172 мл этилацетата примерно при 96°C. Затем добавили 19,4 г активного угля и 172 мл этилацетата и перемешали при очень высокой температуре. Потом при этой же температуре активный уголь отфильтровали и промыли 172 мл этилацетата. Установили температуру для фильтрата в 78°C и медленно смешали с 1850 мл этилацетата. Смесь охлаждали примерно в течение 2-3 ч до 25°C, отфильтровали твердое вещество и промыли общим количеством 772 мл этилацетата. Влажный продукт, который содержал большое количество соединения формулы (II) в смеси, превратили в суспензию в 2900 мл этилацетата, нагрели 1 ч при обратном потоке и охладили примерно до 25°C. Откачали твердое вещество, промыли 774 мл этилацетата и высушили в вакууме при температуре 50°C. Получили 155,1 г навески соответственно 80,2% прим. кол. Содержание продукта оказалось значительно выше 98 мас.% (высокопроизводительная жидкостная хроматография). В качестве растворителя содержался практически только этилацетат и диметилсульфоксид в небольшом количестве.

Пример 9. Получение и аналитическая характеристика метил-{4,6-диамино-2-[1-(2-фторбензил)-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-ил]пиримидин-5-ил}метилкарбамат-сульфинилдиметана (II).

14,8 г исходного продукта формулы (I), полученного сравнимым способом в сравнительном примере 5, растворили в 28,9 г ДМСО и 11,85 г этилацетата примерно при 94°C. Затем добавили 1,5 г активного угля Norit A-Supra и затем 11,85 г этилацетата, перемешивали 1 ч при обратном потоке (88-90°C) и отфильтровали активный уголь в горячем состоянии. Уже частично выпавшее в осадок твердое вещество снова растворили при нагревании примерно до 78°C, и затем раствор медленно остудили. Твердое вещество, выпавшее в осадок, отфильтровали при комнатной температуре, промыли 3 раза по 50 мл этилаце-

тата и высушили в вакууме при 30°C в течение 18 ч в сушильном шкафу. Получили 9,2 г соответственно 52,5% теор. выхода слегка желтоватого кристаллического порошка соединения формулы (II).

ВЭЖХ: 99,90% жид. (не принимая во внимание ДМСО).

ДМСО (ГЦ): 14,7 мас. %.

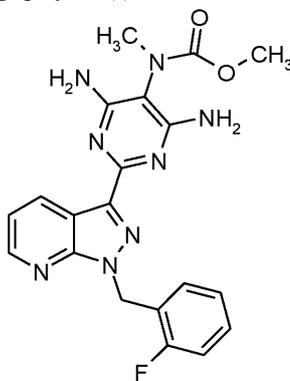
¹H-ЯМР (400 МГц в ДМФ-d₇): d = 2,59 (с, примерно 6H, 2 CH₃ ДМСО), 3,13 (с, 3H, N-CH₃), 3,58 + 3,67 (два с, 3H, заторможенное вращение O-CH₃), 5,91 (с, 2H, -CH₂-), 6,53 (с, 4H, 2 -NH₂), 7,05-7,40 (м, 5H, 4 ароматические H в о-фторбензил заместители и 1H в пиридокольце мета- в пиридо- азот), 8,60 (dd, 1H, в пиридокольце орто- в пиридо- азот), 9,12 (dd, 1H, в пиридокольце пара- в пиридо- азот).

Элементарный анализ:

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

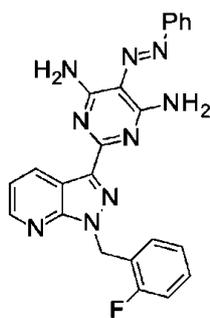
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения метил-{4,6-диамино-2-[1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]пиримидин-5-ил}метилкарбамата формулы (I)



(I),

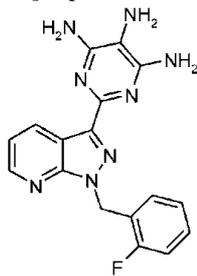
отличающийся тем, что
2-[1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-5-[(E)-фенилдиазенил]пиримидин-4,6-диамин формулы (III)



(III)

расщепляют путем каталитического гидрирования в присутствии катализатора гидрирования, выбранного из группы, состоящей из платины на угле, палладия на угле и никеля Ренея, в растворителе, выбранном из группы, состоящей из N,N-диметилформамида, N,N-диметилацетамида и N-метил-2-пирролидона, при температуре 40-80°C, давлении 2-90 бар и времени гидрирования 1-72 ч,

2-[1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-4,5,6-пиримидинтриамин формулы (VIII)

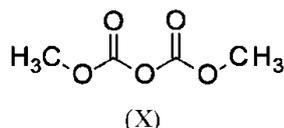


(VIII)

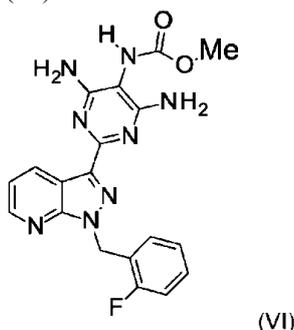
после фильтрации катализатора осаждают из C₁-C₄-спирта и/или воды без промежуточного образо-

вания солей,

2-[1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-4,5,6-пиримидин-триамин формулы (VIII) превращают с помощью от 1,0 до 3,0 эквивалентов диметилдикарбоната формулы (X)

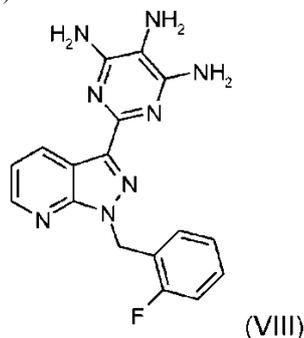


относительно применяемого вещества формулы (VIII) в C₁-C₄-спирте в качестве растворителя при температуре реакции от 0 до 65°C в метил-4,6-диамино-2-[1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-5-пиримидинилкарбамат формулы (VI)



посредством беспиридинового проведения реакции, полученный метил-4,6-диамино-2-[1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-5-пиримидинилкарбамат формулы (VI) суспендируют при температуре от 20 до 25°C в тетрагидрофуране в качестве растворителя и после охлаждения до от -6 до -4°C превращают с бис(триметилсилил)литийамидом или бис(триметилсилил)натрийамидом с помощью метилирующего средства Me-X в метил-{4,6-диамино-2-[1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]пиримидин-5-ил}метилкарбамат формулы (I), причем метилирующее средство Me-X выбрано из группы, состоящей из метилиодида, диметилсульфата и сложного метилового эфира толуолсульфоокислоты.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что 2-[1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-4,5,6-пиримидинтриамин формулы (VIII)



после фильтрации катализатора осаждают из метанола и/или воды без промежуточного образования солей.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2