

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 470 740**

51 Int. Cl.:

**C07D 241/24** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.09.2008 E 08832816 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.06.2014 EP 2192117**

54 Título: **Sal de amina orgánica de 6-fluoro-3-hidroxi-2-pirazinocarbonitrilo y método para su producción**

30 Prioridad:

**27.09.2007 JP 2007251191**

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

**24.06.2014**

73 Titular/es:

**TOYAMA CHEMICAL CO., LTD. (100.0%)  
2-5 Nishishinjuku 3-Chome Shinjuku-ku  
Tokyo 160-0023, JP**

72 Inventor/es:

**TAKAMATSU, TAMOTSU y  
YONEZAWA, KENJI**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**ES 2 470 740 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**

Sal de amina orgánica de 6-fluoro-3-hidroxi-2-pirazinocarbonitrilo y método para su producción

**5 Campo técnico**

La presente invención se relaciona con una sal de amina orgánica de 6-fluoro-3-hidroxi-2-pirazinocarbonitrilo, que es útil como intermediario para la preparación de productos farmacéuticos, y con un procedimiento para producir dicha sal de amina, donde la amina orgánica es dicitclohexilamina.

10

**Técnica anterior**

La 6-fluoro-3-hidroxi-2-pirazinocarboxamida (a la que a partir de ahora se hará aquí referencia como T-705) es un compuesto que es útil para la prevención y el tratamiento de enfermedades infecciosas víricas, particularmente enfermedades infecciosas producidas por el virus de la influenza. Es sabido que T-705 puede ser producido a partir de, por ejemplo, 6-fluoro-3-hidroxi-2-pirazinocarbonitrilo (Documento de patente 1).

15

Como procedimiento para producir 6-fluoro-3-hidroxi-2-pirazinocarbonitrilo, por ejemplo, se conocen los siguientes procedimientos (1) y (2): (1) un procedimiento en el cual reacciona 3,6-difluoro-2-pirazinocarbonitrilo con alcohol bencílico y se desbencila el producto de reacción, y (2) un procedimiento en el cual se somete el 3,6-difluoro-2-pirazinocarbonitrilo a una reacción con agua (Documento de patente 1).

20

Estos procedimientos conocidos, sin embargo, tienen algunos inconvenientes, por ejemplo los que se mencionan a continuación:

25

(A) el producto intermediario 3-benciloxi-6-fluoro-2-pirazinocarbonitrilo es un compuesto lábil; (B) son necesarias operaciones problemáticas, tales como extracción, cromatografía en columna y eliminación del solvente por destilación; (C) se genera fluoruro de hidrógeno nocivo cuando se acidifica la mezcla de reacción; y (D) el rendimiento es bajo.

30

Además, no es fácil aislar el 6-fluoro-3-hidroxi-2-pirazinocarbonitrilo de una mezcla de reacción con un alto rendimiento mediante una operación simple, ya que este compuesto es soluble en agua y en muchos solventes orgánicos.

35

Documento de patente 1: Publicación internacional N° WO 01/60834.

**Divulgación de la invención****Problemas que la invención ha de resolver**

40

Ha habido un fuerte deseo de disponer de un intermediario más excelente para la preparación de T-705 y de un procedimiento para producir dicho intermediario.

**Medios para resolver los problemas**

45

En estas circunstancias, los presentes inventores han llevado a cabo estudios concentrados sobre la materia objeto y, como resultado, han visto que una sal de amina orgánica de 6-fluoro-3-hidroxi-2-pirazinocarbonitrilo, donde la amina orgánica es dicitclohexilamina, tiene una excelente cristalinidad y puede servir como intermediario útil para la preparación de T-705. También han visto que dicha sal de amina orgánica de 6-fluoro-3-hidroxi-2-pirazinocarbonitrilo puede ser fácilmente producida con un alto rendimiento por reacción de 3,6-difluoro-2-pirazinocarbonitrilo con agua en presencia de una base y adición después de la amina orgánica. Estos descubrimientos les han llevado a completar la presente invención.

50

**Ventajas de la invención**

55

Las sales de amina orgánica de 6-fluoro-3-hidroxi-2-pirazinocarbonitrilo según la presente invención tienen una excelente cristalinidad, pueden ser aisladas de una mezcla de reacción con un elevado rendimiento por una operación simple y son útiles como intermediarios para la preparación de T-705. Además, el procedimiento de producción de las sales de amina orgánica de 6-fluoro-3-hidroxi-2-pirazinocarbonitrilo según la presente invención tiene las siguientes ventajas: (1) en el procedimiento no está implicado ningún intermediario lábil; (2) no se necesita ninguna operación problemática, tal como extracción, cromatografía en columna y eliminación del solvente por destilación; (3) no se forma fluoruro de hidrógeno nocivo; (4) el rendimiento es alto, y (5) las sales de amina orgánica obtenidas tienen una gran pureza. Este procedimiento de la presente invención, por lo tanto, es útil como

60

procedimiento para la producción industrial de las sales de amina orgánica de 6-fluoro-3-hidroxi-2-pirazinocarbonitrilo, donde la amina orgánica es dicitclohexilamina.

### Mejor modo de realización de la invención

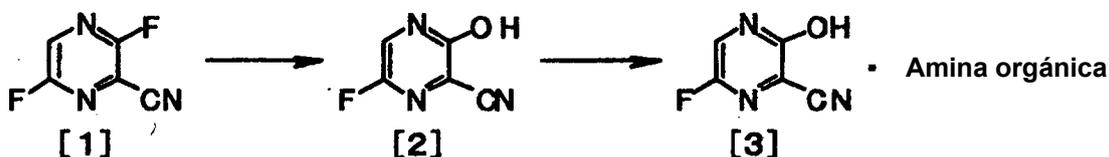
La presente invención será explicada a continuación en detalle. En la presente descripción de la invención, las "aminas orgánicas" designan la siguiente a menos que se indique algo diferente: dicitclohexilamina.

En las sales de amina orgánica de 6-fluoro-3-hidroxi-2-pirazinocarbonitrilo proporcionadas como los compuestos de la presente invención, la amina orgánica es dicitclohexilamina.

A continuación, se muestra el procedimiento de producción según la presente invención.

El procedimiento para producir una sal de amina orgánica de 6-fluoro-3-hidroxi-2-pirazinocarbonitrilo comprende la reacción de 3,6-difluoro-2-pirazinocarbonitrilo con agua en presencia de una base y la adición después de una amina orgánica, donde la amina orgánica es dicitclohexilamina.

A continuación, se explica el procedimiento de producción según la presente invención.



La sal de amina orgánica del compuesto de fórmula [3] puede ser producida por reacción del compuesto de fórmula [1] con agua en presencia de una base para formar el compuesto de fórmula [2] y reacción después de éste con la amina orgánica.

A continuación, se describirá en detalle este procedimiento de la presente invención.

#### [Etapa 1]

Se puede producir el compuesto de fórmula [2] por reacción del compuesto de fórmula [1] con agua en presencia de una base.

Esta reacción es normalmente llevada a cabo en presencia de un solvente. Se puede usar todo tipo de solventes siempre que no ejerzan ningún efecto adverso sobre la reacción. Como ejemplos de tales solventes, se incluyen nitrilos, tales como acetonitrilo; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; éteres, tales como dioxano, tetrahydrofurano, etilenglicol dimetil éter y dietilenglicol dimetil éter; cetonas, tales como acetona y 2-butanona; alcoholes, tales como etanol, propanol, 2-propanol y butanol; amidas, tales como N,N-dimetilformamida y N,N-dimetilacetamida; y sulfóxidos, tales como sulfóxido de dimetilo. Se pueden usar mezclas de estos solventes. Los solventes preferidos para uso en la presente invención son los hidrocarburos aromáticos, los éteres, las amidas y los sulfóxidos. Entre estos solventes, son más preferidos las amidas y los sulfóxidos, y la N,N-dimetilformamida es incluso más preferida. La cantidad utilizada de solvente no está concretamente especificada, pero éste es deseablemente utilizado en una cantidad de 1 a 50 veces (v/p), preferiblemente de 1 a 15 veces (v/p), la cantidad del compuesto de fórmula [1].

Las bases usadas en la anterior reacción no están sujetas a ninguna restricción específica, siempre que sean los reactivos comúnmente utilizados para hidroxilación en las reacciones de desplazamiento nucleofílico de los compuestos halogenados aromáticos. Como ejemplos de tales bases, se incluyen bases orgánicas, tales como diisopropiltilamina y trietilamina; hidróxidos de amonio cuaternario, tales como hidróxido de benciltrimetilamonio; carboxilatos, tales como formiato de potasio, formiato de sodio, ácido fórmico-trietilamina, acetato de potasio, acetato de sodio, ácido acético-trietilamina, propionato de sodio, hexanoato de sodio, benzoato de sodio y ácido benzoico-trietilamina; y bases inorgánicas, tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, hidrógeno fosfato dipotásico y fosfato tripotásico. Se prefieren los carboxilatos para uso como base. Son más preferidos el formiato de potasio, el ácido fórmico-trietilamina, el acetato de potasio y el ácido acético-trietilamina. En la presente invención, se usa una base en una cantidad de 1 mol o más, deseablemente de 1 a 10 moles, por un mol del compuesto de fórmula [1].

Los carboxilatos pueden ser preparados en el sistema de reacción.

La cantidad de agua usada para la anterior reacción no está específicamente definida; basta con usar agua en una

cantidad de un mol o más, deseablemente de 1 a 50 moles, por un mol del compuesto de fórmula [1].

En caso de usar un carboxilato, es posible producir el compuesto de fórmula [2] por reacción del compuesto de fórmula [1] con el carboxilato en ausencia de agua y reacción luego con agua.

5 La temperatura de reacción no está específicamente definida, pero se requiere que no sea mayor de 200°C, deseablemente que sea de entre 0 y 150°C.

10 El tiempo de reacción tampoco está especificado en la presente invención; una duración de entre 5 minutos y 50 horas es suficiente para la reacción. El tiempo de reacción preferido es de 5 minutos a 24 horas.

Se puede aislar y purificar el compuesto de fórmula [2], pero deseablemente se usa en la siguiente reacción sin aislamiento.

15 [Etapa 2]

Se puede producir la sal de amina orgánica del compuesto de fórmula [3] sometiendo el compuesto de fórmula [2] a una reacción con la amina orgánica.

20 Esta reacción es normalmente llevada a cabo en presencia de un solvente. Se puede usar todo tipo de solvente para la reacción, siempre que su presencia no sea perjudicial para la reacción en modo alguno. Son ejemplos de dichos solventes nitrilos, tales como acetonitrilo; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; éteres, tales como dioxano, tetrahidrofurano, etilenglicol dimetil éter y dietilenglicol dimetil éter; cetonas, tales como acetona y 2-butanona; alcoholes, tales como metanol, etanol, propanol, 2-propanol y butanol; amidas, tales como N,N-dimetilformamida y N,N-dimetilacetamida; sulfóxidos, tales como sulfóxido de dimetilo; y agua. También se pueden  
25 usar mezclas de estos solventes. Un solvente preferido para uso en la presente invención es una mezcla de al menos un solvente seleccionado entre hidrocarburos aromáticos, cetonas, alcoholes, amidas y sulfóxidos con agua. Es más preferida una mezcla de un hidrocarburo aromático, una cetona o una amida con agua, y es incluso más preferida una mezcla de tolueno, acetona o N,N-dimetilformamida con agua. La cantidad del solvente utilizado en la  
30 presente invención no está definida, pero es deseablemente de 1 a 100 veces (v/p), preferiblemente de 1 a 50 veces (v/p) la cantidad del compuesto de fórmula [2].

35 La cantidad de la amina orgánica utilizada en la anterior reacción tampoco está definida, pero es suficiente el uso de la amina orgánica en una cantidad de un mol o más por un mol del compuesto de fórmula [2]. Deseablemente, la amina orgánica es utilizada en una cantidad de 1 a 2 moles por mol del compuesto de fórmula [2].

La temperatura de reacción no está específicamente definida, pero se requiere que no sea mayor de 150°C, deseablemente que sea de entre 0 y 100°C.

40 El tiempo de reacción tampoco está especificado en la presente invención; una duración de entre un minuto y 50 horas es suficiente para la reacción. El tiempo de reacción preferido es de un minuto a 24 horas.

45 Esta reacción es deseablemente llevada a cabo en condiciones básicas. Por ejemplo, se añade deseablemente una base seleccionada entre agua amoniacal, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, acetato de potasio y acetato de sodio al sistema de reacción.

Las sales de amina orgánica de los compuestos de fórmula [3] obtenidos gracias al procedimiento de producción antes descrito pueden ser aisladas por filtración y recogida de los sólidos.

50 El compuesto de fórmula [1] utilizado como material de partida del producto de la presente invención puede ser producido a partir de 3,6-dicloro-2-pirazinocarbonitrilo o similar, por ejemplo, mediante el procedimiento desvelado en el Documento de patente 1. Se puede producir 3,6-dicloro-2-pirazinocarbonitrilo combinando los procedimientos conocidos *per se* (Documento de patente 1). Por ejemplo, se puede producir el anterior compuesto por reacción de  
55 3-hidroxi-6-nitro-2-pirazinocarboxamida o 6-bromo-3-hidroxi-2-pirazinocarboxamida con un agente halogenante, tal como oxiclورو de fósforo. En estas producciones, se pueden aislar y purificar el compuesto de fórmula [1] y el 3,6-dicloro-2-pirazinocarbonitrilo, pero se pueden usar directamente para la reacción siguiente sin aislamiento.

60 En el procedimiento para producir el compuesto de fórmula [3] a partir del compuesto de fórmula [1], el rendimiento del procedimiento de producción descrito en el Documento de patente 1 era del 46% (Documento de patente 1; Ejemplo II-5(a)).

Por el contrario, en el procedimiento para producir la sal de amina orgánica del compuesto de fórmula [3] a partir del compuesto de fórmula [1], el rendimiento del procedimiento de producción de la presente invención era de hasta el

83% (Ejemplo 1-1).

Por lo tanto, el procedimiento de producción de la presente invención tiene un alto rendimiento y es útil como procedimiento de producción industrial.

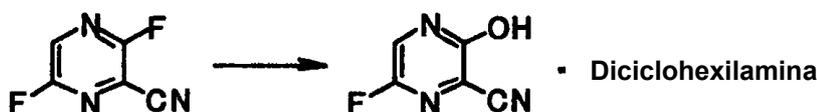
Los compuestos de fórmula [2] y sus sales y los compuestos de fórmula [3] incluyen el tautómero del 6-fluoro-3-oxo-3,4-dihidro-2-pirazinocarbonitrilo. La presente invención ampara dicho tautómero, y es posible en esta invención utilizar hidratos, solvatos y todas las formas cristalinas.

### Ejemplos

La presente invención será además explicada mostrando los Ejemplos, así como los Ejemplos de preparación.

DMSO-d<sub>6</sub>: sulfóxido de dimetilo-d<sub>6</sub>

#### Ejemplo 1-1



A 17,5 ml de una solución en N,N-dimetilformamida de 5,0 g de 3,6-difluoro-2-pirazinocarbonitrilo, se les añadieron gota a gota 3,8 ml de solución en agua de 7,83 g de acetato de potasio a una temperatura de 25 a 35°C y se agitó la solución a la misma temperatura durante 2 horas. Se añadieron 0,38 ml de agua amoniacal a la mezcla de reacción y se añadieron luego 15 ml de agua y 0,38 g de carbón activo. Se filtraron los insolubles y se lavó la torta del filtro con 11 ml de agua. Se juntaron el filtrado y el lavado, se ajustó el pH de esta solución a 9,4 con agua amoniacal y se añadieron 15 ml de acetona y 7,5 ml de tolueno. Se añadieron entonces 7,71 g de dicyclohexilamina gota a gota y se agitó la solución a una temperatura de 20 a 30°C durante 45 minutos. Se añadieron luego 15 ml de agua gota a gota, se enfrió la solución hasta 10°C y se filtró y recogió el precipitado, para obtener 9,44 g de sal de dicyclohexilamina de 6-fluoro-3-hidroxi-2-pirazinocarbonitrilo como un producto sólido blanco ligeramente amarillento. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valores δ: 1,00-1,36 (10H, m), 1,56-1,67 (2H, m), 1,67-1,81 (4H, m), 1,91-2,07 (4H, m), 3,01-3,18 (2H, m), 8,03-8,06 (1H, m), 8,18-8,89 (1H, ancho).

#### Ejemplo 1-2

Se añadieron 4,11 ml de ácido acético a una temperatura de 5 a 15°C a 17,5 ml de una solución en N,N-dimetilformamida de 5,0 g de 3,6-difluoro-2-pirazinocarbonitrilo. Se añadieron entonces gota a gota 7,27 g de trietilamina y se agitó la solución durante 2 horas. Se añadieron 3,8 ml de agua y 0,38 ml de agua amoniacal a la mezcla de reacción y se añadieron después 15 ml de agua y 0,38 g de carbón activo. Se filtraron los insolubles y se lavó la torta del filtro con 11 ml de agua. Se juntaron el filtrado y el lavado, se ajustó el pH de la solución combinada a 9,2 con agua amoniacal y se añadieron 15 ml de acetona y 7,5 ml de tolueno a la solución, seguido de adición gota a gota de 7,71 g de dicyclohexilamina. Se añadieron entonces gota a gota 15 ml de agua, se enfrió la solución hasta 5°C y se filtró y recogió el precipitado, para obtener 9,68 g de sal de dicyclohexilamina de 6-fluoro-3-hidroxi-2-pirazinocarbonitrilo como un producto sólido blanco ligeramente amarillento.

#### Ejemplos de referencia 2 a 5

Se obtuvieron los compuestos mostrados en la Tabla 1 del mismo modo que en el Ejemplo 1-1.

• Amina orgánica			
Ejemplo N°	Amina orgánica	Ejemplo N°	Amina orgánica
2	Dipropilamina	4	Dibencilamina
3	Dibutilamina	5	N-Bencilmetilamina

Sal de dipropilamina de 6-fluoro-3-hidroxi-2-pirazinocarbonitrilo

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valores δ: 0,39 (6H, t, J=7,5 Hz), 1,10 (4H, sex, J=7,5 Hz), 2,30-2,38 (4H, m), 7,54 (1H, d, J=8,3 Hz).

Sal de dibutilamina de 6-fluoro-3-hidroxi-2-pirazinocarbonitrilo

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valores δ: 0,36 (6H, t, J=7,3 Hz), 0,81 (4H, sex, J=7,3 Hz), 0,99-1,10 (4H, m), 2,32-2,41 (4H, m), 7,53 (1H, d, J=8,3 Hz).

5 Sal de dibencilamina de 6-fluoro-3-hidroxi-2-pirazinocarbonitrilo

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valores δ: 4,17 (4H, s), 7,34-7,56 (10H, m), 8,07 (1H, d, J=8,3 Hz).

Sal de N-bencilmetilamina de 6-fluoro-3-hidroxi-2-pirazinocarbonitrilo

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valores δ: 2,57 (3H, s), 4,14 (2H, s), 7,37-7,53 (5H, m), 8,02-8,08 (1H, m).

10

#### Ejemplo de preparación 1



15 Se añadieron 300 ml de tolueno a 600 ml de una solución en agua de 37,5 g de hidróxido de sodio. Se añadieron entonces 150 g de sal de dicitclohexilamina de 6-fluoro-3-hidroxi-2-pirazinocarbonitrilo a una temperatura de 15 a 25°C y se agitó la solución a la misma temperatura durante 30 minutos. Se separó la capa acuosa y se lavó con tolueno y se añadieron luego 150 ml de agua, seguido de adición gota a gota de 106 g de una solución al 30% de peróxido de hidrógeno a una temperatura de 15 a 30°C y una hora de agitación a una temperatura de 20 a 30°C. Se añadieron después 39 ml de ácido clorhídrico, se añadieron los cristales semilla a una temperatura de 40 a 50°C y se volvieron a añadir 39 ml de ácido clorhídrico gota a gota a la misma temperatura. Se enfrió la solución hasta 10°C y se filtró y recogió el precipitado, para obtener 65,6 g de 6-fluoro-3-hidroxi-2-pirazinocarboxamida como un sólido blanco ligeramente amarillento.

20

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) valores δ: 8,50 (1H, s), 8,51 (1H, d, J=7,8 Hz), 8,75 (1H, s), 13,41 (1H, s).

25

#### Aplicabilidad industrial

Las sales de amina orgánica de 6-fluoro-3-hidroxi-2-pirazinocarbonitrilo de la presente invención son excelentes en cuanto a cristalinidad y son útiles como intermediarios para la producción de 6-fluoro-3-hidroxi-2-pirazinocarboxamida.

30

**REIVINDICACIONES**

- 5
1. Una sal de amina orgánica de 6-fluoro-3-hidroxi-2-pirazinocarbonitrilo, donde la amina orgánica es dicitohexilamina.
  2. Un procedimiento para producir una sal de amina orgánica de 6-fluoro-3-hidroxi-2-pirazinocarbonitrilo según la reivindicación 1, que consiste en hacer reaccionar 3,6-difluoro-2-pirazinocarbonitrilo con agua en presencia de una base y formar luego una sal con una amina orgánica, donde la amina orgánica es dicitohexilamina.