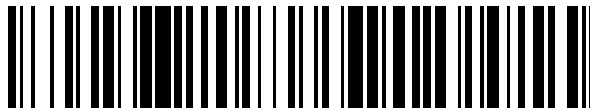


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 535 341**

51 Int. Cl.:

C07D 498/04 (2006.01)

C07C 239/18 (2006.01)

C07D 241/24 (2006.01)

C07D 261/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.11.2011 E 11839720 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.04.2015 EP 2639235**

54 Título: **Derivado de pirazino[2,3-d]isoxazol**

30 Prioridad:

09.02.2011 JP 2011025760

17.11.2010 JP 2010256510

12.11.2010 JP 2010253414

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

08.05.2015

73 Titular/es:

FUJIFILM CORPORATION (50.0%)
26-30, Nishiazabu 2-chome Minato-ku
Tokyo 106-0031, JP y
TOYAMA CHEMICAL CO., LTD. (50.0%)

72 Inventor/es:

NAKAMURA KOUKI;
MURAKAMI TAKESHI;
NAITOU HIROYUKI;
HANAKI NAOYUKI y
WATANABE KATSUYUKI

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 535 341 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**Derivado de pirazino[2,3-d]isoxazol****5 Campo técnico**

La presente invención se refiere a un derivado de pirazino[2,3-d]isoxazol que es útil como un intermedio de producción o similar de 6-fluoro-3-hidroxi-2-pirazinocarboxamida (en lo sucesivo, "T-705") útil para el tratamiento tal como la prevención y la terapia de la infección por virus de la influenza, y un método para producir el mismo. Además, la presente invención se refiere a un método para producir un derivado de pirazinocarbonitrilo y un derivado de pirazinocarboxamida utilizando el derivado de pirazino[2,3-d]isoxazol.

Técnica anterior

15 T-705 es un compuesto útil para la prevención, tratamiento y similares de la infección por virus, y en particular, infección por el virus de la influenza. Se ha sabido que T-705 se produce a partir de, por ejemplo, 6-fluoro-3-hidroxi-2-pirazinocarbonitrilo (denominado en lo sucesivo T-705A) (Documentos de Patente 1 y 2). El Documento de Patente 2 describe que T-705A se puede aislar de manera eficaz en forma de sales con diversas aminas.

20 Los ejemplos de un método de producción conocido de T-705A incluyen: (1) un método que comprende permitir que 3,6-difluoro-2-pirazinocarbonitrilo reaccione con alcohol bencílico y a continuación desbencilar el producto de reacción; (2) un método que comprende permitir que 3,6-difluoro-2-pirazinocarbonitrilo reaccione con agua; y (3) un método que comprende dejar 3,6-difluoro-2-pirazinocarbonitrilo para reaccionar con carboxilato y a continuación la generación de T-705A por hidrólisis (documentos de patente 1 y 2).

25 Sin embargo, puesto que el 3,6-difluoro-2-pirazinocarbonitrilo tiene una alta capacidad de irritación de la piel, y se vaporiza fácilmente debido al líquido de bajo peso molecular, éste ha tenido un problema de fabricación ya que se requiere un equipo especial y un manejo cuidadoso.

30 Además, con respecto a la síntesis de pirazino[2,3-d]isoxazol que tiene un grupo carbonilo en la posición 3, se conocen los ejemplos descritos en los Documentos no de Patente 1 y 2. Sin embargo, el pirazino[2,3-d]isoxazol de la presente invención no puede ser sintetizado por medio de tales métodos sintéticos.

Documentos de la técnica anterior**35 Documentos de Patente**

Documento de Patente 1: Publicación Internacional WO 01/60834
Documento de Patente 2: Publicación Internacional WO 09/41473

40 Documentos No de Patente

Documento No de Patente 1: Journal of Organic Chemistry, 1972, vol. 37, Núm. 15, págs. 2498-2502
Documento No de Patente 2: Journal of Organic Chemistry, 1988, vol. 53, Núm. 9, págs. 2052-2055

45 Compendio de la invención**Objeto a resolver por la invención**

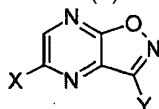
50 Un objeto de la presente invención es proporcionar un intermedio de producción de T-705 y un método para producir el mismo, que proporciona una alta seguridad y facilidad en el manejo, y proporcionar adicionalmente un método para producir de forma segura y fácilmente T-705 y similares.

Medios para resolver el objeto

55 Por lo tanto, la presente invención proporciona los siguientes apartados [1] a [15].

[1] Un derivado de pirazino[2,3-d]isoxazol representado por la siguiente fórmula (I):
[Quim. 1]

60 fórmula (1)



en donde X representa un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo sulfamoiloxi, e Y representa -C(=O)R o -CN; en donde R representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi, un grupo ariloxi, un grupo alquilo, un grupo arilo o un grupo amino; en donde el grupo sulfamoiloxi, el grupo alcoxi, el grupo ariloxi, el grupo alquilo, el grupo arilo y el grupo amino pueden estar sustituidos opcionalmente.

[2] El derivado de pirazino[2,3-d]isoxazol de acuerdo con el apartado [1], en donde Y representa -C(=O)R, donde R representa un grupo alcoxi o un grupo amino, y el grupo alcoxi y el grupo amino puede estar sustituido opcionalmente.

[3] El derivado de pirazino[2,3-d]isoxazol de acuerdo con los apartados [1] o [2], en donde X representa un grupo hidroxilo, un átomo de cloro o un átomo de flúor.

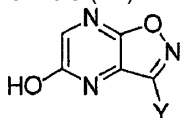
[4] El derivado de pirazino[2,3-d]isoxazol de acuerdo con el apartado [1], en donde X representa un átomo de flúor o un átomo de cloro, e Y representa -C(=O)R, donde R representa un grupo alcoxi sustituido opcionalmente.

[5] El derivado de pirazino[2,3-d]isoxazol de acuerdo con el apartado [1], en donde X representa un átomo de flúor o un átomo de cloro, e Y representa -C(=O)R, donde R representa un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo n-propoxi, un grupo isopropoxi, o un grupo n-butoxi.

[6] Un método para producir un derivado de pirazino[2,3-d]isoxazol representado por la siguiente fórmula (I-1):

[Quim. 3]

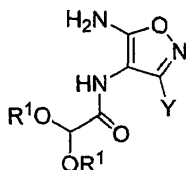
fórmula (I-1)



en donde Y tiene los mismos significados que se describen a continuación, que comprende el tratamiento con un ácido de un derivado de isoxazol representado por la siguiente fórmula (II):

[Quim. 2]

fórmula (II)

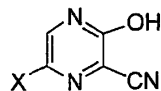


en donde Y representa -C(=O)R o -CN; donde R representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi, un grupo ariloxi, un grupo alquilo, un grupo arilo o un grupo amino; y R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo; en donde el grupo alcoxi, el grupo ariloxi, el grupo alquilo, el grupo arilo y el grupo amino pueden estar sustituidos opcionalmente.

[7] Un método para producir un derivado de pirazinocarbonitrilo representado por la siguiente fórmula (III):

[Quim. 5]

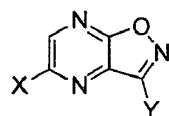
fórmula (3)



en donde X tiene los mismos significados que se describen a continuación, que comprende tratar con una base un derivado de pirazino[2,3-d]isoxazol representado por la siguiente fórmula (I):

[Quim. 4]

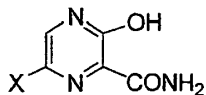
fórmula (I)



en donde X representa un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo sulfamoiloxi, e Y representa -C(=O)R o -CN; donde R representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi un grupo ariloxi, un grupo alquilo, un grupo arilo o un grupo amino; en donde el grupo sulfamoiloxi, el grupo alcoxi, el grupo ariloxi, el grupo alquilo, el grupo arilo y el grupo amino pueden estar sustituidos opcionalmente.

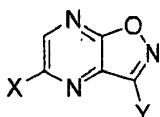
[8] Un método para producir un compuesto representado por la siguiente fórmula (IV):
[Quim. 8]

fórmula (IV)



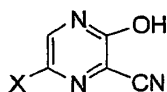
5 en donde X tiene los mismos significados que se describen a continuación, que comprende una etapa de tratamiento con una base de un derivado de pirazino[2,3-d]isoxazol representado por la siguiente fórmula (I):
10 [Quim. 6]

fórmula (I)



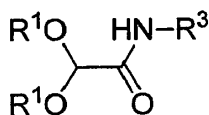
15 en donde X representa un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo sulfamoiloxi, e Y representa -C(=O)R o -CN; donde R representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi un grupo ariloxi, un grupo alquilo, un grupo arilo o un grupo amino; en donde el grupo sulfamoiloxi, el grupo alcoxi, el grupo ariloxi, el grupo alquilo, el grupo arilo y el grupo amino pueden estar sustituidos opcionalmente, para producir un compuesto representado por la siguiente fórmula (III):
20 [Quim. 7]

fórmula (III)



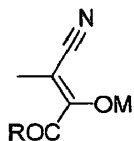
25 en donde X tiene los mismos significados que se han descrito anteriormente, y una etapa de adición de agua al compuesto representado por la fórmula (III).
[9] El método de producción de acuerdo con el apartado [7] u [8], en donde X representa un átomo de flúor e Y representa -C(=O)R, donde R representa un grupo alcoxi sustituido opcionalmente.
30 [10] El método de producción de acuerdo con el apartado [7] u [8], en donde X representa un átomo de flúor e Y representa -C(=O)R, donde R representa un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo n-propoxi, un grupo isopropoxi, o un grupo n-butoxi.
[11] Un compuesto representado por la siguiente fórmula (C-2):
[Quim. 9]

35 fórmula (C-2)



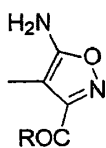
40 en donde R¹ representa un grupo alquilo, R³ representa -CH₂CN, la siguiente fórmula (C-2a):
[Quim. 10]

fórmula (C-2a)



45 o la siguiente fórmula (C-2b)
[Quim. 11]

fórmula (C-2b)

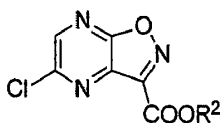


en donde R representa un grupo alcoxi, M representa H, Li, K o Na; donde el grupo alcoxi y alquilo pueden estar sustituidos opcionalmente.

5 [12] Un método para producir un derivado de pirazino[2,3-d]isoxazol representado por la siguiente fórmula (J-4):
[Quim. 13]

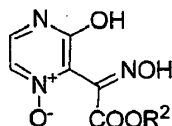
fórmula (J-4)

10



15 en donde R² tiene los mismos significados que se describen a continuación, que comprende permitir que un compuesto representado por la siguiente fórmula (J-3):
[Quim. 12]

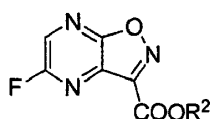
fórmula (J-3)



20 en donde R² representa un grupo alquilo o un grupo arilo; en donde el grupo alquilo y el grupo arilo pueden estar sustituidos opcionalmente, reaccione con un agente de cloración.

25 [13] Un método para producir un derivado de pirazino[2,3-d]isoxazol representado por la siguiente fórmula (J-5):
[Quim. 15]

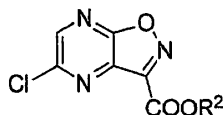
fórmula (J-5)



30 en donde R² representa un grupo alquilo o un grupo arilo; en donde el grupo alquilo y el grupo arilo pueden estar sustituidos opcionalmente, que comprende permitir que un derivado de pirazino[2,3-d]isoxazol representado por la siguiente fórmula (J-4):

35 [Quim. 14]

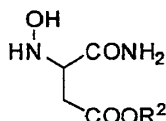
fórmula (J-4)



40 en donde R² representa un grupo alquilo o un grupo arilo; en donde el grupo alquilo y el grupo arilo pueden estar sustituidos opcionalmente, reaccione con un agente de fluoración en presencia de 2,4-dinitroclorobenceno o 2,4-dinitrofluorobenceno.

[14] Un compuesto representado por la siguiente fórmula (J-1):
[Quim. 16]

fórmula (J-1)

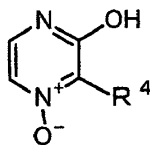


5 en donde R² representa un grupo alquilo o un grupo arilo; en donde el grupo alquilo y el grupo arilo pueden estar sustituidos opcionalmente.

[15] Un compuesto representado por la siguiente fórmula (J-2a):

[Quim. 17]

fórmula (J-2a)



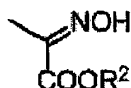
10

en donde R⁴ representa -CH₂COOR², o la siguiente fórmula (J-2b):

[Quim. 18]

15

fórmula (J-2b)



20 en donde R² representa un grupo alquilo o un grupo arilo; en donde el grupo alquilo y el grupo arilo pueden estar sustituidos opcionalmente.

20

El compuesto de la fórmula (I-1), el compuesto de la fórmula (III), el compuesto de la fórmula (IV), el compuesto de la fórmula (J-2) y el compuesto de la fórmula (J-3) pueden existir como tautómeros. La presente invención incluye estos tautómeros. Adicionalmente, se pueden utilizar en la presente invención los hidratos, los solvatos y todas las formas cristalinas.

25

Además, los compuestos descritos en la presente memoria pueden formar una sal.

Las sales en tal caso pueden incluir, por ejemplo, sales comúnmente conocidas producidas en el grupo alcalino tal como un grupo amino o producidas en el grupo ácido tal como un grupo hidroxilo o un grupo carboxilo.

30

35 Sales producidas en el grupo alcalino pueden incluir, por ejemplo, una sal producida con ácido mineral tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, y ácido sulfúrico; una sal con ácido carboxílico orgánico tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido aspártico, ácido tricloroacético y ácido trifluoroacético; y sales con ácido sulfónico tal como ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido mesitilenosulfónico y ácido naftalenosulfónico.

35

40 Sales producidas en el grupo ácido pueden incluir, por ejemplo, sales producidas con metales alcalinos tales como sodio y potasio; sales con metales alcalinotérreos tales como calcio y magnesio; sales de amonio; y sales producidas con bases orgánicas que contienen nitrógeno tales como trimetilamina, trietilamina, tributilamina, piridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, dietilamina, dicitclohexilamina, procaína, dibencilamina, N-bencil-β-fenetilamina, 1-efenamina, y N,N'-dibenciletilendiamina.

40

45 Entre las sales mencionadas anteriormente, las sales preferidas incluyen sales farmacológicamente aceptables.

45

Efecto de la invención

Según la presente invención, T-705 y similares pueden ser producidos de forma segura y fácilmente.

50

Modo de llevar a cabo la invención

Se describirá un compuesto representado por la fórmula (I).

En el compuesto representado por la fórmula (I), X representa un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo sulfamoiloxi. Cuando X representa un átomo de halógeno, los ejemplos del átomo de halógeno incluyen un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo. Cuando X representa un grupo sulfamoiloxi, el átomo de nitrógeno del grupo sulfamoiloxi puede estar sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo alquilo, un grupo arilo, un grupo heterocíclico, o un grupo alquileo con o sin la mediación de un heteroátomo. El sustituyente en el átomo de nitrógeno contiene preferiblemente de 0 a 10, más preferiblemente de 2 a 8, y lo más preferiblemente de 2 a 6 átomos de carbono. Tal grupo puede tener además uno o más sustituyentes. En cuanto a tales sustituyentes, son preferibles los que se enumeran en un grupo sustituyente A como se describe más adelante. Los ejemplos de un grupo sulfamoiloxi que puede estar sustituido opcionalmente incluyen un grupo sulfamoiloxi, un grupo N,N-dimetilsulfamoiloxi, un grupo N,N-dietilsulfamoiloxi, y un grupo morfolinosulfoniloxi.

X representa preferiblemente un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un grupo hidroxilo, más preferiblemente un átomo de flúor, un átomo de cloro o un grupo hidroxilo, y más preferiblemente un átomo de flúor.

Y representa $-C(=O)R$ o $-CN$. En la presente memoria, R representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi, un grupo ariloxi, un grupo alquilo, un grupo arilo o un grupo amino. Cuando R representa un grupo alcoxi, éste es preferiblemente un grupo alcoxi lineal, ramificado o cíclico que contiene de 1 a 10 átomos de carbono. El grupo alcoxi contiene más preferiblemente de 1 a 8, y lo más preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono. El grupo alcoxi puede tener adicionalmente uno o más sustituyentes. En cuanto a tales sustituyentes, son preferibles los que figuran en el grupo de sustituyentes A. Los ejemplos del grupo alcoxi que puede estar sustituido opcionalmente incluyen un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo n-propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo 2-metoxietoxi, un grupo n-butoxi, un grupo isobutoxi, un grupo t-butoxi, un grupo isoamiloxi, un grupo n-amiloxi, un grupo neopentiloxi, un grupo n-hexiloxi, un grupo ciclohexiloxi, un grupo benciloxi, y un grupo 2-etilhexiloxi.

Cuando R representa un grupo ariloxi, es preferible un grupo ariloxi que contiene de 6 a 12 átomos de carbono, es más preferible un grupo ariloxi que contiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el más preferible es un grupo ariloxi que contiene de 6 a 8 átomos de carbono. El grupo ariloxi puede tener adicionalmente uno o más sustituyentes. En cuanto a tales sustituyentes, son preferibles los que figuran en el grupo de sustituyentes A. Los ejemplos del grupo ariloxi que puede estar sustituido opcionalmente incluyen un grupo fenoxi, un grupo 4-metoxifenoxi, un grupo 4-dimetilaminofenoxi, un grupo 3-metilfenoxi, un grupo 2,6-dimetilfenoxi, y un grupo 4-t-amilfenoxi.

Cuando R representa un grupo alquilo, éste es preferiblemente un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que contiene de 1 a 10 átomos de carbono. El grupo alquilo contiene más preferiblemente de 1 a 8, y lo más preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono. El grupo alquilo puede tener adicionalmente uno o más sustituyentes. En cuanto a tales sustituyentes, son preferibles los que figuran en el grupo de sustituyentes A. Los ejemplos del grupo alquilo incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo t-butilo, un grupo isobutilo, un grupo n-butilo, un grupo n-pentilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, y un grupo 1-etilpropilo.

Cuando R representa un grupo arilo, éste es preferiblemente un grupo arilo que contiene preferiblemente de 6 a 12, más preferiblemente de 6 a 10, y lo más preferiblemente de 6 a 8 átomos de carbono. El grupo arilo puede tener adicionalmente uno o más sustituyentes. En cuanto a tales sustituyentes, son preferibles los que figuran en el grupo de sustituyentes A. Los ejemplos del grupo arilo que puede estar sustituido opcionalmente incluyen un grupo fenilo, un grupo 4-clorofenilo, un grupo 4-metoxifenilo, un grupo 3,4-dimetilfenilo, y un grupo 4-fluorofenilo.

Cuando R representa un grupo amino, el grupo amino puede estar sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo alquilo, un grupo arilo, un grupo heterocíclico, o un grupo alquileo con o sin la mediación de un heteroátomo. El sustituyente en el grupo amino contiene preferiblemente de 0 a 10, más preferiblemente de 2 a 8, y lo más preferiblemente de 2 a 6 átomos de carbono. El sustituyente puede tener adicionalmente uno o más sustituyentes. En cuanto a tales sustituyentes, son preferibles los que figuran en el grupo de sustituyentes A. Los ejemplos del grupo amino que puede estar sustituido opcionalmente incluyen un grupo amino, un grupo N,N-dimetilamino, un grupo N,N-dietilamino, un grupo N,N-diisopropilamino, un grupo N,N-dipropilamino, un grupo morfolino, un grupo piperidino, un grupo 4-metil-piperazino, un grupo pirrolidino, y un grupo N-metil-N-fenilamino.

Y representa preferiblemente $-C(=O)R$ en donde R es un grupo alcoxi.

Grupo de sustituyentes A: un grupo alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, un grupo alquileo que contiene de 2 a 10 átomos de carbono, un grupo alquilo que contiene 2 a 10 átomos de carbono, un grupo alcoxi que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, un grupo ariloxi que contiene 6 a 10 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo arilo que contiene de 6 a 10 átomos de carbono, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo acilamino que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, un grupo alquilsulfonilamino que contiene 1 a 10 átomos de carbono, un grupo carbamoilo que contiene 1 a 10 átomos de carbono, un grupo sulfamoilo que contiene de 0 a 10 átomos de carbono, un grupo carboxilo, un grupo alcocarbonilo que contiene de 2 a 10 átomos de carbono, un grupo aciloxi que contiene de 2 a 12 átomos de carbono, un grupo heterocíclico, un grupo ciano, y un grupo nitro.

Los ejemplos del grupo alqueno que contiene de 2 a 10 átomos de carbono incluyen un grupo vinilo, un grupo alilo, un grupo propenilo, un grupo isopropenilo, un grupo butenilo, un grupo isobutenilo, un grupo 1,3-butadienilo, un grupo pentenilo, un grupo hexenilo, un grupo heptenilo, y un grupo octenilo.

- 5 Los ejemplos del grupo alquino que contiene 2 a 10 átomos de carbono incluyen un grupo etinilo, un grupo propinilo, un grupo butinilo, un grupo pentinilo, un grupo hexinilo, un grupo heptinilo, y un grupo octinilo.

Los ejemplos del grupo acilamino que contiene de 1 a 12 átomos de carbono incluyen un grupo acetilamino, un grupo propionilamino, un grupo benzoilamino, y un grupo naftoilamino.

- 10 Los ejemplos del grupo alquilsulfonilamino que contiene 1 a 10 átomos de carbono incluyen un grupo metanosulfonilamino, un grupo bencenosulfonilamino, y un grupo toluenosulfonilamino.

- 15 Los ejemplos del grupo carbamoilo que contiene 1 a 10 átomos de carbono incluyen un grupo carbamoilo, un grupo N,N-dimetilcarbamoilo, un grupo N,N-dietilcarbamoilo, y un grupo morfolinocarbonilo.

Los ejemplos del grupo sulfamoilo que contiene de 0 a 10 átomos de carbono incluyen un grupo sulfamoilo, un grupo N,N-dimetilsulfamoilo, un grupo N,N-dietilsulfamoilo, y un grupo morfolinossulfamoilo.

- 20 Los ejemplos del grupo alcóxicarbonilo que contiene de 2 a 10 átomos de carbono incluyen un grupo metóxicarbonilo, un grupo etóxicarbonilo, un grupo n-propóxicarbonilo, un grupo isopropóxicarbonilo, un grupo 2-metóxi-etóxicarbonilo, un grupo n-butoxicarbonilo, un grupo isobutoxicarbonilo, y un grupo t-butoxicarbonilo.

- 25 Los ejemplos del grupo aciloxi que contiene de 2 a 12 átomos de carbono incluyen un grupo acetiloxi, un grupo propioniloxi, un grupo benzoiloxi y un grupo naftoiloxi.

- Los ejemplos del grupo heterocíclico incluyen un grupo pirrolilo, un grupo pirrolinilo, un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo, un grupo piperazinilo, un grupo imidazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo piridilo, un grupo tetrahidropiridilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirazinilo, un grupo pirimidinilo, un grupo tetrazolilo, un grupo imidazolinilo, un grupo imidazolidinilo, un grupo pirazolinilo, un grupo pirazolidinilo, un grupo furilo, un grupo piranilo, un grupo tienilo, un grupo oxazolilo, un grupo oxadiazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo morfolinilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo tiadiazolilo, un grupo tiomorfolinilo, un grupo tiofanilo, un grupo pirrol-1-ilo, un grupo pirrolin-1-ilo, un grupo pirrolidin-1-ilo, un grupo piperidin-1-ilo, un grupo piperazin-1-ilo, un grupo imidazol-1-ilo, un grupo pirazol-1-ilo, un grupo tetrazol-1-ilo, un grupo imidazolin-1-ilo, un grupo imidazolidin-1-ilo, un grupo pirazolin-1-ilo, un grupo pirazolidin-1-ilo, un grupo morfolin-4-ilo, un grupo tiomorfolin-4-ilo, un grupo indolilo, un grupo indolinilo, un grupo 2-oxoindolinilo, un grupo isoindolilo, un grupo indolizínilo, un grupo bencimidazolilo, un grupo benzotriazolilo, un grupo indazolilo, un grupo quinolilo, un grupo tetrahidroquinolilo, un grupo tetrahydroisoquinolilo, un grupo quinolizínilo, un grupo isoquinolilo, un grupo ftalazinilo, un grupo naftiridinilo, un grupo quinoxalinilo, un grupo dihidroquinoxalinilo, un grupo quinazolinilo, un grupo cinolinilo, un grupo quinuclidinilo, un grupo pirrolopiridilo, un grupo 2,3-dihidrobenzopirrolilo, un grupo benzofuranilo, un grupo isobenzofuranilo, un grupo cromanilo, un grupo cromano, un grupo isocromano, un grupo benzo-1,3-dioxolilo, un grupo benzo-1,4-dioxanilo, un grupo 2,3-dihidrobenzofuranilo, un grupo benzotienilo, un grupo 2,3-dihidrobenzotienilo, un grupo benzomorfolinilo, un grupo benzomorfolonilo, un grupo benzotiazolilo, un grupo benzotiazolidinilo, un grupo indol-1-ilo, un grupo indolin-1-ilo, un grupo isoindol-2-ilo, un grupo bencimidazol-1-ilo, un grupo benzotriazol-1-ilo, un grupo benzotriazol-2-ilo, un grupo indazol-1-ilo, un grupo benzomorfolin-4-ilo, un grupo tiantrenilo, un grupo xantenilo, un grupo fenoxatiinilo, un grupo carbazolilo, un grupo β-carbolinilo, un grupo fenantridinilo, un grupo acridinilo, un grupo perimidinilo, un grupo fenantrolinilo, un grupo fenazinilo, un grupo fenotiazinilo, y un grupo fenoxazinilo.

- 50 Los ejemplos del grupo alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, el grupo alcoxi que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, el grupo ariloxi que contiene de 6 a 10 átomos de carbono, el átomo de halógeno, el grupo arilo que contiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el grupo amino incluyen los descritos con respecto al sustituyente en las descripciones de la fórmula (I).

- 55 Los sustituyentes incluidos en el grupo de sustituyentes A pueden estar sustituidos adicionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A.

- Desde el punto de vista de la utilidad del presente compuesto como un intermedio de producción de T-705A y T-705, es preferible que, en la fórmula (I), X sea un átomo de flúor, un átomo de cloro o un grupo hidroxilo e Y sea -C(=O)R en donde R representa un grupo alcoxi o un grupo amino, donde el grupo alcoxi y el grupo amino pueden estar sustituidos; es más preferible que X sea un átomo de flúor, un átomo de cloro o un grupo hidroxilo e Y sea -C(=O)R en donde R representa un grupo alcoxi sustituido opcionalmente; es preferible adicionalmente que X sea un átomo de flúor e Y sea -C(=O)R en donde R representa un grupo alcoxi sustituido opcionalmente; y es más preferible que X sea un átomo de flúor e Y sea -C(=O)R en donde R representa un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo n-propoxi, un grupo isopropoxi o un grupo n-butoxi.

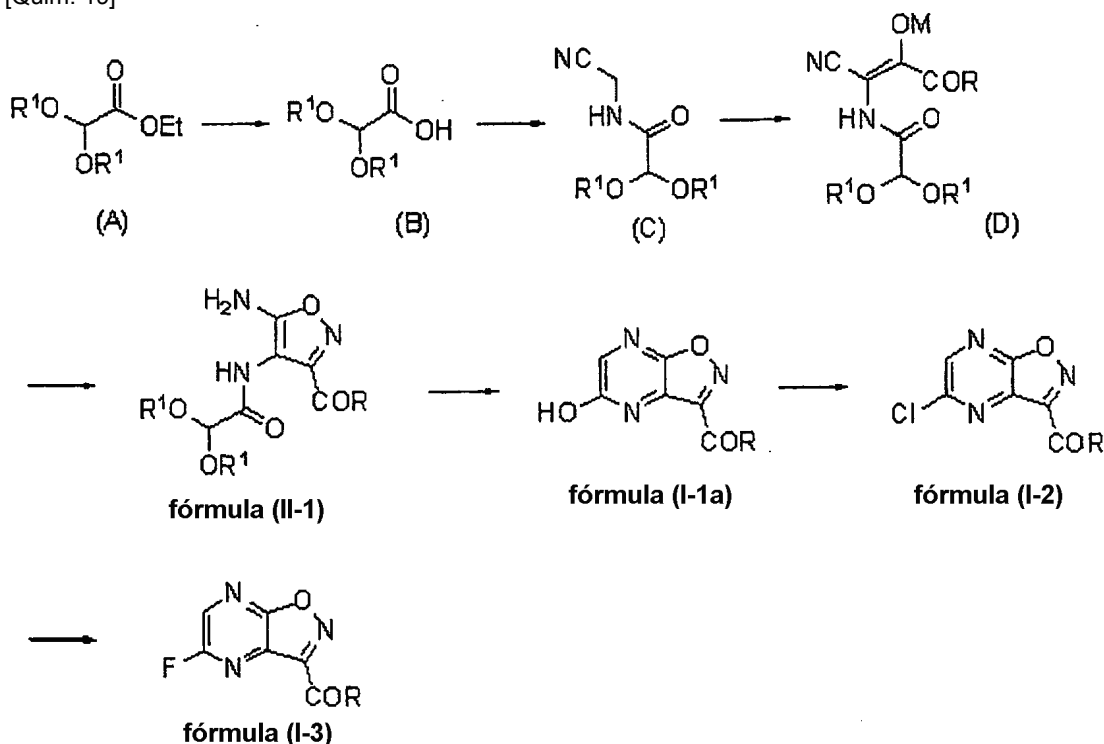
A continuación, se describirán los compuestos representados por la fórmula (II), de fórmula (I-1), la fórmula (III) y la fórmula (IV).

5 Las definiciones y los intervalos preferidos de X e Y en la fórmula (II), la fórmula (I-1), la fórmula (III) y la fórmula (IV) son los mismos que los descritos para la fórmula (I).

En la fórmula (II), R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, donde el grupo alquilo puede estar sustituido opcionalmente. Cuando R¹ representa un grupo alquilo, éste es preferiblemente un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que contiene de 1 a 10 átomos de carbono. El grupo alquilo contiene más preferiblemente de 1 a 8, y lo más preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono. El grupo alquilo puede tener adicionalmente uno o más sustituyentes. En cuanto a tales sustituyentes, son preferibles los que figuran en el grupo de sustituyentes A. Los ejemplos del grupo alquilo incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo t-butilo, un grupo isobutilo, un grupo n-butilo, un grupo n-pentilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, y un grupo 1-etilpropilo. R¹ es preferiblemente un grupo metilo o un grupo etilo.

15 El compuesto representado por la fórmula (I) y el compuesto representado por la fórmula (II) se pueden sintetizar por medio del esquema descrito a continuación. En la fórmula mostrada a continuación, las definiciones y los intervalos preferidos de R y R¹ son los mismos que se han descrito para la fórmula (I) o la fórmula (II), y M representa H, Li, K o Na.

20 [Quim. 19]



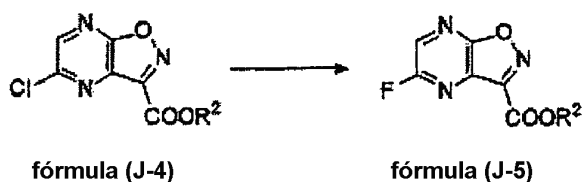
25 Un éster de ácido acético (A) se hidroliza para obtener un ácido carboxílico (B). En esta reacción, se pueden utilizar como disolvente varios tipos de disolventes. En general, se pueden utilizar agua, o una mezcla disolvente de agua y un disolvente orgánico miscible con agua. Como bases, se pueden utilizar varios tipos de bases inorgánicas o bases orgánicas. Son preferibles hidróxidos de metal, tales como hidróxido de sodio, hidróxido de litio o hidróxido de potasio. Se aplica preferiblemente una temperatura de reacción de -20 a 100°C. La temperatura de reacción es más preferiblemente de 0 a 80°C.

30 Se permite que el ácido carboxílico obtenido (B) reaccione con aminoacetonitrilo en un intervalo de alcalino a neutro, con el fin de convertirlo en una amida (C). Los ejemplos del agente de condensación utilizado durante esta reacción incluyen: carbodiimidas tales como dicitohexilcarbodiimida o hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida; activadores tales como carbonildiimidazol o carbonato de N,N'-disuccinimido; y agentes de deshidratación-condensación catiónicos tales como yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio, cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio o hexafluorofosfonato de cloro-N,N,N',N'-tetrametilformamidinio. Adicionalmente, no se puede aplicar un método que comprende permitir que el compuesto obtenido reaccione con haluros de ácido tales como éster clorocarbónico o cloruro de metanosulfonilo para obtener un anhídrido de ácido mixto, y a continuación permitiendo que reaccione con acetonitrilo. La temperatura de reacción es diferente dependiendo de un agente de

- condensación utilizado. En general, es preferiblemente de -20°C a temperatura ambiente. El disolvente que se puede utilizar en la presente memoria no está particularmente limitado con tal que no afecte a la reacción, y sus ejemplos incluyen: nitrilos tales como acetonitrilo; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, cloruro de metileno o 1,2-dicloroetano; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona y N-etilpirrolidona; ésteres tales como acetato de etilo, acetato de isopropilo o acetato de butilo; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido; sulfolano; y tetrahidrofurano. Estos disolventes se pueden utilizar combinados. Además, también se lleva a cabo una reacción preferiblemente en un sistema de dos fases de un disolvente orgánico y agua.
- Una reacción de condensación de amida (C) a la amida (D) se puede llevar a cabo haciendo reaccionar la amida (C) con un diéster oxálico o similares, utilizando alcóxido de metal como una base, en un disolvente tal como tetrahidrofurano o tolueno. La temperatura de reacción es preferiblemente de 0 a 60°C, y más preferiblemente de 10 a 40°C. Generalmente precipita un producto de reacción en forma de una sal del sistema de reacción. Esta sal se puede recoger mediante filtración y se puede utilizar a continuación en la reacción subsiguiente, o se puede utilizar directamente en la reacción subsiguiente sin llevar a cabo operaciones especiales. Por otra parte, el cristal filtrado puede neutralizarse y el producto obtenido se puede utilizar a continuación en la reacción subsiguiente.
- La conversión de la amida (D) en isoxazol (fórmula (II-1)) se puede lograr en primer lugar haciendo reaccionar la amida (D) con hidroxilamina para formar una oxima y llevando a cabo una reacción cierre de anillo de la misma con un catalizador tal como un ácido o una base. Como hidroxilamina, se puede utilizar cualquiera de una disolución acuosa al 50% de hidroxilamina, hidrocioruro de hidroxilamina, y sulfato de hidroxilamina. Como disolvente, se utiliza preferiblemente dimetilsulfóxido, metanol, etanol, agua o similares. La temperatura de reacción es preferiblemente de 0 a 100°C, y más preferiblemente de la temperatura ambiente a 80°C.
- El compuesto representado por la fórmula (II-1) se trata con un ácido, con el fin de producir 5-hidroxipirazino[2,3-d]isoxazol (fórmula (I-1a)). Los ejemplos del ácido utilizado en la presente memoria incluyen: ácidos protonados, tales como cloruro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido p-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido trifluoroacético o ácido trifluorometanosulfónico; y ácidos de Lewis tales como cloruro de aluminio, cloruro de zinc o cloruro de hierro. Los ácidos que se utilizan preferiblemente en la presente memoria son los ácidos protonados. De ellos, son más preferibles cloruro de hidrógeno, ácido sulfúrico y ácido p-toluenosulfónico, y es particularmente preferible el ácido p-toluenosulfónico. La cantidad del ácido utilizado como catalizador es preferiblemente de 0,0001 a 1000 veces, más preferiblemente de 0,001 a 100 veces, y lo más preferiblemente de 0,01 a 10 veces la cantidad molar del compuesto representado por la fórmula (II-1).
- El tipo de un disolvente utilizado en la presente memoria no está particularmente limitado, siempre y cuando no afecte a la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen: nitrilos tales como acetonitrilo; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno o xileno; éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano o dimetiléter de etilenglicol; cetonas tales como acetona o 2-butanona; alcoholes tales como metanol, etanol o 2-propanol; amidas tales como N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida; ácidos carboxílicos tales como ácido acético, ácido propiónico o ácido trifluoroacético; ésteres tales como acetato de etilo o acetato de isopropilo; y sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido. Estos disolventes se pueden utilizar combinados. Los ejemplos del disolvente preferido incluyen hidrocarburos aromáticos, éteres, alcoholes, ácidos carboxílicos, ésteres, y sulfóxidos. De éstos, son más preferibles los ácidos carboxílicos, los alcoholes y los ésteres, y es más preferible el ácido acético. Tal solvente también puede actuar como un catalizador ácido.
- La cantidad del disolvente usado no está particularmente limitada. El disolvente se utiliza preferiblemente en una cantidad de 1 a 50 veces (v/p), y más preferiblemente de 1 a 15 veces (v/p) la cantidad del compuesto representado por la fórmula (II-1).
- La temperatura de reacción es diferente dependiendo del catalizador ácido y del disolvente utilizado. Es preferiblemente de 200°C o inferior, y más preferiblemente de 0 a 150°C. El tiempo de reacción no está particularmente limitado. Es preferiblemente de 5 minutos a 50 horas, más preferiblemente de 5 minutos a 24 horas, y particularmente preferiblemente de 5 minutos a 5 horas.
- En esta reacción, R en el compuesto de la fórmula (II-1) es particularmente preferiblemente un grupo alcoxi.
- La conversión del compuesto de la fórmula (I-1a) en 5-cloropirazino[2,3-d]isoxazol (fórmula (I-2)) se puede lograr utilizando varios tipos de agentes de cloración, con o sin disolvente. El agente de cloración se puede seleccionar entre cloruro de fosforilo, pentacloruro de fósforo, tricloruro de fósforo y similares. Cuando se utiliza un disolvente, los ejemplos preferidos del disolvente incluyen N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, acetonitrilo, sulfolano, N-metilpirrolidona, acetato de etilo, y una mezcla disolvente de los mismos. Según sea necesario, se pueden añadir trietilamina, piridina, hidrocioruro de trietilamina y similares. La temperatura de reacción es preferiblemente de la temperatura ambiente a 130°C, y en general, es más preferiblemente de 50 a 110°C.
- En la reacción de convertir el compuesto de la fórmula (I-2) en 5-fluoropirazino[2,3-d]isoxazol (fórmula (I-3)), se

pueden utilizar como agentes de fluoración varios tipos de reactivos de fluoración. Los ejemplos preferidos del reactivo de fluoración incluyen fluoruro de potasio, fluoruro de cesio, fluoruro de tetra-n-butilamonio, fluoruro de tetrametilamonio, y fluoruro de tetrafenilfosfonio. De éstos, son preferibles el fluoruro de potasio y el fluoruro de cesio. Con respecto a fluoruro de potasio, es particularmente preferible el fluoruro de potasio secado por pulverización. El agente de fluoración se añade preferiblemente en una cantidad de 1 a 10 veces, más preferiblemente de 1,1 a 5 veces, y lo más preferiblemente de 1,1 a 3 veces la cantidad molar del sustrato de reacción. También se puede añadir un agente de fluoración deshidratación tal como 2,2-difluoro-1,3-dimetilimidazolina (DFI) o 1,1,2,3,3,3-hexafluoro-1-dietilaminopropano (reactivo de Ishikawa). Los ejemplos preferidos del disolvente incluyen disolventes apróticos, tales como acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, sulfolano, dimetilsulfóxido, N-metilpirrolidona, N-etilpirrolidona o tetrahydrofurano. Entre estos, son más preferibles acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, sulfolano y dimetilsulfóxido, y son más preferibles acetonitrilo, N,N-dimetilformamida y dimetilsulfóxido. La cantidad del disolvente utilizado no está particularmente limitada, y es preferiblemente de 0,5 a 20 veces (v/p), más preferiblemente de 1 a 10 veces (v/p), y lo más preferiblemente de 1 a 3 veces (v/p) el volumen del compuesto de la fórmula (I-2). El límite superior de la temperatura de reacción se cambia dependiendo del punto de ebullición del disolvente. En general, es preferiblemente de 0 a 130°C, más preferiblemente de la temperatura ambiente a 110°C, y lo más preferiblemente de 50 a 100°C. Es preferible que la concentración del contenido de agua en el sistema de reacción sea baja. La concentración del contenido de agua es más preferiblemente de 0,01 a 1000 ppm, más preferiblemente de 0,01 a 500 ppm, y lo más preferiblemente de 0,01 a 300 ppm. Con el fin de reducir el contenido de agua en el sistema de reacción, se pueden llevar a cabo antes de la reacción diversos tipos de operaciones de deshidratación. Por ejemplo, es preferible que el reactivo de fluoración que se vaya a utilizar se seque mediante calentamiento (80°C a 500°C) y succión a vacío (0,133 Pa a 13332 Pa). Además, cuando se utiliza un disolvente de alto punto de ebullición (dimetilsulfóxido, sulfolano, N-metilpirrolidona, N,N-dimetilformamida, etc.), la deshidratación azeotrópica se lleva a cabo preferiblemente utilizando tolueno o xileno. Además, también es preferible separar mediante destilación un disolvente de alto punto de ebullición a presión reducida, con el fin de reducir el contenido de agua en el sistema. Además, con el propósito de reducir el contenido de agua en el sistema, se pueden añadir tamices moleculares o similares. En esta operación, son preferibles tamices moleculares, que han sido deshidratados y secados a una alta temperatura. Con el fin de promover la reacción, se pueden utilizar preferiblemente catalizadores de transferencia de fase catiónicos tales como cloruro de tetra-n-butilamonio, bromuro de tetra-n-butilamonio, cloruro de tetrafenilfosfonio, cloruro de tetrametilamonio o bromuro de trimetilbencilamonio, y catalizadores de transferencia de fase no iónicos tales como 18-corona-6, polietilenglicol 400, polietilenglicol 1000 o tris(2-(2-metoxietoxi)etil)amina. El tiempo de reacción es preferiblemente de 5 minutos a 50 horas, más preferiblemente de 10 minutos a 10 horas, y más preferiblemente 15 minutos a 5 horas.

Cuando se sintetiza un compuesto de la fórmula (J-5) a partir de un compuesto de la fórmula (J-4) como se describe más adelante, se añaden preferiblemente a la mezcla de reacción 2,4-dinitroclorobenceno o 2,4-dinitrofluorobenceno. Utilizando estos aditivos, se puede reducir la cantidad de componente de alquitrán negro generada como resultado de una reacción de fluoración, y por lo tanto, la calidad del compuesto de la fórmula (J-5), o adicionalmente, se puede mejorar el compuesto obtenido en el procedimiento posterior.



Se añaden 2,4-dinitroclorobenceno o 2,4-dinitrofluorobenceno preferiblemente en una cantidad de 0,001 a 10 veces, más preferiblemente de 0,01 a 1 veces, y lo más preferiblemente de 0,01 a 0,2 veces la cantidad molar del compuesto de la fórmula (J-4).

Adicionalmente, es posible convertir el compuesto de la fórmula (I-1a) en el compuesto de la fórmula (I-3) sin mediar el compuesto de la fórmula (I-2) de acuerdo con un método en el que se permite 2,2-difluoro-1,3-dimetilimidazolina (DFI) en el compuesto de la fórmula (I-1a) en acetonitrilo.

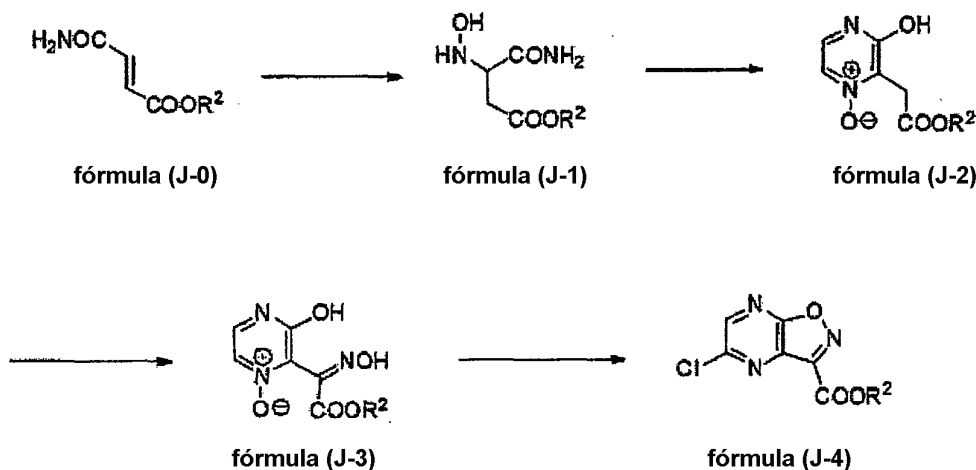
Adicionalmente, también es posible convertir el compuesto de la fórmula (I-1a) en el compuesto de la fórmula (I-3) convirtiendo el grupo de la posición 5 del compuesto de la fórmula (I-1a) en un grupo eliminable tal como un grupo sulfamiloxi de acuerdo con un método en el que se permite que el compuesto de fórmula (I-1a) reaccione con cloruro de sulfamilo en presencia de una base y, a continuación, sustituyendo el grupo en la posición 5 utilizando fluoruro de potasio, fluoruro de tetrabutilamonio o similares como una fuente de anión flúor.

Es decir, un derivado de pirazino[2,3-d]isoxazol que tiene, en la posición 5 del mismo, un grupo sustituible con un átomo de flúor o un grupo que puede ser fácilmente inducido a tal grupo, también es importante como intermedio de

producción de T-705A.

Cuando Y es $-C(=O)R$ y R es un grupo amino en la fórmula (I), el compuesto se puede sintetizar por medio de un método en el que se permite que el compuesto representado por la fórmula (I) en donde R es un grupo alcoxi reaccione con una amina. En esta reacción, es preferible añadir una base adecuada (por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, carbonato de potasio o bicarbonato de sodio). El tipo de disolvente utilizado en la presente memoria no está particularmente limitado, siempre y cuando no afecte a la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen: nitrilos tales como acetonitrilo; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno o xileno; éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano o dimetiléter de etilenglicol; cetonas tales como acetona o 2-butanona; alcoholes tales como metanol, etanol o 2-propanol; amidas tales como N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida; ésteres tales como acetato de etilo o acetato de isopropilo; y sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido. Estos disolventes se pueden utilizar combinados. Los ejemplos del disolvente preferido incluyen hidrocarburos aromáticos, éteres, alcoholes, ésteres, y sulfóxidos. La cantidad del disolvente utilizado no está particularmente limitada. El disolvente se utiliza preferiblemente en una cantidad de 1 a 50 veces (v/p), y más preferiblemente de 1 a 15 veces (v/p) la cantidad del compuesto de la fórmula (I). La temperatura de reacción es preferiblemente de 200°C o inferior, y más preferiblemente de 0 a 150°C. El tiempo de reacción no está particularmente limitado. Es preferiblemente 5 minutos a 50 horas, más preferiblemente de 5 minutos a 24 horas, y particularmente preferiblemente de 5 minutos a 5 horas.

Entre los compuestos representados por la fórmula (I), se puede sintetizar un compuesto representado por la fórmula (J-4) como se muestra a continuación por medio del siguiente esquema, por ejemplo. [Quim. 21]



En los compuestos de las fórmulas (J-0) a (J-4), R^2 representa un grupo alquilo o un grupo arilo. El grupo alquilo y el grupo arilo puede estar sustituido opcionalmente. Se debe observar que lo mismo se aplica a R^2 en el compuesto de la fórmula (J-5) descrita anteriormente.

Cuando R^2 representa un grupo alquilo, éste es preferiblemente un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que contiene de 1 a 10 átomos de carbono. El grupo alquilo contiene más preferiblemente de 1 a 8, y lo más preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono. El grupo alquilo puede tener adicionalmente uno o varios sustituyentes. En cuanto a tales sustituyentes, son preferibles los que figuran en el grupo de sustituyentes A. Los ejemplos del grupo alquilo que puede estar sustituido opcionalmente incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo 2-metoxietilo, un grupo t-butilo, un grupo isobutilo, un grupo n-butilo, un grupo isoamilo, grupo n-amilo, un grupo neopentilo, un grupo n-hexilo, un grupo ciclohexilo, un grupo bencilo, y un grupo 2-etilhexilo.

Cuando R^2 representa un grupo arilo, éste es preferiblemente un grupo arilo que contiene preferiblemente de 6 a 12, más preferiblemente de 6 a 10, y lo más preferiblemente de 6 a 8 átomos de carbono. El grupo arilo puede tener adicionalmente uno o varios sustituyentes. En cuanto a tales sustituyentes, son preferibles los que figuran en el grupo de sustituyentes A. Los ejemplos del grupo arilo que puede estar sustituido opcionalmente incluyen un grupo fenilo, un grupo 4-metoxifenilo, un grupo 4-dimetilaminofenilo, un grupo 3-metilfenilo, grupo 2,6-dimetilfenilo, y un grupo 4-t-aminofenilo.

En la presente invención, R^2 en los compuestos de las fórmulas (J-0) a (J-4) es preferiblemente un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Son particularmente preferibles un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, y un grupo t-butilo.

En el compuesto de fórmula (J-3), el grupo hidroxilo de la oxima puede adoptar estructuras de isómero tanto anti como syn. En la presente invención, puede ser un isómero o una mezcla de los mismos.

5 El compuesto de la fórmula (J-0) se puede sintetizar por medio de un método conocido. Por ejemplo, se permite que un anhídrido maleico reaccione con alcohol para sintetizar un monoéster maleico, a continuación se induce a un cloruro de ácido utilizando un agente de cloración tal como cloruro de tionilo, y a continuación se permite que el cloruro de ácido reaccione con amoníaco, con el fin de convertirlo en una entidad amídica. Alternativamente, se permite que el monoéster de ácido maleico descrito anteriormente reaccione con, por ejemplo, cloruro de metanosulfonilo o un éster clorofórmico, con el fin de inducir a un anhídrido de ácido mixto, y a continuación se permite que el anhídrido de ácido mixto reaccione con amoníaco, con el fin de convertirlo en una entidad amídica. Durante estas reacciones, se pueden utilizar sales tales como carbonato de amonio o acetato de amonio además de amoníaco. Por otra parte, como método alternativo, se permite que un anhídrido maleico reaccione con amoníaco para sintetizar una monoamida del ácido maleico, y se permite que reaccione a continuación con el alcohol en presencia de un catalizador ácido tal como ácido sulfúrico concentrado para su esterificación, de modo que se obtenga el compuesto de fórmula (J-0).

En la presente invención, el compuesto de la fórmula (J-0) puede ser un isómero cis o trans.

20 La conversión del compuesto de fórmula (J-0) en el compuesto de fórmula (J-1) se puede lograr mediante la adición conjugada de hidroxilamina.

En cuanto a la hidroxilamina, se pueden utilizar una disolución acuosa de hidroxilamina al 50%, hidrocloreuro de hidroxilamina, sulfato de hidroxilamina.

25 Cuando se utiliza hidrocloreuro de hidroxilamina o sulfato de hidroxilamina, se añaden preferiblemente varios tipos de bases orgánicas o bases inorgánicas. Los ejemplos de la base que se pueden utilizar en la presente memoria incluyen trietilamina, piridina, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, y fosfato de sodio. La base se utiliza preferiblemente en una cantidad de 0,1 a 10 veces, más preferiblemente de 0,5 a 2 veces, y más preferiblemente de 1 a 1,2 veces la cantidad molar de hidroxilamina.

30 La hidroxilamina se utiliza preferiblemente en una cantidad de 1 a 10 veces, más preferiblemente 1 a 2 veces, y lo más preferiblemente de 1 a 1,2 veces la cantidad molar del compuesto de la fórmula (J-0).

35 El tipo de disolvente utilizado en la presente memoria no está particularmente limitado, siempre y cuando no afecte a la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen: agua; nitrilos tales como acetonitrilo; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno o xileno; éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano o dimetiléter de etilenglicol; cetonas tales como acetona o 2-butanona; alcoholes tales como metanol, etanol o 2-propanol; amidas tales como N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida; ésteres tales como acetato de etilo o acetato de isopropilo; y sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido. Estos disolventes se pueden utilizar combinados. Los ejemplos del disolvente preferido incluyen hidrocarburos aromáticos, éteres, alcoholes, ésteres, y sulfóxidos. De estos, son más preferibles hidrocarburos aromáticos, alcoholes y ésteres.

40 La cantidad del disolvente utilizado no está particularmente limitada. El disolvente se utiliza preferiblemente en una cantidad de 1 a 50 veces (v/p), más preferiblemente de 1 a 10 veces (v/p), y lo más preferiblemente de 1 a 3 veces (v/p) la cantidad del compuesto de la fórmula (J-0).

45 La temperatura de reacción es diferente dependiendo del disolvente utilizado. Es preferiblemente de 0 a 130°C, más preferiblemente de temperatura ambiente a 100°C, y particularmente preferiblemente de la temperatura ambiente a 50°C.

50 El tiempo de reacción no está particularmente limitado. Es preferiblemente de 5 minutos a 10 horas, más preferiblemente de 10 minutos a 5 horas, y particularmente preferiblemente de 10 minutos a 1 hora.

55 El compuesto de fórmula (J-1) se puede aislar y se puede someter a continuación al proceso subsiguiente. De lo contrario, puede ser sometido al procedimiento subsiguiente sin ser aislado.

60 La conversión del compuesto de la fórmula (J-1) en el compuesto de fórmula (J-2) se puede lograr permitiendo que el compuesto de fórmula (J-1) reaccione con glioxal en presencia de un ácido o una base. En cuanto al glioxal, se utiliza preferiblemente una disolución acuosa de glioxal al 40% de bajo coste. También es posible utilizar, por ejemplo, una entidad de acetal o un aducto de ion sulfito como producto equivalente al glioxal.

El glioxal se utiliza preferiblemente en una cantidad de 1 a 10 veces, más preferiblemente 1 a 5 veces, y lo más preferiblemente de 1 a 3 veces la cantidad molar del compuesto de la fórmula (J-1).

- El tipo de un disolvente utilizado en la presente memoria no está particularmente limitado, siempre y cuando no afecte a la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen: agua; nitrilos tales como acetonitrilo; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno o xileno; éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano o dimetiléter de etilenglicol; cetonas tales como acetona o 2-butanona; alcoholes tales como metanol, etanol o 2-propanol; amidas tales como N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida; ésteres tales como acetato de etilo o acetato de isopropilo; y sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido. Estos disolventes se pueden utilizar combinados. Los ejemplos del disolvente preferido incluyen agua, nitrilos, éteres, cetonas, alcoholes y amidas. De estos, son más preferibles el agua, los éteres y los alcoholes, y el agua es el más preferible.
- La cantidad del disolvente utilizado no está particularmente limitada. El disolvente se utiliza preferiblemente en una cantidad de 1 a 50 veces (v/p), más preferiblemente de 1 a 20 veces (v/p), y lo más preferiblemente de 1 a 10 veces (v/p) la cantidad del compuesto de la fórmula (J-1).
- Con el fin de mejorar el rendimiento, es preferible añadir un ácido o una base en la presente reacción. Los ejemplos del ácido utilizado en la presente memoria incluyen: ácidos protonados, tales como cloruro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido p-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido trifluoroacético o ácido trifluorometanosulfónico; y ácidos de Lewis tales como cloruro de aluminio, cloruro de zinc o cloruro de hierro. De estos, son preferibles los ácidos protonados, y son más preferibles el cloruro de hidrógeno, el ácido sulfúrico y el ácido acético.
- En cuanto a las bases, se pueden utilizar varios tipos de bases inorgánicas o bases orgánicas. Los ejemplos de las bases inorgánicas preferidas incluyen bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, fosfato de potasio y monohidrógenofosfato de sodio. Los ejemplos de las bases orgánicas preferidas incluyen trietilamina, N,N-diisopropiletamina, piridina y picolina.
- El ácido o la base se utilizan preferiblemente en una cantidad de 0,01 a 100 veces, más preferiblemente de 0,1 a 10 veces, y lo más preferiblemente de 1 a 5 veces la cantidad molar del compuesto de la fórmula (J-1).
- La temperatura de reacción es diferente dependiendo del disolvente utilizado. Es preferiblemente de 0 a 130°C, más preferiblemente de la temperatura ambiente a 100°C, y particularmente preferiblemente de 40 a 80°C.
- El tiempo de reacción no está particularmente limitado. Es preferiblemente de 5 minutos a 10 horas, más preferiblemente 10 minutos a 5 horas, y particularmente preferiblemente de 30 minutos a 2 horas.
- La conversión del compuesto de la fórmula (J-2) en el compuesto de fórmula (J-3) se puede lograr permitiendo que el compuesto de la fórmula (J-2) reaccione con éster de nitrito en presencia de un ácido. En cuanto al éster de nitrito, se pueden utilizar nitrito de etilo, nitrito de n-propilo, nitrito de isopropilo, n-butilo nitrito, nitrito de isobutilo, nitrito de t-butilo, nitrito de isoamilo o similares. De estos, nitrito de isoamilo es particularmente preferible en términos de fácil disponibilidad.
- Por otra parte, el compuesto de la fórmula (J-3) se puede obtener también mediante la adición de una disolución acuosa de nitrito de sodio a una mezcla del compuesto de la fórmula (J-2) y un ácido.
- El éster de nitrito o el nitrito de sodio se utilizan preferiblemente en una cantidad de 1 a 10 veces, más preferiblemente 1 a 5 veces, y lo más preferiblemente de 1 a 3 veces la cantidad molar del compuesto de la fórmula (J-2).
- Los ejemplos del ácido utilizado en la presente memoria incluyen: ácidos protonados, tales como cloruro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido p-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido trifluoroacético o ácido trifluorometanosulfónico; y ácidos de Lewis tales como cloruro de aluminio, cloruro de zinc o cloruro de hierro. Los ácidos que se utilizan preferiblemente en la presente memoria son ácidos protonados. De ellos, son más preferibles el cloruro de hidrógeno, el ácido sulfúrico y el ácido acético, y el más preferible es el cloruro de hidrógeno. Cuando se utiliza cloruro de hidrógeno, se puede añadir un cloruro de ácido tal como cloruro de acetilo a alcoholes tales como etanol para generar cloruro de hidrógeno en un sistema. El ácido se utiliza preferiblemente en una cantidad de 0,01 a 100 veces, más preferiblemente de 0,1 a 10 veces, y lo más preferiblemente de 1 a 5 veces la cantidad molar del compuesto de la fórmula (J-2).
- El tipo de disolvente utilizado en la presente memoria no está particularmente limitado, siempre y cuando no afecte a la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen: agua; nitrilos tales como acetonitrilo; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno o xileno; éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano o dimetiléter de etilenglicol; cetonas tales como acetona o 2-butanona; alcoholes tales como metanol, etanol o 2-propanol; amidas tales como N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida; ácidos carboxílicos tales como ácido acético, ácido propiónico o ácido trifluoroacético; ésteres tales como acetato de etilo o acetato de isopropilo; y sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido. Estos disolventes se pueden utilizar combinados. Los ejemplos del disolvente preferido incluyen agua, éteres, alcoholes, amidas, y ácidos carboxílicos. De éstos, son más preferibles los éteres, los alcoholes y los ácidos

carboxílicos, y son particularmente preferibles los alcoholes.

La cantidad del disolvente utilizado no está particularmente limitada. El disolvente se utiliza preferiblemente en una cantidad de 1 a 50 veces (v/p), más preferiblemente de 1 a 10 veces (v/p), y lo más preferiblemente de 1 a 5 veces (v/p) la cantidad del compuesto de la fórmula (J-2).

La temperatura de reacción es diferente dependiendo del disolvente utilizado. Es preferiblemente de 0 a 130°C, más preferiblemente de la temperatura ambiente a 100°C, y particularmente preferiblemente de la temperatura ambiente a 70°C.

El tiempo de reacción no está particularmente limitado. Es preferiblemente de 5 minutos a 10 horas, más preferiblemente de 10 minutos a 5 horas, y particularmente preferiblemente de 30 minutos a 3 horas.

Con el fin de convertir el compuesto de la fórmula (J-3) en el compuesto de la fórmula (J-4), se puede llevar a cabo de forma simultánea la cloración de un anillo de pirazina y formación de un anillo de isoxazol, o estas dos reacciones se pueden llevar a cabo por etapas.

En la presente reacción, oxiclورو de fósforo, clورو de tionilo, pentaclورو de fósforo, triclorورو de fósforo, fosfotriclorورو de pirocatequilo, diclorotrifenílfosforano y clورو de oxalilo se utilizan como reactivo o reactivos, solos o combinando dos o más tipos. De estos, el oxiclورو de fósforo y el clورو de tionilo son más preferibles en términos de rendimiento y costes, y el oxiclورو de fósforo es particularmente preferible. El reactivo se utiliza preferiblemente en una cantidad de 1 a 20 veces, más preferiblemente 2 a 10 veces, y lo más preferiblemente de 2 a 5 veces la cantidad molar del compuesto de la fórmula (J-3).

El tipo de un disolvente utilizado en la presente memoria no está particularmente limitado, siempre y cuando no afecte a la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen: nitrilos tales como acetonitrilo; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno o xileno; éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano o dimetiléter de etilenglicol; cetonas tales como acetona o 2-butanona; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o N-metil pirrolidona; ureas tales como 1,3-dimetil-2-imidazolidinona; y ésteres tales como acetato de etilo o acetato de isopropilo. Estos disolventes se pueden utilizar combinados. Los ejemplos del disolvente preferido incluyen nitrilos, hidrocarburos aromáticos, éteres, amidas, ureas, y ésteres. De éstos, son más preferibles los hidrocarburos aromáticos y las amidas. Con el fin de aumentar la velocidad de reacción, se añade preferiblemente dimetilformamida.

La cantidad del disolvente utilizado no está particularmente limitada. El disolvente se utiliza preferiblemente en una cantidad de 1 a 50 veces (v/p), más preferiblemente de 1 a 10 veces (v/p), y lo más preferiblemente de 1 a 5 veces (v/p) la cantidad del compuesto de fórmula (J-3).

La temperatura de reacción es diferente dependiendo del disolvente utilizado. Es preferiblemente de 0 a 130°C, más preferiblemente de la temperatura ambiente a 100°C, y particularmente preferiblemente de 50 a 80°C. El tiempo de reacción no está particularmente limitado. Es preferiblemente 5 minutos a 20 horas, más preferiblemente 30 minutos a 10 horas, y particularmente preferiblemente de 1 a 5 horas.

A continuación, se describirá una reacción de producción de un compuesto de la fórmula (III) utilizando el compuesto de la fórmula (I). En esta reacción, como bases, se pueden utilizar varios tipos de bases inorgánicas o bases orgánicas. Los ejemplos de una base inorgánica preferida incluyen fluoruro de potasio, fluoruro de cesio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, fosfato de sodio, fosfato de potasio, monohidrogenofosfato de sodio y borato de sodio. Los ejemplos de una base orgánica preferida incluyen trietilamina, etil(diisopropil)amina, piridina y picolina. Las bases más preferidas incluyen bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, fosfato de sodio, fosfato de potasio y monohidrogenofosfato de sodio.

La base se utiliza preferiblemente en una cantidad de 0,1 a 100 veces, más preferiblemente 0,5 a 30 veces, y lo más preferiblemente de 1 a 10 veces la cantidad molar del compuesto de la fórmula (I).

El tipo de disolvente utilizado en la presente memoria no está particularmente limitado, siempre y cuando no afecte a la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen: agua; nitrilos tales como acetonitrilo; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno o xileno; éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano o dimetiléter de etilenglicol; cetonas tales como acetona o 2-butanona; alcoholes tales como metanol, etanol o 2-propanol; amidas tales como N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida; ésteres tales como acetato de etilo o acetato de isopropilo; y sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido. Estos disolventes se pueden utilizar combinados. En cuanto a tal disolvente, es preferible el uso solo de agua, o el uso de una mezcla disolvente de agua y disolventes orgánicos (alcoholes, nitrilos, éteres o sulfóxidos) miscibles con agua. Además, también es preferible que se utilicen disolventes que son inmiscibles con agua, tales como hidrocarburos aromáticos, ésteres o éteres, y que la reacción se lleve a cabo en un

sistema de dos fases de tales disolventes inmiscibles con agua. Además, un disolvente miscible con agua se puede mezclar con un disolvente inmiscible con agua, y de este modo se puede utilizar a continuación la mezcla disolvente. Los ejemplos del disolvente más preferidos incluyen hidrocarburos aromáticos, éteres, alcoholes, ésteres y agua. Es más preferible un sistema de dos fases de un hidrocarburo aromático y agua. La cantidad del disolvente utilizado no está particularmente limitada. El disolvente se utiliza preferiblemente en una cantidad de 1 a 50 veces (v/p), y más preferiblemente de 1 a 15 veces (v/p) la cantidad del compuesto de la fórmula (I).

La temperatura de reacción es preferiblemente de 200°C o inferior, y más preferiblemente de 0 a 150°C. El tiempo de reacción no está particularmente limitado. Es preferiblemente 5 minutos a 50 horas, más preferiblemente de 5 minutos a 24 horas, y particularmente preferiblemente de 5 minutos a 5 horas.

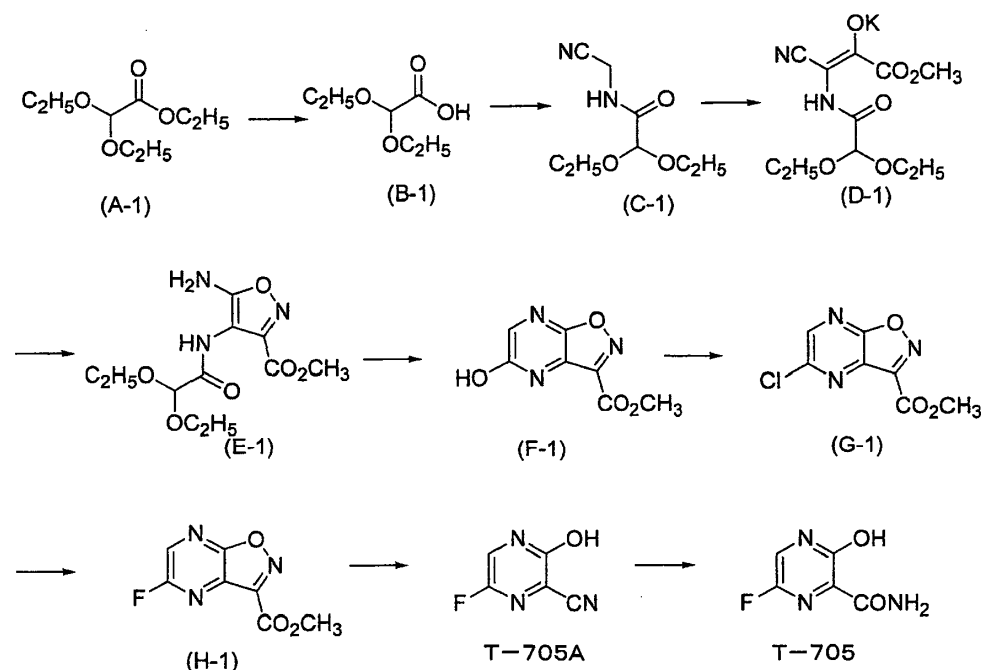
En tal reacción, también se pueden utilizar los catalizadores de transferencia de fase catiónicos o los catalizadores de transferencia de fase no iónicos descritos anteriormente.

En esta reacción, es particularmente preferible que X en el compuesto de la fórmula (I) sea un átomo de flúor e Y sea -C(=O)R en donde R representa un grupo alcoxi sustituido opcionalmente.

De acuerdo con el método descrito en Shin Jikken Kagaku Koza (Nuevo Curso de Química Experimental), vol. 14, págs. 1151-1154 (editado por la Chemical Society of Japan, 1977), se añade agua al compuesto de fórmula (III) (1) en condiciones ácidas, (2) en condiciones alcalinas en presencia o ausencia de un hiperácido, o (3) en condiciones neutras, obteniendo de este modo el compuesto de la fórmula (IV). En esta reacción, es particularmente preferible que X sea un átomo de flúor.

Ejemplos

De aquí en adelante se describirá en los siguientes ejemplos específicos un método para producir de forma segura y fácilmente T-705A y T-705, utilizando el compuesto de la fórmula (I) de la presente invención como intermedio. Se debe observar que, en los datos espectrales de RMN en los siguientes ejemplos, "s" indica un singlete, "d" indica un doblete, "t" indica un triplete, "q" indica un cuartete, "quint" indica un quintete, "sept" indica un septete, "h" indica un nonuplete, "dd" indica un cuartete con distancia desigual, "m" indica un multiplete, y "br" indica una línea ancha. [Quim. 22]



Ejemplo de síntesis 1: Síntesis de (B-1)

Se añadieron 11,3 L de agua y 1090 g de hidróxido de sodio a un recipiente de reacción de 30 L de vidrio, y se disolvieron en el mismo. A la disolución obtenida, se le añadieron 4.000 g de (A-1) (el reactivo de Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.), y a continuación la mezcla obtenida se agitó a una temperatura interna de 70°C durante 30 minutos. Después de eso, se añadieron 2.270 g de cloruro de sodio a la disolución de reacción y se disolvieron en la misma, y a continuación la mezcla de reacción obtenida se enfrió a 0°C o menos. Se añadieron lentamente a la

mezcla de reacción 2.270 ml de ácido clorhídrico concentrado, y después se añadieron a la mezcla 11,3 L de acetato de etilo. Después de la finalización de separación de líquidos, una capa acuosa se desechó. Se añadieron 11,3 L de disolución salina saturada a la capa orgánica obtenida, y después de la finalización de la separación de líquidos, una capa acuosa se desechó. La capa orgánica obtenida se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido de ese modo, se le añadieron 5,00 L de tolueno, y después la disolución de tolueno se concentró a presión reducida. Al producto resultante se le añadieron de nuevo 5,00 L de tolueno, seguido de concentración a vacío. Como resultado, se obtuvieron 3.200 g de un aceite de color amarillo claro (B-1). Rendimiento: 95,1%. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) valor δ : 9,09 (br, 1H), 4,97 (s, 1H), 3,64-3,77 (m, 4H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 6H)

10 Ejemplo de síntesis 2: Síntesis de (C-1)

Se disolvieron 1,48 kg (10,0 moles) de (B-1) en 7,40 L de acetonitrilo, y a continuación se añadieron a la disolución obtenida 1,10 kg (5,25 moles) de sulfato de aminoacetonitrilo. Mientras se mantenía la temperatura interna a 5°C o menos, se añadieron a la mezcla 1,91 kg (10,0 moles) de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida. Mientras se mantenía la temperatura interna de 0°C a 6°C, se añadieron 2,07 kg (20,0 moles) de trietilamina gota a gota a la mezcla durante 90 minutos. La mezcla de reacción obtenida se dejó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron 3,00 L de agua a la mezcla de reacción, y después el disolvente se separó por destilación a presión reducida. Se añadieron al residuo 7,40 L de acetato de etilo, y después la mezcla obtenida se agitó durante 10 minutos. Después de eso, la disolución de reacción se dejó en reposo, y se retiró a continuación una capa acuosa. La capa orgánica se enfrió. Posteriormente, mientras se mantenía la temperatura interna a 6°C o menos, se añadieron a la misma aproximadamente 2,00 L de ácido clorhídrico de 1,00 mol/L, de modo que el pH de la capa acuosa se ajustara a pH 5. Adicionalmente, se añadieron 1,00 L de agua a la misma, y a continuación la mezcla se agitó y se dejó en reposo, con el fin de eliminar la capa acuosa. Se añadieron a la capa orgánica 3,00 L de una disolución salina saturada, y a continuación la mezcla obtenida se agitó y se dejó en reposo, con el fin de eliminar la capa acuosa. El disolvente se separó mediante destilación de la capa orgánica obtenida a presión reducida, y a continuación se añadieron 2,00 L de tolueno al residuo, seguido de destilación a vacío. Adicionalmente, se añadieron 1,00 L de tolueno al producto resultante, seguido de destilación a vacío, para obtener 1,11 kg de aceite de color pardo claro (C-1). Rendimiento: 59,7%. RMN H^1 ($CDCl_3$) valor δ : 1,27 (6H, t, J = 7,2 Hz), 3,65 (2H, q, J = 7,2 Hz), 3,69 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,22 (1H, s), 4,23 (1H, s), 4,86 (1H, s), 6,80-7,10 (1H, br)

30 Ejemplo de síntesis 3: Síntesis de (E-1)

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se disolvieron 1,44 kg (12,8 moles) de terc-butóxido potásico en 10,4 L de tetrahidrofurano. Después de eso, mientras se mantenía la temperatura interna a 10°C o menos, se añadió gota a gota una disolución de 2,08 kg (11,2 moles) de (C-1) disuelta en 2,08 L de tetrahidrofurano a la disolución durante 1 hora. Con posterioridad, se añadieron 1,58 kg (13,4 moles) de oxalato de dimetilo a la disolución, y a continuación la mezcla obtenida se agitó a 40°C durante 2 horas. Después de eso, se añadieron adicionalmente 16,0 L de metanol a la disolución de reacción, seguido de concentración, con el fin de obtener una disolución en metanol de (D-1). La disolución obtenida de este modo se utilizó directamente en la reacción subsiguiente. RMN H^1 ($DMSO-d_6$) valor δ : 1,15 (6H, t, J = 7,2 Hz), 3,52-3,58 (4H, m), 3,60 (3H, s), 4,75 (1H, s), 7,88 (1H, br)

Bajo una atmósfera de nitrógeno, mientras se mantenía la temperatura interna a 10°C o menos, se añadieron gota a gota 0,979 L (13,2 moles) de ácido trifluoroacético a la disolución de metanol obtenida de (D-1), y a continuación se añadieron a la mezcla 0,815 kg (11,7 moles) de hidrocloreuro de hidroxilamina. Mientras se agitaba, la mezcla obtenida se calentó a reflujo durante 5 horas. Después de eso, la disolución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y a continuación el metanol se separó mediante destilación a presión reducida. Después de eso, se añadieron 10,4 L de acetato de etilo y 8,30 L de una disolución acuosa de cloruro de sodio al 20,0% al residuo. Después de agitar, se realizó una operación de separación de líquidos, y se retiró a continuación una capa acuosa. A la capa orgánica restante, se le añadieron 8,30 L de una disolución acuosa de cloruro de sodio al 20,0% y 0,260 kg de bicarbonato de sodio. Después de agitar, se realizó una operación de separación de líquidos, y se retiró a continuación una capa acuosa. A la capa orgánica, se le añadieron de nuevo 8,30 L de una disolución acuosa de cloruro de sodio al 20,0%. Después de agitar, se realizó una operación de separación de líquidos, y se retiró a continuación una capa acuosa. La capa orgánica se concentró, para obtener 3,14 kg (pureza: 49,0%) de aceite de color pardo (E-1). Rendimiento de (C-1): 47,9%. RMN H^1 ($CDCl_3$) valor δ : 1,32 (6H, t, J = 6,8 Hz), 3,50-3,80 (m, 4H), 3,98 (3H, s), 4,93 (1H, s), 5,82 (2H, br), 9,29 (1H, br)

60 Ejemplo de síntesis 4: Síntesis de (F-1)

Se disolvieron 1,55 kg (5,40 moles) del (E-1) en 3,90 L de ácido acético, y a continuación se añadieron a la disolución 213 g (1,12 moles) de monohidrato de ácido p-toluenosulfónico. La mezcla obtenida se hizo reaccionar a una temperatura interna de 77°C a 80°C durante 2 horas. Después de eso, la mezcla de reacción obtenida se enfrió a temperatura ambiente, y a continuación se añadieron a la mezcla 8,00 L de agua, seguido de agitación durante 20

minutos. Después de eso, se recogió un precipitado por filtración, y a continuación se lavó con agua hasta que el pH del filtrado se convirtió en pH 5 o mayor. Después de eso, el producto resultante se secó a 40°C durante la noche, con el fin de obtener 615 g de un sólido de color amarillo claro (F-1). Rendimiento: 58,4%. RMN H^1 (DMSO- d_6) valor δ : 3,99 (3H, s), 8,26 (1H, s), 12,75-13,00 (1H, ancho)

5 Se debe observar que, puesto que (F-1) era un sólido y tenía baja volatilidad y baja irritación para la piel, podría ser utilizado de forma segura y sencilla en la reacción subsiguiente.

Ejemplo de síntesis 5: Síntesis de (G-1)

10 Se mezclaron 156 g (0,800 moles) de (F-1) se mezcló con 373 ml (4,00 moles) de oxocloruro de fósforo y 110 g (0,800 moles) de hidrocioruro de trietilamina y a continuación se añadieron a la mezcla. La mezcla obtenida se hizo reaccionar a una temperatura interna de 85°C durante 4 horas. Después de eso, la disolución de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se enfrió en hielo una mezcla disolvente de 800 ml de tolueno y 1.600 ml de agua, y a continuación la mezcla de reacción obtenida anteriormente se añadió a la mezcla disolvente a lo largo de 1 hora, mientras se mantenía una temperatura interna a 25°C a 30°C. La mezcla de reacción se agitó adicionalmente a una temperatura interna de 22°C a 23°C durante 1 hora, y a continuación se dejó en reposo. Se separó una capa acuosa, y se añadieron a la capa orgánica 800 ml de una disolución salina saturada. Después, la mezcla de reacción se agitó y a continuación se dejó en reposo, y se retiró una capa acuosa. Esta operación se llevó a cabo repetidamente cuatro veces. En la 4ª operación, el pH de la capa acuosa fue pH 6. Se añadió a la capa orgánica obtenida sulfato de sodio anhidro, seguido de agitación. Después de la eliminación del sulfato de sodio, el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida, para obtener 152 g de un sólido de color pardo claro (G-1). Rendimiento: 88,9%.

20 RMN H^1 ($CDCl_3$) valor δ : 4,14 (3H, s), 8,65 (1H, s)

25 Se debe observar que, puesto que (G-1) era un sólido y tenía baja volatilidad y baja irritación para la piel, podría ser utilizado de forma segura y sencilla en la reacción subsiguiente.

Ejemplo de síntesis 6: Síntesis de (H-1)

30 Bajo una atmósfera de nitrógeno, se agitó una mezcla disolvente de 2,00 g (10,3 mmoles) de (F-1) y 40,0 ml de acetonitrilo, y a continuación se añadieron gota a gota a esto 1,88 ml (15,4 mmoles) de 2,2-difluoro-1,3-dimetilimidazolidina. Después de la finalización de la adición gota a gota, la mezcla obtenida se agitó a una temperatura de 80 a 90°C durante 3 horas. Después de eso, la disolución de reacción se concentró a presión reducida, y a continuación el residuo obtenido se separó y se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 2/1 (razón en volumen)). Como resultado, se obtuvieron 0,900 g de un sólido de color blanco (H-1). Rendimiento: 44,4%.

35 RMN H^1 ($CDCl_3$) valor δ : 8,53 (1H, d, J = 6,6 Hz), 4,14 (3H, s)

40 RMN ^{19}F ($CDCl_3$) valor δ : -78,74 (1F, d, J = 6,6 Hz)

Se debe observar que, puesto que el (H-1) era un sólido y tenía baja volatilidad y baja irritación para la piel, podría ser utilizado de forma segura y sencilla en la reacción subsiguiente.

Ejemplo de síntesis 7: Síntesis de (H-1)

45 Se mezclaron 1,80 g (31,0 mmoles) de fluoruro de potasio con 22,0 ml de dimetilsulfóxido y a continuación se añadieron a la mezcla 15,0 ml de tolueno, seguido de agitación. Después de eso, el tolueno se separó mediante destilación a presión reducida a una temperatura externa de 80°C a 70 mmHg, y se añadieron al residuo 1,07 g (5,00 mmoles) de (G-1), seguido de una reacción a una temperatura interna de 80°C durante 3 horas. Después de eso, el producto de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y a continuación se añadieron al mismo 300 ml de acetato de etilo y 200 ml de agua. La mezcla de reacción se agitó y a continuación se dejó en reposo, y se retiró una capa acuosa. Esta operación se realizó repetidamente dos veces. Con posterioridad, se añadieron 50,0 ml de disolución salina saturada a la capa orgánica, y a continuación la mezcla obtenida se agitó y se dejó en reposo, con el fin de eliminar una capa acuosa. El producto resultante se secó sobre sulfato de magnesio y a continuación se filtró. El producto filtrado se concentró, con el fin de obtener una mezcla de 0,830 g de un sólido de color pardo (H-1) y 0,03 g de (G-1). Rendimiento: 84,0%.

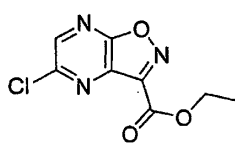
(La razón de ingredientes en la mezcla se calculó en base a los valores integrales de los espectros de RMN.)

Ejemplo de síntesis 8: Síntesis de T-705A

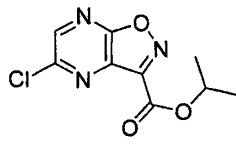
60 Se añadieron 3,00 ml de tetrahidrofurano, 3,00 ml de agua y 55,0 mg (1,38 mmoles) de hidróxido de sodio a 200 mg (1,01 mmoles) de (H-1), y mientras se agitaba la mezcla obtenida se calentó a 80°C durante 3 horas. Después de eso, la disolución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadió a la misma resina de intercambio iónico DOWEX (marca registrada) 50W \times 2 a 200 (H). Después de eso, el producto resultante se filtró y se concentró, para

obtener 126 mg de T-705A en forma de un sólido amarillo. Rendimiento: 89,7%.
 RMN ^1H (DMSO- d_6) valor δ : 8,22 (1H, d, J = 8,1 Hz), 13,85 (1H, br)
 RMN ^{19}F (DMSO- d_6) valor δ : -94,13 (1H, ancho)

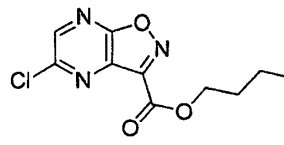
- 5 Resulta evidente que, de acuerdo con el método de tratamiento de T-705A con una disolución acuosa alcalina se describe en el Ejemplo de Producción 4 del Documento de Patente 1 o el Ejemplo de Producción 1 del Documento de Patente 2 o similar, T-705 puede ser producido utilizando T-705A sintetizado por medio del método de la presente invención.
- 10 Adicionalmente, los ejemplos de síntesis del derivado de pirazino[2,3-d]isoxazol de la presente invención y similares se describen en detalle a continuación.
 [Quim. 23]



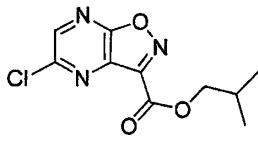
(A-1a)



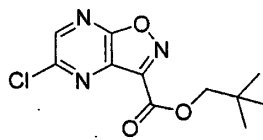
(A-2)



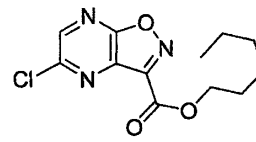
(A-3)



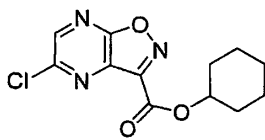
(A-4)



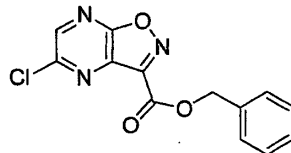
(A-5)



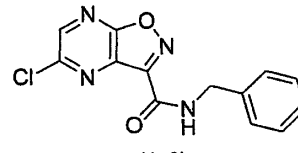
(A-6)



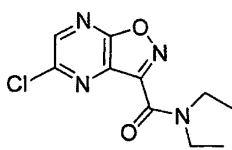
(A-7)



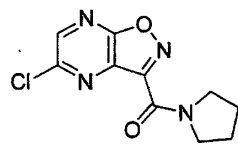
(A-8)



(A-9)

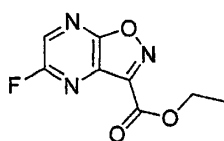


(A-10)

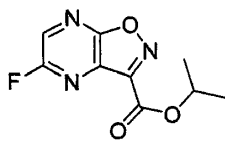


(A-11)

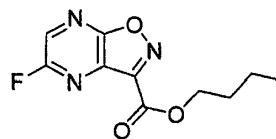
[Quim. 24]



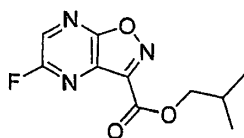
(A-12)



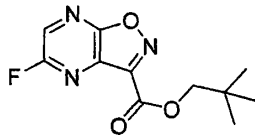
(A-13)



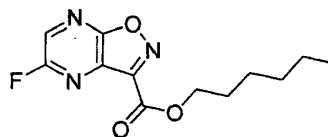
(A-14)



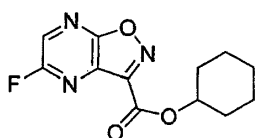
(A-15)



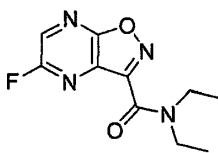
(A-16)



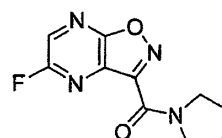
(A-17)



(A-18)

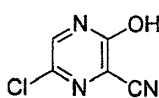


(A-19)

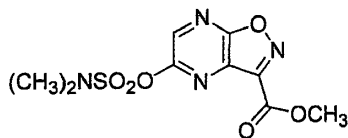


(A-20)

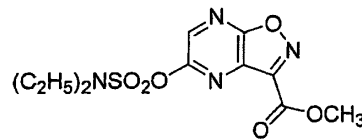
[Quim. 25]



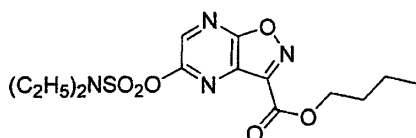
(A-21)



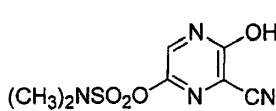
(A-22)



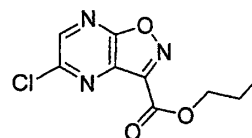
(A-23)



(A-24)



(A-25)



(A-26)

5

Ejemplo de síntesis 9: Síntesis de (A-1a)

10 Se mezclaron 10,7 g (50,0 mmoles) de (G-1) con 50,0 ml de alcohol etílico, y a continuación se añadieron a la mezcla 17,4 ml (100 mmoles) de diisopropiletilamina y 0,610 g (5,00 mmoles) de 4-dimetilaminopiridina. La mezcla obtenida se hizo reaccionar a una temperatura interna de 80°C durante 2,5 horas, y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. La disolución de reacción se concentró, y después el residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4:1), para obtener 7,39 g de un sólido (A-1a) de color blanco. Rendimiento: 64,8%.

15 RNM H (CDCl₃) valor δ: 8,62 (1H, s), 4,60 (2H, q, J = 7,0 Hz), 1,51 (3H, t, J = 7,0 Hz)

Ejemplo de síntesis 10: Síntesis de (A-2)

20 Se mezclaron 42,7 g (0,200 moles) de (G-1) con 500 ml de alcohol isopropílico y a continuación se añadieron a la mezcla 42,0 ml (0,300 moles) de trietilamina. La mezcla obtenida se hizo reaccionar a una temperatura interna de 80°C durante 2 horas, y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. La disolución de reacción se concentró, y después el residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4:1), para obtener 41,6 g de un sólido (A-2) de color blanco. Rendimiento: 86,0%.

RMN H¹ (CDCl₃) valor δ: 8,63 (1H, s), 5,45 (1H, quint, J = 6,0 Hz), 1,49 (6H, s)

Ejemplo de síntesis 11: Síntesis de (A-3)

Se mezclaron 32,0 g (150 mmoles) de (G-1) con 150 ml de alcohol 1-butílico, y a continuación se añadieron a la mezcla 52,3 ml (300 mmoles) de diisopropiletilamina y 1,83 g (15,0 mmoles) de 4-dimetilaminopiridina. La mezcla obtenida se hizo reaccionar a una temperatura interna de 90°C durante 2 horas, y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. La disolución de reacción se concentró, y después el residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4:1), para obtener 25,1 g de un sólido (A-3) de color blanco. Rendimiento: 65,4%.

RMN H^1 ($CDCl_3$) valor δ : 8,63 (1H, s), 4,55 (2H, t, J = 6,8 Hz), 1,81-1,89 (2H, m), 1,47-1,57 (2H, m), 1,00 (3H, t, J = 7,2 Hz)

Ejemplo de síntesis 12: Síntesis de (A-4)

Se disolvieron 1,00 g (4,39 mmoles) de (A-1a) en 10,0 ml de alcohol isobutílico, y a continuación se añadieron a la disolución 107 mg (0,878 mmoles) de 4-dimetilaminopiridina. La mezcla obtenida se agitó calentando a 100°C durante 5 horas. Después de eso, la disolución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se concentró. El residuo se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4:1), para obtener 0,780 g de (A-4) en forma de aceite amarillo claro. Rendimiento: 69,4%.

RMN H^1 ($CDCl_3$) valor δ : 1,07 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,19 (1H, H, J = 6,7 Hz), 4,32 (2H, d, J = 6,6 Hz), 8,63 (1H, s)

Ejemplo de síntesis 13: Síntesis de (A-5)

Se mezclaron 1,07 g (5,00 mmoles) de (G-1) con 5,00 g de alcohol neopentílico, y a continuación se añadieron a la mezcla 1,70 ml (10,0 mmoles) de diisopropiletilamina. La mezcla obtenida se hizo reaccionar a una temperatura interna de 100°C durante 5 horas. Después de eso, la disolución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y a continuación se añadieron a la misma 30,0 ml de acetato de etilo y 20,0 ml de agua. La mezcla de reacción se agitó y a continuación se dejó en reposo, y se retiró una capa acuosa. Esta operación se realizó repetidamente dos veces. La capa orgánica se concentró, y después el residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4:1), para obtener 0,750 g de un sólido (A-5) de color blanco. Rendimiento: 55,6%.

RMN H^1 ($CDCl_3$) valor δ : 8,63 (1H, d, J = 6,6 Hz), 4,23 (2H, s), 1,09 (9H, s)

Ejemplo de síntesis 14: Síntesis de (A-6)

Se mezclaron 2,28 g (10,0 mmoles) de (A-1a) con 10,0 g de alcohol 1-hexílico, y a continuación se añadieron a la mezcla 3,48 ml (20,0 mmoles) de diisopropiletilamina y 0,120 g de 4-dimetilaminopiridina. La mezcla obtenida se hizo reaccionar a una temperatura interna de 80°C durante 3,5 horas. Después de eso, la disolución de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La disolución de reacción se concentró, y después el residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4:1), para obtener 2,30 g de un sólido (A-6) de color blanco. Rendimiento: 81,0%.

RMN H^1 ($CDCl_3$) valor δ : 8,63 (1H, s), 4,54 (2H, t, J = 6,8 Hz), 1,81-1,90 (2H, m), 1,31-1,53 (6H, m), 0,91 (3H, t, J = 7,2 Hz)

Ejemplo de síntesis 15: Síntesis de (A-7)

Se mezclaron 2,14 g (10,0 mmoles) de (G-1) con 10,0 g de alcohol ciclohexilo, y a continuación se añadieron a la mezcla 2,00 ml (10,0 mmoles) de diisopropiletilamina y 0,210 g de 4-dimetilaminopiridina. La mezcla obtenida se hizo reaccionar a una temperatura interna de 100°C durante 1 hora. Después de eso, la disolución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y a continuación se añadieron a la misma 100 ml de acetato de etilo y 50,0 ml de ácido clorhídrico (1 mol/L). La mezcla de reacción se agitó y a continuación se dejó en reposo, y se retiró una capa acuosa. Esta operación se realizó repetidamente dos veces. Con posterioridad, se añadieron 20,0 ml de disolución salina saturada a la capa orgánica, y a continuación la mezcla obtenida se agitó y se dejó en reposo, con el fin de eliminar una capa acuosa. El producto resultante se secó sobre sulfato de magnesio y a continuación se filtró. El producto filtrado se concentró, y después el residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4:1), para obtener 1,30 g de un sólido (A-7) de color blanco. Rendimiento: 46,1%.

RMN H^1 ($CDCl_3$) valor δ : 8,62 (1H, s), 5,19-5,28 (1H, m), 1,31-2,8 (10H, m)

Ejemplo de síntesis 16: Síntesis de (A-8)

Se mezclaron 2,28 g (10,0 mmoles) de (A-1a) con 2,08 ml (20,0 mmoles) de alcohol bencílico, y a continuación se añadieron a la mezcla 20,0 ml de diisopropiletilamina. La mezcla obtenida se hizo reaccionar a una temperatura interna de 80°C durante 1 hora. Después de eso, la disolución de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La disolución de reacción se concentró, y después el residuo se recrystalizó (hexano/acetato de etilo), para obtener 0,780 g de un sólido (A-8) de color blanco. Rendimiento: 26,9%. RMN H^1 ($CDCl_3$) valor δ : 8,62 (1H, s), 7,32-7,57 (5H, m), 5,57 (2H, s)

Ejemplo de síntesis 17: Síntesis de (A-9)

Se mezclaron 0,430 g (2,00 mmoles) de (G-1) se mezcló con 4,00 ml de alcohol etílico, y a continuación se añadieron a la mezcla 0,220 ml (2,00 mmoles) de alcohol bencílico. La mezcla obtenida se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 1 hora. La disolución de reacción se concentró, y después el residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4:1), para obtener 0,490 g de un sólido (A-9) de color amarillo. Rendimiento: 84,8%.

RMN H^1 ($CDCl_3$) valor δ : 8,64 (1H, s), 7,31-7,42 (5H, m), 4,77 (2H, d, J = 6,0 Hz)

10 Ejemplo de síntesis 18: Síntesis de (A-10)

Se mezclaron 6,41 g (30,0 mmoles) de (G-1) con 16,0 ml (150 mmoles) de dietilamina, y la mezcla obtenida se hizo reaccionar a continuación a 50°C durante 45 minutos. La disolución de reacción se concentró, y después el residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4:1), para obtener 6,33 g de un sólido (A-10) de color amarillo. Rendimiento: 82,7%.

RMN H^1 ($CDCl_3$) valor δ : 8,60 (1H, s), 3,67 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,47 (2H, t, J = 7,2 Hz), 1,34 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,26 (3H, t, J = 7,2 Hz)

20 Ejemplo de síntesis 19: Síntesis de (A-11)

Se mezclaron 2,14 g (10,0 mmoles) de (G-1) con 15,0 ml de alcohol metílico, y a continuación se añadieron a la mezcla 0,860 ml (10,5 mmoles) de pirrolidina. La mezcla obtenida se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 40 minutos. Después de eso, la disolución de reacción se concentró, y después el residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4:1), para obtener 2,27 g de un sólido amarillo (A-11). Rendimiento: 89,7%.

RMN H^1 ($CDCl_3$) valor δ : 8,61 (1H, s), 3,72-3,81 (4H, m), 1,98-2,05 (4H, m)

Ejemplo de síntesis 20: Síntesis de (A-12)

Se mezclaron 0,630 g (10,8 mmoles) de fluoruro de potasio con 14,4 ml de dimetilsulfóxido, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida a una temperatura externa de 80°C de 3 a 5 hPa. Después de ello, se añadieron al residuo 15,0 ml de dimetilsulfóxido seco y 0,820 g (3,60 mmoles) de (A-1a), y la mezcla obtenida se hizo reaccionar a continuación a una temperatura interna de 90°C durante 4 horas. Según el análisis de cromatografía de líquidos de alto rendimiento, se encontró que la tasa de producción era de 97,0%. (Como patrón interno, se utilizó difenil éter.)

Ejemplo de síntesis 21: Síntesis de (A-13)

Se mezclaron 3,50 g (60,0 mmoles) de fluoruro de potasio con 250 ml de dimetilsulfóxido, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida a una temperatura externa de 130°C a 21 mmHg. Después de eso, se añadieron al residuo 80,0 ml de dimetilsulfóxido seco y 4,83 g (20,0 mmoles) de (A-2), y la mezcla obtenida se hizo reaccionar a continuación a una temperatura interna de 90°C durante 4 horas. La disolución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron a la misma 100 ml de tolueno y 100 ml de agua. La mezcla de reacción se agitó y a continuación se dejó en reposo, y se retiró una capa acuosa. Esta operación se realizó repetidamente dos veces. Con posterioridad, se añadieron 100 ml de disolución salina saturada a la capa orgánica obtenida, y a continuación la mezcla obtenida se agitó y se dejó en reposo, con el fin de eliminar una capa acuosa. El producto resultante se secó sobre sulfato de magnesio y a continuación se filtró. El producto filtrado se concentró, para obtener 3,97 g de un sólido (A-13). Rendimiento: 88,2%.

RMN H^1 ($CDCl_3$) valor δ : 8,50 (1H, d, J = 6,4 Hz), 5,46 (1H, quintete, J = 6,4 Hz), 1,49 (6H, d, J = 6,4 Hz)

RMN ^{19}F ($CDCl_3$) valor δ : -79,16 (1F, d, J = 6,4 Hz)

Ejemplo de síntesis 22: Síntesis de (A-14)

Se mezclaron 0,360 g (6,20 mmoles) de fluoruro de potasio con 8,00 ml de dimetilsulfóxido y se añadieron a la mezcla 14,0 ml de tolueno, seguido de agitación. Después de eso, el tolueno se separó mediante destilación a presión reducida a una temperatura externa de 80°C a 70 mmHg. Con posterioridad, se añadieron 0,510 g (2,00 mmoles) de (A-3) al residuo, y la mezcla obtenida se hizo reaccionar a continuación a una temperatura interna de 80°C durante 2 horas y a una temperatura interna de 90°C durante 1,5 horas. Después de eso, la disolución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron a la misma 30,0 ml de tolueno y 20,0 ml de agua. La mezcla de reacción se agitó y a continuación se dejó en reposo, y se retiró una capa acuosa. Esta operación se realizó repetidamente tres veces. Con posterioridad, se añadieron 20,0 ml de disolución salina saturada a la capa orgánica, y a continuación la mezcla obtenida se agitó y se dejó en reposo, con el fin de eliminar una capa acuosa. El producto resultante se secó sobre sulfato de magnesio y a continuación se filtró. El producto filtrado se concentró, y a continuación el residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4:1), para obtener

0,400 g de un sólido (A-14) de color blanco. Rendimiento: 83,7%.

RMN ^1H (CDCl_3) valor δ : 8,51 (1H, d, J = 6,4 Hz), 4,54 (2H, t, J = 6,8 Hz), 1,81-1,89 (2H, m), 1,47-1,57 (2H, m), 1,00 (3H, t, J = 7,2 Hz)

RMN ^{19}F (CDCl_3) valor δ : -79,02 (1F, d, J = 6,4 Hz)

5

Ejemplo de síntesis 23: Síntesis de (A-15)

10 Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadieron 4,68 ml de dimetilsulfóxido y 10,0 ml de tolueno a 203 mg (3,51 mmoles) de fluoruro de potasio, y la mezcla obtenida se calentó a continuación a 70°C. Después de eso, el tolueno se separó mediante destilación a presión reducida. Adicionalmente, se añadieron 0,300 g (1,17 mmoles) de (A-4) al residuo, y mientras se agitaba, la mezcla obtenida se hizo reaccionar a 80°C durante 2 horas. Como resultado del análisis mediante HPLC de la disolución de reacción, se encontró que la tasa de producción era de 84,0%. (Como patrón interno, se utilizó difenil éter.)

15 Ejemplo de síntesis 24: Síntesis de (A-16)

Se obtuvieron 0,190 g de un sólido (A-16) de color blanco a partir de 0,230 g (4,00 mmoles) de fluoruro de potasio, 6,00 ml de dimetilsulfóxido y 0,400 g (1,50 mmoles) de (A-5) por medio de las mismas operaciones que las aplicadas en el Ejemplo de síntesis 22. Rendimiento: 50,1%.

20 RMN ^1H (CDCl_3) valor δ : 8,51 (1H, d, J = 6,6 Hz), 4,22 (2H, s), 1,09 (9H, s)

RMN ^{19}F (CDCl_3) valor δ : -79,11 (1F, d, J = 6,6 Hz)

Ejemplo de síntesis 25: Síntesis de (A-17)

25 Se mezclaron 0,620 g (10,7 mmoles) de fluoruro de potasio con 14,4 ml de dimetilsulfóxido y a continuación se añadieron a la mezcla 14,0 ml de tolueno, seguido de agitación. Después de eso, el tolueno se separó mediante destilación a presión reducida a una temperatura externa de 80°C a 70 mmHg. Se añadieron 0,510 g de (A-6) al residuo, y la mezcla obtenida se hizo reaccionar a continuación a una temperatura interna de 80°C durante 2 horas, y a una temperatura interna de 90°C durante 2 horas. Según el análisis de cromatografía de líquidos de alto rendimiento, se encontró que la tasa de producción era de 89,0%. (Como patrón interno, se utilizó difenil éter.)

30

Ejemplo de síntesis 26: Síntesis de (A-18)

35 Se obtuvieron 0,310 g de un sólido de color blanco (A-18) a partir de 0,470 g (8,10 mmoles) de fluoruro de potasio, 11,0 ml de dimetilsulfóxido y 0,760 g (2,70 mmoles) de (A-7) por medio de las mismas operaciones que las aplicadas en el Ejemplo de síntesis 22. Rendimiento: 43,4%.

RMN ^1H (CDCl_3) valor δ : 8,49 (1H, d, J = 6,6 Hz), 5. 20 a 5. 27 (1H, m), 1,99-2,07 (2H, m), 1,33-1,90 (8H, m)

RMN ^{19}F (CDCl_3) valor δ : -79,21 (1F, d, J = 6,6 Hz)

40 Ejemplo de síntesis 27: Síntesis de (A-19)

Se hicieron reaccionar 0,590 g (10,0 mmoles) de fluoruro de potasio, 12,0 ml de dimetilsulfóxido y 0,760 g (3,00 mmoles) de (A-10) a 80°C durante 4 horas por medio de las mismas operaciones que las aplicadas en el Ejemplo de síntesis 25. Como resultado, se encontró que la tasa de producción era de 65,0%.

45

Ejemplo de síntesis 28: Síntesis de (A-20)

Se hicieron reaccionar 0,520 g (9,00 mmoles) de fluoruro de potasio, 12,0 ml de dimetilsulfóxido y 0,76 g (3,00 mmoles) de (A-11) a 80°C durante 4 horas por medio de las mismas operaciones que las aplicadas en el Ejemplo de síntesis 25. Como resultado, se encontró que la tasa de producción era de 81,0%.

50

Ejemplo de síntesis 29: Síntesis de (A-21)

55 Se añadieron 1,00 ml de tetrahidrofurano, 1,00 ml de agua y 20,0 mg (0,491 mmoles) de hidróxido de sodio a 100 mg (0,468 mmoles) de (G-1), y mientras se agitaba, la mezcla obtenida se calentó a 80°C durante 1 hora. Después de eso, la disolución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadió a la misma resina de intercambio iónico DOWEX (marca registrada) 50W \times 2 a 200 (H). Después de eso, el producto resultante se filtró y se concentró, para obtener 70,0 mg de (A-21) en forma de un sólido amarillo. Rendimiento: 95,9%.

RMN ^1H (DMSO-d_6) valor δ : 8,44 (1H, s), 13,85 (1H, br)

60

Ejemplo de síntesis 30 Síntesis de T-705A

Se añadieron 2,00 ml de tolueno, 1,00 ml de agua y 0,224 g (2,66 mmoles) de bicarbonato de sodio a 0,500 g (2,22 mmoles) de (A-15), y mientras se agitaba, la mezcla obtenida se hizo reaccionar a 80°C durante 3 horas, y a 100°C

durante 5 horas. Como resultado de análisis de cromatografía líquida de alta resolución de la disolución de reacción, se encontró que la tasa de producción era de 92,0%.

Ejemplo de síntesis 31: Síntesis de (A-22)

Una mezcla disolvente de 1,36 g (7,00 mmoles) de (F-1), 20,0 ml de acetonitrilo y 1,49 ml (9,00 mmoles) de diisopropiletilamina se enfrió en hielo, y después se añadieron a la disolución 0,860 ml (8,00 mmoles) de cloruro de ácido dimetilcarbámico. La mezcla obtenida se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de eso, se añadieron 100 ml de acetato de etilo y 100 ml de agua a la disolución de reacción. La mezcla de reacción se agitó y a continuación se dejó en reposo, y se retiró una capa acuosa. Esta operación se realizó repetidamente dos veces. Con posterioridad, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y a continuación se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4:1), para obtener 0,740 g de un sólido de color blanco (A-22). Rendimiento: 35,1%.

RMN H^1 ($CDCl_3$) valor δ : 8,57 (1H, s), 4,10 (3H, s), 3,17 (6H, s)

Ejemplo de síntesis 32: Síntesis de (A-23)

Una mezcla disolvente de 6,66 g (34,0 mmoles) de (F-1), 50,0 ml de acetonitrilo y 6,80 ml (41,0 mmoles) de diisopropiletilamina se enfrió en hielo, y a continuación se añadieron a la disolución 5,10 ml (41,0 mmoles) de cloruro de ácido dimetilcarbámico y 0,370 g (3,00 mmoles) de 4-dimetilaminopiridina. La mezcla obtenida se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante la noche. Después de eso, la disolución de reacción se concentró, y a continuación se añadieron al producto concentrado 100 ml de acetato de etilo y 100 ml de ácido clorhídrico diluido (1 mol/L). Después, la mezcla de reacción se agitó y a continuación se dejó en reposo, y se retiró una capa acuosa. Esta operación se realizó repetidamente dos veces. Con posterioridad, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y a continuación se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4:1), con el fin de obtener 9,97 g de un líquido (A-23) de color amarillo. Rendimiento: 88,4%.

RMN H^1 ($CDCl_3$) valor δ : 8,56 (1H, s), 4,11 (3H, s), 3,59 (4H, q, J = 7,2 Hz), 1,31 (6H, t, J = 7,2 Hz)

Ejemplo de síntesis 33: Síntesis de (A-24)

Se mezclaron 1,65 g (5,00 mmoles) de (A-23) con 5,00 ml de alcohol 1-butílico, y a continuación se añadieron a la mezcla 1,70 ml (10,0 mmoles) de diisopropiletilamina. La mezcla obtenida se hizo reaccionar a una temperatura interna de 80°C durante 2 horas. Después de eso, la disolución de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La disolución de reacción se concentró, y después el residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4:1), con el fin de obtener 1,47 g de un líquido amarillo (A-24). Rendimiento: 79,0%.

RMN H^1 ($CDCl_3$) valor δ : 8,55 (1H, s), 4,52 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,57 (4H, q, J = 7,2 Hz), 1,80-1,88 (2H, m), 1,48-1,57 (2H, m), 1,30 (6H, t, J = 7,2 Hz), 1,00 (3H, t, J = 7,2 Hz)

Ejemplo de síntesis 34: Síntesis de (A-25)

Se añadieron 10,0 ml de tetrahidrofurano, 10,0 ml de agua y 0,270 g (6,75 mmoles) de hidróxido de sodio a 1,51 g (5,00 mmoles) de (A-22), y mientras se agitaba, la mezcla obtenida se calentó a 80°C durante 40 minutos. Después de eso, la disolución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadió a la misma resina de intercambio iónico DOWEX (marca registrada) 50W \times 2 a 200 (H). El producto resultante se filtró y se concentró, para obtener 0,610 g de (A-25) en forma de un sólido amarillo. Rendimiento: 50,0%.

RMN H^1 ($DMSO-d_6$) valor δ : 8,04 (1H, s), 2,88 (3H, s)

Ejemplo de síntesis 35: Síntesis de (A-21)

Se añadieron 2,00 ml de tolueno, 1,00 ml de agua y 0,340 g (4,00 mmoles) de bicarbonato de sodio a 0,510 g (2,00 mmoles) de (A-10), y mientras se agitaba, la mezcla obtenida se hizo reaccionar a 100°C durante 2 horas. Como resultado del análisis de cromatografía líquida de alta resolución de la disolución de reacción, se encontró que la tasa de producción era de 13,0%.

Ejemplo de síntesis 36: Síntesis de T-705A

Se añadieron 0,750 ml de N,N-dimetilformamida, 0,120 ml de agua y 114 mg (1,16 mmoles) de acetato de potasio a 185 mg (0,773 mmoles) de (A-14). Mientras se agitaba, la mezcla obtenida se calentó a 80°C durante 3 horas, y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. Como resultado del análisis por medio de HPLC de la mezcla de reacción, se encontró que la tasa de producción era de 57,0%.

Ejemplo de síntesis 37: Síntesis de T-705A

Se añadieron 2,00 ml de tetrahidrofurano, 1,00 ml de agua y 37,0 mg (0,930 mmoles) de hidróxido de sodio a 185

mg (0,773 mmoles) de (A-14). Mientras se agitaba, la mezcla obtenida se calentó a 80°C durante 1 hora, y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. Como resultado del análisis por medio de HPLC de la mezcla de reacción, se encontró que la tasa de producción era de 94,9%.

5 Ejemplo de síntesis 38: Síntesis de T-705A

Se añadieron 2,00 ml de alcohol isopropílico, 1,00 ml de agua y 37,0 mg (0,930 mmoles) de hidróxido de sodio a 185 mg (0,773 mmoles) de (A-14). Mientras se agitaba, la mezcla obtenida se calentó a 80°C durante 1 hora, y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. Como resultado del análisis por medio de HPLC de la mezcla de reacción, se encontró que la tasa de producción era de 85,6%.

Ejemplo de síntesis 39: Síntesis de (T-705A)

15 Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadieron 10,0 ml de dimetilsulfóxido y 15,0 ml de N,N-dimetilformamida a 460 mg (7,91 mmoles) de fluoruro de potasio, y la N,N-dimetilformamida se separó mediante destilación. Adicionalmente, se añadieron a esto 0,460 g (2,61 mmoles) de (A-22), y mientras se agitaba, la mezcla obtenida se hizo reaccionar a 80°C durante 3 horas. La disolución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron 50,0 ml de acetato de etilo y 30,0 ml de agua a la misma. La mezcla de reacción se agitó y a continuación se dejó en reposo. Después de la separación del líquido, la capa orgánica obtenida se lavó con 30 ml de agua, y a continuación con 30 ml de disolución salina saturada, y el disolvente se separó por destilación mediante un evaporador. Se añadieron al residuo 2,0 ml de dimetilsulfóxido, 1,0 mL de agua y 0,120 g (3,00 mmoles) de hidróxido de sodio, y mientras se agitaba, la mezcla resultante se hizo reaccionar a 80°C durante 3 horas. La disolución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron 0,48 ml (2,41 mmoles) de dicitclohexilamina a la misma. Después de que el pH de la disolución se ajustara a pH = 9 mediante ácido clorhídrico concentrado, se añadieron a esto 2,0 ml de acetona y 3,0 ml de agua. El cristal precipitado se filtró, con el fin de obtener 0,25 g de sal de dicitclohexilamina de T-705A en forma de un sólido de color de color pardo claro.

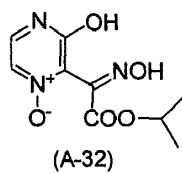
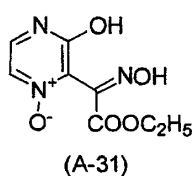
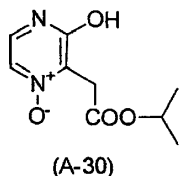
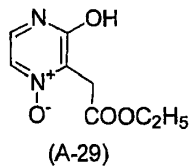
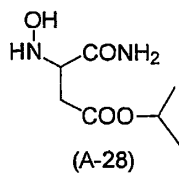
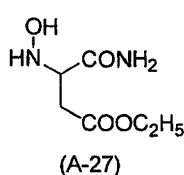
Ejemplo de síntesis 40: Síntesis de (A-26)

30 Se mezclaron 5,00 g (23,4 mmoles) de (G-1) con 23,0 ml de 1-propanol, y después de esto, se añadieron 8,00 ml (46,8 mmoles) de diisopropiltilamina y 0,250 g (2,00 mmoles) de 4-dimetilaminopiridina a la mezcla. La mezcla obtenida se hizo reaccionar a 80°C durante 70 minutos, y a 90°C durante 110 minutos. Después de eso, la disolución de reacción se concentró, y después el residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice, para obtener 3,50 g de un sólido (A-26) de color amarillo claro. Rendimiento: 61,8%.

35 RMN H¹ (CDCl₃) valor δ: 8,64 (1H, s), 4,51 (2H, q, J = 6,8 Hz), 1,85-1,94 (2H, m), 1,08 (3H, t, J = 7,2 Hz)

Puesto que los compuestos (A-1a) a (A-20), (A-22) a (A-24), y (A-26) tenían baja volatilidad y baja irritación para la piel, podrían ser manejados con seguridad y fácilmente.

[Quim. 26]



40

Ejemplo de síntesis 41: Síntesis de (A-27)

45 Bajo una atmósfera de nitrógeno, se disolvieron 54 g (0,377 moles) (Z)-4-amino-4-oxo-2-butenato de etilo en 300 ml de etanol, y mientras se mantenía la temperatura interna a 15 a 25°C, se añadieron gota a gota a la disolución 26,2 g (0,396 moles) de una disolución acuosa de hidroxilamina al 50%. La mezcla obtenida se agitó a 20°C durante 4,5 horas, y a continuación la disolución de reacción se enfrió a -20°C. El sólido precipitado se filtró. El sólido obtenido de ese modo se lavó con 50,0 ml de acetato de etilo enfriado, con el fin de obtener 42,4 g de un sólido de color blanco (A-27). Rendimiento: 63,8%.

RMN H^1 (DMSO- d_6) valor δ : 1,18 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,40 (1H, dd, J = 7, 6,15, 6Hz), 2,59 (1H, dd, J = 6, 0,16, 0Hz), 3,63 (1H, dd, J = 6, 0,7, 6Hz), 4,05 (2H, q, J = 6,8 Hz), 5,80 (1H, br), 7,12 (1H, br), 7,31 (1H, br), 7,51 (1H, br)

Ejemplo de síntesis 42: Síntesis de (A-29)

5 Se mezclaron 56,0 g (0,386 moles) de una disolución acuosa de glicoxal al 40%, 125 ml de tetrahidrofurano, 125 ml de agua y 13,3 g (0,0955 moles) de carbonato de potasio, y después la mezcla obtenida se enfrió a 12°C. Después, se añadieron 33,7 g (0,191 moles) de (A-27) a la disolución de reacción, y a continuación la mezcla obtenida se agitó a 20°C durante 3 horas. Después de eso, se añadieron 11,6 g de ácido acético a la disolución de reacción, y a continuación la mezcla obtenida se concentró hasta 80,0 g. Se añadieron al producto concentrado 30,0 ml de disolución salina saturada, y después la mezcla obtenida se agitó. El sólido precipitado se filtró, y el filtrado se lavó con 30 ml de disolución salina saturada y después se secó, para obtener 14,0 g de un sólido de color rosa (A-29). Rendimiento: 36,7%.

10 RMN H^1 (DMSO- d_6) valor δ : 1,16 (3H, t, J = 6,8 Hz), 3,69 (2H, s), 4,06 (2H, q, J = 7,2 Hz), 7,24 (1H, d, J = 6,0 Hz), 7,54 (1H, d, J = 5,6 Hz), 12,3 (1H, br)

Ejemplo de síntesis 43 Síntesis de (A-31)

20 Una disolución preparada mediante la adición de 1,60 ml (22,5 mmoles) de cloruro de acetilo a 30,0 ml de etanol se añadió a una mezcla de 5,00 g (0,0252 moles) de (A-29) y 65,0 ml de etanol, y la mezcla obtenida de este modo se agitó a continuación. Después de eso, se añadieron 3,70 ml (27,5 mmoles) de nitrito de isoamilo a la disolución de reacción, y a continuación la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de eso, se añadieron 0,500 ml (3,72 mmoles) de nitrito de isoamilo a la disolución de reacción, y la mezcla obtenida se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 3,5 horas. A esta disolución de reacción, se le añadieron una disolución preparada mediante la adición de 0,500 ml (7,04 mmoles) de cloruro de acetilo a 5,00 ml de etanol, y 0,500 ml (3,72 mmoles) de nitrito de isoamilo, y la mezcla obtenida de este modo se dejó durante la noche. Con posterioridad, se añadieron a la disolución de reacción una disolución preparada mediante la adición de 1,60 ml (22,5 mmoles) de cloruro de acetilo a 20,0 ml de etanol y 1,50 ml (11,1 mmoles) de nitrito de isoamilo, y a continuación la mezcla obtenida de este modo se agitó a 35°C. A continuación, el disolvente se concentró a presión reducida. Se añadió acetonitrilo al producto resultante, y después la mezcla obtenida se enfrió en hielo. El sólido precipitado se filtró, con el fin de obtener 4,10 g de un sólido de color blanco (A-31). Rendimiento: 71,5%.

25 RMN H^1 (DMSO- d_6) valor δ : 13,0 (1H, br), 2,4 1 (1H, br), 7,66 (1H, d, J = 6,0 Hz), 7,29 (1H, d, J = 6,0 Hz), 4,20 (2H, q, J = 7,0 Hz), 1,21 (3H, t, J = 7,0 Hz)

35 Ejemplo de síntesis 44: Síntesis de (A-1a)

Se enfriaron en hielo 12,0 ml de tolueno y 12,0 ml de dimetilformamida, y a continuación se añadieron a esto 4,60 ml (49,3 mmoles) de oxiclorigen de fósforo. Después de eso, se añadieron 2,27 g (10,0 mmoles) de (A-31) a la mezcla, y a continuación la mezcla obtenida de este modo se agitó a 70°C durante 4,5 horas. Después de eso, la disolución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y a continuación se añadieron acetato de etilo y agua a la misma. La mezcla obtenida se agitó y a continuación se dejó en reposo. Después de eso, se retiró una capa acuosa, y la capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se separó por medio de cromatografía en gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 9/1). Como resultado, se obtuvieron 1,60 g de un sólido (A-1a) de color blanco. Rendimiento: 70,3%.

45 Ejemplo de síntesis 45: Síntesis de (Z)-4-amino-4-oxo-2-butenato de isopropilo

Se disolvieron 196 g (2,00 moles) de anhídrido maleico en 123 g (2,05 moles) de 2-propanol y 800 ml de acetato de etilo. Después de eso, se añadieron 300 ml (2,15 moles) de trietilamina gota a gota a la disolución a una temperatura interna de 10°C o menos durante 1,5 horas, y a continuación la mezcla obtenida se agitó durante 1 hora. Después de eso, se añadieron 193 ml (2,03 moles) de cloroformiato de etilo gota a gota a la mezcla de reacción a una temperatura interna de -5°C o más baja durante 2 horas. Después de haber agitado la mezcla durante 30 minutos, se añadió la mezcla de reacción obtenida gota a gota a una disolución acuosa que contenía 300 ml (2,16 moles) de agua amoniacal al 28% y 250 g de hielo. La mezcla de reacción obtenida se dejó a temperatura ambiente durante la noche. Después de eso, se añadieron 400 ml de acetato de etilo al producto de reacción, seguido de agitación. Después de eso se realizó una operación de separación de líquidos en la disolución de reacción, con el fin de eliminar una capa acuosa. Esta operación se repitió tres veces. Las capas orgánicas obtenidas se reunieron y después se concentraron. Se llevó a cabo la recristalización en hexano/acetato de etilo, con el fin de obtener 50,5 g de (Z)-4-amino-4-oxo-2-butenato de isopropilo en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 16,1%.

60 RMN H^1 (DMSO- d_6) valor δ : 1,20 (6H, d, J = 6,0 Hz), 4,94 (1H, sep, J = 6,4 Hz), 6,15 (1H, d, J = 11,6 Hz), 6,26 (1H, d, J = 12,0 Hz), 7,18 (1H, br) 7,57 (1H, br)

Ejemplo de síntesis 46: Síntesis de (A-28)

Se disolvieron 13,9 g (0,210 moles) de una disolución acuosa de hidroxilamina al 50% en 200 ml de 2-propanol. Mientras se mantenía la temperatura interna de 3,5 a 6°C en un baño de hielo, se añadieron a la disolución 31,4 g (0,200 moles) de (Z)-4-amino-4-oxo-2-butenato de isopropilo durante 15 minutos, y se añadieron adicionalmente a la misma 20,0 ml de 2-propanol. La disolución de reacción obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, y a continuación se dejó en reposo en una nevera. El sólido precipitado se recogió mediante filtración, y a continuación se lavó con 2-propanol frío. El producto resultante se secó a presión reducida a temperatura ambiente, con el fin de obtener 22,3 g de un sólido (A-28) de color blanco. Rendimiento: 58,6%.

RMN H^1 (DMSO- d_6) valor δ : 1,18 (6H, d, J = 6,4 Hz), 2,36 (1H, dd, J = 8,0, 16,0 Hz), 2,55 (1H, dd, J = 6,0, 16,0 Hz), 3,61 (1H, t, J = 6,8 Hz), 4,87 (1H, sep, J = 6,4, 6,4 Hz), 5,70-5,90 (1H, ancho), 7,00-7,18 (1H, ancho), 7,20-7,35 (1H, ancho), 7,46 (1H, s)

Ejemplo de síntesis 47: Síntesis de (A-28)

Se disolvieron 9,43 g (60,0 mmoles) de (E)-4-amino-4-oxo-2-butenato de isopropilo en 28,3 ml de tetrahidrofurano, y la disolución obtenida se calentó a continuación en un baño de agua que se fijó en 42°C. Se añadieron gota a gota a la disolución 4,16 g (63,0 mmoles) de una disolución acuosa de hidroxilamina al 50% durante 20 minutos, y después la disolución de reacción obtenida se agitó a 42°C durante 1 hora. Después de eso, se añadieron 9,40 ml de agua a la disolución de reacción, y a continuación el tetrahidrofurano se separó mediante destilación a presión reducida. Se confirmó mediante RMN H^1 que la materia prima desaparecía de la disolución obtenida y que (A-28) estaba contenida en la misma.

RMN H^1 (D_2O) valor δ : 1,26 (6H, d, J = 6,4 Hz), 2,68 (1H, dd, J = 6,8, 16,4 Hz), 2,77 (1H, dd, J = 7,2, 16,0 Hz), 3,96 (1H, t, J = 6,8 Hz), 5,01 (1H, sep, J = 6,4, 6,4 Hz)

Ejemplo de síntesis 48: Síntesis de (A-30)

Se disolvieron 3,72 g (25,0 mmoles) de una disolución acuosa de glioxal al 39% en 30,0 ml de 2-propanol. La temperatura interna se fijó a 41°C en un baño de agua caliente. Después de eso, se disolvieron 2,38 g (12,5 mmoles) de (A-28) en 2,00 ml de agua y 4,00 ml de 2-propanol, y después se añadió gota a gota la disolución obtenida a la disolución obtenida anteriormente. Durante esta operación, junto con la disolución descrita anteriormente, también se añadió gota a gota una disolución acuosa de carbonato de sodio de 1 mol/L, de modo que el pH de la disolución de reacción se podría mantener a un pH de 8,9 a 9,1. La mezcla de reacción obtenida se hizo reaccionar a una temperatura interna de 41°C durante 2 horas. La temperatura interna se redujo a 20°C, y se añadió ácido acético al producto de reacción, con el fin de ajustar el pH para que fuera pH 6,0. El disolvente se separó mediante destilación a presión reducida, y a continuación se añadió al residuo disolución salina saturada. El sólido generado se recogió por filtración, y a continuación se lavó con disolución salina saturada fría, seguido de secado, para obtener 2,89 g de un sólido (A-30) de color pardo claro. Rendimiento: 62,3% (pureza: 57,2%).

RMN H^1 (DMSO- d_6) valor δ : 1,17 (6H, d, J = 6,0 Hz), 3,66 (2H, s), 4,87 (1H, sep, J = 6,4, 6,4 Hz), 7,24 (1H, d, J = 5,6 Hz), 7,53 (1H, d, J = 5,6 Hz), 12,00-12,50 (1H, ancho)

Ejemplo de síntesis 49: Síntesis de (A-30)

Se disolvieron 12,22 g (77,8 mmoles) de (E)-4-amino-4-oxo-2-butenato de isopropilo en 19,8 ml de THF, y la disolución obtenida se enfrió de 15 a 20°C en un baño de agua. Se añadieron gota a gota 5,14 g (77,8 mmoles) de una disolución acuosa de hidroxilamina 50% a la disolución durante 1 minuto, y después la disolución de reacción obtenida se agitó a 27 a 30°C durante 3 horas. Se confirmó mediante RMN H^1 que la materia prima desaparecía de la disolución obtenida y (A-28) estaba contenida en la misma.

Se disolvieron 0,118 g de bicarbonato de sodio en 18,3 ml de agua. Se añadieron gota a gota a esto 20,31 g (140,0 mmoles) de una disolución acuosa de glioxal al 40% y la disolución de THF antes mencionada de (A-28) a lo largo de 60 minutos. Durante esta operación, junto con la disolución descrita anteriormente, también se añadió gota a gota una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 50%, de modo que el pH de la disolución de reacción pudiera ser mantenido a un pH de 8,2 a 8,4 (se añadieron simultáneamente gota a gota tres disoluciones). La mezcla de reacción obtenida se hizo reaccionar a una temperatura interna de 50°C durante 1 hora. Durante esta operación, se añadió gota a gota una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 50%, de modo que el pH de la disolución de reacción pudiera ser mantenido a pH 8,4. El THF se separó mediante destilación a presión reducida, y después se añadieron 5,0 g de disolución salina al residuo. Se añadió ácido clorhídrico concentrado a una temperatura interna de 40 a 50°C con el fin de ajustar el pH para que fuera pH 3,0. La disolución se enfrió a 5°C durante 1 hora, y se filtró. El sólido sobre una malla se lavó dos veces con 10 ml de agua de 5°C o menos, seguido de secado, para obtener 10,80 g de un sólido de color pardo claro (A-30) (pureza: 90%). Rendimiento de A-28: 58,9%

Ejemplo de síntesis 50: Síntesis de (A-32)

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadieron 20,0 ml de alcohol isopropílico a 4,60 g (21,7 mmoles) de (A-30), y mientras se agitaba, la mezcla obtenida se enfrió a 5°C. Adicionalmente, se añadieron gota a gota 2,86 ml (40,3

mmoles) de cloruro de acetilo a la disolución de reacción, mientras se mantenía la temperatura interna a 10°C o menos. La temperatura de la mezcla de reacción se aumentó a 40°C, y se añadieron gota a gota a continuación 5,41 ml (40,3 mmoles) de nitrito de isoamilo. Después de la finalización de la adición gota a gota, la mezcla obtenida se agitó a 25°C durante 1,5 horas, y a continuación se enfrió a -10°C. El sólido precipitado se filtró, y después se lavó con 5,00 ml de tolueno dos veces. El producto resultante se secó, para obtener 4,59 g de un sólido (A-32) de color amarillo claro. Rendimiento: 87,9%.

RMN ^1H (DMSO- d_6) valor δ : 1,22 (6H, d, J = 6,0 Hz), 5,01 (1H, sep, J = 6,4 Hz), 7,28 (1H, d, J = 5,6 Hz), 7,65 (1H, d, J = 5,6 Hz), 12,4 (1H, br), 13,0 (1H, br)

10 Ejemplo de síntesis 51: Síntesis de (A-2)

Bajo una atmósfera de nitrógeno, mientras se agitaba una mezcla disolvente de 25,0 g (0,104 moles) de (A-32), 62,5 ml de N,N-dimetilformamida y 62,5 ml de tolueno, la temperatura interna se mantuvo a 15°C o más baja, y se añadieron 47,3 ml (0,510 moles) de oxiclورو de fósforo a la mezcla disolvente. Después de la finalización de la adición gota a gota, la temperatura de la disolución de reacción se aumentó a 70°C, y después la disolución de reacción se agitó durante 7 horas. Después de eso, la disolución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla de reacción obtenida de este modo se añadió lentamente gota a gota a una mezcla disolvente de 62,5 ml de tolueno y 300 ml de una disolución salina al 10% a una temperatura interna de 10°C o más baja. Después de la finalización de una operación de separación de líquido, la capa orgánica se lavó con 100 ml de una disolución salina al 10% dos veces, y a continuación con 100 ml de una disolución de bicarbonato de sodio al 10% y con 100 ml de una disolución salina al 10%. Esta capa orgánica se concentró, y después se añadieron al residuo 7,50 ml de alcohol isopropílico y 150 ml de hexano. El sólido precipitado se filtró, y a continuación se lavó dos veces con 15,0 ml de una mezcla disolvente de alcohol isopropílico/hexano = 5/95 (razón en volumen), con el fin de obtener 12,6 g de un sólido (A-2) de color rosa claro (Pureza: 98,3%). Rendimiento: 49,3%.

Ejemplo de síntesis 52: Síntesis de (A-13)

Se mezclaron 0,219 g (2,00 mmoles) de cloruro de tetrametilamonio, 2,32 g (40,0 mmoles) de fluoruro de potasio, 9,70 ml de dimetilsulfóxido seco y 38,6 ml de tolueno seco. Después de eso, el tolueno se separó mediante destilación a presión reducida a una temperatura externa de 120°C. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se añadieron a la disolución de reacción 0,203 g (1,00 mmoles) de 2,4-dinitroclorobenceno y 4,83 g (20,0 mmoles) de (A-2), y la mezcla obtenida se hizo reaccionar a continuación a una temperatura interna de 90°C durante 2 horas. Después la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron 0,180 ml de agua a la disolución de reacción, y a continuación la mezcla obtenida se agitó durante 2,5 horas. Después de eso, se añadieron adicionalmente a la disolución de reacción 0,180 ml de agua, y a continuación la mezcla obtenida se agitó durante 1 hora. Después de eso, se añadieron 14,5 ml de tolueno y 14,2 ml de agua a la disolución de reacción, y la mezcla obtenida se agitó y a continuación se dejó en reposo, con el fin de eliminar una capa acuosa. Después, se añadieron 14,5 ml de una disolución saturada de bicarbonato sódico a la capa orgánica, y la mezcla obtenida se agitó y a continuación se dejó en reposo, con el fin de eliminar una capa acuosa. Como resultado, se obtuvo una disolución de color amarillo claro de (A-13), y no se encontró componente de alquitrán negro. Esta disolución se usó directamente en el procedimiento subsiguiente.

Ejemplo de síntesis 53: Síntesis de sal de dicitohexilamina de T-705A

Se añadieron 14,5 ml de agua y 3,36 g (40,0 mmoles) de bicarbonato de sodio a la disolución de (A-13) obtenido en el Ejemplo de Síntesis 52 descrito anteriormente, y la mezcla obtenida se hizo reaccionar a continuación a una temperatura externa de 100°C durante 4 horas. Después de eso, se retiró una capa orgánica, y a continuación se añadieron a la capa acuosa 3,43 ml (60,0 mmoles) de ácido acético. La mezcla obtenida se calentó a reflujo a presión reducida a una temperatura externa de 70°C a 100 mmHg durante 1,5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y después de eso, se añadieron 5,00 ml de agua, 9,60 L de acetona y 3,30 ml de agua amoniacal al 28% a la disolución de reacción. Después, se añadieron gota a gota a la mezcla disolvente 3,78 ml (19,0 mmoles) de dicitohexilamina durante 10 minutos, y después la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de eso, se añadieron 9,60 ml de agua a la disolución de reacción, la mezcla obtenida se agitó a continuación a una temperatura interna de 5°C durante 1 hora, y después se filtró un sólido. El sólido en un Nutsche se lavó sucesivamente con 10,0 ml de agua, una mezcla disolvente de 5,00 ml de acetona y 5,00 ml de agua, y 10,0 ml de acetona de 10°C o menos. El producto resultante se secó, para obtener 5,37 g de sal de dicitohexilamina de T-705A en forma de un sólido de color pardo claro. Rendimiento: 83,0%; y pureza HPLC: 99,0%.

Ejemplo de síntesis 54: Síntesis de T-705

Se añadieron 10,0 ml de tolueno y una disolución acuosa de hidróxido de sodio (preparada disolviendo 0,656 g de hidróxido sódico en 20,0 ml de agua) a 5,00 g (15,6 mmoles) de sal de dicitohexilamina de T-705A, y a continuación

la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La disolución de reacción se dejó en reposo durante 10 minutos, y se retiró a continuación la capa superior. Se añadieron 10,0 ml de tolueno a la capa inferior, y a continuación se agitó y se dejó en reposo durante 10 minutos. Después de eso, se retiró la capa superior. Se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio (preparada disolviendo 0,593 g de hidróxido sódico en 5,00 ml de agua) a la capa inferior. Con posterioridad, mientras se mantenía la temperatura interna a 15 a 20°C, se añadieron gota a gota a la mezcla 2,68 ml (31,5 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 40,0% v/p. La mezcla obtenida se agitó a 25°C durante 30 minutos, y el pH de la disolución se ajustó a pH 6,5 a 8,0 con ácido clorhídrico. Después, la mezcla se calentó a 40°C, de modo que el sólido se disolvió completamente en la disolución. Después de eso, se añadieron 0,250 g de carbón activado (SHIRAGASHI A) a la disolución de reacción, y a continuación la mezcla obtenida se agitó a 40°C durante 30 minutos, seguido de filtración. Se lavó un sólido en un Nutsche con 5,00 ml de agua, y a continuación se añadió ácido clorhídrico a la mezcla disolvente del producto filtrado y una disolución de lavado a una temperatura interna de 35 a 45°C, de modo que el pH de la misma se ajustó a pH 3 a 4. La mezcla disolvente se enfrió a 0 a 5°C, y a continuación se agitó durante 1 hora. Después de eso, el sólido precipitado se filtró, y a continuación se lavó con 5,00 ml de agua y 5,00 ml de alcohol isopropílico, para obtener 2,06 g de un sólido (T-705) de color blanco. Rendimiento: 84,0%.

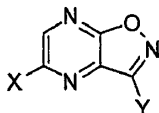
Aplicabilidad industrial

La presente invención es útil para la producción de T-705 que es útil para el tratamiento tal como la prevención y la terapia de la infección por virus de la influenza, y similares.

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de pirazino[2,3-d]isoxazol representado por la siguiente fórmula (I):

5 fórmula (I)



10 en donde X representa un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo sulfamoiloxi, e Y representa -C(=O)R o -CN; en donde R representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi, un grupo ariloxi, un grupo alquilo, un grupo arilo o un grupo amino; en donde el grupo sulfamoiloxi, grupo alcoxi, grupo ariloxi, grupo alquilo, grupo arilo y el grupo amino pueden estar sustituidos opcionalmente.

15 2. El derivado de pirazino[2,3-d]isoxazol de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Y representa -C(=O)R, donde R representa un grupo alcoxi o un grupo amino, y el grupo alcoxi y el grupo amino pueden estar sustituidos opcionalmente.

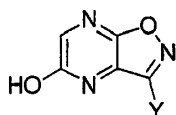
3. El derivado de pirazino[2,3-d]isoxazol de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde X representa un grupo hidroxilo, un átomo de cloro o un átomo de flúor.

20 4. El derivado de pirazino[2,3-d]isoxazol de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X representa un átomo de flúor o un átomo de cloro, e Y representa -C(=O)R, donde R representa un grupo alcoxi sustituido opcionalmente.

25 5. El derivado de pirazino[2,3-d]isoxazol de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X representa un átomo de flúor o un átomo de cloro, e Y representa -C(=O)R, donde R representa un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo n-propoxi, un grupo isopropoxi, o un grupo n-butoxi.

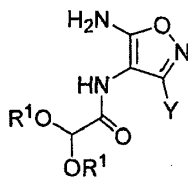
6. Un método para producir un derivado de pirazino[2,3-d]isoxazol representado por la siguiente fórmula (I-1):

fórmula (I-1)



30 en donde Y tiene los mismos significados que se describen a continuación, que comprende el tratamiento con un ácido de un derivado de isoxazol representado por la siguiente fórmula (II):

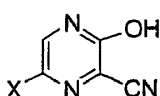
fórmula (II)



35 en donde Y representa -C(=O)R o -CN; donde R representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi, un grupo ariloxi, un grupo alquilo, un grupo arilo o un grupo amino; y R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo; en donde el grupo alcoxi, el grupo ariloxi, el grupo alquilo, el grupo arilo y el grupo amino pueden estar sustituidos opcionalmente.

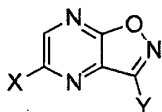
40 7. Un método para producir un derivado de pirazino[2,3-d]isoxazol representado por la siguiente fórmula (III):

fórmula (III)



45 en donde X tiene los mismos significados que se describen a continuación, que comprende tratar con una base un derivado de pirazino[2,3-d]isoxazol representado por la siguiente fórmula (I):

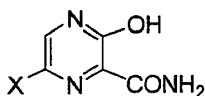
fórmula (I)



5 en donde X representa un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo sulfamoiloxi, e Y representa -C(=O)R o -CN; donde R representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi un grupo ariloxi, un grupo alquilo, un grupo arilo o un grupo amino; en donde el grupo sulfamoiloxi, el grupo alcoxi, el grupo ariloxi, el grupo alquilo, el grupo arilo y el grupo amino pueden estar sustituidos opcionalmente.

8. Un método para producir un compuesto representado por la siguiente fórmula (IV):

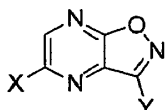
10 fórmula (IV)



en donde X tiene los mismos significados que se describen a continuación, que comprende

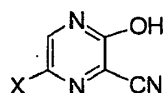
15 una etapa de tratamiento con una base de un derivado de pirazino[2,3-d]isoxazol representado por la siguiente fórmula (I):

fórmula (I)



20 en donde X representa un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo sulfamoiloxi, e Y representa -C(=O)R o -CN; donde R representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi un grupo ariloxi, un grupo alquilo, un grupo arilo o un grupo amino; en donde el grupo sulfamoiloxi, el grupo alcoxi, el grupo ariloxi, el grupo alquilo, el grupo arilo y el grupo amino pueden estar sustituidos opcionalmente, para producir un compuesto representado por la siguiente fórmula (III):

25 fórmula (III)



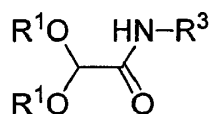
en donde X tiene los mismos significados que se han descrito anteriormente, y una etapa de adición de agua al compuesto representado por la fórmula (III).

30 9. El método de producción según la reivindicación 7 u 8, en donde X representa un átomo de flúor e Y representa -C(=O)R, donde R representa un grupo alcoxi sustituido opcionalmente.

35 10. El método de producción según la reivindicación 7 u 8, en donde X representa un átomo de flúor e Y representa -C(=O)R, donde R representa un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo n-propoxi, un grupo isopropoxi, o un grupo n-butoxi.

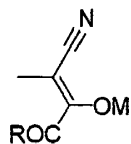
11. Un compuesto representado por la siguiente fórmula (C-2):

fórmula (C-2)



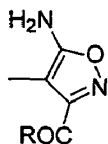
40 en donde R¹ representa un grupo alquilo, R³ representa -CH₂CN, la siguiente fórmula (C-2a):

fórmula (C-2a)



o la siguiente fórmula (C-2b)

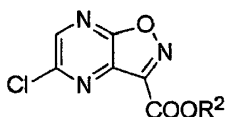
5 fórmula (C-2b)



en donde R representa un grupo alcoxi, M representa H, Li, K o Na; donde el grupo alcoxi y alquilo pueden estar sustituidos opcionalmente.

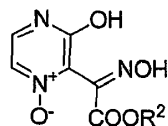
10 12. Un método para producir un derivado de pirazino[2,3-d]isoxazol representado por la siguiente fórmula (J-4):

fórmula (J-4)



15 en donde R² tiene los mismos significados que se describen a continuación, que comprende permitir que un compuesto representado por la siguiente fórmula (J-3):

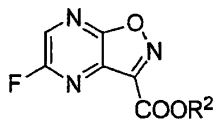
fórmula (J-3)



20 en donde R² representa un grupo alquilo o un grupo arilo; en donde el grupo alquilo y el grupo arilo pueden estar sustituidos opcionalmente, reaccione con un agente de cloración.

13. Un método para producir un derivado de pirazino[2,3-d]isoxazol representado por la siguiente fórmula (J-5):

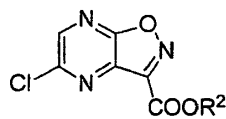
25 fórmula (J-5)



en donde R² representa un grupo alquilo o un grupo arilo; en donde el grupo alquilo y el grupo arilo pueden estar sustituidos opcionalmente, que comprende permitir que un derivado de pirazino[2,3-d]isoxazol representado por la siguiente fórmula (J-4):

30

fórmula (J-4)

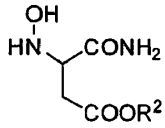


en donde R² representa un grupo alquilo o un grupo arilo; en donde el grupo alquilo y el grupo arilo pueden estar sustituidos opcionalmente, reaccione con un agente de fluoración en presencia de 2,4-dinitroclorobenceno o 2,4-dinitrofluorobenceno.

35

14. Un compuesto representado por la siguiente fórmula (J-1):

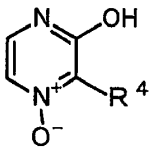
fórmula (J-1)



5 en donde R² representa un grupo alquilo o un grupo arilo; en donde el grupo alquilo y el grupo arilo pueden estar sustituidos opcionalmente.

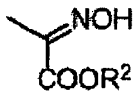
15. Un compuesto representado por la siguiente fórmula (J-2a):

10 fórmula (J-2a)



en donde R⁴ representa -CH₂COOR², o la siguiente fórmula (J-2b):

fórmula (J-2b)



15 en donde R² representa un grupo alquilo o un grupo arilo; en donde el grupo alquilo y el grupo arilo pueden estar sustituidos opcionalmente.