

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 615 304**

51 Int. Cl.:

C07D 241/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.04.2013 PCT/JP2013/062863**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.10.2013 WO2013162065**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.04.2013 E 13781634 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.11.2016 EP 2841423**

54 Título: **Método para producir el ácido 5-(difluorometil)pirazin-2-carboxílico y un intermedio de la producción de este**

30 Prioridad:

27.04.2012 US 201261639362 P

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

06.06.2017

73 Titular/es:

**EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD. (100.0%)
6-10, Koishikawa 4-chome Bunkyo-ku
Tokyo 112-8088, JP**

72 Inventor/es:

**YOSHIZAWA, KAZUHIRO;
OMORI, MASAYUKI;
WATANABE, YUZO;
NAGAI, MITSUO;
TAKAHASHI, MASABUMI y
FANG, FRANCIS, G.**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 615 304 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

Método para producir el ácido 5-(difluorometil)pirazin-2-carboxílico y un intermedio de la producción de este

Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere a un método para producir el ácido 5-(difluorometil)pirazin-2-carboxílico, que es un intermedio importante para la síntesis de un compuesto útil para obtener la acción inhibitora de la producción de amiloide β o como inhibidor de una enzima que escinde la proteína precursora de amiloide por el sitio beta (denominada APP en lo sucesivo en la presente) y un intermedio de la producción de este.

Técnica anterior

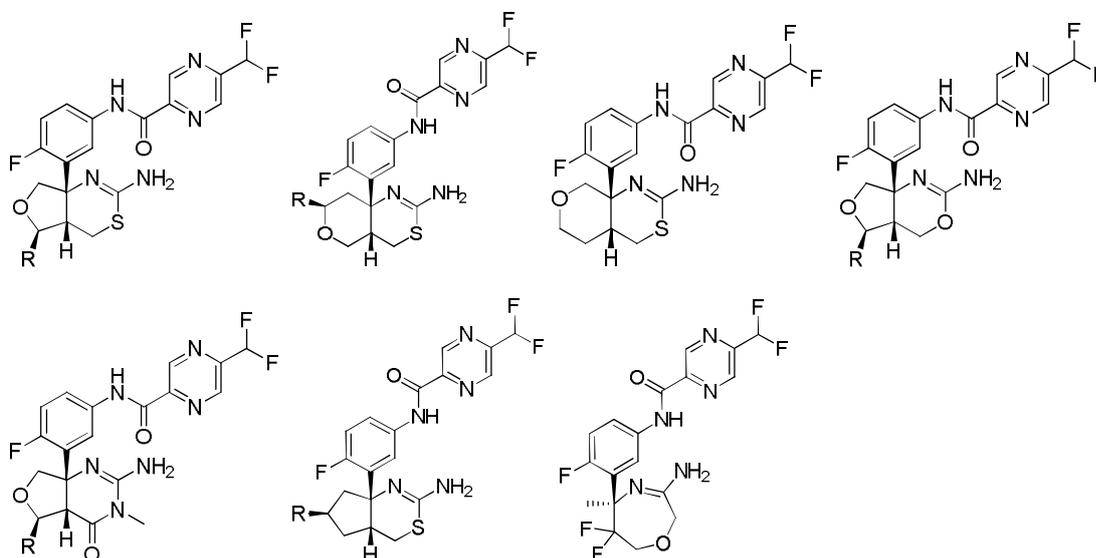
- 10 La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad caracterizada por la formación de placas seniles y ovillos neurofibrilares asociados con la degeneración de las neuronas y la pérdida de neuronas. En la actualidad, el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer se limita al tratamiento sintomático con agentes que mejoran los síntomas representados por un inhibidor de la acetilcolinesterasa y no se ha desarrollado ningún agente terapéutico innovador para suprimir el avance de la enfermedad. Se necesita desarrollar un método para controlar la etiología de la afección patológica con el fin de crear un agente terapéutico innovador para la enfermedad de Alzheimer.

- 15 Se considera que la proteína amiloide β (denominada A β en lo sucesivo en la presente), que es un metabolito de APP, está estrechamente relacionada con la degeneración de las neuronas y la pérdida de neuronas, y además con la expresión de síntomas de demencia (remítase, por ejemplo, a las referencias 1 y 2 de la bibliografía no relacionada con patentes). La proteína A β está constituida principalmente por A β 40, que está constituida por 40 aminoácidos, y A β 42, que está constituida por 40 aminoácidos más dos aminoácidos adicionales en el extremo C. La A β 40 y la A β 42 tienen una gran tendencia a agregarse (remítase, por ejemplo, a la referencia 3 de la bibliografía no relacionada con patentes) y son los componentes principales de las placas seniles (remítase, por ejemplo, a las referencias 3, 4 y 5 de la bibliografía no relacionada con patentes). Es más, se sabe que una mutación en la APP y los genes de las presenilinas observada en la enfermedad de Alzheimer familiar incrementa A β 40 y A β 42 (remítase, por ejemplo, a las referencias 6, 7 y 8 de la bibliografía no relacionada con patentes). Por consiguiente, cabe esperar que un compuesto capaz de reducir la producción de A β 40 y A β 42 actúe como inhibidor o fármaco preventivo para el avance de la enfermedad de Alzheimer.

- 30 A β se produce por escisión de APP con una enzima 1 que escinde la proteína precursora de amiloide en el sitio β (denominada BACE1 o beta-secretasa en lo sucesivo en la presente), seguida por otra escisión con gamma-secretasa. En vista de lo anterior, con el fin de inhibir la producción de A β , se ha intentado crear un inhibidor de la gamma-secretasa y un inhibidor de la beta-secretasa. Se han descrito compuestos anulares condensados con acción inhibitora de la beta-secretasa en la bibliografía, tal como en las referencias 1-9 de la bibliografía de patentes que se muestra más adelante, y especialmente las referencias 1-6 de la bibliografía de patentes describen derivados de aminodihidrotiazina condensados y compuestos con actividad inhibitora de BACE1.

- 35 Las referencias 1-5 y 7-8 de la bibliografía de patentes mencionadas anteriormente describen varios compuestos amídicos representados por las siguientes fórmulas, que son compuestos importantes en la producción de productos farmacéuticos.

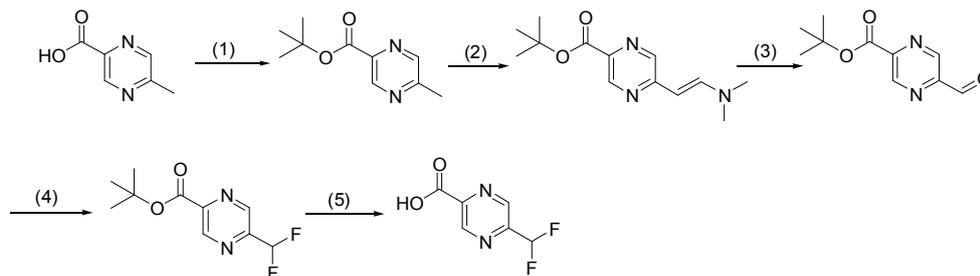
[Fórmula 1]



En las fórmulas anteriores, R representa hidrógeno, flúor, metilo, etilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, etoxilo, metoximetilo y similares.

Los compuestos mencionados anteriormente comparten, como motivo estructural parcial común, 5-(difluorometil)pirazin-2-carboxamida, y estos compuestos se producen a partir del intermedio del ácido 5-(difluorometil)pirazin-2-carboxílico. En lo que respecta al método para producir el ácido 5-(difluorometil)pirazin-2-carboxílico (Número de registro CAS: 1174321-06-2), el Ejemplo de producción 17 de la referencia 1 de la bibliografía de patentes describe que se puede producir el ácido 5-(difluorometil)pirazin-2-carboxílico mediante pasos de producción tales como los que se ilustran en el siguiente esquema utilizando el ácido 5-metilpirazin-2-carboxílico como material de partida.

10 [Fórmula 2]



Lista de citas

Bibliografía de patentes

[Referencia 1 de la bibliografía de patentes] WO 2009/091016

15 [Referencia 2 de la bibliografía de patentes] Publicación de Patente de EE. UU. N.º 2009-0209755

[Referencia 3 de la bibliografía de patentes] Patente japonesa N.º 4520533

[Referencia 4 de la bibliografía de patentes] Publicación de Patente de EE. UU. N.º 2010-0093999

[Referencia 5 de la bibliografía de patentes] WO 2010/038686

[Referencia 6 de la bibliografía de patentes] WO 2011/005738

20 [Referencia 7 de la bibliografía de patentes] WO 2011/009897

[Referencia 8 de la bibliografía de patentes] WO 2011/009898

[Referencia 9 de la bibliografía de patentes] WO 2011/138293

[Bibliografía no relacionada con patentes]

25 [Referencia 1 de la bibliografía no relacionada con patentes] Klein WL y siete colaboradores más, Alzheimer's disease-affected brain: Presence of oligomeric A β ligands (ADDLs) suggests a molecular basis for reversible memory loss, *Proceeding National Academy of Science USA*, 2 de septiembre de 2003; 100 (18), págs. 10417-10422.

[Referencia 2 de la bibliografía no relacionada con patentes] Nitsch RM y 16 colaboradores más, Antibodies against β -amyloid slow cognitive decline in Alzheimer's disease, *Neuron*, 22 de mayo de 2003; 38, págs. 547-554.

30 [Referencia 3 de la bibliografía no relacionada con patentes] Jarrett JT y dos colaboradores más, The carboxy terminus of the β amyloid protein is critical for the seeding of amyloid formation: Implications for the pathogenesis of Alzheimers' disease, *Biochemistry*, 1993, 32 (18), págs. 4693-4697.

[Referencia 4 de la bibliografía no relacionada con patentes] Glenner GG y un colaborador más, Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein, *Biochemical and biophysical research communications*, 16 de mayo de 1984, 120 (3), págs. 885-890.

35 [Referencia 5 de la bibliografía no relacionada con patentes] Masters CL y cinco colaboradores más, Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome, *Proceeding National Academy of Science USA*, junio de 1985, 82 (12), págs. 4245-4249.

[Referencia 6 de la bibliografía no relacionada con patentes] Gouras GK y 11 colaboradores más, Intraneuronal A β 42 accumulation in human brain, *American Journal of Pathology*, enero de 2000, 156 (1), págs. 15-20.

[Referencia 7 de la bibliografía no relacionada con patentes] Scheuner D y 20 colaboradores más, Secreted amyloid β -protein similar to that in the senile plaques of Alzheimer's disease is increased in vivo by the presenilin 1 and 2 and APP mutations linked to familial Alzheimer's disease, *Nature Medicine*, agosto de 1996, 2 (8), págs. 864-870.

5 [Referencia 8 de la bibliografía no relacionada con patentes] Forman MS y cuatro colaboradores más, Differential effects of the Swedish mutant amyloid precursor protein on β -amyloid accumulation and secretion in neurons and nonneuronal cells, *The Journal of Biological Chemistry*, 19 de diciembre de 1997, 272 (51), págs. 32247-32253.

Compendio de la invención

Problema técnico

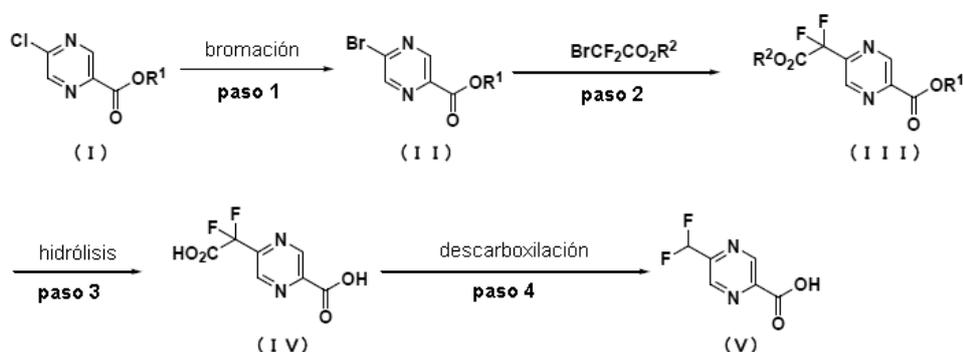
10 De acuerdo con el método en el que se utiliza 5-metilpirazin-2-carboxílico como material de partida que se ilustra en el esquema que se muestra anteriormente tal como se describe en el Ejemplo de producción 17 de la referencia 1 de la bibliografía de patentes, la desoxofluoración es necesaria para convertir el aldehído en difluorometilo en el Paso 4 (Singh, R. P.; Sheeve, J. M., *Synthesis* (2002) 2561; Kirk, K. L., *Org. Process Res. Dev.* (2008), 12, 305 y similares). Como agentes desoxofluorantes se utilizan DAST: trifluoruro de *N,N*-dietilaminoazufre, Deoxo-Fluor: trifluoruro de [bis(2-metoxietil)amino]azufre, TFEDMA: 1,1,2,2-tetrafluoro-*N,N*-dimetiletilamina, XtalFluor y similares. Estos reactivos se pueden adquirir fácilmente y se utilizan extensamente para síntesis a pequeña escala que incluyen la fluoración de un grupo carbonilo o un grupo hidroxilo. Sin embargo, estos reactivos reaccionan con agua para producir fluoruro de hidrógeno que es corrosivo para el vidrio y tóxico mortal; por lo tanto, se requiere extremar las precauciones para la preparación y el tratamiento posterior de la reacción. Además, estos reactivos son costosos y presentan problemas asociados con la seguridad de su manipulación. Tal como se ha descrito anteriormente, teniendo en cuenta los aspectos de estabilidad, corrosividad y similares de los reactivos, se requieren instalaciones especiales para utilizar estos reactivos en la producción industrial. Además, estos reactivos también presentan problemas asociados con el precio, la seguridad de manipulación y similares. En vista de lo anterior, siguen habiendo varios problemas que se han de resolver en el método de producción convencional.

25 En virtud de lo anterior, un objeto de la presente invención es proporcionar un método conveniente desde un punto de vista industrial para producir el ácido 5-(difluorometil)pirazin-2-carboxílico, que es una materia prima para la construcción de 5-(difluorometil)pirazin-2-carboxamida, que es un motivo estructural común del compuesto que tiene acción inhibitoria de la producción de $A\beta$ o acción inhibitoria de BACE1 que se describe en la bibliografía tal como en la referencia 1 de la bibliografía de patentes.

Solución al problema

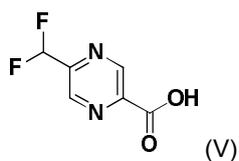
30 La presente invención consiste en un método para producir un grupo difluorometilo mediante la descarboxilación del ácido 5-[carboxi(difluoro)metil]pirazin-2-carboxílico, que se puede obtener haciendo reaccionar difluorobromoacetato con 5-bromopirazin-2-carboxilato, tal como se ilustra en el siguiente esquema. De acuerdo con este método, no se produce fluoruro de hidrógeno tóxico en los pasos de producción y además no se requieren instalaciones especiales. Además, los reactivos utilizados en esta reacción no son costosos y no presentan problemas asociados con la seguridad de su manipulación.

[Fórmula 3]

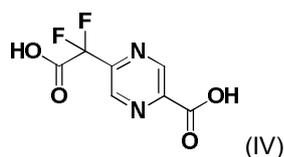


Por consiguiente, la presente invención describe:

[1] Un método para producir el ácido 5-(difluorometil)pirazin-2-carboxílico representado por la fórmula (V):

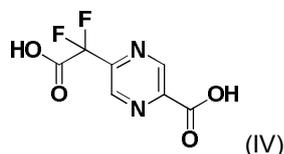


o un hidrato de este, o una sal del ácido 5-(difluorometil)pirazin-2-carboxílico o un hidrato de esta, que comprende un paso de descarboxilación de un compuesto representado por la fórmula (IV):



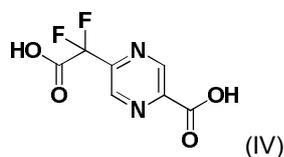
5 o una de sal de este;

[2] Un compuesto representado por la fórmula (IV):

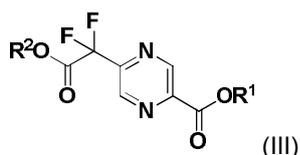


y una sal de este;

10 [3] Un método para producir el ácido 5-[carboxi(difluoro)metil]pirazin-2-carboxílico representado por la siguiente fórmula (IV):



o una sal de este, que comprende un paso de hidrólisis de un compuesto representado por la fórmula (III):

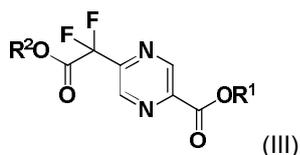


donde R¹ y R² representan cada uno independientemente un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado,

15 o una de sal de este;

[4] El método de producción de acuerdo con el apartado [3] mencionado anteriormente, donde la hidrólisis se lleva a cabo utilizando un hidróxido de un metal alcalino;

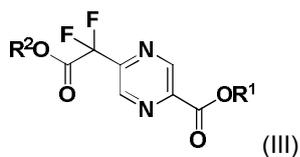
[5] Un compuesto representado por la fórmula (III):



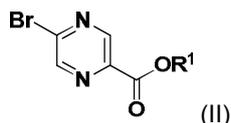
20 donde R¹ y R² representan cada uno independientemente un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado,

o una de sal de este;

[6] Un método para producir un compuesto representado por la fórmula (III):

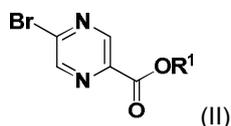


donde R¹ y R² tienen el mismo significado que se ha definido en el apartado [3] mencionado anteriormente,
o una sal de este, que comprende un paso de acoplamiento de un compuesto representado por la fórmula (II):



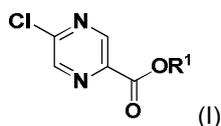
- 5 donde R¹ representa un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado,
o una sal de este con BrZnCF₂COOR² en presencia de una sal de cobre;

[7] Un método para producir un compuesto representado por la siguiente fórmula (II):



donde R¹ tiene el mismo significado que se ha definido en el apartado [6] mencionado anteriormente,

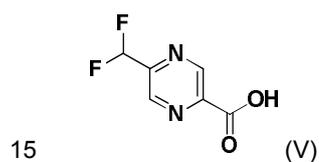
- 10 o una sal de este, que comprende un paso de sometimiento de un compuesto representado por la fórmula (I):



donde R¹ tiene el mismo significado que se ha definido en el apartado [6] mencionado anteriormente,

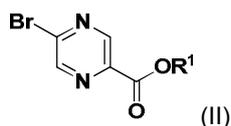
o una sal de este a una reacción de intercambio de cloro-bromo; y

[8] Un método para producir el ácido 5-(difluorometil)pirazin-2-carboxílico representado por la fórmula (V):

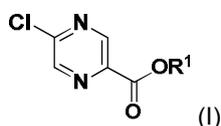


o un hidrato de este, o una sal del ácido 5-(difluorometil)pirazin-2-carboxílico o un hidrato de esta, que comprende los pasos de

- i) síntesis de un compuesto representado por la fórmula (II):

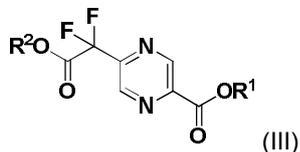


- 20 donde R¹ tiene el mismo significado que se ha definido en el apartado [4] mencionado anteriormente,
o una sal de este sometiendo un compuesto representado por la fórmula (I):



donde R¹ tiene el mismo significado que se ha definido en el apartado [4] mencionado anteriormente,
o una sal de este a una reacción de intercambio de cloro-bromo;

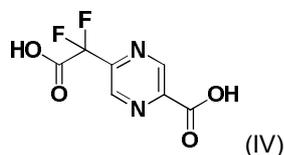
ii) síntesis de un compuesto representado por la fórmula (III):



5 donde R¹ y R² tienen el mismo significado que se ha definido en el apartado [3] mencionado anteriormente,

o una sal de este acoplado el compuesto representado por la fórmula (II) o una sal de esta con un compuesto representado por la fórmula BrZnCF₂COOR² o una sal de este en presencia de una sal de cobre;

iii) síntesis posterior de un compuesto representado por la fórmula (IV):



10 o una sal de este hidrolizando el compuesto representado por la fórmula (III) o una sal de este; y

iv) descarboxilación del compuesto representado por la fórmula (IV) o una sal de este.

Más adelante en la presente, se describirá la presente invención detalladamente con una explicación del significado de los símbolos, términos y similares descritos en la memoria descriptiva de la presente solicitud.

15 En la memoria descriptiva de la presente solicitud, la fórmula estructural del compuesto no se limita a la fórmula que se muestra por comodidad, sino que el compuesto también puede formar una sal. Además, aunque pueda existir polimorfismo cristalino, de forma análoga, el compuesto no se limita a ninguna forma cristalina sino que puede estar presente en forma de cualquier forma cristalina independiente o una mezcla de múltiples formas cristalinas, y además el compuesto puede estar presente tanto en forma de un anhidrido como de un hidrato. Todas las formas mencionadas anteriormente del compuesto quedan contempladas por el alcance de las reivindicaciones en la memoria descriptiva de la presente solicitud.

20 En la memoria descriptiva de la presente solicitud, a menos que se indique específicamente lo contrario, los ejemplos específicos de la sal incluyen una sal halogenada tal como fluorhidrato, clorhidrato, bromhidrato y yodhidrato; una del de un ácido orgánico tal como sulfato, nitrato, perclorato, fosfato, carbonato y bicarbonato; un carboxilato orgánico tal como acetato, oxalato, maleato, tartrato, fumarato y citrato; un sulfonato orgánico tal como metanosulfonato, trifluorometanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, toluenosulfonato y camforsulfonato; una sal aminoácida tal como aspartato y glutamato; una sal de amonio cuaternario tal como una sal de amonio, una sal de etilamonio y una sal de bencilamonio; una sal de un metal alcalino tal como una sal sódica y una sal potásica; y una sal de un metal alcalinotérreo tal como una sal de magnesio y una sal de calcio.

30 La presente invención también abarca los compuestos que se describen en la memoria descriptiva que están marcados con isótopos. Un compuesto marcado isotópicamente es lo mismo que un compuesto representado por la fórmula (I) salvo que uno o más de sus átomos se han reemplazado con uno o más átomos que tienen una masa atómica o un número másico que es diferente a una masa atómica o un número másico de origen natural habitual. Un isótopo que se puede incorporar en el compuesto de la presente invención es un isótopo de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno y flúor, que son los elementos constituyentes del compuesto, y un isótopo de este tipo incluye ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵C, ¹³N, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁶O, ¹⁷O, ¹⁸F y similares.

35 En la presente memoria descriptiva, la expresión "átomo halógeno" se refiere a un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo y similar, preferentemente un átomo de flúor y un átomo de cloro.

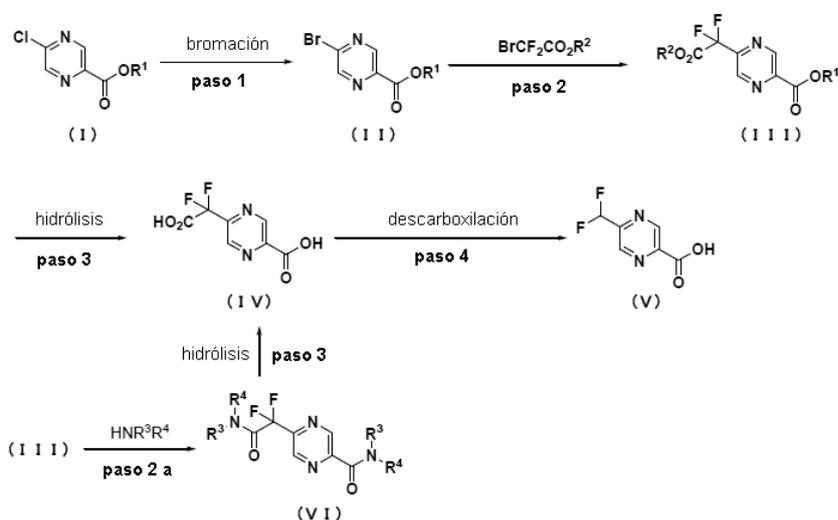
40 La expresión "grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado" se refiere a un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, y los ejemplos de un grupo preferible incluyen un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado tal como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo *n*-propilo, un grupo isopropilo, un grupo *n*-butilo, un grupo isobutilo, un grupo *t*-butilo, un grupo *n*-pentilo, un grupo isopentilo, un grupo neopentilo, un grupo *n*-hexilo, un grupo 1-metilpropilo, un grupo 1,2-dimetilpropilo, un grupo 1-etilpropilo, un grupo 1-metil-2-etilpropilo, un grupo 1-etil-2-metilpropilo, un grupo 1,1,2-trimetilpropilo, un grupo 1-metilbutilo, un grupo 2-metilbutilo, un grupo 1,1-dimetilbutilo, un grupo 2,2-dimetilbutilo, un

grupo 2-etilbutilo, un grupo 1,3-dimetilbutilo, un grupo 2-metilpentilo y un grupo 3-metilpentilo. Más preferentemente, los ejemplos incluyen un grupo metilo, un grupo etilo y un grupo *n*-propilo.

La expresión "grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado" se utiliza para hacer referencia a un grupo oxi unido al "grupo alquilo C₁₋₆" mencionado anteriormente, y los ejemplos de un grupo preferible incluyen un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado tal como un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo *n*-propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo *n*-butoxi, un grupo isobutoxi, un grupo *t*-butoxi, un grupo *n*-pentiloxi, un grupo isopentiloxi, un grupo neopentiloxi, un grupo *n*-hexiloxi, un grupo 1-metilpropoxi, un grupo 1,2-dimetilpropiloxi, un grupo 1-etilpropiloxi, un grupo 1-metil-2-etilpropiloxi, un grupo 1-etil-2-metilpropiloxi, un grupo 1,1,2-trimetilpropiloxi, un grupo 1-metilbutiloxi, un grupo 2-metilbutiloxi, un grupo 1,1-dimetilbutiloxi, un grupo 2,2-dimetilbutiloxi, un grupo 2-etilbutiloxi, un grupo 1,3-dimetilbutiloxi, un grupo 2-metilpentiloxi y un grupo 3-metilpentiloxi. Más preferentemente, los ejemplos incluyen un grupo metoxi, un grupo etoxi y un grupo *n*-propoxi.

El método de producción de la presente invención se ilustra en el siguiente esquema de reacción.

[Fórmula 19]



En el esquema de reacción anterior, R¹ y R² representan cada uno independientemente un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, y R³ y R⁴ representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, o un grupo bencilo que puede tener un sustituyente tal como un átomo halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado y un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado.

El método de producción de la presente invención es un método para producir el ácido 5-(difluorometil)pirazin-2-carboxílico (V) mediante varios pasos que incluyen los Pasos 1-4 utilizando el compuesto (I) como materia prima.

Como compuesto (I) se puede utilizar directamente un producto comercializado. Como alternativa, el compuesto (I) también se puede producir mediante un método de dominio público para los expertos en la técnica a partir de un compuesto comercializado. A continuación en la presente, se describen los Pasos 1-4 detalladamente.

Paso 1:

Este paso es un paso para obtener el compuesto (II) mediante la reacción de intercambio de cloro-bromo del compuesto (I).

La reacción en este paso se puede llevar a cabo en condiciones similares a aquellas utilizadas normalmente para la reacción de intercambio de halógeno-halógeno de compuestos halogenados heterocíclicos aromáticos como se describe en referencias de la bibliografía (por ejemplo, T. Yajima y K. Munakata, *Chem. Lett.*, 1977, 891).

En cambio, la reacción se lleva a cabo de forma eficiente alterando el equilibrio mediante la eliminación por destilación continua del cloruro de trimetilsililo (TMSCl) producido por la reacción de intercambio de halógeno-halógeno en un método en el que se emplea bromuro de trimetilsililo (TMSBr) descrito en Schlosser, M. y Cottet, F., *Eur. J. Org. Chem.*, 2002, 4181), y de este modo se puede obtener el compuesto (II) con un buen rendimiento.

Específicamente, se disuelve el compuesto (I) en un disolvente orgánico tal como acetonitrilo, al cual se añaden dos equivalentes de TMSBr. Se deja que las reacciones tengan lugar a 80°C y el TMSCl producido como subproducto se elimina por destilación a presión reducida para alterar el equilibrio. Aunque no se imponga ninguna limitación particular al tiempo de reacción, este suele estar comprendido entre cinco minutos y 24 horas, preferentemente entre

cinco minutos y 12 horas. La temperatura de reacción suele estar comprendida entre temperatura ambiente y 100°C, más preferentemente entre temperatura ambiente y 80°C.

Paso 2:

5 Este paso es un paso para obtener el compuesto (III) por acoplamiento de $\text{BrZnCF}_2\text{COOR}^2$, que es un compuesto de zinc orgánico producido por reacción de $\text{BrCF}_2\text{COOR}^2$ con zinc, con el compuesto (II).

El compuesto (II) utilizado en la reacción puede ser uno aislado en el Paso 1, o se puede utilizar directamente una solución de reacción o una solución en la que el disolvente se reemplaza después del tratamiento posterior sin aislar el compuesto (II).

10 La reacción para obtener el compuesto de zinc orgánico en este paso se puede llevar a cabo en condiciones similares a aquellas que se utilizan normalmente para producir un compuesto de zinc orgánico (el reactivo de Reformatsky) haciendo reaccionar α -bromoacetato con zinc tal como se describe en referencias de la bibliografía (por ejemplo, S. Reformatsky, *Ber.*, 20, 1210 (1887), S. M. Hannick, Y. Kishi., , *J. Org. Chem.*, 48, 3833 (1983), K. Tanaka, S. Kishigami, F. Toda, *J. Org. Chem.*, 56, 4333 (1991)). La reacción de $\text{BrCF}_2\text{COOR}^2$ con zinc se puede llevar a cabo en condiciones similares a aquellas que se describen en una referencia de la bibliografía (P. W. Konas, J. J. Pankuch, J. K. Coward, *Synthesis*, 2002, 2616). Además, $\text{BrZnCF}_2\text{COOR}^2$ se puede estabilizar en triglima como se describe en una referencia de la bibliografía (D. J. BURTON y J. C. EASDON, *J. Fluorine Chem.*, 1988, 38, 125). Para activar el zinc al llevar a cabo la reacción anterior, se utilizan TMSCl, TMSBr, ácido trifluoroacético y similares. Aunque el disolvente utilizado en esta reacción no esté particularmente limitado, siempre que no interfiera en la reacción, los ejemplos preferibles de este incluyen diglima, triglima, tolueno, xileno, 1-metil-2-pirrolidona, tetrahidrofurano y 1,4-dioxano. Aunque no se imponga ninguna limitación particular a la reacción a 24 horas, preferentemente entre 0.5 y 6 horas.

25 La reacción de acoplamiento de $\text{BrZnCF}_2\text{COOR}^2$ con el compuesto (II) se puede llevar a cabo en condiciones similares a aquellas descritas en la referencia de la bibliografía que describe el uso de un reactivo de cobre (Y. Pan, C. P. Holmes, D. Tumelty, *J. Org. Chem.*, 2005, 4897). El reactivo de cobre utilizado en esta reacción no está limitado particularmente, siempre que sea un reactivo de cobre monovalente, y los ejemplos preferibles de este incluyen bromuro de cobre (I) (CuBr). El compuesto de zinc orgánico se utiliza en una cantidad comprendida entre uno y tres equivalentes respecto a la materia prima. El reactivo de cobre se utiliza en una cantidad comprendida entre uno y tres equivalentes respecto a la materia prima. El disolvente utilizado en esta reacción no está limitado particularmente, siempre que no interfiera en la reacción y sea capaz de disolver el reactivo de cobre, y los ejemplos preferibles de este incluyen *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, 1-metil-2-pirrolidona, sulfóxido de dimetilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetonitrilo y propionitrilo. Aunque no se imponga ninguna limitación particular a la temperatura de reacción, esta suele estar comprendida entre el enfriamiento con hielo y la temperatura de reflujo del disolvente, preferentemente, por ejemplo, 10-40°C. Aunque no se imponga ninguna limitación particular al tiempo de reacción, este suele estar comprendido entre 0.5 y 24 horas, preferentemente entre 0.5 y 4 horas.

35 El compuesto (III) puede experimentar un intercambio de ésteres durante la reacción, y el compuesto puede estar presente como una mezcla de compuestos en los que R^1 y R^2 se intercambian.

40 Específicamente, por ejemplo, se añade TMSBr a una suspensión de zinc en polvo en triglima y a continuación se agita a 70°C durante una hora o más tiempo para activar el zinc en polvo.. A continuación, se añade $\text{BrCF}_2\text{COOR}^2$ gota a gota a la suspensión de zinc en polvo a 10-30°C, a la cual se añade una solución del compuesto (II) obtenido en el Paso 1 en *N,N*-dimetilacetamida a 0°C. La solución resultante se calentó hasta 20°C y se añadió CuBr en pequeñas porciones. Una vez finalizada la reacción, la solución de reacción se diluyó con tolueno, y se lavó con ácido clorhídrico y cloruro sódico acuoso. La solución en tolueno obtenida de este modo se utiliza directamente en el Paso 3.

45 Además, la reacción en este Paso 2 se puede llevar a cabo en condiciones similares a aquellas utilizadas para la reacción directa de halopiridina o halobenceno con $\text{BrCF}_2\text{COOR}^2$ en presencia de cobre como se describe en referencias de la bibliografía (tales como M. S. Ashwood *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 43 (2002) 9271, Y. Kobayashi *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 27 (1986) 6103, I. Kumadaki *et al.*, *J. Fluorine Chem.*, 125 (2004) 509) sin utilizar $\text{BrZnCF}_2\text{COOR}^2$. Sin embargo, como se demostrará en el Ejemplo de referencia que se describirá más adelante, se observó una degradación drástica en el acoplamiento catalizado por cobre del compuesto (II) con $\text{BrCF}_2\text{COOR}^2$, lo cual dio como resultado un rendimiento del compuesto (III) bajo de hasta un 17%, lo cual indica que esta reacción no es práctica.

Paso 2a:

Este paso es un paso para obtener el compuesto (VI) por reacción del compuesto (III) con un compuesto amínico de HNR^3R^4 .

El compuesto (III) utilizado en la reacción puede ser una mezcla de compuestos con ésteres intercambiados. Como alternativa, también puede ser un compuesto aislado o también se puede utilizar directamente una solución después del tratamiento posterior sin aislar el compuesto (III).

5 Como condición de reacción, se puede utilizar, por ejemplo, amoníaco, metilamina, etilamina, 1-propilamina o bencilamina, y se puede utilizar un disolvente orgánico tal como metanol, etanol e isopropanol en caso necesario. Aunque no se imponga ninguna limitación particular a la temperatura de reacción, esta suele estar comprendida entre 0 °C y la temperatura de reflujo del disolvente, preferentemente entre temperatura ambiente y 50 °C. Aunque no se imponga ninguna limitación particular al tiempo de reacción, este suele estar comprendido entre 5 minutos y 48 horas.

10 Paso 3:

Este paso es un paso para obtener el compuesto (IV) por hidrólisis del compuesto (III) o el compuesto (VI).

15 El compuesto (III) utilizado en la reacción puede ser una mezcla de compuestos con ésteres intercambiados. Como alternativa, también puede ser un compuesto aislado o también se puede utilizar directamente una solución después del tratamiento posterior sin aislar el compuesto (III). El compuesto (VI) utilizado en la reacción puede ser un compuesto aislado o también se puede utilizar directamente una solución después del tratamiento posterior sin aislar el compuesto (VI).

20 Como condiciones de reacción, por ejemplo, se puede utilizar una solución acuosa de hidróxido de sodio, una solución acuosa de hidróxido de litio y una solución acuosa de hidróxido de potasio, y se utiliza un disolvente orgánico tal como metanol y etanol según se necesite. Aunque no se imponga ninguna limitación particular a la temperatura de reacción, esta suele estar comprendida entre 0 °C y la temperatura de reflujo del disolvente, preferentemente entre temperatura ambiente y 50 °C. Aunque no se imponga ninguna limitación particular al tiempo de reacción, este suele estar comprendido entre cinco minutos y 48 horas.

El compuesto (IV) puede estar en forma libre o en forma de una sal o un hidrato.

25 Por ejemplo, cuando está en forma de una sal, la sal no está limitada particularmente, siempre que sea una sal de un metal alcalino o una sal de una amina orgánica, los ejemplos preferibles de esta incluyen una sal de litio, una sal de potasio, una sal de sodio, un sal de bencilamina, una sal de piridina y una sal de isopropilamina.

Paso 4:

Este paso es un paso para convertir el compuesto (IV) en el compuesto (V) mediante la reacción de descarboxilación. El compuesto (IV) utilizado en este paso puede estar en forma libre o en forma de una sal.

30 La reacción en este paso también se puede llevar a cabo en condiciones similares a aquellas que se utilizan normalmente para la descarboxilación de un ácido carboxílico. En particular, la reacción también se puede llevar a cabo en condiciones similares a aquellas que se utilizan para la descarboxilación del ácido 2-*alil*-2,2-difluoroacético descrita en una referencia de la bibliografía (H. Amii *et al.*, *Org. Lett.*, 13 (2011) 5560).

35 En este paso, la reacción se lleva a cabo preferentemente en condiciones ácidas utilizando directamente el compuesto (IV), que es un compuesto ácido, en forma libre, o añadiendo por separado un ácido. Los ejemplos de ácidos que se pueden utilizar incluyen el ácido fosfórico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido trifluoroacético.

El compuesto (V) puede estar en forma libre o en forma de una sal y, cuando está en forma libre, puede ser un anhídrido o un hidrato.

40 Algunos ejemplos representativos del método de producción del compuesto (V) son como los que se han descrito anteriormente. Los compuestos que constituyen la materia prima y diversos reactivos del método de producción del compuesto (V) pueden formar una sal o un hidrato, y estos varían dependiendo de los materiales de partida, los disolventes utilizados y similares, y no están particularmente limitados, siempre que no interfieran en la reacción. Los disolventes utilizados también varían dependiendo de los materiales de partida, reactivos y similares, y evidentemente no están limitados particularmente, siempre que no interfieran con la reacción y puedan disolver una cantidad determinada de materiales de partida. Cuando el compuesto (V) se obtiene en forma libre, el compuesto (V) se puede convertir en el estado de una sal que puede ser formada por el compuesto (V) tal como se ha descrito anteriormente de acuerdo con un método rutinario. De forma análoga, cuando el compuesto (V) se obtiene como una sal del compuesto (V), se puede convertir en la forma libre del compuesto (V) de acuerdo con un método rutinario.

50 Más adelante en la presente se describirá la presente invención detalladamente haciendo referencia a los Ejemplos y al Ejemplo de referencia; sin embargo, la presente invención no se limita a estos. Además, las abreviaturas utilizadas en los Ejemplos son abreviaturas convencionales con las que estarán familiarizados los expertos en la técnica, muchas de las cuales se muestran a continuación.

DMA; *N,N*-dimetilacetamida

DMF; *N,N*-dimetilformamida

TFA; ácido trifluoroacético

NMP; 1-metil-2-pirrolidona

TMSCl; cloruro de trimetilsililo

5 TMSBr; bromuro de trimetilsililo

CuBr; bromuro de cobre (I)

El desplazamiento químico en el espectro de resonancia magnética nuclear de protón se registra en la unidad δ respecto al tetrametilsilano (ppm) y la constante de acoplamiento se registra en hercios (Hz). Los patrones son: s; singlete, d; doblete, t; triplete, c; cuadruplete y s; ancho.

10 HPLC: Shimadzu Corporation, Prominence (R)

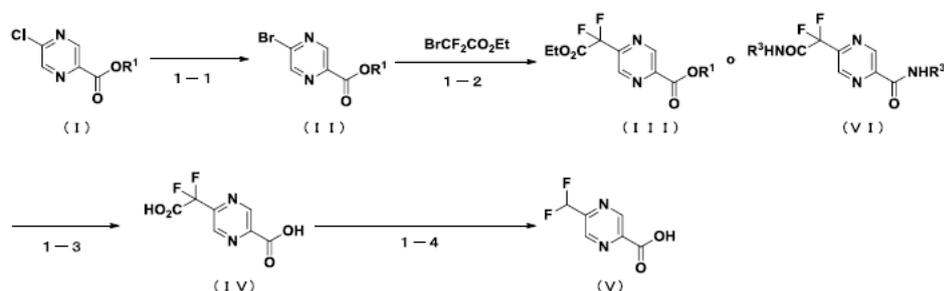
RMN: aparato de resonancia magnética nuclear de tipo JNM-AL400 (400 MHz), JEOL Ltd.

A continuación en la presente, la expresión "temperatura ambiente" en los Ejemplos y el Ejemplo de referencia se refiere normalmente a entre aproximadamente 10°C y aproximadamente 35°C. A menos que se indique específicamente lo contrario, el % indica el porcentaje en peso.

15 Ejemplo 1

Preparación del ácido 5-(difluorometil)pirazin-2-carboxílico (V)

[Fórmula 20]



20 En el esquema de reacción anterior, R¹ es un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo isopropilo, y R³ es un grupo metilo.

(1-1) Preparación de 5-bromopirazin-2-carboxilato de metilo (II)

(1-1)-A:

25 A una solución de 5-cloropirazin-2-carboxilato de metilo (I, 138.0 g, 0.800 mol) en acetonitrilo (690 mL) se añadió TMSBr (207.6 mL, 1.600 mol) en atmósfera de nitrógeno y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 20 min. Después de eliminar aproximadamente 138 mL del componente volátil por destilación a presión reducida (de presión atmosférica a 940 hPa), se añadió acetonitrilo (138 mL) a la mezcla y se volvieron a eliminar por destilación 138 mL del componente volátil a presión reducida (de presión atmosférica a 875 hPa) a 80 °C. Una vez que la reacción se enfrió hasta aproximadamente temperatura ambiente, se añadieron una solución acuosa de bicarbonato de sodio (6.3%, 1104 g) y acetato de etilo (340 mL) a la reacción. Tras separar las fases de la mezcla, la capa acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (690 mL). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con solución acuosa de cloruro sódico (5%, 363 g). La capa orgánica se concentró a 60 °C a presión reducida, se añadió DMA al residuo y la mezcla de concentró de nuevo a 60 °C a presión reducida para obtener 1827.0 g de una solución en DMA del compuesto del título (II) (compuesto del título (II), 145.3 g, 84% de rendimiento). El contenido del compuesto del título (II) se determinó por HPLC y se comprobó que la proporción de I y II era de 3.9:96.1 mediante un análisis por HPLC.

Los datos de ¹H RMN del compuesto del título son los siguientes:

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 3.91 (s, 3H), 9.01 (s, 3H), 9.01 (m, 2H).

La HPLC se realizó en las siguientes condiciones.

Parámetros de HPLC:

Columna de HPLC:	Sunniest RP-AQUA, 4.6 x 150 mm		
Temperatura:	45 °C		
Tasa de flujo:	1 mL/min.		
Fase móvil (disolvente A)	Acetonitrilo/ agua/ TFA= 10 mL/ 990 mL/ 1 mL		
Fase móvil (disolvente B)	Acetonitrilo/ agua/ TFA= 900 mL/ 100 mL/ 1 mL		
Gradiente:	Tiempo, min	% del disolvente A	% del disolvente B
	Inicial	100	0
	30	70	30
	35	0	100
	45	0	100
	45.01	100	0
	55	100	0
Detección:	270 nm UV		
Tiempo de análisis:	55 min		
I Tiempo de retención:	17.8 min		
II Tiempo de retención:	20.0 min		

(1-1)-B:

A una solución de 5-cloropirazin-2-carboxilato de metilo (I, 30.0 g, 0.174 mol) en acetonitrilo (120 mL) se añadió TMSBr (45.1 mL, 0.348 mol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó y se calentó a 80 °C durante 5 h mientras se eliminaba el componente volátil (105 mL) por destilación a presión reducida (de presión atmosférica a 800 hPa). Después de enfriar la mezcla hasta 0 °C, se añadió agua (150 mL) mientras se mantenía la temperatura interna a 0-8 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. Los sólidos precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con agua (120 mL) y se secaron a presión reducida a 50 °C para proporcionar 35.0 g del compuesto del título (II) (93% de rendimiento) como sólidos pardos. La proporción de I y II era de 1.1:98.9 según su análisis por HPLC.

10 (1-2) Preparación de 5-(2-etoxi-1,1-difluoro-2-oxoetil)pirazin-2-carboxilato de metilo (III)

A una mezcla de zinc en polvo (46.0 g, 0.703 mol) y triglima (352 mL) se añadió TMSBr (9.12 mL, 0.070 mol) en atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a 70 °C durante 1.5 h. Después de enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente, se añadió bromodifluoroacetato de etilo (108.6 mL, 0.847 mol) mientras se mantenía la temperatura interna a 18-31 °C, y la mezcla se agitó a 20 °C durante 30 min y después se enfrió hasta 10 °C. A continuación, se añadió una solución en DMA de 5-bromopirazin-2-carboxilato de metilo (II, 914 g brutos, 72.7 g netos, 0.335 mol) a la mezcla y se lavó el matraz con DMA (166 mL), y la mezcla se calentó hasta 20 °C. Se añadió bromuro de cobre (CuBr, 100.9 g, 0.703 mol) en cinco porciones en 1 h y a continuación se agitó la mezcla durante 30 min. La mezcla de reacción se transfirió a una mezcla enfriada previamente (10 °C) de una solución acuosa de cloruro sódico (10%, 705 g), ácido clorhídrico (5 M, 705 mL) y tolueno (1409 mL), y la mezcla resultante se agitó vigorosamente. Tras separar las fases, la capa orgánica se lavó dos veces con solución acuosa de cloruro sódico (5.7%, 705 g y 2.9%, 705 g) para obtener 1378 g de una solución en tolueno del compuesto del título (III). El compuesto (III) se obtuvo como una mezcla de cuatro derivados de ésteres metílicos y etílicos, y se utilizó directamente como un 100% de rendimiento en el siguiente paso.

Los datos de ¹H RMN para cada compuesto correspondiente a un éster son los siguientes:

25 5-(1,1-Difluoro-2-metoxi-2-oxoetil)pirazin-2-carboxilato de metilo

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 3.88 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 9.29 (m, 2H).

5-(2-Etoxi-1,1-difluoro-2-oxoetil)pirazin-2-carboxilato de metilo

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.34 (c, *J* = 7.2 Hz, 2H), 9.29 (m, 2H).

(5-Etoxicarbonilpirazin-2-il)difluoroacetato de metilo

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.35 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.41 (c, $J = 7.2$ Hz, 2H), 9.29 (m, 2H).

5-(2-Etoxi-1,1-difluoro-2-oxoetil)pirazin-2-carboxilato de etilo

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.22 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.35 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 4.34 (c, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.41 (c, $J = 7.2$ Hz, 2H), 9.29 (m, 2H).

(1-3)-A Preparación de la sal bencilamínica del ácido 5-[carboxi(difluoro)metil]pirazin-2-carboxílico (IV)

A una solución en tolueno de 5-(2-etoxi-1,1-difluoro-2-oxoetil)pirazin-2-carboxilato de metilo (III), 1378 g brutos, 0.335 mol como un 100% de rendimiento en el paso anterior, Ejemplo (1-2)) se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio (5 M, 268 mL, 1.34 mol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. Tras la adición de ácido clorhídrico concentrado (32 mL) a la mezcla y separar las fases, la capa orgánica se volvió a extraer con agua (44 mL). Las capas acuosas se combinaron, y a continuación se añadieron acetato de isopropilo (732 mL) y ácido clorhídrico conc. (32 mL). Tras separar las fases, la capa acuosa se volvió a extraer con acetato de isopropilo (366 mL). Después de combinar las capas orgánicas, se añadió 2-propanol (1098 mL) seguido de la adición de bencilamina (109.7 mL, 1.00 mol) mientras se mantenía la temperatura interna a 16-20 °C, y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Los sólidos precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con 2-propanol (174 mL) y se secaron a 60 °C a presión reducida para proporcionar 115.6 g del compuesto del título (sal dibencilamínica de IV, 80% de rendimiento en función del éster metílico (II)) como sólidos de color pardo pálido.

Los datos de ^1H RMN del compuesto del título son los siguientes.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 4.02 (s, 4H), 7.38 (m, 10H), 8.72 (s, 1H), 8.98 (s, 1H).

(1-3)-B Preparación de la sal potásica del ácido 5-[carboxi(difluoro)metil]pirazin-2-carboxílico (IV)

A una mezcla de zinc en polvo (4.58 g, 0.070 mol) y triglima (35 mL) se añadió TMSBr (0.91 mL, 0.007 mol) en atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a 70 °C durante 1.5 h. Después de enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente, se añadió bromodifluoroacetato de etilo (10.8 mL, 0.084 mol) mientras se mantenía la temperatura interna a 22-27 °C, y la mezcla se agitó a 20 °C durante 30 min y después se enfrió hasta 0 °C. Después de añadir la solución de 5-bromopirazin-2-carboxilato de metilo (II, 7.23 g, 0.033 mol) en DMA (106 mL) a la mezcla, la mezcla resultante se calentó hasta 20 °C. Se añadió bromuro de cobre (CuBr, 10.0 g, 0.070 mol) en cinco porciones en 1 h y a continuación se agitó la mezcla durante 30 min. La mezcla de reacción se transfirió a una mezcla enfriada previamente (baño de hielo) de una solución acuosa de cloruro sódico (6.3%, 111 g), ácido clorhídrico concentrado (29.4 mL) y tolueno (140 mL), y la mezcla resultante se agitó vigorosamente. La capa orgánica se separó y se lavó dos veces con soluciones acuosas de cloruro de sodio (5.7%, 70 g y 2.9%, 70 g) para obtener 136 g de una solución en tolueno de 5-(2-etoxi-1,1-difluoro-2-oxoetil)pirazin-2-carboxilato de metilo (III).

A la solución obtenida en tolueno de 5-(2-etoxi-1,1-difluoro-2-oxoetil)pirazin-2-carboxilato de metilo (III, 34.0 g brutos, 8.33 mmol como un 100% de rendimiento) se añadieron agua (3 mL) y una solución acuosa de hidróxido de potasio (48%, 4.87 g, 41.7 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. Tras separar las fases, la capa orgánica se volvió a extraer con agua (1 mL). Después de combinar las dos capas acuosas obtenidas, se añadió metanol (20 mL) a la capa acuosa y la suspensión resultante se agitó durante 1 h mientras se enfriaba con hielo. Los sólidos precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con metanol (5 mL) y se secaron a 50 °C a presión reducida para proporcionar 1.83 g del compuesto del título (sal potásica de IV) como sólidos de color ocre. El contenido de agua del compuesto del título obtenido fue de un 5.93% y el contenido como forma libre se determinó como un 72.5% en función de una curva de calibración preparada por HPLC (el rendimiento químico fue del 73% a partir del éster metílico (II)).

Los datos de ^1H RMN son los siguientes.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.63 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.90 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H).

El contenido de agua se midió mediante una titulación de Karl Fischer. Se aplicaron los mismos parámetros para HPLC (el tiempo de retención de IV fue de 7.0 min) que se han descrito en el Ejemplo (1-1).

(1-3)-C Preparación de la sal potásica del ácido 5-[carboxi(difluoro)metil]pirazin-2-carboxílico (IV)

A una mezcla de zinc en polvo (2.29 g, 0.035 mol) y triglima (17.5 mL) se añadió TMSBr (0.45 mL, 0.004 mol) en atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a 70 °C durante 1.5 h. Después de enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se añadió bromodifluoroacetato de etilo (5.41 mL, 0.042 mol) mientras se mantenía la temperatura interna a 22-27 °C, y la mezcla se agitó a 20 °C durante 30 min y después se enfrió hasta 0 °C. Después de añadir una solución de 5-bromopirazin-2-carboxilato de isopropilo (II, 4.48 g, 0.017 mol) en DMA (51 mL) a la mezcla de reacción, la mezcla resultante se calentó hasta 20 °C. Se añadió bromuro de cobre (CuBr, 5.02 g, 0.035 mol) en cinco porciones en 1 h y a continuación se agitó la mezcla durante 30 min. La mezcla resultante se transfirió a una mezcla enfriada previamente (baño de hielo) de una solución acuosa de cloruro sódico (6.3%, 55.5

g), ácido clorhídrico concentrado (14.7 mL) y tolueno (70 mL), y la mezcla resultante se agitó vigorosamente. Tras separar las fases, la capa orgánica se lavó dos veces con una solución acuosa de cloruro sódico (5.7%, 35 g y 2.9%, 35 g) para obtener 74.2 g de una solución en tolueno de 5-(2-etoxi-1,1-difluoro-2-oxoetil)pirazin-2-carboxilato de isopropilo (**III**).

5 A la solución obtenida en tolueno de 5-(2-etoxi-1,1-difluoro-2-oxoetil)pirazin-2-carboxilato de isopropilo (**III**, 37.1 g brutos, 8.33 mmol como un 100% de rendimiento) se añadieron agua (3 mL) y una solución acuosa de hidróxido de potasio (48%, 4.87 g, 41.7 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. Tras extraer con agua (1 mL), la capa orgánica se volvió a extraer con agua (1 mL). Después de combinar las dos capas acuosas obtenidas, se añadió metanol (25 mL) y la suspensión se agitó durante 1 h mientras se enfriaba con hielo. Los
10 sólidos precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con metanol (5 mL) y se secaron a 50 °C a presión reducida para proporcionar 1.99 g del compuesto del título (sal potásica de **IV**) como sólidos de color ocre. El contenido de agua del compuesto del título obtenido (sal potásica de **IV**) fue de un 5.96% y el contenido como forma libre se determinó como un 70.8% en función de una curva de calibración preparada por HPLC (el rendimiento químico fue del 78% a partir del éster isopropílico (**II**)).

15 (1-3)-D Preparación de 5-[1,1-difluoro-2-(metilamino)-2-oxoetil]-*N*-metilpirazin-2-carboxamida (**VI**)

A una solución en tolueno de 5-(2-etoxi-1,1-difluoro-2-oxoetil)pirazin-2-carboxilato de metilo (**III**, 6.80 g brutos, 1.67 mmol como un 100% de rendimiento), que se obtuvo en el Ejemplo (1-3)-B, se añadió una solución en metanol de metilamina (9.8 M, 0.52 mL, 5.0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 h. A la mezcla de
20 reacción se añadió una solución en metanol de metilamina (9.8 M, 0.52 mL, 5.0 mmol) y 2-propanol (1 mL), y la mezcla resultante se agitó durante 24 h. Tras añadir agua (2 mL) y agitar la suspensión durante 3.5 h mientras se enfriaba con hielo, se recogieron los sólidos precipitados por filtración y se lavaron con tolueno (0.5 mL) y agua (0.5 mL), respectivamente. Los sólidos obtenidos se secaron a temperatura ambiente a presión reducida para obtener el compuesto del título (**VI**, 224 mg, 55% de rendimiento) como sólidos blancos.

Los datos de ¹H RMN del compuesto del título obtenido son los siguientes.

25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 2.70 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 2.83 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 9.02-9.09 (m, 2H), 9.05 (m, 1H), 9.24 (m, 1H).

(1-4)-A Preparación del ácido 5-(difluorometil)pirazin-2-carboxílico (**V**)

A una mezcla de la sal bencilamínica del ácido 5-[carboxi(difluoro)metil]pirazin-2-carboxílico (**IV**, 110 g, 0.245 mol) y agua (460 mL) se añadieron tolueno (550 mL) y una solución acuosa de hidróxido de sodio (5 M, 127 mL), y se
30 separó la capa acuosa. Tras la adición de ácido fosfórico (85%, 121 mL, 1.78 mol) a la capa acuosa obtenida y agitar la mezcla a 110 °C durante 24 h, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio (48%, 140 mL) y la mezcla resultante se agitó a 110 °C durante 22 h, y después se enfrió hasta temperatura ambiente. Tras la adición de acetato de isopropilo (412 mL) y ácido clorhídrico concentrado (210 mL), la mezcla se hizo pasar a través de un filtro y el filtro se lavó con acetato de isopropilo (137 mL). Tras separar
35 las fases de la mezcla obtenida, la capa acuosa se volvió a extraer con acetato de isopropilo (550 mL). Las dos capas orgánicas obtenidas se combinaron y se lavaron seis veces con agua (165 mL cada una), y las seis fases acuosas de lavado se combinaron y volvieron a extraer con acetato de isopropilo (550 mL). Tras combinar las dos capas orgánicas obtenidas, concentrar a 50 °C a presión reducida y enfriar el residuo (aproximadamente 93 mL) hasta 20 °C y a continuación añadir *n*-heptano (155 mL) en 1 h, la mezcla se enfrió hasta -10 °C. Los sólidos
40 precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con *n*-heptano (53 mL) y se secaron a 50 °C a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (**V**, 29.1 g, 66% de rendimiento) como sólidos amarillos.

Los datos de ¹H RMN para el compuesto del título (**V**) son los siguientes.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.20 (t, *J* = 54 Hz, 1H), 9.07 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 14.0 (a, 1H).

(1-4)-B Preparación del ácido 5-(difluorometil)pirazin-2-carboxílico (**V**)

45 A una mezcla de sólidos húmedos (235 g que incluían 2-propanol) de la sal bencilamínica del ácido 5-[carboxi(difluoro)metil]pirazin-2-carboxílico (**IV**, 214 g, 0.495 mol) y tolueno (1070 mL) se añadieron agua (303 mL) y una solución acuosa de hidróxido de sodio (48%, 68.3 mL), y se separó la capa acuosa. Tras volver a extraer la capa orgánica con agua (107 mL), se combinaron las capas acuosas. A la capa acuosa se añadieron éter ciclopentil metílico (2141 mL) y ácido clorhídrico concentrado (165 mL), y se separó la capa orgánica.

50 La capa acuosa se volvió a extraer con éter ciclopentil metílico (963 mL) y el recipiente se lavó con éter ciclopentil metílico (107 mL), y a continuación se combinaron las tres capas orgánicas obtenidas. Después de agitar la mezcla a 90 °C durante 30 h y enfriar hasta temperatura ambiente, se añadieron agua (828 mL) y solución de hidróxido de sodio (48%, 54.6 mL) a la mezcla. Tras separar las fases, se volvió a extraer la capa orgánica con agua (107 mL) y se combinaron las dos capas acuosas obtenidas. Se separaron las fases después de añadir acetato de isopropilo
55 (2141 mL) y ácido clorhídrico concentrado (86.6 mL), y la capa acuosa se volvió a extraer con acetato de isopropilo (1070 mL). Tras combinar las dos capas orgánicas obtenidas, se lavaron las capas orgánicas con agua (321 mL).

Los materiales insolubles en la capa orgánica se eliminaron mediante filtración de refinamiento y el filtro se lavó con acetato de isopropilo (107 mL). La capa orgánica obtenida se concentró a 50 °C a presión reducida y el residuo (aproximadamente 188 mL) se diluyó con acetato de isopropilo (46 mL) y a continuación se enfrió hasta 30 °C. Después de añadir *n*-heptano (640 mL) en 1 h, la mezcla se enfrió hasta -10 °C. Los sólidos precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con *n*-heptano (117 mL) y se secaron a 50 °C a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (**V**, 68.2 g, 79% de rendimiento) como sólidos de color carne.

(1-4)-C Preparación del ácido 5-(difluorometil)pirazin-2-carboxílico (**V**)

A una mezcla de la sal potásica del ácido 5-[carboxi(difluoro)metil]pirazin-2-carboxílico (**IV**, 1.00 g, 3.32 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo (1-3)-B, acetato de isopropilo (4 mL) y agua (2 mL) se añadió ácido sulfúrico concentrado (0.60 mL, 10.8 mmol), y se separó la capa orgánica. La capa acuosa se volvió a extraer con acetato de isopropilo (4 mL) y a continuación se combinaron las dos capas orgánicas obtenidas. Tras agitar la mezcla a 75 °C durante 16.5 h, la mezcla se agitó a 80 °C durante 6 h y se enfrió hasta temperatura ambiente. Después de someter la mezcla a filtración de refinado a través de un filtro y lavar el filtro con acetato de isopropilo (1 mL), se añadieron agua (4 mL) y solución acuosa de hidróxido de sodio (48%, 973 mg, 8.33 mmol) al filtrado, y después se separó la capa acuosa. A la capa acuosa se añadió ácido clorhídrico concentrado (0.83 mL, 10.0 mmol) y la mezcla resultante se agitó mientras se enfriaba con hielo durante 17 h. Los sólidos precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con agua (0.5 mL) y se secaron a 50 °C a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (**V**, 371 mg, 64% de rendimiento) como sólidos de color pardo pálido.

(1-4)-D Preparación de la sal potásica del ácido 5-(difluorometil)pirazin-2-carboxílico (**V**)

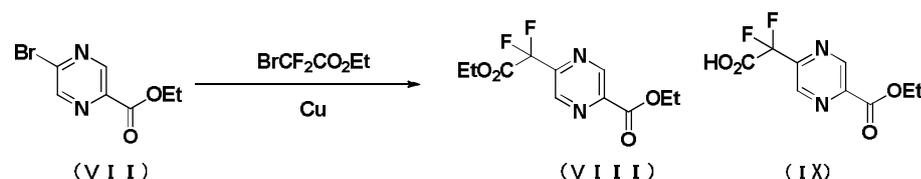
A una mezcla de la sal potásica del ácido 5-[carboxi(difluoro)metil]pirazin-2-carboxílico (**IV**, 1.00 g, 3.24 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo (1-3)-C, acetato de isopropilo (4 mL) y agua (2 mL) se añadió ácido sulfúrico concentrado (0.60 mL, 10.8 mmol), y se separó la capa orgánica. La capa acuosa se volvió a extraer con acetato de isopropilo (4 mL) y a continuación se combinaron las dos capas orgánicas. Tras agitar la mezcla de la solución de acetato de isopropilo obtenida a 75 °C durante 16.5 h, la solución se agitó a 80 °C durante 6 h y a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se hizo pasar a través de un filtro y el filtro se lavó con acetato de isopropilo (1 mL). Al filtrado se añadieron metanol (4 mL) y una solución acuosa de hidróxido de potasio (48%, 973 mg, 8.33 mmol), y a continuación se agitó la mezcla mientras se enfriaba con hielo durante 17 h. Los sólidos precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con acetato de isopropilo (1 mL) y se secaron a 50 °C a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (sal potásica de **V**, 433 mg, 63% de rendimiento) como sólidos de color pardo pálido.

Los datos de ¹H RMN para el compuesto del título son los siguientes.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.07 (t, *J* = 54 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.97 (s, 1H).

Ejemplo de referencia

[Fórmula 21]



Preparación de la mezcla de 5-(2-etoxi-1,1-difluoro-2-oxoetil)pirazin-2-carboxilato de etilo (**VIII**) y ácido [5-(etoxicarbonil)pirazin-2-il](difluoro)acético (**IX**)

A una mezcla de cobre en polvo (286 mg, 4.50 mmol) y DMF (3.5 mL) se añadió TFA (11 µL, 0.15 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A la mezcla se añadieron 5-bromopirazin-2-carboxilato de etilo (**VII**, 347 mg, 1.50 mmol) y bromodifluoroacetato de etilo (289 µL, 2.25 mmol), y la mezcla se agitó a 50 °C durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadieron una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 mL) y acetato de etilo (15 mL), y se separó la capa orgánica. Las capas orgánicas se lavaron dos veces con una solución acuosa de cloruro de sodio (5%, 20 mL cada vez). Después de secar la capa orgánica con sulfato de sodio, concentrar a 40 °C a presión reducida y purificar el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo y *n*-hexano), se obtuvo el compuesto del título (**VIII**, 30.9 mg, 8% de rendimiento y **IX**, 34.9 mg, 9% de rendimiento).

Los datos de ¹H RMN para el compuesto del título (**IX**) son los siguientes.

Ácido [5-(etoxicarbonil)pirazin-2-il](difluoro)acético (**IX**)

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.49 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 4.55 (c, *J* = 6.8 Hz, 2H), 9.40 (s, 1H), 9.76 (s, 1H).

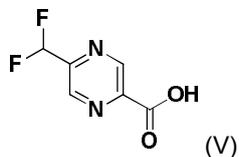
Aplicabilidad industrial

De acuerdo con el método de producción de la presente invención, se puede producir el ácido 5-(difluorometil)pirazin-2-carboxílico, que es una materia prima para la construcción de 5-(difluorometil)pirazin-2-carboxamida, que es un motivo estructural parcial común del compuesto que tiene acción inhibidora de la producción de A β o acción inhibidora de BACE1, de forma conveniente desde un punto de vista industrial.

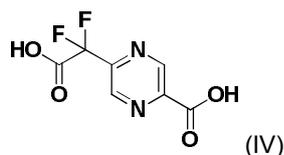
5

REIVINDICACIONES

1. Un método para producir el ácido 5-(difluorometil)pirazin-2-carboxílico representado por la fórmula (V):

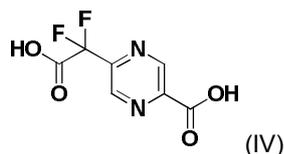


5 o un hidrato de este, o una sal del ácido 5-(difluorometil)pirazin-2-carboxílico o un hidrato de esta, que comprende un paso de descarboxilación de un compuesto representado por la fórmula (IV):



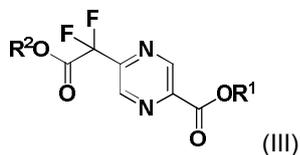
o una de sal de este.

2. Un compuesto representado por la fórmula (IV):



10 y una sal de este.

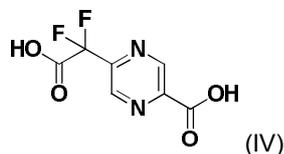
3. El método de la reivindicación 1, que comprende además un paso de hidrólisis de un compuesto representado por la fórmula (III):



donde R¹ y R² representan cada uno independientemente un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado,

15 o una de sal de este,

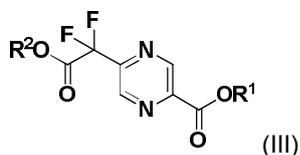
para producir el ácido 5-[carboxi(difluoro)metil]pirazin-2-carboxílico representado por la siguiente fórmula (IV):



o una sal de este.

20 4. El método de acuerdo con la reivindicación 3, donde la hidrólisis se lleva a cabo utilizando un hidróxido de un metal alcalino.

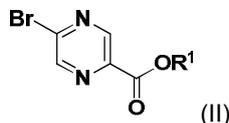
5. Un compuesto representado por la fórmula (III):



donde R¹ y R² representan cada uno independientemente un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado,

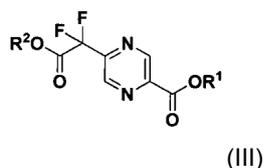
o una de sal de este.

6. El método de la reivindicación 3, que comprende además un paso de acoplamiento de un compuesto representado por la fórmula (II):



5 donde R¹ representa un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, o una sal de este con BrZnCF₂COOR² en presencia de una sal de cobre

para producir un compuesto representado por la fórmula (III):

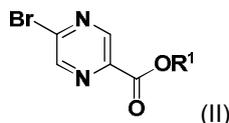


donde R¹ y R² tienen el mismo significado que se ha definido en la reivindicación 3,

10 o una sal de este.

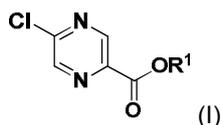
7. El método de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende los pasos de

i) síntesis de un compuesto representado por la fórmula (II):



donde R¹ tiene el mismo significado que se ha definido en la reivindicación 6,

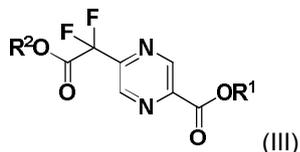
15 o una sal de este sometiendo un compuesto representado por la fórmula (I):



donde R¹ tiene el mismo significado que se ha definido en la reivindicación 6,

o una sal de este a una reacción de intercambio de cloro-bromo;

ii) síntesis de un compuesto representado por la fórmula (III):

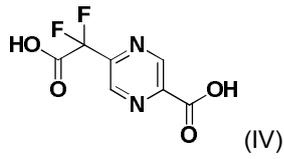


20

donde R¹ y R² tienen el mismo significado que se ha definido en la reivindicación 3,

o una sal de este acoplado el compuesto representado por la fórmula (II) o una sal de esta con un compuesto representado por la fórmula BrZnCF₂COOR² o una sal de este en presencia de una sal de cobre;

iii) síntesis de un compuesto representado por la fórmula (IV):



o una sal de este hidrolizando el compuesto representado por la fórmula (III) o una sal de este;

y

iv) descarboxilación del compuesto representado por la fórmula (IV) o una sal de este.