



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0817305-2 B1



(22) Data do Depósito: 25/09/2008

(45) Data de Concessão: 19/10/2021

(54) Título: SAL DE DICICLOEXILAMINA, E, PROCESSO PARA PRODUZIR UM SAL DE DICICLOEXILAMINA

(51) Int.Cl.: C07D 241/24.

(30) Prioridade Unionista: 27/09/2007 JP 2007-251191.

(73) Titular(es): FUJIFILM TOYAMA CHEMICAL CO., LTD..

(72) Inventor(es): TAMOTSU TAKAMATSU; KENJI YONEZAWA.

(86) Pedido PCT: PCT JP2008067251 de 25/09/2008

(87) Publicação PCT: WO 2009/041473 de 02/04/2009

(85) Data do Início da Fase Nacional: 25/03/2010

(57) Resumo: SAL DE AMINA ORGÂNICA, E, PROCESSO PARA PRODUZIR UM SAL DE AMINA ORGÂNICA É descrito um sal de amina orgânica de 6-fluoro-3-hidróxi-2-pirazinocarbonitrila, que é excelente em cristalinidade é útil como um intermediário de produção para 6-fluoro-3-hidróxi-2-pirazinocarboxamida.

“SAL DE DICICLOEXILAMINA, E, PROCESSO PARA PRODUZIR UM SAL DE DICICLOEXILAMINA”

CAMPO TÉCNICO

[0001] A presente invenção diz respeito a um sal de amina orgânica de 6-fluoro-3-hidróxi-2-pirazinocarbonitrila, que é útil como um intermediário para a preparação de produtos farmacêuticos, e um processo para produzir um tal sal de amina.

FUNDAMENTOS DA TÉCNICA

[0002] 6-fluoro-3-hidróxi-2-pirazinocarboxamida (em seguida referido como T-705) é um composto que é útil para a prevenção e tratamento de doenças infecciosas virais, particularmente doenças infecciosas por vírus influenza. É conhecido que T-705 pode ser produzido a partir de, por exemplo, 6-fluoro-3-hidróxi-2-pirazinocarbonitrila (DOCUMENTO DE PATENTE 1).

[0003] Como um processo para produzir 6-fluoro-3-hidróxi-2-pirazinocarbonitrila, por exemplo, os processos (1) e (2) seguintes são conhecidos: (1) um processo em que 3,6-difluoro-2-pirazinocarbonitrila é reagido com álcool benzílico e o produto de reação é desbenzilado; e (2) um processo em que 3,6-difluoro-2-pirazinocarbonitrila é submetido a uma reação com água (DOCUMENTO DE PATENTE 1).

[0004] Estes processos conhecidos, entretanto, têm algumas desvantagens, por exemplo, aquelas como mencionado abaixo: (A) o produto intermediário 3-benzilóxi-6-fluoro-2-pirazinocarbonitrila é um composto lábil; (B) operações laboriosas tais como extração, cromatografia em coluna e remoção do solvente por destilação são necessárias; (C) fluoreto de hidrogênio nocivo é gerado quando a mistura de reação é acidificada; e (D) o rendimento é baixo.

[0005] Além disso, não é fácil isolar 6-fluoro-3-hidróxi-2-pirazinocarbonitrila de uma mistura de reação em um alto rendimento por uma operação simples porque este composto é solúvel em água e muitos solventes orgânicos.

[0006] DOCUMENTO DE PATENTE 1: Publicação Internacional Nº WO 01/60834

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

PROBLEMAS A SEREM RESOLVIDOS PELA INVENÇÃO

[0007] Um intermediário mais excelente para a preparação de T-705 e um processo para produzir um tal intermediário foram intensamente desejados.

[0008] MEIOS PARA RESOLVER OS PROBLEMAS

[0009] Sob estas circunstâncias, estudos concentrados foram seguidos sobre a matéria de assunto e, como um resultado, verificou-se que um sal de amina orgânica de 6-fluoro-3-hidróxi-2-pirazinocarbonitrila tem excelente cristalinidade e pode servir como um intermediário útil para a preparação de T-705. Verificou-se também que um sal de amina orgânica de 6-fluoro-3-hidróxi-2-pirazinocarbonitrila pode ser produzido facilmente em um alto rendimento reagindo-se 3,6-difluoro-2-pirazinocarbonitrila com água na presença de uma base e depois adicionando-se uma amina orgânica. Estas descobertas os levaram a concluir a presente invenção.

VANTAGENS DA INVENÇÃO

[0010] Os sais de amina orgânica de 6-fluoro-3-hidróxi-2-pirazinocarbonitrila de acordo com a presente invenção têm excelente cristalinidade, podem ser isolados de uma mistura de reação em um alto rendimento por uma operação simples, e são úteis como um intermediário para a preparação de T-705. Também, o processo de produzir os sais de amina orgânica de 6-fluoro-3-hidróxi-2-pirazinocarbonitrila de acordo com a presente invenção tem as vantagens em que: (1) o processo não tem nenhum envolvimento de um intermediário lábil; (2) nenhuma operação laboriosa tal como extração, cromatografia em coluna e remoção do solvente por destilação é necessária; (3) nenhum fluoreto de hidrogênio nocivo é formado; (4) o rendimento é alto; e (5) os sais de amina orgânica obtidos são altos em pureza. Este processo da presente invenção, portanto, é útil como um processo para produzir industrialmente os sais de amina orgânica de 6-fluoro-3-hidróxi-2-pirazinocarbonitrila.

MELHOR MODO PARA REALIZAR A INVENÇÃO

[0011] A presente invenção será explicada em detalhe abaixo.

[0012] Na presente descrição da invenção, as “aminas orgânicas” designam o seguinte a menos que de outro modo observado: aminas terciárias tais como trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, tribenzilamina e N,N-dimetilcicloexilamina; aminas secundárias tais como dimetilamina, dietilamina,

dipropilamina, dibutilamina, dibenzilamina, N-benzilmetilamina e dicicloexilamina; aminas primárias tais como metilamina, etilamina, propilamina, butilamina, benzilamina e anilina; e piridina e semelhantes.

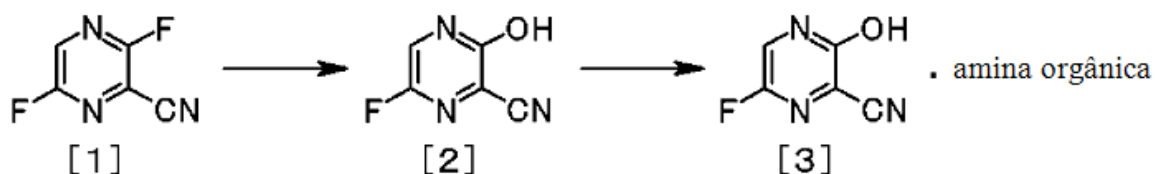
[0013] Nos sais de amina orgânica de 6-fluoro-3-hidróxi-2-pirazinocarbonitrila fornecidos como os compostos da presente invenção, os seguintes compostos são preferidos.

[0014] Os compostos tendo como uma amina orgânica uma amina secundária, particularmente dipropilamina, dibutilamina, dicicloexilamina, dibenzilamina e N-benzilmetilamina são preferidos, e aqueles tendo dicicloexilamina são especialmente preferidos.

[0015] Um processo de produção preferido de acordo com a presente invenção é mostrado abaixo.

[0016] Um processo para produzir um sal de amina orgânica de 6-fluoro-3-hidróxi-2-pirazinocarbonitrila reagindo-se 3,6-difluoro-2-pirazinocarbonitrila com água na presença de uma base e depois adicionando uma amina orgânica, em que uma amina secundária é usada como a amina orgânica, é preferido. Mais preferido é um processo usando dipropilamina, dibutilamina, dicicloexilamina, dibenzilamina ou N-benzilmetilamina como uma amina secundária. Um processo usando dicicloexilamina é ainda mais preferido.

[0017] Em seguida, um processo de produção de acordo com a presente invenção é explicado.



[0018] Um sal de amina orgânica do composto da fórmula [3] pode ser produzido reagindo-se o composto da fórmula [1] com água na presença de uma base para formar o composto da fórmula [2], e depois o reagindo ainda com uma amina orgânica.

[0019] Este processo da presente invenção será descrito em detalhe abaixo.

[0020] [Etapa 1]

[0021] O composto da fórmula [2] pode ser produzido reagindo-se o composto da fórmula [1] com água na presença de uma base.

[0022] Esta reação é usualmente realizada na presença de um solvente. Todos os tipos de solventes podem ser usados na medida em que eles não exercem nenhum efeito adverso à reação. Exemplos de tais solventes incluem nitrilas tais como acetonitrila; hidrocarbonetos aromáticos tais como benzeno, tolueno e xileno; éteres tais como dioxano, tetraidrofurano, dimetil éter de etileno glicol e dimetil éter de dietileno glicol; cetonas tais como acetona e 2-butanona; alcoóis tais como etanol, propanol, 2-propanol e butanol; amidas tais como N,N-dimetilformamida e N,N-dimetilacetamida; e sulfóxidos tais como sulfóxido de dimetila. Misturas destes solventes podem ser usadas. Os solventes preferidos para o uso na presente invenção são hidrocarbonetos aromáticos, éteres, amidas e sulfóxidos. Entre estes solventes, amidas e sulfóxidos são mais preferidos, e N,N-dimetilformamida é ainda mais preferido. A quantidade do solvente usado não é definitivamente especificada, mas ela é usada desejavelmente em uma quantidade 1 a 50 vezes (v/p), preferivelmente 1 a 15 vezes (v/p) pela quantidade do composto da fórmula [1].

[0023] As bases usadas na reação acima não estão sujeitas a nenhuma restrição específica contanto que elas sejam os reagentes comumente usados para a hidroxilação nas reações de deslocamento nucleofílico dos compostos de halogênio aromático. Exemplos de tais bases incluem bases orgânicas tais como diisopropiletilamina e trietilamina; hidróxidos de amônio quaternário tais como hidróxido de benziltrimetilamônio; carboxilatos tais como formiato de potássio, formiato de sódio, ácido fórmico-trietilamina, acetato de potássio, acetato de sódio, ácido acético-trietilamina, propionato de sódio, hexanoato de sódio, benzoato de sódio e acidtrietilamina benzóica; e bases inorgânicas tais como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, carbonato de sódio, carbonato de potássio, bicarbonato de sódio, bicarbonato de potássio, hidrogenofosfato de dipotássio e fosfato de tripotássio. Carboxilatos são preferidos para o uso como uma base. Formiato de potássio, ácido fórmico-trietilamina, acetato de potássio e ácido acético-trietilamina

são mais preferidos. Na presente invenção, uma base é usada em uma quantidade de 1 mol ou mais, desejavelmente 1 a 10 moles a um mol do composto da fórmula [1].

[0024] Carboxilatos podem ser preparados no sistema de reação.

[0025] A quantidade de água usada para a reação acima não é especificamente definida; ela é suficiente para usar água em uma quantidade de um mol ou mais, desejavelmente 1 a 50 moles a um mol do composto da fórmula [1].

[0026] No caso de usar um carboxilato, é possível produzir o composto da fórmula [2] reagindo-se o composto da fórmula [1] com o carboxilato na ausência de água e depois conduzir a reação com água.

[0027] A temperatura de reação não é especificamente definida, mas ela é necessária ser não mais alta do que 200°C, desejavelmente entre 0 e 150°C.

[0028] O tempo de reação também não é especificado na presente invenção; uma duração entre 5 minutos e 50 horas é o bastante para a reação. O tempo de reação preferido é de 5 minutos a 24 horas.

[0029] O composto da fórmula [2] pode ser isolado e purificado, mas ele é desejavelmente oferecido ao uso para a reação seguinte sem isolamento.

[0030] [Etapa 2]

[0031] Um sal de amina orgânica do composto da fórmula [3] pode ser produzido submetendo-se o composto da fórmula [2] a uma reação com uma amina orgânica.

[0032] Esta reação é usualmente realizada na presença de um solvente. Todos os tipos de solvente podem ser usados para a reação contanto que sua presença não seja prejudicial para a reação em qualquer modo. Exemplos de tais solventes são nitrilas tais como acetonitrila; hidrocarbonetos aromáticos tais como benzeno, tolueno e xileno; éteres tais como dioxano, tetraidrofurano, dimetil éter de etileno glicol e dimetil éter de dietileno glicol; cetonas tais como acetona e 2-butanona; alcoóis tais como metanol, etanol, propanol, 2-propanol e butanol; amidas tais como N,N-dimetilformamida e N,N-dimetilacetamida; sulfóxidos tais como sulfóxido de dimetila; e água. Misturas destes solventes também são utilizáveis. Um solvente preferido para o uso na presente invenção é uma mistura de pelo menos um

solvente selecionado de hidrocarbonetos aromáticos, cetonas, alcoóis, amidas e sulfóxidos com água. Uma mistura de um hidrocarboneto aromático, uma cetona ou uma amida com água é mais preferida, e uma mistura de tolueno, acetona ou N,N-dimetilformamida com água é ainda mais preferida. A quantidade do solvente usado na presente invenção não é definida, mas ela é desejavelmente 1 a 100 vezes (v/p), preferivelmente 1 a 50 vezes (v/p) pela quantidade do composto da fórmula [2].

[0033] A quantidade de uma amina orgânica usada na reação acima também não é definida, mas o uso de uma amina orgânica em uma quantidade de um mol ou mais a um mol do composto da fórmula [2] é suficiente. Desejavelmente uma amina orgânica é usada em uma quantidade de um a 2 moles a um mol do composto da fórmula [2].

[0034] A temperatura de reação não é especificamente definida, mas ela é necessária ser não mais alta do que 150°C, desejavelmente entre 0 e 100°C.

[0035] O tempo de reação também não é especificado na presente invenção; uma duração entre um minuto e 50 horas é o bastante para a reação. O tempo de reação preferido é um minuto a 24 horas.

[0036] Esta reação é desejavelmente realizada sob uma condição básica. Por exemplo, desejavelmente uma base selecionada de água amoniacal, hidróxido de potássio, hidróxido de sódio, acetato de potássio e acetato de sódio é adicionada ao sistema de reação.

[0037] Os sais de amina orgânica dos compostos da fórmula [3] obtidos do processo de produção descrito acima podem ser isolados separando-se por filtração e coletando-se os sólidos.

[0038] O composto da fórmula [1] usado como um material de partida do produto da presente invenção pode ser produzido a partir de 3,6-dicloro-2-pirazinocarbonitrila ou semelhantes, por exemplo, pelo processo descrito no DOCUMENTO DE PATENTE 1. 3,6-dicloro-2-pirazinocarbonitrila pode ser produzido combinando-se os processos conhecidos por si (DOCUMENTO DE PATENTE 1). Por exemplo, o composto acima pode ser produzido reagindo-se 3-hidróxi-6-nitro-2-pirazinocarboxamida ou 6-bromo-3-hidróxi-2-pirazinocarboxamida com um agente

halogenante tal como oxiclreto de fósforo. Nestas produções, o composto da fórmula [1] e 3,6-dicloro-2-pirazinocarbonitrila podem ser isolados e purificados, mas eles podem ser diretamente usados para a reação seguinte sem isolamento.

[0039] No processo para produzir o composto da fórmula [3] a partir do composto da fórmula [1], o rendimento do processo de produção descrito no DOCUMENTO DE PATENTE 1 foi de 46 % (DOCUMENTO DE PATENTE 1; Exemplo II-5(a)).

[0040] Ao contrário, no processo para produzir um sal de amina orgânica do composto da fórmula [3] a partir do composto da fórmula [1], o rendimento do processo de produção da presente invenção foi tão alto quanto 83 % (Exemplo 1-1).

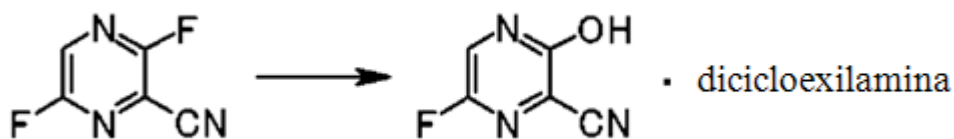
[0041] Assim o processo de produção da presente invenção é alto em rendimento e útil como um processo de produção industrial.

[0042] Os compostos da fórmula [2] e seus sais e os compostos da fórmula [3] incluem o tautômero de 6-fluoro-3-oxo-3,4-diidro-2- pirazinocarbonitrila. A presente invenção inclui um tal tautômero, e é possível nesta invenção usar hidratos, solvatos e todas as formas de cristal.

[0043] EXEMPLOS

[0044] A presente invenção será explicada ainda apresentando-se os Exemplos assim como os Exemplos de Preparação, mas estes exemplos são meramente intencionados a serem ilustrativos e não a serem interpretados como limitando o escopo da presente invenção de nenhum modo. DMSO-d₆; sulfóxido de dimetila-d₆

[0045] Exemplo 1-1



[0046] A uma solução de N,N-dimetilformamida de 17,5 ml de 5,0 g de 3,6-difluoro-2-pirazinocarbonitrila, uma solução aquosa de 3,8 ml de 7,83 g de acetato de potássio foi adicionada às gotas a 25 a 35°C, e a solução foi agitada na mesma temperatura durante 2 horas. 0,38 ml de água amoniacal foram adicionados à mistura de reação, e depois 15 ml de água e 0,38 g de carbono

ativo foram adicionados. Os insolúveis foram separados por filtração e a torta do filtro foi lavada com 11 ml de água. O filtrado e a lavagem foram unidos, o pH desta solução foi ajustado para 9,4 com água amoniacal, e 15 ml de acetona e 7,5 ml de tolueno foram adicionados. Depois 7,71 g de dicicloexilamina foram adicionados às gotas e a solução foi agitada a 20 a 30°C durante 45 minutos. Depois 15 ml de água foram adicionados às gotas, a solução foi esfriada até 10°C, e o precipitado foi filtrado e coletado para fornecer 9,44 g de sal de dicicloexilamina de 6-fluoro-3-hidróxi-2-pirazinocarbonitrila como um produto sólido branco levemente amarelado.

¹H-RMN (DMSO-d₆) valores δ: 1,00 - 1,36 (10H, m), 1,56 - 1,67 (2H, m), 1,67 - 1,81 (4H, m), 1,91 - 2,07 (4H, m), 3,01 - 3,18 (2H, m), 8,03 - 8,06 (1H, m), 8,18 - 8,89 (1H, amplo)

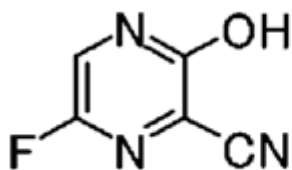
[0047] Exemplo 1-2

[0048] 4,11 ml de ácido acético foram adicionados a 5 a 15°C a uma solução de N,N-dimetilformamida de 17,5 ml de 5,0 g de 3,6-difluoro-2-pirazinocarbonitrila. Depois 7,27 g de trietilamina foram adicionados às gotas e a solução foi agitada durante 2 horas. 3,8 ml de água e 0,38 ml de água amoniacal foram adicionados à mistura de reação, e depois 15 ml de água e 0,38 g de carbono ativo foram adicionados. Os insolúveis foram separados por filtração e a torta do filtro foi lavada com 11 ml de água. O filtrado e a lavagem foram unidos, o pH da solução unida foi ajustado para 9,2 com água amoniacal, e 15 ml de acetona e 7,5 ml de tolueno foram adicionados à solução, seguido por adição às gotas de 7,71 g de dicicloexilamina. Depois 15 ml de água foram adicionados às gotas, a solução foi esfriada até 5°C, e o precipitado foi filtrado e coletado para fornecer 9,68 g de sal de dicicloexilamina de 6-fluoro-3-hidróxi-2- pirazinocarbonitrila como um produto sólido branco levemente amarelado.

[0049] Exemplos 2 a 5

[0050] Os compostos mostrados na Tabela 1 foram obtidos do mesmo modo como no Exemplo 1-1.

[0051] [Tabela 1]



▪ amina orgânica

Exemplo N°	Amina orgânica	Exemplo N°	Amina orgânica
2	Dipropilamina	4	Dibenzilamina
3	Dibutilamina	5	N-benzilmetilamina

[0052] Sal de dipropilamina de 6-fluoro-3-hidróxi-2- pirazinocarbonitrila

¹H-RMN (DMSO-d₆) valores δ: 0,39 (6H, t, J = 7,5 Hz), 1,10 (4H, sex, J = 7,5 Hz), 2,30 - 2,38 (4H, m), 7,54 (1H, d, J = 8,3 Hz)

[0053] Sal de dibutilamina de 6-fluoro-3-hidróxi-2- pirazinocarbonitrila

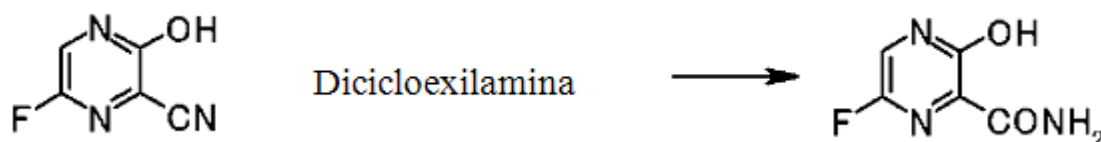
¹H-RMN (DMSO-d₆) valores δ: 0,36 (6H, t, J = 7,3 Hz), 0,81 (4H, sex, J = 7,3 Hz), 0,99 - 1,10 (4H, m), 2,32 - 2,41 (4H, m), 7,53 (1H, d, J = 8,3 Hz)

[0054] Sal de dibenzilamina de 6-fluoro-3-hidróxi-2- pirazinocarbonitrila

¹H-RMN (DMSO-d₆) valores δ: 4,17 (4H, s), 7,34 - 7,56 (10H, m), 8,07 (1H, d, J = 8,3 Hz)

[0055] Sal de N-benzilmetilamina de 6-fluoro-3-hidróxi-2- pirazinocarbonitrila

¹H-RMN (DMSO-d₆) valores δ: 2,57 (3H, s), 4,14 (2H, s), 7,37 - 7,53 (5H, m), 8,02 - 8,08 (1H, m)

[0056] Exemplo de Preparação 1

[0057] 300 ml de tolueno foram adicionados a uma solução aquosa de 600 ml de 37,5 g de hidróxido de sódio. Depois 150 g de sal de dicitloexilamina de 6-fluoro-3-hidróxi-2-pirazinocarbonitrila foram adicionados a 15 a 25°C e a solução foi agitada na mesma temperatura durante 30 minutos. A camada aquosa foi separada e lavada com tolueno, e depois 150 ml de água foram adicionados, seguido por adição às gotas de 106 g de uma solução de peróxido de hidrogênio a 30 % a 15 a 30°C e agitação por uma hora a 20 a 30°C. Depois 39 ml de ácido clorídrico foram adicionados, os cristais sementes foram adicionados a 40 a 50°C, e 39 ml de ácido clorídrico foram adicionados ainda às gotas na mesma temperatura. A solução foi esfriada até 10°C o precipitado foi filtrado e coletado para fornecer 65,6 g de 6-fluoro-3-hidróxi-2-pirazinocarboxamida como um sólido branco levemente amarelado.

^1H -RMN (DMSO- d_6) valores δ : 8,50 (1H, s), 8,51 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 8,75 (1H, s), 13,41 (1H, s)

[0058] APLICABILIDADE INDUSTRIAL

[0059] Os sais de amina orgânica de 6-fluoro-3-hidróxi-2-pirazinocarbonitrila da presente invenção são excelentes em cristalinidade e são úteis como um intermediário para a produção de 6-fluoro-3-hidróxi-2-pirazinocarboxamida.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que é o sal de dicicloexilamina do 6-fluor-3-hidróxi-2-pirazinocarbonitrila.
2. Processo para produzir um sal de dicicloexilamina do 6-fluor-3-hidróxi-2-pirazinocarbonitrila, caracterizado pelo fato de que compreende reagir 3,6-difluor-2-pirazinocarbonitrila com água na presença de uma base, e depois formar um sal com uma dicicloexilamina.