



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2192117 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 241/24 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2014.08.18
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.06.04
(86)	Europeisk søknadsnr	08832816.6
(86)	Europeisk innleveringsdag	2008.09.25
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2010.06.02
(30)	Prioritet	2007.09.27, JP, 2007251191
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
(73)	Innehaver	Toyama Chemical Co., Ltd., 2-5 Nishishinjuku 3-Chome, Shinjuku-kuTokyo 160-0023, JP-Japan
(72)	Oppfinner	TAKAMATSU, Tamotsu, c/o TOYAMA CHEMICAL CO. LTD.Toyama Works 4-1Shimookui 2-chome, Toyama-shiToyama 930-8508, JP-Japan YONEZAWA, Kenji, c/o TOYAMA CHEMICAL CO. LTD.Toyama Works 4-1Shimookui 2-chome, Toyama-shiToyama 930-8508, JP-Japan
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Organisk aminsalt av 6-fluor-3-hydroksy-2-pyrazinkarbonitril og fremstillingsmetode for denne
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A1-01/60834 JP-A- 2004 043 371

Beskrivelse

TEKNISK OMRÅDE

[0001] Foreliggende oppfinnelse angår et organisk aminsalt av 6-fluor-3-hydroksy-2-pyrazinkarbonitril, som er anvendelig som mellomprodukt for fremstilling av farmasøytiske midler og en fremgangsmåte for å produsere et slikt aminsalt, hvor det organiske aminet er dicykloheksylamin.

KJENT TEKNIKK

[0002] 6-fluor-3-hydroksy-2-pyrazinkarboksamid (nedenfor referert til som T-705) er en forbindelse som er anvendelig for forebygging og behandling av virale infeksjøs sykdommer, spesielt influensavirale infeksjøs sykdommer. Det er kjent at T-705 kan fremstilles fra for eksempel 6-fluor-3-hydroksy-2-pyrazinkarbonitril (PATENTDOKUMENT 1).

[0003] Som en fremgangsmåte for å fremstille 6-fluor-3-hydroksy-2-pyrazinkarbonitril er for eksempel følgende prosesser (1) og (2) kjent: (1) en fremgangsmåte hvor 3,6-difluor-2-pyrazinkarbonitril blir omsatt med benzyalkohol og reaksjonsproduktet er debenzylert; og (2) en fremgangsmåte hvor 3,6-difluor-2-pyrazinkarbonitril blir underkastet en omsetning med vann (PATENTDOKUMENT 1).

[0004] Disse kjente prosesser har imidlertid noen ulemper, for eksempel de som nevnt nedenfor:

(A) mellomproduktet 3-benzyloksi-6-fluor-2-pyrazinkarbonitril er en labil forbindelse; (B) plagsomme operasjoner så som ekstraksjon, kolonnekromatografi og fjerning av løsningsmidlet ved destillasjon er nødvendig; (C) skadelig hydrogenfluorid dannes når reaksjonsblandingen surgjøres; og (D) utbyttet er lavt.

[0005] Videre er det ikke lett å isolere 6-fluor-3-hydroksy-2-pyrazinkarbonitril fra en reaksjonsblanding i høyt utbytte ved en enkel operasjon fordi denne forbindelsen er oppløselig i vann og mange organiske løsningsmidler.

PATENTDOKUMENT 1: Internasjonal Publikasjon nr. WO 01/60834

BESKRIVELSE IFØLGE OPPFINNELSEN

PROBLEMER SOM LØSES VED OPPFINNELSEN

[0006] Et bedre mellomprodukt for fremstilling av T-705 og en fremgangsmåte for å produsere et slikt mellomprodukt er sterkt ønsket.

MIDLER FOR Å LØSE PROBLEMENE

[0007] Under disse omstendigheter har foreliggende oppfinnere utført intensive undersøkelser på området og som et resultat funnet at et organisk aminsalt av 6-fluor-3-hydroksy-2-pyrazinkarbonitril, hvor det organiske aminet er dicykloheksylamin, har utmerket krystallinitet og kan tjene som et anvendelig mellomprodukt for fremstilling av T-705. De har også funnet at nevnte organiske aminsalt av 6-fluor-3-hydroksy-2-pyrazinkarbonitril lett kan fremstilles i et høyt utbytte ved omsetning av 3,6-difluor-2-pyrazinkarbonitril med vann i nærvær av en base og deretter tilsetning av det organiske aminet. Disse funn har gitt foreliggende oppfinnelse.

FORDELER IFØLGE OPPFINNELSEN

[0008] De organiske aminsalter av 6-fluor-3-hydroksy-2-pyrazinkarbonitril ifølge foreliggende oppfinnelse har utmerket krystallinitet, kan isoleres fra en reaksjonsblanding i et høyt utbytte ved en enkel operasjon og er anvendelig som mellomprodukt for fremstilling av T-705. Fremgangsmåten ved fremstilling av det organiske aminsalter av 6-fluor-3-hydroksy-2-pyrazinkarbonitril ifølge foreliggende oppfinnelse har fordelene ved at: (1) fremgangsmåten gir ingen labile mellomprodukter; (2) ingen plagsomme operasjoner så som ekstraksjon, kolonnekromatografi og fjerning av løsningsmidlet ved destillasjon er nødvendig; (3) intet skadelig hydrogenfluorid dannes; (4) utbyttet er høyt; og (5) de oppnådde organiske aminsalter har en høy renhetsgrad. Denne fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse er derfor anvendelig som en fremgangsmåte for industriell fremstilling av det organiske aminsalter av 6-fluor-3-hydroksy-2-pyrazinkarbonitril, hvor det organiske aminet er dicykloheksylamin.

BESTE METODE FOR Å UTØVE OPPFINNELSEN

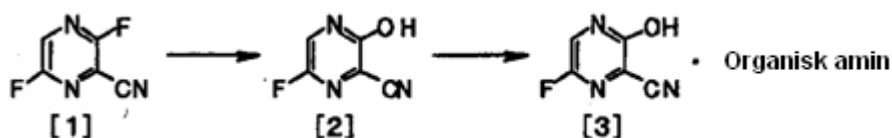
[0009] Foreliggende oppfinnelse forklares i detalj nedenfor. I foreliggende beskrivelse ifølge oppfinnelsen, betyr "organiske aminer" dicykloheksylamin hvis ikke definert på annen måte.

[0010] I de organiske aminsalter av 6-fluor-3-hydroksy-2-pyrazinkarbonitril oppgitt som forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er det organiske aminet dicykloheksylamin.

[0011] Fremstillingsmetoder ifølge foreliggende oppfinnelse er vist nedenfor.

[0012] Fremgangsmåten for å fremstille et organisk aminsalt av 6-fluor-3-hydroksy-2-pyrazinkarbonitril omfatter omsetning av 3,6-difluor-2-pyrazinkarbonitril med vann i nærvær av en base og deretter tilsetning av et organisk amin, hvor det organiske aminet er dicykloheksylamin.

[0013] I det følgende er fremstillingsmetoden ifølge foreliggende oppfinnelse forklart.



[0014] Det organiske aminsaltet av forbindelsen med formelen [3] kan fremstilles ved omsetning av forbindelsen med formelen [1] med vann i nærvær av en base for å danne forbindelsen med formelen [2] og deretter videre omsetning av dette med det organiske aminet.

[0015] Denne prosessen ifølge foreliggende oppfinnelse beskrives i detalj nedenfor.

[Trinn 1]

[0016] Forbindelsen med formelen [2] kan fremstilles ved omsetning av forbindelsen med formelen [1] med vann i nærvær av en base.

[0017] Denne reaksjonen utføres normalt i nærvær av et løsningsmiddel. Alle typer av løsningsmidler kan anvendes om de ikke utøver noen som helst ugunstig effekt på reaksjonen. Eksempler på slike løsningsmidler omfatter nitriler så som acetonitril; aromatiske hydrokarboner så som benzen, toluen og xylen; etere så som dioksan, tetrahydrofuran, etylenglykoldimetyleter og dietylenglykoldimetyleter; ketoner så som aceton og 2-butanon; alkoholer så som etanol, propanol, 2-propanol og butanol; amider så som N,N-dimetylformamid og N,N-dimetylacetamid; og sulfoksider så som dimetylsulfoksid. Blandinger av disse løsningsmidler kan anvendes. Det foretrukne løsningsmidlet for anvendelse ved foreliggende oppfinnelse er aromatiske hydrokarboner, etere, amider og sulfoksider. Blant disse løsningsmidler er amider og sulfoksider mer foretrukket og N,N-dimetylformamid er enda mer foretrukket. Mengden av anvendt løsningsmiddel er ikke spesifisert, men det anvendes foretrukket i en mengde 1 til 50 ganger (v/w), fortrinnsvis 1 til 15 ganger (v/w) pr. mengden av forbindelsen med formelen [1].

[0018] Basene anvendt i reaksjonen ovenfor er ikke gjenstand for noen som helst spesifikke begrensninger forutsatt at de er vanlig reagenser anvendt for hydroksylering ved nukleofile fortrenningsreaksjoner for aromatiske halogenforbindelser. Eksempler på slike baser omfatter organiske baser så som diisopropyletylamin og trietylamin; kvarternære ammoniumhydroksider så som benzytrimetylammoniumhydroksid; karboksylater så som kaliumformiat, natriumformiat, maursyre-trietylamin, kaliumacetat, natriumacetat, eddiksyre-trietylamin, natriumpropionat, natriumheksanoat, natriumbenzoat og benzosyre-trietylamin; og uorganiske baser så som natriumhydroksid, kaliumhydroksid, natriumkarbonat, kaliumkarbonat, natriumbikarbonat, kaliumbikarbonat, dikaliumhydrogenfosfat og trikaliumfosfat. Karboksylater er foretrukket for anvendelse som en base. Kaliumformiat, maursyre-trietylamin, kaliumacetat og eddiksyre-trietylamin er mer foretrukket. I foreliggende oppfinnelse anvendes en base i en mengde på 1 mol eller mer, foretrukket 1 til 10 mol til én mol av forbindelsen med formelen [1].

[0019] Karboksylater kan fremstilles i reaksjonssystemet.

[0020] Mengden av vann anvendt for reaksjonen ovenfor er ikke spesifikt definert; det er tilstrekkelig å anvende vann i en mengde på én mol eller mer, foretrukket 1 til 50 mol til én mol av forbindelsen med formelen [1].

[0021] I tilfelle av anvendelse av et karboksylat er det mulig å fremstille forbindelsen med formelen [2] ved omsetning av forbindelsen med formelen [1] med karboksylatet i fravær av vann og deretter omsetning med vann.

[0022] Reaksjonstemperaturen er ikke spesifikt definert, men den må ikke være høyere enn 200°C, foretrukket mellom 0 og 150°C.

[0023] Reaksjonstiden er heller ikke spesifisert i foreliggende oppfinnelse; en varighet på mellom 5 minutter og 50 timer er nok for reaksjonen. Den foretrukne reaksjonstiden er 5 minutter til 24 timer.

[0024] Forbindelsen med formelen [2] kan isoleres og renses, men det er foretrukket å anvende denne i neste reaksjon uten isolering.

[Trinn 2]

[0025] Det organiske aminsaltet av forbindelsen med formelen [3] kan fremstilles ved å utsette forbindelsen med formelen [2] for en omsetning med det organiske aminet.

[0026] Denne reaksjonen utføres normalt i nærvær av et løsningsmiddel. Alle typer av løsningsmiddel kan anvendes for reaksjonen forutsatt at deres tilstedeværelse ikke er skadelig for reaksjonen på noen måte. Eksempler på slike løsningsmidler er nitriler så som acetonitril; aromatiske hydrokarboner så som benzen, toluen og xylen; etere så som dioksan, tetrahydrofuran, etylenglykol dimetyleter og dietylenglykol dimetyleter; ketoner så som aceton og 2-butanon; alkoholer så som metanol, etanol, propanol, 2-propanol og butanol; amider så som N,N-dimetylformamid og N,N-dimetylacetamid; sulfoksider så som dimetylsulfoksid; og vann. Blandinger av disse løsningsmidler er også anvendelige. Et foretrukket løsningsmiddel for anvendelse ved foreliggende oppfinnelse er en blanding av minst ett løsningsmiddel valgt fra aromatiske hydrokarboner, ketoner, alkoholer, amider og sulfoksider med vann. En blanding av et aromatisk hydrokarbon, et keton eller et amid med vann er mer foretrukket og en blanding av toluen, aceton eller N,N-dimetylformamid med vann er enda mer foretrukket. Mengden av løsningsmidlet anvendt i foreliggende oppfinnelse er ikke definert, men det er foretrukket 1 til 100 ganger (v/w), fortrinnsvis 1 til 50 ganger (v/w) pr. mengden av forbindelsen med formelen [2].

[0027] Mengden av det organiske aminet anvendt i reaksjonen ovenfor er heller ikke definert, men anvendelse av det organiske aminet i en mengde på én mol eller mer til én mol av forbindelsen med formelen [2] er nok. Foretrukket blir det organiske aminet anvendt i en mengde på én til 2 mol til én mol av forbindelsen med formelen [2].

[0028] Reaksjonstemperaturen er ikke spesifikt definert, men den må ikke være høyere enn 150°C, foretrukket mellom 0 og 100°C.

[0029] Reaksjonstiden er heller ikke spesifisert i foreliggende oppfinnelse; en varighet på mellom én minutt og 50 timer er nok for reaksjonen. Den foretrukne reaksjonstiden er ett minutt til 24 timer.

[0030] Foretrukket utføres denne reaksjonen er under basiske betingelser. For eksempel er en foretrukket base valgt blant ammoniakkvann, kaliumhydroksid, natriumhydroksid, kaliumacetat og natriumacetat som blir satt til reaksjonssystemet.

[0031] De organiske aminsalter av forbindelsene med formelen [3] oppnådd fra den ovenfor beskrevne produksjonsprosess kan isoleres ved filtrering og oppsamling av de faste stoffene.

[0032] Forbindelsen med formelen [1] anvendt som et utgangsmateriale av produktet ifølge foreliggende oppfinnelse kan fremstilles fra 3,6-diklor-2-pyrazinkarbonitril eller lignende for eksempel ved fremgangsmåten beskrevet i PATENTDOKUMENT 1. 3,6-diklor-2-pyrazinkarbonitril kan fremstilles ved en kombinasjon av i og for seg kjente prosesser (PATENTDOKUMENT 1). For eksempel kan forbindelsen ovenfor produseres ved omsetning av 3-hydroksy-6-nitro-2-pyrazinkarboksamid eller 6-brom-3-hydroksy-2-pyrazinkarboksamid med et halogeneringsmiddel så som fosforoksyklorid. Ved disse fremstillingsmetodene kan forbindelsen med formelen [1] og 3,6-diklor-2-pyrazinkarbonitril isoleres og renses, men de kan også anvendes direkte i neste reaksjonstrinn uten isolering.

[0033] Ved fremgangsmåten for å fremstille forbindelsen med formelen [3] fra forbindelsen med formelen [1] ble utbyttet av fremstillingsprosessen beskrevet i PATENTDOKUMENT 1 46% (PATENTDOKUMENT 1; Eksempel II-5(a)).

[0034] I motsetning, ved fremgangsmåten for å fremstille det organiske aminsaltet av forbindelsen med formelen [3] fra forbindelsen med formelen [1] ble utbyttet av fremstillingsprosessen ifølge foreliggende oppfinnelse så høyt som 83% (Eksempel 1-1).

[0035] Således gir fremstillingsprosessen ifølge foreliggende oppfinnelse høyt utbytte og er således anvendelig som en industriell fremstillingsprosess.

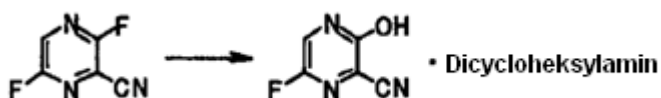
[0036] Forbindelsene med formelen [2] og deres salter og forbindelsene med formelen [3] omfatter tautomerer av 6-fluor-3-okso-3,4-dihydro-2-pyrazinkarbonitril. Foreliggende oppfinnelse omfatter en slik tautomer og det er mulig i foreliggende oppfinnelse å anvende hydrater, solvater og alle krystallformene.

EKSEMPLER

[0037] Foreliggende oppfinnelse er ytterligere forklart eksemplene og fremstillingseksemplene under.

DMSO-d₆: dimetylsulfoksid-d₆

Eksempel 1-1

[0038]

[0039] Til en 17,5 ml N,N-dimetylformamidløsnings av 5,0 g 3,6-difluor-2-pyrazinkarbonitril ble en 3,8 ml vandig løsning av 7,83 g kaliumacetat tilsatt dråpevis ved 25 til 35°C og løsningen ble omrørt ved samme temperatur i 2 timer. 0,38 ml ammoniakk vann ble satt til reaksjonsblandingen og deretter ble 15 ml vann og 0,38 g aktiv karbon tilsatt. Fast stoff ble filtrert fra og filterkaken ble vasket med 11 ml vann. Filtratet og vaskeløsningen ble kombinert, pH i denne løsningen ble justert til 9,4 med ammoniakkvann og 15 ml aceton og 7,5 ml toluen ble tilsatt. Deretter ble 7,71 g dicykloheksylamin tilsatt dråpevis og løsningen omrørt ved 20 til 30°C i 45 minutter. Deretter ble 15 ml vann tilsatt dråpevis, løsningen avkjølt til 10°C og fellingen ble filtrert og oppsamlet, hvilket gir 9,44 g dicykloheksylaminsalt av 6-fluor-3-hydroksy-2-pyridinekarbonitril som et lett gulaktig hvitt fast produkt.

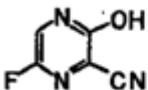
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ verdier: 1,00-1,36 (10H, m), 1,56-1,67 (2H, m), 1,67-1,81 (4H, m), 1,91-2,07 (4H, m), 3,01-3,18 (2H, m), 8,03-8,06 (1H, m), 8,18-8,89 (1H, bred)

Eksempel 1-2

[0040] 4,11 ml eddiksyre ble tilsatt ved 5 til 15°C til en 17,5 ml N,N-dimetylformamidløsnings av 5,0 g 3,6-difluor-2-pyrazinkarbonitril. Deretter ble 7,27 g trietylamin tilsatt dråpevis og løsningen omrørt i 2 timer. 3,8 ml vann og 0,38 ml ammoniakk vann ble satt til reaksjonsblandingen og deretter ble 15 ml vann og 0,38 g aktiv karbon tilsatt. Det faste stoffet ble filtrert fra og filterkaken vasket med 11 ml vann. Filtratet og vaskeløsningen ble kombinert, pH i den kombinerte løsningen ble justert til 9,2 med ammoniakkvann og 15 ml aceton og 7,5 ml toluen ble satt til løsningen, fulgt av dråpevis tilsetning av 7,71 g dicykloheksylamin. Deretter ble 15 ml vann tilsatt dråpevis, løsningen avkjølt til 5°C og fellingen ble filtrert og oppsamlet, hvilket gir 9,68 g dicykloheksylaminsalt av 6-fluor-3-hydroksy-2-pyrazinkarbonitril som et lett gulaktig hvitt fast produkt.

Referanseeksemplene 2 til 5

[0041] Forbindelsene vist i Tabell 1 ble oppnådd på samme måte som i Eksempel 1-1. [Tabell 1]

 • Organisk amin			
Eksempel nr.	Organisk amin	Eksempel nr.	Organisk amin
2	Dipropylamin	4	Dibenzylamin
3	Dibutylamin	5	N-benzylmetylamin

[0042] Dipropylaminsalt av 6-fluor-3-hydroksy-2-pyrazinkarbonitril

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ verdier: 0,39 (6H, t, $J=7,5$ Hz), 1,10 (4H, sekst., $J=7,5$ Hz), 2,30-2,38 (4H, m), 7,54 (1H, d, $J=8,3$ Hz)

[0043] Dibutylaminsalt av 6-fluor-3-hydroksy-2-pyrazinkarbonitril

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ verdier: 0,36 (6H, t, $J=7,3$ Hz), 0,81 (4H, sekst., $J=7,3$ Hz), 0,99-1,10 (4H, m), 2,32-2,41 (4H, m), 7,53 (1H, d, $J=8,3$ Hz)

[0044] Dibenzylaminsalt av 6-fluor-3-hydroksy-2-pyrazinkarbonitril

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ verdier: 4,17 (4H, s), 7,34-7,56 (10H, m), 8,07 (1H, d, $J=8,3$ Hz)

[0045] N-benzylmetylaminsalt av 6-fluor-3-hydroksy-2-pyrazinkarbonitril

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ verdier: 2,57 (3H, s), 4,14 (2H, s), 7,37-7,53 (5H, m), 8,02-8,08 (1H, m)

Fremstillingseksempel 1**[0046]**

[0047] 300 ml toluen ble satt til en 600 ml vanndig løsning av 37,5 g natriumhydroksid. Deretter ble 150 g dicykloheksylaminsalt av 6-fluor-3-hydroksy-2-pyrazinkarbonitril tilsatt ved 15 til 25°C og løsningen omrørt ved samme temperatur i 30 minutter. Vannfasen ble separert og vasket med toluen og deretter ble 150 ml vann tilsatt, fulgt av dråpevis tilsetning av 106 g av en 30% hydrogenperoksidløsning ved 15 til 30°C og en times omrøring ved 20 til 30°C. Deretter ble 39 ml saltsyre tilsatt, podekrystaller ble tilsatt ved 40 til 50°C og 39 ml saltsyre ble videre tilsatt dråpevis ved

samme temperatur. Løsningen ble avkjølt til 10°C fellingen ble filtrert og oppsamlet, hvilket gir 65,6 g 6-fluor-3-hydroksy-2-pyrazinkarboksamid som et lett gulaktig hvitt fast stoff.

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

INDUSTRIELL ANVENDELIGHET

[0048] De organiske aminsalter av 6-fluor-3-hydroksy-2-pyrazinkarbonitril ifølge foreliggende oppfinnelse har utmerket i krystallinitet og er anvendelige som mellomprodukt ved fremstilling av 6-fluor-3-hydroksy-2-pyrazinkarboksamid.

Krav

1. Organisk aminsalt av 6-fluor-3-hydroksy-2-pyrazinkarbonitril, hvor det organiske aminet er dicykloheksylamin.
2. Fremgangsmåte for fremstilling av et organisk aminsalt av 6-fluor-3-hydroksy-2-pyrazinkarbonitril ifølge krav 1, som omfatter omsetning av 3,6-difluor-2-pyrazinkarbonitril med vann i nærvær av en base og deretter dannelse av et salt med et organisk amin, hvor det organiske aminet er dicykloheksylamin.