



⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **8202105**

Nederland

⑲ NL

- ⑤4 **Werkwijze voor het bereiden van pyrazinederivaten.**
- ⑤1 Int.Cl³: C07D 241/24.
- ⑦1 Aanvrager: Farmitalia Carlo Erba S.p.A. te Milaan, Italië.
- ⑦4 Gem.: Ir. H.M. Urbanus c.s.
Vereenigde Octrooibureaux
Nieuwe Parklaan 107
2587 BP 's-Gravenhage.

- ②1 Aanvraag Nr. 8202105.
- ②2 Ingediend 21 mei 1982.
- ③2 Voorrang vanaf 28 mei 1981.
- ③3 Land van voorrang: Groot-Brittannië (GB).
- ③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: 8116263 .
- ⑥2 - -

- ④3 Ter inzage gelegd 16 december 1982.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

Werkwijze voor het bereiden van pyrazinederivaten.

De uitvinding betreft een werkwijze voor het bereiden van pyrazinederivaten met de formule 1 van het formuleblad, waarin R_1 waterstof of alkyl voorstelt, R_2 hydroxyl, alkyl met 1-6 koolstofatomen, of een groep met de formule $-N \begin{smallmatrix} R_3 \\ \diagdown \\ R_4 \end{smallmatrix}$ is, waarbij elke groep R_3 en R_4 onafhankelijk van de ander waterstof of alkyl met 1-6 koolstofatomen en n 0 of 1 voorstellen.

Deze verbindingen zijn eerder beschreven in het Britse octrooischrift 1.361.967 en bezitten een hypolipemie- en een hypoglycaemie-activiteit. De uitvinding betreft evenwel een verbeterde methode voor het synthetiseren van het in dit Britse octrooischrift genoemde 2-carboxy-5-methyl-pyrazine-4-oxyde.

De pyrazinederivaten met de algemene formule 1, waarin R_1 de boven weergegeven betekenis bezit, R_2 hydroxyl is en n 0 is, kunnen volgens de uitvinding worden bereid door diaminomaleonitrile met de formule 2 met een verbinding met de formule $CHOCOR_1$, waarin R_1 de boven weergegeven betekenis bezit, in een polair oplosmiddel bij 35-85°C te condenseren en de daarbij verkregen verbinding met de algemene formule 3, waarin R_1 de boven weergegeven betekenis bezit, met een zuur in een polair oplosmiddel bij een temperatuur van 35-85°C om te zetten.

Geschikte oplosmiddelen voor de condensatie van diaminomaleonitrile met glyoxal of α -ketoaldehyde zijn water, een alcohol met 1-6 koolstofatomen of een mengsel daarvan. De condensatiereactie wordt bij voorkeur bij aanwezigheid van een zuur uitgevoerd.

De reactie van het dicyaanpyrazine (3) met een zuur levert verrassenderwijze slechts een verbinding met de formule 1, waarin R_2 hydroxyl en n 0 voorstellen. Geschikte zuren zijn zwavelzuur, methaansulfonzuur, fosforzuur, trifluormethaansulfonzuur en zoutzuur. Een geschikt oplosmiddel is water. Bij voorkeur bedraagt de concentratie van het zuur 30-50%.

De verbindingen met de formule 1, waarin n 1 is en/of R_2 een andere betekenis heeft dan hydroxyl, kunnen volgens de uitvinding volgens de boven weergegeven methode en een daaropvolgende oxydatie en/of omzetting van de hydroxylgroep R_2 in een alkoxygroep of een

groep met de formule $-N \begin{smallmatrix} R_3 \\ \diagup \\ R_4 \end{smallmatrix}$, waarin R_3 en R_4 de boven weergegeven betekenis bezitten, worden bereid. Deze verdere trappen kunnen, als in Brits octrooischrift 1.361.967 beschreven, worden uitgevoerd.

De volgende voorbeelden lichten de uitvinding nader toe, zonder hem hiertoe te beperken.

Voorbeeld I

a) 170 g (10%'s oplossing in water) pyrodruivenaldehyde werd druppelsgewijze onder roeren en bij kamertemperatuur aan een suspensie van 100 g diaminomaleonitrile in een mengsel van 800 cm³ water, 900 cm³ ethanol en 45 cm³ azijnzuur toegevoegd. Na 20 minuten was alles in oplossing gegaan; de temperatuur werd hierna op 80°C verhoogd en het roeren nog 30 minuten voortgezet.

Vervolgens werd het reactiemengsel op 0°C afgekoeld en het produkt door filtreren gewonnen; na wassen met water tot neutrale reactie en drogen werd 112 g onzuiver 2,3-dicyaan-5-methylpyrazine verkregen met een smeltpunt van 98-110°C; NMR (CDCl₃) uit TMS: 2,8 β (s, CH₃), 8,85 β (s, aromatisch proton).

b) Een suspensie van 10 g onzuiver 2,3-dicyaan-5-methylpyrazine, verkregen als onder a), in 100 cm³ zwavelzuur (een waterige 50 vol.%'s oplossing) werd 3 uren onder roeren op 100°C gehouden. Daarna werd het reactiemengsel door een toevoeging van 100 g verkleind ijs gekoeld en door een toevoeging van 270 cm³ waterige natriumhydroxyde-oplossing (20%'s) op een pH van 1 gebracht. De waterfase werd met methylethylketon geëxtraheerd; de extracten werden verenigd en met een verzadigde natriumchlorideoplossing tot neutrale reactie gewassen.

Bij afdestilleren van het oplosmiddel in vacuo werd een vast residu verkregen, dat uit water werd herkristalliseerd; aldus werd 6 g 5-methyl-2-pyrazinecarbonzuur verkregen met een smeltpunt van 163-167°C. NMR (CDCl₃) uit TMS: 2,8 δ (s, CH₃), 8,9, 9,3 δ (twee s, aromatische protonen), 10,8 δ (s, COOH).

Voorbeeld II

Een oplossing van 9,7 g 5-methyl-2-pyrazinecarbonzuur, bereid als beschreven in voorbeeld I, in 114 cm³ watervrij dioxan en 17,3 cm³ tributylamine werd bij 0-5°C met 7,5 cm³ ethylchloroformiaat behandeld.

Na 10 minuten werd 190 cm³ met ammoniak verzadigd dioxan toegevoegd
en het mengsel 3 uren bij kamertemperatuur geroerd. De dioxan werd
afgedestilleerd en het residu in 20 cm³ van een verzadigde waterige
natriumbicarbonaatoplossing opgenomen. Het mengsel werd gefiltreerd
5 en het produkt met water gewassen, waarbij 9,2 g 2-carbamoyl-5-methyl-
pyrazine werd verkregen met een smeltpunt van 204-206°C. 7 g van
deze verbinding werd met 30 cm³ ijsazijn en 20 cm³ 35%'s waterstof-
peroxyde onder roeren 7 uren op 70°C verwarmd.

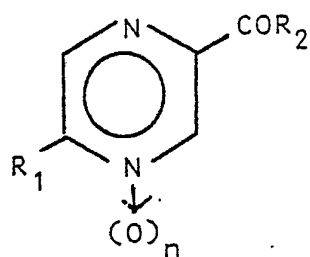
Na afkoelen werd het produkt afgefiltreerd en met water gewas-
10 sen, waarbij 5,5 g 2-carbamoyl-5-methylpyrazine-4-oxyde werd ver-
kregen; Smp. 206-208°C.

C o n c l u s i e s :

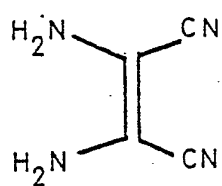
=====

1. Werkwijze voor het bereiden van verbindingen met de formule 1 van het formuleblad, waarin R_1 waterstof of alkyl voorstelt, R_2 hydroxyl, alkoxy met 1 - 6 koolstofatomen of een groep met de formule
- 5 $-N \begin{matrix} R_3 \\ R_4 \end{matrix}$ is, waarbij R_3 en R_4 telkens onafhankelijk van elkaar waterstof of alkyl met 1 - 6 koolstofatomen voorstellen, en n 0 of 1 is, met het kenmerk, dat men diaminomaleonitrile met de formule 2 met een verbinding met de algemene formule $CHOCOR_1$, waarin R_1 de boven weergegeven betekenis bezit, in een polair oplosmiddel bij 35 - 85°C condenseert en de daarbij verkregen verbinding met de algemene formule 3,
- 10 waarin R_1 de boven weergegeven betekenis bezit, met een zuur in een polair oplosmiddel bij 35 - 85°C omzet, en desgewenst een aldus verkregen verbinding met de formule 1 door oxydatie en/of omzetting van de hydroxylgroep R_2 in een alkoxygroep of een groep met de formule
- 15 $-N \begin{matrix} R_3 \\ R_4 \end{matrix}$, waarbij R_3 en R_4 de boven weergegeven betekenis bezitten, in een andere verbinding met de formule 1, waarin n 1 is, en/of R_2 een andere betekenis dan hydroxyl bezit, omzet.
2. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat men de condensatie van het diaminomaleonitrile met glyoxal of het α -ketoaldehyde bij aanwezigheid van een zuur uitvoert en als polair oplosmiddel water, een alcohol met 1 - 6 koolstofatomen of een mengsel daarvan, toepast.
- 20 3. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat men als zuur, waarmee het dicyaanpyrazine met de formule 3 wordt omgezet, zwavelzuur, methaansulfonzuur, fosforzuur, trifluormethaansulfonzuur of zoutzuur toepast.
- 25 4. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat men de reactie tussen het dicyaanpyrazine met de formule 3 en het zuur in water
- 30 uitvoert, waarbij de concentratie van het zuur 30 - 50% bedraagt.

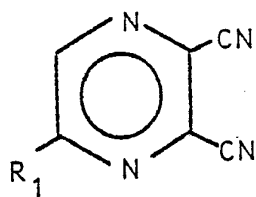
1



2



3



FARMITALIA CARLO ERBA S.p.A.

8202105