(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
15. November 2001 (15.11.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/85703 A1

(51) Internationale Patentklassifikation[7]: C07D 241/12

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/04697

(22) Internationales Anmeldedatum:
26. April 2001 (26.04.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 22 361.3 8. Mai 2000 (08.05.2000) DE

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US)*: **HAARMANN & REIMER GMBH** [DE/DE]; 37601 Holzminden (DE).

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: **LAMBRECHT, Stefan** [DE/DE]; Corveyblick 46, 37603 Holzminden (DE).

(74) Anwalt: **MANN, Volker**; Bayer Aktiengesellschaft, 51368 Leverkusen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten *(national)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten *(regional)*: ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:
— *mit internationalem Recherchenbericht*
— *vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen*

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

WO 01/85703 A1

(54) Title: PRODUCTION OF 2-ETHYL-3-METHYL-1,4-DIAZINE

(54) Bezeichnung: HERSTELLUNG VON 2-ETHYL-3-METHYL-1,4-DIAZIN

(57) Abstract: The invention relates to a novel, industrial synthesis of 2-ethyl-3-methyl-1,4-diazine.

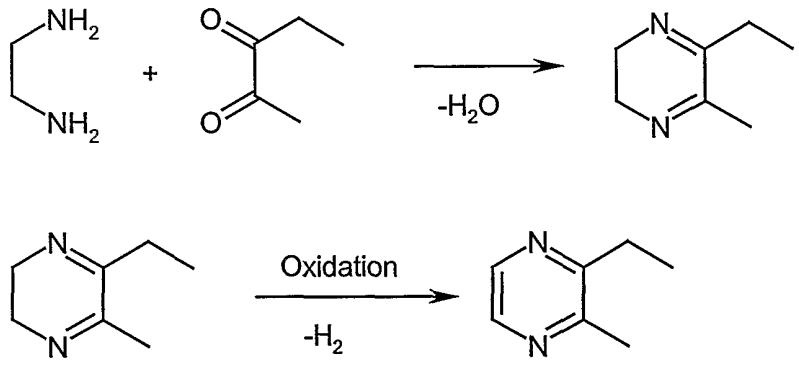
(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein neues, industrielles Herstellungsverfahren für 2-Ethyl-3-methyl-1,4-diazin.

Herstellung von 2-Ethyl-3-methyl-1,4-diazin

Die Erfindung betrifft ein neues, industrielles Herstellungsverfahren für 2-Ethyl-3-methyl-1,4-diazin, bei dem auf umwelt- und sicherheitsproblematische Lösungsmittel verzichtet werden kann, nur wenige Verfahrensschritte benötigt werden und der Einsatz an Hilfsstoffen wie z.B. Lösungsmitteln in diesem Prozess minimal ist.

2-Ethyl-3-methyl-1,4-diazin ist ein wichtiger Aromastoff (Allured's Flavor and Fragrance Materials - 1995, Allured Publishing Corporation, 1995, S. 127). Ein technisches Verfahren, dass auf einfache und kostengünstige Weise 2-Ethyl-3-methyl-1,4-diazin liefert, ist deshalb von großem wirtschaftlichem Interesse.

Die Herstellung von 2-Ethyl-3-methyl-1,4-diazin ist an sich bekannt. Die Herstellung erfolgt ausgehend von 2,3-Pentandion und 1,2-Ethandiamin in einem zweistufigen Prozess und wird durch das folgende Schema verdeutlicht:



Die bekannten Syntheseverfahren sind aber für eine industrielle Umsetzung ungeeignet. Insbesondere müssen folgende Kriterien für ein technisches Herstellverfahren erfüllt sein:

- Verwendung von unter Sicherheits- und Umweltaspekten unproblematischer Lösungsmittel
- wenige Verfahrensschritte
- eine hohe Raum-Zeit-Ausbeute

- gefahrlose Durchführung der Reaktion

Die bekannten Herstellverfahren erfüllen diese Bedingungen nicht. Es werden beispielweise umweltkritische Oxidationsmittel wie Kupferchromit (*Helv. Chim. Acta* 1967, *50*, 1754) verwendet. Der Umgang mit umweltkritischen Stoffen erfordert eine aufwendige Reaktionsführung und sichere Deponie der Reststoffe. Als Lösungsmittel werden Gefahrstoffe wie Ethylenglycol (*Agr. Biol. Chem.* 1973, *37*, 1509) verwendet. So liegt bei Ethylenglycol die maximale Arbeitsplatzkonzentration bei 10 ppm (MAK- und BAT-Werte-Liste, 1999, Wiley-VCH, Weinheim). Die Anzahl der einzelnen Verfahrensschritte ist hoch (*Nanjing Daxue Xuebo, Ziran Kexue* 1984, 245 und obige Autoren). Nach dem Verfahren der JP 52 136 182 wird 2-Ethyl-3-methyl-1,4-diazin ebenfalls in Gegenwart ökologisch bedenklicher Oxidationsmittel wie Manganoxid, Kupferoxid oder Bleioxid hergestellt. Zudem wird eine große Menge dieser Oxidationsmittel verwendet, was die Herstellung schwierig und in der Durchführung teuer macht.

Ein technisches Verfahren, dass auf einfache und kostengünstige Weise 2-Ethyl-3-methyl-1,4-diazin liefert, ist deshalb von großem wirtschaftlichen Interesse.

Es wurde ein Verfahren zur Herstellung von 2-Ethyl-3-methyl-1,4-diazin gefunden, dadurch gekennzeichnet, dass 2,3-Pentandion und 1,2-Ethandiamin in einem aliphatischen Monoalkohol, Diol oder Triol mit drei bis acht Kohlenstoffatomen als Lösungsmittel unter Zugabe katalytischer Mengen einer alkalisch reagierenden Substanz umgesetzt werden und dann in eine Lösung einer alkalisch reagierenden Verbindung in einem aliphatischen Monoalkohol, Diol oder Triol mit drei bis acht Kohlenstoffatomen und einem dehydrierend wirkenden Katalysator, der auf einem Träger aufgetragen sein kann, eingetropft wird und die Abtrennung des Produktes durch Wasserdampfdestillation erfolgt.

Mit der vorliegenden Erfindung gelingt es, die genannten Nachteile zu überwinden und ein technisch günstiges Verfahren bereit zu stellen.

Aliphatische Monoalkohole, Diole oder Triole sind beispielweise Butanol, Pentanol, Hexanol, Heptanol, Octanol, 1,2-Butandiol, 1,4-Butandiol, 1,3-Propandiol, 1,2-Propandiol und Glycerin.

Bevorzugte aliphatische Monoalkohole, Diole oder Triole sind 1,3-Propandiol, 1,2-Propandiol und Glycerin.

Besonders bevorzugt ist 1,2-Propandiol.

Die alkalisch reagierende Substanz kann beispielsweise ein Alkalicarbonat, ein Alkalihydrogencarbonat oder Alkaliacetat sein.

Bevorzugte alkalisch reagierende Substanzen sind Alkalicarbonate.

Eine besonders bevorzugte alkalisch reagierende Substanz ist Kaliumcarbonat.

Dehydrierend wirkende Katalysatoren im erfindungsgemäßen Sinne enthalten Elemente der 1., 2., 6., 7. oder 8. Nebengruppe, deren Verbindungen, Oxide, Legierungen oder Mischungen. Diese Katalysatoren können beispielsweise in fein verteilter Form, aufgebracht auf Träger oder zusammen mit anderen Metallen oder anderen Metallverbindungen eingesetzt werden. Die dehydrierend wirkenden Katalysatoren können Dotierungen mit einem oder mehreren beliebigen Metallen oder deren Verbindungen enthalten.

Geeignete dehydrierend wirkende Katalysatoren können beispielsweise Kupfer, Silber, Zink, Chrom, Molybdän, Wolfram, Mangan, Rhenium, Eisen, Ruthenium, Osmium, Kobalt, Rhodium, Iridium, Nickel, Palladium oder Platin enthalten.

Besonders vorteilhaft sind dehydrierend wirkende Katalysatoren enthaltend die Elemente Palladium, Platin, Ruthenium oder Rhodium.

Ganz besonders bevorzugter dehydrierend wirkender Katalysator ist Palladium, das auf einem Trägermaterial aufgetragen sein kann.

Die erfindungsgemäßen deyhdrierend wirkenden Katalysatoren können auf organische oder anorganische Trägermaterialien aufgebracht sein. Als vorteilhafte Trägermaterialen seien genannt Aktivkohle, Kohle, Aluminiumoxide, Metalloxide, Kieselgele, Zeolithe, Tone, Tongranulate, amorphe Aluminiumsilicate, oder sonstige anorganische oder polymere Träger. Bevorzugtes Trägermaterial ist Aktivkohle.

Für das erfindungsgemäße Verfahren werden im allgemeinen dehydrierend wirkende Katalysatoren auf einem Trägermaterial eingesetzt, wobei der Gewichtsanteil des Elements der 1., 2., 6., 7. oder 8. Nebengruppe 1 bis 15 Gew.-%, bevorzugt 5 bis 10 Gew.-%, des Katalysatorgewichtes beträgt.

Alkalisch reagierende Verbindungen können beispielsweise Alkalialkoholate, Alkalihydroxide oder Erdalkalihydroxide sein. Bevorzugt sind Kaliumhydroxid, Natriumhydroxid, Kaliummethylat, Kaliumethylat, Natriummethylat und Natriumethylat.

Das erfindungsgemäße Verfahren ist im Vergleich zu den bekannten vorteilhaft. Es kann mit problemlosen Lösungsmitteln wie zum Beispiel 1,2-Propandiol, das für die Verwendung in Lebensmitteln zugelassen ist, gearbeitet werden. Es ist dabei überraschend, dass die Menge an Lösungsmittel in dem ersten Verfahrensschritt ohne Ausbeuteminderung sehr gering sein kann. Hierdurch wird die Raum-Zeit-Ausbeute erhöht und die Wirtschaftlichkeit des Verfahrens damit verbessert. Es ist zudem überraschend, dass das Lösungsmittel nach der Reaktion zu der Zwischenstufe nicht entfernt werden muss. Das Reaktionsgemisch kann direkt und ohne weitere Reinigungs- oder Isolierungsoperationen in der zweiten Reaktion eingesetzt werden. Die Verwendung eines erfindungsgemäßen Lösungsmittels wie z.B. 1,2-Propandiol ermöglicht zudem die einfache und wirtschaftliche Isolierung des Produktes, da 2-Ethyl-3-methyl-1,4-diazin in einer Wasserdampfdestillation vom Reaktionsgemisch

abgetrennt werden kann. Andere Alkohole wie Ethanol (*Agr. Biol. Chem.* 1973, *37*, 1509) haben zu geringe Siedepunkte, so dass eine Wasserdampfdestillation unmöglich ist. Weitere höhere Alkohole haben zu geringe Lösungseigenschaften, so dass deren Verwendung ebenfalls unvorteilhaft ist.

Es ist zudem überraschend, dass bereits der Zusatz von katalytischen Mengen der erfindungsgemäßen alkalisch reagierenden Substanzen ausreicht, um das entstehende Zwischenprodukt zu stabilisieren. Dies ist besonders vorteilhaft, da geringe Mengen der erfindungsgemäßen alkalisch reagierenden Substanzen in Lösung bleiben und somit die Handhabung stark vereinfacht ist.

Es ist weiterhin überraschend, dass das Reaktionsgemisch aus dem ersten Verfahrensschritt vorteilhaft in eine Lösung der erfindungsgemäßen alkalisch reagierenden Verbindungen in einem erfindungsgemäßen aliphatischen Diol oder Triol mit drei bis acht Kohlenstoffatomen und einem erfindungsgemäßen deyhdrierend wirkenden Katalysator auf einem Träger eingetropft werden kann. Da bei der Reaktion Gas entsteht, wird auf diese Weise die spontane Freisetzung einer großen Gasmenge vermieden. Dies erhöht die Sicherheit des Verfahrens stark.

Der erste Schritt des erfindungsgemäßen Verfahrens wird im allgemeinen im Temperaturbereich von -10 bis 100°C, bevorzugt bei 10 bis 60°C, durchgeführt. Die Einsatzmaterialien 2,3-Pentandion und 1,2-Ethandiamin können zu gleichen molaren Mengen oder im Unter- bzw. Überschuß zugegeben werden. Bevorzugt ist ein molares Verhältnis von 2,3-Pentandion zu 1,2-Ethandiamin von 0,1 zu 1 bis 2 zu 1. Die Menge der erfindungsgemäßen alkalisch reagierenden Substanz kann 0,0001 bis 40 Gew.%, vorzugsweise 0,001 bis 5 Gew.%, bezogen auf 2,3-Pentandion betragen.

Als Lösungsmittel wird ein aliphatisches Diol oder Triol mit drei bis acht Kohlenstoffatomen, bevorzugt 1,2-Propandiol, verwendet. Die Menge an Lösungsmittel kann zwischen 10 und 300 Gew.-%, bezogen auf 2,3-Pentandion betragen.

Der zweite Schritt des erfindungsgemäßen Verfahrens wird im allgemeinen im Temperaturbereich von 70 bis 180°C, bevorzugt bei 80 bis 130°C, durchgeführt. Das Reaktionsgemisch der ersten Stufe wird bei dieser Temperatur in eine Lösung einer erfindungsgemäßen alkalisch reagierenden Verbindung in einem erfindungsgemäßen Diol oder Triol mit drei bis acht Kohlenstoffatomen und einem dehydrierend wirkenden Katalysator eingetropft. Die Katalysatormenge kann 0,0001 bis 1 Gew.-%, vorzugsweise 0,001 bis 0,1 Gew.%, bezogen auf eingesetztes 2,3-Pentandion, betragen. Die Menge der alkalisch reagierenden Verbindung kann zwischen 0,2 und 3 Moläquivalenten, bevorzugt zwischen 0,4 und 1,5 Moläquivalenten bezogen auf 2,3-Pentandion, liegen.

Das Verfahren kann unter Normaldruck und unter Über- oder Unterdruck durchgeführt werden. Beispielsweise sei der folgende Druckbereich genannt: 0,1 bis 10 bar, bevorzugt 0,2 bis 5 bar.

Zur Abtrennung des 2-Ethyl-3-methyl-1,4-diazin vom Reaktionsgemisch wird nach dem erfindungsgemäßen Verfahren eine Wasserdampfdestillation unter Normaldruck oder im Vakuum, bevorzugt im Vakuum, besonders bevorzugt bei einem Vakuum von 10 bis 500 mbar, durchgeführt.

Beispiel 1

Herstellung von 2-Ethyl-3-methyl-1,4-diazin mit Kaliumhydroxid als alkalisch reagierender Verbindung

Erster Verfahrensschritt:
100 ml 1,2-Propandiol und 0,5 g Kaliumcarbonat wurden vorgelegt und auf 0°C gekühlt. Bei dieser Temperatur wurden 247 g 2,3-Pentandion und 158 g 1,2-Ethandiamin zugetropft (Reaktionsgemisch erste Stufe).

Zweiter Verfahrensschritt:
200 ml 1,2-Propandiol, 90 g Kaliumhydroxid und 0,8 g Palladium auf Aktivkohle, 5 Gew.-% vom Katalysatorgewicht, wurden gemischt und auf 100°C erhitzt. Bei dieser Temperatur wurde das Reaktionsgemisch erste Stufe zugetropft. Die Nachreaktionszeit betrug 3 Stunden.

Das Produkt wurde durch Wasserdampfdestillation bei 125 mbar vom Reaktionsgemisch abgetrennt. Das Destillat wurde mit Natiumchlorid gesättigt und mit Methyl-tert.-butylether extrahiert.

Es wurde 2-Ethyl-3-methyl-1,4-diazin in einer Ausbeute von 56 % erhalten.
Siedepunkt: 61°C (15 mbar).

Beispiel 2

Herstellung von 2-Ethyl-3-methyl-1,4-diazin mit Natriummethylat als alkalisch reagierender Verbindung.

Erster Verfahrensschritt:

42 g 1,2-Propandiol und 0,21 g Kaliumcarbonat wurden vorgelegt und bei 20°C wurden 113 g 2,3-Pentandion und 65,5 g 1,2-Ethandiamin zugetropft (Reaktionsgemisch erste Stufe).

Zweiter Verfahrensschritt:

184 g 1,2-Propandiol, 100 g Natriummethylat und 0,32 g Palladium auf Aktivkohle, 5 Gew.-% vom Katalysatorgewicht, wurden gemischt und auf 100°C erhitzt. Bei dieser Temperatur wurde das Reaktionsgemisch erste Stufe zugetropft. Die Nachreaktionszeit betrug 3 Stunden.

Das Produkt wurde durch Wasserdampfdestillation bei 130 mbar vom Reaktionsgemisch abgetrennt. Das Destillat wurde mit Natiumchlorid gesättigt und mit Methyl-tert.-butylether extrahiert.

Es wurde 2-Ethyl-3-methyl-1,4-diazin in einer Ausbeute von 60 % erhalten.
Siedepunkt: 61°C (15 mbar).

Beispiel 3

Herstellung von 2-Ethyl-3-methyl-1,4-diazin in Gegenwart verschiedener dehydrierend wirkender Katalysatoren (siehe Tabelle 1).

Erster Verfahrensschritt:

41 g 1,2-Propandiol und 0,21g Kaliumcarbonat wurden bei 20°C vorgelegt. Bei dieser Temperatur wurden 100 g 2,3-Pentandion und 65,2 g 1,2-Ethandiamin zugetropft. (Reaktionsgemisch erste Stufe).

Zweiter Verfahrensschritt:

82 g 1,2-Propandiol, 36,7 g Kaliumhydroxid und die entsprechende Menge des deyhdrierend wirkenden Katalysators (siehe Tabelle 1) wurden gemischt und auf die

angegebenen Temperatur erhitzt. Bei dieser Temperatur wurde das Reaktionsgemisch erste Stufe zugetropft. Die Nachreaktionszeit betrug 2 Stunden.

Das Produkt wurde durch Wasserdampfdestillation bei 130 mbar vom Reaktionsgemisch abgetrennt. Das Destillat wurde mit Natriumchlorid gesättigt und mit Methyl-tert.-butylether extrahiert.

Siedepunkt: 61°C (15mbar).

Die in Tabelle 1 angegebenen prozentualen Katalysatorangaben entsprechen den Gewichstangaben der Elemente bezogen auf das Gesamtkatalysatorgewicht.

Tabelle 1:

Katalysator	Reaktions-temperatur	Ausbeute
1,55 g Pt auf Aktivkohle (5 Gew.-%)	130°C	21 %
0,93 g Pd auf Aluminiumoxid (5 Gew.-%)	120°C	54 %
1,24 g Pd auf Aluminiumoxid (5 Gew.-%)	120°C	53 %
2 g aktivierter Nickelkatalysator, Molybdän dotiert	120°C	30 %
2 g aktivierter Nickelkatalysator	120°C	29 %
0,62 g Raney-Nickel	120°C	32 %
1,0 g Pt/Rh auf Aktivkohle (5 Gew.-%)	120°C	31 %

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von 2-Ethyl-3-methyl-1,4-diazin, dadurch gekennzeichnet dass 2,3-Pentandion und 1,2-Ethandiamin in einem aliphatischen Monoalkohol, Diol oder Triol mit drei bis acht Kohlenstoffatomen als Lösungsmittel unter Zugabe katalytischer Mengen einer alkalisch reagierenden Substanz umgesetzt werden und die Reaktionsmischung dann in eine Lösung einer alkalisch reagierenden Verbindung in einem aliphatischen Monoalkohol, Diol oder Triol mit drei bis acht Kohlenstoffatomen und einem dehydrierend wirkenden Katalysator, der auf einem Träger aufgetragen sein kann, eingetropft wird und die Abtrennung des Produktes durch Wasserdampfdestillation erfolgt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Lösungsmittel Butanol, Pentanol, Hexanol, Heptanol, Octanol, 1,2-Butandiol, 1,4-Butandiol, 1,3-Propandiol, 1,2-Propandiol oder Glycerin ist.

3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Lösungsmittel 1,3-Propandiol, 1,2-Propandiol oder Glycerin ist.

4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Lösungsmittel 1,2-Propandiol ist.

5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Menge an Lösungsmittel im ersten Verfahrensschritt zwischen 10 und 300 Gew.-%, bezogen auf 2,3-Pentandion, beträgt.

6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die alkalisch reagierende Substanz ein Alkalicarbonat, ein Alkalihydrogencarbonat oder Alkaliacetat ist.

7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass die alkalisch reagierende Substanz ein Alkalicarbonat ist.

8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die alkalisch reagierende Substanz Kaliumcarbonat ist.

9. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Menge der alkalisch reagierenden Substanz zwischen 0,0001 bis 40 Gew.-% bezogen auf 2,3-Pentandion beträgt.

10. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der erste Verfahrensschritt bei -10 bis 100°C durchgeführt wird.

11. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der zweite Verfahrensschritt bei 70 bis 180°C durchgeführt wird.

12. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der dehydrierend wirkende Katalysator die Elemente Kupfer, Silber, Zink, Chrom, Molybdän, Wolfram, Mangan, Rhenium, Eisen, Ruthenium, Osmium, Kobalt, Rhodium, Iridium, Nickel, Palladium oder Platin enthält.

13. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die alkalisch reagierende Verbindung ein Alkalialkoholat, Alkalihydroxid oder Erdalkalihydroxid ist.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

tional Application No
/EP 01/04697

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D241/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 104, no. 19, 12 May 1986 (1986-05-12) Columbus, Ohio, US; abstract no. 168437, TSAI, SONGCHUAN ET AL: "Syntheses of pyrazines. I" XP002176855 cited in the application abstract & NANJING DAXUE XUEBAO, ZIRAN KEXUE (1984), (2), 245-9, 2 PLATES, --- -/--	1-13

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
13 September 2001	25/09/2001

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Beslier, L

3

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication,where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 52, no. 14, 25 July 1958 (1958-07-25) Columbus, Ohio, US; abstract no. 11862a, XP002176856 abstract & TAKEO ISHIGURO: "Syntheses of piperazines. VIII" YAKUGAKU ZASSHI, vol. 78, 1958, pages 229-231, ---	1-13
A	US 3 702 253 A (MAX WINTER) 7 November 1972 (1972-11-07) column 11, line 10-44 ---	1-13
A	RIZZI G. P.: "Some reactions of methyl-pyrazines with organolithium reagents" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY., vol. 33, no. 4, April 1968 (1968-04), pages 1333-1337, XP002176853 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. EASTON., US ISSN: 0022-3263 Seite 1336, Herstellung der Verbindungen 14 und 15 und Referenz 15 ---	1-13
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 88, no. 15, 10 April 1978 (1978-04-10) Columbus, Ohio, US; abstract no. 105412, ENOMOTO, YOSHIYUKI ET AL: "Pyrazine derivatives" XP002176857 cited in the application abstract & JP 52 136182 A (OGAWA AND CO., LTD., JAPAN) 14 November 1977 (1977-11-14) ---	1-13
A	NAKATANI Y. ET AL.: "Synthèse facile de pyrazines disubstituées en 2 et 3" AGRICULTURAL AND BIOLOGICAL CHEMISTRY., vol. 37, no. 6, 1973, pages 1509-1510, XP001024034 JAPAN SOC. FOR BIOSCIENCE, BIOTECHNOLOGY AND AGROCHEM. TOKYO., JP ISSN: 0002-1369 cited in the application the whole document -----	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

I ıtional Application No
../EP 01/04697

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 3702253 A	07-11-1972	US 4303689 A	01-12-1981
		US 3931246 A	06-01-1976
		CH 529516 A	31-10-1972
		CH 566111 A5	15-09-1975
		CH 564317 A5	31-07-1975
		CH 563725 A5	15-07-1975
		DE 1793842 B1	26-06-1980
		DE 1793843 B1	30-04-1980
		DE 1793844 B1	31-10-1979
		DE 1793845 B1	31-10-1979
		DE 1793846 B1	30-04-1980
		DE 1793847 B1	26-06-1980
		DE 1793848 B1	30-04-1980
		DE 1793849 C2	01-07-1982
		DE 1793850 B1	24-04-1980
		DE 1793851 C2	01-07-1982
		DE 1793852 B1	24-01-1980
		DE 1695505 A1	23-12-1970
		DK 139012 B	04-12-1978
		DK 139605 B	19-03-1979
		DK 140243 B	16-07-1979
		DK 139454 B	26-02-1979
		DK 139553 B	12-03-1979
		DK 139551 B	12-03-1979
		DK 139552 B	12-03-1979
		DK 139374 B	12-02-1979
		DK 140361 B	13-08-1979
		DK 140362 B	13-08-1979
		GB 1156472 A	25-06-1969
		GB 1156473 A	25-06-1969
		GB 1156474 A	25-06-1969
		GB 1156475 A	25-06-1969
		GB 1156476 A	25-06-1969
		GB 1156477 A	25-06-1969
		GB 1156478 A	25-06-1969
		GB 1156479 A	25-06-1969
		GB 1156480 A	25-06-1969
		GB 1156481 A	25-06-1969
		GB 1156482 A	25-06-1969
		GB 1156483 A	25-06-1969
		GB 1156484 A	25-06-1969
		GB 1156485 A	25-06-1969
		GB 1156486 A	25-06-1969
		GB 1156487 A	25-06-1969
		GB 1156488 A	25-06-1969
		GB 1156489 A	25-06-1969
		GB 11564 A	
JP 52136182 A	14-11-1977	JP 1364471 C	09-02-1987
		JP 61028671 B	01-07-1986

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

[illegible]ionales Aktenzeichen
[illegible]/EP 01/04697

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D241/12

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 104, no. 19, 12. Mai 1986 (1986-05-12) Columbus, Ohio, US; abstract no. 168437, TSAI, SONGCHUAN ET AL: "Syntheses of pyrazines. I" XP002176855 in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung & NANJING DAXUE XUEBAO, ZIRAN KEXUE (1984), (2), 245-9, 2 PLATES, --- -/--	1-13

[X] Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

[X] Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
13. September 2001	25/09/2001
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Beslier, L

3

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Juli 1992)

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 52, no. 14, 25. Juli 1958 (1958-07-25) Columbus, Ohio, US; abstract no. 11862a, XP002176856 Zusammenfassung & TAKEO ISHIGURO: "Syntheses of piperazines. VIII" YAKUGAKU ZASSHI, Bd. 78, 1958, Seiten 229-231, ---	1-13
A	US 3 702 253 A (MAX WINTER) 7. November 1972 (1972-11-07) Spalte 11, Zeile 10-44 ---	1-13
A	RIZZI G. P.: "Some reactions of methyl-pyrazines with organolithium reagents" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY., Bd. 33, Nr. 4, April 1968 (1968-04), Seiten 1333-1337, XP002176853 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. EASTON., US ISSN: 0022-3263 Seite 1336, Herstellung der Verbindungen 14 und 15 und Referenz 15 ---	1-13
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 88, no. 15, 10. April 1978 (1978-04-10) Columbus, Ohio, US; abstract no. 105412, ENOMOTO, YOSHIYUKI ET AL: "Pyrazine derivatives" XP002176857 in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung & JP 52 136182 A (OGAWA AND CO., LTD., JAPAN) 14. November 1977 (1977-11-14) ---	1-13
A	NAKATANI Y. ET AL.: "Synthèse facile de pyrazines disubstituées en 2 et 3" AGRICULTURAL AND BIOLOGICAL CHEMISTRY., Bd. 37, Nr. 6, 1973, Seiten 1509-1510, XP001024034 JAPAN SOC. FOR BIOSCIENCE, BIOTECHNOLOGY AND AGROCHEM. TOKYO., JP ISSN: 0002-1369 in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument -----	1-13

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlic n, die zur selben Patentfamilie gehören

I ionales Aktenzeichen
PCT/EP 01/04697

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 3702253 A	07-11-1972	US 4303689 A	01-12-1981
		US 3931246 A	06-01-1976
		CH 529516 A	31-10-1972
		CH 566111 A5	15-09-1975
		CH 564317 A5	31-07-1975
		CH 563725 A5	15-07-1975
		DE 1793842 B1	26-06-1980
		DE 1793843 B1	30-04-1980
		DE 1793844 B1	31-10-1979
		DE 1793845 B1	31-10-1979
		DE 1793846 B1	30-04-1980
		DE 1793847 B1	26-06-1980
		DE 1793848 B1	30-04-1980
		DE 1793849 C2	01-07-1982
		DE 1793850 B1	24-04-1980
		DE 1793851 C2	01-07-1982
		DE 1793852 B1	24-01-1980
		DE 1695505 A1	23-12-1970
		DK 139012 B	04-12-1978
		DK 139605 B	19-03-1979
		DK 140243 B	16-07-1979
		DK 139454 B	26-02-1979
		DK 139553 B	12-03-1979
		DK 139551 B	12-03-1979
		DK 139552 B	12-03-1979
		DK 139374 B	12-02-1979
		DK 140361 B	13-08-1979
		DK 140362 B	13-08-1979
		GB 1156472 A	25-06-1969
		GB 1156473 A	25-06-1969
		GB 1156474 A	25-06-1969
		GB 1156475 A	25-06-1969
		GB 1156476 A	25-06-1969
		GB 1156477 A	25-06-1969
		GB 1156478 A	25-06-1969
		GB 1156479 A	25-06-1969
		GB 1156480 A	25-06-1969
		GB 1156481 A	25-06-1969
		GB 1156482 A	25-06-1969
		GB 1156483 A	25-06-1969
		GB 1156484 A	25-06-1969
		GB 1156485 A	25-06-1969
		GB 1156486 A	25-06-1969
		GB 1156487 A	25-06-1969
		GB 1156488 A	25-06-1969
		GB 1156489 A	25-06-1969
		GB 11564 A	
JP 52136182 A	14-11-1977	JP 1364471 C	09-02-1987
		JP 61028671 B	01-07-1986