

Brevet N° **82342**
du **4 avril 1980**
Titre délivré : **- 2 JUL. 1980**

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG



Monsieur le Ministre
de l'Économie Nationale et des Classes Moyennes
Service de la Propriété Industrielle
LUXEMBOURG

Demande de Brevet d'Invention

I. Requête

La société dite: ELI LILLY AND COMPANY, 307 East McCarty (1)
Street, à INDIANAPOLIS, Etat de Indiana, Etats-Unis d'Amérique,
représentée par Monsieur Jacques de Muyser, agissant en (2)
qualité de mandataire

dépose ce quatre avril 1900 quatre-vingt (3)
à 15 heures, au Ministère de l'Économie Nationale et des Classes Moyennes, à Luxembourg :

1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant :
"Procédé de préparation de 2-aminopyrazines substituées". (4)

déclare, en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont) :
voir au verso (5)

2. la délégation de pouvoir, datée de INDIANAPOLIS le 25 février 1980
3. la description en langue française de l'invention en deux exemplaires ;
4. // planches de dessin, en deux exemplaires ;
5. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg,

le 4 avril 1980
revendique pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de
(6) brevet déposée(s) en (7) aux Etats-Unis d'Amérique
le 6 avril 1979 (No. 27,630) (8)

au nom de s inventeurs (9)
élit domicile pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg
35, bld. Royal (10)

sollicite la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les annexes
susmentionnées, — avec ajournement de cette délivrance à // mois.

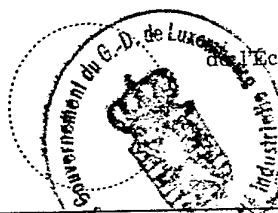
Le mandataire

II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie Nationale
et des Classes Moyennes, Service de la Propriété Industrielle à Luxembourg, en date du :

4 avril 1980

à 15 heures



Pr. le Ministre
de l'Économie Nationale et des Classes Moyennes,
p. d.

Brevet N°

du 4 avril 1980

Titre délivré :

82342

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG



Monsieur le Ministre
de l'Économie Nationale et des Classes Moyennes
Service de la Propriété Industrielle
LUXEMBOURG

Demande de Brevet d'Invention

I. Requête

La société dite: ELI LILLY AND COMPANY, 307 East McCarty Street, à INDIANAPOLIS, Etat de Indiana, Etats-Unis d'Amérique, représentée par Monsieur Jacques de Muyser, agissant en qualité de mandataire

dépose ce quatre avril 1980 quatre-vingt à 15 heures, au Ministère de l'Économie Nationale et des Classes Moyennes, à Luxembourg :

1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant :

"Procédé de préparation de 2-aminopyrazines substituées".

déclare, en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont) : voir au verso

2. la délégation de pouvoir, datée de INDIANAPOLIS le 25 février 1980
3. la description en langue française de l'invention en deux exemplaires ;
4. // planches de dessin, en deux exemplaires ;
5. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg,

le 4 avril 1980

- revendique pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de brevet déposée(s) en // aux Etats-Unis d'Amérique
- le 6 avril 1979 (No. 27,630)

au nom de s inventeurs

élit domicile pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg 35, bld. Royal

sollicite la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les annexes susmentionnées, — avec ajournement de cette délivrance à // mois.

Le mandataire

II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie Nationale et des Classes Moyennes, Service de la Propriété Industrielle à Luxembourg, en date du :

4 avril 1980

à 15 heures



Pr. le Ministre

de l'Économie Nationale et des Classes Moyennes,
p. d.

A 68007

(1) Nom, prénom, firme, adresse — (2) s'il y a lieu représenté par... agissant en qualité de mandataire — (3) date du dépôt en toutes lettres — (4) titre de l'invention — (5) nom et adresse — (6) brevet, certificat d'addition, modèle d'utilité — (7) pays — (8) date — (9) déposant originaire — (10) adresse — (11) 6, 12 ou 18 mois.

Co7 D
Co7 C

- 1.- Charles Jackson BARNETT, 7540 North Pennsylvania, à INDIANAPOLIS,
Indiana, Etats-Unis d'Amérique
- 2.- Thomas Lynn EMMICK, 3144 Tremont Blvd., à BARGERSVILLE, Indiana,
Etats-Unis d'Amérique
- 3.- Richard Charles HOYING, 2523 Foxharbor Court, à INDIANAPOLIS,
Indiana, Etats-Unis d'Amérique

REVENDEICATION DE LA PRIORITE

de la demande de brevet / ~~du / du / du / du / du / du~~

~~En~~ Aux ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Du 6 AVRIL 1979

Mémoire Descriptif

déposé à l'appui d'une demande de

BREVET D'INVENTION

au

Luxembourg

au nom de : ELI LILLY AND COMPANY

pour : "Procédé de préparation de 2-aminopyrazines substituées".

Cette invention fournit un nouveau procédé de préparation de dérivés de 2-aminopyrazines substituées, utiles comme intermédiaires pour la préparation de benzoyl-pyrazinylurées insecticides décrites et revendiquées dans le brevet belge N° 833.288.

L'un des procédés principaux de synthèse des dérivés de pyraïne consiste à construire le système cyclique de la pyrazine à partir de composants aliphatiques, et l'étape essentielle dans la plupart des synthèses de pyrazines à partir de composants aliphatiques est la formation des liaisons carbone-azote. Les substances de départ utilisées peuvent comprendre des composés α,β -dicarbonylés, des composés α -aminocarbonylés, des α -aminonitriles et des α -halogénocétone.

Dans la technique antérieure, Sharp et al., J. Chem. Soc. 932 (1951) décrivent la condensation d' α -aminonitriles avec des oximinométhylcétone pour obtenir des 2-amino-pyrazine-1-oxydes 3,5-disubstitués que l'on chauffe ensuite avec de l'hyposulfite de sodium pour réduire les oxydes en formant les 2-aminopyrazines 3,5-disubstituées. Cette référence décrit que l'efficacité de la réaction générale diminue lorsque l'on remplace le groupement alkyle par des groupements aryle.

Dans une autre référence, Taylor et al., J. Am. Chem. Soc., 95, 6407-6412 (1973) décrivent la préparation de 2-amino-3-carbamoylpyrazine-1-oxydes 5-substitués par condensation d'un α -aminocyanoacétamide avec une oximinocétone, par exemple l'oximinocétophénone ou l'oximinoacétone, en solution dans l'acide acétique glacial. Les produits sont utilisés dans les synthèses de ptéridines.

Taylor et al., J. Am. Chem. Soc., 90, 2424 (1968), décrivent également la préparation du 2-amino-3-carbéthoxy-5-méthylpyrazine-1-oxyde, par condensation de l' α -aminocyanoacétate d'éthyle avec l'isonitrosoacétone (oximinoacétone) dans l'acide acétique glacial. Le produit est également utilisé dans la synthèse de ptéridines.

Encore une autre référence de la technique antérieure est Lang et al., Tetrahedron Letters 3967-3970 (1974), qui décrit une synthèse d'aminopyrazines par condensation du

tosylate du dérivé isonitrosé du malonitrile, ou d'un ester cyanoacétique, avec une énamine substituée, suivie de la réaction du produit de condensation avec l'ammoniac pour former la 2-aminopyrazine 3,5,6-substituée. Il est indiqué
5 par Lang et al. que les produits possèdent des propriétés tuberculostatiques et diurétiques.

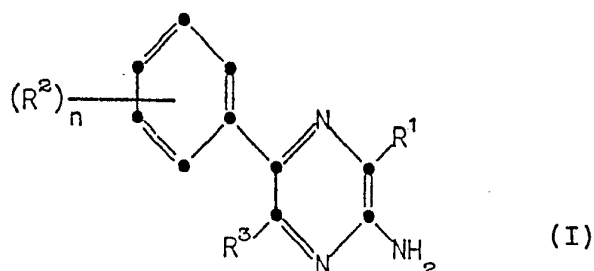
On trouve également dans la technique antérieure la référence suivante, Masaki et al., Bull. Chem. Soc. Japan,
36, 822 (1963), qui décrit la réaction d' α -halo-oximes
10 avec des amines. Le produit ainsi obtenu est cyclisé par réduction en utilisant comme catalyseur du nickel de Raney, pour obtenir une pipérazinone.

On trouve également dans la technique antérieure, Masaki et al., J. Org. Chem. 29, 3165 (1964), et Masaki et
15 al., J. Org. Chem. 31, 4143 (1966), références qui décrivent toutes deux la réaction de l'acide α -aminohydroxamique protégé avec une α -chloro-oxime, suivie de l'élimination des groupements oxime et O-benzyle, et traitement par l'ammoniac pour former des composés de type acide aspergil-
20 lique.

Une autre référence de la technique antérieure est celle de Masaki et al., Bull. Chem. Soc. Japan, 39, 2745 (1966), qui décrit, entre autres, que la réaction de la 1-chloro-2-oximino-3-butanone avec l'aminoacétonitrile
25 donne un mélange de N-(2-oximino-3-oxobutyl)aminoacétonitrile et de N,N-bis(2-oximino-3-oxobutyl)aminoacétonitrile. Ces composés sont confirmés sous la forme des dérivés amidoxime et benzoyle ou p-nitrobenzoyle correspondants respectivement. La cyclisation du N-(2-oximino-3-oxobutyl)-aminoacétonitrile par traitement par
30 des acides ou par transformation du nitrile en iminoéther a été essayée, mais le composé cyclique correspondant n'a pas été isolé.

La présente invention concerne un nouveau procédé de
35 préparation de 2-aminopyrazines substituées par réaction d'une α -chloro- ou α -bromo-oxime avec un aminoacétonitrile, en présence d'un agent de cyclisation d'acide, suivie de la séparation des nouveaux hydroxyimino-aminoacétonitriles intermédiaires et leur cyclisation par un acide.

Cette invention concerne un nouveau procédé de préparation de 2-aminopyrazines de formule :



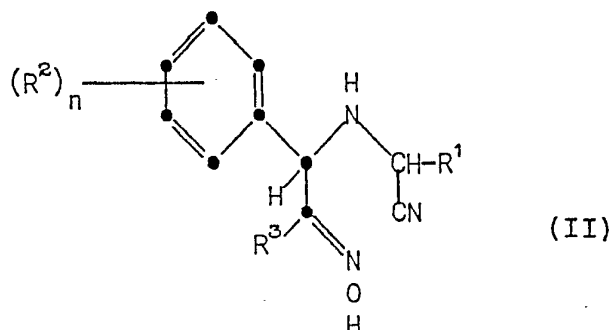
dans laquelle :

R^1 est un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle en C₁-C₄ ;

R^2 est un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupement alkyle en C₁-C₃, ou trifluorométhyle ;

n vaut 0, 1 ou 2, pourvu que quand $n=2$, seulement une position ortho puisse être substituée ; et

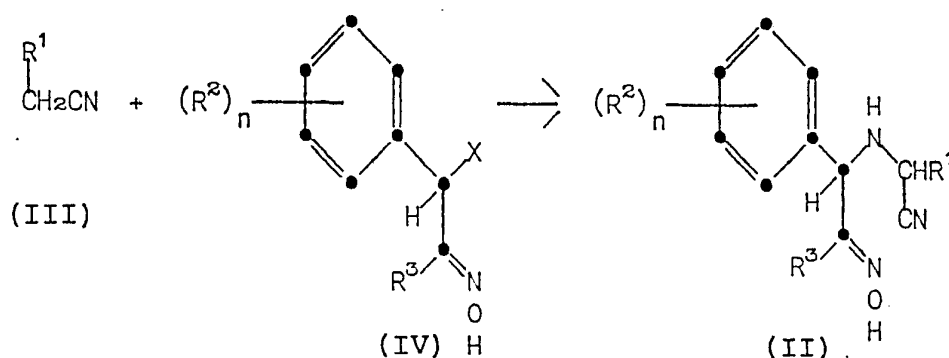
R^3 est un groupement alkyle en C₁-C₄, caractérisé en ce qu'il consiste à faire réagir un hydroxyimino-aminoacétonitrile de formule (II)



dans laquelle R^1 , R^2 , R^3 et n sont tels que définis précédemment, avec un acide choisi dans le groupe comprenant l'acide polyphosphorique, l'acide phosphorique à environ 85 %, et un mélange d'acide phosphorique et d'anhydride phosphorique.

Les hydroxyimino-aminoacétonitriles de formule (II) ci-dessus font l'objet de la demande de brevet N° (551054) déposée le même jour que la présente demande de brevet.

Les hydroxyimino-aminoacétonitriles de formule (II) sont préparés en laissant un aminoacétonitrile de formule (III) réagir avec une α -chloro ou α -bromo-oxime (IV), selon le schéma de réaction suivant :



où R^1 , R^2 , R^3 et n sont tels que définis précédemment, et X est le chlore ou le brome.

Dans les formules précédentes, alkyle en $\text{C}_1\text{-C}_3$ désigne les groupements méthyle, éthyle, n-propyle ou isopropyle.

Dans les formules précédentes, un groupement alkyle en $\text{C}_1\text{-C}_4$ désigne un groupement méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, s-butyle, t-butyle ou isobutyle.

Halo désigne le brome, le chlore, le fluor ou l'iode.

Le nouveau procédé de l'invention est effectué par étapes.

Pour préparer les hydroxyimino-aminoacétonitriles de formule (II), dans ce que l'on appelle ci-après l'étape (A), on laisse un α -chloro ou α -bromo-oxime réagir avec un aminoacétonitrile dans un solvant approprié en présence d'un agent de fixation d'acide, agent qui neutralise l'hydracide formé pendant la réaction. On préfère les α -chloro-oximes pour l'utilisation dans cette réaction en raison de la facile disponibilité du chlorure de nitrosyle qui sert à les préparer. On n'utilisera donc que les α -chloro-oximes pour illustrer la présente demande de brevet. Cependant, les α -bromo-oximes réagissent de la même manière que les α -chloro-oximes pour la préparation des hydroxyimino-aminoacétonitriles. Les solvants appropriés sont ceux qui sont inertes vis-à-vis des réactifs et dans les conditions de fonctionnement utilisées dans la réaction, et comprennent le chloroforme, le chlorure de méthylène, le tétrahydrofurane, le benzène et le chlorobenzène. Le solvant de choix est choisi dans le groupe comprenant le chloroforme et le chlorure de méthylène. Les agents de

fixation d'acides appropriés comprennent l'aminoacéto-
nitrile lui-même, ainsi que les bases non nucléophiles
qui sont plus basiques que l'aminoacétonitrile. De telles
bases comprennent les amines tertiaires comme la triéthyl-
amine, la triméthylamine, la tributylamine et la N-méthyl-
morpholine, la triéthylamine étant la base de choix.

Ainsi, on met l'aminoacétonitrile, soit sous forme
de la base libre, soit sous forme d'un sel d'addition
d'acide, par exemple le chlorhydrate ou un sel d'addition
d'acide similaire, en suspension dans un solvant choisi
parmi les solvants indiqués ci-dessus. Quand on utilise
l'aminoacétonitrile sous forme du sel d'addition d'acide,
on ajoute à la suspension deux moles d'un agent de fixation
d'acide. Une mole de cet agent sert à préparer la base
libre de l'aminoacétonitrile, et la seconde mole sert à
neutraliser l'hydracide formé pendant la réaction entre
l'aminoacétonitrile et l' α -chloro-oxime. Au mélange
d'aminoacétonitrile sous forme de base libre, de solvant
et d'agent de fixation d'acide, refroidi à une température
comprise entre environ -5° et environ $+25^{\circ}\text{C}$, on ajoute
en agitant une solution de l' α -chloro-oxime dans le même
solvant, à une vitesse qui rend possible le maintien facile
de la température du mélange entre environ -5° et environ
 $+25^{\circ}\text{C}$. A la fin de l'addition, on laisse le mélange
réactionnel se réchauffer jusqu'à la température ambiante
en continuant à agiter en environ une heure.

On peut traiter le produit de l'étape (A), l'hydroxy-
imino-aminoacétonitrile, selon différentes façons pour le
préparer en vue de la cyclisation par l'acide choisi.

Ainsi, on peut séparer le produit de l'étape (A) en
chassant le solvant sous vide, et on peut utiliser le
produit brut, l'hydroxyimino-aminoacétonitrile, tel quel
dans la réaction de cyclisation.

Ou bien, on peut cristalliser le produit brut de
l'étape (A) restant après élimination du solvant, en
utilisant un solvant approprié, un mélange d'hexane et
d'un hydrocarbure chloré par exemple. Le produit cristal-
lisé est ensuite utilisé dans la réaction de cyclisation.

Dans encore un autre procédé, on peut séparer le

produit brut de l'étape (A) de ses diverses impuretés par préparation d'un sel cristallisé, par exemple le p-toluène-sulfonate de l'hydroxyimino-aminoacétonitrile.

5 Le procédé préféré de séparation de l'hydroxyimino-aminoacétonitrile est décrit ci-dessous comme constituant l'étape (B), et l'on effectue l'étape (B) de la manière suivante.

10 On lave le mélange réactionnel de l'étape (A), successivement avec des portions d'eau et d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. On sépare la couche organique et on la sèche sur un agent de séchage approprié, ou on la filtre à travers un tampon d'agent de séchage.

15 On ramène le volume de la solution séchée d'hydroxyimino-aminoacétonitrile, à la moitié du volume initial en évaporant le solvant. On ajoute au volume réduit de solution, en agitant, une quantité d'un hydrocarbure choisi dans le groupe comprenant l'hexane, le pentane, l'heptane et le cyclohexane, suffisante pour retrouver le volume initial. On agite le mélange au voisinage de la température ambiante, opération pendant laquelle le produit cristallise, et on filtre ce produit. Ce procédé de séparation
20 donne l'hydroxyimino-aminoacétonitrile remarquablement dépourvu d'impuretés indésirables qui peuvent être entraînées à partir des étapes de préparation de l' α -chloro-oxime, et donne un produit convenant particulièrement bien
25 à la cyclisation avec un acide approprié dans le nouveau procédé de préparation des 2-aminopyrazines substituées de la présente invention.

Il est possible de combiner la préparation de l' α -chloro-oxime avec l'étape (A) du nouveau procédé décrit
30 précédemment pour la préparation de 2-aminopyrazines. Lorsque l'on agit ainsi, on effectue la réaction entre le chlorure de nitrosyle et le styrène substitué en présence d'acide chlorhydrique pour former l' α -chloro-oxime, dans le
35 même solvant que celui que l'on utilisera dans la préparation ultérieure de l'hydroxyimino-aminoacétonitrile, c'est-à-dire le chloroforme, le chlorure de méthylène, le tétrahydrofuranne, le benzène ou le chlorobenzène. On traite le mélange réactionnel en purgeant l'excès de chlorure de

nitrosyle et d'acide chlorhydrique du mélange réactionnel avec de l'azote, puis en lavant la solution contenant l' α -chloro-oxime avec de l'eau. On utilise ensuite directement la solution lavée de l' α -chloro-oxime dans la réaction avec l'aminocétonitrile pour préparer l'hydroxyimino-aminocétonitrile.

On notera que, si le groupement phényle de l' α -chloro-oxime porte un atome d'halogène ou un groupement alkyle en C_1-C_3 (R^2 = halo ou alkyle en C_1-C_3) en position ortho, le rendement en hydroxyimino-aminocétonitrile de formule (II) ci-dessus qui en résulte peut être nettement inférieur en raison de facteurs stériques.

Dans l'étape (C) de ce nouveau procédé de préparation de 2-aminopyrazines substituées, le produit séparé dans l'étape (B), un hydroxyimino-aminocétonitrile de formule (II), est ajouté lentement, en agitant, à un volume d'un acide approprié choisi dans le groupe comprenant l'acide polyphosphorique, l'acide phosphorique à environ 85 % et un mélange d'acide phosphorique et d'anhydride phosphorique. L'addition peut être effectuée à la température ambiante ou, si on le désire, l'acide que l'on a choisi d'utiliser dans la réaction de cyclisation, s'il apparaît que ce chauffage facilitera le mélange des réactifs.

L'acide préféré pour effectuer la cyclisation des hydroxyimino-aminocétonitriles est un acide phosphoré. L'acide phosphoré que l'on utilise dans la nouvelle étape de cyclisation est choisi dans le groupe des acides comprenant l'acide polyphosphorique (ou PPA) qui est disponible dans le commerce (également appelé acide phosphorique à 115 %), l'acide phosphorique à environ 85 %, et un mélange d'acide phosphorique et d'anhydride phosphorique.

Comme le sait l'homme de l'art, l'acide polyphosphorique disponible dans le commerce contient de l'anhydride phosphorique sous forme polymérisée. Pour une description de l'acide polyphosphorique, voir F. Uhlig et H.R. Snyder, "Polyphosphoric Acid As A Reagent in Organic Chemistry", Advances In Organic Chemistry, Vol. I, page 35 (Interscience Publishers, New York, 1960). Un mélange, préparé

selon les besoins, d'anhydride phosphorique et d'acide orthophosphorique, ce mélange contenant un rapport d'anhydride phosphorique à l'acide orthophosphorique similaire à celui présent dans l'acide polyphosphorique disponible dans le commerce, convient également pour la réaction de cyclisation, et fonctionnera de façon satisfaisante en permettant la cyclisation désirée. Un tel mélange contient de préférence au moins suffisamment d'anhydride phosphorique pour réagir totalement avec toute l'eau produite dans la réaction de cyclisation. L'acide de choix pour l'utilisation dans la nouvelle étape de cyclisation est l'acide polyphosphorique disponible dans le commerce, la préférence étant basée sur la commodité d'obtention de l'acide.

La réaction de cyclisation se fait à un certain degré dans des conditions dans lesquelles on utilise comme solvant un acide fort comme l'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique ou l'acide p-toluènesulfonique, ou dans les conditions dans lesquelles on utilise comme agent de cyclisation un mélange d'acide sulfonique et d'anhydride phosphorique, mais les rendements sont médiocres.

La durée nécessaire pour que la réaction de cyclisation soit pratiquement complète dépend de la température. Ainsi, le chauffage du mélange réactionnel à une température supérieure amènera la cyclisation plus rapidement, mais des périodes plus longues de chauffage n'augmentent pas le rendement. Le chauffage au-dessus d'environ 50°C est préférable, car un tel chauffage rend l'acide polyphosphorique plus facile à agiter et rend possible un mélange plus intime et complet de l'hydroxyimino-aminoacétonitrile avec l'acide polyphosphorique. La durée préférée est comprise entre environ une demi-heure et environ 4 heures.

Lorsque l'on effectue l'addition, on ajoute l'hydroxyimino-aminoacétonitrile par portions, en agitant, à l'acide polyphosphorique (PPA) à la température ambiante, ou quelque peu au-dessus, en laissant un temps suffisant pour que s'achève la réaction exothermique qui se produit. Bien que ceci ne soit pas particulièrement nécessaire, un préchauffage réchauffe le PPA suffisamment pour permettre une

agitation et un mélange efficaces de l'hydroxyimino-amino-acétonitrile et du PPA. La régulation de la réaction exothermique est favorisée par l'addition par portions de l'hydroxyimino-aminoacétonitrile et également par le pré-
5 chauffage du PPA à une température d'environ 80 à 85°C.

L'addition par portions de l'hydroxyimino-aminoacétonitrile au PPA préchauffé permet à la réaction de cyclisation de se faire à une vitesse telle que la température du mélange réactionnel est facilement maintenue à environ 80-85°C,
10 conséquence de la chaleur produite par la réaction.

La quantité de PPA nécessaire à la réaction de cyclisation dépend de la quantité d'hydroxyimino-aminoacétonitrile utilisée dans la réaction. Cette relation peut être exprimée par le rapport de PPA:hydroxyimino-aminoacéto-
15 nitrile, rapport qui peut de préférence varier entre environ 5:1 et environ 15:1 en poids, de préférence encore entre environ 5:1 et environ 10:1 en poids. Bien qu'une plus grande quantité de PPA dans la réaction rende l'agitation plus facile et ne modifie pas le mécanisme de réaction ou le rendement en produit désiré, il rend moins
20 facile le traitement du mélange réactionnel car il y a plus de PPA à neutraliser pendant le traitement. La viscosité du mélange réaction est inversement proportionnelle à la température et à la concentration de l'hydroxyimino-aminoacétonitrile dans le PPA, et le choix du rapport sera, en
25 pratique, fait d'après les possibilités de l'équipement réactionnel à mélanger et agiter des mélanges visqueux.

Après addition de tout l'hydroxyimino-aminoacétonitrile, on poursuit le chauffage et l'agitation du mélange
30 à une température et pendant un temps suffisants pour permettre un achèvement pratiquement total de la réaction de cyclisation pour former la 2-aminopyrazine substituée. Ainsi, une fois l'addition terminée, on poursuit le chauffage et l'agitation pendant environ une demi-heure à environ
35 2 heures, commodément pendant environ 1 heure à une température de réaction appropriée. La température de réaction peut varier quelque peu, généralement entre environ 50° et environ 140°C, de préférence entre environ 80° et environ 120°C, et de façon optimale entre environ 80° et environ 95°C.

On traite généralement le mélange réactionnel en le versant dans de l'eau, de préférence légèrement alcalinisée avec de l'ammoniac, par exemple, et en agitant continuellement l'eau pendant l'addition du mélange réactionnel. On peut également verser soigneusement de l'eau dans le récipipient de réaction en agitant et en refroidissant. On ajuste à environ 8-9 le pH du mélange aqueux ainsi obtenu, en ajoutant une base au mélange. Les bases appropriées dans ce but comprennent l'hydroxyde d'ammonium, l'hydroxyde de potassium et l'hydroxyde de sodium. Puis on agite le mélange aqueux acide pendant un certain temps et on le filtre pour séparer la 2-aminopyrazine substituée désirée sous forme d'un solide. Au laboratoire, une période d'agitation d'environ 4 heures avant la filtration est une période de temps suffisante pour obtenir de bons résultats. La concentration élevée en phosphate dans le mélange semble avoir un effet de relargage et favorise la précipitation du produit désiré dans le mélange.

Bien que l'isolement de la 2-aminopyrazine substituée par filtration à partir du mélange aqueux basique ait été décrit précédemment, on peut également isoler le produit désiré par d'autres procédés connus de l'homme de l'art, comme l'extraction par solvants. Les conditions particulières de l'isolement du produit par filtration ou par extraction par solvants seront dictées en pratique par les propriétés physiques de la 2-aminopyrazine substituée particulière.

La préparation des α -chloro-oximes utilisées comme substances de départ pour préparer les hydroxyimino-amino-acétonitriles est connue dans la technique et peut être décrite comme suit. On dissout un dérivé du styrène, par exemple le β -méthylstyrène, dans un solvant inerte comme le chlorure de méthylène ou le chloroforme, on refroidit la solution à une température d'environ 0 à - 5°C et on sature la solution de gaz chlorhydrique anhydre. On poursuit ensuite l'écoulement de gaz chlorhydrique anhydre tout en ajoutant à la solution du chlorure de nitrosyle. On poursuit l'agitation et l'introduction de gaz chlorhydrique anhydre tout en laissant le mélange réactionnel se réchauffer

jusqu'à la température ambiante en environ une demi-heure. Puis on purge le mélange réactionnel avec de l'azote pendant environ une demi-heure pour chasser l'excès de gaz chlorhydrique et de chlorure de nitrosyle. On lave le
5 mélange réactionnel successivement avec de l'eau et une solution aqueuse de chlorure de sodium et on le sèche sur un agent de séchage approprié, par exemple le sulfate de sodium anhydre. On filtre l'agent de séchage et on concentre le filtrat sous vide pour obtenir une huile qui est
10 l' α -chloro-oxime brute. Comme les α -chloro-oximes sont thermiquement instables, il faut éviter un chauffage excessif pendant le traitement. On reprend l'huile dans de l'hexane et on filtre le produit cristallin qui se forme. Dans l'exemple utilisé ici, le produit est identifié comme
15 étant la 1-chloro-1-phényl-2-propanone-oxime, ayant un point de fusion d'environ 90-92°C. Les autres α -chloro-oximes utilisées ici sont préparées par le même mode opératoire général. Le même mode opératoire général, utilisant du bromure de nitrosyle et de l'acide bromhydrique, peut
20 être utilisé pour préparer les α -bromo-oximes correspondantes.

Il est également possible de partir du styrène substitué de façon appropriée et d'aboutir à l'hydroxyimino-aminoacétonitrile sans isoler ou cristalliser l' α -chloro-oxime intermédiaire. Ainsi, on effectue comme décrit précédemment la préparation de l' α -chloro-oxime, en utilisant
25 le solvant de choix pour la préparation de l'hydroxyimino-aminoacétonitrile. A la fin de la réaction entre le styrène substitué et le chlorure de nitrosyle qui donne
30 l' α -chloro-oxime, on lave avec de l'eau la solution contenant l' α -chloro-oxime brute et l'on utilise directement la couche organique contenant l' α -chloro-oxime brute que l'on ajoute à un mélange d'aminoacétonitrile (sous forme de la base libre ou sous forme d'un sel d'addition d'acide, par
35 exemple le chlorhydrate), de l'agent de fixation d'acide et de solvant, le solvant étant le même que celui utilisé dans la préparation de l' α -chloro-oxime. On laisse la réaction se faire pendant le temps nécessaire pour obtenir une formation pratiquement complète de l'hydroxyimino-aminoacéto-

nitrile. On isole le produit de la même façon que celle décrite précédemment.

A l'exception de trois composés, les dérivés de styrène utilisés ici pour préparer les α -chloro-oximes sont connus et leurs préparations sont publiées dans la technique antérieure. Les composés qui n'étaient pas connus jusqu'à présent sont synthétisés en suivant des modes opératoires publiés bien connus. Ainsi, on laisse le 2-bromobenzaldéhyde réagir avec un réactif de Grignard, le bromure d'éthylmagnésium, dans l'éther anhydre, pour former le 1-(2-bromophényl)propanol. On déshydrate ensuite ce dérivé de propanol en le chauffant à reflux dans du toluène en présence d'acide p-toluènesulfonique comme catalyseur pour obtenir le 1-bromo-2-(1-propényl)benzène désiré. Un autre styrène substitué inconnu jusqu'à présent, le 1,2-dichloro-4-(1-propényl)benzène, est préparé par le même mode opératoire général à partir du 3,4-dichlorobenzaldéhyde et du bromure d'éthylmagnésium, puis en déshydratant le propanol substitué intermédiaire.

Le troisième dérivé de styrène qui n'était pas connu est le 1-éthyl-4-(1-propényl)benzène, et on le prépare également par des modes opératoires connus dans la littérature. Ainsi, la condensation de l'éthylbenzène avec le chlorure de propionyle en présence de chlorure d'aluminium dans une réaction de Friedel-Crafts donne la 4-éthylpropiophénone connue. On réduit facilement cette cétone en utilisant le borohydrure de sodium pour obtenir le 1-(4-éthylphényl)propanol que l'on déshydrate par chauffage avec le bisulfate de potassium, pour obtenir le 1-éthyl-4-(1-propényl)benzène désiré.

Les préparations suivantes sont des descriptions de la préparation des trois nouveaux styrènes substitués et de plusieurs α -chloro-oximes intermédiaires utilisables dans le nouveau procédé de cette invention.

Préparation 11-bromo-2-(1-propényl)benzène

Ce composé est préparé par étapes.

Etape 1

5 On ajoute en 15 minutes une solution de 34,46 g
 (0,186 mole) de 2-bromobenzaldéhyde dans 93 ml d'éther
 éthylque anhydre, à un mélange de 75,6 ml d'une solution
 2,71M de bromure d'éthylmagnésium dans 186 ml d'éther
10 anhydre maintenu à une température d'environ 15°C. On
 laisse le mélange réactionnel reposer pendant une nuit à
 la température ambiante, après quoi on le refroidit tout
 en ajoutant 32 ml d'une solution aqueuse à 25 % de chlorure
 d'ammonium. On décante l'éther du résidu solide, résidu
15 qu'on lave à l'éther en ajoutant les produits de lavage à
 la couche éthérée initiale. On sèche sur sulfate de
 magnésium anhydre les couches éthérées réunies. On filtre
 l'agent de séchage et on concentre la solution éthérée pour
 obtenir une huile jaune clair pesant 32,21 g. L'huile est
20 identifiée par son spectre RMN comme étant le 1-(2-bromo-
 phényl)propanol.

Etape 2

 On chauffe à reflux sous un piège à eau Dean-Stark
 pendant environ 4 heures un mélange de 25 g (0,116 mole) de
 1-(2-bromophényl)propanol (préparé dans l'étape 1), de
25 80 ml de toluène et de 1,0 g d'acide p-toluènesulfonique.
 Puis on refroidit le mélange réactionnel, on l'agite pendant
 environ 15 minutes avec 20 ml d'une solution aqueuse 5N
 d'hydroxyde de sodium, et on sépare la couche aqueuse que
 l'on rejette. On lave la couche organique avec 3 portions
30 d'eau et on la sèche sur sulfate de sodium anhydre. On
 filtre l'agent de séchage et on concentre le filtrat pour
 obtenir un produit brut pesant 20,65 g. On distille une
 portion pesant 19,5 g et l'on obtient un produit ayant un
 point d'ébullition d'environ 82-85°C/3-4 mm, que l'on iden-
35 tifie par son spectre RMN comme étant le 1-bromo-2-(1-
 propényl)benzène.

 En suivant les mêmes modes opératoires généraux et en
 utilisant les substances de départ appropriées, on prépare
 et on identifie le composé suivant.

Préparation 21,2-dichloro-4-(1-propényl)benzèneEtape 1

1-(3,4-dichlorophényl)propanol, sous forme d'un
 5 liquide jaune foncé, pesant 40,02 g, à partir de 36,0 g
 (0,20 mole) de 3,4-dichlorobenzaldéhyde et de 77,6 ml
 d'une solution 2,71M de bromure d'éthylmagnésium.

Etape 2

1,2-dichloro-4-(1-propényl)benzène, sous forme d'un
 10 liquide ambre foncé, pesant 29,61 g, à partir de 40,02 g
 (0,195 mole) de 1-(3,4-dichlorophényl)propanol, de 100 ml
 de toluène et de 1,0 g d'acide p-toluènesulfonique.

Identifié par son spectre RMN.

Préparation 315 1-éthyl-4-(1-propényl)benzène

On prépare ce composé par étapes.

Etape 1

A une solution de 19 g (0,117 mole) de 4-éthyl-
 propiophénone [préparée par le mode opératoire de Kindler
 20 et Li, Ber. 74, 321 (1941)] dans 30 ml d'éthanol, on ajoute
 goutte à goutte une solution de 1,76 g d'hydroxyde de
 sodium et de 1,4 g de borohydrure de sodium dans 17,6 ml
 d'eau. Pendant que l'addition se fait, il se produit une
 réaction exothermique et la température monte à environ
 25 35°C puis, comme l'addition se poursuit, à environ 75°C,
 après quoi la température de réaction tombe au voisinage
 de la température ambiante. On agite le mélange réactionnel
 à la température ambiante pendant environ 1 heure. Puis,
 on l'agite et on le chauffe à environ 70-75°C pendant
 30 environ 2 heures, après quoi on poursuit le chauffage et
 l'agitation pendant une nuit à cette température. On laisse
 le mélange réactionnel refroidir puis on ajoute une solution
 de 0,6 g d'hydroxyde de sodium et de 0,47 g de borohydrure
 de sodium dans 6 ml d'eau, et on chauffe et on agite à
 35 nouveau le mélange réactionnel à environ 70-75°C pendant
 une nuit.

On refroidit le mélange réactionnel, on le dilue avec
 de l'eau et on sépare la couche organique. On extrait la
 couche aqueuse avec trois portions d'éther, après quoi on

rejette la couche aqueuse. On réunit les extraits étherés avec la couche organique initiale et on les lave successivement avec de l'eau, une solution aqueuse de bicarbonate de sodium, une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, puis on sèche sur sulfate de magnésium anhydre.

On filtre l'agent de séchage, on évapore le solvant sous vide et on distille l'huile résiduelle pour obtenir un produit ayant un point d'ébullition d'environ 173-176°C/100 mm. Le produit est identifié par son spectre RMN comme étant le 1-(4-éthylphényl)propanol.

Etape 2

Dans un ballon à fond rond à 3 tubulures de 50 ml équipé d'une ampoule d'addition n'égalisant pas la pression, d'une tête de distillation à prise variable, chemisée, et d'un barreau d'agitation magnétique, on place 15 g (0,11 mole) de bisulfate de potassium cristallin. On réduit à environ 90 mm la pression dans le ballon et, pendant qu'on agite magnétiquement le bisulfate de potassium, on chauffe le ballon et son contenu dans un bain d'huile à une température d'environ 220-230°C, puis on ajoute goutte à goutte 60 g (0,365 mole) de 1-(4-éthylphényl)propanol au bisulfate de potassium dans le ballon. Pendant l'addition, une substance ayant un point d'ébullition d'environ 125-135°C/90 mm distille du mélange réactionnel dans le ballon. Une fois que l'addition est terminée, on poursuit la distillation à la pression réduite de 90 mm jusqu'à ce qu'elle s'arrête. On réduit alors la pression à 50 mm et on continue la distillation à cette pression jusqu'à ce qu'elle s'arrête à nouveau. On ajoute de l'éther au distillat, on sépare et on rejette la couche aqueuse, et on sèche la couche étherée sur sulfate de magnésium anhydre. On filtre l'agent de séchage et on chasse l'éther sous vide, ce qui laisse 48,3 g d'une huile limpide. On identifie l'huile par son spectre RMN comme étant le 1-éthyl-4-(1-propényl)-benzène.

Préparation 4

1-chloro-1-phényl-2-propanone-oxime

On agite et on refroidit à une température d'environ 0 à - 3°C une solution de 34,65 g (0,294 mole) de

β -méthylstyrène dans 300 ml de chloroforme et, tout en maintenant cette température, on sature la solution de gaz chlorhydrique anhydre. A la solution, on ajoute 20,2 g (0,307 mole) de chlorure de nitrosyle avec un écoulement simultané de gaz chlorhydrique anhydre suffisant pour donner une réaction acide à la sortie du ballon de réaction. L'addition du chlorure de nitrosyle prend environ 50 minutes. On laisse le mélange réactionnel sous agitation et se réchauffer à la température ambiante en environ 30 minutes tout en maintenant un écoulement continu de gaz chlorhydrique anhydre à raison d'environ 60 ml par minute. A la fin de cette période, on purge l'excès de gaz du système en utilisant de l'azote sec, la purge étant effectuée pendant environ 30 minutes. On lave le mélange réactionnel deux fois avec des portions de 150 ml d'eau, puis on effectue un lavage avec une solution aqueuse de chlorure de sodium. On sèche la couche organique sur sulfate de sodium anhydre pendant environ 10 minutes et on filtre l'agent de séchage. On concentre le filtrat à pression réduite pour obtenir une huile que l'on agite en lui ajoutant 50 ml d'hexane. Des cristaux se forment rapidement pendant que l'on agite le mélange à la température ambiante pendant environ 30 minutes. Après repos au réfrigérateur pendant une fin de semaine, on agite à nouveau le mélange froid pendant environ 15 minutes, on le filtre et on lave le solide sur le filtre avec 50 ml d'hexane froid. On obtient 38,12 g (70,7 %) d'un produit ayant un point de fusion d'environ 90-92°C, qui est identifié comme la 1-chloro-1-phényl-2-propanone-oxime.

Analyse calculée pour $C_9H_{10}ClNO$:

		<u>Théorique</u>	<u>Trouvée</u>
	C	58,87	59,03
	H	5,49	5,20
	N	8,63	7,69
35	Cl	19,31	19,30

En suivant le mode opératoire général de la préparation 4, on prépare des α -chloro-oximes supplémentaires que l'on identifie comme suit.

Préparation 5

1-(2-bromophényl)-1-chloro-2-propanone-oxime, sous forme d'une huile, pesant 8,97 g, à partir de 8,2 g (0,042 mole) de 1-bromo-2-(1-propényl)benzène et de 3,0 g (0,046 mole) de chlorure de nitrosyle. Un échantillon analytique recristallisé dans un mélange benzène/hexane a un point de fusion d'environ 121-122,5°C.

Analyse calculée pour $C_9H_9BrClNO$:

		<u>Théorique</u>	<u>Trouvée</u>
10	C	41,18	40,97
	H	3,46	3,23
	Br	30,44	30,63
	Cl	13,50	13,26
	N	5,34	5,37

15 Préparation 6

1-(3-bromophényl)-1-chloro-2-propanone-oxime, sous forme d'une huile, pesant 16,47 g, à partir de 12,5 g (0,063 mole) de 1-bromo-3-(1-propényl)benzène et de 4,36 g (0,066 mole) de chlorure de nitrosyle. Le produit est identifié par son spectre RMN.

Préparation 7

1-(4-bromophényl)-1-chloro-2-propanone-oxime, ayant un point de fusion d'environ 99-100°C, pesant 157,7 g, à partir de 232,6 g (pureté de 86 %) (1,01 mole) de 1-bromo-4-(1-propényl)benzène et de 66,5 g (1,01 mole) de chlorure de nitrosyle.

Analyse calculée pour $C_9H_9BrClNO$:

		<u>Théorique</u>	<u>Trouvée</u>
30	C	41,18	41,01
	H	3,46	3,43
	Br	30,44	30,56
	Cl	13,50	13,65
	N	5,34	5,20

Préparation 8

35 1-(4-bromophényl)-1-chloro-2-butanone-oxime, pesant 5,27 g, à partir de 12,5 g (0,059 mole) de 1-bromo-4-(1-butényl)benzène et de 3,88 g (0,059 mole) de chlorure de nitrosyle. L'échantillon analytique a un point de fusion d'environ 98-99°C.

Analyse calculée pour $C_{10}H_{11}BrClNO$:

		<u>Théorique</u>	<u>Trouvée</u>
	C	43,43	43,63
	H	4,01	3,97
5	Br	28,89	28,77
	Cl	12,82	12,76
	N	5,06	4,98

Préparation 9

1- (2,4-diméthylphényl)-1-chloro-2-propanone-oxime, ayant un point de fusion d'environ 104-106°C et pesant 4,79 g, à partir de 6,0 g (0,04 mole) de 2,4-diméthyl-1-propénylbenzène et de 2,96 g (0,045 mole) de chlorure de nitrosyle. Identifiée par son spectre RMN.

Préparation 10

15 1-chloro-1-(3-trifluorométhylphényl)-2-propanone-oxime, sous forme d'une huile verte pesant 18,87 g, à partir de 15 g (0,0806 mole) de 1-trifluorométhyl-3-(1-propényl)benzène et de 9,24 g (0,14 mole) de chlorure de nitrosyle. Identifiée par son spectre RMN.

20 Préparation 11

1-chloro-1-(4-chlorophényl)-2-propanone-oxime, ayant un point de fusion d'environ 80-81°C et pesant 9,09 g, à partir de 15,25 g (0,1 mole) de 1-chloro-4-(1-propényl)benzène et de 6,88 g (0,10 mole) de chlorure de nitrosyle. Identifiée par ses spectres IR et RMN.

Préparation 12

1-(3,4-dichlorophényl)-1-chloro-2-propanone-oxime, sous forme d'une huile, pesant 21,1 g, à partir de 18,7 g (0,10 mole) de 1,2-dichloro-4-(1-propényl)benzène et de 6,88 g (0,10 mole) de chlorure de nitrosyle. Le produit est identifié par son spectre RMN.

Préparation 13

1-(4-éthylphényl)-1-chloro-2-propanone-oxime, ayant un point de fusion d'environ 39-40°C et pesant 21 g, à partir de 22 g (0,15 mole) de 1-éthyl-4-(1-propényl)benzène et de 9,9 g (0,15 mole) de chlorure de nitrosyle. On identifie le produit par son spectre RMN.

La préparation suivante illustre la synthèse d'un hydroxyimino-aminoacétonitrile, en partant d'un styrène

substitué et en poursuivant par l'intermédiaire de l' α -chloro-oxime résultante, sans séparation ni purification de cette α -chloro-oxime intermédiaire, mais en conservant ladite oxime en solution et en ajoutant la solution à un
 5 mélange d'un aminoacétonitrile (ou d'un sel d'addition d'acide de l'aminoacétonitrile), d'un agent de fixation d'acide et d'un solvant approprié, comme cela a été décrit précédemment.

Préparation 14

10 [[1-(4-bromophényl)-2-(hydroxyimino)propyl]amino]acéto-
nitrile

On refroidit à environ 0°C une solution de 27,7 kg de 1-bromo-4-(1-propényl)benzène (pureté de 90 %) dans 110 l de chlorure de méthylène et on la sature de gaz
 15 chlorhydrique. On fait barboter dans le mélange 8,74 kg de chlorure de nitrosyle à une vitesse telle que la température se maintient en-dessous d'environ 10°C. On poursuit l'addition de gaz chlorhydrique en même temps que l'addition de chlorure de nitrosyle, à une vitesse telle que
 20 l'on maintient la saturation du mélange par le gaz chlorhydrique. Quand l'addition du chlorure de nitrosyle est terminée, on agite le mélange pendant 15 minutes supplémentaires sous saturation de gaz chlorhydrique, puis on le purge avec de l'azote pour chasser l'excès de chlorure
 25 de nitrosyle et de gaz chlorhydrique. On lave le mélange avec trois portions de 60 litres d'eau et on sépare les couches. On verse lentement la couche de chlorure de méthylène, contenant l' α -chloro-oxime produite, dans un second récipient de réaction contenant un mélange de
 30 11,6 kg de chlorhydrate d'aminoacétonitrile, de 25,2 kg de triéthylamine et de 120 litres de chlorure de méthyle refroidis à environ 10°C, de sorte que la température de réaction se maintient en-dessous de 20°C. On laisse le mélange se réchauffer à environ 25°C en environ 2 heures,
 35 puis on le lave avec trois portions de 60 litres d'eau. On concentre soigneusement la couche de chlorure de méthylène sous vide jusqu'à un volume d'environ 100 litres. On ajuste la température de la solution à environ 40°C et on ajoute en agitant 100 litres d'hexane, réchauffés à une température

d'environ 40°C. Le produit cristallise tandis que l'on refroidit lentement le mélange et qu'on l'agite à la température ambiante pendant une nuit. On refroidit brièvement le mélange à environ 0-5°C, puis on le filtre et on lave les cristaux avec de l'hexane. On obtient ainsi 18,7 kg de [[1-(4-bromophényl)-2-(hydroxyimino)-propyl]amino]acétonitrile, ayant un point de fusion d'environ 108-110°C. On calcule que le rendement est d'environ 52,5 % de la valeur théorique par rapport au poids de 1-bromo-4-(1-propényl)benzène utilisé. On estime que la pureté du produit est d'environ 98 %, par un procédé de chromatographie en phase gazeuse.

Le nouveau procédé de cette invention est illustré dans les exemples suivants, mais il ne faut pas considérer que l'invention est limitée à ces exemples.

Exemple 1

2-amino-6-méthyl-5-phénylpyrazine

On effectue par étapes la synthèse de cette 2-amino-pyrazine substituée.

20 Etape A

A une suspension de 11,56 g (0,125 mole) de chlorhydrate d'acétoacétonitrile dans 90 ml de chloroforme, agitée sous atmosphère d'azote et refroidie à environ 0°C dans un bain de glace, on ajoute 22,73 g (0,225 mole) de triéthylamine. Tout en maintenant la température à environ 0°C, on ajoute au mélange résultant une solution de 18,35 g (0,10 mole) de 1-chloro-1-phényl-2-propanone-oxime dans 85 ml de chloroforme en environ 2 heures. Puis on laisse le mélange réactionnel se réchauffer à la température ambiante en environ 1 heure.

Etape B

On lave le mélange réactionnel deux fois avec des portions de 100 ml d'eau et une portion de 100 ml de saumure saturée, et on le sèche par filtration sur un tampon de sulfate de sodium anhydre. On réduit le volume du filtrat à environ la moitié du volume initial en le concentrant sous pression réduite, et on y ajoute suffisamment d'hexane pour rétablir le volume initial. On agite le mélange résultant au voisinage de la température ambiante, en

laissant le produit cristalliser. Après un repos dans un réfrigérateur pendant une nuit, on filtre le mélange et on lave les cristaux restant sur le filtre avec 75 ml d'hexane froid. De cette manière, on obtient 13,22 g (rendement de 65 %) d'un produit identifié comme le [[2-(hydroxyimino)-1-(phényl)propyl]amino]acétonitrile, ayant un point de fusion d'environ 94,5-96,5°C. Un échantillon recristallisé dans l'éthanol a un point de fusion d'environ 96-97,5°C. Le produit est identifié par son analyse élémentaire, son spectre RMN et son spectre de masse.

Analyse calculée pour $C_{11}H_{13}N_3O$:

		<u>Théorique</u>	<u>Trouvée</u>
	C	65,01	65,18
	H	6,45	6,55
15	N	20,68	20,39

Etape C

On ajoute lentement 10 g de l'hydroxyiminoacéto-nitrile préparé en B ci-dessus, lentement en agitant en environ une demi-heure à 100 g d'acide polyphosphorique préchauffé à une température d'environ 80-85°C. On règle la vitesse d'addition pour que la température du mélange se maintienne entre environ 80 et 90°C. Une fois l'addition terminée, on chauffe le mélange à environ 90-110°C pendant environ une heure, puis on le verse dans un mélange de 320 ml d'eau et de 13 ml d'hydroxyde d'ammonium concentré. On refroidit la suspension résultante à environ 30°C et on ajoute 110 ml d'hydroxyde d'ammonium concentré pour ajuster le pH du mélange à environ 8-9. On agite le mélange pendant environ 4 heures, on le filtre et on lave avec de l'eau le solide qu'on recueille sur le filtre et on le sèche sous vide à environ 40°C. On obtient un produit (un solide jaune brun clair) pesant 8,3 g (rendement de 91 %) que l'on identifie comme la 2-amino-6-méthyl-5-phénylpyrazine. Un échantillon recristallisé dans l'éthanol a un point de fusion d'environ 136,5-138°C. La structure est confirmée par l'analyse élémentaire et les spectres RMN, UV et de masse.

Analyse calculée pour $C_{11}H_{11}N_3$:

		<u>Théorique</u>	<u>Trouvée</u>
	C	71,33	71,63
	H	5,99	6,01
5	N	22,69	22,75

En suivant le mode opératoire général des étapes A, B et C de l'Exemple 1, on prépare d'autres 2-aminopyrazines substituées. Les poids des réactifs et des produits sont donnés dans les exemples suivants.

10 Exemple 2

2-amino-5-(2-bromophényl)-6-méthylpyrazine

Etape A et Etape B

[[1-(2-bromophényl)-2-(hydroxyimino)propyl]amino]-acétonitrile, pesant 1,25 g, à partir de 5,0 g (0,019 mole) de 1-(2-bromophényl)-1-chloro-2-propanone-oxime, de 2,2 g (0,024 mole) de chlorhydrate d'acétoacétonitrile et de 4,33 g (0,043 mole) de triéthylamine. L'échantillon analytique a un point de fusion d'environ 139-142°C.

Analyse calculée pour $C_{11}H_{12}BrN_3O$:

		<u>Théorique</u>	<u>Trouvée</u>
	C	46,83	46,67
	H	4,29	4,14
	N	14,89	14,74
	Br	28,32	28,56

25 Etape C

2-amino-5-(2-bromophényl)-6-méthylpyrazine, ayant un point de fusion d'environ 177-179°C et pesant 0,5 g, à partir de 1,2 g de [[1-(2-bromophényl)-2-(hydroxyimino)-propyl]amino]acétoacétonitrile, préparé dans les Etapes A et B, et de 12 g d'acide polyphosphorique.

Analyse calculée pour $C_{11}H_{10}N_3Br$:

		<u>Théorique</u>	<u>Trouvée</u>
	C	50,02	49,79
	H	3,82	3,67
35	N	15,91	15,72

Exemple 3

2-amino-5-(3-bromophényl)-6-méthylpyrazine

Etape A et Etape B

[[1-(3-bromophényl)-2-hydroxyimino)propyl]amino]-

acétonitrile, sous forme d'une huile, pesant 5,4 g, à partir de 5,0 g (0,019 mole) de 1-(3-bromophényl)-1-chloro-2-propanone-oxime, de 2,2 g (0,024 mole) de chlorhydrate d'aminocétonitrile et de 4,33 g (0,043 mole) de triéthylamine. L'échantillon analytique a un point de fusion d'environ 96-98°C.

Analyse calculée pour $C_{11}H_{12}BrN_3O$:

		<u>Théorique</u>	<u>Trouvée</u>
	C	46,83	46,72
10	H	4,29	4,10
	N	14,89	14,67

Etape C

2-amino-5-(3-bromophényl)-6-méthylpyrazine, ayant un point de fusion d'environ 141-145°C, pesant 0,25 g, à partir de 1,1 g de [[1-(3-bromophényl)-2-(hydroxyimino)-propyl]amino]acétonitrile des Etapes A et B et de 11 g d'acide polyphosphorique. Le produit est identifié par son spectre de masse à résolution élevée.

Spectre de masse à résolution élevée : calculé pour $C_{11}H_{10}^{79}BrN_3$: 263,00586 ; trouvé : 263,00494.

Exemple 4

2-amino-5-(4-bromophényl)-6-méthylpyrazine

Etape A et Etape B

[[1-(4-bromophényl)-2-(hydroxyimino)propyl]amino]-acétonitrile, pesant 44,8 g, à partir de 45 g (0,17 mole) de 1-(4-bromophényl)-1-chloro-2-propanone-oxime, de 19,82 g (0,21 mole) de chlorhydrate d'aminocétonitrile et de 38,96 g (0,385 mole) de triéthylamine. L'échantillon analytique a un point de fusion d'environ 111-112°C;

Analyse calculée pour $C_{11}H_{12}BrN_3O$:

		<u>Théorique</u>	<u>Trouvée</u>
	C	46,83	46,66
	H	4,29	4,10
	N	14,89	14,65

Etape C

2-amino-5-(4-bromophényl)-6-méthylpyrazine, pesant 25,4 g, à partir de 28,2 g de [[1-(4-bromophényl)-2-(hydroxyimino)propyl]amino]acétonitrile des Etapes A et B, et de 282 g d'acide polyphosphorique. L'échantillon

analytique a un point de fusion d'environ 191,5-193°C.

Analyse calculée pour $C_{11}H_{10}BrN_3$:

		<u>Théorique</u>	<u>Trouvée</u>
	C	50,02	50,06
5	H	3,82	4,03
	N	15,91	15,81

Exemple 5

2-amino-5-(4-bromophényl)-6-éthylpyrazine

Etape A et Etape B

10 [[1-(4-bromophényl)-2-(hydroxyimino)butyl]amino]-
acétonitrile, pesant 3,12 g, à partir de 4,0 g (0,0145 mole)
de 1-(4-bromophényl)-1-chloro-2-butanone-oxime, de 1,67 g
(0,018 mole) de chlorhydrate d'acétoacétonitrile et de
3,29 g (0,033 mole) de triéthylamine. L'échantillon ana-
lytique a un point de fusion d'environ 118,5-120°C.

15 Analyse calculée pour $C_{12}H_{14}BrN_3O$:

		<u>Théorique</u>	<u>Trouvée</u>
	C	48,67	48,58
	H	4,76	4,51
20	N	14,19	13,93
	Br	26,98	27,17

Etape C

2-amino-5-(4-bromophényl)-6-éthylpyrazine, pesant
1,78 g, à partir de 2,5 g de [[1-(4-bromophényl)-2-
25 (hydroxyimino)butyl]amino]acétonitrile des Etapes A et B,
et de 25 g d'acide polyphosphorique. L'échantillon ana-
lytique a un point de fusion d'environ 204-206°C.

Analyse calculée pour $C_{12}H_{12}BrN_3$:

		<u>Théorique</u>	<u>Trouvée</u>
30	C	51,82	51,60
	H	4,35	4,25
	N	15,11	14,84
	Br	28,73	28,68

Exemple 6

2-amino-5-(2,4-diméthylphényl)-6-méthylpyrazine

Etape A et Etape B

35 [[1-(2,4-diméthylphényl)-2-(hydroxyimino)propyl]-
amino]acétonitrile, ayant un point de fusion d'environ
133-134°C, et pesant 2,51 g, à partir de 4,0 g (0,019 mole)

de 1-chloro-1-(2,4-diméthylphényl)-2-propanone-oxime, de 2,18 g (0,024 mole) de chlorhydrate d'aminooacétonitrile et de 4,29 g (0,042 mole) de triéthylamine.

Analyse calculée pour $C_{13}H_{17}N_3$

5		<u>Théorique</u>	<u>Trouvée</u>
	C	67,51	67,58
	H	7,41	7,18
	N	18,17	18,01

Etape C

- 10 2-amino-5-(2,4-diméthylphényl)-6-méthylpyrazine, ayant un point de fusion d'environ 159,5-161,5°C, et pesant 1,84 g, à partir de 2,0 g de [[1-(2,4-diméthylphényl)-2-(hydroxyimino)propyl]amino]acétonitrile, préparé dans les Etapes A et B, et de 20 g d'acide polyphosphorique. La 2-aminopyrazine substituée est caractérisée par
- 15 la préparation du dérivé de 2,6-dichlorobenzoylurée qui a un point de fusion d'environ 236-237°C.

Analyse calculée pour $C_{21}H_{18}Cl_2N_4O_2$:

		<u>Théorique</u>	<u>Trouvée</u>
20	C	58,74	58,49
	H	4,19	4,08
	N	13,05	12,75

Exemple 7

2-amino-6-méthyl-5-[3-(trifluorométhyl)phényl]pyrazine

- 25 Etape A et Etape B

- [[2-(hydroxyimino)-1-[3-(trifluorométhyl)phényl]-propyl]amino]acétonitrile, ayant un point de fusion d'environ 101-103°C et pesant 1,5 g, à partir de 15 g (0,0596 mole) de 1-chloro-1-(3-trifluorométhylphényl)-2-propanone-oxime, de 5,52 g (0,0596 mole) d'aminooacétonitrile et de 12,05 g (0,1192 mole) de triéthylamine.
- 30

Analyse calculée pour $C_{12}H_{12}F_3N_3O$:

		<u>Théorique</u>	<u>Trouvée</u>
	C	53,14	53,11
35	H	4,46	4,37
	N	15,49	15,25
	F	21,01	21,23

Etape C

2-amino-6-méthyl-5-[3-(trifluorométhyl)phényl]-

pyrazine, pesant 0,66 g, à partir de 1,0 g de [[2-(hydroxyimino)-1-(3-trifluorométhyl)phényl]propyl]aminoacéto-
nitrile des Etapes A et B, et de 10 g d'acide polyphospho-
rique. Un échantillon recristallisé dans l'éthanol a un
5 point de fusion d'environ 154,5-156,5°C. Identifié par
ses spectres IR, RMN, UV et de masse.

Exemple 8

2-amino-5-(4-chlorophényl)-6-méthylpyrazine

Etape A et Etape B

10 [[1-(4-chlorophényl)-2-(hydroxyimino)propyl]amino]-
acétonitrile, ayant un point de fusion d'environ 119,5-
121°C, et pesant 7,38 g, à partir de 7,5 g (0,034 mole)
de 1-chloro-1-(4-chlorophényl)-2-propanone-oxime, de 3,98 g
(0,043 mole) de chlorhydrate d'aminoacétonitrile et de
15 7,82 g (0,077 mole) de triéthylamine.

Analyse calculée pour $C_{11}H_{12}ClN_3O$:

		<u>Théorique</u>	<u>Trouvée</u>
	C	55,59	55,35
	H	5,09	5,24
20	Cl	14,92	14,70
	N	17,68	17,69

Etape C

2-amino-5-(4-chlorophényl)-6-méthylpyrazine, pesant
6,8 g, à partir de 7,38 g de [[1-(4-chlorophényl)-2-
25 (hydroxyimino)propyl]amino]acétonitrile, préparé dans les
Etapes A et B, et de 73,8 g d'acide polyphosphorique.
L'échantillon analytique a un point de fusion d'environ
191-193,5°C.

Analyse calculée pour $C_{11}H_{10}ClN_3$:

		<u>Théorique</u>	<u>Trouvée</u>
	C	60,14	59,89
	H	4,59	4,62
30	Cl	16,14	16,17

Exemple 9

2-amino-5-(3,4-dichlorophényl)-6-méthylpyrazine

Etape A et Etape B

[[1-(3,4-dichlorophényl)-2-(hydroxyimino)propyl]-
amino]acétonitrile, pesant 1,82 g, à partir de 10 g
(0,04 mole) de 1-chloro-1-(3,4-dichlorophényl)-2-propanone-

oxime brute, de 4,58 g (0,049 mole) de chlorhydrate d'aminoacétonitrile, et de 9,0 g (0,089 mole) de triéthylamine. L'échantillon analytique a un point de fusion d'environ 106,5-107,5°C. Identifié par ses spectres IR, RMN et de masse. Spectre de masse à résolution élevée: calculé pour $C_{11}H_{11}^{35}Cl_2N_3O$: 272,02791 ; trouvé : 272,02807.

Etape C

2-amino-5-(3,4-dichlorophényl)-6-méthylpyrazine, pesant 0,82 g, à partir de 1,0 g de [[1-3,4-dichlorophényl)-2-(hydroxyimino)phényl]propyl]amino]acétonitrile, préparé dans les Etapes A et B, et de 10 g d'acide polyphosphorique. La recristallisation dans l'éthanol donne un produit ayant un point de fusion d'environ 178-180°C. Identifié par son spectre de masse de résolution élevée. Spectre de masse de résolution élevée : calculé pour $C_{11}H_9^{35}Cl_2N_3$: 253,01734 ; trouvé : 253,01647.

Exemple 10

2-amino-5-(4-éthylphényl)-6-méthylpyrazine

20 Etape A et Etape B

[[1-(4-éthylphényl)-2-(hydroxyimino)propyl]amino]-acétonitrile, ayant un point de fusion d'environ 83-85°C, et pesant 13,6 g, à partir de 21,2 g (0,10 mole) de 1-chloro-1-(4-éthylphényl)-2-propanone-oxime, de 11,6 g (0,125 mole) de chlorhydrate d'aminoacétonitrile, et de 25,2 g (0,25 mole) de triéthylamine. Le produit est identifié par son spectre RMN.

Etape C

2-amino-5-(4-éthylphényl)-6-méthylpyrazine, ayant un point de fusion d'environ 148-154°C et pesant 4,05 g, à partir de 7,5 g de [[1-(4-éthylphényl)-2-(hydroxyimino)-propyl]amino]acétonitrile, préparé dans les Etapes A et B, et de 103 g d'acide polyphosphorique. Le produit est identifié par son spectre RMN.

35 L'Exemple suivant illustre l'utilisation d'un rapport plus élevé de l'acide polyphosphorique à l'hydroxyimino-aminoacétonitrile dans la réaction de cyclisation.

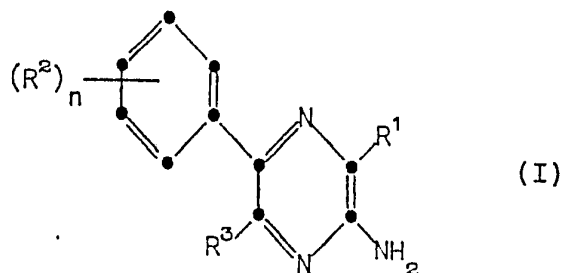
Exemple 112-amino-6-méthyl-5-phénylpyrazine

A 15 ml (30,9 g) d'acide polyphosphorique (PPA),
efficacement agité au voisinage de la température ambiante,
5 on ajoute par portions 1,0 g de [[2-(hydroxyimino)-1-(
(phényl)propyl]amino]acétonitrile en environ 5 minutes.
Aucune réaction ne semble se faire et l'hydroxyiminoacéto-
nitrile solide apparaît en formant une suspension dans le
PPA. On réchauffe progressivement le mélange réactionnel
10 à environ 85°C, en continuant à agiter, et on le maintient
à 85°C pendant environ une heure et demie. Une chromato-
graphie sur couche mince indique l'absence de substance de
départ et la présence du dérivé de pyrazine désiré. On
verse alors le mélange réactionnel dans environ 150 ml
15 d'eau, on refroidit le mélange aqueux avec de la glace et
on le neutralise par addition d'hydroxyde d'ammonium
concentré. On filtre et on sèche le matériau solide qui
a précipité. Le produit pèse 0,55 g (rendement de 59 %)
et il a un point de fusion d'environ 134-135°C et on
20 l'identifie comme étant le 2-amino-6-méthyl-5-phényl-
pyrazine.

Les exemples précédents illustrent la préparation de
2-aminopyrazines substituées par réaction d'une α -chloro-
oxime avec un aminoacétonitrile en présence d'un agent de
25 fixation d'acide, séparation de l'hydroxyimino-aminoacéto-
nitrile intermédiaire, puis sa cyclisation par chauffage
dans un acide.

REVENDECATIONS

1. Procédé de préparation de 2-aminopyrazines de formule



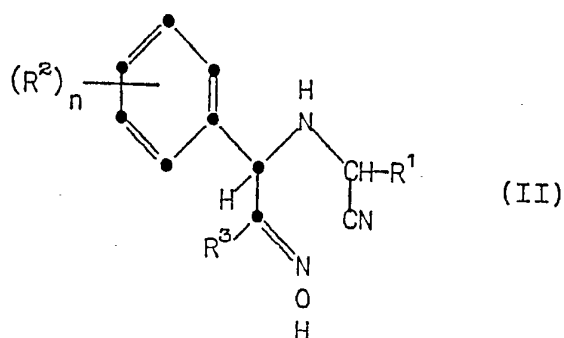
dans laquelle

5 R^1 est un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle en C_1-C_4 ;

R^2 est un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupement alkyle en C_1-C_3 ou trifluorométhyle ;

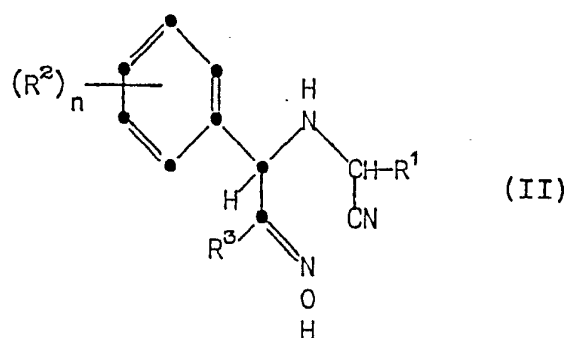
10 n vaut 0, 1, ou 2, pourvu que quand $n = 2$, seule une position ortho puisse être substituée ; et

R^3 est un groupement alkyle en C_1-C_4 , caractérisé en ce qu'il consiste à cycliser un hydroxyimino-aminoacétonitrile de formule suivante (II)



15 dans laquelle R^1 , R^2 , R^3 et n sont tels que définis précédemment, avec un acide choisi dans le groupe comprenant l'acide polyphosphorique, l'acide phosphorique à environ 85 % et un mélange d'acide phosphorique et d'anhydride phosphorique.

20 2. Procédé selon la Revendication 1 pour préparer un hydroxyimino-aminoacétonitrile ayant la formule (II)



dans laquelle

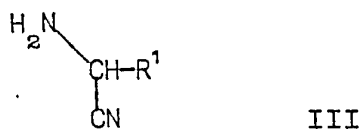
R^1 est un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle en C_1-C_4 ;

R^2 est un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupement alkyle en C_1-C_3 ou trifluorométhyle ;

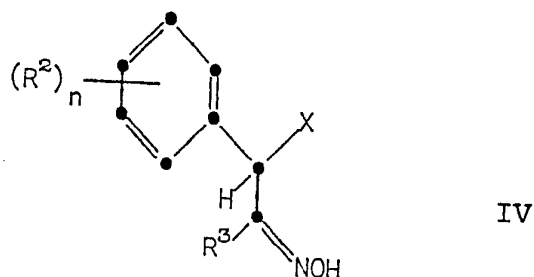
n vaut 0, 1 ou 2, pourvu que quand n vaut 2, seule une position ortho puisse être substituée ; et

R^3 est un groupement alkyle en C_1-C_4 ;

caractérisé en ce qu'il consiste (A) à faire réagir un aminoacétonitrile de formule



dans laquelle R^1 est tel que défini précédemment, avec une α -chloro- ou α -bromo-oxime de formule



dans laquelle X est le chlore ou le brome, et R^2 , R^3 et n sont tels que définis précédemment, dans un solvant en présence d'un agent de fixation d'acide ; et (B) à séparer l'hydroxyimino-aminoacétonitrile.

3. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que l'oxime utilisé dans l'Etape A est une α -chloro-oxime.

4. Procédé selon l'une ou l'autre des revendications 2 et 3, caractérisé en ce que le solvant pour l'étape A est le chloroforme.

5. Procédé selon l'une ou l'autre des revendications 2 et 3, caractérisé en ce que le solvant dans l'étape A est le chlorure de méthylène.

6. Procédé selon l'une quelconque des revendications 2 à 5, caractérisé en ce qu'on effectue l'étape A à une température comprise entre environ -5° et environ $+25^{\circ}\text{C}$.

7. Procédé de séparation de l'Etape (B), Revendication 2, caractérisé en ce qu'il consiste à laver le mélange réactionnel de l'Etape (A) successivement avec de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, à sécher le mélange, à le concentrer à mi-volume, à lui ajouter, en agitant, une quantité d'un hydrocarbure choisi dans le groupe comprenant l'hexane, le pentane, l'heptane et le cyclohexane, suffisante pour rétablir le volume initial, à laisser le mélange sous agitation au voisinage de de la température ambiante et à séparer le produit.

8. Procédé selon la Revendication 7, caractérisé en ce que l'hydrocarbure est l'hexane.

9. Procédé selon la Revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste à chauffer un hydroxyimino-aminoacétonitrile dans un acide choisi dans le groupe comprenant l'acide polyphosphorique, l'acide phosphorique à environ 85 % et un mélange d'acide phosphorique et d'anhydride phosphorique, à une température d'environ 50° à environ 140°C , pendant environ une demi-heure à environ 4 heures, et à séparer le produit.

10. Procédé selon l'une ou l'autre des revendications 1 et 9, caractérisé en ce que la température est comprise entre environ 80° et environ 120°C .

11. Procédé selon l'une ou l'autre des revendications 1 et 9, caractérisé en ce que la température est comprise entre environ 80° et environ 95°C .

12. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisé en ce que l'acide est l'acide polyphosphorique.

13. Procédé selon l'une quelconque des Revendications 1 à 12, caractérisé en ce que le rapport de l'acide polyphosphorique à l'hydroxyimino-aminoacétonitrile est d'environ 5:1 à environ 15:1.