



C (45) Patentti myönnetty
Patent melderat 09 11 1987
(51) Kv.IK.4/Int.Cl.4 C 07 D 241/24

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21)	Patentihakemus - Patentansöknin	821832
(22)	Hakemispäivä - Ansökningsdag	24.05.82
(23)	Alkupäivä - Giltighetsdag	24.05.82
(41)	Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	29.11.82
(44)	Nähtäväksipanon ja kuuljulkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utskriften publicerad	31.07.87
(86)	Kv. hakemus - Int. ansökan	
(32) (33) (31)	Pyydetty etuoikeus - Begärd prioritet	28.05.81
	Iso-Britannia-Storbritannien (GB)	8116263
	Toteennäytetty - Styrt	

(71) Farmitalia Carlo Erba S.p.A., Via Carlo Imbonati, 24, Milano,
Italia-Italien(IT)

(72) Pietro Giardino, Milano, Giuseppe Roffia, Milano,
Ernesto Oppici, Milano, Italia-Italien(IT)

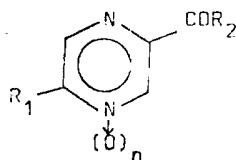
(74) Oy Heinänen Ab

(54) Menetelmä 5-alkyyli-2-karboksi-pyratsiinin valmistamiseksi -
Förfarande för framställning av 5-alkyl-2-karboxipyrazin

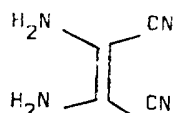
(57) Tiivistelmä

Keksintö koskee kaavan

(I)



mukaisten pyrasiinijohdannaisten valmistamista, jolloin R₁ merkitsee vetyä tai alempaa alkyyliä, R₂ hydroksyyliä, alkoksi-ryhmää, jossa on 1-6 C-atomia tai ryhmää, jolla on kaava $-N \leq R_3$, missä R₃ ja R₄ toisistaan riippumatta merkitsevät vetyä tai 1-6 C-atomia sisältävää alkyyliä, ja n on nolla tai 1. Kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa n on nolla, valmistetaan lähtien diaminomaleonitriilistä, jolla on kaava



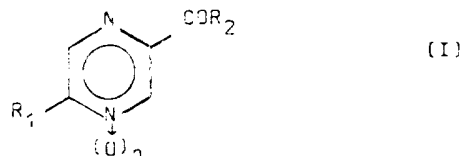
(II)

Diaminomaleonitriili kondensoidaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava $CHOCCOR_1$ ja näin saadut yhdisteet saatetaan reagoimaan hapon kanssa.

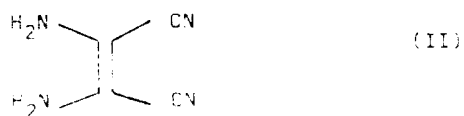
Eräillä kaavan (I) mukaisilla yhdisteillä on veren rasvaa ja sokeria vähentäviä vaikutuksia, joilla on vaikutusta pyridiini-johdannaisten sivuvaikutuksiin. Toiset taas ovat välitilatuotteita.

(57) Sammandrag

Uppfinningen avser framställning av pyrazinderivat enligt formeln



varvid R_1 avser väte eller någon lägre alkyl, R_2 hydroxyl, alkoxygrupp med 1-5 C-atomer eller en grupp som har formeln $-N(R_3)R_4$, där R_3 och R_4 oberoende av varandra avser väte eller en 1-6 C-atomer innehållande alkyl, och där n är noll eller 1. Föreningar enligt formeln (I), där n är noll, framställs utgående från diaminomaleonitril, som har formeln



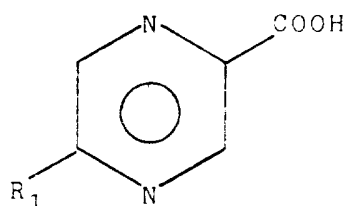
Diaminomaleonitril kondenseras med en förening, som har formeln $CHOCOR_1$ och de sålunda erhållna föreningarna bringas att reagera med syre.

Vissa av föreningarna enligt formeln (I) verkar minska på blodets fett- och sockermängder utan pyridinderivatens biverkningar. Andra är ägnade som mellanprodukter.

73669

MENETELMÄ 5-ALKYYLI-2-KARBOKSIPYRATSIININ VALMISTAMISEKSI -
FÖRFARANDE FÖR FRAMSTÄLLNING AV 5-ALKYL-2-KARBOXIPYRAZIN

Keksintö koskee menetelmää 5-alkyyli-2-karboksi-pyratsiinin valmistamiseksi, jolla on yleinen kaava

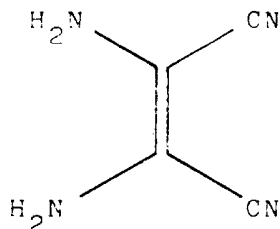


(I)

jossa R_1 merkitsee C_1 - C_4 -alkyyli-ryhmää.

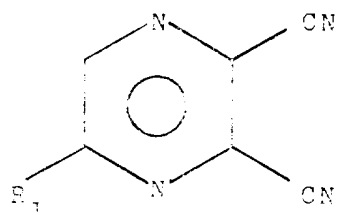
Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä on kuvattu ja suojattu GB-patentilla 1 361 967 ja niillä on veren rasvaa ja sokeria vähentävä vaikutus. Keksinnön mukaisesti valmistetusta 5-metyyli-2-karboksi-pyratsiinista voidaan edelleen edullisesti valmistaa 2-karboksi-5-metyylipyratsiini-4-oksidia, joka sellaisenaan on suojattu mainitulla GB-patentilla.

Kaavan (I) mukaisia 5-alkyyli-2-karboksi-pyratsiineja, joissa R_1 :llä on edellä esitetty merkitys, voidaan keksinnön mukaan valmistaa siten, että kondensoidaan diaminomaleonitriliä, jolla on kaava



(II)

yleisen kaavan $CHOCOR_1$ mukaisen yhdisteen kanssa, jossa R_1 :llä on edellä mainittu merkitys, polaarisisä liuottime-
sa lämpötilassa 35-85°C ja näin saatu yhdiste, jonka yleinen kaava on



(III)

missä R_1 :llä on edellä esitetty merkitys, saatetaan reagoimaan hapon kanssa polaarisisessä liuottimessa lämpötilassa n. 100°C.

Sopivia liuottimia diaminomaleonitriilin kondensoinnissa glyoksaalin tai -ketoaldehydin kanssa ovat vesi, 1-60 C-atomia sisältävä alkoholi tai niiden seos. Kondensaatioreaktio saa mieluiten tapahtua hapon läsnäollessa.

Disyanopyratsiinin (III) reaktio hapon kanssa tuottaa vain yhden yhdisteen, jolla on kaava (I). Sopiva happo on rikkihappo ja sopiva liuotin on vesi. Hapon väkevyys on edullisesti 30-50 %.

Disyanopyratsiinien ja happojen väliset reaktiot ovat sinänsä ennestään tunnettuja mm. japanilaisista patenttijulkaisuista 53-37674, 53-12878 ja 54-154776. Kuitenkin mainituissa julkaisuissa kuvatuilla reaktioilla saadaan lopputuotteena 2-syano-3-karboksiamidipyratsiini tai 2-karbamoyyli-3-karboksipyratsiini, kun taas keksintömme mukainen voimakas hapon hydrolyysi muuttaa alkyylisubstituoidun disyanopyratsiinin 5-alkyyli-2-karboksipyratsiiniksi, jossa lähtöaineen molemmat syanoryhmät ovat hydrolysoituneet. Lisäksi keksintömme mukainen reaktio on yllättävän selektiivinen siinä, että se antaa lopputuotteeksi pelkästään kaavan (I) mukaisen 5-alkyyli-2-karboksipyratsiinin; edes sen kanssa isomeeristä 5-alkyyli-3-karboksipyratsiinia ei reaktiossa synny.

73669

Esimerkki

a) 170 g palorypäleahappoaldehydiä (10 %:inen vesiliuos massa/tilav.) lisättiin sekoittamalla tipoittain ja huoneenlämpötilassa 100 g:n diaminomaleonitriiliä suspensioon seoksessa, jossa oli 800 ml vettä, 900 ml etanolia ja 45 ml etikkahappoa. 20 minuutin kuluttua oli liukeneminen päättynyt; lämpötila nostettiin 80°C:seen ja sekoitusta jatkettiin vielä 30 minuutin ajan.

Sitten jäähdytettiin reaktioseos 0°C:seen ja tuote otettiin talteen suodattamalla. Pestiin vedellä neutraalisuuteen saakka ja kuivattiin, minkä jälkeen jälkeä jälkeä saatiin 112 g raakaa 2,3-disyano-5-metyylipyratsiinia, sp. 99-110°C.

NMR (CDCl_3) TMS:n suhteen: 2,88 (s, CH_3), 8,858 (s, aromaattinen protoni).

b) 10 g raakaa 2,3-disyano-5-metyylipyratsiinia, joka oli saatu a):n mukaisesti, suspensoituna 100 ml:aan rikkihappoa (50 tilav.-% vesiliuos) pidettiin 3 tuntia sekoittaen 100°C:n lämpötilassa. Sitten reaktioseos jäähdytettiin lisäämällä 100 g murskattua jäätä ja saatettiin pH-arvoon 1 lisäämällä 270 ml natriumhydroksidin vesiliuosta (20 % massa/tilav.). Vesifaasi uutettiin metyylietyyliketonilla; uutteen yhdistettiin ja pestiin neutraaliseksi kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella.

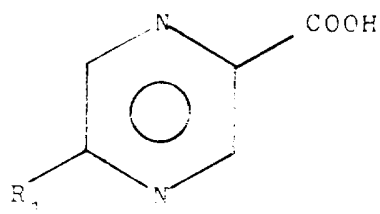
Haihduttamalla liuotin pois tyhjössä saatiin kiinteä jäänös, joka kiteytettiin vedestä. Saatiin 6 g 5-metyyli-2-pyratsiini-karboksyylihappoa, sp. 163-167°C.

NMR (CDCl_3) TMS:n suhteen: 2,88 (s, CH_3), 8,9, 9,38 (kaksi s, aromaattisia protoneja), 10,88 (s, COOH).

73669

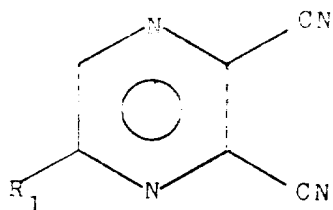
PATENTTIVAATIMUKSET

1. Menetelmä yleisen kaavan (I) mukaisen 5-alkyyli-2-karboksi-pyratsiinin valmistamiseksi,



(I)

jossa R_1 on C_1-C_4 -alkyyli-ryhmä, t u n n e t t u siit-
tä, että yhdiste, jonka yleinen kaava on



(III)

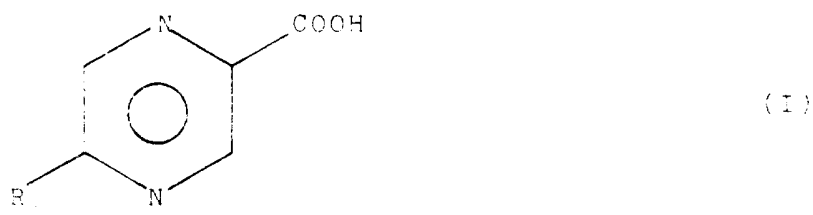
missä R_1 :llä on mainittu merkitys, saatetaan reagoimaan hapen, kuten rikkihapon kanssa polaarisen liuottimessa noin 100°C:n lämpötilassa.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siit-
tä, että reaktio disyanopyratsiinin (III) ja hapen välillä suoritetaan vedessä, jolloin hapen väkevyys on 30-50 %.

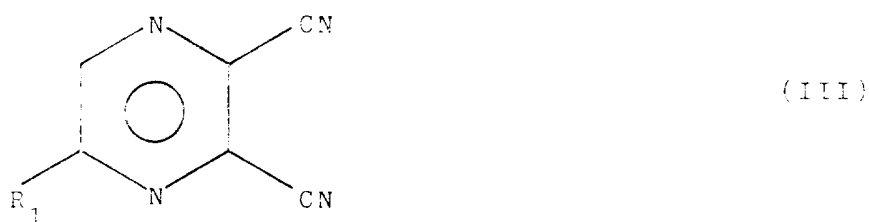
73669

PATENTKRAV

1. Förfarande för framställning av en 5-alkyl-2-karboxipyrazin enligt allmän formel (I)



vari R_1 är en C_1 - C_4 -alkylgrupp, k ä n n e t e c k n a t därav att en förening med den allmänna formeln



vari R_1 har den ovan angivna betydelsen, om blott med en syra, såsom svavelsyra, i ett polariskt lösningsmedel vid temperatur ca. 100°C .

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav att reaktionen mellan dicyanopyrazinen (III) och syran utföres i vatten, varvid syrans koncentration är 30-50 %.

Viltejulkaisuja-Anförda publikationer

Patenttijulkaisuja: Patentskrifter: Suomi-Finland (FI) 55 033 (C 07 D 241/24).
Japani-Japan (JP) 75-59379, 76-34175, 53-12878, 53-37674, 53-135992, 54-154776.