

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 771742 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 771742

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **01.06.1977**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **01.06.1977**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **16.12.1977**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

15.06.1976 US 696263

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Czuba, Leonard J, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Kinoksaliini-1,4-dioksidien ja niiden välituotteiden valmistus

Framställning av kinoxalin-1,4-dioxider och deras mellanprodukter

23

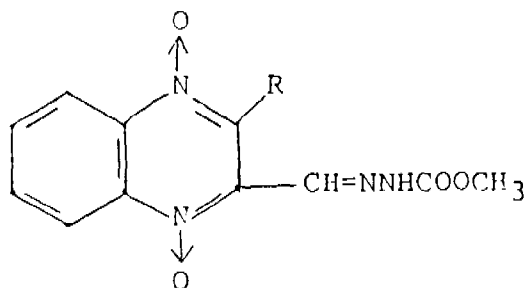
Kinoksaliini-1,4-dioksidien ja niiden välituotteiden valmistus -
Framställning av kinoxalin-1,4-dioxider och deras mellanprodukter

Tämä keksintö koskee kinoksaliini-1,4-dioksidien ja niiden välituotteiden valmistusta. Täsnällisemmin sanoen keksintö koskee 3-substituoitu-(2-kinoksalinyylimetyleeni)karbatsaatti- N^1 , N^4 -dioksidien valmistusta, joilla yhdisteillä on bakteereja tuhoavia ja eläinlääke-ominaisuuksia.

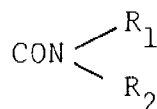
Jatkuvat synteettiset ponnistelut uusien yhdisteiden löytämiseksi, jotka tuhoaisivat tehokkaasti bakteereja ja alkueläimiä ja toimisivat sikojen ja siipikarjan kasvua edistävinä aineina, ovat vuosien kuluessa johtaneet erilaisten orgaanisten yhdisteiden prototyyppien, mukaanluettuina lukuisten kinoksaliini-1,4-dioksidianalogien kehittämiseen: J. Chem. Soc., 2052 (1956); Helv. Chim. Acta, 29, 95 (1946); Tetrahydon Letters, 3253 (1965); J. Org. Chem. 31, 4067 (1966); Angew. Chem. Internat. Edit., 8, 596 (1969); U.S. 3,679,679; 3,728,345; 3,753,987; 3,763,162; 3,767,657; 3,803,145; 3,818,007; 3,433,871; 3,371,090 ja Belg. Patent 721,728.

Menetelmää 3-substituoitu-(2-kinoksalinyyli-metyyli)-karbatsaatti- N^1, N^4 -dioksidien valmistamiseksi on selostettu patentissa U.S. 3,389,326, jossa menetelmässä 2-bis(halogeeni)metyylikinoksaliniini-johdannaisen annetaan reagoida hydroksyyliamiinin tai sopivan hydratsiinokarbonihappoesterin kanssa primäärisen tai sekundäärisen amiinin ja veden läsnäollessa.

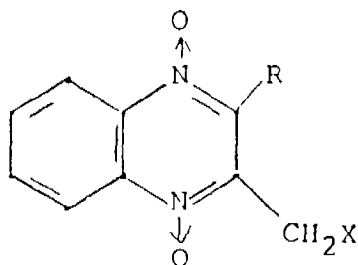
Tällä keksinnöllä varataan menetelmä kinoksaliini-karbatsaatti-1,4-dioksidin valmistamiseen, jonka kaava on:



jossa R on vety, alkyyli, jossa on 1-6 hiiliatomia, hydroksialkyyli, jossa on 1-6 hiiliatomia, alkanoyyli, jossa on 2-7 hiiliatomia, bentsoyyli tai



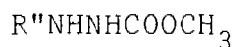
jossa R_1 ja R_2 on vety, alkyyli, jossa on 1-6 hiiliatomia, hydroksialkyyli, jossa on 1-6 hiiliatomia tai aminoalkyyli, jossa on 1-6 hiiliatomia, joka menetelmä on tunnettu siitä, että 2-halogeenimetyylikinoksaliini- N^1, N^4 -dioksidin, jonka kaava on:



...II

jossa R on edellä määriteltä ja X on kloori tai bromi, annetaan

reagoida yhden - kahden ekvivalentin kanssa alkalimetallikarbonaattia ja yhden - kahden ekvivalentin kanssa hydratsiinia, jonka kaava on:

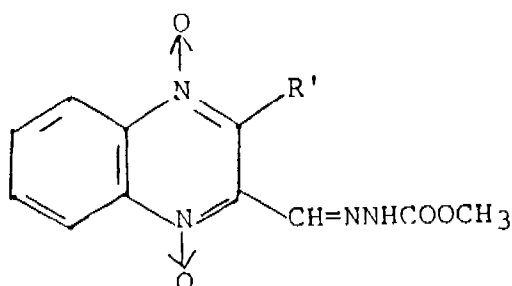


III

jossa R'' on CF_3SO_2 , $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{SO}_2$, CH_3SO_2 tai $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2$ reaktion suhteen neutraalissa liuottimessa lämpötilan ollessa välillä $75^\circ\text{--}85^\circ\text{C}$, minkä jälkeen mainittu karbatsaatti otetaan talteen.

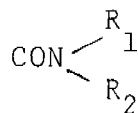
Yhdisteet, joissa R on muu kuin vety, alkyyli, jossa on 1-6 hiiliatomia ja CONHCH_3 , ovat uusia yhdisteitä.

Tämän mukaisesti tällä keksinnöllä varataan myös karbatsaatti, jonka kaava on:



...I'

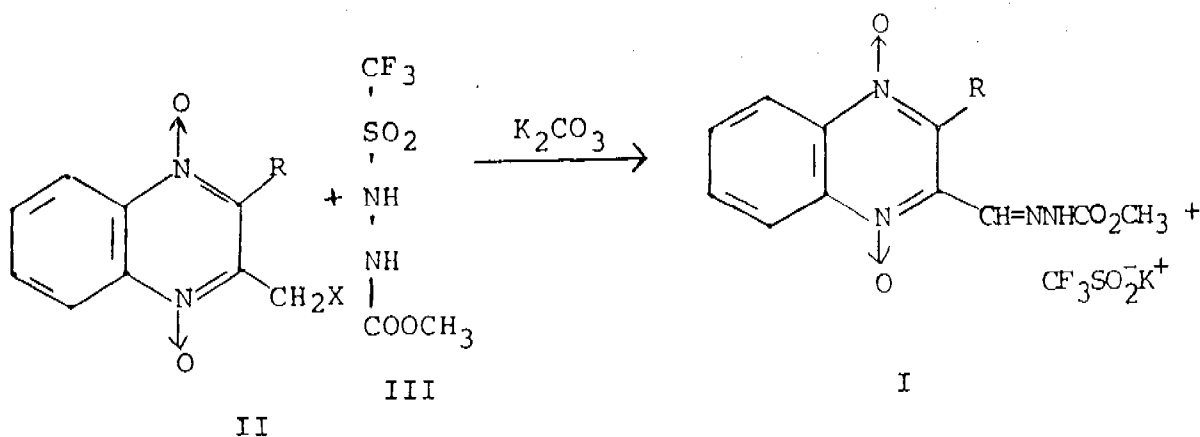
jossa R' on hydroksialkyyli, jossa on 1-6 hiiliatomia, alkanoyyli, jossa on 2-7 hiiliatomia, bentsoyyli tai



jossa R_1 ja R_2 on kumpikin vety, alkyyli, jossa on 1-6 hiiliatomia, hydroksialkyyli, jossa on 1-6 hiiliatomia tai aminoalkyyli, jossa on 1-6 hiiliatomia, edellyttäen, että kun R_1 tai R_2 on metyyli, toinen ei ole vety.

Keksinnön mukainen menetelmä, jossa 2-halogeenimetyyli-kinoksaliini- N^1, N^4 -dioksidin annetaan reagoida reaktion suhteen neutraalissa liuottimessa alkalimetallikarbonaatin, esim. kuivan ka-

liumkarbonaatin läsnäollessa alkyyli- tai aryyli-sulfonyyli-substitoidun hydratsiinin, esim. N-metoksikarbonyyli-N'-trifyylihydratsiinin kanssa, on esitettävissä seuraavan reaktiokaavion avulla.



Keksinnön mukaisen menetelmän ensisijaisessa suoritustavassa 2-halogeenimetyylikinoksaliini- N^1, N^4 -dioksidia, lähinnä 2-bromimetyylikinoksaliini-yhdistettä lämmitetään $75-85^\circ\text{C}$:n lämpötilassa reaktion suhteen neutraalissa liuottimessa kuten asetonitrilissä yhden tai kahden ekvivalentin kanssa N-metoksikarbonyyli-N'-trifyylihydratsiinia siten, että läsnä on yksi tai kaksi ekvivalenttia kuivaa kaliumkarbonaattia, kunnes reaktio on pääasiassa päättynyt (noin 1-2 tunnin kuluttua). Reaktio suoritetaan lähinnä käyttämällä kaliumkarbonaattia ja N-metoksikarbonyyli-N'-trifyylihydratsiinia ekvimolaarisin määrin.

Keksinnön mukaista menetelmää voidaan soveltaa laajasti valmistettaessa 3-substituoitu-(2-kinoksalinyylimetyyleeni)-karbatsaatti, N^1, N^4 -dioksideja, joissa on monenlaisia 3-substituentteja. 2-halogeenimetyylikinoksaliinijohdannaiset ovat helpommin ja taloudellisemmin valmistettavissa kuin vastaavat 2-bis(halogeeni)metyylikinoksaliini-yhdisteet, joita on selostettu U.S.-patentissa 3,839,326.

Tämän keksinnön 2-halogeenimetyylikinoksaliini-väliyhdistettä voidaan valmistaa yleisin menetelmin, joita on selostettu patentissa U.S. 3,753,987 ja artikkeleissa J. Chem. Soc., 2052 (1956) ja Chemistry of Heterocyclic Compounds, 940 (1967). Halogeeni voi olla kloori tai bromi. Ensisijaisia välituotteita ovat 2-bromi-

metyylikinoksaliini-yhdisteet. Näitä yhdisteitä valmistetaan 2-metyylikinoksaliini-1,4-dioksidaista menetelmin, joita on selostettu artikkelissa J. Chem. Soc., 322 (1943) ja patenteissa U.S. 3,474,097; U.S. 3,553,208; U.S. 3,660,398 ja British Patent 1,215,815.

N-metoksikarbonyyli-N'-trifyylihydratsiini, N-metoksikarbonyyli-N'-tresyylihydratsiini, N-metoksikarbonyyli-N'-metaanisulfonyylihydratsiini ja N-metoksikarbonyyli-N'-tosyylihydratsiini ovat uusia yhdisteitä ja niitä voidaan valmistaa yleisin menetelmin, joita on selostettu artikkelissa J. Org. Chem., 40, 3450 (1975). Esimerkiksi N-metoksikarbonyyli-N'-trifyylihydratsiinia valmistetaan lisäämällä trifliinianhydridin metyleenikloridiliuosta tiputtamalla metyleenikloridiliuokseen, jossa on ekvimoolimäärä metyylikarbatsaattia ja vähäinen mooliylimäärä trietyyliamiinia -78°C :ssa. Saadun seoksen annetaan lämmetä huoneen lämpötilaan ja sekoitetaan noin 16 tuntia. Seos kondentroidaan vakuuissa huoneen lämpötilassa ja jäännös uutetaan sitten useilla eetterierillä. Eetteriuute konsentroidaan vakuuissa huoneen lämpötilassa vahamaiseksi kiinteäksi aineeksi, joka käytetään suoraan seuraavassa reaktiossa enempää puhdistamatta. Vaihtoehtoisesti jättämällä trietyyliamiini pois ja käyttämällä sen sijaan kaksi ekvivalenttia metyylikarbatsaattia saadaan kiteistä tuotetta.

Keksinnön mukaista menetelmää suoritettaessa suspensiota, jossa on 2-halogeenimetyylikinoksaliini- N^1, N^4 -dioksidia reaktion suhteen neutraalissa liuottimessa kuten asetonitriilissä, lämmitetään sekoittaen $75 - 85^{\circ}\text{C}$:n lämpötilassa, lähinnä kiehumislämpötilassa. Suspensioon lisätään yhtenä eränä yksi - kaksi mooliekvivalenttia, lähinnä hieman mooliekvivalenttia suurempi määrä kuivaa jauhettua kaliumkarbonaattia ja N-metoksikarbonyyli-N'-trifyylihydratsiinia. Tapauksissa, jolloin muutamassa minuutissa eroittuu kiinteätä ainetta, lämmittämistä jatketaan 30-40 minuuttia ja sen jälkeen kiinteä aine kootaan talteen ja kuivataan. Ellei kiinteätä ainetta eroitu, lämmittämistä jatketaan kunnes levykromatograafinen tutkimus osoittaa, että 3-substituoitu-2-halogeenimetyylikinoksaliini-di-N-oksidia ei ole läsnä. Reaktioseos suodatetaan ja suodos konsentroidaan vakuuissa huoneen lämpötilassa, jolloin saadaan kulanruskeata öljyä, joka kiteytyy absoluuttisesta etanolista.

Tämän keksinnön menetelmällä valmistetuilla kinoksaliini-johdannaisilla on voimakas gram-positiivisia ja gram-negatiivisia bakteereja tuhoava vaikutus. Tästä vaikutuksesta johtuen yhdisteet ovat käyttökelpoisia teollisina mikrobeja tuhoavina aineina, esim. veden käsittelyssä, lietteen bakteerien kontrolloinnissa, maalien suoja-aineina ja puun suoja-aineina samoin kuin paikallisiin aplikointitarkoituksiin soveltuvina aineina kuten esim. desinfektioaineina.

Edelleen tämän keksinnön menetelmällä valmistetut yhdisteet ovat käyttökelpoisia eläinten lääkinnässä hoidettaessa eläimissä esiintyviä infektioitauteja. Suun kautta annettaviksi tarkoitetut annosmäärät voivat olla 1-60 mg kehon painon kiloa kohti. Siipikarjan ja kotieläinten ollessa kysymyksessä yhdistettä on mukavinta antaa sekoittamalla se rehun joukkoon tai laimeana liuoksena tai suspensiona, juotettavana esim. 0,1-prosenttisena liuoksena.

Tämän keksinnön menetelmällä valmistettuja yhdisteitä annetaan lähinnä ihonalaisesti tai lihasruiskeena annoksen ollessa noin 10-100 mg kehon painon kiloa kohden. Parenteraaliseen injektointiin soveltuvat väliaineet voivat olla vesipohjaisia kuten vettä, isotonisia suolaliuoksia ja isotonisia dekstroosiliuoksia tai vedettömiä nesteitä, kuten kasveista peräisin olevia rasvaöljyjä, glyserolia, propyleeniglykolia ja sorbitolia.

Tämän keksinnön menetelmällä valmistettavat yhdisteet ovat käyttökelpoisia eläinten, esim. siipikarjan ja sikojen painoa ja rehun hyväksikäyttöä lisäävinä aineina. Yhden tai useamman tässä selostetun kinoksaliini-di-N-oksidin lisääminen pienin määrin, määrin ollessa 0,1 mg - 100 mg kehon painon kiloa kohden päivässä, eläinten pääasiallisesti aktiivisen kasvukauden aikana, rehun tai juomaliuoksen joukkoon, aiheuttaa kasvunopeuden kiihtymistä ja parantaa ravinnon hyväksikäyttökykyä (paunamäärä rehua, joka tarvitaan lisäämään painoa paunalla).

Seuraavat esimerkit valaisevat tämän keksinnön uusien väli tuotteiden valmistusta ja keksinnön menetelmän mukaisten lopputuotteiden valmistusta.

Esimerkki I

N-metoksikarbonyyli-N'-trifyylihydratsiini

Trifliinianhydridiä (35,4 mmoolia) lisättiin metyleenikloridiin (40 ml) liuotettuna tiputtamalla -78°C :ssa olevaan ja sekoi-

tettuun liuokseen, jossa oli metyylikarbatsaattia (35,5 mmoolia) ja trietyyliamiinia (38,9 mmoolia) metyleenikloridissa (200 ml). Saadun seoksen annettiin lämmitä huoneen lämpötilaan ja sekoitettiin 16 tuntia. Seos konsentroitiin huoneen lämpötilassa vakuumissa ja jäännös uutettiin kolme kertaa 100 ml:n erillä kiehuvaa eetteriä. Yhdistetyt eetteriuutteet konsentroitiin vakuumissa huoneen lämpötilassa, jolloin saatiin vahamaista kiinteätä ainetta (5,26 g, noin 67 %). Raa'an tuotteen nmr-spektri oli yhdenmukainen odotetun tuotteen spektrin kanssa, jossa tuotteessa oli epäpuhtautena trifliinihapon trietyyliamiinisuoalaa. Raakaa ainetta käytettiin suoraan enempää puhdistamatta seuraavissa reaktioissa.

Metyylikarbatsaattia (336 mmoolia) lisättiin 20 minuutin aikana sekoittaen liuokseen, jossa oli trifliinianhydridiä (178 mmoolia) metyleenikloridissa (2000 ml) typen suojaamana -78°C :ssa. Saadun liuoksen annettiin lämmitä huoneen lämpötilaan ja sekoitettiin 20 tuntia. Saatu paksu valkea suspensio konsentroitiin vakuumissa huoneen lämpötilassa, jolloin saatiin valkeata kiinteätä ainetta. Tätä ainetta trituroitiin dietyylieetterin kanssa (450 ml) ja se koottiin talteen, jolloin saatiin trifliinihapon metyylikarbatsaattisuoalaa. Dietyylieetterisuoalosis konsentroitiin vakuumissa huoneen lämpötilassa, silloin saatiin valkeata kiinteätä ainetta, joka trituroitiin heksaanin kanssa, koottiin yhteen, pestiin heksaanilla ja kuivatettiin, jolloin tuote saatiin valkeana, kiteisenä, kiinteänä aineena (saanto 84 %), jonka sp. oli $107-109^{\circ}\text{C}$.

Analyysi:

laskettu yhdisteelle $\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_4\text{N}_2\text{F}_3\text{S}$: C, 16,21; H, 2,25; N, 12,61
 Saatu C, 16,24; H, 2,20; N, 12,68.

Esimerkki II

N-metoksikarbonyyli-N'-tresyylihydratsiini

Esimerkin I mukainen menetelmä voidaan toistaa käyttämällä trifliinianhydridin asemesta tresyylikloridia.

Esimerkki III

N-metoksikarbonyyli-N'-metaanisulfonyylihydratsiini

Pyridiiniä (0,02 moolia) lisättiin sekoittaen liuokseen, jossa oli metaanisulfonyylikloridia (0,02 moolia) ja metyylikarbatsaattia (0,02 moolia) kloroformissa (30 ml). Saatua liuosta lämmitettiin kiehattaen noin 4 tuntia ja sen jälkeen sekoitettiin yön

ajan huoneen lämpötilassa. Reaktioseos konsentroitiin vakuumissa huoneen lämpötilassa, jolloin saatiin valkeata kiinteätä ainetta (4,86 g). Valkea kiinteä aine kromatografoitiin kolonnissa, jossa oli 300 g piigeeeliä 60 (E. Merck, Darmstadt, Saksa) eluoimalla kloroformi/metanoli-seoksella (98:2), jolloin saatiin puhdasta tuotetta valkeana kiinteänä aineena (2,5 g, 74 %), sp. 108-109°.

Analyysi:

Laskettu yhdisteelle $C_3H_8O_4N_2S$: C, 21,45; H, 4,80; N, 16,67

Saatu C, 22,13; H, 4,89; N, 16,78.

Esimerkki IV

N-metoksikarbonyyli-N'-tosyylihydratsiini

Pyridiiniä (0,3 moolia) lisättiin sekoittaen liuokseen, jossa oli p-tolueenisulfonyylikloridia (0,3 moolia) ja metyylikarbatsaattia (0,3 moolia) kloroformissa (500 ml). Saatua liuosta lämmitettiin kiehattaen noin 3 tuntia ja sen jälkeen sekoitettiin yön ajan huoneen lämpötilassa. Reaktioseos kaadettiin sekoittaen 1n suolahappoon (300 ml) ja sen jälkeen laimennettiin vedellä (900 ml). Saatu suspensio suodatettiin ja aine kuivattiin, jolloin saatiin valkeata, kiteistä, kiinteätä ainetta (52,8 g, 72 %), jonka sp. oli 149-150°C.

Analyysi:

Laskettu yhdisteelle $C_9H_{12}O_4N_2S$: C, 44,30; H, 4,96; N, 11,48

Saatu: C, 44,12; H, 4,88; N, 11,61.

Esimerkki V

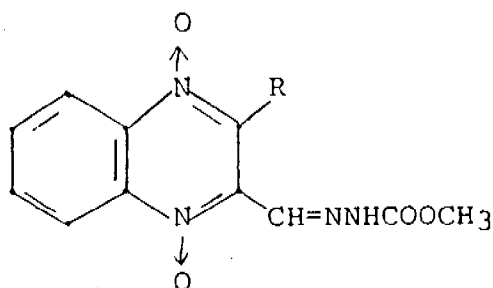
Metyyli-3-(2-kinoksalinyylimetyleeni)karbatsaatti-N¹,N⁴-dioksidi

Suspensiota, jossa oli 2-bromimetyylikinoksaliini-N¹,N⁴-dioksidia (6 mmoolia) asetonitriilissä (70 ml) lämmitettiin kiehattaen ja sekoittaen. Suspensioon lisättiin yhtenä eränä jauhemaista vedetöntä kaliumkarbonaattia (6,52 mmoolia) ja N-metoksikarbonyyli-N'-trifyylihydratsiinia (6,6 mmoolia). Saadusta aluksi liuoksena olleesta seoksesta erottui muutamassa minuutissa kiinteätä ainetta. Seosta lämmitettiin kiehattaen kaikkiaan 1,5 tuntia. Kiinteä aine kerättiin yhteen, pestiin peräkkäin kahdella 20 ml:n erällä asetonitriiliä ja eetteriä, ja kuivattiin vakiopainoiseksi, jolloin saatiin tummankeltaista kiinteätä ainetta (1,89 g, noin 100 %). Raakaa tuotetta suspendoitiin 5-prosenttisessä natriumvetykarbonaattiliuoksessa

(50 ml) 30 minuuttia koottiin talteen, pestiin vedellä, ja sen jälkeen kiteytettiin uudelleen etikkahaposta (30 ml). Uudelleenkiteytetty tuote pestiin kahdella 20 ml:n erällä etikkahappo/eetteriseosta (1:1) ja sitten kahdella 20 ml:n erällä eetteriä, jolloin saatiin tuotetta keltaisena, kiteisenä jauheena, sp. 243°C (U.S. 3,371,090).

Esimerkki VI

Toistettiin esimerkin V mukainen menetelmä käyttämällä sopivia 3-substituoitu-2-kloorimetyylikinoksaliini- N^1, N^4 -dioksiedeja, jolloin saatiin vastaavia bakteereja tuhoavia ominaisuuksia omaavia yhdisteitä, joiden kaavat ovat:



R

CONH_2

$\text{CONHCH}_2\text{CHOHCH}_3$

$\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$

$\text{CON}(\text{CH}_3)_2$

$\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$

$\text{CONH-n-C}_4\text{H}_9$

$\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$

$\text{CHOHCH}_2\text{CH}_3$

COCH_2CH_3

$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$

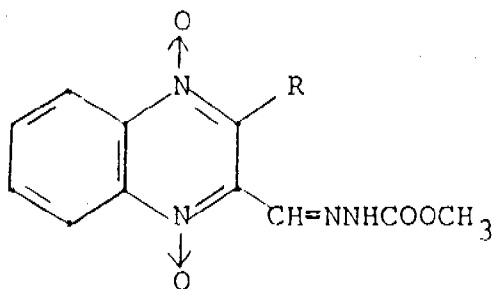
CH_3

C_2H_5

C_4H_9

Esimerkki VII

Toistettiin esimerkin V mukainen menetelmä käyttämällä sopivaa 3-substituoitu-2-bromimetyylikinoksalini-N¹,N⁴-dioksidia, jolloin saatiin seuraavia yhdisteitä, joiden kaavat ovat:



R	Sp. (°C.)	Saanto-%
CH ₂ OH	208-210 (haj.)	27
CH(OH)CH ₃	145 (haj.)	12
COC ₆ H ₅	220 (haj.)	57
CONHCH ₃ *	244 (haj.)	9
COCH ₃	238 (haj.)	5

* U.S. 3,839,326

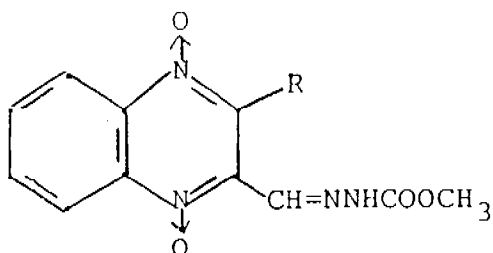
Taulukko I esittää tähän asti julkaisemattomien yhdisteiden bakteereja tuhoavia spektrejä. Nämä kokeet suoritettiin valmistamalla ravintoliemiä sisältäviä putkiloita lisäämällä asteettain kunkin yhdisteen konsentraatioita ja istuttamalla sitten liemiin tiettyä spesifioitua organismia. Taulukossa I esitetty inhibioivasti vaikuttava minimikonsentraatio on yhdisteen minimikonsentraatio (mikrogramma/ml), jossa mikro-organismi lakkasi lisääntymästä. Kokeet suoritettiin standardisoiduissa olosuhteissa, joita on selostettu julkaisussa Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 122, 1107 (1966).

T a u l u k k o I

Organismi		-CH ₂ OH	R -CH(OH)CH ₃	-COC ₆ H ₅	-COCH ₃
<u>Staphylococcus aureus</u>	01A005	5.12	3.12	<0.39	0.78
	01A106	3.12	3.12	<0.39	0.78
<u>Escherichia coli</u>	51A203	3.12	6.25	6.25	1.56
	51A266	0.78	6.25	6.25	1.56
	51A218	3.12	6.25	6.25	6.25
<u>Streptococcus pyogenes</u>	020203	<0.39	0.78	<0.39	<0.39
<u>Streptococcus equi</u>	02I001	<0.39	1.56	<0.39	<0.39
<u>Salmonella typhimurium</u>	58D001	3.12	12.5	25	3.12
	58D011	1.56	12.5	50	3.12
<u>Salmonella dublin</u>	58U001	3.12	6.25	12.5	3.12
<u>Salmonella cholerae-suis</u>	58B242	3.12	6.25	12.5	3.12
<u>Pasteurella multocida</u>	59A001	<0.39	3.12	6.25	0.78
	59A002	<0.39	3.12	12.5	1.56
	59A006	<0.39	--	--	--

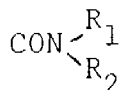
Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä karbatsaatin valmistamiseksi, jonka kaava on:

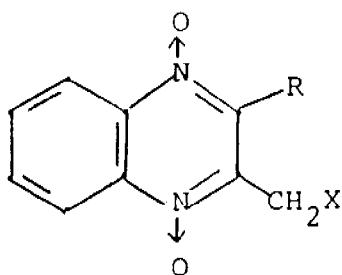


...I

jossa R on vety, alkyyli, jossa on 1-6 hiiliatomia, hydroksialkyyli, jossa on 1-6 hiiliatomia, alkanoyyli, jossa on 2-7 hiiliatomia, bentsoyyli tai

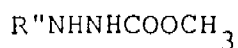


jossa R_1 ja R_2 on kumpikin vety, alkyyli, jossa on 1-6 hiiliatomia, hydroksialkyyli, jossa on 1-6 hiiliatomia tai aminoalkyyli, jossa on 1-6 hiiliatomia, t u n n e t t u siitä, että yhdisteen, jonka kaava on:



...II

jossa R on edellä määritelty ja X on kloori tai bromi, annetaan reagoida yhden - kahden ekvivalentin kanssa alkalimetallikarbonaattia ja yhden - kahden ekvivalentin kanssa hydratsiinia, jonka kaava on:



...III

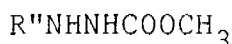
jossa R'' on CF_3SO_2 , $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{SO}_2$, CH_3SO_2 tai $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2$ reaktion suhteen neutraalissa liuottimessa lämpötilan ollessa $75 - 85^\circ\text{C}$, minkä jälkeen mainittu kaavan (I) mukainen karbatsaatti otetaan talteen.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että mainittu alkalimetallikarbonaatti on kalium-
karbonaatti.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että mainittu reaktion suhteen neutraali liuotin
on asetonitriili.

4. Minkä tahansa edellä olevan patenttivaatimuksen 1-3
mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että X on bromi.

5. Hydratsiini-väliyhdiste, t u n n e t t u siitä, että
sen kaava on:



III

jossa R'' on CF_3SO_2 , $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{SO}_2$, CH_3SO_2 tai $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2$.

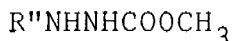
6. Väliyhdiste N-metoksikarbonyyli-N'-trifyylihydratsiini.

7. Väliyhdiste N-metoksikarbonyyli-N'-tresyylihydratsiini.

8. Väliyhdiste N-metoksikarbonyyli-N'-metaanisulfonyyli-
hydratsiini.

9. Väliyhdiste N-metoksikarbonyyli-N'-tosyylihydratsiini.

10. Menetelmä hydratsiini-väliyhdisteen valmistamiseksi,
jonka kaava on:



III

jossa R'' on CF_3SO_2 , $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{SO}_2$, CH_3SO_2 tai $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2$, t u n n e t -
t u siitä, että metyylikarbatsaatin annetaan reagoida sopivan
anhydridin tai sulfonyylihaloidin kanssa.

11. Patenttivaatimuksen 10 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että metyylikarbatsaatin annetaan reagoida trifliini-
anhydridin kanssa sopivassa liuottimessa alhaisessa lämpötilassa.

12. Patenttivaatimuksen 10 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että metyylikarbatsaatin annetaan reagoida tresyyli-
kloridin kanssa sopivassa liuottimessa alhaisessa lämpötilassa.

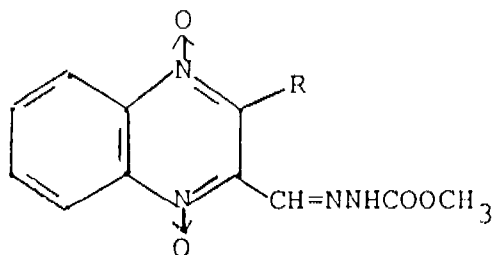
13. Patenttivaatimuksen 10 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että metaanisulfonyylikloridin tai p-tolueenisulfonyy-
likloridin annetaan reagoida metyylikarbatsaatin kanssa.

14. Patenttivaatimuksen 13 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että reaktio suoritetaan kiehumislämpötilassa.

25

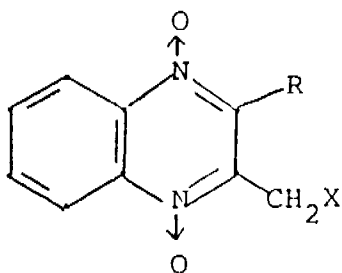
Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av ett karbazat med formeln:



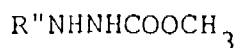
...I

vari R är väte, alkyl med 1-6 kolatomer, hydroxialkyl med 1-6 kolatomer, alkanoyl med 2-7 kolatomer, bensoyl eller $\text{CON} \begin{matrix} \nearrow R_1 \\ \searrow R_2 \end{matrix}$, vari vardera R_1 och R_2 är väte, alkyl med 1-6 kolatomer, hydroxialkyl med 1-6 kolatomer eller aminoalkyl med 1-6 kolatomer, k ä n n e t e c k n a t därav, att en förening med formeln:



...II

vari R är som ovan definierats och X är klor eller brom, reageras med 1-2 ekvivalenter hydrazin med formeln:



...III

vari R'' är CF_3SO_2 , $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{SO}_2$, CH_3SO_2 eller $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2$ i ett reaktionsinert lösningsmedel vid en temperatur från 75 till 85°C och att karbazat med formeln (I) därefter tillvaratages.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att nämnda alkalimetallkarbonat är kaliumkarbonat.

3. Förfarande enligt patentkravet 1 eller 2, k ä n n e t e c k n a t

n a t därav, att nämnda reaktionsinerta lösningsmedel är acetonitril.

4. Förfarande enligt något av patentkraven 1-3, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att X är brom.

5. Hydrazinförening som mellanprodukt, k ä n n e t e c k n a d
därav, att den har formeln:



vari R'' är CF_3SO_2 , $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{SO}_2$, CH_3SO_2 eller $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2$.

6. Föreningen N-metoxikarbonyl-N'-trifylhydrazin som mellan-
produkt.

7. Föreningen N-metoxikarbonyl-N'-tresylhydrazin som mellan-
produkt.

8. Föreningen N-metoxikarbonyl-N'-metansulfonylhydrazin som
mellanprodukt.

9. Föreningen N-metoxikarbonyl-N'-tosylhydrazin som mellan-
produkt.

10. Förfarande för framställning av en mellanprodukt i form
av hydrazin med formeln:



vari R'' är CF_3SO_2 , $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{SO}_2$, CH_3SO_2 eller $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2$, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att metylkarbazat reageras med lämplig an-
hydrid- eller sulfonylhalogenid.

11. Förfarande enligt patentkravet 10, k ä n n e t e c k -
n a t därav, att metylkarbazatet reageras med triflinanhydrid
i ett lämpligt lösningsmedel vid nedsatt temperatur.

12. Förfarande enligt patentkravet 10, k ä n n e t e c k -
n a t därav, att metylkarbazatet reageras med tresylklorid i ett
lämpligt lösningsmedel vid nedsatt temperatur.

13. Förfarande enligt patentkravet 10, k ä n n e t e c k -
n a t därav, att metansulfonylklorid eller p-toluensulfonylklorid
reageras med metylkarbazat.

14. Förfarande enligt patentkravet 13, k ä n n e t e c k -
n a t därav, att reaktionen utföres under återflöde.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utlägg-
nings- och patentskrifter:

Suomi - Finland _____

Iso-Britannia - Storbritannien _____

Norja - Norge _____

Ranska - Frankrike _____

Ruotsi - Sverige _____

Saksa - BRD - Tyskland _____

Sveitsi - Schweiz _____

Tanska - Danmark _____

USA P 3925270 (lk. C08J9/06)

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

Rim Dahl

Allekirjoitus