

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLUVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2007-20**
(22) Přihlášeno: **09.01.2007**
(40) Zveřejněno: **04.03.2009**
(Věstník č. 9/2009)
(47) Uděleno: **25.11.2010**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **05.01.2011**
(Věstník č. 1/2011)

(11) Číslo dokumentu:

302 238

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:
C07D 215/18 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:
WO 2005/105751.

(73) Majitel patentu:

Zentiva, a. s., Praha, CZ

(72) Původce:

Halama Aleš, Pardubice, CZ
Jirman Josef, Praha, CZ

(74) Zástupce:

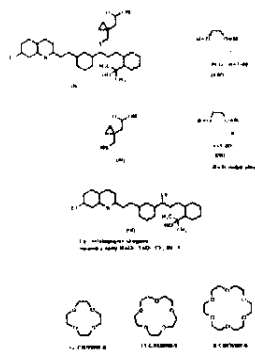
ROIT, RŮŽIČKA & GUTTMANN Patentová,
známková a advokátní kancelář, Ing. Ivana Jirotková,
Nad Štolou 12, Praha 7, 17000

(54) Název vynálezu:

Způsob přípravy montelukastu

(57) Anotace:

Způsob přípravy montelukastu vzorce I reakcí sloučeniny vzorce III se sloučeninou vzorce IX, vyznačující se tím, že se reakce provádí za přítomnosti báze, inertního rozpouštědla a komponenty zvyšující selektivitu reakce, zejména polyetheru obecného vzorce XIII, kde R značí vodík nebo alkyl a n nabývá hodnot od 1 do 40, polyethylenglykolu obecného vzorce XIV, kde n=1 až 40, nebo crown-etheru vzorce XV, XVI nebo XVII.



CZ 302238 B6

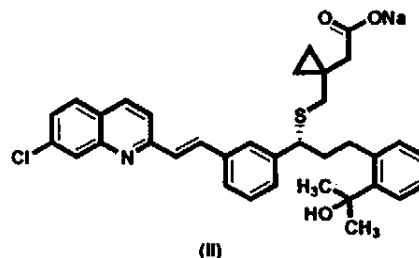
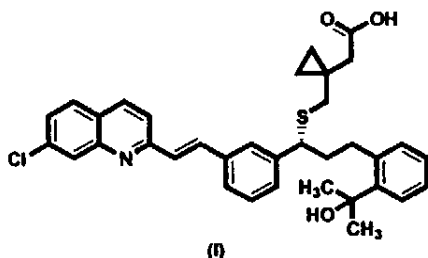
Způsob přípravy montelukastu

Oblast techniky

Vynález se týká nového procesu přípravy montelukastu vzorce I, tj. substance, která slouží k přípravě léčiva pro léčbu astmatu a alergií.

Dosavadní stav techniky

Montelukast, chemicky [R-(E)]-1-[[[1-[3-[2-(7-chlor-2-chinoliny)ethenyl]fenyl]-3-[2-(1-hydroxy-1-methylethyl)fenyl]propyl]thio]methyl]cyklopropanoctová kyselina vzorce I, je známé antiastmatikum a antialergikum. Terapeutické využití má zejména sodná sůl montelukastu popsaná vzorcem II.



Sodná sůl montelukastu, její příprava a různé formy, amorfní či krystalické, jsou popsány v řadě patentů či patentových přihlášek, např. amorfního montelukastu sodného se týkají EP 0 737 186 B1 (MERCK, 1995), WO 03/066 598 A1 (REDDY), WO 2004/108 679 A1 (MOREPHEN, 2004), WO 2005/074 893 A1 (CHEMAGIS). Krystalových polymorfů montelukastu sodného se týká WO 2004/091 618 A1 (MERCK), WO 2005/075 427 A2 (TEVA).

První řešení chemické syntézy montelukastu (I) bylo popsáno v patentu EP 0 480 717 B1 (MERCK, 1992) a následně i v odborné literatuře (M. Labele, Bioorg. Med. Chem. Lett. 5 (3), 283–288 (1995)). Z hlediska chemické syntézy montelukastu vzorce I je klíčovým krokem spojení dvou stavebních bloků (intermediátů) pomocí nově vytvořené vazby mezi atomem uhlíku a síry při současném zachování či kompletní inverzi absolutní konfigurace.

Existují v principu dva základní způsoby provedení klíčového stupně syntézy montelukastu (I), které jsou naznačeny ve Schématu 1. První způsob představuje tvorbu vazby C–S označené ve schématu jako metoda A), druhý pak jako metoda B). Obě základní metody mohou být dále rozšířeny o řadu variant, které zejména souvisejí s obměnou pořadí reakčních stupňů. Řešení založené na metodě (A) je popsáno v následujících patentech: EP 0 480 717 B1 (MERCK, 1992), EP 0 737 186 B1 (MERCK, 1995), US 2005/0 234 241 A1 (REDDY, 2005). Řešení založené na metodě B) je popsáno ve dvou přihláškách patentů firmy SYNTHON: WO 2005/105 749 A2 (SYNTHON, 2005), WO 2005/105 750 A1 (SYNTHON, 2005).

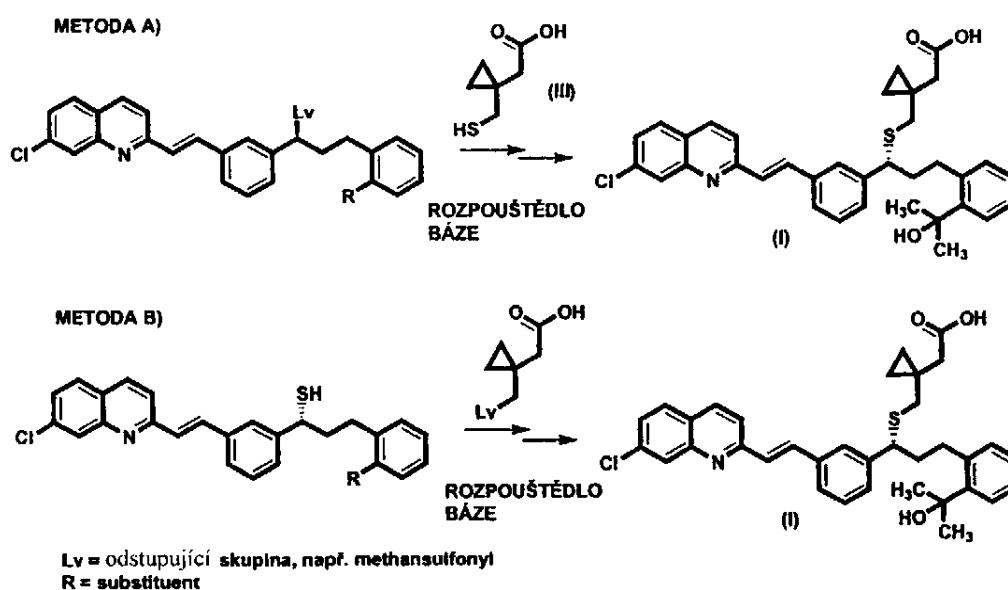


Schéma 1

V praxi se zejména využívá řešení, které se vyznačuje použitím dilithné soli [1-(merkaptomethyl)cyklopropyl]octové kyseliny vzorce III–diLi. Proces je popsán v patentu EP 0 737 186 B1 (MERCK, 1995), zkráceně jej popisuje Schéma 2. Součástí tohoto řešení je způsob čištění surového montelukastu vzorce I via jeho sůl s dicyklohexylaminem a dále též způsob získání sodné soli montelukastu vzorce II.

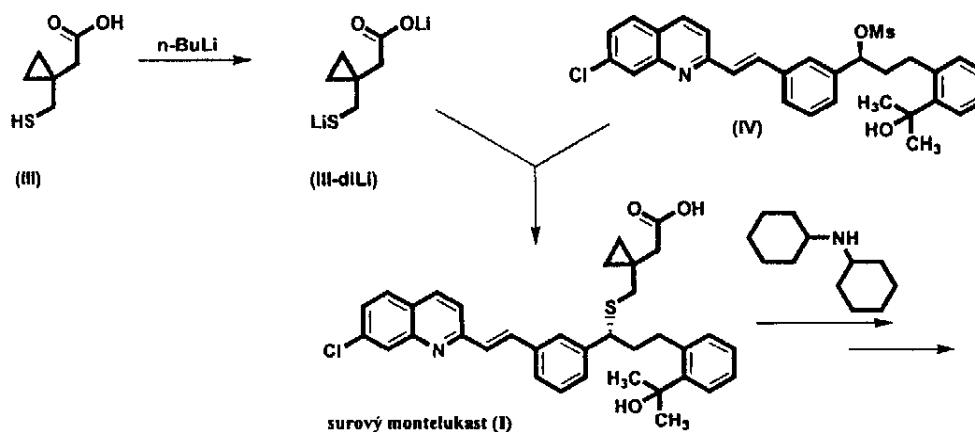
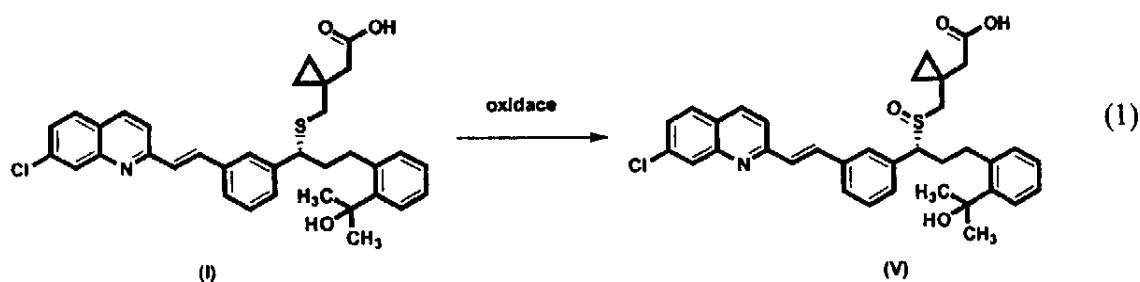


Schéma 2

Proces přípravy montelukastu vzorce I i kvalitu získaného produktu ovlivňují nežádoucí reakce, kterým mohou za podmínek provedení podléhat jak výchozí suroviny, tak samotný produkt. V literatuře je popsána zvýšená citlivost cílové látky vůči kyslíku (viz rovnice (1)), přičemž jako hlavní produkt oxidace montelukastu vzorce I je popsána látka chemického vzorce V (E. D. Nelson, J. Pharm. Sci. 95, 1527–1539 (2006), C. Dufresne, J. Org. Chem. 1996, 61, 8518–8225)). Zanesení této i dalších nečistot do produktu je krajně nežádoucí. Z tohoto důvodu se provádějí procesy vedoucí k cílové látce s vyloučením kyslíku, tj. pod ochranou atmosférou inertního plynu (např. dusík dle EP 0 737 186 B1).



Druhým zdrojem chemického znečištění montelukastu je nestabilita běžně používané výchozí suroviny popsané vzorcem IV. Tato látka podléhá zejména třem nežádoucím reakcím – hydrolyze, eliminaci a cyklizaci za vzniku nečistot popsaných vzorci VI–VIII, viz Schéma 3 (J. O. Egekeze, Anal. Chem. 1995, 67, 2292–2295).

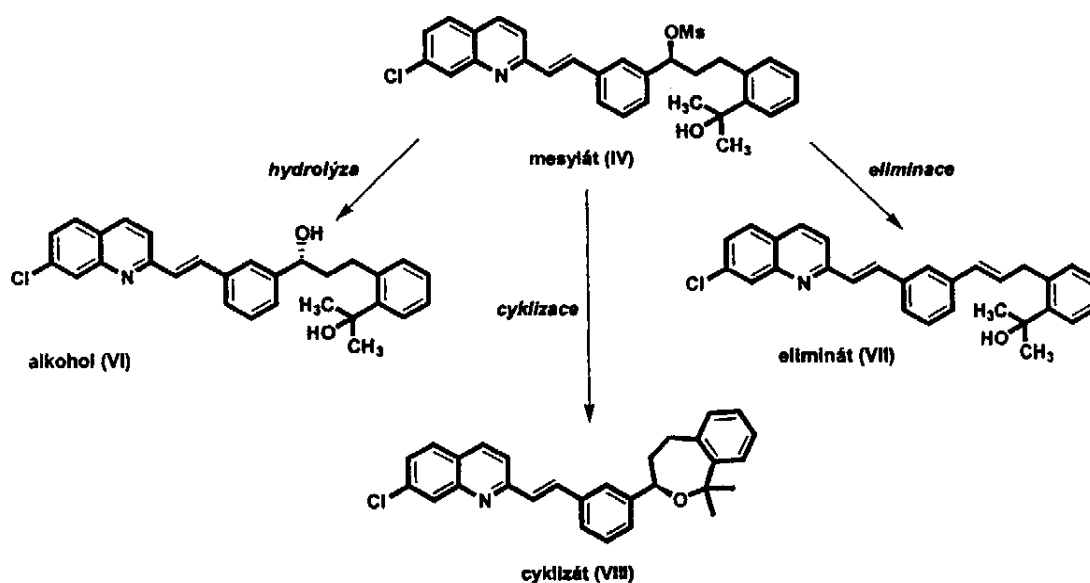


Schéma 3

Hydrolyze lze bránit použitím inertních bezvodých organických rozpouštědel (např. THF dle EP 0 737 186 B1), eliminaci pak provedením za nižších teplot (pod -5°C dle EP 0 737 186 B1), cyklizaci brání použití ochranných skupin (např. tetrahydropyranyl (zkráceně THP), M. Labele, Bioorg. Med. Chem. Lett. 5 (3), 283–288 (1995)), což však vede k navýšení počtu syntetických kroků (zavedení ochranné skupiny a následně její deprotektce), viz Schéma 4.

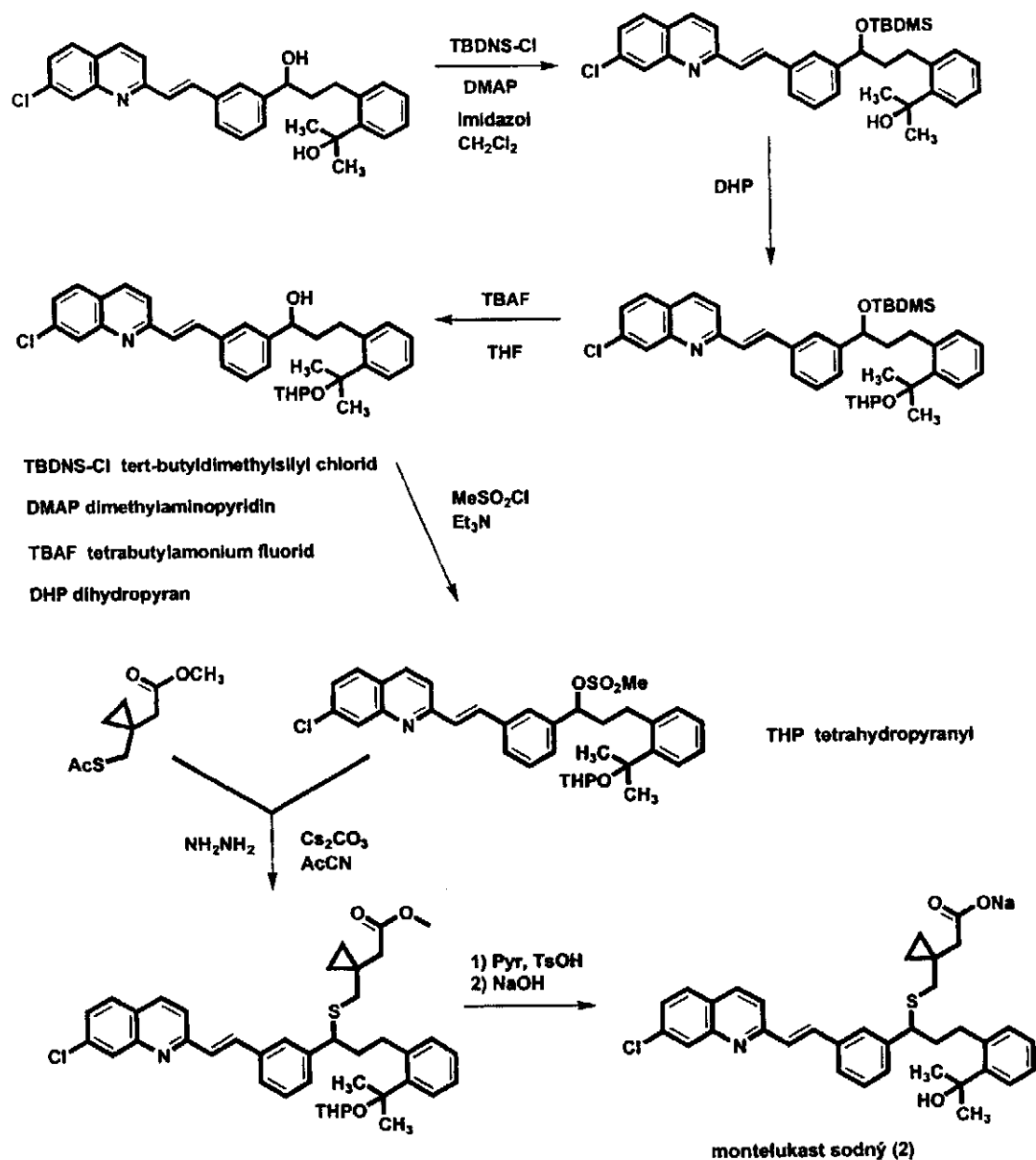
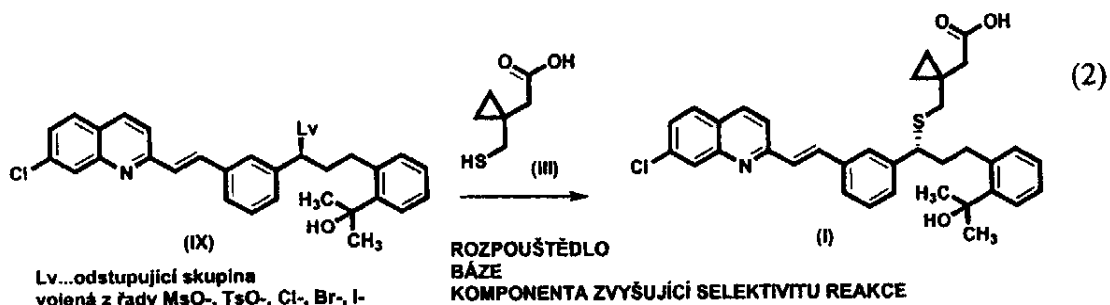


Schéma 4

Námi předkládané řešení představuje nový a výhodný způsob provedení klíčové substituční reakce, která vede k montelukastu vzorce I. Předkládaný postup se od předchozích řešení odlišuje v užití lineárních nebo cyklických polyetherů, které zajišťují vyšší selektivitu reakce a omezují tvorbu nežádoucích vedlejších produktů.

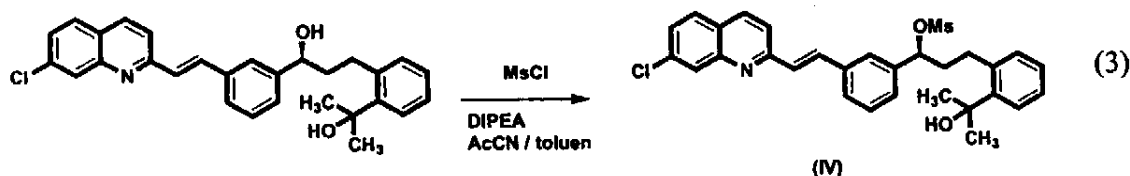
Podstata vynálezu

Vynález se týká nového provedení substituční reakce, která představuje klíčový stupeň v procesu přípravy montelukastu vzorce I. Tuto reakci popisuje následující rovnice (2).



Jako výchozí surovina námi nalezeného procesu přípravy montelukastu vzorce I může být použita látka popsaná obecným vzorcem IX, s výhodou pak surovina vzorce IV obsahující methan-

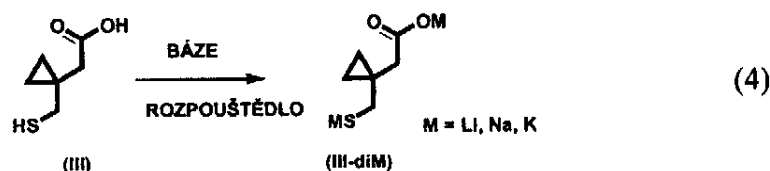
5 sulfonovou skupinu jako odstupující skupinu. Příprava výchozí suroviny vzorce IV probíhá např. způsobem popsaným v patentech EP 0737 186 B1 (MERCK, 1995), WO 2005/105 751 A1 (TEVA, 2005) dle rovnice (3).



Druhou vstupní surovinou námi použitého procesu je [1-(merkaptomethyl)cyclopropyl]octová

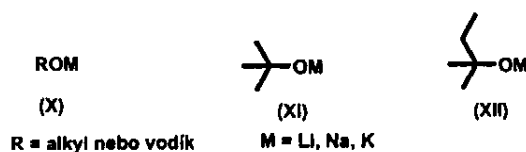
10 kyselina vzorce III, která je působením dvou ekvivalentů báze převedena přímo v reakčním prostředí na příslušnou sůl. Tuto přeměnu popisuje rovnice (4). Teprve až tato sůl je aktivní formou činidla. Dle užitého iontu se tyto soli liší svými vlastnostmi, zejména rozpustností v reakčním

15 prostředí. Zatímco dilithná sůl III-diLi je v používaných rozpouštědlech z větší části rozpustná, pak disodná III-diNa a didraselný III-diK sůl se z větší části nerozpouští, což snižuje aktuální koncentraci aktivního činidla v roztoku. Výsledným efektem je zpomalení žádané substituční reakce a snížení její selektivity.



Námi nalezený proces se dále vyznačuje užitím bází, které převádějí kyselinu vzorce III na příslušné soli III-diM, kde M značí alkalický kov. Jako báze je možné použít řadu látek, např. organokovové sloučeniny dále pak hydroxidy a alkoxidy alkalických kovů vzorce X. Z důvodu

25 přijatelné rozpustnosti jsou vhodnými bázemi alkoxidy kovů, zejména však alkoxidy vyznačující se rozvětveným alkylovým řetězcem ve své struktuře, např. terc-butoxidy a terc-amyláty alkalických kovů (Li, Na, K) popsané vzorci XI a XII.

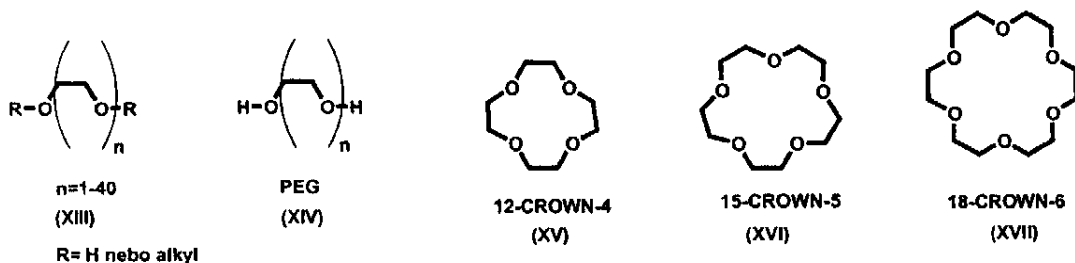


Jako reakční prostředí slouží inertní organická rozpouštědla, zejména aromatické uhlovodíky, ethery, estery, amidy nebo sulfoxidy případně jejich směsi v libovolných poměrech. Vhodné jsou například následující rozpouštědla: toluen, benzen, tetrahydrofuran, methyltetrahydrofuran,

dimethylkarbonát, dimethylformamid nebo dimethylsulfoxid. Výhodné je zejména užití směsi toluenu a tetrahydrofuranu.

Námi navržený proces na rozdíl od předchozích řešení využívá výhodných vlastností polyetherů obecného vzorce XIII, které mohou být jednak lineární vzorce XIV, jednak cyklické vzorců XV–XVII. Tyto látky hrají roli katalyzátoru fázového přenosu resp. komplexačních činidel, které solvatují ionty kovů, čímž zvyšují rozpustnost a reaktivitu použitého nukleofilního činidla, tj. III–diM. Zvýšená reaktivita činidla má za následek větší selektivitu reakce, tj. je tak potlačen vliv nežádoucích konkurenčních reakcí, které vedou k tvorbě nečistot. Díky přidavku polyetheru do reakční směsi navíc probíhá klíčový syntetický stupeň v roztoku, nikoliv ve fázi suspenze.

Jako vhodné lineární polyethery mohou sloužit polyethylenglykoly označované zkratkou PEG vzorce XIV, které se vzájemně liší různou délkou řetězce, resp. se jedná o směsi polyethylenglykolů specifikované průměrnou molární hmotností, např. PEG–600 nebo PEG–1500. Jako vhodné cyklické polyethery mohou sloužit CROWN ethery vzorců XV–XVII s různou velikostí cyklu.



Reakce vedoucí k cílové látce vzorce I byly dle námi nalezeného postupu provedeny tak, že nejprve v prostředí inertního organického rozpouštědla a pod atmosférou inertního plynu byla smíchána karboxylová kyselina vzorce III s bází obecného vzorce X a polyetherem vzorce XIII. Získaná směs byla ochlazená pod -5°C a poté přikapán roztok suroviny vzorce IV ve vhodném organickém rozpouštědle. Dále byla reakční směs míchána pod inertní atmosférou za teploty -5 až 40°C řadu hodin a průběžně odebrány vzorky pro stanovení konverze a selektivity substituční reakce. Surový produkt vzorce I byl nakonec z reakčního prostředí izolován s výtěžky 65 až 75 % běžně používanými způsoby, které byly již dříve popsány v patentech EP 0 737 186 B1, US 2005/0 234 241 A1, WO 2005/105 751 A1.

Námi nalezený proces je výhodný zejména tím, že je vlivem přidavku polyetheru vzorce XIII do reakční směsi urychlena žádoucí reakce (substituce) vzhledem k nežádoucím přeměnám (hydrolyza, eliminace, cyklizace). Tím se omezuje nežádoucí vliv konkurenčních reakcí na výsledném složení reakční směsi na konci reakce, tj. v době vyčerpání výchozí suroviny, např. látky vzorce IV. Cyklické nebo lineární polyethery obecného vzorce XIII zvyšují jak rozpustnost, tak reaktivitu (nukleofilitu) činidla III–diM, což ve výsledku zvyšuje selektivitu žádané reakce. Při provedení klíčového stupně přípravy montelukastu vzorce I námi nalezeným procesem je výsledné složení reakční směsi výhodně řízeno, bez nutnosti dlouhodobého chlazení či užití ochranných skupin, což jest řešení spojené s navýšením počtu reakčních stupňů. Kromě omezení obsahu nečistot v surovém produktu se naše řešení vyznačuje i lepším využitím surovin, tj. zejména velmi drahá surovina vzorce IV není nadměrně spotřebovávána nežádoucími reakcemi. Výhodnost našeho řešení dokládají příklady a názorně též obrázky 1 a 2 v přílohách a tabulka 1. Na obrázku 1 je srovnáno složení reakčních směsí při provedení reakce bez užití cyklického nebo lineárního polyetheru s provedením, kde byly tyto látky přidány do reakční směsi. Na obrázku 2 jsou srovnány závislosti obsahů montelukastu v reakčních směsích při provedení substitučních reakcí za různých podmínek (dle příkladů 3, 4 a 6). V tabulce 1 je provedeno srovnání konverzí a selektivit naměřených po 24 h od smísení komponent při různých provedeních substituční reakce vedoucí k montelukastu vzorce I, dle příkladů 1 až 9.

Přehled obrázků na výkresech

Obr. 1 znázorňuje HPLC chromatogramy reakčních směsí při substituční reakci mesylátu (IV)

– A dle příkladu 4 po 48 hodinách (s komponentou zvyšující selektivitu reakce: 18-CROWN-6).

– B dle příkladu 3 po 48 hodinách (bez přídavku komponenty zvyšující selektivitu reakce). Pořadí píků: 1. alkohol (VI), 2. mesylát (IV), 3. montelukast (I), 4. eliminát (VII), 5. neznámá nečistota, 6. cyklizát (VIII).

Obr. 2 znázorňuje závislost obsahů montelukastu v reakční směsi při substitučních reakcích vedených za různých podmínek (dle příkladů 3, 4 a 6).

Příklady provedení vynálezu

Předmět vynálezu blíže osvětlí následující příklady, které ovšem nemají žádný vliv na šíři vynálezu definovanou v patentových nárocích.

Příklad 1

Ve 20 ml toluenu byla smíchána [1-(merkaptomethyl)cyklopropyl]octová kyselina (0,28 g) a báze (terc-butoxid lithný, 0,31 g), směs byla míchána pod argonem a ochlazená na ca -10 °C. K získané kaši byl následně přidán roztok 2-(3-(S)-(3-(2-(7-chlorchinoliny)-ethenyl)fenyl)-3-methansulfonyloxypropyl)fenyl-2-propanolu (1 g) v 5 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs byla 1 hodinu míchána postupně od -10 °C až do laboratorní teploty. Dále mícháno řadu hodin při laboratorní teplotě (kolem 21 °C). Průběžně byla reakční směs analyzována pomocí HPLC.

Příklad 2

Ve 20 ml toluenu byla smíchána [1-(merkaptomethyl)cyklopropyl]octová kyselina (0,28 g), báze (terc-butoxid lithný, 0,31 g) a 12-crown-4 (0,33 g), směs byla míchána pod argonem a ochlazená na ca -10 °C. K získané kaši byl následně přidán roztok 2-(3-(S)-(3-(2-(7-chlorchinoliny)-ethenyl)fenyl)-3-methansulfonyloxypropyl)fenyl-2-propanolu (1 g) v 5 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs byla 1 hodinu míchána postupně od -10 °C až do laboratorní teploty. Dále mícháno řadu hodin při laboratorní teplotě (kolem 21 °C). Průběžně byla reakční směs analyzována pomocí HPLC.

Příklad 3

Ve 20 ml toluenu byla smíchána [1-(merkaptomethyl)cyklopropyl]octová kyselina (0,28 g) a báze (terc-butoxid sodný 0,36 g), směs byla míchána pod argonem a ochlazená na ca -10 °C. K získané kaši byl následně přidán roztok 2-(3-(S)-(3-(2-(7-chlorchinoliny)-ethenyl)fenyl)-3-methansulfonyloxypropyl)fenyl-2-propanolu (1 g) v 5 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs byla 1 hodinu míchána postupně od -10 °C až do laboratorní teploty. Dále mícháno řadu hodin při laboratorní teplotě (kolem 21 °C). Průběžně byla reakční směs analyzována pomocí HPLC.

Příklad 4

5 Ve 20 ml toluenu byla smíchána [1-(merkaptomethyl)cyklopropyl]octová kyselina (0,28 g), báze (terc-butoxid sodný 0,36 g) a 18-crown-6 (0,50 g), směs byla míchána pod argonem a ochlazena na ca -10 °C. K získané kaši byl následně přidán roztok 2-(3-(S)-(3-(2-(7-chlorochinoliny)-ethenyl)fenyl)-3-methansulfonyloxypropyl)fenyl-2-propanolu (1 g) v 5 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs byla 1 hodinu míchána postupně od -10 °C až do laboratorní teploty. Dále míchá-
10 no řadu hodin při laboratorní teplotě (kolem 21 °C). Průběžně byla reakční směs analyzována pomocí HPLC.

Příklad 5

15 Ve 20 ml toluenu byla smíchána [1-(merkaptomethyl)cyklopropyl]octová kyselina (0,28 g), báze (terc-butoxid sodný, 0,36 g) a 15-crown-5 (0,41 g), směs byla míchána pod argonem a ochlazena na ca -10 °C. K získané kaši byl následně přidán roztok 2-(3-(S)-(3-(2-(7-chlorochinoliny)-ethenyl)fenyl)-3-methansulfonyloxypropyl)fenyl-2-propanolu (1 g) v 5 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs byla 1 hodinu míchána postupně od -10 °C až do laboratorní teploty. Dále míchá-
20 no řadu hodin při laboratorní teplotě (kolem 21 °C). Průběžně byla reakční směs analyzována pomocí HPLC.

Příklad 6

25 Ve 20 ml toluenu byla smíchána [1-(merkaptomethyl)cyklopropyl]octová kyselina (0,28 g), báze (terc-butoxid sodný, 0,36 g) a PEG-600 (1,1 g), směs byla míchána pod argonem a ochlazena na ca -10 °C. K získané kaši byl následně přidán roztok 2-(3-(S)-(3-(2-(7-chlorochinoliny)-ethenyl)fenyl)-3-methansulfonyloxypropyl)fenyl-2-propanolu (1 g) v 5 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs byla 1 hodinu míchána postupně od -10 °C až do laboratorní teploty. Dále míchá-
30 no řadu hodin při laboratorní teplotě (kolem 21 °C). Průběžně byla reakční směs analyzována pomocí HPLC.

35 Příklad 7

Ve 20 ml toluenu byla smíchána [1-(merkaptomethyl)cyklopropyl]octová kyselina (0,28 g), báze (terc-butoxid sodný, 0,36 g) a PEG-1500 (2,7 g), směs byla míchána pod argonem a ochlazena na ca -10 °C. K získané kaši byl následně přidán roztok 2-(3-(S)-(3-(2-(7-chlorochinoliny)-ethenyl)fenyl)-3-methansulfonyloxypropyl)fenyl-2-propanolu (1 g) v 5 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs byla 1 hodinu míchána postupně od -10 °C až do laboratorní teploty. Dále míchá-
40 no řadu hodin při laboratorní teplotě (kolem 21 °C). Průběžně byla reakční směs analyzována pomocí HPLC.

45

Příklad 8

Ve 20 ml toluenu byla smíchána [1-(merkaptomethyl)cyklopropyl]octová kyselina (0,28 g) a báze (terc-amylát draselný 0,42 g), směs byla míchána pod argonem a ochlazena na ca -10 °C. K získané kaši byl následně přidán roztok 2-(3-(S)-(3-(2-(7-chlorochinoliny)-ethenyl)fenyl)-3-methansulfonyloxypropyl)fenyl-2-propanolu (1 g) v 5 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs byla 1 hodinu míchána postupně od -10 °C až do laboratorní teploty. Dále mícháno řadu hodin při laboratorní teplotě (kolem 21 °C). Průběžně byla reakční směs analyzována pomocí HPLC.

Příklad 9

5 Ve 20 ml toluenu byla smíchána [1-(merkaptomethyl)cyklopropyl]octová kyselina (0,28 g), báze (terc-amy lát draselný 0,42 g) a 18-crown-6 (0,50 g), směs byla míchána pod argonem a ochlaze-
na na ca -10 °C. K získané kaši byl následně přidán roztok 2-(3-(S)-(3-(2-(7-chloro-
chinoliny)-ethenyl)fenyl)-3-methansulfonyloxypropyl)fenyl-2-propanolu (1 g) v 5 ml tetra-
hydrofuranu. Reakční směs byla 1 hodinu míchána postupně od -10 °C až do laboratorní teploty.
10 Dále mícháno řadu hodin při laboratorní teplotě (kolem 21 °C). Průběžně byla reakční směs ana-
lyzována pomocí HPLC.

Tabulka 1. Srovnání konverzí a selektivit po 24 h od smísení komponent při různých provedeníh
substituční reakce vedoucí k montelukastu (I)

15

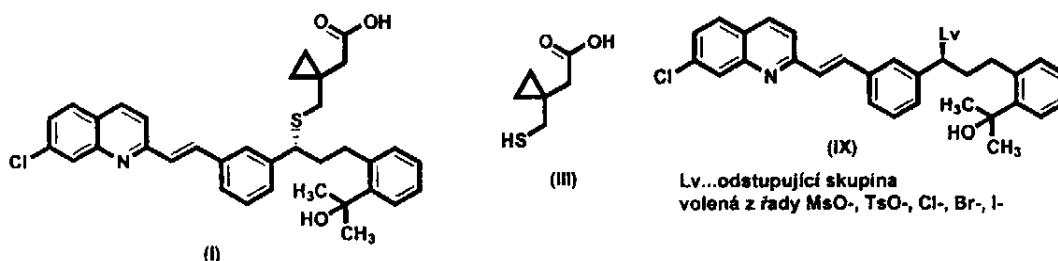
Příklad č.	Komponenta zvyšující selektivitu reakce	Konverze (%)	Selektivita (%)
1	-----	97,9	60,8
2	12-CROWN-4	97,3	59,6
3	-----	82,3	26,0
4	18-CROWN-6	96,1	79,0
5	15-CROWN-5	94,6	77,5
6	PEG-600	93,2	81,1
7	PEG-1500	81,4	68,2
8	-----	95,0	9,6
9	18-CROWN-6	92,7	51,5

POPIS ANALYTICKÉ METODY

20 Konverze a selektivita při námi použitým procesu přípravy montelukastu byly stanovovány pomocí HPLC techniky. Chromatogramy byly měřeny na přístroji ElliteLachrom firmy Hitachi. Jako mobilní fáze byla použita směs acetonitrilu (80 %) a 0,1M vodného roztoku mravenčanu amonného upraveného pomocí kyseliny mravenčí na pH 3,6 (20 %). Měření byla provedena v isokratickém modu s průtokem mobilní fáze 1,5 ml/min.

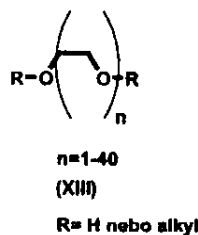
PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob přípravy montelukastu vzorce I reakcí sloučeniny vzorce III se sloučeninou vzorce IX,

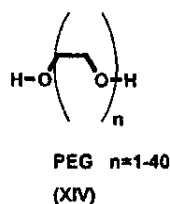


- vyznačující se tím, že se reakce provádí za přítomnosti báze, inertního rozpouštědla a komponenty zvyšující selektivitu reakce zvolené ze skupiny obsahující polyether, polyethylen-glykol a Crown ether.

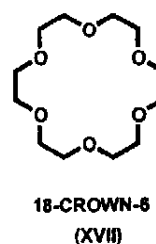
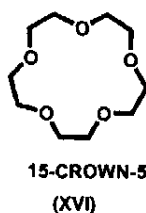
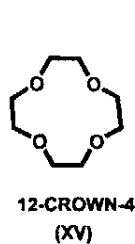
2. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se jako komponenta zvyšující selektivitu reakce použije polyether vzorce XIII, kde R značí vodík nebo alkyl a n nabývá hodnot od 1 do 40.



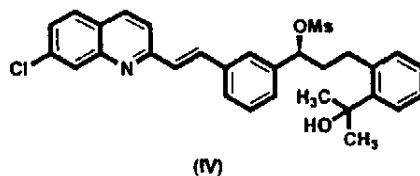
3. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se jako komponenta zvyšující selektivitu reakce použije polyethylen-glykol vzorce XIV, kde $n = 1$ až 40.



4. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se jako komponenta zvyšující selektivitu reakce použije CROWN ether popsaný vzorcem XV, XVI nebo XVII.

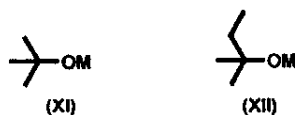


5. Způsob podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že se jako výchozí surovina použije látka popsaná vzorcem IV, kde Ms značí odstupující skupinu methansulfonyl.



6. Způsob podle nároků 1 až 5, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že se jako báze použije alkoxid alkalického kovu popsaný chemickým vzorcem ROM, kde R značí alkyl a M značí alkalický kov volený z řady Li, Na a K.

7. Způsob podle nároku 6, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že se jako báze použije alkoxid alkalického kovu popsaný obecným vzorcem XI nebo XII, kde M značí alkalický kov volený z řady Li, Na a K.



M = Li, Na, K

8. Způsob podle nároků 1 až 7, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že se jako inertní organické rozpouštědlo použije aromatický uhlovodík, ether, ester, amid nebo sulfoxid, případně jejich směsi v libovolných poměrech.

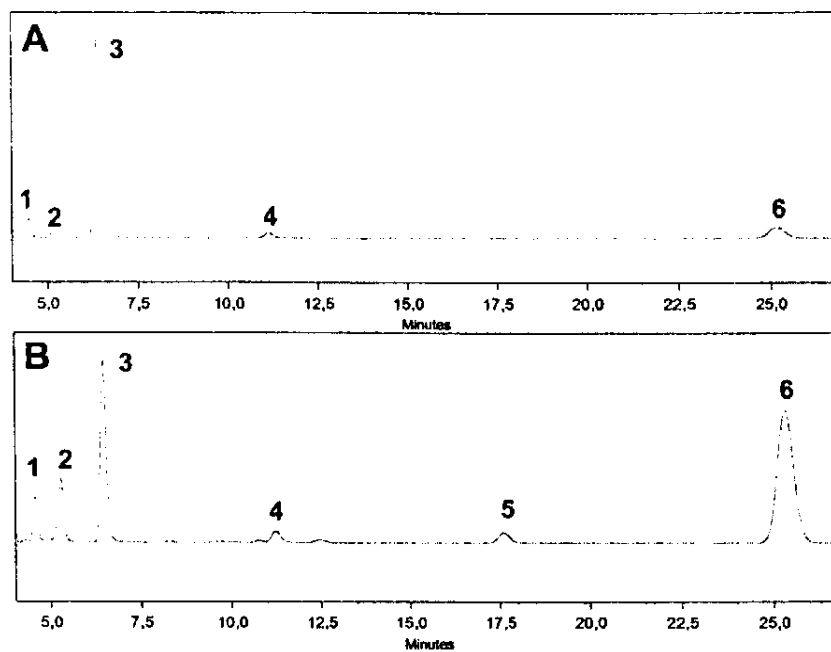
9. Způsob podle nároku 8, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že se jako inertní organické rozpouštědlo použije toluen, benzen, tetrahydrofuran, 2-methyltetrahydrofuran, dimethylkarbonát, dimethylformamid nebo dimethylsulfoxid, případně jejich směsi v libovolných poměrech.

10. Způsob podle nároku 9, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že se jako inertní organické rozpouštědlo použije směs toluenu a tetrahydrofuranu.

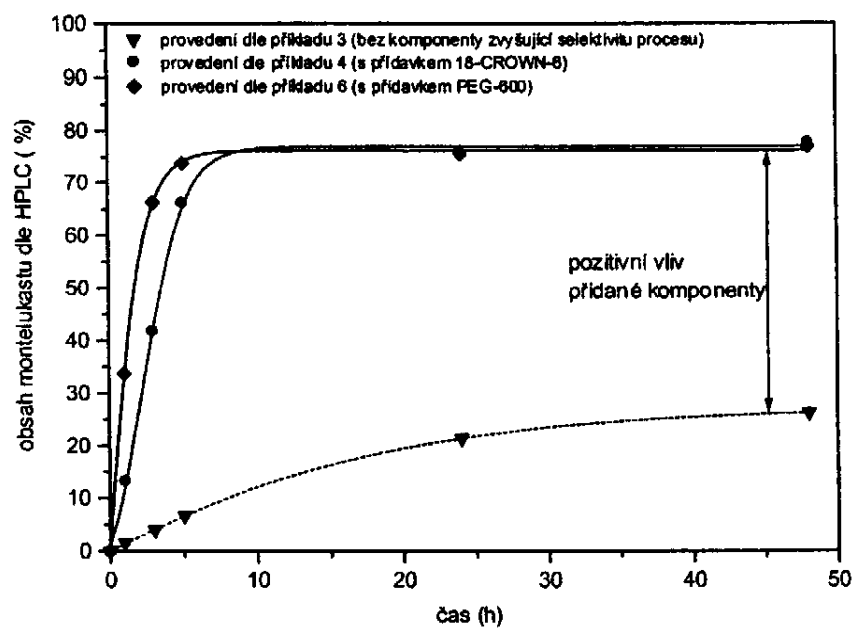
11. Způsob podle nároků 1 až 10, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že se nejprve v prostředí inertního organického rozpouštědla a pod atmosférou inertního plynu smíchá karboxylová kyselina vzorce III sází obecného vzorce X a polyetherem obecného vzorce XIII, získaná směs se následně ochladí a poté se přikape roztok suroviny IV v organickém rozpouštědle, přičemž se reakční směs dále míchá pod atmosférou inertního plynu do spotřebování výchozích surovin.

12. Způsob podle nároku 11, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že se reagující komponenty smísí za chlazení, s výhodou při teplotě pod -5°C , a následně se pokračuje v reakci při teplotách reakční směsi od -5 do $+40^{\circ}\text{C}$, s výhodou při laboratorní teplotě kolem 20 až 25°C .

2 výkresy



Obr. 1



Obr.2

Konec dokumentu
