



F10000933498

**(B) (11) KUULUTUSJULKAISU  
UTLAGGNINGSSKRIFT****93349****Patentti myönnetty  
Patent meddelat 27 03 1995**

(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

C 07C 39/42, 43/225, 65/26, 69/94, 233/06, 323/20  
C 07B 37/04**S U O M I - F I N L A N D****(FI)****Patentti- ja rekisterihallitus  
Patent- och registerstyrelsen**

|                                                                                             |          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| (21) Patenttihakemus - Patentansökning                                                      | 894217   |
| (22) Hakemispäivä - Ansökningsdag                                                           | 06.09.89 |
| (24) Alkupäivä - Löpdag                                                                     | 06.09.89 |
| (41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig                                                   | 08.03.90 |
| (44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. -<br>Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad | 15.12.94 |
| (32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet                                                        |          |
| 07.09.88 FR 8811706 P                                                                       |          |

(71) Hakija - Sökande

1. Centre International de Recherches Dermatologiques (CIRD), Sophia Antipolis,  
06560 Valbonne, France, (FR)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Pilgrim, William Robert, Les Bois de Valbonne No 11, 2035 Route de Biot, 06560 Valbonne,  
France, (FR)  
2. Lagiere, Joel, 1 Porte de l'Adous, Sophia Antipolis, 06560 Valbonne, France, (FR)

(74) Asiamies - Ombud: Berggren Oy Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

1-adamantaanijohdannaisten valmistusmenetelmä  
Förfarande för framställning av 1-adamantanderivat

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

EP A 199636 (C 07C 63/36),  
Chemical Abstracts vol. 53 (1959), 21710d, Chemical Abstracts vol. 97 (1982), 144464e

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Tässä menetelmässä saatetaan reagoimaan 1-asyylioksiadamantaani, jonka asyyliiryhmä sisältää 1-4 hiiliatomia, reseptoriyhdisteen kanssa liuottimessa, joka on tyypiltään suoraketjuinen alifaattinen tai sykloalifaattinen hiilivety väkevöidyn rikkihapon läsnäollessa huoneenlämpötilassa. Keksintö koskee myös 1-adamantaanijohdannaisten valmistusta hyvin puhtaanmuotoisina ja erinomaisilla saannoilla.

I detta förfarande låter man 1-acyl-oxiadamantan, vars acylgrupp innehåller 1-4 kolatomer, reagera med en mottagarförening i ett lösningsmedel av typ lineärt alifatiskt eller cykloalifatiskt kolhydrat i närvaro av koncentrerad svavelsyra i rumstemperatur. Uppfinningen avser också framställning av 1-adamantanderivat i mycket ren form med utmärkt utvinning.

## 1-adamantaanijohdannaisten valmistusmenetelmä

5 Esillä olevan keksinnön kohteena on uusi menetelmä, jonka avulla voidaan valmistaa 1-adamantaanijohdannaisia.

10 1-adamantyyliiryhmä esiintyy muutamissa terapeuttisen vaikutuksen omaavissa yhdisteissä, erikoisesti aromaattisten yhdisteiden substituenttina.

Tunnetut synteesimenetelmät, joiden avulla voidaan saada näitä yhdisteitä, käyttävät lähtöaineena halogeeniadamantaa-

15 nia ja erikoisesti 1-kloori-adamantaa tai 1-bromi-adamantaa.

Näiden menetelmien pääasiallisena haittana on kloorivetyhapon tai bromivetyhapon vapautuminen huomattavassa määrin. Joskus on mahdollista estää nämä päästöt lisäämällä reaktioväliaineeseen metallista natriumia tai voimakasta amiini-

20 niemästä, mutta tällöin havaitaan sekundääristen aineiden muodostumista.

On ehdotettu myös 1-adamantanoli-trifluoriasetaatin käyttä-

25 mistä ylimäärin ilman katalysaattoria ja ilman liuotinta, mutta tätä synteesimenetelmää ei voida aina toistaa, eikä ole mahdollista yleistää aromaattisten yhdisteiden eri tyyppiä.

Lisäksi, aivan kuten menetelmässä, jossa käytetään adamantanihalogenideja, muodostuu sekundäärisiä yhdisteitä, jotka

30 ovat nimenomaan tyyppiä 1,3-disubstituoituadamantani.

Näiden sekundääristen yhdisteiden mukanaolo tekee nämä synteesimenetelmät vaikeiksi käyttää teollisella tasolla.

35

Ei voida nimittäin suunnitella niiden poistamista kromatografisesti ja on siis suoritettava puhdistamiset uudelleen-

kiteyttämällä, mikä vaikuttaa huomattavalla tavalla valmistuskustannuksiin.

5 Lisäksi näiden uudelleenkiteyttämisten avulla ei aina voida poistaa kaikkia sekundäärisiä aineita.

10 Julkaisujen EP-A-199636 (erityisesti esimerkit 5a ja 9a) ja Chemical Abstracts Vol 53 (1959), 21710d, perusteella on tunnettua valmistaa 1-adamantaanijohdannaisia käyttäen lähtöaineena 1-adamantolia. Käytettäessä 1-adamantolia lähtöaineena lopputuote saadaan muodossa, joka on hankala puhdistaa. Julkaisussa Chemical Abstracts Vol 97 (1982), 144464e on kuvattu menetelmä, jossa lähtöaineena käytetään adaman-

15

Esillä oleva keksintö koskee uutta menetelmää, jonka avulla voidaan valmistaa 1-adamantaanin johdannaisia, erikoisesti aromaattisten yhdisteiden adamantyloimismenetelmää, jossa reaktio suoritetaan ympäristön lämpötilassa ilman vaarallisten kaasujen päästöä. Tämä uusi menetelmä myös lyhentää reaktioaikaa ja sen suurena etuna on, että se pienentää maksimaalisesti sekundääristen yhdisteiden muodostumista, jopa poistaa ne kokonaan.

20

25 Keksinnön mukaisen uuden menetelmän avulla voidaan saada 1-adamantaanin johdannaiset hyvin puhtaassa muodossa erinomaisella saannolla, joiden johdannaisten eristäminen teollisella tasolla voidaan suorittaa lisäämällä orgaanista hydroksyloitua liuotinta, mitä seuraa suodatus ja mahdollisesti vesipesu.

30

Vaikka esillä olevan hakemuksen mukaista menetelmää suositellaan erikoisesti aromaattisten yhdisteiden adamantyloimiseen, sitä voidaan käyttää myös muiden 1-adamantaani-sarjaan kuuluvien yhdisteiden valmistamiseen.

35

Esillä olevan keksinnön kohteena on näin ollen menetelmä 1-adamantaanijohdannaisten valmistamiseksi, jolle menetelmälle

on tunnusomaista, että annetaan 1-asyylioksiadamantaanin, jonka asyyliiryhmä sisältää 1-4 hiiliatomia, reagoida reseptoriyhdisteen kanssa liuottimessa, joka on tyypiltään suora-

5 ketjuinen alifaattinen tai sykloalifaattinen hiilivety, ja mukana on konsentroitua rikkihappoa ympäristön lämpötilassa.

Keksinnön mukaan 1-asyylioksiadamantaani on mieluummin 1-formyylioksiadamantaani, 1-asetoksiadamantaani tai 1-propionyylioksiadamantaani.

10

Suoraketjuinen alifaattinen liuotin on mieluummin heksaani, heptaani tai oktaani ja sykloalifaattinen liuotin on mieluummin syklopentaani, sykloheksaani tai syklo-oktaani.

15 Keksinnön mukaisen menetelmän toteutuksessa välttämättömän liuottimen määräosuus on tavallisesti välillä 5-100 kertaa 1-asyylioksiadamantaanin määrä, joka pannaan reagoimaan ja konsentroidun rikkihapon määräosuus on tavallisesti välillä 0,1:1-0,5:1 laskettuna 1-asyylioksiadamantaanista. Keksinnön

20 parhaana pidetyn toteutusmuodon mukaan valmistetaan 1-asyylioksiadamantaani in situ esteröimällä 1-hydroksiadamantania tai 1-adamantolia happoanhydridin kanssa käyttäen katalysaattorina konsentroitua rikkihappoa.

25 Esteröimisreaktion aikana vapautuneella karboksyylihapolla ei ole mitään haitallista vaikutusta keksinnön mukaisen menetelmän kulkuun.

Keksinnön mukainen menetelmä on tarkoitettu erikoisesti aromaattisten yhdisteiden adamantyloimiseen ja tässä tapauksessa voi reseptoriyhdiste olla esim. anisoli, fenoli, tolueeni, naftaleeni, tiofeeni tai furaani tai niiden substituoit

30 dut johdannaiset.

35 Parhaana pidetyn toteutusmuodon mukaan on aromaattinen reseptoriyhdiste:

4-bromianisoli,

4-bromifenoli,  
4-metoksibentsoehappo,  
metyyli-4-metoksibentsoaatti,  
metyyli-2-fluori-4-metoksibentsoaatti,  
5 allyyli-2-fluori-4-hydroksibentsoaatti,  
metyyli-6-(4-hydroksifenyyli)-2-naftoaatti,  
metyyli-6-(4-metoksifenyyli)-2-naftoaatti,  
6-hydroksi-2-brominaftaleeni,  
2-bromi-6-metoksinaftaleeni.

10

Reseptoriyhdiste voi olla myös tioli ja keksinnön mukaisen menetelmän avulla päästään tällöin adamantyyli-tioetteriin. Tioleista voidaan erikoisesti mainita myös 4-metoksi-bentseenitioli.

15

Reseptoriyhdiste voi olla myös nitriili, kuten esim. asetonitriili.

20

Tässä tapauksessa keksinnön mukaisessa menetelmässä muodostuu amidia, joka voidaan sitten muuttaa konventionaalisissa olosuhteissa 1-amino-adamantaaniksi (tai 1-adamantaaniaminiksi).

25

Seuraavassa annetaan asian havainnollistamiseksi ilman min-käänlaista rajoittavaa luonnetta useita keksinnön mukaisen menetelmän suoritusesimerkkejä.

#### Esimerkki 1

##### 2-(1-adamantyyli)-4-bromi-1-metoksibentseenin valmistaminen

30

##### a) lähtemällä 1-asetoksiadamantaanista

35

100 ml kolmikaulakolviin, joka on typpi-atmosfäärissä, kaadetaan 5 g 1-asetoksi-adamantaania, 10 ml n-heptaania ja kun liukeneminen on tapahtunut täydellisesti, lisätään pisaroit-tain 1,26 g konsentroitua rikkihappoa. 20°C:ssa kaadetaan 4,82 g 4-bromianisolia ja sekoitetaan 24 h. Lisätään 60 ml denaturoitua etanolia ja sekoitetaan 2 h. Sakka suodatetaan sintratus lasin läpi, kuivataan kuivausuunissa tyhjössä

20°C:ssa 24 h ajan. Saadaan talteen 5,67 g odotettua raakatuotetta (Sp. 144-145°C).

b) lähtemällä 1-adamantolista

5 10 litran kolviin, joka on varustettu mekaanisella sekoittimella ja jäähdytyslaitteella typpiatmosfäärissä pannaan 750 g 1-adamantanolia ja 2,4 l n-heptaania. Sekoitetaan hyvin ja lisätään hitaasti 18,3 g konsentroitua rikkihappoa ja sitten 573,5 g etikkahappoanhydridiä. Lisäämisen aikana lämpötila  
10 nousee 21°C:sta noin 37°C:een. Sekoitetaan 15 h noin 21°C:ssa ja sitten lisätään 241,5 g konsentroitua rikkihappoa. Lämpötila nousee 21°C:sta 28°C:een. Kun lämpötila on palannut 21°C:een, lisätään 921,3 g 4-bromianisolia ja sekoitetaan 24 h. Lisätään 3 litraa denaturoitua etanolia ja  
15 sekoitetaan 1 h. Otetaan talteen kiinteä aine suodattamalla ja pestään se suodattimen päällä yhdellä litralla absoluuttista etanolia. Kuivataan kuivausuunissa tyhjössä 25°C:ssa 24 h ja saadaan 1,015 kg haluttua raakatuotetta (Sp. 142-145°C).

20

Esimerkki 2

2-(1-adamantyyli)-4-bromifenolin valmistaminen

100 ml:n kolmikaulakolviin typpiatmosfäärissä pannaan 1 g 1-asetoksiadamantaania ja 10 ml n-heptaania. Kun liukeneminen  
25 on tapahtunut täydelleen, lisätään pisaroittain 0,25 g konsentroitua rikkihappoa pitäen lämpötila 20°C:ssa, sitten kaadetaan hitaasti 0,886 g 4-bromifenolia. Jätetään sekoitumaan 24 h ajaksi ja lisätään sitten 20 ml denaturoitua  
30 etanolia pitäen lämpötila 20°C:ssa. Sitten haihdutetaan liuotin kuiviin vähennetyssä paineessa ja saadaan lähes valkoista raakatuotetta. Tämä aine otetaan uudestaan veteen noin 60°C:ssa, pestään kunnes pH on 6 ja kuivataan kuivausuunissa tyhjössä 24 h aikana 25°C:ssa. Otetaan talteen 1,24  
35 g odotettua raakatuotetta (Sp. 140-141°C).

Esimerkki 33-(1-adamantyyli)-4-metoksibentsoehapon valmistaminen

100 ml:n kolmikaulakolviin typpiatmosfäärissä pannaan 1 g 1-  
5 asetoksi-adamantaania ja 50 ml n-heptaania. Liukenemisen  
jälkeen lisätään 0,25 g konsentroitua rikkihappoa pisaroit-  
tain lämpötilassa 22°C ja kaadetaan joukkoon hitaasti 0,783  
g 4-metoksibentsoehappoa. Kun sekoitusta on jatkettu 48 h  
ajan, lisätään 50 ml denaturoitua etanolia ja suodatetaan  
10 liukenematon aine. Suodos konsentroidaan kolmeneljännekseen,  
jolloin saostuu valkeata sakkaa, joka suodatetaan sintratu-  
n lasin päältä. Kuivataan kuivausuunissa tyhjässä 24 h 30°C:-  
ssa ja otetaan talteen 0,680 g odotettua raakatuotetta (Sp.  
245-246°C).

15

Esimerkki 4Metyyli-3-(1-adamantyyli)-4-metoksibentsoaatin valmistaminen

100 ml:n kolmikaulakolviin typpiatmosfäärissä pannaan 2 g 1-  
20 asetoksiadamantaania ja 20 ml n-heptaania. Kun liukeneminen  
on tapahtunut täydelleen, lisätään pisaroittain 0,5 g kon-  
sentroitua rikkihappoa. Noin 20°C lämpötilassa lisätään hi-  
taasti 1,71 g metyyli-4-metoksibentsoaattia ja annetaan olla  
sekoituksessa 48 h. Saatu kiinteä aine suodatetaan sintratu-  
25 lasin päältä ja pestään vedellä neutraalisuuteen saakka.  
Kuivataan kuivausuunissa tyhjässä 24 h 25°C:ssa ja otetaan  
talteen 2 g odotettua raakatuotetta (Sp. 136-137°C).

Esimerkki 5

30 Metyyli-5-(1-adamantyyli)-2-fluori-4-metoksibentsoaatin val-  
mistaminen

100 ml:n kolviin typpiatmosfäärissä kaadetaan 2,48 g 1-ada-  
mantolia ja 10 ml n-heptaania. Lisätään 0,034 ml konsentroi-  
35 tua rikkihappoa ja 1,76 ml asetanhidridiä pisaroittain. An-  
netaan olla sekoitettuna 1 h ajan, lisätään 0,87 ml konsent-  
roitua rikkihappoa ja sitten suspensio, jossa on 2 g metyy-  
li-2-fluori-4-metoksibentsoaattia 10 ml:ssa sykloheksaania.

Kun reaktio on kestänyt 16 h ympäristön lämpötilassa, lopetetaan sekoittaminen ja kaadetaan päältä ylempi faasi. Haihdutetaan liuottimet heptaani ja sykloheksaani ja uutetaan sitten aine dikloorimetaanin avulla. Orgaaninen faasi pestään bikarbonaattivedellä, kuivataan magnesiumsulfaatin avulla ja suodatetaan Büchner-suppilon avulla. Liuotin haihdutetaan vähennetyssä paineessa 40°C:ssa ja aine liuotetaan seokseen dikloorimetaani/heksaani (50/50) ja puhdistetaan sitten suodattamalla piidioksidiesikerroksen päältä. Kun on käytetty 1 litra eluenttia dikloorimetaani/heksaani (50/50), haihdutetaan liuottimet vähennetyssä paineessa 30°C:ssa ja kuivataan sitten saatu valkea aine tuuletetussa kuivausuu-

15 nissa 50°C:ssa 24 h ajan. Saadaan 3 g puhdasta haluttua yhdistettä. (Sp. 82-88°C).

15

#### Esimerkki 6

#### Allyyli-3-(1-adamantyyli)-2-fluori-4-hydroksibentsoaatin valmistaminen

20 250 ml:n kolmikaulakolviin typpiatmosfäärissä kaadetaan 3,04 g 1-adamantolia, 10 ml n-heptaania ja 63  $\mu$ m konsentroitua rikkihappoa. Lisätään pisaroittain 2,16 ml asetanhydridiä ja annetaan olla sekoitettuna 3 h ympäristön lämpötilassa. Lisätään pisaroittain 540  $\mu$ l konsentroitua rikkihappoa

25 ja kaadetaan annoksittain 3,92 g allyyli-2-fluori-4-hydroksibentsoaattia. Tämän lisäämisen jälkeen lisätään 25 ml dikloorimetaania ja sekoitetaan ympäristön lämpötilassa 24 h. Haihdutetaan kuiviin, otetaan sakka veteen, neutraloidaan pH-arvoon 7 natriumbikarbonaatin avulla ja uutetaan etyyli-

30 eetterin kanssa. Orgaaninen faasi pestään vedellä, sitten natriumkloridilla kyllästetyllä vedellä. Kuivataan magnesiumsulfaatin avulla, suodatetaan ja haihdutetaan suodos. Näin saadaan 7 g raakatuotetta, joka kromatografoidaan piidioksidipylväässä ja eluoidaan dikloorimetaanilla. Hierretään heksaanin kanssa, suodatetaan ja kuivataan tuuletetussa

35 kuivausuunissa 50°C:ssa ja saadaan 3,86 g odotettua yhdistettä. (Sp. 219-222°C).

Esimerkki 7Metyyli-6-[3-(1-adamantyyli)-4-hydroksifenyyli]-2-naftoaatin valmistaminen

- 5 100 ml:n kolmikaulakolviin typpiatmosfäärissä pannaan 1 g 1-asetoksiadamantaania ja 40 g n-heptaania. Kun liukeneminen on tapahtunut täydelleen, lisätään pisaroittain 0,25 g konsentroitua rikkihappoa. Lämpötilassa 20°C kaadetaan hitaasti 1,43 g metyyli-6-(4-hydroksifenyyli)-2-naftoaattia ja annetaan olla sekoitettuna 48 h. Lisätään 40 ml denaturoitua etanolia ja sekoitetaan 2 h, suodatetaan, pestään sakka heptaanilla ja kuivataan kuivausuunissa tyhjöissä 24 h 30°C:ssa. Otetaan talteen 1,47 g haluttua raakatuotetta (Sp. 225-256°C).

15

Esimerkki 8Metyyli-6-[3-(1-adamantyyli)-4-metoksifenyyli]-2-naftoaatin valmistaminen

- 20 100 ml:n kolmikaulakolviin typpiatmosfäärissä pannaan 1 g 1-asetoksiadamantaania ja 50 ml sykloheksaania. Kun liukeneminen on tapahtunut täydelleen, lisätään pisaroittain 0,25 g konsentroitua rikkihappoa ja kaadetaan hitaasti 1 g metyyli-6-(4-metoksifenyyli)-2-naftoaattia. Annetaan olla sekoitettuna 48 h ja lisätään sitten 20 ml denaturoitua etanolia ja sekoitetaan 2 h. Saatu sakka suodatetaan sintratun lasin läpi ja pestään runsaalla vedellä neutraalisuuteen saakka. Kuivataan 30°C:ssa 24 h ajan kuivausuunissa tyhjöissä ja saadaan 1 g haluttua raakatuotetta (Sp. 221-227°C).

30

Esimerkki 97-(1-adamantyyli)-6-hydroksi-2-bromi-naftaleenin valmistaminen

- 35 100 ml:n kolviin typpiatmosfäärissä pannaan 2 g 1-asetoksiadamantaania ja 20 ml n-heptaania ja lisätään sitten pisaroittain 0,5 g konsentroitua rikkihappoa. Noin 22°C:ssa lisätään hitaasti 2,3 g 6-hydroksi-2-brominaftaleenia ja anne-

taan olla hyvin sekoitettuna. Liuotin poistetaan suodattamalla ja otetaan kiinteä jäännös uudelleen suspensiona veteen. Suodatetaan ja pestään jäännös neutraalisuuteen saakka. Pestään uudestaan saatu punertava sakka heksaanilla, kunnes saadaan väritön suodos. Kuivataan kuivausuunissa tyhjiössä 24 h 30°C:ssa ja saadaan raakatuotetta, joka kromatografoidaan piidioksidikolonissa käyttäen eluenttina seosta 1:9 etyyliasetaatti ja heksaani. Liuottimet haihdutetaan ja saadaan 1,3 g haluttua puhdistamatonta ainetta (Sp. 218-224°C).

#### Esimerkki 10

##### 7-(1-adamantyyli)-6-metoksi-2-brominaftaleenin valmistaminen

100 ml:n kolviin typpiatmosfäärissä pannaan 1 g 1-asetoksiadamantaania ja 30 ml n-heptaania ja lisätään 0,25 konsentroitua rikkihappoa. Suunnilleen 20°C:ssa kaadetaan hitaasti 1,22 g 2-bromi-6-metoksinaftaleenia ja annetaan olla hyvin sekoitettuna 48 h ajan. Lisätään 20 ml denaturoitua etanolia ja haihdutetaan kuiviin vähennetyssä paineessa. Otetaan sakka hyvin pieneen määrään denaturoitua etanolia ja suodatetaan sakka sintratun lasin läpi. Kuivataan puhdistamaton aine kuivausuunissa tyhjiössä 30°C:ssa 24 h ajan ja puhdistetaan kromatografisesti piidioksidikolonissa, jolloin saadaan haluttua raakatuotetta 0,4 g (Sp. 164-168°C).

#### Esimerkki 11

##### 2-(1-adamantyyli)-1-hydroksinaftaleenin valmistaminen

100 ml:n kolmikaulakolviin typpiatmosfäärissä pannaan 2,7 g 1-asetoksiadamantaania ja 5 ml sykloheksaania. Kun liukeneminen on tapahtunut täydelleen, lisätään 1,4 g konsentroitua rikkihappoa. Lisätään yhdellä kertaa suspensio, jossa on 2 g 1-naftolia 15 ml:ssa sykloheksaania ja sekoitetaan 45 min ajan. Lisätään 20 ml etanolia ja suodatetaan. Pestään jäännös etanolilla ja vedellä ja sitten kuivataan se suodattimen päällä. Kiteytetään uudelleen sykloheksaanista ja saadaan 0,8 g etsittyä yhdistettä (Sp. 209,2-209,6°C).

Esimerkki 12(1-adamantyyli)-4-metoksi-fenyylisulfidin valmistaminen

100 ml:n kolmikaulakolviin typpiatmosfäärissä pannaan 1 g 1-  
5 asetoksiadamantaania ja 20 ml n-heptaania. Kun liukeneminen  
on tapahtunut täydellisesti, pannaan sisään pisaroittain  
0,25 g konsentroitua rikkihappoa. Noin lämpötilassa 22°C  
lisätään ruiskun avulla 0,63 ml 4-metoksibentseenitiolia ja  
annetaan olla hyvin sekoitettuna 24 h ajan. Sitten lisätään  
10 20 ml denaturoitua etanolia, konsentroidaan vähennetyssä  
paineessa 40°C:ssa, jolloin saadaan raakatuote, joka otetaan  
veteen. Sitten uutetaan aine dikloorimetaanin avulla ja pes-  
tään orgaaninen faasi vedellä neutraalisuuteen saakka. Or-  
gaaninen faasi haihdutetaan, jäännös kromatografoidaan pii-  
15 dioksidikolonissa käyttäen eluenttina seosta 1:4 dikloori-  
metaani ja heksaani. Liuottimet haihdutetaan ja saadaan näin  
1 g haluttua raakatuotetta (Sp. 70-72°C).

Esimerkki 1320 N-(1-adamantyyli)-asetamidin valmistaminen

50 ml:n kolviin typpiatmosfäärissä kaadetaan 1 g 1-asetoksi-  
adamantaania ja 10 ml n-heptaania. Kun liukeneminen on ta-  
pahtunut täydellisesti, lisätään pisaroittain 0,2 ml kon-  
25 sentroitua rikkihappoa. Suunnilleen 20°C:n lämpötilassa li-  
sätään pisaroittain 0,27 ml asetonitriiliä ja sekoitetaan 24  
h ajan. Suodatetaan sintratin lasin läpi ja otetaan talteen  
valkea kiinteä aine, joka suspendoidaan 20 ml:aan deminera-  
lisoitua vettä. Sekoitetaan 1 h ympäristön lämpötilassa ja  
30 suodatetaan aine ja kuivataan se tuuletetussa kuivausuunissa  
60°C:ssa 24 h. Otetaan talteen 450 mg odotettua yhdistettä  
(Sp. 148-150°C).

Patenttivaatimukset

1. 1-adamantaanijohdannaisten valmistusmenetelmä, **tunnettu** siitä, että annetaan 1-asyylioksiadamantaanin, jonka asyyliiryhmä sisältää 1-4 hiiliatomia, reagoida reseptoriyhdisteen kanssa liuottimessa, joka on tyypiltään suoraketjuinen alifaattinen tai sykloalifaattinen hiilivety, ja mukana on konsentroitua rikkihappoa ympäristön lämpötilassa.
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että 1-asyylioksiadamantaani on 1-formyylioksiadamantaani, 1-asetoksiadamantaani tai 1-propionyylioksiadamantaani.
3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että suoraketjuinen alifaattinen liuotin on heksaani, heptaani tai oktaani, mieluummin heptaani.
4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että sykloalifaattinen liuotin on syklopentaani, sykloheksaani tai syklo-oktaani.
5. Jonkin patenttivaatimuksen 1-4 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että liuotinta käytetään määräsuhteessa 5-100 kertaa 1-asyylioksiadamantaanin määrää.
6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että konsentroitua rikkihappoa käytetään määräsuhteessa 0,1:1-0,5:1 1-asyylioksiadamantaanin määrästä.
7. Jonkin patenttivaatimuksen 1-6 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että reseptoriyhdiste on aromaattinen yhdiste ryhmästä, johon kuuluvat anisoli, fenoli, tolueeni, naftaleeni, tiofeeni ja furaani ja niiden substituoidut johdannaiset.
8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että aromaattinen reseptoriyhdiste on:

- 4-bromianisoli,  
4-bromifenoli,  
4-metoksibentsoehappo,  
metyyli-4-metoksibentsoaatti,  
5 metyyli-2-fluori-4-metoksibentsoaatti,  
allyyli-2-fluori-4-hydroksibentsoaatti,  
metyyli-6-(4-hydroksifenyyli)-2-naftoaatti,  
metyyli-6-(4-metoksifenyyli)-2-naftoaatti,  
6-hydroksi-2-brominaftaleeni,  
10 2-bromi-6-metoksinaftaleeni.

9. Jonkin patenttivaatimuksen 1-6 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että reseptoriyhdiste on 4-metoksi-bentseeni-tioli.

15

10. Jonkin patenttivaatimuksen 1-6 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että reseptoriyhdiste on asetonitriili.

#### Patentkrav

- 20 1. Förfarande för framställning av 1-adamantanderivat, **kännetecknat** av att en 1-acyloxiadamantan, vars acylgrupp innehåller 1-4 kolatomer, omsättes med en receptorförening i ett lösningsmedel av typen rakkedjigt alifatiskt eller cykloalifatiskt kolväte i närvaro av koncentrerad svavelsyra  
25 vid omgivande temperatur.

2. Förfarande enligt patentkrav 1, **kännetecknat** av att 1-acyloxiadamantanen är 1-formyloxiadamantan, 1-acetoxiadamantan eller 1-propionyloxiadamantan.

30

3. Förfarande enligt patentkrav 1, **kännetecknat** av att det rakkedjiga alifatiska lösningsmedlet är hexan, heptan eller oktan, företrädesvis heptan.

35

4. Förfarande enligt patentkrav 1, **kännetecknat** av att det cykloalifatiska lösningsmedlet är cyklopentan, cyklohexan eller cyklooktan.

5. Förfarande enligt något av patentkraven 1-4, **kännetecknat** av att lösningsmedlet används i en proportion av 5-100 gånger mängden 1-acyloxiadamantan.

5 6. Förfarande enligt patentkrav 1, **kännetecknat** av att den koncentrerade svavelsyran används i en proportion av 0,1:1-0,5:1 av mängden 1-acyloxiadamantan.

10 7. Förfarande enligt något av patentkraven 1-6, **kännetecknat** av att receptorföreningen är en aromatisk förening, som väljes från gruppen bestående av anisol, fenol, toluen, naphthalen, tiofen och furan och deras substituerade derivat.

15 8. Förfarande enligt patentkrav 7, **kännetecknat** av att den aromatiska receptorföreningen är:

4-bromanisol,  
4-bromfenol,  
4-metoxibensoesyra,  
20 metyl-4-metoxibensoat,  
metyl-2-fluor-4-metoxibensoat,  
allyl-2-fluor-4-hydroxibensoat,  
metyl-6-(4-hydroxifenyl)-2-naftoat,  
metyl-6-(4-metoxifenyl)-2-naftoat,  
25 6-hydroxi-2-bromnaftalen,  
2-brom-6-metoxinaftalen.

9. Förfarande enligt något av patentkraven 1-6, **kännetecknat** av att receptorföreningen är 4-metoxibensentiol.

30

10. Förfarande enligt något av patentkraven 1-6, **kännetecknat** av att receptorföreningen är acetonitril.