

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

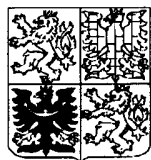
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

1469-98

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **13. 08. 97**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **13.08.96**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **96/1984**

(33) Země priority: **CH**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14. 10. 98**
(Věstník č. 10/98)

(86) PCT číslo: **PCT/EP97/04569**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 98/06713**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 311/58
C 07 D 311/72

(71) Přihlášovatel:

SMITHKLINE BEECHAM PLC, Brentford, GB;

(72) Původce:

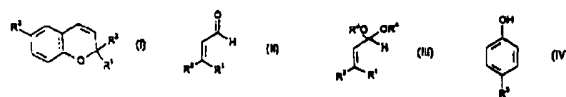
Bossard Pierre, Basel, CH;

Finney Frances, Harlow, GB;

Gottspomer Michael, Basel, CH;

(74) Zástupce:

Zelený Pavel JUDr., Hálkova 2, Praha 2,
12000;



(54) Název přihlášky vynálezu:

Způsob přípravy 2H-1-benzopyranu

(57) Anotace:

Způsob přípravy 2H-1-benzopyranů obecného vzorce I, ve kterém substituenty mají specifické významy, spočívá v tom, že v prvním stupni se alifatický aldehyd obecného vzorce II, ve kterém R^1 a R^2 mají specifické významy, převede pomocí alifatického alkoholu vzorce obecného R^4OH nebo HOR^4OH , kde R^4 má specifický význam, v přítomnosti dehydratační sloučeniny vzorce $HC/OR^5/3$, kde R^5 má specifický význam, a katalyzátoru na bázi oxidu hlinitého/oxidu křemičitého, na alifatický acetal obecného vzorce III, ve kterém R^1 a R^2 mají specifické významy R^4 je $/C_{1-4}/$ alkylová skupina nebo současně oba R^4 tvoří cyklickou $/C_{2-4}/$ alkyldiylovou skupinu, a ten potom kondenzuje ve druhém stupni s fenolem obecného vzorce IV, ve kterém R^3 má specifický význam, v přítomnosti báze v inertním organickém rozpouštědle na konečný produkt obecného vzorce I.

22.07.98

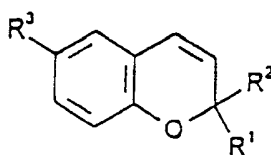
1469-98

Způsob přípravy 2 H-1-benzopyranu

Oblast techniky

Tento vynález se týká způsobu přípravy 2-H-1-benzopyranů převedením alifatických aldehydů na alifatické acetaly v prvním stupni pomocí alifatických alkoholů v přítomnosti dehydratační sloučeniny a katalyzátoru na bázi oxidu hlinitého/oxidu křemičitého a jejich následnou reakcí s fenoly ve druhém stupni v přítomnosti báze v inertním organickém rozpouštědle. 2-H-1-Benzopyrany jsou důležité meziprodukty nebo konečné produkty v přípravě farmaceutických prostředků (North a kol., J. O. C., 60,3397, (1995); Bell a kol., Synthesis, 707 (1995)), například v přípravě pyranylcykloguanidinů, používaných k ošetřování epilepsie a migrény (EP-A 0 629 619).

2-H-1-Benzopyrany, které se mohou připravit podle vynálezu, mají obecný vzorec I



(I)

ve kterém

R^1 je atom vodíku nebo (C_1 - C_4) alkylová skupina,

R^2 je atom vodíku nebo (C_1 - C_6) alkylová skupina a

R^3 je atom vodíku, (C_1 - C_4) alkylová skupina, (C_1 - C_4) halogenalkylová skupina, (C_2 - C_4) alkenylová skupina, (C_1 - C_4)

alkoxykarbonylová skupina, (C₁-C₄) alkoxy methylová skupina, (C₁-C₄) alkanoylová skupina, (C₁-C₄) alkoxy skupina, (C₁-C₄) alkylsulfonylskupina, atom halogenu, aminoskupina, alkylaminoskupina, dialkylaminoskupina, nitrilová skupina, nitroskupina nebo hydroxyskupina.

Dosavadní stav techniky

Příprava acetalů za použití katalyzátorů na bázi oxidu hlinitého/oxidu křemičitého byla popsána v literatuře na základě ketonů (Thuy a Maite, Bull. Soc. Chim. Fr., 11, 2558 (1975)) a na základě paraformaldehydu (Deshmukh a kol., Synt. Commun., 25, 3939 (1995)). Nevýhodou těchto způsobů syntézy známých z literatury je vysoký podíl katalyzátoru ve vztahu k výchozím produktům, které se používají při syntéze.

Sloučeniny obecného vzorce I a způsoby přípravy takových sloučenin jsou uvedeny v evropské patentové přihlášce EP-A 0 629 619. Například v této přihlášce se popisuje způsob, kde se 3-methylkrotonaldehyd podrobí reakci s alifatickým alkoholem, dehydratačním činidlem a popřípadě s hydrogensíranem sodným, hydrogensíranem draselným nebo s kvartérním amoniumhydrogensulfátem jako katalyzátorem a získaný vyčištěný acetal se potom kondenzuje s fenolem v přítomnosti terciálního aminu v inertním organickém rozpouštědle. Nevýhodou tohoto způsobu je to, že se potřebují velká množství uhličitanu draselného pro zpracování acetalu a ve druhém stupni se použijí velká množství katalytického terciálního aminu vzhledem k eduktu.

Podstata vynálezu

Úkolem tohoto vynálezu bylo tedy poskytnout zlepšený způsob, jímž by se sloučeniny obecného vzorce I mohly připravovat úsporně.

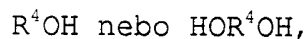
Podle vynálezu se tento problém řeší způsobem podle patentového nároku 1. V něm se v prvním stupni alifatické aldehydy obecného vzorce II



ve kterém

R^1 a R^2 mají význam uvedený výše,

převeďdou pomocí alifatického alkoholu obecného vzorce



kde

R^4 je (C_1-C_4) alkylová skupina nebo (C_2-C_4) alkyldiyllová skupina,

v přítomnosti dehydratační sloučeniny obecného vzorce



kde

R^5 je (C_1-C_4) alkylová skupina,

a katalyzátoru na bázi oxidu hlinitého/oxidu křemičitého, na alifatický acetal obecného vzorce III



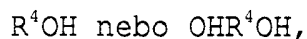
ve kterém

R^1 a R^2 mají význam výše uvedený a R^3 , jak je stanoveno výše, je (C_1 - C_4) alkylová skupina nebo současně oba R^4 tvoří cyklickou (C_2 - C_4) alkyldiyllovou skupinu.

R^1 představuje atom vodíku nebo přímou či rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku. Možnosti jsou methyl, ethyl, n-propyl, izopropyl, n-butyl, izobutyl, terc. butyl. Zvláště se upřednostňuje pro R^1 , jestliže představuje atom vodíku a methyl. R^2 představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku s přímým řetězcem nebo s rozvětveným řetězcem. Možnosti jsou methyl, ethyl, n-propyl, izopropyl, n-butyl, izobutyl, terc.butyl, pentyl a jeho izomery, stejně jako hexyl a jeho izomery. Zvláště se upřednostňuje, jestliže R^2 představuje atom vodíku a methyl. R^4 představuje alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku s přímým řetězcem nebo s rozvětveným řetězcem. Možnosti jsou methyl, ethyl, n-propyl, izopropyl, n-butyl, izobutyl a terc.butyl. Zvláště se upřednostňuje, jestliže R^4 představuje methyl a ethyl. Dva R^4 společně tvoří cyklickou alkyldiyllovou skupinu s 2 až 4 atomy uhlíku. Možnosti jsou ethan-1,2-diyl, propan-1,3-diyl, propan-1,2-diyl, butan-1,4-diyl, butan-1,3-diyl a butan-1,2-diyl. Zvláště se upřednostňuje, jestliže dva R^4 společně představují ethan-1,2-diyl a propan-1,3-diyl. R^5 představuje alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku s přímým řetězcem nebo s rozvětveným řetězcem. Možnosti jsou methyl, ethyl, n-propyl, izopropyl, n-butyl, izobutyl a terc. butyl. Zvláště se upřednostňuje, jestliže R^5 představuje methyl a ethyl.

Alifatický aldehyd lze jednoduše připravit například způsobem izomerizace popsáním v US-A 3 994 936 a EP-A 0 240 431 z 2-methyl-3-butin-2-olu.

Přeměna se výhodně provádí pomocí alifatického alkoholu obecného vzorce



kde

R^4 má zde stanovený význam.

Přednostně se používá methanol, ethanol, etylenglykol nebo propylenglykol.

Trimethylorthoformiát či triethylorthoformiát se přednostně používají jako dehydratační sloučeniny obecného vzorce



kde

R^5 má stanovený význam.

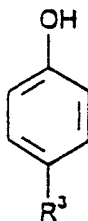
Montmorillonity, které mají specifický povrch 100 až 270 m²/g (BET-měření) a objem mikropórů (7,5 až 80 nm) více než 0,15 ml/g (měření Hg-porozimetrem), mohou být výhodně vybrány jako katalyzátory na bázi oxidu hlinitého/oxidu křemičitého. Ty jsou obchodně používány pod názvem K-katalyzátory, například KP10, K10, KO, KS (Süd-Chemie). Zvláště upřednostňované jsou montmorillonity s povrchem 150 až 200 m²/g a objemem mikropórů (7,5 až 80 nm) 0,18 ml/g, které jsou obchodně dostupné pod názvem KP10 (Süd-Chemie). Katalyzátor se výhodně přidává v množství 0,05 až 30 % hmotnostních, s ohledem na použitý alifatický aldehyd, přednostně v množství 0,1 až 1 % hmotnostní, s ohledem na použitý alifatický aldehyd.

Reakce se výhodně provádí při reakční teplotě -40 °C až 40 °C, přednostně 5 °C až 20 °C. Po běžné době přeměny 3 až 6 hodin se získá sloučenina obecného vzorce III jako surový

produkt.

Přípravu lze provádět následně: oddělením katalyzátoru, který lze po promytí a vyčištění znovu použít, filtrací, přidáním uhličitanu draselného a konečně destilací produktu. Volitelně lze přidáný uhličitan draselný odfiltrvat před destilací a promýt ethanolem.

Ve druhém stupni alifatický acetal (obecného vzorce III) kondenzuje s fenolem obecného vzorce IV



(IV)

ve kterém

R^3 má význam uvedený výše,

v přítomnosti báze v inertním organickém rozpouštědle na konečný produkt obecného vzorce I.

R^3 představuje atom vodíku nebo přímou či rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylovou skupinu s přímou či rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, přímou či rozvětvenou alkenylovou skupinu s 2 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinu s přímou či rozvětvenou alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyethylovou skupinu s přímou či rozvětvenou alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s přímou či rozvětvenou alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou skupinu s přímou či rozvětvenou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, atom halogenu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu s alkylovou skupinou s 1 nebo 2 atomy uhlíku,

dialkylaminoskupinu se dvěma alkylovými skupinami s 1 nebo 2 atomy uhlíku, nitrilovou skupinu, nitroskupinu nebo hydroxyskupinu. Možnosti jsou methyl, ethyl, n-propyl, izopropyl, n-butyl, izobutyl, terc.butyl, halogenmethyl, halogenethyl, 1-halogenpropyl, 2-halogenpropyl, halogenizopropyl, 1-halogenbutyl, 2-halogenbutyl, 3-halogenbutyl, 1-halogen-2-methylpropyl, 2-halogen-2-methylpropyl, halogen-terc.butyl, vinyl, allyl, propenyl, izopropenyl, buten-1-yl, buten-2-yl, buten-3-yl, izobuten-1-yl, izobuten-2-yl, methoxykarbonyl, ethoxykarbonyl, n-propoxykarbonyl, izopropoxykarbonyl, n-butoxymethyl, izobutoxymethyl, terc. butoxymethyl, formyl, acetyl, n-propionyl, izopropionyl, n-butyryl, izobutyryl, terc. butyryl, methoxyskupina, ethoxyskupina, n-propoxyskupina, izopropoxyskupina, n-butoxyskupina, izobutoxyskupina, terc. butoxyskupina, methansulfonyl, ethansulfonyl, propan-3-sulfonyl, propan-2-sulfonyl, butan-4-sulfonyl, butan-3-sulfonyl, butan-2-sulfonyl, methylaminoskupina, ethylaminoskupina a diethylaminoskupina. Fluor, chlor, brom by se měly chápat jako halogeny nebo jako halogenové substituenty. Zvláště se upřednostňuje, jestliže R^3 představuje formyl, acetyl, methoxykarbonyl a ethoxykarbonyl.

Přeměna se výhodně provede v přítomnosti katalytických množství anorganické nebo organické báze. Jako anorganické báze lze výhodně použít uhličitán draselný, přednostně bezvodý, nebo hydroxid sodný a jako organické báze pyridin nebo 3-pikolin. Zvláště se upřednostňuje použití bezvodého uhličitanu draselného. Báze se výhodně přidá v množství 0,001 až 5 % hmotnostních, s ohledem na použitý 4-hydroxyacetofenon, přednostně v množství 0,005 až 0,1 % hmotnostního, s ohledem na použitý 4-hydroxyacetofenon.

Jako inertní organické rozpouštědlo lze zvolit nepochlárnní organické rozpouštědlo, jako je xylen nebo toluen. Zvláště se upřednostňuje xylen.

Reakce se ve druhém stupni výhodně provede při reakční teplotě 90 °C až 180 °C, výhodně 130 °C až 150 °C. Po běžné době přeměny celkem 24 hodin se získá sloučenina obecného vzorce I jako surový produkt.

Přípravu lze provést jednoduše následujícím způsobem, například: organická fáze se po ochlazení může promýt 5% roztokem NaOH a rozpouštědlo zcela odpařit. Konečný produkt se potom může izolovat destilací ve vysokém vakuu.

Podle potřeby se přeměna na konečný produkt (obecného vzorce I) může provést bez izolace meziprojektu (obecného vzorce III).

Příklady provedení vynálezu

PŘÍKLAD 1 (podle vynálezu)

Příprava 1,1-diethoxy-3-methyl-2-butenu

1,25 g nevysušeného katalyzátoru KP-10 (Süd-Chemie) a 189,25 g triethylorthoformiátu se pod dusíkovou atmosférou přidalo do baňky k 225 ml čistého ethanolu. Za chlazení se po kapkách přidávalo 110,5 g 3-methylkrotonaldehydu během 30 minut za teploty 5 °C. Chlazení se ukončilo, reakční směs se nechala pomalu ohřát na teplotu 20 °C a míchala celkem 3,5 hodiny po přidání 3-methylkrotonaldehydu. Průběh reakce se sledoval plynovou chromatografií.

Katalyzátor se potom odfiltroval filtrem za podtlaku a promyl 20 ml ethanolu, k filtrátu se přidalo 2,6 g uhličitanu draselného a ethanol se oddestiloval ve vakuu (23 kPa/50 °C /0,5 hodiny a 18,2 kPa/52 °C/1 hodina). Po odfiltrování uhličitanu draselného a promytí 20 ml ethanolu se produkt destiloval při 18,7 kPa/114 °C. Získaný destilát tvořený 1,1-diethoxy-3-methyl-2-butenem (143,4 g, výtěžnost 86,4 %) měl obsah 97,1 % (teplota varu: 114°C při tlaku 18,7 kPa).

PŘÍKLAD 2 (srovnání se způsobem, který popsal Thuye a Maite v Bull. Soc. Chim. Fr., 11, 2558 (1975))

Příprava 1,1-diethoxy-3-methyl-2-butenu

Postupovalo se způsobem popsaným v příkladu 1, s tím rozdílem, že místo 1,25 g nevysušeného katalyzátoru KP-10 (Süd-Chemie) se použilo 4 g nevysušeného katalyzátoru KSF (Aldrich), místo 189,25 g ethylorthoformiátu se použilo 37,78 g této sloučeniny, místo 225 ml ethanolu se použilo 90 ml ethanolu, místo 110,5 g 3-methylkrotonaldehydu se použilo 21,9 g téže sloučeniny a místo 2,6 g uhličitanu draselného se použila tato sloučenina v množství 4 g. Produkt (29,82 g, výtěžnost 70,3 %) měl obsah 94,1 %.

PŘÍKLAD 3 (srovnání se způsobem, který popsal Thuye a Maite v Bull. Soc. Chim. Fr., 11, 2558 (1975))

Příprava 1,1-diethoxy-3-methyl-2-butenu

Postupovalo se způsobem popsaným v příkladu 1, s tím rozdílem, že místo 1,25 g nevysušeného katalyzátoru KP-10 (Süd-Chemie) se použily 4 g nevysušeného katalyzátoru KSF (Aldrich), místo 189,25 g ethylotrchoformiátu se použilo 37,65 g této sloučeniny, místo 225 ml ethanolu se použilo 90 ml ethanolu, místo 110,5 g 3-methylkrotonaldehydu se

použilo 22,25 g téže sloučeniny a místo 2,6 g uhličitanu draselného se použily 4 g této sloučeniny. Produkt (29,65 g, výtěžnost 69,5 %) měl obsah 95 %.

PŘÍKLAD 4 (podle vynálezu)

Příprava 3-methyl-2-butyl-1,3-dioxolanu

0,5 g nevysušeného katalyzátoru KP-10 (Sud-Chemie), 79,6 g triethylorthoformiátu a 48,2 g 3-methylkrotonaldehydu se pod dusíkovou atmosférou přidalo do baňky k 34,3 g ethylenglykolu a míchalo po dobu 1,5 hodiny při teplotě 4 °C. Katalyzátor se potom odfiltroval filtrem za podtlaku a promyl 20 ml ethanolu. Produkt se odpařil a izoloval frakcionovanou destilací (2 frakce při 20,4 kPa/107 °C). Získané frakce 3-methyl-2-buten-1,3-dioxolanu měly obsah 81 % (39,2 g) a 86,9 % (3 g) (výtěžnost 47 %).

PŘÍKLAD 5 (podle vynálezu)

Příprava 6-acetyl-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyranu

83,8 g 4-hydroxyacetofenonu a 0,576 g bezvodého uhličitanu draselného se přidalo do baňky k 600 ml xylenu pod argonovou atmosférou a zahřálo na 140 °C. K vroucímu roztoku se přikapalo 162,3 g 1,1-diethoxy-3-methyl-2-butenu (77,9% v ethanolu) během 5 hodin za nepřetržitého oddestilovávání vznikajícího ethanolu. Poté co se roztok míchal po dobu 18 hodin za teploty 140 °C, ochladil se na 20 °C a organická fáze se promyla 200 ml NaOH (5% roztok) a odpařila ve vakuu. Surový produkt (oranžově zbarvený olej) se destiloval ve vysokém vakuu (280 kPa/143 °C). Získaný destilát 6-acetyl-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyranu (90,2 g, výtěžnost 71,3 %) měl obsah 94,9 %.

22.07.98

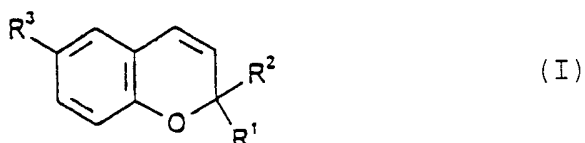
PŘÍKLAD 6 (podle vynálezu)

Příprava 6-acetyl-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyranu

60 mg nevysušeného katalyzátoru KP-10 (Süd-Chemie) a 35,8 g triethylorthoformiátu se pod argonovou atmosférou přidalo do baňky k 45 ml absolutního ethanolu. Za chlazení se po kapkách přidávalo 19,56 g 3-methylkrotonaldehydu po dobu 30 minut při 5 °C. Potom se reakční směs míchala po další hodinu při 5 °C. Po přidání 195 mg uhličitanu draselného, 100 ml xylenu a 20,95 g 4-hydroxyacetofenonu se reakční směs zahřívala po dobu 1 hodiny na 140 °C a předešlý ethanol se souvisle oddestiloval. Roztok se míchal po dobu dalších 4 hodin při 140 °C. Po ochlazení se organická fáze promyla NaOH (5% roztok) a odpařila. Surový produkt se destiloval ve vysokém vakuu (50 kPa/98 °C). Získané frakce jmenované sloučeniny měly obsah 76,4 % (0,91 g) a 94,3 % (15,8 g) (výtěžnost 51,8 %).

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob přípravy 2-H-1-benzopyranů obecného vzorce I



ve kterém

R¹ je atom vodíku nebo (C₁-C₄) alkylová skupina,

R² je atom vodíku nebo (C₁-C₆) alkylová skupina a

R³ je atom vodíku, (C₁-C₄) alkylová skupina, (C₁-C₄) halogenalkylová skupina, (C₂-C₄) alkenylová skupina, (C₁-C₄) alkoxykarbonylová skupina, (C₁-C₄) alkoxymethylová skupina, (C₁-C₄) alkanoylová skupina, (C₁-C₄) alkoxyskupina, (C₁-C₄) alkylsulfonylskupina, atom halogenu, aminoskupina, alkyl-aminoskupina, dialkylaminoskupina, nitrilová skupina, nitroskupina nebo hydroxyskupina,

vyznačující se tím, že v prvním stupni se alifatický aldehyd obecného vzorce (II)

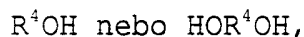


ve kterém

R¹ a R² mají význam uvedený výše,

22.07.98

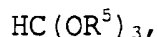
převeďte pomocí alifatického alkoholu obecného vzorce



kde

R^4 je (C_1-C_4) alkylová skupina nebo (C_2-C_4) alkyldiyllová skupina,

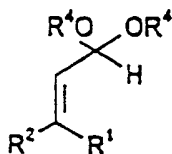
v přítomnosti dehydratační sloučeniny obecného vzorce



kde

R^5 je (C_1-C_4) alkylová skupina,

a katalyzátoru na bázi oxidu hlinitého/oxidu křemičitého, na alifatický acetal obecného vzorce III



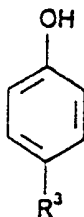
(III)

ve kterém

R^1 a R^2 mají význam výše uvedený a

R^4 , jak je stanoveno výše, je (C_1-C_4) alkylová skupina nebo současně oba R^4 tvoří cyklickou (C_2-C_4) alkyldiyllovou skupinu,

a ten potom kondenzuje ve druhém stupni s fenolem obecného vzorce IV



(IV)

ve kterém

R^3 má význam uvedený výše,

v přítomnosti báze v inertním organickém rozpouštědle na konečný produkt obecného vzorce I.

2. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že katalyzátor na bázi oxidu hlinitého/oxidu křemičitého použitý v první fázi je montmorillonit s povrchem 100 až 170 m²/g a s objemem mikropórů (7,5 až 80 nm) více než 0,15 ml/g.

3. Způsob podle nároku 1 nebo 2, **vyznačující se tím**, že katalyzátor na bázi oxidu hlinitého/oxidu křemičitého použitý v prvním stupni se přidá v množství 0,05 až 30 % hmotnostních, s ohledem na použitý alifatický aldehyd.

4. Způsob podle nároků 1, 2 nebo 3, **vyznačující se tím**, že R⁴ alifatického alkoholu R⁴OH použitého v první fázi a substituenty R⁵ dehydratační sloučeniny obecného vzorce HC(OR⁵)₃ použité v první fázi jsou ethyly.

5. Způsob podle nejméně jednoho z nároků 1 až 4, **vyznačující se tím**, že R⁴ alifatického alkoholu obecného vzorce HOR⁴OH použitého v prvním stupni je ethan-1,2-diyl a substituent R⁵ dehydratační sloučeniny obecného vzorce HC(OR⁵)₃ použité v první fázi je ethyl.

6. Způsob podle nejméně jednoho z nároků 1 až 5, **vyznačující se tím**, že reakční teplota, ve které se provádí první fáze, je -40 °C až 40 °C.

7. Způsob podle nejméně jednoho z nároků 1 až 6, **vyznačující se tím**, že báze použitá ve druhé fázi je anorganická báze.

8. Způsob podle nároku 7, **vyznačující se tím**, že anorganická báze použitá ve druhé fázi je uhličitán draselný.

22.07.98

9. Způsob podle nejméně jednoho z nároků 1 až 8, **vyznačující se tím**, že reakční teplota, ve které se provádí druhá fáze, je 90 °C až 180 °C.

10. Způsob podle nejméně jednoho z nároků 1 až 9, **vyznačující se tím**, že přeměna se provede bez izolace meziproduktu obecného vzorce III.