



(12) **PATENT**

(19) **NO**

(11) **332411**

(13) **B1**

**NORGE**

(51) **Int Cl.**

*C07C 67/31 (2006.01)*  
*C07C 319/14 (2006.01)*  
*C07C 69/712 (2006.01)*  
*C07C 51/09 (2006.01)*  
*C07C 323/52 (2006.01)*  
*C07C 59/88 (2006.01)*

### Patentstyret

---

(21)	Søknadsnr	20060087	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2004.07.08 PCT/FR2004/01797
(22)	Inng.dag	2006.01.06	(85)	Videreføringsdag	2006.01.06
(24)	Løpedag	2004.07.08	(30)	Prioritet	2003.07.08, FR, 03 08354
(41)	Alm.tilgj	2006.02.07			
(45)	Meddelt	2012.09.17			
(73)	Innehaver	Genfit, Parc Eurasanté, Lille Métropole, 885 Avenue Eugène Avinée, FR-59120 LOOS, Frankrike			
(72)	Oppfinner	Karine Caumont-Bertrand, 39 rue du Pont Rouge, FR-59236 FRELINGHIEN, Frankrike Jean-Francois Delhomel, 2, le Bois Du Perroy, FR-62144 ACQ, Frankrike			
(74)	Fullmektig	Acapo AS, Postboks 1880 Nordnes, 5817 BERGEN, Norge			

---

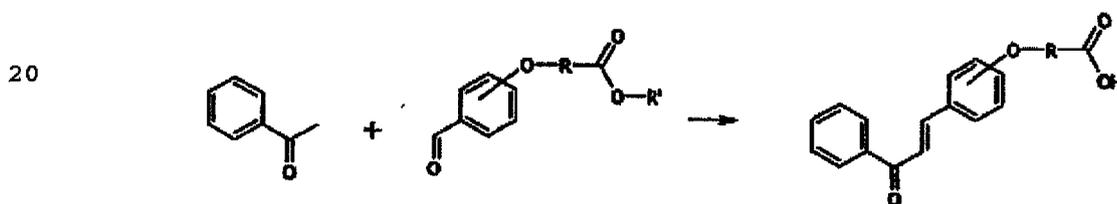
(54)	Benevnelse	<b>Fremgangsmåte for fremstilling av 1,3-difenylprop-2-en-1-on-derivater</b>
(56)	Anførte publikasjoner	Ingen
(57)	Sammendrag	

Oppfinnelsen vedrører en fremgangsmåte til fremstilling av 1,3-difenylprop-2-en-1-on-derivater substituert på den ene av de to fenylgrupper med en karboksyalkyloksygruppe eller en karboksyalkyltiogruppe.

- 5 Den foreliggende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte til fremstilling av 1,3-difenyprop-2-en-1-on-derivater som er substituert på den ene av de to fenylogrupper med en karboksyalkyloksygruppe eller en karboksyalkyltiogruppe.

10 Generelt fremstilles 1,3-difenypropen-1-oner ved en kondensasjonsreaksjon av et aldehyd med et keton i en Claisen-Schmidt-reaksjon (J. March, "Advanced Organic Chemistry", fjerde utgave, 1992, p 940, Wiley Interscience).

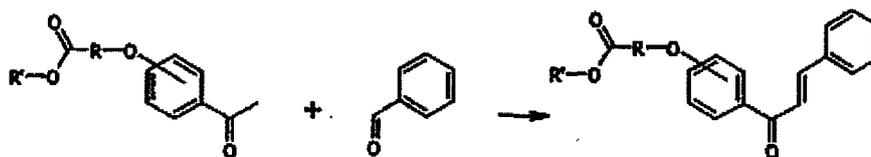
15 Klassisk fremstilles 1,3-difenyprop-2-en-1-oner substituert med en karboksyalkyloksygruppe ved nevnte fremgangsmåte av utgangsmaterialer (aldehyd og keton) som velges på slik måte at de substitueres med en karboksyalkyloksygruppe eller med den tilsvarende ester. Denne rekkefølge av trinn kan oppsummeres ved hjelp av ett av følgende reaksjonsskjemaer:



25

R= Alkyl  
R'= H, Alkyl

2



5

R= Alkyl  
R'= H, Alkyl

Imidlertid gjør den sure natur til forbindelsen som oppnås slik og det hyppige nærvær i reaksjonsmediet av sekundære produkter og uomsatte utgangsmaterialer rensing ved rekrystallisasjon eller silikagelkromatografi vanskelig og resulterer i en betydelig minskning av utbyttet.

Således har anvendelse av denne syntese strategi til fremstilling av forbindelser angitt i eksempel 1 og eksempel 3 her ikke gjort det mulig å oppnå totale utbytter på mer enn 10 %.

Det er ifølge oppfinnelsen utviklet en fremgangsmåte som er enkel å utføre, hvorved 1,3-difeny-2-en-1-oner substituert med en karboksyalkyloksygruppe eller en karboksyalkyltiogruppe kan oppnås med høye utbytter. Fremgangsmåten avviker fra den ovennevnte fremgangsmåte ved at karboksyalkyloksy- eller karboksyalkyltiogruppen innføres i form av tert-butyl- eller isopropylesteren ved omsetning med et 1,3-difeny-2-en-1-on derivat som er substituert med en hydroksyl- eller tiolgruppe. Sistnevnte oppnås vanligvis ved en Claisen-Schmidt-reaksjon.

25

En utførelsesform av fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen er basert på anvendelse av syrelabil beskyttelsesgruppe av karboksylsyre, for eksempel av typen tert-butyl eller isopropyl. Det er påvist at denne gruppe kan innføres og avspaltes under betingelser som er forenelige med den kjemiske struktur for 1,3-difenyprop-2-en-1-oner. Disse fordeler har vært benyttet ved utvikling av en fremgangsmåte som er formålet med oppfinnelsen.

30

1,3-difenyprop-2-en-1-oner substituert med en karboksyalkyloksygruppe eller karboksyalkyltiogruppe som oppnås på denne måte er av stor interesse på det farmasøytiske eller det kosmetiske område. Faktisk oppviser disse forbindelser samtidig PPAR- aktivator-, antioksidant- og antiinflammatoriske egenskaper og har som sådan et høyt terapeutisk eller profylaktisk potensiale og kan anvendes til behandling eller forebygging av cerebrovaskulære sykdommer, kardiovaskulære

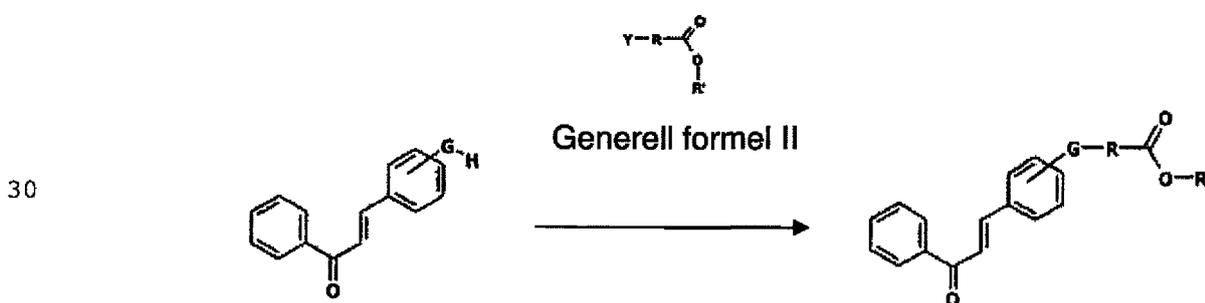
35

sykdommer, syndrom X, restenose, diabetes, fettsyke, hypertensjon, betennessykdommer, kreft eller nyoplasma (godartede eller ondartede tumorer), nevrodegenerative, dermatologiske sykdommer og lidelser relatert til oksidativ stress, til forebygging eller behandling av virkningene av aldring generelt og for eksempel hudaldring, særlig på kosmetikkområdet (tilsynkomst av rynker, etc.).

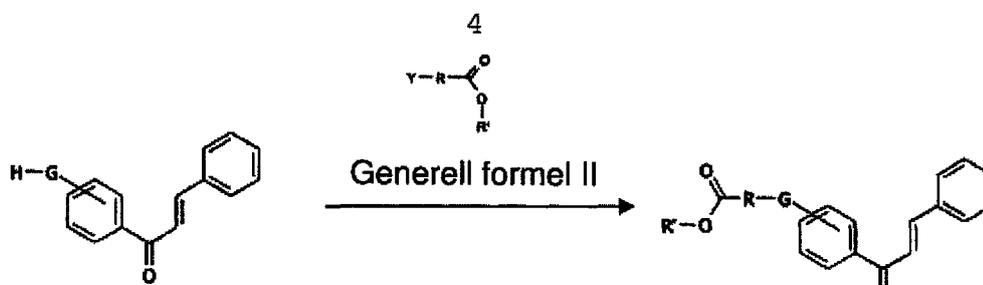
Fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen fremgår av karakteristikken av krav 1. Foretrukne utførelser er angitt i de avhengige kravene. Oppfinnelsen er derfor rettet mot frembringelse av en fremgangsmåte til fremstilling av 1,3-difenyprop-2-en-1-on-derivater substituert på den ene av de to fenyilgrupper med en karboksyalkyloksy- eller karboksyalkyltiogruppe, hvor fremgangsmåten er lett å utføre og gir høye utbytter.

Dette og andre formål oppnås ifølge oppfinnelsen som spesielt har som gjenstand en fremgangsmåte til fremstilling av 1,3-difenyprop-2-en-1-on-derivater substituert med en karboksyalkyloksy- eller karboksyalkyltiogruppe, hvor fremgangsmåten omfatter et trinn, nedenfor benevnt (i), hvor minst ett 1,3-difenyprop-2-en-1-on-derivat som er substituert på den ene av fenyilgruppene med en hydroksyl- eller tiolgruppe bringes i kontakt med minst én halogenert forbindelse med den generelle formel (II) nedenfor, hvor Y er et halogenatom, R er en C1-C24-alkylkjede (inneholdende fra 1 til 24 karbonatomer) og R' er en syrelabil beskyttelsesgruppe for karboksylgruppen.

Dette trinn kan oppsummeres ved hjelp av ett av følgende reaksjonsskjemaer:



G= O eller S  
R= alkylkjede, R'= syrelabil beskyttelsesgruppe  
Trinn (i)= første illustrasjon



5

G= O eller S; R= alkylkjede, R'= syrelabil beskyttelsesgruppe

Trinn (i)= andre illustrasjon

10 Dette trinn utføres med fordel ved en temperatur på mellom 25 og 120 °C og mer foretrukket mellom 80 og 120 °C, fortrinnsvis ved atmosfæretrykk, i nærvær av en katalysator, så som cesium- eller kaliumkarbonat.

15 På en foretrukket måte gjentas dette trinn ved atskillelse tilsetninger av den halogenerte forbindelse med den generelle formel (II), og eventuelt katalysatoren, så som cesium- eller kaliumkarbonat, med fordel inntil forsvinning av 1,3-difenyprop-2-en-1-on-derivatet som er substituert på den ene av fenyldroppene med en hydroksyl- eller tiolgruppe.

20 Alkylkjeden R i den halogenerte forbindelse med den generelle formel (II) angir en hydrokarbonkjede, mettet eller ikke, lineær eller cyklisk inneholdende fra 1 til 24, fortrinnsvis fra 1 til 10, karbonatomer, og mer foretrukket 1 karbonatom. Kjeden kan være substituert med én eller flere hydrokarbongrupper, mettet, lineær eller cyklisk, inneholdende fra 1 til 12 karbonatomer, med fordel fra 1 til 6, så som metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, pentyl, neopentyl, n-heksyl, og mer foretrukket metyl.

25

30 Fortrinnsvis velges karboksylsyrebeskyttelsesgruppen i gruppen som består av syrelabile funksjoner av typen C1-C5-alkyl (som inneholder fra 1 til 5 karbonatomer) substituert på karbonatomet som er bundet til karboksylfunksjonen med én eller to uforgrenede eller forgrenede alkylgrupper som inneholder fra 1 til 4 karbonatomer. Mer foretrukket velges beskyttelsesgruppen blant tert-butyl- og isopropylgrupper.

35 I denne beskrivelse anvendes betegnelsene "tert-butyl- og isopropyl grupper", men det må forstås at de kan generaliseres til enhver annen beskyttelsesgruppe for karboksylsyren, slik som definert ovenfor.

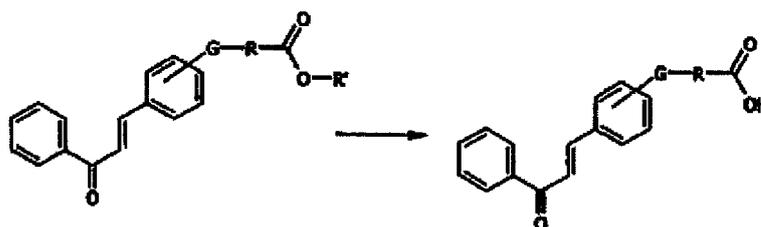
Med fordel fremstilles 1,3-difenyprop-2-en-1-on-derivatet som er substituert med en hydroksyl- eller tiolgruppe, som anvendes i trinn (i) som er beskrevet ovenfor

ved en Claisen-Schmidt- reaksjon i surt eller basisk medium av en forbindelse av typen acetofenon med et tio- eller hydrokso- benzaldehyd- derivat, eller av et tio- eller hydrokso- acetofenonderivat med en forbindelse av benzaldehydtypen.

- 5 Etter det ovenfor beskrevne trinn (i) omfatter fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen et trinn (ii) til fremstilling av karboksyalkyloksy- eller karboksyalkyltioderivatet av 1,3-difenyprop-2-en-1-on ved syrehydrolyse av den i trinn (i) fremstilte ester.

Trinnet (ii) kan oppsummeres ved ett av følgende reaksjonsskjemaer:

10



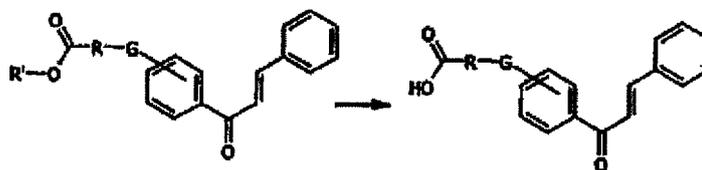
15

G= O eller S

R= alkylkjede og R'= beskyttelsesgruppe

Trinn (ii): første illustrasjon

20



25

G= O eller S

R= alkylkjede og R'= beskyttelsesgruppe

Trinn (ii): andre illustrasjon

30 Med fordel utføres syrehydrolysetrinnet ved å bringe et 1,3-difenyprop-2-en-1-on-derivat som er substituert med en alkyløksykarbonylalkyloksy- eller alkyløksykarbonylalkyltio- gruppe med trifluoreddiksyre. Generelt er mengden trifluoreddiksyre fra 1 til 20 ekvivalenter, fortrinnsvis fra 8 til 12 ekvivalenter. Med fordel utføres trinnet ved en temperatur på fra 0 til 100 °C, mer foretrukket fra 18 til 25 °C, og fortrinnsvis ved atmosfærisk trykk.

35

Mer spesielt beskriver oppfinnelsen fremstilling av 1,3-difenyprop-2-en-1-oner som er substituert med en karboksyalkyloksygruppe eller en karboksyalkyltigruppe. Det interessante ved denne fremgangsmåte ligger i

kombinasjonen av to syntesetrinn: syntese av tert-butyl- eller isopropyl estere (eller en vilkårlig annen beskyttelsesgruppe) fra 1,3-difenyprop-2-en-1-oner som er substituert på den ene av fenylgruppene med en hydroksyl- eller tiolgruppe, etterfulgt av syrehydrolyse av de således fremstilte mellomproduktene.

5

Tert-butyloksykarbonylalkyl- eller isopropyloksykarbonylalkylgruppen innføres lett med et høyt utbytte ved alkylering av et kjemisk forstadium (hydroxy-1,3-difenyprop-2-en-1-on eller den sulfaterte analog av samme) med et halogenert derivat. Tert-butyl- eller isopropylestermellomproduktet som derved oppnås kan

10

lettvis rentes, særlig ved silikagelkromatografi eller ved rekrystallasjon. Tert-butyl- eller isopropylesteren spaltes til den tilsvarende syre ved innvirkning av trifluoreddiksyre. Denne fremgangsmåte, tilpasset til spaltningen av tert-butyl- eller isopropyl gruppen, gjør det mulig å oppnå fullstendig omdanning av esteren til den

15

tilsvarende syre. Det har ifølge oppfinnelsen vist seg at fremgangsmåten er forenelig med den kjemiske struktur av 1,3-difenyprop-2-en-1-oner. Følgelig fører den ikke til dannelsen av nedbrytningsprodukter, og den muliggjør fremstilling av syrene i høyere utbytter enn de som klassisk ble iaktatt.

20

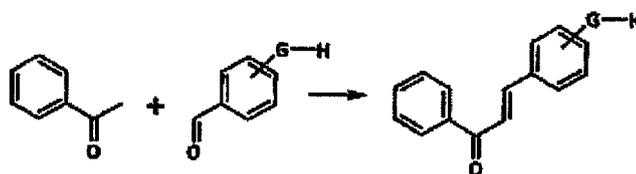
De tre trinn som kan utføres innenfor rammen av oppfinnelsen kan oppsummeres som følger.

Første trinn: Fremstilling av det kjemiske forstadium

25

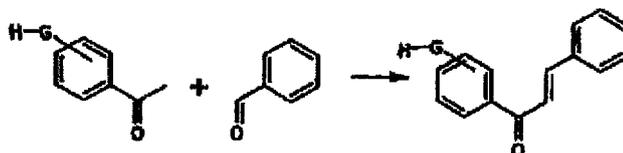
Det kjemiske forstadium av typen hydroxy-1,3-difenyprop-2-en-1-on eller den sulfaterte analog av samme kan fremstilles ved den klassiske Claisen-Schmidt-reaksjon i surt eller basisk medium:

30



G= O eller S

35



G= O eller S

Forbindelser av typen acetofenon, hydroksyacetofofenon (eller den sulfaterte analog av samme), benzaldehyd og hydroksy-benzaldehyd (eller den sulfaterte analog av samme) som anvendes i denne reaksjon kan eventuelt være substituert med  
5 fenyilgrupper. Substituentene velges nærmere bestemt i gruppen som består av et halogenatom, en alkylgruppe, en tionitrosogruppe og en alkyloksy- eller alkyliogruppe.

Betingelsene for utførelse av reaksjonen i surt eller basisk medium er velkjente for  
10 fagfolk på området og kan variere mye.

På en fordelaktig måte bringes de to forbindelser i kontakt med hverandre i stóniometriske mengder. Kontakt utføres fortrinnsvis ved romtemperatur (mellom cirka 18 °C og 25 °C) og ved atmosfærisk trykk.

15 I basisk medium utføres reaksjonen fortrinnsvis i nærvær av en sterk base, så som et alkaliemetallhydroksid, så som natriumhydroksid, eller et alkaliemetallalkoholat, så som natriumetylat.

20 I surt medium utføres reaksjonen fortrinnsvis i nærvær av en sterk syre, så som saltsyre.

I basisk medium kan fremstillingen med fordel utføres på følgende måte:

25 1 molarekvivalent av ketonet og 1 molarekvivalent av aldehydet løses i en vann-alkoholløsning av natriumhydroksid i 20 molarekvivalenter. Blandingen omrøres i fra 6 til 28 timer, fortrinnsvis fra 16 til 20 timer, ved en temperatur på fra 0 til 100 °C, fortrinnsvis fra 18 til 25 °C. Deretter surgjøres mediet (særlig til en pH på cirka 2), fortrinnsvis med saltsyre.

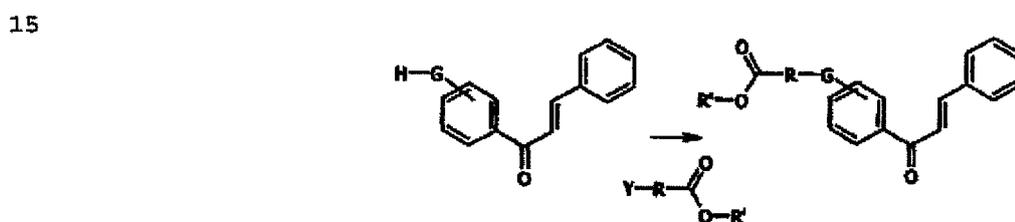
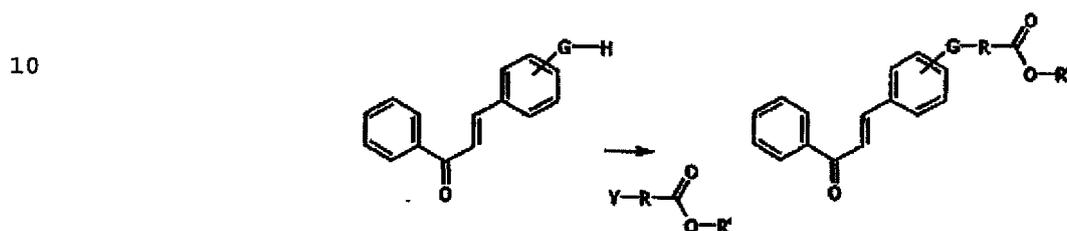
30 Det forventede hydroksy-1,3-difenyilprop-2-en-1-on (eller den sulfaterte analog av samme) kan oppnås ved utfelling eller faststoff/ væskeekstraksjon etter inndampning av reaksjonsmediet. Det kan deretter renses ved silikagelkromatografi eller ved rekrystallasjon.

35 Med fordel kan fremstillingen i surt medium utføres på følgende måte:

En molarekvivalent av ketonet og 1 molarekvivalent av aldehydet løses i en etanolløsning mettet med gassformet saltsyre. Blandingen omrøres ved en temperatur på fra 0 til 100 °C, fortrinnsvis ved en temperatur på fra 18 til 25 °C, i fra 1 til 24 timer, fortrinnsvis fra 1 til 6 timer, fortrinnsvis ved atmosfærisk trykk.

- 5 Løsemiddelet fjernes deretter, særlig vakuumfordampning. 1,3-difenyprop-2-en-1-onet renses, spesielt ved kromatografi på silikagel.

Andre trinn: Fremstilling av tert-butyl- eller isopropylesteren.



20

G er et oksygen- eller svovelatom

Y er et halogenatom

R er en alkylkjede, fortrinnsvis C1-C6

R' = tert-butyl eller isopropyl

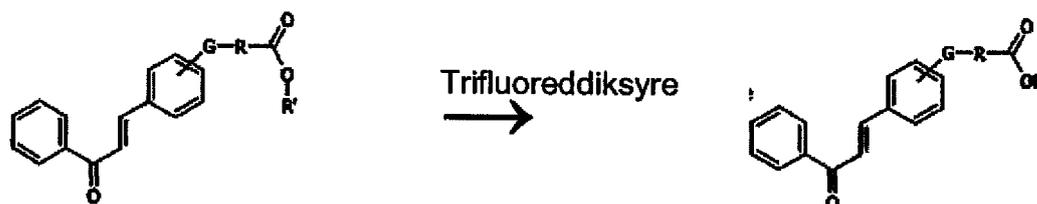
- 25 Reaksjonen kan utføres på følgende måte:

- 1 molarekvivalent hydrokxy-1,3-difenyprop-2-en-1-on (eller den sulfaterte analog av samme) løses i et løsemiddel, fortrinnsvis i acetonitril eller aceton, fra 1 til 10 ekvivalenter, fortrinnsvis fra 4 til 6 ekvivalenter, cesium- eller kalium karbonat tilsettes, etterfulgt av tilsetning av derivatet av type halogenert tert-butyl- eller isopropylester (fra 1 til 20 molarekvivalenter, fortrinnsvis fra 4 til 8 molarekvivalenter og enda mer foretrukket 6 ekvivalenter). Blandingen oppvarmes med (kraftig) omrøring ved en temperatur på fra 25 til 120 °C, fortrinnsvis 100 °C i fra 1 til 24 timer, fortrinnsvis fra 10 til 14 timer og enda mer foretrukket 10 timer, vanligvis ved atmosfærisk trykk. Deretter fjernes løsemiddelet, særlig ved vakuumfordampning. Reaksjonsmediet omsettes eventuelt igjen med fra 3 til 6 molarekvivalenter av det halogenerte derivat og fra 3 til 5 molarekvivalenter
- 30
- 35

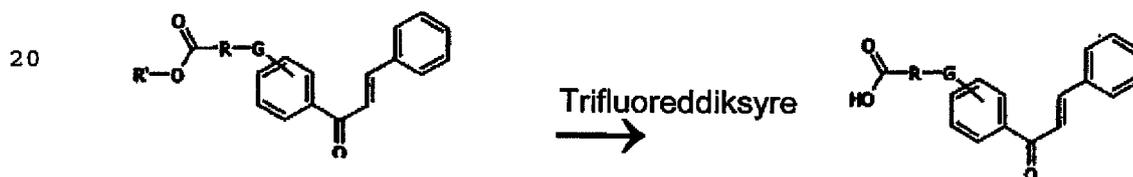
cesium eller kaliumkarbonat. Denne prosess kan gjentas inntil fullstendig forsvinning av utgangsmaterialet.

1,3-difenylprop-2-en-1-onet substituert med en tert-butyloksykarbonylalkyloksy-,  
 5 tert-butyloksykarbonylalkyltio-, isopropyloksykarbonylalkyloksy- eller  
 isopropyloksykarbonylalkyltio gruppe renses, spesielt ved silikagelkromatografi.

Tredje trinn: fremstilling av syren fra tert-butyl- eller isopropylesteren



G og R er som angitt ovenfor.  
 R'= tert-butyl eller isopropyl

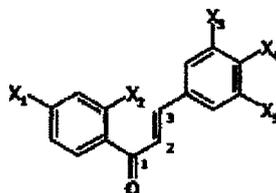


G og R er som angitt ovenfor  
 25 R'= tert-butyl eller isopropyl

1 molarekvivalent av 1,3-difenylprop-2-en-1-onet substituert med en tert-  
 butyloksykarbonylalkyloksygruppe, med en tert-butyloksykarbonylalkyltiogruppe,  
 med en isopropyloksykarbonylalkyloksygruppe eller en isopropyl-  
 30 oksykarbonylalkyltiogruppe løses i et løsemiddel, så som diklormetan, fra 1 til 20  
 ekvivalenter, fortrinnsvis fra 8 til 12 ekvivalenter, syre, mer foretrukket 10  
 ekvivalenter syre, fortrinnsvis trifluoreddiksyre, tilsettes. Blandingen omrøres  
 kraftig ved en temperatur på fra 0 til 100 °C, fortrinnsvis fra 18 til 25 °C, i fra 1 til 24  
 timer, fortrinnsvis fra 8 til 14 timer og mer foretrukket 12 timer, fortrinnsvis ved  
 35 atmosfærisk trykk. Løsemiddelet fjernes, særlig ved vakuumbfordampning. 1,3-  
 difenylprop-2-en-1-onet substituert med en karboksyalkyloksy- eller  
 karboksyalkyltio gruppe renses, særlig ved silikagelkromatografi. Fortrinnsvis  
 utføres reaksjonen ved atmosfærisk trykk.

Denne fremgangsmåte kan med fordel realiseres for fremstilling av forbindelser som er beskrevet i fransk patentsøknad FR 02 08571 av 8. juli 2002. Disse forbindelser har den generelle formel:

5



10

(I)

hvor:

X1 er et halogen eller en -R1- gruppe eller en gruppe med formelen -G1-R1,

15

X2 er et hydrogenatom eller en tionitrosogruppe eller en alkyloksygruppe eller en alkylkarbonyloksygruppe eller en alkyltiogruppe eller en alkylkarbonyltiogruppe.

X3 er en -R3- gruppe eller en gruppe med formelen -G3-R3,

20

X4 er et halogen eller en tionitrosogruppe eller en -R4- gruppe eller en gruppe med formelen -G4-R4,

X5 er en -R5- gruppe eller en gruppe med formelen -G5-R5,

25

R1, R3, R4, R5, som er like eller forskjellige, er et hydrogenatom eller en usubstituert alkylgruppe eller en alkylgruppe substituert med en karboksylsyrefunksjon,

G1, G3, G4, G5, som er like eller forskjellige, er et oksygen- eller svovelatom,

30

hvor en av gruppene X1, X3, X4, X5 har formelen -G-R, hvor R er en alkylgruppe som inneholder en karboksylsyrefunksjon.

35

Med fordel muliggjør denne fremgangsmåte fremstilling av forbindelser med den generelle formel (I) hvor ingen av gruppene X1, X2, X3 og X4 er en hydroksyl- eller tiolgruppe.

På en foretrukket måte muliggjør fremgangsmåten fremstilling av forbindelser med den generelle formel (I) hvor minst én av gruppene R3, R4 og R5 er en alkylgruppe som inneholder en karboksylsyrefunksjon.

5 Fortrinnsvis er R4 en alkylgruppe som inneholder en karboksylsyrefunksjon.

Fortrinnsvis er R4 en alkylgruppe som inneholder en karboksylsyrefunksjon og X3 og X5 er usubstituerte alkyler.

10 Mer foretrukket er X4 en karboksydimetylmetyloksy- eller karboksydimetylmetyltiogruppe.

Fortrinnsvis er G4 et oksygenatom og R4 er en alkylgruppe som inneholder en karboksylsyrefunksjon.

15

Fortrinnsvis er G4 et oksygenatom og R4 er en alkylgruppe som inneholder en karboksylsyrefunksjon og X3 og X5 er usubstituerte alkyler.

Mer foretrukket er X4 en karboksydimetylmetyloksygruppe.

20

Mer foretrukket er X4 en karboksydimetylmetyltiogruppe.

Derivater med den generelle formel (I), slik som beskrevet ovenfor, kan ha cis eller transstruktur.

25

Med fordel er X3, X4 og X5 ikke hydrogenatomer.

I oppfinnelsens ånd angir betegnelsen "alkyl" en mettet hydrokarbongruppe, uforgrenet, forgrenet eller cyklisk, halogenert eller ikke, spesielt inneholdende fra 1 til 24, fortrinnsvis fra 1 til 10, karbonatomer, så som metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert-butyl, pentyl, neopentyl, n-heksyl. C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> eller C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>- grupper er særlig foretrukne. Metyl- og etylgrupper er mer særlig foretrukne.

30

Betegnelsen tionitroso henviser til en nitrosogruppe bundet til den aromatiske ring ved hjelp av et svovelatom.

35

Betegnelsen halogen angir et kloratom eller et bromatom eller et jodatom eller et fluoratom.

Betegnelsen alkoksy henviser til en alkylkjede bundet til ringen ved hjelp av et oksygenatom. Alkylkjeden er som angitt ovenfor.

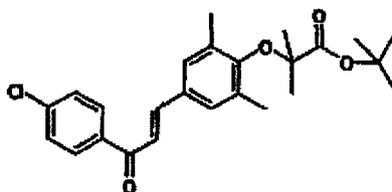
5 Betegnelsen alkyltio henviser til en alkylkjede bundet til ringen ved hjelp av et svovelatom (tioeterbinding). Alkylkjeden er som angitt ovenfor.

Forbindelsene eller mellomproduktene (estrene) som fortrinnsvis fremstilles ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen er vist nedenfor med deres tilhørende formuler:

10

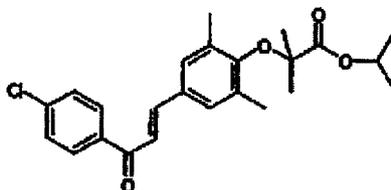
1-[4-klorfenyl]-3-[3,5-dimetyl-4-tert-butylloksykarbonyldimetylmetyloksyfenyl]prop-2-en-1-on

15



20

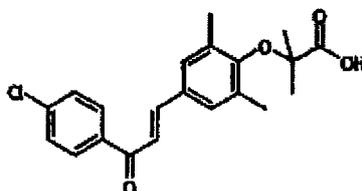
1-[4-klorfenyl]-3-[3,5-dimetyl-4-isopropylloksykarbonyldimetylmetyloksyfenyl]prop-2-en-1-on



25

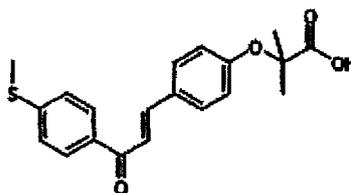
1-[4-klorfenyl]-3-[3,5-dimetyl-4-karbosydimeylmetyloksyfenyl]prop-2-en-1-on

30



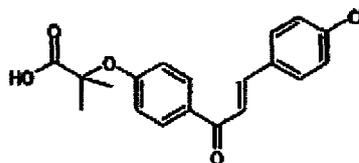
35

1-[4-metyltiofenyl]-3-[4-karbosydimeylmetyloksyfenyl]prop-2-en-1-on



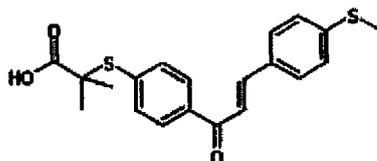
1-[4-karboksydimetylmetyloksyfenyl]-3-[klorfenyl]prop-2-en-1-on

5



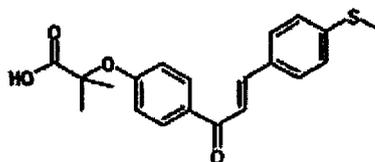
1-[4-karboksydimetylmetyltiofenyl]-3-[4-metyltiofenyl]prop-2-en-1-on

10



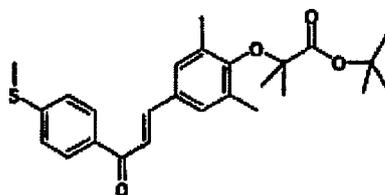
1-[4-karboksydimetylmetyloksyfenyl]-3-[4-metyltiofenyl]prop-2-en-1-on

15



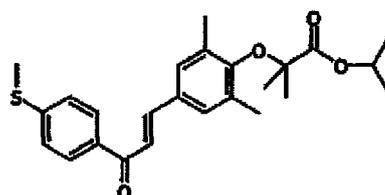
1-[4-metyltiofenyl]-3-[3,5-dimetyl-tert-butylloksykarbonyldimetylmetyloksyfenyl]prop-2-en-1-on

20



1-[4-metyltiofenyl]-3-[3,5-dimetyl-4-isopropylloksykarbonyldimetylmetyloksyfenyl]prop-2-en-1-on

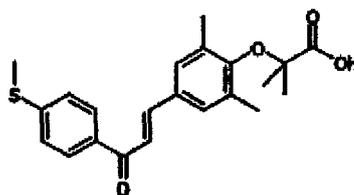
25



30

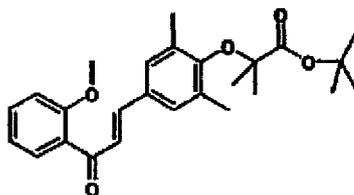
1-[4-metyltiofenyl]-3-[3,5-dimetyl-4-karboksydimetylmetyloksyfenyl]prop-2-en-1-on

35



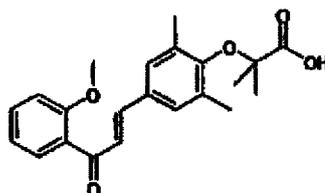
1-[2-metoksyfenyl]-3-[3,5-dimetyl-4-tert-butyloksykarbonyldimetylmetyloksyfenyl]prop-2-en-1-on

5



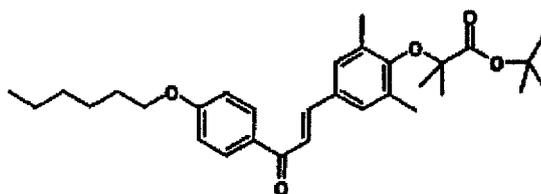
1-[2-metoksyfenyl]-3-[3,5-dimetyl-4-karboksydimetylmetyloksyfenyl]prop-2-en-1-on

10



1-[4-heksyloksyfenyl]-3-[3,5-dimetyl-4-tert-butyloksykarbonyldimetylmetyloksyfenyl]prop-2-en-1-on

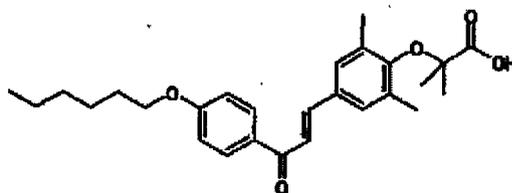
15



20

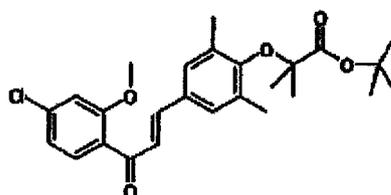
1-[4-heksyloksyfenyl]-3-[3,5-dimetyl-4-karboksydimetylmetyloksyfenyl]prop-2-en-1-on

25



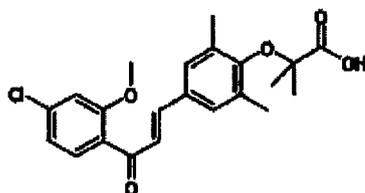
1-[2-metyloksy-4-klorfenyl]-3-[3,5-dimetyl-4-tert-butyloksykarbonyldimetylmetyloksyfenyl]prop-2-en-1-on

30



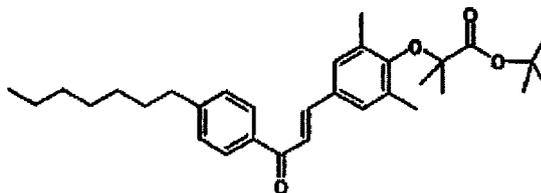
1-[2-metyloksy-4-klorfenyl]-3-[3,5-dimetyl-4-karboksydimetylmetyloksyfenyl]prop-2-en-1-on

35



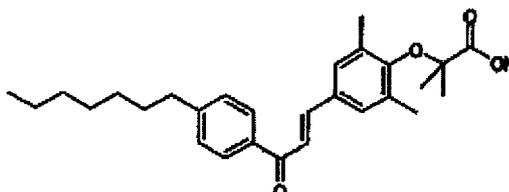
1-[4-heptylfenyl]-3-[3,5-dimetyl-4-tert-butyloksykarbonyldimetylmetyloksyfenyl]prop-2-en-1-on

5



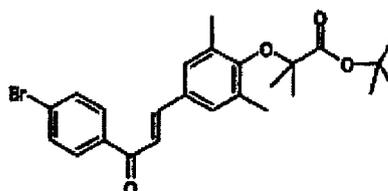
1-[4-heptylfenyl]-3-[3,5-dimetyl-4-karboksydimetylmetyloksyfenyl]prop-2-en-1-on

10



1-[4-bromfenyl]-3-[3,5-dimetyl-4-tert-butyloksykarbonyldimetylmetyloksyfenyl]prop-2-en-1-on

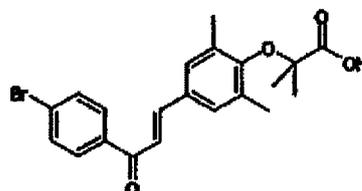
15



20

1-[4-bromfenyl]-3-[3,5-dimetyl-4-karboksydimetylmetyloksyfenyl]prop-2-en-1-on

25



Andre aspekter og fordeler med oppfinnelsen vil bli åpenbare av de etterfølgende eksempler, som er gitt med belysning og ikke med begrensning som formål.

### Eksempler

30

#### 1- Beskrivelse av de generelle fremstillingsmetoder:

##### Generell metode 1:

Fremstilling av hydrokxy-1,3-difenylprop-2-en-1-oner:

35

1 molarekvivalent hydroksyacetoferon (eller den sulfaterte analog av samme) og 1 molarekvivalent aldehyd, eller 1 molarekvivalent hydrokxy- benzaldehyd (eller den sulfaterte analog av samme) og 1 molarekvivalent keton løses i en etanolløsning

mettet med gassformet saltsyre. Blandingen omrøres ved romtemperatur i fra 1 til 6 timer, og løsemiddelet fjernes ved vakuumbfordampning. Hydroksey-1,3-difenyprop-2-en-1-onet renses ved silikageøchromatografi eller ved rekrystallasjon.

5

### Generell metode 2:

Alkylering av hydroksey-1,3-difenyprop-2-en-1-oner:

1 molarekvivalent hydroksey-1,3-difenyprop-2-en-1-on (eller den sulfaterte analog av samme) løses i acetonitril, og fra 3 til 6 molarekvivalenter av det halogenerte derivat etterfulgt av fra 3 til 5 molarekvivalenter kaliumkarbonat tilsettes.

10

Reaksjonsmediet omrøres kraftig med tilbakeløp i cirka 10 timer. Saltene fjernes ved filtrering.

15

Eventuelt omsettes reaksjonsmediet igjen med fra 3 til 6 molarekvivalenter av det halogenerte derivat og fra 3 til 5 molarekvivalenter kaliumkarbonat. Denne prosess kan gjentas inntil fullstendig fjerning av utgangsmaterialet. Løsemiddel og overskudd av reaktant fjernes ved vakuumbfordampning, og det forventede produkt renses ved silikagelkromatografi.

20

### Generell metode 3:

Syrehydrolyse av tert-butylestrene av 1,3-difenyprop-2-en-1-oner med trifluoreddiksyre.

25

1 molarekvivalent av 1,3-difenyprop-2-en-1-on-tert-butylesteren løses i diklormetan, hvoretter 10 molarekvivalenter trifluoreddiksyre tilsettes, og blandingen omrøres ved romtemperatur i 12 timer. Produktet som dannes renses ved silikagelkromatografi eller ved rekrystallasjon.

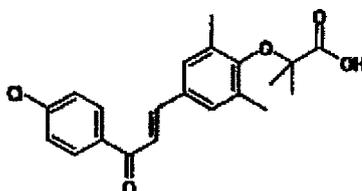
30

### 2- Eksempler:

#### Eksempel 1:

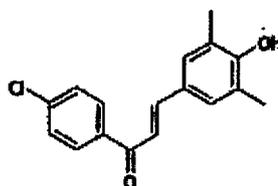
Fremstilling av 1-[4-klorfenyl]-3-[3,5-dimetyl-4-karboksydimetylmetyloksyfenyl]prop-2-en-1-on

35



Fremgangsmåten muliggjorde fremstilling av forbindelsen med et totalt utbytte på 56 %.

5 Fremstilling av det kjemiske forstadium:



10

1-[4-klorfenyl]-3-[3,5-dimetyl-4-hydroksyfenyl]prop-2-en-1-on  
(Forbindelse 1)

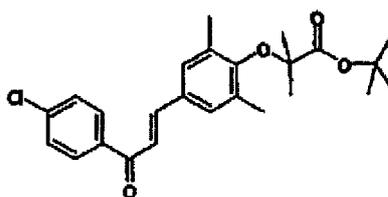
15 Denne forbindelse blir fremstilt av 4-kloracetofenon og 3,5-dimetyl-4-hydroksybenzaldehyd ifølge den generelle fremgangsmåte 1 som er beskrevet ovenfor.

Rensing var ved silikagelkromatografi (cykloheksan/ etylacetat = 95:5).

20 Utbytte: 91 %

$^1\text{H NMR}$   $\text{CDCl}_3$   $\delta$  ppm: 2,30 (s, 6H), 7,32 (s, 2H), 7,34 (d,  $J = 15,25\text{Hz}$ , 1H), 7,47 (d,  $J = 8,86\text{Hz}$ , 2H), 7,75 (d,  $J = 15,26\text{Hz}$ , 1H), 7,97 (d,  $J = 8,86\text{Hz}$ , 2H)

25 Fremstilling av tert-butylesteren:



25

30 1-[4-klorfenyl]-3-[3,5-dimetyl-4-tert-butyløksykarbonyldimetylmetyloksyfenyl]prop-2-en-1-on  
(Forbindelse 2)

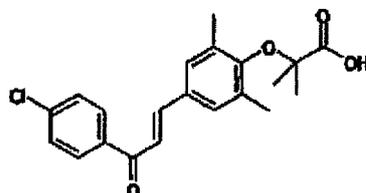
35 Denne forbindelse ble fremstilt av 1-[4-klorfenyl]-3-[3,5-dimetyl-4-hydroksyfenyl]prop-2-en-1-on (forbindelse 1) og tert-butylbromisobutytrat ifølge generell fremgangsmåte 2 som er beskrevet ovenfor.

Rensing var ved silikagelkromatografi (cykloheksan/ etylacetat = 90:10).

Utbytte: 70 %

Syrehydrolyse av tert-butylesteren:

5



10

1-[4-klorfenyl]  
-3-[3,5-dimetyl-4-karboksydimetylmetyloksyfenyl]prop-2-en-1-on  
(Forbindelse 3)

15

Denne forbindelse ble fremstilt av 1-[4-klorfenyl]-3-[3,5-dimetyl-4-tert-butyl-2-metyloksykarbonyldimetylmetyloksyfenyl]prop-2-en-1-on (forbindelse 2) ifølge generell metode 3 som er beskrevet ovenfor.

Rensing var ved silikagelkromatografi (diklormetan/metanol = 98:2).

20

Utbytte: 88 %

<sup>1</sup>H NMR DMSO δ ppm: 1,39 (s, 6H), 2,22 (s, 6H), 7,58 (s, 2H), 7,67-7,62 (m, 3H), 7,82 (d, J = 15,5Hz, 1H), 8,17 (d, 2H), 12,96 (s, 1H)

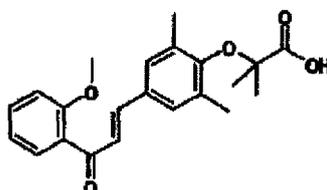
MS (Maldi-Tof : 373,3 (M+1))

25

Eksempel 2:

Fremstilling av 1-[2-metoksy]-3-[3,5-dimetyl-4-karboksydimetylmetyloksyfenyl]prop-2-en-1-on

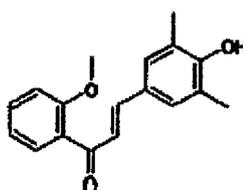
30



35

Fremgangsmåten muliggjorde fremstilling av forbindelsen med et totalt utbytte på 20 %.

Fremstilling av det kjemiske forstadium:



1-[2-metoksyfenyl]-  
3-[3,5-dimetyl-4-hydroksyfenyl]prop-2-en-1-on  
(Forbindelse 4)

5 Denne forbindelse ble fremstilt av 2-metoksyacetofenon og 3,5-dimetyl-4-hydroksybenzaldehyd ifølge generell metode 1 som er beskrevet ovenfor.

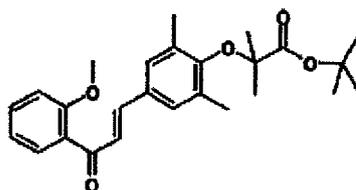
Rensing var ved silikagelkromatografi (cykloheksan/ etylacetat = 80:20).

10 Utbytte: 66 %

$^1\text{H NMR}$   $\text{CDCl}_3$   $\delta$  ppm: 2,27 (s, 6H), 3,87 (s, 3H), 6,97-7,05 (m, 2H), 7,19 (d, 1H,  $J = 15,96\text{Hz}$ ), 7,22 (s, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,51 (d, 1H,  $J = 15,48\text{Hz}$ ), 7,56 (dd, 1H,  $J = 1,86\text{Hz}$ ,  $J = 7,5\text{Hz}$ )

15

Fremstilling av tert-butylesteren:



20

1-[2-metoksyfenyl]-3-[3,5-dimetyl-4-tert-  
Butyloksykarbonyldimetylmetyloksyfenyl]prop-2-en-1-on  
(Forbindelse 5)

25

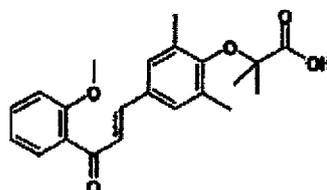
Denne forbindelse ble fremstilt av 1-[metoksyfenyl]-3-[3,5-dimetyl-4-hydroksyfenyl]prop-2-en-1-on (forbindelse 4) og tert-butylbromisobutyrat ifølge generell metode 2 som er beskrevet ovenfor.

30

Rensing var ved silikagelkromatografi (cykloheksan/ etylacetat = 80:20).

Utbytte: 41 %

35 Syrehydrolyse av tert-butylesteren:



1-[2-metoksyfenyl]  
-3-[3,5-dimetyl-4-karboksydimetylmetyloksyfenyl]prop-2-en-1-on  
(Forbindelse 6)

5 Denne forbindelse ble fremstilt av 1-[2-metoksyfenyl]-3-[3,5-dimetyl-4-tert-Butyloksykarbonyldimetylmetyloksyfenyl]prop-2-en-1-on (forbindelse 5) ifølge generell metode 3 som er beskrevet ovenfor.

Rensing var ved silikagelkromatografi (diklormetan/ metanol = 98:2).

10

Utbytte: 70 %

<sup>1</sup>H NMR DMSO δ ppm: 1,38 (s, 6H), 2,19 (s, 6H), 3,93 (s, 3H), 7,05 (m, 1H), 7,20 (d, J = 8,31Hz, 1H), 7,25 (d, J = 15,5Hz, 1H), 7,37 (d, J = 15,5Hz, 1H), 7,39 (s, 2H), 7,46 (d, J = 7,2Hz, 1H), 7,53 (m, 1H), 12,93 (s, 1H)

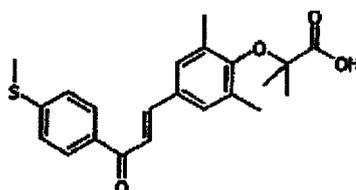
15

MS (ES-MS) : 367,1 (M-1)

Eksempel 3:

Fremstilling av 1-[4-metyltiofenyl]-3-[3,5-dimetyl-4-karboksydimetylmetyloksyfenyl]prop-2-en-1-on

20

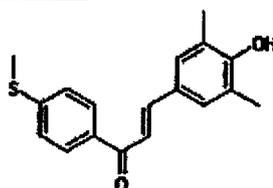


25

Metoden muliggjorde fremstilling av denne forbindelse med et totalt utbytte på 49 %.

Fremstilling av det kjemiske forstadium:

30



35

1-[4-metyltiofenyl]-  
3-[3,5-dimetyl-4-hydroksyfenyl]prop-2-en-1-on  
(Forbindelse 7)

Denne forbindelse ble fremstilt av 4-metyltioacetofenon og 3,5-dimetyl-4-hydroksybenzaldehyd ifølge generell metode 1 som beskrevet ovenfor.

Rensing var ved silikagelkromatografi (cykloheksan/ etylacetat = 80:20).

5

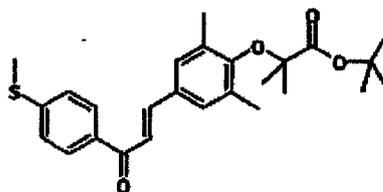
Utbytte: 86 %

<sup>1</sup>H NMR DMSO δ ppm : 1,22 (s, 6H), 2,54 (s, 3H), 7,36 (d, J = 8,20Hz, 2H), 7,48 (s, 2H), 7,62 (d, J = 15,7Hz, 1H), 7,74 (d, J = 15,7Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,20Hz, 2H), 8,92 (s, 1H)

10

#### Fremstilling av tert-butylesteren:

15



1-[4-metyltiofenyl]-3-[3,5-dimetyl-4-tert-butyloksiykarbondimetylmetyloksyfenyl]prop-2-en-1-on  
(Forbindelse 8)

20

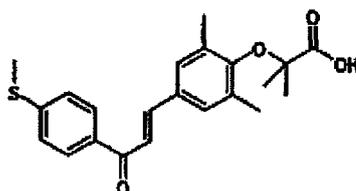
Denne forbindelse ble fremstilt av 1-[4-metyltiofenyl]-3-[3,5-dimetyl-4-hydroksyfenyl]prop-2-en-1-on (forbindelse 7) og tert-butylbromisobutytrat. 1-[4-metyltiofenyl]-3-[3,5-dimetyl-4-hydroksyfenyl]prop-2-en-1-on ble løst i acetonitril, og 3 molarekvivalenter kaliumkarbonat og 3 molarekvivalenter tert-butylbromisobutytrat ble deretter tilsatt. Blandingen ble omrørt ved 80 °C i 12 timer, deretter brakt på romtemperatur. Saltene ble fjernet ved filtrering. 3 molarekvivalenter kaliumkarbonat og 3 molarekvivalenter tert-butylbromisobutytrat ble tilsatt. Blandingen ble omsatt i ytterligere 12 timer, deretter brakt til romtemperatur. Saltene ble fjernet ved filtrering. 3 molarekvivalenter kaliumkarbonat og 3 molarekvivalenter tert-butylbromisobutytrat ble tilsatt. Blandingen ble omrørt til 80 °C i 12 timer, og saltene ble fjernet ved filtrering. Løsemidlene ble fjernet ved vakuumfordampning.

30

Rensing var ved silikagelkromatografi (cykloheksan/ etylacetat = 90:10).

Utbytte: 74 %

35

Syrehydrolyse av tert-butylesteren:

5

1-[4-metyltiofenyl]-

3-[3,5-dimetyl-4-karboksydimetylmetyloksyfenyl]prop-2-en-1-on

10

(Forbindelse 9)

Denne forbindelse ble fremstilt av 1-[4-metyltiofenyl]-3-[3,5-dimetyl-4-tert-butyloksi-karbonyldimetylmetyloksyfenyl]prop-2-en-1-on (forbindelse 8) ifølge generell metode 3 som er beskrevet ovenfor.

15

Rensing var ved silikagelkromatografi (diklormetan/ metanol = 98:2).

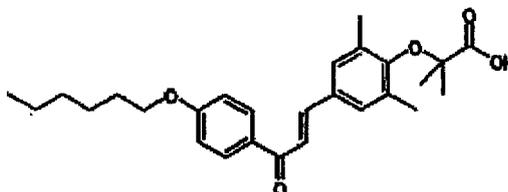
Utbytte: 81 %

20

<sup>1</sup>H NMR DMSO δ ppm: 1,39 (s, 6H), 2,22 (s, 6H), 2,57 (s, 3H), 7,40 (d, J = 8,55Hz, 2H), 7,57 (s, 2H), 7,62 (d, J = 15,5Hz, 1H), 7,83 (d, J = 15,5Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,55Hz, 2H), 12, 97 (s, 1H)

MS (ES-MS): 383,3 (M-1)

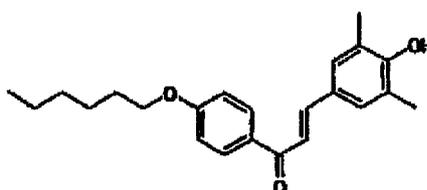
25

Eksempel 4:Fremstilling av 1-[4-heksyloksyfenyl]-3-[3,5-dimetyl-4-karboksydimetylmetyloksyfenyl]prop-2-en-1-on

30

Metoden muliggjorde fremstilling av denne forbindelse med et totalt utbytte på 24 %.

35

Fremstilling av det kjemiske forstadium:

5  
 1-[4-heksyloksyfenyl]-  
 3-[3,5-dimetyl-4-hydroksyfenyl]prop-2-en-1-on  
 (Forbindelse 10)

Denne forbindelse ble fremstilt av 4-heksyloksyacetofenon og 3,5-dimetyl-4-  
 hydroksybenzaldehyd ifølge generell metode 1 som er beskrevet ovenfor.

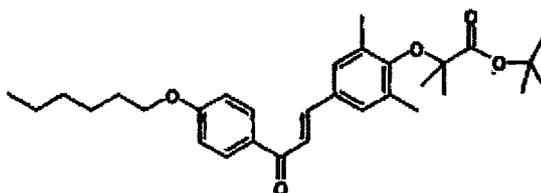
10 Produktet krystalliserte ved slutten av reaksjonen og ble tørket.

Utbytte: 63 %

15 <sup>1</sup>H NMR DMSO δ ppm: 0,88 (m, 3H), 1,28-1,43 (m, 6H), 1,72 (m, 2H), 2,21 (s,  
 6H), 4,05 (t, J = 6,42Hz, 2H), 7,40 (d, J = 8,43Hz, 2H), 7,48 (s, 2H), 7,57 (d, J =  
 15,24Hz, 1H), 7,72 (d, J = 15,24Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,43Hz, 2H), 8,89 (s, 1H)

Fremstilling av tert-butylesteren:

20



25  
 1-[4-heksyloksyfenyl]-  
 3-[3,5-dimetyl-4-tert-butyl-2-metyloksyfenyl]prop-2-en-1-on  
 (Forbindelse 11)

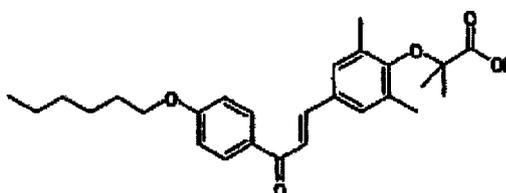
Denne forbindelse ble fremstilt av 1-[4-heksyloksyfenyl]-3-[3,5-dimetyl-4-  
 hydroksyfenyl]prop-2-en-1-on (forbindelse 10) og tert-butyl-bromisobutytrat ifølge  
 30 generell metode 2 som er beskrevet ovenfor.

Rensing var ved silikagelkromatografi (cykloheksan/ etylacetat = 95:5).

Utbytte: 75 %

35

Syrehydrolyse av tert-butylesteren:





3-[3,5-dimetyl-4-hydroksyfenyl]prop-2-en-1-on  
(Forbindelse 13)

Denne forbindelse var fremstilt av 4-klor-2-metoksyacetofenon og 3,5-dimetyl-4-  
5 hydroksybenzaldehyd ifølge fremgangsmåte 1 som er beskrevet ovenfor.

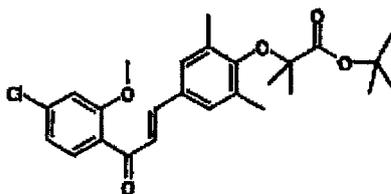
Rensing var ved silica gel kromatografi (cykloheksan/ etylacetat = 85:15).

Utbytte: 72 %

10

<sup>1</sup>H NMR DMSO δ ppm: 2,21 (s, 6H), 3,90 (s, 3H), 7,12 (m, 1H), 7,23 (d, J =  
15,5Hz, 1H), 7,29 (d, J = 1,80Hz, 1H), 7,38 (d, J = 15,5Hz, 1H), 7,41 (s, 2H), 7,48  
(d, J = 7,98Hz, 1H)

15 Fremstilling av tert-butylesteren:



20

1-[2-metyloksy-4-klorfenyl]-  
3-[3,5-dimetyl-4-tert-butyloksi-karbonyldimetylmetyloksyfenyl]prop-2-en-1-on  
(Forbindelse 14)

25 Denne forbindelse ble fremstilt av 1-[2-metyloksy-4-klorfenyl]-3-[3,5-dimetyl-4-  
hydroksydimetylmetyloksyfenyl]prop-2-en-1-on (forbindelse 13) og tert-butyl-  
bromisobutytrat ifølge generell metode 2 som er beskrevet ovenfor.

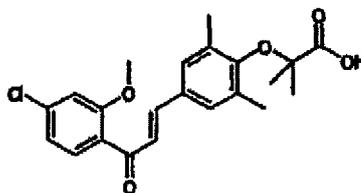
Rensing var ved silikagelkromatografi (cykloheksan/ etylacetat = 90:10).

30

Utbytte: 43 %

Syrehydrolyse av tert-butylesteren:

35



1-[2-metyloksy-4-klorfenyl]-  
3-[3,5-dimetyl-4-karboksydimetylmetyloksyfenyl]prop-2-en-1-on  
(Forbindelse 15)

- 5 Denne forbindelse ble fremstilt av 1-[2-metoksy-4-klorfenyl]-3-[3,5-dimetyl-4-tert-butyl-  
butyloksykarbonyldimetylmetyloksyfenyl]prop-2-en-1-on (forbindelse 14) ifølge  
generell metode 3 som er beskrevet ovenfor.

Rensing var ved silikagelkromatografi (diklormetan/ metanol = 98:2).

- 10 Utbytte: 70 %

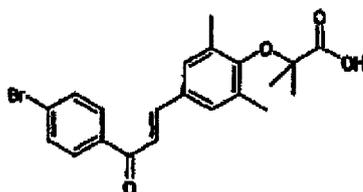
<sup>1</sup>H NMR DMSO δ ppm: 1,38 (s, 6H), 2,19 (s, 6H), 3,89 (s, 3H), 7,12 (dd, J = 7,98,  
J = 1,71Hz, 1H), 7,23 (d, J = 15,56Hz, 1H), 7,29 (d, J = 1,71Hz, 1H), 7,38 (d, J =  
15,7Hz, 1H), 7,41 (s, 2H), 7,48 (d, J = 7,98Hz, 1H)

- 15 MS (ES-MS) : 401,2 (M-1)

Eksempel 6:

Fremstilling av 1-[4-bromfenyl]-3-[3,5-dimetyl-4-  
karboksydimetylmetyloksyfenyl]prop-2-en-1-on

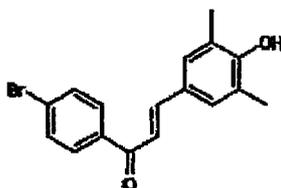
20



- 25 Metoden muliggjorde fremstilling av denne forbindelse med et totalt utbytte på 21  
%.

Fremstilling av det kjemiske forstadium:

30



1-[4-bromfenyl]-3-[3,5-dimetyl-4-hydroksyfenyl]prop-2-en-1-on  
(Forbindelse 16)

35

Denne forbindelse ble fremstilt av 4-bromacetofenon og 3,5-dimetyl-4-  
hydroksybenzaldehyd ifølge generell metode 1 som er beskrevet ovenfor.

Rensing var ved silikagelkromatografi (cykloheksan/ etylacetat = 90:10).

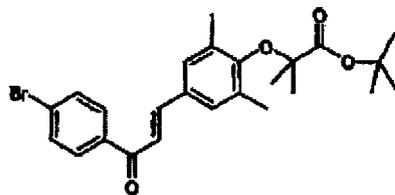
Utbytte: 37 %

5

$^1\text{H}$  NMR DMSO  $\delta$  ppm: 2,30 (s, 6H), 7,32 (s, 2H), 7,56-7,66 (m, 3H), 7,75 (d, J = 15,27Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,70Hz, 2H), 9,82 (s, 1H)

Fremstilling av tert-butylesteren:

10



15

1-[4-bromfenyl]-3-[3,5-dimetyl-4-tert-butyloksikarbonyldimetylmetyloksyfenyl]prop-2-en-1-on  
(Forbindelse 17)

20

Denne forbindelse ble fremstilt av 1-[4-bromfenyl]-3-[3,5-dimetyl-4-hydroksyfenyl]prop-2-en-1-on (forbindelse 16) og tert-butyl-bromisobutytrat ifølge generell metode 2 som er beskrevet ovenfor.

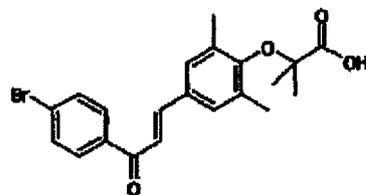
Rensing var ved silikagelkromatografi (cykloheksan/ etylacetat = 90:10).

25

Utbytte: 75 %

Syrehydrolyse av tert-butylesteren:

30



35

1-[4-bromfenyl]-3-[3,5-dimetyl-4-karboksydimetylmetyloksyfenyl]prop-2-en-1-on  
(Forbindelse 18)

Denne forbindelse ble fremstilt av 1-[4-bromfenyl]-3-[3,5-dimetyl-4-tert-butylloksykarbonyldimetylmetyloksyfenyl]prop-2-en-1-on (forbindelse 17) ifølge generell metode 3 som er beskrevet ovenfor.

- 5 Rensing var ved silikagelkromatografi (diklormetan/ metanol = 98:2).

Utbytte: 38 %

<sup>1</sup>H NMR DMSO δ ppm: 1,39 (s, 6H), 2,22 (s, 6H), 7,58 (s, 2H), 7,65 (d, J = 15,39Hz, 1H), 7,84-7,77 (m, 3H), 8,09 (d, J = 8,19Hz, 2H), 13,01 (s, 1H)

- 10 MS (ES-MS) : 417,2 (M-1)

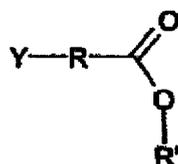
PATENTKRAV

5

1. Fremgangsmåte til fremstilling av 1,3-difenylprop-2-en-1-on- derivater som er substituert med en karboksyalkyloksy- eller karboksyalkyltio gruppe, **karakterisert ved** at den omfatter følgende trinn:

10

(i) omsetning av minst ett 1,3-difenylprop-2-en-1-on- derivat substituert på den ene av de to fenylgrupper med en hydroksyl- eller tiolgruppe med minst én halogenert forbindelse med den generelle formel (II):



15

hvor Y er et halogenatom, R er en C1-C24- alkylkjede og R' er en syrelabil beskyttelsesgruppe for karboksylsyre, og

20

(ii) syrehydrolyse av den i trinn (i) fremstilte ester.

25

2. Fremgangsmåte i samsvar med krav 1, **karakterisert ved** at karboksylsyrebeskyttelsesgruppen for forbindelsen med formelen (II) velges blant syrelabile grupper av C1-C5- alkyltype substituert på karbonatomet som er bundet til karboksylfunksjonen med én eller to uforgrenede eller forgrenede alkylgrupper som inneholder fra 1 til 4 karbonatomer.

30

3. Fremgangsmåte i samsvar med krav 1 eller 2, **karakterisert ved** at karboksylsyrebeskyttelsesgruppen i forbindelsen med formelen (II) velges blant tert-butyl- og isopropylgrupper.

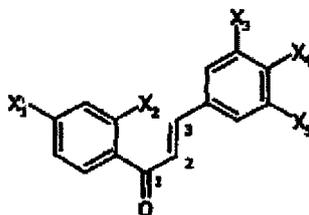
35

4. Fremgangsmåte i samsvar med ett av kravene 1, 2 eller 3, **karakterisert ved** at R er en C1-C10- alkylkjede som eventuelt er substituert med én eller flere mettede, lineære eller cycliske hydrokarbon-grupper som inneholder fra 1 til 12 karbonatomer.

5. Fremgangsmåte i samsvar med ett av de foregående krav, **karakterisert ved** at trinn (i) utføres ved en temperatur på mellom 25 og 120 °C fortrinnsvis mellom 80 og 120 °C.
- 5 6. Fremgangsmåte i samsvar med ett av de foregående krav, **karakterisert ved** at trinn (i) utføres i nærvær av en katalysator.
7. Fremgangsmåte i samsvar med ett av de foregående krav, **karakterisert ved** at trinn (i) utføres i nærvær av cesium- eller  
10 kaliumkarbonat som katalysator.
8. Fremgangsmåte i samsvar med ett av de foregående krav, **karakterisert ved** at trinn (i) gjentas ved atskillige tilsetninger av den  
halogenerte forbindelse med den generelle formel (II) og om nødvendig av  
15 katalysatoren.
9. Fremgangsmåte i samsvar med ett av de foregående krav, **karakterisert ved** at 1,3-difenylprop-2-en-1-on- derivatet som er  
substituert med en hydroksyl- eller tiolgruppe og som anvendes i trinn (i)  
20 fremstilles ved en Claisen-Schmidt- reaksjon i surt eller basisk medium av en  
forbindelse av typen acetofenon med et tio- eller hydroksy-benzaldehyd derivat,  
eller av et tio- eller hydroksyacetofenon derivat med en forbindelse av  
benzaldehydtypen.
- 25 10. Fremgangsmåte i samsvar med ett av de foregående krav, **karakterisert ved** at syrehydrolysetrinnet (ii) utføres ved at et 1,3-  
difenylprop-2-en-1-on- derivat substituert med en alkylloksykarbonylalkylloksy- eller  
alkylloksykarbonylalkyltio gruppe bringes i kontakt med trifluoreddiksyre.
- 30 11. Fremgangsmåte i samsvar med ett av de foregående krav, **karakterisert ved** at mengden trifluoreddiksyre som anvendes i trinn  
(ii) er fra 1 til 20 ekvivalenter, fortrinnsvis ved 8 til 12 ekvivalenter.
12. Fremgangsmåte i samsvar med ett av de foregående krav,  
35 **karakterisert ved** at trinn (ii) utføres ved en temperatur på fra 0 til 100  
°C, fortrinnsvis fra 18 til 25 °C.

13. Fremgangsmåte i samsvar med ett av de foregående krav, **karakterisert ved** at produktet som fremstilles slik har følgende generelle formel:

5



10

hvor:

X1 er et halogen eller en -R1-gruppe eller en gruppe med formelen -G1-R1,

X2 er et hydrogenatom eller en tionitrosogruppe eller en alkyloksygruppe eller en alkylkarbonyloksygruppe eller en alkyltiogruppe eller en alkylkarbonyltiogruppe.

15

X3 er en -R3- gruppe eller en gruppe med følgende formel: -G3-R3,

X4 er et halogen eller en tionitrosogruppe eller en -R4- gruppe eller en gruppe med følgende formel: -G4-R4,

20

X5 er en -R5- gruppe eller en gruppe med følgende formel: -G5-R5,

R1, R3, R4, R5, som er like eller forskjellige, er et hydrogenatom eller en usubstituert alkylgruppe eller en alkylgruppe substituert med en karboksylsyrefunksjon,

25

G1, G3, G4, G5, som er like eller forskjellige, er et oksygen- eller svovelatom, og

én av gruppene X1, X3, X4 eller X5 har formelen -G-R, hvor R er en alkylgruppe som inneholder en karboksylsyrefunksjon.

30