

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

304 894

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

C07C 231/02 (2006.01)

C07C 233/47 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



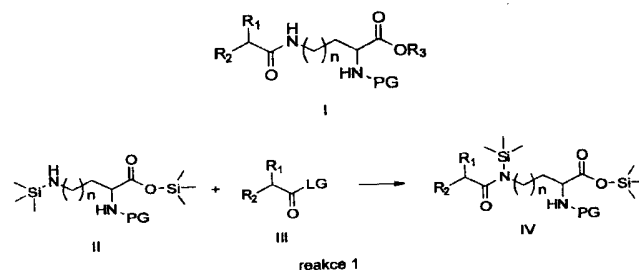
ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2012-978**
(22) Přihlášeno: **31.12.2012**
(40) Zveřejněno: **09.07.2014**
(Věstník č. 28/2014)
(47) Uděleno: **26.11.2014**
(24) Oznámení o udělení ve věstníku: **07.01.2015**
(Věstník č. 1/2015)

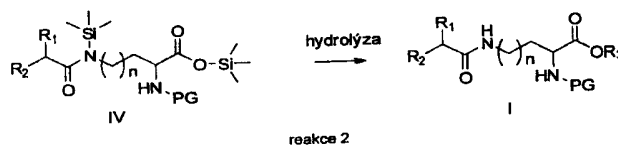
(56) Relevantní dokumenty:
Tetrahedron Letters, 52, 00(2011), str. 6504-6507.
EP 0 882 702 A; JP 10-168049 A; JP 62-265256 A.

(73) Majitel patentu:
APIGENEX s.r.o., Praha 9, CZ

(72) Původce:
RNDr. Ladislav Drož, Ph.D., Praha 8 - Libeň, CZ
Mgr. Miroslav Havránek, Ph.D., Praha 10, CZ
PharmDr. Vojtěch Balšánek, Ph.D., Trhový
Štěpánov, CZ



(54) Název vynálezu:
**Lipofilní analogy chráněných
aminoalkylsubstituovaných glycinů a
způsob jejich přípravy**



(57) Anotace:
Lipofilní analoga chráněných aminokyselin obecného vzorce I, kde R_1 a R_2 nezávisle představují skupiny jako je H, alkyl o počtu uhlíkových atomů C_3 až C_{40} , a kde PG představuje Fmoc, Boc nebo Cbz chránicí skupinu, je možné připravit dvoustupňovou syntézou vycházející z chráněného N,O-ditrimethylsilyl derivátu II a příslušného mastného acylačního činidla III, kde LG je halogen nebo jiná aktivující skupina (reakce 1). Produktem této reakce je meziprodukt IV, který snadnou hydrolyzou v závislosti na podmínkách reakce přechází na látku I (reakce 2). Produkt I tak vzniká ve vysokém výtěžku a čistotě bez vzniku oligomerních a degradačních bočních produktů. Metoda je uplatnitelná pro syntézu látek v multi-kg množství pro farmaceutickou výrobu.

Lipofilní analogy chráněných aminoalkylsubstituovaných glycinů a způsob jejich přípravyOblast techniky

Vynález se týká metody přípravy karbolipofilizovaných ortogonálně chráněných aminoalkylsubstituovaných glycinů jako základních stavebních bloků upotřebitelných při syntéze modifikovaných peptidů a glykopeptidů na pevné fázi nebo v roztoku, které jsou svým charakterem předurčeny po jejich zavedení ke vzniku kavít, micel a lipozomů.

Dosavadní stav techniky

Lipofilizované aminokyseliny zabudované do struktury biologicky aktivních látek jako jsou peptidy, proteiny, glykopeptidy a řada dalších mohou významným způsobem ovlivnit jejich aktivitu a farmakologické chování v organismu. Takové modifikace původní struktury zabudované aminokyseliny mohou snadno díky svému lipofilnímu charakteru například ovlivnit membránovou penetraci, změnit metabolické odbourávání, sorpci, kumulaci ve tkáních a orgánech, poločas stability v séru a řadu dalších významných fyzikálně chemických a farmakologických parametrů. [1,2].

Několik strukturně blízkých představitelů této skupiny látek bylo připraveno v minulosti za podmínek Schotten–Baumanovy metodiky použitím ledově chladného roztoku Fmoc–Lys–OH a třech ekvivalentů roztoku uhličitanu sodného při teplotě z 0 °C do teploty okolí s příslušnými acylchloridy [2] nebo pentafluorfenylestery [3]. Bohužel produkty takto připravené vznikají v relativně malém výtěžku s nutností použití sloupcové chromatografie, který je způsoben vznikem velkého množství těžce oddělitelných oligomerů a volných mastných kyselin vzniklých hydrolýzou. Toto provedení reakce, z důvodů již výše zmíněných, není použitelné pro přísun větších šarží těchto látek. Metodika, která je předmětem vynálezu pro karboacylované deriváty popisované v tomto vynálezu byla použita poprvé.

Literatura

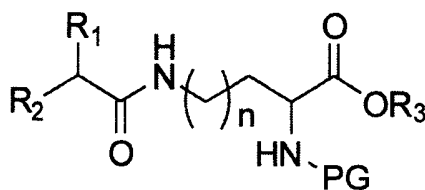
1 Ledvina Miroslav a kol.: Patent WO 2009/115 782 A2 (17.3. 2008)

2 Grzegorz Bulaj a kol.: J. Med. Chem. 52, (2009) 1310

3 Anna M. Papini a kol.: J. Med. Chem. 44 (2001) 3504

Podstata vynálezu

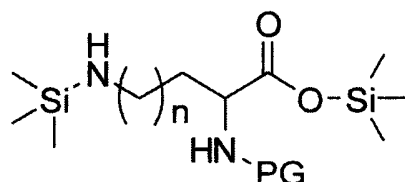
Předmětem předkládaného vynálezu je metoda přípravy karbolipofilizovaných chráněných aminoalkylsubstituovaných glycinů dvoustupňovou metodikou, a to jak racemických, tak opticky čistých. Konkrétně se jedná o metodu přípravy α -(N^x-acylalkylamino)-N^o-chráněných glycinů obecného vzorce I:



(I),

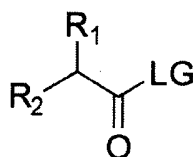
kde R_1 a R_2 nezávisle představují skupiny jako je H, alkyl o počtu uhlíkových atomů C_3 až C_{40} , který je lineární nebo větvený, a nebo cyklický nebo polycyklický, přičemž R_3 představuje vodíkový atom, nebo sodík, draslík, lithium a cézium, kde PG označuje Fmoc (((9H-fluoren-9-yl)-methoxy)karbonyl), Boc (terc-butoxykarbonyl), Cbz (benzyloxykarbonyl), kde n nabývá hodnot od 0 do 12.

Tyto sloučeniny obecného vzorce I se připravují reakcí aktivovaného tri-chráněného prekursoru obecného vzorce II;



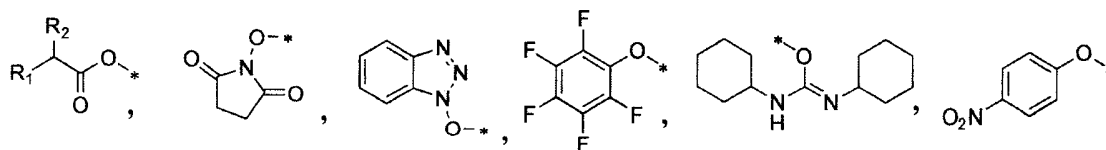
(II),

kde PG označuje Fmoc (((9H-fluoren-9-yl)methoxy)karbonyl), Boc (terc-butoxykarbonyl), Cbz (benzyloxykarbonyl), kde n nabývá hodnot od 0 do 12 přímou karboacylací látkou obecného vzorce III;

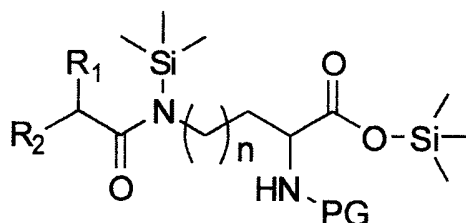


(III),

kde R_1 a R_2 nezávisle představují skupiny jako je H, alkyl o počtu uhlíkových atomů C_3 až C_{40} , který je lineární nebo větvený anebo cyklický nebo polycyklický, přičemž LG představuje chlór, bróm nebo jód nebo zbytek ze skupiny radikálů, které představují LG^*



za vzniku karboacyl-trichráněného prekursoru obecného vzorce IV

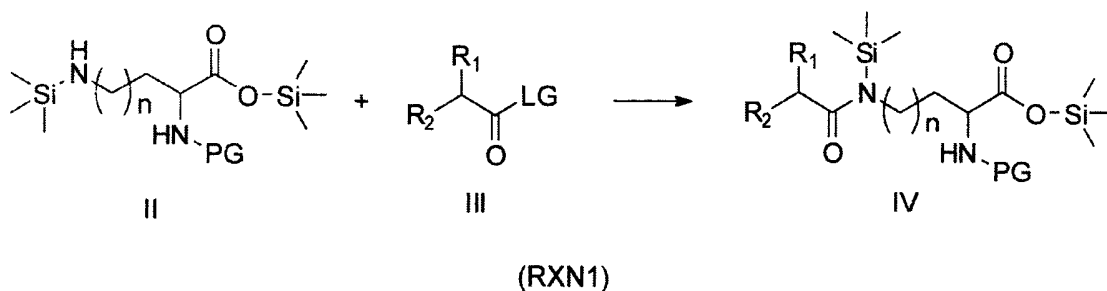


(IV),

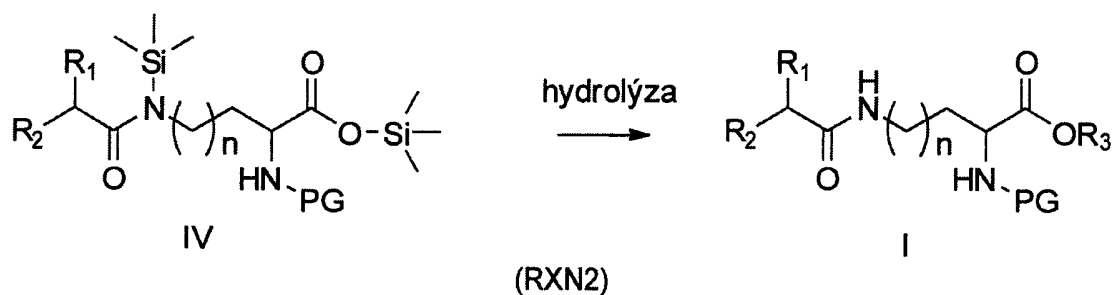
kde R_1 a R_2 nezávisle představují skupiny jako je H, alkyl o počtu uhlíkových atomů C_3 až C_{40} , který je lineární nebo větvený, anebo cyklický nebo polycyklický, kde PG označuje Fmoc (9H-fluoren-9-ylmethoxy)karbonyl, Boc (terc-butoxykarbonyl), Cbz (benzyloxykarbonyl), kde n nabývá hodnot od 0 do 12.

5

Přehledně je situace popsána ve schématu RXN1.



- 10 Kdy dalším krokem syntézy je selektivní hydrolyzá prekurzoru IV za vzniku kýženého produktu I podle schématu RXN2.



- 15 Reakce uvedená ve schématu RXN1 dle tohoto vynálezu se provádí v širokém rozmezí teplot od -60 do 120°C v jedno i dvoufázových systémech (kapalina–kapalina, kapalina–tuhá fáze) s výhodou v micelárním prostředí v aprotických rozpouštědlech odolávajících účinku látky II. Ve výhodném provedení v halogenovaných a polárních i nepolárních rozpouštědlech, kterými mohou být dichlormethan, chloroform, tetrachlormethan, dichlorethan, tetrachlorethylen, dioxan, tetrahydrofuran, acetonitril, aceton, ethylacetát, diethylether, terc-butylmethylether, 1,2-dimethoxyethan, dimethoxymethan, *N,N*-dimethylformamid, toluen, benzen, hexan, petroléter, pyridin, triethylamin a jejich směsí.
- 20

- 25 Vlastní acylační reakce dle tohoto vynálezu je skončena v rozmezí od 10 min do 48h v závislosti na chemismu (zvláště reaktivitě látky III) a provedení, koncentraci reaktantů, teplotě a makroskopickém uspořádání. Stechiometrický poměr látek II:III se pohybuje v rozmezí od 0,5 do 2.

- Aktivované acyl deriváty III mohou být použity přímo, nebo generovány ve směsích před vlastní reakcí například pomoci dicyklohexylkarbondiimidu, NaI/acetonu a podobně.

30

Výtěžky N^x acylací se pohybují v zpravidla v rozsahu od 70 do 99 %. Metoda je využitelná pro přípravu jednotlivých enantiomerů L a D stejně tak i racemátů. Nedochází během ní ke zvratu konfigurace opticky aktivních center.

- 35 Ve výhodném provedení se reakce provádí tak, že reaktant II je předem bez izolace připraven v reakční směsi reakcí TMSCl (trimethylsilylchloridu) za přítomnosti terciárního aminu jako jsou triethylamin, pyridin, pikoliny, collidin za laboratorní teploty nebo refluxování ve zvoleném rozpouštědle.

Rozklad meziprojektu IV uvedený podle schématu RXN2 dle tohoto vynálezu se provádí buď po izolaci látky IV, nebo přímo v reakční směsi nebo zpracováním surového produktu po oddestilování rozpouštědla, a to působením protických činidel, jejichž výběr se řídí chemismem přítomné PG skupiny; jako vhodné reaktanty je možné použít vodu, alkoholy, organické a anorganické kyseliny nebo báze nebo jejich směsi s výhodou je možné využít působení methanolu, ethanolu, isopropanolu, n-propylalkoholu, octové kyseliny, citrónové kyseliny a roztoků kyselin halogenvodíkových a minerálních, roztoků pufrů a anorganických látek (KHSO₄, hydrogen a dihydrogen fosforečnanů apod.).

Reakce se provádí v rozmezí teplot od -10 do 100 °C v jedno i dvoufázových systémech (kapalina–kapalina, kapalina–tuhá fáze).

Produkt I se izoluje filtrací nebo extrakcí a je možné ho dočistit použitím krystalizačních technik nebo chromatografie.

Rozklad meziprojektu IV uvedený podle schématu RXN2 je skončen v rozmezí od 10 min do 48 h v závislosti na chemismu provedení, koncentraci reaktantů, teplotě a makroskopickém uspořádání.

Výtěžky jsou zpravidla kvantitativní. Během reakce nedochází ke zvratu konfigurace opticky aktivních center. Produkt I je získán ve formě volné kyseliny nebo soli.

Uvedená metodika řeší všechny nedostatky metod dosud používaných.

Výhodou tohoto provedení jsou:

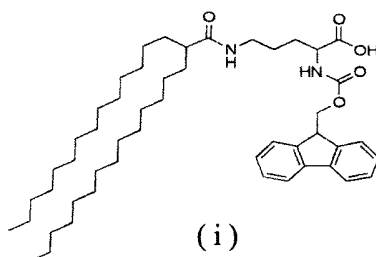
- vysoký výtěžek čistého produktu
- odstranění chromatografie
- aprotické provedení
- čištění je provedeno pomocí krystalizace
- odstranění vzniku oligomerů
- zamezení rozkladu reagujícího acylhalogenidu III
- snadná škálovatelnost do multi-kg produkce

Příklady uskutečnění vynálezu

Předmět vynálezu je doložen příklady provedení, aniž se tím jakkoli omezuje.

Příklad 1

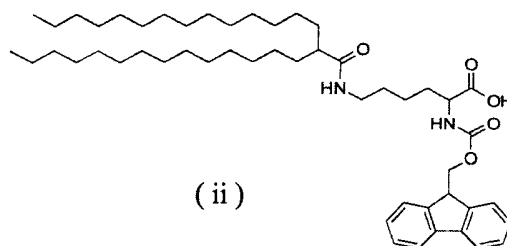
2-(((9*H*-fluoren-9-yl)methoxy)karbonyl)amino)-5-(2-tetradecylhexadekanamido)pentanová kyselina i



Do 1l tříhrdlé baňky se předloží 0,1 mol Fmoc–Orn–OH.HCl, který se rozpustí ve 250 ml absolutního dichlormethanu. K získanému roztoku se přikape 26 ml (0,2 mol) TMSCl (trimethylsilylchloridu). Získaná směs se zahřívá, pod zpětným chladičem k varu po dobu 3 h. Po ochlazení se opatrně z dělicí nálevky přikape 42 ml (0,3 mol) bezvodého triethylaminu, a to takovou rychlostí, aby nedošlo k přehřátí. Roztok je dále 1 h refluxován. K získané směsi je přikapán dichlormethanový roztok 0,095 mol 2–tetradecylhexadekanoyl chloridu a 14 ml (0,1 mol) triethylaminu. Směs se potom míchá při 40 °C (teplota olejové lázně) přes noc. Po ochlazení se roztok zahustí na vakuové rotační odparce při 30 °C. Zbytek se rozpustí ve směsi AcOEt a chloroform a 3x extrahuje 10% roztokem octové kyseliny. Organická fáze se propere následně vodou do vymytí zbytků octové kyseliny. Organická fáze se vysuší bezvodým síranem sodným a filtruje přes fritu S3. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a produkt se rekrystalizuje ze směsi hexan/acetone/DMF. Získá se 72,6 g bílého krystalického prášku (92 %).

Příklad 2

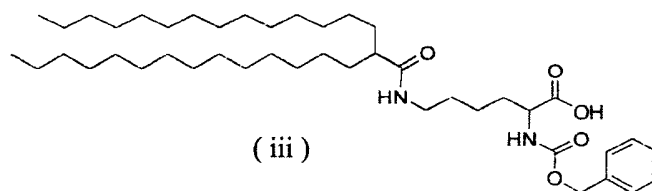
2–(((9H–fluoren–9–yl)methoxy)karbonyl)amino–6–(2–tetradecylhexadekanamido)hexanová kyselina ii



Látka ii se připraví analogicky dle příkladu 1 s tím rozdílem, že se vychází z Fmoc–Lys–OH.HCl. Produkt se získá ve formě mikrokrytalického bílého prášku ve výtěžku 90 %. Spektroskopická a MS analýza potvrdily strukturu produktu.

Příklad 3

2–(((benzyloxy)karbonyl)amino)–6–(2–tetradecylhexadekanamido)hexanová kyselina iii



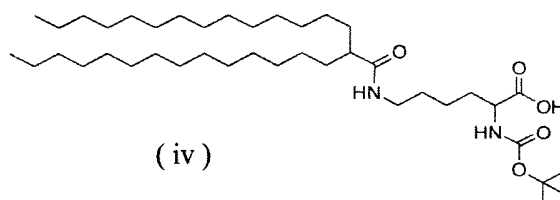
Do 1l tříhrdlé baňky se předloží 0,1 mol Cbz–Lys–OH se rozpustí ve 250 ml absolutního dichlormethanu. K získanému roztoku se přikape 26 ml (0,2 mol) TMSCl (trimethylsilylchloridu). Získaná směs se zahřívá, pod zpětným chladičem k varu po dobu 3 h. Po ochlazení se opatrně z dělicí nálevky přikape 28 ml (0,2 mol) bezvodého triethylaminu, a to takovou rychlostí, aby nedošlo k přehřátí. Roztok je dále 1 h refluxován. K získané směsi je přikapán dichlormethanový roztok 0,095 mol 2–tetradecylhexadekanoyl chloridu a 14 ml (0,1 mol) triethylaminu. Směs se potom míchá při 40 °C (teplota olejové lázně) přes noc. Po ochlazení se roztok zahustí na vakuové rotační odparce při 30 °C. Zbytek se rozpustí ve směsi AcOEt a chloroform a 3x extrahuje 10% roztokem octové kyseliny. Organická fáze se propere následně vodou do vymytí zbytků octové kyseliny.

Organická fáze se vysuší bezvodým síranem sodným a filtruje přes fritu S3. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a produkt se rekrystalizuje ze směsi hexan/acetone/DMF. Získá se 62,9 g bílého krystalického prášku (89 %).

5

Příklad 4

2-((tert-butoxykarbonyl)amino)-6-(2-tetradecylhexadecanamido)hexanová kyselina iv



10

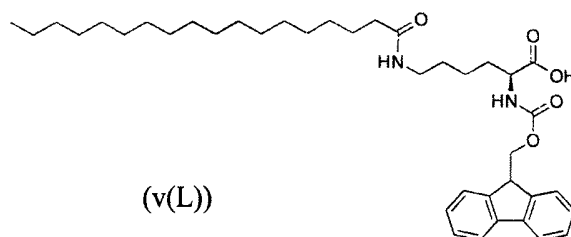
Látka iv se připraví analogicky dle příkladu 3 s tím rozdílem, že se vychází z Boc-Lys-OH. Produkt se získá ve formě bílého prášku ve výtěžku 92 %. Spektroskopická a MS analýza potvrdily strukturu produktu. Produkt byl krystalizován z acetonu.

15

Příklad 5

(S)-2-(((9H-fluoren-9-yl)methoxy)karbonyl)amino)-6-stearamidohexanová kyselina v(L)

20



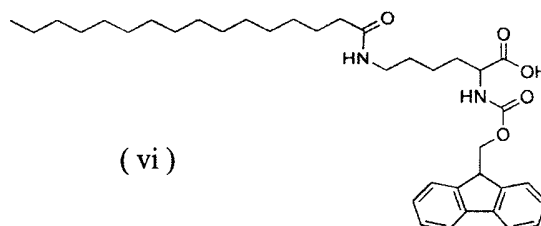
Látka v(L) se připraví analogicky dle příkladu 1 s tím rozdílem, že se vychází z Fmoc-Lys-OH.HCl a místo 2-tetradecylhexadecanoyl chloridu se použije chlorid kyseliny stearové. Produkt se získá ve formě bílého prášku ve výtěžku 83 %. Spektroskopická a MS analýza potvrdily strukturu produktu.

25

Příklad 6

30

2-(((9H-fluoren-9-yl)methoxy)karbonyl)amino)-6-palmitamidohexanová kyselina vi



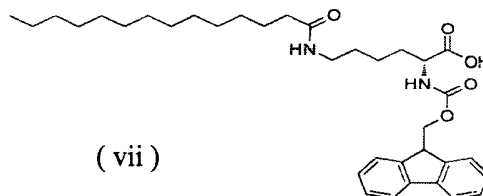
35

Látka vi se připraví analogicky dle příkladu 1 s tím rozdílem, že se vychází z Fmoc-Lys-OH.HCl a místo 2-tetradecylhexadecanoyl chloridu se použije chlorid kyseliny palmitové. Pro-

dukt se získá ve formě bílého prášku ve výtěžku 90 %. Spektroskopická a MS analýza potvrdily strukturu produktu.

5 Příklad 7

(*R*)-2-((((9*H*-fluoren-9-yl)methoxy)karbonyl)amino)-6-tetradekanamidohexanová kyselina vii



10

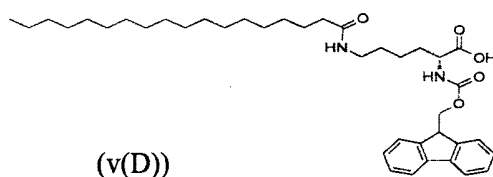
Látka vii se připraví analogicky dle příkladu 1 s tím rozdílem, že se vychází z Fmoc-D-Lys-OH.HCl a místo 2-tetradecylhexadekanoyl chloridu se použije chlorid kyseliny myristové. Produkt se získá ve formě bílého prášku ve výtěžku 87 %. Spektroskopická ¹H NMR a MS analýza potvrdily strukturu produktu.

15

Příklad 8

(*R*)-2-((((9*H*-fluoren-9-yl)methoxy)karbonyl)amino)-6-stearamidohexanová kyselina v(D)

20



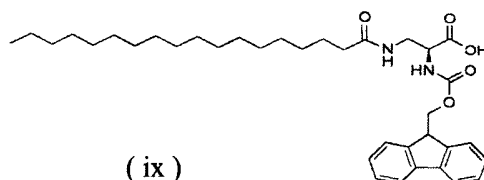
Látka v(D) se připraví analogicky dle příkladu 1 s tím rozdílem, že se vychází z Fmoc-D-Lys-OH.HCl a místo 2-tetradecylhexadekanoyl chloridu se použije chlorid kyseliny stearové. Produkt se získá ve formě bílého prášku ve výtěžku 80 %. Spektroskopická a MS analýza potvrdily strukturu produktu.

25

Příklad 9

30

(*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-yl)methoxy)karbonyl)amino)-3-stearamidopropanoá kyselina ix



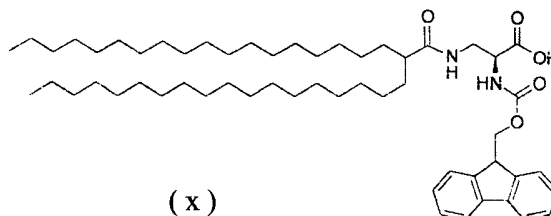
Látka v se připraví analogicky dle příkladu 1 s tím rozdílem, že se vychází z Fmoc-L-Dap-OH.HCl a místo 2-tetradecylhexadekanoyl chloridu se použije chlorid kyseliny stearové. Produkt se získá ve formě bílého prášku ve výtěžku 94 %. Spektroskopická MS analýza potvrdily strukturu produktu.

40

Příklad 10

(S)-2-(((9H-fluoren-9-yl)methoxy)karbonyl)amino)-3-(2-oktadecylikosanamido)-propanová kyselina x

5



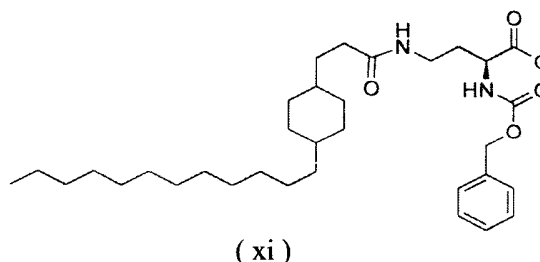
Látka x se připraví analogicky dle příkladu 1 s tím rozdílem, že se vychází z Fmoc-L-Dap-OH.HCl a místo 2-tetradecylhexadekanoyl chloridu se použije bromid kyseliny 2-oktadecylikosanové. Produkt se získá ve formě bílého prášku ve výtěžku 84 %. Spektroskopická a MS analýza potvrdily strukturu produktu.

10

Příklad 11

15

(S)-2-(((benzyloxy)karbonyl)amino)-4-(3-(4-dodecylcyclohexyl)propanamido)butanová kyselina xi



20

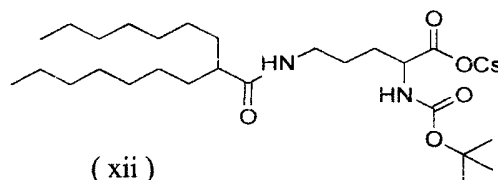
Látka xi se připraví analogicky dle příkladu 1 s tím rozdílem, že se vychází z hydrochloridu (S)-4-amino-2-(((benzyloxy)karbonyl)amino)butanové kyseliny a místo 2-tetradecylhexadekanoyl chloridu se použije jodid kyseliny 3-(4-dodecylcyclohexyl)-propanové. Produkt se získá ve formě bílého prášku ve výtěžku 84 %. Spektroskopická a MS analýza potvrdily strukturu produktu.

25

Příklad 12

30

Cesná sůl kyseliny 2-((terc-butoxykarbonyl)amino)-5-(2-heptylnonanamido)pentanové xii



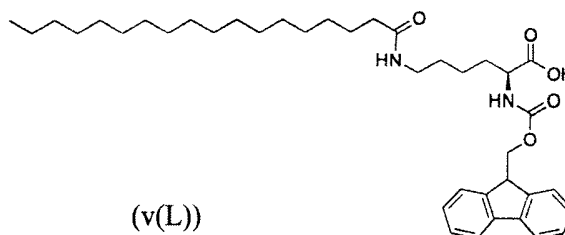
35

Do 100ml tříhrdlé baňky se předloží 0,01 mol Fmoc-Orn-OH.HCl se rozpustí ve 30 ml absolutního benzenu. K získanému roztoku se přikape 2,6 ml (0,02 mol) TMSCl (trimethylsilylchloridu). Získaná směs se zahřívá, pod zpětným chladičem k varu po dobu 3 h. Po ochlazení se opatrně z dělicí nálevky přikape 4,2 ml (0,03 mol) bezvodého triethylaminu, a to takovou rychlostí, aby nedošlo k přehřátí. Roztok je dále 30 min refluxován. K získané směsi je přikapán dichlormetha-

nový roztok 0,01 mol 2-tetradecylhexadekanoyl chloridu a 1,4 ml (0,01 mol) triethylaminu. Směs se potom míchá při 40 °C (teplota olejové lázně) přes noc. Po ochlazení se roztok zahustí na vakuové rotační odparce při 35 °C. Zbytek se rozpustí ve směsi AcOEt a chloroform a 3x extrahuje 20% roztokem hydroxidu cesného. Organická fáze se propere následně vodou do vymytí
 5 zbytků CsOH. Organická fáze se vysuší bezvodým síranem sodným a filtruje přes fritu S3. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a produkt se rekrystalizuje ze směsi hexan/aceton/DMF. Produkt xii se získá ve formě cesné soli v 83 % výtěžku.

10 Příklad 13

(S)-2-(((9H-fluoren-9-yl)methoxy)karbonyl)amino)-6-stearamidohexanová kyselina (v(L))



15

Látku v(L) je možné analogicky připravit dle příkladu 1 s tím rozdílem, že se vychází z Fmoc-Lys-OH.HCl a místo 2-tetradecylhexadekanoyl chloridu se použije příslušný aktivovaný derivát kyseliny stearové. Produkt se získá ve formě bílého prášku ve výtěžku uvedeném v přehledu níže. Spektroskopická ¹H NMR a ¹³C NMR a MS analýza potvrdily strukturu produktu. Produkt se
 20 získá, ve formě bílého prášku ve výtěžku viz tabulka:

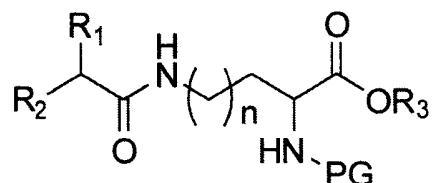
aktivní acylderivát	% výtěžku
2,5-dioxopyrrolidin-1-yl stearát	88
stearoyljodid	92
25 stearylanhydrid	90
1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl stearát	95
perfluorophenyl stearát	83

30 Průmyslová využitelnost

Uvedenou metodologii přípravy použít pro syntézu látek v laboratorním i průmyslovém měřítku. Látky připravené podle vynálezu lze použít v základním výzkumu, ve farmaceutickém průmyslu.

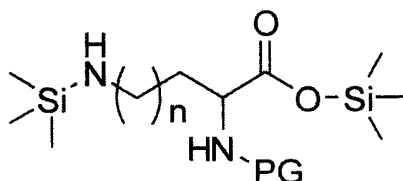
PATENTOVÉ NÁROKY

- 5 1. Způsob přípravy karboacylovaných chráněných aminoalkylsubstituovaných glycinů obecného vzorce I:



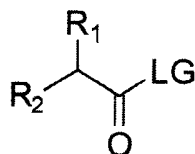
(I),

- 10 kde R_1 a R_2 nezávisle představují skupiny jako je H, alkyl o počtu uhlíkových atomů C_3 až C_{40} , který je lineární nebo větvený anebo cyklický nebo polycyklický, přičemž R_3 představuje vodíkový atom, nebo sodík, draslík, lithium a cézium, kde PG označuje ((9H-fluoren-9-yl)-methoxy)karbonyl, terc-butoxykarbonyl, benzyloxykarbonyl, kde n nabývá hodnot od 0 do 12; dvoustupňovou syntézou, **vyznačující se tím**, že sloučeniny obecného vzorce I se
15 připravují v prvním kroku reakcí aktivovaného tri-chráněného prekursoru obecného vzorce II



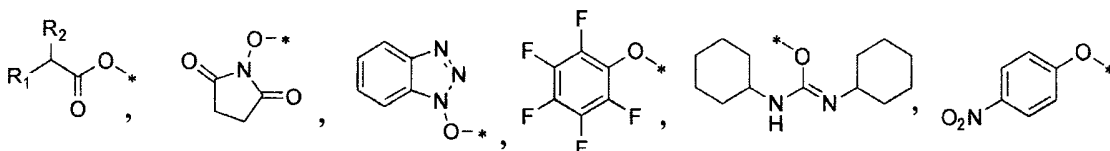
(II),

- 20 kde PG označuje ((9H-fluoren-9-yl)methoxy)karbonyl, terc-butoxykarbonyl, benzyloxykarbonyl, kde n nabývá hodnot od 0 do 12 přímou karboacylací látkou obecného vzorce III;

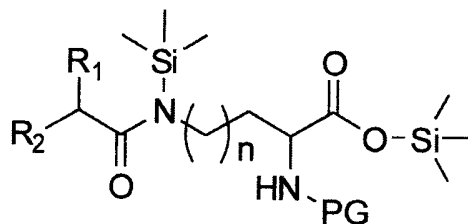


(III),

- 25 kde R_1 a R_2 nezávisle představují skupiny jako je H, alkyl o počtu uhlíkových atomů C_3 až C_{40} , který je lineární nebo větvený anebo cyklický nebo polycyklický, přičemž LG představuje chlór, bróm nebo jód, nebo zbytek ze skupiny radikálů, které představují LG-*



za vzniku prekursoru obecného vzorce IV



(IV),

- 5 kde R_1 a R_2 nezávisle představují skupiny jako je H, alkyl o počtu uhlíkových atomů C_3 až C_{40} , který je lineární nebo větvený anebo cyklický nebo polycyklický, kde PG označuje ((9H-fluoren-9-yl)methoxy)karbonyl, terc-butoxykarbonyl, benzyloxykarbonyl, kde n nabývá hodnot od 0 do 12; kdy ve druhém kroku syntézy se látka IV podrobí selektivnímu rozkladu za vzniku produktu I.
- 10 **2. Způsob přípravy podle nároku 1 se vyznačuje tím**, že se reakce v prvním kroku provede při stechiometrickém poměru II:III od 0,5 do 2 při teplotách od -60 do 120 °C v rozmezí od 10 min do 48 h.
- 15 **3. Způsob přípravy podle nároku 1 se vyznačuje tím**, že se reakce v prvním kroku provede v aprotických rozpouštědlech, ve výhodném provedení v halogenovaných a polárních i nepolárních rozpouštědlech, kterými mohou být dichlormethan, chloroform, tetrachlormethan, dichlorethan, tetrachloroethylen, dioxan, tetrahydrofuran, acetonitril, aceton, ethylacetát, diethyl-ethér, terc-butylmethylethér, 1,2-dimethoxyethan, dimethoxymethan, *N,N*-dimethylformamid, toluen, benzen, hexan, petroléter, pyridin, triethylamin a jejich směsí.
- 20 **4. Způsob podle nároku 1 se vyznačuje tím**, že se reakce v prvním kroku provádí v rozmezí teplot od -10 do 100 °C v jedno i dvoufázových systémech.
- 25 **5. Způsob podle nároku 1 se vyznačuje tím**, že se v druhém kroku reakce rozklad meziprojektu IV provede buď po izolaci látky IV, nebo přímo v reakční směsi nebo zpracováním surového produktu po oddestilování rozpouštědla.
- 30 **6. Způsob podle nároku 1 se vyznačuje tím**, že se v druhém kroku rozklad meziprojektu IV provede působením protických činidel jako je voda, alkoholy, organické a anorganické kyseliny nebo báze nebo jejich směsí s výhodou je možné využít působení vody, methanolu, ethanolu, isopropanolu, *n*-propylalkoholu, octové kyseliny, citrónové kyseliny a roztoků kyselin halogenvodíkových, minerálních a kyselých a bazických roztoků anorganických látek.
- 35 **7. Způsob podle nároku 1 se vyznačuje tím**, že produkt I se izoluje ve vysoké čistotě, kdy pro zvýšení jeho čistoty se použije krystalizace nebo chromatografie.

40

Konec dokumentu
