

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT



(11) 159442 B

(21) Patentansøgning nr.: 0504/82

(22) Indleveringsdag: 05 feb 1982

(41) Alm. tilgængelig: 07 sep 1982

(44) Fremlagt: 15 okt 1990

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 06 mar 1981 US 241317

(51) Int.Cl.⁵ C 07 D 405/12
// (C 07 D 405/12
C 07 D 239:00
C 07 D 303:00)

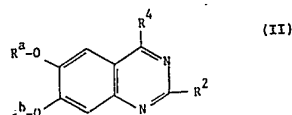
(71) Ansøger: *Bristol-Myers Squibb Company; 345 Park Avenue; New York; N.Y. 10154, US

(72) Opfinder: William E. *Kreighbaum; US, William T. *Comer; US

(74) Fuldmægtig: Th. Ostenfeld Patentbureau A/S

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af 6,7-substitueret-4-ethyl-quinazoliner

(56) Fremdragne publikationer



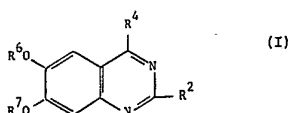
hvor den ene af R^a og R^b er hydrogen, og den anden er hydrogen eller methyl, med epichlorhydrin eller epibromhydrin i nærværelse af en base.

Forbindelserne (I) har antitumor-aktivitet.

(57) Sammendrag:

504-82

Oxiran-substituerede quinazolinderivater med formen



hvor den ene af R^6 og R^7 er oxiranylmethyl, og den anden er methyl eller oxiranylmethyl, og R^2 og R^4 uafhængigt er valgt blandt hydrogen, alkyl med 1-5 carbonatomer, phenyl, substitueret phenyl, phenylalkyl med indtil 8 carbonatomer, substitueret phenylalkyl med indtil 8 carbonatomer, bortset fra substituenterne, hvor den substituerede phenyl- og substituerede phenylalkyl-gruppe har én eller to ringbundne grupper, som uafhængigt af hinanden er udvalgt blandt halogen, methyl- eller methoxygrupper, fremstilles ved, at man omsætter en forbindelse (II)

DK 159442 B

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte 6,7-substitueret-4-ethyl-quinazoliner med den i krav 1's indledning angivne formel I. Disse forbindelser har nyttig cytostatisk virkning.

- 5 I det følgende omtales repræsentative kendte cytostatiske forbindelser, som bærer oxiransubstituenten. Ingen af disse er strukturelt beslægtede med forbindelserne med formel I på en sådan måde, at disses antitumorstyrkning kunne forudses af fagmanden. The Derwent Publications, Ltd., London WC1X 8RP, England, Farmdoc accessionsnumre med hensyn til
10 sammendrag af de anførte patentskrifter anvendes til referenceformål.

Derwent nr. 29765, Sydafrika nr. 67/3220, publiceret 29. september 1967 anfører, at 5,5-dimethyl-1,3-di(oxiranylmethyl)imidazolidin-2,4-dion er nyttig som et antitumormiddel.

- Derwent nr. 46879 W/28, Japan nr. 5 0030 890 23, publiceret den 27.
15 marts 1975 angiver, at 5-fluor-1-(oxiranylmethyl)-2,4-(1H,3H)pyrimidin-dion har anticarcinogen aktivitet.

Belgisk patentskrift nr. 844.136 publiceret den 3. november 1976 (Derwent nr. 88859 X/48) angiver, at 5-fluor-2-(oxiranylmethoxy)-4-oxo-pyrimidin er et antitumormiddel med lav toxicitet.

- 20 I det følgende er beskrevet quinazolinforbindelser, som ligeledes besidder antitumorstyraktivitet.

- Belgisk patentskrift nr. 773.818 (Derwent nr. 25523Y) publiceret den 12. april 1972 angiver, at quinazolondiuurethaner såsom 3-methyl-6-(methoxycarbonylamino)-2-[3-(methoxycarbonylamino)phenyl]quinazolin-
25 4(3H)-on er effektive mod museleukæmi L1210, siderne 1, 7, 8, 9, 10 og 21.

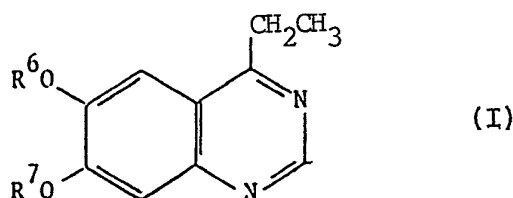
- USA-patentskrift nr. 3.455.920 patenteret den 15. juli 1969 (Derwent nr. 38866) angiver, at 6-nitro-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin-4-on udviser cytotoxisk aktivitet in vivo over for Walker
30 carcinoma i mus.

- Talrige angivelser findes i Chemical Abstracts formelindeks under molekylformlen $C_{11}H_{10}N_2O_2$, som svarer til den med (2-oxiranyl)-methoxy-gruppen substituerede quinazolinring, men ingen forbindelse findes anført, som har en (2-oxiranyl)methoxy-gruppe bundet til quinazolinringen.
35 Den nærmest beslægtede forbindelse med denne formel, som er rapporteret, er 3-[(2-oxiranyl)methyl]-1,4-dihydro-(4H)-quinazolin-4-on, som er mellemprodukt for forbindelser med coccidiostatisk eller anthelmintisk aktivitet, se Baker et al., J.Org. Chem., bind 17, s. 35, 1952. Denne

forbindelses struktur afviger i et antal signifikante henseender fra de foreliggende forbindelser.

Ifølge den foreliggende opfindelse fremstilles ved en analogi-fremgangsmåde 6,7-substitueret-4-ethyl-quinazolin med følgende struktur-

5 formel



10

hvor den ene af R^6 og R^7 betegner oxiranylmethyl, og den anden er methyl eller en anden oxiranylmethyl, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved det i krav 1's kendetegnende del angivne.

Forbindelserne med formel (I), som er beskrevet i eksempel 3 og 4
 15 nedenfor, nemlig de, hvor den ene af R^6 og R^7 er oxiranylmethyl, mens den anden er methyl, har anvendelighed som mellemprodukter til fremstilling af antihypertensive midler, som beskrevet i USA-patentskrift nr. 4.314.943 udstedt den 9. februar 1982. Forbindelserne med formel I har antithrombogenisk, hypo-tensiv, ileal-relaxerende og glatmuskulatur-
 20 relaxerende aktivitet, sidstnævnte svarende til den, som udvises af bronchodilatoriske midler. Forbindelsen ifølge eksempel 4 hæmmer den passive kutane anaphylaxis-reaktion i rotten, hvilket antyder antiallergisk aktivitet.

Forbindelserne med formel I har antitumor-aktivitet over for trans-
 25 planterede animalske tumorer som benyttes til screening af anticancer-midler. Tumorerne, over for hvilke de foreliggende forbindelser er aktive, omfatter de ascitiske tumorer P388 og L1210 leukæmi, som i vid udstrækning anvendes til primær screening, samt B16 melanoma og Lewis lungcarcinoma, der anvendes til sekundær screening. En oversigt over
 30 screeningsstrategien med en opremsning af de anvendte transplanterede animalske tumorer er publiceret af William T. Bradner i Cancer and Chemotherapy, bind 1, p. 221-227 (1980).

I almindelighed involverer screeningmetoden administrering af et standardiseret tumor-inoculum ved intraperitoneal injektion til test-
 35 dyrene arrangeret i grupper, hvortil forskellige doser testforbindelse administreres ved intraperitoneal injektion, og gennemsnitlige overlevelsestider i dage bestemmes for de forskellige grupper. Resultaterne udtrykkes dernæst som procent T/C, som er forholdet mellem middel

overlevelsestiden (MST) for gruppen af behandlede dyr og MST for de ubehandlede kontroldyr multipliceret med 100. Enhver forbindelse, som udviser en procentuel $T/C \leq 125$, antages at have signifikant anti-tumoraktivitet. Forskellige doseringsskemaer kan anvendes såsom en enkelt

5 dosis på dag 1 (d.1), tre doser individuelt på dag 1, 5 og 9 efter podning (d.1, 5 og 9), daglig dosering over et tidsrum såsom i 9 dage (qd.1→9), eller andre, som kan være egnede. De følgende resultater opnåedes med forbindelserne ifølge eksempel 3 og 4 nedenfor, som administreredes suspenderet i DMSO/saltvand eller vandig hydroxypropyl-

10 cellulose.

Forbindelse ifølge eksempel 3
P388 leukæmi

5	Behandlings- skema	Dosis, IP mg/kg/inj.	MST dage	Virkning MST %T/C	Gennem- snit vægtfor- andring i gram	Over- levende dag 6
10	d.1	150	TOX	TOX	TOX	0/6
		100	14,5	145	-1,0	6/6
		50	13,0	130	+0,3	6/6
		25	11,5	115	+1,2	6/6
15	d.1, 5&9	100	17,0	170	-2,3	6/6
		50	13,5	135	-0,4	5/6
		25	12,0	120	+0,6	6/6
		12,5	10,0	100	+1,3	6/6
20	qd 1-9	25	15,0	150	-0,7	6/6
		12,5	13,0	130	+0,5	6/6
		6,25	11,0	110	+0,9	6/6
		3,13	9,5	95	+2,1	6/6
25		saltvand	10,0	-	+2,6	10/10

Tumor-inoculum: 10^6 ascites-celler implanteret i.p.

Vært: CDF₁ hunmus.

TOX (= toksisk): < 4/6 mus i live på dag 6

Forbindelse ifølge eksempel 4
P388 leukæmi

5	Behandlings- skema	Dosis, IP mg/kg/inj.	MST dage	Virkning MST %T/C	Gennem- snit vægtfor- andring i gram	Over- levende dag 5(30)
10	-----					
	d.1	100	TOX	TOX	-3,7	2/4
		50	12,5	139	-3,0	4/4
		25	12,0	133	-2,3	4/4
		12,5	11,0	122	-1,1	4/4

15

Tumor-inoculum: 10^6 ascites-celler implanteret i.p.
Vært: CDF₁ hunmus.

20 TOX (= toksisk): < 4/6 eller 3/4 mus i live på dag 5

Forbindelse ifølge eksempel 3
L1210 leukæmi

5	Behandlings- skema	Dosis, IP mg/kg/inj.	MST dage	Virkning MST %T/C	Gennem- snit vægtfor- andring i gram	Over- levende dag 5
10	-----					
	d.1	120	11,0	183	-3,7	6/6
		80	10,5	175	-2,3	6/6
		40	9,0	150	-0,9	5/6
		20	8,0	133	-1,0	5/6
15	d.1, 5&9	120	9,5	158	-3,4	4/6
		80	9,0	150	-1,0	5/5
		40	7,0	117	+0,2	5/6
		20	8,0	133	+0,2	5/6
20	qd 1-9	60	9,0	150	-3,2	6/6
		40	10,0	167	-2,8	6/6
		20	9,5	158	-1,1	6/6
		10	8,5	142	-0,8	6/6
25		saltvand	6,0	-	+1,4	10/10

Tumor-inoculum: 10^6 ascites-celler implanteret i.p.

Vært: CDF₁ hunmus.

Forbindelse ifølge eksempel 3
B16 Melanoma

5	Behandlings- skema	Dosis, IP mg/kg/inj.	MST dage	Virkning MST %/C	Gennem- snit vægtfor- andring i gram	Over- levende dag 10(60)
10	-----					
	d.1, 5&9	120	TOX	TOX	-3,5	5/10
		80	41,0	178	-1,7	9/10 (2)*
		40	35,0	152	-0,2	10/10
		20	29,5	128	-0,3	10/10
15						
	qd 1→9	60	30,0	130	-2,4	10/10
		40	36,5	159	-2,1	10/10 (3)*
		20	36,0	156	-1,8	10/10
		10	31,0	135	-1,0	10/10
20		saltvand	23,0	-	+2,3	10/10

*Tumor-fri ved autopsi, bestemt ved visuel inspektion

Tumor-inoculum: 0,5 ml af en 10% brei, i.p.

Vært: BDF₁ hunmus.

25 TOX (= toksisk): < 7/10 mus i live på dag 10

Forbindelse ifølge eksempel 3
Lewis lungecarcinoma

5	Behandlings- skema	Dosis, IP mg/kg/inj.	MST dage	Virkning MST %T/C	Gennem- snit vægtfor- andring i gram	Over- leve dag 10(60)
10	d.1, 5&9	80	>60,0	>400	-0,8	10/10 (6)*
		60	>60,0	>400	-0,5	10/10 (6)*
		40	20,0	133	-0,5	10/10 (4)*
15	qd 1-9	60	19,0	127	-2,0	8/10 (3)*
		40	>60,0	>400	-1,4	10/10 (7)*
		20	20,0	133	-0,5	10/10 (3)*
		saltvand	15,0	-	-0,4	10/10

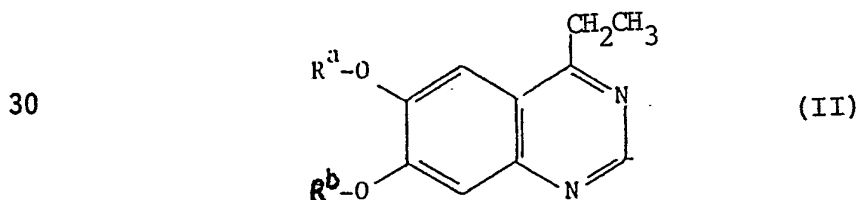
20 * Tumor-fri.

Tumor-inoculum: 10^6 tumor brei-celler, i.p.

Vært: BDF₁ hunmus.

TOX (= toksisk): < 7/10 mus i live på dag 10

25 Forbindelserne med formel I fremstilles ifølge opfindelsen ved, at man omsætter en forbindelse med formel (II),



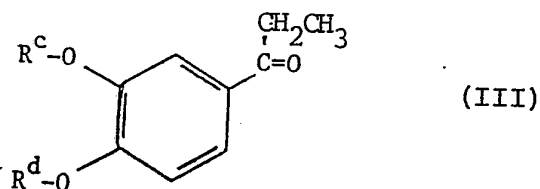
35

hvor den ene af R^a og R^b betegner hydrogen, og den anden af R^a og R^b betegner hydrogen eller methyl, med epichlorhydrin eller epibromhydrin i

nærværelse af en base.

Reaktionen gennemføres i et reaktionsinert organisk flydende reaktionsmedium ved en temperatur fra 25°C indtil 150°C. Egnede baser omfatter natrium- og kaliumhydroxider, -alkoxider og -carbonater. Egnede reaktionsinerte flydende organiske medier omfatter ethanol, propanol, butanol, dibutylether, tetrahydrofuran, benzen, toluen, dimethylsulf-
 5 oxid, dimethylformamid, dimethylacetamid, ethylenglycol, dimethylether, ethylenglycolmonomethylether, hexamethylphosphoramid samt andre alkanoler, ethere og carbonhydrider. Et reaktionsmedium, hvori reaktanterne er opløselige, foretrækkes. Anvendelse af en crown-ether-katalysator såsom 18-crown-6 er undertiden fordelagtig. Det foretrukne system anvender finpulveriseret kaliumcarbonat som base i dimethylsulf-
 10 oxid som reaktionsmedium med epibromhydrin som reaktant ved en reaktionstemperatur på 25°C som beskrevet i eksempel 3 nedenfor.

Mellemprodukterne med formel (II) fremstilles på i og for sig kendt måde, f.eks. ved katalytisk debenzylering af den tilsvarende forbindelse, hvori den ene eller begge af R^a og R^b er en benzylgruppe. Sidstnævnte forbindelse fremstilles ud fra de tilsvarende alkylphenoner med formel (III),
 20



25 hvori den ene af R^C og R^d er benzyl, og den anden er methyl eller benzyl.

30 De forbindelser med formel (III), hvori R^C er benzyl, og R^d er methyl, fremstilles ud fra 2-methoxyphenol ved omdannelse deraf til chloracetatesteren, acylering deraf med en syre med formel $CH_3CH_2CO_2H$ i nærværelse af polyphosphorsyre, hydrolyse af chloracetatesteren til dannelsen af den tilsvarende 1-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-1-propanon og
 35 benzylering af sidstnævnte forbindelse til dannelsen af de tilsvarende forbindelser med formel (III), hvori R^C er benzyl, og R^d er methyl. Dette er belyst i eksempel 2 nedenfor.

Mellemprodukterne med formel (III), hvori R^C er methyl, og R^d er

benzyl, fremstilles ved acylering af 2-methoxyphenol med en carboxylsyre med formlen $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ på den ovenfor omtalte måde efterfulgt af benzylering af den tilsvarende 3-methoxy-4-hydroxyphenon til dannelse af forbindelsen med formel (III), hvori R^c er methyl, og R^d er benzyl.

5 Mellemprodukterne med formel (III) omdannes til sådanne med formel (II) ved hjælp af konventionelle midler til syntese af quinazoliner såsom belyst i USA-patentskrift nr. 3.248.292 af 26. april 1966. Det sidste trin er fjernelse af benzylgruppen repræsenteret ved R^c eller R^d i formel (III) til dannelse af den tilsvarende hydroxylforbindelse med
10 formel (II).

En alternativ fremgangsmåde til fremstilling af mellemprodukterne med formel (II), hvori R^a er methyl, og R^b er hydrogen, eller R^a og R^b begge er hydrogenatomer, består i hydrolyse af den tilsvarende forbindelse, hvori R^a og R^b begge er methyl, med koncentreret vandig hydrogen-
15 bromidsyre ved tilbagesvalingstemperaturen som belyst i eksempel 1 og 5 nedenfor.

I de følgende eksempler er temperaturer udtrykt i grader Celcius ($^{\circ}\text{C}$). Smeltepunkter er korrigerede værdier ifølge USP-metoden, hvor angivet (korr.). De anvendte forkortelser er MeOH (methanol), DMSO
20 (dimethylsulfoxid), -PrOH (isopropanol), abs. EtOH (absolut ethanol), EtOAc (ethylacetat), EtOH (95% ethanol), Et_2O (diethylether), THF (tetrahydrofuran), MEK (2-butanon), i-PrOAc (isopropylacetat), i-Pr $_2\text{O}$ (di-isopropylether), AcOH (eddikesyre), TLC (tyndtlagskromatografi), d (dekomponering). Andre forkortelser har konventionelle etablerede
25 betydninger.

Eksempel 1

4-Ethyl-6-methoxyquinazolin-7-ol

En opløsning af 100 g (0,46 mol) 4-ethyl-6,7-dimethoxyquinazolin
30 (CAS-registrering nr. 4015-32-1, smp. 146-148 $^{\circ}$) i 250 ml 48% hydrogenbromidsyre tilbagesvales i 3,5 time, på hvilket tidspunkt kun et spor af dette udgangsmateriale var påviseligt ved TLC (9:1 CHCl_3 -MeOH; siliciumoxid). Blandingen afkøledes til 25 $^{\circ}$ og neutraliseredes (pH 7) med konc. NH_4OH . Efter afkøling af suspensionen natten over (5 $^{\circ}$)
35 opsamledes det rå grågrønne bundfald på et filter og tørredes -- først natten over i luft og dernæst i en vakuum-ovn ved 50 $^{\circ}$ /60 mm i 18 timer. Det tørre faststof (70 g, smp. 210-215 $^{\circ}$) omkrystalliseredes fra MeOH-(i-Pr) $_2\text{O}$ til opnåelse af 42 g (43%) chartreusefarvet pulver, smp. 221-224 $^{\circ}$

(ukorr.). Produktets identitet bekræftedes ved undersøgelse af IR-spektret.

Eksempel 2

5 4-Ethyl-7-methoxyquinazolin-6-ol

- 2-Methoxyphenol esterificeredes ved omsætning med chloracetylchlorid til dannelse af et 75%-udbytte af 2-methoxyphenolchloracetat, smp. 60-61,5°. Dette materiale acyleredes med propionsyre i nærværelse af polyphosphorsyre til dannelse af 2-methoxy-5-propionylphenylchloracetat i 75% udbytte, smp. 77-79,5°C. Denne ester hydrolyseredes med natriumacetat i methanol til opnåelse af 1-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-1-propanon, smp. 91-92°, udbytte 90%. Benzylering af sidstnævnte ved behandling i acetone med benzylchlorid og kaliumcarbonat gav 1-(3-benzyloxy-4-methoxyphenyl)-1-propanon, smp. 83-85°, udbytte 96%.
- 15 Sidstnævnte nitreredes dernæst ved behandling med 1:3 salpetersyre/-eddikesyre ved 18-20° til opnåelse af 1-(2-nitro-4-methoxy-5-benzyloxyphenyl)-1-propanon, smp. 120,5-123°, udbytte 65%. Reduktion af dette materiale med hydrazinhydrat og Raney-nikkel gav 1-(2-amino-4-methoxy-5-benzyloxyphenyl)-1-propanon. Sidstnævnte ringsluttetes ved behandling
- 20 med myresyre og formamid til opnåelse af 6-benzyloxy-4-ethyl-7-methoxyquinazolin, udbytte 80%, smp. 132-134°. Katalytisk hydrogenering af sidstnævnte resulterede i debenzylering til opnåelse af 4-ethyl-7-methoxyquinazolin-6-ol i 85% udbytte, smp. 200-202°.

25 Eksempel 3

7-(Oxiranylmethoxy)-4-ethyl-6-methoxyquinazolin

- En suspension af finpulveriseret vandfri K_2CO_3 i 70 ml DMSO indeholdende 6,2 g (0,03 mol) 4-ethyl-6-methoxyquinazolin-7-ol omrørtes ved 25° i 15 minutter. Epibromhydrin (10,3 g, 0,075 mol) tilsattes i
- 30 én portion, og omrøring fortsattes i 24 timer ved 25°, hvorefter blandingen hældtes i 800 ml H_2O og ekstraheredes to gange med 200 ml EtOAc og to gange med 100 ml CH_2Cl_2 . De forenede organiske lag tørredes (vandfri Na_2CO_3), filtreredes og afdampedes ved 100°/60 mm til opnåelse af
- 35 opnåelse af 4,75 g af et rått gult fast stof, som omkrystalliseredes fra EtOAc til opnåelse af 4,75 g af titelforbindelsen, smp. 120,0-121,0° (korr.). Grundstofanalyse for C, H og N bekræftede formelen $C_{14}H_{16}N_2O_3$.

Eksempel 46-(Oxiranylmethoxy)-4-ethyl-7-methoxyquinazolin

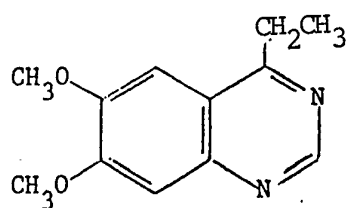
- 4-Ethyl-7-methoxyquinazolin-6-ol behandlede som beskrevet i eksempel 3 til opnåelse af titelforbindelsen, udbytte 67%, smp. 120,0-122,0°
5 efter omkrystallisation fra EtOAc. Grundstofanalyse for C, H og N bekræftede formlen $C_{14}H_{16}N_2O_3$.

Eksempel 54-Ethyl-6,7-quinazolindiol

- 10 En opløsning af 4-ethyl-6,7-dimethoxyquinazolin i 150 ml 48% HBr tilbagesvales i 4 timer og afkøledes dernæst til stuetemperatur og neutraliseredes til pH 7 med konc. ammoniumhydroxid. Suspensionen køledes natten over, og bundfaldet opsamledes derefter på et filter og lufttørredes natten over og dernæst i en vakuumovn ved 50°/60
15 mm i 18 timer. Diolen fraskiltes dernæst ved fraktioneret krystallisation af 19 g af det rå faststof under anvendelse af først MeOH-abs.EtOH (4:1) og dernæst to omkrystallisationer fra MeOH-dioxan (4:1) og en fjerde krystallisation fra MeOH-H₂O, idet man lod methanolen afdampe fra den kogende opløsning, indtil krystallisation begyndte.
20 Diolen var et gult krystallinsk fast stof, udbytte 4,2 g, smp. 277,0-278,0° (dek., korr.). Grundstofanalyse for carbon, hydrogen og nitrogen svarede til formlen $C_{10}H_{10}N_2O_2$.

- Den i den følgende tabel anførte 6,7-dimethoxyquinazolin er blevet
25 fremstillet ved hjælp af den i USA-patentskrift nr. 3.248.292 beskrevne fremgangsmåde. Den er egnet til omdannelse i henhold til fremgangsmåderne ifølge eksempel 1 og 3 til produkterne med formel (I), hvori R⁶ er methyl, og R⁷ er oxiranylmethyl. Det korrigerede smeltepunkt og omkrystallisationsopløsningsmidlet for quinazolin-udgangsmaterialet er
30 angivet.

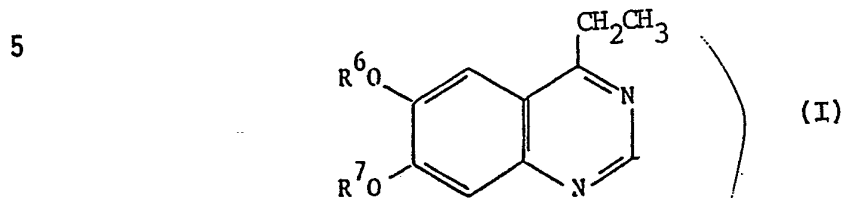
6,7-Dimethoxyquinazoliner



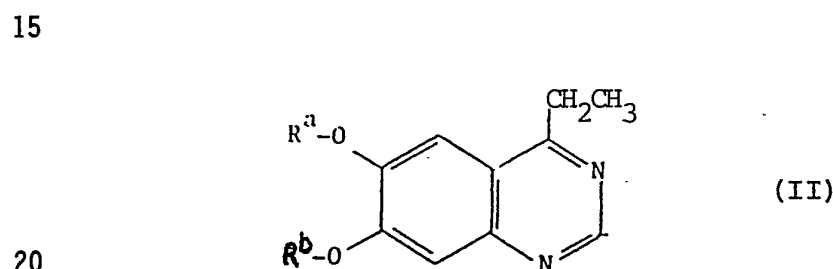
Nr.	Smp.	Opløsningsmiddel	Molekylformel
1	146-148	acetonitril	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₂

PATENTKRAV

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af en 6,7-substitueret-4-ethyl-quinazolin med den almene formel (I)



10 hvori den ene af R^6 og R^7 betegner oxiranylmethyl, og den anden er methyl eller oxiranylmethyl,
KENDETEGNET ved, AT man ved en temperatur på 25°C til 150°C omsætter en forbindelse med formel (II)



hvor den ene af R^a og R^b betegner hydrogen, og den anden af R^a og R^b betegner hydrogen eller methyl, med epichlorhydrin eller epibromhydrin i nærværelse af en base og et reaktionsinert organisk flydende medium, hvorefter forbindelsen med formel (I) udvindes.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, KENDETEGNET ved, AT den fremstillede forbindelse er 7-(oxiranylmethoxy)-4-ethyl-6-methoxyquinazolin.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1, KENDETEGNET ved, AT den fremstillede forbindelse er 6-(oxiranylmethoxy)-4-ethyl-7-methoxyquinazolin.

4. Fremgangsmåde ifølge krav 1, KENDETEGNET ved, AT basen er pulveriseret kaliumcarbonat.

5. Fremgangsmåde ifølge krav 1 eller 4, KENDETEGNET ved, at reaktionsmediet er dimethylsulfoxid.

6. Fremgangsmåde ifølge krav 1, 4 og 5, KENDETEGNET ved, at forbindelsen (II) omsættes med epibromhydrin.

7. Fremgangsmåde ifølge krav 1, 4-6, KENDETEGNET ved, at reaktionstemperaturen er 25°C.