



NORGE

(12) PATENT

(19) NO

(11) 300733

(13) B1

(51) Int Cl<sup>6</sup> C 07 D 311/36

Patentstyret

(21) Søknadsnr	914786	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	06.04.90, PCT/HU90/00023
(22) Inng. dag	05.12.91	(85) Videreføringsdag	05.12.91
(24) Løpedag	06.04.90	(30) Prioritet	Ingen
(41) Alm. tilgj.	05.12.91		
(45) Meddelt dato	14.07.97		

(73) Patenthaver  
 (72) Oppfinner  
 (74) Fullmektig

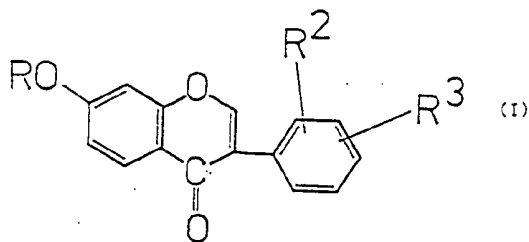
Chinoi Gyógyszer és Vegyszeti Termékek Gyára Rt, 1-5, Tó utca,  
 H-1045 Budapest, HU  
 Tamás Kállay, Budapest, HU  
 György Lányi, Budapest, HU  
 László Ledniczky, Budapest, HU  
 Lajos Imrei, Budapest, HU  
 György Hoffmann, Budapest, HU  
 Mária Sziládi, Budapest, HU  
 Éva Somfai, Budapest, HU  
 Tibor Montay, Budapest, HU  
 Tandbergs Patentkontor AS, 0306 OSLO

(54) Benevnelse **Fremgangsmåte for fremstilling av rene isoflavonderivater**

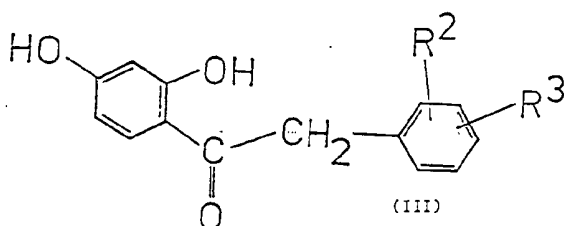
(56) Anførte publikasjoner CA 115, 92016d, CA 106, 66952a

(57) Sammendrag

Fremgangsmåte for fremstilling av rene isoflavonderivater med den generelle formel (I)



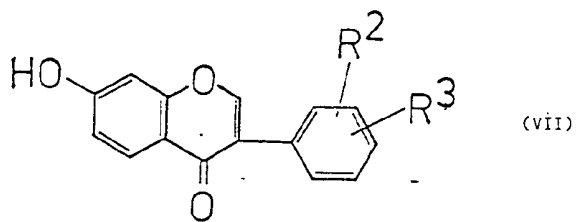
hvor R er hydrogen eller isopropyl, og R<sup>2</sup> og R<sup>3</sup> er hydrogen eller C<sub>1-2</sub>-alkoksy, ved å omsette et resorcinolderivat med den generelle formel (III)



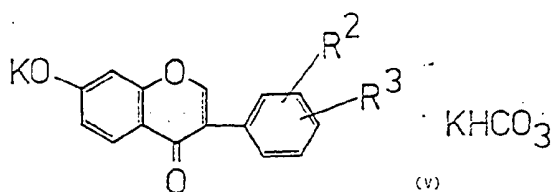
hvor R<sup>2</sup> og R<sup>3</sup> er som angitt ovenfor, med etylortoformiat med formel (IV)



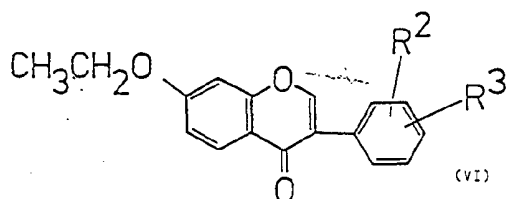
i nærvær av en base, og eventuelt ved å alkylere produktet. Fremgangsmåten utføres ved å underkaste forbindelsene med den generelle formel (III) og (IV), hvor R<sup>2</sup> og R<sup>3</sup> er som angitt ovenfor, ringlukning ved 70-100 °C i nærvær av et organisk oppløsningsmiddel, fortrinnsvis dimetylformamid og/eller isopropanol i et 0,3-2 gangers volum beregnet på volumet av resorcinolderivatene, og/eller i nærvær av overskudd av ester med formel (IV), hvorved det fås en 20-70 vekt% oppløsning (supermettet) av produktet med den generelle formel (VII)



hvor  $R^2$  og  $R^3$  er som angitt ovenfor, og hvorved produktet med den generelle formel (VII), hvor  $R^2$  og  $R^3$  er som angitt ovenfor, utfelles kontinuerlig fra blandingen, og produktet med den generelle formel (VII) filtreres fra reaksjonsblandingens etter avkjøling, og/eller et polart eller upolart oppløsningsmiddel tilsettes til reaksjonsblandingens og biproduktet oppløses der- ved, og produktet med den generelle formel (VII), hvor  $R^2$  og  $R^3$  er som angitt ovenfor, filtreres, og/eller det tilsettes til reaksjonsblandingens en nesten ekvivalent mengde vannfritt kaliumkarbonat, og det utkrystalliserte dobbeltsalt med den generelle formel (V)



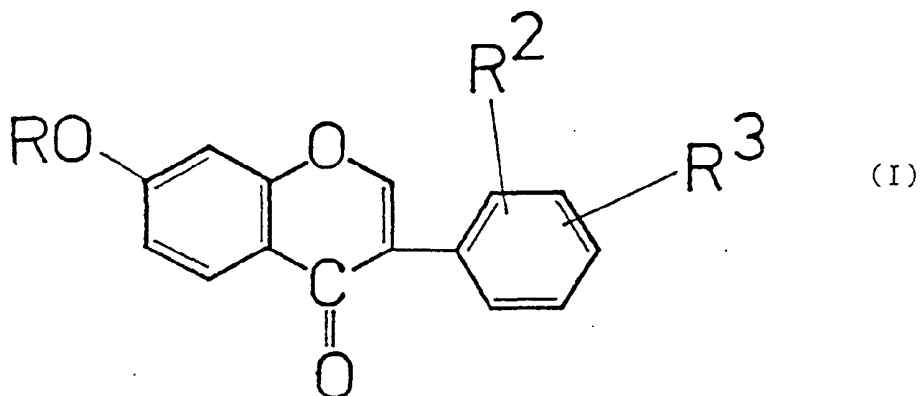
hvor  $R^2$  og  $R^3$  er som angitt ovenfor, isoleres, hvoretter produktene med den generelle formel (V) eller (VII) omsettes med isopropylhalogenid, og det rene produktet som inneholder maksimalt 0,5 vekt% forurensende forbindelse med den generelle formel (VI)



fraskilles eventuelt.

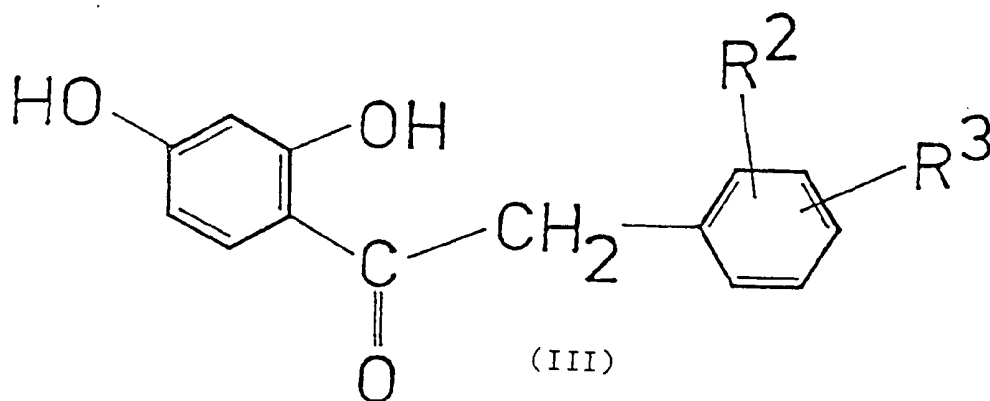
Foreliggende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte for fremstilling av rene isoflavonderivater, som er egnet for fremstilling av farmasøytiske preparater, særlig for fremstilling av ipriflavon ("Osteochin") som er trivialnavnet for 7-isopropoksy-isoflavon, egnet mot osteoporose (HU-PS 162.377).

Ifølge oppfinnelsen kan rene isoflavonderivater med den generelle formel (I)



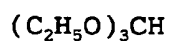
20 hvor

R står for hydrogen eller isopropyl,  
 R<sup>2</sup> og R<sup>3</sup> står for hydrogen eller C<sub>1-2</sub>-alkoksy,  
 fremstilles ved å omsette et resorcinolderivat med den generelle formel (III)



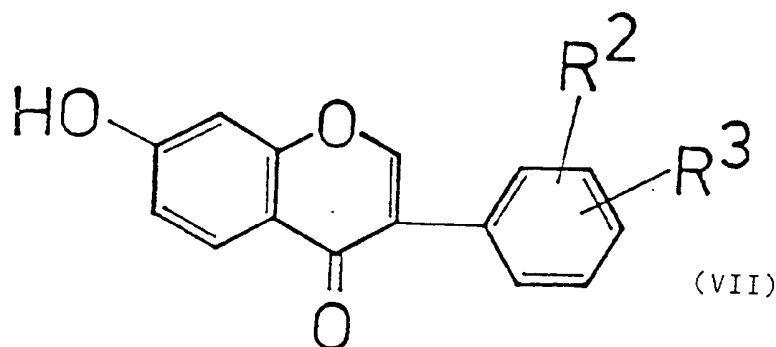
35

hvor R<sup>2</sup> og R<sup>3</sup> er som angitt ovenfor,  
 med etylortoformiat med formel

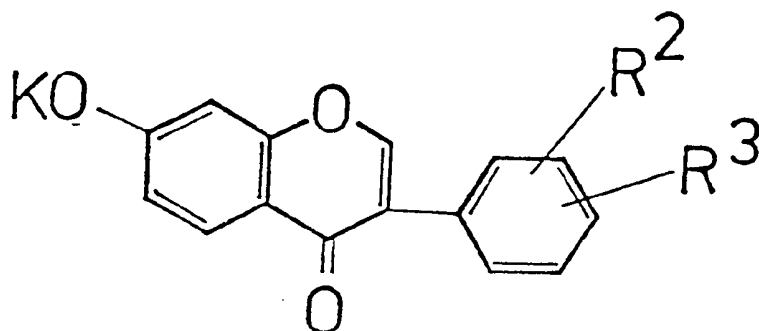


(IV)

i nærvær av en base, og eventuelt ved å alkylere produktet, idet fremgangsmåten er kjennetegnet ved at forbindelsene med den generelle formel (III) og (IV), hvor  $R^2$  og  $R^3$  er som angitt ovenfor, underkastes ringlukning ved 70-100 °C i nærvær av et organisk oppløsningsmiddel, fortrinnsvis dimetylformamid og/eller isopropanol i et 0,3-2 gangers volum beregnet på volumet av resorcinolderivatene, og ca 20 mol% av et sekundært amin, og i nærvær av ca 20 % overskudd av esteren med formel (IV) ved en reaksjonstid på 6-10 timer, for å fremstille en 20-70 vekt% oppløsning (supermettet) av produktet med den generelle formel (VII)



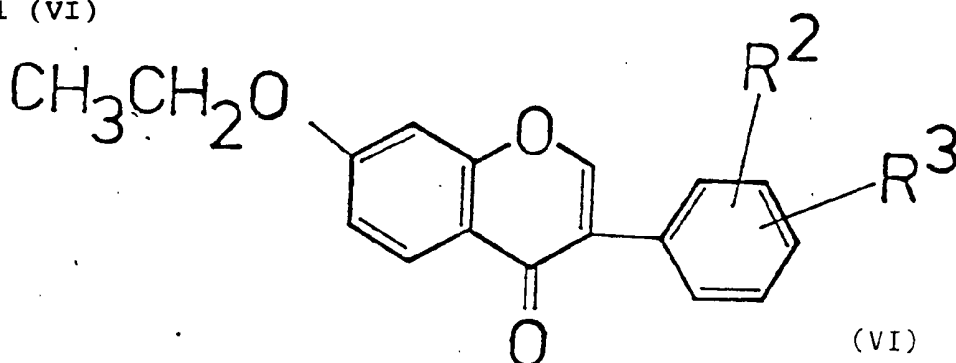
hvor  $R^2$  og  $R^3$  er som angitt ovenfor, og hvorved produktet med den generelle formel (VII), hvor  $R^2$  og  $R^3$  er som angitt ovenfor, kontinuerlig utfelles fra blandingen, og produktet med den generelle formel (VII) filtreres fra reaksjonsblandingen etter avkjøling, og/eller et polart eller upolart oppløsningsmiddel tilsettes til reaksjonsblandingen og derved oppløses biproduktet selektivt, og produktet med den generelle formel (VII), hvor  $R^2$  og  $R^3$  er som angitt ovenfor, filtreres, og/eller en nesten ekvivalent mengde vannfritt kaliumkarbonat tilsettes til reaksjonsblandingen og det utkrystalliserte dobbeltsalt med den generelle formel (V)



10

hvor R<sup>2</sup> og R<sup>3</sup> er som angitt ovenfor, isoleres, hvorefter produktene med den generelle formel (V) eller (VII) omsettes med isopropylhalogenid, og det rene produkt som inneholder maksimalt 0,5 vekt% forurensende forbindelse med den generelle

15 formel (VI)



fraskilles eventuelt.

25

Det er kjent at de passende substituerte 7-hydroksyisoflavonderivatene er egnede mellomprodukter ved syntesen av 7-alkoksyisoflavoner, som er effektive medisiner innen human- og veterinærterapi. Det er således ønskelig å fremstille 7-hydroksyisoflavonderivatet med den generelle formel (VII) i

30 slik kjemisk renhet at det burde være egnet for fremstillingen av det 7-alkylerte sluttprodukt i passende renhet, dvs. det er et viktig krav å undertrykke dannelsen av de forurensende derivater med den generelle formel (VI).

35

7-hydroksyderivatet med den generelle formel (VII) kan fremstilles industrielt ved å underkaste resorcinolderivatet med den generelle formel (III) og en ortomaursyreester med den generelle formel (IV) ringlukning. De følgende fremgangsmåter er kjent for utførelse av den ovenfor nevnte syntese:

I en pyridin-piperidin-blanding ved koking i 1 time (C.A., 56, 2408) med et utbytte på 80 % med 70 % perklorisyre eller POCl<sub>3</sub>-dimetylformamid (Zsurn. Chem. Khim., 1970, 40/2459; C.A., 75, 201219) med et utbytte på 33 %, eller under anvendelse av HCl som katalysator (C.A., 83, 193010), med et utbytte på 70 %. Ved en analog fremgangsmåte kokes blandingen i 8 timer i en blanding av pyridin og piperidin, og usubstituert isoflavon fremstilles med et utbytte på 60 % ved å gå ut fra 2-hydroksy-fenylbenzylketon (US-PS 3.340.276).

De nevnte ringlukninger utføres alle ved 110-150 °C i nærvær av en blanding av et oppløsningsmiddel som koker ved en temperatur over 100 °C (pyridinhomolog, dimetylformamid etc.) og et sekundært amin (piperidin, morfolin, pyrrolidin), fortrinnsvis ved kokepunktet for blandingen. I noen tilfeller destilleres den dannede alkohol av under omsetningen, sannsynligvis for å forbedre omdannelsen eller for å øke temperaturen.

Da de nevnte fremgangsmåtene ble gjentatt, fant vi at nest etter 7-hydroksyisoflavonderivater med den generelle formel (VII) ble det, ved siden av andre biprodukter, dannet en betydelig mengde (i noen tilfeller 2-10 vekt% målt ved hjelp av HPLC) av 7-etoksyisoflavonderivat med den generelle formel (VI). Ved å redusere det molare overskudd av etylortoformiat, reduseres utbyttet betydelig, men 7-etoksyisoflavonforurensningen kan ikke fjernes. 7-hydroksyisoflavonderivatet med den generelle formel (VII) fremstilt ved hjelp av denne fremgangsmåten kan renses bare ved hjelp av en kostbar metode under anvendelse av flere oppløsningsmiddelbehandlinger.

Vi har funnet at i motsetning til omsetningen beskrevet i litteraturen kan det brukes en middels ringlukning slik at det dannede 7-hydroksyisoflavon med den generelle formel (VII) begynner å utkrystallisere fra reaksjonsblandingen kort tid etter at reaksjonen er startet.

De rene 7-hydroksyisoflavonderivatene med den generelle formel (VII) isolert fra reaksjonsblandingen inneholder en liten mengde forurensning med den generelle formel (VI) (ca. 0,1-0,5 vekt% målt ved hjelp av HPLC-metode) og andre biprodukter som om ønsket kan fjernes ved hjelp av ett enkelt

rensetrinn.

Vi har videre funnet at forurensningen med den generelle formel (VI) kan fjernes fra produktet ved å isolere et nytt kaliumdobbeltsalt.

5 Når ringlukningsreaksjonen utføres, kan man fortrinnsvis gå frem ved å utføre omsetningen ved 80-90 °C og anvende en varmebehandling i 6-10 timer. Det er videre foretrukket å fremme supermetningen ved å beholde dannet etanol i reaksjonen under ringlukningen. Det er videre foretrukket å  
10 bruke en basekatalysator for ringlukningen, slik som et sekundært amin, fortrinnsvis morfolin, piperidin eller pyrrolidin.

Under ringlukning fant vi det mest fordelaktig å omsette et keton med den generelle formel (III) med 20 mol% overskudd av ortomaursyreester og en 0,3-2 gangers mengde  
15 oppløsningsmiddel og ca. 20 mol% av et sekundært amin ved 80-90 °C. Etter ca. 30-60 minutter begynner 7-hydroksyisoflavon med den generelle formel (VII) å utkrystallisere fra reaksjonsblandingen. Reaksjonen fortsetter inntil fullstendig omdannelse av utgangsketonet med den generelle formel (III).  
20 Utbyttet er over 90 %, og det beholdte produkt inneholder en forurensning med den generelle formel (VI) i mindre enn 0,1-0,5 vekt% vist ved hjelp av HPLC-metode.

Dobbeltsaltet med den generelle formel (V) dannes fra reaksjonsblandingen ved å anvende et upolart oppløsningsmiddel,  
25 del, fortrinnsvis toluen, med et vannfritt kaliumkarbonat ved 40-80 °C, fortrinnsvis ved 60 °C. Ved å isolere et dobbelt salt utføres henholdsvis en ytterligere rensing og separasjon. Dobbeltsaltet kan alkyleres direkte med alkylhalogenid uten et syrebindingsmiddel i et egnet oppløsningsmiddel, slik som di-  
30 metylformamid eller keton. 7-isopropoksyisoflavonderivater kan således fås i ren tilstand.

Sluttrinn i fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen er en eventuell alkylering av det rene 7-hydroksyisoflavon. Alkyleringen kan fortrinnsvis utføres i nærvær av et kalium-  
35 karbonat som syrebindingsmiddel i aceton eller dimetylformamidmedium med alkylbromid. Under egnede betingelser inneholder produktet beholdt etter ringlukning mindre enn 0,1 vekt% 7-etoksyisoflavon, og dette produktet kan brukes for fremstilling av farmasøytiske preparater.

Ytterligere fordeler ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen er:

- at fremgangsmåten sikrer et utbytte som er høyere enn 10-% sammenlignet med fremgangsmåten brukt i litteraturen,
- 5 - et særlig rent kjemisk stoff kan fås, som har farmasøytisk kvalitet.

De nærmere detaljer ved oppfinnelsen er illustrert ved hjelp av de følgende eksempler.

#### 10 Eksempel 1

62,5 g (0,274 mol) 2,4-dihydroksyfenylbenzylketon, 105 ml isopropanol, 5 ml morfolin og 49,7 g (0,33 mol) etyl-ortoformiat omrøres i 7 timer ved 80-90 °C. Under omsetningen begynner krystallene å utfelles i løpet av den første halve  
15 timen. Ved slutten av omsetningen avkjøles den krystallinske suspensjon til -5 °C og filtreres. Etter tørking fås 59,1 g 7-hydroksyisoflavon.

Utbytte: 90,6 %.

Innholdet av den aktive bestanddel i produktet er  
20 over 98 % ved spektroskopi.

7-etoksyisoflavonforurensning ved HPLC-metode: 0,2-0,4 vekt%.

#### Eksempel 2

25 Det går frem som beskrevet i eksempel 1. Når reaksjonen er fullført, avdestilleres 50 ml oppløsningsmiddel fra den krystallinske suspensjon, og 160 ml metanol tilsettes under omrøring. Blandingen omrøres ved 58-60 °C i 20 minutter, hvorefter den utkrystalliseres ved -5 °C. Det utfelte stoff  
30 frafiltreres og tørkes. Det fås 58,8 g 7-hydroksyisoflavon.

Utbytte: 90,1 %. Innhold av aktiv bestanddel er over 98 % (ved spektroskopi).

Forurensning av 7-etoksyisoflavon ved HPLC-metode: 0,2-0,3 vekt%.

35

#### Eksempel 3

90 ml oppløsningsmiddel avdestilleres fra reaksjonsblandingen erholdt i eksempel 1, hvorefter 37,8 g (0,274 mol) vannfritt kaliumkarbonat og 200 ml toluen tilsettes, og reak-



sjonsblandingen omrøres i 30 minutter ved 60-65 °C, etterfulgt av omrøring ved 0 til -5 °C i 2 timer. Dobbeltsaltet som inneholder kaliumsalt av 7-hydroksyisoflavon og kaliumhydrogenkarbonat, -frafiltreres og tørkes. Det fås 98,5 g av et dobbelt-

5 salt.

Utbytte: 95 %.

Analyse:  $C_{15}H_9O_3K \cdot KHCO_3$ , molekylvekt: 376

		<u>Beregnet</u>	<u>Funnet</u>
10	C %	51,06	51,9
	H %	2,66	2,76
	K %	20,7	21,8

NMR ved hjelp av "Bruker WP-80"-spektrofotometer i

15 DMSO- $d_6$ -opløsningsmiddel under anvendelse av en inert TMS-standard

$^1H$	"Dobbeltsalt"	7-hydroksyisoflavon	
20	5 C-H	7,50 ppm (d) $^3J = 9$ Hz	8,00 ppm (d) $^3J = 9$ Hz
	6 C-H	6,13 ppm (dd)	6,90 ppm (dd)
	8 C-H	5,77 ppm (d) $^4J = 2$ Hz	6,87 ppm (d) $^4J = 2$ Hz
	$^{13}C$		
25	7 C	174,93 ppm	156,82 ppm

Det erholdte dobbeltsalt oppløses i en tre ganger større mengde metanol og vann ved 50-60 °C. Oppløsningen klares og filtreres. pH-verdien i filtratet reguleres til 1 ved anvendelse av en 1:1-fortynning av vandig saltsyre, det

30 utfelte materiale filtreres, vaskes inntil nøytralt og tørkes. Det fås 58,7 g 7-hydroksyisoflavon. Produktet inneholder 98 vekt% rent produkt ved spektroskopi.

7-etoksyisoflavoninnhold ved HPLC-metode: 0,1 vekt%.

Utbytte: 90 %.

35

#### Eksempel 4

50 g (0,219 mol) av en blanding av 2,4-dihydroksy-fenylbenzylketon, 20 ml dimetylformamid, 2,6 ml morfolin og

39,06 g (0,26 mol) etylortoformiat omrøres i 7 timer ved 80-90 °C. Etter 25 minutter kan det observeres utkrystallisering. Ved slutten av reaksjonstiden fortynnes den krystalliserte suspensjon med 120 ml kloroform, og det utkrystalliseres ved 0 °C i 2 timer. Etter filtrering tildekkes produktet to ganger med 45 ml kloroform og tørkes. Det fås 47,9 g 7-hydroksyisoflavon.

Utbytte: 91,9 %.

7-etoksyisoflavonforurensning ved HPLC-metode: 0,1-0,3 vekt%.

#### Eksempel 5

25 g (0,1096 mol) av en blanding av 2,4-dihydroksyfenylbenzylketon, 12,5 ml dimetylformamid, 2 ml piperidin og 19,7 g (0,133 mol) etylortoformiat omrøres i 16 timer ved 80-90 °C og fortynnes med 65 ml kloroform. Det utfelte stoff isoleres og kokes med en 8:1-blanding av kloroform:metanol, og det filtreres og tørkes. Det fås 23,5 g 7-hydroksyisoflavon.

Utbytte: 90 %.

Produktinnhold ved spektroskopi: 98,5 vekt%.

7-etoksyisoflavoninnhold: 0,2-0,4 vekt% (HPLC).

#### Eksempel 6

En blanding av 20 g (0,0877 mol) 2,4-dihydroksyfenylbenzylketon, 20,7 g (0,14 mol) etylortoformiat og 1 ml morfolin omrøres på et varmt vannbad. Utkrystallisering starter etter oppvarming i 25 minutter. Inerttemperaturen faller tilbake til 87 °C fra 96 °C under reaksjonen. Etter omrøring i 5 timer fortynnes reaksjonsblandingen med 48 ml kloroform, og så kan man fortsette som beskrevet i eksempel 5. Det fås 18,9 g 7-hydroksyisoflavon.

Utbytte: 90,6 %.

Innhold ved spektroskopi: 99 vekt%.

7-etoksyisoflavoninnhold: 0,1-0,2 vekt% (HPLC).

#### Eksempel 7

En blanding av 100 kg (438,5 mol) 2,4-dihydroksyfenylbenzylketon, 38 kg dimetylformamid, 5,2 kg morfolin og 75 kg (506 mol) etylortoformiat omrøres ved 80-90 °C, hvorved

utkrystallisering starter innen 1 time. Det tilsettes 360 kg kloroform til suspensjonen etter 7 timer ved 60 °C. Etter avkjøling sentrifugeres det krystallinske stoff, det tildekkes med kloroform, filtreres og tørkes. Det fås 94,5 kg

5 7-hydroksyisoflavon.

7-etoksyisoflavoninnhold: 0,1 vekt%.

Utbytte: 90,5 %.

#### Eksempel 8

10 98,5 g dobbeltsalt oppslemmes i 100 ml dimetylformamid. 44 g (0,36 mol) isopropylbromid tilsettes og reaksjonsblandingen omrøres ved 75-80 °C i 2 timer og helles så over i 250 ml vann. Det utfelte stoff filtreres, vaskes med vann inntil nøytralt og tørkes ved 60 °C. Det fås 66 g 7-isopropoksyisoflavon. Innhold av aktiv bestanddel: 99,5 %.

15 Tørketap er 0,1 %. Innhold av 7-etoksyisoflavon: 0,1 %.

Utbytte: 86,1 %, beregnet til 2,4-dihydroksyfenylbenzylketon.

#### 20 Eksempel 9

14,4 g (0,05 mol) 2,4-dihydroksyfenyl-(3',4'-dimetoksybenzyl)-keton omsettes med 10,5 g (0,07 mol) etylortoformiat i 10 ml dimetylformamid i nærvær av 1 ml morfolin. Reaksjonsblandingen holdes ved 80-85 °C, og i den andre timen

25 utfelles et fast stoff. Etter 6 timer tilsettes 100 ml kloroform til blandingen, det utfelte stoff frafiltreres og tørkes. Det fås 7-hydroksy-3',4'-dimetoksyisoflavon.

Smp.: 259-262 °C.

Etter rekrystallisering fra dimetylformamid smelter

30 produktet ved 263-264 °C.

Analyse:  $C_{17}H_{14}O_5$ , molekylvekt: 298

beregnet: C % = 68,46 % H % = 4,69 %;

funnet: C % = 68,30 % H % = 4,72 %.

Produktet er identisk i henhold til NMR-test.

35 Tynnsjiktskromatografi:

Fremkallingssystem: toluen:n-butylacetat:eddiksyre = 8:2:1

Adsorpsjonsmiddel: silikagel 60 F<sub>254</sub> (Merck)

Anvendelse: 0,2 g (10 ml dimetylformamid  
100 µg)  
Front: 16 cm  
- Fremkalling: i UV-lys az 254 nm  
5  $R_f = 0,4$ .

#### Eksempel 10

47,4 g (0,15 mol) 2,4-dihydroksyfenyl-3,4-etoksy-  
benzylketon omsettes med 31,5 g (0,21 mol) etylortoformiat i  
10 20 ml dimetylformamid i nærvær av 3 ml morfolin. Reaksjons-  
blandingen holdes ved 80-85 °C i 6 timer. Etter avkjøling til  
60 °C tilsettes 100 ml kloroform. Det utfelte stoff frafilt-  
reres og tørkes. Produkt: 7-hydroksy-3',4'-dietoksyisoflavon.

Smp.: 189-191 °C.

15 Etter rekrySTALLISERING fra dimetylformamid: smp.:  
192-193 °C.

Analyse for formelen  $C_{19}H_{18}O_5$ :

beregnet: C % = 69,93 %      H % = 5,52 %;

funnet: C % = 69,31 %      H % = 5,63 %.

20 Molekylvekt: 326.

Identisk i henhold til NMR-analyse.

Tynnsjiktskromatografisk test: se eksempel 8.

$R_f = 0,5$ .

#### 25 Eksempel 11

En blanding av 75 kg dimetylformamid, 100 kg  
(420 mol) 7-hydroksyisoflavon og 76 g (550,7 mol) vannfritt  
kaliumkarbonat og 73 kg (598,3 mol) isopropylbromid omsettes  
ved 75-95 °C i 2 timer, og blandingen holdes i 10 minutter ved  
30 100 °C. Til reaksjonsblandingen tilsettes 45 kg isopropanol og  
350 kg vann under avkjøling. Krystallsuspensjonen filtreres og  
vaskes inntil nøytral ved 25 °C. Det våte produkt krystalli-  
seres i en 4,4 gangers mengde vannfri etanol, beregnet på  
tørrstoffinnholdet. Produktet filtreres med etanol og tørkes  
35 ved 60 °C.

Det fås 112,9 kg 7-isopropoksyisoflavon.

Smp.: 118-119 °C.

Innhold av aktiv bestanddel: over 99,8 % (HPLC). Inn-  
hold av 7-etoksyisoflavon: mindre enn 0,1 %, og det inneholder

ikke forurensning.

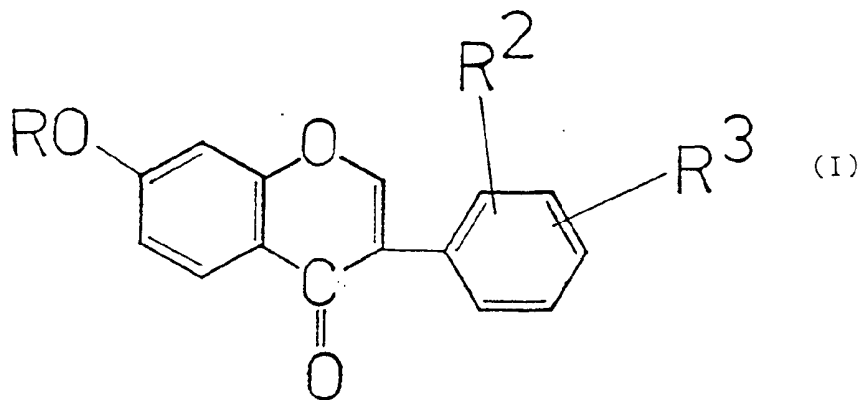
Utbytte: 96 %.

P a t e n t k r a v

5

1. Fremgangsmåte for fremstilling av rene isoflavonderi-  
vater med den generelle formel (I)

10



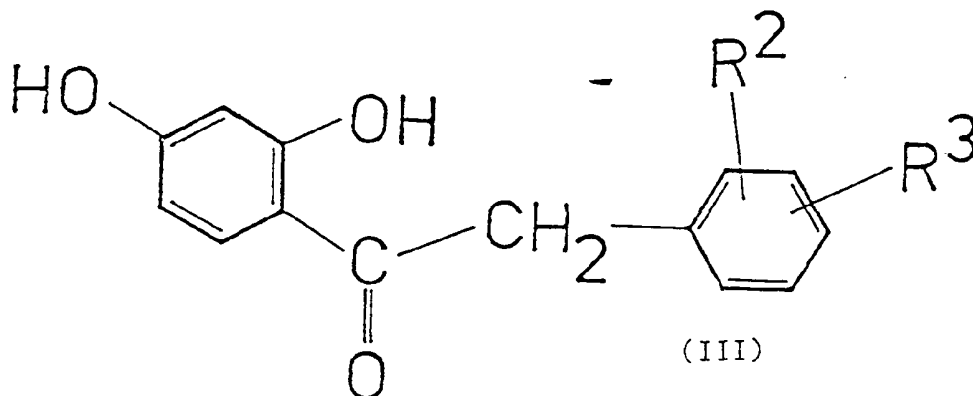
15

hvor

20

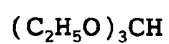
R er hydrogen eller isopropyl,  
R<sup>2</sup> og R<sup>3</sup> er hydrogen eller C<sub>1-2</sub>-alkoksy,  
ved å omsette et resorcinolderivat med den generelle formel  
(III)

25



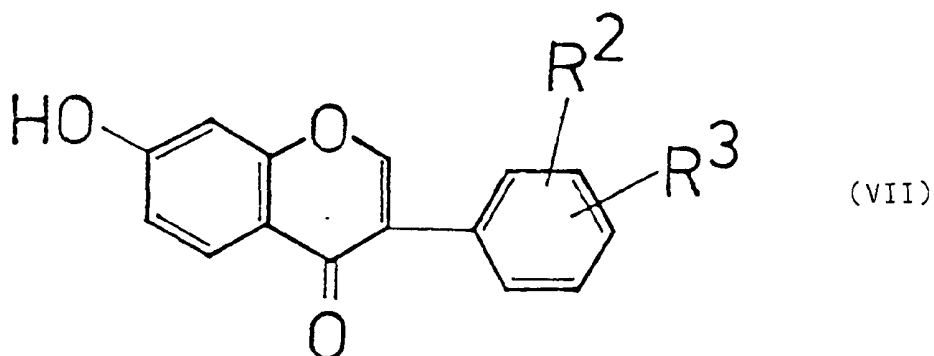
30

35 hvor R<sup>2</sup> og R<sup>3</sup> er som angitt ovenfor, med etylortoformiat med  
formel (IV)

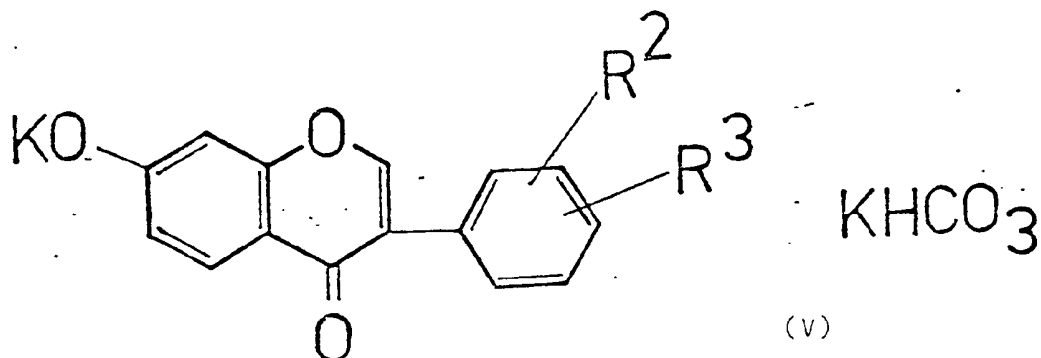


(IV)

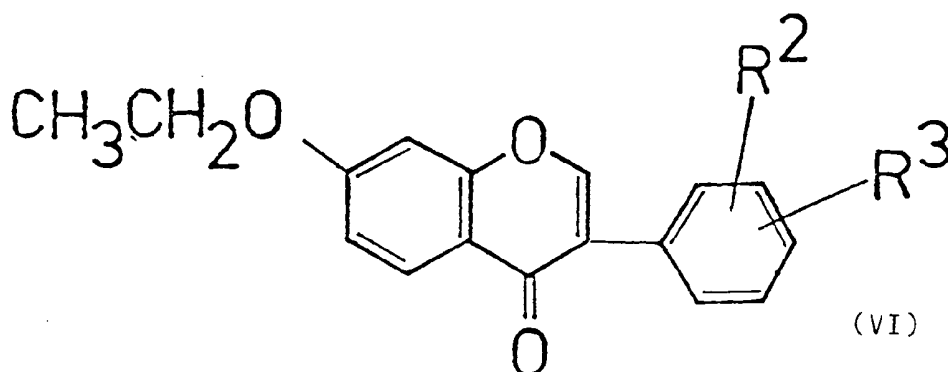
i nærvær av en base, og eventuelt ved å alkylere produktet, karakterisert ved at forbindelsene med den generelle formel (III) og (IV), hvor  $R^2$  og  $R^3$  er som angitt ovenfor, underkastes ringlukning ved 70-100 °C i nærvær av et organisk oppløsningsmiddel, fortrinnsvis dimetylformamid og/eller isopropanol i et 0,3-2 gangers volum beregnet på volumet av resorcinolderivatene, og ca 20 mol% av et sekundært amin, og i nærvær av ca 20 % overskudd av esteren med formel (IV) ved en reaksjonstid på 6-10 timer, for å fremstille en 20-70 vekt% oppløsning (supermettet) av produktet med den generelle formel (VII)



hvor  $R^2$  og  $R^3$  er som angitt ovenfor, og hvorved produktet med den generelle formel (VII), hvor  $R^2$  og  $R^3$  er som angitt ovenfor, kontinuerlig utfelles fra blandingen, og produktet med den generelle formel (VII) filtreres fra reaksjonsblanding etter avkjøling, og/eller et polart eller upolart oppløsningsmiddel tilsettes til reaksjonsblanding og derved oppløses biproduktet selektivt, og produktet med den generelle formel (VII), hvor  $R^2$  og  $R^3$  er som angitt ovenfor, filtreres, og/eller en nesten ekvivalent mengde vannfritt kaliumkarbonat tilsettes til reaksjonsblanding og det utkrystalliserte dobbeltsalt med den generelle formel (V)



10 hvor R<sup>2</sup> og R<sup>3</sup> er som angitt ovenfor, isoleres, hvorefter produktene med den generelle formel (V) eller (VII) omsettes med isopropylhalogenid, og det rene produkt som inneholder maksimalt 0,5 vekt% forurensende forbindelse med den generelle formel (VI)



fraskilles eventuelt.

25 2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, karakterisert ved at ringlukningen utføres ved 80-90 °C under anvendelse av en varmebehandling i 6-10 timer.

30 3. Fremgangsmåte ifølge kravene 1-2, karakterisert ved at den dannede etanol beholdes i ringlukningsreaksjonen.

35 4. Fremgangsmåte ifølge kravene 1-3, karakterisert ved at dobbeltsaltet dannes etter tilsetning av et upolart oppløsningsmiddel, fortrinnsvis toluen, til reaksjonsblandingen, og vannfritt kaliumkarbonat tilsettes ved 40-80 °C, fortrinnsvis ved 60 °C.