

(19) **DANMARK**



(12) **FREMLÆGGELSESSKRIFT**

(11) **150851 B**



**DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET**

(21) Patentansøgning nr.: **0865/74**

(51) Int.Cl.⁴ **C 07 D 263/20**

(22) Indleveringsdag: **18 feb 1974**

//C 07 C 91/40

(24) Løbedag: **16 nov 1972**

(41) Alm. tilgængelig: **18 feb 1974**

(44) Fremlagt: **06 jul 1987**

(86) International ansøgning nr.: -

(62) Stamansøgning nr.: **5713/72**

(30) Prioritet: **17 nov 1971 DE 2157040**

(71) Ansøger: **DR. KARL *THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRAENKTER HAFTUNG; Biberach/Riss, DE**

(72) Opfinder: **Johannes *Keck; DEAxel *Prox; DE**

(74) Fuldmægtig: **Internationalt Patent-Bureau**

(54) **Oxazolidon-(2)-forbindelser til anvendelse som mellemprodukter til fremstilling af
4-amino-3,5-dihalogen-phenylethanolaminer**

(56) Fremdragne publikationer

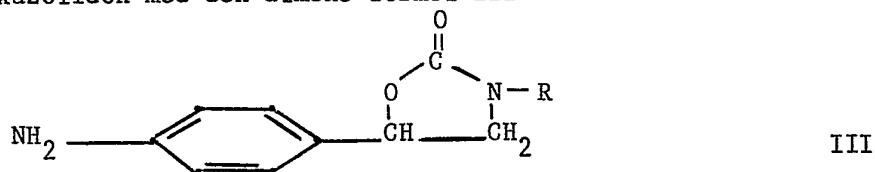
BE pat nr. 704213
DK ans. nr. 4016/69

Opfindelsen angår hidtil ukendte oxazolidon-(2)-forbindelser til anvendelse som mellemprodukter til fremstilling af 4-amino-3,5-dihalogen-phenylethanolaminer med den i kravet angivne almene formel I, hvori Hal er ens og betegner et chloratom eller et bromatom, og R betegner et hydrogenatom eller en alkylgruppe med 1-5 carbonatomer, fortrinsvis methyl, ethyl, propyl, tert. butyl eller iso-pentyl, hvilke forbindelser er ejendommelige ved, at de har den i kravet angivne almene formel II, hvori Hal og R har den ovenfor angivne betydning.

Forbindelserne med formlen I er kendte forbindelser med farmaceutisk værdifulde egenskaber. Således har f.eks. N-alkyl-1-(4-amino-3,5-dihalogen-phenyl)ethanolaminerne, hvori alkylgruppen er methyl eller ethyl, analgetiske egenskaber, og de forbindelser, hvori alkylgruppen er tert. butyl eller iso-

pentyl, har broncholytiske egenskaber.

De hidtil ukendte forbindelser med den almene formel II kan fås ved halogenering af en oxazolidon med den almene formel III



hvor R har den ovenfor angivne betydning, eller syreadditionssalte heraf i et opløsningsmiddel med mindst 2 mol brom eller chlor.

Halogeneringen kan udføres i et opløsningsmiddel såsom 50-100% 's eddikesyre eller i et halogeneret carbonhydrid, såsom chloroform, eller i en alkohol, såsom ethanol, og fortrinsvis ved temperaturer mellem 0 og 50°C.

De som udgangsmaterialer anvendte forbindelser med den almene formel III kan f.eks. opnås udfra de tilsvarende 4-nitrophenyl-ethanolaminer ved omsætning med phosgen og påfølgende reduktion af nitrogruppen.

Udfra de omhandlede mellemprodukter fremstilles ethanolaminerne med formel I ved sur eller alkalisk hydrolyse. Denne fremstilling er beskrevet i beskrivelsen til dansk patentansøgning nr. 5713/72.

Fra beskrivelsen til dansk patentansøgning nr. 4016/69, specielt Eksempel 9 deri, er det ganske vist kendt at fremstille substituerede phenyl-alkanolaminer, der er beslægtede med de her omhandlede slutprodukter med formelen I, ved sur eller alkalisk hydrolyse af de tilsvarende oxazolidon-(2)-forbindelser. I nævnte eksempel 9 beskrives fremstillingen af (-)-erythro- α -(1-aminoethyl)-m-(p-chlorbenzyloxy)-benzylalkohol ved alkalisk hydrolyse af optisk aktiv cis-5-(m-[p-chlorbenzyloxy]-4-methyl-2-oxazolidon, uden nogen udbytteangivelser. På denne baggrund kunne det imidlertid ikke forudses, at de her omhandlede oxazolidoner med formelen II kunne benyttes som mellemprodukter til ved sur eller alkalisk hydrolyse at fremstille 4-amino-3,5-dihalogen-phenylethanolaminer med formelen I, og at der herved ville opnås overordentlig gode udbytter, som tilfældet er, jf. nedenstående eksempel 2. Det er inden for kemien ikke muligt a priori simpelt hen at overføre en bestemt reaktion, som man ved forløber inden for en vis forbindelsesklasse, til en anden forbindelsesklasse, da andre substituent, f.eks. i aromater, helt kan ændre totalmolekylets reaktivitet. I den nævnte ansøgning nr. 4016/69 er der tale om anvendelse af et aromat, der i m-stilling er substitueret med en p-chlorbenzyloxygruppe, medens der i det foreliggende tilfælde er tale om et mellemprodukt, der er substitueret med en aminogruppe i 4-stilling og med halogenatomer i 3- og 5-stillingerne. Fra litteraturen er det imidlertid kendt (se f.eks. Fieser og Fieser, side 625, 626 og 629), at der i det mindste

ved alkalisk hydrolyse af aromater substitueret med halogenatomer må regnes med en dehalogenering. Fagmanden kunne derfor ikke vente, at de her omhandlede oxazolidoner i alkalisk miljø kunne hydrolyseres i næsten kvantitativt udbytte til 1-(4-amino-3,5-dihalogenphenyl)-ethanolaminer.

Fremstillingen af mellemprodukterne med formel II og deres anvendelse til fremstilling af slutforbindelserne med formel I belyses nærmere gennem henholdsvis de følgende eksempler 1 og 2.

Eksempel 1

5-(4-Amino-3,5-dibrom-phenyl)-3-tert. butyl-oxazolidon-(2).

2,8 g 5-(4-amino-phenyl)-3-tert. butyl-oxazolidon-(2) (smeltepunkt 102-104°C) opløses i 50 ml iseddike og 2 ml vand, og under omrøring tilsættes dråbevis indenfor få minutter en opløsning af 3,9 g brom i 10 ml iseddike. Efter 15 minutter fortyndes reaktionsblandingen med 250 ml vand, der ekstraheres to gange med chloroform, og den organiske fase udrystes med vand, tørres med natriumsulfat og inddampes. Den tilbageværende rest opløses i en smule eddikeester, og 5-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-3-tert. butyl-oxazolidon-(2) bringes til krystallisation ved tilsætning af petroleumsether.

Smeltepunkt 118,5-120°C.

På samme måde opnås følgende yderligere forbindelser ved chlorering eller bromering:

a) 5-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-3-tert. butyl-oxazolidon-(2).

Fremstillet ved chlorering af 5-(4-amino-phenyl)-3-tert. butyl-oxazolidon-(2).

Smeltepunkt 109-111°C.

b) 3-Ethyl-5-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-oxazolidon-(2).

Fremstillet ved bromering af 3-ethyl-5-(4-amino-phenyl)-oxazolidon-(2).

Smeltepunkt 112-113°C.

c) 5-(4-Amino-3,5-dibrom-phenyl)-3-methyl-oxazolidon-(2).

Fremstillet ved bromering af 5-(4-amino-phenyl)-3-methyl-oxazolidon-(2).

Smeltepunkt 95-97°C.

d) 5-(4-Amino-3,5-dibrom-phenyl)-oxazolidon-(2).

Fremstillet ved bromering af 5-(4-amino-phenyl)-oxazolidon-(2).

Smeltepunkt 167-169,5°C.

e) 5-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-oxazolidon-(2).

Fremstillet ved chlorering af 5-(4-amino-phenyl)-oxazolidon-(2).

Smeltepunkt 157-159°C.

Eksempel 2

1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-tert. butylamino-ethanol.

1 g (0,0033 mol) 5-(4-amino-3,5-dichlor-phenyl)-3-tert. butyl-oxazolidon-(2) opløses i 20 ml 2-propanol, og der tilsættes 2 ml vand og 2 g kaliumhydroxid. Den opstående tofasede opløsning koges 24 timer under tilbagesvaling, og derpå bringes 1-(4-amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-tert. butylamino-ethanol til krystallisation ved tilsætning af noget ethanol og vand.

Udbytte: 0,80 g (87,4% af det teoretiske).

Smeltepunkt 116-119°C.

Molekylvægt: 277,20 ($C_{12}H_{18}Cl_2N_2O$)

Beregnet : C 52,01 H 6,55 N 10,10 Cl 25,57

Fundet : 51,70 6,40 9,85 25,00

På samme måde fremstilledes følgende forbindelser med den almene formel

I ved hjælp af sur eller alkalisk hydrolyse af de tilsvarende oxazolidoner:

a) 1-(4-Amino-3,5-dibrom-phenyl)-2-tert.-butylamino-ethanol.

Smeltepunkt af hydrochloridet 219,5-220°C (sønderdeling).

Fremstillet ved alkalisk hydrolyse af 5-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-3-tert. butyl-oxazolidon-(2).

b) 2-Ethylamino-1-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-ethanol.

Smeltepunkt af hydrochloridet 174-175°C (sønderdeling).

Fremstillet ved sur hydrolyse af 3-ethyl-5-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-oxazolidon-(2).

c) 1-(4-Amino-3,5-dibrom-phenyl)-2-methylamino-ethanol.

Smeltepunkt af hydrochloridet 210-216°C (sønderdeling).

Fremstillet ved sur hydrolyse af 5-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-3-methyl-oxazolidon-(2).

d) 2-Amino-1-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-ethanol.

Smeltepunkt af hydrochloridet 214-216°C (sønderdeling).

Fremstillet ved alkalisk hydrolyse af 5-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-oxazolidon-(2).

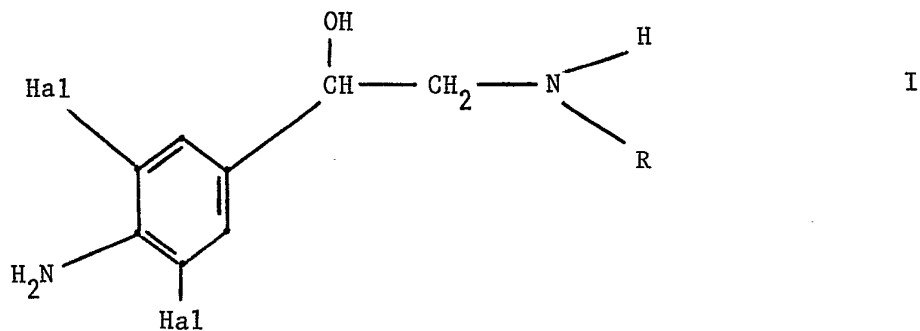
e) 2-Amino-1-(4-amino-3,5-dichlor-phenyl)-ethanol.

Smeltepunkt af hydrochloridet 199-204°C (sønderdeling).

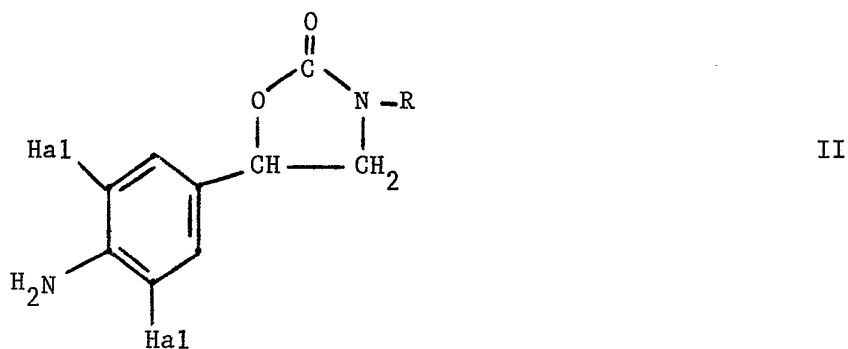
Fremstillet ved alkalisk hydrolyse af 5-(4-amino-3,5-dichlor-phenyl)-oxazolidon-(2).

P A T E N T K R A V

Oxazolidon-(2)-forbindelser til anvendelse som mellemprodukter til fremstilling af 4-amino-3,5-dihalogen-phenylethanolaminer med den almene formel I



hvor Hal er ens og betegner et chloratom eller et bromatom, og R betegner et hydrogenatom eller en alkylgruppe med 1-5 carbonatomer, k e n d e t e g - n e t ved, at de har den almene formel II



hvor Hal og R har den ovenfor angivne betydning.