



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **324408**

(13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.

C07C 209/74 (2006.01)

C07C 211/52 (2006.01)

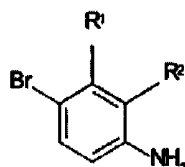
C07D 261/04 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20026201	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2001.06.29 PCT/EP01/07482
(22)	Inng.dag	2002.12.23	(85)	Videreføringsdag	2002.12.23
(24)	Løpedag	2001.06.29	(30)	Prioritet	2000.06.30, DE, 10030975
(41)	Alm.tilgj	2002.12.23			
(45)	Meddelt	2007.10.08			
(73)	Innehaver	BASF Aktiengesellschaft, Carl-Bosch-Strasse 38, 67056 LUDWIGSHAFEN AM RHEIN, DE			
(72)	Oppfinner	Michael Keil, Fontanestrasse 4, D-67251 Freinsheim, DE Michael Rack, Sandwingert 67, D-69123 Heidelberg, DE Joachim Gebhardt, Pegauer Strasse 51, D-67157 Wachenheim, DE Rene Lochtmann, M 7, 2, D-68161 Mannheim, DE Wolfgang von Deyn, An der Bleiche 24, 67435 NEUSTADT, DE			
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO			

(54)	Benevnelse	Fremgangsmåte for fremstilling av 4-brom-anilin-derivater
(56)	Anførte publikasjoner	Ingen
(57)	Sammendrag	

En fremgangsmåte for fremstilling av 4-bromanilinderivater med formel I hvor: R¹ er C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-halogenalkyl, C₁-C₆-alkoksy, C₁-C₆-halogenalkoksy, C₃-C₈-cykloalkyl, halogen R² er C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoksy, C₃-C₈-cykloalkyl, C₂-C₆-alkenyl, cyano eller en heterocyklisk rest er beskrevet.



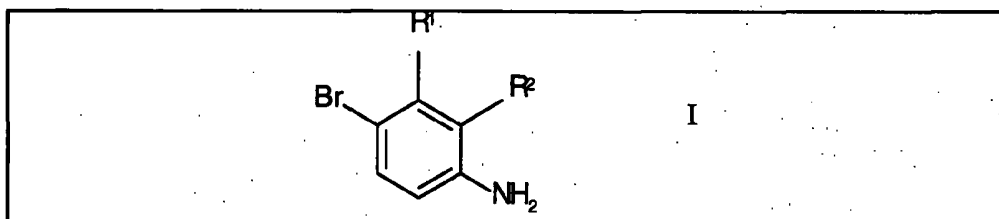
Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en fremgangsmåte for fremstilling av 4-bromanilinderivater.

5 4-bromanilinderivater er anvendelige forbindelser som blir anvendt som mellomprodukter i kjemisk industri. De er egnet for eksempel for fremstilling av aktive forbindelser anvendt på området avlingsbeskyttelse eller for fremstilling av farmasøytisk aktive forbindelser. WO 99/58509 beskriver for eksempel fremgangsmåter for fremstilling av isoksazolin-3-ylacylbenzener hvor 4-bromanilinderivater blir anvendt som
10 mellomprodukter for fremstilling av herbicid aktive forbindelser. WO 98/31681 beskriver disse aktive forbindelser (2-alkyl-3-(4,5-dihydroisoksazol-3-yl)acylbenzener) som herbicid aktive forbindelser.

Det er kjent fra litteraturen at den selektive bromering av aniliner i para stilling er umulig
15 eller bare mulig med vanskelighet (Houben-Weyl 5/4, 241, 274 ff). Generelt er bromering med elementært brom er ikke selektiv, men ofte forbundet med dannelsen av betraktelige mengder av dibromforbindelser. I henhold til erfaring er selektivitetene for monobrom- til dibromforbindelser i en størrelsesorden på ca. 9:1, dvs. andelen av uønskete dibromforbindelser er ca. 10%. Således ble bare med dyre reagenser, så som
20 tetrabutylammonium-tribromid, forbindelsen 4-brom-2-(4,5-dihydroisoksazol-3-yl)-3-metylanilin, for eksempel oppnådd ved -30°C i et utbytte på ca. 50% (jf. WO 99/58509).

Det er et formål med foreliggende oppfinnelse å tilveiebringe en alternativ fremgangsmåte for fremstilling av 4-bromanilinderivater. Fremstillingsprosessen
25 beskrevet i WO 99/58509 for 4-brom-2-(4,5-dihydroisoksazol-3-yl)-3-metylanilinderivatene gir utilfredsstillende utbytter og en utilfredsstillende renhet av produktene. Følgelig har fremgangsmåten beskrevet i WO 99/58509 bare begrenset anvendelse for industriell fremstilling av slike forbindelser.

30 Vi har funnet at dette mål blir nådd ved en fremgangsmåte for fremstilling av 4-bromanilinderivater med formel I

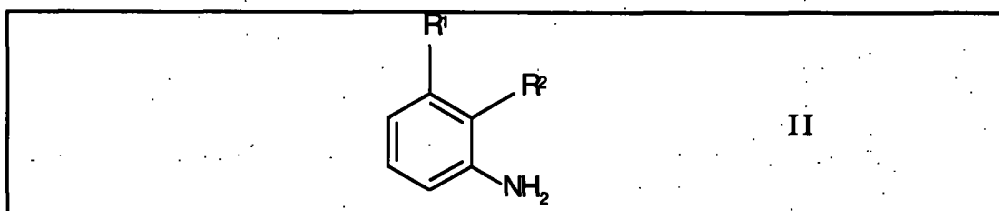


hvor:

R^1 er C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -halogenalkyl, C_1 - C_6 -alkoksy, C_1 - C_6 -halogenalkoksy, C_3 - C_8 -cykloalkyl, halogen

R^2 er C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -alkoksy, C_3 - C_8 -cykloalkyl, C_2 - C_6 -alkenyl, cyano eller en heterocyklisk rest,

hvilken omfatter omsetning av en forbindelse med formel II



hvor R^1 og R^2 er som definert ovenfor med et bromeringsmiddel i et løsningsmiddel inneholdende minst 55 vektprosent pyridin.

Ved hjelp av fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen er det mulig å oppnå anilin-derivatene med formel I i høyere utbytter enn med de tidligere kjente fremstillingsprosesser. Således kan for eksempel forbindelsen 4-brom-2-(4,5-dihydroisoksazol-3-yl)-3-metylanilin oppnås ved fremgangsmåten beskrevet i WO 99/58509 (cf. Eksempel 10 deri) i et utbytte på bare 47%, mens utbyttet ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen er minst 60%, fortrinnsvis minst 70% eller 80% og spesielt minst 90%.

Videre blir forbindelsene med formel I oppnådd i høyere renhet. Her finner bromeringen sted med høy selektivitet i 4-stillingen til fenylingen. Selektiviteten (forhold av monobrom- til dibromforbindelse) er minst 92:8, spesielt minst 95:5. Overraskende er andelen av urenheter, så som for eksempel dibromider (disse dibromider er derivater med

formel I som er substituerte i 5- eller 6-stillingen med et ytterligere bromatom) som er vanskelig å fjerne fra den resulterende reaksjonsblanding eller hvis fjerning krever relativt høye tekniske anstrengelser, mindre enn 5%. Følgelig kan antallet ytterligere rensetrinn for isolering og opparbeidelse av forbindelsene I fremstilt ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen reduseres. Dette er spesielt fordelaktig for industriell produksjon av forbindelsene I, siden en effektiv og kostnadseffektiv prosess kan frembringes.

På grunn av høy selektivitet og den lille andell av dibromforbindelser, er det mulig, hvis det passer, å anvende reaksjonsproduktet selv uten ytterligere rensning for neste prosess-trinn for videre omdannelse til egnete sluttprodukter.

C₁-C₆-alkyl er en rettkjedet eller forgrenet alkylgruppe som har 1 – 6 karbonatomer, så som for eksempel metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl, n-pentyl eller n-heksyl; det er foretrukket C₁-C₄-alkyl, så som for eksempel metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl eller tert-butyl.

C₁-C₆-Halogenalkyl er en rettkjedet eller forgrenet C₁-C₆-alkylgruppe som nevnt ovenfor som er delvis eller fullstendig substituert med fluor, klor, brom og/eller jod, dvs. for eksempel klormetyl, diklormetyl, triklormetyl, fluormetyl, difluormetyl, trifluormetyl, klorfluormetyl, diklorfluormetyl, klordifluormetyl, 2-fluoretyl, 2-kloretyl, 2-brometyl, 2-jodetyl, 2,2-difluoretyl, 2,2,2-trifluoretyl, 2-klor-2-fluoretyl, 2-klor-2,2-difluoretyl, 2,2-diklor-2-fluoretyl, 2,2,2-trikloretyl, pentafluoretyl, 2-fluorpropyl, 3-fluorpropyl, 2,2-difluorpropyl, 2,3-difluorpropyl, 2-klorpropyl, 3-klorpropyl, 2,3-diklorpropyl, 2-brompropyl, 3-brompropyl, 3,3,3-trifluorpropyl, 3,3,3-triklorpropyl, 2,2,3,3,3-pentafluorpropyl, heptafluorpropyl, 1-(fluormetyl)-2-fluoretyl, 1-(klormetyl)-2-kloretyl, 1-(brommetyl)-2-brometyl, 4-fluorbutyl, 4-klorbutyl, 4-brombutyl, nonafluorbutyl, 5-fluorpentyl, 5-klorpentyl, 5-brompentyl, 5-jodpentyl, undecafluorpentyl, 6-fluorheksyl, 6-klorheksyl, 6-bromheksyl, 6-jodheksyl eller dodecafluorheksyl;

fortrinnsvis C₁-C₄-halogenalkyl, så som klormetyl, diklormetyl, triklormetyl, fluormetyl, difluormetyl, trifluormetyl, chlorfluormetyl, diklorfluormetyl, klordifluormetyl, 2-fluoretyl, 2-kloretyl, 2-brometyl, 2-jodetyl, 2,2-difluoretyl, 2,2,2-trifluoretyl, 2-klor-2-fluoretyl, 2-klor-2,2-difluoretyl, 2,2-diklor-2-fluoretyl, 2,2,2-trikloretyl, pentafluoretyl, 2-fluorpropyl, 3-fluorpropyl, 2,2-difluorpropyl, 2,3-difluorpropyl,

2-klorpropyl, 3-klorpropyl, 2,3-diklorpropyl, 2-brompropyl, 3-brompropyl, 3,3,3-trifluorpropyl, 3,3,3-triklorpropyl, 2,2,3,3,3-pentafluorpropyl, heptafluorpropyl, 1-(fluormetyl)-2-fluoretyl, 1-(klormetyl)-2-kloretyl, 1-(brommetyl)-2-brometyl, 4-fluorbutyl, 4-klorbutyl, 4-brombutyl eller nonafluorbutyl;

C_1 - C_6 -alkoksy er en rettkjedet eller forgrenet alkylgruppe som har 1 - 6 karbonatomer, så som for eksempel metoksy, etoksy, n-propyloksy, isopropyloksy, n-butyloksy, isobutyloksy, tert-butyloksy, n-pentyloksy eller n-heksyloksy; fortrinnsvis C_1 - C_4 -alkoksy så som for eksempel metoksy, etoksy, n-propyloksy, n-butyloksy, isobutyloksy eller tert-butyloksy;

C_1 - C_6 -halogenalkoksy er en rettkjedet eller forgrenet C_1 - C_6 -alkoksygruppe som nevnt ovenfor som er delvis eller fullstendig substituert med fluor, klor, brom og/eller jod, dvs. for eksempel fluormetoksy, difluormetoksy, trifluormetoksy, klordifluormetoksy, bromdifluormetoksy, 2-fluoretoksy, 2-kloretoksy, 2-brometoksy, 2-jodetoksy, 2,2-difluoretoksy, 2,2,2-trifluoretoksy, 2-klor-2-fluoretoksy, 2-klor-2,2-difluoretoksy, 2,2-diklor-2-fluoretoksy, 2,2,2-trikloretoksy, pentafluoretoksy, 2-fluorpropoksy, 3-fluorpropoksy, 2-klorpropoksy, 3-klorpropoksy, 2-brompropoksy, 3-brompropoksy, 2,2-difluorpropoksy, 2,3-difluorpropoksy, 2,3-diklorpropoksy, 3,3,3-trifluorpropoksy, 3,3,3-triklorpropoksy, 2,2,3,3-pentafluorpropoksy, heptafluorpropoksy, 1-(fluormetyl)-2-fluoretoksy, 1-(klormetyl)-2-kloretoksy, 1-(brommetyl)-2-brometoksy, 4-fluorbutoksy, 4-klorbutoksy, 4-brombutoksy, nonafluorbutoksy, 5-fluorpentoksy, 5-klorpentoksy, 5-brompentoksy, 5-jodpentoksy, undecafluorpentoksy, 6-fluorheksoksy, 6-klorheksoksy, 6-bromheksoksy, 6-jodheksoksy eller dodecafluorheksoksy; fortrinnsvis

C_1 - C_4 -halogenalkoksy, så som fluormetoksy, difluormetoksy, trifluormetoksy, klordifluormetoksy, bromdifluormetoksy, 2-fluoretoksy, 2-kloretoksy, 2-brometoksy, 2-jodetoksy, 2,2-difluoretoksy, 2,2,2-trifluoretoksy, 2-klor-2-fluoretoksy, 2-klor-2,2-difluoretoksy, 2,2-diklor-2-fluoretoksy, 2,2,2-trikloretoksy, pentafluoretoksy, 2-fluorpropoksy, 3-fluorpropoksy, 2-klorpropoksy, 3-klorpropoksy, 2-brompropoksy, 3-brompropoksy, 2,2-difluorpropoksy, 2,3-difluorpropoksy, 2,3-diklorpropoksy, 3,3,3-trifluorpropoksy, 3,3,3-triklorpropoksy, 2,2,3,3-pentafluorpropoksy, heptafluorpropoksy, 1-(fluormetyl)-2-fluoretoksy, 1-(klormetyl)-2-kloretoksy, 1-(brommetyl)-2-brometoksy,

4-fluorbutoksy, 4-klorbutoksy, 4-brombutoksy eller nonafluorbutoksy;

C₃-C₈-cykloalkyl er en usubstituert eller substituert cykloalkylring som har 3 – 8 karbonatomer, så som for eksempel cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cykloheksyl, cykloheptyl eller cyklooktyl. Egnede substituent er for eksempel: C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoksy eller halogen;

det er foretrukket usubstituert C₃-C₆-cykloalkyl, så som for eksempel cyklopropyl, cyklopentyl eller cykloheksyl;

C₂-C₆-alkenyl er en rettkjedet eller forgrenet alkenylgruppe som har 2 – 6 karbonatomer, hvor dobbeltbindingen er på bindingspunktet, så som for eksempel etenyl, prop-1-en-1-yl, 1-metylethenyl, buten-1-yl, 1-metylprop-1-en-1-yl, 2-metylprop-1-en-1-yl, penten-1-yl, 1-metylbut-1-en-1-yl, 2-metylbut-1-en-1-yl, 3-metylbut-1-en-1-yl, 1,2-dimetylprop-1-en-1-yl, 1,3-dimetylprop-1-en-1-yl, 2,3-dimetylprop-1-en-1-yl, 1,2-dimetylbut-1-en-1-yl, 1,3-dimetylbut-1-en-1-yl, 2,3-dimetylbut-1-en-1-yl, 3,3-dimetylbut-1-en-1-yl, 1-etylbut-1-en-1-yl, 2-etylbut-1-en-1-yl eller 1-etyl-2-metylprop-1-en-1-yl;

Halogen er fluor, klor, brom, spesielt klor eller brom.

"Heterocyklisk ring" er en mettet, umettet eller delvis umettet heterocyklisk gruppe som har 3 – 8 ringatomer og ett, to eller tre oksygen-, svovel- eller nitrogenatomer. Det er foretrukne heterocykliske grupper som inneholder minst ett oksygen og/eller ett nitrogenatom. Videre de heterocykliske grupper foretrukket som har 5 eller 6 ringatomer. Den heterocykliske gruppen kan være bundet til fenylingen på hvilken som helst punkt i den heterocykliske gruppen, for eksempel gjennom et heterocyklisk nitrogenringatom eller et karbonringatom. De heterocykliske gruppene er usubstituerte eller mono-, di- eller trisubstituerte. Egnede substituent er rester som er kjemisk inerte under de valgte reaksjonsbetingelser, så som for eksempel C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoksy eller halogen. Egnete heterocykliske ringer i sammenheng med foreliggende oppfinnelse er for eksempel de følgende heterocykliske grupper: pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, oksazolyl, isoksazolyl, tiazolyl, tiadiazolyl, piperidinyl, morfolinyl, oksazinyl, isoksazinyl,

isoksazolidinyl, etc. De følgende heterocykliske grupper er foretrukket: isoksazolyl, isoksazolinyl eller isoksazolidinyl, spesielt 4,5-dihydroisoksazol-3-yl eller 4,5-dihydroisoksazol-5-yl.

- 5 Fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen er fortrinnsvis egnet for fremstilling av forbindelser med formel I hvor substituentene er som definert nedenfor:

R^1 er C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -alkoksy, C_3 - C_8 -cykloalkyl, halogen,

R^2 er C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -alkoksy, C_3 - C_8 -cykloalkyl, cyano eller en heterocyklisk rest.

10

Fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen er videre fortrinnsvis egnet for fremstilling av de følgende forbindelser med formel I:

- 4-brom-2-(4,5-dihydroisoksazol-3-yl)-3-metylanilin,
 15 4-brom-2-(4,5-dihydroisoksazol-3-yl)-3-etylanilin,
 4-brom-2-(4,5-dihydroisoksazol-3-yl)-3-metoksyanilin,
 4-brom-2-(4,5-dihydroisoksazol-3-yl)-3-etoksyanilin,
 4-brom-2-(3-metyl-4,5-dihydroisoksazol-5-yl)-3-metylanilin,
 4-brom-2-(3-metyl-4,5-dihydroisoksazol-5-yl)-3-etylanilin,
 20 4-brom-2-(3-metyl-4,5-dihydroisoksazol-5-yl)-3-metoksyanilin,
 4-brom-2-(3-metyl-4,5-dihydroisoksazol-5-yl)-3-etoksyanilin,
 4-brom-2-(isoksazol-3-yl)-3-metylanilin,
 4-brom-2-(isoksazol-3-yl)-3-etylanilin,
 4-brom-2-(isoksazol-3-yl)-3-metoksyanilin,
 25 4-brom-2-(isoksazol-3-yl)-3-etoksyanilin,
 4-brom-2-(5-metylisoksazol-3-yl)-3-metylanilin,
 4-brom-2-(5-metylisoksazol-3-yl)-3-etylanilin,
 4-brom-2-(5-metylisoksazol-3-yl)-3-metoksyanilin,
 4-brom-2-(5-metylisoksazol-3-yl)-3-etoksyanilin,
 30 4-brom-2-cyano-3-metylanilin,
 4-brom-2-cyano-3-metoksyanilin.

Reaksjonen til forbindelsene II med et bromeringsmiddel blir fortrinnsvis utført ved de følgende prosessstrinn:

Ifølge oppfinnelsen blir reaksjonen utført i løsningsmidlet pyridin eller i
5 løsningsmiddelblandinger omfattende minst 55 vekt%, fortrinnsvis 80 vekt% av pyridin. I tilfellet av løsningsmiddelblandinger er egnet ytterligere løsningsmidler i blandingen med pyridin er for eksempel alkoholer, så som metanol eller etanol, spesielt metanol; estere, så som etylacetat eller butylacetat, spesielt etylacetat eller butylacetat; amider, så som for eksempel N,N-dimetylformamid eller N,N-dimetylacetamid; eller vann.

10 Først blir forbindelsen II satt til pyridin eller en pyridin-inneholdende løsningsmiddelblanding som løsning eller suspensjon. Bromeringsmidlet blir deretter tilsatt over et tidsrom på 5 minutter – 5 timer. Bromeringsmidlet blir tilsatt enten direkte, dvs. uten løsningsmiddel eller sammen med et egnet løsningsmiddel.

15 Foretrukne bromeringsmidler er elementært brom eller en blanding av HBr og hydrogenperoksyd. I tilfellet brom blir bromet fortrinnsvis tilsatt sammen med et egnet løsningsmiddel, så som for eksempel pyridin under dannelse av pyridiniumperbromid. I dette tilfellet blir en spesielt høy selektivitet i forholdet av monobrom- til dibrom-
20 forbindelse oppnådd.

I en foretrukket utførelsesform av fremgangsmåten blir bromeringsmiddel og forbindelsen II blir anvendt i et molart forhold fra 1:1 til 2:1. Bromeringsmidlet blir fortrinnsvis anvendt i ekvimolare mengder eller i et svakt overskudd.

25 Reaksjonen blir utført ved temperaturer på fra 20 °C til kokepunktet for løsningsmidlet, fortrinnsvis i området fra 60 °C til 85 °C. I en ytterligere foretrukket utførelsesform blir reaksjonen utført ved temperaturer fra 50°C til 100°C, fortrinnsvis i området fra 80°C til 100°C, med spesiell preferanse ved ca. 100°C.

30 Reaksjonstiden er 1 - 24 timer, fortrinnsvis 2 - 12 timer, spesielt 5 – 8 timer. I en ytterligere foretrukket utførelsesform er reaksjonstiden 30 min - 10 timer, fortrinnsvis

30 min - 5 timer.

Hvis bromeringsmidlet som blir anvendt er en blanding av HBr og hydrogenperoksyd, blir bromeringsmidlet satt til løsningen av II over et tidsrom på fortrinnsvis fra 10 minutter til 3 timer. Molforholdet av HBr til forbindelsen II er fortrinnsvis i området fra 1:1 til 1,5:1. Tilsetningen blir utført ved temperaturer på 0 – 50 °C, fortrinnsvis 20 – 40°C. Hydrogenperoksydet blir deretter tilsatt. Molforholdet av H₂O₂ til HBr er fra 1:1 til 1,5:1. Tilsetningen blir utført ved temperaturer på fra 10 °C til kokepunktet for løsningsmidlet, fortrinnsvis fra 50°C til 120°C, med preferanse fra 80°C til 100°C, med spesiell preferanse ved ca. 100°C; i en ytterligere foretrukket utførelsesform blir tilsetningen fortrinnsvis utført ved fra 60°C til 85°C. Løsningen blir deretter rørt i et tidsrom på 10 min - 36 timer, fortrinnsvis 10 min - 8 timer. I en ytterligere utførelsesform blir løsningen rørt i et tidsrom på 1 - 36 timer, fortrinnsvis 2 - 8 timer. I en ytterligere utførelsesform blir løsningen rørt i et tidsrom fra 10 min til 3 timer, fortrinnsvis fra 10 min til 2 timer. Deretter blir produktet opparbeidet og rensset. For dette formål løsningen blir konsentrert. Råproduktet blir oppløst i et egnet løsningsmiddel, fortrinnsvis pyridin eller en løsningsmiddelblanding omfattende minst 50% pyridin, og vann blir tilsatt. Filtring og vasking av residuet etter krystallisering ved anvendelse av et egnet løsningsmiddel (for eksempel vann) gir produktet i godt utbytte og høy renhet.

Imidlertid er det også mulig å ta opp råproduktet i dimetyldisulfid og vaske produktet med vann og/eller vandig natriumhydroksydløsning. Den organiske løsningen kan deretter anvendes for påfølgende trinn.

I en foretrukket utførelsesform blir forbindelsen med formel II først satt til pyridin eller en blanding av pyridin og vann. I det sistnevnte tilfellet er forholdet av pyridin til vann i området fra 80 til 98 vekt% til 20 til 5 vekt%, fortrinnsvis i et område fra 90 til 95 vekt% til 10 til 5 vekt%.

Forholdet av forbindelsen med formel II til pyridin eller pyridin/vann blir valgt slik at en 5 – 25% sterk løsning, fortrinnsvis en 10 – 15% sterk løsning, blir dannet. Over 0,8 til 1,1 molekvivalenter, fortrinnsvis 0,9 til 1,0 molekvivalenter, av HBr blir deretter satt til den resulterende løsning. Vannet blir fjernet ved azeotrop destillering og

hydrogenperoksyd blir satt til løsningen som holdes over et tidsrom på 1 - 3 timer, fortrinnsvis 1,5 - 2,5 timer, på 50 - 120°C, fortrinnsvis 80 - 110°C, spesielt på ca. 100°C. Hydrogenperoksydet blir vanligvis anvendt i en 20% sterk til 50% sterk, fortrinnsvis 30 til 50% sterk, vandig løsning.

5

Blandingen blir deretter rørt i ca. 10 min til 2 timer, fortrinnsvis 30 min til 1 time.

Dette blir fulgt av opparbeidelse av produktet. For dette formål blir reaksjonsløsningen avkjølt til omtrent romtemperatur og om nødvendig vasket med vandig

10 natriumsulfittløsning, og den organiske fasen blir konsentrert. Det resulterende produkt kan anvendes uten ytterligere rensning for påfølgende reaksjoner. Imidlertid er det også mulig å ta opp residuet i dimetyldisulfid, å vaske den resulterende løsning med vann eller vandig natriumhydroksydløsning og å anvende den resulterende organiske fasen for påfølgende reaksjoner.

15

I en ytterligere utførelsesform er det mulig å tilsette HBr til pyridinet som, hvis det passer, inneholder opptil 10% av vann og deretter fjerne vannet azeotropt. Forbindelsen med formel II blir deretter oppløst i reaksjonsblandingen, og hydrogenperoksyd blir tilsatt dråpevis. Både det kvantitative forhold av substansene som blir anvendt og tids- og

20 temperaturbetingelser svarer til betingelsene nevnt ovenfor.

I en ytterligere utførelsesform er det også mulig å anvende pyridinium-hydrobromid istedenfor pyridin og HBr.

25

Hvis bromeringsmidlet som blir anvendt er elementært brom, blir bromeringsmidlet fortrinnsvis satt til løsningen av II litt av gangen eller kontinuerlig over et tidsrom på fra ca. 30 minutter til 6 timer. Molforholdet av brom til forbindelsen II er fortrinnsvis i området fra 1:1 til 1,5:1. Tilsetningen blir utført ved temperaturer på 0 - 50 °C, fortrinnsvis ved romtemperatur. Løsningen blir deretter rørt i et tidsrom på 1 - 24 timer,

30 fortrinnsvis 2 - 8 timer. Deretter blir produktet opparbeidet og renset. For dette formål blir løsningen konsentrert og råproduktet blir oppløst i et egnet løsningsmiddel, fortrinnsvis pyridin eller en løsningsmiddelblanding omfattende minst 50% pyridin, og blandet med vann. Filtrering og vasking av residuet etter krystallisering ved anvendelse

av et egnet løsningsmiddel (for eksempel vann) gir produktet i godt utbytte og høy renhet.

Videre kan produktet også oppnås fra reaksjonsløsningen ved ekstraksjon. For dette formål blir reaksjonsløsningen først konsentrert, og residuet blir tatt opp i et egnet løsningsmiddel eller løsningsmiddelblanding, idet komponentene velges for eksempel fra vann, etylacetat og dimetyldisulfid (DMDS), spesielt vann, etylacetat, vann/etylacetat eller vann/DMDS. Egnet for ekstraksjonen er ikke-vannblandbare løsningsmidler eller de tilsvarende løsningsmiddelblandinger, så som for eksempel etylacetat, butylacetat, toluen eller metyl-tert-butyleter (MTBE). Konsentrasjon av løsningen gir produktet i god utbytte og høy renhet.

Råproduktet blir rensed enten ved vasking av det oppnådde residuet eller ved krystallisering. Egnet for vasking er for eksempel vann og vandige løsningsmidler. Egnet for omkrystallisering er for eksempel toluen og benzen.

I prinsippet kan i sammenheng med videre reaksjon for fremstilling av aktive forbindelser råproduktet som oppnås også anvendes for neste reaksjonstrinn uten ytterligere rensning av reaksjonsløsningen. For dette formål kan reaksjonsløsningen som inneholder forbindelsene med formel I fortynnes med ytterligere løsningsmidler og således anvendes som en rå løsning for det neste prosessstrinn. Alternativt er det også mulig å konsentrere reaksjonsløsningen og overføre det resulterende residuet direkte eller som en smelte til neste prosessstrinn.

Forbindelsene med formel II som skal anvendes som utgangsmaterialer er kjent fra litteraturen og/eller er kommersielt tilgjengelige. De kan fremstilles ved prosesser som er kjente per se, så som for eksempel beskrevet mer detaljert i WO 98/31681 eller WO 99/58509.

Oppfinnelsen er illustrert mer detaljert i utførelseseksemplene nedenfor.

Eksempel 1**4-brom-2-(4,5-dihydroisoksazol-3-yl)-3-metylanilin**

Bromeringsmiddel: HBr/H₂O₂

- 5 100,5 g 2-(4,5-dihydroisoksazol-3-yl)-3-metylanilin blir først satt til 2000 g pyridin, og 98,2 g HBr blir tilsatt dråpevis ved 20-35 °C. Ved 78-84 °C blir 64,6 g hydrogenperoksyd deretter tilsatt dråpevis over 0,5 timer. Blandingen blir rørt ved 25°C i ytterligere 12 timer og deretter konsentrert inntil en oljeaktig rest er tilbake. Råproduktet blir oppløst ved 50°C i 100 ml pyridin og blandet med 1000 ml vann. Blandingen blir rørt ved 0°C i 1 time
- 10 og deretter filtrert fra, og filterkaken blir vasket to ganger med 200 ml vann og tørket.

Dette gir 141 g (utbytte: 92%) av et gult, fast stoff (HPLC: 94,6% av 4-brom-2-(4,5-dihydroisoksazol-3-yl)-3-metylanilin, 1,8% av 6-brom-2-(4,5-dihydroisoksazol-3-yl)-3-metylanilin, 3,4% av 4,6-dibrom-2-(4,5-dihydroisoksazol-3-yl)-3-metylanilin).

15

Eksempel 2**4-brom-2-(4,5-dihydroisoksazol-3-yl)-3-metylanilin**

Bromeringsmiddel: brom

- 20 100 g 2-(4,5-dihydroisoksazol-3-yl)-3-metylanilin blir først satt til 1000 g pyridin, og en løsning av tilsammen 96,19 g brom i 1000 g pyridin blir tilsatt dråpevis ved 20°C i fem nyfremstilte porsjoner over 3 timer. Blandingen blir rørt i ytterligere 12 timer. Pyridin blir avdestillert ved 150 mbar og en badtemperatur på 75°C. Residuet blir oppløst i 2 l vann og ekstrahert gjentatte ganger med 250 ml etylacetat i hvert tilfelle. Konsentrasjon gir
- 25 122,1 g produkt (utbytte 81,6%; GC: 93,2% av 4-brom-2-(4,5-dihydroisoksazol-3-yl)-3-metylanilin, 2,7% av 6-brom-2-(4,5-dihydroisoksazol-3-yl)-3-metylanilin, 4,1% av 4,6-dibrom-2-(4,5-dihydroisoksazol-3-yl)-3-metylanilin).

30

Eksempel 3**4-brom-2-(4,5-dihydroisoksazol-3-yl)-3-metylanilin**

Bromeringsmiddel: brom

- 5 5 g forbindelsen 2-(4,5-dihydroisoksazol-3-yl)-3-metylanilin blir først satt til 50 g pyridin, og en løsning av tilsammen 4,89 g brom i 50 g pyridin (blandingen må fremstilles ved 0°C) blir tilsatt dråpevis ved 20°C over 5 timer. Blandingen blir rørt ved 25°C i ytterligere 12 timer. Satsen blir hellet i 250 ml vann og ekstrahert tre ganger med 100 ml MTBE i hvert tilfelle. De samlede organiske faser blir vasket to ganger med 100
10 ml vann i hvert tilfelle, tørket over natriumsulfat og inndampet.

Dette gir 6,0 g produkt (utbytte 79,8%; 94,3% av 4-brom-2-(4,5-dihydroisoksazol-3-yl)-3-metylanilin, 1,8% av 6-brom-2-(4,5-dihydroisoksazol-3-yl)-3-metylanilin, 3,5% av 4,6-dibrom-2-(4,5-dihydroisoksazol-3-yl)-3-metylanilin).

15

Eksempel 4**4-brom-2-(4,5-dihydroisoksazol-3-yl)-3-metylanilin**

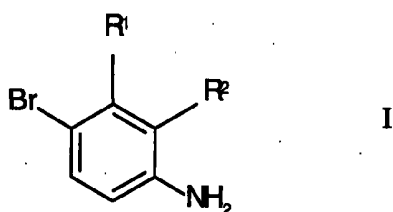
Bromeringsmiddel: HBr, H₂O₂

- 20 500,0 g 2-(4,5-dihydroisoksazol-3-yl)-3-metylanilin blir først satt til 4500 g pyridin, og ved 25 - 35°C blir 467,4 g 47% sterk HBr tilsatt dråpevis. Under tilbakeløp blir vannet avdestillert azeotropt ved atmosfærisk trykk. Ved 100°C blir 199,2 g 50% styrke H₂O₂ deretter tilsatt dråpevis over et tidsrom på 2 timer. Reaksjonsblandingen blir rørt i en time til og deretter avkjølt til romtemperatur og vasket med natriumsulfittløsning, og
25 løsningsmidlet blir så avdestillert (T<100°C). Residuet blir tatt opp i 3 220 g dimetyl-disulfid og ved 60°C vasket med 1500 g vann. Den resulterende løsning blir anvendt for den påfølgende reaksjon.

Dette gir ca. 83% av det ønskede produkt.

PATENTKRAV

1. Fremgangsmåte for fremstilling av 4-bromanilinderivater med formel I

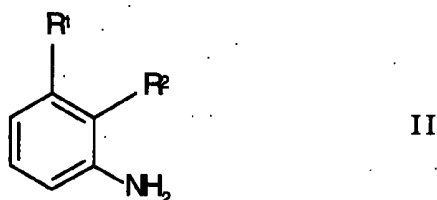


10 hvor:

R^1 er C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -halogenalkyl, C_1 - C_6 -alkoksy, C_1 - C_6 -halogenalkoksy, C_3 - C_8 -cykloalkyl, halogen

15 R^2 er C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -alkoksy, C_3 - C_8 -cykloalkyl, C_2 - C_6 -alkenyl, cyano eller en heterocyklisk rest,

hvilken omfatter omsetning av en forbindelse med formel II



25 hvor R^1 og R^2 er som definert ovenfor med et bromeringsmiddel i et løsningsmiddel inneholdende minst 55 vektprosent pyridin.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor bromeringsmiddel som blir anvendt er brom.
- 30 3. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor bromeringsmiddel som blir anvendt er hydrogenbromid og hydrogenperoksyd.

4. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1 - 3, hvor løsningsmidlet som blir anvendt er pyridin.
5. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1 - 4, hvor R^1 er C_1 - C_6 -alkyl.
6. Fremgangsmåte ifølge krav 5, hvor R^1 er metyl eller etyl.
7. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1 - 6, hvor R^2 er en heterocyklisk ring.
8. Fremgangsmåte ifølge krav 7, hvor R^2 er en isoksazol, isoksazolin eller isoksazolidinring.
9. Fremgangsmåte ifølge krav 8, hvor R^2 er 4,5-dihydroisoksazol-3-yl eller 4,5-dihydroisoksazol-5-yl.
10. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1 - 8 for fremstilling av 4-brom-2-(4,5-dihydroisoksazol-3-yl)-3-metylanilin.