

628803

ROYAUME DE BELGIQUE

N° 628.803



Classification Internationale :

C07d A61k

Brevet mis en lecture le :

17 - 6 - 1963

MINISTÈRE DES AFFAIRES ÉCONOMIQUES  
ET DE L'ÉNERGIE

## BREVET D'INVENTION

Le Ministre des Affaires Économiques et de l'Énergie,

Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention ;

Vu le procès-verbal dressé le 22 février 1963 à 15 h. 50  
au greffe du Gouvernement provincial du Brabant ;

## ARRÊTE :

Article 1. — Il est délivré à la Sté dite McNEIL LABORATORIES,  
INCORPORATED,  
Camp Hill Road, Fort Washington, Pennsylvania, (Etats-Unis  
d'Amérique),  
repr. par l'Office Kirkpatrick-C.T. Plucker à Bruxelles,  
un brevet d'invention pour : Procédé de production de nouvelles 2-amino-  
oxazolines et de leurs sels d'addition avec les acides, et  
produits obtenus,

Article 2. — Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et  
périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention,  
soit de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.

Au présent arrêté demeure joint un des doubles de la spécification de l'invention  
(mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui  
de sa demande de brevet.

Bruxelles, le 15 mars 1963.

PAR DÉLÉGATION SPÉCIALE :

Le Directeur Général,

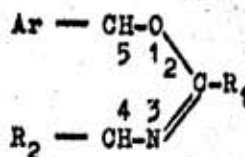
628803

## B R E V E T    D ' I N V E N T I O N

McNEIL LABORATORIES, INCORPORATED

Procédé de production de nouvelles 2-amino-oxazolines  
et de leurs sels d'addition avec les acides, et produits obtenus.

La présente invention concerne une nouvelle série de 2-amino-oxazolines de formule :



ceux indiqués ci-dessus ou un groupement alcoylarylamino dans lequel les substituants aryliques sont le radical phényle ou le radical  $\alpha$ -naphtyle,  $R_2$  est un hydrogène, un radical phényle ou un radical alcoyle inférieur contenant de 1 à 4 atomes de carbone, par exemple un radical méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle ou isobutyle, Ar est un noyau aromatique substitué ou non substitué, plus spécialement un radical phényle ou phényle substitué. Les substituants portés par le noyau phénylique sont au nombre de 1 à 5 et comprennent les groupements hydroxy, alcoxy inférieurs, par exemple méthoxy, éthoxy, propoxy, butoxy, etc., les radicaux halogènes, en particulier le radical chloro, mais aussi fluoro, bromo et iodo, les groupements alcoxy inférieurs substitués tels que phénylméthoxy, phényléthoxy, phénylpropoxy, etc., les radicaux alcoyles inférieurs substitués tels que les radicaux dialcoylalcoylènes et trialcoylalcoylènes inférieurs, par exemple le diméthylméthylène, le triméthylméthylène, etc., de même que les radicaux alcoyliques à substituants halogénés tels que trihalométhyle, par exemple les radicaux trifluorométhyle et tribromométhyle, les alcoylène-dioxy tels que le méthylène-dioxy et les groupements à transformation fonctionnelle tels que les esters, par exemple les radicaux méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle, propoxycarbonyle, etc.

L'invention concerne les procédés de production des composés nouveaux, de même que des compositions médicinales contenant ces composés.

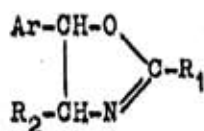
Les composés actuellement disponibles possédant une activité stimulante du système nerveux central, tels que l'amphétamine, sont susceptibles de défauts, en particulier la production d'effets secondaires qui limitent leur utilisation. Il est par conséquent nécessaire de créer des types nouveaux de composés d'un genre différent qui manifestent une telle acti-

7



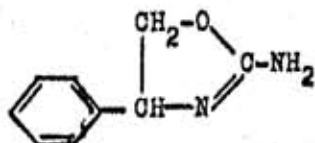
tivité sans posséder une structure chimique semblable à celle des composés connus avec laquelle leurs effets secondaires indésirables semblent être en relation.

On a maintenant trouvé que tous les composés répondant à la formule générique donnée ci-dessus possèdent des propriétés thérapeutiques précieuses, en particulier la stimulation du système nerveux central. Ces composés peuvent être utilisés en combinaison avec un support pharmaceutique, les compositions obtenues entrant également dans le cadre de l'invention. La stimulation du système nerveux central peut être obtenue plus particulièrement par une combinaison d'un support et d'une 2-amino-5-aryloxazoline de formule :



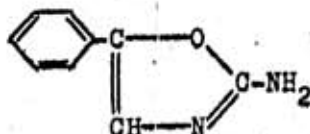
dans laquelle Ar est un radical aromatique contenant un groupement phényle, choisi dans la classe comprenant le radical phényle, les radicaux phényle à substituants méthoxy tels que les radicaux monométhoxyphényle, diméthoxyphényle et triméthoxyphényle, les radicaux halophényle et halométhylphényle et R<sub>2</sub> est l'hydrogène ou un radical alcoyle inférieur.

L'activité des compositions nouvelles conformes à l'invention comme stimulants du système nerveux central est surprenante. Les composés étroitement apparentés ne possèdent pas la même activité. Ainsi, par exemple, une composition contenant la 2-amino-4-phényloxazoline qui est un composé connu de formule :



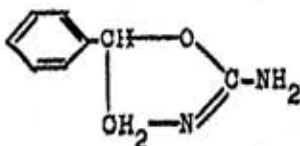
ne possède pas la même activité qu'une composition contenant

son isomère de position 2-amino-5-phényloxazoline correspondant à la formule donnée ci-dessus. Le composé 4-phénylé ne possède pas davantage la même activité que les autres membres de la classe des 5-aryloxazolines représentés par la formule donnée ci-dessus. En outre, le composé étroitement apparenté que constitue le 2-amino-5-phényloxazole de formule :



ne possède pas l'activité mentionnée.

La 2-amino-5-phényloxazoline de formule :



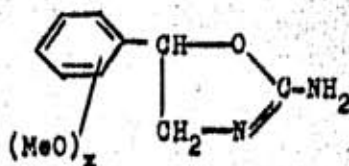
est un composé d'intérêt remarquable. C'est un puissant stimulant du système nerveux central qui peut être préparé avec facilité par le procédé de l'invention à partir de matières premières relativement simples.

On a trouvé, en outre, que les composés de la classe des 2-amino-4-alcoyl-5-phényl-oxazolines manifestent une activité semblable. Cette classe de composé est illustrée, à titre d'exemples, par la 2-amino-4-méthyl-5-phényloxazoline, la 2-amino-4-éthyl-5-phényloxazoline, la 2-amino-4-isopropyl-5-phényloxazoline, la 2-amino-4-isobutyl-5-phényloxazoline, la 2-amino-4-tertiobutyl-5-phényloxazoline, etc.

Une autre classe de composés montrant l'activité mentionnée est celle des 2-amino-5-aryloxazolines dans lesquelles le radical aryle est un radical phényle à substitution méthoxy. L'invention crée comme composés nouveaux, des oxazolines ainsi et autrement substituées. Suivant une caractéristique de l'invention, les composés de cette classe comprennent des

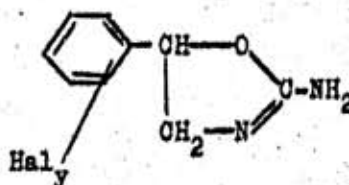
7

2-amino-5-aryloxazolines de formule

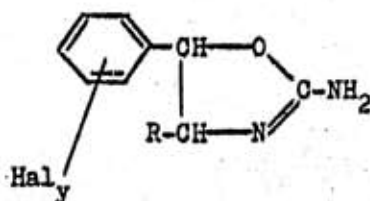


dans laquelle  $x$  est un nombre entier ne dépassant pas 4.

Un autre groupe de composés nouveaux créés par l'invention et entrant dans le cadre de sa formule générale définie ci-dessus est celui des composés contenant des radicaux phényle à substituants halogénés. Ces composés manifestent également l'activité mentionnée. Cette classe de nouveaux composés comprend les 2-amino-5-aryloxazolines de formule :



dans laquelle Hal désigne un radical iodo, fluoro, bromo ou, de préférence, chloro, et  $y$  est un nombre entier ne dépassant pas 5. La classe des oxazolines conformes à l'invention contenant des radicaux phényles à substituants halogénés comprend également les 2-amino-5-alcoyl-5-aryloxazolines de formule :



dans laquelle Hal est un radical iodo, bromo, fluoro, ou, de préférence, chloro et  $y$  est un nombre entier ne dépassant pas 5, et R est un radical alcoyle contenant de 1 à 4 atomes de carbone.

Les 2-alcoylamino-5-aryloxazolines et les 5-trifluoro-



méthylphényloxazolines constituent une classe de composés qui répondent également à la formule générale des composés de l'invention.

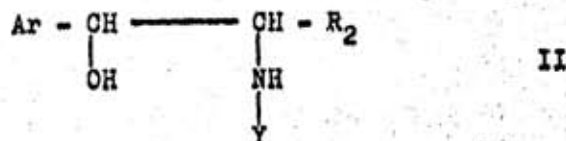
Les 2-amino-5-aryloxazolines de l'invention possèdent des propriétés basiques qui leur permettent de former des sels d'addition avec les acides et par conséquent, les composés peuvent être préparés et/ou employés sous la forme de la base ou d'un sel d'addition avec un acide. Etant donné que les sels de ces composés sont généralement plus solubles dans l'eau que les bases elles-mêmes, les sels constituent, dans certaines circonstances, la forme la plus avantageuse sous laquelle les composés sont utilisés. Si le sel doit être utilisé dans la préparation d'une composition à usage pharmaceutique destinée à être administrée pour produire des effets thérapeutiques, le sel doit être de nature acceptable du point de vue pharmaceutique. Toute toxicité conférée par l'acide de formation du sel doit par conséquent être prise en considération dans la préparation de ces sels, comme cela est courant en pratique. Les sels préférés sont ceux qui ne sont pas sensiblement plus toxiques que la 2-amino-5-aryloxazoline à partir de laquelle ils sont préparés et ils peuvent être incorporés dans des diluants pharmaceutiques solides ou liquides. Ces sels, à partir desquels des compositions à usage pharmaceutique peuvent être préparées, sont appelés en général sels à usage pharmaceutique. De tels sels sont en général les équivalents de la forme basique des 2-amino-5-aryloxazolines et sont également concernés lorsqu'on mentionne l'une quelconque des 2-amino-5-aryloxazolines. De même, les composés de l'invention contiennent au moins un atome de carbone asymétrique et ils peuvent par conséquent exister et être isolés sous diverses formes stéréoisomères.

Les composés de l'invention peuvent être transformés en leurs sels d'addition thérapeutiquement acceptables avec les

7

acides par réaction avec un acide approprié, par exemple un acide inorganique tel qu'un hydracide halogéné comme l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique ou l'acide iodhydrique, l'acide sulfurique, nitrique ou thiocyanique, un acide phosphorique, un acide organique tel que l'acide acétique, propionique, glycolique, lactique, pyruvique, oxalique, malonique, succinique, maléique, picrique, fumarique, malique, tartrique, citrique, benzoïque, cinnamique, mandélique, méthanesulfonique, éthanesulfonique, hydroxyéthanesulfonique, benzènesulfonique, p-toluènesulfonique, salicylique, p-aminosalicylique, 2-phénoxybenzoïque ou 2-acétoxybenzoïque.

Les procédés de production des 2-amino-oxazolines nouvelles répondant à la formule I ont la caractéristique commune que, conformément à des procédés connus, on prépare un composé de formule générale



dans laquelle Y est choisi dans le groupe comprenant les radicaux  $-\text{ON}$ ,  $-\text{CO} - \text{N} \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix}$ ,  $-\text{CS} - \text{N} \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix}$  et  $-\text{C} - \text{N} \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \\ \text{NH} \end{smallmatrix}$  et on

cyclise ce composé pour former la 2-amino-oxazoline appropriée soit directement soit, si nécessaire, après transformation préalable du groupement  $\alpha$ -hydroxy en un groupement plus réactif.

Conformément au procédé décrit, il est par exemple possible de faire réagir un  $\alpha$ -hydroxy- $\beta$ -aminoaralcane avec un halogénure de cyanogène; l' $\alpha$ -hydroxy- $\beta$ -cyanamino-aralcane ainsi produit se cyclise spontanément en donnant la 2-amino-oxazoline correspondante. Les  $\alpha$ -hydroxy- $\beta$ -amino-aralcane utilisés comme composés de départ, par exemple le 2-amino-1-phényl-1-éthanol, le 2-amino-1-phényl-1-propanol, le 2-amino-1-(3,4,5-triméthoxyphényl)-1-butanol, le 2-amino-1-(2,4-dichlorophényl)-1-hexanol,



etc., sont préparés par des procédés connus.

La réaction d'un aminoarylalcanol avec un halogénure de cyanogène, en particulier le bromure de cyanogène, peut être effectuée dans un solvant, choisi parmi les alcools, par exemple le méthanol, l'éthanol ou le butanol, parmi les hydrocarbures aliphatiques tels que le pentane, l'hexane ou les alcanes analogues ou les hydrocarbures aromatiques tels que le benzène, le toluène, le xylène ou les aromatiques analogues, ou parmi les éthers tels que l'éther de diéthyle, l'éther de méthyléthyle ou l'éthoxyéthanol. Le bromure de cyanogène utilisé pour la réaction peut être préparé in situ, par exemple dans des milieux alcooliques; on cite comme exemple de préparation la réaction du cyanure de sodium avec le brome dans un solvant ou un diluant alcoolique.

La réaction d'un amino-alcool avec le bromure de cyanogène nécessite 1 mole de bromure de cyanogène pour transformer 1 mole de l' amino-alcool en 2-amino-5-aryloxazoline cyclique et en général, on fait réagir ces réactifs dans des rapports approximativement équimolaires. Toutefois, si on le désire, on peut employer un excès de l'un ou l'autre des réactifs mentionnés. Habituellement, leur rapport doit être compris dans la gamme d'environ 0,9 mole de l' amino-alcool par mole de bromure de cyanogène, à environ 1,1 mole de l' amino-alcool par mole de bromure de cyanogène.

Conformément au procédé décrit, il est également possible de faire réagir un  $\alpha,\beta$ -époxyaralcane ou un  $\alpha$ -hydroxy- $\beta$ -halogéno-aralcane correspondant avec un cyanamide ou un sel de cyanamide, de façon que l' $\alpha$ -hydroxy- $\beta$ -cyanamino-aralcane se cyclise spontanément en 2-amino-oxazoline.

Conformément au procédé décrit, il est également possible de préparer un  $\alpha$ -hydroxy- $\beta$ -uréidoalcanes à partir d'un  $\alpha$ -hydroxy- $\beta$ -amino-aralcane, en transformant dans l' $\alpha$ -hydroxy-

7

$\beta$ -uréidoaralcane obtenu le groupement  $\alpha$ -hydroxy en un groupement plus réactif et en cyclisant le composé obtenu en 2-amino-oxazoline. Il est, par exemple, possible de transformer un  $\alpha$ -hydroxy- $\beta$ -aminoaralcane au moyen de cyanate de potassium, d'un isocyanate d'alcoyle, d'un halogénure d'acide dialcoylcarbamique ou d'un ester phénylique d'acide dialcoylcarbamique en un  $\alpha$ -hydroxy- $\beta$ -uréidoaralcane non-substitué, monosubstitué ou disubstitué, respectivement. Un tel  $\alpha$ -hydroxy- $\beta$ -uréidoaralcane est à présent transformé en un  $\alpha$ -halogéno- $\beta$ -uréidoaralcane au moyen d'agents d'halogénéation tels que le chlorure de thionyle. Lorsqu'on le chauffe avec de l'eau, l' $\alpha$ -halogéno- $\beta$ -uréidoaralcane se cyclise spontanément en 2-amino-oxazoline correspondante. Au lieu de chlorure de thionyle, on peut naturellement utiliser aussi de l'acide chlorhydrique ou bromhydrique concentré ou un composé organique tel qu'un acide sulfonique, un chlorure, par exemple le chlorure de toyle ou le chlorure de mésyle, pour réagir avec le groupement hydroxyle. Il est possible d'opérer dans un hydrocarbure halogéné utilisé comme solvant, tel que le chlorure de méthylène, le tétrachlorure de carbone, le chloroforme, ou dans le benzène ou le toluène, respectivement.

Une autre possibilité, conformément au procédé décrit, consiste à transformer un  $\alpha$ -hydroxy- $\beta$ -aminoaralcane en un  $\alpha$ -hydroxy- $\beta$ -thiouréidoaralcane et en cyclisant ce dernier en 2-amino-oxazoline correspondante. La préparation de l' $\alpha$ -hydroxy- $\beta$ -thiouréidoaralcane peut être effectuée conformément à des procédés connus, par exemple au moyen de thiocyanate de potassium dans des milieux acides, au moyen d'isothiocyanates d'alcoyles, ou d'halogénures d'acides dialcoylthiocarbamiques, respectivement. Des agents de désulfuration tels que l'oxyde de mercure ou l'hydroxyde de mercure, respectivement, peuvent aussi être utilisés pour accélérer la réaction.

7

Une autre variante du procédé consiste à préparer, conformément à des procédés connus, un  $\alpha$ -hydroxy- $\beta$ -guanidinocarbalcane et à préparer à partir de celui-ci la 2-amino-oxazoline correspondante par départ d'ammoniac.

Pour préparer les compositions thérapeutiques conformes à l'invention, on combine la 2-R<sub>1</sub>-4-R<sub>2</sub>-5-R<sub>3</sub>-oxazoline avec une quantité importante d'un support pharmaceutique. Le support peut prendre une grande variété de formes suivant le mode de préparation désiré en vue de l'administration. Un avantage important des composés de l'invention réside dans le fait qu'ils sont actifs lorsqu'ils sont administrés par voie orale. Par conséquent, les compositions préférées sont adaptées à l'administration orale et prennent la forme de suspensions, d'élixirs, de capsules ou de comprimés, de poudres adaptées pour l'incorporation dans des milieux liquides, ou des formes analogues. Dans la préparation des compositions sous la forme posologique destinée à l'administration orale, on peut employer l'un quelconque des milieux pharmaceutiques usuels, tels que la gélatine dans le cas de capsules, les combinaisons d'eau, de glycols, d'huiles, d'alcools, etc., dans le cas de suspensions, d'élixirs et de solutions, les amidons, les sucres, le kaolin, les sels, les lubrifiants, les liants et les substances analogues dans le cas des poudres et des comprimés. Les comprimés représentent la forme la plus avantageuse pour l'administration par voie orale. A titre de variante, les compositions contenant les composés mentionnés peuvent être administrées par voie parentérale. Pour l'injection parentérale, le support doit habituellement consister, au moins en grande partie, en de l'eau stérilisée, bien que d'autres ingrédients puissent y être incorporés. On peut préparer des solutions injectables dans lesquelles le support est constitué par une solution saline, une solution de glucose ou un mélange de ces deux solutions,

7



par exemple. Le support entier doit naturellement être acceptable du point de vue pharmaceutique et ne doit pas conférer de toxicité, ni être la cause d'autres effets secondaires indésirables.

Dans la composition, la concentration de la 2-amino-5-aryloxazoline doit être au moins égale à environ 0,01 % en poids et de préférence d'au moins environ 0,05 %. La concentration du composé peut être bien supérieure à ces chiffres, suivant la forme que prend la composition et en fait, la concentration du composé peut s'élever dans certains cas jusqu'à environ 50 %. La quantité administrée peut aussi dépendre de la sévérité de l'état qui est traité ou du sujet qui est traité. En général, la quantité de composition entrant dans chaque unité posologique doit contenir au moins environ 0,25 mg de 2-R<sub>1</sub>-4-R<sub>2</sub>-5-R<sub>3</sub>-oxazoline et dans certains cas, la quantité par unité posologique peut atteindre jusqu'à environ 250 mg.

L'invention est illustrée par les exemples suivants, donnés à titre non limitatif.

#### Exemple 1

Cet exemple décrit la préparation de la 2-amino-5-phényloxazoline.

Une solution à la température ambiante fut préparée en dissolvant 91,2 g (0,53 mole) de chlorhydrate d'alcool  $\alpha$ -(aminométhyl)-benzylique et 87 g (1,06 mole) d'acétate de sodium dans 1500 ml d'alcool méthylique. On ajouta à cette solution une solution à la température ambiante de 56 g (0,53 mole) de bromure de cyanogène dans 400 ml d'alcool méthylique. On agita le mélange réactionnel obtenu pendant 30 minutes. L'alcool fut ensuite séparé par distillation sous vide en laissant un résidu qui fut dissous dans l'eau, filtré et neutralisé avec du carbonate de potassium. Le précipité obtenu de 2-amino-5-phényloxazoline brute obtenu fut isolé par

filtration et le filtrat fut extrait au chlorure de méthylène. L'évaporation de l'extrait au chlorure de méthylène donna un supplément de 2-amino-5-phényloxazoline brute, que l'on ajouta au précipité produit. Par recristallisation de la base dans un mélange de benzène et d'heptane, on obtint 62,5 g (rendement de 73 %) de produit sous la forme d'une matière cristalline. La recristallisation de la 2-amino-5-phényloxazoline dans le benzène donna des cristaux blancs brillants fondant entre 136 et 138°C. Le taux d'azote calculé pour  $C_9H_{10}N_2O$  est de 17,27 %; on trouva 17,08 % à l'analyse. Le spectre infrarouge montra  $\lambda_{\text{max.}}^{\text{nujol}}$  2,97, 3,25 à 3,32, 5,87, 6,16, 6,67, 7,04, 7,44 microns.

#### Exemple 2

Cet exemple illustre la préparation de la 2-amino-5-(3,4,5-triméthoxyphényl)oxazoline et des composés à substitution méthoxylique apparentés.

Une solution de bromure de cyanogène fut préparée à partir de 1,58 g (0,036 mole) de cyanure de sodium et 5,7 g (0,036 mole) de brome dans du méthanol. A cette solution de bromure de cyanogène (maintenue à une température d'environ 5°C), on ajouta une solution à la température ambiante de 2,98 g (0,036 mole) d'acétate de sodium et 7,44 g (0,03 mole) d'alcool  $\alpha$ -(aminoéthyl)-3,4,5-triméthoxybenzylique dans l'alcool méthylique. La solution obtenue fut agitée pendant 1,5 heure à la température ambiante. Elle fut ensuite rendue basique avec de l'ammoniaque, et concentrée sous vide. On ajouta au résidu environ 150 ml d'eau et le mélange fut rendu fortement basique par addition d'hydroxyde de sodium à 10 %. Cette suspension aqueuse alcaline fut extraite 3 fois avec du chlorure de méthylène. Les extraits organiques rassemblés furent lavés à l'eau, séchés sur du sulfate de magnésium, filtrés et concentrés à sec sous vide. Le résidu fut délayé dans de l'éther

et le solide fut recueilli et séché pour donner 6,04 g de 2-amino-5-(3,4,5-triméthoxyphényl)oxazoline. Après trois recristallisations dans l'acétone, le produit purifié fondit entre 181 et 183,5°C et son spectre infrarouge montra :  $\lambda_{\text{max.}}^{\text{nujol}}$  2,89, Shl. 3,03, 3,21, 5,90, 6,18, 6,26, 6,60, 6,70, 7,08 microns. Le taux d'azote calculé pour  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$  est de 11,11 %; on trouva à l'analyse N = 11,05 %.

En utilisant dans l'opération précédente, l'alcool  $\alpha$ -(aminoéthyl)-p-méthoxybenzylique, l'alcool  $\alpha$ -(aminométhyl)-3,4-diméthoxybenzylique et l'alcool  $\alpha$ -(aminométhyl)-2,3,4,5-tétraméthoxybenzylique correspondants, on prépara respectivement les oxazolines correspondantes, à savoir la 2-amino-5-(p-méthoxyphényl)oxazoline, la 2-amino-5-(3,4-diméthoxyphényl)oxazoline et la 2-amino-5-(2,3,4,5-tétraméthoxyphényl)oxazoline.

### Exemple 3

Cet exemple illustre la préparation de la 2-amino-5-(2,4-dichlorophényl)oxazoline et des composés apparentés à substitution chlorés.

Une solution froide de bromure de cyanogène, préparée in situ à partir de 0,68 g (0,014 mole) de cyanure de sodium et 2,24 g (0,014 mole) de brome dans 15 ml de méthanol, fut ajoutée à une solution froide de 2,89 g (0,013 mole) d'alcool  $\alpha$ -(aminométhyl)-2,4-dichlorobenzoylique et 1,05 g (0,014 mole) d'acétate de sodium dans environ 60 ml de méthanol. La solution fut agitée pendant une demi-heure à la température ambiante, on ajouta ensuite de l'ammoniaque pour rendre la solution basique et on concentra la solution sous vide. Le résidu fut repris dans de l'acide dilué et lavé au chlorure de méthylène. Les extraits de chlorure de méthylène furent lavés une fois avec de l'eau, séchés et concentrés à sec sous vide. La matière cristalline brute fut délayée dans de l'éther, filtrée et séchée à l'air, et on obtint une seconde récolte de cristaux à



partir de la liqueur mère. Les deux produits furent rassemblés et recristallisés dans le benzène pour donner 0,85 g de 2-amino-5-(2,4-dichlorophényl)oxazoline, fondant entre 132 et 134°C. Le calcul théorique pour  $C_9H_8Cl_2N_2O$  donne : C = 46,78, H = 3,49, N = 12,12; on trouva à l'analyse : C = 46,90, H = 3,53, N = 12,42. Le spectre infrarouge montra :  $\lambda_{\text{max}}^{\text{nujol}}$  2,93, 3,27, 5,84, 6,21, 6,27, 6,40, 7,10 microns.

En utilisant, dans le procédé ci-dessus, l'alcool  $\alpha$ -aminométhyl-2-chlorobenzyle, l'alcool  $\alpha$ -aminométhyl-2,3,4-trichlorobenzyle, l'alcool  $\alpha$ -aminométhyl-2,3,5,6-tétrachlorobenzyle et l'alcool  $\alpha$ -aminométhylpentachlorobenzyle correspondants, on obtint respectivement les oxazolines correspondantes, à savoir la 2-amino-5-(2-chlorophényl)oxazoline, la 2-amino-5-(2,3,4-trichlorophényl)oxazoline, la 2-amino-5-(2,3,5,6-tétrachlorophényl)oxazoline et la 2-amino-5-(2,3,4,5,6-pentachlorophényl)oxazoline.

#### Exemple 4

Cet exemple illustre la préparation de la 2-amino-4-méthyl-5-phényloxazoline et des composés apparentés à substitution alcoylique.

Un mélange de 300 ml de méthanol et 50 ml d'eau fut utilisé pour dissoudre environ 35 g (0,187 mole) de chlorhydrate de 2-amino-1-phényl-1-propanol et 16,9 g (0,411 mole) d'acétate de sodium. A cette solution, on ajouta une solution de 21,6 g (0,206 mole) de bromure de cyanogène dans 200 ml de méthanol. Le mélange fut agité pendant une demi-heure à la température ambiante, puis concentré sous vide pour éliminer le méthanol. Le résidu fut repris dans l'eau et la solution aqueuse obtenue fut rendue fortement basique avec de l'hydroxyde de sodium à 10 %, puis saturée avec du carbonate de potassium. Le précipité obtenu du produit brut fut isolé par filtration, lavé deux fois à l'eau et séché. On obtint 12 g de 2-amino-4-méthyl-5-phényl-

oxazoline fondant entre 155,5 et 158,5°C. Après recristallisation dans le benzène, le produit fondit entre 154,5 et 156°C. Le taux d'azote calculé pour  $C_{10}H_{12}N_2O$  est de 15,90 %; on trouva à l'analyse, pour N, 15,85 et 15,94 %. Le spectre infrarouge donna :  $\lambda_{\text{max}}$  nujol 2,92, 3,30, 5,86, 6,20, 6,66, 7,06 microns.

En utilisant, dans l'opération décrite ci-dessus, le chlorhydrate de 2-amino-1-phényl-1-butanol, le chlorhydrate de 2-amino-1-phényl-1-pentanol et le chlorhydrate de 2-amino-1-phényl-1-hexanol, respectivement, on peut préparer les oxazolines correspondantes, à savoir la 2-amino-4-éthyl-5-phényloxazoline, la 2-amino-4-propyl-5-phényloxazoline et la 2-amino-4-butyl-5-phényloxazoline.

Pour transformer les produits mentionnés ci-dessus dans les exemples précédents en sels d'acides correspondants, on peut par exemple, les dissoudre dans du méthanol et les faire réagir ainsi dissous avec un acide organique choisi, par exemple l'acide fumarique. Le fumarate de 2-amino-4-méthyl-5-phényloxazoline donne un exemple des sels qui peuvent être obtenus par ce procédé.

#### Exemple 5

Cet exemple illustre la préparation de la 2-amino-4-éthyl-5-chlorophényloxazoline et des composés apparentés à substitution alcoyllique.

Une solution froide de 0,20 mole de bromure de cyano-gène dans 200 ml de méthanol fut ajoutée à une solution froide de 0,15 mole de chlorhydrate de 2-amino-1-p-chlorophényl-1-n-butanol et 0,40 mole d'acétate de sodium dans du méthanol. Le mélange fut agité à la température ambiante pendant le développement de la réaction. En procédant ensuite comme décrit dans les exemples précédents, le mélange réactionnel fut traité avec une base pour libérer l'oxazoline produite qui fut ensuite isolée. On obtint comme produit la 2-amino-4-éthyl-5-(p-

chlorophényl)oxazoline.

En utilisant le 2-amino-1-(2,4-dichlorophényl)-1-propanol, le 2-amino-1-(3,4,5-trichlorophényl)-1-butanol et le 2-amino-1-(pentachlorophényl)-1-hexanol, respectivement, dans le procédé décrit ci-dessus, on obtint respectivement la 2-amino-4-méthyl-5-(2,4-dichlorophényl)oxazoline, la 2-amino-4-éthyl-5-(3,4,5-trichlorophényl)oxazoline et la 2-amino-4-butyl-5-(pentachlorophényl)oxazoline.

#### Exemple 6

Cet exemple illustre la préparation de la 2-amino-4-méthyl-5-(3,4,5-triméthoxyphényl)oxazoline et des composés apparentés à substituants alcoylliques.

En suivant sensiblement le même processus qu'à l'exemple 4, une solution de bromure de cyanogène fut ajoutée à une solution de chlorhydrate de 2-amino-1-(3,4,5-triméthoxyphényl)-1-propanol et d'acétate de sodium et on agita le mélange réactionnel jusqu'à ce que la réaction soit achevée. On ajouta une base alcaline pour libérer la base organique qui fut isolée des solvants employés. Le produit obtenu fut la 2-amino-4-méthyl-5-(3,4,5-triméthoxyphényl)oxazoline.

En procédant de la même façon, mais en employant le 2-amino-1-(2,4-diméthoxyphényl)-1-propanol, le 2-amino-1-(2,3-diméthoxyphényl)-1-pentanol et le 2-amino-1-(3,4,5-triméthoxyphényl)-3,3-diméthyl-1-butanol, respectivement, on obtint les oxazolines correspondantes, à savoir la 2-amino-4-méthyl-5-(2,4-diméthoxyphényl)oxazoline, la 2-amino-4-propyl-5-(2,5-diméthoxyphényl)oxazoline et la 2-amino-4-tertiobutyl-5-(3,4,5-triméthoxyphényl)oxazoline.

#### Exemple 7

Cet exemple illustre une formule de préparation de 8000 comprimés contenant chacun 5 mg de 2-amino-5-phényloxa-zoline :

|                                                     |          |
|-----------------------------------------------------|----------|
| 2-amino-5-phényloxazoline                           | 40,0 g   |
| lactose                                             | 800,0 g  |
| phosphate de calcium dibasique<br>(Codex américain) | 1527,2 g |
| amidon (charge et agent de<br>désintégration)       | 1159,3 g |
| stéarate de calcium                                 | 57,7 g   |
| solution de gélatine (180 g/l)                      | 400,0 g  |

Au lieu du lactose, du phosphate de calcium dibasique et de la partie de l'amidon servant de charge, on peut utiliser du sucrose, du polyéthylène-glycol 4000, du mannitol et/ou du carbonate de calcium, en diverses combinaisons et diverses proportions. La pâte d'amidon, la solution de gomme arabique, la solution de glucose, la solution de carboxyméthylcellulose, la gomme-laque et les substances analogues peuvent être utilisées à la place de la solution de gélatine comme agent de granulation. Le stéarate de calcium est employé comme agent de lubrification et il peut être remplacé par le stéarate de magnésium, l'acide stéarique, le talc et les substances analogues.

#### Exemple 8

La formule suivante peut être employée pour préparer une suspension contenant 1 mg de 2-amino-4-méthyl-5-phényloxazoline par 5 ml :

|                                                       |           |
|-------------------------------------------------------|-----------|
| 2-amino-4-méthyl-5-phényloxazoline                    | 0,2 g     |
| propylène-glycol                                      | 50,0 g    |
| solution de sorbitol à 70 %                           | 250,0 g   |
| alcool à 7,7 %                                        | 77,0 ml   |
| carboxyméthylcellulose<br>(faible viscosité, type 70) | 10,0 g    |
| sucres granulés                                       | 375,0 g   |
| ester méthylique de l'acide<br>p-hydroxybenzoïque     | 1,5 g     |
| ester propylique de l'acide<br>p-hydroxybenzoïque     | 0,3 g     |
| monooléate de polyoxyéthylène-<br>sorbitan            | 0,5 ml    |
| parfum                                                | 3,0 ml    |
| acide citrique                                        | 1,5 g     |
| eau, quantité suffisante pour                         | 1000,0 ml |



A la place du propylène-glycol, on peut utiliser le polyéthylène-glycol et/ou la glycérine. La carboxyméthylcellulose peut être remplacée par l'une quelconque des gommes naturelles utilisées comme agents de suspension. Les esters de l'acide p-hydroxybenzoïque peuvent être remplacés par tout agent bactériostatique communément utilisé et d'autres agents tensioactifs couramment employés peuvent remplacer le mono-oléate de polyoxyéthylène-sorbitan.

#### Exemple 9

A une solution de 7,8 g (0,0455 mole) d'alcool  $\alpha$ -amino-méthyl-p-méthoxybenzylique et 11,2 g (0,082 mole) d'acétate de sodium dans 70 ml de méthanol et 5 ml d'eau refroidie dans un bain de glace, on ajouta en une durée de 20 minutes une solution de 5,30 g (0,0505 mole) de bromure de cyanogène dans 50 ml de méthanol. Après avoir maintenu la solution pendant une nuit à 0°C, le solvant fut éliminé sous pression réduite. On ajouta une solution diluée d'hydroxyde de sodium et la phase huileuse qui se sépara fut extraite au chlorure de méthylène. L'extrait de chlorure de méthylène fut séché sur du sulfate de magnésium anhydre et concentré à sec. On obtint une huile que l'on fit cristalliser par trituration à l'éther. Le solide obtenu fut recueilli par filtration et lavé avec de l'éther; on obtint 5,6 g (64 %) de produit fondant entre 92 et 99°C. La recristallisation dans le mélange de chlorure de méthylène et de méthylcyclohexane donna la 2-amino-5-(p-méthoxyphényl)-2-oxazoline, pure, fondant entre 102 et 103°C.

#### Exemple 10

Une solution de 8,00 g (0,04 mole) d'alcool  $\alpha$ -(amino-méthyl)anisylrique et 11,8 g (0,144 mole) d'acétate de sodium dans 75 ml de méthanol et 5 ml d'eau fut refroidie dans un bain de glace tout en ajoutant en 5 minutes 5,56 g (0,0526 mole)

de bromure de cyanogène dans 50 ml de méthanol. Le mélange réactionnel fut agité à la température ambiante pendant 80 minutes, puis concentré à sec sous vide. Le résidu semi-solide fut dissous dans l'eau et la solution obtenue fut rendue basique avec de l'hydroxyde de sodium 2N; le précipité formé fut recueilli sur un filtre, lavé à l'eau et séché, en donnant 8,47 g (92 %) de produit fondant entre 129 et 134°C. La purification par recristallisation dans le benzène donna la 2-amino-5-(p-méthoxyphényl)-2-oxazoline pure, fondant entre 138 et 142°C.

#### Exemple 11

Une suspension de 12,63 g (0,054 mole) d'alcool  $\alpha$ -aminométhyl-(m-benzyloxy)benzylique et 13,1 g (0,16 mole) d'acétate de sodium dans 100 ml de méthanol fut traitée avec une solution de 5,73 g (0,054 mole) de bromure de cyanogène dans 50 ml de méthanol. Le solide passa en solution et la solution obtenue fut agitée pendant 2 heures. Le solvant fut éliminé sous pression réduite et on ajouta au résidu une solution diluée d'hydroxyde de sodium. Le produit solide formé fut recueilli par filtration, lavé à l'eau et séché. La recristallisation dans le benzène donna la 2-amino-5-(m-benzyloxyphényl)-2-oxazoline cristalline pure fondant entre 133 et 135°C.

#### Exemple 12

Une solution de 1 g (0,0053 mole) de chlorhydrate de l'alcool  $\alpha$ -(aminométhyl)-m-hydroxybenzylique et 1,33 g (0,0159 mole) de bicarbonate de sodium dans 40 ml de méthanol aqueux à 50 % fut chauffée à 50°C et refroidie à la température ambiante. On ajouta une solution de 0,615 g (0,0058 mole) de bromure de cyanogène dans 10 ml de méthanol et on agita le mélange réactionnel pendant 3 heures. Le solvant fut éliminé sous pression réduite et le résidu fut séché à 0,1 mm pendant 1 heure. Le résidu fut trituré avec du 2-propanol et le solide fut isolé par filtration. Le 2-propanol fut évaporé sous pres-

sion réduite, et le solide obtenu fut trituré avec de l'éther et recueilli. On obtint 0,74 g de 2-amino-5-(m-hydroxyphényl)-2-oxazoline (75 %), fondant à 170°C en se décomposant.

Exemple 13

A une solution de 15 g (0,088 mole) d'alcool  $\alpha$ -aminométhyl-p-chlorobenzyle et 21,6 g (0,264 mole) d'acétate de sodium dans 200 ml de méthanol en solution aqueuse, on ajouta goutte à goutte tout en refroidissant au bain de glace une solution de 9,3 g (0,088 mole) de bromure de cyanogène dans le méthanol. La solution rose obtenue fut agitée pendant 10 minutes à 0°C et pendant 1,5 heure à la température ambiante. Le méthanol fut évaporé sous vide et on ajouta de l'eau au résidu. Le mélange huileux obtenu fut rendu basique avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium. Le produit solide qui se sépara fut recueilli par filtration, lavé complètement avec de l'eau et séché à l'air; on obtint 9,8 g (57 %) de produit fondant entre 92 et 102°C. La purification par recristallisation dans le benzène donna la 2-amino-5-(p-chlorophényl)-2-oxazoline, fondant entre 118 et 119°C.

Exemple 14

Une solution de 8,0 g (0,0406 mole) d'alcool  $\alpha$ -aminométhyl-p-chlorobenzyle et 6,8 g (0,08 mole) d'acétate de sodium dans 50 ml de méthanol fut traitée avec une solution de 4,3 g (0,0406 mole) de bromure de cyanogène dans 20 ml de méthanol. Le mélange réactionnel fut agité pendant 1 heure à 0°C. Le solvant fut évaporé sous pression réduite et le résidu huileux fut dissous dans la quantité minimale d'eau. La solution obtenue fut rendue basique avec une solution concentrée de carbonate de potassium et le solide blanc qui précipita fut extrait dans le chlorure de méthylène. La solution dans le chlorure de méthylène fut lavée à l'eau salée, séchée sur du carbonate de potassium anhydre et évaporée à sec. On obtint

6,4 g (80 %) de produit solide. La purification par recristallisation dans le mélange de benzène et d'hexane donna de la 2-amino-5-(p-chlorophényl)-2-oxazoline pure, fondant entre 128 et 130°C.

#### Exemple 15

A une solution glacée de 2,3 g (0,0112 mole) d'alcool  $\alpha$ -aminométhyl-p-trifluorométhylbenzylique dans 15 ml de méthanol et 2,76 g (0,0336 mole) d'acétate de sodium dans 10 ml d'eau, on ajouta goutte à goutte une solution de 1,3 g (0,0123 mole) de bromure de cyanogène dans 25 ml de méthanol. La solution fut agitée pendant une demi-heure à 0°C et pendant 1,5 heure à la température ambiante, puis elle fut concentrée sous vide pour éliminer le méthanol. Le résidu huileux obtenu fut dissous dans l'eau et la solution fut rendue basique avec une solution concentrée d'hydroxyde de sodium. Le produit solide qui se sépara fut recueilli par filtration, lavé à l'eau et séché à l'air pour donner 2,44 g (93 %) de produit fondant entre 85 et 90°C. On obtint la 2-amino-5-[p-( $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluorotolyl)]-2-oxazoline par recristallisation dans le mélange de benzène et d'éther de pétrole, le produit montrant un point de fusion compris entre 97 et 100°C.

#### Exemple 16

Une solution de 3,30 g (0,028 mole) de bromure de cyanogène dans 30 ml de méthanol fut ajoutée goutte à goutte à une solution sous agitation de 5 g (0,0279 mole) d'alcool  $\alpha$ -aminométhyl-p-isopropylbenzylique et 6,9 g (0,084 mole) d'acétate de sodium dans 50 ml de méthanol. On laissa la réaction se poursuivre pendant 1 heure à la température ambiante. Le solvant fut ensuite chassé sous pression réduite et on ajouta au résidu une solution diluée d'hydroxyde de sodium. Le précipité en fins cristaux blancs obtenu fut recueilli par filtration, lavé à l'eau et séché sous vide pour donner 4,8 g



(85 %) de produit fondant entre 150 et 154°C. La recristallisation dans le mélange de benzène et d'éther donna la 2-amino-5-(p-isopropylphényl)-2-oxazoline pure, fondant entre 158 et 160°C.

Exemple 17

A une solution de 24 g (0,12 mole) d'alcool  $\alpha$ -(aminométhyl)-vératrylique et 26,03 g (0,32 mole) d'acétate de sodium dans 250 ml de méthanol aqueux, on ajouta une solution de 12,5 g (0,12 mole) de bromure de cyanogène dans 250 ml de méthanol. La solution fut refroidie dans un bain de glace pendant l'addition, puis on la laissa se réchauffer à la température ambiante pendant une durée de 2,5 heures. La solution fut concentrée sous vide pour éliminer le méthanol et de l'eau fut ajoutée au résidu. Le mélange huileux obtenu fut rendu basique avec une solution aqueuse concentrée d'hydroxyde de sodium et cette solution aqueuse fut extraite trois fois avec du chlorure de méthylène. Les extraits rassemblés furent lavés à l'eau, séchés sur du sulfate de magnésium anhydre, filtrés et concentrés à sec sous vide. Le résidu solide obtenu fut délayé dans l'éther, filtré, lavé avec de l'éther et séché à l'air pour donner 17,7 g (66,5 %) de produit fondant entre 95 et 111°C. On obtint la 2-amino-5-(3,4-diméthoxyphényl)-2-oxazoline pure fondant entre 119 et 121°C par recristallisation dans de l'acétate d'éthyle.

Exemple 18

A une solution de 25,8 g (0,142 mole) d'alcool  $\alpha$ -aminométhyl-pipéronylique et 35 g (0,426 mole) d'acétate de sodium dans 250 ml de méthanol aqueux, on ajouta rapidement goutte à goutte une solution de 17,5 g (0,165 mole) de bromure de cyanogène dans 200 ml de méthanol. La solution fut refroidie dans un bain de glace pendant l'addition, puis on la laissa se réchauffer à la température ambiante en une durée de 1,5 heure. Le méthanol utilisé comme solvant fut évaporé sous vide, on

ajouta de l'eau au résidu et la solution obtenue fut rendue basique avec une solution concentrée d'hydroxyde de sodium. Le solide cristallin qui précipita fut recueilli par filtration, lavé à l'eau, séché, lavé deux fois à l'éther et séché sous vide sur du chlorure de calcium pour donner 24 g (82 %) de produit fondant entre 173 et 179°C. On obtint par recristallisation dans le 2-propanol la 2-amino-5-(3,4-méthylènedioxyphényl)-2-oxazoline fondant entre 178,5 et 180,5°C.

#### Exemple 19

Une solution de 10,5 g (0,050 mole) de 1-méthyl-3-(1-hydroxy-1-phényl-2-propyl)urée dans 100 ml de chlorure de méthylène fut refroidie à 0°C et on versa une solution de 3,9 ml (0,050 mole) de chlorure de thionyle dans 20 ml de chlorure de méthylène. Le mélange fut chauffé à reflux pendant 30 minutes. Le solvant fut évaporé sous vide et le résidu fut dissous dans de l'eau bouillante. La solution obtenue fut refroidie, filtrée pour séparer une petite quantité de matière insoluble et alcalinisée par addition d'une solution de carbonate de potassium. Il se sépara une huile qui fut extraite dans le chlorure de méthylène. La solution dans le chlorure de méthylène fut séchée sur du sulfate de sodium anhydre et cette solution fut évaporée à sec sous vide pour donner 7,9 g (86 %) de produit cristallin fondant entre 122 et 126°C. Deux recristallisations dans le mélange de benzène et d'hexane donnèrent la 2-méthylamino-4-méthyl-5-phényl-2-oxazoline, fondant entre 129 et 131°C.

#### Exemple 20

Une solution de 10,0 g (0,045 mole) de 1-(1-hydroxy-1-phényl-2-propyl)-3-éthylurée dans 100 ml de chlorure de méthylène fut traitée avec 3,2 ml (0,045 mole) de chlorure de thionyle. Le mélange fut chauffé à reflux pendant 1 heure, le solvant fut évaporé et l'huile résiduelle fut ajoutée à de l'eau bouil-

lante. Ce mélange fut porté à l'ébullition pendant 30 minutes, puis refroidi, filtré pour éliminer une petite quantité de matière insoluble et alcalinisé par l'addition d'une solution de carbonate de potassium. Il se sépara un produit huileux qui fut extrait au benzène. L'extrait benzénique fut séché sur du sulfate de magnésium anhydre, puis concentré à sec pour donner le produit sous la forme d'une huile jaune en quantité de 6,0 g. Cette huile fut dissoute dans 10 ml de 2-propanol et on ajouta 3,4 g d'acide fumarique dissous dans la quantité minimale de 2-propanol. Le sel en cristaux blancs qui précipita en quantité de 8,5 g (60 %) fondit entre 141 et 142°C. La purification par recristallisation dans le 2-propanol donna le fumarate de 2-éthylamino-4-méthyl-5-phényl-2-oxazoline pur, fondant entre 146 et 147°C.

#### Exemple 21

Une solution de 1,45 ml (0,02 mole) de chlorure de thionyle dans 10 ml de chlorure de méthylène fut ajoutée à une solution de 5,4 g (0,02 mole) de 1-(1-hydroxy-1-phényl-2-propyl)-3-phénylurée dans 50 ml de chlorure de méthylène. Le mélange fut chauffé à reflux pendant 1 heure et le solvant fut éliminé sous vide en laissant une huile de couleur ambrée. Cette huile fut additionnée d'eau bouillante et on chauffa le mélange pendant 30 minutes. La solution aqueuse fut séparée par décantation de l'huile résiduelle et alcalinisée avec une solution diluée d'hydroxyde de sodium. La gomme blanche qui se sépara fut recueillie par centrifugation. Cette gomme fut cristallisée par trituration avec du 2-propanol. On obtint la 2-anilino-4-méthyl-5-phényl-2-oxazoline par recristallisation dans le 2-propanol, cette oxazoline ayant un point de fusion compris entre 130 et 131°C.

Exemple 22

Une suspension de 5,0 g (0,017 mole) de 1-(2-hydroxy-2-p-chlorophényl-1-éthyl)-3-phénylurée dans 200 ml de chlorure de méthylène fut traitée avec 1,9 g (0,017 mole) de chlorure de thionyle. Après chauffage à reflux pendant 1 heure, le solvant fut éliminé sous vide et on fit bouillir l'huile résiduelle avec de l'eau pendant 30 minutes. Dans ce cas, il resta un résidu solide insoluble dans l'eau qui fut recueilli par filtration, lavé à l'eau et séché. On récupéra de cette façon 3,6 g (72 %) de matière première inchangée, fondant entre 205 et 207°C. La solution provenant du traitement à l'eau bouillante fut alcalinisée avec une solution de carbonate de potassium qui précipita un produit cristallin, la 2-anilino-5-p-chlorophényl-2-oxazoline. La purification par recristallisation dans le 2-propanol donna 1,3 g (rendement de 99 %, taux de transformation de 28 %), le produit purifié fondant entre 148 et 150°C.

Exemple 23

Une solution de 1,42 ml (0,02 mole) de chlorure de thionyle, dans 10 ml de chlorure de méthylène fut ajoutée à une solution de 6,4 g (0,02 mole) de 1-(1-hydroxy-1-phényl-2-propyl)-3- $\alpha$ -naphtylurée dans 100 ml de chlorure de méthylène. Le mélange fut chauffé à reflux pendant 1 heure, le solvant fut évaporé sous vide et l'huile résiduelle fut versée dans de l'eau bouillante. Ce mélange fut chauffé pendant 30 minutes puis refroidi, centrifugé et la petite quantité de matière solide insoluble fut rejetée. Lorsque la solution aqueuse eut été rendue basique avec une solution de carbonate de potassium, le produit solide blanc précipita. Il fut recueilli par filtration, lavé à l'eau et l'éther et séché. On obtint 2,9 g (48 %) de produit fondant entre 181 et 182°C. La 2-( $\alpha$ -naphtyl-amino)-4-méthyl-5-phényl-2-oxazoline était pure, comme le montra le fait que le point de fusion resta inchangé après une recris-



tallisation dans le 2-propanol.

Exemple 24

Une solution de 4,31 g (0,0194 mole) de 1,1-diméthyl-3-(1-hydroxy-1-phényl)-2-propylurée dans 30 ml de chlorure de méthylène fut traitée avec 1,37 ml (0,0194 mole) de chlorure de thionyle dans 10 ml de chlorure de méthylène. Le mélange réactionnel fut chauffé à reflux pendant 1 heure, puis concentré à sec sous vide. L'huile résiduelle fut chauffée dans de l'eau bouillante pendant 30 minutes et la solution obtenue, après séchage, fut séparée par filtration d'une petite quantité de matière insoluble. La solution aqueuse obtenue fut alcalinisée avec une solution de carbonate de potassium et le produit huileux qui se sépara fut extrait avec du chlorure de méthylène. L'extrait au chlorure de méthylène fut séché sur du sulfate de sodium anhydre, puis concentré à sec sous vide en donnant 3,7 g de produit sous la forme d'une huile. Ce produit huileux fut purifié par distillation à travers une courte colonne pour donner 1,85 g de 2-diméthylamino-4-méthyl-5-phényl-2-oxazoline sous la forme d'une huile claire, bouillant entre 108 et 110°C sous 0,75 mm.

Exemple 25

Une solution de 8,0 g (0,033 mole) de 1,1-diméthyl-3-(2-hydroxy-2-p-chlorophényléthyl)urée dans 50 ml de chlorure de méthylène fut traitée avec 2,4 g (0,033 mole) de chlorure de thionyle et la solution obtenue fut chauffée à reflux pendant 1 heure. Le chlorure de méthylène utilisé comme solvant fut évaporé sous vide et on fit bouillir l'huile résiduelle avec de l'eau pendant 30 minutes, on la refroidit et on isola la petite quantité de matière insoluble. La solution aqueuse obtenue fut alcalinisée avec une solution de carbonate de potassium et le produit huileux qui se sépara fut extrait avec du chlorure de méthylène. L'extrait au chlorure de méthylène fut

séché, concentré à sec et le produit huileux résiduel fut distillé pour donner 4,25 g (rendement de 55 %) de 2-diméthylamino-5-(p-chlorophényl)-2-oxazoline sous la forme d'une huile claire incolore bouillant à 145°C sous 0,5 mm.

#### Exemple 26

A une suspension froide agitée de 9,2 g (0,043 mole) de 1,2-diphényl-2-aminoéthanol dans 250 ml de méthanol contenant 10,7 g (0,13 mole) d'acétate de sodium et 30 ml d'eau, on ajouta goutte à goutte 5,05 g (0,048 mole) de bromure de cyanogène dans 100 ml de méthanol. Après agitation pendant une demi-heure à la température ambiante, le mélange devint homogène et on le laissa reposer à la température ambiante pendant une nuit. Le méthanol fut éliminé par distillation sous vide et le résidu fut dissous dans de l'eau et alcalinisé avec une solution froide à 20 % d'hydroxyde de sodium. Le produit précipita sous la forme d'un solide blanc qui fut recueilli par filtration, lavé à l'eau et séché. On obtint la cis-2-amino-4,5-diphényloxazoline par recristallisation dans le méthanol, qui fondit entre 216 et 217°C.

#### Exemple 27

Une solution de 4,2 g (0,0204 mole) d'alcool  $\alpha$ -aminométhyl-p-carbométhoxybenzylique et 5,25 g (0,0612 mole) d'acétate de sodium dans 100 ml de méthanol fut traitée avec une solution de 2,16 g (0,0204 mole) de bromure de cyanogène dans 10 ml de méthanol. Le mélange fut agité à la température ambiante pendant 1 heure, puis concentré sous vide pour éliminer le méthanol. Le résidu fut dissous dans de l'eau et la solution obtenue fut alcalinisée avec une solution concentrée de carbonate de potassium. Le produit précipité sous la forme d'un solide blanc fut recueilli par filtration et lavé à l'eau. Le filtrat fut extrait avec du chlorure de méthylène et le produit solide fut dissous dans du chlorure de méthylène. La

solution totale dans le chlorure de méthylène fut lavée avec de l'eau salée, séchée sur du sulfate de sodium anhydre et évaporée à sec pour donner 4,0 g (rendement 86 %) d'un produit solide blanc. La purification par recristallisation dans le mélange de chlorure de méthylène et d'éther donna la 2-amino-5-(p-carbométhoxyphényl)-2-oxazoline fondant entre 158 et 159°C.

#### Exemple 28

Une solution de 5,6 g (0,0258 mole) d'alcool  $\alpha$ -aminométhyl-p-bromobenzylique et 6,35 g (0,0775 mole) d'acétate de sodium dans 100 ml de méthanol fut traitée avec une solution de 2,84 g (0,0258 mole) de bromure de cyanogène dans 10 ml de méthanol. Le mélange fut agité à la température ambiante pendant 1 heure, puis concentré sous vide pour chasser le méthanol. Le résidu fut dissous dans de l'eau et la solution obtenue fut alcalinisée avec une solution concentrée de carbonate de potassium. Le produit solide blanc précipité fut recueilli par filtration et lavé avec de l'eau. Le filtrat fut extrait au chlorure de méthylène et le produit solide fut dissous dans le chlorure de méthylène. La solution totale dans le chlorure de méthylène fut lavée avec de l'eau salée, séchée sur du sulfate de sodium anhydre et évaporée à sec pour donner la 2-amino-5-(p-bromophényl)-2-oxazoline sous la forme d'un solide blanc qui fut purifié par recristallisation dans le benzène.

#### Exemple 29

Une solution de 8,9 g (0,0575 mole) d'alcool  $\alpha$ -aminométhyl-p-fluorobenzylique et 14,1 g (0,172 mole) d'acétate de sodium dans 150 ml de méthanol fut traitée avec une solution de 6,09 g (0,0575 mole) de bromure de cyanogène dans 10 ml de méthanol. Le mélange fut agité à la température ambiante pendant 1 heure, puis concentré sous vide pour éliminer le méthanol. Le résidu fut dissous dans l'eau et la solution obtenue fut alcalinisée avec une solution concentrée de carbo-

nate de potassium. Le produit solide blanc précipité fut recueilli par filtration et lavé à l'eau. Le filtrat fut extrait avec du chlorure de méthylène et le produit solide fut dissous dans le chlorure de méthylène. La solution totale dans le chlorure de méthylène fut lavée à l'eau salée, séchée sur du sulfate de sodium anhydre et évaporée à sec en donnant un solide blanc de 2-amino-5-(p-fluorophényl)-2-oxazoline qui fut purifié par recristallisation dans le mélange de chlorure de méthylène et d'éther.

L'action de stimulation du système nerveux central des compositions conformes à l'invention peut être mise en évidence sur des animaux de laboratoire anesthésiés et non anesthésiés. Ainsi, une composition contenant la 2-amino-5-phényloxazoline, adaptée pour l'administration par voie intraveineuse et administrée par voie intraveineuse à un animal sous anesthésie, à une dose de 1 mg par kg, stimula le système nerveux central comme mis en évidence par un accroissement de l'activité motrice. Chez un animal non anesthésié, les effets centraux se manifestèrent par une agitation sans repos, l'animal courant et tournant en rond, ainsi que par de l'appréhension; ces effets furent observés après l'administration intraveineuse de 2,5 mg par kg. L'activité des compositions de l'invention a également été mise en évidence par administration par voie orale de compositions solides contenant les composés de l'invention.

Les composés de l'invention se sont également manifestés comme de puissants agents anorexiques.





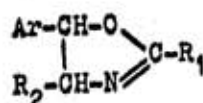
3 - Procédé suivant la revendication 1, qui consiste à faire réagir un  $\alpha,\beta$ -époxyaralcane ou un  $\alpha$ -hydroxy- $\beta$ -halogénoaralcane correspondant, respectivement avec un cyanamide ou un sel de cyanamide, de façon que l' $\alpha$ -hydroxy- $\beta$ -cyanaminoaralcane obtenu se cyclise en 2-amino-oxazoline correspondante.

4 - Procédé suivant la revendication 1, qui consiste à transformer un  $\alpha$ -hydroxy- $\beta$ -aminoaralcane en un  $\alpha$ -hydroxy- $\beta$ -uréidoaralcane, à estérifier dans ce dernier le groupement  $\alpha$ -hydroxy avec un acide fort et à cycliser le composé obtenu en 2-amino-oxazoline correspondante.

5 - Procédé suivant la revendication 1, qui consiste à transformer un  $\alpha$ -hydroxy- $\beta$ -aminoaralcane en un  $\alpha$ -hydroxy- $\beta$ -thiouréidoaralcane et à cycliser ce dernier en 2-amino-oxazoline correspondante au moyen d'agents de désulfuration.

6 - Procédé suivant la revendication 1, qui consiste à préparer un 2-hydroxy- $\beta$ -guanidinoaralcane et à cycliser celui-ci en 2-amino-oxazoline correspondante au moyen d'agents d'élimination d'ammoniac.

7 - Nouvelles 2-amino-5-aryloxazolines de formule :



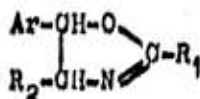
dans laquelle  $\text{R}_1$  représente un groupement amino primaire, secondaire ou tertiaire,  $\text{R}_2$  est un hydrogène, un radical phényle ou un alcoyle inférieur et Ar est un radical arylique substitué ou non substitué, de préférence un radical phényle.

8 - Le composé 2-amino-5-phényloxazoline.

9 - Le composé 2-amino-4-méthyl-5-phényloxazoline.

10 - Composition anorectique et stimulante du système nerveux central, comprenant un support pharmaceutiquement acceptable et un composé de formule :

628803



dans laquelle  $R_1$  représente un groupement amino primaire, secondaire ou tertiaire,  $R_2$  est un hydrogène, un radical phényle ou alcoyle inférieur et Ar désigne un radical arylique substitué ou non substitué, de préférence un radical phényle.

11 - Composition anorectique et stimulante du système nerveux central, contenant un support pharmaceutiquement acceptable et une 2-amino-5-phényloxazoline.

12 - Composition anorectique et stimulante du système nerveux central, contenant un support pharmaceutiquement acceptable et une 2-amino-4-méthyl-5-phényloxazoline.

JPO/GV

Bruxelles, le 22 février 1963.  
P. Pon. de la Soc. dite: MCNEIL LABORATORIES, INCORPORATED  
OFFICE KIRKPATRICK.  
C.T. PLUCKER.

