

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①1 N° de publication :  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

**2 554 814**

②1 N° d'enregistrement national :

**84 17009**

⑤1 Int Cl<sup>4</sup> : C 07 D 263/06, 413/06; A 61 K 31/42.

⑫

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 8 novembre 1984.

③0 Priorité : CH, 10 novembre 1983, n° 6070/83 et 20 septembre 1984, n° 4499/84.

④3 Date de la mise à disposition du public de la demande : BOPI « Brevets » n° 20 du 17 mai 1985.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. AG.  
— CH.

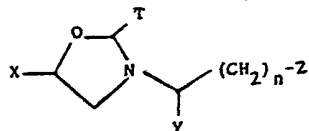
⑦2 Inventeur(s) : Leo Alig et Marcel Müller.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Cabinet Regimbeau, Corre, Martin, Schrimpf, Warcoin, Ahner.

⑤4 Oxazolidines, procédé pour leur préparation et leurs utilisations thérapeutiques, notamment dans le traitement de l'obésité et du diabète.

⑤7 Ces composés répondent à la formule :



dans laquelle  $n = 1$  ou  $2$ ,  $T$  = carbalcoxy inférieur,  $X$  = phénoxy méthyle éventuellement o-chloré ou o-fluoré ou phényle éventuellement monosubstitué par  $F$ ,  $Cl$ ,  $CF_3$  ou alcoxy inférieur;  $Y = H$  ou  $CH_3$  et  $Z$  = phényle ou thiényle portant certains substituants.

Ces composés et leurs sels acceptables pour l'usage pharmaceutique peuvent être utilisés notamment pour le traitement de l'obésité et du diabète notamment pour le traitement de l'obésité et du diabète sucré ou en tant qu'additifs à des aliments pour le bétail. Ils sont préparés à partir des amines primaires correspondantes.

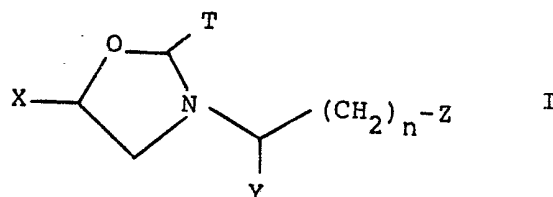
FR 2 554 814 - A1

D

-1-

La présente invention concerne de nouvelles oxazolidines, un procédé pour leur préparation et leurs utilisations thérapeutiques, notamment dans le traitement de l'obésité et du diabète.

5 Les oxazolidines selon l'invention répondent à la formule



dans laquelle

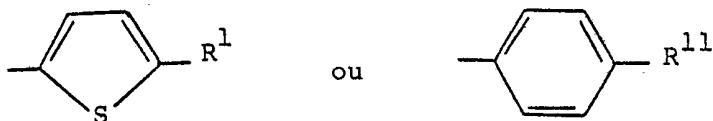
n est égal à 1 ou 2,

10 T représente un groupe carbalcoxy inférieur,

X représente un groupe phénoxy méthyle éventuellement monofluoré ou monochloré en position ortho ou un groupe phényle éventuellement monosubstitué par le fluor, le chlore, un groupe trifluorométhyle ou alcoxy inférieur,

15 Y représente l'hydrogène ou le groupe méthyle,

Z représente un groupe de formule



20  $R^1$  représente un groupe alkyle inférieur, aminométhyle éventuellement monosubstitué ou disubstitué à l'azote par des groupes alkyles inférieurs, ou un groupe

$-C(O)R^2$ ,  $-C(R^3)=CH-(CH_2)_m-C(O)R^2$ ,

$-C(H,R^3)-(CH_2)_{m+1}-C(O)R^2$ ,

25  $-C(H,R^3)-(CH_2)_p-OH$  ou

$-C(R^3)=CH-C(CH_3)=CH-COOCH_3$ ,

- $R^{11}$  représente un groupe hydroxy, alcoxy inférieur, alcanoxy inférieur, sulfamoyle, benzyloxy ou phénoxy éventuellement substitué sur le noyau par le fluor, le chlore, des groupes trifluorométhyle, alkyle inférieurs ou alcoxy inférieurs, ou un groupe  $R^1$ ,  $-O-(CH_2)_q-OH$ ,  $-O-(CH_2)_q-COOR^4$ ,  $-O-(CH_2)_q-O-(CH_2)_t-R^5$  ou  $-O-(CH_2)_v-N<\bigcirc>N-R^6$ ,  
 5  
 10  $R^2$  représente un groupe hydroxy, alkyle inférieur, alcoxy inférieur, diméthylaminoéthoxy, (alcoxy inférieur)-carbonyléthyle ou amino éventuellement mono- ou di-substitué par des groupes alkyle inférieurs,  
 15  $R^3$  représente l'hydrogène ou le groupe méthyle,  
 $R^4$  représente un groupe alkyle inférieur,  
 $R^5$  représente l'hydrogène, un groupe alkyle inférieur ou phényle éventuellement substitué en position para par le chlore, le fluor, un groupe trifluorométhyle, alkyle inférieur ou alcoxy inférieur,  
 20  $R^6$  représente un groupe alkyle inférieur ou phényle éventuellement substitué en position para par le fluor, le chlore, un groupe alkyle inférieur ou alcoxy inférieur,  
 25 m et p sont des nombres entiers de 0 à 6,  
 v est un nombre entier de 2 à 4,  
 q et t sont des nombres entiers de 1 à 6 ;  
 l'invention comprend également les sels acceptables pour l'usage pharmaceutique de ces oxazolidines.  
 30

L'expression "inférieur" telle qu'elle est utilisée dans la présente demande, s'applique à des groupes en C 1-C 6, de préférence en C 1-C 4. Les groupes alkyle et alcoxy peuvent être à chaîne droite ou ramifiée. On

-3-

citera par exemple respectivement les groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, n-butyle et isobutyle et méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy et isobutoxy. Les groupes alcanoyloxy inférieurs dérivent d'acides al-

5 canoïques inférieurs comme l'acide formique, l'acide acétique, l'acide propionique et l'acide butyrique.

Les composés de formule I forment avec les acides des sels qui constituent également un objet de l'invention. On citera par exemple les sels d'acides minéraux

10 acceptables pour l'usage pharmaceutique comme l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide sulfurique, l'acide phosphorique ; ou des sels d'acides organiques comme l'acide méthane-sulfonique, l'acide acétique, l'a-

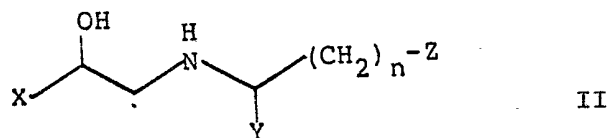
15 cide propionique, l'acide citrique, l'acide oxalique, l'acide succinique, l'acide malique, l'acide fumarique, l'acide phénylacétique ou l'acide salicylique. Les acides carboxyliques de formule I peuvent également être à l'état de sels. On citera par exemple les sels des métaux alca-

20 ammonium, par exemple les sels de sodium, de potassium, de calcium, de triméthylammonium et d'éthanolammonium.

Les composés de formule I contiennent au moins deux atomes de carbone asymétriques et peuvent donc se trouver à l'état d'énantiomères ayant une activité optique,

25 de diastéréoisomères ou de racémates.

On peut obtenir les composés de formule I conformément à l'invention en faisant réagir une amine de formule



-4-

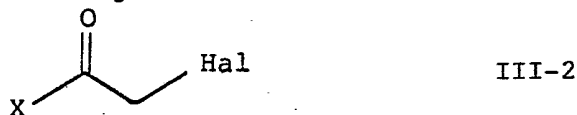
dans laquelle n, X, Y et Z ont les significations indiquées ci-dessus,  
avec un composé de formule TCHO dans laquelle T représente un groupe carbalcoxy inférieur puis en convertissant si on le désire un composé obtenu, répondant à la  
5 formule I, en un sel.

La réaction d'une amine de formule II avec un composé de formule TCHO est avantageusement effectuée dans un solvant, de préférence un hydrocarbure aromatique  
10 tel que le benzène ou le toluène, et à température ambiante ou à chaud, de préférence par distillation azéotrope du mélange de réaction.

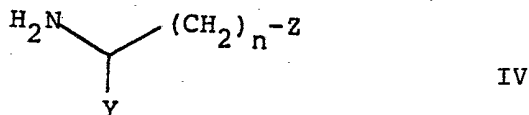
On peut obtenir les composés de formule II en faisant réagir a) un époxyde de formule



ou un bêta-cétohalogénuré de formule

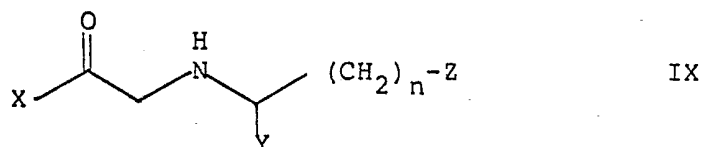
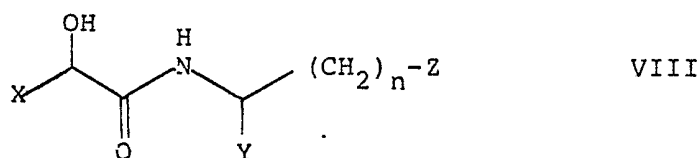
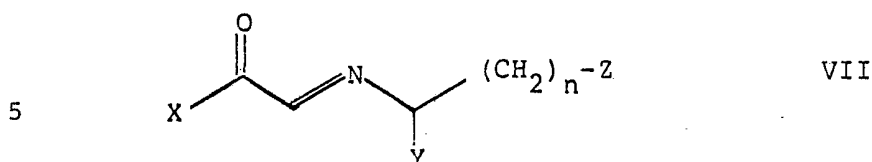
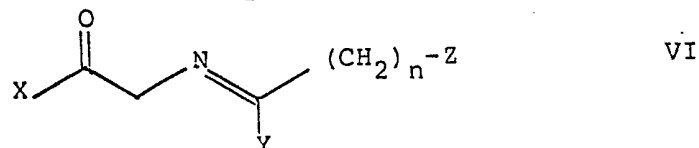
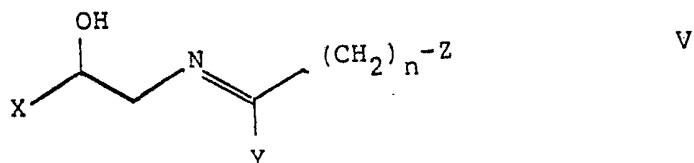


avec une amine de formule



20 après quoi, dans un composé ainsi obtenu, on réduit le groupe -C(O)- en un groupe -CHOH-, ou bien

b) en réduisant un composé répondant à l'une des formules suivantes :



c) en soumettant si on le désire à une modification fonctionnelle un substituant réactif contenu dans un groupe Z d'un composé de formule II.

La réaction d'un composé de formule III-1 ou III-2 avec un composé de formule IV peut être effectuée dans un solvant organique inerte, de préférence un solvant protonique tel qu'un alcool inférieur, par exemple l'éthanol. La température de réaction ne constitue pas

un facteur critique : elle peut aller de la température ambiante jusqu'à la température de reflux du mélange de réaction.

La réduction d'un composé de formule V peut être  
5 réalisée par hydrogénation catalytique, par exemple en présence de catalyseurs à base de métaux nobles tels que les catalyseurs au Pd ou au Pt ou par traitement à l'aide d'un hydrure métallique complexe tel que  $\text{NaBH}_4$ . On peut observer les conditions de réaction habituelles pour ce  
10 type de réduction. L'hydrogénation catalytique est avantageusement effectuée dans un solvant organique inerte tel qu'un alcanol inférieur, par exemple l'éthanol, à température ambiante ou légèrement supérieure, par exemple entre 20 et 80°C. La réduction par un hydrure métallique complexe est avantageusement effectuée dans un  
15 alcanol inférieur, par exemple le méthanol, à des températures de 20 à 30°C.

Les composés de formule VI à IX peuvent être réduits à l'aide d'un hydrure métallique complexe comme  
20 les composés de formule V.  $\text{NaBH}_4$  constitue un hydrure métallique complexe approprié à la réduction des composés VI et VII. Les composés VIII sont avantageusement réduits à l'aide de  $\text{LiAlH}_4$ .

Un groupe céto  $\text{X-C(O)-}$  obtenu à la réaction d'un  
25 composé III-2 avec un composé IV peut être réduit de manière connue en soi en groupe alcool secondaire. Cette réduction peut être effectuée dans les mêmes conditions que la réduction décrite ci-dessus des composés V à IX ; on préfère réduire à l'aide d'un hydrure métallique complexe, en particulier  $\text{NaBH}_4$ , en raison de la sélectivité  
30 de ce mode de réduction.

-7-

Dans le produit de réaction obtenu, répondant à la formule II, on peut soumettre à modification fonctionnelle un substituant réactif, en particulier un groupe  $-C(O)R^2$  ou  $-C(R^3)=CH-(CH_2)_m-C(O)R^2$ . L'estérification d'un groupe carboxyle peut être effectuée de manière connue en soi, par exemple à l'aide d'halogénures d'alkyle comme l'iodure de méthyle et d'une base. La saponification d'un groupe ester est avantageusement effectuée en milieu alcalin, par exemple à l'aide d'un hydroxyde alcalin hydro-alcoolique, par exemple de l'hydroxyde de potassium hydrométhanolique. Une double liaison contenue dans une chaîne latérale  $R^1$  ou  $R^{11}$  peut être hydrogénée en liaison simple, par exemple en présence d'un catalyseur tel que le palladium sur charbon, dans un solvant tel qu'un alcool inférieur, par exemple l'éthanol. Un groupe hydroxy  $R^{11}$  peut être éthérifié de manière connue en soi, par exemple par réaction avec un méthane-sulfonate ou un halogénure correspondant au reste éther et en présence d'une base telle que l'hydroxyde de potassium dans un solvant tel qu'un alcool inférieur, par exemple le n-propanol, ou en présence de tert.-butylate de potassium dans un solvant tel que le diméthylsulfoxyde.

Un groupe carbamoyle éventuellement mono- ou di-substitué par des groupes alkyle inférieurs  $R^1$  ou  $R^{11}$  peut être réduit en le groupe aminométhyle correspondant, par exemple à l'aide d'hydrures métalliques complexes tels que  $LiAlH_4$ . De la même manière, on peut réduire un groupe alcoxycarbonyle inférieur en groupe hydroxyméthyle.

Les composés de formule V à IX peuvent être préparés de manière connue en soi, ainsi par exemple, les composés de formule VIII par réaction d'un acide de formule  $X^1-C(H,OH)-COOH$  avec une amine de formule IV.

Parmi les composés de formule I qu'on apprécie, on citera ceux dans lesquels le substituant  $R^{11}$  contenu dans un groupe phényle Z est un groupe hydroxy, alcoxy inférieur, alcanoyloxy inférieur, sulfamoyle ou un groupe

5  $R^1$ ,  $-O-(CH_2)_q-OH$ ,  
 $-O-(CH_2)_q-COOR^4$ ,  $-O-(CH_2)_q-O-(CH_2)_t-R^5$ , et  
 $R^5$  représente l'hydrogène, un groupe alkyle inférieur ou phényle.

On apprécie également les composés de formule

10 I dans lesquels T représente un groupe carbométhoxy.

Parmi les autres composés de formule I qu'on apprécie, on citera ceux dans lesquels X est un groupe phénoxyméthyle ou un groupe phényle chloré ou trifluorométhylé en position méta, en particulier ceux dans les-

15 quels l'atome de carbone relié à un reste phénoxyméthyle X est en configuration S, ou ceux dans lesquels l'atome de carbone relié à un groupe phényle X est en configuration R.

On apprécie encore les composés de formule I

20 dans lesquels Y représente un groupe méthyle, en particulier ceux dans lesquels l'atome de carbone relié au groupe méthyle Y est en configuration R.

Parmi les autres composés de formule I qu'on apprécie, on citera ceux dans lesquels Z est un groupe

25 phényle ou thiényle substitué par un groupe carbamoyle, méthoxycarbonyl ou 2-(éthoxy ou méthoxy)-carbonyl-1-méthylvinyle.

On apprécie également les composés de formule I dans lesquels Z représente un groupe p-hydroxyphényle

30 ou un groupe phényle substitué par un groupe 6-hydroxyhexyloxy, 2-éthoxyéthoxy, 2-phénoxy-2-éthoxy ou (éthoxy

ou méthoxy)-carbonylméthoxy.

On apprécie tout particulièrement les composés de formule I dans lesquels T représente un groupe carboéthoxy, X représente un groupe phénoxy-méthyle ou un  
 5 groupe phényle chloré ou trifluorométhylé en position méta, y représente un groupe méthyle et Z un groupe p-hydroxyphényle ou phényle ou thiényle substitué par un groupe carbamoyle, méthoxycarbonyl ou 2-(éthoxy ou méthoxy)-carbonyl-1-méthylvinyle, ou un groupe phényle  
 10 substitué par un groupe 6-hydroxyhexyloxy, 2-éthoxyéthoxy, 2-phénéthoxy-2-éthoxy ou (éthoxy ou méthoxy)-carbonylméthoxy.

Parmi les composés de formule I qu'on apprécie le plus, on citera encore ceux dans lesquels l'atome de  
 15 carbone relié à un groupe méthyle Y est en configuration R, l'atome de carbone relié à un groupe phénoxy-méthyle X est en configuration S et l'atome de carbone relié à un groupe phényle X est en configuration R.

On donne ci-dessous des exemples de composés  
 20 de formule I particulièrement appréciés :

le (2RS,5R)-3-[(RS)-4-(5-carbamoyl-2-thiényl)-2-butyl]-5-phényl-2-oxazolidine-carboxylate de méthyle,  
 le (2RS,5R)-3-[(R)-3-(p-carbamoylphényl)-1-méthylpropyl]-5-phényl-2-oxazolidine-carboxylate de méthyle, et tout  
 25 particulièrement  
 le (E)-p-[(R)-2-[(2RS,5RS)-2-(méthoxycarbonyl)-5-(alpha, alpha, alpha-trifluoro-m-tolyl)-3-oxazolidinyl]-propyl]-bêta-méthyl-cinnamate de méthyle et  
 le (2RS,5RS)-3-[(R)-3-(p-carbamoylphényl)-1-méthylpro-  
 30 pyl]-5-phénoxy-méthyl-2-oxazolidine-carboxylate de méthyle.

Les oxazolidines de formule I et leurs sels acceptables pour l'usage pharmaceutique peuvent être utilisés en tant que substances actives dans des compositions thérapeutiques prévues pour le traitement de

5 l'obésité et/ou du diabète sucré, en particulier du diabétique adulte obèse. Dans des essais effectués sur des animaux, on a observé à l'administration des composés ci-dessus un catabolisme accru, principalement des ma-

10 tières grasses. On a en outre observé que les composés stimulaient la formation du tissu gras brun chez les rats et les souris obèses-hyperglycémiques. On sait que l'on a attribué un rôle essentiel aux défauts du tissu gras brun dans l'apparition de l'obésité. Sur les souris obèses-hyperglycémiques, les composés ont un effet antidia-

15 bétique marqué : ils ont une activité hypoglycémique et diminuent la glycosurie. Ces composés n'ont qu'un faible effet sur l'activité cardiaque et la circulation. Selon le niveau d'activité des divers composés et les conditions individuelles du patient, la posologie quotidienne

20 peut aller de 0,5 à 1.000 mg, de préférence de 2 à 200 mg pour un adulte : elle peut être administrée sous forme d'une dose individuelle ou en plusieurs doses dans la journée.

En outre, toujours dans des essais sur animaux,

25 on a mis en évidence avec les composés selon l'invention une augmentation de la teneur en protéines du corps et une diminution de la teneur en matières grasses. Ces composés conduisent donc à une augmentation de la masse corporelle maigre aux dépens des graisses. Ils peuvent donc

30 être utilisés en premier lieu en médecine humaine pour le traitement des états associés à une dégradation accrue des protéines, par exemple dans les cas de convalescence après opération. Pour cette application, les doses administrées se situent dans le même domaine que pour le

31 traitement de l'obésité et/ou du diabète sucré.

-11-

Les composés selon l'invention peuvent également être utilisés dans la nutrition des animaux à l'engrais tels que les bovins, les porcs, les moutons et la volaille. Les doses administrées et les formes d'administration peuvent être les mêmes que pour les vitamines. Ces composés peuvent également être utilisés sous forme d'additifs aux aliments du bétail à des doses de 0,01 à 100 mg/kg selon la nature de la substance, l'espèce de l'animal et son âge.

Les compositions pharmaceutiques contiennent la substance active avec un véhicule organique ou minéral acceptable pour l'usage pharmaceutique, par exemple l'eau, la gélatine, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le talc, des huiles végétales, des polyalkylène-glycols, de la vaseline et des substances analogues. Les compositions pharmaceutiques sont de préférence administrées par voie orale, par exemple sous la forme de comprimés, de capsules, de pilules, de poudres, de granulés, de solutions, de sirops, de suspensions ou d'élixirs. Toutefois, on peut également administrer par voie parentérale, par exemple sous la forme de solutions, suspensions ou émulsions stériles. Les compositions pharmaceutiques peuvent être stérilisées et/ou contenir des constituants tels que des conservateurs, des stabilisants, des agents mouillants, des agents émulsionnants, des sels servant à agir sur la pression osmotique et des substances tampons.

L'activité des composés selon l'invention ressort clairement des résultats d'essais décrits ci-après :

1) Activité sur la consommation d'oxygène

On place des rats albinos mâles pesant 160 à 180 g, après 24 heures de jeûne, dans des cages à méta-

-12-

bolisme. Les cages sont aérées à un débit constant de 6 litres d'air de la pièce par mn, lequel a été équilibré à un point de rosée de 11°C. Lorsqu'on a atteint à nouveau l'équilibre, on recueille des échantillons de l'air résiduaire pendant des périodes de 14 mn chacune et on dose l'oxygène et le CO<sub>2</sub>. Après une durée d'adaptation de 4 heures, on administre aux animaux répartis en groupes de 6, per os, soit un placebo (gomme arabique à 5%), soit la substance soumise aux essais (en suspension dans la gomme arabique à 5%). On procède ensuite aux dosages pendant 12 heures. On trouvera dans le Tableau I ci-après le rapport en % entre la consommation d'oxygène moyenne après médication au cours des 3 premières heures et pendant toute la durée d'essai (12 heures) d'une part, et la consommation d'oxygène de la période d'adaptation ; on a procédé aux corrections nécessaires pour les changements dans le groupe à placebo.

Tableau I

| Composé préparé<br>dans l'ex. n° | Dose,<br>micro-mole S/kg | Consommation d'O <sub>2</sub><br>% de la valeur observée dans la<br>d'adaptation |                  |
|----------------------------------|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|------------------|
|                                  |                          | de 1 à 3 heures                                                                  | de 1 à 12 heures |
| 20                               | 1                        | 135                                                                              | 110              |
|                                  | 2                        | 148                                                                              | 113              |
|                                  | 3                        | 143                                                                              | 113              |
|                                  | 4a)                      | 133                                                                              | 111              |
|                                  | 4b)                      | 161                                                                              | 121              |
| 25                               | 4c)                      | 147                                                                              | 133              |
|                                  | 4d)                      | 131                                                                              | 113              |
|                                  | 4e)                      | 147                                                                              | 123              |
|                                  | 4f)                      | 154                                                                              | 117              |
|                                  | 4g)                      | 137                                                                              | 112              |
| 30                               | 4h)                      | 125                                                                              | 111              |
|                                  | 4i)                      | 153                                                                              | 121              |

-13-

2) Activité catabolique sur les lipides

On maintient des groupes de 4 rats albinos mâles pesant de 320 à 360 g sans accès à la nourriture dans des cages à métabolisme. On mesure la consommation d'oxygène et la production de  $\text{CO}_2$  pendant 12 heures. Au bout de 4 heures, on administre aux animaux per os le placebo (gomme arabique à 5%) ou la substance soumise aux essais (en suspension dans la gomme arabique). On trouvera dans le Tableau II ci-après la diminution moyenne du quotient respiratoire ( $\text{CO}_2/\text{O}_2$ ) pendant 8 heures après administration de la substance soumise aux essais, comparativement aux trois dernières heures avant administration de cette substance. On a tenu compte dans le calcul des variations survenues dans les groupes à placebo.

Tableau II

| Composé préparé dans l'ex. n° | Dose, micromoles/kg | Variation du quotient respiratoire |
|-------------------------------|---------------------|------------------------------------|
| 4c)                           | 10                  | -0,035                             |

3) Activité sur le glucose de l'urine et du sang et sur la formation du tissu gras brun

On adapte des souris femelles grasses et hyperglycémiques à une quantité d'aliment limitée à 3 g par jour et par animal. Pendant 15 jours, à raison de 2 fois par jour, on administre par voie orale des composés soumis aux essais (en suspension dans la gomme arabique à 5%) ou le placebo (gomme arabique à 5%). L'urine est recueillie pendant 6 jours par semaine et sert au dosage du glucose urinaire. On détermine à la fin de l'essai le glucose du sang et le poids du tissu gras brun interscapulaire.

-14-

Les résultats de ces essais sont rapportés dans le Tableau III ci-après, en pourcentages des valeurs témoins.

Tableau III

| 5 | Composé préparé dans l'ex. n° | Dose, micro-moles/kg par jour | Glucose urinaire |           | Glucose du sang | Tissu gras brun |
|---|-------------------------------|-------------------------------|------------------|-----------|-----------------|-----------------|
|   |                               |                               | 1 sem.           | 2ème sem. |                 |                 |
|   | 4c)                           | 60                            | 11%              | 0%        | 24%             | 217%            |

- 10 Les produits de départ utilisés dans les exemples qui suivent, en particulier les amines de formule II dans laquelle X représente un groupe phényle éventuellement monosubstitué par le fluor, le chlore, un groupe trifluorométhyle ou alcoxy inférieur et les amines de
- 15 formule IV, sont connues ou peuvent être préparées de manière connue en soi, par exemple dans les demandes de brevets européens publiées sous n° 6.735, 21.636 et 94.595.

- Pour la préparation de l'amine de départ de
- 20 l'ex. 4h), on chauffe un mélange de 3,8 g de S-1-méthyl-3-(4-aminocarbonylphényl)-propylamine et 3,60 g d'éther 2,3-époxypropylphénylique dans 30 ml d'éthanol et 20 ml d'acétonitrile pendant 8 heures au reflux. On évapore la solution de réaction sous vide et on chromatographie
- 25 le résidu sur 250 g de gel de silice. On élue d'abord à l'aide du mélange chloroforme/n-propanol/NH<sub>3</sub> à 25%, 1000:50:5, 2,4 g de p-[(S)-3-bis-[(RS)-2-hydroxyphénoxypropyl]-amino]-butyl]-benzamide. On élue ensuite à l'aide du mélange chloroforme/n-propanol/NH<sub>3</sub> à 25%, 100:10:1,
- 30 3,5 g de p-[(S)-3-[[[(RS)-2-hydroxy-3-phénoxypropyl]-amino]-butyl]-benzamide pur fondant à 133-136°C (après recris-

-15-

tallisation dans l'acétonitrile)  $[\alpha]_D^{20} = -2^\circ$  ( $c = 0,8$  dans le méthanol),  $\epsilon_{223} = 15510$ ,  $\epsilon_{236} = 13820$ .

On a préparé de manière analogue les amines de départ des exemples 4e) et 4i) :

- 5 le p-[(R)-3-[[ (RS)-2-hydroxy-3-phénoxypropyl]-amino]-butyl]-benzamide fondant à 132-136°C (après recristallisation dans l'acétonitrile),  $[\alpha]_D^{20} = +2^\circ$  ( $c = 1,0$  dans le méthanol),  $\epsilon_{222} = 15250$ ,  $\epsilon_{236} = 13630$  ; et
- 10 le (RS)-p-[3-[(2-hydroxy-3-phénoxypropyl)-amino]-propyl]-benzamide fondant à 121-122°C (après recristallisation dans l'acétone),  $\epsilon_{222} = 15170$ ,  $\epsilon_{235} = 13540$ .

Les exemples qui suivent illustrent l'invention sans toutefois en limiter la portée ; dans ces exemples, les indications de parties et de % s'entendent en poids  
15 sauf mention contraire.

#### Exemple 1

- On agite pendant 5 heures à 25°C 1,91 g de 5-[(RS)-3-[(R)-bêta-hydroxyphénéthyl]-amino]-butyl]-2-thiophène-carboxamide et 0,8 g de glyoxylate de méthyle  
20 dans 60 ml de benzène. On dilue le mélange de réaction par le méthanol et l'acétate d'éthyle et on lave à l'eau, on sèche sur sulfate de sodium et on évapore sous vide. La chromatographie du résidu sur gel de silice à l'aide du mélange chlorure de méthylène/éther donne 1 g de  
25 (2RS,5R)-3-[(RS)-4-(5-carbamoyl-2-thiényl)-2-butyl]-5-phényl-2-oxazolidine-carboxylate de méthyle,  $[\alpha]_D = -41^\circ$  (0,1% dans le dioxanne) ;  $\epsilon_{277} = 10400$ ,  $\epsilon_{258} = 8000$ .

-16-

Exemple 2

On chauffe au reflux avec séparateur d'eau pendant 1 heure 1,91 g de 5-[3-[[*(R)*]-bêta-hydroxyphényl]-aminol]-propyl]-2-thiophène-carboxylate de méthyle et  
 5 1,05 g de glyoxylate de méthyle dans 20 ml de toluène. On dilue le mélange de réaction par l'acétate d'éthyle et on lave à l'eau. On sèche les solutions dans l'acétate d'éthyle et on évapore sous vide. La chromatographie du  
 10 résidu sur gel de silice donne 1,5 g de (2*RS*,5*R*)-3-[3-(5-carbométhoxy-2-thiényl)-propyl]-5-phényl-2-oxazolidine-carboxylate de méthyle,  $[\alpha]_D = -12^\circ$  (0,1% dans le dioxanne);  $\epsilon_{278} = 12300$ ,  $\epsilon_{255} = 9300$ .

Exemple 3

En opérant comme décrit dans l'ex. 1, on a préparé le (2*RS*,5*R*)-3-[2-(5-carbamoyl-2-thiényl)-éthyl]-5-phényl-2-oxazolidine-carboxylate de méthyle,  $[\alpha]_D = -12^\circ$   
 15 (c = 0,1% dans le dioxanne);  $\epsilon_{258} = 8840$ ,  $\epsilon_{275} = 10660$ .

Exemple 4

En opérant comme décrit dans l'ex. 2, on a préparé :  
 20

- a) le 3-[3-(*p*-carbamoylphényl)-propyl]-5-phényl-2-oxazolidine-carboxylate de méthyle fondant à 142-144°C (après recristallisation dans le mélange acétone-hexane),  $[\alpha]_D^{20} = +17^\circ$  (c = 0,3 dans le méthanol),  $\epsilon_{236} = 14250$  ;  
 25 b) le (2*RS*,5*R*)-3-[(*S*)-3-(*p*-carbamoylphényl)-1-méthylpropyl]-5-phényl-2-oxazolidine-carboxylate de méthyle amorphe  $[\alpha]_D^{20} = +6^\circ$  (c = 0,4 dans le méthanol),  $\epsilon_{236} = 14150$ ;

- c) le (E)-p-[(R)-2-[(2RS,5RS)-2-(méthoxycarbonyl)-5-(alpha, alpha, alpha-trifluoro-m-tolyl)-3-oxazolidinyl]-propyl]-bêta-méthyl-cinnamate de méthyle amorphe  $[\alpha]_D^{20} = -28^\circ$  (c = 0,5 dans le méthanol),  $\epsilon_{271} = 14800$  ;
- 5 d) le (2RS,5R)-3-[(R)-3-(p-carbamoylphényl)-1-méthylpropyl]-5-phényl-2-oxazolidine-carboxylate de méthyle amorphe,  $[\alpha]_D^{20} = -67^\circ$  (c = 1,0 dans le méthanol),  $\epsilon_{236} = 13600$  ;
- 10 e) le (2RS,5RS)-3-[(R)-3-(p-carbamoylphényl)-1-méthylpropyl]-5-phénoxyméthyl-2-oxazolidine-carboxylate de méthyle amorphe,  $[\alpha]_D^{20} = -13^\circ$  (c = 0,6 dans le méthanol),  $\epsilon_{222} = 14730$ ,  $\epsilon_{237} = 13540$  ;
- 15 f) le (2RS,5R)-3-[(S)-p-carbamoyl-alpha-méthylphényléthyl]-5-phényl-2-oxazolidine-carboxylate de méthyle amorphe,  $[\alpha]_D^{20} = +40^\circ$  (c = 0,4 dans le méthanol),  $\epsilon_{234} = 14000$  ;
- g) le (2RS,5R)-3-[(S)-3-(p-hydroxyphényl)-1-méthylpropyl]-5-phényl-2-oxazolidine-carboxylate de méthyle amorphe,  $[\alpha]_D^{20} = +11^\circ$  (c = 0,9 dans le méthanol),  $\epsilon_{224} = 11000$  ;
- 20 h) le (2RS,5RS)-3-[(S)-3-(p-carbamoylphényl)-1-méthylpropyl]-5-(phénoxyméthyl)-2-oxazolidine-carboxylate de méthyle amorphe,  $[\alpha]_D^{20} = +12^\circ$  (c = 0,5 dans le méthanol),  $\epsilon_{222} = 13640$ ,  $\epsilon_{238} = 13000$  ;
- 25 i) le (2RS,5RS)-3-[3-(p-carbamoylphényl)-propyl]-5-(phénoxyméthyl)-2-oxazolidine-carboxylate de méthyle amorphe,  $\epsilon_{222} = 14900$ ,  $\epsilon_{236} = 13550$ .

#### Exemple 5

En opérant comme décrit dans l'ex. 1, on prépare

à partir du glyoxylate de méthyle et du (RS)-1-[[3-[5-  
 [(dibutylamino)-méthyl]-2-thiényle]-propyl]-amino]-3-  
 phénoxy-2-propanol, le (2RS,5RS)-3-[3-[5-[(dibutylamino)-  
 méthyl]-2-thiényle]-propyl]-5-phénoxyméthyl-2-oxazolidine-  
 5 carboxylate de méthyle,  $\epsilon_{220} = 12900$ ,  $\epsilon_{240} = 9520$ ,  
 $\epsilon_{270} = 1930$ ,  $\epsilon_{277} = 1500$ .

La propanolamine de départ peut être préparée  
 de la manière suivante :

a) on fait réagir le 2-(p-toluène-sulfonyloxy)-propyl-  
 10 thiophène avec le chlorure d'acétyle et le chlorure d'al-  
 uminium dans le chlorure de méthylène, ce qui donne le  
 5-acétyl-2-(p-toluène-sulfonyloxy)-propylthiophène. A  
 partir de ce composé, à l'aide de l'azohydrate de sodium  
 dans le diméthylsulfoxyde, on obtient la 5-(3-azidopro-  
 15 pyl)-2-thiénylméthylcétone. L'oxydation par l'hypobromite  
 de sodium donne l'acide 5-(3-azidopropyl)-2-thiophène-  
 carboxylique fondant à 71-72°C. La réaction de cet acide  
 avec le chlorure de thionyle et le traitement subséquent  
 par l'ammoniaque concentrée donnent le 5-(3-azidopropyl)  
 20 -2-thiophène-carboxamide fondant à 85-87°C. A partir de  
 ce composé, le traitement par la triphénylphosphine et  
 l'hydrolyse donnent le 5-(3-aminopropyl)-2-thiophène-  
 carboxamide fondant à 143,5-144°C (après recristallisation  
 dans l'eau).

25 b) A partir du 5-(3-aminopropyl)-2-thiophène-carboxamide,  
 en passant par l'intermédiaire du 5-[3-(2,5-diméthylpyr-  
 role-1-yl)-propyl]-2-thiophène-carboxamide fondant à  
 144-146°C, on a obtenu par butylation à l'aide du bromure  
 de n-butyle, le 5-(3-aminopropyl)-N,N-dibutyl-2-thiophène-  
 30 ne-carboxamide ( $\epsilon_{245} = 8610$ ,  $\epsilon_{273} = 8310$ ).

c) Le produit obtenu en b) a été converti par réaction

-19-

avec l'éther 2,3-époxypropylphénylique dans le diméthylsulfoxyde à 90°C en le 5-[3-[[[(RS)-2-hydroxy-3-phénoxypropyl]-amino]-propyl]-N,N-dibutyl-2-thiophène-carboxamide,  $\epsilon_{219} = 13150$ ,  $\epsilon_{244} = 9260$ ,  $\epsilon_{270} = 10240$ ,

5  $\epsilon_{276} = 9960$ .

d) On a converti le produit obtenu en c) à l'aide de  $\text{LiAlH}_4$  à température ambiante en le (RS)-1-[[3-[5-[(dibutylamino)-méthyl]-2-thiényl]-propyl]-amino]-3-phénoxy-2-propanol,  $\epsilon_{220} = 13050$ ,  $\epsilon_{240} = 9350$ ,  $\epsilon_{270} = 1950$ ,

10  $\epsilon_{277} = 1560$ .

#### Exemple 6

On agite pendant 6 heures à 20-25°C 387 mg de (RS)-1-[[[(R)-3-[alpha-(butylamino)-p-tolyl]-1-méthylpropyl]-amino]-3-phénoxy-2-propanol, 102 mg de glyoxylate de méthyle et 195 mg d'acide p-toluène-sulfonique monohydraté dans 5 ml de benzène. On traite le mélange de réaction par l'éther et la solution de carbonate de sodium. La chromatographie du produit brut sur gel de silice avec un mélange éther/méthanol donne le (2RS,5RS)-  
 15 3-[(R)-3-[alpha-(butylamino)-p-tolyl]-1-méthylpropyl]-5-phénoxy-méthyl-2-oxazolidine-carboxylate de méthyle à l'état de mélange de diastéréoisomères,  $[\alpha]_D = -9^\circ$  (c = 0,1% dans le méthanol);  $\epsilon_{219} = 18140$ ,  $\epsilon_{270} = 1830$ ,  $\epsilon_{277} = 1430$ .

25 La propanolamine de départ peut être préparée de la manière suivante :

a) à partir du p-[(R)-3-aminobutyl]-benzamide, on a obtenu par butylation, en passant par l'intermédiaire du p-[(R)-3-(2,5-diméthylpyrrole-1-yl)-butyl]-benzamide,  
 30 le p-[(R)-3-aminobutyl]-N-butylbenzamide,  $[\alpha]_D = +4^\circ$

(0,1% dans le méthanol).

b) On a converti le produit obtenu en a) à l'aide de l'éther 2,3-époxypropylphénylique dans le diméthylsulfoxyde à 90°C en le p-[(R)-3-[[[(RS)-2-hydroxy-3-phénoxypropyl]-amino]-butyl]-N-butylbenzamide,  $[\alpha]_D = +5^\circ$   
 5 (0,1% dans le méthanol) ;

c) A 2,1 g de p-[[[(R)-3-[(RS)-2-hydroxy-3-phénoxypropyl]-amino]-butyl]-N-butyl-benzamide, on a ajouté par portions 920 mg de  $\text{LiAlH}_4$  dans 92 ml de tétrahydrofurane et on  
 10 a chauffé pendant 4 heures au reflux. On a décomposé le mélange de réaction par 25 ml de NaOH 2N, dilué à l'eau et extrait à trois reprises par le chlorure de méthylène. On a lavé les solutions chlorométhyléniques à l'eau, séché et évaporé. On a obtenu 2,06 g de (RS)-1-[[[(R)-3-  
 15 [alpha-(butylamino)-p-tolyl]-1-méthylpropyl]-amino]-3-phénoxy-2-propanol,  $[\alpha]_{365} = +6^\circ$  (0,1% dans le méthanol).

#### Exemple 7

En opérant comme décrit dans les exemples précédents, on a préparé des composés suivants :

- 20 le (R)-3-[(R)-p-(méthoxycarbonyl)-alpha-méthylphénéthyl]-5-phényl-2-oxazolidine-carboxylate de méthyle amorphe,  $[\alpha]_D^{20} = -47^\circ$  (c = 0,25 dans le méthanol),  
 le (S)-3-[(R)-p-hydroxy-alpha-méthylphénéthyl]-5-(phénoxy-méthyl)-2-oxazolidine-carboxylate de méthyle amorphe,  
 25  $[\alpha]_D^{20} = -23^\circ$  (c = 0,2 dans le méthanol),  
 le (R)-3-[3-(p-méthoxycarbonyl)-phényl]-propyl]-5-phényl-2-oxazolidine-carboxylate de méthyle amorphe,  $[\alpha]_D^{20} = -21^\circ$   
 (c = 0,3 dans le méthanol),  
 le (RS)-3-[3-(p-méthoxycarbonyl)-phényl]-propyl]-5-(alpha, alpha, alpha-trifluoro-m-tolyl)-2-oxazolidine-carboxylate de méthyle amorphe,  
 30

-21-

le (R)-3-[(R)-p-acétyl-alpha-méthylphénétyl]-5-phényl-2-oxazolidine-carboxylate de méthyle amorphe,  $[\alpha]_D^{20} = -79^\circ$  (c = 0,5 dans le méthanol),

- 5 le (R)-3-[(S)-3-[-p-(diméthylcarbamoyl)-phényl]-1-méthylpropyl]-5-phényl-2-oxazolidine-carboxylate de méthyle amorphe,  $[\alpha]_D^{20} = -42^\circ$  (c = 0,3 dans le méthanol).

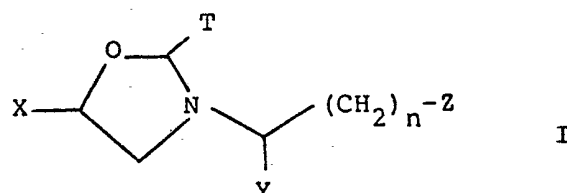
#### Exemple 8

On prépare de la manière habituelle des comprimés à la composition suivante :

- |    |                                                                                                                                             |        |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 10 | substance active, par exemple (E)-p-[(R)-2-[(2RS,5RS)-2-méthoxycarbonyl-5-(trifluoro-m-tolyl)-3-oxazolidinyl]-propyl]-bêta-méthyl-cinnamate |        |
|    | de méthyle                                                                                                                                  | 250 mg |
|    | lactose                                                                                                                                     | 200 mg |
| 15 | amidon de maïs                                                                                                                              | 300 mg |
|    | empois d'amidon de maïs                                                                                                                     | 50 mg  |
|    | stéarate de calcium                                                                                                                         | 5 mg   |
|    | phosphate dicalcique                                                                                                                        | 45 mg  |

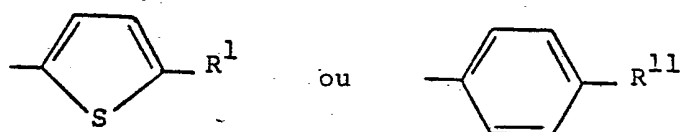
REVENDICATIONS

## 1. Oxazolidines répondant à la formule



dans laquelle

- 5    n            est égal à 1 ou 2,  
      T            représente un groupe carbalcoxy inférieur,  
      X            représente un groupe phénoxy méthyle éventuelle-  
                   ment monofluoré ou monochloré en position ortho  
 10                ou un groupe phényle éventuellement monosubstitué  
                   par le fluor, le chlore, un groupe trifluoromé-  
                   thyle ou alcoxy inférieur,  
      Y            représente l'hydrogène ou un groupe méthyle,  
      Z            représente un groupe de formule



- 15    R<sup>1</sup>            représente un groupe alkyle inférieur, un groupe  
                   aminométhyle éventuellement mono- ou di-substitué  
                   à l'azote par des groupes alkyle inférieurs ou  
                   un groupe  
                   -C(O)R<sup>2</sup>, -C(R<sup>3</sup>)=CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(O)R<sup>2</sup>,  
 20                -C(H,R<sup>3</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>m+1</sub>-C(O)R<sup>2</sup>,  
                   -C(H,R<sup>3</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-OH ou  
                   -C(R<sup>3</sup>)=CH-C(CH<sub>3</sub>)=CH-COOCH<sub>3</sub>,

- $R^{11}$  représente un groupe hydroxy, alcoxy inférieur, alcanoyloxy inférieur, sulfamoyle, benzyloxy ou phénoxy éventuellement substitué dans le noyau par le fluor, le chlore, des groupes trifluorométhyle, alkyle inférieurs ou alcoxy inférieurs, ou un groupe  $R^1$ ,  $-O-(CH_2)_q-OH$ ,  $-O-(CH_2)_q-COOR^4$ ,  $-O-(CH_2)_q-O-(CH_2)_t-R^5$  ou  $-O-(CH_2)_v-N<\bigcirc>N-R^6$ ,
- $R^2$  représente un groupe hydroxy, alkyle inférieur, alcoxy inférieur, diméthylaminoéthoxy, (alcoxy inférieur)-carbonyléthyle ou amino éventuellement mono- ou di-substitué par des groupes alkyle inférieurs,
- $R^3$  représente l'hydrogène ou un groupe méthyle,
- $R^4$  représente un groupe alkyle inférieur,
- $R^5$  représente l'hydrogène, un groupe alkyle inférieur ou phényle éventuellement substitué en position para par le chlore, le fluor, un groupe trifluorométhyle, alkyle inférieur ou alcoxy inférieur,
- $R^6$  représente un groupe alkyle inférieur ou un groupe phényle éventuellement substitué en position para par le fluor, le chlore, un groupe alkyle inférieur ou alcoxy inférieur,
- $m$  et  $p$  sont des nombres entiers de 0 à 6,
- $v$  est un nombre entier de 2 à 4,
- $q$  et  $t$  sont des nombres entiers de 1 à 6,
- et leurs sels acceptables pour l'usage pharmaceutique.

2. Composés selon la rev. 1, caractérisés en ce que le substituant  $R^{11}$  contenu dans un groupe phényle Z est un groupe hydroxy, alcoxy inférieur, alcanoyloxy inférieur, sulfamoyle ou un groupe  $R^1$ ,  $-O-(CH_2)_q-OH$  ou  $-O-(CH_2)_q-O-(CH_2)_t-R^5$ , et  $R^5$  représente l'hydrogène, un

groupe alkyle inférieur ou phényle, les autres symboles ayant les significations indiquées dans la rev. 1.

3. Composés selon la rev. 1 ou 2, caractérisés en ce que T représente un groupe carbométhoxy.

5           4. Composés selon l'une quelconque des rev. 1 à 3, caractérisés en ce que X représente un groupe phénoxy-méthyle ou un groupe phényle chloré ou trifluorométhylé en position méta, en particulier ceux dans lesquels l'atome de carbone relié à un groupe phénoxy-méthyle X est en configuration S ou l'atome de carbone relié à un groupe phényle X est en configuration R.

15           5. Composés selon l'une quelconque des rev. 1 à 4, caractérisés en ce que Y représente un groupe méthyle, en particulier ceux dans lesquels l'atome de carbone relié au groupe méthyle Y est en configuration R.

6. Composés selon l'une quelconque des rev. 1 à 5, caractérisés en ce que Z représente un groupe phényle ou thiényl substitué par un groupe carbamoyl, méthoxy-carbonyl ou 2-(éthoxy ou méthoxy)-carbonyl-1-méthylvinyle.

20           7. Composés selon l'une quelconque des rev. 1 à 5, caractérisés en ce que Z est un groupe phényle substitué par un groupe hydroxy, 6-hydroxyéthoxy, 2-éthoxy-éthoxy, 2-phénéthoxy-2-éthoxy ou (éthoxy ou méthoxy)-carbonylméthoxy.

25           8. Composés selon l'une quelconque des rev. 1 à 7, caractérisés en ce que T représente un groupe carbométhoxy, X un groupe phénoxy-méthyle ou phényle chloré ou trifluorométhylé en position méta, Y représente un groupe méthyle et Z représente un groupe phényle ou thié-

-25-

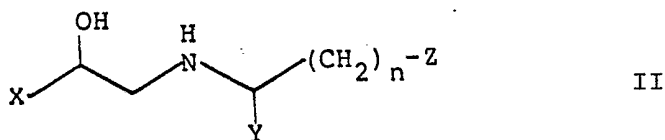
nyle substitué par un groupe carbamoyle, méthoxycarbonate  
ou 2-(éthoxy ou méthoxy)-carbonyle-1-méthylvinyle, ou un  
groupe phényle substitué par un groupe hydroxy, 6-hydro-  
xyhexyloxy, 2-éthoxyéthoxy, 2-phénéthoxy-2-éthoxy ou  
5 (éthoxy ou méthoxy)-carbonyleméthoxy.

9. Composés selon l'une quelconque des rev. 1  
à 8, caractérisés en ce que l'atome de carbone relié à  
un groupe méthyle Y est en configuration R, l'atome de  
carbone relié à un groupe phénoxy-méthyle X est en confi-  
10 guration S et l'atome de carbone relié à un groupe phé-  
nyle X est en configuration R.

10. Composé selon la rev. 1, pris dans le groupe  
formé par le (E)-p-[(R)-2-[(2RS,5RS)-2-méthoxycarbonate]-  
5-(alpha,alpha,alpha-trifluoro-m-tolyl)-3-oxazolidinyl]  
15 propyl]-bêta-méthyl-cinnamate de méthyle et le (2RS,5RS)-  
3-[(R)-3-(p-carbamoylphényl)-1-méthylpropyl]-5-phénoxy-  
méthyl-2-oxazolidine-carboxylate de méthyle.

11. Composé selon la rev. 1, pris dans le groupe  
formé par le (2RS,5R)-3-[(RS)-4-(5-carbamoyl-2-thiényl)-  
20 2-butyl]-5-phényl-2-oxazolidine-carboxylate de méthyle  
et le (2RS,5R)-3-[(R)-3-(p-carbamoylphényl)-1-méthylpro-  
pyl]-5-phényl-2-oxazolidine-carboxylate de méthyle.

12. Procédé de préparation des composés selon  
la rev. 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir une  
25 amine de formule



dans laquelle n, X, Y et Z ont les significations indi-

quées dans la rev. 1, avec un composé de formule TCHO, dans laquelle T représente un groupe carbalcoxy inférieur, et si on le désire, on convertit un composé obtenu, répondant à la formule I, en un sel.

- 5            13. A titre de médicaments nouveaux, utiles notamment pour le traitement de l'obésité, du diabète sucré et des états associés à une dégradation accrue des protéines, les composés selon l'une quelconque des rev. 1 à 11.
- 10           14. Compositions thérapeutiques contenant en tant que substance active un composé au moins selon l'une quelconque des rev. 1 à 11.
15. Formes d'administration des compositions thérapeutiques selon la rev. 14.
- 15           16. L'utilisation des composés selon l'une quelconque des rev. 1 à 11 en tant qu'additifs à des aliments pour les animaux d'élevage.