

Brevet N° **85631**du **7 novembre 1984**Titre délivré : **4 JUIN 1986**

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG



Monsieur le Ministre
de l'Économie et des Classes Moyennes
Service de la Propriété Intellectuelle
LUXEMBOURG

Demande de Brevet d'Invention

I. Requête

La société dite: **F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. Aktiengesellschaft** (1)
CH-4002 BASEL (Suisse), représentée par Monsieur Jacques
de Muyser, agissant en qualité de mandataire (2)

dépose(nt) ce **sept novembre 1900 quatre-vingt quatre** (3)

à **15** heures, au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, à Luxembourg :

1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant :

"Oxazolidine." (4)

2. la délégation de pouvoir, datée de **Bâle** le **25 septembre 1984**

3. la description en langue **allemande** de l'invention en deux exemplaires;

4. **//** planches de dessin, en deux exemplaires;

5. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg,
le **7 novembre 1984**

déclare(nt) en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont) :

1. **Leo ALIG, 32 Liebrütistrasse, 4303 KAISERAUGST, Suisse** (5)

2. **Marcel MÜLLER, 10 Quellenweg, 4402 FRENKENDORF, Suisse**

revendique(nt) pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de
(6) **brevets** déposée(s) en (7) **SUISSE**

le **10 novembre 1983 (No. 6070/83) et le 20 septembre 1984** (8)
(No. 4499/84)

au nom de **la déposante** (9)

domicile

élit(élisent) pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg

35, boulevard Royal (10)

solicite(nt) la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les

annexes susmentionnées, — avec ajournement de cette délivrance à **18** mois. (11)

Le **mandataire**

II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, Service de la Propriété Intellectuelle à Luxembourg, en date du :

7 novembre 1984

à **15** heures



Par le Ministre
de l'Économie et des Classes Moyennes,
p. d.

BEANSPRUCHUNG DER PRIORITÄT

der Patent/Gbm. - Anmeldung

In: DER SCHWEIZ

Vom: 10. NOVEMBER 1983 und

vom: 20. SEPTEMBER 1984.

PATENTANMELDUNG

in

Luxemburg

Anmelder: F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. Aktiengesellschaft

Betr.: "Oxazolidine."

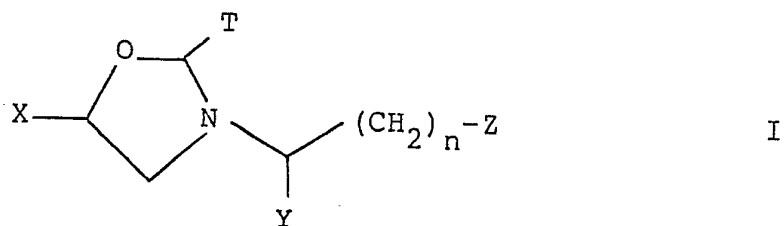
10

Oxazolidine

15

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Oxazolidine,
Verfahren zu ihrer Herstellung und pharmazeutische Präparate
auf der Basis dieser Verbindungen.

20 Formel



25

worin

n die Zahl 1 oder 2,

T nieder-Carbalkoxy,

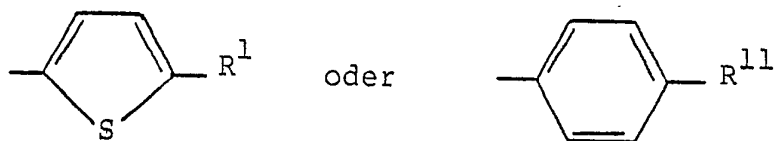
30

X gegebenenfalls in ortho-Stellung mono-fluoriertes
oder -chloriertes Phenoxymethyl oder
gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Trifluormethyl
oder nieder-Alkoxy monosubstituiertes Phenyl,

Y Wasserstoff oder Methyl,

35

Z eine Gruppe der Formel



- 5 R^1 nieder-Alkyl, gegebenenfalls N-mono- oder N-di-nieder-alkyliertes Aminomethyl oder ein Rest $-C(O)R^2$, $-C(R^3)=CH-(CH_2)_m-C(O)R^2$, $-C(H,R^3)-(CH_2)_{m+1}-C(O)R^2$, $-C(H,R^3)-(CH_2)_p-OH$ oder
- 10 R^{11} $-C(R^3)=CH-C(CH_3)=CH-COOCH_3$, Hydroxy, nieder-Alkoxy, nieder-Alkanoyloxy, Sulfamoyl, gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Trifluormethyl, nieder-Alkyl oder nieder-Alkoxy ringsubstituiertes Benzyloxy oder Phenoxy oder
- 15 eine Gruppe R^1 , $-O-(CH_2)_q-OH$, $-O-(CH_2)_q-COOR^4$, $-O-(CH_2)_q-O-(CH_2)_t-R^5$ oder $-O-(CH_2)_v-N<\bigcirc>N-R^6$,
- R^2 Hydroxy, nieder-Alkyl, nieder-Alkoxy,
- 20 Dimethylaminoäthoxy, nieder-Alkoxycarbonyläthyl oder gegebenenfalls mono- oder di-niederalkyliertes Amino,
- R^3 Wasserstoff oder Methyl,
- R^4 nieder-Alkyl,
- 25 R^5 Wasserstoff, nieder-Alkyl oder gegebenenfalls durch Chlor, Fluor, Trifluormethyl, nieder-Alkyl oder nieder-Alkoxy para-substituiertes Phenyl,
- R^6 nieder-Alkyl oder gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, nieder-Alkyl oder nieder-Alkoxy para-substituiertes Phenyl,
- 30 m und p ganze Zahlen von 0 bis 6,
- v eine ganze Zahl von 2 bis 4,
- q und t ganze Zahlen von 1 bis 6 sind,
- und physiologisch verträgliche Salze davon.

35

Der hier verwendete Ausdruck "nieder" bezeichnet Reste mit 1-6 Kohlenstoffatomen, wobei Reste mit 1-4

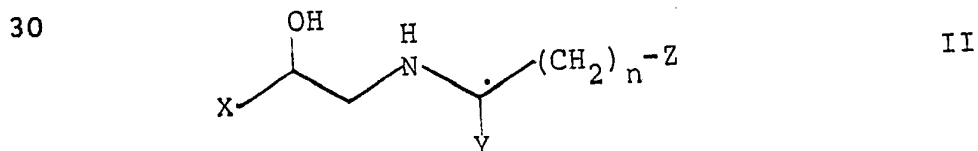
Kohlenstoffatomen bevorzugt sind. Alkyl- und Alkoxygruppen können geradkettig oder verzweigt sein. Beispiele sind Methyl, Aethyl, Propyl, Isopropyl, n-Butyl und Isobutyl bzw. Methoxy, Aethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy und Isobutoxy.

- 5 Nieder-alkanoyloxyreste leiten sich von nieder-Alkancarbonsäuren, wie Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure und Buttersäure ab.

- Die Verbindungen der Formel I bilden mit Säuren Salze, 10 die ebenfalls Gegenstand der Erfindung sind. Beispiele solcher Salze sind Salze mit physiologisch verträglichen Mineralsäuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure; oder mit organischen Säuren, wie Methansulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, 15 Zitronensäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Aepfelsäure, Fumarsäure, Phenylelessigsäure oder Salicylsäure. Carbonsäuren der Formel I können als Salze vorliegen. Beispiele für solche Salze sind Alkalimetall-, Erdalkalimetall-, Ammonium- und Alkylammoniumsalze, wie Na-, K-, Ca-, 20 Trimethylammonium- und Aethanolammoniumsalze.

- Die Verbindungen der Formel I enthalten zumindest zwei asymmetrische Kohlenstoffatome und können somit als optisch aktive Enantiomere, als Diastereomere oder als Racemate 25 vorliegen.

Die Verbindungen der Formel I können erfindungsgemäss dadurch erhalten werden, dass man ein Amin der Formel



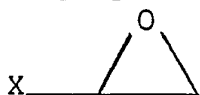
- worin n, X, Y und Z die oben angegebene Bedeutung haben, 35 mit einer Verbindung der Formel TCHO, worin T nieder-Carbalkoxy ist, umgesetzt und gewünschtenfalls eine

erhaltene Verbindung der Formel I in ein Salz überführt.

Die Umsetzung eines Amins der Formel II mit einer Verbindung der Formel TCHO wird zweckmässig in einem Lösungsmittel, vorzugsweise einem aromatischen Kohlenwasserstoff, wie Benzol oder Toluol, und bei Raumtemperatur oder bei erhöhter Temperatur, vorzugsweise durch azeotrope Destillation des Reaktionsgemisches durchgeführt.

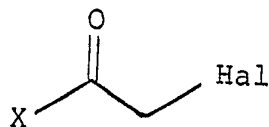
Die Verbindungen der Formel II können dadurch erhalten werden, dass man

a) ein Epoxyd der Formel



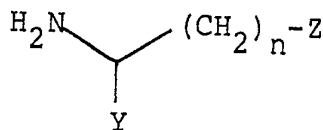
III-1

oder ein β -Ketoalogenid der Formel



III-2

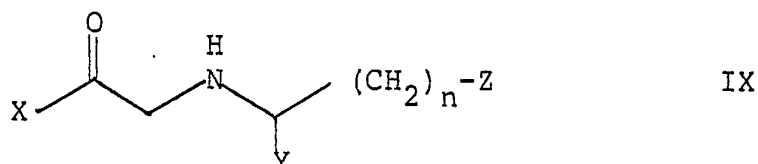
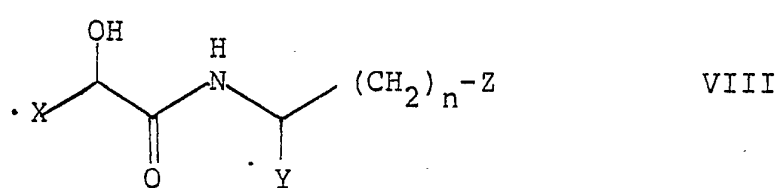
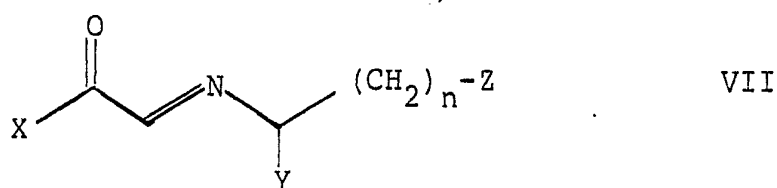
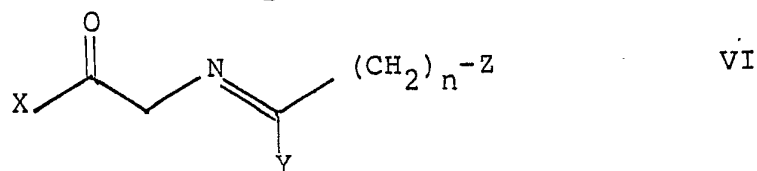
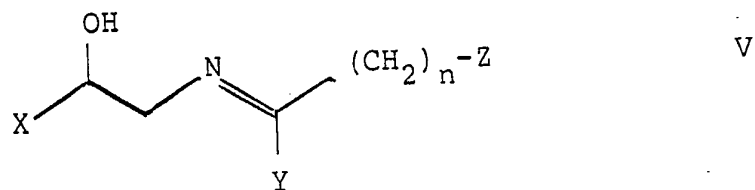
mit einem Amin der Formel



IV

umsetzt, und eine in einer erhaltenen Verbindung vorhandene -C(O)-Gruppe zu einer -CHOH-Gruppe reduziert, oder

b) eine Verbindung einer der Formeln



reduziert, und

c) gewünschtenfalls einen in einer Gruppe Z einer Verbindung der Formel II enthaltenen reaktionsfähigen Substituenten funktionell abwandelt.

30

Die Umsetzung einer Verbindung der Formel III-1 oder III-2 mit einer Verbindung der Formel IV kann in einem inerten organischen Lösungsmittel, zweckmässig einem protischen Lösungsmittel, wie einem niederen Alkanol, z.B. Aethanol, vorgenommen werden. Die Reaktionstemperatur ist nicht kritisch, sie kann zwischen Raumtemperatur und der

Rückflusstemperatur des Reaktionsgemisches liegen.

Die Reduktion einer Verbindung der Formel V kann durch katalytische Hydrierung, z.B. in Gegenwart von Edelmetallkatalysatoren, wie Pd- oder Pt-Katalysatoren oder durch Behandlung mit einem komplexen Metallhydrid, wie NaBH_4 , vorgenommen werden. Hierbei können die für derartige Reduktionen üblichen Reaktionsbedingungen angewandt werden. Die katalytische Hydrierung wird zweckmässig in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie einem niederen Alkanol, z.B. Aethanol, bei Raumtemperatur oder schwach erhöhter Temperatur, z.B. bei 20-80°C durchgeführt. Die Reduktion mit einem komplexen Metallhydrid wird zweckmässig in einem niederen Alkanol, z.B. Methanol, bei Temperaturen von 20-30°C durchgeführt.

Die Verbindungen der Formeln VI bis IX können mit einem komplexen Metallhydrid in Analogie zu den Verbindungen der Formel V reduziert werden. Ein geeignetes komplexes Metallhydrid für die Reduktion der Verbindungen VI und VII ist NaBH_4 . Die Verbindungen VIII werden zweckmässig mit LiAlH_4 reduziert.

Eine bei Umsetzung einer Verbindung III-2 mit einer Verbindung IV entstandene Ketogruppe X-C(O)- kann in an sich bekannter Weise zur sekundären Alkoholgruppe reduziert werden. Diese Reduktion kann unter den gleichen Bedingungen wie die weiter oben beschriebene Reduktion der Verbindungen V-IX durchgeführt werden, wobei die Reduktion mit einem komplexen Metallhydrid, insbesondere NaBH_4 , auf Grund ihrer Selektivität bevorzugt ist.

In dem so erhaltenen Reaktionsprodukt der Formel II kann ein reaktionsfähiger Substituent, insbesondere eine Gruppe $-\text{C(O)R}^2$ oder $-\text{C(R}^3)=\text{CH}-(\text{CH}_2)_m-\text{C(O)R}^2$, funktionell abgewandelt werden. Die Veresterung einer Carboxylgruppe kann in an sich bekannter Weise, z.B. mittels

- Alkylhalogeniden, wie Methyljodid, und einer Base
vorgenommen werden. Die Verseifung einer Estergruppe wird
zweckmässig unter alkalischen Bedingungen, z.B. mittels
wässrig-alkoholischem Alkalihydroxid, z.B.
- 5 wässrig-methanolischem Kaliumhydroxyd, vorgenommen. Eine in
einer Seitenkette R^1 oder R^{11} enthaltene Doppelbindung
kann z.B. in Gegenwart eines Katalysators, wie Palladium auf
Kohle, in einem Lösungsmittel, wie einem niederen Alkanol,
z.B. Aethanol, zur Einfachbindung hydriert werden. Ein
- 10 Hydroxyrest R^{11} kann in an sich bekannter Weise veräthert
werden, z.B. durch Umsetzung mit einem dem Aetherrest
entsprechenden Mesylat oder Halogenid und in Gegenwart einer
Base wie Kaliumhydroxyd in einem Lösungsmittel wie einem
niederen Alkanol, z.B. n-Propanol, oder in Gegenwart von
- 15 Kalium-t-butylat in einem Lösungsmittel, wie DMSO.

- Eine gegebenenfalls mono- oder di-niederalkylierte
Carbamoylgruppe R^1 oder R^{11} kann durch Reduktion, z.B.
mit komplexen Metallhydriden wie $LiAlH_4$, zur
- 20 entsprechenden Aminomethylgruppe reduziert werden. In
analoger Weise kann eine nieder-Alkoxycarbonylgruppe zur
Hydroxymethylgruppe reduziert werden.

- Die Verbindungen der Formeln V-IX können in an sich
- 25 bekannter Weise hergestellt werden, z.B. die Verbindungen
der Formel VIII durch Umsetzung einer Säure der Formel
 $X^1-C(H,OH)-COOH$ mit einem Amin der Formel IV.

- Bevorzugte Verbindungen der Formel I sind diejenigen,
- 30 worin der in einer Phenylgruppe Z enthaltene Substituent
 R^{11} Hydroxy, nieder-Alkoxy, nieder-Alkanoyloxy, Sulfamoyl
oder eine Gruppe R^1 , $-O-(CH_2)_q-OH$,
 $-O-(CH_2)_q-COOR^4$, $-O-(CH_2)_q-O-(CH_2)_t-R^5$, und
 R^5 Wasserstoff, nieder-Alkyl oder Phenyl sind.

Bevorzugte Verbindungen der Formel I sind ferner diejenigen, worin T Carbomethoxy ist.

Bevorzugte Verbindungen der Formel I sind ferner
5 diejenigen, worin X Phenoxyethyl oder in meta-Stellung
chloriertes oder trifluormethyliertes Phenyl ist,
insbesondere solche, worin das an einen Phenoxyethylrest X
gebundene C-Atom die S-Konfiguration, bzw. das an einen
Phenylrest X gebundene C-Atom die R-Konfiguration hat.

10

Bevorzugte Verbindungen der Formel I sind weiter diejenigen, worin Y Methyl ist, insbesondere solche, worin das an einen Methylrest Y gebundene C-Atom die R-Konfiguration hat.

15

Bevorzugte Verbindungen der Formel I sind weiter diejenigen, worin Z durch Carbamoyl, Methoxycarbonyl oder 2-(Aethoxy oder Methoxy)-carbonyl-1-methylvinyl substituiertes Phenyl oder Thienyl ist.

20

Bevorzugte Verbindungen der Formel I sind weiter diejenigen, worin Z p-Hydroxyphenyl oder durch 6-Hydroxyhexoxy, 2-Aethoxyäthoxy, 2-Phenäthoxy-2-äthoxy oder (Aethoxy oder Methoxy)-carbonylmethoxy substituiertes Phenyl ist.

25

Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I sind diejenigen, worin T Carbomethoxy, X Phenoxyethyl oder in meta-Stellung chloriertes oder trifluormethyliertes Phenyl, Y Methyl und Z p-Hydroxyphenyl oder durch Carbamoyl,
30 Methoxycarbonyl oder 2-(Aethoxy oder Methoxy)-carbonyl-1-methylvinyl substituiertes Phenyl oder Thienyl, oder durch 6-Hydroxyhexoxy, 2-Aethoxyäthoxy, 2-Phenäthoxy-2-äthoxy oder (Aethoxy oder Methoxy)-carbonylmethoxy substituiertes Phenyl ist.

35

Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I sind weiter solche, worin das an einen Methylrest Y gebundene

C-Atom die R-Konfiguration, das an einen Phenoxymethylrest X gebundene C-Atom die S-Konfiguration und das an einen Phenylrest X gebundene C-Atom die R-Konfiguration haben.

5 Beispiele von bevorzugten Verbindungen der Formel I sind:

- der (2RS,5R)-3-[(RS)-4-(5-Carbamoyl-2-thienyl)-2-butyl]-5-phenyl-2-oxazolidincarbonsäuremethylester,
der (2RS,5R)-3-[(R)-3-(p-Carbamoylphenyl)-1-methylpropyl]-5-phenyl-2-oxazolidincarbonsäuremethylester und insbesondere
der (E)-p-[(R)-2-[(2RS,5RS)-2-methoxycarbonyl]-5-(α,α , α -trifluor-m-tolyl)-3-oxazolidinyl]propyl]- β -methyl-zimtsäuremethylester und
15 der (2RS,5RS)-3-[(R)-3-(p-Carbamoylphenyl)-1-methylpropyl]-5-phenoxymethyl-2-oxazolidincarbonsäuremethylester.

Die Oxazolidine der Formel I, sowie die physiologisch verträglichen Salze davon können als Wirkstoffe in
20 pharmazeutischen Präparaten zur Behandlung der Fettsucht und/oder des Diabetes mellitus, insbesondere des obesen Erwachsenenenddiabetikers verwendet werden. Im Tierexperiment wurde auf Verabreichung der obigen Verbindungen ein gesteigerter Katabolismus, vor allem der Fette, beobachtet.
25 Weiterhin wurde beobachtet, dass die Verbindungen die Bildung von braunem Fettgewebe bei Ratten und obes-hyperglykämischen Mäusen stimulieren. Bekanntlich wird Defekten des braunen Fettgewebes eine wesentliche Rolle bei der Entstehung der Fettsucht zugeschrieben. An
30 obes-hyperglykämischen Mäusen haben die Verbindungen einen ausgeprägten antidiabetischen Effekt, indem sie hypoglykämisch wirken und die Glykosurie vermindern. Diese Verbindungen zeigen nur eine geringe Wirkung auf Herztätigkeit und Kreislauf. Die Dosierung kann in
35 Abhängigkeit von der Wirkungsstärke der einzelnen Verbindungen und den individuellen Bedürfnissen des Patienten 0,5-1000 mg, vorzugsweise 2-200 mg pro Tag für

einen Erwachsenen betragen, wobei die Dosis als Einzeldosis oder in mehreren Dosen über den Tag verteilt verabreicht werden kann.

5 Ferner konnte mit den obigen Verbindungen im Tierexperiment eine Erhöhung des Körper-Proteingehaltes und eine Erniedrigung des Fettgehalts nachgewiesen werden. Diese Verbindungen führen demnach zu einer Erhöhung der mageren
10 in der Humanmedizin zur Behandlung von Zuständen, die mit erhöhtem Proteinabbau verbunden sind, z.B. bei Rekonvaleszenz nach Operation, verwendet werden. Dabei liegen die Verabreichungsdosen im gleichen Rahmen wie bei der Behandlung der Fettsucht und/oder des Diabetes mellitus.

15

Die obigen Verbindungen können auch in der Ernährung von Masttieren, wie Rindern, Schweinen, Schafen und Geflügel, Verwendung finden. Dabei können die Verabreichungsdosen und Verabreichungsformen die gleichen sein wie für Vitamine.
20 Diese Verbindungen können auch als Futterzusatz in Dosen von 0,01-100 mg/kg je nach Substanz, Tierart und Alter eingesetzt werden.

Die pharmazeutischen Präparate enthalten den Wirkstoff
25 zusammen mit einem verträglichen pharmazeutischen, organischen oder anorganischen Trägermaterial, wie z.B. Wasser, Gelatine, Gummi arabicum, Lactose, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Polyalkylenglykole, Vaseline und dergleichen. Die
30 pharmazeutischen Präparate werden vorzugsweise oral, z.B. in Form von Tabletten, Kapseln, Pillen, Pulver, Granulaten, Lösungen, Sirupen, Suspensionen oder Elixiren verabreicht. Die Verabreichung kann aber auch parenteral, z.B. in Form von sterilen Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen,
35 erfolgen. Die pharmazeutischen Präparate können sterilisiert sein und/oder Bestandteile enthalten, wie Konservierungsmittel, Stabilisatoren, Netzmittel,

Emulgatoren, Salze, um den osmotischen Druck zu variieren, und Puffersubstanzen.

Die Aktivität der obigen Verbindungen wird aus den
5 nachstehenden Versuchsergebnissen deutlich:

1) Wirkung auf den Sauerstoffverbrauch

Männliche Albinoratten im Gewicht von 160-180 g wurden
10 nach 24 Stunden Fasten in Stoffwechselkäfige gesetzt. Die
Käfige wurden mit konstant 6 Liter Raumluft/Minute, die bei
einem Taupunkt von 11°C äquilibriert wurde, belüftet. Von
der Abluft wurden nach erneuter Äquilibrierung während
Perioden von jeweils 14 Minuten Proben gesammelt und der
15 Sauerstoff- und CO₂-Gehalt wurde analysiert. Nach einer
Anpassungszeit von 4 Stunden erhielten die in Gruppen zu 6
aufgeteilten Tiere entweder Placebo (5% Gummi arabicum) oder
die Testsubstanz (suspendiert in 5% Gummi arabicum) per os.
Danach wurden 12 Stunden lang die Bestimmungen durchgeführt.
20 In Tabelle I ist der Prozentsatz des gemittelten
Sauerstoffverbrauchs nach Medikation während der ersten
3 Stunden und der gesamten Versuchsdauer (12 Stunden) vom
Sauerstoffverbrauch der Anpassungsperiode angegeben, wobei
entsprechende Korrekturen für Änderungen in der
25 Placebo-Gruppe berücksichtigt wurden.

30

35

Tabelle I

5	Verbindung hergestellt in Beispiel No.	Dosis $\mu\text{M/kg}$	O ₂ -Verbrauch % vom Wert der Vorperiode	
			1.-3. Stunde	1.-12. Stunde
10	1	1	135	110
	2	30	148	113
	3	30	143	113
	4a)	3	133	111
	4b)	10	161	121
	4c)	3	147	133
	4d)	1	131	113
	4e)	10	147	123
	4f)	10	154	117
	4g)	100	137	112
15	4h)	30	125	111
	4i)	30	153	121

20 2) Katabole Wirkung auf die Lipide

Gruppen von 4 männlichen Albinoratten im Gewicht von 320-360 g wurden ohne Zugang zu Futter in Stoffwechselkäfigen gehalten. Sauerstoffverbrauch und CO₂-Produktion wurde während 12 Stunden gemessen. Nach 4 Stunden erhielten die Tiere Placebo (5% Gummi arabicum) oder die Testsubstanz (suspendiert in Gummi arabicum) per os. In der Tabelle II ist die gemittelte Abnahme des respiratorischen Quotienten (CO₂/O₂) während 8 Stunden nach Verabreichung der Testsubstanz im Vergleich zu den letzten 3 Stunden vor Verabreichung der Testsubstanz angegeben. In den Placebo-Gruppen aufgetretene Änderungen wurden bei der Berechnung berücksichtigt.

Tabelle II

Verbindung hergestellt in 5 Beispiel No.	Dosis $\mu\text{M/kg}$	Änderung des respirato- rischen Quotienten
4c)	10	-0,035

3) Wirkung auf Harn- und Blutglucose und die Bildung von
10 braunem Fettgewebe

Weibliche hyperglykämische Fettmäuse wurden an eine auf
3 g/Tag/Tier begrenzte Futtermenge angepasst. Die
Testverbindungen (suspendiert in 5% Gummi arabicum) oder
15 Placebo (5% Gummi arabicum) wurden während 15 Tagen zweimal
täglich oral verabreicht. Harn wurde während 6 Tagen
wöchentlich gesammelt und Harnglucose bestimmt. Blutglucose
und das Gewicht des interskapulären braunen Fettgewebes
wurden am Versuchsende bestimmt.

20

Die Versuchsergebnisse sind in Tabelle III als
Prozentsätze der Kontrollwerte angegeben.

Tabelle III

25

Verbindung hergestellt in Beisp.No.	Dosis $\mu\text{M/kg}$ pro Tag	Harnglucose 1.Woche/2.Woche	Blut- glucose	braunes Fettgewebe
30 4c)	60	11% 0%	24%	217%

Die in den folgenden Beispielen verwendeten
Ausgangsmaterialien, insbesondere die Amine der Formel II,
worin X gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Trifluormethyl
35 oder nieder-Alkoxy monosubstituiertes Phenyl ist, und die
Amine der Formel IV, sind bekannt bzw. können in an sich
bekannter Weise, z.B. wie in den europäischen

Patentanmeldungen 6735, 21636 und 94595 beschrieben, hergestellt werden.

Zur Herstellung des Ausgangsamins des Beispiels 4h)
5 wurde eine Mischung von 3,8 g S-1-Methyl-3-(4-aminocarbo-
nylphenyl)propylamin und 3,60 g 2,3-Epoxypropylphenyläther
in 30 ml Aethanol und 20 ml Acetonitril 8 Stunden unter
Rückfluss erhitzt. Die Reaktionslösung wurde im Vakuum ein-
gedampft und der Rückstand auf 250 g Kieselgel chromatogra-
10 phiert. Mit dem Gemisch Chloroform/n-Propanol/25% NH₃
(1000:50:5) wurden zunächst 2,4 g amorphes
p-[(S)-3-Bis-[(RS) 2-Hydroxyphenoxypropyl]amino]butyl]benz-
amid eluiert. Mit dem Gemisch Chloroform/n-Propanol/25%
NH₃ (100:10:1) wurden anschliessend 3,5 g reines
15 p-[(S)-3-[[[(RS)-2-Hydroxy -3-phenoxypropyl]amino]butyl]-
benzamid eluiert, Smp. 133-136° (aus Acetonitril),
[α]_D²⁰ = -2° (c = 0,8 in Methanol), ε₂₂₃ = 15510,
ε₂₃₆ = 13820.

20 Analog dazu wurden die Ausgangsamine der Beispiele 4e)
und 4i) hergestellt:

das p-[(R)-3-[[[(RS)-2-Hydroxy -3-phenoxypropyl]amino]-
butyl]benzamid, Smp. 132-136° (Acetonitril),
25 [α]_D²⁰ = +2° (c = 1,0 in Methanol), ε₂₂₂ =
15250, ε₂₃₆ = 13630; und

das (RS)-p-[3-[(2-Hydroxy -3-phenoxypropyl)amino]propyl]-
benzamid, Smp. 121-122° (Aceton), ε₂₂₂ = 15170,
30 ε₂₃₅ = 13540.

Beispiel 1

1,91 g 5-[(RS)-3-[(R)-β-Hydroxyphenäthyl]amino]butyl]
35 -2-thiophencarbonsäureamid und 0,8 g Glyoxylsäuremethyl-
ester wurden in 60 ml Benzol 5 Stunden bei 25°C gerührt.
Das Reaktionsgemisch wurde mit MeOH und Essigester verdünnt

und mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel mit Methylenchlorid-Aether gab 1 g (2RS,5R)-3-[(RS)-4-(5-Carbamoyl-2-thienyl)-2-butyl]-5-phenyl-2-oxazolidincarbonsäuremethylester, $[\alpha]_D = -41^\circ$ (0,1% in Dioxan); $\epsilon_{277} = 10400$, $\epsilon_{258} = 8000$.

Beispiel 2

10 1,91 g 5-[3-[[(R)-8-Hydroxyphenäthyl]amino]propyl]-2-thiophencarbonsäuremethylester und 1,05 g Glyoxylsäuremethylester wurden in 20 ml Toluol 1 Stunde am Wasserabscheider zum Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Essigester verdünnt und mit Wasser gewaschen. Die
15 Essigesterlösungen wurden getrocknet und im Vakuum eingedampft. Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel gab 1,5 g (2RS,5R)-3-[3-(5-Carbomethoxy-2-thienyl)propyl]-5-phenyl-2-oxazolidincarbonsäuremethylester, $[\alpha]_D = -12^\circ$ (0,1% in Dioxan); $\epsilon_{278} = 12300$, $\epsilon_{255} = 9300$.

Beispiel 3

In Analogie zu Beispiel 1 wurde der (2RS,5R)-3-[2-(5-Carbamoyl-2-thienyl)äthyl]-5-phenyl
25 -2-oxazolidincarbonsäuremethylester hergestellt, $[\alpha]_D = -12^\circ$ (c = 0,1% in Dioxan); $\epsilon_{258} = 8840$, $\epsilon_{275} = 10660$.

Beispiel 4

30

In zu Beispiel 2 analoger Weise wurden hergestellt:

a) 3-[3-(p-Carbamoylphenyl)propyl]-5-phenyl-2-oxazolidincarbonsäuremethylester, Smp. 142-144° (Aceton-Hexan),
35 $[\alpha]_D^{20} = +17^\circ$ (c = 0,3 in Methanol), $\epsilon_{236} = 14250$;

- b) (2RS,5R)-3-[(S)-3-(p-Carbamoylphenyl) -1-methylpropyl]-5-phenyl -2-oxazolidincarbonsäuremethylester, amorph,
[α]_D²⁰ = +6° (c = 0,4 in Methanol), ϵ_{236} = 14150;
- 5 c) (E)-p-[(R)-2-[(2RS,5RS)-2-Methoxycarbonyl]-5-(α,α,α -trifluor-m-tolyl) -3-oxazolidinyl]propyl]- β -methyl-zimtsäuremethylester, amorph, [α]_D²⁰ =
-28° (c = 0,5 in Methanol), ϵ_{271} = 14800;
- 10 d) (2RS,5R)-3-[(R)-3-(p-Carbamoylphenyl) -1-methylpropyl]-5-phenyl -2-oxazolidincarbonsäuremethylester, amorph,
[α]_D²⁰ = -67° (c = 1,0 in Methanol), ϵ_{236} = 13600;
- e) (2RS,5RS)-3-[(R)-3-(p-Carbamoylphenyl) -1-methylpropyl]-5-phenoxy-methyl -2-oxazolidincarbonsäuremethylester,
15 amorph, [α]_D²⁰ = -13° (c = 0,6 in Methanol),
 ϵ_{222} = 14730, ϵ_{237} = 13540;
- f) (2RS,5R)-3-[(S)-p-Carbamoyl- α -methylphenyläthyl
20 -5-phenyl-2-oxazolidincarbonsäuremethylester, amorph,
[α]_D²⁰ = +40° (c = 0,4 in Methanol), ϵ_{234} = 14000;
- g) (2RS,5R)-3-[(S)-3-(p-Hydroxyphenyl) -1-methylpropyl]-5-phenyl-2-oxazolidincarbonsäuremethylester, amorph,
25 [α]_D²⁰ = +11° (c = 0,9 in Methanol), ϵ_{224} = 11000;
- h) (2RS,5RS)-3-[(S)-3-(p-Carbamoylphenyl) -1-methylpropyl]-5-(phenoxy-methyl) -2-oxazolidincarbonsäuremethylester,
amorph, [α]_D²⁰ = +12° (c = 0,5 in Methanol),
30 ϵ_{222} = 13640, ϵ_{238} = 13000;
- i) (2RS,5RS)-3-[3-(p-Carbamoylphenyl)-propyl] -5-(phenoxy-methyl)-2-oxazolidincarbonsäuremethylester, amorph,
 ϵ_{222} = 14900, ϵ_{236} = 13550.
- 35

Beispiel 5

In Analogie zu Beispiel 1 wurde aus Glyoxylsäuremethylester und (RS)-1-[[3-[5-[(Dibutylamino)methyl] -2-thienyl]-propyl]amino]-3-phenoxy-2-propanol
5 der (2RS,5RS)-3-[3-[5-[(Dibutylamino)methyl] 2-thienyl]-propyl]-5-phenoxy-methyl-2-oxazolidincarbonsäuremethylester hergestellt, $\epsilon_{220} = 12900$, $\epsilon_{240} = 9520$, $\epsilon_{270} = 1930$, $\epsilon_{277} = 1500$.

10

Das Ausgangspropanolamin kann wie folgt hergestellt werden:

a) Das 2-(p-Toluolsulfonyloxy)-propylthiophen wurde mit
15 Acetylchlorid und Aluminiumchlorid in Methylenchlorid zum 5-Acetyl-2-(p-toluolsulfonyloxy)-propylthiophen umgesetzt. Mit Natriumazid in DMSO wurde daraus das 5-(3-Azidopropyl)-2-thienylmethylketon erhalten. Oxidation mit Natriumhypobromit gab die 5-(3-Azidopropyl)-2-thiophencarbonsäure,
20 Smp. 71-72°. Umsetzen dieser Säure mit Thionylchlorid und anschließende Behandlung mit konz. Ammoniak führte zum 5-(3-Azidopropyl)-2-thiophencarbonsäureamid, Smp. 85-87°. Daraus erhält man nach Behandlung mit Triphenylphosphin und Hydrolyse das 5-(3-Aminopropyl)-2-thiophencarbonsäureamid,
25 Smp. 143,5-144° (aus Wasser).

b) Das 5-(3-Aminopropyl)-2-thiophencarbonsäureamid wurde über das 5-[3-(2,5-Dimethylpyrrol-1-yl)propyl] -2-thiophen-carboxamid Smp. 144-146°C mit n-Butylbromid zum 5-(3-Amino-propyl)-N,N-dibutyl-2-thiophencarbonsäureamid ($\epsilon_{245} = 8610$, $\epsilon_{273} = 8310$) butyliert.

c) Das Produkt von b) wurde durch Umsetzung mit 2,3-Epoxypropylphenyläther in DMSO bei 90°C in das 5-[3-[[[(RS)-2-Hydroxy-3-phenoxypropyl]amino]propyl] -N,N-dibu-
35 tyl-2-thiophencarbonsäureamid übergeführt, $\epsilon_{219} =$

13150, $\epsilon_{244} = 9260$, $\epsilon_{270} = 10240$, $\epsilon_{276} = 9960$.

- d) Das Produkt von c) wurde mit LiAlH_4 bei Raumtemperatur in das (RS)-1-[[3-[5-[(Dibutylamino)methyl]-2-thienyl]propyl]amino]-3-phenoxy-2-propanol übergeführt.
- 5 $\epsilon_{220} = 13050$, $\epsilon_{240} = 9350$, $\epsilon_{270} = 1950$,
 $\epsilon_{277} = 1560$.

Beispiel 6

10

- 387 mg (RS)-1-[[3-[5-[(Butylamino)-p-tolyl]-1-methylpropyl]amino]-3-phenoxy-2-propanol, 102 mg Glyoxylsäuremethylester und 195 mg p-Toluolsulfonsäuremonohydrat wurden in 5 ml Benzol 6 Stunden bei 20-25°C gerührt.
- 15 Das Reaktionsgemisch wurde mit Äther und Natriumcarbonatlösung aufgearbeitet. Chromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit Äther-MeOH gab (2RS,5RS)-3-[(R)-3-[5-[(Butylamino)-p-tolyl]-1-methylpropyl]-5-phenoxy-methyl-2-oxazolidincarbonsäuremethylester als Diastereomeren-
- 20 reingemisch, $[\alpha]_D = -9^\circ$ (c = 0,1% in MeOH); $\epsilon_{219} = 18140$, $\epsilon_{270} = 1830$, $\epsilon_{277} = 1430$.

Das Ausgangspropanolamin kann wie folgt hergestellt werden:

25

- a) Das p-[(R)-3-Aminobutyl]benzamid wurde über das p-[(R)-3-(2,5-Dimethylpyrrol-1-yl)butyl]benzamid in das p-[(R)-3-Aminobutyl]-N-butylbenzamid, $[\alpha]_D = +4^\circ$ (0,1% in Methanol) butyliert.

30

- b) Das Produkt von a) wurde mit 2,3-Epoxypropylphenyläther in DMSO bei 90°C in das p-[(R)-3-[(RS)-2-Hydroxy-3-phenoxypropyl]amino]butyl]-N-butylbenzamid, $[\alpha]_D = +5^\circ$ (0,1% in Methanol) übergeführt.

35

- c) 2,1 g p-[[3-[(RS)-2-Hydroxy-3-phenoxypropyl]-amino]butyl]-N-butylbenzamid wurden in 92 ml THF portionen-

weise mit 920 mg LiAlH_4 versetzt und 4 Stunden am Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde mit 25 ml 2N NaOH zersetzt, Mit Wasser verdünnt und 3x mit Methylenchlorid extrahiert. Die Methylenchloridlösungen wurden mit Wasser
5 gewaschen, getrocknet und eingedampft. Es wurden 2,06 g (RS)-1-[[(R)-3-[α -(Butylamino)-p-tolyl] -1-methylpropyl]-amino]-3-phenoxy-2-propanol erhalten, $[\alpha]_{365} = +6^\circ$ (0,1% in MeOH).

10

Beispiel 7

In zu den vorigen Beispielen analoger Weise wurden folgende Verbindungen hergestellt:

- 15 der (R)-3-[(R)-p-(Methoxycarbonyl)- α -methylphenäthyl]
-5-phenyl-2-oxazolidincarbonsäuremethylester, amorph,
 $[\alpha]_{\text{D}}^{20^\circ} = -47^\circ$ (c = 0,25 in MeOH)
der (S)-3-[(R)-p-Hydroxy- α -methylphenäthyl] -5-(phenoxy-
methyl)-2-oxazolidincarbonsäuremethylester, amorph,
20 $[\alpha]_{\text{D}}^{20^\circ} = -23^\circ$ (c = 0,2 in MeOH)
der (R)-3-[3-(p-(Methoxycarbonyl)phenyl)propyl]
-5-phenyl-2-oxazolidincarbonsäuremethylester, amorph,
 $[\alpha]_{\text{D}}^{20^\circ} = -21^\circ$ (c = 0,3 in MeOH)
der (RS)-3-[3-(p-(Methoxycarbonyl)phenyl)propyl]
25 -5-(α,α,α -trifluor-m-tolyl)-2-oxazolidincarbonsäure-
methylester, amorph,
der (R)-3-[(R)-p-Acetyl- α -methylphenäthyl]
-5-phenyl-2-oxazolidincarbonsäuremethylester, amorph,
 $[\alpha]_{\text{D}}^{20^\circ} = -79^\circ$ (c = 0,5 in MeOH)
30 der (R)-3-[(S)-3-[p-(Dimethylcarbamoyl)phenyl] -1-methyl-
propyl]-5-phenyl-2-oxazolidincarbonsäuremethylester, amorph,
 $[\alpha]_{\text{D}}^{20^\circ} = -42^\circ$ (c = 0,3 in MeOH).

Beispiel 8

35

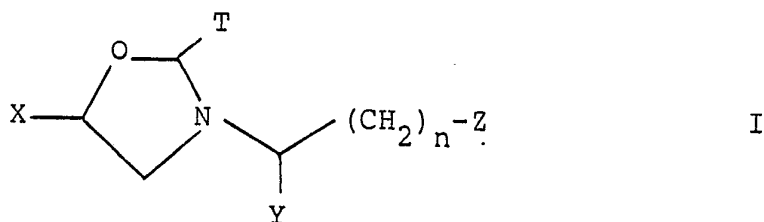
Es werden in üblicher Weise Tabletten folgender Zusammensetzung hergestellt:

	Wirkstoff, z.B. (E)-p-[(R)-2-[(2RS,5RS)-2-Methoxycarbonyl-5-(trifluor-m-tolyl)-3-oxazolidinyl]propyl]- β -methyl-zimtsäuremethylester	250 mg
5	Lactose	200 mg
	Maisstärke	300 mg
	Maisstärkepaste	50 mg
	Calciumstearat	5 mg
	Dicalciumphosphat	45 mg
10		
15		
20		
25		
30		
35		

Patentansprüche

1. Oxazolidine der Formel

5



10

worin

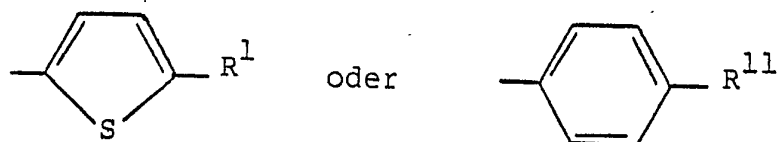
n die Zahl 1 oder 2,

T nieder-Carbalkoxy,

15 X gegebenenfalls in ortho-Stellung mono-fluoriertes oder -chloriertes Phenoxyethyl oder gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Trifluormethyl oder nieder-Alkoxy monosubstituiertes Phenyl,

Y Wasserstoff oder Methyl,

20 Z eine Gruppe der Formel



25

R¹ nieder-Alkyl, gegebenenfalls N-mono- oder N-di-nieder-alkyliertes Aminomethyl oder ein Rest -C(O)R², -C(R³)=CH-(CH₂)_m-C(O)R², -C(H,R³)-(CH₂)_{m+1}-C(O)R², -C(H,R³)-(CH₂)_p-OH oder -C(R³)=CH-C(CH₃)=CH-COOCH₃.

30

R¹¹ Hydroxy, nieder-Alkoxy, nieder-Alkanoyloxy, Sulfamoyl, gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Trifluormethyl, nieder-Alkyl oder nieder-Alkoxy ringsubstituiertes Benzoyloxy oder Phenoxy oder eine Gruppe R¹, -O-(CH₂)_q-OH, -O-(CH₂)_q-COOR⁴.

35

- $$-O-(CH_2)_q-O-(CH_2)_t-R^5 \text{ oder}$$

$$-O-(CH_2)_v-N\langle \bigcirc \rangle N-R^6,$$
- R^2 Hydroxy, nieder-Alkyl, nieder-Alkoxy,
 Dimethylaminoäthoxy, nieder-Alkoxycarbonyläthyl
 5 oder gegebenenfalls mono- oder
 di-niederalkyliertes Amino,
 R^3 Wasserstoff oder Methyl,
 R^4 nieder-Alkyl,
 R^5 Wasserstoff, nieder-Alkyl oder gegebenenfalls
 10 durch Chlor, Fluor, Trifluormethyl, nieder-Alkyl
 oder nieder-Alkoxy para-substituiertes Phenyl,
 R^6 nieder-Alkyl oder gegebenenfalls durch Fluor,
 Chlor, nieder-Alkyl oder nieder-Alkoxy
 para-substituiertes Phenyl,
 15 m und p ganze Zahlen von 0 bis 6,
 v eine ganze Zahl von 2 bis 4,
 q und t ganze Zahlen von 1 bis 6 sind,
 und physiologisch verträgliche Salze davon.
- 20 2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin der in einer
 Phenylgruppe Z enthaltene Substituent R^{11} Hydroxy,
 nieder-Alkoxy, nieder-Alkanoyloxy, Sulfamoyl oder eine
 Gruppe R^1 , $-O-(CH_2)_q-OH$ oder
 $-O-(CH_2)_q-O-(CH_2)_t-R^5$, und R^5 Wasserstoff,
 25 nieder-Alkyl oder Phenyl sind, und die restlichen Symbole
 die gleiche Bedeutung wie in Anspruch 1 haben.
3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, worin T
 Carbo-methoxy ist.
 30
4. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1-3, worin X
 Phoxymethyl oder in meta-Stellung chloriertes oder
 trifluormethyliertes Phenyl ist, insbesondere solche, worin
 das an einen Phoxymethylrest X gebundene C-Atom die
 35 S-Konfiguration, bzw. das an einen Phenylrest X gebundene
 C-Atom die R-Konfiguration hat.

5. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1-4, worin Y Methyl ist, insbesondere solche, worin das an einen Methylrest Y gebundene C-Atom die R-Konfiguration hat.

5 6. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1-5, worin Z durch Carbamoyl, Methoxycarbonyl oder 2-(Aethoxy oder Methoxy)-carbonyl-1-methylvinyl substituiertes Phenyl oder Thienyl ist.

10 7. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1-5, worin Z durch Hydroxy, 6-Hydroxyhexoxy, 2-Aethoxyäthoxy, 2-Phenäthoxy-2-äthoxy oder (Aethoxy oder Methoxy)-carbonylmethoxy substituiertes Phenyl ist.

15 8. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1-7, worin T Carbomethoxy, X Phenoxymethyl oder in meta-Stellung chloriertes oder trifluormethyliertes Phenyl, Y Methyl und Z durch Carbamoyl, Methoxycarbonyl oder 2-(Aethoxy oder Methoxy)-carbonyl-1-methylvinyl substituiertes Phenyl oder
20 Thienyl, oder durch Hydroxy, 6-Hydroxyhexoxy, 2-Aethoxyäthoxy, 2-Phenäthoxy-2-äthoxy oder (Aethoxy oder Methoxy)-carbonylmethoxy substituiertes Phenyl ist.

25 9. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1-8, worin das an einen Methylrest Y gebundene C-Atom die R-Konfiguration, das an einen Phenoxymethylrest X gebundene C-Atom die S-Konfiguration und das an einen Phenylrest X gebundene C-Atom die R-Konfiguration haben.

30 10. Der (E)-p-[(R)-2-[(2RS,5RS)-2-Methoxycarbonyl)-5-(α,α,α -trifluor-m-tolyl) -3-oxazolidinyl]propyl]- β -methyl-zimtsäuremethylester und
der (2RS,5RS)-3-[(R)-3-(p-Carbamoylphenyl) -1-methylpropyl]-5-phenoxymethyl -2-oxazolidincarbonsäuremethylester.
35

11. Der (2RS,5R)-3-[(RS)-4-(5-Carbamoyl-2-thienyl) -2-butyl]-5-phenyl-2-oxazolidincarbonsäuremethylester und

der (2RS,5R)-3-[(R)-3-(p-Carbamoylphenyl) -1-methylpropyl]-5-phenyl -2-oxazolidincarbonsäuremethylester.

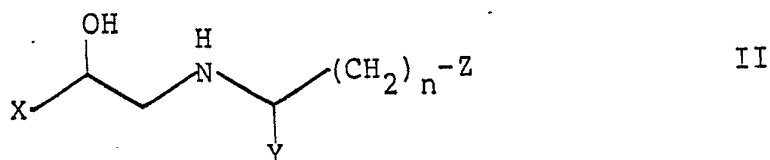
12. Verbindungen nach den Ansprüchen 1-11 zur Verwendung
5 als therapeutisch wirksame Mittel.

13. Verbindungen nach den Ansprüchen 1-11 zur Verwendung
als Mittel zur Behandlung der Fettsucht und des Diabetes
mellitus bzw. von Zuständen, die mit erhöhtem Proteinabbau
10 verbunden sind.

14. Verbindungen nach den Ansprüchen 1-11 zur Verwendung
als Futterzusatz.

15 15. Pharmazeutisches Präparat, gekennzeichnet durch
einen Gehalt an einer Verbindung nach den Ansprüchen 1-11.

16. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach
Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Amin der
20 Formel



25 worin n, X, Y und Z die oben angegebene Bedeutung haben,
mit einer Verbindung der Formel TCHO, worin T
nieder-Carbalkoxy ist, umgesetzt und gewünschtenfalls eine
erhaltene Verbindung der Formel I in ein Salz überführt.

30 17. Verwendung der Verbindungen nach den Ansprüchen 1-11
zur Herstellung eines Mittels zur Behandlung der Fettsucht
und des Diabetes mellitus bzw. von Zuständen, die mit erhöh-
tem Proteinabbau verbunden sind.

35