Octrooiraad

(12) A **Terinzagelegging** (11) **8403308**

Nederland (19) NL

(54) **Oxazolidinen, werkwijze ter bereiding daarvan, farmaceutisch preparaat, dat een dergelijk oxazolidine bevat, alsmede de toepassing van deze verbindingen.**

(51) Int.Cl⁴.: C07D 263/04, A61K 31/42, A61K 31/495, C07D 413/06.

(71) Aanvrager: F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft te Bazel, Zwitserland.

(74) Gem.: Ir. G.F. van der Beek c.s.
NEDERLANDSCH OCTROOIBUREAU
Joh. de Wittlaan 15
2517 JR 's-Gravenhage.

(21) Aanvrage Nr. 8403308.

(22) Ingediend 31 oktober 1984.

(32) Voorrang vanaf 10 november 1983, 20 september 1984.

(33) Land van voorrang: Zwitserland (CH).

(31) Nummers van de voorrangsaanvragen: 6070/83 , 4499/84 .

(62) - -

(43) Ter inzage gelegd 3 juni 1985.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

Oxazolidinen, werkwijze ter bereiding daarvan, farmaceutisch preparaat, dat een dergelijk oxazolidine bevat, alsmede de toepassing van deze verbindingen.

De onderhavige uitvinding heeft betrekking op nieuwe oxazolidinen, een werkwijze ter bereiding daarvan en farmaceutische preparaten op basis van deze verbindingen.

De oxazolidinen volgens de uitvinding zijn verbindingen met de formule 1, waarin

n het getal 1 of 2,

T klein-carbalkoxy,

X eventueel op de ortho-plaats mono-gefluoreerd of -gechloreerd fenoxymethyl of eventueel met fluor, chloor, trifluormethyl of klein-alkoxy mono-gesubstitueerd fenyl,

Y waterstof of methyl

Z een groep met de formule met de formule 10 of 11,

R^1 klein-alkyl, eventueel N-mono- of N-di-klein-gealkyleerd aminomethyl of een rest

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

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

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

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

R^{11} hydroxy, klein-alkoxy, klein-alkanoyloxy, sulfamoyl, eventueel met fluor, chloor, trifluormethyl, klein-alkyl of klein-alkoxy ring gesubstitueerd benzyloxy of fenoxy of een groep R^1

$-O-(CH_2)_q-OH$

$-O-(CH_2)_q-COOR^4$

$-O-(CH_2)_q-O-(CH_2)_t-R^5$ of

een groep met de formule 12,

R^2 hydroxy, klein-alkyl, klein-alkoxy, dimethylaminoëthoxy, klein-alkoxycarbonylethyl of eventueel mono- of di-klein-gealkyleerd amino,

R^3 waterstof of methyl,

R^4 klein-alkyl,

R^5 waterstof, klein-alkyl of eventueel met chloor, fluor, trifluormethyl, klein-alkyl of klein-alkoxy para-gesubstitueerd fenyl

R^6 klein-alkyl of eventueel met fluor, chloor, klein-alkyl of klein-alkoxy para-gesubstitueerd fenyl,

m en p gehele getallen van 0 tot 6,

v een geheel getal van 2 tot 4,

q en t gehele getallen van 1 tot 6 zijn,

en fysiologisch verenigbare zouten daarvan.

De hier toegepaste uitdrukking "klein" betekent resten met 1-6 koolstofatomen, waarbij resten met 1-4 koolstofatomen de voorkeur verdienen. Alkyl- en alkoxygroepen kunnen recht of vertakt zijn. Voorbeelden zijn methyl, ethyl, propyl, isopropyl, n-butyl en isobutyl resp. methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy en isobutoxy. Klein-alkanoyloxyresten zijn afgeleid van kleinmoleculige alkaancarbonzuren, zoals mierezuur, azijnzuur, propionzuur en boterzuur.

De verbindingen met de formule 1 vormen met zuren zouten, die eveneens onderwerp van de uitvinding zijn. Voorbeelden van dergelijke zouten zijn zouten met fysiologisch verenigbare anorganische zuren, zoals zoutzuur, waterstofbromide, zwavelzuur, fosforzuur, of met organische zuren, zoals methaansulfonzuur, azijnzuur, propionzuur, citroenzuur, oxaalzuur, barnsteenzuur, appelzuur, fumaarzuur, fenylazijnzuur of salicylzuur. Carbonzuren met de formule 1 kunnen als zouten aanwezig zijn. Voorbeelden van dergelijke zouten zijn alkalimetaal-, aardalkalimetaal-, ammonium- en alkylammoniumzouten, zoals Na-, K-, Ca-, trimethylammonium- en ethanolammoniumzouten.

De verbindingen met de formule 1 bevatten ten minste twee asymmetrische koolstofatomen en kunnen derhalve als optisch actieve enantiomeren, als diastereomeren of als racematen aanwezig zijn.

De verbindingen met de formule 1 kunnen volgens de uitvinding verkregen worden, doordat men een amine met de formule 2, waarin n, X, Y en Z de boven aangegeven betekenis hebben, met een verbinding met de formule TCHO, waarin T klein-carbalkoxy is, omzet en desgewenst een verkregen verbinding met de formule 1 in een zout omzet.

De omzetting van een amine met de formule 2 met een verbinding met de formule TCHO wordt doelmatig in een oplosmiddel, bij voorkeur een aromatische koolwaterstof, zoals benzeen of tolueen, en bij kamertemperatuur of bij verhoogde temperatuur, bij voorkeur door azeotrope destillatie van het reactiemengsel uitgevoerd.

De verbindingen met de formule 2 kunnen verkregen worden, doordat men

a) een epoxide met de formule 3 of een β-ketohalogenide met de formule 13 met een amine met de formule 4 omzet, en een in een verkregen verbinding aanwezige -C(O)-groep tot een -CHOH-groep reduceert, of

b) een verbinding met één van de formules 5 tot en met 9 reduceert en

c) desgewenst een in een groep Z van een verbinding met de formule 2 aanwezige reactieve substituent functioneel wijzigt.

De omzetting van een verbinding met de formule 3 of 13 met een verbinding met de formule 4 kan in een inert organisch oplosmiddel, doelmatig een protisch oplosmiddel, zoals een kleinmoleculige alkanol, bijv. ethanol, worden uitgevoerd. De reactietemperatuur is niet kritisch, deze kan tussen kamertemperatuur en de temperatuur waarbij terugvloeikoeling van het reactiemengsel plaats heeft, liggen.

De reductie van een verbinding met de formule 5 kan door katalytische hydrogenering, bijv. bij aanwezigheid van edelmetaalkatalysatoren, zoals Pd- of Pt-katalysatoren of door behandeling met een complex metaalhydride, zoals $NaBH_4$, worden uitgevoerd. Hierbij kunnen de voor dergelijke reducties gebruikelijke reactieomstandigheden toegepast worden. De katalytische hydrogenering wordt doelmatig in een inert organische oplosmiddel, zoals een kleinmoleculige alkanol, bijv. ethanol, bij kamertemperatuur of enigszins verhoogde temperatuur, bijv. bij 20-80°C uitgevoerd. De reductie met een complex metaalhydride wordt doelmatig in een kleinmoleculige alkanol, bijv. methanol, bij temperaturen van 20-30°C uitgevoerd.

De verbindingen met de formules 6 tot 9 kunnen met een complex metaalhydride in analogie met de verbindingen met de formule 5 gereduceerd worden. Een geschikt complex metaalhydride voor de reductie van de verbindingen 6 en 7 is $NaBH_4$. De verbindingen met de formule 8 worden doelmatig met $LiAlH_4$ gereduceerd.

Een bij omzetting van een verbinding met de formule 13 met een verbinding met de formule 4 gevormde ketogroep X-C(O)- kan op op zichzelf bekende wijze tot een secundaire alcoholgroep gereduceerd worden. Deze reductie kan onder dezelfde omstandigheden, zoals de boven beschreven reductie van de verbindingen 5-9 uitgevoerd worden, waarbij de reductie met een complex metaalhydride, in het bijzonder $NaBH_4$, op grond van de selectiviteit ervan, de voorkeur verdient.

In het aldus verkregen reactieprodukt met de formule 2 kan een reactieve substituent, in het bijzonder een groep $-C(O)R^2$ of $-C(R^3)=CH-(CH_2)_m-C(O)R^2$, functioneel gewijzigd worden. De verestering van een carboxylgroep kan op op zichzelf bekende wijze, bijv. door middel van alkylhalogeniden, zoals methyljodide, en een base uitgevoerd worden. De verzeping van een estergroep wordt doelmatig onder alkalische omstandigheden, bijv. door middel van water bevattend alcoholisch alkalimetaalhydroxide, bijv. water bevattend methanolisch kaliumhydroxide, uitgevoerd. Een in een zijketen R^1 of R^{11} verkregen dubbele binding kan bijv. bij aanwezigheid van een katalysator, zoals palladium op kool, in een oplosmiddel, zoals een klein moleculige alkanol, bijv.

ethanol, tot een enkelvoudige binding gehydrogeneerd worden. Een hydroxylrest R^{11} kan op op zichzelf bekende wijze veretherd worden, bijv. door omzetting met een met de etherrest overeenkomend mesylaat of halogenide en bij aanwezigheid van een base zoals kaliumhydroxide in een oplosmiddel, zoals een klein moleculige alkanol, bijv. n-propanol, of bij aanwezigheid van kalium-tert.butanolaat in een oplosmiddel, zoals DMSO.

Een eventueel mono- of di-klein-gealkyleerde carbamoylgroep R^1 of R^{11} kan door reductie, bijv. met complexe metaalhydriden zoals $LiAlH_4$, tot de overeenkomstige aminomethylgroep gereduceerd worden. Op analoge wijze kan een klein-alkoxycarbonylgroep tot een hydroxymethylgroep gereduceerd worden.

De verbindingen met de formules 5-9 kunnen op op zichzelf bekende wijze bereid worden, bijv. de verbindingen met de formule 8 door omzetting van een zuur met de formule X^1-C(H,OH)-COOH met een amine met de formule 4.

Verbindingen met de formule 1, die de voorkeur verdienen, zijn die, waarin de in een fenylgroep Z aanwezige substituent R^{11} hydroxy, klein-alkoxy, klein-alkanoyloxy, sulfamoyl of een groep R^1, $-O-(CH_2)_q-OH$, $-O-(CH_2)_q-COOR^4$, $-O-(CH_2)_q-O-(CH_2)_t-R^5$ en R^5 waterstof, klein-alkyl of fenyl zijn.

Verbindingen met de formule 1, die de voorkeur verdienen, zijn voorts die, waarin T carbomethoxy is.

Verbindingen met de formule 1, die de voorkeur verdienen, zijn voorts die, waarin X fenoxymethyl of op de meta-plaats gechloreerd of getrifluormethyleerd fenyl is, in het bijzonder die, waarin het aan een fenoxymethylrest X gebonden C-atoom de S-configuratie, resp. het aan een fenylrest X gebonden C-atoom de R-configuratie heeft.

Verbindingen met de formule 1, die de voorkeur verdienen, zijn voorts die, waarin Y methyl is, in het bijzonder die, waarin het aan een methylrest Y gebonden C-atoom de R-configuratie heeft.

Verbindingen met de formule 1, die de voorkeur verdienen, zijn voorts die, waarin Z met carbamoyl, methoxycarbonyl of 2-(ethoxy of methoxy)-carbonyl-1-methylvinyl gesubstitueerd fenyl of thienyl is.

Verbindingen met de formule 1, die de voorkeur verdienen, zijn voorts die, waarin Z p-hydroxyfenyl of met 6-hydroxyhexoxy, 2-ethoxyethoxy, 2-fenethoxy-2-ethoxy of (ethoxy of methoxy)-carbonylmethoxy gesubstitueerd fenyl is.

Verbindingen met de formule 1, die bijzonder de voorkeur verdie-

nen, zijn die, waarin T carbomethoxy, X fenoxymethyl of op de meta-plaats gechloreerd of getrifluormethyleerd fenyl, Y methyl en Z p-hydroxyfenyl of met carbamoyl, methoxycarbonyl of 2-(ethoxy of methoxy)-carbonyl-1-methylvinyl gesubstitueerd fenyl of thienyl of met 6-hydroxyhexoxy, 2-ethoxyethoxy, 2-fenethoxy-2-ethoxy of (ethoxy of methoxy)-carbonylmethoxy gesubstitueerd fenyl zijn.

Verbindingen met de formule 1, die bijzonder de voorkeur verdienen, zijn voorts die, waarin het aan een methylrest Y gebonden C-atoom de R-configuratie, het aan een fenoxymethylrest X gebonden C-atoom de S-configuratie en het aan een fenylrest X gebonden C-atoom de R-configuratie hebben.

Voorbeelden van verbindingen met de formule 1, die de voorkeur verdienen, zijn:
de (2RS,5R)-3-[(RS)-4-(5-carbamoyl-2-thienyl)-2-butyl]-5-fenyl-2-oxazolidinecarbonzuurmethylester,
de (2RS,5R)-3-[(R)-3-(p-carbamoylfenyl)-1-methylpropyl]-5-fenyl-2-oxazolidinecarbonzuurmethylester en in het bijzonder
de (E)-p-[(R)-2-[2RS,5RS)-2-methoxycarbonyl)-5-(α,α,α-trifluor-m-tolyl)-3-oxazolidinyl]propyl]-β-methylkaneelzuurmethylester en
de (2RS,5RS)-3-[(R)-3-(p-carbamoylfenyl)-1-methylpropyl]-5-fenoxymethyl-2-oxazolidinecarbonzuurmethylester.

De oxazolidinen met de formule 1, alsmede de fysiologisch verenigbare zouten daarvan, kunnen als werkzame stoffen in farmaceutische preparaten voor de behandeling van vetzucht en/of diabetes mellitus, in het bijzonder van de corpulente volwassen diabeticus toegepast worden. In het dierexperiment werd na toediening van de bovengenoemde verbindingen een toegenomen katabolisme, in het bijzonder van de vetten, waargenomen. Voorts werd waargenomen, dat de verbindingen de vorming van bruin vetweefsel bij ratten en dikke-hyperglycemische muizen stimuleren. Zoals bekend wordt aan gebreken van het bruine vetweefsel een wezenlijke rol bij het ontstaan van vetzucht toegeschreven. Bij dikke-hyperglycemische muizen hebben de verbindingen een uitgesproken anti-diabetisch effect, doordat zij hypoglycemisch werken en de glycosurie verminderen. Deze verbindingen laten slechts een geringe werking op hartactiviteit en kringloop zien. De dosering kan afhankelijk van de werkingssterkte van de afzonderlijke verbindingen en de individuele behoeften van de patiënt 0,5-1000 mg, bij voorkeur 2-200 mg per dag voor een volwassene bedragen, waarbij de dosis als afzonderlijke dosis of in enkele doses over de dag verdeeld toegediend kan worden.

Voorts kon met de bovengenoemde verbindingen in het dierexperiment

een verhoging van het proteïnegehalte van het lichaam en een verlaging van het vetgehalte aangetoond worden. Deze verbindingen leiden derhalve tot een verhoging van de magere lichaamsmassa ten koste van vet. Daarom kunnen zij in de eerste plaats in de geneeskunde van de mens voor de behandeling van toestanden, die met een verhoogde afbraak van proteïnen gepaard gaan, bijv. bij herstel na operatie, toegepast worden. Daarbij liggen de toedieningsdoses in hetzelfde kader als bij de behandeling van vetzucht en/of diabetes mellitus.

De bovengenoemde verbindingen kunnen ook in de voeding van mestdieren, zoals runderen, varkens, schapen en gevogelte, toegepast worden. Daarbij kunnen de toedieningsdoses en toedieningsvormen dezelfde zijn zoals voor vitaminen. Deze verbindingen kunnen ook als voedertoevoegsel in doses van 0,01-100 mg/kg naargelang de stof, de diersoort en de leeftijd gebruikt worden.

De farmaceutische preparaten bevatten de werkzame stof tezamen met een verenigbaar farmaceutisch, organisch of anorganisch dragermateriaal, zoals bijv. water, gelatine, arabische gom, lactose, zetmeel, magnesiumstearaat, talk, plantaardige oliën, polyalkyleenglycolen, vaseline en dergelijke. De farmaceutische preparaten worden bij voorkeur oraal, bijv. in de vorm van tabletten, capsules, pillen, poeders, granulaten, oplossingen, siropen, suspensies of elixers toegediend. De toediening kan echter ook parenteraal, bijv. in de vorm van steriele oplossingen, suspensies of emulsies, plaats hebben. De farmaceutische preparaten kunnen gesteriliseerd zijn en/of bestanddelen bevatten zoals conserveringsmiddelen, stabilisatoren, bevochtigingsmiddelen, emulgatoren, zouten om de osmotische druk te variëren en buffers.

De activiteit van de bovengenoemde verbindingen wordt uit de hierna volgende proefresultaten duidelijk:

1) Werking op het zuurstofverbruik

Mannelijke albinoratten met een gewicht van 160-180 g werden na 24 uren vasten in stofwisselingskooien gezet. De kooien werden met constant 6 liter lucht/minuut, die bij een dauwpunt van 11°C in evenwicht werd gebracht, belucht. Van de afgevoerde lucht werd na hernieuwd in evenwicht brengen gedurende perioden van telkens 14 minuten monsters verzameld en het zuurstof- en CO_2-gehalte werd geanalyseerd. Na een aanpassingstijd van 4 uren verkregen de in groepen van 6 verdeelde dieren hetzij een placebo (5 % arabische gom) of de proefstof (gesuspendeerd in 5 % arabische gom) per os. Daarna werden 12 uren lang de bepalingen uitgevoerd. In tabel A is het percentage van het gemiddelde zuurstofverbruik na medicatie gedurende de eerste 3 uren en de totale

proefduur (12 uren) van het zuurstofverbruik van de aanpassingsperiode aangegeven, waarbij overeenkomstige correcties voor veranderingen in de placebo-groep in acht genomen werden.

Tabel A

Verbinding bereid in voorbeeld nr.	Dosis, µmol/kg	O_2-verbruik % van de waarde van de voorperiode	
		1 - 3 uren	1 - 12 uren
I	1	135	110
II	30	148	113
III	30	143	113
IVa)	3	133	111
IVb)	10	161	121
IVc)	3	147	133
IVd)	1	131	113
IVe)	10	147	123
IVf)	10	154	117
IVg)	100	137	112
IVh)	30	125	111
IVi)	30	153	121

2) Katabole werking op de lipiden

Groepen van mannelijke albinoratten met een gewicht van 320-360 g werden zonder toegang tot voeder in stofwisselingskooien gehouden. Zuurstofverbruik en CO_2-produktie werden gedurende 12 uren gemeten. Na 4 uren kregen de dieren een placebo (5 % arabische gom) of de proefstof (gesuspendeerd in arabische gom) per os. In tabel B is de gemiddelde afname van het ademhalingsquotiënt (CO_2/O_2) gedurende 8 uren na toediening van de proefstof in vergelijking tot de laatste 3 uren vóór de toediening van de proefstof aangegeven. In de placebogroepen opgetreden veranderingen werden bij de berekening in acht genomen.

Tabel B

Verbinding bereid in voorbeeld nr.	Dosis µmol/kg	Verandering van het ademhalingsquotiënt
IVc)	10	-0,035

3) Werking op urine- en bloedglucose en de vorming van bruin vetweefsel

8403308

Vrouwelijke hyperglycemische vette muizen werden aangepast aan een beperkte voederhoeveelheid van 3 g/dag/dier. De proefverbindingen (gesuspendeerd in 5 % arabische gom) of placebo (5 % arabische gom) werden gedurende 15 dagen tweemaal per dag oraal toegediend. Urine werd gedurende 6 dagen wekelijks verzameld en urineglucose werd bepaald. Bloedglucose en het gewicht van het interscapulaire bruine vetweefsel werden aan het einde van de proef bepaald.

De proefresultaten zijn in tabel C als percentage van de controlewaarde aangegeven.

Tabel C

Verbinding bereid in voorbeeld nr.	Dosis µmol/kg per dag	Urineglycose 1ste week/2de week	Bloedglucose	Bruin vetweefsel
IVc)	60	11 % 0 %	24 %	217 %

De in de volgende voorbeelden toegepaste uitgangsstoffen, in het bijzonder de aminen met de formule 2, waarin X eventueel met fluor, chloor, trifluormethyl of klein-alkoxy mono-gesubstitueerd fenyl is, en de aminen met de formule 4, zijn bekend resp. kunnen op op zichzelf bekende wijze, bijv. zoals in de Europese octrooiaanvragen 6735, 21636 en 94594 beschreven, bereid worden.

Ter bereiding van het uitgangsamine van het voorbeeld IVh) werd een mengsel van 3,8 g S-1-methyl-3-(4-aminocarbonylfenyl)propylamine en 3,60 g 2,3-epoxypropylfenylether in 30 ml ethanol en 20 ml acetonitril 8 uren onder terugvloeikoeling verhit. De reactieoplossing werd onder een verminderde druk ingedampt en het residu wordt op 250 g kiezelgel gechromatografeerd. Met het mengsel chloroform/n-propanol/25 % NH_3 (1000:50:5) werden eerst 2,4 g amorf p-[(S)-3-bis-[(RS) 2-hydroxyfenoxypropyl]amino]butyl]benzamide geëlueerd. Met het mengsel chloroform/n-propanol/25 % NH_3 (100:10:1) werden vervolgens 3,5 g zuiver p-[(S)-3-[[(RS)-2-hydroxy-3-fenoxypropyl]amino]butyl]-benzamide geëlueerd, smpt. 133-136° (uit acetonitril).
$[\alpha]_D^{20}$ = -2° (c = 0,8 in methanol), ε_{223} = 15510, ε_{236} = 13820.

Analoog daaraan werden de uitgangsaminen van de voorbeeld IVe) en IVi) bereid:
het p-[(R)-3-[[(RS)-2-hydroxy-3-fenoxypropyl]amino]butyl]benzamide, smpt. 132-136° (acetonitril),
$[\alpha]_D^{20}$ = +2° (c = 1,0 in methanol), ε_{222} =

15250, ε_{236} = 13630, en
het (RS)-p-[3-[(2-hydroxy-3-p-fenoxypropyl)amino]amino]propyl]benzamide smpt. 121-122° (aceton), ε_{222} = 15170, ε_{235} = 13540.

Voorbeeld I

1,91 g 5-[(RS)-3-[[(R)-β-hydroxyfenethyl]amino]butyl]-2-thiofeencarbonzuuramide en 0,8 g glyoxyzuurmethylester werden in 60 ml benzeen 5 uren bij 25°C geroerd. Het reactiemengsel werd met methanol en ethylacetaat verdund en met water gewassen, boven natriumsulfaat gedroogd en onder een verminderde druk ingedampt. Chromatografie van het residu over kiezelgel met dichloormethaan-ether gaf 1 g (2RS,5R)-3-[(RS)-4-(5-carbamoyl-2-thienyl)-2-butyl]-5-fenyl-2-oxazolidinecarbonzuurmethylester, $[\alpha]_D$ = -41° (0,1 % in dioxaan); ε_{277} = 10400, ε_{258} = 8000.

Voorbeeld II

1,91 g 5-[3-[[(R)-β-hydroxyfenethyl]amino]propyl]-2-thiofeencarbonzuurmethylester en 1,05 g glyoxylzuurmethylester werden in 20 ml tolueen 1 uur aan een waterafscheider onder terugvloeikoeling verhit. Het reactiemengsel werd met ethylacetaat verdund en met water gewassen. De ethylacetaatoplossingen werden gedroogd en onder een verminderde druk ingedampt. Chromatografie van het residu over kiezelgel gaf 1,5 g (2RS,5R)-3-[3-(5-carbomethoxy-2-thienyl)propyl]-5-fenyl-2-oxazolidinecarbonzuurmethylester, $[\alpha]_D$ = -12° (0,1 % in dioxaan); ε_{278} = 12300, ε_{255} = 9300.

Voorbeeld III

In analogie met voorbeeld I werd de (2RS,5R)-3-[2-(5-carbamoyl)-2-thienyl)ethyl]-5-fenyl-2-oxazolidinecarbonzuurmethylester bereid, $[\alpha]_D$ = -12° (c = 0,1 % in dioxaan; ε_{258} = 8840, ε_{275} = 10660.

Voorbeeld IV

Op een aan voorbeeld II analoge wijze werden bereid:

a) 3-[3-(p-carbamoylfenyl)propyl]-5-fenyl-2-oxazolidine-carbonzuurmethylester, smpt. 142-144° (aceton-hexaan).
$[\alpha]_D^{20}$ = +17° (c = 0,3 % in methanol); ε_{236} = 14250;

b) (2RS,5R)-3-[(S)-3-(p-carbamoylfenyl)-1-methylpropyl]-5-fenyl-2-oxazolidinecarbonzuurmethylester, amorf, $[\alpha]_D^{20}$ = +6° (c = 0,4 in methanol), ε_{236} = 14150;

c) (E)-p-[(R)-2-[2RS,5RS)-2-methoxycarbonyl)-5-(α,α,α-trifluor-m-tolyl)-3-oxazolidinyl]propyl]-β-methylkaneelzuurmethylester, amorf, $[\alpha]_D^{20}$ = -28° (c = 0,5 in methanol), ε_{271} = 14800;

d) (2RS,5R)-3-[(R)-3-(p-carbamoylfenyl)-1-methylpropyl]-5-fenyl-2-

oxazolidinecarbonzuurmethylester, amorf, $[\alpha]_D^{20}$ = -67° (c = 1,0 in methanol), ε_{236} = 13600;

e) (2RS,5RS)-2-[(R)-3-(p-carbamoylfenyl)-1-methylpropyl]-5-fenoxymethyl-2-oxazolidinecarbonzuurmethylester, amorf, $[\alpha]_D^{20}$ = -13° (c = 0,6 in methanol), ε_{222} = 14730, ε_{237} = 13540;

f) (2RS,5R)-3-[(S)-p-carbamoyl-α-methylfenylethyl-5-fenyl-2-oxazolidinecarbonzuurmethylester, amorf, $[\alpha]_D^{20}$ = +40° (c = 0,4 in methanol), ε_{234} = 14000;

g) (2RS,5R)-3-[(S)-3-(p-hydroxyfenyl)-1-methylpropyl]-5-fenyl-2-oxazolidinecarbonzuurmethylester, amorf, $[\alpha]_D^{20}$ = +11° (c = 0,9 in methanol), ε_{224} = 11000;

h) (2RS,5RS)-3-[(S)-3-(p-carbamoylfenyl)-1-methylpropyl]-5-(fenoxymethyl)-2-oxazolidinecarbonzuurmethylester, amorf, $[\alpha]_D^{20}$ = +12° (c = 0,5 in methanol), ε_{222} = 13640, ε_{238} = 13000;

i) (2RS,5RS)-3-[3-(p-carbamoylfenyl)-propyl]-5-(fenoxymethyl)-2-oxazolidinecarbonzuurmethylester, amorf, ε_{222} = 14900, ε_{236} = 13550.

Voorbeeld V

In analogie aan voorbeeld I werd uit glyoxylzuurmethylester en (RS)-1-[[3-[5-[dibutylamino)methyl]-2-methyl]-propyl]amino]-3-fenoxy-2-propanol de (2RS,5RS)-3-[3-[5-[(dibutylamino)methyl]-2-thienyl]propyl]-5-fenoxymethyl-2-oxazolidinecarbonzuurmethylester bereid, ε_{220} = 12900, ε_{240} = 9520, ε_{270} = 1930, ε_{277} = 1500.

Het uitgangspropanolamine kan als volgt bereid worden:

a) Het 2-(p-tolueensulfonyloxy)-propylthiofeen werd met acetylchloride en aluminiumchloride in dichloormethaan tot het 5-acetyl-2-(p-tolueensulfonyloxy)-propylthiofeen omgezet. Met natriumazide in DMSO werd daaruit het 5-(3-azidopropyl)-2-thienylmethylketon verkregen. Oxydatie met natriumhypobromiet gaf het 5-(3-azidopropyl)-2-thiofeencarbonzuur, smpt. 71-72°. Omzetten van dit zuur met thionylchloride en daarop volgende behandeling met geconcentreerde ammoniak leidde tot het 5-(3-azidopropyl)-2-thiofeencarbonzuuramide, smpt. 85-87°. Daaruit verkrijgt men na behandeling met trifenylfosfine en hydrolyse het 5-(3-aminopropyl)-2-thiofeencarbonzuuramide, smpt. 143,5-144° (uit water).

b) Het 5-(3-aminopropyl)-2-thiofeencarbonzuuramide werd via het 5-[3-(2,5-dimethylpyrrool-1-yl)propyl]-2-thiofeencarboxamide, smpt. 144-146°C met n-butylbromide tot het 5-(3-aminopropyl)-N,N-dibutyl-2-thiofeencarbonzuuramide (ε_{245} = 8610, ε_{273} = 8310) gebutyleerd.

c) Het produkt van b) werd door omzetting met 2,3-epoxypropylfenylether in DMSO bij 90°C in het 5-[3-[[(RS)-2-hydroxy-3-fenoxypropyl]amino]propyl]-N,N-dibutyl-2-thiofeencarbonzuuramide omgezet, ε_{219} = 13150, ε_{244} = 9260, ε_{270} = 10240, ε_{276} = 9960.

d) Het produkt van c) werd met $LiAlH_4$ bij kamertemperatuur in het (RS)-1-[[3-[5-[(dibutylamino)methyl]-2-thienyl]propyl]amino]-3-fenoxy-2-propanol omgezet. ε_{220} = 13050, ε_{240} = 9350; ε_{270} = 1950, ε_{277} = 1560.

Voorbeeld VI

387 mg (RS)-1-[[(R)-3-[α-(butylamino)-p-tolyl]-1-methylpropyl]-amino]-3-fenoxy-2-propanol, 102 mg glyoxylzuurmethylester en 195 mg p-tolueensulfonzuurmonohydraat werden in 5 ml benzeen 6 uren bij 20-25°C geroerd. Het reactiemengsel werd met ether en natriumcarbonaatoplossing opgewerkt. Chromatografie van het onzuivere produkt over kiezelgel met ether-methanol gaf (2RS,5RS)-3-[(R)-3-[α-(butylamino)-p-tolyl]-1-methylpropyl]5-fenoxymethyl-2-oxazolidinecarbonzuurmethylester als diastereomerenmengsel, $[\alpha]_D$ = -9° (c = 0,1 % in MeOH); ε_{219} = 18140, ε_{270} = 1830, ε_{277} = 1430.

Het uitgangspropanolamine kan als volgt bereid worden:

a) Het p-[(R)-3-aminobutyl]benzamide werd via het p-[(R)-3-(2,5-dimethylpyrrool-1-yl)butyl]benzamide in het p-[(R)-3-aminobutyl]-N-butylbenzamide, $[\alpha]_D$ = +4° (0,1 % in methanol) gebutyleerd.

b) Het produkt van a) werd met 2,3-epoxypropylfenylether in DMSO bij 90°C in het p-[(R)-3-[[(RS)-2-hydroxy-3-fenoxypropyl]amino]butyl]-N-butylamide, $[\alpha]_D$ = +5° (0,1 % in methanol) omgezet.

c) Aan 2,1 g p-[[(R)-3-[(RS)-2-hydroxy-3-fenoxypropyl]-amino]butyl]-N-butylbenzamide werden in 92 ml THF in gedeelten 920 mg $LiAlH_4$ toegevoegd en er wordt 4 uren onder terugvloeikoeling gekookt. Het reactiemengsel werd met 25 ml 2 NaOH ontleed, met water verdund en driemaal met dichloormethaan geëxtraheerd. De dichloormethaanoplossingen werden met water gewassen, gedroogd en ingedampt. Verkregen werden 2,06 g (RS)-1-[[(R)-3-[α-(butylamino)-p-tolyl]-1-methylpropyl]amino]-3-fenoxy-2-propanol, $[\alpha]_{365}$ = +6° (0,1 % in MeOH).

Voorbeeld VII

Op een aan de vorige voorbeelden analoge wijze werden de volgende verbindingen bereid:

de (R)-3-[(R)-p-(methoxycarbonyl)-α-methylfenethyl]-5-fenyl-2-oxazolidinecarbonzuurmethylester, amorf, $[\alpha]_D^{20°}$ = -47° (c = 0,25 in MeOH)

de (S)-3-[(R)-p-hydroxy-α-methylfenethyl]-5-(fenoxymethyl)-2-oxazoli-

dinecarbonzuurmethylester, amorf, $[\alpha]_D^{20°} = -23°$ (c = 0,2 in MeOH)

de (R)-3-[3-(p-methoxycarbonyl)fenyl]propyl]-5-fenyl-2-oxazolidinecarbonzuurmethylester, amorf, $[\alpha]_D^{20°} = -21°$ (c = 0,3 in MeOH)

de (RS)-3-[3-(p-methoxycarbonyl)fenyl]propyl]-5-(α,α,α-trifluor-m-tolyl)-2-oxazolidinecarbonzuurmethylester, amorf,

de (R)-3-[(R)-p-acetyl-α-methylfenethyl]-5-fenyl-2-oxazolidinecarbonzuurmethylester, amorf, $[\alpha]_D^{20°} = -79°$ (c = 0,5 in MeOH)

de (R)-3-[(S)-3-[p-(dimethylcarbamoyl)fenyl]-1-methylpropyl]-5-fenyl-2-oxazolidinecarbonzuurmethylester, amorf, $[\alpha]_D^{20°} = -42°$ (c = 0,3 in MeOH).

Voorbeeld VIII

Op gebruikelijke wijze werden tabletten met de volgende samenstelling vervaardigd:

Werkzame stof, bijv. (E)-p-[(R)-2-[(2RS,5RS)-2-methoxycarbonyl-5-(trifluor-m-tolyl)-3-oxazolidinyl]propyl]-β-methylkaneelzuurmethylester	250 mg
lactose	200 mg
maiszetmeel	300 mg
maiszetmeelpasta	50 mg
calciumstearaat	5 mg
dicalciumfosfaat	45 mg

CONCLUSIES

1. Oxazolidinen met de formule 1, waarin

n het getal 1 of 2,

T klein-carbalkoxy,

X eventueel op de ortho-plaats mono-gefluoreerd of -gechloreerd fenoxymethyl of eventueel met fluor, chloor, trifluormethyl of klein-alkoxy mono-gesubstitueerd fenyl,

Y waterstof of methyl

Z een groep met de formule 10 of 11

R^1 klein-alkyl, eventueel N-mono- of N-di-klein-gealkyleerd aminomethyl of een rest

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

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

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

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

R^{11} hydroxy, klein-alkoxy, klein-alkanoyloxy, sulfamoyl, eventueel met fluor, chloor, trifluormethyl, klein-alkyl of klein-alkoxy in de ring gesubstitueerd benzyloxy of fenoxy of een groep R^1

$-O-(CH_2)_q-OH$

$-O-(CH_2)_q-COOR^4$

$-O-(CH_2)_q-O-(CH_2)_t-R^5$ of

een groep met de formule 12,

R^2 hydroxy, klein-alkyl, klein-alkoxy, dimethylaminoëthoxy, klein-alkoxycarbonylethyl of eventueel mono- of di-klein-gealkyleerd amino,

R^3 waterstof of methyl,

R^4 klein-alkyl,

R^5 waterstof, klein-alkyl of eventueel met chloor, fluor, trifluormethyl, klein-alkyl of klein-alkoxy para-gesubstitueerd fenyl

R^6 klein-alkyl of eventueel met fluor, chloor, klein-alkyl of klein-alkoxy para-gesubstitueerd fenyl,

m en p gehele getallen van 0 tot 6,

v een geheel getal van 2 tot 4,

q en t gehele getallen van 1 tot 6 zijn,

en fysiologisch verenigbare zouten daarvan.

2. Verbindingen volgens conclusie 1, waarin de in een fenylgroep Z aanwezige substituent R^{11} hydroxy, klein-alkoxy, klein-alkanoyloxy, sulfamoyl of een groep R^1, $-O-(CH_2)_q-OH$ of $-O-(CH_2)_q-O-(CH_2)_t-R^5$ en R^5 waterstof, klein-alkyl of fenyl zijn en de overige symbolen dezelfde betekenis als in conclusie 1 heb-

ben.

3. Verbindingen volgens conclusie 1 of 2, waarin T carbomethoxy is.

4. Verbindingen volgens een of meer van de conclusies 1 tot 3, waarin X fenoxymethyl of op de meta-plaats gechloreerd of getrifluormethyleerd fenyl is; in het bijzonder die, waarin het aan een fenoxymethylrest X gebonden C-atoom de S-configuratie, resp. het aan een fenylrest X gebonden C-atoom de R-configuratie heeft.

5. Verbindingen volgens een of meer van de conclusies 1 tot 4, waarin Y methyl is, in het bijzonder die, waarin het aan een methylrest Y gebonden C-atoom de R-configuratie heeft.

6. Verbindingen volgens een of meer van de conclusies 1 tot 5, waarin Z met carbamoyl, methoxycarbonyl of 2-(ethoxy of methoxy)-carbonyl-1-methylvinyl gesubstitueerd fenyl of thienyl is.

7. Werkwijze volgens een of meer van de conclusies 1 tot 5, waarin Z met hydroxy, 6-hydroxyhexoxy, 2-ethoxyethoxy, 2-fenethoxy-2-ethoxy of (ethoxy of methoxy)-carbonylmethoxy gesubstitueerd fenyl is.

8. Verbindingen volgens een of meer van de conclusies 1 tot 7, waarin T carbomethoxy, X fenoxymethyl of op de meta-plaats gechloreerd of getrifluormethyleerd fenyl, Y methyl en Z met carbamoyl, methoxycarbonyl of 2-(ethoxy of methoxy)-carbonyl-1-methylvinyl gesubstitueerd fenyl of thienyl of met hydroxy, 6-hydroxyhexoxy, 2-ethoxyethoxy, 2-fenethoxy-2-ethoxy of (ethoxy of methoxy)-carbonylmethoxy gesubstitueerd fenyl is.

9. Verbindingen volgens een of meer van de conclusies 1 tot 8, waarin het aan een methylrest Y gebonden C-atoom de R-configuratie, het aan een fenoxymethylrest X gebonden C-atoom de S-configuratie en het aan een fenylrest X gebonden C-atoom de R-configuratie hebben.

10. De (E)-p-[(R)-2-[(2RS,5RS)-2-methoxycarbonyl)-5-(α,α,α-trifluor-m-tolyl)-3-oxazolidinyl]propyl]-β-methylkaneelzuurmethylester en de (2RS,5RS)-3-[(R)-3-(p-carbamoylfenyl)-1-methylpropyl]-5-fenoxymethyl-2-oxazolidinecarbonzuurmethylester.

11. De (2RS,5R)-3-[(RS)-4-(5-carbamoyl-2-thienyl)-2-butyl]-5-fenyl-2-oxazolidinecarbonzuurmethylester en de (2RS,5R)-3-[(R)-3-(p-carbamoylfenyl)-1-methylpropyl]-5-fenyl-2-oxazolidinecarbonzuurmethylester.

12. Verbindingen volgens conclusies 1 tot 11 ter toepassing als therapeutisch werkzaam middel.

13. Verbindingen volgens conclusies 1 tot 11 ter toepassing als middel voor de behandeling van vetzucht en diabetes mellitus resp. van

toestanden, die met een verhoogde afbraak van proteïne gepaard gaan.

14. Verbindingen volgens conclusies 1 tot 11 ter toepassing als voedertoevoegsel.

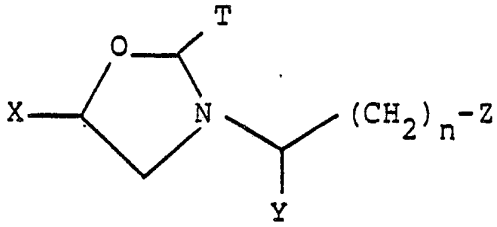
15. Farmaceutisch preparaat, gekenmerkt door een gehalte aan een verbinding volgens conclusies 1 tot 11.

16. Werkwijze ter bereiding van de verbindingen volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat men een amine met de formule 2, waarin n, X, Y en Z de boven aangegeven betekenis hebben, met een verbinding met de formule TCHO, waarin T klein-carbalkoxy is, omzet en desgewenst een verkregen verbinding met de formule 1 in een zout omzet.

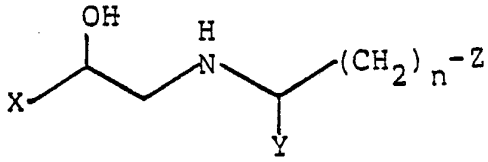
17. Toepassing van de verbindingen volgens conclusies 1 tot 11 ter bereiding van een middel voor de behandeling van vetzucht en diabetes mellitus resp. van toestanden, die met een verhoogde afbraak van proteïne gepaard gaan.

+++++++

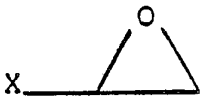
1



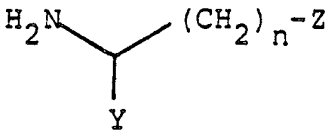
2



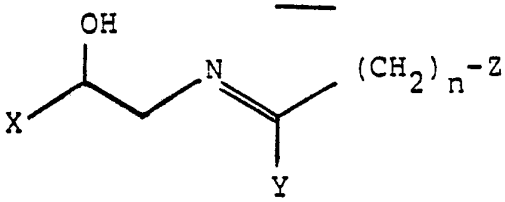
3



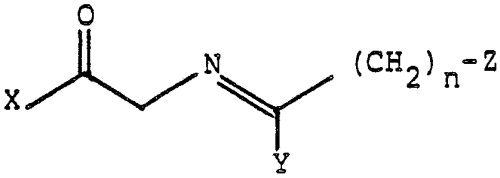
4



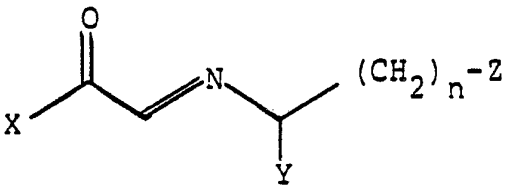
5



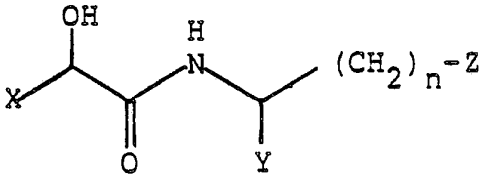
6



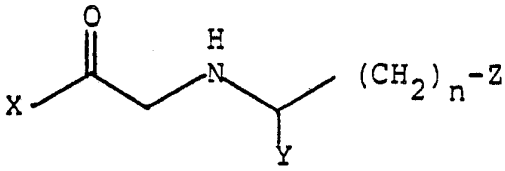
7



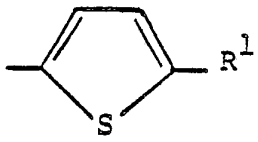
8



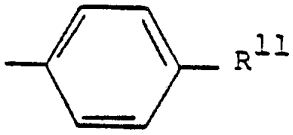
9



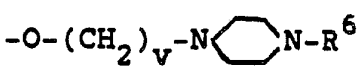
10



11



12



13

