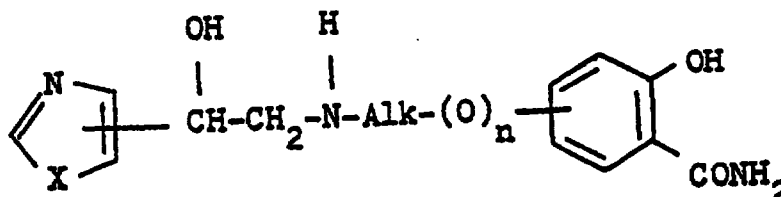


Beschreibung

In der BSM 8.021 M werden 2-Hydroxy-2-phenylethylamine beschrieben, in welchen der Aminstickstoff durch eine in 3-Stellung durch einen Heteroarylrest substituierte -3-Hydroxy-propyl- oder Propan-3-on-

Außerdem fallen unter die allgemeine Formel der EP-A-0.005.848 u. a. Verbindungen der allgemeinen Formel



in der

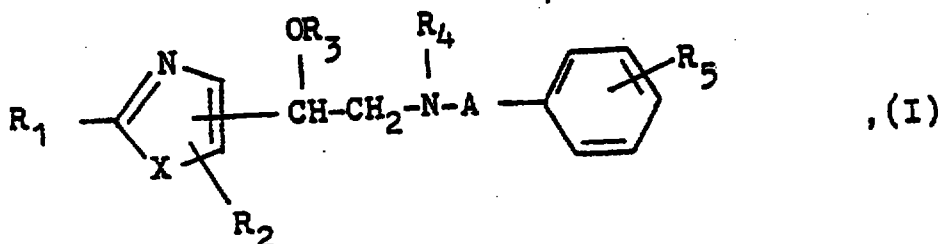
X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

Alk eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen und

n die Zahl 0 oder 1 darstellen. Keine dieser Verbindungen wird jedoch in der obenerwähnten EP-A-0.005.848 explizit beschrieben. Diese Verbindungen sollen wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine stimulierende Wirkung auf die cardialen β -Rezeptoren, z.B. eine positiv

Inotrope oder positiv chronotrope Wirkung.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß die neuen substituierten Thiazole und Oxazole der allgemeinen Formel



deren optische Isomere und Diastereomere, da die neuen Verbindungen ein oder mehrere optisch aktive Kohlenstoffatome enthalten, sowie deren Säureadditionssalze wertvolle Eigenschaften aufweisen.

So stellen die Lactame der allgemeinen Formel I, deren optische Isomere und Diastereomere wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der Morpholine der allgemeinen Formel I dar, in denen R₃ und R₄ zusammen eine Ethylengruppe darstellen. Diese Morpholine und die übrigen Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I (ausgenommen die Lactame), deren optische Isomere und deren Diastereomere sowie deren Säureadditionssalze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren, weisen ganz andere pharmakologische Eigenschaften auf, nämlich eine Wirkung auf den Stoffwechsel, vorzugsweise eine blutzuckersenkende und körperfettreduzierende Wirkung, sowie eine senkende Wirkung auf die atherogenen β -Lipoproteine VLDL und LDL. Außerdem weisen einige der vorstehend erwähnten Verbindungen auch eine anabole Wirkung auf.

In der obigen allgemeinen Formel I bedeutet

A eine gegebenenfalls durch Methyl- oder Ethylgruppen mono-oder disubstituierte n-Alkylengruppe mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen,

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

R₁ ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Trifluormethyl-, Alkyl-, Phenyl- oder Piperidinogruppe oder eine gegebenenfalls durch ein oder zwei Alkylgruppen oder eine Alkanoyl- oder Benzoylgruppe substituierte Aminogruppe,

R₂ ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe,

R₃ ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe, die in 2-oder 3-Stellung durch eine Hydroxygruppe

substituiert sein kann, oder R₃ zusammen mit R₄ eine Alkoxy-carbonylmethylengruppe oder eine Ethylen-
gruppe, wobei die zum N- oder O-Atom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt
sein kann,

R₄ ein Wasserstoffatom, eine gegebenenfalls durch eine Phenyl-, Carboxy-, Alkoxy-carbonyl- oder Cyan-
ogruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Hydroxygruppe substituierte Alkylgruppe oder eine Alkenyl-
gruppe und

R₅ eine Hydroxy-, Alkoxy-, Carboxy-, Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder Dialkyl-
aminocarbonylgruppe, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die endständig durch eine Carboxy-,
Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder Dialkylaminocarbonylgruppe substituiert ist,
eine Alkoxygruppe mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, die endständig durch eine Hydroxy-, Alkoxy-,
Phenylalkoxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Pyrrolidino-, Piperidino- oder Hexamethyleniminogruppe
substituiert ist, oder eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe substituierte Ethenylengruppe, die end-
ständig durch eine Carboxy-, Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder Dialkylaminocar-
bonylgruppe substituiert ist,

wobei alle vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkoxy- oder Alkanoylgruppen, sofern nichts anderes erwähnt
wurde, jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome und die vorstehend erwähnten Alkenylgruppen 3 bis 5 Kohlenstoff-
atomen enthalten können.

Für die bei der Definition der Reste eingangs erwähnten Bedeutungen kommt beispielsweise
für A die der Ethylen-, 1-Methyl-ethylen-, 2-Methyl-ethylen-, 1-Ethyl-ethylen-, 2-Ethyl-ethylen-, 1,2-Dimethyl-
ethylen-, 1,1-Dimethyl-ethylen-, 1,1-Diethyl-ethylen-, 1-Ethyl-1-methyl-ethylen-, 2,2-Dimethyl-ethylen-, 2,2-
Diethyl-ethylen-, 2-Ethyl-2-methyl-ethylen-, n-Propylen-, 1-Methyl-n-propylen-, 2-Methyl-n-propylen-, 3-
Methyl-n-propylen-, 1-Ethyl-n-propylen-, 2-Ethyl-n-propylen-, 3-Ethyl-n-propylen-, 1,1-Dimethyl-n-propylen-, 1,1-
Diethyl-n-propylen-, 2,3-Dimethyl-n-propylen-, 3,3-Dimethyl-n-propylen- oder 3-Ethyl-3-methyl-n-propylen-
gruppe,

für R₁ die des Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatoms, der Trifluormethyl-, Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-,
Isopropyl-, Phenyl-, Amino-, Methylamino-, Ethylamino-, Isopropylamino-, Dimethylamino-, Diethylamino-,
Di-n-propylamino-, N-Ethyl-methylamino-, N-Ethyl-n-propylamino-, Piperidino-, Formylamino-, Acetamino-,
Propionylamino- oder Benzoylamino-Gruppe,

für R₂ die des Wasserstoffatoms, der Methyl-, Ethyl-, n-Propyl- oder Isopropylgruppe,

für R₃ die des Wasserstoffatoms, der Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, 2-Hydroxy-ethyl-, 2-Hydroxy-
propyl- oder 3-Hydroxy-propylgruppe oder

für R₃ zusammen mit R₄ die der Ethylengruppe, in welcher eine Methylengruppe durch eine Carbonylgrup-
pe ersetzt sein kann, die der Methoxycarbonylmethylen-, Ethoxycarbonylmethylen-, n-
Propoxycarbonylmethylen- oder Isopropoxycarbonylmethylengruppe,

für R₄ die des Wasserstoffatoms, der Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, Benzyl-, 1-Phenylethyl-, 2-
Phenylethyl-, 3-Phenyl-n-propyl-, Carboxymethyl-, 1-Carboxyethyl-, 2-Carboxyethyl-, 3-Carboxy-n-propyl-,
Methoxycarbonylmethyl-, Ethoxycarbonylmethyl-, n-Propoxycarbonylmethyl-, 1-Ethoxycarbonylethyl-, 2-
Methoxycarbonylethyl-, 2-Ethoxycarbonylethyl-, 3-Isopropoxycarbonyl-n-propyl-, Cyanomethyl-, 1-
Cyanoethyl-, 2-Cyanoethyl-, 3-Cyano-n-propyl-, 2-Hydroxy-ethyl-, 3-Hydroxy-n-propyl-, Allyl-, Buten-2-yl-,
Buten-3-yl- oder Penten-2-yl-gruppe und

für R₅ die der Hydroxy-, Methoxy-, Ethoxy-, n-Propoxy-, Isopropoxy-, Carboxy-, Methoxycarbonyl-,
Ethoxycarbonyl-, n-Propoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Methylaminocarbonyl-, Ethylaminocarbonyl-,
Isopropylaminocarbonyl-, Dimethylaminocarbonyl-, Diethylaminocarbonyl-, Di-n-propylaminocarbonyl-, N-
Ethyl-methylaminocarbonyl-, N-Ethyl-isopropylaminocarbonyl-, 2-Hydroxy-ethoxy-, 3-Hydroxy-n-propoxy-, 4-
Hydroxy-n-butoxy-, 5-Hydroxy-n-pentoxy-, 6-Hydroxy-n-hexoxy-, 7-Hydroxy-n-heptoxy-, 2-Methoxy-ethoxy-,
2-Ethoxy-ethoxy-, 2-n-Propoxy-ethoxy-, 3-Ethoxy-n-propoxy-, 4-Methoxy-n-butoxy-, 6-Ethoxy-n-hexoxy-, 2-
Phenethoxy-ethoxy-, 2-Amino-ethoxy-, 2-Methylamino-ethoxy-, 2-Dimethylamino-ethoxy-, 2-Isopropylamino-
ethoxy-, 2-Di-n-propylamino-ethoxy-, 2-(1-Pyrrolidino)ethoxy-, 2-(1-Piperidino)ethoxy-, 2-(1-Hexamethylenimi-
no)ethoxy-, 3-Amino-n-propoxy-, 6-Amino-n-hexoxy-, 7-Methylamino-n-heptoxy-, 3-Diethylamino-n-propoxy-,
3-(1-Piperidino)-n-propoxy-, 4-Dimethylamino-n-butoxy-, Carboxymethoxy-, 2-Carboxy-ethoxy-, 3-Carboxy-n-
propoxy-, 4-Carboxy-n-butoxy-, Methoxycarbonylmethoxy-, 2-Methoxycarbonyl-ethoxy-, 6-Methoxycarbonyl-
hexoxy-, Ethoxycarbonylmethoxy-, 2-Ethoxycarbonyl-ethoxy-, 3-Ethoxycarbonyl-n-propoxy-, n-
Propoxycarbonylmethoxy-, 2-Isopropoxycarbonyl-ethoxy-, 4-n-Propoxycarbonyl-n-butoxy-,
Aminocarbonylmethoxy-, 2-Aminocarbonyl-ethoxy-, 4-Aminocarbonyl-n-butoxy-,
Methylaminocarbonylmethoxy-, 2-Methylaminocarbonyl-ethoxy-, Dimethylaminocarbonylmethoxy-, 2-
Dimethylaminocarbonyl-ethoxy-, 4-Dimethylaminocarbonyl-n-butoxy-, Diethylaminocarbonylmethoxy-, 2-
Diethylaminocarbonyl-ethoxy-, 2-Di-n-propylaminocarbonyl-ethoxy-, 2-Carboxy-ethenyl-, 2-Carboxy-1-methyl-
ethenyl-, 2-Carboxy-2-methyl-ethenyl-, 2-Carboxy-1-ethyl-ethenyl-, 2-Carboxy-1-n-propyl-ethenyl-, 2-

Methoxycarbonyl-ethenyl-, 2-Methoxycarbonyl-1-methyl-ethenyl-, 2-Ethoxycarbonyl-ethenyl-, 2-Ethoxycarbonyl-1-methylethenyl- oder 2-Isopropoxycarbonyl-ethenylgruppe in Betracht.

Beispielsweise seien zusätzlich zu den in den Beispielen genannten Verbindungen noch folgende Verbindungen genannt, die unter die vorstehend erwähnte allgemeine Formel I fallen:

- 5 N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-dimethylamino-thiazol-4-yl)ethanamin,
N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-methylamino-thiazol-4-yl)ethanamin,
N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-amino-thiazol-4-yl)ethanamin,
N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-5-yl)ethanamin,
N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-trifluormethyl-4-methyl-thiazol-5-yl)-
- 10 ethanamin,
N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-methoxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)ethanamin,
N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-N-methyl-2-methoxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)-ethanamin,
N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-N-methyl-2-hydroxy-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-
- 15 ethanamin,
N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-N-allyl-2-hydroxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)-ethanamin,
N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-N-(2-phenylethyl)-2-hydroxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)ethanamin,
- 20 N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-N-cyanomethyl-2-hydroxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)ethanamin,
N-[2-(4-Methylaminocarbonylmethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-dimethylamino-thiazol-4-yl)-ethanamin,
N-[2-(4-Methylaminocarbonylmethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-methylamino-thiazol-4-yl)-
- 25 ethanamin,
N-[2-(4-Methylaminocarbonylmethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-5-yl)-ethanamin,
N-[2-(4-Methylaminocarbonylmethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-methyl-thiazol-5-yl)ethanamin,
N-[2-(4-Methylaminocarbonylmethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-trifluormethyl-4-methyl-thiazol-5-
- 30 yl)ethanamin,
N-[2-(4-Methylaminocarbonylmethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-methyl-oxazol-4-yl)ethanamin,
N-[2-(4-Methylaminocarbonylmethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-methoxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)-ethanamin,
N-[2-(4-Methylaminocarbonylmethoxyphenyl)-1-methylethyl]-N-methyl-2-methoxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-
- 35 4-yl)ethanamin,
N-[2-(4-Methylaminocarbonylmethoxyphenyl)-1-methylethyl]-N-methyl-2-hydroxy-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-ethanamin,
N-[2-(4-Methylaminocarbonylmethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-methoxy-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)ethanamin,
N-[2-(4-Methylaminocarbonylmethoxyphenyl)-1-methylethyl]-N-allyl-2-hydroxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-
- 40 yl)ethanamin,
N-[2-(4-Methylaminocarbonylmethoxyphenyl)-1-methylethyl]-N-(2-phenylethyl)-2-hydroxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)ethanamin,
N-[2-(4-Methylaminocarbonylmethoxyphenyl)-1-methylethyl]-N-cyanomethyl-2-hydroxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)-ethanamin,
- 45 N-[2-(4-Methylaminocarbonylmethoxyphenyl)ethyl]-2-hydroxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)ethanamin,
N-[2-(4-Methylaminocarbonylmethoxyphenyl)ethyl]-2-hydroxy-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)ethanamin,
N-[2-(4-Aminocarbonylmethoxyphenyl)-1-methylethyl]-N-(2-hydroxyethyl)-2-hydroxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)ethanamin,
N-[2-(4-(6-Hydroxyhexoxy)phenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)ethanamin,
- 50 N-[2-(4-(2-(1-Piperidino)ethoxy)phenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)ethanamin,
N-[2-(4-(2-Methylaminoethoxy)phenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)ethanamin,
N-[2-(4-Methylaminocarbonylmethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)ethanamin,
N-[2-(4-Aminocarbonylmethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)morpholin,
N-[2-(4-Carbomethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)morpholin,
- 55 N-[2-(4-(2-(1-Piperidino)ethoxy)phenyl)-1-methylethyl]-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)morpholin,
3-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-5-(2-methyl-thiazol-4-yl)-2-oxazolidincarbonsäure-methylester,
3-[2-(4-Aminocarbonylmethoxyphenyl)-1-methylethyl]-5-(2-methyl-thiazol-4-yl)-2-oxazolidincarbonsäure-

substituiert sein kann, oder R₃ zusammen mit R₄ eine Alkoxy-carbonylmethylengruppe oder eine Ethylen-
gruppe, wobei die zum N- oder O-Atom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt
sein kann,

R₄ ein Wasserstoffatom, eine gegebenenfalls durch eine Phenyl-, Carboxy-, Alkoxy-carbonyl- oder Cyan-
ogruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Hydroxygruppe substituierte Alkylgruppe oder eine Alkenyl-
gruppe und

R₅ eine Hydroxy-, Alkoxy-, Carboxy-, Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder Dialkyl-
aminocarbonylgruppe, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die endständig durch eine Carboxy-,
Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder Dialkylaminocarbonylgruppe substituiert ist,
eine Alkoxygruppe mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, die endständig durch eine Hydroxy-, Alkoxy-,
Phenylalkoxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Pyrrolidino-, Piperidino- oder Hexamethyleniminogruppe
substituiert ist, oder eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe substituierte Ethenylengruppe, die end-
ständig durch eine Carboxy-, Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder Dialkylaminocar-
bonylgruppe substituiert ist,

wobei alle vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkoxy- oder Alkanoylgruppen, sofern nichts anderes erwähnt
wurde, jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome und die vorstehend erwähnten Alkenylgruppen 3 bis 5 Kohlenstoff-
atome enthalten können.

Für die bei der Definition der Reste eingangs erwähnten Bedeutungen kommt beispielsweise

für A die der Ethylen-, 1-Methyl-ethylen-, 2-Methyl-ethylen-, 1-Ethyl-ethylen-, 2-Ethyl-ethylen-, 1,2-Dimethyl-
ethylen-, 1,1-Dimethyl-ethylen-, 1,1-Diethyl-ethylen-, 1-Ethyl-1-methyl-ethylen-, 2,2-Dimethyl-ethylen-, 2,2-
Diethyl-ethylen-, 2-Ethyl-2-methyl-ethylen-, n-Propylen-, 1-Methyl-n-propylen-, 2-Methyl-n-propylen-, 3-
Methyl-n-propylen-, 1-Ethyl-n-propylen-, 2-Ethyl-n-propylen-, 3-Ethyl-n-propylen-, 1,1-Dimethyl-n-propylen-, 1,1-
Diethyl-n-propylen-, 2,3-Dimethyl-n-propylen-, 3,3-Dimethyl-n-propylen- oder 3-Ethyl-3-methyl-n-propylen-
gruppe,

für R₁ die des Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatoms, der Trifluormethyl-, Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-,
Isopropyl-, Phenyl-, Amino-, Methylamino-, Ethylamino-, Isopropylamino-, Dimethylamino-, Diethylamino-,
Di-n-propylamino-, N-Ethyl-methylamino-, N-Ethyl-n-propylamino-, Piperidino-, Formylamino-, Acetamino-,
Propionylamino- oder Benzoylamino-Gruppe,

für R₂ die des Wasserstoffatoms, der Methyl-, Ethyl-, n-Propyl- oder Isopropylgruppe,

für R₃ die des Wasserstoffatoms, der Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, 2-Hydroxy-ethyl-, 2-Hydroxy-
propyl- oder 3-Hydroxy-propylgruppe oder

für R₃ zusammen mit R₄ die der Ethylengruppe, in welcher eine Methylengruppe durch eine Carbonylgrup-
pe ersetzt sein kann, die der Methoxycarbonylmethylen-, Ethoxycarbonylmethylen-, n-
Propoxycarbonylmethylen- oder Isopropoxycarbonylmethylengruppe,

für R₄ die des Wasserstoffatoms, der Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, Benzyl-, 1-Phenylethyl-, 2-
Phenylethyl-, 3-Phenyl-n-propyl-, Carboxymethyl-, 1-Carboxyethyl-, 2-Carboxyethyl-, 3-Carboxy-n-propyl-,
Methoxycarbonylmethyl-, Ethoxycarbonylmethyl-, n-Propoxycarbonylmethyl-, 1-Ethoxycarbonylethyl-, 2-
Methoxycarbonylethyl-, 2-Ethoxycarbonylethyl-, 3-Isopropoxycarbonyl-n-propyl-, Cyanomethyl-, 1-
Cyanoethyl-, 2-Cyanoethyl-, 3-Cyano-n-propyl-, 2-Hydroxy-ethyl-, 3-Hydroxy-n-propyl-, Allyl-, Buten-2-yl-,
Buten-3-yl- oder Penten-2-yl-Gruppe und

für R₅ die der Hydroxy-, Methoxy-, Ethoxy-, n-Propoxy-, Isopropoxy-, Carboxy-, Methoxycarbonyl-,
Ethoxycarbonyl-, n-Propoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Methylaminocarbonyl-, Ethylaminocarbonyl-,
Isopropylaminocarbonyl-, Dimethylaminocarbonyl-, Diethylaminocarbonyl-, Di-n-propylaminocarbonyl-, N-
Ethyl-methylaminocarbonyl-, N-Ethyl-isopropylaminocarbonyl-, 2-Hydroxy-ethoxy-, 3-Hydroxy-n-propoxy-, 4-
Hydroxy-n-butoxy-, 5-Hydroxy-n-pentoxy-, 6-Hydroxy-n-hexoxy-, 7-Hydroxy-n-heptoxy-, 2-Methoxy-ethoxy-,
2-Ethoxy-ethoxy-, 2-n-Propoxy-ethoxy-, 3-Ethoxy-n-propoxy-, 4-Methoxy-n-butoxy-, 6-Ethoxy-n-hexoxy-, 2-
Phenethoxy-ethoxy-, 2-Amino-ethoxy-, 2-Methylamino-ethoxy-, 2-Dimethylamino-ethoxy-, 2-Isopropylamino-
ethoxy-, 2-Di-n-propylamino-ethoxy-, 2-(1-Pyrrolidino)ethoxy-, 2-(1-Piperidino)ethoxy-, 2-(1-Hexamethylenimi-
no)ethoxy-, 3-Amino-n-propoxy-, 6-Amino-n-hexoxy-, 7-Methylamino-n-heptoxy-, 3-Diethylamino-n-propoxy-,
3-(1-Piperidino)-n-propoxy-, 4-Dimethylamino-n-butoxy-, Carboxymethoxy-, 2-Carboxy-ethoxy-, 3-Carboxy-n-
propoxy-, 4-Carboxy-n-butoxy-, Methoxycarbonylmethoxy-, 2-Methoxycarbonyl-ethoxy-, 6-Methoxycarbonyl-
hexoxy-, Ethoxycarbonylmethoxy-, 2-Ethoxycarbonyl-ethoxy-, 3-Ethoxycarbonyl-n-propoxy-, n-
Propoxycarbonylmethoxy-, 2-Isopropoxycarbonyl-ethoxy-, 4-n-Propoxycarbonyl-n-butoxy-,
Aminocarbonylmethoxy-, 2-Aminocarbonyl-ethoxy-, 4-Aminocarbonyl-n-butoxy-,
Methylaminocarbonylmethoxy-, 2-Methylaminocarbonyl-ethoxy-, Dimethylaminocarbonylmethoxy-, 2-
Dimethylaminocarbonyl-ethoxy-, 4-Dimethylaminocarbonyl-n-butoxy-, Diethylaminocarbonylmethoxy-, 2-
Diethylaminocarbonyl-ethoxy-, 2-Di-n-propylaminocarbonyl-ethoxy-, 2-Carboxy-ethenyl-, 2-Carboxy-1-methyl-
ethenyl-, 2-Carboxy-2-methyl-ethenyl-, 2-Carboxy-1-ethyl-ethenyl-, 2-Carboxy-1-n-propyl-ethenyl-, 2-

Methoxycarbonyl-ethenyl-, 2-Methoxycarbonyl-1-methyl-ethenyl-, 2-Ethoxycarbonyl-ethenyl-, 2-Ethoxycarbonyl-1-methylethenyl- oder 2-Isopropoxycarbonyl-ethenylgruppe in Betracht.

Beispielsweise seien zusätzlich zu den in den Beispielen genannten Verbindungen noch folgende Verbindungen genannt, die unter die vorstehend erwähnte allgemeine Formel I fallen:

- 5 N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-dimethylamino-thiazol-4-yl)ethanamin,
- N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-methylamino-thiazol-4-yl)ethanamin,
- N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-amino-thiazol-4-yl)ethanamin,
- N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-5-yl)ethanamin,
- 10 N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-trifluormethyl-4-methyl-thiazol-5-yl)-ethanamin,
- N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-methoxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)ethanamin,
- N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-N-methyl-2-methoxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)-ethanamin,
- N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-N-methyl-2-hydroxy-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-
- 15 ethanamin,
- N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-N-allyl-2-hydroxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)-ethanamin,
- N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-N-(2-phenylethyl)-2-hydroxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)ethanamin,
- 20 N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-N-cyanomethyl-2-hydroxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)ethanamin,
- N-[2-(4-Methylaminocarbonylmethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-dimethylamino-thiazol-4-yl)-ethanamin,
- N-[2-(4-Methylaminocarbonylmethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-methylamino-thiazol-4-yl)-
- 25 ethanamin,
- N-[2-(4-Methylaminocarbonylmethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-5-yl)-ethanamin,
- N-[2-(4-Methylaminocarbonylmethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-methyl-thiazol-5-yl)ethanamin,
- N-[2-(4-Methylaminocarbonylmethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-trifluormethyl-4-methyl-thiazol-5-
- 30 yl)ethanamin,
- N-[2-(4-Methylaminocarbonylmethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-methyl-oxazol-4-yl)ethanamin,
- N-[2-(4-Methylaminocarbonylmethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-methoxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)-ethanamin,
- N-[2-(4-Methylaminocarbonylmethoxyphenyl)-1-methylethyl]-N-methyl-2-methoxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-
- 35 4-yl)ethanamin,
- N-[2-(4-Methylaminocarbonylmethoxyphenyl)-1-methylethyl]-N-methyl-2-hydroxy-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-ethanamin,
- N-[2-(4-Methylaminocarbonylmethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-methoxy-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)ethanamin,
- N-[2-(4-Methylaminocarbonylmethoxyphenyl)-1-methylethyl]-N-allyl-2-hydroxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-
- 40 yl)ethanamin,
- N-[2-(4-Methylaminocarbonylmethoxyphenyl)-1-methylethyl]-N-(2-phenylethyl)-2-hydroxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)ethanamin,
- N-[2-(4-Methylaminocarbonylmethoxyphenyl)-1-methylethyl]-N-cyanomethyl-2-hydroxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)-ethanamin,
- 45 N-[2-(4-Methylaminocarbonylmethoxyphenyl)ethyl]-2-hydroxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)ethanamin,
- N-[2-(4-Methylaminocarbonylmethoxyphenyl)ethyl]-2-hydroxy-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)ethanamin,
- N-[2-(4-Aminocarbonylmethoxyphenyl)-1-methylethyl]-N-(2-hydroxyethyl)-2-hydroxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)ethanamin,
- N-[2-(4-(6-Hydroxyhexoxy)phenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)ethanamin,
- 50 N-[2-(4-(2-(1-Piperidino)ethoxy)phenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)ethanamin,
- N-[2-(4-(2-Methylaminoethoxy)phenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)ethanamin,
- N-[2-(4-Methylaminocarbonylmethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)ethanamin,
- N-[2-(4-Aminocarbonylmethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)morpholin,
- N-[2-(4-Carbomethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)morpholin,
- 55 N-[2-(4-(2-(1-Piperidino)ethoxy)phenyl)-1-methylethyl]-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)morpholin,
- 3-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-5-(2-methyl-thiazol-4-yl)-2-oxazolidincarbonsäure-methylester,
- 3-[2-(4-Aminocarbonylmethoxyphenyl)-1-methylethyl]-5-(2-methyl-thiazol-4-yl)-2-oxazolidincarbonsäure-

- methylester,
 3-[2-(4-Methylaminocarbonylmethoxyphenyl)-l-methylethyl]-5-(2-methyl-thiazol-4-yl)-2-oxazolidincarbonsäure-methylester,
 3-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)ethyl]-5-(2-trifluormethylthiazol-4-yl)-2-oxazolidincarbonsäure-methylester,
 5 3-[2-(4-Aminocarbonylmethoxyphenyl)-l-methylethyl]-5-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)-2-oxazolidincarbonsäuremethylester,
 3-[2-(4-Methylaminocarbonylmethoxyphenyl)-l-methylethyl]-5-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)-2-oxazolidincarbonsäure-methylester,
 10 3-[2-(4-Carboxymethoxyphenyl)-l-methylethyl]-5-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)-2-oxazolidincarbonsäure-methylester,
 3-[2-(4-(6-Hydroxyhexoxy)phenyl)-l-methylethyl]-5-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)-2-oxazolidincarbonsäure-methylester,
 3-[2-(4-(2-Hydroxyethoxy)phenyl)-l-methylethyl]-5-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)-2-oxazolidincarbonsäure-methylester,
 15 3-[2-(4-(2-Methylaminoethoxy)phenyl)-l-methylethyl]-5-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)-2-oxazolidincarbonsäure-methylester,
 3-[2-(4-(2-(l-Piperidino)ethoxy)phenyl)-l-methylethyl]-5-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)-2-oxazolidincarbonsäuremethylester,
 20 3-[3-(4-Carboxamidophenyl)-l-methylpropyl]-5-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)-2-oxazolidincarbonsäure-methylester,
 N-[2-(4-Methylaminocarbonylmethoxyphenyl)-l-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-chlor-thiazol-4-yl)ethanamin,
 N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-l-methylethyl]-2-methoxy-2-(2-chlor-thiazol-4-yl)ethanamin,
 N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-l-methylethyl]-N-methyl-2-hydroxy-2-(2-chlor-thiazol-4-yl)ethanamin,
 25 N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-l-methylethyl]-N-methyl-2-methoxy-2-(2-chlor-thiazol-4-yl)ethanamin,
 N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-l-methylethyl]-5-(2-chlor-thiazol-4-yl)-2-oxazolidincarbonsäuremethylester,
 N-[2-(4-(2-Ethoxyethoxy)phenyl)-l-methylethyl]-N-(2-hydroxy-ethyl)-2-hydroxy-2-(2-chlor-thiazol-4-yl)-ethanamin,
 30 3-[2-(4-(2-Carbomethoxy-l-methylethenyl)phenyl)-l-methyl-ethyl]-5-(2-chlor-thiazol-4-yl)-2-oxazolidincarbonsäuremethyl-ester,
 N-[2-(4-(2-Hydroxyethoxy)phenyl)-l-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-methyl-oxazol-4-yl)ethanamin,
 N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-l-methylethyl]-2-(2-methyl-oxazol-4-yl)morpholin,
 N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-l-methylethyl]-N-(2-hydroxyethyl)-2-hydroxy-2-(2-methyl-oxazol-4-yl)-ethanamin,
 35 3-[2-(4-(2-Carbomethoxy-l-methylethenyl)phenyl)-l-methylethyl]-5-(2-methyl-oxazol-4-yl)-2-oxazolidincarbonsäure-methylester,
 N-[2-(4-(2-Hydroxyethoxy)phenyl)-l-methylethyl]-N-methyl-2-hydroxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)-ethanamin,
 40 N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-l-methylethyl]-N-(2-hydroxyethyl)-2-methoxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)ethanamin,
 N-[2-(4-(2-Hydroxyethoxy)phenyl)-l-methylethyl]-2-methoxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)ethanamin,
 N-[2-(4-(2-Hydroxyethoxy)phenyl)-l-methylethyl]-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)morpholin-6-on,
 N-[2-(4-Carboxymethoxyphenyl)-l-methylethyl]-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)morpholin-6-on,
 45 N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-l-methylethyl]-2-(2-chlor-thiazol-4-yl)morpholin-6-on,
 N-[2-(4-Methylaminocarbonylmethoxyphenyl)-l-methylethyl]-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)morpholin-6-on,
 N-[2-(4-Aminocarbonylmethoxyphenyl)-l-methylethyl]-N-(2-hydroxyethyl)-2-hydroxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)ethanamin,
 N-[2-(4-Methylaminocarbonylmethoxyphenyl)-l-methylethyl]-N-(2-hydroxyethyl)-2-hydroxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)-ethanamin,
 50 N-[2-(4-Hydroxyethoxy)phenyl)-l-methylethyl]-N-carbomethoxymethyl-2-hydroxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)-ethanamin,
 N-[2-(4-(2-Methoxyethoxy)phenyl)-l-methylethyl]-2-hydroxy-2-(trifluormethyl-thiazol-4-yl)ethanamin,
 N-[2-(4-(2-Methoxyethoxy)phenyl)-l-methylethyl]-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)morpholin,
 55 N-[2-(4-Carboxymethoxyphenyl)-l-methylethyl]-N-methyl-2-hydroxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)ethanamin,
 N-[2-(4-(2-Ethoxyethoxy)phenyl)-l-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-chlor-thiazol-4-yl)ethanamin,
 N-[2-(4-(2-Ethoxyethoxy)phenyl)-l-methylethyl]-2-(2-chlor-thiazol-4-yl)morpholin,
 N-[2-(4-(2-Phenethoxyethoxy)phenyl)-l-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-chlor-thiazol-4-yl)ethanamin,

N-[2-(4-(2-Phenoxyethoxy)phenyl)-1-methylethyl]-2-(2-chlor-thiazol-4-yl)morpholin,
N-[2-(4-(2-Phenoxyethoxy)phenyl)-1-methylethyl]-N-(2-hydroxyethyl)-2-hydroxy-2-(2-chlor-thiazol-4-yl)-
ethanamin und

3-[2-(4-(2-Ethoxyethoxy)phenyl)-1-methylethyl]-5-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)-2-oxazolidincarbonsäure-
methylester,

deren optisch Isomere, deren Diastereomere und deren Säureadditionssalze.

Bevorzugt sind jedoch die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der
A eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Ethylen- oder n-Propylengruppe,
X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

10 R₁ ein Wasserstoff- oder Chloratom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Trifluormethyl-,
Phenyl-, Amino-, Methylamino-, Dimethylamino-, Piperidino-, Acetylamino- oder Benzoylamino-Gruppe,

R₂ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,

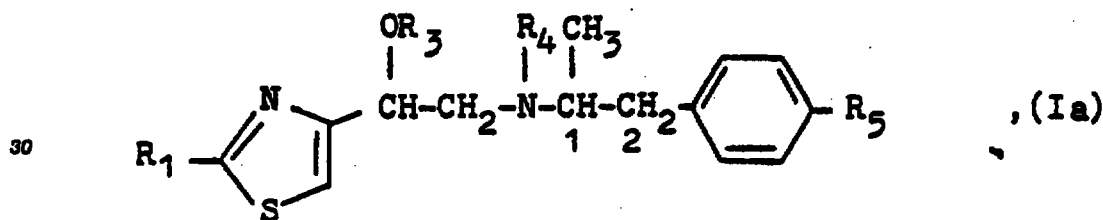
15 R₃ ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe oder R₃ und R₄ zusammen eine Methoxycarbonylmethylen-
gruppe oder eine Ethylengruppe, wobei die zum O-Atom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbo-
nylgruppe ersetzt sein kann,

R₄ ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, 2-Hydroxy-ethyl-, Carboxymethyl-, Carbethoxymethyl- oder Benzyl-
gruppe und

20 R₅ eine Hydroxy-, Methoxy-, Carboxy-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-,
Carboxymethoxy-, Methoxycarbonylmethoxy-, Ethoxycarbonylmethoxy-, Aminocarbonylmethoxy-,
Methylaminocarbonylmethoxy-, 2-Hydroxy-ethoxy-, 2-Ethoxy-ethoxy-, 2-Phenoxy-ethoxy-, 2-Amino-
ethoxy-, 2-Methylamino-ethoxy-, 2-(1-Piperidino)-ethoxy-, 6-Hydroxy-n-hexoxy- oder 2-Carbomethoxy-l-
methyl-ethenylgruppe darstellen, bedeuten.

Besonders bevorzugt sind jedoch die Verbindungen der allgemeinen Formel

25



35 In der

R₁ ein Chloratom, eine Methyl- oder Trifluormethylgruppe,

R₃ ein Wasserstoffatom oder R₃ und R₄ zusammen die Ethylen- oder Methoxycarbonylmethylengruppe,

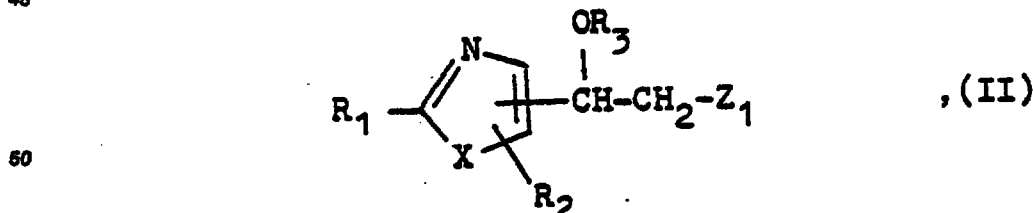
R₄ ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, 2-Hydroxy-ethyl- oder Carbethoxymethylgruppe und

40 R₅ eine Carboxymethoxy-, Carbomethoxymethoxy-, Ethoxycarbonylmethoxy-, Aminocarbonylmethoxy-,
Methylaminocarbonylmethoxy-, 2-Methylamino-ethoxy-, 2-Hydroxy-ethoxy- oder 2-Carbomethoxy-l-methyl-
ethenylgruppe bedeuten.

Erfindungsgemäß erhält man die neuen Verbindungen nach folgenden Verfahren:

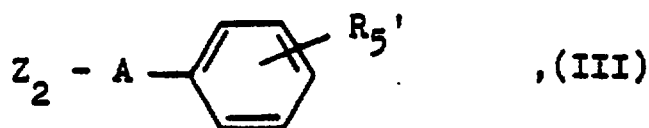
a) Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel

45



mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

55



in denen

R_1 bis R_3 , A und X wie eingangs definiert sind,

Z_1 eine nukleophile Austrittsgruppe und

Z_2 eine R_4 -NH-Gruppe oder

Z_2 eine nukleophile Austrittsgruppe und

Z_1 eine R_4 -NH-Gruppe darstellen, wobei R_4 wie eingangs definiert ist, und

R_5' die für R_5 eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt, wobei jedoch R_5' keine der eingangs erwähnten Alkoxycarbonylmethoxygruppen darstellen kann und eine im Rest R_5 enthaltene Carboxy-, Amino- oder Alkylaminogruppe durch einen Schutzrest geschützt sein kann, und gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes.

Als nukleophile Austrittsgruppen kommen beispielsweise Halogenatome oder Sulfonyloxygruppen, z.B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatom, die Methansulfonyloxy-, p-Toluolsulfonyloxy- oder Ethoxysulfonyloxygruppe,

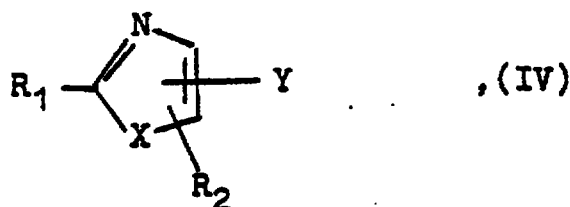
als Schutzreste für eine Carboxygruppe kommen beispielsweise die Benzyl-, tert. Butyl-, Tetrahydropyranyl-, Trimethylsilyl-, Benzyloxymethyl-, 2-Chlorethyl- oder Methoxymethylgruppe oder eine Phenacylgruppe wie die Benzoylmethylgruppe und

als Schutzreste für eine Amino- oder Alkylaminogruppe die Acetyl-, Benzoyl-, tert. Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl- oder Benzylgruppe in Betracht.

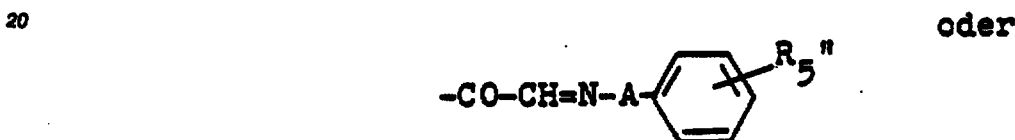
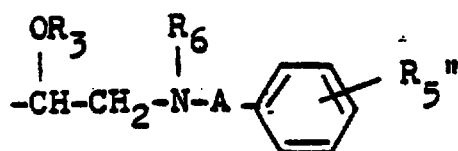
Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Aceton, Diethylether, Methylformamid, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Benzol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran, Dioxan oder in einem Überschuß der eingesetzten Verbindungen der allgemeinen Formeln II und/oder III und gegebenenfalls in Gegenwart eines säurebindenden Mittels, z.B. eines Alkoholats wie Kalium-tert. butylat, eines Alkalihydroxids wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, eines Alkalicarbonats wie Kaliumcarbonat, eines Alkaliamids wie Natriumamid, eines Alkalihydrids wie Natriumhydrid, einer tertiären organischen Base wie Triethylamin, N,N-Diisopropylethylamin oder Pyridin, wobei die letzteren gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, oder eines Reaktionsbeschleunigers wie Kaliumjodid je nach der Reaktionsfähigkeit des nukleophil austauschbaren Restes zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 120°C, z.B. bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, durchgeführt. Die Umsetzung kann jedoch auch ohne Lösungsmittel durchgeführt werden. Besonders vorteilhaft wird die Umsetzung jedoch in Gegenwart einer tertiären organischen Base oder eines Überschusses des eingesetzten Amins der allgemeinen Formel II oder III durchgeführt.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt vorzugsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches. Die Abspaltung eines Benzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

b) Reduktion einer gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildeten Schiff'schen Base der allgemeinen Formel



In der
 R_1 , R_2 und X wie eingangs definiert sind und
 Y eine Gruppe der Formel



darstellen, wobei
 R_3 und A wie eingangs definiert sind,
 R_5'' die für R_5 eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt, wobei jedoch eine im Rest R_5 enthaltene Amino- oder Alkylaminogruppe durch einen Schutzrest geschützt sein kann, und
 R_6 zusammen mit einem Wasserstoffatom des benachbarten Kohlenstoffatoms des Restes A eine weitere Bindung darstellt, und gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes.

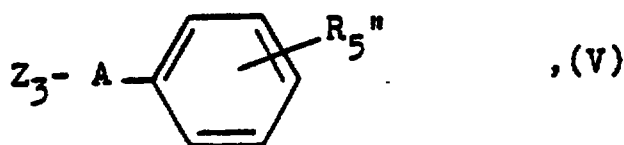
Als Schutzreste für eine Amino- oder Alkylaminogruppe kommen beispielsweise die Acetyl-, Benzoyl-, tert.Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl- oder Benzylgruppe in Betracht.

Die Reduktion wird in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Diethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Essigsäureethylester oder Ethanol/Essigsäureethylester mit einem Metallhydrid wie Lithiumaluminiumhydrid, Diboran, Natriumcyanborhydrid oder Boran/Dimethylsulfid, vorzugsweise jedoch mit Natriumborhydrid, oder mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators wie Platin, Palladium/Kohle oder Raney-Nickel bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 5 bar oder mit Hydrazin in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators wie Platin, Palladium/Kohle oder Raney-Nickel, bei Temperaturen zwischen 0 und 50 °C, vorzugsweise bei Raumtemperatur, durchgeführt. - Bei der Reduktion mit einem komplexen Metallhydrid wie Lithiumaluminiumhydrid, Diboran oder Boran/Dimethylsulfid, kann eine im Rest R_5'' vorhandene Carbonylfunktion zu einer Methylengruppe mitreduziert werden.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt vorzugsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid bei Temperaturen zwischen 0 und 100 °C, vorzugsweise bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches. Die Abspaltung eines Benzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 50 °C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

c) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_3 und R_4 wie eingangs definiert sind, wobei jedoch R_3 und R_4 keine Ethylengruppe, in der die zum N-Atom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt ist, darstellen:

Reduktive Aminierung einer Carbonylverbindung der allgemeinen Formel

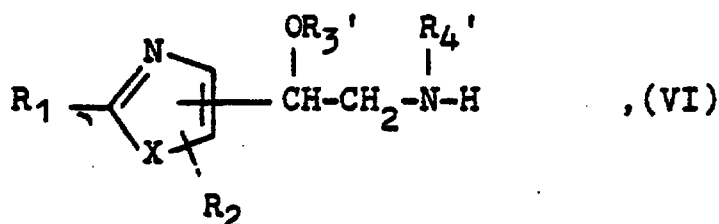


in der

A wie eingangs definiert ist,

R_5'' die für R_5 eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt, wobei jedoch eine im Rest R_5 enthaltene Amino- oder Alkylaminogruppe durch einen Schutzrest geschützt sein kann, und

Z_3 zusammen mit einem Wasserstoffatom des benachbarten Kohlenstoffatoms des Restes A ein Sauerstoffatom darstellt, mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der

R_1 , R_2 und X wie eingangs definiert sind,

R_3 und R_4' die für R_3 und R_4 eingangs erwähnten Bedeutungen besitzen, wobei jedoch R_3 und R_4 zusammen keine Ethylengruppe, in der die zum N-Atom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt ist, bedeuten, in Gegenwart eines geeigneten Reduktionsmittels und gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes.

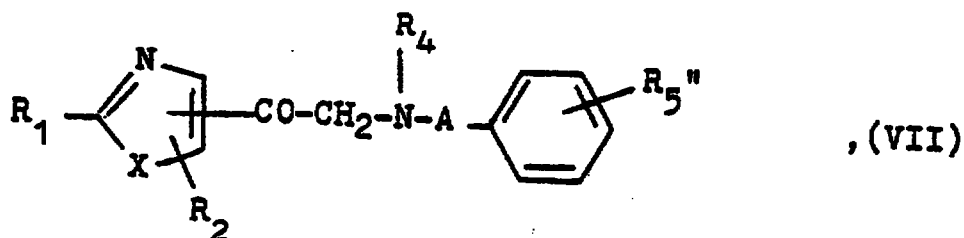
Als Schutzreste für eine Amino- oder Alkylaminogruppe kommen beispielsweise die Acetyl-, Benzoyl-, tert.Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl- oder Benzylgruppe in Betracht.

Die reduktive Aminierung wird in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Acetonitril in Gegenwart eines geeigneten Reduktionsmittels wie einem geeigneten komplexen Metallhydrid, vorzugsweise jedoch in Gegenwart von Natriumcyanborhydrid bei einem pH-Wert von 5 bis 7, bei Temperaturen zwischen 0 und 50 °C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, durchgeführt.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt vorzugsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid bei Temperaturen zwischen 0 und 100 °C, vorzugsweise bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches. Die Abspaltung eines Benzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 50 °C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

d) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_3 ein Wasserstoffatom darstellt:

Reduktion einer gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildeten Verbindung der allgemeinen Formel



10 In der

A, X, R₁, R₂ und R₄ wie eingangs definiert sind und

R₅'' die für R₅ eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt, wobei jedoch eine im Rest R₅ enthaltene Amino- oder Alkylaminogruppe durch einen Schutzrest geschützt sein kann, und gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes.

Als Schutzreste für eine Amino- oder Alkylaminogruppe kommen beispielsweise die Acetyl-, Benzoyl-, tert.Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl- oder Benzylgruppe in Betracht.

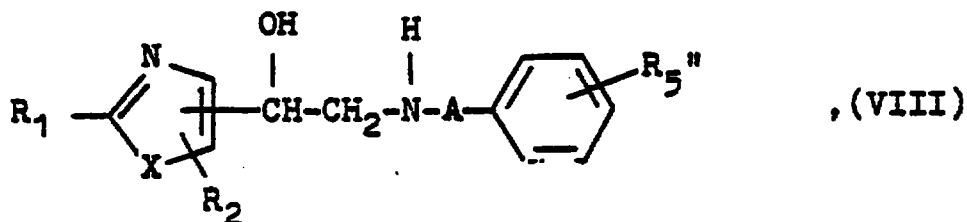
Die Reduktion wird vorzugsweise in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Diethylether oder Tetrahydrofuran in Gegenwart eines Metallhydrids wie Natriumborhydrid, Lithiumaluminiumhydrid, Diboran, Boran/Dimethylsulfid oder Natriumcyanborhydrid, vorzugsweise jedoch mit Natriumborhydrid in Methanol oder Ethanol, zwischen 0 und 40 °C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, durchgeführt.

Bei der Reduktion mit einem komplexen Metallhydrid wie Lithiumaluminiumhydrid, Diboran oder Boran/Dimethylsulfid, kann eine im Rest R₅'' vorhandene Carbonylfunktion zu einer Methylengruppe mitreduziert werden.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt vorzugsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid bei Temperaturen zwischen 0 und 100 °C, vorzugsweise bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches. Die Abspaltung eines Benzyloxy- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 50 °C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

e) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₃ und R₄ zusammen eine Alkoxycarbonylmethylengruppe darstellen:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



50 In der

A, X, R₁ und R₂ wie eingangs definiert sind und

R₅'' die für R₅ eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt, wobei jedoch eine im Rest R₅ enthaltene Amino- oder Alkylaminogruppe durch einen Schutzrest geschützt sein kann, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



In der

R₇ eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen darstellt, und gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes.

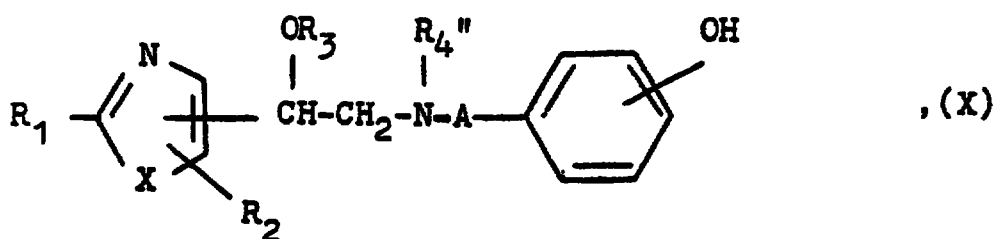
Als Schutzreste für eine Amino- oder Alkylaminogruppe kommen beispielsweise die Trityl-, Fluorenylmethoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl- oder Benzylgruppe in Betracht.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Dioxan, Benzol oder Toluol und gegebenenfalls in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels wie p-Toluolsulfonsäure oder einem Molekularsieb bei Temperaturen zwischen 0 °C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, vorzugsweise jedoch in Benzol oder Toluol durch azeotrope Destillation des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt vorzugsweise hydrolytisch unter milden sauren oder basischen Bedingungen in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Essigsäure oder Trifluoressigsäure, oder unter nichtwässrigen Bedingungen mit tert. organischen Basen wie Triethylamin oder Diazabicycloundecen (DBU), vorzugsweise jedoch hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig und -einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar, bei Temperaturen zwischen 0 und 50 °C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur.

f) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₅ eine Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die endständig durch eine Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder Dialkylaminocarbonylgruppe substituiert ist, oder eine Alkoxygruppe mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, die endständig durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Pyrrolidino-, Piperidino- oder Hexamethyleniminogruppe substituiert ist, darstellt:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A, X und R₁ bis R₃ wie eingangs definiert sind und

R₄ die für R₄ eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt oder eine leicht abspaltbare Schutzgruppe für eine Aminogruppe darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

Z₄ - R₈ (XI)

in der

R₈ eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die endständig durch eine Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder Dialkylaminocarbonylgruppe substituiert ist, oder eine Alkylgruppe mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, die endständig durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Pyrrolidino-, Piperidino- oder Hexamethyleniminogruppe substituiert ist, und

Z₄ eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom oder eine Sulfonyloxygruppe, z.B. ein Chlor-, Brom- oder Jodat, die Methansulfonyloxy-, p-Toluolsulfonyloxy- oder Ethoxysulfonyloxygruppe, oder Z₄ zusammen mit einem β-Wasserstoffatom des Restes R₈ ein Sauerstoffatom darstellen, und gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes.

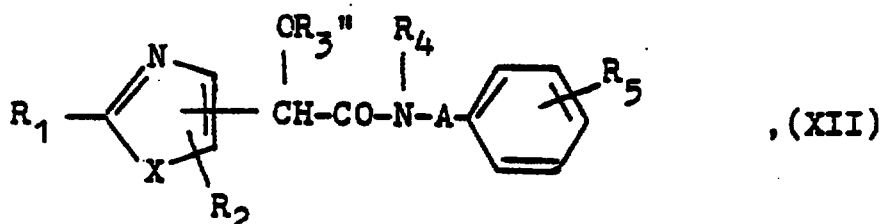
Als leicht abspaltbare Schutzreste für das zentrale Stickstoffatom (R₄''') kommen beispielsweise die Acetyl-, Benzoyl-, tert.Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl- oder Benzylgruppe in Betracht.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Diethylether, Tetrahydrofuran,

Dioxan, Methanol, Ethanol oder Dimethylformamid und vorzugsweise in Gegenwart eines säurebindenden Mittels wie Natriumhydroxid oder Kaliumtert.butylat, vorzugsweise jedoch in Gegenwart von Kaliumcarbonat oder Natriumhydrid, oder Pyridin, wobei eine organische Base wie Pyridin auch als Lösungsmittel dienen kann, oder zur Herstellung von 2-Hydroxy-ethoxy-Verbindungen der allgemeinen Formel I mit Ethylenoxid bei Temperaturen zwischen 0 und 100 °C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 80 °C, durchgeführt.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt vorzugsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid bei Temperaturen zwischen 0 und 100 °C, vorzugsweise bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches. Die Abspaltung eines Benzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 50 °C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

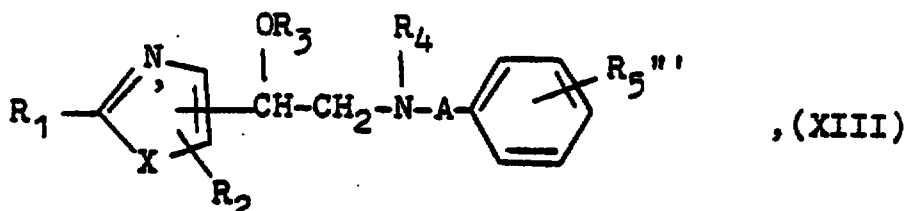
g) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₃ ein Wasserstoffatom darstellt: Reduktion einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der A, X, R₁, R₂ und R₄ wie eingangs definiert sind und R₃'' ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe bedeutet.

Die Reduktion wird in einem geeigneten Lösungsmittel wie Diethylether oder Tetrahydrofuran mit einem Reduktionsmittel wie einem Metallhydrid, z.B. mit Lithiumaluminiumhydrid, Diboran oder Diboran/Dimethylsulfid, vorzugsweise jedoch mit Natriumborhydrid in Gegenwart von Eisessig oder Trifluoressigsäure, bei Temperaturen zwischen 0 und 50 °C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 10 und 25 °C, durchgeführt. Bei der Reduktion kann eine gegebenenfalls in den Resten R₄ und R₅ vorhandene Carbonylfunktion gleichzeitig zu einer Methylengruppe mitreduziert werden. Desweiteren kann eine im Rest R₄ vorhandene Cyanogruppe zu einer Aminomethylengruppe mitreduziert werden.

h) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₅ eine Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder Dialkylaminocarbonylgruppe darstellt oder enthält: Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der R₁ bis R₄, A und X wie eingangs definiert sind und R₅''' eine Carboxygruppe oder eine Alkoxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, welche endständig durch eine Carboxygruppe substituiert ist, darstellt, oder deren reaktionsfähige Derivate wie beispielsweise deren Ester, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

H - R₅ (XIV)

In der

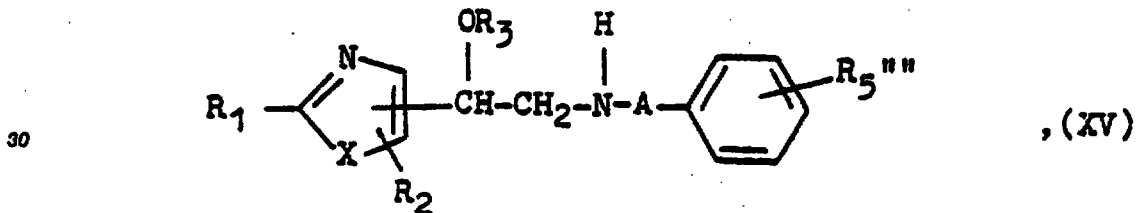
5 R₅ eine Alkoxy-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe darstellt, wobei jeweils der Alkyl- oder Alkoxyteil 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann.

Die Veresterung oder Amidierung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzol, Toluol, Acetonitril oder Dimethylformamid, besonders vorteilhaft jedoch in einem Überschuß einer eingesetzten Verbindung der
 10 allgemeinen Formel XIV, z.B. in Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol, Ammoniak, Methylamin, Ethylamin, Dimethylamin oder Diethylamin, gegebenenfalls in Gegenwart eines die Säure aktivierenden Mittels oder eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureäthylester, Thionylchlorid, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/-N-Hydroxy-succinimid, N,N'-Carbonyldiimidazol oder N,N'-Thionylidiimidazol
 15 oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, oder eines die Aminogruppe aktivierenden Mittels, z.B. Phosphortrichlorid, und gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen Base wie Natriumcarbonat oder einer tertiären organischen Base wie Triethylamin oder Pyridin, welche gleichzeitig als Lösungsmittel dienen können, bei Temperaturen zwischen -25 °C und 250 °C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 °C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, durchgeführt.

20 i) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₄ eine gegebenenfalls durch eine Phenyl-, Carboxy-, Alkoxy-carbonyl- oder Cyanogruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Hydroxygruppe substituierte Alkylgruppe oder eine Alkenylgruppe darstellt:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel

25



35 In der

A, X und R₁ bis R₃ wie eingangs definiert sind und

R₅''' die für R₅ eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt, wobei jedoch eine im Rest R₅ enthaltene Amino- oder Alkylaminogruppe erforderlichenfalls durch einen Schutzrest geschützt sein kann, mit einer
 40 Verbindung der allgemeinen Formel

40

Z₅ - R₄''' (XVI)

in der

R₄''' mit Ausnahme des Wasserstoffatoms die für R₄ eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt und

45 Z₅ eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom oder eine Sulfonyloxygruppe, z.B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatom, die Methansulfonyloxy-, p-Toluolsulfonyloxy- oder Ethoxysulfonyloxygruppe, oder Z₅ zusammen mit einem α- oder β-Wasserstoffatom des Alkylrestes R₄''' ein Sauerstoffatom bedeuten, und gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines Schutzrestes.

Die Alkylierung wird in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Diethylether, Aceton,
 50 Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Natriumcarbonat, Kalium-tert.butylat, Triethylamin oder Pyridin, wobei die beiden letzteren gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, mit einem geeigneten Alkylierungsmittel wie Methyljodid, Dimethylsulfat, Ethylbromid, Diethylsulfat, Benzylchlorid, n-Propylbromid, Isopropylbromid, Allylbromid, Ethylenoxid, 2-Hydroxy-ethylbromid, 2-Cyano-ethylbromid oder
 55 Formaldehyd/Ameisensäure oder in Gegenwart von Natriumcyanborhydrid, falls eine entsprechende Carbonylverbindung eingesetzt wird, bei Temperaturen zwischen 0 und 100 °C, durchgeführt.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt vorzugsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser,

Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid bei Temperaturen zwischen 0 und 100 °C, vorzugsweise bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches. Die Abspaltung eines Benzyl- oder Benzoyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise hydrogenolytisch, z.B. mit

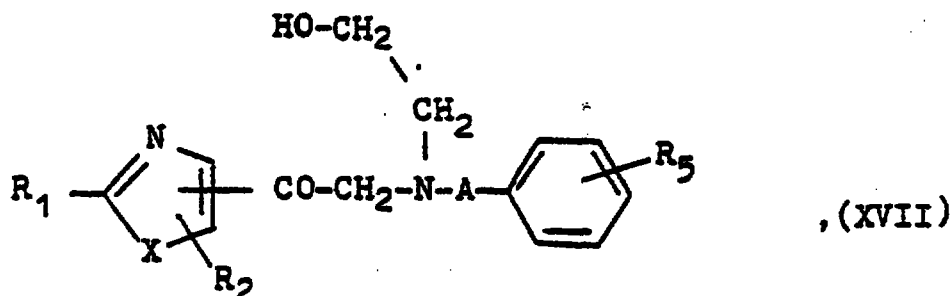
Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei

Temperaturen zwischen 0 und 50 °C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

k) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₃ und R₄ zusammen eine

Ethylengruppe darstellen:

Reduktion einer gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildeten Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A, X, R₁, R₂ und R₅ wie eingangs definiert sind, oder dessen cyclischen Halbacetals.

Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform oder Trifluoressigsäure mit einem geeigneten Hydrid wie einem komplexen Metallhydrid, z.B. mit Natriumborhydrid, mit katalytisch angeregtem Wasserstoff, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart von Platin, oder einem Trialkylsilan, z.B. mit Triethylsilan, gegebenenfalls in Gegenwart einer Säure wie Bortrifluorid, z.B. in Gegenwart von Bortrifluorid-Etherat, bei Temperaturen zwischen 0 und 60 °C, vorzugsweise jedoch in

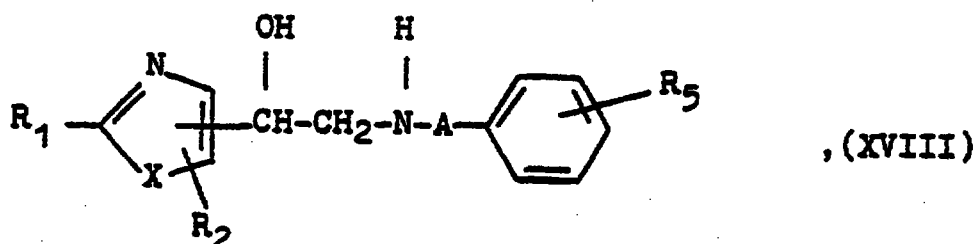
Trifluoressigsäure als Lösungsmittel und bei Raumtemperatur, durchgeführt.

l) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I in der R₃ und R₄ zusammen eine

Ethylengruppe, in der die zum N- oder O-Atom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe

ersetzt ist, bedeuten:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



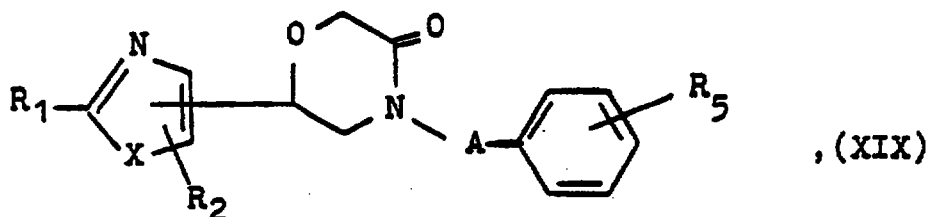
in der

A, X, R₁, R₂ und R₅ wie eingangs definiert sind, mit einem Halogenacetylhalogenid oder Halogenessigester.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzol oder Toluol oder einem Überschuß des eingesetzten Acylierungsmittels gegebenenfalls in Gegenwart eines säurebindenden Mittels wie Kaliumcarbonat, einem Alkalimetallhydrid wie Natriumhydrid oder in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie Triethylamin oder Pyridin, wobei die beiden letzteren gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, bei Temperaturen zwischen 0 und 100 °C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen der Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt. Wird bei der Umsetzung ein Halogenessigester in Gegenwart von Kaliumcarbonat verwendet, so erhält man bevorzugt ein entsprechendes Lacton.

m) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_3 und R_4 zusammen eine Ethylengruppe bedeuten:

Reduktion einer Verbindung der allgemeinen Formel



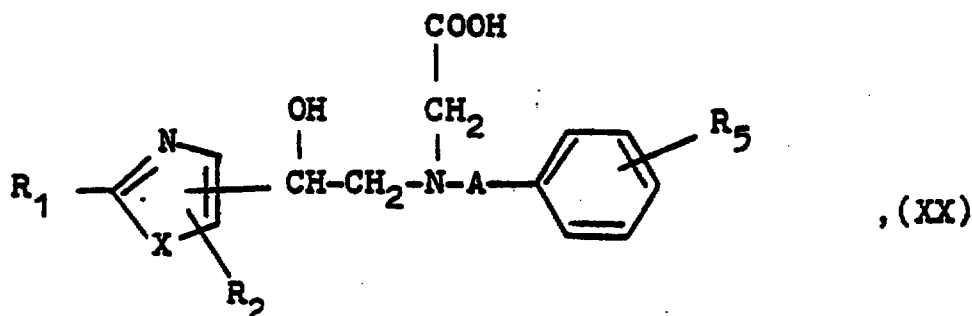
15 in der

A, X, R_1 , R_2 und R_5 wie eingangs definiert sind.

Die Reduktion wird in einem geeigneten Lösungsmittel wie Diethylether oder Tetrahydrofuran mit einem Reduktionsmittel wie einem Metallhydrid, z.B. mit Lithiumaluminiumhydrid oder Natriumborhydrid in Gegenwart von Eisessig oder Trifluoressigsäure, vorzugsweise jedoch mit Phosphoroxychlorid/Natriumborhydrid, Diboran oder Diboran/Dimethylsulfid bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 10 und 25°C, durchgeführt. Bei der Reduktion kann eine gegebenenfalls im Rest R_5 vorhandene Carbonylfunktion gleichzeitig zu einer Methylengruppe mitreduziert werden.

20 n) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_3 und R_4 zusammen eine Ethylengruppe, in welcher die zum O-Atom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt ist, darstellen:

25 Cyclisierung einer gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildeten Verbindung der allgemeinen Formel

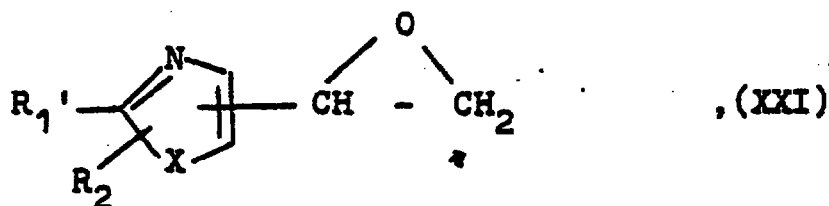


40 in der

A, X, R_1 , R_2 und R_5 wie eingangs definiert sind, oder deren reaktionsfähige Derivate wie deren Ester oder Halogenide.

45 Die Cyclisierung wird in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Benzol, Toluol, Tetrahydrofuran, Aceton, Methyläthylketon oder Dioxan gegebenenfalls in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels wie Thionylchlorid, Phosphortrichlorid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Carbonyldimidazol oder N,N'-Thionylimidazol bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

50 o) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_1 ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Trifluormethyl- oder Alkylgruppe und R_3 ein Wasserstoffatom darstellen:
Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



10
 in der
 X und R₂ wie eingangs definiert sind und
 R₁' ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Trifluormethyl- oder Alkylgruppe darstellt, mit einem Amin
 der allgemeinen Formel



25
 in der
 A, R₄ und R₅ wie eingangs definiert sind.

Die Umsetzung wird in einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. in einem polaren Lösungsmittel wie Ethanol oder Isopropanol oder in einem aprotischen Lösungsmittel wie Dimethylformamid oder Dimethylsulfid, bei Temperaturen zwischen 0 und 150 °C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 50 und 100 °C, durchgeführt.

30
 Erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₅ eine Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder Dialkylaminocarbonylgruppe darstellt oder enthält und/oder R₁ eine durch eine Alkanoyl- oder Benzoylgruppe substituierte Aminogruppe darstellt, so kann diese mittels Hydrolyse in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₅ eine Carboxygruppe darstellt oder enthält und/oder R₁ eine Aminogruppe darstellt, übergeführt werden oder

35
 eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₅ eine durch eine Carboxy-, Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder Dialkylaminocarbonylgruppe substituierte Alkoxygruppe darstellt, so kann diese mittels Reduktion durch ein geeignetes Metallhydrid in eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der der vorstehend erwähnte substituierte Alkoxyrest anstelle der Carbonylgruppe eine Methylengruppe enthält, übergeführt werden oder

40
 eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₃ eine Alkylgruppe und/oder R₅ eine der eingangs erwähnten Alkoxygruppen darstellt, so kann diese mittels Etherspaltung in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₃ ein Wasserstoffatom und/oder R₅ eine Hydroxygruppe oder eine durch eine Hydroxygruppe substituierte Alkoxygruppe darstellt, übergeführt werden.

45
 Die nachträgliche Hydrolyse wird entweder in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Trichloressigsäure oder in Gegenwart einer Base wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Wasser, Methanol, Äthanol, Äthanol/Wasser, Wasser/Isopropanol oder Wasser/Dioxan bei Temperaturen zwischen -10 °C und 120 °C, z.B. bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

50
 Die nachträgliche Reduktion wird in einem geeigneten Lösungsmittel wie Diethylether oder Tetrahydrofuran mit einem geeigneten Metallhydrid, z.B. mit Lithiumaluminiumhydrid, Diboran oder Diboran/Dimethylsulfid, vorzugsweise jedoch mit Natriumborhydrid in Gegenwart von Eisessig oder Trifluoressigsäure, bei Temperaturen zwischen 0 und 50 °C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 10 und 25 °C, durchgeführt.

55
 Die nachträgliche Etherspaltung wird in Gegenwart einer Säure wie Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff, Schwefelsäure oder Bortribromid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Wasser/Isopropanol, Methylenchlorid, Chloroform oder Tetrachlorkohlenstoff bei Temperaturen zwischen -30 °C und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches durchgeführt.

Bei der nachträglichen Hydrolyse, Reduktion oder Etherspaltung können Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₃ und R₄ zusammen eine Ethylengruppe, in welcher die zum O-Atom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt ist, bedeutet, gleichzeitig gespalten werden.

Wie bereits eingangs erwähnt, können die neuen Verbindungen in Form ihrer Enantiomeren, Enantiomerengemische oder Racemate, oder sofern sie mindestens 2 asymmetrische Kohlenstoffatome enthalten, auch in Form ihrer Diastereomeren bzw. Diastereomerengemische vorliegen.

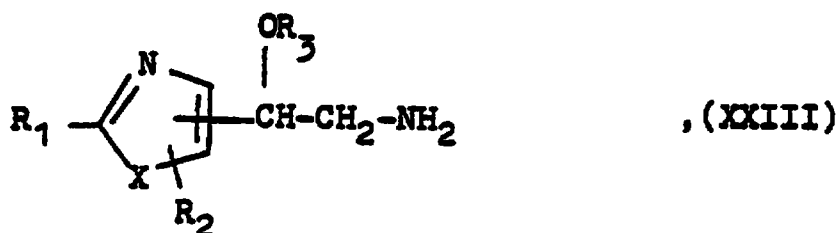
So lassen sich die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche nur ein optisch aktives Zentrum enthalten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Elich W. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) in ihre optischen Antipoden auftrennen, z.B. durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umsetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen Salzgemisches, z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, in die diastereomeren Salze, aus denen die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure, Di-o-Toluolweinsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure.

Desweiteren lassen sich die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalischen-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen. Ein so erhaltenes Enantiomerenpaar läßt sich anschließend in seine optischen Antipoden, wie oben beschrieben, auftrennen. Enthält beispielsweise eine Verbindung der allgemeinen Formel I zwei optisch aktive Kohlenstoffatome, so erhält man die entsprechenden (R R', S S')- und (R S', S R')-Formen.

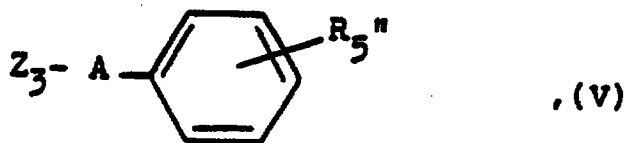
Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen, welche selbstverständlich auch in ihren optisch reinen Formen verwendet werden können, erhält man nach literaturbekannten Verfahren (siehe "Thiazole and its Derivatives" in Heterocyclic Compounds, Vol. 34, und Advances in Heterocyclic Chemistry, Vol 17, ab S. 100 (1974)) bzw. sind literaturbekannt. Diese liegen teilweise nur im Reaktionsgemisch vor und können daher teilweise nicht isoliert werden.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formel II, in der Z₁ eine nukleophile Austrittsgruppe darstellt, erhält man durch Reduktion einer entsprechenden Acetylverbindung, z.B. mit einem komplexen Metallhydrid, und gegebenenfalls anschließender Alkylierung.

Eine Verbindung der allgemeinen Formel IV, welche nicht isoliert werden muß, erhält man durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



mit einer Carbonylverbindung der allgemeinen Formel

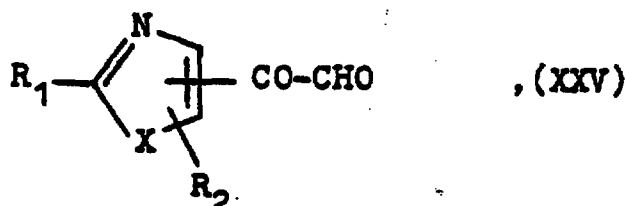


oder durch Umsetzung eines Amins der allgemeinen Formel

55



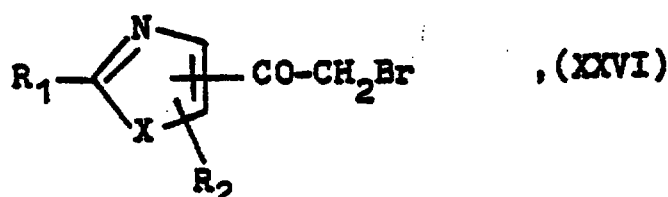
mit einem Glyoxal der allgemeinen Formel



in denen

- R_1 bis R_3 , R_5 , A und X wie eingangs definiert sind, R_5 die für R_5 eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt, wobei jedoch eine im Rest R_5 enthaltene Amino- oder Alkylaminogruppe durch einen Schutzrest geschützt sein kann, und Z_3 zusammen mit einem Wasserstoffatom des benachbarten Kohlenstoffatoms des Restes A ein Sauerstoffatom darstellen, in Gegenwart von Natriumcyanborhydrid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Dioxan, Benzol oder Toluol und gegebenenfalls in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels wie p-Toluolsulfonsäure oder einem Molekularsieb bei Temperaturen zwischen 0°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, vorzugsweise jedoch in Benzol oder Toluol durch azeotrope Destillation des Reaktionsgemisches.

Eine für die Herstellung der Ausgangsverbindungen erforderliche Verbindung der allgemeinen Formel



in der

- R_1 , R_2 und X wie eingangs definiert sind, erhält man durch Bromierung der entsprechenden Acetylverbindungen in Eisessig oder Bromwasserstoff/Eisessig bei Temperaturen zwischen 20 und 100°C oder auch, wenn R_2 in 5-Stellung ein Wasserstoffatom und X ein Schwefelatom darstellen, durch Ringschluß der entsprechenden Thioamide mit Dibromdiacetyl in einem Lösungsmittel wie Diethylether oder Acetonitril. Ferner erhält man beispielsweise die oben erwähnten Acetylverbindungen, wenn R_2 in 4-Stellung eine Methylgruppe und X ein Schwefelatom darstellt, durch Umsetzung eines entsprechenden Thioamids mit 3-Chlor-acetylaceton in Wasser, Ethanol, Wasser/Ethanol oder in der Schmelze (siehe Z. Chem. 9, 187 (1969)) oder, wenn R_2 in 5-Stellung eine Methylgruppe und X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom darstellen, durch Umsetzung eines entsprechenden Acylamino-acetylacetons mit wasserabspaltenden Mitteln (siehe Chem. Ber. 84, 96 (1951) und Chem. Ber. 93, 1998 (1960)) bzw. mit Phosphorpentasulfid oder mit 2,4-Bis(4-methoxyphenyl)-1,3-dithia-2,4-diphosphetan-2,4-disulfid.

Ein Aminoketon der allgemeinen Formel VII erhält man im Reaktionsgemisch durch Umsetzung eines entsprechenden Bromacetylderivates mit einem entsprechenden Amin bzw. mit Urotropin und anschließender Hydrolyse.

- Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln VIII, X, XIII, XV und XX erhält man zweckmäßigerweise durch Alkylierung eines entsprechendenamins.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formel XII erhält man durch Acylierung eines entsprechendenamins.

Eine als Ausgangsstoff verwendete Verbindung der allgemeinen Formel XXI erhält man beispielsweise durch Umsetzung eines entsprechenden Bromhydrins mit wässriger Kalilauge oder durch Umsetzung eines entsprechenden Aldehyds mit Dimethylsulfoniummethylid bei 0 °C in Dimethylsulfoxid/Tetrahydrofuran.

Ein entsprechendes Glyoxal erhält man beispielsweise durch Umsetzung einer entsprechenden Bromacetylverbindung der allgemeinen Formel XXVI mit Dimethylsulfoxid bei Raumtemperatur.

Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I in ihre Säureadditionssalze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Wie bereits eingangs erwähnt, stellen die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R₃ und R₄ zusammen eine Ethylengruppe, in der die mit dem N-Atom verknüpfte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt ist, bedeuten, wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der Morpholine der allgemeinen Formel I dar.

Die übrigen neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I (ausgenommen die Lactame), deren Enantiomeren, Enantiomerengemische oder Racemate, oder -sofern sie mindestens 2 asymmetrische Kohlenstoffatome enthalten, auch deren Diastereomeren bzw. Diastereomerengemische und deren Säureadditionssalze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze, weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, neben einer Hemmwirkung auf die Plättchenaggregation insbesondere eine Wirkung auf den Stoffwechsel, vorzugsweise eine blutzuckersenkende und körperfettreduzierende Wirkung, sowie eine senkende Wirkung auf die atherogenen β -Lipoproteine VLDL und LDL. Außerdem weisen einige der vorstehend erwähnten Verbindungen auch eine anabole Wirkung auf. - Hierbei hat sich dasjenige Diastereomer, falls R₁ eine Trifluormethylgruppe darstellt, als besonders bevorzugt erwiesen, dessen Proton in der 5-Stellung des Thiazolringes in der Morpholinreihe im CDCl₃/CD₃OD-NMR-Spektrum sowie in der Ethanolaminreihe im CDCl₃-NMR-Spektrum bei tieferem Feld liegt.

Beispielsweise wurden die nachfolgenden Verbindungen auf ihre biologischen Eigenschaften wie folgt untersucht:

- A = N-[2-(4-Carbomethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)ethanamin,
- 30 B = N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)-ethanamin,
- C = N-[2-(4-Aminocarbonylmethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)-ethanamin,
- D = N-[2-(4-Methylaminocarbonylmethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)ethanamin,
- 35 E = N-[2-(4-Carboxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)ethanamin,
- F = N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)morpholin,
- G = 3-[2-(4-Carbomethoxyphenyl)-1-methylethyl]-5-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)-2-oxazolidincarbonsäure-methylester (Diastereomerenpaare A und B),
- 40 H = 3-[2-(4-Carbomethoxyphenyl)-1-methylethyl]-5-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)-2-oxazolidincarbonsäure-methylester (Diastereomerenpaare C und D),
- I = 3-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-5-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)-2-oxazolidincarbonsäure-methylester (Diastereomerenpaare A und B),
- J = 3-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-5-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)-2-oxazolidincarbonsäure-methylester (Diastereomerenpaare C und D),
- 45 K = N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-N-methyl-2-hydroxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)ethanamin,
- L = N-[2-(4-Aminocarbonylmethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-ethanamin,
- 50 M = N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-ethanamin,
- N = N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(thiazol-4-yl)ethanamin,
- O = N-[2-(4-Carboxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)morpholin,
- P = N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-chlor-thiazol-4-yl)-ethanamin,
- 55 Q = N-[2-(4-(2-Hydroxy-ethoxy)phenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)-ethanamin und
- R = 3-[2-(4-(2-Carbomethoxy-1-methylethenyl)phenyl)-1-methylethyl]-5-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)-2-

oxazolidincarbonsäure-methylester

1. Antidiabetische Wirkung:

Die antidiabetische Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen läßt sich als eine blutzuckersenkende Wirkung bei Versuchstieren messen. Die zu untersuchenden Substanzen wurden dazu in 1,5%iger Methylzellulose suspendiert und weiblichen Mäusen eigener Zucht mittels Schlundsonde appliziert. 30 Minuten später wurde 1 g Glukose pro kg Körpergewicht in Wasser gelöst und subkutan appliziert. Weitere 30 Minuten später wurde aus dem retroorbitalen Venenplexus Blut entnommen. Aus dem Serum wurde Glukose mit der Hexokinase-Methode mit Hilfe eines Analysenphotometers bestimmt.

In der nachstehenden Tabelle sind die bei dieser Versuchsanordnung beobachteten Blutzuckersenkungen in % einer mitgeführten Kontrollgruppe zusammengestellt. Die statistische Auswertung erfolgt nach dem t-Test nach Student mit $p=0,05$ als Signifikanzgrenze.

Verbindung	% Änderung vom Wert der Kontrollgruppe Dosis [mg/kg]				
	0,3	1	3	10	30
A		-40			-63
B		-64		-73	
C			-68		-76
D		-65			-68
E			-57		-70
F			-61	-64	
G			-56		
H			-59		
I		-68		-72	
J	-36			-60	
K		-42			-60
L			-61		
M		-32		-58	
N			-23		
O			-60		
P	-52				
Q		-70			
R			-56		

2. Antiadipöse Wirkung:

Die antiadipöse Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde in zwei Versuchsanordnungen nachgewiesen:

a) In der ersten Versuchsanordnung wurde die Steigerung der Lipolyse am Anstieg des Glycerins im

Serum gemessen. Der Versuchsablauf ist identisch mit der zur Testung auf blutzuckersenkende Wirkung vorstehend beschriebenen Versuchsanordnung. Glycerin wurde in einem kombinierten enzymatisch-kolorimetrischen Test mit Hilfe eines Analysenphotometers bestimmt. Die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle in % einer mitgeführten Kontrollgruppe aufgeführt.

5

10

15

20

25

30

35

40

Verbindung	% Änderung vom Wert der Kontrollgruppe				
	Dosis [mg/kg]				
	0,3	1	3	10	30
A			88		
B		312		326	
C			504		732
D		433			439
E			226		305
F			413	430	
G			209		
H			168		
I		204		228	
J	260			391	
K		283			416
L			220		
M		307		453	
N			(8)		
O			336		
P	217				
Q		221			
R			750		

() = nicht signifikant ($p \geq 0.05$)

45

b) In der zweiten Versuchsanordnung zur Erfassung antiadipöser Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde die Abnahme des Fettgewebes am Beispiel des Ovarfettgewebes gemessen. Die Verbindungen wurden zu diesem Zwecke Mäusen einmal täglich mittels Schlundsonde in 1,5%iger Methylzellulosesuspension appliziert. Am fünften Tag wurde das Ovarfettgewebe herauspräpariert und gewogen. In der nachfolgenden Tabelle sind die Ergebnisse in % einer mitgeführten Kontrollgruppe wiedergegeben.

50

55

5	Verbindung	% Änderung vom Wert der Kontrollgruppe Dosis: 10 [mg/kg]
	A	-36
10	B	-60
	C	-35
	D	-30
	F	-47
15	G	-33
	H	-20
	I	-28
20	J	-11
	K	-12
	L	-53
25	M	-48

30 3. Kardiale Nebenwirkungen:

Das Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen auf das Herz konnte für die erfindungsgemäßen Verbindungen für den therapeutisch angestrebten stoffwechselaktiven Dosisbereich ausgeschlossen werden. Als Nachweis diente die Messung der Herzfrequenz an Mäusen während der Testung auf blutzuckersenkende Wirkung (s.o.). Eine Stunde nach der oralen Applikation der Verbindungen wurde die Herzfrequenz mittels EKG-getriggertem Tachographen bestimmt. Die nachfolgende Tabelle gibt die Änderung der Herzfrequenz in % der Kontrollgruppe wieder.

40

45

50

55

Verbindung	% Änderung vom Wert der Kontrollgruppe Dosis [mg/kg]		
	0,3	1	3
A		(21)	
B		(0)	
C			(11)
D		17	
E			17
F			(9)
I		(3)	
J	(0)		
K		(-4)	
M		(-1)	
O			(7)

() = nicht signifikant ($p > 0.05$)

Desweiteren konnten bei den vorstehend beschriebenen Untersuchungen der erfindungsgemäßen Substanzen bei den applizierten Dosen keine toxischen Nebenwirkungen beobachtet werden. Diese sind daher gut verträglich.

Auf Grund ihrer pharmakologischen Eigenschaften eignen sich daher die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I sowie deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren zur Behandlung sowohl des Diabetes mellitus als auch der Adipositas, insbesondere also zur Behandlung des adipösen Diabetikers. Außerdem können die neuen Verbindungen zur Prophylaxe und zur Behandlung atherosklerotischer Veränderungen der Gefäße, die vor allem bei Diabetikern und Obesen gehäuft auftreten, verwendet werden. Hierbei kann die erforderliche Dosis ganz auf den stoffwechselphysiologischen Bedarf des einzelnen Patienten abgestimmt werden, da diese über einen großen Dosisbereich frei von einer Herz/Kreislaufwirkung sind. Beim Erwachsenen liegen daher die Tagesdosis zwischen 1 und 3000 mg, vorzugsweise jedoch 1 bis 1000 mg, verteilt auf 1 bis 4 Dosen pro Tag. Hierzu lassen sich die oben erwähnten Verbindungen mit einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, in die üblichen galenischen Zubereitungsformen wie Pulver, Tabletten, Dragées, Kapseln, Suppositorien oder Suspensionen einarbeiten.

Desweiteren können die vorstehend erwähnten Verbindungen zur Behandlung fettüchtiger Tiere wie Hunde und als Folge ihrer körperfettreduzierenden (lipolytischen) Wirkung zur Reduktion unerwünschter Fetteinlagerungen bei der Mastzucht, also zur Verbesserung der Fleischqualität von Masttieren wie Schweinen, Rindern, Schafen und Geflügel eingesetzt werden. Bei den Tieren kann die Applikation der oben genannten Verbindungen oral oder auch nicht-oral, z.B. als Futterzusatz oder durch Injektion oder auch über implantierte Minipumpen erfolgen. Die Tagesdosis liegen hierbei zwischen 0,01 und 100 mg/kg, vorzugsweise jedoch zwischen 0,1 bis 10 mg/kg Körpergewicht.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Beispiel A

2-Trifluormethyl-4-bromacetyl-thiazol

9,2 g (0,071 Mol) Trifluormethylthioacetamid, gelöst in 200 ml Acetonitril, werden in 2,5 Stunden zu einer

siedenden Lösung von 17,4 g (0,071 Mol) Dibromdiacetyl in 200 ml Acetonitril zugetropft. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und das zurückbleibende Produkt mit Cyclohexan extrahiert. Der Extrakt wird eingeeengt und der verbleibende ölige Rückstand über eine Kieselgelsäule mit Toluol/Cyclohexan als Eluens gereinigt. Ausbeute: 8,2 g (42,7 % der Theorie),

5 Schmelzpunkt: 36-37 °C

Beispiel B

2,4-Dimethyl-5-acetyl-thiazol

10

Eine Mischung von 34 g (0,25 Mol) 3-Chloracetylaceton und 19 g (0,25 Mol) Thioacetamid werden unter Rühren langsam erwärmt. Bei ca. 60 °C setzt eine exotherme Reaktion ein. Man entfernt das Heizbad, rührt 1 Stunde nach und läßt das Produkt dabei abkühlen. Das ausgefallene Hydrobromid wird mit Petrolether/Ethanol = 5/1 verrieben und abgesaugt. Zum Überführen in die freie Base wird das Salz in 15 Wasser gelöst und mit Natriumbicarbonat alkalisch gestellt. Anschließend wird mehrfach mit Methylenchlorid extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und der Rückstand über eine Kieselgelsäule mit Toluol als Eluens gereinigt.

Ausbeute: 19,7 g (51 % der Theorie)

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃): δ = 2,50 ppm (s, CH₃)

20

Beispiel C

2,4-Dimethyl-5-bromacetyl-thiazol

25

Eine Lösung von 20,8 g (0,13 Mol) Brom in 50 ml Eisessig wird zu einer zum Rückfluß erhitzten Lösung von 20,2 g (0,13 Mol) 2,4-Dimethyl-5-acetyl-thiazol in Eisessig langsam zugetropft. Nach 1 Stunde wird zur Trockne eingeeengt, in Wasser gelöst und mit einer Natriumcarbonatlösung neutralisiert. Anschließend wird mehrfach mit Methylenchlorid extrahiert, die organische Phase getrocknet und eingeeengt. Das so erhaltene Öl wurde ohne weitere Reinigung für weitere Umsetzungen verwendet.

30 Ausbeute: 24 g (79 % der Theorie).

Beispiel D

2-Phenyl-4-formyl-thiazol-cyanhydrin

35

16,4 g (0,0607 Mol) 2-Phenyl-4-formyl-thiazol-hydrobromid werden in 230 ml Wasser und 150 ml Dioxan am Dampfbad auf 30 °C erwärmt, wobei sich ca. 80-90 % der Substanz löst. Anschließend wird im Eisbad auf 20 °C abgekühlt und unter kräftigem Rühren 22 g (0,162 Mol) Kalliumdihydrogenphosphat in Portionen zugesetzt. Anschließend werden 6,1 g (0,124 Mol) Natriumcyanid in Portionen eingetragen und die Mischung 40 bei Raumtemperatur 1,5 Stunden gerührt. Das ausgefallene Produkt wird mit Ether extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und der Rückstand im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 13 g (100 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 140-141 °C

Ber.: C 62,20 H 3,72 N 12,95 S 14,82

45

Gef.: 62,35 3,91 12,89 14,93

Beispiel E

2-(2-Trifluormethyl-thiazol-4-yl)glyoxal

50

3 g (0,011 Mol) 2-Trifluormethyl-4-bromacetyl-thiazol werden in 30 ml Dimethylsulfoxyd gelöst und für 70 Stunden bei Raumtemperatur gehalten. Danach wird die Lösung auf 100 g Eis gegossen, mehrfach mit Ether extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und der Rückstand über eine Kieselgelsäule mit Toluol/Essigester = 7/3 als Eluens gereinigt.

55 Ausbeute: 1,3 g (56 % der Theorie).

Beispiel F

2-Trifluormethyl-5-methyl-4-bromacetyl-oxazola) 3-Trifluoracetamino-acetylaceton

5 10 g (0,0862 Mol) 3-Amino-acetylaceton-hydrochlorid werden vorsichtig mit 56 g (0,266 Mol) Trifluoressigsäureanhydrid versetzt. Das Reaktionsgemisch schäumt stark und es bildet sich dann eine klare Lösung. Die Mischung wird für 30 Minuten am Rückfluß gekocht, anschließend das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand in 500 ml Ether aufgenommen und dreimal mit je 100 ml gesättigter Natriumbicarbonatlösung verschüttelt. Die Ether-Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt.

10 Ausbeute: 12 g (86 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 44-46 °C

Ber.: C 39,81 H 3,81 N 6,63

Gef.: 39,80 3,67 6,87

b) 2-Trifluormethyl-5-methyl-4-acetyl-oxazol

5 g (0,0237 Mol) 3-Trifluoracetamino-acetylaceton werden mit 5 ml Trifluoressigsäureanhydrid für 4 Stunden am Dampfbad erhitzt. Die Lösung verfärbt sich dabei und das Trifluoressigsäureanhydrid verdampft fast vollständig. Der Rückstand wird in 100 ml Chloroform gelöst und dreimal mit je 50 ml gesättigter Natriumbicarbonatlösung verschüttelt. Die Chloroform-Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft.

Ausbeute: 3,2 g (70 % der Theorie),

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃):

δ = 2,52 ppm (s, CH₃);

25 2,65 ppm (s, CH₃).

c) 2-Trifluormethyl-5-methyl-4-bromacetyl-oxazol

3,8 g (0,02 Mol) 2-Trifluormethyl-5-methyl-4-acetyl-oxazol werden in 30 ml Eisessig gelöst und mit 3 ml 30 %iger Bromwasserstoffsäure in Eisessig versetzt. Die Mischung wird auf 80 °C erhitzt und im Laufe von einer Stunde mit einer Lösung von 3,2 g (0,02 Mol) Brom in 10 ml Eisessig versetzt. Nach weiteren 30 Minuten wird der Eisessig abgezogen. Als Rückstand verbleibt ein dunkles Öl, welches als Rohprodukt weiter umgesetzt wird.

Ausbeute: 4,4 g (81 % der Theorie),

35 ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃/CD₃OD):

δ = 2,72 ppm (s, CH₃)

4,52 ppm (s, CH₂)

Beispiel G

40

2,5-Dimethyl-4-bromacetyl-oxazol

2,8 g (0,02 Mol) 2,5-Dimethyl-4-acetyl-oxazol werden in 30 ml Eisessig gelöst und mit 3 ml 35 %iger Bromwasserstoffsäure in Eisessig versetzt. Die Mischung wird auf 100 °C erhitzt und im Laufe von 1 Stunde mit einer Lösung von 3,2 g (0,02 Mol) Brom in 10 ml Eisessig versetzt. Nach weiteren 2 Stunden wird das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand mit 50 ml Ether verrieben und abgesaugt.

Ausbeute: 4,4 g (74 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 175-176 °C

Ber.: C 28,12 H 3,03 N 4,68 Br 53,45

50 Gef.: 28,29 2,93 4,78 53,37

Beispiel H2-Methyl-4-formyl-thiazol-cyanhydrin

55

Hergestellt analog Beispiel D durch Umsetzung von 2-Methyl-4-formyl-thiazol mit Natriumcyanid und Kallumdihydrogenphosphat in Dimethylformamid/Wasser = 1/1. Nach Extrahieren mit Essigester, Trocknen des Extrakts mit Natriumsulfat wird über eine Kieselgelsäule mit Toluol/Essigester = 8/2 als Eluens

gereinigt.

Ausbeute: 41 % der Theorie.

Schmelzpunkt: 116-117 °C

¹H-NMR-Spektren (DMSO/CD₃OD): δ = 7,580 ppm (s, 1H)

5

Beispiel I

4-Formyl-thiazol-cyanhydrin

10 Hergestellt analog Beispiel D durch Umsetzung von 4-Formylthiazol-hydrobromid mit Natriumcyanid und Kaliumdihydrogenphosphat in Wasser. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen im Vakuumexsikkator erhält man ein fast farbloses Kristallinat, welches ohne weitere Reinigung umgesetzt wird.

Ausbeute: 53 % der Theorie,

15 Schmelzpunkt: 113-115 °C

Beispiel K

2-Trifluormethyl-5-methyl-4-bromacetyl-thiazol

20

a) 2-Trifluormethyl-5-methyl-4-acetyl-thiazol

5,8 g (0,0275 Mol) 3-Trifluoracetamino-acetylaceton werden mit 8,4 g (0,0158 Mol) 2,4-Bis-(4-methoxyphenyl)-1,3-dithia-2,4-diphosphetan-2,4-disulfid in 35 ml absolutem Toluol unter Rühren und Stickstoff 10 Stunden lang auf 100 °C erhitzt. Die entstandene klare Lösung wird eingeeengt und der Rückstand über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid als Eluens gereinigt.

25 Ausbeute: 3,1 g (54 % der Theorie),

Ber.: C 40,19 H 2,88 N 8,69 S 15,32

Gef.: 40,45 2,69 8,87 15,33

30

b) 2-Trifluormethyl-5-methyl-4-bromacetyl-thiazol

3 g (0,0144 Mol) 2-Trifluormethyl-5-methyl-4-acetyl-thiazol werden in 30 ml Eisessig gelöst und 2,1 ml 33%ige Bromwasserstoffsäure in Eisessig zugesetzt. Die Mischung wird auf 80 °C erwärmt und im Laufe 35 von 30 Minuten mit einer Lösung von 2,3 g (0,0144 Mol) Brom in 15 ml Eisessig versetzt. Nach weiteren 20 Minuten wird der Eisessig abgezogen. Als Rückstand verbleibt ein dunkles Öl, welches als Rohprodukt weiter umgesetzt wird.

Ausbeute: 3,8 g (92 % der Theorie),

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃/CD₃OD):

40 = 2,90 (s, CH₃);

4,70 (s, CH₂).

Beispiel L

2-Hydroxy-2-(2-propyl-thiazol-4-yl)ethanamin

Hergestellt analog Beispiel P durch Reduktion von 4-(α -Cyano- α -hydroxy-methyl)-2-propyl-thiazol (Schmelzpunkt: 68-70 °C) mit Natriumborhydrid in einem Tetrahydrofuran/Trifluoressigsäure-Gemisch. Zur Aufarbeitung wird unter Kühlung mit Wasser versetzt, bis zur Lösung des gebildeten Niederschlages gerührt, mit konz. Salzsäure angesäuert und 30 Minuten bei 20 °C und 60 Minuten bei 100 °C erhitzt. Nach 50 Abkühlen und Versetzen mit Wasser wird die organische Phase abgetrennt und verworfen. Die saure wäßrige Phase wird noch einmal mit Ethylacetat extrahiert, welche verworfen wird. Danach wird unter Eiskühlung mit 6N Natronlauge stark alkalisch gestellt. Durch mehrfache Extraktion mit Chloroform sowie Trocknen, Filtrieren und Eindampfen der Chloroform-Lösung im Vakuum kristallisiert man den Eindampf- 55 rückstand aus Ether.

Ausbeute: 75 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 73-75 °C.

Beispiel M2-Hydroxy-2-(2-isopropyl-thiazol-4-yl)ethanamin

- 5 Hergestellt analog Beispiel L durch Reduktion von 4-(α -Cyano- α -hydroxy-methyl)-2-isopropyl-thiazol (Schmelzpunkt: 56-58 °C) mit Natriumborhydrid in einem Tetrahydrofuran/Trifluoressigsäure-Gemisch.
Ausbeute: 72 % der Theorie,
Schmelzpunkt: 82-85 °C

10 Beispiel N2-Hydroxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)ethylamin

- 4,6 g (0,033 Mol) Urotropin werden zu einer Lösung von 9 g (0,033 Mol) 2-Trifluormethyl-4-bromacetyl-
15 thiazol in 30 ml Methylenchlorid bei 10 °C unter Rühren und Kühlen zugegeben. Nach wenigen Sekunden fällt ein dicker Kristallbrei aus. Es wird auf 0-3 °C abgekühlt, nach 20 Minuten der Niederschlag abgesaugt und mit Ether gewaschen. Nach dem Trocknen bei 40 °C werden farblose Kristalle erhalten.
Ausbeute: 11,1 g (81,3 % der Theorie),
Schmelzpunkt: 134-137 °C
- 20 Dieses Urotropinsalz wird in 330 ml Ethanol gelöst und zusammen mit einer Lösung von 70 ml konzentrierter Salzsäure in 600 ml Wasser für 2 Stunden zum Sieden erhitzt. Anschließend wird zur Trockne eingeeengt. Der so erhaltene feste Rückstand wird in 300 ml Methanol gelöst, auf 0 °C abgekühlt und nacheinander mit 2,4 g Natriumhydrogencarbonat und in kleinen Portionen mit 4,2 g Natriumborhydrid versetzt. Nach 2 Stunden setzt man 30 ml 30 %ige Natronlauge zu und rührt 20 Minuten nach. Nach
25 Verdünnen mit 200 ml Wasser und mehrfaches Ausschütteln mit Methylenchlorid wird die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und über eine Kieselgelsäule mit Methanol als Eluens gereinigt.
Ausbeute: 2,9 g (51 % der Theorie),
¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃/CD₃OD): δ = 7,675 ppm (s, 1H)

30 Beispiel O2-(2-Trifluormethyl-thiazol-4-yl)morpholin

- Eine Lösung von 0,9 g (0,036 Mol) 2-(2-Trifluormethyl-thiazol-4-yl)morpholin-5-on in 40 ml Tetrahydrofu-
35 ran wird bei 3 °C mit 1,35 g (0,036 Mol) Natriumborhydrid versetzt. Bei 5-8 °C werden sodann sehr langsam unter kräftigem Rühren 2,43 g (0,036 Mol) Eisessig, gelöst in 20 ml Tetrahydrofuran, zugetropft. Nach 2 Stunden wird die Kühlung entfernt und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Einengen zur Trockene wird der erhaltene Rückstand mit 15 ml 20%iger Salzsäure versetzt und für 30 Minuten auf 90 °C erhitzt. Danach wird zur Trockene eingeeengt, das erhaltene Produkt in Wasser aufgenommen und mit
40 Natriumcarbonatlösung alkalisch gestellt. Anschließend wird mehrfach mit Methylenchlorid extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und der Rückstand über eine Kieselgelsäule mit Essigester/Methanol = 8:2 als Eluens gereinigt.
Ausbeute: 0,56 g (65 % der Theorie),
¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃/CD₃OD): δ = 4,750 ppm (dd, = CH-O)

45

Beispiel P2-Hydroxy-2-(2-phenyl-thiazol-4-yl)ethanamin

- 50 Zu einer Suspension von 11,4 g (0,3 Mol) Natriumborhydrid in 200 ml absolutem Tetrahydrofuran werden unter Eiskühlung 34,2 g (0,3 Mol) Trifluoressigsäure in 60 ml absolutem Tetrahydrofuran zugetropft. Anschließend werden 13 g (0,06 Mol) 2-Phenyl-4-formyl-thiazol-cyanhydrin in Portionen eingetragen und dann über 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird abgezogen, der Rückstand vorsichtig mit 100 g Eis versetzt, mit verdünnter Salzsäure angesäuert und 1 Stunde am Dampfbad erhitzt.
55 Die Mischung wird auf Raumtemperatur abgekühlt, mit Ammoniaklösung alkalisch gestellt und mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wird über Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und über eine Kieselgelsäule mit Methanol als Eluens gereinigt.
Ausbeute: 10,2 g (77,3 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 92-94° C
 Ber.: C 59,97 H 5,49 N
 Gef.: 60,15 5,61 12,83

5 Beispiel Q

2-Hydroxy-2-(thiazol-4-yl)-ethanamin

Hergestellt analog Beispiel P durch Umsetzung von 4-Formylthiazol mit Natriumborhydrid und Trifluoressigsäure in Tetrahydrofuran. Das durch Extraktion mit Methylenchlorid gewonnene Produkt wird über eine Kieselgelsäule mit Methanol als Eluens gereinigt.

Ausbeute: 19 % der Theorie

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃/CD₃OD): δ = 4,880 ppm (dd, = CHOH)

15 Beispiel R

2-Hydroxy-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)ethanamin

Hergestellt analog Beispiel P durch Umsetzung von 2-Methyl-4-formyl-thiazol mit Natriumborhydrid und Trifluoressigsäure in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 63 % der Theorie,

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃/DD₃OD): δ = 7,150 ppm (s, 1H)

Beispiel S

25

2-(2-Trifluormethyl-thiazol-4-yl)morpholin-5-on

0,3 g (0,0084 Mol) einer Natriumhydrid-Dispersion (50-55 % in Öl) werden bei 30° C in kleinen Portionen unter Rühren zu einer Lösung von 1 g (0,0047 Mol) 2-Hydroxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)-ethylamin in 15 ml Toluol zugegeben. Nach 1 Stunde wird eine Lösung von 0,55 g (0,0045 Mol) Chloressigsäureethylester in 2 ml Toluol zugetropft. Nach 2 Stunden werden erst 1 ml Ethanol und danach 4 ml Wasser zugetropft. Anschließend wird mit Salzsäure sauer gestellt, mehrmals mit Methylenchlorid extrahiert und der Extrakt über Natriumsulfat getrocknet. Das erhaltene Produkt wird über eine Kieselgelsäule mit Essigester/Methanol = 1/1 als Eluens gereinigt und nach dem Einengen zur Trockene mit wenig Ether

35 digeriert.

Ausbeute: 0,36 g (32 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 139-141° C

Beispiel T

40

2-(2-Methyl-thiazol-4-yl)morpholin-5-on

Hergestellt analog Beispiel S durch Umsetzung von 2-Hydroxy-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)ethylamin mit Chloressigsäureethylester und Reinigung über eine Kieselgelsäule mit Essigester/Methanol = 10:1 als Eluens.

45

Ausbeute: 29 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 125-126° C

Ber.: C 48,47 H 5,08 N 14,13 S 16,17

Gef.: 48,63 5,07 14,10 16,47

50

Beispiel U

2-(2-Methyl-thiazol-4-yl)morpholin

Hergestellt analog Beispiel O durch Reduktion von 2-(2-Methyl-thiazol-4-yl)morpholin-5-on mit Lithiumaluminiumhydrid und Reinigung der Base über eine Kieselgelsäule mit Chloroform/Methanol/Ammoniak = 93:7:0,7 als Eluens.

55

Ausbeute: 46 % der Theorie,

Ber.: C 52,15 H 6,56 N 15,20 S 17,40
 Gef.: 52,37 6,52 15,27 17,32

Beispiel V

5

2-Hydroxy-2-(2-methyl-thiazol-5-yl)ethanamina) 2-Methyl-5-formyl-thiazol-cyanhydrin

10 0,5 g (0,004 Mol) 2-Methyl-5-formyl-thiazol werden in 3 ml Wasser gelöst und auf 15° C abgekühlt. Es werden nacheinander 1 g Kaliumdihydrogenphosphat und 0,4 g Natriumcyanid zugegeben. Fast sofort fällt ein farbloses Produkt aus, welches noch 25 Minuten bei 10° C gerührt und dann abgesaugt wird. Das erhaltene rohe Produkt wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.
 Ausbeute: 0,5 g (81 % der Theorie)

15

b) 2-Hydroxy-2-(2-methyl-thiazol-5-yl)ethanamin

Hergestellt analog Beispiel P durch Umsetzung von 2-Methyl-5-formyl-thiazol-cyanhydrin in Tetrahydrofuran mit Natriumborhydrid und Trifluoressigsäure. Die Base wird über eine Kieselgelsäule mit Methanol als
 20 Eluens gereinigt und als Rohprodukt für die weiteren Umsetzungen verwendet.
 Ausbeute: 87 % der Theorie

Beispiel W25 2-(N,N-Dimethylamino)-4-bromacetyl-thiazol

133,5 g Dibromdiacetyl werden in 2,5 l Ether über 2,5 Tage mit 57 g N,N-Dimethylthioharnstoff in einer Soxhletapparatur am Rückfluß gekocht. Nach Abkühlung des Reaktionsgemisches und Einengen wird der erhaltene Rückstand in Wasser aufgenommen, mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung neutralisiert und
 30 mehrmals mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden getrocknet, filtriert, eingeeengt und anschließend über eine Kieselgelsäule mit Toluol/Essigester = 8:2 als Eluens gereinigt.
 Ausbeute: 50 g (27,7 % der Theorie),
 Schmelzpunkt: 113-115° C

Ber.: C 33,75 H 3,64 N 11,26 S 12,87 Br 32,08
 35 Gef.: 33,90 3,63 11,25 12,69

Beispiel X2-Hydroxy-2-(2-methyl-oxazol-4-yl)ethanamin

40

a) 2-Methyl-4-formyl-oxazol-cyanhydrin

Hergestellt analog Beispiel V durch Umsetzung von 6 g (0,0543 Mol) 2-Methyl-4-formyl-oxazol mit 5,45 g (0,112 Mol) Natriumcyanid und 14,4 g (0,1 g Mol) Kaliumdihydrogenphosphat in 180 ml Wasser und 60 ml
 45 Dioxan.

Ausbeute: 6,2 g (83 % der Theorie),

Die Substanz ist ölig.

Ber.: C 52,17 H 4,37 N 20,28

Gef.: 52,08 4,50 19,98

50

b) 2-Hydroxy-2-(2-methyl-oxazol-4-yl)ethanamin

Hergestellt analog Beispiel P durch Umsetzung von 6 g (0,0435 Mol) 2-Methyl-4-formyl-oxazol-cyanhydrin mit 8,25 g (0,217 Mol) Natriumborhydrid in Tetrahydrofuran und 24,6 g (0,214 Mol) Trifluoressigsäure.
 55

Ausbeute: 2,7 g (44 % der Theorie),

Die Substanz ist ölig.

Ber.: C 50,69 H 7,09 N 19,70

Gef.: 50,32 7,22 19,68

¹H-NMR-Spektrum (80 MHz) (CDCl₃): δ = 7.55 ppm (s, 1H)

Beispiel Y

5

2-Chlor-4-bromacetyl-thiazol

7,6 g (6,0344 Mol) 2-Amino-4-bromacetyl-thiazol werden in 20 ml Wasser und 50 ml konzentrierter Salzsäure gelöst. Bei 0 °C wird nun unter Rühren eine Lösung von 3,44 g (0,0499 Mol) Natriumnitrit in 15 ml Wasser zugetropft. Anschließend wird die entstandene Diazoniumsalz-Lösung unter kräftigem Rühren in eine kalte Lösung von 4,93 g (0,0449 Mol) Kupfer(I)chlorid in 15 ml konzentrierter Salzsäure portionsweise eingetragen und die Mischung bei Raumtemperatur über 20 Stunden gerührt. Dann wird mit 100 ml Wasser verdünnt und mit Ether extrahiert. Der Etherextrakt wird über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Zur Reinigung wird das Rohprodukt über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid als Eluens gereinigt.

15 Ausbeute: 4 g (48 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 72 °C

Ber.: C 24,96 H 1,25 N 5,82

Gef.: 25,12 1,30 6,00

20 Beispiel Z

2-Piperidino-4-bromacetyl-thiazol

7,2 g (0,05 Mol) Piperidino-thioharnstoff werden in einer Soxhlet-Apparatur für 10 Stunden mit einer Lösung von 12,2 g (0,05 Mol) Dibromdiacetyl in 1 l Ether zum Rückfluß erhitzt. Die ausgefallene gelbe Verbindung wird abgesaugt, in 500 ml Chloroform gelöst und die Chloroformlösung mit 400 ml gesättigter Natriumbicarbonatlösung extrahiert. Anschließend wird die Chloroformlösung über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wird über eine Kieselgelsäule mit Toluol als Eluens gereinigt.

Ausbeute: 7,5 g (52 % der Theorie),

30 Schmelzpunkt: 78-80 °C

Ber.: C 41,53 H 4,52 N 9,68 Br 27,63

Gef.: 41,80 4,47 9,40 27,57

Beispiel ZA

35

2-Methoxy-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)ethanamin

Hergestellt analog Beispiel L durch Reduktion von 4-(α-Cyano-α-methoxy-methyl)-2-methyl-thiazol [erhalten aus 4-(Dimethoxymethyl)-2-methyl-thiazol durch Umsetzung mit Trimethylsilylcyanid in Ether in Gegenwart von Bortrifluorid-etherat] mittels Natriumborhydrid in einem Tetrahydrofuran/Trifluoressigsäure-Gemisch.

Ausbeute: 80 % der Theorie (Öl),

Massenspektrum: Ber. (M + H⁺) = 173

Gef. (M + H⁺) = 173

45

Beispiel ZB

2-(2-Trifluormethyl-thiazol-4-yl)ethylenoxid

50 a) 1-(2-Trifluormethyl-thiazol-4-yl)-1-hydroxy-2-bromethan

6 g (0,022 Mol) 2-Trifluormethyl-4-bromacetyl-thiazol werden in 150 ml Methanol gelöst, auf 10 °C gekühlt und mit 0,63 g Natriumborhydrid versetzt. Nach 15 Minuten wird mit Eis versetzt, mit Salzsäure angesäuert, mit Ammoniak alkalisch gestellt und mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Man erhält ein Öl, welches als Rohprodukt weiter umgesetzt wird.

Ausbeute: 5,4 g (89 % der Theorie)

¹H-NMR-Spektrum (80 MHz) (CDCl₃): δ = 7,7 ppm (s, 1H)

b) 2-(2-Trifluormethyl-thiazol-4-yl)ethylenoxid

5 g (0,018 Mol) 1-(2-Trifluormethyl-thiazol-4-yl)-1-hydroxy-2-bromethan werden in 4 ml 50%iger Natronlauge suspendiert und 5 Minuten lang gerührt. Anschließend wird mit Eiswasser verdünnt und mit
 5 Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum bei 20 °C eingeeengt und das erhaltene Öl über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid als Eluens gereinigt.
 Ausbeute: 2,15 (67 % der Theorie),
¹H-NMR-Spektrum (80 MHz) (CDCl₃): δ 7,5 ppm (s, 1H)

10 Beispiel ZC(2-Methyl-thiazol-4-yl)ethylenoxid

10,2 g (0,048 Mol) Trimethylsulfoniumjodid werden in 42 ml Dimethylsulfoxid gelöst und unter Rühren
 15 zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von 1,4 g Natriumhydrid in 50 ml Dimethylsulfoxid/Tetrahydrofuran(1:1) zugetropft. Nach 60 Minuten tropft man bei 0 °C eine Lösung von 6,1 g 2-Methyl-4-formylthiazol in 25 ml Tetrahydrofuran zu und rührt 3 Stunden bei Raumtemperatur. Anschließend wird auf 0 °C abgekühlt, 9,6 ml Wasser zugetropft und mit Ether extrahiert. Die etherische Phase wird 2 x mit Wasser ausgeschüttelt, getrocknet und eingeeengt. Das erhaltene Öl wird über eine Kieselgelsäule mit Toluol/Essigester (65:35) als
 20 Eluens gereinigt.
 Ausbeute: 1,6 g (24 % der Theorie),
¹H-NMR-Spektrum (80 MHz) (CDCl₃): δ = 7,1 ppm (s, 1H)

Beispiel I25 N-[2-(4-Carbomethoxyphenyl)-1-methylethyl]-N-benzyl-2-hydroxy-2-(2-benzoylamino-thiazol-4-yl)ethanamin

3,5 g (0,011 Mol) 2-Benzoylamino-4-bromacetyl-thiazol werden in 20 ml Dimethylformamid gelöst und unter Rühren bei Raumtemperatur zu einer Lösung von 2,6 g (0,092 Mol) N-Benzyl-2-(4-carbomethoxyphenyl)-1-methyl-ethylamin und 1,1 g (0,011 Mol) Triethylamin, gelöst in 40 ml Dimethylformamid, zugetropft.
 30 Nach 1,5 Stunden wird mit Eis/Wasser versetzt und mit Methylenchlorid extrahiert. Der Extrakt wird über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das erhaltene Aminoketon wird in 100 ml Methanol aufgenommen und bei Raumtemperatur mit 0,6 g Natriumborhydrid versetzt. Nach 1 Stunde wird zur Trockene eingeeengt, mit Wasser versetzt und mit Salzsäure sauer gestellt. Nach 10 Minuten wird mit Ammoniak alkalisch gestellt
 35 und mit Methylenchlorid extrahiert. Der Extrakt wird über Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und über eine Kieselgelsäule mit Toluol/Essigester = 8:2 als Eluens gereinigt.
 Ausbeute: 1,4 g (29 % der Theorie),
 Ber.: C 68,03 H 5,90 N 7,93
 Gef.: 68,13 6,11 7,88
 40 ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃/CD₃OD): δ = 6,875 ppm (s, 1H)

Beispiel 245 N-[2-(4-Carboxyphenyl)-1-methylethyl]-N-benzyl-2-hydroxy-2-(2-amino-thiazol-4-yl)ethanamin

13,6 ml (0,0136 Mol) 1 N Natronlauge werden bei Raumtemperatur zu einer Lösung von 1,5 g (0,0034 Mol) N-[2-(4-Carbomethoxyphenyl)-1-methylethyl]-N-benzyl-2-hydroxy-2-(2-aminothiazol-4-yl)ethanamin in Dioxan/Methanol = 1:1 innerhalb von 10 Minuten unter Rühren zugetropft. Nach 1 Stunde werden 20 ml
 50 Wasser so langsam eingetropft, daß immer eine Lösung erhalten bleibt. Nach 16 Stunden fügt man 13,6 ml (0,0136 Mol) 1 N Salzsäure hinzu und extrahiert mit Methylenchlorid, trocknet über Natriumsulfat, engt zur Trockene ein und reinigt die erhaltene Base über eine Kieselgelsäule mit Essigester/Methanol = 9:1.
 Ausbeute: 0,36 g (26 % der Theorie),
 Ber.: C 64,21 H 6,12 N 10,21
 Gef.: 64,12 6,12 9,99
 55 ¹H-NMR-Spektrum (DMSO): δ = 6,250 ppm (s, 1H)

Beispiel 3

N-[2-(4-Carboethoxyphenyl)ethyl]-2-hydroxy-2-(2-benzoylaminothiazol-4-yl)ethanamin

9,6 g (0,03 Mol) 2-Benzoylamino-4-bromacetyl-thiazol werden in 100 ml Methylenchlorid gelöst und unter Rühren bei Raumtemperatur zu einer Lösung von 11,5 g (0,06 Mol) 2-(4-Carboethoxyphenyl)ethylamin in 150 ml Methylenchlorid zugetropft. Nach 1,5 Stunden wird auf 5 °C abgekühlt, mit 200 ml Methanol verdünnt und zur Reduktion des erhaltenen Aminoketons bei 0-5 °C mit 3 g Natriumborhydrid in kleinen Portionen versetzt. Nach 3 Stunden wird die Lösung zur Trockene eingedunstet, mit Eis/Wasser versetzt und mit Salzsäure sauer gestellt. Nach 10 Minuten wird mit Natriumbicarbonatlösung alkalisch gestellt und mit Methylenchlorid extrahiert. Der Extrakt wird über Natriumsulfat getrocknet, eingedunstet und über eine Kieselgelsäule mit Chloroform/Methanol = 9:1 unter Zusatz von 2 % mit Ammoniak gesättigtem Ethanol als Eluens gereinigt. Das erhaltene Produkt wird mit Petrolether zur Kristallisation gebracht.

Ausbeute: 3,4 g (26 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 83-85 °C

Ber.: C 62,85 H 5,73 N 9,56

15 Gef.: 62,75 5,78 9,41

Beispiel 4N-[2-(4-Carboxyphenyl)ethyl]-2-hydroxy-2-(2-benzoylaminothiazol-4-yl)ethanamin

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Umsetzung von N-[2-(4-Carboethoxyphenyl)ethyl]-2-hydroxy-2-(2-benzoylamino-thiazol-4-yl)-ethanamin mit 1 N Natronlauge und anschließender Reinigung des Rohproduktes über eine Kieselgelsäule mit Chloroform/Methanol = 1:1 und Verreiben mit Wasser/Ethanol = 9:1.

Ausbeute: 36 % der Theorie,

25 Schmelzpunkt: 143-145 °C (Zers.)

Ber. C 61,29 H 5,14 N 10,14

Gef.: 61,19 5,18 10,06

Beispiel 5N-[2-(4-Carboethoxyphenyl)ethyl]-2-hydroxy-2-(2-benzoylamino-4-methyl-thiazol-5-yl)ethanamin

Hergestellt analog Beispiel 3 durch Umsetzung von 2-(4-Carboethoxyphenyl)ethylamin und stöchiometrischen Mengen Triethylamin mit 2-Benzoylamino-4-methyl-5-bromacetyl-thiazol, anschließender Reduktion und Reinigung der Base über eine Kieselgelsäule mit Chloroform/Methanol = 9:1 als Eluens und Verreiben mit Petrolether.

Ausbeute: 33 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 96-98 °C

Ber.: C 63,55 H 6,00 N 9,26

40 Gef.: 63,45 5,85 9,19

Beispiel 6N-[2-(4-Carboethoxyphenyl)ethyl]-2-hydroxy-2-(2-acetylamino-4-methyl-thiazol-5-yl)ethanamin

Hergestellt analog Beispiel 3 durch Umsetzung von 2-(4-Carboethoxyphenyl)ethylamin und stöchiometrischen Mengen Triethylamin mit 2-Acetylamino-4-methyl-5-bromacetyl-thiazol, anschließender Reduktion und Reinigung der Base über eine Kieselgelsäule mit Essigester/Methanol = 19:1 als Eluens und Verreiben mit Ether.

50 Ausbeute: 33 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 97-99 °C

Ber.: C 58,29 H 6,44 N 10,73

Gef.: 58,40 6,58 10,61

Beispiel 7N-[2-(4-Carboxyphenyl)ethyl]-2-hydroxy-2-(2-acetylamino-4-methyl-thiazol-5-yl)ethanamin

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Umsetzung von N-[2-(4-Carboethoxyphenyl)ethyl]-2-hydroxy-2-(2-acetylamino-4-methyl-thiazol-5-yl)ethanamin mit 1 N Natronlauge. Nach Neutralisieren mit 1 N Salzsäure wird zur Trockene eingeeengt und der Rückstand aus 10 ml Wasser umkristallisiert.

Ausbeute: 80 % der Theorie,

5 Schmelzpunkt: 156-158 °C

Ber.: C 56,18 H 5,83 N 11,56

Gef.: 56,20 5,95 11,61

Beispiel 8

10

N-[2-(4-Carboethoxyphenyl)ethyl]-2-hydroxy-2-(2-amino-4-methyl-thiazol-5-yl)ethanamin-dihydrochlorid

3 g (0,013 Mol) 2-Amino-4-methyl-5-bromacetyl-thiazol werden unter Rühren bei Raumtemperatur in kleinen Portionen zu einer Lösung von 5,2 g (0,026 Mol) Triethylamin in 300 ml Tetrahydrofuran zugegeben.

15 Nach 2 Stunden wird zur Trockene eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wird in Ethanol gelöst und zur Reduktion des gebildeten Aminoketons werden in kleinen Portionen 1,5 g Natriumborhydrid bei 15 °C unter Rühren zugegeben. Nach 18 Stunden wird die Lösung zur Trockene eingeeengt, mit Wasser versetzt und mit Salzsäure angesäuert. Danach stellt man mit Ammoniak alkalisch und extrahiert mit Methylenchlorid. Der Extrakt wird über Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und über eine Kieselgelsäule mit Chloroform/Methanol

20 = 8:2 als Eluens gereinigt. Die erhaltene Base wird in Ethanol gelöst, mit isopropanolischer Salzsäure und Aceton in das Dihydrochlorid übergeführt und mit Ether gewaschen.

Ausbeute: 3,5 g (64 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 160 °C

Ber.: C 48,34 H 5,97 N 9,95

25 Gef.: 48,23 6,20 9,97

Beispiel 9

N-[2-(4-Carboxyphenyl)ethyl]-2-hydroxy-2-(2-amino-4-thiazol-4-yl)ethanamin-dihydrochlorid

30

1,5 g (0,0043 Mol) N-[2-(4-Carboxyphenyl)ethyl]-2-hydroxy-2-(2-acetylamino-thiazol-4-yl)ethanamin werden in 30 ml 1 N Salzsäure gelöst und für 2,5 Stunden auf 90 °C erhitzt und anschließend zur Trockene eingeeengt. Der verbleibende Rückstand wird aus einem Gemisch von 50 ml Ethanol und 3 ml Wasser umkristallisiert und das erhaltene Kristallisat mit Ether gewaschen.

35 Ausbeute: 1,4 g (85 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 218-219 °C

Ber.: C 44,21 H 5,04 N 11,05

Gef.: 44,40 5,17 10,94

Beispiel 10

N-[2-(4-Carbomethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-acetylamino-thiazol-4-yl)ethanamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 3 durch Umsetzung von 2-(4-Carbomethoxyphenyl)-1-methylethylamin und 45 Triethylamin in Tetrahydrofuran mit 2-Acetylamino-4-bromacetyl-thiazol, anschließender Reduktion und Reinigung der Base über eine Kieselgelsäule mit Essigester/Methanol = 9:1 als Eluens und Ausfällen des Hydrochlorids mit isopropanolischer Salzsäure aus Ether.

Ausbeute: 36 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 118-120 °C

50 Ber.: C 52,23 H 5,84 N 10,15

Gef.: 51,98 6,01 9,97

Laut ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz) liegt ein ca. 35:65-Diastereomerenmischung vor.

Beispiel 11

55

N-[2-(4-Carboxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-amino-thiazol-4-yl)ethanamin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 9 durch Umsetzung von N-[2-(4-Carboxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-

(2-acetylamino-thiazol-4-yl)ethanamin und 1 N Salzsäure.

Ausbeute: 79 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 167 °C

Ber.: C 45,69 H 5,37 N 10,66

5 Gef.: 45,49 5,51 10,54

Laut ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz) liegt ein ca. 40:60-Diasteromerengemisch vor.

Beispiel 12

10 N-[2-(4-Carbomethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)ethanamin

1,3 g (0,0062 Mol) 2-(2-Trifluormethyl-thiazol-4-yl)glyoxal und 1,2 g (0,0057 Mol) 2-(4-Carbomethoxyphenyl)-1-methylethylamin werden bei 50 °C zusammengegeben und bei Raumtemperatur für 4 Stunden gerührt. Zur Reduktion der entstandenen Schiff'schen Base wird mit 0,75 g Natriumborhydrid in Portionen
15 bei 20 °C versetzt und für 16 Stunden gerührt. Anschließend wird auf Eis gegossen, mit Salzsäure angesäuert, mit Natriumbicarbonatlösung alkalisch gestellt und mit Methylenchlorid extrahiert. Der Extrakt wird über Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol = 40:1 als Eluens gereinigt.

Ausbeute: 1,5 g (68 % der Theorie),

20 Ber.: C 52,57 H 4,93 N 7,21

Gef.: 52,71 5,08 7,30

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃):

δ = 4,735 ppm (dd, =CH-OH);

4,895 ppm (dd, =CH-OH)

25 Laut ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz) liegt ein ca. 60:40-Diasteromerengemisch vor.

Beispiel 13

N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-phenyl-thiazol-4-yl)ethanamin

1,32 g (0,006 Mol) 2-Hydroxy-2-(2-phenyl-thiazol-4-yl)ethanamin und 1,33 g (0,006 Mol) 1-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)propan-2-on werden in 40 ml absolutem Methanol gelöst, mit 0,34 ml (0,006 Mol) Eisessig und 0,37 g (0,006 Mol) Natriumcyanborhydrid versetzt und 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird auf Eis gegossen, mit Salzsäure angesäuert, mit Natriumbicarbonatlösung
35 alkalisch gestellt und mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wird über Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und über eine Kieselgelsäule mit Essigester/Methanol = 9:1 als Eluens gereinigt.

Ausbeute: 2,2 g (86 % der Theorie),

Ber.: C 64,76 H 6,14 N 6,56 S 7,51

Gef.: 64,50 6,42 6,39 7,30

40 ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃):

δ = 4,88 ppm (dd, =CH-OH);

4,93 ppm (dd, =CH-OH)

Laut ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz) liegt ein ca. 50:50-Diasteromerengemisch vor.

45 Beispiel 14

N-[2-(4-Aminocarbonylmethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)ethanamin

1 g (0,0027 Mol) N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)ethanamin werden in 5 ml Methanol gelöst und mit 5 ml konzentriertem Ammoniak 3 Stunden lang bei
50 Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit Wasser verdünnt und mit Methylenchlorid extrahiert. Der Extrakt wird über Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und über eine Kieselgelsäule mit Essigester/Methanol = 9:1 als Eluens gereinigt.

Ausbeute: 0,76 g (81 % der Theorie),

55 Schmelzpunkt: 148 °C

Ber.: C 58,43 H 6,63 N 12,02

Gef.: 58,62 6,69 12,00

Laut ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz) liegt ein ca. 25:75-Diasteromerengemisch vor.

Beispiel 15N-[2-(4-Methylaminocarbonylmethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-ethanamin(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)-

5

Hergestellt analog Beispiel 3 durch Umsetzung von 2-Trifluormethyl-4-bromacetyl-thiazol und 2-(4-Methylaminocarbonylmethoxyphenyl)-1-methylethylamin, anschließender Reduktion und Reinigung der Base über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol = 9:1 als Eluens.

Ausbeute: 10 % der Theorie,

10 Ber.: C 51,79 H 5,31 N 10,17

Gef.: 51,79 5,55 10,91

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃/CD₃OD):

δ = 7,575 ppm (s, 1H),

7,595 ppm (s, 1H);

15 Laut ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz) liegt ein ca. 50:50-Diastereomergemisch vor.

Beispiel 16N-[2-(4-Carboxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)ethanamin

20

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Umsetzung von N-[2-(4-Carbomethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)ethanamin mit 1 N Natronlauge. Nach Neutralisieren mit Salzsäure wird zur Trockene eingedunstet und der Rückstand mit einer Mischung von Essigester/Ethanol = 6:1 behandelt. Der Extrakt wird zur Trockene eingedunstet und mit 5 ml Wasser verrieben. Nach Abdampfen des Wassers wird der verbleibende Rückstand in Methanol aufgenommen, zur Trockene gebracht, mit Ether verrieben und abgesaugt.

Ausbeute: 52 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 107-109 °C,

Ber.: C 51,33 H 4,58 N 7,48

30 Gef.: 51,41 4,74 7,42

Laut ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz) liegt ein ca. 60:40-Diastereomergemisch vor.

Beispiel 17N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)morpholin

Hergestellt analog Beispiel 13 durch Umsetzung von 2-(2-Trifluormethyl-thiazol-4-yl)morpholin mit 1-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)propan-2-on und anschließender Reinigung der Base über eine Kieselgelsäule mit Toluol/Essigester = 8:2 als Eluens.

40 Ausbeute: 54 % der Theorie,

Ber.: C 54,04 H 5,22 N 6,30

Gef.: 54,28 5,24 6,46

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃):

δ = 7,610 ppm (s, 1H);

45 7,575 ppm (s, 1H)

Laut ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz) liegt ein ca. 50:50-Diastereomergemisch vor.

Beispiel 183-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-5-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)-2-oxazolidincarbonsäure-methylester

0,52 g (0,0012 Mol) N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)ethanamin und 0,211 g (0,0024 Mol) Methylglyoxylat werden in 25 ml Toluol 10 Minuten auf 100 °C erhitzt und anschließend 1 Stunde am Wasserabscheider gekocht. Die Lösung wird nach dem Abkühlen mit 50 ml Essigester versetzt und mit 30 ml Wasser geschüttelt. Die organische Phase wird abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und eingedunstet. Der Rückstand wird über eine Labor-Fertigsäule, Größe B (Firma Merck) mit Toluol/Essigester = 20:1,5 als Eluens gereinigt.

Fraktion A (Diastereomerenpaare A und B):

Ausbeute: 90 mg (15,4 % der Theorie),

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃/CD₃OD):

δ = 5,10 ppm (s, 1H);

5,24 ppm (s, 1H)

Laut ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz) liegt ein ca. 50:50-Diastereomerenmisch vor.

Fraktion B (Diastereomerenpaare C und D):

Ausbeute: 110 mg (18,8 % der Theorie),

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃/CD₃OD):

δ = 4,97 ppm (s, 1H);

5,21 ppm (s, 1H)

Laut ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz) liegt ein ca. 50:50-Diastereomerenmisch vor.

Beispiel 19

15

3-[2-(4-Carbomethoxyphenyl)-1-methylethyl]-5-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)-2-oxazolidincarbonsäure-methylester

Hergestellt analog Beispiel 18 durch Umsetzung von N-[2-(4-Carbomethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)ethanamin mit Methylglyoxalat. Fraktion A (Diastereomerenpaare A und B):

Ausbeute: 25 % der Theorie),

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃/CD₃OD):

δ = 5,07 ppm (s, 1H);

5,26 ppm (s, 1H)

Laut ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz) liegt ein ca. 45:55-Diastereomerenmisch vor.

Fraktion B (Diastereomerenpaare C und D):

Ausbeute: 23 % der Theorie),

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃/CD₃OD):

δ = 5,08 ppm (s, 1H);

5,22 ppm (s, 1H)

Laut ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz) liegt ein ca. 35:65-Diastereomerenmisch vor.

Beispiel 20

35

N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)ethanamin

Hergestellt analog Beispiel 3 durch Umsetzung von 2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethylamin mit 2-Trifluormethyl-4-bromacetyl-thiazol, anschließender Reduktion und Reinigung der Base über eine Kieselgelsäule mit Methylchlorid/Methanol = 20:1 als Eluens.

Ausbeute: 51 % der Theorie,

Ber.: C 51,66 H 5,06 N 6,70

Gef.: 51,40 5,14 6,64

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃):

δ = 4,835 ppm (dd, = CH-OH);

4,895 ppm (dd, = CH-OH)

Laut ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz) liegt ein ca. 60:40-Diastereomerenmisch vor.

Beispiel 21

50

N-[2-(4-Carbomethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(4-methyl-oxazol-5-yl)ethanamin-dihydrochlorid

2,6 g (0,009 Mol) 4-Methyl-5-bromacetyl-oxazol und 1,16 g (0,009 Mol) N,N-Diisopropyl-ethylamin werden in 50 ml Methylchlorid gelöst. Diese Lösung wird zu 3,47 g (0,018 Mol) 2-(4-Carbomethoxyphenyl)-1-methylethylamin in 100 ml Methylchlorid innerhalb von 20 Minuten zugetropft und die Mischung für 2 Stunden bei Raumtemperatur und eine Stunde bei 35 °C gerührt. Die Reaktionslösung wird im Eisbad abgekühlt und mit 150 ml Methanol versetzt. Zur Reduktion des entstandenen Aminoketons werden dann 1 g Natriumborhydrid in Portionen über 30 Minuten zugesetzt, 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und

eingedampft. Anschließend wird der Rückstand mit Eiswasser versetzt, mit Salzsäure angesäuert, mit wässrigem konzentriertem Ammoniak alkalisch gestellt und mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wird über Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und über eine Kieselgelsäule mit Essigester/Methanol = 9:1 als Eluens gereinigt. Anschließend wird das Hydrochlorid mit etherischer Salzsäure gefällt.

- 5 Ausbeute: 1,1 g (31 % der Theorie),
 Schmelzpunkt: 80 °C (Zers.)
 Ber.: C 52,17 H 6,18 N 7,13 Cl 18,14
 Gef.: 52,00 6,10 6,90 17,90
 Laut ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz) liegt ein ca. 50:50-Diastomerengemisch vor.

10

Beispiel 22

N-[2-(4-Carbomethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(thiazol-4-yl)ethanamin

- 15 Hergestellt analog Beispiel 3 durch Umsetzung von 2-(4-Carbomethoxyphenyl)-1-methylethylamin mit 4-Bromacetyl-thiazol, anschließender Reduktion und Reinigung der Base über eine Kieselgelplatte mit Essigester/Methanol = 8:2 als Eluens.

Ausbeute: 9 % der Theorie,

Ber.: C 59,97 H 6,29 N 8,75

- 20 Gef.: 60,09 6,01 8,56

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃): δ = 4,900-4,970 ppm (m, = CH-OH);

Laut ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz) liegt ein ca. 60:40-Diastomerengemisch vor.

Beispiel 23

25

N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-N-methyl-2-hydroxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)-ethanamin

- 30 Hergestellt analog Beispiel 3 durch Umsetzung von 2-Trifluormethyl-4-bromacetyl-thiazol und N-Methyl-2-(4-carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethylamin, anschließender Reduktion und Reinigung der Base über eine Kieselgelsäule mit Essigester/Methanol = 40:1 als Eluens.

Ausbeute: 53 % der Theorie,

Ber.: C 52,77 H 5,36 N 6,48

Gef.: 53,00 5,08 6,64

- 35 ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃/CD₃OD):

δ = 7,555 ppm (s, 1H);

7,575 ppm (s, 1H)

Laut ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz) liegt ein ca. 50:50-Diastomerengemisch vor.

- 40 Beispiel 24

N-[2-(4-Aminocarbonylmethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)ethanamin

- 45 Hergestellt analog Beispiel 14 durch Umsetzung von N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)ethanamin mit konzentriertem Ammoniak und anschließender Reinigung der Base über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol = 9:1 als Eluens.

Ausbeute: 65 % der Theorie,

Ber.: C 50,61 H 5,00 N 10,42

Gef.: 50,43 5,19 10,37

- 50 ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃):

δ = 4,850 ppm (dd, = CH-OH);

4,775 ppm (dd, = CH-OH)

Laut ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz) liegt ein ca. 60:40-Diastomerengemisch vor.

- 55 Beispiel 25 N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-

2-(2-methyl-thiazol-4-yl)ethanamin

Hergestellt analog Beispiel 13 durch Umsetzung von 2-Hydroxy-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)ethylamin mit 1-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)propan-2-on und anschließender Reinigung der Base über eine Kieselgelsäule mit Essigester/Methanol = 9:1 als Eluens.

Ausbeute: 55 % der Theorie,

5 Ber.: C 59,32 H 6,64 N 7,69

Gef.: 59,20 6,45 7,91

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃):

δ = 4,825 ppm (dd, = CH-OH);

4,775 ppm (dd, = CH-OH)

10 Laut ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz) liegt ein ca. 50:50-Diastereomerenmisch vor.

Beispiel 26

N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(thiazol-4-yl)ethanamin

15

Hergestellt analog Beispiel 13 durch Umsetzung von 2-Hydroxy-2-(thiazol-4-yl)ethylamin mit 1-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)propan-2-on und anschließender Reinigung der Base über eine Kieselgelsäule mit Essigester/Methanol = 8:2 als Eluens.

Ausbeute: 48 % der Theorie,

20 Ber.: C 58,26 H 6,33 N 8,00

Gef.: 58,41 6,36 8,22

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃):

δ = 4,945 ppm (dd, = CH-OH);

4,900 ppm (dd, = CH-OH)

25 Laut ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz) liegt ein ca. 50:50-Diastereomerenmisch vor.

Beispiel 27

N-[2-(4-Carbomethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2,5-dimethyl-oxazol-4-yl)ethanamin-dihydrochlorid

30

Hergestellt analog Beispiel 21 durch Umsetzung von 2,5-Dimethyl-4-bromacetyl-oxazol mit 2-(4-Carbomethoxyphenyl)-1-methylethylamin, anschließender Reduktion und Fällung des Dihydrochlorids mit etherischer Salzsäure.

Ausbeute: 47 % der Theorie,

35 Schmelzpunkt: 78 °C (Zers.)

Ber.: C 53,33 H 6,46 N 6,90 Cl 17,51

Gef.: 53,10 6,50 6,80 17,32

Laut ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz) liegt ein ca. 50:50-Diastereomerenmisch vor.

Beispiel 28

N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2,5-dimethyl-oxazol-4-yl)ethanamin-dihydrochlorid

45

Hergestellt analog Beispiel 21 durch Umsetzung von 2,5-Dimethyl-4-bromacetyl-oxazol mit 2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethylamin, anschließender Reduktion und Fällung des Dihydrochlorids mit etherischer Salzsäure.

Ausbeute: 47 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 82 °C (Zers.)

50 Ber.: C 52,41 H 6,48 N 6,43 Cl 16,28

Gef.: 52,21 6,55 6,50 16,40

Laut ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz) liegt ein ca. 50:50-Diastereomerenmisch vor.

Beispiel 29

55

N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2,4-dimethyl-thiazol-5-yl)ethanamin

Hergestellt analog Beispiel 3 durch Umsetzung von 2,4-Dimethyl-5-bromacetyl-thiazol mit 2-(4-Carbo-

methoxymethoxyphenyl)-l-methylethylamin, anschließender Reduktion und Reinigung der Base über eine Kieselgelsäule mit Essigester/Methanol = 17:3.

Ausbeute: 45 % der Theorie,

Ber.: C 60,29 H 6,92 N 7,40

5 Gef.: 60,53 6,85 7,60

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃/CD₃OD):

δ = 4,890-4,970 ppm (m, =CH-OH);

Laut ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz) liegt ein ca. 53:47-Diastomerengemisch vor.

10 Beispiel 30

N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-N-(2-hydroxyethyl)-2-hydroxy-2-(2-trifluormethylthiazol-4-yl)-ethanamin

15 Hergestellt analog Beispiel 3 durch Umsetzung von 2-Trifluormethyl-4-bromacetylthiazol und N-(2-Hydroxyethyl)-2-(4-carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethylamin. Vor der Reduktion mit Natriumborhydrid wird zur Vervollständigung der Reaktion 3 Stunden zum Sieden erhitzt. Anschließend wird die Base über eine Kieselgelsäule mit Essigsäureethylester als Fließmittel gereinigt.

Ausbeute: 50 % der Theorie,

20 Ber.: C 51,94 H 5,45 N 8,06

Gef.: 52,00 5,33 8,09

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃): δ = 0,930 ppm (d, -CH-);

25

0,970 ppm (d, -CH-)

30

Beispiel 31

35 N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-trifluormethyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethanamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 21 durch Umsetzung von 2-Trifluormethyl-5-methyl-4-bromacetyl-oxazol mit 2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethylamin und anschließender Reduktion. Die Verbindung wird
40 über eine Kieselgelsäule mit Essigester/Methanol = 20:1 als Eluens gereinigt und anschließend das Hydrochlorid mit etherischer Salzsäure gefällt.

Ausbeute: 0,43 g (10 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 58 °C

Ber.: C 50,38 H 5,34 N 6,18 Cl 7,82

45 Gef.: 50,58 5,33 5,93 8,20

Beispiel 32

N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-(2-trifluormethylthiazol-4-yl)morpholin

50

Hergestellt analog Beispiel 3 durch Umsetzung von 11,6 g (0,043 Mol) 2-Trifluormethyl-4-bromacetylthiazol mit 23 g (0,086 Mol) N-(2-Hydroxyethyl)-2-(4-carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethylamin. Zur vollständigen Umsetzung wird 6 Stunden zum Sieden erhitzt. Anschließend wird im Vakuum eingedunstet, der erhaltene Rückstand in 85 ml Trifluoressigsäure gelöst und mit 7 g (0,06 Mol) Triethylsilan bei Raumtemperatur versetzt. Nach 90 Stunden wird die Lösung auf Eis gegossen, mit konzentriertem Ammoniak versetzt
55 und mehrmals mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, eingedunstet und der Rückstand über eine Kieselgelsäule mit Toluol/Essigester = 8/2 als Eluens gereinigt. Ausbeute: 11 g (58 % der Theorie),

¹H-NMR-Spektrum: δ = 7,610 ppm (s, 1H); 7,578 ppm (s, 1H)
Laut ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz) liegt ein ca. 43:57-Diastereomerengemisch vor.

Beispiel 33

5

N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-trifluormethyl-5-methyl-thiazol-4-yl)-ethanamin

Hergestellt analog Beispiel 3 durch Umsetzung von 2-Trifluormethyl-5-methyl-4-bromacetyl-thiazol mit
10 2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethylamin und anschließender Reduktion. Die Verbindung wird
über eine Kieselgelsäule mit Essigester/Methanol = 9/1 als Eluens gereinigt.

Ausbeute: 8 % der Theorie,

Ber.: C 52,77 H 5,36 N 6,47

Gef.: 52,80 5,44 6,55

15 ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃):

δ = 4,765 ppm (dd, = CH-OH);

4,810 ppm (dd, = CH-OH)

Laut ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz) liegt ein ca. 54:46-Diastereomerengemisch vor.

20 Beispiel 34

N-[3-(4-Carboxamidophenyl)-1-methylpropyl]-2-hydroxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)ethanamin

Hergestellt analog Beispiel 13 durch Umsetzung von 2-Hydroxy-2,2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)ethanamin
25 mit 1-(4-Carboxamidophenyl)butan-3-on und anschließender Reinigung der Base über eine Kieselgelsäule
mit Essigester/Methanol = 5/1 als Eluens.

Ausbeute: 26 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 119-121 °C

Ber.: C 52,70 H 5,20 N 10,85

30 Gef.: 52,61 5,35 10,84

Laut ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz) liegt ein ca. 50:50-Diastereomerengemisch vor.

Beispiel 35

35 N-[2-(4-Carboxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)morpholin

Hergestellt analog Beispiel 16 durch Umsetzung von N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)morpholin in Methanol mit in Natronlauge. Nach Neutralisieren
40 mit in Salzsäure wird mit Methylenchlorid ausgeschüttelt, der Extrakt zur Trockene eingedunstet und der
verbleibende Rückstand mit Petrolether verrieben und abgesaugt.

Ausbeute: 94 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 86 °C

Ber.: C 53,01 H 4,92 N 6,51

Gef.: 53,14 4,85 6,54

45

Beispiel 36

N-[2-(4-Carboxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)ethanamin

50 Hergestellt analog Beispiel 16 durch Umsetzung von N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)ethanamin in Methanol mit in Natronlauge. Nach Neutralisieren
mit in Salzsäure wird mit Methylenchlorid ausgeschüttelt, der Extrakt zur Trockene eingedunstet und der
verbleibende Rückstand mit Petroläther verrieben und abgesaugt.

Ausbeute: 50 % der Theorie,

55 Schmelzpunkt: 80-82 °C (Zers.)

Ber.: C 50,49 H 4,74 N 6,93

Gef.: 50,60 4,61 7,04

Beispiel 37N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-chlor-thiazol-4-yl)ethanamin-hydrochlorid

5

Hergestellt analog Beispiel 13 durch Umsetzung von 2-Hydroxy-2-(2-chlor-thiazol-4-yl)ethanamin mit 1-[4-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)propan-2-on und anschließender Fällung des Hydrochlorids mit etherischer Salzsäure.

Ausbeute: 43 % der Theorie,

10 Schmelzpunkt: 58 °C (Zers.)

Ber.: C 48,45 H 5,26 N 6,64 Cl 16,82 S 7,60

Gef.: 48,48 5,23 6,61 16,87 7,87

Beispiel 38

15

N-[2-(4-(2-Carbomethoxy-1-methylethenyl)phenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)-ethanamin

20 Hergestellt analog Beispiel 13 durch Umsetzung von 2-Hydroxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)ethanamin mit 1-[4-(2-Carbomethoxy-1-methylethenyl)phenyl]propan-2-on und anschließender Reinigung der Base über eine Kieselgelsäule mit Chloroform/Methanol/methanolischem Ammoniak = 9,5/0,4/0,1 als Eluens.

Ausbeute: 43 % der Theorie,

Ber.: C 56,00 H 5,41 N 6,54 S 7,48

Gef.: 56,00 5,57 6,37 7,76

25 Laut ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz) liegt ein ca. 3:4-Diastereomerengemisch vor.Beispiel 39

30

N-[2-(4-(2-Carbomethoxy-1-methylethenyl)phenyl)-1-methylethyl]-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)morpholin

Hergestellt analog Beispiel 13 durch Umsetzung von 2-(2-Trifluormethyl-thiazol-4-yl)morpholin mit 1-[4-(2-Carbomethoxy-1-methylethenyl)phenyl]propan-2-on und anschließender Reinigung der Base über eine Kieselgelsäule mit Chloroform/Essigester = 19:1 als Eluens.

Ausbeute: 29% der Theorie,

35 Ber.: C 58,14 H 5,54 N 6,16 S 7,05

Gef.: 58,38 5,49 5,96 7,40

Laut ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz) liegt ein ca. 50:50-Diastereomerengemisch vor.

Beispiel 40

40

N-[2-(4-(2-Carbomethoxy-1-methylethenyl)phenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-ethanamin

45 Hergestellt analog Beispiel 13 durch Umsetzung von 2-Hydroxy-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)ethanamin mit 1-[4-(2-Carbomethoxy-1-methylethenyl)phenyl]propan-2-on und anschließender Reinigung der Base über eine Kieselgelsäule mit Toluol/Methanol = 19:1 als Eluens.

Ausbeute: 32% der Theorie,

Ber.: C 65,97 H 7,05 N 6,99 S 8,01

Gef.: 65,70 7,16 6,88 8,05

50 Laut ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz) liegt ein ca. 50:50-Diastereomerengemisch vor.Beispiel 41

55

N-[2-(4-(2-Carbomethoxy-1-methylethenyl)phenyl)-1-methylethyl]-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)morpholin

Hergestellt analog Beispiel 13 durch Umsetzung von 2-(2-Methyl-thiazol-4-yl)morpholin mit 1-[4-(2-Carbomethoxy-1-methylethenyl)phenyl]propan-2-on und anschließender Reinigung der Base über eine Kieselgelsäule mit Chloroform/Methanol/Ammoniak = 9:1:0,1 als Eluens.

Ausbeute: 59% der Theorie,

Ber.: C 64,13 H 7,00 N 7,48 S 8,56

Gef.: 63,90 6,86 7,20 8,28

Laut ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz) liegt ein ca. 50:50-Diastereomergemisch vor.

5

Beispiel 42

N-[2-(4-Hydroxyphenyl)-1-methylethyl]-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)morpholin

- 10 Hergestellt analog Beispiel 13 durch Umsetzung von 2-(2-Methyl-thiazol-4-yl)morpholin mit 1-(4-Hydroxyphenyl)-propan-2-on und anschließender Reinigung der Base über eine Kieselgeisäule mit Toluol/Methanol = 9:1 als Eluens.

Ausbeute: 46 % der Theorie,

Ber.: C 64,12 H 6,96 N 8,80 S 10,07

- 15 Gef.: 63,90 7,03 8,73 9,83

Laut ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz) liegt ein ca. 50:50-Diastereomergemisch vor.

Beispiel 43

- 20 N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)ethyl]-2-hydroxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)ethanamin

Hergestellt analog Beispiel 3 durch Umsetzung von 2-Trifluormethyl-4-bromacetyl-thiazol mit 2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)ethanamin und anschließender Reduktion.

Ausbeute: 15 % der Theorie,

- 25 Schmelzpunkt: 91-92 °C

Ber.: C 50,49 H 4,74 N 6,93 S 7,93

Gef.: 50,74 4,94 6,84 8,10

Beispiel 44

30

N-[3-(4-Carboxamidophenyl)-1-methylpropyl]-2-hydroxy-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)ethanamin

Hergestellt analog Beispiel 13 durch Umsetzung von 2-Hydroxy-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)ethanamin mit 1-(4-Carboxamidophenyl)butan-3-on.

- 35 Ausbeute: 46 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 94-95 °C

Ber.: C 61,24 H 6,95 N 12,60 S 9,61

Gef.: 61,50 7,15 12,34 9,65

Laut ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz) liegt ein 50:50-Gemisch der Diastereomeren vor.

40

Beispiel 45

N-[3-(4-Carboxamidophenyl)-1-methylpropyl]-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)morpholin

- 45 Hergestellt analog Beispiel 32 durch Umsetzung von N-(2-Hydroxyethyl)-3-(4-carboxamidophenyl)-1-methylpropylamin mit 2-Trifluormethyl-4-bromacetyl-thiazol und anschließender Reduktion mit Triethylsilan.

Ausbeute: 19,7 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 95-105 °C

Ber.: C 55,19 H 5,36 N 10,16 S 7,76

- 50 Gef.: 55,20 5,45 9,98 7,91

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃):

δ = 4,74 ppm (dd, 1H)

δ = 4,815 ppm (dd, 1H)

Laut ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz) liegt ein 48:52-Gemisch der Diastereomeren vor.

55

Beispiel 46

N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)ethyl]-2-hydroxy-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)ethanamin-hydrochlorid

a) N-(4-Hydroxyphenyl-acetyl)-2-hydroxy-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)ethanamin

- 3,16 g (20 mMol) 2-Hydroxy-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)ethanamin werden in 80 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst und nacheinander mit 3,84 g (20 mMol) 4-Hydroxy-phenylessigsäure, 6,3 g (24 mMol) Triphenylphosphin, 5,6 ml (40 mMol) Triethylamin und 2 ml (20 mMol) Tetrachlorkohlenstoff versetzt. Nach RÜhren über Nacht engt man ein, nimmt in 2N Salzsäure auf und extrahiert dreimal mit Methylenchlorid. Anschließend wird die wässrige Phase mit 2N Natronlauge auf pH 7 eingestellt und zur Trockne eingengt. Der Einengungsrückstand wird mit einem Gemisch aus Chloroform/Methanol (1:1) mehrmals ausgekocht. Die Extrakte werden eingengt und der Rückstand über eine Kieselgelsäule mit Essigsäureethylester/Methanol = 50:1 als Eluens gereinigt.
- Ausbeute: 4,4 g Öl (75,9 % der Theorie),
 Ber.: C 57,51 H 5,52 N 9,58
 Gef.: 57,63 5,59 9,41

15 b) N-(2-(4-Hydroxyphenyl)ethyl)-2-hydroxy-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)ethanamin-hydrochlorid

- 4,2 g (14,4 mMol) N-(4-Hydroxyphenyl-acetyl)-2-hydroxy-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)ethanamin werden in 30 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst und einer am Rückfluß siedenden Suspension von 1,37 g (36 mMol) Lithiumaluminiumhydrid in 30 ml absolutem Tetrahydrofuran zugetropft. Nach 1 Stunde wird abgekühlt, mit 20N Natronlauge zersetzt und eingengt. Dann wird mit 20 ml 2N Salzsäure aufgenommen und mit wässrigem Ammoniak alkalisch gestellt. Nach dem erneuten Einengen wird mit Chloroform/Methanol = 10:1 heiß extrahiert. Die Extrakte werden eingengt und über eine Kieselgelsäule mit Essigsäureethylester/Methanol = 4:1 als Eluens gereinigt. Anschließend wird in Essigsäureethylester mit etherischer Salzsäure das Hydrochlorid gefällt.
- Ausbeute: 760 mg (19 % der Theorie),
 Schmelzpunkt: 110-113 °C
 Ber.: C 53,41 H 6,08 N 8,90 Cl 11,26
 Gef.: 53,12 6,04 8,80 11,31

30 c) N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)ethyl]-2-hydroxy-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)ethanamin hydrochlorid

- Zu 280 mg (1 mMol) N-[2-(4-Hydroxyphenyl)ethyl]-2-hydroxy-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)ethanamin-hydrochlorid, gelöst in 7 ml absolutem Dimethylformamid, gibt man 100 mg (2,1 mMol) Natriumhydrid-Dispersion (50%ig in Paraffinöl). Nach 15 Minuten RÜhren bei Raumtemperatur tropft man eine Lösung von 153 mg (1 mMol) Bromessigsäure-ethylester in 3 ml absolutem Dimethylformamid rasch zu. Anschließend wird über Nacht gerührt, mit 20 ml gesättigter Natriumbicarbonatlösung versetzt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die Extrakte werden getrocknet, eingengt und nach Lösen in Ether/Methanol mit etherischer Salzsäure das Hydrochlorid gefällt.
- Ausbeute: 20 mg (21 % der Theorie),
 Schmelzpunkt: 163-165 °C (Zers.)
 Ber.: C 52,78 H 5,99 N 7,24
 Gef.: 52,41 5,76 7,32

Beispiel 47

45 N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)ethyl]-2-(2-trifluormethylthiazol-4-yl)morpholina) N-[2-(4-Methoxy-phenyl)ethyl]-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)morpholin

- Hergestellt analog Beispiel 32 durch Umsetzung von N-(2-Hydroxyethyl)-2-(4-methoxyphenyl)ethanamin mit 2-Trifluormethyl-4-bromacetyl-thiazol und anschließender Reduktion mit Triethylsilan.
- Ausbeute: 24 % der Theorie, Öl,
 Ber.: C 54,82 H 5,14 N 7,52 S 8,61
 Gef.: 55,00 5,24 7,42 8,86

55 b) N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)ethyl]-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)morpholin

0,6 g (1,6 mMol) N-[2-(4-Methoxyphenyl)ethyl]-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)morpholin werden mit 6 ml

48%iger wässriger Bromwasserstoffsäure 3 Stunden auf dem Dampfbad erhitzt. Dann wird eingeeengt, mit Toluol versetzt und erneut zur Trockne eingeeengt. Der schaumige Rückstand wird in 15 ml Aceton mit 1,2 g (8,7 mMol) Kaliumcarbonat und 0,3 ml (1,65 mMol) Bromessigsäure-methylester eine Stunde am Rückfluß gekocht. Anschließend wird filtriert, das Filtrat eingeeengt und der Rückstand über eine Kieselgelsäule mit

5 Toluol/Aceton = 4:1 gereinigt.

Ausbeute: 0,5 g (72 % der Theorie),

Ber.: C 53,01 H 4,92 N 6,51 S 7,45

Gef.: 53,07 4,88 6,72 7,62

10 Beispiel 48

N-[2-(4-Carboethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)morpholin

a) N-[2-(4-Hydroxyphenyl)-1-methylethyl]-2-(2-trifluormethylthiazol-4-yl)morpholin

15

Hergestellt analog Beispiel 32 durch Umsetzung von 2-Trifluormethyl-4-bromacetyl-thiazol mit N-[2-(4-Hydroxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-ethanamin und anschließender Reinigung der Base über eine Kieselgelsäule mit Chloroform/Essigester = 3:1 als Eluens.

Ausbeute: 29 % der Theorie,

20 Ber.: C 54,83 H 5,14 N 7,52

Gef.: 53,83 5,07 6,93

Laut ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz) liegt ein 50:50-Gemisch der Diastereomeren vor.

b) N-[2-(4-Carboethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)morpholin

25

280 mg (0,75 mMol) N-[2-(4-Hydroxyphenyl)-1-methylethyl]-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)morpholin werden mit 101 mg (0,82 mMol) Chloressigsäure-ethylester und 113 mg (0,82 mMol) Kaliumkarbonat in 2 ml wasserfreiem Aceton 6 Stunden am Rückfluß gekocht. Danach wird abgesaugt, der Rückstand 2 mal mit Aceton gewaschen und das Filtrat eingeeengt. Die rohe Base wird über eine Kieselgelsäule mit

30 Chloroform/Methanol = 20:1 als Eluens gereinigt.

Ausbeute: 50 % der Theorie,

Ber.: C 55,01 H 5,50 N 6,11 S 6,99

Gef.: 55,48 5,62 5,85 6,62

35 Beispiel 49

N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-(2-isopropyl-thiazol-4-yl)morpholin-6-on-hydrochlorid

Eine Lösung von 0,50 g (1,27 mMol) N-[2-(4-Methoxycarbonylmethoxy-phenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-isopropyl-thiazol-4-yl)ethanamin in 5 ml wasserfreiem Dimethylformamid wird nacheinander mit 0,194 g (1,27 mMol) Bromessigsäure-methylester, 0,175 g (1,27 mMol) Kaliumkarbonat und einem kleinen Kristall Kaliumjodid versetzt. Nach 4 Stunden Rühren bei 20 °C wird das Dimethylformamid im Vakuum abdestilliert und der Rückstand zwischen Chloroform und Wasser verteilt. Der getrocknete und filtrierte Chloroform-Extrakt wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel

45 (Toluol/Aceton = 4/1) gereinigt.

Ausbeute: 0,20 g (36 % der Theorie), viskoses Öl.

Laut ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃/CD₃OD) liegt ein 50:50-Gemisch der Diastereomeren vor.

δ = 5,59 ppm (dd, = CH-O-CO-)

δ = 5,62 ppm (dd, = CH-O-CO-)

50

Durch Behandeln der Base mittels Chlorwasserstoff/Ether und anschließendes Trocknen bei 20 °C und 0,1 Torr erhält man ein schaumartiges Hydrochlorid.

Schmelzbereich: 40-50 °C.

Ber.: (x 1,2 HCl) C 54,44 H 6,27 Cl 8,77

55 Gef.: 54,70 6,57 8,48

Beispiel 50

N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-(2-isopropyl-thiazol-4-yl)morpholina) N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-(2-isopropyl-thiazol-4-yl)morpholin-5-on

5 Zur gerührten Lösung von 3,10 g (7,89 mMol) N-[2-(4-Methoxycarbonylmethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-isopropyl-thiazol-4-yl)ethanamin und von 1,10 ml (7,89 mMol) Triäthylamin in 20 ml Chloroform wird bei 25 °C Innentemperatur 0,60 ml (7,89 mMol) Chloracetylchlorid zugetropft. Nach Stehen über Nacht bei 20 °C wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand in 30 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst. Dazu gibt man 0,888 g (15,78 mMol) einer 55%igen Dispersion von Natriumhydrid in Öl, wobei kurzes

10 Aufschäumen beobachtet wird. Es wird 3 Stunden bei 20 °C gerührt, im Vakuum eingeeengt und der Rückstand zwischen Wasser und Ether verteilt. Die Ether-Lösung wird nach Trocknen und Filtrieren im Vakuum eingeeengt und der ölige Rückstand über Kieselgel (Toluol/Aceton = 4:1) gereinigt.

Ausbeute: 1,40 g (41 % der Theorie),

Schmelzbereich: 60-70 °C

15 Ber.: C 61,10 H 6,53 N 6,48 S 7,41

Gef.: 61,20 6,57 6,77 7,58

Laut ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃) liegt ein 50:50-Gemisch der Diastereomeren vor.

δ = 4,72 ppm (dd, = CH-O-)

δ = 4,85 ppm (dd, = CH-O-)

20

b) N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-(2-isopropyl-thiazol-4-yl)morpholin

Zu 0,425 ml (4,56 mMol) Phosphoroxychlorid werden 0,200 g (0,462 mMol) N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-(2-isopropyl-thiazol-4-yl)morpholin-5-on gegeben. Nach 15-minütigem Rühren

25 bei 20 °C wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand in 4 ml 1,2-Dimethoxy-ethan gelöst. Nach Zugabe von 0,052 g (1,39 mMol) Natriumborhydrid und Rühren über Nacht bei 20 °C wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand zwischen Chloroform und Wasser verteilt. Nach Trocknen und Filtrieren und Einengen der Chloroform-Lösung wird eine Stunde bei 100 °C mit Chlorwasserstoff-Lösung erhitzt. Nach Einengen im Vakuum wird der Rückstand zwischen Chloroform und wässriger Soda-Lösung verteilt und der Chloroform-

30 Extrakt über Kieselgel (Toluol/Aceton = 3:1) gereinigt.

Ausbeute: 0,028 g (14,5 % der Theorie),

Ber.: Molpeak m/e = 418

Gef.: Basepeak m/e = 239

Laut ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃/CD₃OD) liegt ein 50:50-Gemisch der Diastereomeren vor.

35 δ = 4,72 ppm (dd, = CH-O-)

δ = 4,74 ppm (dd, = CH-O-)

Beispiel 5140 N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-isopropyl-thiazol-4-yl)ethanamin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 13 durch Umsetzung von 2-Hydroxy-2-(2-isopropyl-thiazol-4-yl)ethanamin mit

45 1-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-propan-2-on und anschließende Reinigung der Base durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Chloroform/Methanol = 10:1).

Ausbeute: 89 % der Theorie,

Ber.: Molpeak m/e = 418

Gef.: Basepeak m/e = 239

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃):

50 δ = 4,80 ppm (dd, = CH-OH)

δ = 4,84 ppm (dd, = CH-OH)

Laut ¹H-NMR-Spektrum liegt ein ca. 50:50-Gemisch der Diastereomeren vor.

Zur Überführung in das Dihydrochlorid wird die Base mit Chlorwasserstoff/Diethylether behandelt. Nach Abdampfen des Ethers im Vakuum wird drei Tage bei 20 °C und 0,1 Torr getrocknet.

55 Schmelzbereich: 55-70 °C

Ber.: C 51,61 H 6,49 N 6,02 S 6,88

Gef.: 51,40 6,64 5,86 6,88

Beispiel 52N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-propyl-thiazol-4-yl)ethanamin-dihydrochlorid

5

Hergestellt analog Beispiel 13 durch Umsetzung von 2-Hydroxy-2-(2-propyl-thiazol-4-yl)ethanamin mit 1-(4-Carbomethoxymethoxy-phenyl)propan-2-on und anschließende Reinigung der Base durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Chloroform/Methanol = 10:1).

Ausbeute: 52 % der Theorie,

10 ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃/CD₃OD):

δ = 4,72 ppm (dd, = CH-OH)

δ = 4,78 ppm (dd, = CH-OH)

Laut ¹H-NMR-Spektrum liegt ein ca. 50:50-Gemisch der Diastereomeren vor.

Zur Überführung in das Dihydrochlorid wird die viskose Base mit Chlorwasserstoff/Methanol behandelt.

15 Nach Abdampfen des Methanols im Vakuum wird zunächst bei 0,1 Torr und 40 bis 50 °C getrocknet und anschließend über Nacht bei 35 °C und 0,1 Torr über Phosphorpentoxid getrocknet.

Schmelzbereich: 50-70 °C

Ber.: C 51,61 H 6,49 N 6,02 S 6,88

Gef.: 51,38 6,13 6,28 7,00

20

Beispiel 53N-[2-(4-Carboxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-propyl-thiazol-4-yl)ethanamin

25 Hergestellt analog Beispiel 16 durch Umsetzung von N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-propyl-thiazol-4-yl)ethanamin in Methanol und 1N Natronlauge. Nach Neutralisieren mit 1N Salzsäure wird im Vakuum eingeeengt und dann zwischen Chloroform und Wasser verteilt. Der Chloroform-Extrakt wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Eindampfrückstand ergibt beim Verreiben mit Ether eine pulvrige Festsubstanz, die bei 50 °C und 0,1 Torr 6 Stunden

30 getrocknet wird.

Ausbeute: 79 % der Theorie,

Schmelzbereich: 79-85 °C

Ber. (x 0,75 H₂O): C 58,23 H 7,07 N 7,15 S 8,18

Gef.: 58,10 6,75 6,91 8,56

35 Laut ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃/CD₃OD) liegt ein 50:50-Gemisch der Diastereomeren vor.

δ = 5,14 ppm (dd, = CH-OH)

δ = 5,17 ppm (dd, = CH-OH)

Beispiel 54

40

N-[2-(4-Carboxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-isopropyl-thiazol-4-yl)ethanamin-hydrochlorid

45 Hergestellt analog Beispiel 16 durch Umsetzung von N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-isopropyl-thiazol-4-yl)ethanamin in Methanol mit 1N Natronlauge. Nach Zugabe von 1N Salzsäure bis zum Erreichen von pH=6 wird im Vakuum eingeeengt und dann zwischen Chloroform und Wasser verteilt. Der getrocknete und filtrierte Chloroform-Extrakt wird im Vakuum eingedampft. Beim Verreiben des Eindampfrückstandes mit Ether erhält man eine schaumartige Festsubstanz, die selbst nach mehrstündigem Trocknen bei 30 °C und 0,1 Torr über Phosphorpentoxid noch ca. 5 % Chloroform enthält.

Ausbeute: 22 % der Theorie,

50 Schmelzbereich: 80-90 °C

Ber. (+ 5 % CHCl₃): C 54,35 H 6,48 N 6,66 Cl 9,69

Gef.: 54,19 6,27 6,53 9,26

Laut ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, d₆-DMSO) liegt ein ca. 50:50-Gemisch der Diastereomeren vor.

δ = 5,00 ppm (dd, = CH-OH)

55 δ = 5,04 ppm (dd, = CH-OH)Beispiel 55

N-[2-(4-Methoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-trifluorothiazol-4-yl)ethanamin-hydrochlorid

- Hergestellt analog Beispiel 13 durch Umsetzung von 2-Hydroxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)ethanamin mit 1-(4-Methoxyphenyl)-propan-2-on, anschließender Reinigung der Base über eine Kieselgelsäule mit Essigester/Methanol = 92:8 als Eluens und Fällung des Hydrochlorids mit etherischer Salzsäure.
- Ausbeute: 57 % der Theorie,
Schmelzpunkt: 147-149 °C (Zers.)
Ber.: C 48,42 H 5,08 N 7,06 Cl 8,93
Gef.: 48,65 5,39 7,11 9,19
- Laut ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz) liegt ein 1:1-Gemisch der Diastereomeren vor.

Beispiel 563-[2-(4-Methoxyphenyl)-1-methylethyl]-5-(2-trifluormethylthiazol-4-yl)-2-oxazolindincarbonsäure-methylester

- Hergestellt analog Beispiel 18 durch Umsetzung von N-[2-(4-methoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-trifluormethylthiazol-4-yl)ethanamin mit Methylglyoxylat und anschließender Reinigung der Base über eine Kieselgelsäule mit Chloroform/Petroläther/Essigester = 5:4,5:0,5 als Eluens.
- Ausbeute: 25 % der Theorie,
Ber.: C 53,02 H 4,92 N 6,51 S 7,45
Gef.: 53,29 4,86 6,32 7,54

Beispiel 57N-[2-(4-Hydroxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-trifluorothiazol-4-yl)ethanamin

- Hergestellt analog Beispiel 13 durch Umsetzung von 2-Hydroxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)ethanamin mit 1-(4-Hydroxyphenyl)-propan-2-on und anschließender Reinigung der Base über eine Kieselgelsäule mit Chloroform/Methanol = 9:1 als Eluens.
- Ausbeute: 63 % der Theorie,
Schmelzpunkt: ab 77 °C, klare Schmelze ab 97 °C
Ber.: C 52,01 H 4,95 N 8,09 S 9,26
Gef.: 52,05 4,98 8,17 9,19
- Laut ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz) liegt ein 1:1-Gemisch der Diastereomeren vor.

Beispiel 58N-[2-(4-Hydroxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)ethanamin

- Hergestellt analog Beispiel 13 durch Umsetzung von 2-Hydroxy-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)ethanamin mit 1-(4-Hydroxyphenyl)propan-2-on und anschließender Reinigung der Base über eine Kieselgelsäule mit Chloroform/Methanol/Ammoniak = 9:1:1 als Eluens.
- Ausbeute: 52 % der Theorie,
Schmelzpunkt: 148-154 °C
Ber.: C 61,62 H 6,89 N 9,58 S 10,97
Gef.: 61,96 6,90 9,65 11,24
- Laut ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz) liegt ein 70:30-Gemisch der Diastereomeren vor.

Beispiel 59N-[2-(4-Methoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)morpholin

- Hergestellt analog Beispiel 13 durch Umsetzung von 2-(2-Trifluormethyl-thiazol-4-yl)morpholin mit 4-Methoxyphenyl-propan-2-on und anschließender Reinigung der Base über eine Kieselgelsäule mit Chloroform/Essigester = 9:1 als Eluens.
- Ausbeute: 80 % der Theorie,
Schmelzpunkt: 146-154 °C
Ber.: C 55,95 H 5,48 N 7,25

Gef.: 56,09 5,62 6,83

Laut ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz) liegt ein 50:50-Gemisch der Diastereomeren vor.

Beispiel 60

3-[2-(4-(2-Carbomethoxy-1-methylethenyl)phenyl)-1-methyl-ethyl]-5-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)-2-oxazolidincarbonsäure-methylester

Hergestellt analog Beispiel 18 durch Umsetzung von N-[2-(4-(2-Carbomethoxy-1-methylethenyl)phenyl)-1-methyl-ethyl]-2-hydroxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)ethanamin mit Methylglyoxylat und anschließender Reinigung der Base über eine Kieselgelsäule mit Chloroform/Petrolether/Essigester = 5:4,5:0,5 als Eluens.

Ausbeute: 66 % der Theorie,

Ber.: C 55,41 H 5,05 N 5,62 S 6,43

Gef.: 55,33 5,23 4,96 6,64

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃/CD₃OD):

δ = 5,10 ppm (s, 2H)

5,23 ppm (s, 1H)

5,27 ppm (s, 1H)

Laut ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz) liegt ein 1:1:1-Gemisch der Diastereomeren vor.

Beispiel 61

3-[2-(4-Hydroxyphenyl)-1-methylethyl]-5-(2-trifluormethylthiazol-4-yl)-2-oxazolidincarbonsäure-methylester

Hergestellt analog Beispiel 18 durch Umsetzung von N-[2-(4-Hydroxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)ethanamin mit Methylglyoxylat, anschließender Reinigung der Base über eine Kieselgelsäule mit Chloroform/Essigester = 9:1 als Eluens und Fällung des Hydrochlorids mit etherischer Salzsäure.

Ausbeute: 37 % der Theorie,

Schmelzpunkt: ab 158 °C (Zers.)

Ber.: C 47,74 H 4,45 N 6,19 S 7,08 Cl 7,88

Gef.: 47,49 4,72 6,38 7,22 7,98

Beispiel 62

3-[2-(4-(2-Carbomethoxy-1-methylethenyl)phenyl)-1-methylethyl]-5-(2-methyl-thiazol-4-yl)-2-oxazolidincarbonsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 18 durch Umsetzung von N-[2-(4-(2-Carbomethoxy-1-methylethenyl)phenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)ethanamin mit Methylglyoxylat und anschließender Reinigung der Base über eine Kieselgelsäule mit Petrolether/Essigester = 7:3 als Eluens.

Ausbeute: 18 % der Theorie, Öl,

Ber.: C 62,14 H 6,35 N 6,30 S 7,21

Gef.: 61,90 6,60 6,34 7,03

Beispiel 63

3-[2-(4-Hydroxyphenyl)-1-methylethyl]-5-(2-methyl-thiazol-4-yl)-2-oxazolidincarbonsäure-methylester

Hergestellt analog Beispiel 18 durch Umsetzung von N-[2-(4-Hydroxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)ethanamin mit Methylglyoxylat und anschließender Reinigung der Base über eine Kieselgelsäule mit Ether/Petrolether = 8:2 als Eluens.

Ausbeute: 25 % der Theorie, Öl,

Ber.: C 59,65 H 6,12 N 7,73 S 8,85

Gef.: 60,00 5,98 7,23 8,97

Beispiel 64

N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)morpholin-6-on

2,1 g (0,005 Mol) N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)ethanamin werden in 70 ml Aceton gelöst und unter Rühren 5 ml Bromessigsäuremethylester und 5 g Kaliumcarbonat zugegeben. Zunächst wird 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend 4 Stunden am Rückfluß erhitzt. Die anorganischen Produkte werden abfiltriert, das Lösungsmittel abdestilliert und der erhaltene Rückstand über eine Kieselgelsäule mit Toluol/Essigester = 8,5:1,5 als Eluens gereinigt.

Ausbeute: 0,8 g Öl (35 % der Theorie),

10 Ber.: C 52,39 H 4,62 N 6,11

Gef.: 52,50 4,51 5,85

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz) (CDCl₃/CD₃OD):

δ = 7,596 ppm (d, 1H)

δ = 7,686 ppm (d, 1H)

15 Danach liegt ein 50:50-Gemisch der Diastereomeren vor.

Beispiel 65N-[2-(4-Carboethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)morpholin-hydrochlorid

0,5 g (0,0012 Mol) N-[2-(4-Carboxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)-morpholin werden in 150 ml Chloroform gelöst, unter Rühren mit 2 ml Ethanol und 0,25 g konzentrierter Schwefelsäure versetzt und anschließend für 1 Stunde am Wasserabscheider zum Rückfluß erhitzt. Danach wird abgekühlt, mit Eiswasser versetzt, mit Ammoniak alkalisch gestellt und die Phasen getrennt. Anschließend schüttelt man erneut mit Chloroform aus, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, filtriert ab und engt zur Trockene ein. Der erhaltene Rückstand wird in Ether gelöst, mit etherischer Salzsäure versetzt, zur Trockene eingeeengt, mit Aceton verrieben und abgesaugt.

Ausbeute: 0,37 g (63 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 122-123 °C

30 Ber.: C 50,95 H 5,30 N 5,66

Gef.: 50,85 5,49 5,68

Laut ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz) liegt ein 50:50-Gemisch der Diastereomeren vor.

Beispiel 66

35 N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-methyl-thiazol-5-yl)ethanamin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 13 durch Umsetzung von 2-Hydroxy-2-(2-methyl-thiazol-5-yl)ethanamin mit 1-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)propan-2-on, Reinigen der Base über eine Kieselgelsäule mit Essigester/Ethanol = 8:2 als Eluens und anschließender Fällung des Dihydrochlorids mit etherischer Salzsäure.

Ausbeute: 32 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 190-192 °C

45 Ber.: C 49,43 H 5,99 N 6,40

Gef.: 49,43 5,90 6,49

Laut ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz) liegt ein ca. 50:50-Gemisch der Diastereomeren vor.

Beispiel 67

50 N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)ethanamin (Diastereomer B)

Hergestellt analog Beispiel 13 durch Umsetzung von 2-Hydroxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)ethanamin mit 1-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)propan-2-on und Natriumcyanborhydrid in Methanol (Reaktionszeit: 5 Stunden) und anschließender Reinigung über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol = 20:1. Dabei erhält man ein 50:50 Diastereomergemisch der Base. Diese wird aus einem Gemisch Ether/Essigester = 65:10 umkristallisiert. Die dabei erhaltene Mutterlauge wird mit etherischer Salzsäure

versetzt und zur Trockene gebracht. Den dabei erhaltenen Rückstand kristallisiert man aus einem Gemisch Ether/Essigester/Methanol = 100:60:1 um. Die nach dem Abfiltrieren der Kristalle erhaltene Mutterlauge wird zur Trockene eingeeengt, durch alkalisches Ausschütteln mit Methylenchlorid wird die Base freigesetzt und über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol = 20:1 als Eluens gereinigt. Dabei erhält man das

5 Diastereomer B in ca. 92-94 % Reinheit als Öl.

Ausbeute: 4 % der Theorie,

Ber.: C 54,66 H 5,06 N 6,70

Gef.: 54,43 5,13 6,88

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz) (CDCl₃/CD₃OD):

10 δ = 7,56 ppm (s,1H)

Beispiel 68

15 N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)ethanamin
(Diastereomer A)

Hergestellt analog Beispiel 13 durch Umsetzung von 2-Hydroxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)ethanamin mit 1-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)propan-2-on und Natriumcyanborhydrid in Methanol (Reaktionszeit: 5 Stunden) und anschließender Reinigung über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol = 20:1.

20 Dabei erhält man ein ca. 50:50 Diastereomerengemisch der Base. Dieses wird aus einem Gemisch Ether/Essigester = 65:10, sowie weitere zweimal aus Essigester umkristallisiert. Man erhält dabei das Diastereomer A in 98-99 % Reinheit.

Ausbeute: 14 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 104-105 °C

25 Ber.: C 51,66 H 5,06 N 6,70

Gef.: 51,90 4,82 6,82

¹H NMR-Spektrum (400 MHz) (CDCl₃/CD₃OD):

δ = 7,59 ppm (s,1H)

30 Beispiel 69

N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-trifluormethylthiazol-4-yl)morpholin (Diastereomer A)

Hergestellt analog Beispiel 16 durch Umsetzung von N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-(2-trifluormethylthiazol-4-yl)morpholin (Diastereomer A) in Methanol mit In Natronlauge. Nach Neutralisieren mit In Salzsäure wird mit Methylenchlorid ausgeschüttelt, der Extrakt zur Trockene eingeeengt und der verbleibende Rückstand mit Petrolether verrieben und abgesaugt.

Ausbeute: 96 % der Theorie,

Schmelzpunkt: ab 70 °C (Sint.)

40 Ber.: C 53,01 H 4,92 N 6,51

Gef.: 53,15 4,97 6,53

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz) (CDCl₃/CD₃OD):

δ = 7,757 ppm (s,1H)

45 Beispiel 70

N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)morpholin (Diastereomer B)

Hergestellt analog Beispiel 16 durch Umsatz von N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-(2-trifluormethylthiazol-4-yl)morpholin (Diastereomer B) in Methanol mit In Natronlauge. Nach Neutralisieren mit In Salzsäure wird mit Methylenchlorid ausgeschüttelt, der Extrakt zur Trockene eingeeengt und der verbleibende Rückstand mit Petrolether verrieben und abgesaugt.

Ausbeute: 88 % der Theorie,

Schmelzpunkt: ab 70 °C (Sint.)

55 Ber.: C 53,01 H 4,92 N 6,51

Gef.: 53,19 5,19 6,48

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz) (CDCl₃/CD₃OD):

δ = 7,786 ppm (s,1H)

Danach enthält die Verbindung noch ca. 6-7 % Diastereomer A.

Beispiel 71

5 N-[2-(4-(2-Hydroxyethoxy)phenyl)-1-methylethyl]-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)morpholin (Diastereomer A)

1 g (0,0022 Mol) N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)-morpholin-5-on (Diastereomer A) werden in 6 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst. Bei Raumtemperatur werden 15 ml (0,015 Mol) einer 1-molaren Lösung von Diboran in Tetrahydrofuran innerhalb 15-20 Minuten zugetropft. Die Lösung erwärmt sich dabei auf ca. 35-40 °C. Nach 30 Minuten wird zur Trockene eingeeengt und der verbleibende Rückstand in 40 ml Methanol und 2 ml konzentrierter Salzsäure gelöst und für 30 Minuten stehen gelassen. Unter Eiskühlung wird mit Ammoniak alkalisch gestellt und mit Methylenchlorid mehrmals ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und die Base über eine Kieselgelsäule mit Toluol/Essigester = 7,5:2,5 als Eluens gereinigt.

15 Ausbeute: 0,28 g (31 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 76-78 °C

Ber.: C 54,79 H 5,57 N 6,73

Gef.: 54,90 5,71 6,54

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz) (CDCl₃/CD₃OD):

20 δ = 7,614 ppm (s,1H)

Beispiel 72

25 N-[2-(4-Carboxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)ethanamin (Diastereomer A)

Hergestellt analog Beispiel 16 durch Umsetzung von N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)ethanamin (Diastereomer A) in Methanol mit In Natronlauge. Nach Neutralisieren mit In Salzsäure wird mit Methylenchlorid ausgeschüttelt, der Extrakt zur Trockene eingeeengt und der verbleibende Rückstand mit Petrolether verrieben und abgesaugt.

30 Ausbeute: 89 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 119-121 °C

Ber.: C 50,49 H 4,74 N 6,93

Gef.: 50,62 4,69 6,90

35 ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz) (CDCl₃/CD₃OD):

δ = 7,771 ppm (s,1H)

Beispiel 73

40 N-[2-(4-Carboxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-N-(2-hydroxyethyl)-2-hydroxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)-ethanamin

Hergestellt analog Beispiel 16 durch Umsetzung von N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-N-(2-hydroxyethyl)-2-hydroxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)ethanamin in Methanol mit In Natronlauge. Nach Neutralisieren mit In Salzsäure wird zur Trockene eingeeengt, mit 10 ml Ethanol behandelt und die anorganischen Rückstände abfiltriert. Die Ethanolphase wird mit 60 ml Methylenchlorid verdünnt und erneut abfiltriert. Die Mutterlauge wird zur Trockene eingeeengt und der Rückstand mit Ether verrieben und abgesaugt.

Ausbeute: 90 % der Theorie,

50 Schmelzpunkt: 83-85 °C

Ber.: C 50,88 H 5,17 N 6,25

Gef.: 50,70 5,44 6,11

Laut ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz) liegt ein ca. 60:40 Diastereomerengemisch vor.

55 Beispiel 74

N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)morpholin (Diastereomer A)

a) N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)morpholin-5-on
(Diastereomer A)

1,2 g (0,0029 Mol) N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methyl]-2-hydroxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)ethanamin (Diastereomer A) werden in 12 ml Methylenchlorid gelöst, auf 12 °C abgekühlt und 0,4 ml (0,0029 Mol) Triethylamin zugesetzt. Unter Rühren werden 0,22 ml (0,0029 Mol) Chloracetylchlorid zuge-
tropft. Die Temperatur steigt dabei auf 24 °C an. Nach 30 Minuten wird die organische Phase mit Wasser
ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockene eingeeengt. Das dabei erhaltene Öl wird in 12
ml Dimethylformamid aufgenommen und unter Rühren bei 22-24 °C mit 130 mg/50%iger Natriumhydriddis-
persion in Öl umgesetzt. Nach einer Stunde werden zur Vervollständigung der Reaktion weitere 90 mg
50%ige Natriumhydriddispersion zugegeben. Nach insgesamt 1,5 Stunden wird mit etherischer Salzsäure
neutralisiert und 100 ml Methylenchlorid zugegeben. Die organische Phase wird mit Wasser ausgeschüttelt
und diese weitere 2 x mit Methylenchlorid extrahiert. Nach dem Trocknen der organischen Phasen über
Natriumsulfat wird zur Trockene eingeeengt. Das erhaltene Öl wird über eine Kieselgelsäule mit
Toluol/Essigester = 6:4 als Eluens gereinigt.
Ausbeute: 1,2 g (90 % der Theorie)

b) N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)morpholin
(Diastereomer A)

1,2 g (0,0028 Mol) N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)-
morpholin-5-on (Diastereomer A) werden bei 22 °C in 10 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst. Zu dieser
Lösung werden in Abständen von jeweils 30 Minuten dreimal jeweils 2,8 ml (0,0028 Mol) einer 1 molaren
Lösung von Diboran in Tetrahydrofuran zugetropft. Nach 1,5 Stunden wird zur Trockene eingeeengt. Der
erhaltene Rückstand wird in 80 ml Methanol aufgenommen und für 16 Stunden bei Raumtemperatur stehen
gelassen. Es wird erneut zur Trockene eingeeengt, der erhaltene Rückstand in Methylenchlorid aufgenom-
men und die organische Phase mit einer kalten, wässrigen Ammoniaklösung extrahiert. Die Methylenchlorid-
phase wird 2 x mit Wasser extrahiert und die organische Phase nach dem Trocknen über Natriumsulfat
eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wird über eine Kieselgelsäule mit Toluol/Essigester = 8:2 als Eluens
gereinigt. Dabei erhält man ein farbloses Öl.
Ausbeute: 0,8 g (89,3 % der Theorie),
Ber.: C 54,04 H 5,22 N 6,30
Gef.: 54,20 5,53 6,41
1H-NMR-Spektrum (400 MHz) (CDCl₃/CD₃OD):
δ = 4,807 ppm (dd, 1H)

Beispiel 75

N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)morpholin (Diastereomer B)

a) N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)morpholin-5-on
(Diastereomer B)

Hergestellt analog Beispiel 74a durch Umsetzung von N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)ethanamin (Diastereomer B) mit Chloracetylchlorid und Natriumhydrid und Reinigung der Base über eine Kieselgelsäule mit Toluol/Essigester = 6:4 als Eluens.
Ausbeute: 71 % der Theorie.

b) N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)morpholin
(Diastereomer B)

Hergestellt analog Beispiel 74b durch Umsetzung von N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)morpholin-5-on (Diastereomer B) mit Diboran in Tetrahydrofuran sowie anschließender Reinigung der Base über eine Kieselgelsäule mit Toluol/Essigester = 8:2 als Eluens.
Ausbeute: 53 % der Theorie,
Ber.: C 54,04 H 5,22 N 6,30

Gef.: 54,31 5,35 6,22

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz) (CDCl₃/CD₃OD):

δ = 4,829 ppm (dd, 1H)

5 Beispiel 76

N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-N-(carboethoxymethyl)-2-hydroxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)ethanamin

10 0,21 g (0,005 Mol) N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)ethanamin werden in 10 ml Butan-2-on gelöst, mit 0,5 ml Bromessigsäureethylester und 0,5 g Kaliumcarbonat versetzt und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die anorganischen Produkte werden abfiltriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Das zurückbleibende Öl wird über eine Kieselgelsäule mit Toluol/Essigester = 85:15 als Eluens gereinigt. Man erhält ein farbloses Öl.

15 Ausbeute: 0,14 g (56 % der Theorie),

Ber.: C 52,47 H 5,41 N 5,56

Gef.: 52,71 5,42 5,57

Laut ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz) liegt ein ca. 50:50-Gemisch der Diastereomeren vor.

20 Beispiel 77

N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-N-(carboxymethyl)-2-hydroxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)ethanamin

25 1,4 g (0,0031 Mol) N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)-morpholin-6-on werden in 10 ml Methanol gelöst. Zu dieser Lösung werden unter Rühren bei Raumtemperatur 3 ml (0,003 Mol) in Natronlauge zugegeben. Nach 5 Minuten werden 15 ml Eiswasser zugegeben und mit 3 ml in Salzsäure neutralisiert. Die wässrige Phase wird 3 x mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und zur Trockene eingengt. Der erhaltene
30 Rückstand wird über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol = 20:1 als Eluens gereinigt. Dabei erhält man nach dem Einengen farblose Kristalle.

Ausbeute: 0,29 g (21 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 128 °C

Ber.: C 50,41 H 4,86 N 5,88

35 Gef.: 50,19 4,89 5,74

Laut ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz) liegt ein ca. 50:50-Gemisch der Diastereomeren vor.

Beispiel 78

40 N-[2-(4-(2-(1-Piperidino)ethoxy)phenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)ethanamin

Hergestellt analog Beispiel 13 durch Umsetzung von 2-Hydroxy-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)ethanamin mit 1-(4-(2-(1-Piperidino)ethoxy)phenyl)propan-2-on und anschließender Reinigung über eine Kieselgelsäule mit Methanol als Eluens.

45 Ausbeute: 13 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 128 °C

Ber.: C 65,48 H 8,24 N 10,41 S 7,94

Gef.: 65,39 8,17 10,29 7,79

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃):

50 δ = 4,75 (dd, = CH-OH)

δ = 4,70 (dd, = CH-OH)

Laut ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz) liegt ein ca. 1:1-Gemisch der Diastereomeren vor.

Beispiel 79

55 N-[2-(4-(2-Hydroxyethoxy)phenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)ethanamin

Hergestellt analog Beispiel 13 durch Umsetzung von 2-Hydroxy-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)ethanamin mit 1-

[4-(2-Hydroxyethoxy)phenyl]propan-2-on und anschließender Reinigung über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol = 9:1 als Eluens.

Ausbeute: 61 % der Theorie,

Ber.: C 60,69 H 7,19 N 8,33 S 9,53

5 Gef.: 60,59 7,13 8,25 9,47

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃):

δ = 4,78 (dd, = CH-OH)

δ = 4,83 (dd, = CH-OH)

Laut ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz) liegt ein ca. 1:1-Gemisch der Diastereomeren vor.

10

Beispiel 80

N-[2-(4-Carbomethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-dimethylamino-thiazol-4-yl)ethanamin

15 5 g 2-(N,N-Dimethylamino)-4-bromacetyl-thiazol werden in 250 ml Aceton mit 10 g Kaliumhydrogencarbonat und 9,5 g 2-(4-Carbomethoxyphenyl)-1-methylethylamin-hydrochlorid 3 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches werden die anorganischen Produkte abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der erhaltene ölige Rückstand wird in 150 ml absolutem Methanol aufgenommen und bei 0-5 °C mit 1,75 g Natriumborhydrid in kleinen Portionen versetzt. Anschließend wird eine
20 Stunde bei 0-5 °C und 24 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch mit Eis/Wasser versetzt, mit konzentrierter Salzsäure angesäuert, mit Ammoniak unter Eiskühlung alkalisch gestellt und mit Methylenchlorid extrahiert. Der Extrakt wird über Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und über eine Kieselgelsäule mit Essigester/Methanol = 8:2 als Eluens gereinigt.

Ausbeute: 0,5 g (6,8 % der Theorie),

25 Ber.: C 59,43 H 6,93 N 11,56 S 8,82

Gef.: 59,38 7,07 11,39 9,04

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃/CD₃OD):

δ = 6,39 ppm (s, 1H)

δ = 6,37 ppm (s, 1H)

30 Laut ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz) liegt ein ca. 2:1-Gemisch der Diastereomeren vor.

Beispiel 81

N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)morpholin

35

Hergestellt analog Beispiel 13 durch Umsetzung von 2-(2-Methyl-thiazol-4-yl)morpholin mit 1-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)propan-2-on und anschließender Reinigung über eine Kieselgelsäule mit Toluol/Essigester = 6:4 als Eluens.

Ausbeute: 22 % der Theorie,

40 Ber.: C 61,52 H 6,71 N 7,17 S 8,21

Gef.: 61,68 6,89 6,98 8,32

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃/CD₃OD):

δ = 2,71 ppm (s, 1H)

δ = 2,72 ppm (s, 1H)

45 Laut ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz) liegt ein ca. 1:1-Gemisch der Diastereomeren vor.

Beispiel 82

N-[2-(4-(2-Hydroxyethoxy)phenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)ethanamin

50

Hergestellt analog Beispiel 13 durch Umsetzung von 2-Hydroxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)ethanamin mit 1-(4-(2-Hydroxyethoxy)phenyl)propan-2-on und anschließender Reinigung über eine Kieselgelsäule mit Essigester/Methanol = 9:1 als Eluens.

Ausbeute: 27,6 % der Theorie,

55 Ber.: C 52,30 H 5,42 N 7,18 S 8,21

Gef.: 52,19 5,57 7,13 8,40

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃/CD₃OD):

δ = 7,60 ppm (s, 1H)

$\delta = 7,57$ ppm (s, 1H)

Laut $^1\text{H-NMR-Spektrum}$ (400 MHz) liegt ein ca. 1:1-Gemisch der Diastereomeren vor.

Beispiel 83

5

N-[2-(4-(2-Methylaminoethoxy)phenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)ethanamin

1,2 ml Borandimethylsulfid-Komplex werden zu einer Lösung von 0,38 g N-[2-(4-Methylaminocarbonyl-methoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)ethanamin in 20 ml absolutem Tetrahydrofuran gegeben und 3 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Anschließend werden 4 ml Methanol vorsichtig zum Reaktionsgemisch zugetropft und eine Stunde zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird mit etherischer Salzsäure versetzt. Die entstandene Lösung wird eingedampft, der erhaltene Rückstand in 15 ml Wasser aufgenommen, mit konzentriertem Ammoniak alkalisch gestellt und mehrfach mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol = 8:2 als Eluens gereinigt.

Ausbeute: 0,08 g (13,6 % der Theorie),

Ber.: C 53,59 H 6,00 N 10,42

Gef.: 53,40 6,19 10,20

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$):

20 $\delta = 7,80$ ppm (s, 1H)

$\delta = 7,57$ ppm (s, 1H)

Laut $^1\text{H-NMR-Spektrum}$ (400 MHz) liegt ein ca. 1:1-Gemisch der Diastereomeren vor.

Beispiel 84

25

N-[2-(4-Methylaminocarbonylmethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)morpholin

Hergestellt analog Beispiel 32 durch Umsetzung von 2-Trifluormethyl-4-bromacetyl-thiazol mit N-(2-Hydroxyethyl)-2-(4-methylaminocarbonylmethoxyphenyl)-1-methylethylamin und Kaliumhydrogencarbonat in Aceton bei Raumtemperatur und anschließender Reduktion mit Natriumborhydrid in Trifluoressigsäure. Das erhaltene Rohprodukt wird über eine Kieselgelsäule mit Toluol/Essigester = 2:8 als Eluens gereinigt.

Ausbeute: 47,4 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 98-98 °C

Ber.: C 54,17 H 5,46 N 9,48 S 7,23

35 Gef.: 53,99 5,42 9,38 7,39

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$):

$\delta = 7,61$ ppm (s, 1H)

$\delta = 7,59$ ppm (s, 1H)

Laut $^1\text{H-NMR-Spektrum}$ (400 MHz) liegt ein ca. 1:1-Gemisch der Diastereomeren vor.

40

Beispiel 85

N-[2-(4-(2-Hydroxyethoxy)phenyl)-1-methylethyl]-2-(2-methylthiazol-4-yl)morpholin

45 Hergestellt analog Beispiel 13 durch Umsetzung von 2-Hydroxy-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)morpholin mit 1-[4-(2-Hydroxyethoxy)phenyl]propan-2-on und anschließender Reinigung über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid als Eluens.

Ausbeute: 42 % der Theorie,

Ber.: C 63,13 H 6,97 N 7,75

50 Gef.: 63,03 6,95 7,68

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$):

$\delta = 7,14$ ppm (s, 1H)

$\delta = 7,13$ ppm (s, 1H)

Laut $^1\text{H-NMR-Spektrum}$ (400 MHz) liegt ein ca. 2:3-Gemisch der Diastereomeren vor.

55

Beispiel 86

N-[2-(4-Carboxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-(2-methylthiazol-4-yl)morpholin

Hergestellt analog Beispiel 13 durch Umsetzung von 2-(2-Methyl-thiazol-4-yl)morpholin mit 1-[4-Carbomethoxyphenyl]propan-2-on und anschließender Reinigung über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Essigester/Methanol/Ammoniak = 4:4:2:1 als Eluens.

Ausbeute: 28 % der Theorie,

5 Ber.: C 60,82 H 6,42 N 7,44 S 8,52

Gef.: 60,58 6,40 7,40 8,50

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃/CD₃OD):

δ = 7,13 ppm (s, 1H)

δ = 7,14 ppm (s, 1H)

10 Laut ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz) liegt ein ca. 1:1-Gemisch der Diastereomeren vor.

Beispiel 87

N-[2-(4-(6-Hydroxyhexoxy)phenyl)-1-methylethyl]-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)morpholin

15

Hergestellt analog Beispiel 32 durch Umsetzung von N-(2-Hydroxyethyl)-2-(4-(6-hydroxyhexoxy)phenyl)-1-methylethylamin mit 2-Trifluormethyl-4-bromacetyl-thiazol und Kaliumhydrogencarbonat in Aceton bei Raumtemperatur und anschließender Reduktion mit Natriumborhydrid in Trifluoressigsäure. Das erhaltene Rohprodukt wird über eine Kieselgelsäule mit Toluol/Essigester = 8:4 als Eluens gereinigt.

20 Ausbeute: 10,8 % der Theorie,

Ber.: C 58,46 H 6,61 N 5,93 S 6,78

Gef.: 58,57 6,49 5,79 6,91

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃/CD₃OD):

δ = 7,61 ppm (s, 1H)

25 δ = 7,57 ppm (s, 1H)

Laut ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz) liegt ein ca. 1:1-Gemisch der Diastereomeren vor.

Beispiel 88

N-[2-(4-Methylaminocarbonylmethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)morpholin

Hergestellt analog Beispiel 13 durch Umsetzung von 2-(2-Methyl-thiazol-4-yl)morpholin mit 1-(4-Methylaminocarbonylmethoxyphenyl)propan-2-on und anschließender Reinigung über eine Kieselgelsäule mit Essigester als Eluens.

35 Ausbeute: 22,3 % der Theorie,

Ber.: C 61,67 H 6,99 N 10,79 S 8,23

Gef.: 61,70 6,97 10,67 8,42

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃/CD₃OD):

δ = 2,72 ppm (s, 3H)

40 δ = 2,71 ppm (s, 3H)

Laut ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz) liegt ein ca. 1:1-Gemisch der Diastereomeren vor.

Beispiel 89

N-[2-(4-Aminocarbonylmethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)morpholin

Hergestellt analog Beispiel 24 durch Umsetzung von N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-(2-trifluormethylthiazol-4-yl)morpholin mit Ammoniak und anschließender Reinigung über eine Kieselgelsäule mit Essigester/Toluol = 8:2 als Eluens.

50 Ausbeute: 51,7 % der Theorie,

Ber.: C 53,14 H 5,16 N 9,78 S 7,47

Gef.: 53,26 5,34 9,63 7,59

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃/CD₃OD):

δ = 7,71 ppm (s, 1H)

55 δ = 7,69 ppm (s, 1H)

Laut ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz) liegt ein ca. 1:1-Gemisch der Diastereomeren vor.

Beispiel 90

N-[2-(4-(2-Methylaminoethoxy)phenyl)-1-methylethyl]-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)morpholin

Hergestellt analog Beispiel 83 durch Umsetzung von N-[2-(4-Methylaminocarbonylmethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)morpholin mit Borandimethylsulfid-Komplex und anschließender
 5 Reinigung über eine Kieselgelsäule mit Essigester/Methanol (8:2) als Eluens.

Ausbeute: 26 % der Theorie,

Ber.: C 55,93 H 6,10 N 9,78

Gef.: 56,08 6,21 9,65

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃/CD₃OD):

70 δ = 7,63 ppm (s, 1H)

δ = 7,59 ppm (s, 1H)

Laut ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz) liegt ein ca. 1:1-Gemisch der Diastereomeren vor.

Beispiel 91

15

N-[2-(4-(6-Hydroxyhexoxy)phenyl)-1-methylethyl]-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)ethanamin

Hergestellt analog Beispiel 13 durch Umsetzung von 2-Hydroxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)ethanamin mit 1-(4-(6-Hydroxyhexoxy)phenyl)propan-2-on und anschließender Reinigung über eine Kieselgelsäule mit
 20 Essigester/Methanol (9,5:0,5) als Eluens.

Ausbeute: 17,4 % der Theorie,

Ber.: C 56,49 H 6,55 N 6,27 S 7,18

Gef.: 56,32 6,47 6,34 7,28

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃/CD₃OD):

25 δ = 7,59 ppm (s, 1H)

δ = 7,55 ppm (s, 1H)

Laut ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz) liegt ein ca. 1:1-Gemisch der Diastereomeren vor.

Beispiel 92

30

N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-(2-trifluormethyl-5-methyl-thiazol-4-yl)morpholin

Hergestellt analog Beispiel 32 durch Umsetzung von 4,2 g (0,0146 Mol) 2-Trifluormethyl-5-methyl-4-bromacetyl-thiazol mit 8 g (0,03 Mol) N-(2-Hydroxyethyl)-2-(4-carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethylamin in Methylenchlorid durch 20-stündiges Rühren bei Raumtemperatur und 2-stündiges Erhitzen unter
 35 Rückfluß. Die Reduktion erfolgt in 28 ml Trifluoressigsäure mit 2,4 g (0,02 Mol) Triethylsilan. Das Rohprodukt wird über eine Kieselgelsäule mit Toluol/Essigester = 7:3 als Eluens gereinigt.

Ausbeute: 1,7 g (28 % der Theorie),

Ber.: C 55,01 H 5,49 N 6,10 S 6,99

40 Gef.: 55,20 5,60 6,30 7,20

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃/CD₃OD):

δ = 4,775 ppm (t, 1H)

δ = 4,810 ppm (t, 1H)

Laut ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz) liegt ein ca. 3:2-Gemisch der Diastereomeren vor.

45

Beispiel 93N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-(2-acetamino-thiazol-4-yl)morpholin

Hergestellt analog Beispiel 32 durch Umsetzung von 2,23 g (0,0085 Mol) 2-Acetylamin-4-bromacetyl-thiazol mit 2,26 g (0,0085 Mol) N-(2-Hydroxyethyl)-2-(4-carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethylamin und 0,86 g (0,0085 Mol) Triethylamin in 30 ml Methylenchlorid und 30 ml Methanol innerhalb 20 Stunden bei
 50 Raumtemperatur. Die Reduktion erfolgt in 9 ml Trifluoressigsäure mit 1,48 g (0,0128 Mol) Triethylsilan. Das Rohprodukt wird über eine Kieselgelsäule mit Essigester/Methanol = 9:1 als Eluens gereinigt.

55 Ausbeute: 1 g (27 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 65-70 °C

Ber.: C 58,18 H 6,27 N 9,89 S 7,33

Gef.: 57,90 6,40 9,49 7,48

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃/CD₃OD):

δ = 6,875 ppm (d, 1H)

δ = 6,850 ppm (d, 1H)

Laut ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz) liegt ein ca. 2:1-Gemisch der Diastereomeren vor.

Beispiel 94

N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-methyl-oxazol-4-yl)ethanamin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 13 durch Umsetzung von 0,7 g (0,005 Mol) 2-Hydroxy-2-(2-methyl-oxazol-4-yl)ethanamin und 1,1 g (0,005 Mol) 1-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)propan-2-on in 40 ml absolutem Methanol mit 0,3 g (0,005 Mol) Essigsäure und 0,32 g (0,005 Mol) Natriumcyanborhydrid. Das Rohprodukt wird über eine Kieselgelsäule mit Essigester/Methanol = 9:1 als Eluens gereinigt und durch Fällung mit

etherischer Salzsäure das Dihydrochlorid hergestellt.

Ausbeute: 0,6 g (28 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 160 °C sintern, ab 168 °C Zers.

Ber.: C 51,30 H 6,21 N 6,84 S 16,84

Gef.: 51,50 6,10 6,76 16,57

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃/CD₃OD):

δ = 7,49 ppm (d, 1H)

δ = 7,51 ppm (d, 1H)

Laut ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz) liegt ein ca. 50:50-Gemisch der Diastereomeren vor.

Beispiel 95

N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-(2-chlorthiazol-4-yl)morpholin

Hergestellt analog Beispiel 32 durch Umsetzung von 5 g (0,0208 Mol) 2-Chlor-4-bromacetyl-thiazol mit 5,6 g (0,021 Mol) N-(2-Hydroxyethyl)-2-(4-carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethylamin in 200 ml Aceton und 6,3 g (0,063 Mol) Kaliumhydrogencarbonat innerhalb 20 Stunden bei Raumtemperatur. Die Reduktion erfolgte in 4l ml Trifluoressigsäure mit 3,5 g (0,029 Mol) Triethylsilan über 24 Stunden. Das Rohprodukt wird über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol = 20:1 als Eluens gereinigt.

Ausbeute: 1,2 g (16 % der Theorie),

Ber.: C 55,53 H 5,64 N 6,81

Gef.: 55,41 5,70 6,57

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃/CD₃OD):

δ = 7,21 ppm (d, 1H)

δ = 7,22 ppm (d, 1H)

Laut ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz) liegt ein ca. 2:3-Gemisch der Diastereomeren vor.

Beispiel 96

N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-(2-amino-thiazol-4-yl)morpholin-dihydrochlorid

1,6 g (0,0037 Mol) N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-(2-acetamino-thiazol-4-yl)-morpholin werden in 100 ml 18%iger Salzsäure über 48 Stunden unter Stickstoff am Rückfluß gekocht. Die Reaktionslösung wird mit 1,5 g Aktivkohle versetzt, gut verrührt und abfiltriert. Dann wird die Lösung eingeeengt und das Produkt im Vakuum über Kaliumhydroxid getrocknet.

Ausbeute: 1,66 g (100 % der Theorie),

Ber.: C 47,99 H 9,32 N 8,32 S 7,11 Cl 15,76

Gef.: 48,20 9,45 8,99 7,18 15,78

Laut ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz) liegt ein 2:1-Gemisch der Diastereomeren vor.

Beispiel 97

N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-(2-chlorthiazol-4-yl)morpholin

0,55 g (0,0013 Mol) N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-l-methylethyl]-2-(2-chlor-thiazol-4-yl)morpholin werden bei Raumtemperatur für 10 Minuten in 4 ml Methanol und 4 ml in Natronlauge gerührt. Dann wird mit 4 ml in Salzsäure neutralisiert und das Produkt durch Extraktion mit Methylenchlorid gewonnen.

Ausbeute: 0,52 g (100 % der Theorie),

5 Schmelzpunkt: 80-90 °C (Zers.)

Ber.: C 54,47 H 5,33 N 7,05 Cl 8,93

Gef.: 54,40 5,42 7,00 8,90

Laut ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz) liegt ein 2:3-Gemisch der Diastereomeren vor.

10 Beispiel 98

N-[2-(4-(2-Hydroxyethoxy)phenyl)-l-methylethyl]-2-(2-chlorthiazol-4-yl)morpholin

Hergestellt analog Beispiel 71 durch Umsetzung von N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-l-methylethyl]-2-(2-chlor-thiazol-4-yl)morpholin mit Boran-Tetrahydrofuran-Komplex (1 molare Lösung in Tetrahydrofuran) über 60 Stunden.

Ausbeute: 35 % der Theorie

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃/CD₃OD):

δ = 7,209 ppm (d, 1H)

20 δ = 7,228 ppm (d, 1H)

Laut ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz) liegt ein 2:3-Gemisch der Diastereomeren vor.

Beispiel 99

25 N-[2-(4-(2-Hydroxyethoxy)phenyl)-l-methylethyl]-2-(2-hydroxy-2-(2-chlor-thiazol-4-yl)ethanamin

Hergestellt analog Beispiel 71 durch Umsetzung von N-[2-(4-Carboxymethoxyphenyl)-l-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-chlorthiazol-4-yl)ethanamin mit Boran-Tetrahydrofuran-Komplex (1 molare Lösung in Tetrahydrofuran) über 24 Stunden.

30 Ausbeute: 20 % der Theorie

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃/CD₃OD):

δ = 7,195 ppm (d, 1H)

δ = 7,22 ppm (d, 1H)

Laut ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz) liegt ein ca. 1:1-Gemisch der Diastereomeren vor.

35

Beispiel 100

N-[2-(4-Carboxymethoxyphenyl)-l-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-chlor-thiazol-4-yl)ethanamin

40 Hergestellt analog Beispiel 97 durch Umsetzung von N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-l-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-chlor-thiazol-4-yl)ethanamin mit In-Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 0,19 g (100 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 58-63 °C

Ber.: C 51,82 H 5,16 N 7,55

45 Gef.: 51,75 5,22 7,58

Beispiel 101

50 N-[2-(4-(2-Hydroxyethoxy)phenyl)-l-methylethyl]-N-(2-hydroxyethyl)-2-hydroxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)ethanamin

Hergestellt analog Beispiel 71 durch Umsetzung von N-[2-(4-Carboxymethoxyphenyl)-l-methylethyl]-N-(2-hydroxyethyl)-2-hydroxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)ethanamin in Tetrahydrofuran mit Diboran in Tetrahydrofuran und Reinigung der Base über eine Kieselgelsäule mit Essigester/Methanol = 20:1 als Eluens.

55 Ausbeute: 54 % der Theorie, Öl,

Ber.: C 52,52 H 5,80 N 6,45

Gef.: 52,19 5,72 6,39

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz) (CDCl₃/CD₃OD):

$\delta = 7,828$ ppm (s, 1H)

$\delta = 7,839$ ppm (s, 1H)

Es liegt ein 60:40-Gemisch der Diastereomeren vor.

6 Beispiel 102

N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-(2-piperidino-thiazol-4-yl)morpholin

Hergestellt analog Beispiel 32 durch Umsetzung von 2,9 g (0,01 Mol) 2-Piperidino-4-bromacetyl-thiazol mit 3,2 g (0,012 Mol) N-(2-Hydroxyethyl)-2-(4-carbomethoxyphenyl)-1-methylethylamin in 200 ml Aceton in Gegenwart von 3 g (0,03 Mol) Kaliumhydrogencarbonat und anschließender Reduktion in 60 ml Trifluoressigsäure mit 2,9 g (0,076 Mol) Natriumborhydrid über 24 Stunden. Die Substanz wird über eine Kieselgelsäule mit Essigester als Eluens gereinigt, wobei ein gelbes Öl erhalten wird.

Ausbeute: 0,8 g (17 % der Theorie),

15 Ber.: C 62,71 H 7,23 N 9,14 S 6,97

Gef.: 62,50 7,33 9,40 6,92

Laut ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz) liegt ein ca. 33:66-Gemisch der Diastereomeren vor:

$\delta = 6,33$ ppm (d, 1H)

20 $\delta = 6,44$ ppm (d, 1H)

Beispiel 103

N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-piperidino-thiazol-4-yl)ethanaminhydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 3 durch Umsetzung von 2-Piperidino-4-bromacetyl-thiazol mit 2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethylamin und anschließender Reduktion. Die Verbindung wird über eine Kieselgelsäule mit Essigester/Methanol = 9:1 als Eluens gereinigt und die Base mit etherischer Salzsäure in das Hydrochlorid überführt.

Ausbeute: 13 % der Theorie,

Schmelzpunkt: ab 100 °C Zers.

Ber.: C 52,16 H 6,56 N 8,29 S 6,32 Cl 14,01

Gef.: 51,80 6,83 8,17 6,48 13,72

35 Laut ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz) liegt ein ca. 50:50-Gemisch der Diastereomeren vor.

Beispiel 104

N-[2-(4-Carbomethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)ethanamin

0,54 g (0,030 Mol) 2-(2-Trifluormethyl-thiazol-4-yl)ethylenoxid werden in 5 ml Ethanol gelöst und zu einer siedenden Lösung von 0,58 g (0,0030 Mol) 2-(4-Carbomethoxyphenyl)-1-methylethylamin in 13 ml Ethanol innerhalb von 10 Minuten zugetropft. Anschließend wird für 5 Stunden am Rückfluß gekocht, das Lösungsmittel abdestilliert und die Base über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol = 20:1 als Eluens gereinigt.

Ausbeute: 0,45 g (38 % der Theorie),

Ber.: C 52,57 H 4,93 N 7,21

Gef.: 52,34 5,11 7,11

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz) (CDCl₃/CD₃OD):

50 $\delta = 7,58$ ppm (s, 1H)

$\delta = 7,61$ ppm (s, 1H)

Es liegt ein ca. 50:50-Gemisch der Diastereomeren vor.

Beispiel 105

N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)ethanamin

Hergestellt analog Beispiel 104 durch Umsetzung von 2-(2-Trifluormethyl-thiazol-4-yl)ethylenoxid mit 2-

(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-l-methylethylamin und Dimethylsulfoxid bei 90 °C für 16 Stunden. Die Base wird durch Ausschütteln mit Ether und Reinigen über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol = 20:1 als Eluens gereinigt.

Ausbeute: 24 % der Theorie,

5 Ber.: C 51,66 H 5,06 N 6,70

Gef.: 51,50 4,99 6,71

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz) (CDCl₃/CD₃OD):

δ = 7,57 ppm (d, 1H)

δ = 7,61 ppm (d, 1H)

10 Es liegt ein ca. 50:50-Gemisch der Diastereomeren vor.

Beispiel 106

15 N-[2-(4-(2-Hydroxyethoxy)phenyl)-l-methylethyl]-N-(2-hydroxyethyl)-2-hydroxy-2-(2-chlor-thiazol-4-yl)-ethanamin

Hergestellt analog Beispiel 30 durch Umsetzung von 2-Chlor-4-bromacetylthiazol mit N-(2-Hydroxyethyl)-2-(4-carbomethoxymethoxyphenyl)-l-methylethylamin und anschließender Reduktion in Methanol mit Natriumborhydrid bei Raumtemperatur. Das Rohprodukt wird über eine Kieselgelsäule mit

20 Chloroform/Essigester/Methanol = 10:9:1 als Eluens gereinigt.

Ausbeute: 15 % der Theorie,

Ber.: C 53,92 H 6,29 N 6,99 S 8,00 Cl 8,84

Gef.: 53,68 6,30 6,57 7,61 8,72

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz) (CDCl₃/CD₃OD):

25 δ = 7,22 ppm (d, 1H)

δ = 7,11 ppm (d, 1H)

Laut ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz) liegt ein ca. 1:1-Gemisch der Diastereomeren vor.

Beispiel 107

30 N-[2-(4-Methoxycarbonylmethoxyphenyl)-l-methylethyl]-(2-methoxy-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)ethanamin-dihydrochlorid x 1,5 H₂O

Hergestellt analog Beispiel 13 durch Umsetzung von 2-Methoxy-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)ethanamin mit l-(4-Methoxycarbonylmethoxyphenyl)propan-2-on und anschließender Reinigung der Base durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Chloroform/Methanol = 10/1 als Eluens.

Ausbeute: 58 % der Theorie,

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz) (CDCl₃)

δ = 4,40 ppm (dd, = CH-OMe)

40 δ = 4,44 ppm (dd, = CH-OMe)

Laut ¹H-NMR-Spektrum liegt ein ca. 50:50-Gemisch der Diastereomeren vor.

Die ölige Base wird mittels Chlorwasserstoff/Methanol in ein schaumartiges Dihydrochlorid übergeführt.

Schmelzpunkt: 80-80 °C,

Ber.: (x 1,5 H₂O) C 47,69 H 6,53 N 5,86 S 6,70 Cl 14,82

45 Gef.: 47,77 6,68 6,01 7,07 14,98

Beispiel 108

50 N-[2-(4-Carboxymethoxyphenyl)-l-methylethyl]-2-methoxy-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)ethanamin x 0,5 H₂O

Hergestellt analog Beispiel 16 durch Umsetzung von N-[2-(4-Methoxycarbonylmethoxyphenyl)-l-methylethyl]-2-methoxy-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)ethanamin in Methanol mit 1N-Natronlauge. Nach Neutralisieren mit 1N-Salzsäure wird im Vakuum eingedampft und dann zwischen Chloroform und Wasser verteilt. Der Chloroform-Extrakt wird im Vakuum eingedampft. Den schaumartigen Eindampfrückstand trocknet man

55 bei 50 °C/0,01 Torr.

Ausbeute: 47 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 80-90 °C

Ber.: (x 0,50 H₂O) C 57,88 H 6,73 N 7,50 S 8,59

Gef.: C 57,73 6,75 7,68 8,61

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz) (CDCl₃/CD₃OD):

δ = 1,03 ppm (dd, = CH-Me)

δ = 1,08 ppm (dd, = CH-Me)

- 5 Es liegt ein ca. 50:50-Gemisch der Diastereomeren vor.

Beispiel 109

- 10 N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-N-(2-hydroxyethyl)-2-hydroxy-2-(2-chlor-thiazol-4-yl)-ethanamin

Hergestellt analog Beispiel 106 durch Umsetzung von 2-Chlor-4-bromacetylthiazol mit N-(2-Hydroxyethyl)-2-(4-carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethylamin und anschließender Reduktion bei 0 °C. Das Rohprodukt wird über eine Kieselgelsäule mit Chloroform/Essigester = 3:17 als Eluens gereinigt.

- 15 Ausbeute: 12 % der Theorie, Öl,

Ber.: C 53,20 H 5,87 N 6,53 S 7,48 Cl 8,27

Gef.: 52,96 5,83 6,26 7,65 8,37

¹H NMR-Spektrum (400 MHz) (CDCl₃/CD₃OD):

δ = 7,22 ppm (d, 1H)

- 20 δ = 7,13 ppm (d, 1H)

Laut ¹H-NMR-Spektrum liegt ein ca. 50:50-Gemisch der Diastereomeren vor.

Beispiel 110

- 25 N-[2-(4-Carbomethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)ethanamin

1 g (0,0036 Mol) 1-(2-Trifluormethyl-thiazol-4-yl)-1-hydroxy-2-bromethan werden in 20 ml Ethanol gelöst, mit 15 g 2-(4-Carbomethoxyphenyl)-1-methylethylamin versetzt und 2 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert, der verbleibende Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen und mit 2n

- 30 Natronlauge ausgeschüttelt. Die organische Phase wird getrocknet, eingeeengt und das Rohprodukt über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol = 20:1 als Eluens gereinigt.

Ausbeute: 0,9 g (65 % der Theorie),

Ber.: C 52,57 H 4,93 N 7,21

Gef.: 52,27 5,04 7,17

- 35 ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz) (CDCl₃/CD₃OD):

δ = 7,58 ppm (s, 1H)

δ = 7,61 ppm (s, 1H)

Laut ¹H-NMR-Spektrum liegt ein ca. 50:50-Gemisch der Diastereomeren vor.

- 40 Beispiel 111

N-[2-(4-(2-Ethoxyethoxy)phenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)ethanamin

- 45 Hergestellt analog Beispiel 13 durch Umsetzung von 2-Hydroxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)ethanamin mit 1-(4-(2-Ethoxyethoxy)-phenyl)propan-2-on und anschließender Reinigung des Rohproduktes über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol = 95:5 als Eluens.

Ausbeute: 34 % der Theorie, Öl,

Ber.: C 54,53 H 6,02 N 6,69 S 7,66

Gef.: 54,45 6,12 6,71 7,63

- 50 ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz) (CDCl₃/CD₃OD)

δ = 7,60 ppm (s, 1H)

δ = 7,57 ppm (s, 1H)

Laut ¹H-NMR-Spektrum liegt ein ca. 50:50-Gemisch der Diastereomeren vor.

- 55 Beispiel 112

N-[2-(4-(2-Ethoxyethoxy)phenyl)-1-methylethyl]-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)morpholin

Hergestellt analog Beispiel 87 durch Umsetzung von N-(2-Hydroxyethyl)-2-(4-(2-ethoxyethoxy)phenyl)-l-methylethylamin mit 2-Trifluormethyl-4-bromacetyl-thiazol in Gegenwart von Kaliumhydrogencarbonat, anschließender Reduktion und Reinigung des Rohproduktes über eine Kieselgelsäule mit Toluol/Essigester = 8:2 als Eluens.

- 5 Ausbeute: 35 % der Theorie, Öl,
Ber.: C 56,74 H 6,12 N 6,30 S 7,21
Gef.: 56,65 6,21 6,15 7,30

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz) (CDCl₃/CD₃OD):

δ = 7,60 ppm (s, 1H)

- 10 δ = 7,57 ppm (s, 1H)

Laut ¹H-NMR-Spektrum liegt ein ca. 50:50-Gemisch der Diastereomeren vor.

Beispiel 113

- 15 N-[2-(4-(2-Ethoxyethoxy)phenyl)-l-methylethyl]-N-(2-hydroxyethyl)-2-hydroxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)-ethanamin

Hergestellt analog Beispiel 106 durch Umsetzung von 2-Trifluormethyl-4-bromacetyl-thiazol mit N-(2-Hydroxyethyl)-2-(4-(2-ethoxyethoxy)phenyl)-l-methylethylamin in Gegenwart von Kaliumhydrogencarbonat, anschließender Reduktion mit Natriumborhydrid in Eisessig und Reinigung des Rohproduktes über eine Kieselgelsäule mit Toluol/Essigester = 6:4 als Eluens.

- Ausbeute: 37 % der Theorie, Öl,
Ber.: C 54,53 H 6,32 N 6,06 S 6,93
Gef.: 54,41 6,76 5,95 7,15

- 25 ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz) (CDCl₃/CD₃OD):

δ = 7,60 ppm (s, 1H)

δ = 7,49 ppm (s, 1H)

Laut ¹H-NMR-Spektrum liegt ein ca. 3:2-Gemisch der Diastereomeren vor.

- 30 Beispiel 114

N-[2-(4-(2-Phenethoxyethoxy)phenyl)-l-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)ethanamin

- Hergestellt analog Beispiel 13 durch Umsetzung von 2-Hydroxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)ethanamin und l-(4-(2-Phenethoxy)phenyl)propan-2-on und anschließender Reinigung der Base über eine Kieselgelsäule mit Essigester/Methanol = 8:2 als Eluens.

- Ausbeute: 43 % der Theorie, Öl,
Ber.: C 60,71 H 5,91 N 5,66 S 6,48
Gef.: 60,55 6,03 5,71 6,80

- 40 ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz) (CDCl₃/CD₃OD):

δ = 7,62 ppm (s, 1H)

δ = 7,55 ppm (s, 1H)

Laut ¹H-NMR-Spektrum liegt ein ca. 50:50-Gemisch der Diastereomeren vor.

- 45 Beispiel 115

N-[2-(4-(2-Phenethoxyethoxy)phenyl)-l-methylethyl]-2-(2-trifluor-thiazol-4-yl)morpholin

- Hergestellt analog Beispiel 87 durch Umsetzung von N-(2-Hydroxyethyl)-2-(4-(2-phenethoxyethoxy)phenyl)-l-methylethylamin mit 2-Trifluormethyl-4-bromacetyl-thiazol in Gegenwart von Kaliumhydrogencarbonat, anschließender Reduktion und Reinigung des Rohproduktes über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol = als Eluens.

- Ausbeute % der Theorie, Öl,
Ber.: C 62,29 H 6,00 N 5,38 S 6,16
Gef.: 62,29 6,00 5,38 6,16

- 55 ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz) (CDCl₃/):

δ = ppm ()

δ = ppm ()

Laut ¹H-NMR-Spektrum liegt ein ca. 50:50-Gemisch der Diastereomeren vor.

Beispiel II6

5 N-[2-(4-(2-Phenethoxyethoxy)phenyl)-1-methylethyl]-N-(2-hydroxyethyl)-2-hydroxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)ethanamin

Hergestellt analog Beispiel I06 durch Umsetzung von 2-Trifluormethyl-4-bromacetyl-thiazol mit N-(2-Hydroxyethyl)-2-(4-(2-phenethoxyethoxy)phenyl)-1-methylethylamin in Gegenwart von Kaliumhydrogencarbonat, anschließender Reduktion und Reinigung des Rohproduktes über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol = : als Eluens.

Ausbeute: % der Theorie, Öl,

Ber.: C 60,21 H 6,18 N 5,20 S 5,95

Gef.:

15 ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz) (CDCl₃/)::

δ = ppm ()

δ = ppm ()

Laut ¹H-NMR-Spektrum liegt ein ca. 50:50-Gemisch der Diastereomeren vor.

20 Beispiel II7

N-[2-(4-(3-Hydroxypropoxy)phenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)ethanamin

Hergestellt analog Beispiel I3 durch Umsetzung von 2-Hydroxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)ethanamin und 1-(4-(3-Hydroxypropoxy)phenyl)propan-2-on und anschließender Reinigung der Base über eine Kieselgelsäule mit Essigester/Methanol = 9:1 als Eluens.

Ausbeute: 33 % der Theorie, Öl,

Ber.: C 53,46 H 5,73 N 6,93

Gef.: 53,34 5,88 6,78

30 ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz) (CDCl₃CD₃OD):

δ = 7,57 ppm (s, 1H)

δ = 7,80 ppm (s, 1H)

Laut ¹H-NMR-Spektrum liegt ein ca. 50:50-Gemisch der Diastereomeren vor.

35 Beispiel I

Dragee mit 10 mg N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)-ethanamin

40 Zusammensetzung:

1 Dragee enthält:

45	(1) Wirksubstanz	10,0 mg
	(2) Milchzucker	69,0 mg
	(3) Maisstärke	35,0 mg
	(4) Polyvinylpyrrolidon	5,0 mg
50	(5) Magnesiumstearat	1,0 mg
		120,0 mg

55

Herstellung:

(1) + (2) + (3) werden gemischt und mit (4) in einer wässrigen Lösung befeuchtet. Die feuchte Masse

wird durch ein Sieb mit 1,6 mm Maschenweite geschlagen und bei 45° C im Umlufttrockenschrank getrocknet. Das trockene Granulat wird durch ein Sieb mit 1 mm Maschenweite gegeben und mit (5) gemischt. Die fertige Mischung wird zu Drageekernen verpreßt.

Kerngewicht: 120,0 mg

5 Durchmesser: 7,0 mm

Wölbungsradius: 6,0 mm

Die so hergestellten Drageekerne werden auf bekannte Weise mit einer Schicht überzogen, die im Wesentlichen aus Zucker und Talkum besteht. Diese Schicht kann auch Farbauszüge enthalten. Die fertigen Dragees werden mit Wachs poliert.

10 Drageegewicht: 180,0 mg

Beispiel II

15 Dragee mit 50 mg N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)ethanamin

Zusammensetzung:

1 Dragee enthält:

20

(1) Wirksubstanz	50,0 mg
(2) Milchzucker	110,8 mg
25 (3) Maisstärke	50,0 mg
(4) Polyvinylpyrrolidon	8,0 mg
(5) Magnesiumstearat	<u>1,2 mg</u>
	220,0 mg

30

Herstellung:

35

Die Herstellung erfolgt analog Beispiel I. Kerngewicht: 220,0 mg

Durchmesser: 9,0 mm

Wölbungsradius: 8,0 mm

Drageegewicht: 300,0 mg

40

Beispiel III

45 Tabletten mit 150 mg N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)ethanamin

50

55

60

Zusammensetzung:

1 Tablette enthält:

5

10

15

(1) Wirksubstanz	150,0 mg
(2) Milchzucker	86,0 mg
(3) Maisstärke	50,8 mg
(4) Mikrokristalline Zellulose	25,0 mg
(5) Polyvinylpyrrolidon	7,0 mg
(6) Magnesiumstearat	<u>1,2 mg</u>
	320,0 mg

20 **Herstellung:**

(1) + (2) + (3) + (4) + (5) werden gemischt und mit Wasser befeuchtet. Die feuchte Masse wird durch ein Sieb mit 1,6 mm Maschenweite geschlagen und bei 45°C getrocknet. Das trockene Granulat wird nochmals durch dasselbe Sieb gegeben und mit (6) gemischt. Aus der fertigen Mischung werden Tabletten gepreßt.

Tablettengewicht: 320,0 mg

Durchmesser: 10,0 mm

Die Tabletten werden mit einer Teilerbe versehen, um die Halbierung zu ermöglichen.

30 **Beispiel IV**

Hartgelatinekapselform zu 100 mg N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)ethanamin

35

Zusammensetzung:

1 Kapsel enthält:

40

Kapselhülle: Hartgelatinekapselform Größe 3

Kapselinhaltsstoffe:

45

50

(1) Wirksubstanz	100,0 mg
(2) Lactose x 1H ₂ O	38,0 mg
(3) Maisstärke getrocknet	60,0 mg
(4) Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
Kapselfüllgewicht:	200,0 mg

55

(5) Dest. Wasser q.s.

Herstellung:

Ein kleiner Teil Lactose wird ca. 10 %ig in dest. Wasser gelöst (Granulierflüssigkeit). Der Wirkstoff, die restliche Lactose sowie Maisstärke werden gemischt und mit der Granulierflüssigkeit durchfeuchtet. Die Masse wird gesiebt, getrocknet und nach nochmaligem Sieben mit Magnesiumstearat homogen gemischt. Das feinkörnige Granulat wird auf einer geeigneten Maschine in Kapseln abgefüllt.

Beispiel V

Hartgelatinekapseln zu 200 mg N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)ethanamin

Zusammensetzung:

Kapselhülle: Hartgelatinekapseln Größe 1

Kapselinhaltsstoffe:

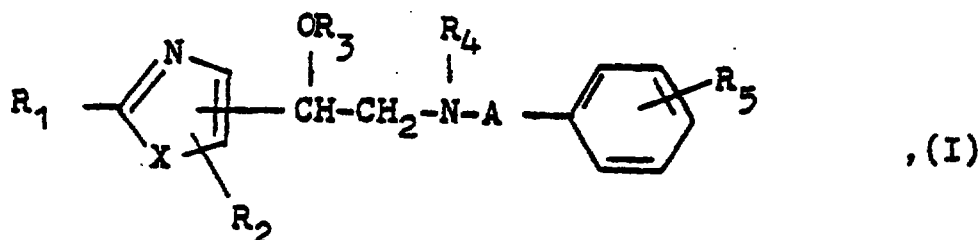
(1) Wirksubstanz	200,0 mg
(2) Lactose x 1H ₂ O	47,0 mg
(3) Maisstärke getrocknet	70,0 mg
(4) Magnesiumstearat	<u>3,0 mg</u>
Kapselfüllgewicht:	320,0 mg
(5) Dest. Wasser	q.s.

Herstellung:

Ein kleiner Teil Lactose wird ca. 10 %ig in dest. Wasser gelöst (Granulierflüssigkeit). Der Wirkstoff, die restliche Lactose sowie Maisstärke werden gemischt und mit der Granulierflüssigkeit durchfeuchtet. Die Masse wird gesiebt, getrocknet und nach nochmaligem Sieben mit Magnesiumstearat homogen gemischt. Das feinkörnige Granulat wird auf einer geeigneten Maschine in Kapseln abgefüllt.

Patentansprüche

1. Neue substituierte Thiazole und Oxazole der allgemeinen Formel



in der

Herstellung:

Ein kleiner Teil Lactose wird ca. 10 %ig in dest. Wasser gelöst (Granulierflüssigkeit). Der Wirkstoff, die restliche Lactose sowie Maisstärke werden gemischt und mit der Granulierflüssigkeit durchfeuchtet. Die Masse wird gesiebt, getrocknet und nach nochmaligem Sieben mit Magnesiumstearat homogen gemischt. Das feinkörnige Granulat wird auf einer geeigneten Maschine in Kapseln abgefüllt.

Beispiel V

Hartgelatinekapseln zu 200 mg N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)ethanamin

Zusammensetzung:

Kapselhülle: Hartgelatinekapseln Größe 1

Kapselinhaltsstoffe:

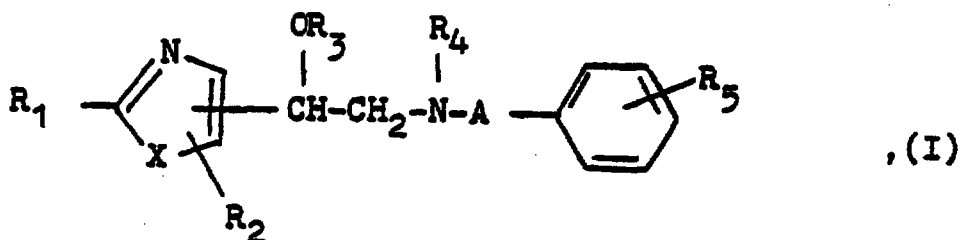
(1) Wirksubstanz	200,0 mg
(2) Lactose x 1H ₂ O	47,0 mg
(3) Maisstärke getrocknet	70,0 mg
(4) Magnesiumstearat	<u>3,0 mg</u>
Kapselfüllgewicht:	320,0 mg
(5) Dest. Wasser	q.s.

Herstellung:

Ein kleiner Teil Lactose wird ca. 10 %ig in dest. Wasser gelöst (Granulierflüssigkeit). Der Wirkstoff, die restliche Lactose sowie Maisstärke werden gemischt und mit der Granulierflüssigkeit durchfeuchtet. Die Masse wird gesiebt, getrocknet und nach nochmaligem Sieben mit Magnesiumstearat homogen gemischt. Das feinkörnige Granulat wird auf einer geeigneten Maschine in Kapseln abgefüllt.

Patentansprüche

1. Neue substituierte Thiazole und Oxazole der allgemeinen Formel



in der





A eine gegebenenfalls durch Methyl- oder Ethylgruppen mono- oder disubstituierte n-Alkylengruppe mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen,

5 X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

R₁ ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Trifluormethyl-, Alkyl-, Phenyl- oder Piperidinogruppe oder eine gegebenenfalls durch ein oder zwei Alkylgruppen oder eine Alkanoyl- oder Benzoylgruppe substituierte Aminogruppe,

10

R₂ ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe,

R₃ ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe, die in 2- oder 3-Stellung durch eine Hydroxygruppe substituiert sein kann, oder R₃ zusammen mit R₄ eine Alkoxy-carbonylmethylengruppe oder eine Ethylengruppe, wobei die zum N- oder O-Atom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

15

R₄ ein Wasserstoffatom, eine gegebenenfalls durch eine Phenyl-, Carboxy-, Alkoxy-carbonyl- oder Cyanogruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Hydroxygruppe substituierte Alkylgruppe oder eine Alkenylgruppe und

20

R₅ eine Hydroxy-, Alkoxy-, Carboxy-, Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder Dialkylaminocarbonylgruppe, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die endständig durch eine Carboxy-, Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder Dialkylaminocarbonylgruppe substituiert ist, eine Alkoxygruppe mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, die endständig durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Phenylalkoxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Pyrrolidino-, Piperidino- oder Hexamethyleniminogruppe substituiert ist, oder eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe substituierte Ethenylengruppe, die endständig durch eine Carboxy-, Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder Dialkylaminocarbonylgruppe substituiert ist,

25

30

wobei alle vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkoxy- oder Alkanoylgruppen, sofern nichts anderes erwähnt wurde, jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome und die vorstehend erwähnten Alkenylgruppen 3 bis 5 Kohlenstoffatomen enthalten können, bedeuten, deren optische Isomere und deren Diastereomere sowie deren Säureadditionssalze.

35

2. Neue substituierte Thiazole und Oxazole der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

A eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Ethylen- oder n-Propylengruppe,

40

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

R₁ ein Wasserstoff- oder Chloratom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Trifluormethyl-, Phenyl-, Amino-, Methylamino-, Dimethylamino-, Piperidino-, Acetylamino- oder Benzoylamino-

45

R₂ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,

R₃ ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe oder R₃ und R₄ zusammen eine Methoxycarbonylmethylengruppe oder eine Ethylengruppe, wobei die zum O-Atom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

50

R₄ ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, 2-Hydroxy-ethyl-, Carboxymethyl-, Carbethoxymethyl- oder Benzylgruppe und

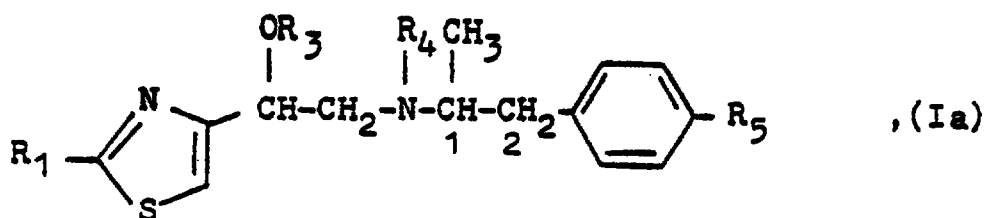
55

R₅ eine Hydroxy-, Methoxy-, Carboxy-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Carboxymethoxy-, Methoxycarbonylmethoxy-, Ethoxycarbonylmethoxy-, Aminocarbonylmethoxy-, Methylaminocarbonylmethoxy-, 2-Hydroxy-ethoxy-, 2-Ethoxy-ethoxy-, 2-Phenethoxy-ethoxy-, 2-Amino-ethoxy-, 2-Methylamino-ethoxy-, 2-(1-Piperidino)-ethoxy-, 6-Hydroxy-n-hexoxy- oder 2-Carbomethoxy-l-

methyl-ethenylgruppe darstellen, bedeuten.

deren optische Isomere und deren Diastereomere sowie deren Säureadditionssalze.

3. Neue substituierte Thiazole der allgemeinen Formel



in der

R₁ ein Chloratom, eine Methyl- oder Trifluormethylgruppe,

R₂ ein Wasserstoffatom oder R₃ und R₄ zusammen die Ethylen- oder Methoxycarbonylmethylengruppe,

R₄ ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, 2-Hydroxy-ethyl-oder Carbethoxymethylgruppe und

R₅ eine Carboxymethoxy-, Carbomethoxymethoxy, Ethoxycarbonylmethoxy-, Aminocarbonylmethoxy, Methylaminocarbonylmethoxy-, 2-Methylaminoethoxy, 2-Hydroxy-ethoxy- oder 2-Carbomethoxy-1-methyl-ethenylgruppe bedeuten, deren optische Isomere und deren Diastereomere sowie deren Säureadditionssalze.

4. N-[2(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)ethanamin, dessen optische Isomere und dessen Diastereomere sowie dessen Säureadditionssalze.
5. N-[2-(4-Carboxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)morpholin, dessen optische Isomere und dessen Diastereomere sowie dessen Säureadditionssalze.
6. N[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-N-(2-hydroxy-ethyl)-2-hydroxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)-ethanamin, dessen optische Isomere und dessen Diastereomere sowie dessen Säureadditionssalze.
7. N-[2-(4-(2-Hydroxyethoxy)phenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)ethanamin, dessen optische Isomere und dessen Diastereomere sowie dessen Säureadditionssalze.
8. N-[2-(4-Carboxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2-(2-trifluormethyl-thiazol-4-yl)-ethanamin, dessen optische Isomere und dessen Diastereomere sowie dessen Säureadditionssalze.
9. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 8 mit anorganischen oder organischen Säuren.
10. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 8 oder ein physiologisch verträgliches Säureadditionssalz gemäß Anspruch 9 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.
11. Arzneimittel gemäß Anspruch 10, welches zur Behandlung des Diabetes mellitus, der Adipositas und zur Behandlung und Prophylaxe atherosklerotischer Veränderungen geeignet ist.
12. Verwendung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 9 zur Herstellung eines Arzneimittels, das für die Behandlung des Diabetes mellitus, der Adipositas und zur Behandlung und Prophylaxe

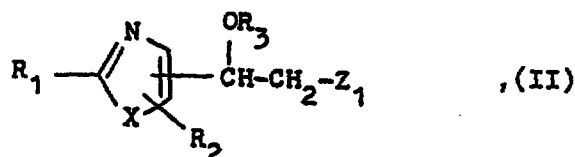


atherosklerotischer Veränderungen.

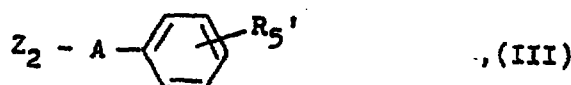
13. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 10 oder 11, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 9 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

14. Verfahren zur Herstellung der neuen Thiazole und Oxazole gemäß den Ansprüchen 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel



mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in denen

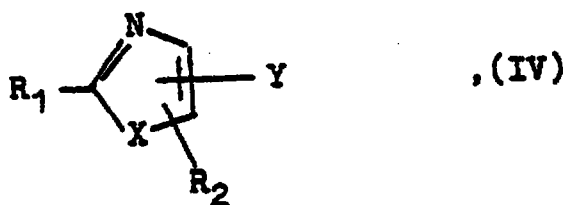
R₁ bis R₃, A und X wie in den Ansprüchen 1 bis 8 definiert sind,

Z₁ eine nukleophile Austrittsgruppe und Z₂ eine R₄-NH-Gruppe oder

Z₂ eine nukleophile Austrittsgruppe und Z₁ eine R₄-NH-Gruppe darstellen, wobei R₄ wie in den Ansprüchen 1 bis 8 definiert ist, und

R₅' die für R₅ in den Ansprüchen 1 bis 8 erwähnten Bedeutungen besitzt, wobei jedoch R₅' keine der in den Ansprüchen 1 bis 8 erwähnten Alkoxycarbonylmethoxygruppen darstellen kann und eine im Rest R₅ enthaltene Carboxy-, Amino- oder Alkylaminogruppe durch einen Schutzrest geschützt sein kann, umgesetzt und gegebenenfalls anschließend ein verwendeter Schutzrest abgespalten wird oder

b) eine gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildete Schiff'schen Base der allgemeinen Formel

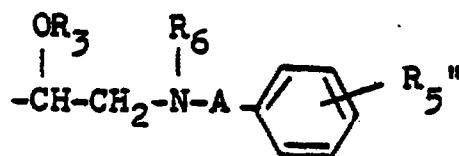


in der

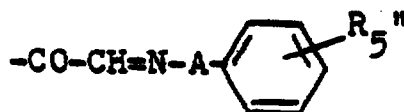
R₁, R₂ und X wie in den Ansprüchen 1 bis 8 definiert sind und

Y eine Gruppe der Formel





oder

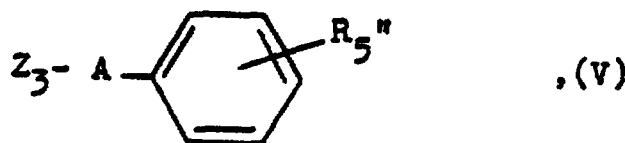


darstellen, wobei

R₃ und A wie in den Ansprüchen 1 bis 8 definiert sind, *

R_{5''} die für R₅ in den Ansprüchen 1 bis 8 erwähnten Bedeutungen besitzt, wobei jedoch eine im Rest R₅ enthaltene Amino- oder Alkylaminogruppe durch einen Schutzrest geschützt sein kann, und R₆ zusammen mit einem Wasserstoffatom des benachbarten Kohlenstoffatoms des Restes A eine weitere Bindung darstellt, reduziert und gegebenenfalls anschließend ein verwendeter Schutzrest abgespalten wird oder

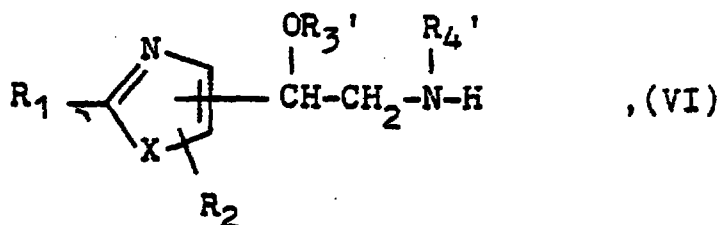
c) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel 1, in der R₃ und R₄ wie in den Ansprüchen 1 bis 8 definiert sind, wobei jedoch R₃ und R₄ keine Ethylengruppe, in der die zum N-Atom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt ist, darstellen, eine Carbonylverbindung der allgemeinen Formel



in der

A wie in den Ansprüchen 1 bis 8 definiert ist,

R_{5''} die für R₅ in den Ansprüchen 1 bis 8 erwähnten Bedeutungen besitzt, wobei jedoch eine im Rest R₅ enthaltene Amino- oder Alkylaminogruppe durch einen Schutzrest geschützt sein kann, und Z₃ zusammen mit einem Wasserstoffatom des benachbarten Kohlenstoffatoms des Restes A ein Sauerstoffatom darstellt, mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der

R₁, R₂ und X wie in den Ansprüchen 1 bis 8 definiert sind,

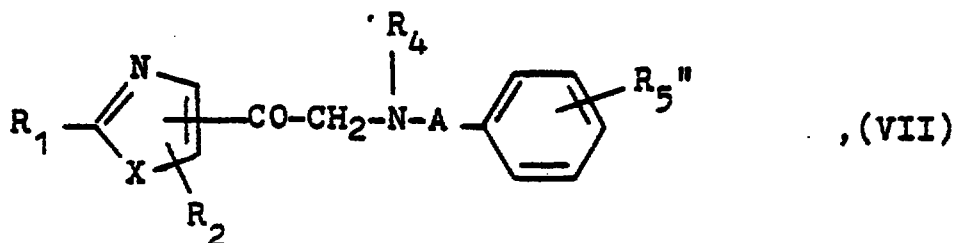
R_{3'} und R_{4'} die für R₃ und R₄ in den Ansprüchen 1

bis 8 erwähnten Bedeutungen besitzen, wobei jedoch R₃ und R₄ zusammen keine Ethylengruppe, in der die zum N-Atom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt ist, bedeuten,



In Gegenwart eines geeigneten Reduktionsmittels reaktiv aminiert und gegebenenfalls anschließend ein verwendeter Schutzrest abgespalten wird oder

d) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_3 ein Wasserstoffatom darstellt, eine gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildete Verbindung der allgemeinen Formel

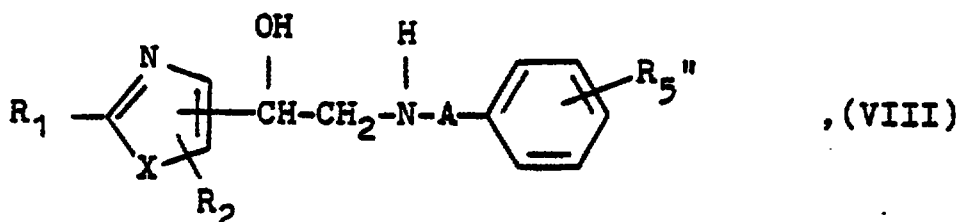


In der

A, X, R_1 , R_2 und R_4 wie in den Ansprüchen 1 bis 8 definiert sind und

R_5'' die für R_5 in den Ansprüchen 1 bis 8 erwähnten Bedeutungen besitzt, wobei jedoch eine im Rest R_5 enthaltene Amino- oder Alkylaminogruppe durch einen Schutzrest geschützt sein kann, reduziert und gegebenenfalls anschließend ein verwendeter Schutzrest abgespalten wird oder

e) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_3 und R_4 zusammen eine Alkoxy-carbonylmethylengruppe darstellen, eine Verbindung der allgemeinen Formel



In der

A, X, R_1 und R_2 wie in den Ansprüchen 1 bis 8 definiert sind und

R_5'' die für R_5 in den Ansprüchen 1 bis 8 erwähnten Bedeutungen besitzt, wobei jedoch eine im Rest R_5 enthaltene Amino- oder Alkylaminogruppe durch einen Schutzrest geschützt sein kann, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

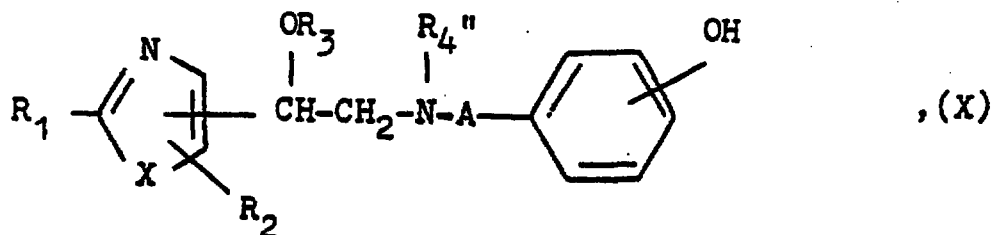


In der

R_7 eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen darstellt, umgesetzt und gegebenenfalls anschließend ein verwendeter Schutzrest abgespalten wird oder

f) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_5 eine Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die endständig durch eine Carboxy-, Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder Dialkylaminocarbonylgruppe substituiert ist, oder eine Alkoxygruppe mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, die endständig durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Pyrrolidino-, Piperidino- oder Hexamethyleniminogruppe substituiert ist, darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel





10 in der

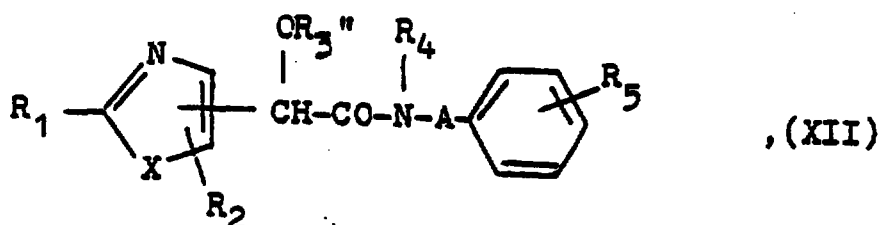
A, X und R₁ bis R₃ wie in den Ansprüchen I bis B definiert sind und
 R₄'' die für R₄ in den Ansprüchen I bis 8 erwähnten Bedeutungen besitzt oder eine leicht
 15 abspaltbare Schutzgruppe für eine Aminogruppe darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen
 Formel



20 in der

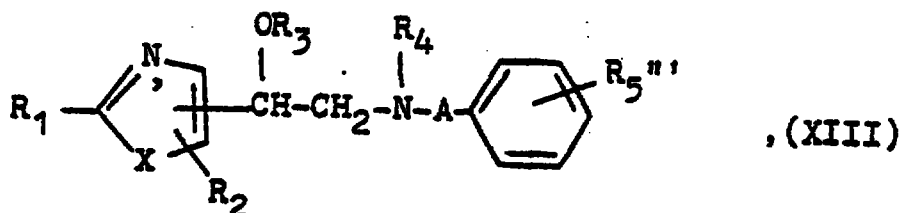
R₃ eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen,
 die endständig durch eine Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder
 Dialkylaminocarbonylgruppe substituiert ist, oder eine Alkylgruppe mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen,
 die endständig durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Pyrrolidino-,
 25 Piperidino- oder Hexamethyleniminogruppe substituiert ist, und

Z₄ eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom oder eine Sulfonyloxygruppe oder
 Z₄ zusammen mit einem β-Wasserstoffatom des Restes R₃ ein Sauerstoffatom darstellen, umge-
 setzt und gegebenenfalls anschließend ein verwendeter Schutzrest abgespalten wird oder
 30 g) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₃ ein Wasserstoffatom
 darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



40 in der

A, X, R₁, R₂ und R₄ wie in den Ansprüchen I bis 8 definiert sind und
 R₃ ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe bedeutet, reduziert wird oder
 45 h) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₅ eine Alkoxycarbonyl-,
 Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder Dialkylaminocarbonylgruppe darstellt oder enthält, eine
 Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_1 bis R_4 , A und X wie in den Ansprüchen I bis S definiert sind und

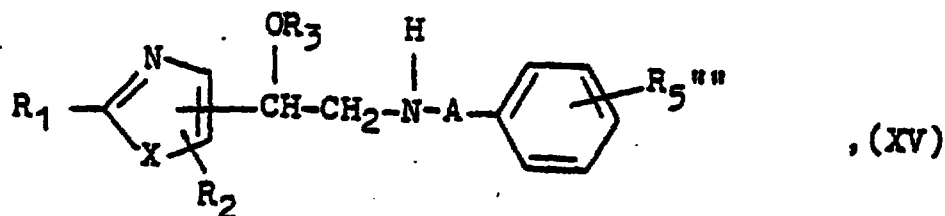
R_5''' eine Carboxygruppe oder eine Alkoxygruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, welche endständig durch eine Carboxygruppe substituiert ist, darstellt, oder deren reaktionsfähige Derivate, mit einer

$H-R_5$ (XIV)

in der

R_5 eine Alkoxy-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe darstellt, wobei jeweils der Alkyl- oder Alkoxytell 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, umgesetzt wird oder

i) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_4 eine gegebenenfalls durch eine Phenyl-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl- oder Cyanogruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Hydroxygruppe substituierte Alkylgruppe oder eine Alkenylgruppe darstellt, eine Verbindung der



in der

A, X und R_1 bis R_3 wie in den Ansprüchen I bis 8 definiert sind und

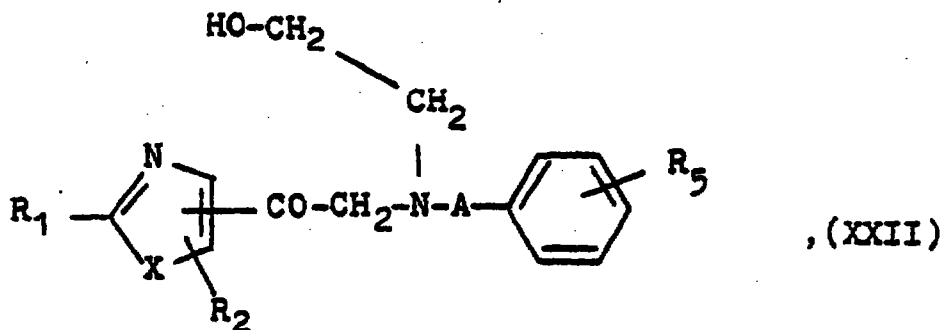
R_5''' die für R_5 in den Ansprüchen I bis 8 erwähnten Bedeutungen besitzt, wobei jedoch eine im Rest R_5 enthaltene Amino- oder Alkylaminogruppe erforderlichenfalls durch einen Schutzrest geschützt sein kann, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

$Z_5 - R_4''$ (XVI)

in der

R_4'' mit Ausnahme des Wasserstoffatoms die für R_4 eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt und Z_5 eine nukleophile Austrittsgruppe oder Z_5 zusammen mit einem α - oder β -Wasserstoffatom des Alkylrestes R_4'' ein Sauerstoffatom bedeuten, umgesetzt und gegebenenfalls anschließend ein verwendeter Schutzrest abgespalten wird oder

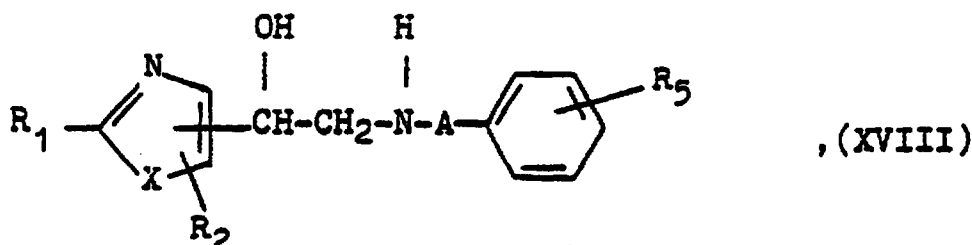
k) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_3 und R_4 zusammen eine Ethylengruppe darstellen, eine gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildete Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A, X, R₁, R₂ und R₅ wie in den Ansprüchen 1 bis 8 definiert sind, oder dessen cyclischen Halbacetals reduziert wird oder

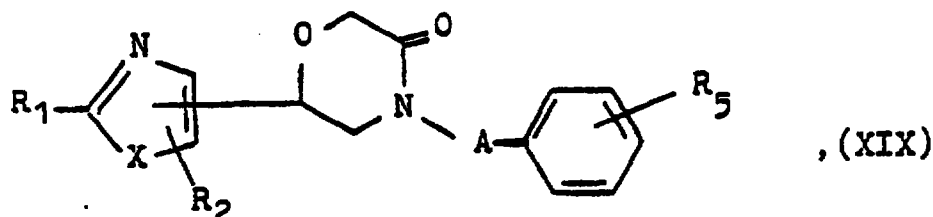
l) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I in der R₃ und R₄ zusammen eine Ethylengruppe, in der die zum N- oder O-Atom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt ist, bedeuten, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A, X, R₁, R₂ und R₅ wie in den Ansprüchen 1 bis 8 definiert sind, mit einem Halogenacetylhalogenid oder Halogen essigester umgesetzt wird oder

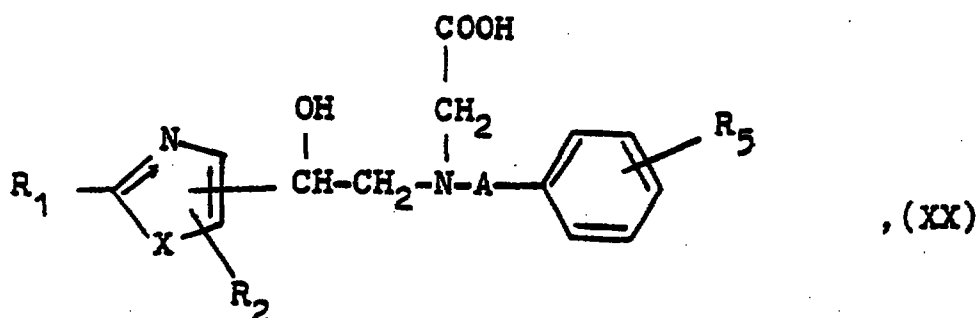
m) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₃ und R₄ zusammen eine Ethylengruppe bedeuten, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A, X, R₁, R₂ und R₅ wie in den Ansprüchen 1 bis 8 definiert sind, reduziert wird oder

n) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₃ und R₄ zusammen eine Ethylengruppe, in welcher die zum O-Atom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt ist, darstellen, eine gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildete Verbindung der allgemeinen Formel



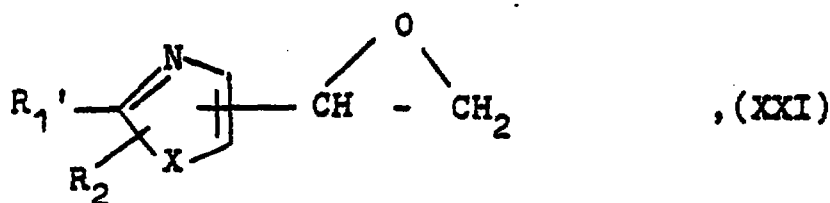
in der

A, X, R₁, R₂ und R₅ wie in den Ansprüchen 1 bis 8 definiert sind, oder deren reaktionsfähige Derivate wie deren Ester oder Halogenide cyclisiert wird oder

o) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₁ ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Trifluormethyl- oder Alkylgruppe und R₂ ein Wasserstoffatom darstellen, eine



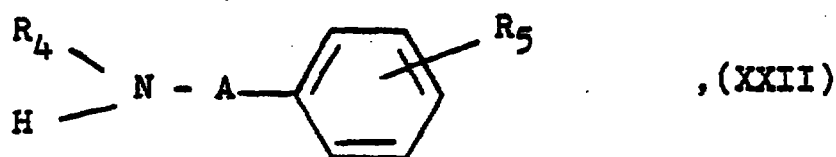
Verbindung der allgemeinen Formel



in der

X und R₂ wie in den Ansprüchen 1 bis 8 definiert sind und

R₁' ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Trifluormethyl- oder Alkylgruppe darstellt, mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der

A, R₄ und R₅ wie in den Ansprüchen 1 bis 8 definiert sind, umgesetzt wird und

30

35

gewünschtenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₅ eine Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder Dialkylaminocarbonylgruppe darstellt oder enthält und/oder R₁ eine durch eine Alkanoyl- oder Benzoylgruppe substituierte Aminogruppe darstellt, mittels Hydrolyse in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₅ eine Carboxygruppe darstellt oder enthält und/oder R₁ eine Aminogruppe darstellt, übergeführt wird und/oder

40

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₅ eine durch eine Carboxy-, Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder Dialkylaminocarbonylgruppe substituierte Alkoxygruppe darstellt, mittels Reduktion durch ein geeignetes Metallhydrid in eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der der vorstehend erwähnte substituierte Alkoxyrest anstelle der Carbonylgruppe eine Methylengruppe enthält, übergeführt wird und/oder

45

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₃ eine Alkylgruppe und/oder R₅ eine der in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnten Alkoxygruppen darstellt, mittels Etherspaltung in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₃ ein Wasserstoffatom und/oder R₅ eine Hydroxygruppe oder eine durch eine Hydroxygruppe substituierte Alkoxygruppe darstellt, übergeführt wird und/oder

50

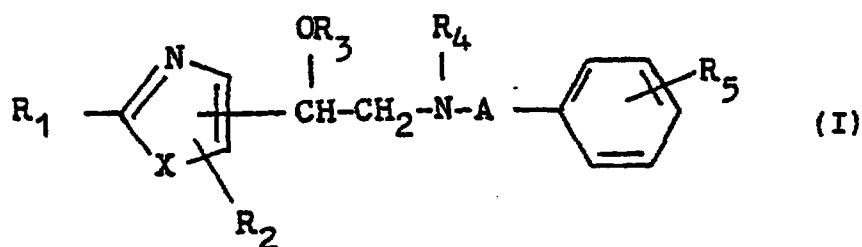
eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre optischen Isomere und Diastereomere aufgetrennt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Säureadditionssalze, insbesondere in ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze übergeführt werden.

55 Claims

1. New substituted thiazoles and oxazoles of the general formula





in which

A denotes an n-alkylene group which is optionally monosubstituted or disubstituted by methyl or ethyl groups and has 2 or 3 carbon atoms,

X denotes an oxygen or sulphur atom,

R₁ denotes a hydrogen or halogen atom, a trifluoromethyl, alkyl, phenyl or piperidino group or an amino group which is optionally substituted by one or two alkyl groups or one alkanoyl or benzoyl group,

R₂ denotes a hydrogen atom or an alkyl group,

R₃ denotes a hydrogen atom or an alkyl group which can be substituted in the 2- or 3-position by a hydroxyl group, or R₃ together with R₄ denotes an alkoxycarbonylmethylene group or an ethylene group, it being possible for the methylene group adjacent to the N or O atom to be replaced by a carbonyl group,

R₄ denotes a hydrogen atom, an alkyl group which is optionally substituted by a phenyl, carboxyl, alkoxycarbonyl or cyano group or, in the 2- or 3-position, by a hydroxyl group, or denotes an alkenyl group, and

R₅ denotes a hydroxyl, alkoxy, carboxyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl or dialkylaminocarbonyl group, an alkoxy group which has 1 to 6 carbon atoms and is substituted by a terminal carboxyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl or dialkylaminocarbonyl group, an alkoxy group which has 2 to 7 carbon atoms and is substituted by a terminal hydroxyl, alkoxy, phenylalkoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, pyrrolidino, piperidino or hexamethylenelmino group, or an ethylene group which is optionally substituted by an alkyl group and is substituted by a terminal carboxyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl or dialkylaminocarbonyl group,

It being possible for all the above-mentioned alkyl, alkoxy or alkanoyl groups each to contain, unless mentioned otherwise, 1 to 3 carbon atoms, and for the above-mentioned alkenyl groups to contain 3 to 5 carbon atoms

their optical isomers and their diastereomers as well as their acid addition salts.

2. New substituted thiazoles and oxazoles of the general formula I according to claim 1, in which

A denotes an ethylene or n-propylene group which is optionally substituted by a methyl group,

X denotes an oxygen or sulphur atom,

R₁ denotes a hydrogen or chlorine atom, an alkyl group with 1 to 3 carbon atoms, a trifluoromethyl, phenyl, amino, methylamino, dimethylamino, piperidino, acetilamino or benzoylamino group,

R₂ denotes a hydrogen atom or a methyl group,



R_3 denotes a hydrogen atom or a methyl group, or R_3 and R_4 together denote a methoxycarbonylmethylene group or an ethylene group, it being possible for the methylene group adjacent to the O atom to be replaced by a carbonyl group,

5 R_4 denotes a hydrogen atom, a methyl, 2-hydroxyethyl, carboxymethyl, carbethoxymethyl or benzyl group and

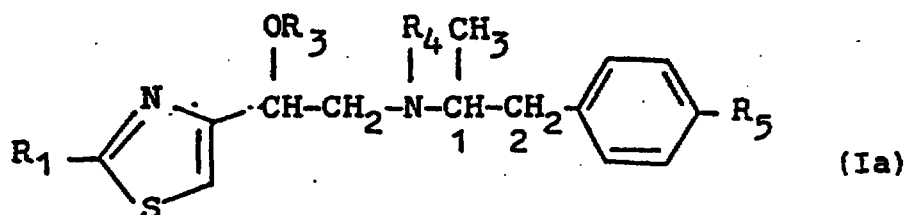
R_5 denotes a hydroxy, methoxy, carboxy, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, aminocarbonyl, carboxymethoxy, methoxycarbonylmethoxy, ethoxycarbonylmethoxy, aminocarbonylmethoxy, methylaminocarbonylmethoxy, 2-hydroxyethoxy, 2-ethoxyethoxy, 2-phenethoxyethoxy, 2-aminoethoxy, 2-methylaminoethoxy, 2-(1-piperidino)ethoxy, 6-hydroxy-n-hexoxy or 2-carbomethoxy-1-methylethenyl group,

their optical isomers and their diastereomers as well as their acid addition salts.

15

3. New substituted thiazoles of the general formula

20



25

30

in which

R_1 denotes a chlorine atom, a methyl or trifluoromethyl group,

R_3 denotes a hydrogen atom, or R_3 and R_4 together denote an ethylene or methoxycarbonylmethylene group,

35

R_4 denotes a hydrogen atom, a methyl, 2-hydroxyethyl or carbethoxymethyl group, and

R_5 denotes a carboxymethoxy, carbomethoxymethoxy, ethoxycarbonylmethoxy, aminocarbonylmethoxy, methylaminocarbonylmethoxy, 2-methylaminoethoxy, 2-hydroxyethoxy or 2-carbomethoxy-1-methylethenyl group, their optical isomers and their diastereomers as well as their acid addition salts.

40

4. N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2- (2-trifluoromethyl-thiazol-4-yl) ethanamine, its optical isomers and its diastereomers as well as its acid addition salts.

45

5. N-[2-(4-Carboxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-2- (2-trifluoromethyl-thiazol-4-yl)morpholine, its optical isomers and its diastereomers as well as its acid addition salts.

6. N-[2-(4-Carbomethoxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-N- (2-hydroxy-ethyl) -2-hydroxy-2- (2-trifluoromethyl-thiazol-4-yl)ethanamine, its optical isomers and its diastereomers as well as its acid addition salts.

50

7. N-[2-(4-(2-Hydroxyethoxy)phenyl)-1-methylethyl]-2-hydroxy-2- (2-trifluoromethyl-thiazol-4-yl) ethanamine, its optical isomers and its diastereomers as well as its acid addition salts.

55

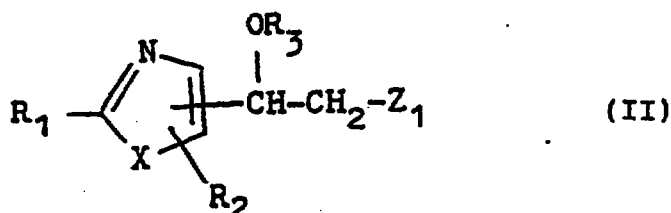
8. N[2-(4-Carboxymethoxyphenyl)-1-methylethyl] -2-hydroxy-2- (2-trifluoromethyl-thiazol-4-yl) -ethanamine, its optical isomers and its diastereomers as well as its acid addition salts.

9. Physiologically acceptable salts of the compounds according to claims 1 to 8 with inorganic or organic

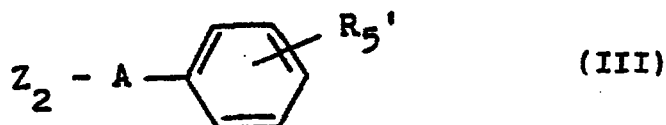


acids.

10. Medicaments containing a compound according to claims 1 to 8 or a physiologically acceptable acid addition salt according to claim 9, in addition to, where appropriate, one or more inert carriers and/or diluents.
11. Medicament according to claim 10 which is suitable for the treatment of diabetes mellitus and obesity and for the treatment and prophylaxis of atherosclerotic changes.
12. Use of the compounds according to claims 1 to 9 for the preparation of a medicament which is suitable for the treatment of diabetes mellitus and of obesity and for the treatment and prophylaxis of atherosclerotic changes.
13. Process for the preparation of a medicament according to claim 10 or 11, characterised in that, by non-chemical means, a compound according to claims 1 to 9 is incorporated into one or more inert carriers and/or diluents.
14. Process for the preparation of the new thiazoles and oxazoles according to claims 1 to 9, characterised in that
 - a) a compound of the general formula



is reacted with a compound of the general formula



(In which

R_1 to R_3 , A and X are as defined in claims 1 to 8,

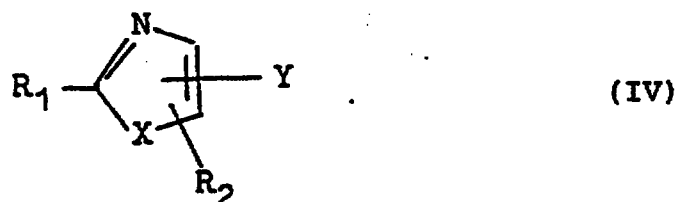
Z_1 represents a nucleophilic leaving group, and
 Z_2 represents a R_4 -NH group, or

Z_2 represents a nucleophilic leaving group, and
 Z_1 represents a R_4 -NH group, R_4 being defined as in claims 1 to 8, and

R_5' has the meanings mentioned for R_5 in claims 1 to 8, but it not being possible for R_5' to represent any of the alkoxycarbonylmethoxy groups mentioned in claims 1 to 8, and it being possible for a carboxyl, amino or alkylamino group contained in the radical R_5 to be protected by a protecting group), and then, where appropriate, any protecting group which has been used is eliminated, or

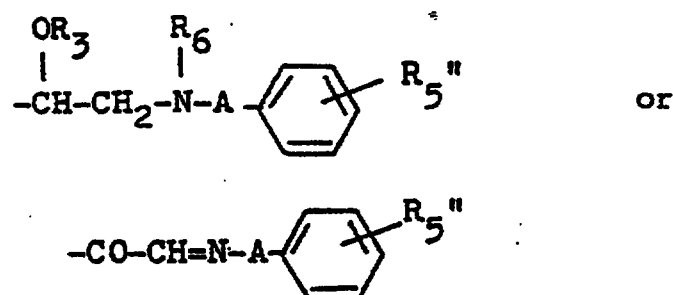
b) a Schiff's base, which is optionally formed in the reaction mixture, of the general formula





10 (in which

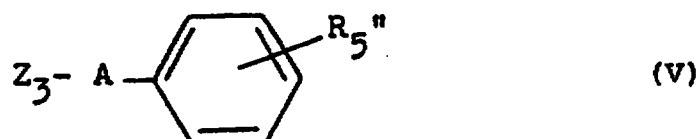
R₁, R₂ and X are as defined in claims 1 to 8, and Y represents a group of the formula



R₃ and A being defined as in claims 1 to 8,

R₅'' having the meanings mentioned for R₅ in claims 1 to 8, but it being possible for an amino or alkylamino group contained in the radical R₅ to be protected by a protecting group, and R₅ together with a hydrogen atom on the adjacent carbon atom of the radical A, represents another bond), is reduced and then, where appropriate, any protecting group which has been used is eliminated, or

c) for the preparation of compounds of the general formula I in which R₃ and R₄ are as defined in claims 1 to 8, (but R₃ and R₄ do not represent an ethylene group in which the methylene group adjacent to the N atom has been replaced by a carbonyl group), a carbonyl compound of the general formula

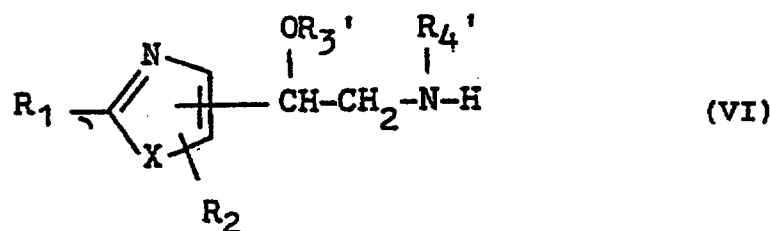


(in which

A is as defined in claims 1 to 8,

R₅'' has the meanings mentioned for R₅ in claims 1 to 8, but it being possible for an amino or alkylamino group contained in the radical R₅ to be protected by a protecting group, and Z₃, together with a hydrogen atom of the adjacent carbon atom of the radical A, represents an oxygen atom), is reductively aminated with an amine of the general formula



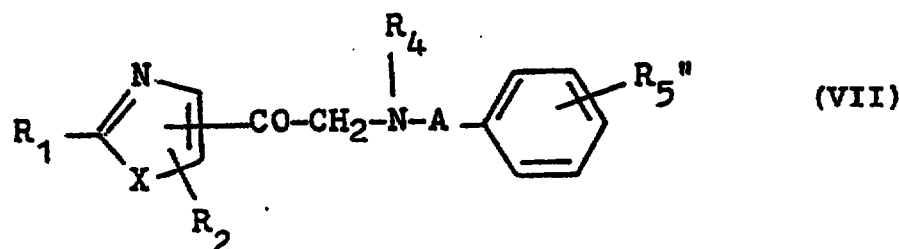


(in which

R_1 , R_2 and X are as defined in claims 1 to 8,

R_3' and R_4' have the meanings mentioned for R_3 and R_4 in claims 1 to 8, but R_3 and R_4 do not together denote an ethylene group in which the methylene group adjacent to the N atom has been replaced by a carbonyl group), in the presence of a suitable reducing agent and then, where appropriate, any protecting group which has been used is eliminated, or

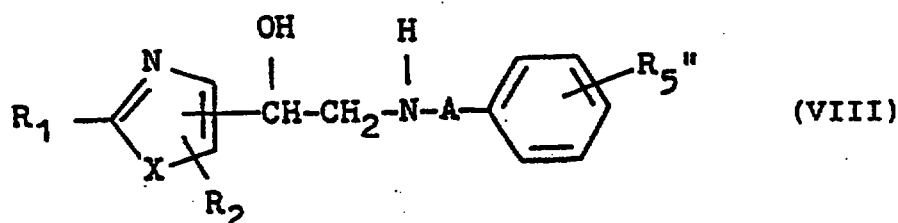
d) for the preparation of compounds of the general formula I in which R_3 represents a hydrogen atom, a compound, which is optionally formed in the reaction mixture, of the general formula



(in which

A , X , R_1 , R_2 and R_4 are as defined in claims 1 to 8, and R_5'' has the meanings mentioned for R_5 in claims 1 to 8, but it being possible for an amino or alkylamino group contained in the radical R_5 to be protected by a protecting group), is reduced, and then, where appropriate, any protecting group which has been used is eliminated, or

e) for the preparation of compounds of the general formula I in which R_3 and R_4 together represent an alkoxycarbonylmethylene group, a compound of the general formula



(in which

A , X , R_1 and R_2 are as defined in claims 1 to 8, and

R_5'' has the meanings mentioned for R_5 in claims 1 to 8, but it being possible for an amino or alkylamino group contained in the radical R_5 to be protected by a protecting group), is reacted with a compound of the general formula

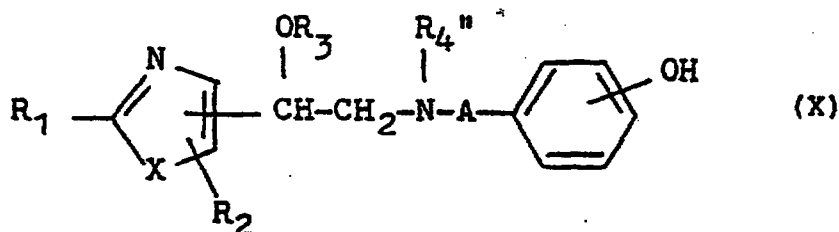




(in which

R_7 represents an alkyl group with 1 to 3 carbon atoms), and then, where appropriate, any protecting group which has been used is eliminated, or

f) for the preparation of compounds of the general formula I in which R_5 represents an alkoxy group with 1 to 3 carbon atoms, an alkoxy group which has 1 to 6 carbon atoms and is substituted by a terminal carboxyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl or dialkylaminocarbonyl group, or an alkoxy group which has 2 to 7 carbon atoms and is substituted by a terminal hydroxy, alkoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, pyrrolidino, piperidino or hexamethyleneimino group, a compound of the general formula



(in which

A, X and R_1 to R_3 are as defined in claims 1 to 8, and

R_4'' has the meanings mentioned for R_4 in claims 1 to 8, or represents a protecting group for an amino group which can be readily eliminated) is reacted with a compound of the general formula

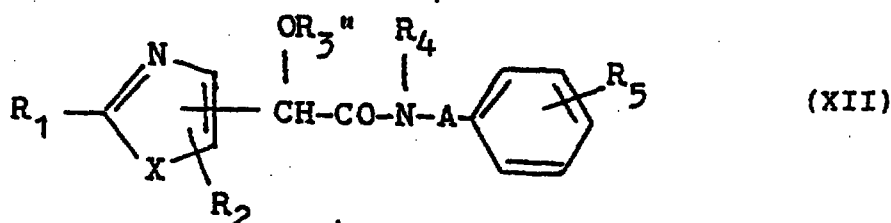


(in which

R_8 represents an alkyl group with 1 to 3 carbon atoms, an alkyl group which has 1 to 6 carbon atoms and is substituted by a terminal carboxyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl or dialkylaminocarbonyl group, or an alkoxy group which has 2 to 7 carbon atoms and is substituted by a terminal hydroxyl, alkoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, pyrrolidino, piperidino or hexamethyleneimino group, and

Z_4 represents a nucleophilic leaving group such as a halogen atom or a sulphonyloxy group, or Z_4 together with a β -hydrogen atom of the radical R_8 represents an oxygen atom) and then, where appropriate, any protecting group which has been used is eliminated, or

g) for the preparation of compounds of the general formula I in which R_3 represents a hydrogen atom, a compound of the general formula



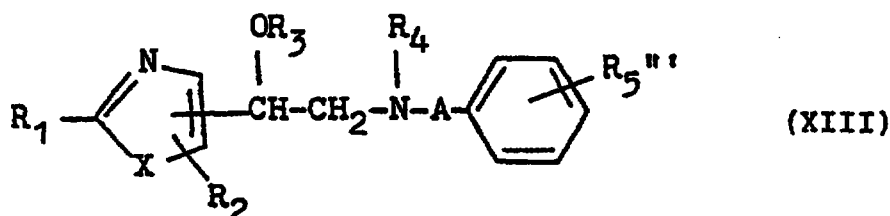
(in which

A, X, R_1 , R_2 and R_4 are as defined in claims 1 to 8, and



R_3 denotes a hydrogen atom or an alkyl group), is reduced, or

h) for the preparation of compounds of the general formula I in which R_5 represents or contains an alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, or dialkylaminocarbonyl group, a compound of the general formula



(in which

R_1 to R_4 , A and X are as defined in claims 1 to 8, and

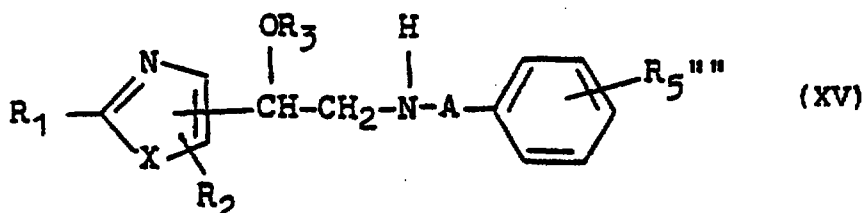
R_5''' represents a carboxyl group or an alkoxy group which has 1 to 6 carbon atoms and is substituted by a terminal carboxyl group), or a reactive derivative thereof, is reacted with a compound of the general formula



in which

R_5 represents an alkoxy, amino, alkylamino or dialkylamino group, it being possible for each alkyl or alkoxy moiety to contain 1 to 3 carbon atoms, or

i) for the preparation of compounds of the general formula I in which R_4 represents an alkyl group which is optionally substituted by a phenyl, carboxyl, alkoxycarbonyl or cyano group or, in the 2- or 3-position, by a hydroxyl group, or represents an alkenyl group, a compound of the general formula



(in which

A, X and R_1 to R_3 are as defined in claims 1 to 8, and

R_5''' has the meanings mentioned for R_5 in claims 1 to 8, but it being possible for an amino or alkylamino group contained in the radical R_5 to be, if necessary, protected by a protecting group), is reacted with a compound of the general formula



(in which

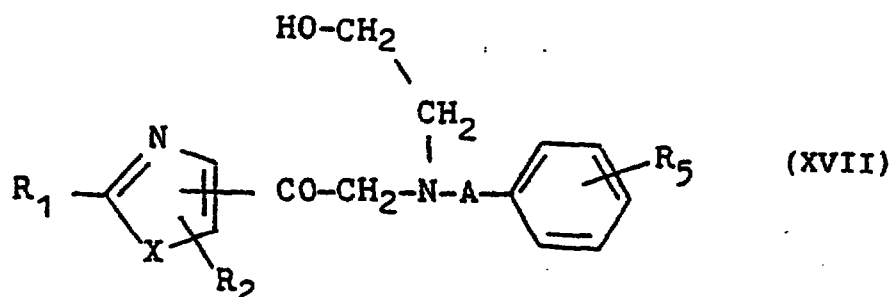
R_4''' has the meanings mentioned above for R_4 with the exception of the hydrogen atom, and

Z_5 denotes a nucleophilic leaving group, or Z_5 together with an α or β hydrogen atom of the alkyl radical R_4''' denotes an oxygen atom) and, where appropriate, any protecting group which has been used is eliminated, or

k) for the preparation of compounds of the general formula I in which R_3 and R_4 together represent an ethylene group, a compound, which is optionally formed in the reaction mixture, of the general



formula

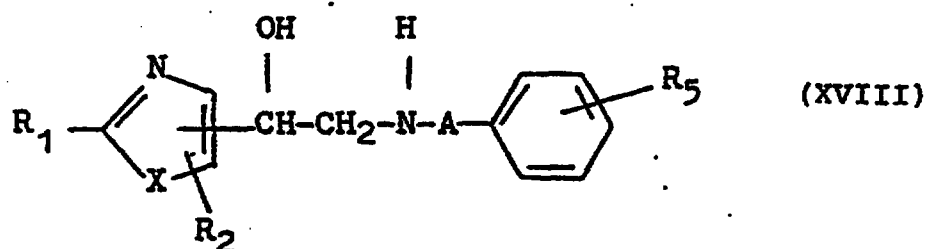


(in which

A, X, R₁, R₂ and R₅ are as defined in claims 1 to 8), or its cyclic hemiacetal, is reduced, or

1) for the preparation of compounds of the general formula I in which R₃ and R₄ together denote an ethylene group in which the methylene group adjacent to the N or O atom has been replaced by a carbonyl group, a compound of the general formula

20

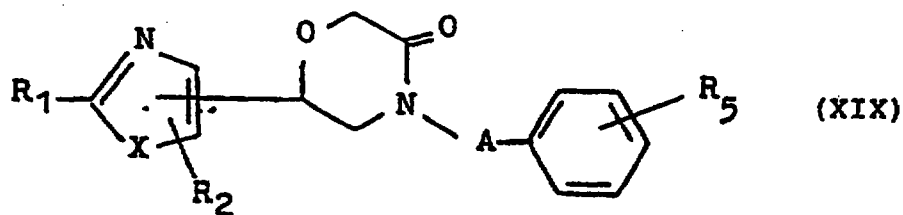


(in which

A, X, R₁, R₂ and R₅ are as defined in claims 1 to 8), is reacted with a haloacetyl halide or haloacetic acid ester, or

m) for the preparation of compounds of the general formula I in which R₃ and R₄ together denote an ethylene group, a compound of the general formula

35



(in which

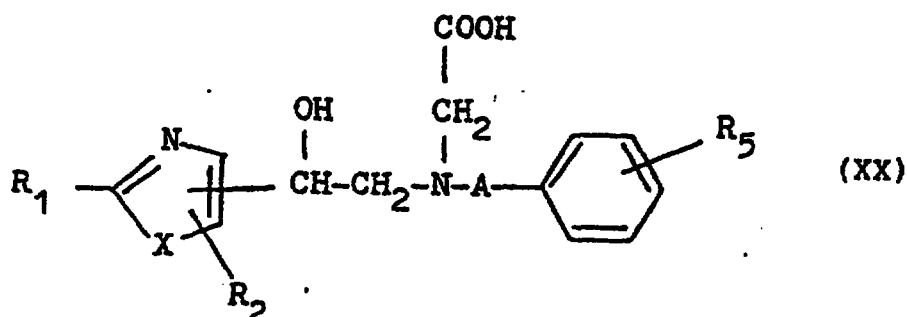
A, X, R₁, R₂ and R₅ are as defined in claims 1 to 8), is reduced, or

n) for the preparation of compounds of the general formula I in which R₃ and R₄ together represent an ethylene group in which the methylene group adjacent to the O atom has been replaced by a carbonyl group, a compound, which is optionally formed in the reaction mixture, of the general formula

50

55

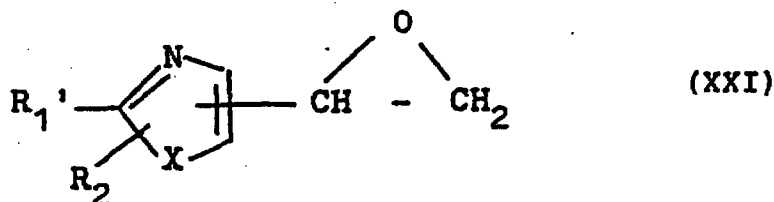




(in which

15 A, X, R₁, R₂ and R₅ are as defined in claims 1 to 8), or a reactive derivative thereof such as an ester or halide, is cyclized, or

20 o) for the preparation of compounds of the general formula I in which R₁ represents a hydrogen or halogen atom, a trifluoromethyl or alkyl group, and R₃ represents a hydrogen atom, a compound of the general formula



(in which

30 X and R₂ are as defined in claims 1 to 8, and R₁' represents a hydrogen or halogen atom, a trifluoromethyl or alkyl group), is reacted with an amine of the general formula



(in which

45 A, R₄ and R₅ are as defined in claims 1 to 8), and

50 If desired, a compound, which has thus been obtained, of the general formula I in which R₅ represents or contains an alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl or dialkylaminocarbonyl group and/or R₁ represents an amino group which is substituted by an alkanoyl or benzoyl group, is converted by hydrolysis into a corresponding compound of the general formula I, in which R₅ represents or contains a carboxyl group and/or R₁ represents an amino group, and/or

55 a compound, which has thus been obtained, of the general formula I in which R₅ represents an alkoxy group, which is substituted by a carboxyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl or dialkylaminocarbonyl group is converted, by reduction with a suitable metal hydride, into a compound of general formula I in which the above-mentioned substituted alkoxy radical contains a methylene group in place of the carbonyl group, and/or



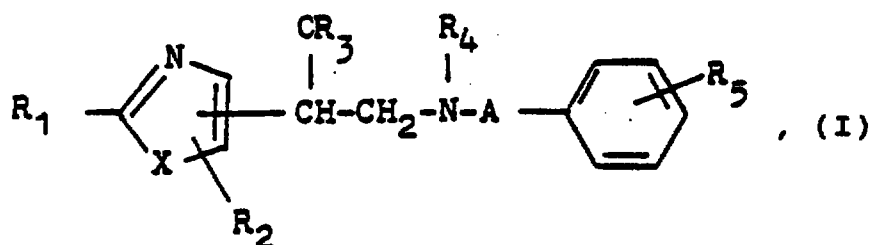
a compound, which has thus been obtained, of the general formula I in which R_3 represents an alkyl group, and/or R_5 represents one of the alkoxy groups mentioned in claims 1 to 7, is converted, by ether cleavage, into a corresponding compound of the general formula I in which R_3 represents a hydrogen atom and/or R_5 represents a hydroxy group or an alkoxy group which is substituted by a hydroxyl group and/or

a compound, which has thus been obtained, of the general formula I is separated into its optical isomers and diastereomers, and/or

a compound, which has thus been obtained, of the general formula I is converted into its acid addition salts, in particular into its physiologically acceptable acid addition salts.

Revendications

1. Nouveaux thiazoles et oxazoles substitués de formule générale



dans laquelle

A représente un groupe n-alcoylène avec 2 ou 3 atomes de carbone, éventuellement mono- ou disubstitué par des groupes méthyle ou éthyle.

X représente un atome d'oxygène ou de soufre.

R_1 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe trifluorométhyle, alcoyle, phényle ou pipéridino ou un groupe amino éventuellement substitué par un ou deux groupes alcoyle ou par un groupe alcanoyle ou benzoyle.

R_2 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle.

R_3 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle qui peut être substitué en position 2 ou 3 par un groupe hydroxy, ou R_3 ensemble avec R_4 représente un groupe alcoxycarbonylméthylène ou un groupe éthylène, le groupe méthylène voisin de l'atome de N ou de O pouvant être remplacé par un groupe carbonyle.

R_4 représente un atome d'hydrogène, un groupe alcoyle éventuellement substitué par un groupe phényle, carboxy, alcoxycarbonyl ou cyano ou en position 2 ou 3 par un groupe hydroxy ou représente un groupe alcényl et

R_5 représente un groupe hydroxy, alcoxy, carboxy, alcoxycarbonyl, aminocarbonyl, alcoylaminocarbonyl ou dialcoylaminocarbonyl, un groupe alcoxy avec 1 à 6 atomes de carbone qui est substitué en position terminale par un groupe carboxy, alcoxycarbonyl, aminocarbonyl, alcoylaminocarbonyl ou dialcoylaminocarbonyl, ou représente un groupe alcoxy avec 2 à 7 atomes de carbone qui est substitué en position terminale par un groupe hydroxy, alcoxy, phénylcoxy, amino, alcoylamino, dialcoylamino, pyrrolidino, pipéridino ou hexaméthylènimino, ou représente un groupe éthénylène éventuellement substitué par un groupe alcoyle et qui est substitué en position terminale par un groupe carboxy, alcoxycarbonyl, aminocarbonyl, alcoylaminocarbonyl ou dialcoylaminocarbonyl.

tous les groupes alcoyle, alcoxy ou alcanoyl mentionnés plus haut, sauf indication contraire, pouvant contenir chacun 1 à 3 atomes de carbone et les groupes alcényl mentionnés plus haut pouvant contenir 3 à 5 atomes de carbone, leurs isomères optiques et leurs diastéréo-isomères ainsi que leurs sels d'addition d'acides.

2. Nouveaux thiazoles et oxazoles substitués de formule générale I selon la revendication 1, dans laquelle A représente un groupe éthylène ou n-propylène éventuellement substitué par un groupe méthyle,



X représente un atome d'oxygène ou de soufre,

R₁ représente un atome d'hydrogène ou de chlore, un groupe alcoyle avec 1 à 3 atomes de carbone, un groupe trifluorométhyle, phényle, amino, méthylamino, diméthylamino, pipéridino, acétylamino ou benzoylamino,

5 R₂ représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle,

R₃ représente un atome d'hydrogène, un groupe méthyle ou R₃ et R₄ représentent ensemble un groupe méthoxycarbonylméthylène ou un groupe éthylène, le groupe méthylène voisin de l'atome de O pouvant être remplacé par un groupe carbonyle,

10 R₄ représente un atome d'hydrogène, un groupe méthyle, 2-hydroxy-éthyle, carboxyméthyle, carbéthoxyméthyle ou benzyle et

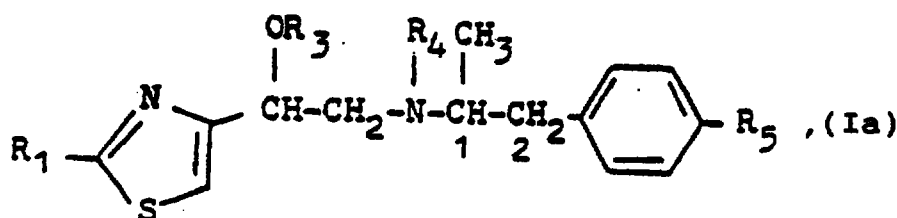
R₅ représente un groupe hydroxy, méthoxy, carboxy, méthoxycarbonyl, éthoxycarbonyl, aminocarbonyl, carboxyméthoxy, méthoxycarbonylméthoxy, éthoxycarbonylméthoxy, aminocarbonylméthoxy, méthylaminocarbonylméthoxy, 2-hydroxy-éthoxy, 2-éthoxy-éthoxy, 2-phénéthoxy-éthoxy, 2-amino-éthoxy, 2-méthylamino-éthoxy, 2-(1-pipéridino)-éthoxy, 6-hydroxy-n-hexoxy ou 2-carbométhoxy-1-méthyl-éthényle,

15 leurs isomères optiques et leurs diastéréo-isomères ainsi que leurs sels d'addition d'acides.

3. Nouveaux thiazoles substitués de formule générale

20

25



dans laquelle

30

R₁ représente un atome de chlore, un groupe méthyle ou trifluorométhyle,

R₃ représente un atome d'hydrogène ou R₃ et R₄ représentent ensemble le groupe éthylène ou méthoxycarbonylméthylène,

R₄ représente un atome d'hydrogène, un groupe méthyle, 2-hydroxy-éthyle ou carbéthoxyméthyle et

35

R₅ représente un groupe carboxyméthoxy, carbométhoxyméthoxy, éthoxycarbonylméthoxy, aminocarbonylméthoxy, méthylaminocarbonylméthoxy, 2-méthylamino-éthoxy, 2-hydroxy-éthoxy ou 2-carbométhoxy-1-méthyl-éthényle, leurs isomères optiques et leurs diastéréo-isomères ainsi que leurs sels d'addition d'acides.

40

4. La N-[2-(4-carbométhoxyméthoxyphényl)-1-méthyléthyl]-2-hydroxy-2-(2-trifluorométhyl-thiazol-4-yl)-éthanamine, ses isomères optiques et ses diastéréo-isomères ainsi que ses sels d'addition d'acides.

5. La N-[2-(4-carboxyméthoxyphényl)-1-méthyléthyl]-2-(2-trifluorométhyl-thiazol-4-yl) morpholine, ses isomères optiques et ses diastéréo-isomères ainsi que ses sels d'addition d'acides.

45

6. La N-[2-(4-carbométhoxyméthoxyphényl)-1-méthyléthyl]-N-(2-hydroxy-éthyl)-2-hydroxy-2-(2-trifluorométhyl-thiazol-4-yl)-éthanamine, ses isomères optiques et ses diastéréo-isomères ainsi que ses sels d'addition d'acides.

50

7. La N-[2-(4-(2-hydroxyéthoxy)phényl)-1-méthyléthyl]-2-hydroxy-2-(2-trifluorométhyl-thiazol-4-yl)éthanamine, ses isomères optiques et ses diastéréo-isomères ainsi que ses sels d'addition d'acides.

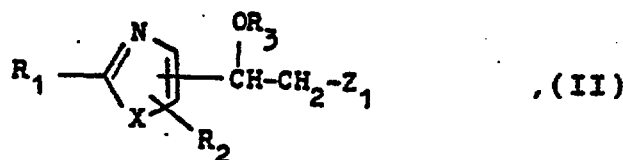
8. La N-[2-(4-carboxyméthoxyphényl)-1-méthyléthyl]-2-hydroxy-2-(2-trifluorométhyl-thiazol-4-yl)-éthanamine, ses isomères optiques et ses diastéréo-isomères ainsi que ses sels d'addition d'acides.

55

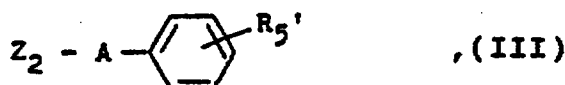
9. Sels physiologiquement supportables des composés selon les revendications 1 à 8 avec des acides non organiques ou organiques.



10. Médicament contenant un composé selon les revendications 1 à 8 ou un sel d'addition d'acide physiologiquement supportable selon la revendication 9, éventuellement conjointement à un ou plusieurs excipients et/ou diluants inertes.
11. Médicament selon la revendication 10 qui convient au traitement du diabète mellitus, de l'adiposité et au traitement et à la prophylaxie des modifications athérosclérotiques.
12. Utilisation des composés selon les revendications 1 à 9 pour la fabrication d'un médicament qui convient au traitement du diabète mellitus, de l'adiposité et au traitement et à la prophylaxie des modifications athérosclérotiques.
13. Procédé pour la fabrication d'un médicament selon la revendication 10 ou 11, caractérisé en ce que, par voie non chimique, on introduit un composé selon les revendications 1 à 9 dans un ou plusieurs excipients et/ou diluants inertes.
14. Procédé pour la préparation des nouveaux thiazoles et oxazoles selon les revendications 1 à 9, caractérisé en ce que
a) on fait réagir un composé de formule générale



avec un composé de formule générale



dans lesquelles

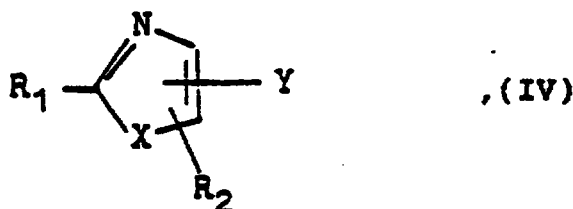
R_1 à R_3 , A et X sont définis comme dans les revendications 1 à 8,

Z_1 représente un groupe partant nucléophile et Z_2 un groupe $\text{R}_4\text{-NH-}$ ou

Z_2 représente un groupe partant nucléophile et Z_1 représente un groupe $\text{R}_4\text{-NH-}$, R_4 étant défini comme dans les revendications 1 à 8, et

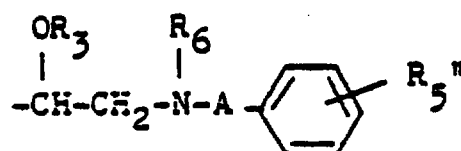
R_5' possède les significations mentionnées dans les revendications 1 à 8 pour R_5 , R_5' ne pouvant toutefois représenter aucun des groupes alcoxycarbonylméthoxy mentionnés dans les revendications 1 à 8 et un groupe carboxy, amino ou alcoylamino contenu dans le radical R_5 pouvant être protégé par un radical protecteur et en ce qu'éventuellement ensuite on clive un radical protecteur utilisé ou

b) on réduit une base de Schiff éventuellement formée dans le mélange réactionnel, de formule générale

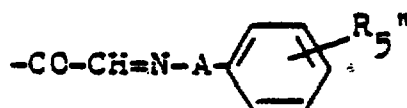


dans laquelle

R₁, R₂ et X sont définis comme dans les revendications 1 à 8 et
Y représente un groupe de formule



ou



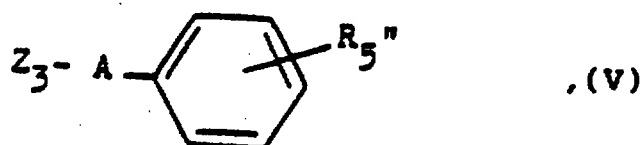
où

R₃ et A sont définis comme dans les revendications 1 à 8,

R_{5''} possède les significations mentionnées pour R₅ dans les revendications 1 à 8, toutefois un groupe amino ou alcoylamino contenu dans le radical R₅ pouvant être protégé par un radical protecteur, et

R₆, ensemble avec un atome d'hydrogène de l'atome de carbone voisin du radical A, représente une liaison supplémentaire et en ce qu'éventuellement ensuite on clive un radical protecteur utilisé ou

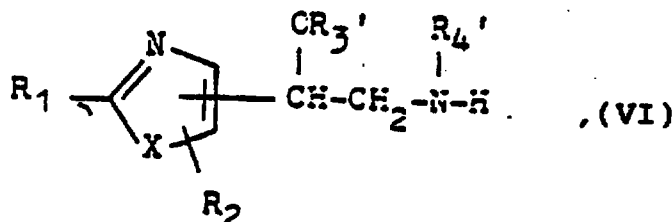
c) pour la préparation des composés de formule générale I, dans laquelle R₃ et R₄ sont définis comme dans les revendications 1 à 8, R₃ et R₄ ne représentant toutefois pas un groupe éthylène dans lequel le groupe méthylène voisin de l'atome de N est remplacé par un groupe carbonyle, on amine de façon réductrice, en présence d'un agent réducteur approprié, un composé carbonyle de formule générale



dans laquelle

A est défini comme dans les revendications 1 à 8,

R_{5''} possède les significations mentionnées pour R₅ dans les revendications 1 à 8, un groupe amino ou alcoylamino contenu dans le radical R₅ pouvant toutefois être protégé par un radical protecteur, et Z₃, ensemble avec un atome d'hydrogène de l'atome de carbone voisin du radical A représentant un atome d'oxygène, au moyen d'une amine de formule générale



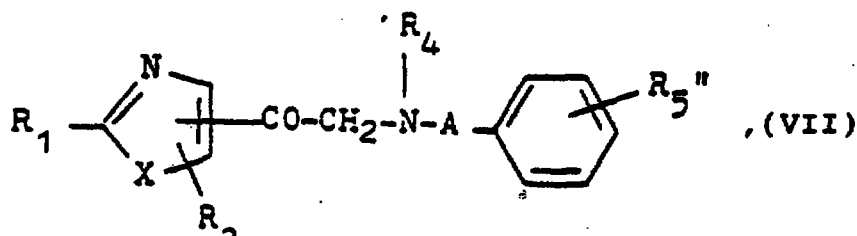
dans laquelle

R₁, R₂ et X sont définis comme dans les revendications 1 à 8,



R_3' et R_4' possèdent les significations mentionnées dans les revendications 1 à 8 pour R_3 et R_4 , toutefois R_3 et R_4 ne représentant pas un groupe éthylène dans lequel le groupe méthylène voisin de l'atome de N est remplacé par un groupe carbonyle, et éventuellement ensuite on clive un radical protecteur utilisé ou

d) pour la préparation des composés de formule générale I dans laquelle R_3 représente un atome d'hydrogène, on réduit un composé éventuellement formé dans le mélange réactionnel, de formule générale

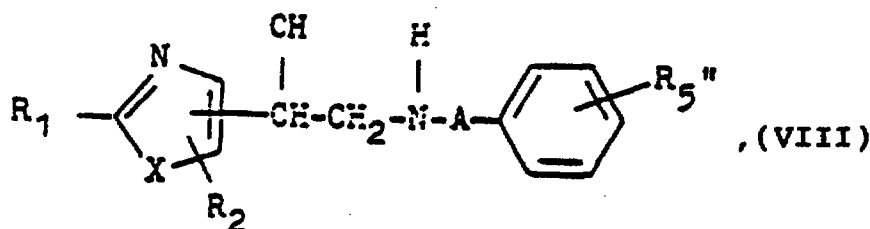


dans laquelle

A, X, R_1 , R_2 et R_4 sont définis comme dans les revendications 1 à 8 et

R_5'' possède les significations mentionnées pour R_5 dans les revendications 1 à 8, toutefois un groupe amino ou alcoylamino contenu dans le radical R_5 pouvant être protégé par un radical protecteur et éventuellement ensuite on clive un radical protecteur utilisé ou

e) pour la préparation des composés de formule générale I dans laquelle R_3 et R_4 représentent ensemble un groupe alcoxycarbonylméthylène, on fait réagir un composé de formule générale



dans laquelle

A, X, R_1 et R_2 sont définis comme dans les revendications 1 à 8 et

R_5'' possède les significations mentionnées pour R_5 dans les revendications 1 à 8, toutefois un groupe amino ou alcoylamino contenu dans le radical R_5 pouvant être protégé par un radical protecteur, avec un composé de formule générale

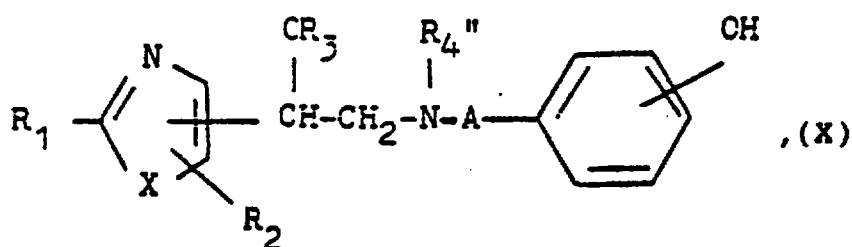


dans laquelle

R_7 représente un groupe alcoyle avec 1 à 3 atomes de carbone et éventuellement ensuite on clive un radical protecteur utilisé ou

f) pour la préparation des composés de formule générale I, dans laquelle R_5 représente un groupe alcoxy avec 1 à 3 atomes de carbone, un groupe alcoxy avec 1 à 6 atomes de carbone qui est substitué en position terminale par un groupe carboxy, alcoxycarbonyle, aminocarbonyle, alcoylaminocarbonyle ou dialcoylaminocarbonyle, ou représente un groupe alcoxy avec 2 à 7 atomes de carbone qui est substitué en position terminale par un groupe hydroxy, alcoxy, amino, alcoylamino, dialcoylamino, pyrrolidino, pipéridino ou hexaméthylènimino, on fait réagir un composé de formule générale





dans laquelle

A, X et R₁ à R₃ sont définis comme dans les revendications 1 à 8 et

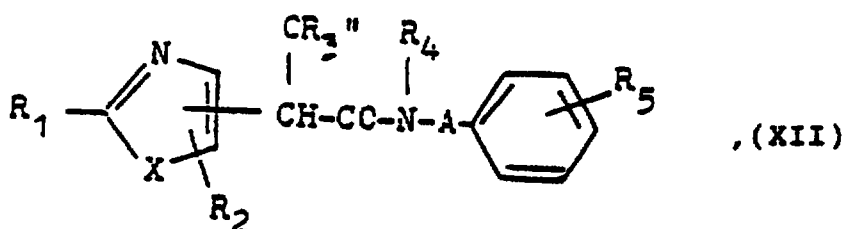
R₄'' possède les significations mentionnées pour R₄ dans les revendications 1 à 8 ou représente un groupe protecteur facilement clivable pour un groupe amino, avec un composé de formule générale



dans laquelle

R₈ représente un groupe alcoyle avec 1 à 3 atomes de carbone, un groupe alcoyle avec 1 à 6 atomes de carbone qui est substitué en position terminale par un groupe carboxy, alcoxycarbonyle, aminocarbonyle, alcoylaminocarbonyle, ou dialcoylaminocarbonyle, ou représente un groupe alcoyle avec 2 à 7 atomes de carbone qui est substitué en position terminale par un groupe hydroxy, alcoxy, amino, alcoylamino, dialcoylamino, pyrrolidino, pipéridino ou hexaméthylène-imino, et

Z₄ représente un groupe partant nucléophile tel qu'un atome d'halogène ou un groupe sulfonyloxy ou Z₄, ensemble avec un atome d'hydrogène en position β du radical R₈, représente un atome d'oxygène et éventuellement ensuite on clive un radical protecteur utilisé ou g) pour la préparation des composés de formule générale I dans laquelle R₃ représente un atome d'hydrogène, on réduit un composé de formule générale

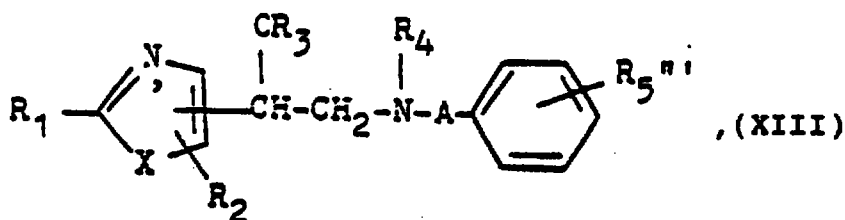


dans laquelle

A, X, R₁, R₂ et R₄ sont définis comme dans les revendications 1 à 8 et

R₃'' représente un atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle ou

h) pour la préparation des composés de formule générale I dans laquelle R₅ représente ou contient un groupe alcoxycarbonyle, aminocarbonyle, alcoylaminocarbonyle ou dialcoylaminocarbonyle, on fait réagir un composé de formule générale



dans laquelle

R_1 à R_4 , A et X sont définis comme dans les revendications 1 à 8 et

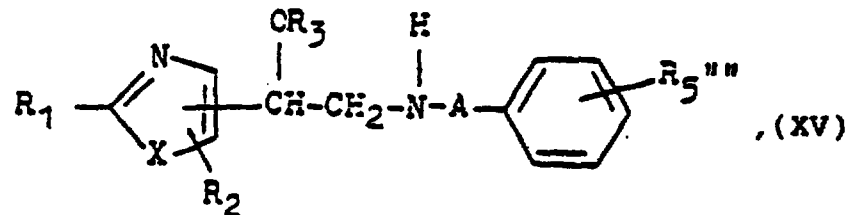
R_5''' représente un groupe carboxy ou un groupe alcoxy avec 1 à 6 atomes de carbone, lequel est substitué en position terminale par un groupe carboxy, ou leurs dérivés réactifs, avec un composé de formule générale



dans laquelle

R_5 représente un groupe alcoxy, amino, alcoylamino ou dialcoylamino, où chaque partie alcoyle ou alcoxy peut contenir 1 à 3 atomes de carbone ou

i) pour la préparation des composés de formule générale I dans laquelle R_4 représente un groupe alcoyle éventuellement substitué par un groupe phényle, carboxy, alcoxycarbonyle ou cyano ou en position 2 ou 3 par un groupe hydroxy, ou représente un groupe alcényle, on fait réagir un composé de formule générale



dans laquelle

A, X et R_1 à R_3 sont définis comme dans les revendications 1 à 8 et

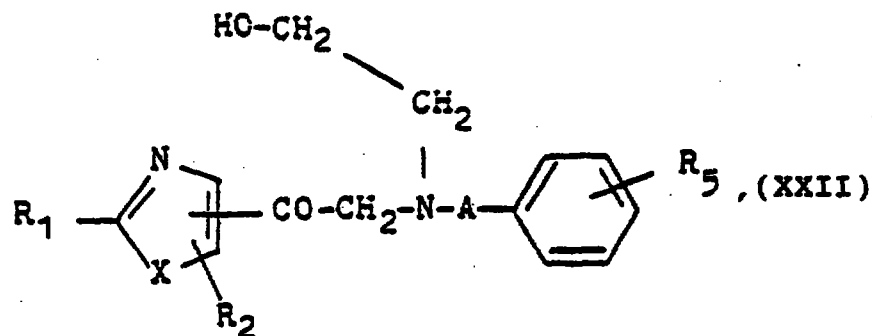
R_5''' possède les significations mentionnées pour R_5 dans les revendications 1 à 8, toutefois un groupe amino ou alcoylamino contenu dans le radical R_5 pouvant si nécessaire être protégé par un radical protecteur, avec un composé de formule générale



dans laquelle

R_4''' possède les significations mentionnées au début pour R_4 , à l'exception de l'atome d'hydrogène et Z_5 représente un groupe partant nucléophile ou Z_5 ensemble avec un atome d'hydrogène α ou β du radical alcoyle R_4''' représente un atome d'oxygène et éventuellement ensuite on clive un radical protecteur utilisé ou

k) pour la préparation des composés de formule générale I dans laquelle R_3 et R_4 représentent ensemble un groupe éthylène, on réduit un composé, éventuellement formé dans le mélange réactionnel, de formule générale



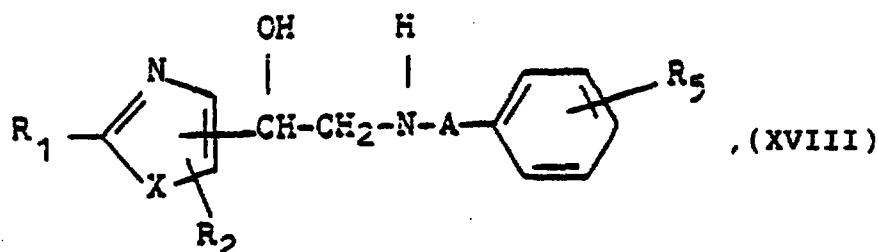
dans laquelle

A, X, R_1 , R_2 et R_5 sont définis comme dans les revendications 1 à 8, ou son semi-acétal



cyclique ou

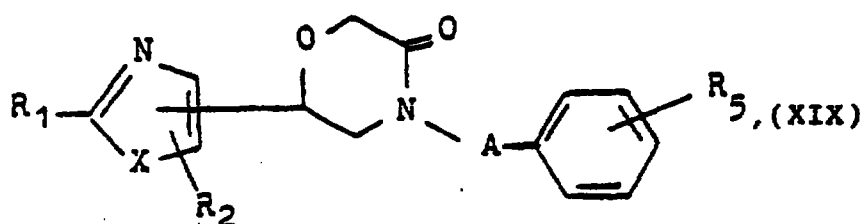
l) pour la préparation des composés de formule générale I dans laquelle R₃ et R₄ représentent ensemble un groupe éthylène dans lequel le groupe méthylène voisin de l'atome de N ou de O est remplacé par un groupe carbonyle, on fait réagir un composé de formule générale



dans laquelle

A, X, R₁, R₂ et R₅ sont définis comme dans les revendications 1 à 8, avec un halogénure d'halogénoacétyle ou un ester d'acide halogénoacétique ou

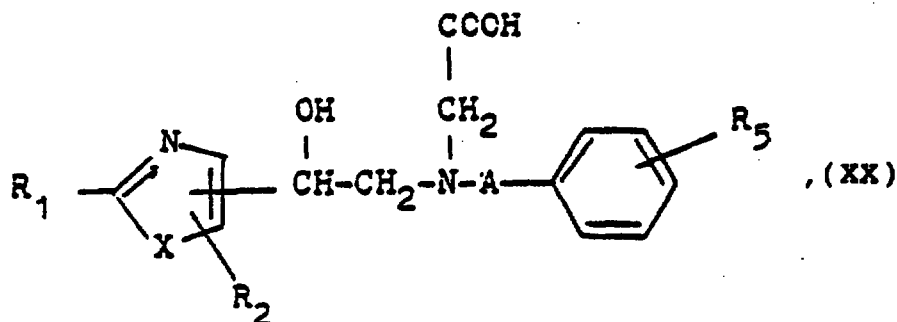
m) pour la préparation des composés de formule générale I dans laquelle R₃ et R₄ représentent ensemble un groupe éthylène, on réduit un composé de formule générale



dans laquelle

A, X, R₁, R₂ et R₅ sont définis comme dans les revendications 1 à 8 ou

n) pour la préparation des composés de formule générale I dans laquelle R₃ et R₄ représentent ensemble un groupe éthylène dans lequel le groupe méthylène voisin de l'atome de O est remplacé par un groupe carbonyle, on cyclise un composé, éventuellement formé dans le mélange réactionnel, de formule générale

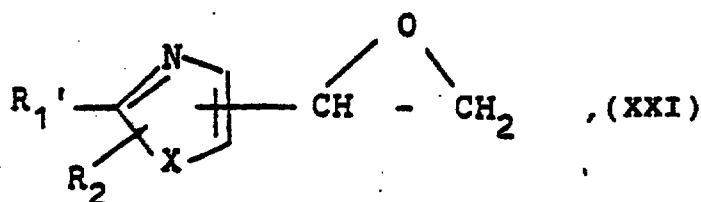


dans laquelle

A, X, R₁, R₂ et R₅ sont définis comme dans les revendications 1 à 8, ou leurs dérivés réactifs tels que leurs esters ou leurs halogénures ou

o) pour la préparation des composés de formule générale I dans laquelle R₁ représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe trifluorométhyle ou alcoyle et R₂ représente un atome d'hydrogène, on fait réagir un composé de formule générale

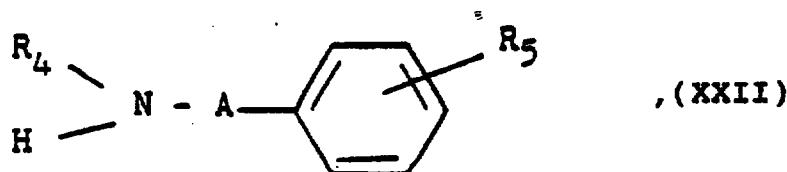




dans laquelle

X et R₂ sont définis comme dans les revendications 1 à 8 et

R₁' représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe trifluorométhyle ou alcoyle, avec une amine de formule générale



dans laquelle

A, R₄ et R₅ sont définis comme dans les revendications 1 à 8 et

si on le souhaite, on transforme un composé ainsi obtenu de formule générale I dans laquelle R₅ représente ou contient un groupe alcoxycarbonyle, aminocarbonyle, alcoylaminocarbonyle ou dialcoylaminocarbonyle et/ou R₁ représente un groupe amino substitué par un groupe alcanoyle ou benzoyle, au moyen d'une hydrolyse en un composé correspondant de formule générale I dans laquelle R₅ représente ou contient un groupe carboxy et/ou R₁ représente un groupe amino et/ou

on transforme un composé ainsi obtenu de formule générale I dans laquelle R₅ représente un groupe alcoxy substitué par un groupe carboxy, alcoxycarbonyle, aminocarbonyle, alcoylaminocarbonyle ou dialcoylaminocarbonyle, au moyen d'une réduction par un hydrure métallique approprié, en un composé de formule générale I dans laquelle le radical alcoxy substitué mentionné plus haut contient, au lieu du groupe carbonyle, un groupe méthylène et/ou

on transforme un composé ainsi obtenu de formule générale I dans laquelle R₃ représente un groupe alcoyle et/ou R₅ représente l'un des groupes alcoxy mentionnés dans les revendications 1 à 7, au moyen d'un clivage d'éther en un composé correspondant de formule générale I dans laquelle R₃ représente un atome d'hydrogène et/ou R₅ représente un groupe hydroxy ou un groupe alcoxy substitué par un groupe hydroxy et/ou

on sépare un composé ainsi obtenu de formule générale I en ses isomères optiques et diastéréoisomères et/ou

on transforme un composé ainsi obtenu de formule générale I en ses sels d'addition d'acides, en particulier en ses sels d'addition d'acides physiologiquement supportables.

