

①⑨ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑪ **DE 29 35 902 A 1**

⑤① Int. Cl. 3:
C 07 D 263/38
C 07 D 413/04
A 61 K 31/42

⑲① Aktenzeichen: P 29 35 902.2-44
⑲② Anmeldetag: 5. 9. 79
⑲③ Offenlegungstag: 2. 4. 81

Behördeneigentum

⑲⑦ Anmelder:
A. Nattermann & Cie GmbH, 5000 Köln, DE

⑲⑦ Erfinder:
Lautenschläger, Dipl.-Chem. Dr., Hans-Heiner, 5000 Köln,
DE; Betzing, Dipl.-Chem. Dr., Hans, 5014 Kerpen, DE; Stoll,
Brigitte, 5000 Köln, DE; Probst, Dipl.-Chem. Dr., Manfred,
5020 Frechen, DE

DE 29 35 902 A 1

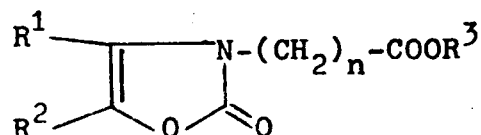
⑲⑤ Oxazolinalkansäuren, deren Salze und Ester, Verfahren zu deren Herstellung und diese enthaltende Arzneimittel

DE 29 35 902 A 1

2935902

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. ω -(2-Oxo-4-oxazolin-3-yl)-alkansäuren, deren Salze und Ester der allgemeinen Formel I:



in der

n: eine ganze Zahl von 1 - 11 ist und

R^1 , R^2 : gleich oder voneinander verschieden sein können und Wasserstoff, Thienyl- Phenyl-oder substituiertes Phenylgruppen sind, während

R^3 : H, Alkaliion bzw. eine geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffgruppe mit 1 - 6 Kohlenstoffatomen oder einen Arylalkylrest

bedeuten.

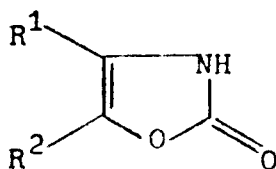
2. [4.5-Bis-(4-chlorphenyl)-2-oxo-4-oxazolin-3-yl]-essigsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester.
3. 8-(2-Oxo-4.5-diphenyl-4-oxazolin-3-yl)-caprylsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester.
4. 2-Oxo-5-phenyl-4-oxazolin-3-yl-essigsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester.
5. [5-(4-Chlorphenyl)-2-oxo-4-oxazolin-3-yl]-essigsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester.
6. [4.5-Bis-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-4-oxazolin-3-yl]-essigsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester.
7. [2-Oxo-5-(2-thienyl)-4-oxazolin-3-yl]-essigsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester.

ORIGINAL INSPECTED

130014/0086

2935902

8. 4-(2-Oxo-5-phenyl-4-oxazolin-3-yl)-buttersäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester.
9. 5-(2-Oxo-5-phenyl-4-oxazolin-3-yl)-valeriansäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester.
10. 6-(2-Oxo-5-phenyl-4-oxazolin-3-yl)-capronsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester.
11. 6-[5-(4-Methylphenyl)-2-oxo-4-oxazolin-3-yl]-capron-säure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester.
12. 6-[5-(4-Chlorphenyl)-2-oxo-4-oxazolin-3-yl]-capron-säure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester.
13. 7-(2-Oxo-5-phenyl-4-oxazolin-3-yl)-önanthsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester.
14. 7-[4-(4-Chlorphenyl)-2-oxo-4-oxazolin-3-yl]-önanth-säure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester
15. 7-[4.5-Bis-(4-chlorphenyl)-2-oxo-4-oxazolin-3-yl]-önanthsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester.
16. 7-(2-Oxo-4.5-diphenyl-4-oxazolin-3-yl)-önanthsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester.
17. 8-[4.5-Bis-(4-chlorphenyl)-2-oxo-4-oxazolin-3-yl]-caprylsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester.
18. 11-(2-Oxo-4.5-diphenyl-4-oxazolin-3-yl)-undecansäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester.
19. Verfahren zur Herstellung der ω -(2-Oxo-4-oxazolin-3-yl)-alkansäuren gemäß Anspruch 1 - 18, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel (II)

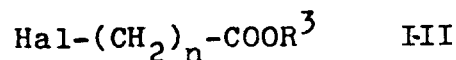


II

130014/0086

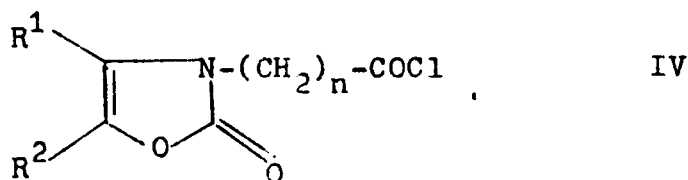
2935902

worin R^1 und R^2 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen in einem organischen Lösungsmittel mit einem Alkalihydrid oder Alkalihydroxid und einem Alkylierungsmittel der Formel (III)



worin n und R^3 die in Formel (I) angegebenen Bedeutungen besitzen und Hal ein Halogen wie Chlor, Brom oder Jod sein kann, mit oder ohne Zusatz eines Alkalijodids als Katalysator zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) umsetzt.

20. Verfahren zur Herstellung der Säuren der Formel (I) mit $R^3 = \text{H}$, dadurch gekennzeichnet, daß man die Ester der Formel (I) mit $R^3 = \text{Alkyl}$ und Aralkyl bei Raumtemperatur durch Reaktion mit Alkalihydroxiden in wässrigen, alkoholischen und alkoholisch-ätherischen Medien in die Alkalisalze der Formel (I) ($R^3 = \text{Alkali}$) und durch nachfolgenden Zusatz einer Mineralsäure in die Säuren der Formel (I) ($R^3 = \text{H}$) überführt.
21. Verfahren zur Herstellung der Ester der Formel (I) ($R^3 = \text{Alkyl}$, Aralkyl), dadurch gekennzeichnet, daß die Säuren oder Alkalisalze der Formel (I) ($R^3 = \text{H}$, Alkali) durch Behandlung mit Alkoholen in Gegenwart eines sauren Katalysators in die Ester der Formel (I) ($R^3 = \text{Alkyl}$, Aralkyl) überführt werden.
22. Verfahren zur Herstellung der Ester der Formel (I) ($R^3 = \text{Alkyl}$, Aralkyl), dadurch gekennzeichnet, daß Säuren oder Alkalisalze der Formel (I) ($R^3 = \text{H}$, Alkali) mit einem Säurechlorid, wie z. B. Thionylchlorid oder Oxalylchlorid ohne oder mit einem inerten Lösungsmittel wie z. B. Chloroform in die Zwischenverbindung der Formel (IV)



in der R^1 , R^2 und n die in Formel (I) angegebenen Bedeutungen besitzen, umgewandelt werden. Die Säurechloride der Formel (IV) werden in üblicher Weise mit Alkoholen R^3 -OH in die Ester der Formel (I) (R^3 = Alkyl, Aralkyl) überführt.

23. Verfahren zur Herstellung der Alkalisalze der Formel (I) mit R^3 = Alkali, dadurch gekennzeichnet, daß man Säuren der Formel (I) mit R^3 = H mit Alkalihydroxiden oder Alkalicarbonaten zu ihren Alkalisalzen der Formel (I) (R^3 = Alkali) umsetzt.
24. Pharmazeutische Zusammensetzungen, dadurch gekennzeichnet, daß sie mindestens eine Verbindung oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz dieser Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 - 18 zusammen mit einem pharmazeutisch geeigneten Verdünnungsmittel oder Trägermaterial enthalten.
25. Pharmazeutische Zusammensetzungen gemäß Anspruch 24, die zusätzlich ein Antikoagulans, insbesondere Heparin, ein Heparinsalz oder ein Cumarinderivat enthalten.

2935902

PATENTANWÄLTE
WUESTHOFF-v. PECHMANN-BEHRENS-GOETZ

5

PROFESSIONAL REPRESENTATIVES BEFORE THE EUROPEAN PATENT OFFICE
MANDATAIRES AGRÉÉS PRÈS L'OFFICE EUROPÉEN DES BREVETS

D.L.-ING. FRANZ WUESTHOFF
DR. PHIL. FREDA WUESTHOFF (1927-1956)
DIPL.-ING. GERHARD PULS (1952-1971)
DIPL.-CHEM. DR. E. FREIHERR VON PECHMANN
DR.-ING. DIETER BEHRENS
DIPL.-ING.; DIPL.-WIRTSCH.-ING. RUPERT GOETZ

D-8000 MÜNCHEN 90
SCHWEIGERSTRASSE 2

TELEFON: (089) 66 20 51
TELEGRAMM: PROTECTPATENT
TELEX: 524 070

1A-52 736

P a t e n t a n m e l d u n g

Anmelder: A. Nattermann & Cie. GmbH
Nattermannallee 1, 5000 Köln 30

Titel: Oxazolinalkansäuren, deren Salze und Ester,
Verfahren zu deren Herstellung und diese
enthaltende Arzneimittel

130014/0086

PATENTANWÄLTE
WUESTHOFF - v. PECHMANN - BEHRENS - GOETZ

PROFESSIONAL REPRESENTATIVES BEFORE THE EUROPEAN PATENT OFFICE
MANDATAIRES AGRÉÉS PRÈS L'OFFICE EUROPÉEN DES BREVETS

4000004
FR.-ING. FRANZ WUESTHOFF
DR. PHIL. FREDA WUESTHOFF (1927-1956)
DIPLO.-ING. GERHARD PULS (1952-1971)
DIPLO.-CHEM. DR. L. FREIHERR VON PECHMANN
DR.-ING. DIETER BEHRENS
DIPLO.-ING.; DIPLO.-WIRTSCH.-ING. RUFERT GOETZ

- 6 -

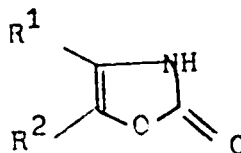
D-8000 MÜNCHEN 90
SCHWEIGERSTRASSE 2
TELEFON: (089) 66 20 51
TELEGRAMM: PROTECTPATENT
TELEX: 524070
1A-52 736
A. Nattermann & Cie

B e s c h r e i b u n g

Die neuen ω -(2-Oxo-4-oxazolin-3-yl)-alkansäuren zeigen überraschenderweise hemmende Eigenschaften auf die Thrombocytenaggregation, so dass sie u. a. zur Behandlung oder Prophylaxe von Thrombosen sowie arteriosklerotischer Erscheinungen und Entzündungen geeignet sind. Sie können als solche oder in Form ihrer Salze bzw. als Ester mit übliche niederen Alkoholen appliziert werden.

In den Fällen, in denen die Verbindungen der Formel (I) als Reste R^1 und R^2 substituierte Phenylrest aufweisen, können diese z. B. 2-Fluorphenyl-, 3-Fluorphenyl-, 4-Fluorphenyl-, 2-chlorphenyl-, 3-Chlorphenyl-, 4-Chlorphenyl-, 2-Methoxyphenyl-, 3-Methoxyphenyl-, 4-Methoxyphenyl-, 2,5-Dimethoxyphenyl-, 3,4-Dimethoxyphenyl-, 2-Methylphenyl-, 3-Methylphenyl-, 4-Methylphenyl-, 2-Trifluormethylphenyl-, 3-Trifluormethylphenyl-, 4-Trifluormethylphenyl- und / oder 3,4,5-Trimethoxyphenyl-Gruppen sein.

Die Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) kann in verschiedener Weise erfolgen. Ein besonders geeignetes Verfahren besteht darin, dass man Oxazolin-2-one der allgemeinen Formel



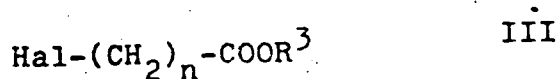
II

ORIGINAL INSPECTED.

130014/0086

COPY

worin R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung besitzen, in einem organischen Lösungsmittel wie z. B. Aceton, Methyläthylketon, Dimethylformamid durch Umsatz mit einem Alkalihydrid oder Alkalihydroxid und einem Alkylierungsmittel der Formel

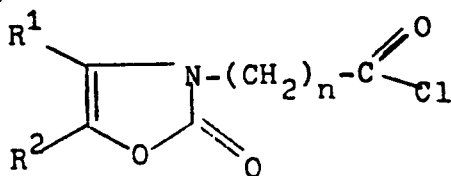


worin n und R^3 die in Formel (I) angegebenen Bedeutungen besitzen und Hal ein Halogen wie Chlor, Brom oder Jod sein kann, mit oder ohne Zusatz eines Alkalijodids als Katalysator zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) umgesetzt.

Ester der Formel (I) ($R^3 = \text{Alkyl, Aralkyl}$) können bei Raumtemperatur nach den üblichen Verfahren durch Reaktion mit Alkalihydroxiden in wässrigen, alkoholischen und alkoholisch-ätherischen Medien in die Alkalisalze der Formel (I) ($R^3 = \text{Alkali}$) und durch nachfolgenden Zusatz einer Mineralsäure in die Säuren der Formel (I) ($R^3 = \text{H}$) überführt werden.

Umgekehrt können die Säuren und Alkalisalze der Formel (I) ($R^3 = \text{H, Alkali}$) durch Behandlung mit Alkoholen in Gegenwart eines sauren Katalysators in die Ester der Formel (I) ($R^3 = \text{Alkyl, Aralkyl}$) überführt werden. Ebenso können die Säuren der Formel (I) nach den üblichen Verfahren durch Reaktion mit Alkalihydroxiden oder Alkalicarbonaten zu ihren Alkalisalzen der Formel (I) ($R^3 = \text{Alkali}$) umgesetzt werden.

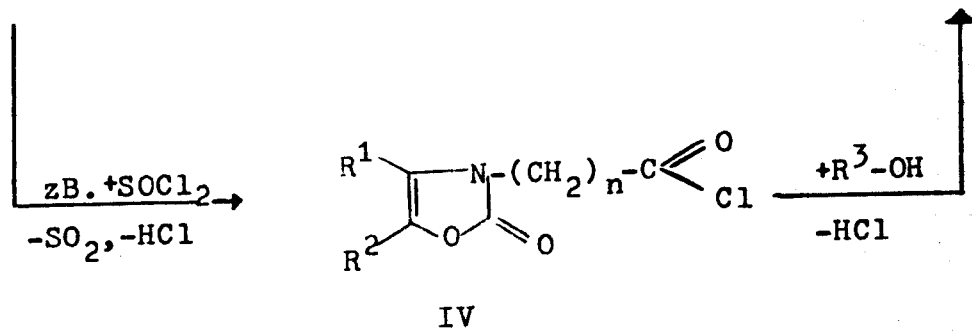
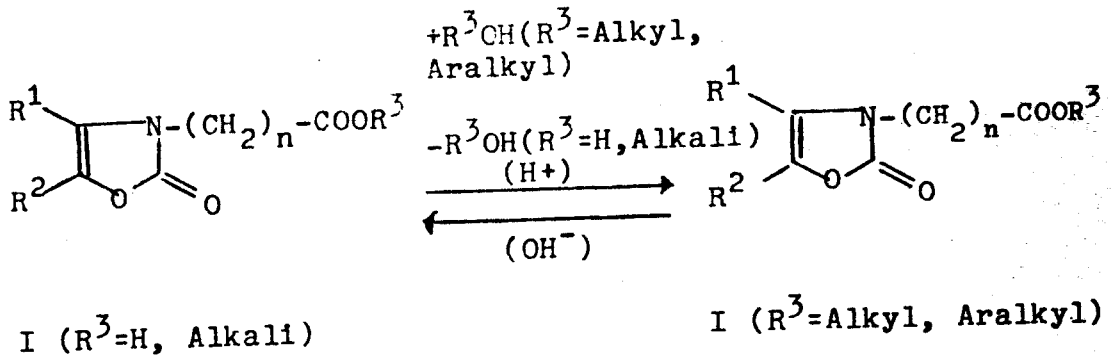
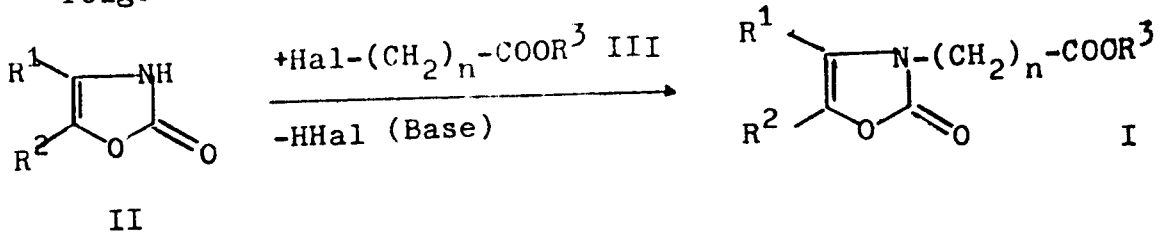
Ester der Formel (I) ($R^3 = \text{Alkyl, Aralkyl}$) können auch hergestellt werden, indem Säuren oder Alkalisalze der Formel (I) ($R^3 = \text{H, Alkali}$) mit einem Säurechlorid, wie z. B. Thionylchlorid oder Oxalylchlorid ohne oder mit einem inerten Lösungsmittel wie z. B. Chloroform in die Zwischenverbindungen der Formel



IV

in der R^1 , R^2 und n die in Formel (I) angegebenen Bedeutungen besitzen, umgewandelt werden. Die Säurechloride der Formel (IV) werden in üblicher Weise mit Alkoholen R^3-OH in die Ester der Formel (I) ($R^3=Alkyl, Aralkyl$) überführt.

Die Herstellung der Oxazolinone der Formel (I) wird durch das folgende Formelschema veranschaulicht:



Als Ausgangsverbindungen der Formel (II) kommen z. B. folgende Substanzen in Frage:

4-Phenyl-4-oxazolin-2-on, 5-Phenyl-4-oxazolin-2-on, 4-(2-Fluorphenyl)-4-oxazolin-2-on, 5-(2-Fluorphenyl)-4-oxazolin-2-on, 4-(3-Fluorphenyl)-4-oxazolin-2-on, 5-(3-Fluorphenyl)-4-oxazolin-2-on, 4-(4-Fluorphenyl)-4-oxazolin-2-on, 5-(4-Fluorphenyl)-4-oxazolin-2-on, 4-(2-Chlorphenyl)-4-oxazolin-2-on, 5-(2-Chlorphenyl)-4-oxazolin-2-on, 4-(3-Chlorphenyl)-4-oxazolin-2-on,

5-(3-Chlorphenyl)-4-oxazolin-2-on, 4-(4-Chlorphenyl)-4-oxazolin-2-on, 5-(4-Chlorphenyl)-4-oxazolin-2-on, 4-(2-Methoxyphenyl)-4-oxazolin-2-on, 5-(2-Methoxyphenyl)-4-oxazolin-2-on, 4-(3-Methoxyphenyl)-4-oxazolin-2-on, 5-(3-Methoxyphenyl)-4-oxazolin-2-on, 4-(4-Methoxyphenyl)-4-oxazolin-2-on, 5-(4-Methoxyphenyl)-4-oxazolin-2-on, 4-(2.5-Dimethoxyphenyl)-4-oxazolin-2-on, 5-(2.5-Dimethoxy)-4-oxazolin-2-on, 4-(3.4-Dimethoxyphenyl)-4-oxazolin-2-on, 5-(3.4-Dimethoxyphenyl)-4-oxazolin-2-on, 4-(2-Methylphenyl)-4-oxazolin-2-on, 5-(2-Methylphenyl)-4-oxazolin-2-on, 4-(3-Methylphenyl)-4-oxazolin-2-on, 5-(3-Methylphenyl)-4-oxazolin-2-on, 4-(4-Methylphenyl)-4-oxazolin-2-on, 5-(4-Methylphenyl)-4-oxazolin-2-on, 4-(2-Trifluormethylphenyl)-4-oxazolin-2-on, 5-(2-Trifluormethylphenyl)-4-oxazolin-2-on, 4-(3-Trifluormethylphenyl)-4-oxazolin-2-on, 5-(3-Trifluormethylphenyl)-4-oxazolin-2-on, 4-(4-Trifluormethylphenyl)-4-oxazolin-2-on, 5-(4-Trifluormethylphenyl)-4-oxazolin-2-on, 4-(3.4.5-Trimethoxyphenyl)-4-oxazolin-2-on, 5-(3.4.5-Trimethoxyphenyl)-4-oxazolin-2-on, 4-(2-Thienyl)-4-oxazolin-2-on, 5-(2-Thienyl)-4-oxazolin-2-on, 4-(3-Thienyl)-4-oxazolin-2-on, 5-(3-Thienyl)-4-oxazolin-2-on, 4.5-Diphenyl-4-oxazolin-2-on, 4.5-Bis-(2-fluorphenyl)-4-oxazolin-2-on, 4.5-Bis-(3-fluorphenyl)-4-oxazolin-2-on, 4.5-Bis-(4-fluorphenyl)-4-oxazolin-2-on, 4.5-Bis-(2-chlorphenyl)-4-oxazolin-2-on, 4.5-Bis-(3-chlorphenyl)-4-oxazolin-2-on, 4.5-Bis-(4-chlorphenyl)-4-oxazolin-2-on, 4.5-Bis-(2-methoxyphenyl)-4-oxazolin-2-on, 4.5-Bis-(3-methoxyphenyl)-4-oxazolin-2-on, 4.5-Bis-(4-methoxyphenyl)-4-oxazolin-2-on, 4.5-Bis-(2.5-dimethoxyphenyl)-4-oxazolin-2-on, 4.5-Bis-(3.4-dimethoxyphenyl)-4-oxazolin-2-on, 4.5-Bis-(2-methylphenyl)-4-oxazolin-2-on, 4.5-Bis-(3-methylphenyl)-4-oxazolin-2-on, 4.5-Bis-(4-methylphenyl)-4-oxazolin-2-on, 4.5-Bis-(2-trifluormethylphenyl)-4-oxazolin-2-on, 4.5-Bis-(3-trifluormethylphenyl)-4-oxazolin-2-on, 4.5-Bis-(4-trifluormethylphenyl)-4-oxazolin-2-on, 4.5-Bis-(3.4.5-trimethoxyphenyl)-4-oxazolin-2-on, 4.5-Bis-(2-thienyl)-4-oxazolin-2-on, 4.5-Bis-(3-thienyl)-4-oxazolin-2-on.

Als Alkylierungsmittel der Formel (III) kommen z. B. die Ester folgender Säuren in Frage

Chloressigsäure, Bromessigsäure, 3-Chlorpropionsäure, 3-Brompropionsäure, 4-Chlorbuttersäure, 4-Brombuttersäure, 5-Chlorvaleriansäure, 5-Bromvaleriansäure, 6-Chlorcapronsäure, 6-Bromcapronsäure, 7-Chlorönanthensäure, 7-Bromönanthensäure, 8-Chlorcaprylsäure, 8-Bromcaprylsäure, 9-Chlornonansäure, 9-Bromnonansäure, 10-Chlorcaprinsäure, 10-Bromcaprinsäure, 11-Chlorundecansäure, 11-Bromundecansäure.

Als Beispiele für die Alkohole der Formel R^3-OH seien genannt: Methanol, Äthanol, Propanol, Isopropanol, Butanol, Isobutanol, Butanol-(2), tert-Butanol, Amylalkohol, Hexanol, Benzylalkohol.

Die neuen Oxazolinone der Formel (I) zeigen wertvolle pharmakologische Eigenschaften, wie antithrombotische, antiarteriosklerotische und entzündungshemmende Wirksamkeit. Sie zeigen weiterhin eine ausgezeichnete Magenverträglichkeit und können daher insbesondere zur Behandlung thrombotischer und arteriosklerotischer sowie entzündlicher Krankheiten bei gleichzeitig günstigen gastrointestinalen Eigenschaften verwendet werden. Daneben besitzen die Verbindungen der Formel (I) eine geringe Toxizität

z.B.: DL_{50} Maus/ p.o. \geq 2000 mg/kg (Beispiel 11c)

Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können auch vorteilhaft mit anderen Wirkstoffen, wie z. B. Antikoagulantien, insbesondere Heparin, Heparinaten und Cumarinderivaten, kombiniert werden. Insbesondere bei der Prophylaxe thromboembolischer Komplikationen ist es wünschenswert, die Thrombocytenaggregationshemmung sowie die Gerinnungshemmung des Blutes zu beeinflussen. Auch hier zeigen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit Antikoagulantien, insbesondere mit Heparin und Heparinaten als ausgezeichnet wirksam, wie die nachfolgenden Untersuchungen zeigen.

Die Prüfung der Plättchenaggregation der erfindungsgemäßen Verbindungen (I) erfolgte nach der Collagen-induzierten Aggregation nach Born. Nature 4832/927, 29(1962). Der thrombocytenaggre-

-10 / 11

gationshemmende Effekt der Substanzen wurde in vitro am plättchenreichen Humanplasma untersucht; die prozentuale Hemmung der Collagen-induzierten Aggregation in vitro durch Substanzen der in Tabelle 3 angegebenen Beispiele bzw. deren Kombinationen mit Heparin bei einer Endkonzentration von $0.3 \mu\text{mol}$ Substanz pro ml plättchenreichen Humanplasmas ist der nachfolgenden Auswahl zu entnehmen:

Substanz aus Beispiel Nr.	% Hemmung gegenüber der Kontrolle
1 c	- 40 (0,3 μmol 1 c/ml)
2 c	- 95 (0.3 μmol 2 c/ml)
12 c	- 61 (0.3 μmol 12 c/ml)
13 c	- 77 (0.3 μmol 13 c/ml)
15 c	- 61 (0.3 μmol 15 c/ml)
2 c + Natriumheparinat	- 85 (0.3 μmol 2 c/ml; Heparin 200 IE/ml)

12

Die neuen Verbindungen der Formel (I) können z. B. auf oralem Weg, durch Injektion oder rektal in geeigneten pharmazeutischen Formulierungen, die fest oder flüssig in Form von Suspensionen oder Lösungen vorliegen, verabreicht werden. Beispiele für derartige Formulierungen sind Tabletten, Pulver, Kapseln, Granulate, Pastillen, Ampullen, Sirupe und Suppositorien.

Die obengenannten Formulierungen können außerdem weitere Wirkstoffe, insbesondere Antikoagulantien, z. B. Heparin, Heparinsalze und Cumarinderivate, enthalten.

Die wirksame Menge der Verbindungen der Formel (I) kann frei, entsprechend der gewünschten Dosierung geändert werden, beträgt jedoch üblicherweise etwa 0.1 bis 80 % bezogen auf die vereinigte Menge von Träger oder Verdünnungsmittel und der Verbindung der Formel (I). Ganz allgemein kann jede gewünschte Konzentration für die erforderliche Verabfolgung in Dosierungen im Bereich von 0.1 bis 100 mg/kg Körpergewicht je Tag angewandt werden.

Träger oder Verdünnungsmittel können pharmazeutisch verträgliche Flüssigkeiten oder Feststoffe sein, und der Ausdruck Träger umfaßt im Rahmen dieser Erfindung auch Adjuvantien. Beispiele für flüssige Träger sind destilliertes Wasser zur Injektion, isotonische Natriumchloridlösung, Ringer-Lösung, Locke-Lösung, Äthylenglykol, Polyäthylenglykol, Äthylalkohol, Propylenglykol, Glycerin und pflanzliche Öle. Die festen Träger umfassen beispielsweise Natriumchlorid, Glucose, Lactose, Stärke, Saccharose, Cetylalkohol, Kakaobutter und Magnesiumstearat.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen wird durch die folgenden Beispiele näher erläutert. Die als Ausgangssubstanzen benutzten N-unsubstituierten Oxazolone I wurden nach literaturbekannten Methoden (F. Bottari, E. Nannipieri, M.F. Saettone, M.F. Serafini, J. Med. Chem. 15 (1), 39(1972); R. Gompper, Chem. Ber. 89, 1748 (1956); B. Krieg und P. Konieczny, Liebigs Ann. Chem. 1976, 1862; O.P. Shvaika und G.P. Klimisha, Dopov. Akad. Nauk Ukr. RSR, Ser. B, 32, 350 (1970) [C.A. 73, 3533⁴ (1970)] hergestellt. Die angegebenen Schmelzpunkte wurden mit einem Elektrothermal-Schmelzpunktbestimmungs-Apparat gemessen und sind nicht korrigiert. Die IR-Spektren wurden mit dem Gerät Perkin-Elmer 257 und die Massenspektren mit dem Gerät Varian MAT-311 A (70 eV) aufgenommen.

Beispiel 1

- a) Darstellung von 4.5-Bis-(4-chlorphenyl)-2-oxo-4-oxazolin-3-yllessigsäureäthylester.

2.4 g (0.1 mol) Natriumhydrid werden in eine Lösung von 30.6 g (0.1 mol) 4.5-Bis-(4-chlorphenyl)-4-oxazolin-2-on in 200 ml Dimethylformamid gegeben und die Mischung bei Raumtemperatur bis zum Ende der Wasserstoffentwicklung gerührt. Danach werden 12.3 g (0.1 mol) Chloressigsäureäthylester und 3,0 g (0.02 mol) Natriumjodid hinzugefügt und die Mischung 2 h auf 80°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Ansatz auf etwa 500 ml Wasser gegossen, das ausgefallene Rohprodukt mit Äther aufgenommen, die Äther-Phase 5 mal mit 100 ml Wasser, 1 mal mit 100 ml 5 proz. NaHCO₃-Lösung und nochmals mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert.

Ausbeute: 16.1 g (41%) mit Schmp. 151°C. IR (in KBr): 1775 cm⁻¹ (C=O), 1750 cm⁻¹ (C=O).

b) Darstellung von 4.5-Bis-(4-chlorphenyl)-2-oxo-4-oxazolin-3-ylessigsäure.
39.2 g (0.1 mol) 4.5-Bis-(4-chlorphenyl)-2-oxo-4-oxazolin-3-ylessigsäureäthylester werden in 500ml Äthanol gelöst und die Lösung mit 4 g (0.1 mol) Natriumhydroxid versetzt. Die Mischung wird 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand in Wasser suspendiert. Die wässrige Suspension wird mehrmals mit Äther ausgeschüttelt, die ätherische Phase entfernt und die Suspension durch Zusatz von Äthanol in Lösung gebracht. Aus der Lösung wird die Säure mit verdünnter Salzsäure ausgefällt, abgesaugt und mit Wasser gewaschen.

Ausbeute: 24.8 g (68%) mit Schmp. 250°C, IR (in KBr): 1765 cm⁻¹(C=O), 1730 cm⁻¹(C=O). MS [m/e] : 363(M⁺, 100%), 318(5%), 305 (0,5%), 139(47%).

c) Darstellung des Natriumsalzes der 4.5-Bis-(4-chlorphenyl)-2-oxo-4-oxazolin-3-ylessigsäure.
36.4 g (0.1 mol) 4.5-Bis-(4-chlorphenyl)-2-oxo-4-oxazolin-3-ylessigsäure werden in Äthanol gelöst und mit alkoholischer Natronlauge titriert. Die Mischung wird i. Vak. zur Trockene eingeeengt und der feste Rückstand gepulvert.

Ausbeute: 38.6 g (100%). IR (in KBr): 1760 cm⁻¹(C=O), 1625 cm⁻¹(C=O).

Beispiel 2

a) Darstellung von 8-(2-Oxo-4.5-diphenyl-4-oxazolin-3-yl)-caprylsäuremethylester

2.4 g (0.1 mol) Natriumhydrid werden in eine Lösung von 23.7 g (0.1 mol) 4.5-Diphenyl-4-oxazolin-2-on in 200 ml Dimethylformamid gegeben und die Mischung bei Raumtemperatur bis zum Ende der Wasserstoffentwicklung gerührt. Danach werden 23.7 g (0.1 mol) 8-Bromcaprylsäuremethylester und 3,0 g (0.02 mmol) Natriumjodid hinzugefügt und die Mischung 8 h auf 80°C erhitzt.

Nach dem Abkühlen wird der Ansatz auf etwa 500 ml Wasser gegossen, das ausgefallene Rohprodukt mit Äther aufgenommen, die Äther-Phase 5 mal mit 100 ml Wasser, 1 mal mit 100 ml 5proz. NaHCO_3 -Lösung und nochmals mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel// CHCl_3 /Methanol).

Ausbeute: 23.1 g (59 %), ölig, IR (Film): 1760 cm^{-1} (C=O),
 1740 cm^{-1} (C=O)

- b) Darstellung von 8-(2-Oxo-4.5-diphenyl-4-oxazolin-3-yl)-caprylsäure.

39.4 g (0.1 mol) 8-(2-Oxo-4.5-diphenyl-4-oxazolin-3-yl)-caprylsäuremethylester werden in 500 ml Äthanol gelöst und die Lösung mit 4 g (0.1 mol) Natriumhydroxid versetzt. Die Mischung wird 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand mit Äther gewaschen. Der Rückstand wird in Wasser unter Zusatz von wenig Äthanol in Lösung gebracht und die Säure mit verdünnter Salzsäure ausgefällt, abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Die Säure wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel// CHCl_3).

Ausbeute: 24.7 g (65 %) mit Schmp. 65°C , IR (Film): 1750 cm^{-1} (C=O), 1715 cm^{-1} (C=O). MS [m/e]: 379 (M^+ , 100 %), 362 (2 %), 320 (1 %), 237 (35 %), 104 (22 %).

- c) Darstellung des Natriumsalzes der 8-(2-Oxo-4.5-diphenyl-4-oxazolin-3-yl)-caprylsäure.

37.9 g (0.1 mol) 8-(2-Oxo-4.5-diphenyl-4-oxazolin-3-yl)-caprylsäure werden in Äthanol gelöst und mit alkoholischer Natronlauge titriert. Die Mischung wird i. Vak. zur Trockene eingengt und der feste Rückstand gepulvert.

Ausbeute: 40.1 g (100 %). IR (in KBr): 1760 cm^{-1} (C=O), 1565 cm^{-1} (C=O).

Beispiele 3a - 17a

wurden analog den vorstehenden Beispielen 1a, 2a ausgeführt. Edukte und Schmelzpunkte sowie IR-Daten sind der Tabelle 1 zu entnehmen.

Beispiele 3b - 17b

wurden analog den vorstehenden Beispielen 1b, 2b ausgeführt. Schmelzpunkte, IR- und MS-Daten sind der Tabelle 2 zu entnehmen.

Beispiele 4c - 6c, 8c, 10c - 17c

wurden analog den vorstehenden Beispielen 1c, 2c ausgeführt. Die entsprechenden IR-Daten sind der Tabelle 3 zu entnehmen.

Beispiel 18

a) Darstellung von 8-(2-Oxo-4.5-diphenyl-4-oxazolin-3-yl)-caprylsäurechlorid.

Zu 37.9 g (0.1 mol) 8-(2-Oxo-4.5-diphenyl-4-oxazolin-3-yl)-caprylsäure werden 14.3 g (0.12 mol) Thionylchlorid unter Kühlung zugetropft. Die Mischung wird 24 h bei Raumtemperatur gerührt, das Lösungsmittel und überschüssiges Thionylchlorid i. Vak. abgedampft. Das rohe Säurechlorid wird, wie unter b) beschrieben, weiterverarbeitet.

b) Darstellung des 8-(2-Oxo-4.5-diphenyl-4-oxazolin-3-yl)-caprylsäurehexylesters.

Das nach a) hergestellte Säurechlorid wird in Chloroform gelöst und 10.2 g (0.1 mol) Hexanol langsam zugetropft. Die Reaktion wird durch leichtes Erwärmen vervollständigt. Die Chloroformlösung wird mehrmals mit Na_2CO_3 -Lösung, dann mit Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird abgezogen, der ölige Rückstand i. Vak. getrocknet und durch Säulenchromatographie (Kieselgel/ CHCl_3) gereinigt.

Ausbeute: 28.2 g (61 %), ölig. IR (Film):
1765 cm^{-1} (C=O) und 1740 cm^{-1} (C=O).

Beispiele 19, 20

wurden analog dem Beispiel 18 ausgeführt. Die Edukte und die IR-Daten sind der Tabelle 1 zu entnehmen.

Beispiel 21

Darstellung des 8-(2-Oxo-4.5-diphenyl-4-oxazolin-3-yl)-caprylsäureisopropylesters.

37.9 g (0.1 mol) 8-(2-Oxo-4.5-diphenyl-4-oxazolin-3-yl)-caprylsäure werden mit 50 ml Isopropanol versetzt und in die Mischung unter Kühlung Chlorwasserstoff bis zur Sättigung eingeleitet. Die Mischung wird 24 h bei Raumtemperatur gerührt, i. Vak. eingengt und in Chloroform aufgenommen. Die Chloroformlösung wird mehrmals mit Na_2CO_3 -Lösung, dann mit Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird abgezogen und der ölige Rückstand i. Vak. getrocknet.

Ausbeute: 40.0 g (95 %). IR-Daten s. Beispiel 20.

Tabelle 1: ω -(2-Oxo-4-oxazolin-3-yl)-alkansäureester I aus II oder über IV

Beispiel-Nr.	 R^1 $\text{N}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOR}^3$ R^2 $\text{O}=\text{C}$ I ($\text{R}^3 = \text{Alkyl, Aralkyl}$)			Schmp. [°C]	IR-Banden in [cm ⁻¹]	Edukte
	R ¹	R ²	R ³			
3a	H-		C ₂ H ₅ -	134	In KBr: 3130, 1745 (breit)	5-Phenyl-4-oxazolin-2-on, Chloressigsäureäthylester
4a	H-		C ₂ H ₅ -	110-112	In KBr: 3130, 1755 (breit)	5-(4-Chlorphenyl)-4-oxazolin-2-on, Chloressigsäureäthylester
5a	CH ₃ O-	CH ₃ O-	C ₂ H ₅ -	102	In KBr: 1765, 1750	4.5-Bis-(4-methoxyphenyl)-4-oxazolin-2-on, Chloressigsäureäthylester
6a	H-		C ₂ H ₅ -	131	In KBr: 3120, 1750 (breit)	5-(2-Thienyl)-4-oxazolin-2-on, Chloressigsäureäthylester
7a	H-		C ₂ H ₅ -	62	In KBr: 3120, 1730 (breit)	5-Phenyl-4-oxazolin-2-on, 4-Brombuttersäureäthylester
8a	H-		C ₂ H ₅ -	73	In KBr: 3120, 1745 (breit)	5-Phenyl-4-oxazolin-2-on, 5-Bromvaleriansäureäthylester

Tabelle 1: (Fortsetzung)








Bei- spiel Nr.	R ¹	R ²	R ³	n	Schmp. [°C]	IR-Banden in [cm ⁻¹]	Edukte
9a	H-		C ₂ H ₅ -	5	81	In KBr: 3120, 1745 (breit)	5-Phenyl-4-oxazolin-2-on, 6-Bromcapronsäureäthyl- ester
10a	H-	CH ₃ - 	C ₂ H ₅ -	5	108	In KBr: 3130, 1740 (breit)	5-(4-Methylphenyl)-4-oxazo- lin-2-on, 6-Bromcapronsäureäthylester
11a	H-	Cl- 	C ₂ H ₅ -	5	108-109	In KBr: 3130, 1735 (breit)	5-(4-Chlorphenyl)-4-oxazolin- 2-on, 6-Bromcapronsäureäthyl- ester
12a	H-		C ₂ H ₅ -	6	61-62	In KBr: 3120, 1755, 1735	5-Phenyl-4-oxazolin-2-on, 7-Chlorönanthensäureäthylester
13a	Cl- 	H-	C ₂ H ₅ -	6	811g	In KBr: 1760, 1740	4-(4-Chlorphenyl)-4-oxazolin- 2-on, 7-Chlorönanthensäure- äthylester
14a	Cl- 	Cl- 	C ₂ H ₅ -	6	811g	In KBr: 1765, 1735	4,5-Bis-(4-chlorphenyl)-4- oxazolin-2-on, 7-Chlorönanth- säureäthylester

Tabelle 1: (Fortsetzung)

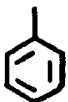










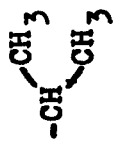
Beispiel Nr.	R ¹	R ²	R ³	n	Schmp. [°C]	IR-Banden in [cm ⁻¹]	Edukte
15a			C ₂ H ₅ -	6	811g	Film: 1760, 1735	4.5-Diphenyl-4-oxazolin-2-on, 7-Chlorönanthensäureäthylester
16a			CH ₃ -	7	ölig	Film: 1765, 1740	4.5-Bis-(4-chlorphenyl)-4-oxazolin-2-on, 8-Bromcaprylsäuremethylester
17a			C ₂ H ₅ -	10	31°	Film: 1765, 1740	4.5-Diphenyl-4-oxazolin-2-on, 11-Bromundecansäureäthylester
19				7	811g	Film: 1760, 1740	aus 8-(2-Oxo-4.5-diphenyl-4-oxazolin-3-yl)-caprylsäure über das Säurechlorid IV und Benzylalkohol
20				7	811g	Film: 1760, 1730	aus 8-(2-Oxo-4.5-diphenyl-4-oxazolin-3-yl)-caprylsäure über das Säurechlorid IV und Isopropanol
21							aus 8-(2-Oxo-4.5-diphenyl-4-oxazolin-3-yl)-caprylsäure und Isopropanol mit HCl als Katalysator

Tabelle 2: ω -(2-Oxo-4-oxazolin-3-yl)-alkansäuren I ($R^3=H$) aus den Estern I ($R^3=Alkyl$)

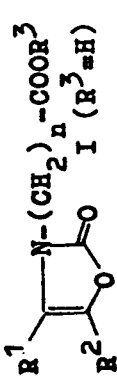








Bei- spiel Nr.	 R^1 R^2 R^3			Schmp. [°C]	IR-Banden in [cm ⁻¹]	MS-Daten in [m/e]
	R^1	R^2	n			
3b	H-		H-	202-206	In KBr: 3130, 1755, 1720	219 (M ⁺ , 100%), 201 (0,1%), 174 (14%), 161 (0,5%), 105 (32%)
4b	H-		H-	209-212	In KBr: 3150, 1745, 1715	253 (M ⁺ , 100%), 208 (7%), 195 (1%), 139 (28%)
5b			H-	179	In KBr: 1770, 1732,	355 (M ⁺ , 100%), 311 (25%), 296 (3%), 135 (40%)
6b	H-		H-	181-183	In KBr: 3120, 1750, 1720	255 (M ⁺ , 100%), 180 (8%), 166 (3%), 111 (34%)
7b	H-		H-	149	In KBr: 3100, 1735, 1695	247 (M ⁺ , 64%), 230 (0,6%), 187 (3%), 161 (100%), 105 (24%)
8b	H-		H-	141	In KBr: 3110, 1735, 1705	261 (M ⁺ , 58%), 244 (1%), 202 (1%), 161 (100%), 105 (24%)
9b	H-		H-	132	In KBr: 3130, 1740, 1690	275 (M ⁺ , 100%), 258 (2%), 216 (4%), 161 (98%), 105 (37%)

Tabelle 2: (Fortsetzung)





















Bei- spiel Nr.	R ¹	R ²	R ³	n	Schmp. [°C]	IR-Banden in [cm ⁻¹]	MS-Daten in [m/e]
10b	H-		H-	5	137-139	In KBr: 3130, 1740, 1700	289 (M ⁺ , 100%), 230 (1%), 175 (64%), 119 (26%)
11b	H-		H-	5	184-189	In KBr: 3120, 1740, 1700	309 (M ⁺ , 100%), 292 (2%), 250 (4%), 195 (80%), 139 (21%)
12b	H-		H-	6	118-120	In KBr: 3105, 1730, 1695	289 (M ⁺ , 100%), 272 (2%), 230 (3%), 161 (71%), 105 (24%)
13b		H-	H-	6	115	Film: 1750, 1715	323 (M ⁺ , 100%), 306 (5%), 264 (6%), 195 (56%), 138 (45%)
14b			H-	6	113	Film: 1745, 1715	433 (M ⁺ , 100%), 416 (4%), 373 (1%), 305 (40%), 138 (40%)
15b			H-	6	74-76	Film: 1750, 1710	365 (M ⁺ , 100%), 348 (0,7%), 306 (0,3%), 237 (1,8%), 104 (13%)
16b			H-	7	145	In KBr: 1755, 1715	447 (M ⁺ , 100%), 430 (1%), 387 (0,8%), 305 (27%), 138 (26%)
17b			H-	10	81	In KBr: 1745, 1720	421 (M ⁺ , 100%), 404 (2%), 362 (2%), 237 (29%), 104 (19%)

Tabelle 3: ω -(2-Oxo-4-oxazolin-3-yl)-alkansäure-Natriumsalze I ($R^3=Na$) aus den Säuren I ($R^3=H$)

Bei- spiel Nr.				IR-Banden in [cm ⁻¹]
	R ¹	R ²	R ³	
4c	H-		Na	in KBr: 3130, 1765, 1625
5c			Na	in KBr: 1755, 1615
6c	H-		Na	in KBr: 3130, 1770, 1625
8c	H-		Na	in KBr: 3100, 1730, 1560
10c	H-		Na	in KBr: 3120, 1730, 1555
11c	H-		Na	in KBr: 3110, 1730, 1560
12c	H-		Na	in KBr: 3110, 1730, 1555
13c		H-	Na	in KBr: 1760, 1560

Tabelle 3: (Fortsetzung)

Bei- spiel Nr.	R ¹	R ²	R ³	n	IR-Banden in [cm ⁻¹]
14c			Na	6	in KBr: 1760, 1560
15c			Na	6	in KBr: 1755, 1560
16c			Na	7	in KBr: 1760, 1560
17c			Na	10	in KBr: 1760, 1565

130014/0086

ORIGINAL INSPECTED

Die nachstehenden Beispiele betreffen Mischungen von Verbindungen der Formel (I) mit in der Pharmazie üblichen Träger- oder Hilfsstoffen, welche als Arzneimittel verwendet werden können:

Beispiel 22: Tabletten

Ein Gemisch, bestehend aus 50 g des Natriumsalzes der 8-(2-Oxo-4.5-diphenyl-4-oxazolin-3-yl)-caprylsäure, 50 g Lactose, 16 g Maisstärke, 2 g Cellulosepulver und 2 g Magnesiumstearat, wird in üblicher Weise zu Tabletten gepreßt, derart, daß jede Tablette 250 mg des Wirkstoffes enthält.

Beispiel 23: Dragees

Analog Beispiel 22 werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug, bestehend aus Zucker, Maisstärke, Talk und Tragant, überzogen werden.

Beispiel 24: Ampullen

Man löst 100 g des Natriumsalzes der 8-(2-Oxo-4.5-diphenyl-4-oxazolin-3-yl)-caprylsäure in einem Gemisch aus 9,5 l zweifach destilliertem Wasser und 0,5 l Äthylenglykol, filtriert steril und füllt unter sterilen Bedingungen je 10 ml der erhaltenen Lösung in Ampullen, welche anschließend abgeschmolzen werden.

Analog sind Tabletten, Dragees und Ampullen erhältlich, die einen oder mehrere Wirkstoffe der Formel (I) mit oder ohne Zusatz eines Antikoagulans enthalten (Beispiele 25, 26).

Beispiel 25:

5 ml einer Injektionslösung enthalten 20 000 IE (ca. 122 - 162 IE/mg) Natriumheparinat und 1 g 8-(2-Oxo-4.5-diphenyl-4-oxazolin-3-yl)-caprylsäure-Natriumsalz.

Beispiel 26:

5 ml einer Injektionslösung enthalten 10 000 IE (ca. 122 - 162 IE/mg) Natriumheparinat und 2 g 8-(2-Oxo-4.5-diphenyl-4-oxazolin-3-yl)-caprylsäure-Natriumsalz.