



(19) Országkód

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

217 437 B

(21) A bejelentés ügyszáma: P 95 03131

(22) A bejelentés napja: 1995. 11. 02.

(30) Elsőbbségi adatok:

P 44 39 110.2 1994. 11. 02. DE

195 09 093.4 1995. 03. 16. DE

(51) Int. Cl.⁷

C 07 D 263/24

A 61 K 31/42

(40) A közzététel napja: 1996. 11. 28.

(45) A megadás meghirdetésének a dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 2000. 01. 28.

(72) Feltalálók:

dr. Bernotat-Danielowski, Sabine, Darmstadt (DE)

dr. Fittschen, Claus, Darmstadt (DE)

dr. Gante, Joachim, Darmstadt (DE)

dr. Juraszyk, Horst, Darmstadt (DE)

dr. Melzer, Guido, Darmstadt (DE)

dr. Raddatz, Peter, Darmstadt (DE)

dr. Wiesner, Matthias, Darmstadt (DE)

dr. Wurziger, Hanns, Darmstadt (DE)

(73) Szabadalmaz:

MERCK Patent GmbH, Darmstadt (DE)

(74) Képviseelő:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.,
Budapest

(54)

Adhéziós receptor antagonisták oxazolidinonszármazékai, az ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények és eljárás előállításukra

KIVONAT

A találmány (I) általános képletű oxazolidinonszármazékokra vonatkozik, a képletben

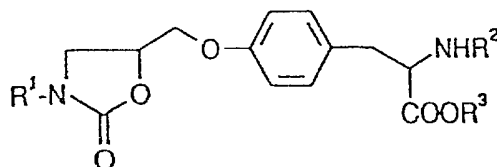
R¹ jelentése amidino-fenil-csoport,

R² jelentése hidrogénatom, 1–8 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport, 1–10 szénatomos alkanoilcsoport, benzoilcsoport, naftoilcsoport, 1–18 szénatomos alkilsulfonil-csoport vagy adott esetben 1–7 szénato-

mos alkilcsoporttal mono- vagy diszubsztituált fenil- vagy benzilsulfonil-csoport,

R³ jelentése hidrogénatom vagy 1–7 szénatomos alkil-csoport.

A találmány kiterjed a fenti vegyületek előállítására és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre.



(I)

HU 217 437 B

A találmány adhéziós receptor antagonistákra, közelebbről (I) általános képletű oxazolidinonszármazékokra, ezek előállítására és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre vonatkozik.

A találmány tárgya közelebbről (I) általános képletű oxazolidinonszármazék vagy ennek fiziológiailag alkalmazható sója, a képletben

R¹ jelentése amidino-fenil-csoport,

R² jelentése hidrogénatom, 1–8 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport, 1–10 szénatomos alkanoilcsoport, benzoilcsoport, naftoilcsoport, 1–18 szénatomos alkilszulfonil-csoport vagy adott esetben 1–7 szénatomos alkilcsoporttal mono- vagy diszubsztituált fenil- vagy benzilszulfonil-csoport,

R³ jelentése hidrogénatom vagy 1–7 szénatomos alkilcsoport.

Hasonló vegyületek ismertek az EP 0.381.033 számú iratból.

A találmány feladata értékes tulajdonságokkal rendelkező új vegyületek kidolgozása, amelyek előnyösen alkalmazhatók gyógyszerkészítmények előállítására.

Azt találtuk, hogy az (I) általános képletű vegyületek, valamint ezek szolvátjai és sói jól elviselhetők, és értékes farmakológiai tulajdonságokkal rendelkeznek. Elsősorban gátolják az integrint, amelyen belül különösen a β_3 vagy β_5 integrin receptorok és a ligandum közötti kölcsönhatást gátolják. A fenti vegyületek különösen hatékonyak az $\alpha_v \beta_3$, $\alpha_v \beta_5$ és $\alpha_{IIb} \beta_3$ integrin esetében. Ezek a hatások vizsgálhatók például J. W. Smith és munkatársai: *J. Biol. Chem.* 2265, 12267–12271 (1990) szerint. A vegyületek elsősorban a fibrinogén, fibronectin és a von-Willebrand-faktor kötődését gátolják a vérlemezkék fibrinogén receptorához (glikoprotein IIb/IIIa), de gátolják ezek és más adhéziós fehérjék, így vitronectin, kollagén és laminin különböző sejt-típusok felületén található megfelelő receptorokhoz történő kötődését is. A vegyületek ezért befolyásolják a sejt-sejt és a sejt-mátrix kölcsönhatásokat. Elsősorban vérlemezkesomók képződését gátolják, és ezért felhasználhatók trombózis, apoplexia, szívinfarktus, angina pectoris, oszteolitikus megbetegedés, elsősorban oszteoporózis, antiangiogenezis és érműtét utáni resztenózis, iszkémia, gyulladás, arteriosclerosis és akut veseelégtelenség kezelésére. Ezenkívül a vegyületek befolyásolják a tumoros sejteket, amikor is gátolják azok áttételeződését. Így tumor elleni szerként is használhatók.

Egyes vizsgálatok szerint a tumorsejtek mikrotrombuszok formájában bekerülnek a keringési rendszerbe, és így elkerülnek az immunrendszer sejtjei reagálására. A mikrotrombuszok elősegítik továbbá a tumorsejteknek az érfalakhoz történő kötődését. Mivel a mikrotrombuszok kötődése összefüggésben van a fibrinogén fibrinogén receptorokhoz (glikoprotein IIb/IIIa) történő kötődésével, a fibrinogén kötődését gátló anyagok gátolják az áttételeződést is.

A vegyületek ezenkívül mikrobaellenes szerként használhatók, amelyek gátolják a fertőzéseket, például baktériumok, gombák és élesztők által okozott fertőzéseket. A vegyületek ezért kiegészítő mikrobaellenes szerként alkalmazhatók olyan esetekben, amikor az or-

ganizmusok testidegen anyagokon, például bioanyagokon, implantátumokon, katétereken vagy szívritmus-szabályozón fordulhatnak elő. Használhatók továbbá antiszeptikumként. A vegyületek mikrobaellenes hatása mérhető például P. Valentin-Weigand és munkatársai: *Infection and Immunity* 2851–2855 (1988) szerint.

A vegyületek többi tulajdonsága mérhető az EP 0.462.960 számú iratban ismertetett módszerekkel. A fibrin fibrinogén receptorhoz történő kötődésének gátlása vizsgálható az EP 0.381.033 számú iratban ismertetett módszerrel. A trombocitaaggregáció-gátló hatás in vitro vizsgálható Born: *Nature* 4832, 927–929 (1962) szerint.

A találmány tárgya továbbá eljárás az (I) általános képletű vegyületek, valamint ezek sói előállítására oly módon, hogy

a) egy (I) általános képletű vegyületet funkcionális származékából szolvilizálószerrel vagy hidrogenolizálószerrel kezelve felszabadítunk, vagy

b) egy (II) általános képletű vegyületet, a képletben R¹ jelentése az 1. igénypontban megadott, Z jelentése klóratom, brómatom, jódatom, hidroxilcsoport vagy reakcióképesen észterezett hidroxilcsoport,

egy (III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, a képletben

R² és R³ jelentése a fenti,

X jelentése hidroxilcsoport vagy hidroxilcsoportból levezethető, sószerű csoport,

vagy

c) R¹ helyén cián-fenil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű nitrilszármazékokra ammóniát adcionálunk, vagy

d) R¹ helyén (5-oxo-1,2,4-oxadiazolin-3-il)-fenil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet hidrogénezünk, vagy

e) R³ helyén álló csoportot más, R³ jelentésébe eső csoportra cserélünk, amelyhez egy (I) általános képletű észtert elszappanosítunk, vagy egy (I) általános képletű karbonsavat észterezünk, vagy

f) egy (I) általános képletű vegyületet savval vagy bázissal kezelve sóvá alakítunk.

Az (I) általános képletű vegyületek legalább egy királis centrumot tartalmaznak, és ezért különböző enantiomer formákban fordulhatnak elő. Az (I) általános képlet felőli az összes lehetséges formát (például D és L formát), valamint ezek elegyeit (például DL formát).

A fenti képletek értelmezésében az alkilcsoport előnyösen 1–6 szénatomos, elsősorban 1–4 szénatomos alkilcsoport, amely lehet például metilcsoport, etilcsoport, propilcsoport, izopropilcsoport, butilcsoport, izobutilcsoport, szek-butilcsoport vagy terc-butilcsoport, valamint pentilcsoport, 1-, 2- vagy 3-metil-butil-csoport, 1,1-, 1,2- vagy 2,2-dimetil-propil-csoport, 1-etil-propil-csoport, hexilcsoport, 1-, 2-, 3- vagy 4-metil-pentil-csoport.

R¹ jelentése előnyösen 4-helyzetben vagy 2- vagy 3-helyzetben a megadott módon szubsztituált fenilcsoport, vagyis 2-, 3- vagy előnyösen 4-amidino-fenilcsoport.

R² előnyös jelentése hidrogénatom, metilszulfonil-csoport, etilszulfonil-csoport, n-propilszulfonil-csoport, n-butilszulfonil-csoport, toluolszulfonil-csoport valamint 1–6 szénatomos alkanoilcsoport, így formilcsoport, acetyl-csoport, propionilcsoport, butirilcsoport, izobutirilcsoport, valerilcsoport, vagy kaproilcsoport, valamint benzoilcsoport, toluilcsoport, 1 vagy 2-naftoilcsoport vagy fenil-acetil-csoport.

R³ előnyös jelentése hidrogénatom, metilcsoport vagy etilcsoport.

Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, ahol a szubsztituensek és/vagy paraméterek közül legalább egy a fent megadott előnyös jelentéssel bír. Az előnyös (I) általános képletű vegyületek a következő (Ib)–(Ic) csoportokba sorolhatók:

(Ib) csoport R¹ jelentése amidino-fenil-csoport és

R² jelentése hidrogénatom;

(Ic) csoport R¹ jelentése amidino-fenil-csoport és

R³ jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport.

Az (I) általános képletű vegyületek és az előállításukhoz használt kiindulási anyagok a szokásos módon és az irodalomból ismert módszerekkel (például Houben-Weyl: *Methoden der Organischen Chemie*, Georg-Thieme Verlag, Stuttgart, valamint EP 0.381.033 és EP 0.462.960 számú irat) előállíthatók, amelynek során az ilyen típusú reakciónál ismert és szokásos reakciókörülményeket alkalmazzuk. Felhasználhatók természetesen ismert, a leírásban közelebbről nem említett változatok is.

A kiindulási anyagok kívánt esetben in situ is előállíthatók, amelyek során ezeket a reakcióelegyből nem izoláljuk, hanem azonnal (I) általános képletű vegyületé alakítjuk.

Az (I) általános képletű vegyületek előállíthatók továbbá funkcionális származékukból szolvólízissel, előnyösen hidrolízissel, valamint hidrogénezéssel.

A szolvólízishez és a hidrogénezéshez kiindulási anyagként előnyösen alkalmazhatók azok a vegyületek, amelyek az (I) általános képletnek felelnek meg, de egy vagy több szabad aminocsoport és/vagy hidroxilcsoport helyett a megfelelő védett aminocsoportot és/vagy hidroxilcsoportot tartalmazzák. Ennek során előnyösek azok a vegyületek, amelyek egy nitrogénatomhoz kapcsolódó hidrogénatom helyett amino-védőcsoportot tartalmaznak, így például azok, amelyek az NH-csoport helyett N–R'-csoportot hordoznak, ahol R' jelentése amino-védőcsoport, és/vagy azok a vegyületek, amelyek egy hidroxilcsoport hidrogénatomja helyett hidroxil-védőcsoportot tartalmaznak, így például az olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyek –COOH-csoport helyett –COOR"-csoportot tartalmaznak, ahol R" jelentése hidroxil-védőcsoport.

A kiindulási anyagban egy molekulán belül több, azonos vagy különböző védett aminocsoport és/vagy hidroxilcsoport előfordulhat. Eltérő védőcsoportok alkalmazása esetén ezek sok esetben szelektív módon eltávolíthatók.

Az „amino-védőcsoport” kifejezés általánosan ismert, és olyan csoportokra vonatkozik, amelyek alkal-

masak arra, hogy az aminocsoportot a kémiai átalakulástól megvédjék (blokkolják), de emellett könnyen eltávolíthatók, miután a kívánt kémiai reakció a molekula másik részén lejátsszódott. Az ilyen csoportokra példaként említhetők a szubsztituátlan vagy szubsztituált acilcsoport, arilcsoport (például 2,4-dinitro-fenil-csoport; DNP), aralkoxi-metil-csoport (például benzil-oximetil-csoport; BOM) vagy aralkilcsoport (például benzilcsoport, 4-nitrobenzil-csoport vagy trifenil-metilcsoport). Mivel az amino védőcsoportot a kívánt reakció (vagy reakciósorozat) után eltávolítjuk, annak fajtája és mérete általában nem kritikus, előnyösen azonban 1–20 szénatomos, elsősorban 1–8 szénatomos védőcsoportot használunk. Az „acilcsoport” kifejezés a fenti összefüggésben a legszélesebb körben értendő. Felöleli az alifás, aralifás, aromás vagy heterociklikus karbonsavakból vagy szulfonsavakból levezethető acilcsoportokat, ahol előnyös példaként említhető az alkoxi-karbonil-csoport, aril-oxi-karbonil-csoport, és elsősorban az aralkoxi-karbonil-csoport. Az ilyen acilcsoportokra példaként említhető az alkanoilcsoport, így acetyl-csoport, propionilcsoport vagy butirilcsoport; aralkanoilcsoport, így fenil-acetil-csoport; aroilcsoport, így benzoilcsoport vagy toluilcsoport; aril-oxi-alkanoil-csoport, így fenoxi-acetil-csoport; alkoxi-karbonil-csoport, így metoxi-karbonil-csoport, etoxi-karbonil-csoport, 2,2,2-triklór-etoxi-karbonil-csoport, izopropoxi-karbonil-csoport, terc-butoxi-karbonil-csoport (BOC) vagy 2-jód-etoxi-karbonil-csoport; aralkil-oxi-karbonil-csoport, így benzil-oxi-karbonil-csoport (CBZ), 4-metoxibenzil-oxi-karbonil-csoport vagy 9-fluorenil-metoxi-karbonil-csoport (FMOC). Amino-védőcsoportként előnyösen alkalmazható a BOC, DNP és BOM, valamint CBZ, benzilcsoport és acetyl-csoport.

A „hidroxil-védőcsoport” kifejezés szintén általánosan ismert, és olyan csoportokra vonatkozik, amelyek alkalmasak arra, hogy a hidroxilcsoportot kémiai reakciótól megvédjék, de könnyen eltávolíthatók, miután a kívánt kémiai reakció a molekula másik részén lejátsszódott. Az ilyen csoportokra tipikus példaként említhető a szubsztituátlan vagy szubsztituált arilcsoport, aralkilcsoport vagy acilcsoport, valamint alkilcsoport. A hidroxil-védőcsoport típusa és mérete nem kritikus, mivel a kívánt kémiai reakció vagy reakciósorozat után ismét eltávolítjuk. Előnyösen alkalmazhatók azonban az 1–20 szénatomos, elsősorban az 1–10 szénatomos védőcsoportok. A hidroxil-védőcsoportra példaként említhető a terc-butilcsoport, benzilcsoport, p-nitro-benzoilcsoport, p-toluolszulfonil-csoport és acetyl-csoport, ezen belül előnyösen a benzilcsoport és acetyl-csoport.

Az (I) általános képletű vegyületek kiindulási anyagként alkalmazott funkcionális származékai a szokásos módszerekkel előállíthatók (lásd például a fent idézett irodalmi helyeket). Előállíthatók például a (II) és (III) általános képletű vegyületek reakciójával, amelyek közül legalább egy hidrogénatom helyett védőcsoportot tartalmaz.

Az (I) általános képletű vegyületek funkcionális származékukból történő felszabadítása az alkalmazott védőcsoporttól függően megvalósítható például erős

savval, így trifluor-ecetsavval vagy perklórsavval, valamint más erős, szervesen savval, így sósavval vagy kénsavval, erős szerves karbonsavval, így triklór-ecetsavval vagy szulfonsavval, így benzolszulfonsavval vagy p-toluolszulfonsavval. A reakciót esetenként inert oldószerben végezzük, de ez nem mindig szükséges.

Inert oldószerként alkalmazhatók szerves oldószerek, így karbonsavak, például ecetsav, éterek, így tetrahidrofurán vagy dioxán, amidok, így dimetil-formamid (DMF), halogénezett szénhidrogének, így diklór-metán, szulfoxidok, így dimetil-szulfoxid (DMSO), alkoholok, így metanol, etanol vagy izopropanol, valamint víz. Alkalmazhatók továbbá a fent említett oldószerek elegyei. A trifluor-ecetsavat előnyösen feleslegben alkalmazzuk további oldószer hozzáadása nélkül. A perklórsavat előnyösen ecetsav és 70 tömeg%-os perklórsav 9:1 arányú elegye formájában használjuk. A hasítás során a reakcióhőmérséklet általában mintegy 0–50 °C közötti, előnyösen 15–30 °C közötti (szobahőmérséklet).

A BOC csoport eltávolítható például 40 tömeg%-os trifluor-ecetsavval diklór-metánban vagy mintegy 3–5n sósavval dioxánban 15–60 °C közötti hőmérsékleten. Az Fmoc csoport eltávolítható mintegy 5–20 tömeg%-os, DMF-ben felvett dimetil-amin-, dietil-amin- vagy piperidinoldattal 15–50 °C közötti hőmérsékleten. A DNP csoport eltávolítható például mintegy 3–10 tömeg%-os, DMF/víz elegyben felvett 2-merkapto-etanol oldattal 15–30 °C közötti hőmérsékleten.

A hidrogénezéssel eltávolítható védőcsoportok (például BOM, CBZ vagy benzilcsoport) lehasítását például hidrogéngázzal végezzük katalizátor, például nemesfém katalizátor, így palládium, előnyösen szénhordozóra felvitt palládium jelenlétében. Oldószerként alkalmazható valamely fent említett oldószer, előnyösen alkohol, így metanol vagy etanol, valamint amid, így DMF. A hidrogénezést általában mintegy 0–100 °C közötti hőmérsékleten és mintegy 1–200 bar közötti nyomáson, előnyösen 20–30 °C közötti hőmérsékleten és 1–10 bar nyomáson végezzük. A CBZ hidrogénezését például 5–10 tömeg%-os Pd/C katalizátoron metanolban végezzük 20–30 °C közötti hőmérsékleten.

Az (I) általános képletű vegyületek előnyösen előállíthatók egy (II) általános képletű vegyület és egy (III) általános képletű fenolszármazék reakciójával. Ennek során előnyösen az éterek előállításánál szokásos körülmények között dolgozunk.

A Z lehasadó csoport jelentése előnyösen klór-, bróm- vagy jódatom, 1–6 szénatomos alkilszulfonil-oxi-csoport, így metánszulfonil-oxi-csoport vagy etánszulfonil-oxi-csoport, vagy 6–10 szénatomos arilszulfonil-oxi-csoport, így benzolszulfonil-oxi-csoport, p-toluolszulfonil-oxi-csoport, vagy 1- vagy 2-naftalinszulfonil-oxi-csoport.

A reakciót előnyösen további bázis jelenlétében végezzük, amely lehet például alkálifém- vagy alkáliföldfém-hidroxid vagy -karbonát, így nátrium-, kálium- vagy kalcium-hidroxid vagy nátrium-, kálium- vagy kalcium-karbonát. Az eljárást előnyösen inert oldószerben végezzük, amely lehet például halogénezett szénhidro-

gén, így diklór-metán, éter, így THF vagy dioxán, amid, így DMF vagy dimetil-acetamid, valamint nitril, így acetonitril. A reakciót mintegy –10 °C és +200 °C közötti, előnyösen 0–120 °C közötti hőmérsékleten végezzük. Jódatomtól eltérő lehasadó csoport alkalmazása esetén segédanyagként előnyösen jodidot, így káliumjodidot használunk.

A (II) általános képletű kiindulási vegyületek általában új vegyületek. Előállíthatók például egy R¹NH₂ általános képletű szubsztituált anilinszármazék és egy R⁵CH₂–CHR⁶–CH₂OH általános képletű vegyület reakciójával, ahol

R⁵ jelentése Z,

R⁶ jelentése hidroxilcsoport, vagy

15 R⁵ és R⁶ együtt oxigénatomot jelentenek,

majd a kapott R¹–NH–CH₂–CHR⁸–CH₂OH általános képletű vegyületet, ahol

R⁸ jelentése hidroxilcsoport,

20 szénsavszármazékkal, így dietil-karbonáttal 3-R¹-5-

hidroxi-metil-2-oxazolidinonná alakítjuk, és a hidroximetil-csoportot kívánt esetben CH₂Z csoporttá alakítjuk, például SOCl₂, SOBr₂, metánszulfonil-klorid vagy p-toluolszulfonil-klorid segítségével. A (III) általános képletű vegyületek általában ismertek vagy ismert eljárásokkal a megfelelő fenolszármazékokból vagy fenolból előállíthatók.

Az (I) általános képletű vegyületek előállíthatók továbbá, ha az R¹ helyén cián-fenil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű nitrilszármazékra ammóniát addicionálunk. Ezt előnyösen több lépésben valósítjuk meg, amelynek során például a szokásos módon

a) a nitrilszármazékot kén-hidrogénnel tioamiddá alakítjuk, ezt alkilezőszerrel, például metil-jodiddal a megfelelő S-alkil-imido-tio-észterre alakítjuk, és ezt ammóniával kezeljük,

35 b) a nitrilszármazékot alkohollal, például etanollal sósav jelenlétében a megfelelő imido-észterre alakítjuk, és ezt ammóniával kezeljük, vagy

c) a nitrilszármazékot lítium-bisz(trimetil-szilil)-amiddal reagáltatjuk, és a terméket hidrolizáljuk.

40 Az (I) általános képletű vegyületek előállíthatók továbbá, ha az R¹ helyén (5-oxo-1,2,4-oxadiazolin-3-il)-fenil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet hidrogénezéssel R¹ helyén amidino-fenil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületté alakítjuk. A hidrogénezés előnyösen megvalósítható katalitikus hidrogénezéssel, például Raney-nikkel vagy Pd/C katalizátor alkalmazásával.

Lehetőség van továbbá arra, hogy az (I) általános képletű vegyületben található R³ csoportot más, R³ jelentésébe eső csoporttá alakítsunk, amelynek során például az (I) általános képletű észtert elszappanosítjuk, vagy a karbonsavat észterezzük.

55 Az észterezéshez az R³ helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű savat felesleges mennyiségű R³–OH általános képletű alkohollal kezeljük, ahol R³ jelentése 1–7 szénatomos alkilcsoport, előnyösen erős sav, így sósav vagy kénsav jelenlétében és 0–100 °C közötti, előnyösen 20–50 °C közötti hőmérsékleten.

Fordítva, az R³ helyén alkilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű észtert R³ helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű savvá alakítunk előnyösen szolvólízissel vagy hidrogénezéssel valamely fent ismertetett módon, például nátrium-hidroxid vagy kálium-hidroxid alkalmazásával víz/dioxán elegyben és 0–40 °C közötti, előnyösen 10–30 °C közötti hőmérsékleten.

Az (I) általános képletű bázis savval a megfelelő savaddíciós sóvá alakítható. Ehhez előnyösen olyan savat használunk, amely fiziológiailag alkalmazható só eredményez. Ezekre példaként említhetők a szervesetlen savak, például kénsav, salétromsav, hidrogén-halogenid, így hidrogén-klorid vagy hidrogén-bromid, foszforsav, így ortofoszforsav vagy szulfaminsav, valamint szerves savak, így alifás, aliciklikus, aralifás, aromás vagy heterociklikus egy- vagy több-bázisú karbonsavak, szulfonsavak vagy kénsavak, például hangyasav, ecetsav, trifluor-ecetsav, propionsav, pivalinsav, dietil-ecetsav, malonsav, borostyánkősav, pimelinsav, fumársav, maleinsav, tejsav, borkősav, almasav, citromsav, glukonsav, aszkorbinsav, nikotinsav, izonikotinsav, metán- vagy etánszulfonsav, etándiszulfonsav, 2-hidroxi-etánszulfonsav, benzolszulfonsav, p-toluolszulfonsav, naftalinmono- és -diszulfonsav, vagy lauril-kénsav. Fiziológiailag nem alkalmazható savak sói, például a pikrátok felhasználhatók az (I) általános képletű vegyületek izolálására és/vagy tisztítására.

Az (I) általános képletű szabad bázisok kívánt esetben a sóból erős bázissal, így nátrium-hidroxiddal vagy kálium-hidroxiddal, nátrium-karbonáttal vagy kálium-karbonáttal felszabadíthatók.

Lehetséges továbbá, hogy az R³ helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű karbonsavat megfelelő bázissal fémsóvá vagy ammóniumsóvá, előnyösen nátriumsóvá, káliumsóvá vagy kalciumsóvá alakítsuk.

Az (I) általános képletű vegyületek egy vagy több királis centrummal rendelkeznek, és ezért racém vagy optikailag aktív formában fordulhatnak elő. A kapott racémátok a szokásos mechanikai vagy kémiai eljárásokkal az enantiomerekre szétválaszthatók. A racém elegyből előnyösen optikailag aktív elválasztószerrel diasztereomert képezünk. Ehhez elválasztószerként alkalmazható például optikailag aktív sav, így D- vagy L-formájú borkősav, diacetil-borkősav, dibenzoil-borkősav, mandulasav, almasav, tejsav, vagy különböző optikailag aktív kámforszulfonsavak, így β-kámforszulfonsav. Az enantiomerek szétválasztása előnyösen megvalósítható optikailag aktív elválasztószerrel, például dinitro-benzoil-fenil-glicinnel töltött oszlopon, amelynek során futtatószerként alkalmazható például hexán/izopropanol/acetonitril elegy, előnyösen 82:15:3 térfogatarányban.

Lehetséges továbbá, hogy az (I) általános képletű, optikailag aktív vegyületet a fent ismertetett módon optikailag aktív kiindulási anyagból, például ilyen (II) általános képletű vegyületből állítjuk elő.

Az új (I) általános képletű vegyületek és fiziológiailag alkalmazható sói felhasználhatók gyógyszerkészít-

mények előállításához, amelynek során legalább egy hordozóanyaggal vagy segédanyaggal és kívánt esetben egy vagy több további hatóanyaggal megfelelő dózisformává alakítjuk. Az így kapott készítmény gyógyszerként használható a humán- és állatgyógyászatban. Hordozóanyagként alkalmazhatók szerves vagy szervesetlen anyagok, amelyek enterálisan, például orálisan vagy rektálisan, vagy parenterálisan, illetve inhalációs spray formájában alkalmazhatók, és az új vegyületekkel nem reagálnak. Az ilyenekre példaként említhető a víz, növényi olaj, benzil-alkohol, polietilén-glikol, glicerin-triacetát és más zsírsav-glicerid, zselatin, szójalecitin, szénhidrát, így laktóz vagy keményítő, valamint magnézium-sztearát, talkum vagy cellulóz. Orális adagolásra előnyösen alkalmazható a tableta, draszté, kapszula, szirup vagy csepp, ezen belül például a gyomorsavnak ellenálló bevonattal ellátott speciális lakktabletta vagy -kapszula. Rektálisan adagolható például a szuppozitórium, míg parenterálisan adagolható az oldat, előnyösen olajos vagy vizes oldat, valamint szuszpenzió, emulzió vagy implantátum.

Inhalációs spray formájában alkalmazhatók az olyan permetezhető készítmények, amelyek a hatóanyagot valamely hajtógázelegyben oldott vagy szuszpendált formában tartalmazzák. A hatóanyagot előnyösen mikronizált formában alkalmazzuk, amelyhez egy vagy több fiziológiailag alkalmazható oldószer, például etanol adunk. Az inhalációs oldat a szokásos inhalálóeszközökkel adagolható. Az új vegyületek ezenkívül liofilizálhatók és a kapott liofilizátum például injekciós készítmény előállítására alkalmazható. A megadott készítmények sterilizálhatók és/vagy további komponensként segédanyagot, így konzerválószer, stabilizátort és/vagy nedvesítőszer, emulgeátort, az ozmotikus nyomást befolyásoló só, pufferanyagot, színezéket és/vagy aromaanyagot tartalmazhatnak. Kívánt esetben egy vagy több további hatóanyagot is tartalmaznak, amire példaként említhető egy vagy több vitamin.

A találmány szerinti vegyületeket általában az ismert, kereskedelmi forgalomban kapható gyógyszerkészítményekkel analóg módon, előnyösen az EP 459.256 számú iratban ismertetett vegyületekkel analóg módon adagoljuk. A készítmény általában 5 mg és 1 g közötti, előnyösen 50–500 mg hatóanyagot tartalmaz egy dózisegységben. A napi dózis általában 0,1–20 mg/kg, előnyösen 1–10 mg/kg testtömeg. Az adott beteg kezeléséhez szükséges dózis értéke különböző faktoroktól függ. Ilyen például az alkalmazott hatóanyag hatékonysága, a kezelt beteg kora, testtömege, általános egészségi állapota, neme és diétája, valamint az adagolás időpontja és módja, a hatóanyag kiválási sebessége, az alkalmazott hatóanyagkombináció, és a kezelt betegség súlyossága. Előnyösen orális adagolást végzünk.

A találmányt közelebbről az alábbi példákkal mutatjuk be anélkül, hogy az oltalmi kör a példákra korlátozódna. A példák során a „szokásos feldolgozás” azt jelenti, hogy a reakcióelegyhez kívánt esetben vizet adunk, a végterméktől függően pH=2–8 értékre állítjuk, ioncserélő oszlopon szűrjük, a szerves fázist ná-

rium-szulfáton szárítjuk, bepároljuk, adott esetben liofilizáljuk, és Kiesel-gélen végzett kromatográfálással és/vagy kristályosítással tisztítjuk. A példákban a 4-piperidil-etil-csoport pontosan 2-(4-piperidil)-etil-csoportot, a 4-piperidil-propil-csoport 3-(4-piperidil)-propil-csoportot, és a 4-piperidil-butil-csoport 4-(4-piperidil)-butil-csoportot jelent. Hasonlóképpen, a 4-piperazinil-etil-csoport jelentése mindig 2-(4-piperazinil)-etil-csoport, a 4-piperazinil-propil-csoport jelentése 3-(4-piperazinil)-propil-csoport és a 4-piperazinil-butil-csoport jelentése 4-(4-piperazinil)-butil-csoport. Ide beleértendők a védőcsoporttal ellátott származékok is, például a BOC csoporttal védett vegyületek.

1. példa

1,9 g 2-N-BOC-amino-3-(4-hidroxi-fenil)-propánsav-metil-észter (A vegyület) (előállítható tirozinból metanolal történő észterezéssel és a BOC védőcsoport bevitelével) 20 ml dimetil-formamidban (DMF) felvett oldatához egy ekvivalens nátrium-hidroxidot adunk, és 30 percen keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Ezután 1,8 g 3-p-N-BOC-amidino-fenil-5-metánszulfonil-oxi-metil-oxazolidin-2-on [előállítható p-amino-benzonitril és 2,3-epoxi-propán-1-ol reakciójával, majd a kapott p-(N-2,3-dihidroxi-propil-amino)-benzonitrilt di-
etil-karbonáttal reagáltatjuk kálium-terc-butilát jelenlétében, a kapott 3-p-cián-fenil-5-hidroxi-metil-oxazolidin-2-ont hidrogén-szulfiddal kezeljük, majd metil-jodiddal és ammónium-acetáttal amidinná alakítjuk, végül a BOC védőcsoportot bevisszük és az amidint metánszulfonil-kloriddal észterezzük] 10 ml DMF-ben felvett oldatát adjuk hozzá, és a reakcióelegyet 15 percen keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Az oldószer eltávolítása és a szokásos feldolgozás után 3-p-BOC-amidino-fenil-5-[p-(2-metoxi-karbonil-2-N-BOC-amino-
etil)-fenoxi]-metil-oxazolidin-2-ont kapunk.

2. példa

1,2 g 3-p-amidino-fenil-5-[p-(2-metoxi-karbonil-2-N-BOC-amino-etil)-fenoxi]-metil-oxazolidin-2-ont (előállítható az 1. példa szerint) 60 ml metanolban szuszpendálunk, 4 ml 2n nátrium-hidroxid-oldattal elegyítjük, és 4 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Az oldószer eltávolítása után a maradékot vízben felvesszük, hígított sósavval pH=3 értékre állítjuk, és savas ioncserélőn szűrjük. A szűrletet magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldószer eltávolítása és ezt követő liofilizálás után 3-p-amidino-fenil-5-[p-(2-karboxi-2-N-BOC-amino-
etil)-fenoxi]-metil-oxazolidin-2-ont kapunk.

3. példa

0,6 g 3-p-N-BOC-amidino-fenil-5-[p-(2-karboxi-2-N-BOC-amino-etil)-fenoxi]-metil-oxazolidin-2-ont (előállítható a 4. példa szerint) 40 ml 2n, dioxában felvett sósavoldatban szuszpendálunk, és 3 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Az oldószer eltávolítása és szokásos feldolgozás után 3-p-amidino-fenil-5-[p-(2-karboxi-2-amino-
etil)-fenoxi]-metil-oxazolidin-2-on-dihidrokloridot kapunk.

Olvadáspont: 165 °C (bomlik).

4. példa

0,6 g 3-p-N-BOC-amidino-fenil-5-[p-(2-metoxi-karbonil-2-N-BOC-amino-etil)-fenoxi]-metil-oxazolidin-2-on (előállítható az 1. példa szerint) 40 ml 2n, dioxánban felvett sósavoldatban felvett szuszpenzióját 3 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Az oldószer eltávolítása és szokásos feldolgozás után 3-p-amidino-fenil-5-[p-(2-metoxi-karbonil-2-amino-
etil)-fenoxi]-metil-oxazolidin-2-on-dihidrokloridot kapunk.

10 Olváspont: 132–133 °C.

5. példa

0,6 g 3-p-amidino-fenil-5-[p-(2-metoxi-karbonil-2-N-BOC-amino-etil)-fenoxi]-metil-oxazolidin-2-on 20 ml THF-ben felvett oldatához 20 ml 20 tömeg%-os nátrium-hidroxid-oldatot adunk, és 24 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Az oldószer eltávolítása után fagyasztva szárítással 3-p-amidino-fenil-5-[p-(2-karboxi-2-N-BOC-amino-
etil)-fenoxi]-metil-oxazolidin-2-on-nátriumsót kapunk.

20 Olváspont: 120–121 °C.

6. példa

1,2 g 3-p-cián-fenil-5-[p-(2-metoxi-karbonil-2-N-butilszulfonil-amino-
etil)-fenoxi]-metil-oxazolidin-2-on (előállítható az 1. példában leírt módon 2-N-butilszulfonil-amino-3-(4-hidroxi-fenil)-propánsav-metil-
észter és 3-p-cián-fenil-5-metánszulfonil-oxi-metil-oxazolidin-2-on reakciójával) 50 ml piridinben és 7 ml trietil-aminban felvett oldatába –10 °C hőmérsékleten telítésig hidrogén-szulfid gázt vezetünk. Az elegyet ezután 14 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd bepároljuk, a maradékot 50 ml acetonban oldjuk, és 9 ml metil jodiddal elegyítjük. Ezután további 6 órán keresztül kevertetjük, szűrjük, a maradékot 5 ml acetonnal mossuk, 30 ml metanolban oldjuk, 4,6 g ammónium-acetáttal elegyítjük, és 24 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. A szokásos feldolgozás után 3-p-amidino-fenil-5-[p-(2-metoxi-karbonil-2-N-butilszulfonil-amino-
etil)-fenoxi]-metil-oxazolidin-2-ont kapunk.

35 Olváspont 162–163 °C.

A megfelelő kiindulási anyagokból analóg módon állíthatók elő a következő vegyületek:

3-m-cián-fenil-5-[p-(2-metoxi-karbonil-2-N-butilszulfonil-amino-
etil)-fenoxi]-metil-oxazolidin-2-on kiindulási anyagból a 3-m-amidino-fenil-5-[p-(2-metoxi-karbonil-2-N-butilszulfonil-amino-
etil)-fenoxi]-metil-oxazolidin-2-on;

3-p-cián-fenil-5-[p-(2-metoxi-karbonil-2-N-BOC-amino-
etil)-fenoxi]-metil-oxazolidin-2-on kiindulási anyagból a 3-p-amidino-fenil-5-[p-(2-metoxi-karbonil-2-N-BOC-amino-
etil)-fenoxi]-metil-oxazolidin-2-on,

50 olváspont: 159–160 °C;

3-p-cián-fenil-5-[p-(2-metoxi-karbonil-2-N-p-toluolszulfonil-amino-
etil)-fenoxi]-metil-oxazolidin-2-on kiindulási anyagból a 3-p-amidino-fenil-5-[p-(2-metoxi-karbonil-2-N-p-toluolszulfonil-amino-
etil)-fenoxi]-metil-oxazolidin-2-on;

3-m-cián-fenil-5-[p-(2-metoxi-karbonil-2-N-p-toluolszulfonil-amino-
etil)-fenoxi]-metil-oxazolidin-2-on ki-

indulási anyagból a 3-m-amidino-fenil-5-[p-(2-metoxi-karbonil-2-N-p-toluol-szulfonil-amino-etil)-fenoxi]-metil-oxazolidin-2-on.

7. példa

A 2. példával analóg módon 3-p-amidino-fenil-5-[p-(2-metoxi-karbonil-2-N-butyl-szulfonil-amino-etil)-fenoxi]-metil-oxazolidin-2-onból (előállítható a 6. példa szerint) elszappanosítással 3-p-amidino-fenil-5-[p-(2-karboxi-2-N-butylszulfonil-amino-etil)-fenoxi]-metil-oxazolidin-2-ont kapunk.

Olvadáspont: 236–237 °C.

A megfelelő kiindulási anyagokból elszappanosítással analóg módon állíthatók elő a következő vegyületek: 3-m-amidino-fenil-5-[p-(2-metoxi-karbonil-2-N-butyl-szulfonil-amino-etil)-fenoxi]-metil-oxazolidin-2-on kiindulási anyagból a 3-m-amidino-fenil-5-[p-(2-karboxi-2-N-butylszulfonil-amino-etil)-fenoxi]-metil-oxazolidin-2-on; 3-p-amidino-fenil-5-[p-(2-metoxi-karbonil-2-N-p-toluol-szulfonil-amino-etil)-fenoxi]-metil-oxazolidin-2-on kiindulási anyagból a 3-p-amidino-fenil-5-[p-(2-karboxi-2-N-p-toluolszulfonil-amino-etil)-fenoxi]-metil-oxazolidin-2-on; 3-m-amidino-fenil-5-[p-(2-metoxi-karbonil-2-N-p-toluolszulfonil-amino-etil)-fenoxi]-metil-oxazolidin-2-on kiindulási anyagból a 3-m-amidino-fenil-5-[p-(2-karboxi-2-N-p-toluol-szulfonil-amino-etil)-fenoxi]-metil-oxazolidin-2-on.

8. példa

1,37 g 3-p-(5-oxo-1,2,4-oxadiazolin-3-il)-fenil-5-[p-(2-metoxi-karbonil-2-N-etil-amino-etil)-fenoxi]-metil-oxazolidin-2-on (előállítható az 1. példában leírt módon 2-N-etil-amino-3-(4-hidroxi-fenil)-propánsav-metil-észter és 3-p-(5-oxo-1,2,4-oxadiazolin-3-il)-fenil-5-metánszulfonil-metil-oxazolidin-2-on reakciójával) 50 ml metanolban felvett oldatát Raney-nikkel jelenlétében hidrogénezük. Végül a reakcióelegyet szűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A kapott terméket 20 ml etil-acetáttal melegen kezeljük, és a terméket lehűlés után szűrjük. Így 3-p-amidino-fenil-5-[p-(2-metoxi-karbonil-2-N-etil-amino-etil)-fenoxi]-metil-oxazolidin-2-ont* kapunk.

Az 5-oxo-1,2,4-oxadiazolin-csoport redukív hasításával a megfelelő kiindulási anyagokból állíthatók elő a következő vegyületek:

3-p-(5-oxo-1,2,4-oxadiazolin-3-il)-fenil-5-[p-(2-metoxi-karbonil-2-N-izopropil-amino-etil)-fenoxi]-metil-oxazolidin-2-on kiindulási anyagból a 3-p-amidino-fenil-5-[p-(2-metoxi-karbonil-2-N-izopropil-amino-etil)-fenoxi]-metil-oxazolidin-2-on;*

3-p-(5-oxo-1,2,4-oxadiazolin-3-il)-fenil-5-[p-(2-metoxi-karbonil-2-N-acetil-amino-etil)-fenoxi]-metil-oxazolidin-2-on kiindulási anyagból a 3-p-amidino-fenil-5-[p-(2-metoxi-karbonil-2-N-acetil-amino-etil)-fenoxi]-metil-oxazolidin-2-on;

3-p-(5-oxo-1,2,4-oxadiazolin-3-il)-fenil-5-[p-(2-metoxi-karbonil-2-N-propionil-amino-etil)-fenoxi]-metil-oxazolidin-2-on kiindulási anyagból a 3-p-amidino-fenil-5-

[p-(2-metoxi-karbonil-2-N-propionil-amino-etil)-fenoxi]-metil-oxazolidin-2-on;

3-p-(5-oxo-1,2,4-oxadiazolin-3-il)-fenil-5-[p-(2-metoxi-karbonil-2-N-BOC-amino-etil)-fenoxi]-metil-oxazolidin-2-on kiindulási anyagból a 3-p-amidino-fenil-5-[p-(2-metoxi-karbonil-2-N-BOC-amino-etil)-fenoxi]-metil-oxazolidin-2-on;

3-p-(5-oxo-1,2,4-oxadiazolin-3-il)-fenil-5-[p-(2-metoxi-karbonil-2-N-terc-butyl-amino-etil)-fenoxi]-metil-oxazolidin-2-on kiindulási anyagból a 3-p-amidino-fenil-5-[p-(2-metoxi-karbonil-2-N-terc-butyl-amino-etil)-fenoxi]-metil-oxazolidin-2-on.*

* oltalmi körön kívüli vegyület

9. példa

A 2. példával analóg módon a 8. példa szerinti észter elszappanosításával állíthatók elő a következő vegyületek:

3-p-amidino-fenil-5-[p-(2-karboxi-2-N-etil-amino-etil)-fenoxi]-metil-oxazolidin-2-on;*

3-p-amidino-fenil-5-[p-(2-karboxi-2-N-izopropil-amino-etil)-fenoxi]-metil-oxazolidin-2-on;*

3-p-amidino-fenil-5-[p-(2-karboxi-2-N-acetil-amino-etil)-fenoxi]-metil-oxazolidin-2-on;

3-p-amidino-fenil-5-[p-(2-karboxi-2-N-propionil-amino-etil)-fenoxi]-metil-oxazolidin-2-on;

3-p-amidino-fenil-5-[p-(2-karboxi-2-N-BOC-amino-etil)-fenoxi]-metil-oxazolidin-2-on;

3-p-amidino-fenil-5-[p-(2-karboxi-2-N-terc-butyl-amino-etil)-fenoxi]-metil-oxazolidin-2-on.*

* oltalmi körön kívüli vegyület

10. példa

0,5 g 3-p-(5-oxo-1,2,4-oxadiazolin-3-il)-fenil-5-[p-(2-benzil-oxi-karbonil-2-amino-etil)-fenoxi]-metil-oxazolidin-2-on (előállítható a tirozin BOC védőcsoporttal történő védésével és benzil-alkohollal történő észterezésével kapott 2-N-BOC-amino-3-(4-hidroxi-fenil)-propánsav-benzil-észter és 3-p-(5-oxo-1,2,4-

oxadiazolin-3-il)-fenil-5-metánszulfonil-metil-oxazolidin-2-on reakciójával, majd a kapott 3-p-(5-oxo-1,2,4-oxadiazolin-3-il)-fenil-5-[p-(2-benzil-oxi-karbonil-2-N-BOC-amino-etil)-fenoxi]-metil-oxazolidin-2-ont trifluor-ecetsavval kezeljük) 10 ml diklórmetán-

ban felvett oldatához jeges hűtés közben egy ekvivalens propánszulfonsav-kloridot és két ekvivalens trietil-amint adunk. Egy óra elteltével a reakcióelegyet kétszer hígított sósavval, majd vízzel mossuk, és a szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, és bepároljuk. A terméket etil-acetát/petroléter elegyből

kristályosítjuk, és Kiesel-gélen toluol/aceton 4:1 eleggyel eluálva kromatográfiásan tisztítjuk. Így 3-p-(5-oxo-1,2,4-oxadiazolin-3-il)-fenil-5-[p-(2-benzil-oxi-karbonil-2-N-propilszulfonil-amino-etil)-fenoxi]-metil-oxazolidin-2-ont kapunk.

FAB-MS: m/e 635 (M+H+).

3-p-(5-oxo-1,2,4-oxadiazolin-3-il)-fenil-5-[p-(2-benzil-oxi-karbonil-2-amino-etil)-fenoxi]-metil-oxazolidin-2-ont a megfelelő reagenssel reagáltatva analóg módon állíthatók elő a következő vegyületek:

etánszulfonsav-kloridból a 3-p-(5-oxo-1,2,4-oxadiazolin-3-il)-fenil-5-[p-(2-benzil-oxi-karbonil-2-N-etil-szulfonil-amino-etil)-fenoxi]-metil-oxazolidin-2-on; toluolszulfonsav-kloridból a 3-p-(5-oxo-1,2,4-oxadiazolin-3-il)-fenil-5-[p-(2-benzil-oxi-karbonil-2-N-toluolszulfonil-amino-etil)-fenoxi]-metil-oxazolidin-2-on; benzilszulfonsav-kloridból a 3-p-(5-oxo-1,2,4-oxadiazolin-3-il)-fenil-5-[p-(2-benzil-oxi-karbonil-2-N-benzilszulfonil-amino-etil)-fenoxi]-metil-oxazolidin-2-on; hexánszulfonsav-kloridból a 3-p-(5-oxo-1,2,4-oxadiazolin-3-il)-fenil-5-[p-(2-benzil-oxi-karbonil-2-N-hexilszulfonil-amino-etil)-fenoxi]-metil-oxazolidin-2-on; pentánszulfonsav-kloridból a 3-p-(5-oxo-1,2,4-oxadiazolin-3-il)-fenil-5-[p-(2-benzil-oxi-karbonil-2-N-pentilszulfonil-amino-etil)-fenoxi]-metil-oxazolidin-2-on; hexadekánszulfonsav-kloridból a 3-p-(5-oxo-1,2,4-oxadiazolin-3-il)-fenil-5-[p-(2-benzil-oxi-karbonil-2-N-hexadekanil-szulfonil-amino-etil)-fenoxi]-metil-oxazolidin-2-on; butánsav-kloridból a 3-p-(5-oxo-1,2,4-oxadiazolin-3-il)-fenil-5-[p-(2-benzil-oxi-karbonil-2-N-butanoil-amino-etil)-fenoxi]-metil-oxazolidin-2-on; pentánsav-kloridból a 3-p-(5-oxo-1,2,4-oxadiazolin-3-il)-fenil-5-[p-(2-benzil-oxi-karbonil-2-N-pentanoil-amino-etil)-fenoxi]-metil-oxazolidin-2-on; hexánsav-kloridból a 3-p-(5-oxo-1,2,4-oxadiazolin-3-il)-fenil-5-[p-(2-benzil-oxi-karbonil-2-N-hexanoil-amino-etil)-fenoxi]-metil-oxazolidin-2-on; benzoészav-kloridból a 3-p-(5-oxo-1,2,4-oxadiazolin-3-il)-fenil-5-[p-(2-benzil-oxi-karbonil-2-N-benzoil-amino-etil)-fenoxi]-metil-oxazolidin-2-on; 1-naftalinsav-kloridból a 3-p-(5-oxo-1,2,4-oxadiazolin-3-il)-fenil-5-[p-(2-benzil-oxi-karbonil-2-N-(1-naftoil-amino)-etil)-fenoxi]-metil-oxazolidin-2-on; 2-naftalinsav-kloridból a 3-p-(5-oxo-1,2,4-oxadiazolin-3-il)-fenil-5-[p-(2-benzil-oxi-karbonil-2-N-(2-naftoil-amino)-etil)-fenoxi]-metil-oxazolidin-2-on.

11. példa

A benzil-észter és az oxadiazolingyűrű hasításához 0,4 g 3-p-(5-oxo-1,2,4-oxadiazolin-3-il)-fenil-5-[p-(2-benzil-oxi-karbonil-2-N-propil-szulfonil-amino-etil)-fenoxi]-metil-oxazolidin-2-on 10 ml diklór-metánban felvett oldatához 1 ml ecetsavat, 0,5 ml vizet és 5 ml metanolt, valamint 0,1 g 10 tömeg% Pd/C katalizátort adunk, és szobahőmérsékleten hidrogénnel kezeljük. 30 perc elteltével a katalizátort kiszűrjük, a reakcióoldatot bepároljuk, és így 3-p-amidino-fenil-5-[p-(2-karboxi-2-N-propilszulfonil-amino-etil)-fenoxi]-metil-oxazolidin-2-on-t kapunk.

Olvadáspont: 200 °C (bomlik).

A 10. példa szerinti vegyületek hidrogénezésével analóg módon állíthatók elő a következő vegyületek:

3-p-amidino-fenil-5-[p-(2-karboxi-2-N-etilszulfonil-amino-etil)-fenoxi]-metil-oxazolidin-2-on, olvadáspon: 212 °C (bomlik);
3-p-amidino-fenil-5-[p-(2-karboxi-2-N-toluolszulfonil-amino-etil)-fenoxi]-metil-oxazolidin-2-on, olvadáspon: 205 °C (bomlik);
3-p-amidino-fenil-5-[p-(2-karboxi-2-N-benzilszulfonil-amino-etil)-fenoxi]-metil-oxazolidin-2-on,

olvadáspont: 211 °C (bomlik);
3-p-amidino-fenil-5-[p-(2-karboxi-2-N-hexilszulfonil-amino-etil)-fenoxi]-metil-oxazolidin-2-on, olvadáspon: 198 °C (bomlik);
5 3-p-amidino-fenil-5-[p-(2-karboxi-2-N-pentilszulfonil-amino-etil)-fenoxi]-metil-oxazolidin-2-on, olvadáspon: 215 °C (bomlik);
3-p-amidino-fenil-5-[p-(2-karboxi-2-N-hexadekanilszulfonil-amino-etil)-fenoxi]-metil-oxazolidin-2-on, olvadáspon: 220 °C (bomlik);
10 3-p-amidino-fenil-5-[p-(2-karboxi-2-N-butanoilszulfonil-amino-etil)-fenoxi]-metil-oxazolidin-2-on, olvadáspon: 190 °C (bomlik);
3-p-amidino-fenil-5-[p-(2-karboxi-2-N-pentanoil-amino-etil)-fenoxi]-metil-oxazolidin-2-on, olvadáspon: 195 °C (bomlik);
15 3-p-amidino-fenil-5-[p-(2-karboxi-2-N-hexanoil-amino-etil)-fenoxi]-metil-oxazolidin-2-on, olvadáspon: 188 °C (bomlik);
20 3-p-amidino-fenil-5-[p-(2-karboxi-2-N-benzoil-amino-etil)-fenoxi]-metil-oxazolidin-2-on, olvadáspon: 204 °C (bomlik);
3-p-amidino-fenil-5-[p-(2-karboxi-2-N-(1-naftoil-amino)-etil)-fenoxi]-metil-oxazolidin-2-on;
25 3-p-amidino-fenil-5-[p-(2-karboxi-2-N-(2-naftoil-amino)-etil)-fenoxi]-metil-oxazolidin-2-on, olvadáspon: 226 °C (bomlik).

A gyógyszerkészítmények előállítását a következő példákban mutatjuk be:

30

A) példa: injekciós oldat

100 g (I) általános képletű hatóanyag és 5 g dinátrium-hidrogén-foszfát 3 liter kétszer desztillált vízben felvett oldatát 2n sósavval pH=6,5 értékre állítjuk, sterilen szűrjük, injekciós üvegekbe töltjük, sterilen liofilizáljuk, és sterilen lezárjuk. Minden injekciós oldat 5 mg hatóanyagot tartalmaz.

35

B) példa: szuppozitórium

20 g (I) általános képletű hatóanyag, 100 g szójalecitin és 1400 g kakaóvaj elegyét megolvasztjuk, formákba öntjük, és hagyjuk kihűlni. Minden szuppozitórium 20 mg hatóanyagot tartalmaz.

45

C) példa: oldat

1 g (I) általános képletű vegyület, 9,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 12\text{H}_2\text{O}$ és 0,1 g benzalkónium-klorid 940 ml kétszer desztillált vízben felvett oldatát pH=6,8 értékre állítjuk, 1 l térfogatra töltjük és sugárzással sterilizáljuk. Az oldatot szemcsepp formájában alkalmazzuk.

50

D) példa: kenőcs

500 mg (I) általános képletű vegyületet aszeptikus körülmények között elkeverünk 99,5 g vazelinrel.

55

E) példa: tableta

1 kg (I) általános képletű vegyület, 4 kg laktóz, 1,2 kg burgonyakeményítő, 0,2 kg talkum és 0,1 kg magnézium-sztearát keverékéből a szokásos módon

60

tablettát préselünk. Így 10 mg hatóanyagot tartalmazó tablettát kapunk.

F) példa: draszté

Az E) példával analóg módon tablettát állítunk elő, amit a szokásos módon szacharózból, burgonyakeményítőből, talkumból, tragantból és színezékből álló bevonattal látunk el.

G) példa: kapszula

2 kg (I) általános képletű vegyületet a szokásos módon kemény zselatinkapszulákba töltünk úgy, hogy minden kapszula 20 mg hatóanyagot tartalmazzon.

H) példa: ampulla

1 kg (I) általános képletű vegyület 60 l kétszer desztillált vízben felvett oldatát sterilen szűrjük, ampullákba töltjük, sterilen liofilizáljuk és lezárjuk. Minden ampulla 10 mg hatóanyagot tartalmaz.

A találmány szerinti vegyületek biológiai hatását az alábbi táblázatban megadott IC₅₀-értékek mutatják. Az első esetben (1) a GPIIb/IIIa fibrinogénkötődés gátlását [J. W. Smith és munkatársai: J. Biol. Chem. 265, 12267–12271 (1990); J. W. Smith és munkatársai: J. Biol. Chem. 263, 18726–18731 (1988)], a második esetben (2) az αV-β3 integrin gátlását [J. W. Smith és munkatársai: J. Biol. Chem. 265, 12267–12271 (1990)] mértük.

Példaszám	Olvadáspont (°C)	R ²	COOR ³	Só	IC ₅₀ ¹⁾ (nmol/l)	IC ₅₀ ²⁾ (nmol/l)
3.	165	H	–COOH	×2 HCl	1,9 × 10 ³	–
4.	132–133	H	–COOCH ₃	×2 HCl	22,0 × 10 ³	–
6.	159–160	BOC	–COOCH ₃	–	4,9 × 10 ³	–
5.	120–121 (d)	BOC	–COONa	–	90	–
7.	236–237	–SO ₂ –n-butyl	–COOH	–	4	–
6.	162–163	–SO ₂ –n-butyl	–COOCH ₃	–	1,2 × 10 ³	–
11.	200 (d)	–SO ₂ –n-propil	–COOH	–	4	190
11.	212 (d)	–SO ₂ –etil	–COOH	–	8	300
11.	211 (d)	–SO ₂ –n-benzil	–COOH	–	4	3000
11.	215 (d)	–SO ₂ –n-pentil	–COOH	–	2	–
11.	205 (d)	–4-(SO ₂ –tolil)	–COOH	–	1	–
11.	204 (d)	–benzoil	–COOH	–	100	>10 ⁶
11.	226 (d)	–2-naftoil	–COOH	–	40	>10 ⁵
11.	198 (d)	–SO ₂ –n-hexil	–COOH	–	20	3000
11.	190 (d)	–butanoil	–COOH	–	110	>10 ⁶
11.	188 (d)	–hexanoil	–COOH	–	50	>30 000
11.	195 (d)	–pentanoil	–COOH	–	80	>10 ⁶

BOC=terc-butoxi-karbonil

(d)=bomlik

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (I) általános képletű oxazolidinonszármazékok és ezek fiziológiailag alkalmazható sói, a képletben

R¹ jelentése amidino-fenil-csoport,

R² jelentése hidrogénatom, 1–8 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport, 1–10 szénatomos alkanoilcsoport, benzoilcsoport, naftoilcsoport, 1–18 szénatomos alkilszulfonil-csoport vagy adott esetben 1–7 szénatomos alkilcsoporttal mono- vagy diszubsztituált fenil- vagy benzilszulfonil-csoport,

R³ jelentése hidrogénatom vagy 1–7 szénatomos alkilcsoport.

2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek enantiomerje vagy diasztereomerje.

3. Az 1. igénypont szerinti vegyületek szűkebb körét képező

a) 3-p-amidino-fenil-5-[p-(2-amino-2-karboxi-etil)-fenoxi-metil]-oxazolidin-2-on,

b) 3-p-amidino-fenil-5-[p-(2-amino-2-metoxi-karbonil-etil)-fenoxi-metil]-oxazolidin-2-on,

c) 3-p-amidino-fenil-5-[p-(2-N-butilszulfonil-amino-2-karboxi-etil)-fenoxi-metil]-oxazolidin-2-on,

d) 3-p-amidino-fenil-5-[p-(2-N-p-toluolszulfonil-amino-2-karboxi-etil)-fenoxi-metil]-oxazolidin-2-on,

60

e) 3-p-amidino-fenil-5-[p-(2-N-butilszulfonil-amino-2-metoxi-karbonil-etil)-fenoxi-metil]-oxazolidin-2-on, valamint ezek fiziológiailag alkalmazható savaddíciós sói.

4. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek előállítására, *azzal jellemezve, hogy*

a) egy (I) általános képletű vegyületet funkcionális származékából szolvilizálószerrel vagy hidrogenilizálószerrel kezelve felszabadítunk, vagy

b) egy (II) általános képletű vegyületet, a képletben R^1 jelentése az 1. igénypontban megadott, Z jelentése klóratom, brómatom, jódatom, hidroxilcsoport vagy reakcióképesen észterezett hidroxilcsoport,

egy (III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, a képletben

R^2 és R^3 jelentése a fenti,

X jelentése hidroxilcsoport vagy hidroxilcsoportból levezethető, sószerű csoport,

vagy

c) R^1 helyén cián-fenil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű nitrilszármazéokra ammóniát addicionálunk, vagy

5 d) R^1 helyén (5-oxo-1,2,4-oxadiazolin-3-il)-fenil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet hidrogénezünk, vagy

e) R^3 helyen álló csoportot más, R^3 jelentésébe eső csoportra cserélünk, amelyhez egy (I) általános képletű észtert elszappanosítunk, vagy egy (I) általános képletű karbonsavat észterezünk, vagy

10 f) egy (I) általános képletű vegyületet savval vagy bázissal kezelve sóvá alakítunk.

5. Gyógyszerkészítmény, amely legalább egy, 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületet és/vagy

15 annak fiziológiailag alkalmazható sóját tartalmazza.

6. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek és/vagy ezek fiziológiailag alkalmazható sói alkalmazása gyógyszerkészítmény előállítására.

