

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

291 049

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 1995 - 2888

(22) Přihlášeno: 06.11.1995

(30) Právo přednosti:
08.11.1994 DE 1994/4439846

(40) Zveřejněno: 12.06.1996

(Věstník č. 6/1996)

(47) Uděleno: 08.10.2002

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 11.12.2002
(Věstník č. 12/2002)

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl.:

C 07 D 413/14

A 61 K 31/496

A 61 P 7/02

/(C 07 D 413/14, C 07 D 263:00, C
07 D 241:00, C 07 D 211:00, C 07 M
7:00)

(73) Majitel patentu:

MERCK PATENT GMBH, Darmstadt, DE;

(72) Původce vynálezu:

Gante Joachim Prof. Dr., Darmstadt, DE;
Juraszyk Horst Dr., Darmstadt, DE;
Raddatz Peter Dr., Darmstadt, DE;
Wurziger Hanns Dr., Darmstadt, DE;
Bernotat-Danielowski Sabine Dr., Darmstadt, DE;
Melzer Guido Dr., Darmstadt, DE;

(74) Zástupce:

Hořejš Milan Dr. Ing., Národní 32, Praha 1, 11000;

(54) Název vynálezu:

**Derivát oxazolidinonu, způsob jeho přípravy,
jeho použití a farmaceutický prostředek, který ho
obsahuje**

(57) Anotace:

Derivát oxazolidinonu obecného vzorce I, kde znamená

R¹ skupinu obecného vzorce b,

X atom O,

Y skupinou R² substituovanou piperazino,

B H, A, Ar-C_kH_{2k} nebo amidino,

R² -C_rH_{2r}-COOR³,

R³ H, A nebo benzyl,

A C₁₋₆alkyl,

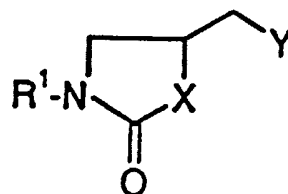
Ar fenyl,

k 1, 2, 3 nebo 4,

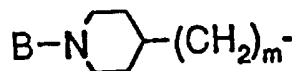
m 0,

r 0, 1 nebo 2,

a jeho fyziologicky přijatelná sůl brání vázání fibrinogenu na
odpovídající receptory a jsou vhodné pro ošetřování trombózy,
osteoporózy, nádorových onemocnění, apoplexie, srdečního
infarktu, zánětů, arteriosklerózy a osteolytických onemocnění.



(I)



(b)

Derivát oxazolidinonu, způsob jeho přípravy, jeho použití a farmaceutický prostředek, který ho obsahuje

5 Oblast techniky

Vynález se týká derivátů oxazolidinonu, jejich solvátů a solí, které mají při dobré snášenlivosti hodnotné farmakologické vlastnosti a především brzdí vazbu fibrinogenu, fibronectinu a von-Willebrandova faktoru na fibrinogenovém receptoru krevních destiček, jakož také vazbu
10 fibrinogenu, fibronectinu a von-Willebrandova faktoru a dalších adhezivních proteinů, jako vitronectinu, kolagenu a lamininu na odpovídajících receptorech na povrchu různých typů buněk.

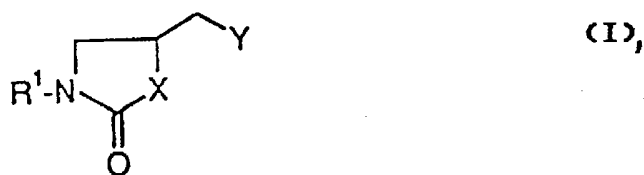
15 Dosavadní stav techniky

Podobné sloučeniny jako podle vynálezu jsou známy z evropského patentového spisu EP-A1-0 381 033. Úkolem vynálezu je vyvinout nové sloučeniny s hodnotnými vlastnostmi, vhodné zvláště pro výrobu léčiv.

20

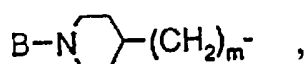
Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je derivát oxazolidinonu obecného vzorce I



25 kde znamená

R¹ skupinu obecného vzorce



X atom kyslíku,

30

Y skupinou R² substituovanou piperazinoskupinu,

B atom vodíku, skupinu A, skupinu vzorce Ar-C_kH_{2k} nebo amidinoskupinu,

35

R² skupinu -C_rH_{2r}-COOR³,

R³ atom vodíku, skupinu A nebo benzylovou skupinu,

A alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

40

Ar fenylovou skupinu,

k 1, 2, 3 nebo 4,

m 0,

r 0, 1 nebo 2,

5 a jeho fyziologicky přijatelné sůl.

S překvapením se totiž zjistilo, že deriváty oxazolidinonu obecného vzorce I podle vynálezu a jejich solváty a soli mají při dobré snášenlivosti hodnotné farmakologické vlastnosti. Zvláště brzdí vazbu fibrinogenu, fibronectinu a von-Willebrandova faktoru na fibrinogenovém receptoru krevních destiček (glykoprotein IIb/IIIa), jakož také vazbu fibrinogenu, fibronectinu a von-Willebrandova faktoru a dalších adhezivních proteinů, jako vitronectinu, kolagenu a lamininu na odpovídajících receptorech na povrchu různých typů buněk. Tak ovlivňují sloučeniny vzájemné působení mezi buňkami a mezi buňkou a matricí. Brání zvláště vzniku trombů krevních destiček, a proto se jich může použít k ošetřování trombóz, apoplexie, srdečního infarktu, ischemií, zápalů, arteriosklerózy a akutních selhání ledvin. Kromě toho působí také na nádorové buňky a brzdí zvláště jejich metastazování. Proto se jich může použít také jakožto protinádorové účinných látek.

Jsou náznaky, že nádorové buňky se dostávají prostřednictvím mikrotrombů do cév a jsou tak chráněny před detekcí buňkami imunního systému. Rovněž působí mikrotromby podpůrně na vazbu nádorových buněk na stěny cév. Jelikož vazba mikrotrombů ve spojení s vazbou fibrinogenu vede k fibrinogenovému receptoru (glykoprotein IIb/IIIa) platí inhibitory fibrinogenové vazby rovněž za inhibitory metastáz.

Kromě toho jsou deriváty oxazolidinonu obecného vzorce I vhodné jakožto antimikrobiálně účinné látky, které mohou bránit infekcím působeným například bakteriemi, houbami a kvasinkami. Mohou se proto používat s výhodou jako doprovodné antimikrobiální účinné látky, když se počítá s napadením mikroorganismy, při kterém se používá tělu cizích látek, jako jsou biomateriály, implantáty, katetry nebo stimulatory srdečního chodu. Působí jakožto antiseptika. Antimikrobiální účinnost sloučenin podle vynálezu obecného vzorce I lze dokázat například způsobem, který popsal P. Valentin-Weigand a kol. (Infection and Immunity, str. 2851 až 2855, 1988).

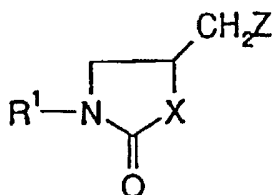
Další vlastnosti derivátů oxazolidinonu obecného vzorce I je možno dokázat způsobem, který je popsán v evropském patentovém spise číslo EP-A1-0 462 960. Brždění vázání fibrinogenu na fibrinogenový receptor je možno dokázat způsobem, který je popsán v evropském patentovém spise číslo EP-A1-0 381 033. Brždění agregace trombocytů je možno dokázat in vitro způsobem, který popsal Born (Nature 4832, str. 927 až 929, 1962).

40 Způsob přípravy derivátů oxazolidinonu obecného vzorce I a jejich solí spočívá podle vynálezu v tom, že

a) se uvolňuje sloučenina obecného vzorce I ze svých funkčních derivátů zpracováním solvolýzačním nebo hydrogenolýzačním činidlem,

45

b) nechává se reagovat sloučenina obecného vzorce II



(II),

kde znamená

Z atom chloru, bromu, jodu nebo reaktivní esterifikovanou hydroxylovou skupinu a

5 R^1 a X mají v nároku 1 uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce III



kde má Y v nároku 1 uvedený význam,

10

c) sloučenina obecného vzorce I, kde jednotlivé symboly mají shora uvedený význam, se převádí zpracováním kyselinou nebo zásadou na svoji sůl.

15 Sloučeniny obecného vzorce I mají alespoň jedno chirální centrum a mohou být proto v několika enantiomerních formách. Vynález se týká všech těchto forem (například D-forem a L-forem) a jejich směsí (například DL-forem).

Všechny zbytky a symboly A, B, X, Y, Z, R^1 , R^2 , R^3 , Ar, k, m a r v případě obecných vzorců I až III mají shora uvedený význam, pokud není uvedeno jinak.

20

Ve shora uvedených obecných vzorcích má skupinu symbolu A 1 až 6 a s výhodou 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku. S výhodou A znamená skupinu methylovou, ethylovou, propylovou, izopropylovou, butylovou, izobutylovou, sek.-butylovou nebo terc.-butylovou, dále také skupinu pentylovou, 1-, 2- nebo 3-methylbutylovou, 1,1-, 1,2- nebo 2,2-dimethylpropylovou, 1-ethylpropylovou, hexylovou, 1-, 2-, 3- nebo 4-methylpentylovou skupinu.

25

Symbol R^1 znamená s výhodou skupinu 4-piperidylovou, 1-benzyl-4-piperidylovou, 4-piperidylmethylovou, 4-piperidylethylovou, 1-amidino-4-piperidylovou, 1-amidino-4-piperidylmethylovou, 4-piperazinyethylovou, 4-piperazinypropylovou, 4-piperazinybutylovou, 1-amidino-4-piperazinyethylovou nebo 1-amidino-4-piperazinypropylovou skupinu.

30

Symbol R^2 znamená s výhodou skupinu vzorce $-(CH_2)_2-COOR^3$, $-(CH_2)_3-COOR^3$ nebo $-CH_2-COOR^3$, přičemž R^3 znamená s výhodou atom vodíku, skupinu methylovou, ethylovou nebo benzylovou.

35

Ar znamená s výhodou nesubstituovanou fenylovou skupinu.

X znamená s výhodou atom kyslíku, Y zvláště s výhodou piperazinylovou skupinu.

40

Index k znamená s výhodou nulu nebo 1 a index r s výhodou 1, 2 nebo 3.

Výhodnými jsou deriváty oxazolidinonu obecného vzorce I, kde alespoň jeden ze symbolů, skupin a/nebo indexů má shora uvedený výhodný význam. Výhodnými jsou skupiny sloučenin obecného vzorce Ia až Ih, které odpovídají obecnému vzorci I, přičemž v obecném vzorci

45

Ia znamená X atom kyslíku a R^1 4-piperidylovou skupinu,

Ib znamená X atom kyslíku a R^1 1-amidino-4-piperidylovou skupinu,

50

Ic znamená X atom kyslíku a R^1 1-benzyl-4-piperidylovou skupinu,

Id znamená X atom kyslíku a R^1 4-piperidylmethylovou, 4-piperidylethylovou nebo 4-piperidylpropylovou skupinu,

55

- le znamená X atom kyslíku a R¹ 1-amidino-4-piperidylmethylovou, 1-amidino-4-piperidyl-ethylovou nebo 1-amidino-4-piperidylpropylovou skupinu,
- 5 If znamená X atom kyslíku a R¹ 1-benzyl-4-piperidylmethylovou, 1-benzyl-4-piperidyl-ethylovou nebo 1-benzyl-4-piperidylpropylovou skupinu,
- Ig znamená X atom kyslíku a R¹ 1-piperazinylethylovou, 1-amidino-4-piperazinylethylovou nebo 1-benzyl-4-piperazinylethylovou skupinu,
- 10 Ih znamená X atom kyslíku a R¹ 1-piperazinylpropylovou, 1-amidino-4-piperazinylpropylovou nebo 1-benzyl-4-piperazinylpropylovou skupinu.

Výhodnými jsou také sloučeniny obecného vzorce Ii jakož také Iai až Ihi, které odpovídají obecnému vzorci I popřípadě obecnému vzorci Ia až Ih, kde však přídatně znamená

- 15 Y 4-R²-piperazinoskupinu nebo 3-R²-piperazinoskupinu a
- R² -CH₂-COOR³.

- 20 Deriváty oxazolidinonu vzorce I a výchozí látky pro jejich přípravu se připravují o sobě známými způsoby, které jsou popsány v literatuře (například ve standardních publikacích jako Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme Verlag, Stuttgart; dále v evropských patentových spisech číslo EP-A1-0 381 033 a EP-A1-P 462 960), a to za reakčních podmínek, které jsou pro jmenované reakce známy a vhodné. Přitom se může také
- 25 používat o sobě známých, zde blíže nepopisovaných variant.

Výchozí látky se mohou popřípadě vytvářet in situ, to znamená, že se z reakční směsi neizolují, nýbrž se reakční směsi ihned používá pro přípravu sloučenin obecného vzorce I.

- 30 Sloučeniny obecného vzorce I se mohou připravovat tak, že se uvolňují ze svých funkčních derivátů solvolýzou, zvláště hydrolýzou nebo hydrogenolýzou.

- Výhodnými výchozími látkami pro solvolýzu popřípadě hydrogenolýzu jsou sloučeniny, které jinak odpovídají obecnému vzorci I, mají však místo jedné nebo několika volných aminoskupin
- 35 a/nebo hydroxylových skupin odpovídající chráněnou aminoskupinu a/nebo hydroxylovou skupinu, s výhodou sloučeniny, které mají místo atomu vodíku, který je vázán na atom dusíku, skupinu chránící aminoskupinu, zvláště sloučeniny, které mají místo NH-skupiny skupinu R'N, kde znamená R' skupinu chránící aminoskupinu a/nebo sloučeniny, které mají místo atomu vodíku hydroxylové skupiny skupinu chránící hydroxylovou skupinu, například sloučeniny
- 40 obecného vzorce I, které mají místo skupiny -COOH skupinu -COOR'', kde znamená R'' skupinu chránící hydroxylovou skupinu.

- Sloučeniny obecného vzorce I mohou obsahovat několik stejných nebo různých skupin chránících aminoskupinu a/nebo hydroxylovou skupinu v molekule výchozí látky. Pokud jsou
- 45 chránící skupiny navzájem odlišné, mohou se v mnoha případech selektivně odštěpovat.

- Výraz „skupina chránící aminoskupinu“ je obecně znám a jde o skupiny, které jsou vhodné k ochraně (k blokování) aminoskupiny před chemickými reakcemi, které jsou však snadno odstranitelné, když je žádoucí reakce na jiném místě molekuly provedena. Typické pro takové
- 50 skupiny jsou zvláště nesubstituované nebo substituované skupiny acylové, arylové (například skupina 2,4-dinitrofenylová (DNP)), aralkoxymethylové (například benzyloxymethylová (BOM)) nebo aralkylové (například benzylová, 4-nitrobenzylová, trifenylmethylová). Jelikož se skupiny, chránící aminoskupinu, po žádoucí reakci (nebo reakčním sledu) odstraňují, nemá jejich druh a velikost rozhodující význam. Výhodnými jsou však skupiny s 1 až 20 a zvláště s 1 až
- 55 8 atomy uhlíku. Výraz „acylová skupina“ je zde vždy míněn v nejširším slova smyslu. Zahrnuje

acylové skupiny odvozené od alifatických, aralifatických, aromatických nebo heterocyklických karboxylových nebo sulfonových kyselin, jakož zvláště skupiny alkoxykarbonylové, aryloxykarbonylové a především aralkoxykarbonylové. Jakožto příklady takových acylových skupin se uvádějí skupiny alkanoylové jako acetylová, propionylová, butyrylová skupina; aralkanoylové jako fenylacetylová skupina; aroylové jako benzylová nebo toluylová skupina; aryloxyalkanoylové jako fenoxiacetylová skupina; alkoxykarbonylové, jako skupina methoxykarbonylová, ethoxykarbonylová, 2,2,2-trichlorethoxykarbonylová; izopropoxykarbonylová; terc.-butoxykarbonylová (BOC), 2-jodethoxykarbonylová; aralkoxykarbonylové jako skupina benzyloxykarbonylová (CBZ), 4-methoxybenzyloxykarbonylová a 9-fluorenylmethoxykarbonylová (Fmoc) skupina. Výhodnými skupinami, chránícími aminoskupinu, jsou skupiny BOC, DNP a BOM, dále CBZ, benzylová a acetylová skupina.

Výraz „skupina chránící hydroxyskupinu“ je obecně rovněž znám a jde o skupiny, které jsou vhodné k ochraně (k blokování) hydroxyskupiny před chemickými reakcemi, které jsou však snadno odstranitelné, když je žádoucí reakce na jiném místě molekuly provedena. Typické pro takové skupiny jsou shora uvedené nesubstituované nebo substituované skupiny arylové, aralkylové nebo acylové, dále také skupiny alkylové. Jelikož ze skupiny, chránící hydroxyskupinu, po žádoucí reakci (nebo reakčním sledu) odstraňují, nemá jejich druh a velikost rozhodující význam. Výhodnými jsou však skupiny s 1 až 20 a zvláště s 1 až 10 atomy uhlíku. Jakožto příklady skupin chránících hydroxylovou skupinu se uvádějí skupina terc.-butylová, benzylová, p-nitrobenzylová, p-toluensulfonylová a acetylová, přičemž jsou obzvláště výhodnými skupina benzylová a acetylová.

Výchozí látky pro používané funkční deriváty sloučenin obecného vzorce I se mohou připravovat o sobě známými způsoby, které jsou například popsány ve shora uvedené knižní a patentové literatuře, například reakcí sloučenin obecného vzorce II a III, přičemž alespoň jedna z těchto sloučenin má chránící skupinu místo atomu vodíku.

Uvolňování sloučenin obecného vzorce I z jejich funkčních derivátů je možné, v závislosti na použité chránící skupině, například silnými kyselinami, účelně kyselinou trifluoroctovou nebo chloristou avšak také jinými silnými anorganickými kyselinami, jako kyselinou chlorovodíkovou nebo sírovou, silnými organickými karboxylovými kyselinami, jako kyselinou chloroctovou nebo sulfonovými kyselinami, jako kyselinou benzensulfonovou nebo p-toluensulfonovou. Přítomnost přídavných inertních rozpouštědel je možná nikoliv však vždy nutná.

Jakožto inertní rozpouštědla jsou vhodné zvláště organické například karboxylové kyseliny, jako je kyselina octová, ethery jako tetrahydrofuran (THF) nebo dioxan, amidy jako dimethylformamid (DMF), halogenované uhlovodíky jako dichlormethan, sulfoxidy jako dimethylsulfoxid (DMSO), dále také alkoholy jako methanol, ethanol, izopropanol jakož také voda. Může se také používat směsi uvedených rozpouštědel. Kyseliny trifluoroctové se s výhodou používá v nadbytku bez přísady dalších rozpouštědel, kyseliny chloristé ve formě směsi s kyselinou octovou a 70% kyselinou chloristou v poměru 9 : 1. Reakční teplota při štěpení je účelně přibližně 0 až přibližně 50 °C; s výhodou se pracuje při teplotě 15 až 30 °C (teplota místnosti).

BOC-skupina se může například s výhodou odštěpovat 40% kyselinou trifluoroctovou v dichlormethanu nebo přibližně 3 až 5 N kyselinou chlorovodíkovou v dioxanu při teplotě 15 až 60 °C, Fmoc-skupina 5 až 20% roztokem dimethylaminu, diethylaminu nebo piperidinu v dimethylformamidu při teplotě 15 až 50 °C. Odštěpování DNP-skupiny se daří například také přibližně 3 až 10% roztokem 2-merkptoethanolu v systému dimethylformamid/voda při teplotě 15 až 30 °C.

Hydrogenolyticky odstranitelné chránící skupiny (například skupiny BOM, CBZ nebo skupina benzylová) se mohou odštěpovat například zpracováním vodíkem v přítomnosti katalyzátoru (například katalyzátoru na bázi ušlechtilého kovu, jako palladium, účelně na nosiči, jako na uhlí). Jakožto rozpouštědlo se hodí shora uvedená rozpouštědla, zvláště například alkoholy, jako

methanol nebo ethanol nebo amidy jako dimethylformamid. Hydrogenolýza se zpravidla provádí při teplotě přibližně 0 až 100 °C, za tlaku přibližně 0,1 až 20 MPa, s výhodou při teplotě 20 až 30 °C, za tlaku přibližně 0,1 až 1 MPa. Hydrogenolýza CBZ skupiny se daří například dobře na 5 až 10% palladiu na uhlí v methanolu při teplotě 20 až 30 °C.

5

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou také s výhodou připravovat reakcí sloučeniny obecného vzorce II se zásadou obecného vzorce III. S výhodou se používá o sobě známých způsobů N-alkylace.

10 Uvolňovanou skupinou Z je s výhodou atom chloru, bromu, jodu, alkylsulfonyloxyskupina s 1 až 6 atomy uhlíku, jako methansulfonyloxyskupina nebo ethansulfonyloxyskupina nebo arylsulfonyloxyskupina s 6 až 10 atomy uhlíku, jako benzensulfonyloxyskupina, p-toluensulfonyloxyskupina nebo 1- nebo 2-naftalensulfonyloxyskupina.

15 Reakce dobře probíhá zvláště v přítomnosti přídavné zásady, jako je například hydroxid nebo uhličitán alkalického kovu nebo kovu alkalické zeminy, jako hydroxid nebo uhličitán sodný, draselný nebo vápenatý, v inertním rozpouštědle, jako například v halogenovaném uhlovodíku, jako v dichlormethanu, v etheru, jako v tetrahydrofuranu nebo v dioxanu, v amidu jako v dimethylformamidu nebo v dimethylacetamidu, v nitrilu, jako v acetonitrilu, při teplotě
20 přibližně -10 až 200 °C, s výhodou při teplotě 0 až 120 °C. Jestliže je uvolňovaná skupina Z od jodu odlišná, doporučuje se přísada jodidu, například jodidu draselného.

Výchozí látky obecného vzorce II jsou zpravidla nové. Mohou se připravit například reakcí substituovaného derivátu piperidinu nebo piperazinu vzorce R^1-NH_2 se sloučeninou obecného
25 vzorce $R^5CH_2-CHR^6-CH_2OH$ (kde R^5Z , R^5XR^7 nebo R^7 znamenají chránící skupinu, R^5 a R^6 spolu dohromady také O) za získání sloučeniny obecného vzorce $R^1-NH-CH_2-CHR^8-CH_2OH$ (kde znamená R^8 skupinu XR^7 nebo hydroxylovou skupinu), případně odštěpením chránící skupiny R^7 za získání sloučenin obecného vzorce $R^1-NH-CH_2-CH(XH)-CH_2OH$, reakcí s derivátem kyseliny uhličitě, jako s diethylkarbonátem za získání 3- R^1 -5-hydroxymethyl-2-
30 oxazolidinonů a popřípadě převedením hydroxymethylové skupiny na skupinu CH_2Z , například reakcí s $SOCl_2$, s $SOBr_2$, s methansulfonylchloridem nebo s p-toluensulfonylchloridem. Sloučeniny obecného vzorce H-Y (III) jsou zpravidla známé, nebo se mohou připravovat obdobně jako známé sloučeniny.

35 Sloučeniny obecného vzorce I se mohou také získat reakcí sloučeniny obecného vzorce IV (nebo jejího funkčního derivátu) s reaktivním derivátem kyseliny uhličitě.

Jakožto deriváty kyseliny uhličitě jsou vhodné zvláště dialkylkarbonáty, jako diethylkarbonát, dále také alkylestery chlormravenčí kyseliny, jako ethylchlorformiát, S výhodou derivát kyseliny
40 uhličitě, kterého se s výhodou používá v nadbytku, slouží také jakožto rozpouštědlo nebo jako suspenzační činidlo. Při reakci se však také může používat některého ze shora uvedených rozpouštědel, pokud jsou za probíhající reakce inertní. Kromě toho se doporučuje přísada zásady, zvláště alkoholátu alkalického kovu, například kalium-terc.-butylátu. Reakce se účelně provádí při teplotě 0 až 150 °C, s výhodou při teplotě 70 až 120 °C.

45

Výchozí látky obecného vzorce IV jsou zpravidla nové. Jsou připravitelné funkcionalizací shora uvedených sloučenin obecného vzorce $R^1-NH-CH_2-CH(XH)-CH_2OH$ za získání sloučenin obecného vzorce $R^1-NH-CH_2CH(XH)-CH_2E$, kde E má shora uvedený význam a reakcí se
sloučeninou obecného vzorce H-Y (III), shora charakterizovanou.

50

Pro přípravu sloučenin obecného vzorce I, kde znamená R^1 1-amidinopiperidinylovou nebo 1-amidinopiperazinylovou skupinu, se může odpovídající piperidinová nebo piperazinová sloučenina nechat reagovat s amidinačním činidlem. Jakožto amidinační činidlo je výhodný 1-amidino-3,5-dimethylpyrazol, kterého se používá zvláště ve formě nitrátu. Reakce se účelně
55 provádí za přísady zásady, jako je triethylamin nebo ethyldiizopropylamin, v inertním

rozpouštědla nebo ve směsi inertních rozpouštědel, jako je například systém voda/dioxan, při teplotě 0 až 120 °C, s výhodou při teplotě 60 až 120 °C.

5 Sloučenina obecného vzorce I se může také připravovat tak, že se nechává reagovat sloučenina obecného vzorce V s derivátem piperidinu nebo s derivátem piperazinu obecného vzorce VI.

Sloučenina obecného vzorce V se může připravovat reakcí sloučeniny obecného vzorce $H_2N-CH_2-CH(XH)-CH_2-Y$, kde X a Y mají shora uvedený význam, s reaktivním derivátem kyseliny uhličitě. Reakční podmínky a vhodné deriváty kyseliny uhličitě jsou jak shora uvedeno.

10 Sloučeniny obecného vzorce VI jsou zpravidla známy nebo se mohou připravovat o sobě známými způsoby, přičemž sloučeniny obecného vzorce VI, kde B neznámá atom vodíku, se mohou připravovat funkcionalizací odpovídajících derivátů piperidinu nebo piperazinu obecného vzorce VI (kde B znamená atom vodíku).

15 Reakce se může účelně provádět o sobě známými způsoby N-alkylací aminů, zvláště cyklických aminů, jako je shora uvedeno v souvislosti se sloučeninami obecného vzorce II a III.

20 Kromě toho je možné převádět ve sloučenině obecného vzorce I jednu nebo obě skupiny symbolu R^1 a/nebo Y na jinou skupinu symbolu R^1 a/nebo Y.

25 Zvláště se mohou karboxylové skupiny esterifikovat, esterové skupiny štěpit, benzylové skupiny hydrogenolyticky odstraňovat nebo aminoskupiny se mohou zpracovávat amidinačním činidlem. Kromě toho se mohou o sobě známé skupiny chránící aminoskupinu nebo hydroxylovou skupinu zavádět nebo odštěpovat.

30 Pro esterifikaci se může karboxylová kyselina obecného vzorce I (kde znamená R^3 atom vodíku) nechat reagovat s nadbytkem alkoholu obecného vzorce R^3-OH (kde znamená R^3 skupinu symbolu A nebo benzylovou skupinu), účelně v přítomnosti silné kyseliny, jako kyseliny chlorovodíkové nebo sírové, při teplotě 0 až 100 °C, s výhodou při teplotě 20 až 50 °C.

35 Naopak se může ester obecného vzorce I (kde znamená R^3 skupinu symbolu A nebo benzylovou skupinu) převádět na formu kyseliny (R^3 znamená atom vodíku) účelně solvolýzou nebo hydrogenolýzou některým ze shora uvedených způsobů, například za použití hydroxidu sodného nebo draselného ve směsi vody a dioxanu při teplotě 0 až 40 °C, s výhodou při teplotě 10 až 30 °C.

40 Zásada obecného vzorce I se může kyselinou převádět na příslušnou adiční sůl s kyselinou. Pro tuto reakci přicházejí v úvahu zvláště kyseliny, které poskytují fyziologicky nezávadné soli. Může se používat anorganických kyselin, jako jsou kyselina sírová, dusičná, halogenovodíkové kyseliny, jako chlorovodíková nebo bromovodíková, fosforečné kyseliny, jako kyselina ortofosforečná, sulfaminová kyselina a organické kyseliny, zvláště alifatické, alicyklické, aralifatické, aromatické nebo heterocyklické jednosytné nebo několikasytné karboxylové, sulfonové nebo sírové kyseliny, jako jsou kyselina mravenčí, octová, propionová, pivalová, diethyloctová, malonová, jantarová, pimelová, fumarová, maleinová, mléčná, vinná, jablečná, 45 benzoová, salicylová, 2-fenylpropionová, nebo 3-fenylpropionová, citronová, glukonová, askorbová, nikotinová, izonikotinová, methansulfonová, ethansulfonová, ethandisulfonová, 2-hydroxyethansulfonová, benzensulfonová, p-toluensulfonová, naftalenmonosulfonová a naftalendisulfonová a laurylsírová kyselina. Soli s fyziologicky nevhodnými kyselinami, například pikráty, se mohou používat k izolaci a/nebo k čištění sloučenin obecného vzorce I.

50 Volné zásady se mohou popřípadě uvolňovat ze svých solí zpracováním silnými zásadami, jako jsou hydroxid sodný nebo draselný nebo uhličitán sodný nebo draselný.

Je také možné karboxylové kyseliny obecného vzorce I (R^3 znamená atom vodíku) převádět reakcí s odpovídajícími zásadami na kovové nebo amoniakové soli, například na sodné, draselné a vápenaté soli.

5 Sloučeniny obecného vzorce I mají jedno nebo několik chirálních center a mohou být proto ve formě racemické nebo ve formě opticky aktivní. Získané racemáty se mohou o sobě známými způsoby mechanicky nebo chemicky dělit na své enantiomery. S výhodou se vytvářejí diastereoizomery z racemátu reakcí s opticky aktivním dělicím činidlem. Jakožto příklady takových dělicích činidel se uvádějí opticky aktivní kyseliny, jako jsou D a L formy kyseliny
10 vinné, dibenzoylvinné, diacetylvinné, mandlové, jablečné nebo mléčné nebo různé opticky aktivní kafrsulfonové kyseliny, jako je například kyselina β -kafrsulfonová. S výhodou se také různé formy enantiomerů mohou dělit ve sloupci plněném opticky aktivními dělicími prostředky (například dinitrobenzoylfenylglycinem); jakožto eluční činidlo je vhodný například systém hexan/izopropanol/acetonitril například o objemovém poměru 82 : 15 : 3.

15 Přírozně je také možné opticky aktivní sloučeniny obecného vzorce I získat o sobě známými způsoby tak, že se jako výchozích látek (například obecného vzorce II) používá již opticky aktivních sloučenin.

20 Sloučeniny obecného vzorce I a jejich fyziologicky nezávadné soli se mohou používat pro výrobu farmaceutických prostředků, přičemž se spolu s alespoň jedním nosičem nebo s alespoň jednou pomocnou látkou a popřípadě s alespoň jednou jinou účinnou látkou zpracovávají na vhodnou dávkovací formu. Těchto prostředků podle vynálezu se může používat jakožto léčiv v humánní a ve veterinární medicíně. Jakožto nosiče přicházejí v úvahu anorganické nebo
25 organické látky, které jsou vhodné pro enterální (například orální nebo rektální) nebo pro parenterální podávání nebo pro podání ve formě inhalačního spreje a které nereagují se sloučeninami obecného vzorce I, jako jsou například voda, rostlinné oleje, benzylalkoholy, polyethylenglykoly, glycerintriacetát a jiné glyceridy mastných kyselin, želatina, sojový lecitin, uhlohydráty, jako laktóza nebo škroby, stearat hořečnatý, matek a celulóza. Pro orální použití se
30 hodí zvláště tablety, dražé, kapsle, sirupy, šťávy nebo kapky; zvláště jsou vhodné lakované tablety a kapsle s povlakem odolným žaludeční kyselině, popřípadě s kapslovým pouzdrém odolným žaludeční kyselině. Pro rektální použití jsou vhodné čípky, pro parenterální použití roztoky, zvláště olejové nebo vodné roztoky, dále suspenze, emulze nebo implantáty.

35 Pro použití jakožto inhalačního spreje se může používat sprejů, které obsahují účinnou látku buď rozpuštěnou nebo suspendovanou ve směsi hnacího plynu. K tomuto účelu se účelně používá účinné látky obecného vzorce I v mikronizované formě, přičemž se může přidávat jedno nebo několik přídatných fyziologicky vhodných rozpouštědel, jako je ethanol. Inhalační roztoky se mohou podávat za použití o sobě známých inhalačních zařízení. Sloučeniny podle vynálezu se
40 také mohou lyofilizovat a získaných lyofilizátů se může například používat pro přípravu vstřikovatelných prostředků.

Farmaceutické prostředky podle vynálezu se mohou sterilizovat a/nebo mohou obsahovat pomocné látky, jako jsou konzervační a stabilizační přísady a/nebo smáčedla, emulgátory, soli
45 k ovlivňování osmotického tlaku, pufrů, barviv a aromatické látky. Popřípadě mohou obsahovat další účinné látky, jako jsou například vitaminy.

Sloučenin obecného vzorce I podle vynálezu se zpravidla používá v dávkách podobných jako jiných známých farmaceuticky účinných látek, zvláště však v dávkách podobných, jako se uvádí
50 v evropském patentovém spise číslo EP-A-459 256, s výhodou v dávce přibližně 5 mg až 1 g, zvláště 50 až 500 mg na dávkovací jednotku. Denní dávka je přibližně 0,1 až 20,0 a zvláště 1 až 10 mg/kg tělesné hmotnosti. Určitá dávka pro každého jednotlivého jedince závisí na nejrozličnějších faktorech, například na účinnosti určité použité sloučeniny, na stáří, tělesné hmotnosti, všeobecném zdravotním stavu, pohlaví, potravě, na okamžiku a cestě podání, na

rychlosti vylučování, na kombinaci léčiv a na závažnosti určitého onemocnění. Výhodné je orální podávání.

V následujících příkladech praktického provedení se teploty vždy uvádějí ve °C.

5

Výraz „zpracování obvyklým způsobem“ v následujících příkladech praktického provedení znamená:

10

Popřípadě se přidává voda, podle konstituce konečného produktu se hodnota pH upravuje na 2 až 8, filtruje se sloupcem ionexu, organická fáze se vysuší síranem sodným, odpaří se, lyofilizuje se a čistí chromatografií a/nebo krystalizací.

Vynález objasňují, nijak však neomezují následující příklady praktického provedení.

15

Příklady praktického provedení

Příklad 1

20

25

Do roztoku 1,6 g methylesteru 3-piperazinpropanové kyseliny („A“) [získatelné reakcí methyl-esteru 3-chlorpropanové kyseliny s piperazinem] ve 20 ml dimethylformamidu se přidá 3,0 g 3-(1-BOC-4-piperidyl)-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-onu [získatelného reakcí 1-BOC-4-aminopiperidinu s 2,3-epoxypropan-1-olem za získání 4-(2,3-dihydroxypropyl-amino)piperidinu, reakcí s diethylkarbonátem v přítomnosti terc.-butylátu draselného za získání 3-(1-BOC-4-piperidyl)-5-hydroxymethyloxazolidin-2-onu a následnou esterifikací methan-sulfonylchloridem], rozpuštěného v 10 ml dimethylformamidu a míchá se po dobu 60 minut při teplotě místnosti. Po odstranění rozpouštědla a zpracování obvyklým způsobem se získá 3-(1-BOC-4-piperidyl)-5-[4-(2-methoxykarbonylethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on.

30

Obdobně se získá reakcí „A“ a

35

3-(1-benzyl-4-piperidyl)-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-onu
3-(1-benzyl-4-piperidyl)-5-[4-(2-methoxykarbonylethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on
o teplotě tání 86 až 87 °C,

40

3-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyl)-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-onu
3-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyl)-5-[4-(2-methoxykarbonylethyl)piperazin]methyloxazol-
idin-2-on,

45

3-(1-N-BOC-amidino-4-piperidylmethyl)-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-onu
3-(1-N-BOC-amidino-4-piperidylmethyl)-5-[4-(2-methoxykarbonylethyl)-piperazino]meth-
yloxazolidin-2-on,

50

3-[2-(1-benzyl-4-piperidyl)ethyl]-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-onu
3-[2-(1-benzyl-4-piperidyl)ethyl]-5-[4-(2-methoxykarbonylethyl)piperazin]methyloxazol-
idin-2-on,

55

3-[2-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyl)ethyl]-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-onu
3-[2-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyl)ethyl]-5-[4-(2-methoxykarbonylethyl)piperazin]meth-
yloxazolidin-2-on,

- 3-[3-(1-benzyl-4-piperidyl)propyl]-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-onu
3-[3-(1-benzyl-4-piperidyl)propyl]-5-[4-(2-methoxykarbonylethyl)piperazin]methyloxazol-
idin-2-on,
- 5 3-[3-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyl)propyl]-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-onu
3-[3-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyl)propyl]-5-[4-(2-methoxykarbonylethyl)piperazin]meth-
yloxazolidin-2-on,
- 10 3-[4-(1-benzyl-4-piperidyl)butyl]-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-onu,
3-[4-(1-benzyl-4-piperidyl)butyl]-5-[4-(2-methoxykarbonylethyl)piperazin]methyloxazol-
idin-2-on,
- 15 3-[4-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyl)butyl]-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-onu
3-[4-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyl)butyl]-5-[4-(2-methoxykarbonylethyl)piperazin]meth-
yloxazolidin-2-on,
- 20 3-[2-(1-benzyl-4-piperazinyl)ethyl]-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-onu
3-[2-(1-benzyl-4-piperazinyl)ethyl]-5-[4-(2-methoxykarbonylethyl)piperazin]methyloxazol-
idin-2-on,
- 25 3-[2-(1-N-BOC-amidino-4-piperazinyl)ethyl]-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-onu
3-[2-(1-N-BOC-amidino-4-piperazinyl)-ethyl]-5-[4-(2-methoxykarbonylethyl)piperazin]-
methyloxazolidin-2-on,
- 30 3-[3-(1-benzyl-4-piperazinyl)propyl]-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-onu
3-[3-(1-benzyl-4-piperazinyl)propyl]-5-[4-(2-methoxykarbonylethyl)piperazin]methyloxazol-
idin-2-on,
- 35 3-[3-(1-N-BOC-amidino-4-piperazinyl)propyl]-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-
onu
3-[3-(1-N-BOC-amidino-4-piperazinyl)propyl]-5-[4-(2-methoxykarbonylethyl)piperazin]-
methyloxazolidin-2-on,
- 40 3-[4-(1-benzyl-4-piperazinyl)butyl]-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-onu
3-[4-(1-benzyl-4-piperazinyl)butyl]-5-[4-(2-methoxykarbonylethyl)piperazin]methyloxazol-
idin-2-on,
- 45 3-[4-(1-N-BOC-amidino-4-piperazinyl)butyl]-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-onu
3-[4-(1-N-BOC-amidino-4-piperazinyl)-butyl]-5-[4-(2-methoxykarbonylethyl)piperazin]-
methyloxazolidin-2-on,
- 50 3-(1-methyl-4-piperidyl)-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-onu
3-(1-methyl-4-piperidyl)-5-[4-(2-methoxykarbonylethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 55 3-(1-izopropyl-4-piperidyl)-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-onu
3-(1-izopropyl-4-piperidyl)-5-[4-(2-methoxykarbonylethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 3-(1-terc.-butyl-4-piperidylmethyl)-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-onu
3-(1-terc.-butyl-4-piperidylmethyl)-5-[4-(2-methoxykarbonylethyl)piperazin]methyloxazo-
lidin-2-on,
- 3-(1-ethyl-4-piperidylmethyl)-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-onu
3-(1-ethyl-4-piperidylmethyl)-5-[4-(2-methoxykarbonylethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-
on,

- 3-[2-(1-izopropyl-4-piperidyl)ethyl]-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-onu
 3-[2-(1-izopropyl-4-piperidyl)ethyl]-5-[4-(2-methoxykarbonylethyl)piperazin]methyloxazol-
 idin-2-on,
- 5 3-[2-(1-cyklohexyl-4-piperidyl)ethyl]-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-onu
 3-[2-(1-cyklohexyl-4-piperidyl)ethyl]-5-[4-(2-methoxykarbonylethyl)piperazin]methyl-
 oxazolidin-2-on,
- 10 3-[3-(1-methyl-4-piperidyl)propyl]-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-onu
 3-[3-(1-methyl-4-piperidyl)propyl]-5-[4-(2-methoxykarbonylethyl)piperazin]methyloxazol-
 idin-2-on,
- 15 3-[3-(1-cyklopentyl-4-piperidyl)propyl]-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-onu
 3-[3-(1-cyklopentyl-4-piperidyl)propyl]-5-[4-(2-methoxykarbonylethyl)piperazin]methyl-
 oxazolidin-2-on,
- 20 3-[4-(1-terc.-butyl-4-piperidyl)butyl]-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-onu
 3-[4-(1-terc.-butyl-4-piperidyl)butyl]-5-[4-(2-methoxykarbonylethyl)piperazin]methyl-
 oxazolidin-2-on,
- 25 3-[4-(1-cyklopropyl-4-piperidyl)butyl]-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-onu
 3-[4-(1-cyklopropyl-4-piperidyl)butyl]-5-[4-(2-methoxykarbonylethyl)piperazin]methyl-
 oxazolidin-2-on,
- 30 3-[2-(1-methyl-4-piperaziny)ethyl]-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-onu
 3-[2-(1-methyl-4-piperaziny)ethyl]-5-[4-(2-methoxykarbonylethyl)piperazin]methyloxazol-
 idin-2-on,
- 35 3-[2-(1-cyklopropyl-4-piperaziny)ethyl]-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-onu
 3-[2-(1-cyklopropyl-4-piperaziny)ethyl]-5-[4-(2-methoxykarbonylethyl)piperazin]methyl-
 oxazolidin-2-on,
- 40 3-[3-(1-ethyl-4-piperaziny)propyl]-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-onu
 3-[3-(1-ethyl-4-piperaziny)propyl]-5-[4-(2-methoxykarbonylethyl)piperazin]methyloxazol-
 idin-2-on,
- 45 3-[3-(1-izopropyl-4-piperaziny)propyl]-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-onu
 3-[3-(1-izopropyl-4-piperaziny)propyl]-5-[4-(2-methoxykarbonylethyl)piperazin]methyl-
 oxazolidin-2-on,
- 50 3-[4-(1-propyl-4-piperaziny)butyl]-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-onu
 3-[4-(1-propyl-4-piperaziny)butyl]-5-[4-(2-methoxykarbonylethyl)piperazin]methyloxazol-
 idin-2-on,
- 55 3-[4-(1-cyklohexyl-4-piperaziny)butyl]-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-onu
 3-[4-(1-cyklohexyl-4-piperaziny)butyl]-5-[4-(2-methoxykarbonylethyl)piperazin]methyloxa-
 zolidin-2-on.

Příklad 2

Obdobně jako podle příkladu 1 se získá reakcí 2,2 g benzylesteru kyseliny 3-piperazinpropanové („B“) s 2,6 g 3-(1-benzyl-4-piperidyl)-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-onu 3-(1-benzyl-4-piperidyl)-5-[4-(2-benzyloxykarbonylethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on o teplotě tání 91 až 92 °C.

Obdobně se získá reakcí „B“ a:

3-(1-benzyl-4-piperidylmethyl)-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-onu
3-(1-benzyl-4-piperidylmethyl)-5-[4-(2-benzyloxykarbonylethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,

3-[2-(1-benzyl-4-piperidyl)ethyl]-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-onu
3-[2-(1-benzyl-4-piperidyl)ethyl]-5-[4-(2-benzyloxykarbonylethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,

3-[3-(1-benzyl-4-piperidyl)propyl]-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-onu
3-[3-(1-benzyl-4-piperidyl)propyl]-5-[4-(2-benzyloxykarbonylethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,

3-[4-(1-benzyl-4-piperidyl)butyl]-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-onu
3-[4-(1-benzyl-4-piperidyl)butyl]-5-[4-(2-benzyloxykarbonylethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on.

Příklad 3

Obdobně jako podle příkladu 1 se získá reakcí methylesteru kyseliny 2-piperazinocetové [získatelného reakcí methylesteru kyseliny α-chlorocetové s piperazinem] s 3-(1-BOC-4-piperidyl)-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-onem po zpracování obvyklým způsobem 3-(1-BOC-4-piperidyl)-5-[4-(methoxykarbonylmethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on.

Obdobně se získá reakcí methylesteru kyseliny 2-piperazinocetové a:

3-(1-benzyl-4-piperidyl)-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-onu
3-(1-benzyl-4-piperidyl)-5-[4-(methoxykarbonylmethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,

3-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyl)-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-onu
3-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyl)-5-[4-(methoxykarbonylmethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,

3-(1-benzyl-4-piperidylmethyl)-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-onu
3-(1-benzyl-4-piperidylmethyl)-5-[4-(methoxykarbonylmethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,

3-(1-N-BOC-amidino-4-piperidylmethyl)-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-onu
3-(1-N-BOC-amidino-4-piperidylmethyl)-5-[4-(methoxykarbonylethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,

3-[2-(1-benzyl-4-piperidyl)ethyl]-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-onu
3-[2-(1-benzyl-4-piperidyl)ethyl]-5-[4-(methoxykarbonylmethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,

- 3-[2-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyl)ethyl]-5-methansulfonyloxymethylloxazolidin-2-onu
3-[2-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyl)ethyl]-5-[4-(methoxykarbonylmethyl)piperazin]methyl-
oxazolidin-2-on,
- 5 3-[3-(1-benzyl-4-piperidyl)propyl]-5-methansulfonyloxymethylloxazolidin-2-onu
3-[3-(1-benzyl-4-piperidyl)propyl]-5-[4-(methoxykarbonylmethyl)piperazin]methylloxazol-
idin-2-on,
- 10 3-[3-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyl)propyl]-5-methansulfonyloxymethylloxazolidin-2-onu
3-[3-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyl)propyl]-5-[4-(methoxykarbonylmethyl)piperazin]meth-
yloxazolidin-2-on,
- 15 3-[4-(1-benzyl-4-piperidyl)butyl]-5-methansulfonyloxymethylloxazolidin-2-onu
3-[4-(1-benzyl-4-piperidyl)butyl]-5-[4-(methoxykarbonylmethyl)piperazin]methylloxazolidin-
2-on,
- 20 3-[4-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyl)butyl]-5-methansulfonyloxymethylloxazolidin-2-onu
3-[4-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyl)butyl]-5-[4-(methoxykarbonylmethyl)piperazin]methyl-
oxazolidin-2-on,
- 25 3-[2-(1-benzyl-4-piperaziny)ethyl]-5-methansulfonyloxymethylloxazolidin-2-onu
3-[2-(1-benzyl-4-piperaziny)ethyl]-5-[4-(methoxykarbonylmethyl)piperazin]methylloxazol-
idin-2-on,
- 30 3-[2-(1-N-BOC-amidino-4-piperaziny)ethyl]-5-methansulfonyloxymethylloxazolidin-2-onu
3-[2-(1-N-BOC-amidino-4-piperaziny)ethyl]-5-[4-(methoxykarbonylmethyl)piperazin]meth-
yloxazolidin-2-on,
- 35 3-[3-(1-benzyl-4-piperaziny)propyl]-5-methansulfonyloxymethylloxazolidin-2-onu
3-[3-(1-benzyl-4-piperaziny)propyl]-5-[4-(methoxykarbonylmethyl)piperazin]methylloxazol-
idin-2-on,
- 40 3-[3-(1-N-BOC-amidino-4-piperaziny)propyl]-5-methansulfonyloxymethylloxazolidin-2-onu
3-[3-(1-N-BOC-amidino-4-piperaziny)propyl]-5-[4-(methoxykarbonylmethyl)piperazin]-
methylloxazolidin-2-on,
- 45 3-[4-(1-benzyl-4-piperaziny)butyl]-5-methansulfonyloxymethylloxazolidin-2-onu
3-[4-(1-benzyl-4-piperaziny)butyl]-5-[4-(methoxykarbonylmethyl)piperazin]methylloxazol-
idin-2-on,
- 50 3-[4-(1-N-BOC-amidino-4-piperaziny)butyl]-5-methansulfonyloxymethylloxazolidin-2-onu
3-[4-(1-N-BOC-amidino-4-piperaziny)butyl]-5-[4-(methoxykarbonylmethyl)piperazin]meth-
yloxazolidin-2-on,
- 55 3-(1-methyl-4-piperidyl)-5-methansulfonyloxymethylloxazolidin-2-onu
3-(1-methyl-4-piperidyl)-5-[4-(methoxykarbonylethyl)piperazin]methylloxazolidin-2-on,
- 3-(1-izopropyl-4-piperidyl)-5-methansulfonyloxymethylloxazolidin-2-onu
3-(1-izopropyl-4-piperidyl)-5-[4-(methoxykarbonylmethyl)piperazin]methylloxazolidin-2-on,
- 3-(1-terc.-butyl-4-piperidylmethyl)-5-methansulfonyloxymethylloxazolidin-2-onu
3-(1-terc.-butyl-4-piperidylmethyl)-5-[4-(methoxykarbonylmethyl)piperazin]methylloxazol-
idin-2-on,

- 3-(1-ethyl-4-piperidylmethyl)-5-methansulfonyloxymethylloxazolidin-2-onu
 3-(1-ethyl-4-piperidylmethyl)-5-[4-(methoxykarbonylmethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 5 3-[2-(1-izopropyl-4-piperidyl)ethyl]-5-methansulfonyloxymethylloxazolidin-2-onu
 3-[2-(1-izopropyl-4-piperidyl)ethyl]-5-[4-(methoxykarbonylmethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 10 3-[2-(1-cyklohexyl-4-piperidyl)ethyl]-5-methansulfonyloxymethylloxazolidin-2-onu
 3-[2-(1-cyklohexyl-4-piperidyl)ethyl]-5-[4-(methoxykarbonylmethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 15 3-[3-(1-methyl-4-piperidyl)propyl]-5-methansulfonyloxymethylloxazolidin-2-onu
 3-[3-(1-methyl-4-piperidyl)propyl]-5-[4-(methoxykarbonylmethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 20 3-[3-(1-cyklopentyl-4-piperidyl)propyl]-5-methansulfonyloxymethylloxazolidin-2-onu
 3-[3-(1-cyklopentyl-4-piperidyl)propyl]-5-[4-(methoxykarbonylmethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 25 3-[4-(1-terc.-butyl-4-piperidyl)butyl]-5-methansulfonyloxy-methylloxazolidin-2-onu
 3-[4-(1-terc.-butyl-4-piperidyl)butyl]-5-[4-(methoxykarbonylmethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 30 3-[2-(1-methyl-4-piperaziny)ethyl]-5-methansulfonyloxy-methylloxazolidin-2-onu
 3-[2-(1-methyl-4-piperaziny)ethyl]-5-[4-(methoxykarbonylmethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 35 3-[2-(1-cyklopropyl-4-piperaziny)ethyl]-5-methansulfonyloxymethylloxazolidin-2-onu
 3-[2-(1-cyklopropyl-4-piperaziny)ethyl]-5-[4-(methoxykarbonylmethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 40 3-[3-(1-ethyl-4-piperaziny)propyl]-5-methansulfonyloxymethylloxazolidin-2-onu
 3-[3-(1-ethyl-4-piperaziny)propyl]-5-[4-methoxykarbonylmethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 45 3-[3-(1-izopropyl-4-piperaziny)propyl]-5-methansulfonyloxymethylloxazolidin-2-onu
 3-[3-(1-izopropyl-4-piperaziny)propyl]-5-[4-(methoxykarbonylmethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 50 3-[4-(1-propyl-4-piperaziny)butyl]-5-methansulfonyloxymethylloxazolidin-2-onu
 3-[4-(1-propyl-4-piperaziny)butyl]-5-[4-(methoxykarbonylmethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 3-[4-(1-cyklohexyl-4-piperaziny)butyl]-5-methansulfonyloxymethylloxazolidin-2-onu
 3-[4-(1-cyklohexyl-4-piperaziny)butyl]-5-[4-(methoxykarbonylmethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on.

Obdobně se získá reakcí methylesteru kyseliny 4-piperazinbutanové a:

- 3-(1-benzyl-4-piperidyl)-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-onu
 5 3-(1-benzyl-4-piperidyl)-5-[4-(3-methoxykarbonylorioyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 3-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyl)-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-onu
 3-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyl)-5-[4-(3-methoxykarbonylpropyl)piperazin]methyloxazol-
 idin-2-on,
 10 3-(1-benzyl-4-piperidylmethyl)-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-onu
 3-(1-benzyl-4-piperidylmethyl)-5-[4-(3-methoxykarbonylpropyl)piperazin]methyloxazolidin-
 2-on,
- 15 3-(1-N-BOC-amidino-4-piperidylmethyl)-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-onu
 3-(1-N-BOC-amidino-4-piperidylmethyl)-5-[4-(3-methoxykarbonylpropyl)piperazin]methyl-
 oxazolidin-2-on,
- 3-[2-(1-benzyl-4-piperidyl)ethyl]-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-onu
 20 3-[2-(1-benzyl-4-piperidyl)ethyl]-5-[4-(3-methoxykarbonylpropyl)piperazin]methyloxazol-
 idin-2-on,
- 3-[2-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyl)ethyl]-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-onu
 3-[2-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyl)ethyl]-5-[4-(3-methoxykarbonylpropyl)piperazin]meth-
 25 yloxazolidin-2-on,
- 3-[3-(1-benzyl-4-piperidyl)propyl]-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-onu
 3-[3-(1-benzyl-4-piperidyl)propyl]-5-[4-(3-methoxykarbonylpropyl)piperazin]methyloxazol-
 idin-2-on,
 30 3-[3-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyl)propyl]-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-on
 3-[3-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyl)propyl]-5-[4-(3-methoxykarbonylpropyl)piperazin]-
 methyloxazolidin-2-on,
- 35 3-[4-(1-benzyl-4-piperidyl)butyl]-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-onu
 3-[4-(1-benzyl-4-piperidyl)butyl]-5-[4-(3-methoxykarbonylpropyl)piperazin]methyloxazol-
 idin-2-on,
- 3-[4-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyl)butyl]-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-onu
 40 3-[4-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyl)butyl]-5-[4-(3-methoxykarbonylpropyl)piperazin]meth-
 yloxazolidin-2-on,
- 3-[2-(1-benzyl-4-piperaziny)ethyl]-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-onu
 3-[2-(1-benzyl-4-piperaziny)ethyl]-5-[4-(3-methoxykarbonylpropyl)piperazin]methyloxazol-
 45 idin-2-on,
- 3-[2-(1-N-BOC-amidino-4-piperaziny)ethyl]-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-onu
 3-[2-(1-N-BOC-amidino-4-piperaziny)ethyl]-5-[4-(3-methoxykarbonylpropyl)piperazin]-
 methyloxazolidin-2-on,
 50 3-[3-(1-benzyl-4-piperaziny)propyl]-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-onu
 3-[3-(1-benzyl-4-piperaziny)propyl]-5-[4-(3-methoxykarbonylpropyl)piperazin]methyl-
 oxazolidin-2-on,

- 3-[3-(1-N-BOC-amidino-4-piperazinyl)propyl]-5-methansulfonyloxymethylloxazolidin-2-onu
 3-[3-(1-N-BOC-amidino-4-piperazinyl)propyl]-5-[4-(3-methoxykarbonylpropyl)piperazin]-
 methyloxazolidin-2-on,
- 5 3-[4-(1-benzyl-4-piperazinyl)butyl]-5-methansulfonyloxymethylloxazolidin-2-onu
 3-[4-(1-benzyl-4-piperazinyl)butyl]-5-[4-(3-methoxykarbonylpropyl)piperazin]methyloxazol-
 idin-2-on,
- 10 3-[4-(1-N-BOC-amidino-4-piperazinyl)butyl]-5-methansulfonyloxymethylloxazolidin-2-onu
 3-[4-(1-N-BOC-amidino-4-piperazinyl)butyl]-5-[4-(3-methoxykarbonylpropyl)piperazin]-
 methyloxazolidin-2-on,
- 15 3-(1-methyl-4-piperidyl)-5-methansulfonyloxymethylloxazolidin-2-onu
 3-(1-methyl-4-piperidyl)-5-[4-(3-methoxykarbonylpropyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 20 3-(1-izopropyl-4-piperidyl)-5-methansulfonyloxymethylloxazolidin-2-onu
 3-(1-izopropyl-4-piperidyl)-5-[4-(3-methoxykarbonylpropyl)piperazin]methyloxazolidin
 -2-on,
- 25 3-(1-terc.-butyl-4-piperidylmethyl)-5-methansulfonyloxymethylloxazolidin-2-onu
 3-(1-terc.-butyl-4-piperidylmethyl)-5-[4-(3-methoxykarbonylpropyl)piperazin]methyloxazol-
 idin-2-on,
- 30 3-(1-ethyl-4-piperidylmethyl)-5-methansulfonyloxymethylloxazolidin-2-onu
 3-(1-ethyl-4-piperidylmethyl)-5-[4-(3-methoxykarbonylpropyl)piperazin]methyloxazolidin-
 2-on,
- 35 3-[2-(1-izopropyl-4-piperidyl)ethyl]-5-methansulfonyloxymethylloxazolidin-2-onu
 3-[2-(1-izopropyl-4-piperidyl)ethyl]-5-[4-(3-methoxykarbonylpropyl)piperazin]methyl-
 oxazolidin-2-on,
- 40 3-[2-(1-cyklohexyl-4-piperidyl)ethyl]-5-methansulfonyloxymethylloxazolidin-2-onu
 3-[2-(1-cyklohexyl-4-piperidyl)ethyl]-5-[4-(3-methoxykarbonylpropyl)piperazin]methyl-
 oxazolidin-2-on,
- 45 3-[3-(1-methyl-4-piperidyl)propyl]-5-methansulfonyloxymethylloxazolidin-2-onu
 3-[3-(1-methyl-4-piperidyl)propyl]-5-[4-(3-methoxykarbonylpropyl)piperazin]methyloxazol-
 idin-2-on,
- 50 3-[3-(1-cyklopentyl-4-piperidyl)propyl]-5-methansulfonyloxymethylloxazolidin-2-onu
 3-[3-(1-cyklopentyl-4-piperidyl)propyl]-5-[4-(3-methoxykarbonylpropyl)piperazin]-methyl-
 oxazolidin-2-on,
- 55 3-[4-(1-terc.-butyl-4-piperidyl)butyl]-5-methansulfonyloxymethylloxazolidin-2-onu
 3-[4-(1-terc.-butyl-4-piperidyl)butyl]-5-[4-(3-methoxykarbonylpropyl)piperazin]methyl-
 oxazolidin-2-on,
- 3-[4-(1-cyklopropyl-4-piperidyl)butyl]-5-methansulfonyloxymethylloxazolidin-2-onu
 3-[4-(1-cyklopropyl-4-piperidyl)butyl]-5-[4-(3-methoxykarbonylpropyl)piperazin]methyl-
 oxazolidin-2-on,
- 3-[2-(1-methyl-4-piperazinyl)ethyl]-5-methansulfonyloxymethylloxazolidin-2-onu
 3-[2-(1-methyl-4-piperazinyl)ethyl]-5-[4-(3-methoxykarbonylpropyl)piperazin]methyloxazol-
 idin-2-on,

- 3-[2-(1-cyklopropyl-4-piperaziny)ethyl]-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-onu
 3-[2-(1-cyklopropyl-4-piperaziny)ethyl]-5-[4-(3-methoxykarbonylpropyl)piperazin]methyl-
 oxazolidin-2-on,
- 5 3-[3-(1-ethyl-4-piperaziny)propyl]-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-onu
 3-[3-(1-ethyl-4-piperaziny)propyl]-5-[4-(3-methoxykarbonylpropyl)piperazin]methyloxazol-
 idin-2-on,
- 10 3-[3-(1-izopropyl-4-piperaziny)propyl]-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-onu
 3-[3-(1-izopropyl-4-piperaziny)propyl]-5-[4-(3-methoxykarbonylpropyl)piperazin]methyl-
 oxazolidin-2-on,
- 15 3-[4-(1-propyl-4-piperaziny)butyl]-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-onu
 3-[4-(1-propyl-4-piperaziny)butyl]-5-[4-(3-methoxykarbonylpropyl)piperazin]methyloxazol-
 idin-2-on,
- 20 3-[4-(1-cyklohexyl-4-piperaziny)butyl]-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-onu
 3-[4-(1-cyklohexyl-4-piperaziny)butyl]-5-[4-(3-methoxykarbonylpropyl)piperazin]methyl-
 oxazolidin-2-on.

Příklad 4

- 25 Suspenduje se 0,6 g 3-(1-BOC-4-piperidyl)-5-[4-(2-methoxykarbonylethyl)piperazin]methyl-
 oxazolidin-2-onu [získatelného podle příkladu 1] v roztoku 40 ml kyseliny 2N chlorovodíkové
 na bázi dioxanu a míchá se po dobu 3 hodin při teplotě místnosti. Po odstranění rozpouštědla
 a zpracování obvyklým způsobem se získá hydrochlorid 3-(4-piperidyl)-5-[4-(2-methoxy-
 karbonylethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-onu.
- 30 Obdobně se získá po odstranění chránicí skupiny BOC z produktů podle příkladu 1:
- 3-(1-amidino-4-piperidyl)-5-[4-(2-methoxykarbonylethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 35 3-(1-amidino-4-piperidylmethyl)-5-[4-(2-methoxykarbonylethyl)piperazin]methyloxazolidin-
 2-on,
- 3-[2-(1-amidino-4-piperidyl)ethyl]-5-[4-(2-methoxykarbonylethyl)piperazin]methyloxazol-
 idin-2-on,
- 40 3-[3-(1-amidino-4-piperidyl)propyl]-5-[4-(2-methoxykarbonylethyl)piperazin]methyloxazol-
 idin-2-on,
- 3-[4-(1-amidino-4-piperidyl)butyl]-5-[4-(2-methoxykarbonylethyl)piperazin]methyloxazol-
 idin-2-on,
- 45 3-[2-(1-amidino-4-piperaziny)ethyl]-5-[4-(2-methoxykarbonylethyl)piperazin]methyloxazol-
 idin-2-on,
- 50 3-[3-(1-amidino-4-piperaziny)propyl]-5-[4-(2-methoxykarbonylethyl)piperazin]methyl-
 oxazolidin-2-on,
- 3-[4-(1-amidino-4-piperaziny)butyl]-5-[4-(2-methoxykarbonylethyl)piperazin]methyloxazol-
 idin-2-on.
- 55

Příklad 5

Obdobně jako podle příkladu 4 se získá ze sloučenin podle příkladu 3 jakožto výchozích látek
 5 odštěpením chránicí skupiny BOC následující sloučeniny ve formě svých hydrochloridů:

3-(4-piperidyl)-5-[4-(methoxykarbonylmethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,

3-(1-amidino-4-piperidyl)-5-[4-(methoxykarbonylmethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
 10

3-(1-amidino-4-piperidylmethyl)-5-[4-(methoxykarbonylmethyl)piperazin]methyloxazolidin-
 2-on,

3-[2-(1-amidino-4-piperidyl)ethyl]-5-[4-(methoxykarbonylmethyl)piperazin]methyloxazol-
 15 idin-2-on,

3-[3-(1-amidino-4-piperidyl)propyl]-5-[4-(methoxykarbonylmethyl)piperazin]methyloxazol-
 idin-2-on,

3-[4-(1-amidino-4-piperidyl)butyl]-5-[4-(methoxykarbonylmethyl)piperazin]methyloxazol-
 20 idin-2-on,

3-[2-(1-amidino-4-piperaziny)ethyl]-5-[4-(methoxykarbonylmethyl)piperazin]methyloxazol-
 idin-2-on,

25 3-[3-(1-amidino-4-piperaziny)propyl]-5-[4-(methoxykarbonylmethyl)piperazin]methyl-
 oxazolidin-2-on,

3-[4-(1-amidino-4-piperaziny)butyl]-5-[4-(methoxykarbonylmethyl)piperazin]methyloxazol-
 30 idin-2-on,

3-(1-amidino-4-piperidyl)-5-[4-(3-methoxykarbonylpropyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,

3-(1-amidino-4-piperidylmethyl)-5-[4-(3-methoxykarbonylpropyl)piperazin]methyloxazol-
 35 idin-2-on,

3-[2-(1-amidino-4-piperidyl)ethyl]-5-[4-(3-methoxykarbonylpropyl)piperazin]methyloxazol-
 idin-2-on,

40 3-[3-(1-amidino-4-piperidyl)propyl]-5-[4-(3-methoxykarbonylpropyl)piperazin]methyl-
 oxazolidin-2-on,

3-[4-(1-amidino-4-piperidyl)butyl]-5-[4-(3-methoxykarbonylpropyl)piperazin]methyloxazol-
 idin-2-on,

45 3-[2-(1-amidino-4-piperaziny)ethyl]-5-[4-(3-methoxykarbonylpropyl)piperazin]methyl-
 oxazolidin-2-on,

3-[3-(1-amidino-4-piperaziny)propyl]-5-[4-(3-methoxykarbonylpropyl)piperazin]methyl-
 50 oxazolidin-2-on,

3-[4-(1-amidino-4-piperaziny)butyl]-5-[4-(3-methoxykarbonylpropyl)piperazin]methyl-
 oxazolidin-2-on.

55

Příklad 6

Suspenduje se 0,8 g 3-(1-BOC-4-piperidyl)-5-[4-(2-methoxykarbonylethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-onu [získatelného způsobem podle příkladu 1] v 60 ml methanolu, smísí se se 4 ml
 5 roztoku 2N hydroxidu sodného a míchá se po dobu čtyř hodin při teplotě místnosti. Po odstranění rozpouštědla se zbytek vyjme vodou, hodnota pH se nastaví přidáním zředěné kyseliny chlorovodíkové na 3 a reakční směs se zfiltruje přes iontoměnič. Filtrát se vysuší síranem hořečnatým. Po odstranění rozpouštědla a po následném vymrazovacím vysušení se získá
 10 3-(1-BOC-4-piperidyl)-5-[4-(2-karboxyethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on.

Zmýdelněním produktů podle příkladů 1 až 5 se obdobně získá:

- 3-(1-benzyl-4-piperidyl)-5-[4-(2-karboxyethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 15 3-(1-N-BOC-4-amidino-4-piperidyl)-5-[4-(2-karboxyethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 3-(1-benzyl-4-piperidylmethyl)-5-[4-(2-karboxyethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 20 3-(1-N-BOC-amidino-4-piperidylmethyl)-5-[4-(2-karboxyethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 3-[2-(1-benzyl-4-piperidyl)ethyl]-5-[4-(2-karboxyethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 25 3-[2-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyl)ethyl]-5-[4-(2-karboxyethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 3-[3-(1-benzyl-4-piperidyl)propyl]-5-[4-(2-karboxyethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 30 3-[3-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyl)propyl]-5-[4-(2-karboxyethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 3-[4-(1-benzyl-4-piperidyl)butyl]-5-[4-(2-karboxyethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 35 3-[4-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyl)butyl]-5-[4-(2-karboxyethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 3-[2-(1-benzyl-4-piperaziny)ethyl]-5-[4-(2-karboxyethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 40 3-[2-(1-N-BOC-amidino-4-piperaziny)ethyl]-5-[4-(2-karboxyethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 3-[3-(1-benzyl-4-piperaziny)propyl]-5-[4-(2-karboxyethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 45 3-[2-(1-N-BOC-amidino-4-piperaziny)propyl]-5-[4-(2-karboxyethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 3-[4-(1-benzyl-4-piperaziny)butyl]-5-[4-(2-karboxyethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 50 3-[4-(1-N-BOC-amidino-4-piperaziny)butyl]-5-[4-(2-karboxyethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 3-(1-methyl-4-piperidyl)-5-[4-(2-karboxyethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 55

- 3-(1-izopropyl-4-piperidyl)-5-[4-(2-karboxyethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 3-(1-terc.-butyl-4-piperidylmethyl)-5-[4-(2-karboxyethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 5 3-(1-ethyl-4-piperidylmethyl)-5-[4-(2-karboxyethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on.
- 3-[2-(1-izopropyl-4-piperidyl)ethyl]-5-[4-(2-karboxyethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 3-[2-(1-cyklohexyl-4-piperidyl)ethyl]-5-[4-(2-karboxyethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 10 on,
- 3-[3-(1-methyl-4-piperidyl)propyl]-5-[4-(2-karboxyethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 3-[3-(1-cyklopentyl-4-piperidyl)propyl]-5-[4-(2-karboxyethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 15 on,
- 3-[4-(1-terc.-butyl-4-piperidyl)butyl]-5-[4-(2-karboxyethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 20 on,
- 3-[4-(1-cyklopropyl-4-piperidyl)butyl]-5-[4-(2-karboxyethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 3-[2-(1-methyl-4-piperazinyl)ethyl]-5-[4-(2-karboxyethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 25 3-[2-(1-cyklopropyl-4-piperazinyl)ethyl]-5-[4-(2-karboxyethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 3-[3-(1-ethyl-4-piperazinyl)propyl]-5-[4-(2-karboxyethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 30 3-[3-(1-izopropyl-4-piperidyl)propyl]-5-[4-(2-karboxyethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 3-[4-(1-propyl-4-piperazinyl)butyl]-5-[4-(2-karboxyethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 35 3-[4-(1-cyklohexyl-4-piperazinyl)butyl]-5-[4-(2-karboxyethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- on,
- 3-(1-benzyl-4-piperidyl)-5-[4-(2-karboxyethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 40 3-(1-benzyl-4-piperidylmethyl)-5-[4-(2-karboxyethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 3-[2-(1-benzyl-4-piperidyl)ethyl]-5-[4-(2-karboxylethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 3-[3-(1-benzyl-4-piperidyl)propyl]-5-[4-(2-karboxyethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 45 3-[4-(1-benzyl-4-piperidyl)butyl]-5-[4-(2-karboxyethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 3-(1-BOC-4-piperidyl)-5-[4-(karboxymethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 50 3-(1-benzyl-4-piperidyl)-5-[4-(karboxymethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 3-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyl)-5-[4-(karboxymethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 3-(1-benzyl-4-piperidylmethyl)-5-[4-(karboxymethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 55

- 3-(1-N-BOC-amidino-4-piperidylmethyl)-5-[4-(karboxymethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 3-[2-(1-benzyl-4-piperidyl)ethyl]-5-[4-(karboxymethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 5 3-[2-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyl)ethyl]-5-[4-(karboxymethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 10 3-[3-(1-benzyl-4-piperidyl)propyl]-5-[4-(karboxymethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 3-[3-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyl)propyl]-5-[4-(karboxymethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 15 3-[4-(1-benzyl-4-piperidyl)butyl]-5-[4-(karboxymethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 3-[4-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyl)butyl]-5-[4-(karboxymethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 20 3-[2-(1-benzyl-4-piperazinyl)ethyl]-5-[4-(karboxymethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 3-[2-(1-N-BOC-amidino-4-piperazinyl)ethyl]-5-[4-(karboxymethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 25 3-[3-(1-benzyl-4-piperazinyl)propyl]-5-[4-(2-karboxymethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 3-[3-(1-N-BOC-amidino-4-piperazinyl)propyl]-5-[4-(karboxymethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 30 3-[4-(1-benzyl-4-piperazinyl)butyl]-5-[4-(karboxymethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 3-[4-(1-N-BOC-amidino-4-piperazinyl)butyl]-5-[4-(karboxymethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 35 3-(1-methyl-4-piperidyl)-5-[4-(karboxymethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 3-(1-izopropyl-4-piperidyl)-5-[4-(karboxymethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 3-(1-terc.-butyl-4-piperidylmethyl)-5-[4-(karboxymethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 40 3-(1-ethyl-4-piperidylmethyl)-5-[4-(karboxymethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 3-[2-(1-izopropyl-4-piperidyl)ethyl]-5-[4-(karboxymethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 45 3-[2-(1-cyklohexyl-4-piperidyl)ethyl]-5-[4-(karboxymethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 3-[3-(1-methyl-4-piperidyl)propyl]-5-[4-(karboxymethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 50 3-[3-(1-cyklopentyl-4-piperidyl)propyl]-5-[4-(karboxymethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 3-[4-(1-terc.-butyl-4-piperidyl)butyl]-5-[4-(karboxymethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,

- 3-[4-(1-cyklopropyl-4-piperidyl)butyl]-5-[4-(karboxymethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 5 3-[2-(1-methyl-4-piperaziny)ethyl]-5-[4-(karboxymethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 3-[2-(1-cyklopropyl-4-piperaziny)ethyl]-5-[4-(karboxymethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 10 3-[3-(1-ethyl-4-piperaziny)propyl]-5-[4-(karboxymethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 3-[3-(1-izopropyl-4-piperaziny)propyl]-5-[4-(karboxymethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 15 3-[4-(1-propyl-4-piperaziny)butyl]-5-[4-(karboxymethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 3-[4-(1-cyklohexyl-4-piperaziny)butyl]-5-[4-(karboxymethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 20 3-(1-benzyl-4-piperidyl)-5-[4-(3-karboxypropyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 3-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyl)-5-[4-(3-karboxypropyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 3-(1-benzyl-4-piperidylmethyl)-5-[4-(3-karboxypropyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 25 3-(1-N-BOC-amidino-4-piperidylmethyl)-5-[4-(3-karboxypropyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 3-[2-(1-benzyl-4-piperidyl)ethyl]-5-[4-(3-karboxypropyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 30 3-[2-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyl)ethyl]-5-[4-(3-karboxypropyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 3-[3-(1-benzyl-4-piperidyl)propyl]-5-[4-(3-karboxypropyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 35 3-[3-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyl)propyl]-5-[4-(3-karboxypropyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 3-[4-(1-benzyl-4-piperidyl)butyl]-5-[4-(3-karboxypropyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 40 3-[4-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyl)butyl]-5-[4-(3-karboxypropyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 3-[2-(1-benzyl-4-piperaziny)ethyl]-5-[4-(3-karboxypropyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 45 3-[2-(1-N-BOC-amidino-4-piperaziny)ethyl]-5-[4-(3-karboxypropyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 3-[3-(1-benzyl-4-piperaziny)propyl]-5-[4-(3-karboxypropyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 50 3-[3-(1-N-BOC-amidino-4-piperaziny)propyl]-5-[4-(3-karboxypropyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,

- 3-[4-(1-benzyl-4-piperaziny)butyl]-5-[4-(3-karboxypropyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 3-[4-(1-N-BOC-amidino-4-piperaziny)butyl]-5-[4-(3-karboxypropyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 3-(1-methyl-4-piperidyl)-5-[4-(3-karboxypropyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 3-(1-izopropyl-4-piperidyl)-5-[4-(3-karboxypropyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 3-(1-terc.-butyl-4-piperidylmethyl)-5-[4-(3-karboxypropyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 3-(1-ethyl-4-piperidylmethyl)-5-[4-(3-karboxypropyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 3-[2-(1-izopropyl-4-piperidyl)ethyl]-5-[4-(3-karboxypropyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 3-[2-(1-cyklohexyl-4-piperidyl)ethyl]-5-[4-(3-karboxypropyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 3-[3-(1-methyl-4-piperidyl)propyl]-5-[4-(3-karboxypropyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 3-[3-(1-cyklopentyl-4-piperidyl)propyl]-5-[4-(3-karboxypropyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 3-[4-(1-terc.-butyl-4-piperidyl)butyl]-5-[4-(3-karboxypropyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 3-[4-(1-cyklopropyl-4-piperidyl)butyl]-5-[4-(3-karboxypropyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 3-[2-(1-methyl-4-piperaziny)ethyl]-5-[4-(3-karboxypropyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 3-[2-(1-cyklopropyl-4-piperaziny)ethyl]-5-[4-(3-karboxypropyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 3-[3-(1-ethyl-4-piperaziny)propyl]-5-[4-(3-karboxypropyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 3-[3-(1-izopropyl-4-piperaziny)propyl]-5-[4-(3-karboxypropyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 3-[4-(1-propyl-4-piperaziny)butyl]-5-[4-(3-karboxypropyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 3-[4-(1-cyklohexyl-4-piperaziny)butyl]-5-[4-(3-karboxypropyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 3-(4-piperidyl)-5-[4-(2-karboxyethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on o teplotě tání 217 až 218 °C,
- 3-(1-amidino-4-piperidyl)-5-[4-(2-karboxyethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on o teplotě tání vyšší než 300 °C,
- 3-(1-amidino-4-piperidylmethyl)-5-[4-(2-karboxyethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,

- 3-[2-(1-amidino-4-piperidyl)ethyl]-5-[4-(2-karboxyethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 3-[3-(1-amidino-4-piperidyl)propyl]-5-[4-(2-karboxyethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 3-[4-(1-amidino-4-piperidyl)butyl]-5-[4-(2-karboxyethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 3-[2-(1-amidino-4-piperaziny)ethyl]-5-[4-(2-karboxyethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 3-[3-(1-amidino-4-piperaziny)propyl]-5-[4-(2-karboxyethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 3-[4-(1-amidino-4-piperaziny)butyl]-5-[4-(2-karboxyethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 3-(4-piperidyl)-5-[4-(karboxymethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 3-(1-amidino-4-piperidyl)-5-[4-(karboxymethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 3-(1-amidino-4-piperidylmethyl)-5-[4-(karboxymethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 3-[2-(1-amidino-4-piperidyl)ethyl]-5-[4-(karboxymethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 3-[3-(1-amidino-4-piperidyl)propyl]-5-[4-(karboxymethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 3-[4-(1-amidino-4-piperidyl)butyl]-5-[4-(karboxymethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 3-[2-(1-amidino-4-piperaziny)ethyl]-5-[4-(karboxymethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 3-[3-(1-amidino-4-piperaziny)propyl]-5-[4-(karboxymethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 3-[4-(1-amidino-4-piperaziny)butyl]-5-[4-(karboxymethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 3-(1-amidino-4-piperidyl)-5-[4-(3-karboxypropyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 3-(1-amidino-4-piperidylmethyl)-5-[4-(3-karboxypropyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 3-[2-(1-amidino-4-piperidyl)ethyl]-5-[4-(3-karboxypropyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 3-[3-(1-amidino-4-piperidyl)propyl]-5-[4-(3-karboxypropyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 3-[4-(1-amidino-4-piperidyl)butyl]-5-[4-(3-karboxypropyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 3-[2-(1-amidino-4-piperaziny)ethyl]-5-[4-(3-karboxypropyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 3-[3-(1-amidino-4-piperaziny)propyl]-5-[4-(3-karboxypropyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
- 3-[4-(1-amidino-4-piperaziny)butyl]-5-[4-(3-karboxypropyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on.

Příklad 7

Do roztoku 0,3 g 3-(1-amidino-4-piperidyl)-5-[4-(2-karboxyethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-onu ve 20 ml tetrahydrofuranu se přidá 10 ml 20% roztoku hydroxidu sodného a míchá se po dobu 24 hodin při teplotě místnosti. Po odstranění rozpouštědla a po vymrazovacím sušení se získá sodná sůl 3-(1-amidino-4-piperidyl)-5-[4-(2-karboxyethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-onu.

Obdobně se získají sodné soli:

- 3-[2-(1-amidino-4-piperidyl)ethyl]-5-[4-(2-karboxyethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-onu,
 3-[2-(1-benzyl-4-pyridyl)ethyl]-5-[4-(2-karboxyethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-onu,
 3-[2-(1-amidino-4-piperaziny)ethyl]-5-[4-(2-karboxyethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-onu,
 3-[3-(4-piperidyl)propyl]-5-[4-(2-karboxyethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-onu.

20

Příklad 8

Rozpustí se 1,13 g 3-[2-(1-(5-oxo-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)-4-piperaziny)ethyl]-5-[4-(2-karboxyethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-onu, [získatelného podle příkladu 1 reakcí methylesteru 3-piperazinpropanové kyseliny s 3-[2-(1-(5-oxo-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)-4-piperaziny)ethyl]-5-methansulfonylmethyloxazolidin-2-onem a následným zmýdlením produktu] v 50 ml methanolu a hydrogenuje se na Raneyově niklu. Nato se reakční směs zfiltruje a filtrát se zahustí ve vakuu. Získaný produkt se zpracuje za tepla 20 ml ethyletheru kyseliny octové a po vychladnutí se odsaje. Získá se 3-[2-(1-amidino-4-piperaziny)ethyl]-5-[4-(2-karboxyethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on.

30

Redukčním odštěpením skupiny 5-oxo-1,2,4-oxadiazolinové se obdobně získá za použití:

- 3-[3-(1-(5-oxo-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)-4-piperaziny)propyl]-5-[4-(2-karboxyethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-onu
 3-[3-(1-amidino-4-piperaziny)propyl]-5-[4-(2-karboxyethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
 3-[4-(1-(5-oxo-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)-4-piperaziny)butyl]-5-[4-(2-karboxyethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-onu
 3-[4-(1-amidino-4-piperaziny)butyl]-5-[4-(2-karboxyethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
 3-[2-(1-(5-oxo-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)-4-piperaziny)ethyl]-5-[4-(2-karboxyethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-onu
 3-[2-(1-amidino-4-piperaziny)ethyl]-5-[4-(2-karboxymethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on
 3-[3-(1-(5-oxo-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)-4-piperaziny)propyl]-5-[4-(karboxymethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-onu
 3-[3-(1-amidino-4-piperaziny)propyl]-5-[4-(karboxymethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,
 3-[4-(1-(5-oxo-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)-4-piperaziny)butyl]-5-[4-(karboxymethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-onu
 3-[4-(1-amidino-4-piperaziny)butyl]-5-[4-(karboxymethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,

55

3-[2-(1-(5-oxo-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)-4-piperazinyl)ethyl]-5-[4-(karboxypropyl)-piperazin]methyloxazolidin-2-onu

3-[2-(1-amidino-4-piperazinyl)ethyl]-5-[4-(karboxypropyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,

3-[3-(1-(5-oxo-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)-4-piperazinyl)propyl]-5-[4-(3-karboxypropyl)-piperazin]methyloxazolidin-2-onu

3-[3-(1-amidino-4-piperazinyl)propyl]-5-[4-(3-karboxypropyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,

3-[4-(1-(5-oxo-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)-4-piperazinyl)butyl]-5-[4-(3-karboxypropyl)-piperazin]methyloxazolidin-2-onu

3-[4-(1-amidino-4-piperazinyl)butyl]-5-[4-(3-karboxypropyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on.

Příklad 9

Obdobně jako podle příkladu 8 se získá z 3-[2-(1-(5-oxo-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)-4-piperidyl)ethyl]-5-[4-(2-karboxyethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-onu jako výchozí látky [získatelné reakcí esteru 3-(1-piperazinyl)propanové kyseliny s 3-[2-(1-(5-oxo-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)-4-piperidyl)ethyl]-5-methansulfonylmethyloxazolidin-2-onem a následným zmydelněním produktu] katalytickou hydrogenací 3-[2-(1-amidino-4-piperidyl)ethyl]-5-[4-(2-karboxyethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on.

Redukčním odštěpením skupiny 5-oxo-1,2,4-oxadiazolinové se obdobně získá za použití:

3-[3-(1-(5-oxo-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)-4-piperidyl)propyl]-5-[4-(2-karboxyethyl)-piperazin]methyloxazolidin-2-onu

3-[3-(1-amidino-4-piperidyl)propyl]-5-[4-(2-karboxyethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,

3-[4-(1-(5-oxo-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)-4-piperidyl)butyl]-5-[4-(2-karboxyethyl)-piperazin]methyloxazolidin-2-onu

3-[4-(1-amidino-4-piperidyl)butyl]-5-[4-(2-karboxyethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,

3-[2-(1-(5-oxo-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)-4-piperidyl)ethyl]-5-[4-(2-karboxyethyl)-piperazin]methyloxazolidin-2-onu

3-[2-(1-amidino-4-piperidyl)ethyl]-5-[4-(karboxymethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,

3-[3-(1-(5-oxo-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)-4-piperidyl)propyl]-5-[4-(karboxymethyl)-piperazin]methyloxazolidin-2-onu

3-[3-(1-amidino-4-piperidyl)propyl]-5-[4-(karboxymethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,

3-[4-(1-(5-oxo-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)-4-piperidyl)butyl]-5-[4-(karboxymethyl)-piperazin]methyloxazolidin-2-onu

3-[4-(1-amidino-4-piperidyl)butyl]-5-[4-(karboxymethyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,

3-[2-(1-(5-oxo-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)-4-piperidyl)ethyl]-5-[4-(karboxypropyl)-piperazin]methyloxazolidin-2-onu

3-[2-(1-amidino-4-piperidyl)ethyl]-5-[4-(3-karboxypropyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,

3-[3-(1-(5-oxo-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)-4-piperidyl)propyl]-5-[4-(3-karboxypropyl)-piperazin]methyloxazolidin-2-onu

3-[3-(1-amidino-4-piperidyl)propyl]-5-[4-(3-karboxypropyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on,

3-[4-(1-(5-oxo-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)-4-piperidyl)butyl]-5-[4-(3-karboxypropyl)-piperazin]methyloxazolidin-2-onu
 3-[4-(1-amidino-4-piperidyl)butyl]-5-[4-(3-karboxypropyl)piperazin]methyloxazolidin-2-on.

5

Následující příklady se týkají farmakologických prostředků, které obsahují účinné látky obecného vzorce I nebo jejich soli.

10 **Příklad A:**

Injekční fioly

15 Roztok 100 g účinné sloučeniny obecného vzorce I a 5 g dinatriumhydrogenfosfátu ve 3 litrech dvakrát destilované vody se nastaví na hodnotu pH 6,5 2N kyselinou chlorovodíkovou, sterilně se zfiltruje a plní se do injekčních fiol a lyofilizuje se za sterilních podmínek, fioly se uzavřou sterilním způsobem. Každá injekční fiola obsahuje 5 mg účinné látky.

20 **Příklad B**

Čípky

25 Roztaví se 20 g účinné sloučeniny obecného vzorce I se 100 g sojového lecitinu a se 1400 g kakaového másla, směs se lije do forem a nechá se zchladnout. Každý čípek obsahuje 20 mg účinné látky.

Příklad C

30

Roztok

35 Připraví se roztok 1 g účinné sloučeniny obecného vzorce I, 9,38 g dihydrátu natriumdihydrogenfosfátu, 28,48 g dinatriumhydrogenfosfátu se 12 molekulami vody a 0,1 g benzalkoniumchloridu v 940 ml dvakrát destilované vody. Hodnota pH roztoku se upraví na 6,8, doplní se na jeden litr a steriluje se ozářením. Roztoku se používá jakožto očních kapek.

Příklad D

40

Mast

45 Smísí se 500 mg účinné sloučeniny obecného vzorce I s 99,5 g vazelíny za aseptických podmínek.

Příklad E

Tablety

50

Směs 1 kg účinné sloučeniny obecného vzorce I, 4 kg laktózy, 1,2 kg bramborového škrobu, 0,2 kg mastku a 0,1 kg stearátu hořečnatého se lisováním zpracuje na tablety osobě známým způsobem, přičemž každá tableta obsahuje 10 mg účinné látky.

55 **Příklad F**

Dražé

- 5 Podobně jako podle příkladu E se lisují tablety, které se posléze o sobě známým způsobem opatří povlakem ze sacharózy, bramborového škrobu, mastku, tragantu a barviva.

Příklad G

10 Kapsle

Plní se o sobě známým způsobem 2 kg účinné látky obecného vzorce I do tvrdých želatinových kapslí tak, aby každá kapsle obsahovala 20 mg účinné látky.

15

Příklad H:

Ampulky

- 20 Roztok 1 kg účinné látky obecného vzorce I v 60 litrech dvakrát destilované vody se sterilně filtruje, plní se do ampulek, za sterilních podmínek se lyofilizuje a za sterilních podmínek se uzavře. Každá ampulka obsahuje 10 mg účinné látky.

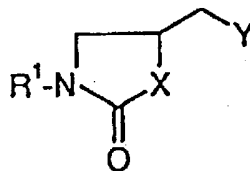
25 Průmyslová využitelnost

- Derivát oxazolidinonu a jeho fyziologicky vhodné soli brání vázání fibrinogenu na odpovídající receptory a jsou vhodné pro výrobu farmaceutických prostředků pro ošetřování trombóz, osteoporóz, nádorových onemocnění, apoplexie, srdečního infarktu, zánětů, arteriosklerózy a osteolytických onemocnění.

35

PATENTOVÉ NÁROKY

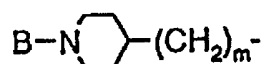
1. Derivát oxazolidinonu obecného vzorce I



(I),

40 kde znamená

R¹ skupinu obecného vzorce

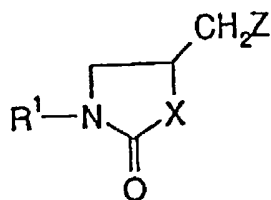


X atom kyslíku,

45

Y skupinou R² substituovanou piperazinoskupinu,

- B atom vodíku, skupinu A, skupinu vzorce $\text{Ar}-\text{C}_k\text{H}_{2k}$ nebo amidinoskupinu,
 R^2 skupinu $-\text{C}_r\text{H}_{2r}-\text{COOR}^3$,
 5 R^3 atom vodíku, skupinu A nebo benzylovou skupinu,
 A alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,
 10 Ar fenylovou skupinu,
 k 1, 2, 3 nebo 4,
 r 0, 1 nebo 2
 15 m 0,
 a jeho fyziologicky přijatelná sůl.
- 20 2. Derivát oxazolidinonu podle nároku 1 obecného vzorce I, kde jednotlivé symboly mají v nároku 1 uvedený význam, ve formě enantiomerů nebo diastereomerů.
3. Derivát oxazolidinonu podle nároku 1, kterým je
- 25 a) 3-piperidin-4-yl-5-[4-(2-karboxyethyl)piperazinmethyl]oxazolidin-2-on,
 b) 3-(1-amidinopiperidin-4-yl-5-[4-(2-karboxyethyl)piperazinmethyl]oxazolidin-2-on,
 c) 3-(1-benzylpiperidin-4-yl-5-[4-(2-methoxykarbonylethyl)piperazinmethyl]oxazolidin-2-on,
 30 d) 3-(1-benzylpiperidin-4-yl-5-(2-benzylloxykarbonylethyl)piperazinmethyl]oxazolidin-2-on,
 a jeho fyziologicky vhodné adiční soli s kyselinou.
- 35 4. Způsob přípravy derivátu oxazolidinonu podle nároku 1 obecného vzorce I, kde jednotlivé symboly mají v nároku 1 uvedený význam, a jeho soli, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že
- 40 a) se uvolňuje sloučenina obecného vzorce I ze svých funkčních derivátů zpracováním solvolizačním nebo hydrogenolyzačním činidlem,
 b) nechává se reagovat sloučenina obecného vzorce II



(II),

45 kde znamená

Z atom chloru, bromu, jodu nebo reaktivní esterifikovanou hydroxylovou skupinu a

R¹ a X mají v nároku 1 uvedený význam,

se sloučeninou obecného vzorce III

5

$$\text{H}-\text{Y}$$
$$(\text{III}),$$

kde má Y v nároku 1 uvedený význam,

- 10 c) sloučenina obecného vzorce I, kde jednotlivé symboly mají shora uvedený význam, se převádí zpracováním kyselinou nebo zásadou na svoji sůl.

- 15 5. Farmaceutický prostředek k inhibici vázání fibrinogenu na GPIIb/IIIa-receptory a k inhibici kolagenem navozené agregace krevních destiček, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje alespoň jeden derivát oxazolidinonu podle nároku 1 obecného vzorce I, kde jednotlivé symboly mají v nároku 1 uvedený význam, a/nebo jeho fyziologicky přijatelnou sůl.

- 20 6. Použití derivátu oxazolidinonu podle nároku 1 obecného vzorce I, kde jednotlivé symboly mají v nároku 1 uvedený význam, a/nebo jeho fyziologicky vhodné soli pro výrobu farmaceutických prostředků k inhibici vázání fibrinogenu na GPIIb/IIIa-receptory a k inhibici kolagenem navozené agregace krevních destiček.

25

Konec dokumentu
