

(19) C2 (11) 43848 (13) UA

(98) Юридична фірма "Грищенко та Партнери", вул. Мечникова, 20, м. Київ-21, 01021

(85) null

(74) Льгова Майя Миколаївна, (UA)

(45) [2002-01-15]

(43) [1999-02-26]

(24) 2002-01-15

(22) 1996-02-14

(12) null

(21) 96020540

(46) 2002-01-15

(86)

(30) 19504954.3 1995-02-15 DE

(54) ПОХІДНІ ОКСАЗОЛІДИН-2-ОНУ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ І ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЇХ ОСНОВІ.

(56)

(71)

(72) DE Ганте Йоахім DE Ганте Йоахим DE Gante Joachim DE Юрашік Хорст DE Юрашік Хорст DE Юрашік Хорст DE Рад
датц Петер DE Раддатц Петер DE Raddatz Peter DE Вурцігер Ханнс DE Вурцигер Ханнс DE Wurziger Hanns DE Бернотат
-Данієловські Сабіне DE Бернотат-Даниєловські Сабіне DE Bernotat-Danielowski Sabine DE Мельцер Гвідо DE Мельцер
Гвідо DE Melzer Guido

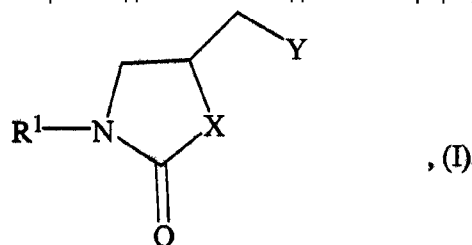
(73) DE МЕРК ПАТЕНТ ГМБХ DE МЕРК ПАТЕНТ ГМБХ DE MERCK PATENT GMBH

Рассматриваются новые производные оксазолидинона-2 и их физиологически приемлемые соли, а также способ их получения. Эти соединения обладают антагонистическим действием по отношению рецептора адгезии и используются для получения фармацевтической композиции, обладающей этим действием.

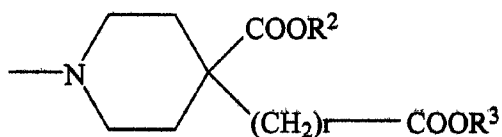
Розглядаються нові похідні оксазолідинону-2 ті їх фізіологічно прийнятні солі, а також спосіб їх одержання. Ці сполуки мають антагоністичну дію щодо рецептора адгезії і використовуються для виробництва фармацевтичної композиції, для якої характерна згадана дія.

New derivatives of oxazolidinon-2 and their physiologically accepted salts, and the method of their production are disclosed. These compounds offer an antagonistic action relative to the adhesion receptor, and are used to produce the pharmaceutical composition with this action.

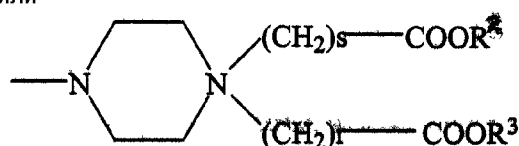
1. Производные оксазолидин-2-она формулы I:



где X обозначает O,
Y обозначает



или



R¹ обозначает



R² и R³ каждый, независимо друг от друга, обозначает H, A или бензил,

A обозначает алкил с 1-6 C-атомами,

D обозначает амидиногруппу, аминометил, аминогидроксиминометил, 5-метил-1,2,4-оксадиазолидин-3-ил или гуанидинометил,

г и с, независимо друг от друга, обозначают 0, 1, 2, 3 или 4

при этом, в случае необходимости, свободные amino- или амидиногруппы могут быть защищены частично или полностью защитными для аминofункции группами, а также их энантиомеры, диастереомеры и их физиологически приемлемые соли.

2. Производные оксазолидин-2-она формулы I по п. 1, представляющие собой

а) 3-(4-амидинофенил)-5-(4-этоксикарбонил-4-этоксикарбонил-метил-пиперидинометил)-оксазолидин-2-он,

б) 3-(4-амидинофенил)-5-[4-(1,2-диэтоксикарбонил-этил)пиперазинометил]-оксазолидин-2-он,

в) 3-(4-аминометилфенил)-5-[4-(1,2-дибензилоксикарбонил-этил)пиперазинометил]-оксазолидин-2-он,

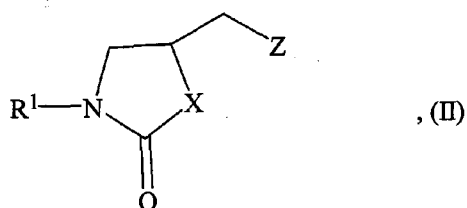
г) 3-(4-аминометилфенил)-5-[4-(1,2-дикарбокси-этил)-пиперазинометил]-оксазолидин-2-он,

д) 3-(4-амидинофенил)-5-[4-(1,2-дикарбокси-этил)-пиперазинометил]-оксазолидин-2-он,

е) 3-(4-гуанидинометилфенил)-5-[4-(1,2-дикарбокси-этил)-пиперазинометил]-оксазолидин-2-он,

а также их физиологически приемлемые соли, в особенности соли щелочных металлов.

3. Способ получения соединения формулы I по п. 1, **отличающийся** тем, что соединение формулы II



где R¹ и X имеют указанные в п.1 значения,

Z обозначает Cl, Br, I, OH или реакционноспособную, этерифицированную до сложноэфирной OH-группу, вводят во взаимодействие с соединением формулы III



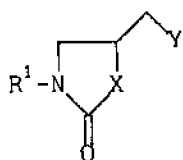
где Y имеет вышеуказанные значения,

и в случае необходимости, путем обработки кислотой или основанием переводят в одну из его солей.

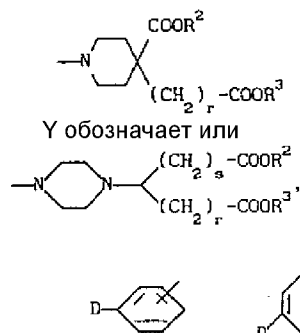
4. Фармацевтическая композиция, обладающая антагонистическим действием в отношении рецептора адгезии, **отличающаяся** тем, что в качестве активного начала она содержит эффективное количество по меньшей мере одного соединения формулы I по п. 1 и/или одной из его физиологически приемлемых солей.

5. Производные оксазолидин-2-она формулы I по п.1 как антагонисты рецептора адгезии.

Изобретение относится к производным оксазолидин-2-она общей формулы (I):



где X обозначает O,



R¹ обозначает или R² и R³ каждый, независимо друг от друга, обозначает H, A или бензил; A обозначает алкил с 1-6 C-атомами; D обозначает амидиногруппу, аминометил, аминогидроксиминометил, 5-метил-1,2,4-оксадиазолидин-3-ил или гуанидинометил; r и s независимо друг от друга обозначают 0, 1, 2, 3 или 4; при этом, в случае необходимости, свободные amino- или амидиногруппы могут быть защищены частично или полностью защитными для amino-функции группами, а также к их энантиомерам, диастереомерам и их физиологически приемлемым солям.

Задачей настоящего изобретения являются новые соединения с ценными свойствами, пригодные для получения лекарственных средств.

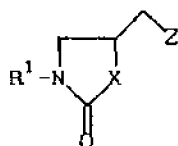
Поставленная задача решается предлагаемыми согласно изобретению соединениями. Показано, что соединения формулы (I), а также их сольваты и соли наряду с хорошей совместимостью обладают ценными фармакологическими свойствами. В частности они ингибируют связывание фибриногена, фибронектина и фактора Вилленбранда с фибриногеновым рецептором тромбоцитов (гликопротеин IIb/IIIa), как и связывание тех же самых и других адгезивных протеинов, как витронектин, коллаген и ламинин, с соответствующими рецепторами на поверхности различных типов клеток. Соединения таким образом влияют на взаимодействия клетка-клетка и клетка-матрица. В особенности они предотвращают возникновение тромбоцитарных тромбов и поэтому их можно применять для лечения тромбозов, апоплексии, инфаркта сердца, ишемий, воспалений, артериосклероза и острой почечной недостаточности. Далее, соединения оказывают воздействие на опухолевые клетки тем, что они подавляют их метастазирование. Таким образом, их также можно использовать в качестве противоопухолевых средств.

Имеются сведения о том, что опухолевые клетки за счет микротромбов попадают в сосуды и таким образом защищены от распознавания клетками иммунной системы. Точно также микротромбы воздействуют как оказывающие поддержку на связывание опухолевых клеток со стенками сосудов. Так как образование микротромбов связано со связыванием фибриногена с фибриногеновым рецептором (гликопротеин IIb/IIIa), то ингибиторы связывания фибриногена считаются также как ингибиторы метастаз.

Соединения к тому же пригодны в качестве антимикробных биологически активных веществ, которые могут препятствовать инфекциям, которые, например, вызываются бактериями, грибами или дрожжами. Вещества вследствие этого можно вводить предпочтительно в качестве сопутствующих антимикробных биологически активных веществ, когда осуществляют вмешательства в организм, при которых используют чужеродные вещества, как, например, биоматериалы, имплантаты, катетры или электростимуляторы сердца. Они действуют как антисептические средства. Антимикробные активности соединений можно обнаруживать, например, по методу P. Valentin-Weigand и др., описанному в Infection and Immunity, 2851-2855 (1988).

Другие свойства соединений можно обнаружить согласно методам, описанным в EP A1-0462960. Ингибирование связывания фибриногена с фибриногеновым рецептором определяется по методу, известному из EP A1-0381033. Подавляющее агрегацию тромбоцитов действие можно определить in vitro по методу Борна (Nature, 4832, 927-929, 1962).

Предметом изобретения является также способ получения соединений формулы (I), а также их солей, заключающийся в том, что соединение формулы (II):



(II)

где R¹ и X имеют вышеуказанные значения, а Z обозначает Cl, Br, I, OH или реакционноспособную, этерифицированную до сложноэфирной OH-группу, вводят во взаимодействие с соединением формулы (III):

H - Y (III),

где Y имеет вышеуказанные значения, и в случае необходимости путем обработки кислотой или основанием переводят в одну из его солей.

Соединения формулы (I) имеют по меньшей мере один хиральный центр и могут находиться в нескольких энантиомерных формах. Эти формы, например D- и L-формы и их смеси, например DL-формы также соответствуют формуле (I).

Указанные остатки X, Y, Z, A, и R¹ - R³, а также г имеют указанные в случае формул (I) - (III) значения, если не указано иное. Если в молекуле имеется несколько одинаково обозначенных групп, то независимо друг от друга, эти группы могут принимать различные значения.

Группа A содержит 1-6, предпочтительно 1, 2, 3 или 4 C-атома. Наиболее предпочтительно A обозначает метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил, также пентил, 1-, 2- или 3-метилбутил, 1,1-, 1,2- или 2,2-диметил-пропил, 1-этил-пропил, гексил, 1-, 2-, 3- или 4-метил-пентил.

R¹ предпочтительно обозначает 2-, 3- или 4-амидино-фенил; 4-(амино-гидроксииминометил)-фенил; 2-, 3- или 4-аминометилфенил; 2-, 3- или 4-гуаниди-нометилфенил или 4-(5-метил-1,2,4-оксадиа-золин-3-ил) - фенил.

R² и R³ каждый, независимо друг от друга, обозначают предпочтительно водород, метил, этил или бензил.

D предпочтительно обозначает амидиногруппу или аминометил. г предпочтительно обозначает 1, 2 или 3.

Из соединений формулы (I) предпочтительны такие, в которых по меньшей мере один из указанных остатков, групп и/или параметров имеет одно из указанных предпочтительных значений. Некоторые группы предпочтительных соединений представляют собой таковые формул (Ia) - (Ic), которые соответствуют формуле (I), однако, где:

Ia: X обозначает кислород и R¹ обозначает 4-амидинофенил;

Ib: X обозначает кислород и R¹ обозначает 4-(аминогидроксииминометил) -фенил или 4-(5-метил-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)-фенил;

Ic: X обозначает кислород и R¹ обозначает 4-амидинофенил или 4-аминометилфенил.

Предпочтительными производными оксазолидин-2-она формулы (I) являются:

а) 3-(4-амидинофенил)-5-(4-этоксикарбонил-4-этоксикарбонил-метил-пиперидинометил)-оксазолидин-2-он,

б) 3-(4-амидинофенил)-5-[4-(1,2-диэтоксикарбонил-этил)пиперазинометил]-оксазолидин-2-он,

в) 3-(4-аминометилфенил)-5-[4-(1,2-добензилоксикарбонилэтил)-пиперазинометил]-оксазолидин-2-он,

г) 3-(4-аминометилфенил)-5-[4-(1,2-ди-карбоксиэтил)-пиперазинометил]-оксазолидин-2-он,

д) 3-(4-амидинофенил)-5-[4-(1,2-дикарбоксиэтил)-пиперазинометил]-оксазолидин-2-он,

е) 3-(4-гуанидинометилфенил)-5-[4-(1,2-дикарбоксиэтил)-пиперазинометил]-оксазолидин-2-он, а также их физиологически приемлемые соли, в особенности соли щелочных металлов.

Соединения формулы (I) и также исходные вещества для их получения впрочем, получают само по себе известными способами, которые описаны в литературе (например, в стандартных работах, как Губен-Вейл. Методы органической химии, изд. Georg-Thieme, Штутгарт; далее, европейские патенты №№ A 1-0381033, A 1-0462960), а именно при реакционных условиях, которые известны и пригодны для указанных взаимодействий. При этом также можно использовать сами по себе известные, здесь подробнее не упомянутые варианты.

Исходные вещества, если желательно, также можно получать *in situ*, так, что их не выделяют из реакционной смеси, а тотчас вводят во взаимодействие далее до получения соединений формулы (I).

В молекуле исходного вещества также могут присутствовать несколько одинаковых или разных - защищенных amino- и/или гидроксильных групп. Если имеющиеся защитные группы отличны друг от друга, то во многих случаях их можно отщеплять селективно.

Выражение «защитная для amino-функции группа» общеизвестно и относится к группам, которые пригодны для защиты (блокирования) aminoгруппы от химических воздействий, которые, однако, легко удаляются после того, как в другом месте молекулы прошла желательная химическая реакция. Типичными для таких групп являются в частности незамещенные или замещенные ацильные, арильные (например, 2,4-динитрофенил/ДНФ), аралкоксиметильные (например, бензилоксиметил (БОМ)) или аралкильные (например, бензил, 4-нитробензил, трифенилметил) группы. Так как защитные для amino-функции группы после желательной реакции (или последовательности реакций) удаляют, их род и величина впрочем не критические; однако предпочтительны группы с 1-20, в особенности 1-8 C-атомами. Выражение "ацильная группа" в связи с настоящим способом нужно понимать в самом широком смысле. Оно охватывает производимые от алифатических, арилифатических, ароматических или гетероциклических карбоновых кислот или сульфокислот ацильные группы, а также в особенности алкоксикарбонильные, арилоксикарбонильные и прежде всего аралкоксикарбонильные группы. Примерами такого рода ацильных групп являются алканоил, как ацетил, пропионил, бутирил; аралканоил, как фенилацетил; ароил, как бензоил или толуил; арилоксикалканоил, как феноксиацетил; алкоксикарбонил, как метоксикарбонил, этоксикарбонил, 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил, изопропоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил (БОК), 2-иодэтоксикарбонил; аралкилоксикарбонил, как бензилоксикарбонил (CBZ), 4-метоксибензилоксикарбонил, 9-флуоренил-метоксикарбонил (FMOC). Предпочтительными защитными для amino-функции группами являются БОК, ДНФ и БОМ, далее, CBZ, бензил и ацетил.

Выражение "защитная для гидроксильной функции группа" также общеизвестно и относится к группам, которые пригодны для защиты гидроксильной группы от химических взаимодействий, которые, однако, легко удаляются, после того, как в другом месте молекулы прошла желательная химическая реакция. Типичными для таких групп являются вышеуказанные незамещенные или замещенные арильные, аралкильные или ацильные группы, далее, также алкильные группы. Природа и величина защитных для гидроксильной функции групп не критические, так как их снова удаляют после желательной химической реакции или последовательности реакций; предпочтительны группы с 1-20, в особенности 1-10 C-атомами. Примерами

защитных для гидроксильной функции групп являются, между прочим, трет.-бутил, бензил, п-нитробензоил, п-толуолсульфонил и ацетил, причем особенно предпочтительны бензил и ацетил.

Соединения формулы (I) можно получать путем взаимодействия соединения формулы (II) с амином формулы (III). При этом целесообразно использовать само по себе известные методы N-алкилирования.

Удаляемая группа Z предпочтительно обозначает Cl, Br, J, (C₁ - C₆)-алкилсульфонилокси-группу, как метан- или этансульфонилокси-группа, или (C₆-C₁₀)-арилсульфонилокси-группу, как бензол-, п-толуол- или 1- или 2-нафталин-сульфонилокси-группа.

Реакцию предпочтительно осуществляют в присутствии дополнительного основания, например, гидроксида или карбоната щелочного или щелочноземельного металла, как гидроксид натрия, калия или кальция; карбонат натрия, калия или кальция; в инертном растворителе, например, в галогенированном углеводороде, как дихлорметан; простом эфире, как ТГФ или диоксан; амиде, как ДМФ или диметилацетамид; нитриле, как ацетонитрил; при температурах примерно от -10°C до 200°C, предпочтительно при 0-120°C. Если удаляемая группа Z отлична от иода, то рекомендуется добавка иодида, как иодид калия.

Исходные вещества формулы (II) как правило являются новыми. Их можно получать, например, путем взаимодействия замещенного фенильного, пиперидинового или пиперазинового производного формулы R¹-NH₂ с соединением формулы R⁵CH₂-CHR⁶-CH₂OH (где R⁵ обозначает Z; R⁶ обозначает XR⁷, а R⁷ обозначает защитную группу; R⁵ и R⁶ вместе также обозначают кислород) с получением соединения формулы R¹-NH-CH₂-CHR⁶-CH₂OH (где R⁶ обозначает XR⁷ или OH), в случае необходимости путем отщепления защитной группы R⁷ с получением соединений формулы R¹NH-CH₂-CH(XH)-CH₂OH, реакции с производным угольной кислоты, как диэтилкарбонат, с получением 3-R¹-5-гидроксиметил-2-оксазолидинонов и превращения гидроксиметильной группы в CH₂Z-группу, например, с помощью SOCl₂, SOBr₂, метансульфонилхлорида или п-толуолсульфонилхлорида. Соединения формулы X-V (III) как правило известны или получаются по аналогии с известными соединениями.

Для получения соединений формулы (I), где R обозначает 1-амидинопиперидинильную или -пиперазинильную группу, соответствующее пиперидиновое или пиперазиновое соединение можно обрабатывать амидинирующим средством. В качестве амидинирующего средства предпочтителен 1-амидино-3,5-диметил-пиразол, который, в частности, используют в форме его нитрата. Целесообразно работают при добавке основания, как триэтиламин или этилдиизопропиламин, в инертном растворителе или смеси растворителей, например, как вода/диоксан, при температурах 0-120°C, предпочтительно при 60-120°C.

Далее, в соединении формулы (I) один или оба остатка R¹ и/или Y можно превращать в другой остаток (другие остатки) R¹ и/или Y.

Например, 4-(5-оксо-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)-фенильную, или 4-(амино-гидроксииминометильную) группу путем гидрирования, например, с помощью никеля Ренея, можно превращать в 4-амидинофенильную группу.

В частности, можно этерифицировать до сложноэфирных карбоксильных группы, расщеплять сложноэфирные группы, гидрогенолитически удалять бензильные группы или обрабатывать аминогруппы с помощью амидинирующих средств. Далее, можно вводить или отщеплять обычные защитные для amino- или гидроксильной функции группы.

Для этерификации до сложного эфира кислоту формулы (I) (R³ = H) можно обрабатывать с помощью избытка спирта формулы R³-OH (R³ = A или бензил), целесообразно в присутствии сильной кислоты, как соляная кислота или серная кислота, при температурах 0 - 100°C, предпочтительно 20 - 50°C.

Наоборот, сложный эфир формулы (I) (R³ = A или бензил) можно превращать в соответствующую кислоту формулы (I) (R³ = H), целесообразно путем сольволиза, согласно одному из вышеуказанных способов, например, с помощью NaOH или KOH в смеси воды с диоксаном при температурах 0-40°C, предпочтительно 10-30°C.

Основание формулы (I) с помощью кислоты можно переводить в соответствующую соль присоединения кислоты. Для этого превращения принимают во внимание, в частности, кислоты, которые дают физиологически приемлемые соли. Так, можно применять неорганические кислоты, например, серную кислоту, азотную кислоту, галогенводородные кислоты, как соляная кислота или бромоводородная кислота, фосфорные кислоты, как ортофосфорная кислота, сульфаминовую кислоту; далее, органические кислоты, в особенности алифатические, алициклические, ариалифатические, ароматические или гетероциклические одно- или многоосновные карбоновые, сульфоновые или серные кислоты, например, как муравьиная кислота, уксусная кислота, трифторуксусная кислота, пропионовая кислота, пивалиновая кислота, диэтилуксусная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, пимелиновая кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, молочная кислота, винная кислота, яблочная кислота, лимонная кислота, глюконовая кислота, аскорбиновая кислота, никотиновая кислота, изоникотиновая кислота, метан- или этансульфо-кислота, этандисульфокислота, 2-гидрокси-этансульфо-кислота, бензолсульфо-кислота, п-толуол-сульфо-кислота, нафталин-моно- или -дисульфокислоты, лаурилсерная кислота. Соли с физиологически неприемлемыми кислотами, например, пикраты, можно использовать для выделения и/или очистки соединений формулы (I).

Свободные основания формулы (I), если желательно, можно высвобождать из их солей путем обработки с помощью сильных оснований, как гидроксид натрия или калия, карбонат натрия или калия.

Также можно карбоновые кислоты формулы (I) (R³ = H) путем введения во взаимодействие с соответствующими основаниями превращать в их соли металлов или аммония, например, в их соли натрия, калия или кальция.

Соединения формулы (I) содержат один или несколько хиральных центров и поэтому могут находиться в рацемической или в оптически активной форме. Полученные рацематы можно разделять на энантиомеры механически или химически само по себе известными методами. Предпочтительно из рацемической смеси путем введения во взаимодействие ее с оптически активным разделительным средством получают диастереомеры. В качестве разделительных средств пригодны, например, оптически активные кислоты, как D- или L-формы винной кислоты, диацетилвинной кислоты, дибензо-илвинной кислоты, миндальной кислоты, яблочной кислоты, молочной кислоты, или различных оптически активных камфорсульфо-кислот как β-

камфорсульфокислота. Предпочтительно также разделение энантиомеров с помощью колонки, заполненной оптически активным разделительным средством (например, как динитробензоил-фенил-глицин); в качестве элюирующего средства пригодна, например, смесь гексана с изопропанолом и ацетонитрилом, например, в объемном соотношении 82:15:3.

Естественно, также можно получать оптически активные соединения формулы (I) вышеописанными способами, тем, что применяют исходные вещества (например, таковые формулы (II)), которые уже оптически активны.

Новые соединения формулы (I) и их физиологически приемлемые соли можно применять для получения фармацевтических препаратов, тем, что их вместе по меньшей мере с одним носителем или вспомогательным веществом и, если желательно, вместе с одним или несколькими другими биологически активными веществами доводят до пригодной дозировочной формы. Таким образом полученные композиции можно применять в качестве лекарственных средств в медицине или ветеринарии. В качестве носителей принимают во внимание органические или неорганические вещества, которые пригодны для кишечного (например, орального или ректального) или парентерального введения или для введения в форме ингаляционных пульверизируемых препаратов и не реагируют с новыми соединениями, например, как вода, растительные масла, бензиловые спирты, полиэтиленгликоли, триацетат глицерина и другие глицериды жирных кислот, желатина, соевый лецитин, углеводы, как лактоза или крахмал, стеарат магния, тальк, целлюлоза. Для орального применения служат, в частности, таблетки, драже, капсулы, сиропы, соки или капли; представляют интерес специальные, покрытые лаком таблетки и капсулы с резистентными к желудочному соку покрытиями, соответственно, оболочками капсул. Для ректального применения служат свечи, для парентерального применения служат растворы, предпочтительно масляные или водные растворы, далее, суспензии, эмульсии или имплантаты.

Для применения в качестве ингаляционных пульверизируемых препаратов можно применять пульверизируемые препараты, которые содержат биологически активное вещество либо растворенным, либо суспендированным в смеси рабочих газов. Целесообразно при этом применяют биологически активное вещество в микронизированной форме, причем можно добавлять один или несколько дополнительных, физиологически приемлемых растворителей, например, этанол. Растворы для ингаляций можно вводить с помощью обычных ингаляторов. Новые соединения можно также лиофилизировать и полученные лиофилизаты применять, например, для приготовления препаратов для инъекций. Указанные композиции могут быть стерилизованы и/или могут содержать вспомогательные вещества, как консерванты, стабилизаторы и/или смачиватели, эмульгаторы, соли для влияния на осмотическое давление, буферные вещества, красители и/или ароматические вещества. Если желательно, они могут также содержать одно или несколько других биологически активных веществ, например, один или несколько витаминов.

Предлагаемые согласно изобретению вещества как правило вводят по аналогии с другими известными, имеющимися в продаже фармацевтическими средствами, в особенности, однако, по аналогии с описанными в европейском патенте А-459256 соединениями, предпочтительно в дозировках примерно от 5мг до 1г, в особенности 50-500мг, на дозировочную единицу. Суточная доза предпочтительно составляет примерно 0,1-20мг/кг, в особенности 1-10мг/кг веса тела. Специальная доза для каждого определенного пациента, однако, зависит от самых различных факторов, например, от эффективности используемого специального соединения, от возраста, веса тела, общего состояния здоровья, пола, от стоимости, от момента и пути введения, от скорости выделения, комбинации лекарственных средств и тяжести соответствующего заболевания, которое имеет значение для терапии. Предпочтительно оральное введение. Выше- и нижеуказанные, все температуры даются в °С. В нижеследующих примерах выражение "обычная обработка" обозначает: добавляют, если необходимо, воду; в зависимости от строения целевого продукта устанавливают рН-значение, равным 2-8; отфильтровывают через ионообменник, отделяют, экстрагируют этилацетатом, экстракт сушат над сульфатом натрия, в случае необходимости лиофилизируют, выпаривают и остаток очищают путем хроматографии на силикагеле и/или путем кристаллизации.

Пример 1

К раствору 1,2г 4-этоксикарбонил-4-этоксикарбонилметил-пиперидина ("А") в 20мл ДМФ добавляют 3,0г 3-/4-(5-оксо-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)-фенил-/5-метансульфонилокси-метил-оксазолидин-2-она [получают путем взаимодействия 4-(5-оксо-1,2,4-окса-диазолин-3-ил)-анилина с 2,3-эпоксипропан-1-олом с получением N-/4-(5-оксо-1,2,4-оксадиазолин-3-ил) фенил-/2,3-дигидроксипропиламина, взаимодействия с диэтилкарбонатом в присутствии трет.-бутилата калия с получением 3-/4-(5-оксо-1,2,4-оксадиазолин-3-ил) фенил-/5-гидроксиметил-оксазолидин-2-она и последующей этерификации до сложного эфира с помощью метансульфонилхлорида], растворенные в 10мл ДМФ, и перемешивают в течение 60 минут при комнатной температуре. После удаления растворителя и обычной обработки получают 3-/4-(5-оксо-1,3,4-оксадиазолин-3-ил) фенил-/5-(4-этоксикарбонил-4-этоксикарбонилметил-пиперидинометил)-оксазолидин-2-он.

Аналогичным образом, путем взаимодействия "А"

3-(1-метил-4-пиперидил)-5-метансульфонилокси-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-(1-метил-4-пиперидил)-5-(4-этоксикарбонил-4-этоксикарбонилметил-пиперидинометил) оксазолидин-2-он;

с 3-(1-N-БОК-амидино-4-пиперидил)-5-метансульфонилоксиметил-оксазолидин-2-оном получают 3-(1-N-БОК-амидино-4-пиперидил)-5-(4-этоксикарбонил-4-этоксикарбонилметил-пиперидинометил)оксазолидин-2-он;

с 3-(1-бензил-4-пиперидил)-5-метансульфонилоксиметил-оксазолидин-2-оном получают 3-(1-бензил-4-пиперидилметил)-5-(4-этоксикарбонил-4-этоксикарбонилметил-пиперидинометил) -оксазолидин-2-он;

с 3-(1-N-БОК-амидино-4-пиперидилметил)-5-метансульфонилоксиметил-оксазолидин-2-оном получают 3-(1-N-БОК-амидино-4-пиперидилметил)-5-(4-этоксикарбонил-4-этоксикарбонилметил-пиперидинометил)-оксазолидин-2-он;

с 3-/2-(1-бензил-4-пиперидил) этил-/5-метансульфоншюксиметил-оксазолидин-2-оном получают 3-/2-(1-бензил-4-пиперидил)этил-/5-(4-этоксикарбонил-4-этоксикарбонилметил-пиперидинометил)-оксазолидин-2-он;

с 3-/2-(1-N-БОК-амидино-4-пиперидил)этил/-5-метансульфонилоксиметил-оксазолидин-2-оном получают 3-/2-(1-N-БОК-амидино-4-пиперидил) -этил/-5-/4- (1,2-диэтоксикарбонил-этил)пиперазинометил/-оксазолидин-2-он;

с 3-/3-(1-бензил-4-пиперидил) пропил/-метансульфонилоксиметил-оксазолидин-2-оном получают 3-/3-(1-бензил-4-пиперидил)пропил/-5-/4-(1,2-диэтоксикарбонил-этил)пиперазинометил/-оксазолидин-2-он;

с 3-/3-(1-N-БОК-амидино-4-пиперидил)пропил/-5-метансульфонилоксиметил-оксазолидин-2-оном получают 3-/3-(1-N-БОК-амидино-4-пиперидил)-пропил/-5-/4-(1,2-диэтоксикарбонил-этил)пиперазинометил/-оксазолидин-2-он;

с 3-/4-(1-бензил-4-пиперидил)бутил/-5-метансульфонилоксиметил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(1-бензил-4-пиперидил)бутил/-5-/4-(1,2-диэтоксикарбонил-этил) пиперазинометил/-оксазолидин-2-он;

с 3-/4-(1-N-БОК-амидино-4-пиперидил)бутил/-5-метансульфонилоксиметил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(1-N-БОК-амидино-4-пиперидил)бутил/-5-/4-(1,2-диэтоксикарбонил-этил)пиперазинометил/-оксазолидин-2-он;

с 3-/2-(1-бензил-4-пиперазинил)этил/-5-метансульфонилоксиметил-оксазолидин-2-оном получают 3-/2-(1-бензил-4-пиперазинил)-Этил-5-/4-(1,2-диэтоксикарбонил-этил)пиперазинометил/-оксазолидин-2-он;

с 3-/2-(1-N-БОК-амидино-4-пиперазинил)этил/-5-метансульфонилоксиметил-оксазолидин-2-оном получают 3-/2-(1-N-БОК-амидино-4-пиперазинил) этил/-5-/4-(1,2-диэтоксикарбонил-этил) пиперазинометил/-оксазолидин-2-он;

с 3-/3-(1-бензил-4-пиперазинил)пропил/-5-метансульфонилоксиметил-оксазолидин-2-оном получают 3-/3-(1-бензил-4-пиперазинил)пропил/-5-/4-(1,2-диэтоксикарбонил-этил)пиперазинометил/-оксазолидин-2-он;

с 3-/3-(1-N-БОК-амидино-4-пиперазинил)пропил/-5-метансульфонилоксиметил-оксазолидин-2-оном получают 3-/3-(1-N-БОК-амидино-4-пиперазинил)пропил/-5-/4-(1,2-диэтоксикарбонил-этил)пиперазинометил/-оксазолидин-2-он;

с 3-/4-(1-бензил-пиперазинил)бутил/-5-метансульфонилоксиметил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(1-бензил-4-пиперазинил)бутил/-5-/4-(1,2-диэтоксикарбонил-этил)пиперазинометил/-оксазолидин-2-он;

с 3-/4-(1-N-БОК-амидино-4-пиперазинил)бутил/-5-метансульфонилоксиметил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(1-N-БОК-амидино-4-пиперазинил)бутил/-5-/4-(1,2-диэтоксикарбонил-этил)пиперазинометил/-оксазолидин-2-он;

с 3-(1-метил-4-пиперидил)-5-метансульфонилоксиметил-оксазолидин-2-оном получают 3-(1-метил-4-пиперидил)-5-/4-(1,2-диэтоксикарбонил-этил) пиперазинометил/-оксазолидин-2-он;

с 3-(1-изопропил-4-пиперидил)-5-метансульфонилоксиметил-оксазолидин-2-оном получают 3-(1-изопропил-4-пиперидил)-5-/4-(1,2-диэтоксикарбонил-этил) пиперазинометил/-оксазолидин-2-он;

с 3-(1-трет.-бутил-4-пиперадилметил)-5-метансульфонилоксиметил-оксазолидин-2-оном получают 3-(1-трет.-бутил-4-пиперидилметил)-5-/4-(1,2-диэтоксикарбонил-этил)пиперазинометил/-оксазолидин-2-он;

с 3-(1-этил-4-пиперидилметил)-5-метансульфонилоксиметил-оксазолидин-2-оном получают 3-(1-этил-4-пиперидилметил)-5-/4-(1,2-диэтоксикарбонил-этил)пиперазино метил/-оксазолидин-2-он;

с 3-/2-(1-изопропил-4-пиперидил)этил/-5-метансульфонилоксиметил-оксазолидин-2-оном получают 3-/2-(1-изопропил-4-пиперидил)этил/-5-/4-(1,2-диэтоксикарбонил-этил)пиперазинометил/-оксазолидин-2-он;

с 3-/2-(1-метил-4-пиперазинил)этил/-5-метансульфонилокси-метилоксазолидин-2-оном получают 3-/2-(1-метил-4-пиперазинил)этил/-5-/4-(1,2-диэтоксикарбонил-этил)пиперазинометил/-оксазолидин-2-он;

с 3-/3-(1-этил-4-пиперазинил)пропил/-5-метансульфонилоксиметил-оксазолидин-2-оном получают 3-/3-(1-этил-4-пиперазинил)пропил/-5-/4-(1,2-диэтоксикарбонил-этил)пиперазинометил/-оксазолидин-2-он;

с 3-/3-(1-изопропил-4-пиперазинил)пропил/-5-метансульфонилоксиметил-оксазолидин-2-оном получают 3-/3-(1-изопропил-4-пиперазинил)-пропил/-5-/4-(1,2-диэтокси-карбонил-этил)пиперазинометил/-оксазолидин-2-он;

с 3-/4-(1-пропил-4-пиперазинил)бутил/-5-метансульфоншюксиметил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(1-пропил-4-пиперазинил)бутил/-5-/4-(1,2-диэтоксикарбонил-этил)пиперазинометил/-оксазолидин-2-он.

Пример 3

Аналогично примеру 1, исходя из 1,6г 1-(1,2-диэтоксикарбонил-этил)пиперазина ("В"), путем введения его во взаимодействие с одним эквивалентом 3-/4-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил/-5-метансульфонилоксиметил-оксазолидин-2-она [получают путем взаимодействия 4-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)анилина с 2,3-эпоксипропан-1-олом с получением N-/4-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил-2,3-дигидроксипропиламина, взаимодействия с диэтилкарбонатом в присутствии трет.-бутилата калия с получением 3-/4-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил/-5-гидроксиметил-оксазолидин-2-она и последующей этерификации до сложного эфира с помощью метансульфонилхлорида], после обычной обработки, получают 3-/4-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-фенил/-5-/4-(1,2-дибензилоксикарбонил-этил)пиперазинометил/оксазолидин-2-он. Т.пл. 119°C.

Пример 4

1,3г 3-(4-Циан-фенил)-5-/4-(1,2-диэтоксикарбонил-этил)пиперазинометил/-оксазолидин-2-она [получают путем взаимодействия 4-циан-анилина с 2,3-эпоксипропан -1-олом с получением N-/4-цианфенил/-2,3-дигидроксипропиламина, реакции с диэтилкарбонатом в присутствии трет.-бутилата калия с получением 3-(4-циан-фенил)-5-гидроксиметил-оксазолидин-2-она, последующей этерификации до сложного эфира с помощью метансульфонилхлорида и взаимодействия с "В"] а также 1,1г гидросиламин-гидрохлорида в 125мл этанола в присутствии 2,24г метилата натрия кипятят в течение 2 часов. Затем реакционную смесь фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток растворяют в воде, в растворе устанавливают pH 3 с помощью 2 н. соляной кислоты и выпавший осадок отсасывают. После перекристаллизации из смеси воды с ледяной уксусной кислотой получают 3-/4-амино-(гидроксиамино)метил-фенил/5-/4-(1,2-диэтоксикарбонил-этил)пиперазинометил/-оксазолидин-2-он, т.пл. 186°C.

Пример 5

Аналогично примеру 1, исходя из 1-(1,2-добензилоксикарбонил-этил)-пиперазина ("С"), путем взаимодействия его с 3-(4-N-БОК-аминометил-фенил)-5(R)-метан сульфонилоксиметил-оксазолидин-2-оном [получают путем взаимодействия 4-N-БОК-аминометил-анилина с 2,3-эпоксипропан-1-олом с получением N-(4-N-БОК-аминометил-фенил)-2,3-дигидроксипропиламина, взаимодействия с диэтилкарбонатом в присутствии трет.-бутилатакалия с получением 3-(4-N-БОК-аминометил-фенил)-5-гидроксиметил-оксазолидин-2-она и последующей этерификации до сложного эфира с помощью метансульфонилхлорида], после обычной обработки, получают 3-(4-N-БОК-аминометил-фенил)-5(R)-4-(1,2-добензилоксикарбонил-этил)пиперазинометил/-оксазолидин-2-он.

Аналогичным образом, путем взаимодействия "С"

с 3-(1-N-БОК-амидино-4-пиперидил)-5-метансульфонилоксиметил-оксазолидин-2-оном получают 3-(1-N-БОК-амидино-4-пиперидил)-5-/4-(1,2-добензилоксикарбонил-этил)пиперазинометил/-оксазолидин-2-он;

с 3-(1-бензил-4-гашеридилметил) -5-мета-нсульфонилоксиметил-оксазолидин-2-оном получают 3-(1-бензил-4-пиперидилметил)-5-/4-(1,2-добензилоксикарбонил-этил)-пиперазинометил/-оксазолидин-2-он;

с 3-(1-N-БОК-амидино-4-пиперидилметил)-5-метансульфонилоксиметил-оксазолидин-2-оном получают 3-(1-N-БОК-амидино-4-пиперидилметил)-5-/4-(1,2-добензилоксикарбонил-этил) пиперазинометил/-оксазолидин-2-он;

с 3-/2-(1-N-БОК-амидино-4-пиперазинил)этил/-5-метансульфонилоксиметил-оксазолидин-2-оном получают 3-/2-(1-N-БОК-амидино-4-пиперазинил) этил/-5-/4-(1,2-добензилоксикарбонил-этил)пиперазинометил/-оксазолидин-2-он;

с 3-/3-(1-бензил-4-пиперазинил)пропил/-5-метансульфонилоксиметил-оксазолидин-2-оном получают 3-/3-(1-бензил-4-пиперазинометил)пропил/-5-/4-(1,2-добензилоксикарбонилэтил)пиперазинометил/-оксазолидин-2-он.

Пример 6

0,9г 3-(1-N-БОК-амидино-4-пиперидил)-5-(4-этоксикарбонил-4-этоксикарбонилметил-пиперидинометил)-оксазолидин-2-она [получают согласно примеру 1] суспендируют в 40мл 2н. раствора HCl на основе диоксана и перемешивают в течение 3 часов при комнатной температуре. После удаления растворителя и обычной обработки получают 3-(1-амидино-4-пиперидил)-5-(4-этоксикарбонил-4-этоксикарбонилметил-пиперидинометил)-оксазолидин-2-он-гидрохлорид.

Аналогичным образом, после удаления БОК-защитной группы из продуктов примера 1 получают:

3-(1-амидино-4-пиперидилметил)-5-(4-этоксикарбонил-4-этоксикарбонилметил-пиперидинометил)оксазолидин-2-он-гидрохлорид;

3-/2-(1-амидино-4-пиперидил)этил/-5-(4-этоксикарбонил-4-этоксикарбонилметилпиперидинометил)оксазолидин-2-он-гидрохлорид;

3-/3-(1-амидино-4-пиперидил)пропил/-5-(4-этоксикарбонил-4-токсикарбонилметил-пиперидинометил)оксазолидин-2-он-гидрохлорид;

3-/4-(1-амидино-4-пиперидил)бутил/-5-(4-этоксикарбонил-4-токсикарбонилметил-пиперидинометил)оксазолидин-2-он-гидрохлорид;

3-/2-(1-амидино-4-пиперазинил)этил/-5-(4-этоксикарбонил-4-этоксикарбонилметил-пиперидинометил)оксазолидин-2-он-гидрохлорид;

3-/3-(1-амидино-4-пиперазинил)пропил/-5-(4-этоксикарбонил-4-этоксикарбонилметил-пиперидинометил)оксазолидин-2-он-гидрохлорид;

3-/4-(1-амидино-4-пиперазинил)бутил/-5-(4-этоксикарбонил-4-этоксикарбонилметил-пиперидинометил)оксазолидин-2-он-гидрохлорид.

Пример 7

Аналогично примеру 6, исходя из соединений примера 2, путем отщепления БОК-защитных групп, получают следующие соединения в форме их гидрохлоридов:

3-(1-амидино-4-пиперидил)-5-/4-(1,2-диэтоксикарбонил-этил)пиперазинометил/оксазолидин-2-он;

3-(1-амидино-4-пиперидилметил)-5-/4-(1,2-диэтоксикарбонил-этил)-пиперазинометил/оксазолидин-2-он;

3-/2-(1-амидино-4-пиперидил)этил/-5-/4-(1,2-диэтоксикарбонил-этил)-пиперазино-метил/оксазолидин-2-он;

3-/3-(1-амидино-4-пиперидил)пропил/-5-/4-(1,2-диэтоксикарбонил-этил)-пиперазинометил/оксазолидин-2-он;

3-/4-(1-амидино-4-пиперидил)бутил/-5-/4-(1,2-диэтоксикарбонил-этил)-пиперазинометил/оксазолидин-2-он;

3-/2-(1-амидино-4-пиперазинил)этил/-5-/4-(1,2-диэтоксикарбонил-этил)пиперазинометил/оксазолидин-2-он;

3-/3-(1-амидино-4-пиперазинил)пропил/-5-/4-(1,2-диэтоксикарбонил-этил)пиперазинометил/-оксазолидин-2-он;

3-/4-(1-амидино-4-пиперазинил)бутил/-5-/4-(1,2-диэтоксикарбонил-этил)пиперази-нометил/оксазолидин-2-он.

Аналогично примеру 6, исходя из соединений примера 5 путем отщепления БОК-защитных групп, получают следующие соединения:

3-(4-аминометил-фенил)-5(R)-/4-(1,2-добензилоксикарбонил-этил)-пиперазинометил/оксазолидин-2-он-тригидрохлорид-гидрат, т.пл. 187°C;

3-(1-амидино-4-пиперидил)-5-/4-(1,2-добензилоксикарбонил-этил)-пиперазинометил/оксазолидин-2-он;

3-(1-амидино-4-пиперидилметил)-5-/4-(1,2-добензилоксикарбонил-этил)-пиперазинометил/оксазолидин-2-он;

3-/2-(1-амидино-4-пиперазинил)этил/-5-/4-(1,2-добензилоксикарбонил-этил)-пиперазинометил/оксазолидин-2-он.

Пример 8

1,1г 3-(4-Хлорметил-фенил)-5-(R)-/4-(1,2-добензилоксикарбонил-этил)-пиперазинометил-оксазолидин-2-она [получают путем взаимодействия 4-хлорметил-анилина с 2,3-эпоксипропан-1-олом с получением N-(4-хлорметил-фенил)-2,3-дигидроксипропиламина, взаимодействия с диэтилкарбонатом в присутствии трет.-

бутилата калия с получением 3-(4-хлорметил-фенил)-5-гидроксиметил-оксазолидин-2-она, последующей этерификации до сложного эфира с помощью метансульфонилхлорида и взаимодействия с 1-(1,2-добензилоксикарбонил-этил)пиперазином], растворенные в 30мл ДМФ, при комнатной температуре смешивают с 0,9г свежеприготовленного гуанидина, растворенных в 10мл ДМФ, и перемешивают в течение 2 часов. После удаления растворителя и обычной обработки получают 3-(4-гуанидилметил-фенил)-5-(R)-4-(1,2-добензилоксикарбонил-этил)пиперазинометил/-оксазолидин-2-он.

Пример 9

1,1г 3-(4-Аминометил-фенил)-5-(R)-4-(1,2-добензилоксикарбонил-этил)пиперазинометил/-оксазолидин-2-она [гидрохлорид-три-гидрат, т.пл. 187°C] растворяют в 30мл толуола и при комнатной температуре в течение часа обрабатывают газообразным водородом (р = 1атм.) при каталитическом воздействии 150мг Pd. - С (содержание Pd. = 1%). Затем реакционную смесь отфильтровывают и, после обычной обработки, получают 3-(4-аминометилфенил)-5-(R)-4-(1,2-дикарбоксиэтил)пиперазинометил/-оксазолидин-2-он в виде тригидрохлорид-гидрата. Т.пл. 200°C.

Аналогичным образом, путем отщепления бензильных групп от 3-(4-гуанидинилметил-фенил)-5-(R)-4-(1,2-добензилоксикарбонил-этил)пиперазинометил/-оксазолидин-2-она получают 3-(4-гуанидилметил-фенил)-5-(R)-4-(1,2-дикарбоксиэтил) пиперазинометил/-оксазолидин-2-он. Т.пл. 262°C.

Пример 10

1,3г 3-/4-(5-Оксо-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)фенил/-5-(4-этоксикарбонил-4-этоксикарбонилметил-пиперидинометил)-оксазолидин-2-она [получают согласно примеру 1] растворяют в 50мл метанола и гидрируют в присутствии никеля Ренея. Затем реакционную смесь отфильтровывают и фильтрат концентрируют в вакууме. Полученный продукт обрабатывают с помощью 20мл этилацетата при нагревании и после охлаждения отсасывают. Получают 3-(4-амидино-фенил)-5-(4-этоксикарбонил-4-этоксикарбонилметил-пиперидинометил)оксазолидин-2-он-гидрохлорид, т.пл. 123°C.

Пример 11

Аналогично примеру 9, путем восстановительного отщепления 5-оксо-1,2,4-оксадиазолиновой группы, исходя из 3-/4-(5-оксо-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)фенил/-5-/4-0,2-диэтоксикарбонил-этил)пиперазинометил/оксазолидин-2-она, после обычной обработки, получают 3-(4-амидинофенил)-5-/4-(1,2-диэтоксикарбонил-этил)пиперазинометил/-оксазолидин-2-он-ацетат, т.пл. 179°C.

Пример 12

К раствору 0,3г 3-(4-амидинофенил)-5-(4-этоксикарбонил-4-этоксикарбонилметил-пиперидинометил)-оксазолидин-2-она в 20мл ТГФ добавляют 20мл 20%-ного раствора NaOH и перемешивают 24 часа при комнатной температуре. После удаления растворителя и сушки вымораживанием, получают 3-(4-амидинофенил)-5-(4-карбокси-4-карбоксиметил-пиперидинометил)-оксазолидин-2-он в виде натриевой соли, т.пл. > 330°C.

Аналогичным образом из 3-(4-амидинофенил)-5-/4-(1,2-диэтоксикарбонил-этил) пиперазинометил /-оксазолидин-2-она получают 3-(4-амидинофенил)-5-/4-(1,2-дикарбоксиэтил) пиперазинометил/-оксазолидин-2-он в виде натриевой соли, дигидрат, т.пл. > 300°C.

Пример 13

0,8г 3-(4-Амидинофенил)-5-(4-этокси-карбонил-4-этоксикарбонилметил-пиперидинометил) -оксазолидин-2-она [получают согласно примеру 9] суспендируют в 60мл метанола, смешивают с 10мл 2н. раствора NaOH и перемешивают 4 часа при комнатной температуре. После удаления растворителя остаток обрабатывают водой, устанавливают pH-значение, равное 3, с помощью добавки, разбавленной соляной кислоты, реакционную смесь фильтруют через ионообменник. После экстракции этил ацетатом, фильтрат сушат над сульфатом магния. После удаления растворителя и последующей сушки вымораживанием получают 3-(4-амидинофенил) -5-(4-карбокси-карбонил-4-карбоксиметил-пиперидинометил)-оксазолидин-2-он.

Аналогичным образом, путем омыления

3-(4-амидинофенил)-5-/4-(1,2-диэтоксикарбонил-этил)пиперазинометил/-оксазолидин-2-он-ацетат, т.пл. 145°C;

3-(1-метил-4-пиперидил)-5-(4-этоксикарбонил-4-этоксикарбонилметил-пиперидинометил)-оксазолидин-2-она получают 3-(1-метил-4-пиперидил)-5-(4-карбокси-4-карбоксиметил-пиперидинометил/-оксазолидин-2-он;

3-(1-бензил-4-пиперидилметил)-5-(4-этоксикарбонил-4-этоксикарбонилметил-пиперидинометил)-оксазолидин-2-она получают 3-(1-бензил-4-пиперидилметил)-5-(4-карбокси-4-карбоксиметил-пиперидинометил)-оксазолидин-2-он;

3-/2-(1-бензил-4-пиперидил)этил/-5-(4-этоксикарбонил-4-этоксикарбонилметил-пиперидинометил)-оксазолидин-2-она получают

3-/2-(1-бензил-4-пиперидил)этил/-5-(4-карбокси-4-карбоксиметил-пиперидинометил)-оксазолидин-2-он;

3-/3-(1-бензил-4-пиперидил)пропил/-5-(4-этоксикарбонил-4-этоксикарбонилметил-пиперидинометил)-оксазолидин-2-она получают 3-/3-(1-бензил-4-пиперидил)пропил-5-(4-карбокси-4-карбоксиметил-пиперидинометил)-оксазолидин-2-он;

3-/4-(1-бензил-4-пиперидил)бутил/-5-(4-этоксикарбонил-4-этоксикарбонилметил-пиперидинометил)-оксазолидин-2-она получают 3-/4-(1-бензил-4-пиперидил)бутил/-5-(4-карбокси-4-карбоксиметил-пиперидинометил)-оксазолидин-2-он;

3-/2-(1-бензил-4-пиперазинил)этил/-5-(4-этоксикарбонил-4-этоксикарбонилметил-пиперидинометил)-оксазолидин-2-она получают 3-/2-(1-бензил-4-пиперазинил)этил/-5-(4-карбокси-4-карбоксиметил-пиперидинометил)-оксазолидин-2-он;

3-/3-(1-бензил-4-пиперазинил)пропил/-5-(4-этоксикарбонил-4-этоксикарбонилметил-пиперидинометил)-оксазолидин-2-она получают 3-/3-(1-бензил-4-пиперазинил)пропил/-5-(4-карбокси-4-карбоксиметил-пиперидинометил)-оксазолидин-2-он;

3-/4-(1-бензил-4-пиперазинил)бутил/-5-(4-этоксикарбонил-4-этоксикарбонилметил-пиперидинометил)-оксазолидин-2-она получают 3-/4-(1-бензил-4-пиперазинил)бутил/-5-(4-карбокси-4-карбоксиметил-пиперидинометил)-оксазолидин-2-он;

3-(1-метил-4-пиперидил)-5-(4-этоксикарбонил-4-этоксикарбонилметил-пиперидино-метил)-оксазолидин-2-она получают 3-(1-метил-4-пиперидил)-5-(4-карбокси-4-карбоксиметил-пиперидинометил)-оксазолидин-2-он;

3-(1-изопропил-4-пиперидил)-5-(4-этоксикарбонил-4-этоксикарбонилметил-пиперидилометил)-оксазолидин-2-она получают 3-(1-изопропил-4-пиперидил)-5-(4-карбокси-4-карбоксиметил-пиперидинометил)-оксазолидин-2-он;

3-(1-трет.-бутил-4-пиперидилметил)-5-(4-этоксикарбонил-4-этоксикарбонилметил-пиперидинометил)-оксазолидин-2-она получают 3-(1-трет.-бутил-4-пиперидилметил)-5-(4-карбокси-4-карбоксиметил-пиперидинометил)-оксазолидин-2-он;

3-(1-этил-4-пиперидилметил)-5-(4-этоксикарбонил-4-этоксикарбонилметил-пиперидинометил)-оксазолидин-2-она получают 3-(1-этил-4-пиперидилметил)-5-(4-карбокси-4-карбоксиметил-пиперидинометил)-оксазолидин-2-он;

3-/2-(1-изопропил-4-пиперидил)этил/-5-(4-этоксикарбонил-4-этоксикарбонилметил-пиперидинометил)-оксазолидин-2-она получают 3-/2-(1-изопропил-4-пиперидил)этил/-5-(4-карбокси-4-карбоксиметил-пиперидинометил)-оксазолидин-2-он;

3-/2-(1-метил-4-пиперазинил)этил/-5-(4-этоксикарбонил-4-этоксикарбонил-пиперидинометил)-оксазолидин-2-она получают 3-/2-(1-метил-4-пиперазинил)этил/-5-(4-карбокси-4-карбоксиметил-пиперидинометил)-оксазолидин-2-он;

3-/3-(1-этил-4-пиперазинил)пропил/-5-(4-этоксикарбонил-4-этоксикарбонилметил-пиперидинометил)-оксазолидин-2-она получают 3-/3-(1-этил-4-пиперазинил)пропил/-5-(4-карбокси-4-карбоксиметил-пиперидинометил)-оксазолидин-2-он;

3-/3-(1-изопропил-4-пиперазинил)пропил/-5-(4-этоксикарбонил-4-этоксикарбонилметил-пиперидинометил)-оксазолидин-2-она получают 3-/3-(1-изопропил-4-пиперазинил)пропил/-5-(4-карбокси-4-карбоксиметил-пиперидинометил)-оксазолидин-2-он;

3-/4-(1-пропил-4-пиперазинил)бутил/-5-(4-этоксикарбонил-4-этоксикарбонил-пиперидинометил)-оксазолидин-2-она получают 3-/4-(1-пропил-4-пиперазинил)бутил/-5-(4-карбокси-4-карбоксиметил-пиперидинометил)-оксазолидин-2-он.

Пример 14

Аналогично примеру 1, путем взаимодействия 1,3г 1-(1,2-диэтоксикарбонил-этил)пиперазина ("В") с одним эквивалентом

3-/4-(5-метил-1,2,3-оксадиазолин-3-ил)фенил/-5-метансульфонилоксиметил-оксазолидин-2-она [получают путем взаимодействия 4-циан-анилина с 2,3-эпокси-пропан-1-олом с получением N-/4-циан-фенил/-2,3-дигидроксипропиламина, взаимодействия с диэтил-карбонатом в присутствии трет.-бутилата калия с получением 3-(4-циан-фенил)-5-гидроксиметил-оксазолидин-2-она, перевода путем реакции нитрила с гидросиламином и затем с хлорангидридом уксусной кислоты в 3-/4-(5-метил-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)фенил/-5-гидроксиметил-оксазолидин-2-он и последующей этерификации до сложного эфира с помощью метансульфонилхлорида], после удаления растворителя и обычной обработки, получают 3-/4-(5-метил-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)фенил/-5-/4-(1,2-диэтоксикарбонил-этил)-пиперазинометил/-оксазолидин-2-он, т.пл. 126-127°C.

Аналогичным образом, путем взаимодействия "В"

с 3-/4-(5-фенил-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)фенил/-5-метансульфонилоксиметил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(5-фенил-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)-фенил/-5-/4-(1,2-диэтоксикарбонил-этил)пиперазинометил/-оксазолидин-2-он.

Пример 15

1,3г 3-/4-(5-фенил-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)фенил/-5-/4-(1,2-диэтоксикарбонил-этил)пиперазинометил/-оксазолидин-2-она [получают согласно примеру 14] растворяют в 50мл метанола и гидрируют в присутствии никеля Ренея. Затем реакционную смесь фильтруют и фильтрат концентрируют в вакууме. Полученный продукт обрабатывают с помощью 20мл этилацетата при нагревании и после охлаждения отсасывают и обрабатывают как обычно. Получают 3-/4-(N-бензоиламидино)фенил/-5-/4-(1,2-диэтоксикарбонил-этил)пиперазинометил/-оксазолидин-2-он, т.пл. 136°C.

Нижеследующие примеры относятся к фармацевтическим композициям:

Пример А: Стекланные пузырьки с препаратом для инъекции

В растворе из 100г биологически активного вещества формулы (I) и 5г динатрийгидрофосфата в 3л дважды перегнанной воды с помощью 2н. соляной кислоты устанавливают pH 6,5, раствор стерильно фильтруют, заполняют им стекланные пузырьки для препарата для инъекции, лиофилизируют в стерильных условиях и стерильно закрывают. Каждый стекланный пузырек с препаратом для инъекции содержит 5мг биологически активного вещества.

Пример Б: Свечи

Расплавляют смесь из 20г биологически активного вещества формулы (I) вместе со 100г соевого лецитина и 1400г масла какао, выливают в формы и оставляют охлаждаться. Каждая свеча содержит 20мг биологически активного вещества.

Пример В: Раствор

Готовят раствор из 1г биологически активного вещества формулы (I), 9,38г $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 28,48г $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ и 0,1г бензальконийхлорида в 940мл дважды перегнанной воды. Устанавливают pH 6,8, доливают до общего объема 1л и стерилизуют путем облучения. Этот раствор можно применять в форме глазных капель.

Пример Г: Мазь

500мг биологически активного вещества формулы (I) смешивают с 99,5г вазелина в асептических условиях.

Пример Д: Таблетки

Смесь из 1кг биологически активного вещества формулы (I), 4кг лактозы, 1,2кг картофельного крахмала, 0,2кг талька и 0,1кг стеарата магния обычным образом прессуют в таблетки, таким образом, что каждая таблетка содержит 10мг биологически активного вещества.

Пример Е: Драже

Аналогично примеру Д прессуют таблетки, на которые затем обычным образом наносят покрытие из сахарозы, картофельного крахмала, талька, траганта и красителя.

Пример Ж: Капсулы

2кг биологически активного вещества формулы (I) обычным образом вносят в твердые желатиновые капсулы, так, что каждая капсула содержит 20мг биологически активного вещества.

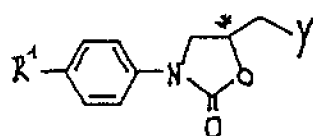
Пример 3: Ампулы

Раствор из 1кг биологически активного вещества формулы (I) в 60л дважды перегнанной воды стерильно фильтруют, разливают в ампулы, лиофилизируют в стерильных условиях и стерильно закрывают. Каждая ампула содержит 10мг биологически активного вещества. Приводят фармакологические данные, которые подтверждают биологическую активность некоторых характерных соединений настоящего изобретения. Полученные результаты характеризуют соединения согласно изобретению в качестве антагонистов рецептора адгезии.

Изучали ингибирование связывания фибриногена рецептором GPIIb/IIIa (= α IIb β 3; GP - гликопротеин) по методу, описанному J.W. Smith с сотр., J. Biol. Chem., 265, 12267-12271 (1990) и ингибирование²⁾ агрегации бляшек, вызванной коллагеном по методу, описанному Mueller, Circulation, 72, 1336-1345 (1985). Исследование проводили с использованием соединений общей формулы. Полученные данные приведены в таблице.

Приведенные в таблице данные свидетельствуют об ингибирующей активности соединений согласно изобретению. Соединения формулы (I) ингибируют связывание фибриногена рецептором GPIIb/IIIa, а также предотвращают агрегацию бляшек, особенно агрегацию бляшек, вызванную коллагеном, в крови человека, поэтому предлагаемые согласно изобретению соединения пригодны при лечении тромбозов и опухолей.

Таблица



пример	Т.пл. [°C]	R ¹	Y	соль	фармакологические данные IC 50 [мкМ] ¹⁾ IC 50 [мкМ]	
10	123	H ₂ N-C(=NH)-		х НГ (1/2)	21.0	10.0
12	> 330	H ₂ N-C(=NH)-		—	4.3	> 10
11	179	H ₂ N-C(=NH)-		—	10.0	1.0
4	186	H ₂ N-C(=NOH)-		—	> 10	—
3	119	5-метил-1,2,4-оксадиазолин-3-ил		—	> 10	> 10
13	145	H ₂ N-C(=NH)-		х AcOH	0.014	0.05
7 (" = R)	187	-CH ₂ NH ₂		х 3 HCl х H ₂ O	> 10	10.0
9 (" = R)	200	-CH ₂ NH ₂		х 3 HCl х H ₂ O	1.0	0.5
9 (" = R)	262	H ₂ N-C(=NH)-NH-CH ₂ -		—	1.4	1.0
12	> 300	H ₂ N-C(=NH)-		х 2 H ₂ O	0.008	0.05
14	126-127	5-метил-1,2,4-оксадиазолин-3-ил		—	> 10	> 10
15	136	бензиль-NH-C(=NH)-		—	> 10	> 10