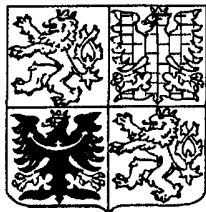


ČESKÁ  
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

# ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 14.02.96  
(32) 15.02.95  
(31) 95/19504954  
(33) DE  
(40) 11.09.96

(21) 429-96

(13) A3

6(51)

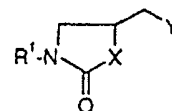
C 07 D 413/14  
C 07 D 413/06  
C 07 D 413/04  
C 07 D 413/10  
C 07 D 263/20  
C 07 D 417/14  
C 07 D 277/14  
C 07 D 401/14  
C 07 D 233/32  
A 61 K 31/445  
A 61 K 31/495  
A 61 K 31/415

(71) Merck Patent GmbH, Darmstadt, DE;

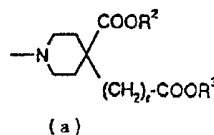
(72) Gante Joachim prof., Darmstadt, DE;  
Juraszyk Horst Dr., Darmstadt, DE;  
Raddatz Peter Dr., Darmstadt, DE;  
Wurziger Hanns Dr., Darmstadt, DE;  
Bernotat-Danielowski Sabine Dr., Darmstadt, DE;  
Melzer Guido Dr., Darmstadt, DE;

(54) Derivát oxazolidinonu, způsob jeho přípravy  
a farmaceutický prostředek, který ho obsahuje

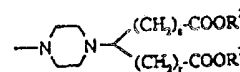
(57) Derivát oxazolidinonu obecného vzorce I, kde znamená X O, S, NH nebo NA, Y skupinou (a) nebo (b) R<sup>1</sup> skupinu (c), (d) nebo (e), R<sup>2</sup> a R<sup>3</sup> na sobě nezávisle H, A nebo benzyl, A C<sub>1-6</sub>alkyl, B H, A, benzyl nebo amidino, D amidino, aminomethyl, aminohydroxyiminomethyl, 5-oxo-1,2,4-oxadiazolin-3-yl, 5-methyl-1,2,4-oxadiazolin-3-yl nebo guanidinomethyl, m, r a s vždy na sobě nezávisle 0, 1, 2, 3 nebo 4 a n 2, 3 nebo 4 a jeho fyziologicky vhodné soli brání vázání fibrinogenu na odpovídající receptory a jsou vhodné pro ošetřování thrombos, osteoporos, nádorových onemocnění, apoplexie, srdečního infarktu, zánětů, arteriosklerosy a osteolytických onemocnění.



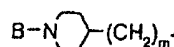
(I)



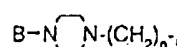
(a)



(b)



(c)



(d)



(e)

- 1 -

č. j. 11396  
Došlo 14. II. 1966  
URAD  
PRŮMYŠLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ  
PŘÍL.

## Oblast techniky

## Dosavadní stav techniky

## Podstata vynálezu

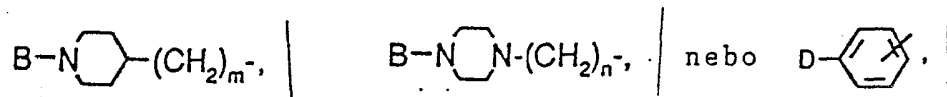
\*CC1C(=O)N(R1)C1X

(I)

X atom kyslíku, atom síry, skupinu NH nebo NA,

$$\text{---N} \begin{array}{c} \diagup \text{COOR}^2 \\ \diagdown \text{(CH}_2\text{)}_r\text{---COOR}^3 \end{array}$$
$$\text{—N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \diagdown \quad \diagup \end{array} \text{N} \begin{array}{l} \text{—(CH}_2\text{)}_x\text{—COOR}^2 \\ \text{—(CH}_2\text{)}_y\text{—COOR}^3 \end{array}$$

R<sup>1</sup> skupinu obecného vzorce



R<sup>2</sup> a R<sup>3</sup> na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu A nebo benzylovou skupinu,

A alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

B atom vodíku, skupinu A, benzylovou skupinu nebo amidinoskupinu,

D amidinoskupinu, skupinu aminomethylovou, aminohydroxyiminomethylovou, 5-oxo-1,2,4-oxadiazolin-3-ylovou, 5-methyl-1,2,4-oxadiazolin-3-ylovou nebo guanidinomethylovou skupinu,

m, r a s vždy na sobě nezávisle 0, 1, 2, 3 nebo 4 a

n 2, 3 nebo 4

a jeho fyziologicky vhodné soli.

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 adhesivních proteinů, jako vitronectinu, kolagenu a lamininu na odpovídajících receptorech na povrchu různých typech buněk. Tak ovlivňují sloučeniny vzájemné působení mezi buňkami a mezi buňkou a matricí. Brání zvláště vzniku thrombů krevních destiček, a proto se jich může použít k ošetřování thrombos, apoplexie, srdečního infarktu, ischemií, zápalů, arteriosklerosy a akutních selhání ledvin. Kromě toho působí také na nádorové buňky a brzdí zvláště jejich metastazování. Proto se jich může použít také jakožto protinádorově účinných látek.

Jsou náznaky, že nádorové buňky se dostávají prostřednictvím mikrothrombů do cév a jsou tak chráněny před detekcí buňkami imunního systému. Rovněž působí mikrothrombi podpůrně na vazbu nádorových buněk na stěny cév. Jelikož vazba mikrothrombi ve spoje-

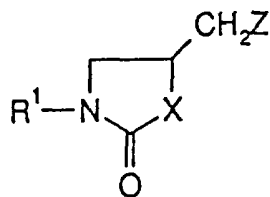
ní s vazbou fibrinogenu vede k fibrinogenovému receptoru (glyko-protein IIb/IIIa) platí inhibitory fibrinogenové vazby rovněž za inhibitory metastaz.

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-O 462960. Brzdění vázání fibrinogenu na fibrinogenový receptor je možno dokázat způsobem, který je popsán v evropském patentovém spise číslo EP-A1-O 381033. Brzdění agre-gace trombocytů je možno dokázat in vitro způsobem, který popsal Born (Nature 4832, str. 927 až 929, 1962).

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 solvolyzačním nebo hydrogenolyzačním činidlem,
- b) nechává se reagovat sloučenina obecného vzorce II



kde znamená

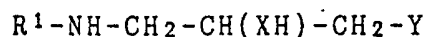
Z atom chloru, bromu, jodu, hydroxyskupinu nebo reaktivní esterifikovanou hydroxylovou skupinu a

$R^1$  a X mají shora uvedený význam,  
se sloučeninou obecného vzorce III



kde má Y shora uvedený význam,

c) nechává se reagovat sloučenina obecného vzorce IV

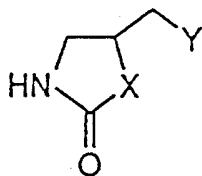


(IV)

kde  $R^1$ , X a Y mají shora uvedený význam,

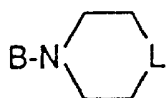
s reaktivním derivátem kyseliny uhličitě, nebo

d) nechává se reagovat sloučenina obecného vzorce V



V,

kde X a Y mají shora uvedený význam,  
se sloučeninou obecného vzorce VI



VI,

kde B má shora uvedený význam a kde znamená L skupinu vzorce



kde znamená

Z' atom chloru, bromu, jodu, skupinu OA, hydroxylovou skupinu,  
reaktivní esterifikovanou hydroxylovou skupinu nebo lehce  
nukleofilně substituovanou uvolňovanou skupinu,

a m a n mají shora uvedený význam, nebo

e) alespoň jedna skupina symbolu  $R^1$  a/nebo Y se převádí na alespoň jednu jinou skupinu symbolu  $R^1$  a/nebo Y a/nebo

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

Sloučeniny obecného vzorce I mají alespoň jedno chirální centrum a mohou být proto v několika enantiomerních formách. Vy-

nález se týká všech těchto forem (například D-forem a L-forem) a jejich směsí (například DL-forem).

Všechny zbytky a symboly A, B, D, L, X, Y, Z, Z', R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, m, n a r v případě obecných vzorců I až VI mají shora uvedený význam, pokud není uvedeno jinak. Pokud je v molekule několik stejně označených skupin, mohou mít na sobě nezávisle různé významy.

Ve shora uvedených obecných vzorcích má skupina symbolu A 1 až 6 a s výhodou 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku. S výhodou znamená A skupinu methylovou, ethylovou, propylovou, isopropylovou, butylovou, isobutylovou, 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.

Symbol R<sup>1</sup> znamená s výhodou skupinu 4-piperidylovou, 1-amidino-4-piperidylovou, 4-piperidylmethylovou, 4-piperidylethylovou, 1-methyl-4-piperidylovou, 1-amidino-4-piperidylmethylovou, 4-piperazinylethylovou, 4-piperazinylpropylovou, 4-piperazinylbutylovou, 1-amidino-4-piperazinylethylovou nebo 1-amidino-4-piperazinylpropylovou skupinu. Obzvláště s výhodou však znamená R<sup>1</sup> skupinu 2-, 3- nebo 4-amidinofenylovou, 4-(aminohydroxyiminomethyl)fenylovou, 2-, 3- nebo 4-aminomethylfenylovou, 2-, 3- nebo 4-guanidinomethylfenylovou, 4-(5-oxo-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)fenylovou nebo 4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)fenylovou.

Symbol R<sup>2</sup> a R<sup>3</sup> znamená vždy na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu methylovou, ethylovou nebo benzylovou.

Symbol X znamená s výhodou atom kyslíku.

Index m znamená s výhodou 1 nebo 2, index n s výhodou 2 nebo 3 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

Ia znamená X atom kyslíku a R<sup>1</sup> 4-amidinofenylovou skupinu,

Ib znamená X atom kyslíku a R<sup>1</sup> 1-amidino-4-piperidylovou skupinu

nu,

Ic znamená X atom kyslíku a R<sup>1</sup> 4-(aminohydroxyiminomethyl)fenylovou nebo 4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)fenylovou skupinu,

Id znamená X atom kyslíku a R<sup>1</sup> 4-piperidylmethylovou, 4-piperidylethylovou nebo 4-piperidylpropylovou skupinu,

Ie znamená X atom kyslíku a R<sup>1</sup> 1-amidino-4-piperidylmethylovou, 1-amidino-4-piperidylethylovou nebo 1-amidino-4-piperidylpropylovou skupinu

If znamená X atom kyslíku a R<sup>1</sup> 4-amidinofenylovou nebo 4-aminomethylfenylovou skupinu,

Ig znamená X atom kyslíku a R<sup>1</sup> 1-piperazinylethylovou nebo 1-amidino-4-piperazinylethylovou skupinu,

Ih znamená X atom kyslíku a R<sup>1</sup> 1-piperazinylpropylovou nebo 1-amidino-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

Y 4-ethoxykarbonyl-4-ethoxykarbonylmethylpiperidinoskupinu,  
4-[1,2-diethoxykarbonylethyl]piperazinoskupinu,  
4-[1,2-dibenzoyloxykarbonylethyl]piperazinoskupinu nebo  
4-(1,2-dikarboxyethyl)piperazinoskupinu.

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 381033 a EP-A1-0 462960), a to za reakčních podmínek, které jsou pro jmenované reakce známy a vhodné. Přitom se může také 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.

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou připravovat tak, že se uvolňují ze svých funkčních derivátů solvolyzou, zvláště hydroly-

zou 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 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 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 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 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 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 uvá-

dějí skupiny alkanoylové jako acetylová, propionylová, butyrylová skupina; aralkanoylové jako fenylacetylová skupina; aróylové jako benzylová nebo toluylová skupina; aryloxyalkanoylové jako fenoxya-cetylová skupina; alkoxykarbonylové, jako skupina methoxykarbonylová, ethoxykarbonylová, 2,2,2-trichlorethoxykarbonylová; isopro-poxykarbonylová; terc.-butoxykarbonylová (BOC), 2-jodethoxykarbo-nylová; 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 sku-pina.

Výraz "skupina chránící hydroxyskupinu" je obecně rovněž znám a jde o skupiny, které jsou vhodné k ochraně (k blokování) hyd-roxyskupiny před chemickými reakcemi, které jsou však snadno od-stranitelné, když je žádoucí reakce na jiném místě molekuly pro-vedena. Typické pro takové skupiny jsou shora uvedené nesubstitu-ované nebo substituované skupiny arylové, aralkylové nebo acylové dále také skupiny alkylové. Jelikož se skupiny, chránící hydroxy-skupinu, 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 pří-klady 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 mís-to atomu vodíku.

Uvolňování sloučenin obecného vzorce I z jejich funkčních derivátů je možné, v závislosti na použité chránící skupině, na-příklad silnými kyselinami, účelně kyslinou trifluorooctovou 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-toluen-sulfonovou. Přítomnost přídatných 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, isopropanol jakož také voda. Může se také používat směsí 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-metkaptoethanolu 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. Hydrogenolýsa 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. Hydrogenolýsa CBZ skupiny se daří například

dobře na 5 až 10% palladiu na uhlí v methanolu při teplotě 20 až 30 °C.

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.

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.

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 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 pierazinu vzorce  $R^1-NH_2$  se sloučeninou obecného vzorce  $R^5CH_2-CHR^6-CH_2OH$  (kde  $R^5Z$ ,  $R^6XR^7$  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-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.

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 chlor-mravenční kyseliny, jako ethylchlorformiát. S výhodou derivát kyseliny 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.

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

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 provádí za přísady zásady, jako je triethylamin nebo ethyldiisopropylamin, v inertním rozpouštědle 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.

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.

Sloučeniny obecného vzorce VI jsou zpravidla známé 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).

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

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.

Například se může skupina 4-(5-oxo-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)-fenylová, 4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)fenylová nebo 4-(aminohydroxyiminomethyl)ová skupina hydrogenací například s Raneyovým niklem převádět na 4-amidino-fenylovou skupinu.

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 oštěpovat.

Pro esterifikaci se může karboxylová kyselina obecného vzorce I (kde znamená  $R^3$  atom vodíku) nechávat 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.

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 solvolyzou 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.

Zásada obecného vzorce I se může kyselinou převádět v pří-

slušnou 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, benzoová, salicylová, 2-fenylpropionová, nebo 3-fenylpropionová, citronová, glukonová, askorbová, nikotinová, isonikotinová, 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.

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 amoniové soli, například na sodné, draselné a vápenaté soli.

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 vinné, dibenzoylvinné, diacetylvinné, mandlové, jablečné nebo mléčné nebo různé opticky aktivní kafrsulfonové kyseliny, jako je například kyselina  $\beta$ -karfsulfonová. S výhodou se také různé formy

enantiomerů mohou dělit ve sloupci plněném opticky aktivními dělicími prostředky (například dinitrobenzoylphenylglycinem); jakožto eluční činidlo je vhodný například systém hexan/isopropanol/acetonitril například o objemovém poměru 82 : 15 : 3.

Přírozeně 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.

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 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 lecithin, uhlohydráty, jako laktosa nebo škroby, stearát hořečnatý, mastek a celulóza. Pro orální použití se hodí zvláště tablety, dražé, kapsle, sirupy, šťávy nebo kapky; zvláště jsou vhodné lakované tablety a kapsle s povlakem odolným žaludeční kyselině popřípadě s kapslovým pouzdem odolným žaludeční kyselině. Pro rektální použití jsou vhodné čípky, pro parenterální použití roztoky, zvláště olejové nebo vodné roztoky, dále suspenze, emulze nebo implantáty.

Pro použití jakožto inhalačního spreje se může používat sprejů, které obsahují účinnou látku buď rozpuštěnou nebo suspenzovanou 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 také mohou lyofilizovat a získaných lyofilizátů se může například používat pro přípravu vstřikovatelných prostředků.

Farmaceutické prostředky podle vynálezu se mohou sterilovat a/nebo mohou obsahovat pomocné látky, jako jsou konzervační a stabilizační přísady a/nebo smáčedla, emulgátory, soli k ovlivňování osmotického tlaku, pufrů, barviva 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 v evropském patentovém sise číslo EP-A-459256, 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 nejrůznějších 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.

Výraz "zpracování obvyklým způsobem" v následujících příkladech praktického provedení znamená:

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.

#### Příklady praktického provedení

##### Příklad 1

Do roztoku 1,2 g 4-ethoxykarbonyl-4-ethoxykarbonylmethylpipe-

ridinu ("A") ve 20 ml dimethylformamidu se přidá 3,0 g 3-[4-(5-oxo-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)fenyl]-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-onu [přípravitelného reakcí 4-(5-oxo-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)anilinu s 2,3-epoxyprapan-1-olen za získání N-[4-(5-oxo-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)fenyl]-2,3-dihydroxypropylaminu, reakcí s diet-hylkarbonátem v přítomnosti terc.-butylátu draselného za získání 3-[4-(5-oxo-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)fenyl]-5-hydroxymethyloxazolidin-2-onu a následnou esterifikací methansulfonylchloridem], rozpuštěného v 10 ml dimethylformamidu, a míchá se po dobu 60 minut při teplotě místnosti. Po odstranění rozpouštědla a zpracováním obvyklým způsobem se získá 3-[4-(5-oxo-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)fenyl]-5-(4-ethoxykarbonyl-4-ethoxykarbonylmethylpiperidinomethyl)-oxazolidin-2-on.

Obdobně se získá reakcí "A" a:

3-(1-methyl-4-piperidyl)-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-onu  
3-(1-methyl-4-piperidyl)-5-(4-ethoxykarbonyl-4-ethoxykarbonylmethylpiperidinomethyloxazolidin-2-on,

3-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyl)-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-onu

3-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyl)-5-(4-ethoxykarbonyl-4-ethoxykarbonylmethylpiperidinomethyl)oxazolidin-2-on,

3-(1-benzyl-4-piperidylmethyl)-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-onu

3-(1-benzyl-4-piperidylmethyl)-5-(4-ethoxykarbonyl-4-ethoxykarbonylmethylpiperidinomethyl)oxazolidin-2-on,

3-(1-N-BOC-amidino-4-piperidylmethyl)-5-methansulfonyloxymethyl-oxazolidin-2-onu

3-(1-N-BOC-amidino-4-piperidylmethyl)-5-(4-ethoxykarbonyl-4-ethoxykarbonylmethylpiperidinomethyl)oxazolidin-2-on,

3-[2-(1-benzyl-4-piperidyl)ethyl]-5-methansulfonyloxymethyl-

oxazolidin-2-onu

3-[2-(1-benzyl-4-piperidyl)ethyl]-5-(4-ethoxykarbonyl-4-ethoxykarbonylmethylpiperidinomethyl)oxazolidin-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-ethoxykarbonyl-4-ethoxykarbonylmethylpiperidinomethyl)oxazolidin-2-on,

3-[3-(1-benzyl-4-piperidyl)propyl]-5-methansulfonyloxymethyl-oxazolidin-2-onu

3-[3-(1-benzyl-4-piperidyl)propyl]-5-(4-ethoxykarbonyl-4-ethoxykarbonylmethylpiperidinomethyl)oxazolidin-2-on,

3-[3-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyl)propyl]-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-onu

3-[3-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyl)propyl]-5-(4-ethoxykarbonyl-4-ethoxykarbonylmethylpiperidinomethyl)oxazolidin-2-on,

3-[4-(1-benzyl-4-piperidyl)butyl]-5-methansulfonyloxymethyl-oxazolidin-2-onu

3-[4-(1-benzyl-4-piperidyl)butyl]-5-(4-ethoxykarbonyl-4-ethoxykarbonylmethylpiperidinomethyl)oxazolidin-2-on,

3-[4-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyl)butyl]-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-onu

3-[4-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyl)butyl]-5-(4-ethoxykarbonyl-4-ethoxykarbonylmethylpiperidinomethyl)oxazolidin-2-on,

3-[2-(1-benzyl-4-piperaziny)ethyl]-5-methansulfonyloxymethyl-oxazolidin-2-onu

3-[2-(1-benzyl-4-piperaziny)ethyl]-5-(4-ethoxykarbonyl-4-ethoxykarbonylmethylpiperidinomethyl)oxazolidin-2-on,

3-[2-(1-N-BOC-amidino-4-piperaziny)ethyl]-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-onu

methyloxazolidin-2-onu

3-[2-(1-N-BOC-amidino-4-piperazinyl)ethyl]-5-(4-ethoxykarbonyl-4-et-hoxykarbonylmethylpiperidinomethyl)oxazolidin-2-on,

3-[3-(1-benzyl-4-piperazinyl)propyl]-5-methansulfonyloxymethyl-oxazolidin-2-onu

3-[3-(1-benzyl-4-piperazinyl)propyl]-5-(4-ethoxykarbonyl-4-et-hoxykarbonylmethylpiperidinomethyl)oxazolidin-2-on,

3-[3-(1-N-BOC-amidino-4-piperazinyl)propyl]-5-methansulfonyloxy-methyloxazolidin-2-onu

3-[3-(1-N-BOC-amidino-4-piperazinyl)propyl]-5-(4-ethoxykarbonyl-4-ethoxykarbonylmethylpiperidinomethyl)oxazolidin-2-on,

3-[4-(1-benzyl-4-piperazinyl)butyl]-5-methansulfonyloxymethyl-oxazolidin-2-onu

3-[4-(1-benzyl-4-piperazinyl)butyl]-5-(4-ethoxykarbonyl-4-et-hoxykarbonylmethylpiperidinomethyl)oxazolidin-2-on,

3-[4-(1-N-BOC-amidino-4-piperazinyl)butyl]-5-methansulfonyloxy-methyloxazolidin-2-onu

3-[4-(1-N-BOC-amidino-4-piperazinyl)butyl]-5-(4-ethoxykarbonyl-4-ethoxykarbonylmethylpiperidinomethyl)oxazolidin-2-on,

3-(1-methyl-4-piperidyl)-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-onu

3-(1-methyl-4-piperidyl)-5-(4-ethoxykarbonyl-4-ethoxykarbonylmethylpiperidinomethyl)oxazolidin-2-on,

3-(1-isopropyl-4-piperidyl)-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-onu

3-(1-izopropyl-4-piperidyl)-5-(4-ethoxykarbonyl-4-ethoxykarbonylmethylpiperidinomethyl)oxazolidin-2-on,

3-(1-terc.-butyl-4-piperidylmethyl)-5-methansulfonyloxymethyl-

oxazolidin-2-onu

3-(1-terc.-butyl-4-piperidymethyl)-5-(4-ethoxykarbonyl-4-ethoxykarbonylmethylpiperidinomethyl)oxazolidin-2-on,

3-(1-ethyl-4-piperidylmethyl)-5-methansulfonyloxymethyl-oxazolidin-2-onu

3-(1-ethyl-4-piperidylmethyl)-5-(4-ethoxykarbonyl-4-ethoxykarbonylmethylpiperidinomethyl)oxazolidin-2-on,

3-[2-(1-isopropyl-4-piperidyl)ethyl]-5-methansulfonyloxymethyl-oxazolidin-2-onu

3-[2-(1-isopropyl-4-piperidyl)ethyl]-5-(4-ethoxykarbonyl-4-ethoxykarbonylmethylpiperidinomethyl)oxazolidin-2-on,

3-[2-(1-methyl-4-piperaziny)ethyl]-5-methansulfonyloxymethyl-oxazolidin-2-onu

3-[2-(1-methyl-4-piperaziny)ethyl]-5-(4-ethoxykarbonyl-4-ethoxykarbonylmethylpiperidinomethyl)oxazolidin-2-on,

3-[3-(1-ethyl-4-piperaziny)propyl]-5-methansulfonyloxymethyl-oxazolidin-2-onu

3-[3-(1-ethyl-4-piperaziny)propyl]-5-(4-ethoxykarbonyl-4-ethoxykarbonylmethylpiperidinomethyl)oxazolidin-2-on,

3-[3-(1-isopropyl-4-piperaziny)propyl]-5-methansulfonyloxymethyl-oxazolidin-2-onu

3-[3-(1-isopropyl-4-piperaziny)propyl]-5-(4-ethoxykarbonyl-4-ethoxykarbonylmethylpiperidinomethyl)oxazolidin-2-on,

3-[4-(1-propyl-4-piperaziny)butyl]-5-methansulfonyloxymethyl-oxazolidin-2-onu

3-[4-(1-propyl-4-piperaziny)butyl]-5-(4-ethoxykarbonyl-4-ethoxykarbonylmethylpiperidinomethyl)oxazolidin-2-on.

## Příklad 2

Obdobně jako podle příkladu 1 se získá reakcí 0,9 g 1-(1,2-diethoxykarbonylethyl)piperazinu ("B") s jedním ekvivalentem 3-[4-(5-oxo-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)fenyl]-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-onu [získatelného způsobem podle příkladu 1] po odstranění rozpouštědla a zpracováním obvyklým způsobem 3-[4-(5-oxo-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)fenyl]-5-[4-(1,2-diethoxykarbonylethyl)piperazinomethyl]oxazolidin-2-on.

Obdobně se získá reakcí "B" a:

3-(1-methyl-4-piperidyl)-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-onu  
3-(1-methyl-4-piperidyl)-5-[4-(1,2-diethoxykarbonylethyl)piperazinomethyl]oxazolidin-2-on,

3-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyl)-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-onu

3-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyl)-5-[4-(1,2-diethoxykarbonylethyl)piperazinomethyl]oxazolidin-2-on,

3-(1-benzyl-4-piperidylmethyl)-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-onu

3-(1-benzyl-4-piperidylmethyl)-5-[4-(1,2-diethoxykarbonylethyl)piperazinomethyl]oxazolidin-2-on,

3-(1-N-BOC-amidino-4-piperidylmethyl)-5-methansulfonyloxymethyl-oxazolidin-2-onu

3-(1-N-BOC-amidino-4-piperidylmethyl)-5-[4-(1,2-diethoxykarbonylethyl)piperazinomethyl]oxazolidin-2-on,

3-[2-(1-benzyl-4-piperidyl)ethyl]-5-methansulfonyloxymethyl-oxazolidin-2-onu

3-[2-(1-benzyl-4-piperidyl)ethyl]-5-[4-(1,2-diethoxykarbonylethyl)piperazinomethyl]oxazolidin-2-on,

3-[2-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyl)ethyl]-5-methansulfonyloxymet-

hyloxazolidin-2-onu

3-[2-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyl)ethyl]-5-[4-(1,2-diethoxykarbo-  
nylethyl)piperazinomethyl]oxazolidin-2-on,

3-[3-(1-benzyl-4-piperidyl)propyl]-5-methansulfonyloxymethyl-  
oxazolidin-2-onu

3-[3-(1-benzyl-4-piperidyl)propyl]-5-[4-(1,2-diethoxykarbo-  
nylethyl)piperazinomethyl]oxazolidin-2-on,

3-[3-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyl)propyl]-5-methansulfonyloxymet-  
hyloxazolidin-2-onu

3-[3-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyl)propyl]-5-[4-(1,2-diethoxykarbo-  
nylethyl)piperazinomethyl]oxazolidin-2-on,

3-[4-(1-benzyl-4-piperidyl)butyl]-5-methansulfonyloxymethyl-  
oxazolidin-2-onu

3-[4-(1-benzyl-4-piperidyl)butyl]-5-[4-(1,2-diethoxykarbo-  
nylethyl)piperazinomethyl]oxazolidin-2-on,

3-[4-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyl)butyl]-5-methansulfonyloxy-  
methyloxazolidin-2-onu

3-[4-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyl)butyl]-5-[4-(1,2-diethoxykarbo-  
nylethyl)piperazinomethyl]oxazolidin-2-on,

3-[2-(1-benzyl-4-piperazinyl)ethyl]-5-methansulfonyloxymethyl-  
oxazolidin-2-onu

3-[2-(1-benzyl-4-piperidyl)ethyl]-5-[4-(1,2-diethoxykarbo-  
nylethyl)piperazinomethyl]oxazolidin-2-on,

3-[2-(1-N-BOC-amidino-4-piperazinyl)ethyl]-5-methansulfonyloxy-  
methyloxazolidin-2-onu

3-[2-(1-N-BOC-amidino-4-piperazinyl)ethyl]-5-[4-(1,2-diethoxy-  
karbonylethyl)piperazinomethyl]oxazolidin-2-on,

3-[3-(1-benzyl-4-piperazinyl)propyl]-5-methansulfonyloxymethyl-

oxazolidin-2-onu

3-[3-(1-benzyl-4-piperazinyl)propyl]-5-[4-(1,2-diethoxykarbonyl-ethyl)piperazinomethyl]oxazolidin-2-on,

3-[3-(1-N-BOC-amidino-4-piperazinyl)propyl]-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-onu

3-[3-(1-N-BOC-amidino-4-piperazinyl)propyl]-5-[4-(1,2-diethoxykarbonylethyl)piperazinomethyl]oxazolidin-2-on,

3-[4-(1-benzyl-4-piperazinyl)butyl]-5-methansulfonyloxymethyl-oxazolidin-2-onu

3-[4-(1-benzyl-4-piperazinyl)butyl]-5-[4-(1,2-diethoxykarbonylethyl)piperazinomethyl]oxazolidin-2-on,

3-[4-(1-N-BOC-amidino-4-piperazinyl)butyl]-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-onu

3-[4-(1-N-BOC-amidino-4-piperazinyl)butyl]-5-[4-(1,2-diethoxykarbonylethyl)piperazinomethyl]oxazolidin-2-on,

3-(1-methyl-4-piperidyl)-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-onu

3-(1-methyl-4-piperidyl)-5-[4-(1,2-diethoxykarbonylethyl)piperazinomethyl]oxazolidin-2-on,

3-(1-isopropyl-4-piperidyl)-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-onu

3-(1-isopropyl-4-piperidyl)-5-[4-(1,2-diethoxykarbonylethyl)piperazinomethyl]oxazolidin-2-on,

3-(1-terc.-butyl-4-piperidylmethyl)-5-methansulfonyloxymethyl-oxazolidin-2-onu

3-(1-terc.-butyl-4-piperidylmethyl)-5-[4-(1,2-diethoxykarbonylethyl)piperazinomethyl]oxazolidin-2-on,

3-(1-ethyl-4-piperidylmethyl)-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-onu

3-(1-ethyl-4-piperidylmethyl)-5-[4-(1,2-diethoxykarbonylethyl)-piperazinomethyl]oxazolidin-2-on,

3-[2-(1-isopropyl-4-piperidyl)ethyl]-5-methansulfonyloxymethyl-oxazolidin-2-onu

3-[2-(1-isopropyl-4-piperidyl)ethyl]-5-[4-(1,2-diethoxykarbonylethyl)piperazinomethyl]oxazolidin-2-on,

3-[2-(1-methyl-4-piperazinyl)ethyl]-5-methansulfonyloxymethyl-oxazolidin-2-onu

3-[2-(1-methyl-4-piperazinyl)ethyl]-5-[4-(1,2-diethoxykarbonylethyl)piperazinomethyl]oxazolidin-2-on,

3-[3-(1-ethyl-4-piperazinyl)propyl]-5-methansulfonyloxymethyl-oxazolidin-2-onu

3-[3-(1-ethyl-4-piperazinyl)propyl]-5-[4-(1,2-diethoxykarbonylethyl)piperazinomethyl]oxazolidin-2-on,

3-[3-(1-isopropyl-4-piperazinyl)propyl]-5-methansulfonyloxymethyl-oxazolidin-2-onu

3-[3-(1-isopropyl-4-piperazinyl)propyl]-5-[4-(1,2-diethoxykarbonylethyl)piperazinomethyl]oxazolidin-2-on,

3-[4-(1-propyl-4-piperazinyl)butyl]-5-methansulfonyloxymethyl-oxazolidin-2-onu

3-[4-(1-propyl-4-piperazinyl)butyl]-5-[4-(1,2-diethoxykarbonylethyl)piperazinomethyl]oxazolidin-2-on.

### Příklad 3

Obdobně jako podle příkladu 1 se získá reakcí 1,6 g 1-(1,2-diethoxykarbonylethyl)piperazinu ("B") s jedním ekvivalentem 3-[4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)fenyl]-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-onu [přípravitelného reakcí 4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)anilinu s 2,3-epoxypropan-1-olem za získání N-[4-(5-met-

hyl- 1,2,4-oxadiazol- 3-yl)fenyl]-2,3-dihydroxypropylaminu, jeho reakcí s diethylkarbonátem v přítomnosti terc.-butylátu draselného za získání 3-[4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)fenyl]-5-hydroxymethyloxazolidin-2-onu a jeho následující esterifikací methansulfonylchloridem] po zpracování obvyklým způsobem 3-[4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)fenyl]-5-[4-(1,2-di-benzyloxykarbonylethyl)piperazinomethyl]oxazolidin-2-on o teplotě tání 119 °C.

#### Příklad 4

V přítomnosti 2,24 g ethanolátu sodného se vaří po dobu dvou hodin 1,3 g 3-(4-kyanfenyl-5-[4-(1,2-diethoxykarbonylethyl)piperazinomethyl]oxazolidin-2-onu [připravitelného reakcí 4-kyanani-  
linu s 2,3-epoxypropan-1-olem za získání N-(4-kyanfenyl)-2,3-dihydroxypropylaminu, jeho reakcí s diethylkarbonátem v přítomnosti terc.-butylátu draselného za získání 3-(4-kyanfenyl-5-hydroxymethyloxazolidin-2-onu a jeho následující esterifikací methansulfonylchloridem a reakcí s "B"] a 1,1 g hydroxylaminhydrochloridu ve 125 ml ethanolu. Reakční směs se zfiltruje a ve vakuu se zahustí. Zbytek se rozpustí ve vodě, kyselinou 2n chlorovodíkovou se hodnota pH upraví na 3 a vzniklá sraženina se odsaje. Po překrystalování ze systému voda/ledová kyselina octová se získá 3-[4-amino-(hydroxyimino)methylfenyl]-5-[4-(1,2-diethoxykarbonylethyl)piperazinomethyl]oxazolidin-2-on o teplotě tání 186 °C.

#### Příklad 5

Obdobně jako podle příkladu 1 se získá reakcí 1-(1,2-dibenzyloxykarbonylethyl)piperazinu ("C") s 3-[4-N-BOC-aminomethylfenyl]-5(R)-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-onu [připravitelného reakcí 4-N-BOC-aminomethylanilinu s 2,3-epoxypropan-1-olem za získání N-[4-BOC-aminomethylfenyl]-2,3-dihydroxypropylaminu, jeho reakcí s diethylkarbonátem v přítomnosti terc.-butylátu draselného za získání 3-(4-N-BOC-aminomethylfenyl-5-hydroxymethyloxazolidin-2-onu a jeho následující esterifikací methansulfonylchlori-

dem] po zpracování obvyklým způsobem 3-[4-N-BOC-aminomethylfenyl]-5(R)-[4-(1,2-dibenzyloxykarbonylethyl)piperazinomethyl]oxazolidin-2-on.

Podobně se získá reakcí "C" a

3-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyl)-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-onu

3-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyl)-5-[4-(1,2-dibenzyloxykarbonylethyl)piperazinomethyl]oxazolidin-2-on,

3-(1-benzyl-4-piperidylmethyl)-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-onu

3-(1-benzyl-4-piperidylmethyl)-5-[4-(1,2-dibenzyloxykarbonylethyl)piperazinomethyl]oxazolidin-2-on,

3-(1-N-BOC-amidino-4-piperidylmethyl)-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-onu

3-(1-N-BOC-amidino-4-piperidylmethyl)-5-[4-(1,2-dibenzyloxykarbonylethyl)piperazinomethyl]oxazolidin-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-(1,2-dibenzyl-oxykarbonylethyl)piperazinomethyl]oxazolidin-2-on,

3-[3-(1-benzyl-4-piperaziny)propyl]-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-onu

3-[3-(1-benzyl-4-piperaziny)propyl]-5-[4-(1,2-dibenzyloxykarbonylethyl)piperazinomethyl]oxazolidin-2-on.

#### Příklad 6

Suspenduje se 0,9 g 3-(1-N-BOC-amidino-4-piperidyl)-5-(4-ethoxykarbonyl-4-ethoxykarbonylmethylpiperidinomethyl)oxazolidin-2-onu [přípravitelného způsobem podle příkladu 1] ve 40 ml 2N roztoku kyseliny chlorovodíkové na dioxanové bázi a míchá se při

teplotě místnosti po dobu tří hodin. Po odstranění rozpouštědla a po zpracování obvyklým způsobem se získá 3-(1-amidino-4-piperidyl)-5-(4-ethoxykarbonyl-4-ethoxykarbonylmethylpiperidinomethyl)-oxazolidin-2-on hydrochlorid.

Podobně se získá po odstranění BOC chránicí skupiny z produktů podle příkladu 1

3-(1-amidino-4-piperidylmethyl)-5-(4-ethoxykarbonyl-4-ethoxykarbonylmethylpiperidinomethyl)oxazolidin-2-on hydrochlorid,

3-[2-(1-amidino-4-piperidyl)ethyl]-5-(4-ethoxykarbonyl-4-ethoxykarbonylmethylpiperidinomethyl)oxazolidin-2-on hydrochlorid,

3-[3-(1-amidino-4-piperidyl)propyl]-5-(4-ethoxykarbonyl-4-ethoxykarbonylmethylpiperidinomethyl)oxazolidin-2-on hydrochlorid,

3-[4-(1-amidino-4-piperidyl)butyl]-5-(4-ethoxykarbonyl-4-ethoxykarbonylmethylpiperidinomethyl)oxazolidin-2-on hydrochlorid,

3-[2-(1-amidino-4-piperaziny)ethyl]-5-(4-ethoxykarbonyl-4-ethoxykarbonylmethylpiperidinomethyl)oxazolidin-2-on hydrochlorid,

3-[3-(1-amidino-4-piperaziny)propyl]-5-(4-ethoxykarbonyl-4-ethoxykarbonylmethylpiperidinomethyl)oxazolidin-2-on hydrochlorid,

3-[4-(1-amidino-4-piperaziny)butyl]-5-(4-ethoxykarbonyl-4-ethoxykarbonylmethylpiperidinomethyl)oxazolidin-2-on hydrochlorid.

#### Příklad 7

Obdobně jako podle příkladu 6 se získají ze sloučenin podle příkladu 2 odštěpením chránicí skupiny BOC následující sloučeniny ve formě hydrochloridu:

3-(1-amidino-4-piperidyl)-5-[4-(1,2-diethoxykarbonylethylpiperazinomethyl)oxazolidin-2-on,

3-(1-amidino-4-piperidylmethyl)-5-[4-(1,2-diethoxykarbonylethyl-

piperazinomethyl]oxazolidin-2-on,

3-[2-(1-amidino-4-piperidyl)ethyl]-5-[4-(1,2-diethoxykarbonyl-ethyl-piperazinomethyl]oxazolidin-2-on,

3-[3-(1-amidino-4-piperidyl)propyl]-5-[4-(1,2-diethoxykarbonyl-ethylpiperazinomethyl]oxazolidin-2-on,

3-[4-(1-amidino-4-piperidyl)butyl]-5-[4-(1,2-diethoxykarbonyl-ethylpiperazinomethyl]oxazolidin-2-on,

3-[2-(1-amidino-4-piperaziny)ethyl]-5-[4-(1,2-diethoxykarbonyl-ethyl-piperazinomethyl]oxazolidin-2-on,

3-[3-(1-amidino-4-piperaziny)propyl]-5-[4-(1,2-diethoxykarbonyl-ethylpiperazinomethyl]oxazolidin-2-on,

3-[4-(1-amidino-4-piperaziny)butyl]-5-[4-(1,2-diethoxykarbonyl-ethylpiperazinomethyl]oxazolidin-2-on.

Obdobně jako podle příkladu 6 se získají ze sloučenin podle příkladu 5 odštěpením chránicí skupiny BOC následující sloučeniny:

3-(4-aminomethylfenyl)-5(R)-[4-(1,2-dibenzyloxykarbonyl-ethylpiperazinomethyl]oxazolidin-2-on, trihydrochloridhydrát, teplota tání 187 °C,

3-(1-amidino-4-piperidyl)-5-[4-(1,2-dibenzyloxykarbonyl-ethylpiperazinomethyl]oxazolidin-2-on,

3-(1-amidino-4-piperidylmethyl)-5-[4-(1,2-dibenzyloxykarbonyl-ethylpiperazinomethyl]oxazolidin-2-on,

3-[2-(1-amidino-4-piperaziny)ethyl]-5-[4-(1,2-dibenzoloxycarbonyl-ethylpiperazinomethyl]oxazolidin-2-on.

#### Příklad 8

Při teplotě místnosti se smísí 1,1 g 3-(4-chlormethylfenyl)-5(R)-[4-(1,2-dibenzyloxykarbonylethylpiperazinomethyl]oxazolidin-2-onu [přípravitelného reakcí 4-chlormethylanilinu s 2,3-epoxypropan-1-olem za získání N-[4-chlormethylfenyl]-2,3-dihydroxypropylaminu, jeho reakcí s diethylkarbonátem v přítomnosti terc.-butylátu draselného za získání 3-(4-chlormethylfenyl)-5-hydroxymethyl-oxazolidin-2-onu a jeho následující esterifikací methansulfonylchloridem a reakcí s 1-(1,2-dibenzyloxykarbonylethyl)piperazinem], rozpuštěného ve 30 ml dimethylformamidu, s 0,9 g čerstvě připraveného guanidinu, rozpuštěného v 10 ml dimethylformamidu a míchá se po dobu dvou hodin. Po odstranění rozpouštědla a po zpracování obvyklým způsobem se získá 3-(4-guanidinylmethylfenyl)-5(R)-[4-(1,2-dibenzyloxykarbonylethyl)piperazinomethyl]oxazolidin-2-on.

#### Příklad 9

Za katalytického působení 150 mg palladia na uhlí (obsah palladia 1 %) se zpracovává při teplotě místnosti po dobu jedné hodiny plynným vodíkem (za tlaku 0,1 MPa) 1,1 g 3-(4-aminomethylfenyl)-5(R)-[4-(1,2-dibenzoyloxykarbonylethylpiperazinomethyl]oxazolidin-2-on (hydrochloridtrihydrát, teplota tání 187 °C). Reakční směs se zfiltruje a po zpracování obvyklým způsobem se získá 3-(4-aminomethylfenyl)-5(R)-[4-(1,2-dikarboxyethyl)piperazinomethyl]oxazolidin-2-on, trihydrochloridhydrát o teplotě tání 200 °C. Obdobně se získá odštěpením benzylové skupiny z 3-(4-guanidinylmethylfenyl)-5(R)-[4-(1,2-dibenzyloxykarbonylethyl)piperazinomethyl]oxazolidin-2-onu 3-(4-guanidinylmethylfenyl)-5(R)-[4-(1,2-dikarboxyethyl)piperazinomethyl]oxazolidin-2-on o teplotě tání 262 °C.

#### Příklad 10

V 50 ml methanolu se rozpustí 1,3 g 3-[4-(5-oxo-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)fenyl]-5-(4-ethoxykarbonyl-4-ethoxykarbonylmethylpiperidinomethyl)oxazolidin-2-onu [připravitelného způsobem podle příkladu 1] a hydrogenuje se na Raneyově niklu. Reakční směs se zfiltruje a filtrát se zahustí ve vakuu. Získaný produkt se zpracovává za tepla 20 ml ethylacetátu a po ochlazení se odsaje. Získá se 3-(4-amidinofenyl)-5-(4-ethoxykarbonyl-4-ethoxykarbonylmethylpiperidinomethyl)oxazolidin-2-on hydrojodid o teplotě tání 123 °C.

#### Příklad 11

Podobně jako podle příkladu 9 se získá redukčním odštěpením 5-oxo-1,2,4-oxadiazolinové skupiny z 3-[4-(5-oxo-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)fenyl]-5-[4-(1,2-diethoxykarbonylethyl)piperazinomethyl]oxazolidin-2-onu po obvyklém zpracování 3-(4-amidinofenyl)-5-[4-(1,2-diethoxykarbonylethyl)piperazinomethyl]oxazolidin-2-on acetát o teplotě tání 179 °C.

#### Příklad 12

Do roztoku 0,3 g 3-(4-amidinofenyl)-5-(4-ethoxykarbonyl-4-ethoxykarbonylmethylpiperidinomethyl)oxazolidin-2-onu ve 20 ml tetrahydrofuranu se přidá 20 ml 20% roztoku hydroxidu sodného a míchá se po dobu 24 hodin při teplotě místnosti. Po odstranění rozpouštědla a po sušení vymrazováním se získá sodná sůl 3-(4-amidinofenyl)-5-(4-karboxy-4-karboxymethylpiperidinomethyl)oxazolidin-2-onu o teplotě tání vyšší než 330 °C. Podobně se získá z 3-(4-amidinofenyl)-5-[4-(1,2-diethoxykarbonylethyl)piperazinomethyl]oxazolidin-2-onu sodná sůl dihydrátu 3-(4-amidinofenyl)-5-[4-(1,2-dikarboxyethyl)piperazinomethyl]oxazolidin-2-onu o teplotě tání vyšší než 330 °C.

### Příklad 13

V 60 ml methanolu se suspenduje 0,8 g 3-(4-amidinofenyl)-5-(4-ethoxykarbonyl-4-ethoxykarbonylmethylpiperidinomethyl)oxazolidin-2-onu [přípravitelného způsobem podle příkladu 9], smísí se s 10 ml 2N roztoku hydroxidu sodného a míchá se po dobu čtyř hodin při teplotě místnosti. Po odstranění rozpouštědla se zbytek vyjme do vody, hodnota pH se přidáním zředěné kyseliny chlorovodíkové upraví na 3 a reakční směs se zfiltruje přes ionex. Po extrakci ethylacetátem se filtrát vysuší síranem hořečnatým. Po odstranění rozpouštědla a po následujícím sušením vymrazováním se získá 3-(4-amidinofenyl)-5-(4-karboxykarbonyl-4-karboxymethylpiperidinomethyl)oxazolidin-2-on.

Obdobně se získá zmýdelněním

3-(4-amidinofenyl)-5-[4-(1,2-di-ethoxykarbonylethyl)piperazinomethyl]oxazolidin-2-onu

3-(4-amidinofenyl)-5-[4-(1,2-dikarboxyethyl)piperazinomethyl]-oxazolidin-2-on acetát, teplota tání 145 °C,

3-(1-methyl-4-piperidyl)-5-(4-ethoxykarbonyl-4-ethoxykarbonylmethylpiperidinomethyl)oxazolidin-2-onu

3-(1-methyl-4-piperidyl)-5-(4-karboxy-4-karboxymethylpiperidinomethyl)oxazolidin-2-on,

3-(1-benzyl-4-piperidylmethyl)-5-(4-ethoxykarbonyl-4-ethoxykarbonylmethylpiperidinomethyl)oxazolidin-2-onu

3-(1-benzyl-4-piperidylmethyl)-5-(4-ethoxykarbonyl-4-karboxymethylpiperidinomethyl)oxazolidin-2-on,

3-[2-(1-benzyl-4-piperidyl)ethyl]-5-(4-ethoxykarbonyl-4-ethoxykarbonylmethylpiperidinomethyl)oxazolidin-2-onu

3-[2-(1-benzyl-4-piperidyl)ethyl]-5-(4-ethoxykarbonyl-4-karboxymethylpiperidinomethyl)oxazolidin-2-on,

3-[3-(1-benzyl-4-piperidyl)propyl]-5-(4-ethoxykarbonyl-4-ethoxy-

karbonylmethylpiperidinomethyl)oxazolidin-2-onu

3-[3-(1-benzyl-4-piperidyl)propyl]-5-(4-ethoxykarbonyl-4-karboxy-methylpiperidinomethyl)oxazolidin-2-on,

3-[4-(1-benzyl-4-piperidyl)butyl]-5-(4-ethoxykarbonyl-4-ethoxy-karbonilmethylpiperidinomethyl)oxazolidin-2-onu

3-[4-(1-benzyl-4-piperidyl)butyl]-5-(4-ethoxykarbonyl-4-karboxy-methylpiperidinomethyl)oxazolidin-2-on,

3-[2-(1-benzyl-4-piperaziny)ethyl]-5-(4-ethoxykarbonyl-4-ethoxy-karbonilmethylpiperidinomethyl)oxazolidin-2-onu

3-[2-(1-benzyl-4-piperaziny)ethyl]-5-(4-ethoxykarbonyl-4-karboxy-methylpiperidinomethyl)oxazolidin-2-on,

3-[3-(1-benzyl-4-piperaziny)propyl]-5-(4-ethoxykarbonyl-4-ethoxy-karbonilmethylpiperidinomethyl)oxazolidin-2-onu

3-[3-(1-benzyl-4-piperaziny)propyl]-5-(4-ethoxykarbonyl-4-karboxy-methylpiperidinomethyl)oxazolidin-2-on,

3-[4-(1-benzyl-4-piperaziny)butyl]-5-(4-ethoxykarbonyl-4-ethoxy-karbonilmethylpiperidinomethyl)oxazolidin-2-onu

3-[4-(1-benzyl-4-piperaziny)butyl]-5-(4-ethoxykarbonyl-4-karboxy-methylpiperidinomethyl)oxazolidin-2-on,

3-(1-methyl-4-piperidyl)-5-(4-ethoxykarbonyl-4-ethoxykarbonilmethylpiperidinomethyl)oxazolidin-2-onu

3-(1-methyl-4-piperidyl)-5-(4-karboxy-4-karboxymethylpiperidinomethyl)oxazolidin-2-on,

3-(1-isopropyl-4-piperidyl)-5-(4-ethoxykarbonyl-4-ethoxykarbonilmethylpiperidinomethyl)oxazolidin-2-onu

3-(1-isopropyl-4-piperidyl)-5-(4-karboxy-4-karboxymethylpiperidinomethyl)oxazolidin-2-on,

3-(1-terc.-butyl-4-piperidylmethyl)-5-(4-ethoxykarbonyl-4-ethoxykarbonilmethylpiperidinomethyl)oxazolidin-2-onu

3-(1-terc.-butyl-4-piperidylmethyl)-5-(4-karboxy-4-karboxymethyl-piperidinomethyl)oxazolidin-2-on,

3-(1-ethyl-4-piperidylmethyl)-5-(4-ethoxykarbonyl-4-ethoxykarbonylmethylpiperidinomethyl)oxazolidin-2-onu

3-(1-ethyl-4-piperidylmethyl)-5-(4-karboxy-4-karboxymethyl-piperidinomethyl)oxazolidin-2-on,

3-[2-(1-isopropyl-4-piperidyl)ethyl]-5-(4-ethoxykarbonyl-4-ethoxykarbonylmethylpiperidinomethyl)oxazolidin-2-onu

3-[2-(1-isopropyl-4-piperidyl)ethyl]-5-(4-karboxy-4-karboxymethyl-piperidinomethyl)oxazolidin-2-on,

3-[2-(1-methyl-4-piperaziny)ethyl]-5-(4-ethoxykarbonyl-4-ethoxykarbonylmethylpiperidinomethyl)oxazolidin-2-onu

3-[2-(1-methyl-4-piperaziny)ethyl]-5-(4-karboxy-4-karboxymethyl-piperidinomethyl)oxazolidin-2-on,

3-[3-(1-ethyl-4-piperaziny)propyl]-5-(4-ethoxykarbonyl-4-ethoxykarbonylmethylpiperidinomethyl)oxazolidin-2-onu

3-[3-(1-ethyl-4-piperaziny)propyl]-5-(4-karboxy-4-karboxymethyl-piperidinomethyl)oxazolidin-2-on,

3-[3-(1-isopropyl-4-piperaziny)propyl]-5-(4-ethoxykarbonyl-4-ethoxykarbonylmethylpiperidinomethyl)oxazolidin-2-onu

3-[3-(1-isopropyl-4-piperaziny)propyl]-5-(4-karboxy-4-karboxymethylpiperidinomethyl)oxazolidin-2-on,

3-[4-(1-propyl-4-piperaziny)butyl]-5-(4-ethoxykarbonyl-4-ethoxykarbonylmethylpiperidinomethyl)oxazolidin-2-onu

3-[4-(1-propyl-4-piperaziny)butyl]-5-(4-karboxy-4-karboxymethyl-piperidinomethyl)oxazolidin-2-on.

#### Příklad 14

Obdobně jako podle příkladu 1 se získá reakcí 1,3 g 1-(1,2-

diethoxykarbonylethyl)piperazinu ("B") s jedním ekvivalentem 3-[4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)fenyl]-5-methansulfonyloxy-methyloxazolidin-2-onu [připravitelného reakcí 4-kyanilanilinu s 2-3-epoxypropan-1-olem za získání N-[4-kyanfenyl]-2,3-dihydroxypropylaminu jeho reakcí s diethylkarbonátem v přítomnosti terc.-butylátu draselného za získání 3-(4-kyanfenyl)-5-hydroxymethyloxazolidin-2-onu, převedením nitrilu s hydroxylaminem a následujícím zpracováním chloridem kyseliny octové na 3-[4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)fenyl]-5-hydroxymethyloxazolidin-2-on a následující esterifikací methansulfonylchloridem] po odstranění rozpouštědla a po zpracováním obvyklým způsobem 3-[4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)fenyl]-5-[4-(1,2-diethoxykarbonylethyl)piperazinomethyl]oxazolidin-2-on o teplotě tání 126 až 127 °C.

Obdobně se získá reakcí "B" a:

3-[4-(5-fenyl-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)fenyl]-5-methansulfonyloxy-methyloxazolidin-2-onu

3-[4-(5-fenyl-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)fenyl]-5-[4-(1,2-diethoxykarbonylethyl)piperazinomethyl]oxazolidin-2-on.

#### Příklad 15

V 50 ml methanolu se rozpustí 1,3 g 3-[4-(5-fenyl-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)fenyl]-5-[4-(1,2-diethoxykarbonylethyl)piperazinomethyl]oxazolidin-2-onu [připravitelného způsobem podle příkladu 14] a hydrogenuje se na Raneyově niklu. Reakční směs se zfiltruje a filtrát se zahustí ve vakuu. Získaný produkt se za tepla zpracovává ethylacetátem a po ochlazení se odsaje a zpracuje se obvyklým způsobem. Získá se 3-[4-(N-benzoylamidino)fenyl]-5-[4-(1,2-diethoxykarbonylethyl)piperazinomethyl]oxazolidin-2-on o teplotě tání 136 °C.

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

#### Příklad A:

##### Injekční fioly

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.

#### Příklad B

##### Čípky

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

#### Příklad C

##### Roztok

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. Roztok se používá jakožto očních kapek.

#### Příklad D

##### Mast

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

#### Příklad E

##### Tablety

Směs 1 kg účinné sloučeniny obecného vzorce I, 4 kg laktosy, 1,2 kg bramborového škrobu, 0,2 kg mastku a 0,1 kg stearátu hořečnatého se lisováním zpracuje na tablety o sobě známým způso-

bem, přičemž každá tableta obsahuje 10 mg účinné látky.

#### Příklad F

##### Dražé

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

#### Příklad G

##### 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.

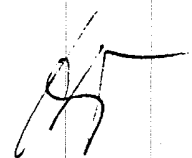
#### Příklad H:

##### Ampulky

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.

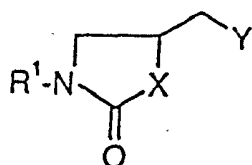
#### Průmyslová využitelnost

Derivát oxazolidinonu a jeho fyziologicky vhodné soli brání vazání fibrinogenu na odpovídající receptory a jsou vhodné pro výrobu farmaceutických prostředků pro ošetřování thrombos, osteoporos, nádorových onemocnění, apoplexie, srdečního infarktu, zánětů, arteriosklerosy a osteolytických onemocnění.



P A T E N T O V Ě N Á R O K Y

1. Derivát oxazolidinonu obecného vzorce I

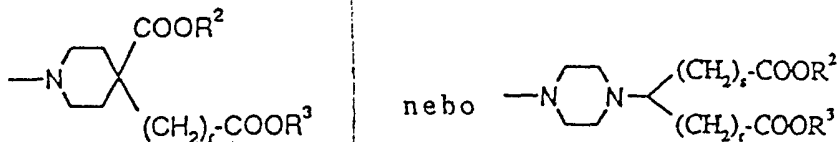


(I)

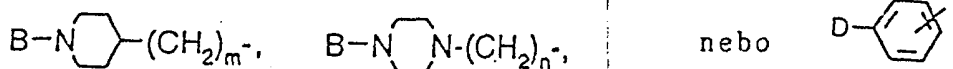
kde znamená

X atom kyslíku, atom síry, skupinu NH nebo NA,

Y



R¹ skupinu obecného vzorce



R² a R³ na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu A nebo benzylovou skupinu,

A alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

B atom vodíku, skupinu A, benzylovou skupinu nebo amidinoskupinu,

D amidinoskupinu, skupinu aminomethylovou, aminohydroxyiminomethylovou, 5-oxo-1,2,4-oxadiazolin-3-ylou, 5-methyl-1,2,4-oxadiazolin-3-ylou nebo guanidinomethylovou skupinu,

m, r a s vždy na sobě nezávisle 0, 1, 2, 3 nebo 4 a

n 2, 3 nebo 4

a jeho fyziologicky vhodné soli.

2. Derivát oxazolidinonu podle nároku 1 obecného vzorce I, kde jednotlivé symboly mají v nároku 1 uvedený význam, ve formě enantiomerů nebo diastereomerů.

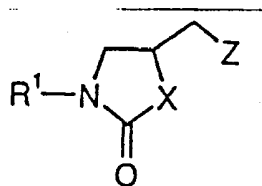
3. Derivát oxazolidinonu podle nároku 1 obecného vzorce I, kde jednotlivé symboly mají v nároku 1 uvedený význam, přičemž volné aminoskupiny nebo amidinoskupiny jsou částečně nebo plně chráněny o so4bě známými chránícími skupinami.

4. Derivát oxazolidinonu podle nároku 1 obecného vzorce I, kterým je

- 3-(4-amidinofenyl)-5-(4-ethoxykarbonyl-4-ethoxykarbonylmethyl)piperidinomethyl)oxazolidin-2-on,
  - 3-(4-amidinofenyl)-5-[4-(1,2-diethoxykarbonylethyl)piperazinomethyl]oxazolidin-2-on,
  - 3-(4-aminomethylfenyl)-5-[4-(1,2-dibenzyloxykarbonylethyl)-piperazinomethyl]oxazolidin-2-on,
  - 3-(4-aminomethylfenyl)-5-[4-(1,2-dikarboxyethyl)piperazinomethyl]oxazolidin-2-on,
  - 3-(4-amidinofenyl)-5-[4-(1,2-dikarboxyethyl)piperazinomethyl]oxazolidin-2-on,
  - 3-(4-guanidinomethylfenyl)-5-[4-(1,2-dikarboxyethyl)piperazinomethyl]oxazolidin-2-on,
- a jeho fyziologicky vhodné adiční soli s kyselinou.

5. Způsob přípravy derivátu oxazolidinonu podle nároku 1 obecného vzorce I, kde jednotlivé symboly mají v nároku 1 uvedený význam a jeho solí, v y z n a č u j í c í s e t í m, že

- se uvolňuje sloučenina obecného vzorce I ze svých funkčních derivátů zpracováním solvolyzačním nebo hydrogenolyzačním činidlem,
- nechává se reagovat sloučenina obecného vzorce II



II,

kde znamená

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

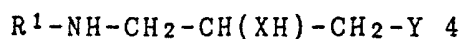
$R^1$  a  $X$  mají v nároku 1 uvedený význam,  
se sloučeninou obecného vzorce III



(III)

kde má  $Y$  v nároku 1 uvedený význam,

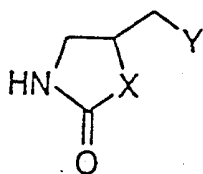
c) nechává se reagovat sloučenina obecného vzorce IV



(IV)

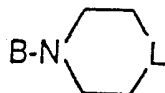
kde  $R^1$ ,  $X$  a  $Y$  mají v nároku 1 uvedený význam,  
s reaktivním derivátem kyseliny uhličitě, nebo

d) nechává se reagovat sloučenina obecného vzorce V



V,

kde  $X$  a  $Y$  mají v nároku 1 uvedený význam,  
se sloučeninou obecného vzorce VI



VI,

kde  $B$  má v nároku 1 uvedený význam a kde znamená  $L$  skupinu  
vzorce



kde znamená

$Z'$  atom chloru, bromu, jodu, skupinu  $OA$ , hydroxylovou skupinu,  
reaktivní esterifikovanou hydroxylovou skupinu nebo lehce  
nukleofilně substituovanou uvolňovanou skupinu,

a  $m$  a  $n$  mají v nároku 1 uvedený význam, nebo

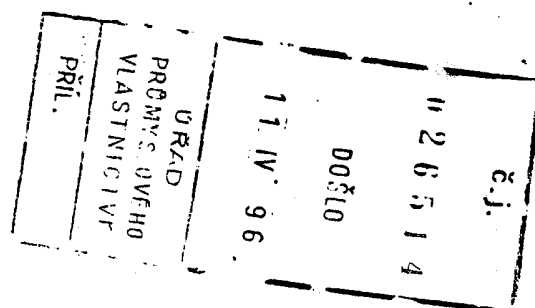
e) alespoň jedna skupina symbolu  $R^1$  a/nebo  $Y$  se převádí na ales-  
poň jednu jinou skupinu symbolu  $R^1$  a/nebo  $Y$  a/nebo

f) se sloučenina obecného vzorce I, kde jednotlivé symboly mají  
shora uvedený význam, převádí zpracováním kyselinou nebo zása-  
dou na svoji sůl.

6. Způsob výroby farmaceutického prostředku, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se sloučenina obecného vzorce I podle nároku 1 a/nebo její fyziologicky vhodná sůl zpracovává s alespoň jedním pevným, kapalným nebo polokapalným nosičem nebo pomocnou látkou na vhodnou dávkovací formu.

7. Farmaceutický prostředek pro potírání nemocí, 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 vhodnou sůl.

8. 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.



15