



УКРАЇНА

(19) UA (11) 40590 (13) C2

(51) 7 C07D263/24, C07D413/12,
A61K31/42МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) ПОХІДНІ ОКСАЗОЛІДЕНОНУ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ТА СПОСІБ ЇЇ ОДЕРЖАННЯ

(21) 94085682

(22) 01.08.1994

(24) 15.08.2001

(31) P 4332384.7

(32) 23.09.1993

(33) DE

(46) 15.08.2001, Бюл. № 7, 2001 р.

(72) Юрасцук Хорст, DE, Раддац Петер, DE, Вурцигер Ханс, DE, Мельзер Гвідо, DE, Бернотат-Данієловскі Сабіна, DE

(73) МЕРК ПАТЕНТ ГМБХ, DE

(56) SU, 1426451 A1, 23.09.88.

EP, 0127902 A1, 12.12.84.

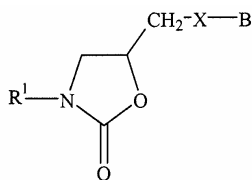
EP, 0312000 A1, 19.04.89.

EP, 0381033 A1, 08.08.90.

DE, 4439846 A1, 09.05.96.

US, 4062862 A, 13.12.77.

(57) 1. Производные оксазолидинона формулы (I)

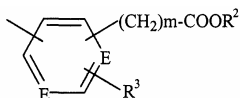


(I)

где R¹ обозначает незамещенный или однократно замещенный с помощью CN, H₂N-CH₂-, H₂N-C(=NH)-, или H₂N-C(=NH)-NH-CH₂-фенильный остаток;

X обозначает O;

B обозначает



R² обозначает H или A;

A обозначает алкил с 1-6 C-атомами;

R³ обозначает H или (CH₂)ₙ-COOR²;

E обозначает CH;

m обозначает 1;

n обозначает 0 или 1,

а также их физиологически приемлемые соли.

2. Производные оксазолидинона формулы I, представляющие собой:

(а) 3-п-амидино-фенил-5-(п-карбоксиметилфеноксиметил)-оксазолидин-2-он,

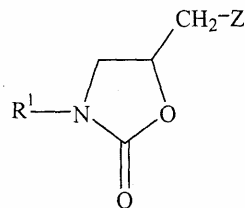
(б) 3-п-амидинофенил-5-(п-карбоксикарбонилметилфеноксиметил)-оксазолидин-2-он,

(в) натриевая соль 3-п-аминометилфенил-5-(п-карбоксиметилфеноксиметил)-оксазолидин-2-она,

(г) 3-п-гуанидинометилфенил-5-(п-карбоксиметилфеноксиметил)-оксазолидин-2-он.

3. Энантиомерное соединение формулы (I) по п.1 или одна из его солей.

4. Способ получения производных оксазолидинона формулы I по п.1, а также их солей, отличающийся тем, что соединение формулы (II)



(II)

где R¹ имеет указанное в п.1 формулы изобретения значение;

Z обозначает Cl, Br, I, OH или реакционноспособную этерифицированную до сложноэфирной OH-группу,

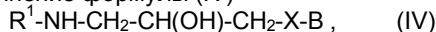
вводят во взаимодействие с соединением формулы (III)



(III)

где B имеет вышеуказанное значение и Y обозначает OH, SH, NH₂, NAH или производимый от OH или SH солеобразный остаток,

или соединение формулы (IV)



(IV)

где R¹, B и X имеют указанные значения, или одно из его реакционноспособных производных вводят во взаимодействие с реакционноспособным производным угольной кислоты; или соединение формулы (I) высвобождают из одного из его функциональных производных путем обработки с помощью сольволизующего или гидрогенолизующего средства; и/или в соединении формулы (I) один или оба остатка R¹ и/или B превращают в другой (другие) остаток (остатки) R¹ и/или B, и/или соединение формулы (I) путем обработки кислотой или основанием переводят в одну из его солей.

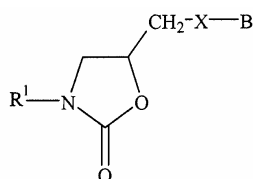
5. Способ получения фармацевтических композиций, обладающих подавляющей связывание фибрина с фибриногенным рецептором и агрегацию

тромбоцитов активностью, **отличающийся** тем, что соединение формулы (I) по п.1 и/или одну из его физиологически приемлемых солей вместе по меньшей мере с одним твердым, жидким или полужидким носителем или вспомогательным веществом доводят до пригодной дозировочной формы.

6. Фармацевтическая композиция, обладающая подавляющей связывание фибрина с фибрино-

генным рецептором и агрегацию тромбоцитов активностью на основе активного вещества и обычных добавок, **отличающаяся** тем, что она содержит в качестве активного вещества по меньшей мере одно соединение формулы (I) и/или одну из его физиологически приемлемых солей в эффективном количестве.

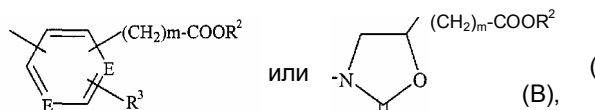
Изобретение относится к производным оксазолидинона формулы (I)



I,

где R¹ обозначает незамещенный или однократно замещенный с помощью CN; H₂N-CH₂-; A₂N-CH₂-; H₂N -C(=NH)-; H₂N-C(=NH)-NH-H₂N-C(=NH)- CH₂-; HO-NH-C(=NH)- или HO-NH-C(=NH)-NH-фенильный остаток, X обозначает O, S, SO, SO₂, -NH- или -NA-;

B обозначает:



A обозначает алкил с 1–6 C-атомами;

R² обозначает H, A, Li, Na, K, NH₄ или бензил;

R³ обозначает H или (CH₂)ₙ-COOR²;

E каждый обозначает, независимо друг от друга, CH или N;

Q обозначает O, S или NH;

"m" обозначает 1, 2 или 3; и

"n" обозначает 0, 1, 2 или 3;

а также их физиологически приемлемым солям.

Подобные соединения известны из европейского патента EP-A1 – 0381033.

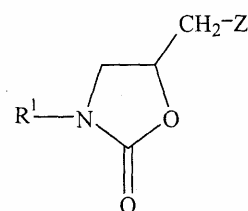
В основу изобретения положена задача получения новых соединений с ценными свойствами, в особенности таких, которые можно применять для приготовления лекарственных средств.

Эта задача решается благодаря изобретению. Найдено, что соединения формулы (I), а также их сольваты и соли при хорошей совместимости обладают ценными фармакологическими свойствами. В особенности они подавляют связывание фибриногена, фибронектина и фактора Виллебранда с рецептором фибриногена тромбоцитов (гликопротеин Пб/Ша), как также связывание их 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 препятствуют образованию тромбо-

цитных тромбов и поэтому могут применяться для лечения тромбозов, апоплексии, инфаркта сердца, воспалений, атеросклероза. Далее, соединения оказывают воздействие на опухолевые клетки, тем, что они подавляют их метастазирование. Таким образом их также можно использовать в качестве противоопухолевого средства.

Свойства соединений можно обнаруживать методами, которые описаны в европейском патенте EP-A1-0 462 960. Подавление связывания фибрина с фибриногенным рецептором можно доказать способом, который описан, в европейском патенте EP-A1-0 381033. Подавляющее агрегацию тромбоцитов действие можно обнаружить *ин витро* по методу Борна (Nature, 4832, 927-929, 1962).

Предметом изобретения, далее, является способ получения соединения указанной формулы (I), а также его солей, отличающийся тем, что соединение формулы (II):



II,

где R¹ имеет указанное по п. 1 формулы изобретения значение, и

Z обозначает Cl, Br, I, OH или реакционноспособную этерифицированную до сложного эфира OH-группу,

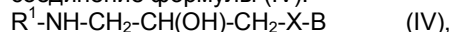
вводят во взаимодействие с соединением формулы (III):



где B имеет вышеуказанное значение и

Y обозначает OH, SH, NH₂, NAH или производимый от OH или SH солеобразный остаток, или

соединение формулы (IV):



где R¹, B и X имеют вышеуказанные значения,

или одно из его реакционноспособных производных вводят во взаимодействие с реакционноспособным производным угольной кислоты,

или, для получения гуанидино-соединения формулы (I) (R¹ = однократно замещенный с помощью H₂N-C(=NH)-NH-фенильный остаток), аминосоединение, соответствующее формуле (I), которое, однако, вместо остатка R¹ содержит аминифенильную группу, обрабатывают с помощью амидирующего средства;

или соединение формулы (I) высвобождают из одного из его функциональных производных путем обработки с помощью сольволизующего или гидрогенолизующего средства,

и/или в соединении формулы (I) один или оба остатка R^1 и/или В превращают в другой (другие) остаток (остатки) R^1 и/или В и/или соединение формулы (I) путем обработки кислотой или основанием переводят в одну из его солей.

Соединения формулы (I) содержат по меньшей мере один хиральный центр и поэтому могут находиться в нескольких энантиомерных формах. Все эти формы (например, D- и L-формы) и их смеси (например, DL-формы) входят в формулу (I).

Указанные выше и ниже, остатки, соответственно, параметры В, X, $R^1 - R^3$, А, Е, Q, Y, Z, "m" и "n" имеют указанные в формулах (I), (II) или (III) значения, если не указано ничего другого.

В вышеприведенных формулах, группа А содержит 1–6, предпочтительно 1, 2, 3 или 4 С-атома. В частности, А предпочтительно обозначает метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор.-бутил или трет.-бутил, далее, также пентил, 1-, 2- или 3-метилбутил, 1,1-, 1,2- или 2,2-диметилпропил, 1-этилпропил, гексил, 1-, 2-, 3- или 4-метилпентил.

Х предпочтительно обозначает О, однако, также S, NH или NA, например, $N-CH_3$ или также SO , а также SO_2 .

R^1 обозначает предпочтительно замещенный в положении 4, однако, также положении 2 или 3, как указано выше, фенильный остаток, в частности предпочтительно 2-, 3- или в особенности 4-амидинофенил, 2-, 3- или 4-аминометилфенил, 2-, 3-, 4-гуанидинометилфенил, 2-, 3- или 4-цианфенил или, однако, 2-, 3- или 4-N-алкиламинметилфенил, причем в этих случаях алкилом предпочтительно является метил или этил.

"В" обозначает предпочтительно одно- или двукратно замещенный фенил или пирролил или, однако, однократно замещенный тиенил, далее, также пиридинил, фуранил или пиримидинил, в незамещенной или замещенной форме, причем возможны указанные заместители. В частности, "В" предпочтительно обозначает 2-, 3- или 4-карбоксиметил-, 2-, 3- или 4-метокси-карбонил- или -этоксикарбонил-фенил, далее, также предпочтительно 2-карбоксиметил-тиен-4-ил, 2-карбоксиметилпиррол-4-ил, 3-карбоксиметилпиррол-4-ил, 2,5-дикарбоксиметил- или 2,3-дикарбоксиметилпиррол-4-ил, 2-карбоксиметил-3-карбокси- или 2-карбоксиметил-5-карбокси-пиррол-4-ил, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-, 3,5-дикарбоксиметилфенил, а также предпочтительно сложные метиловые или этиловые эфиры вышеуказанных предпочтительных остатков или также производимые от них остатки Li-, Na-, K- или аммониевой соли.

R^2 обозначает предпочтительно водород, А или Na, в то время как R^3 особенно предпочтительно обозначает H или карбоксиметил. "Е" предпочтительно обозначает CH, и Q предпочтительно обозначает серу или NH.

Параметры "m" и "n" предпочтительно обозначают 1, далее, также 2 или 3. Переменная "n", сверх того, также может обозначать ноль.

Из соединений формулы (I) предпочтительны те, в которых минимально один из указанных остатков, групп и/или параметров имеет одно из указанных предпочтительных значений. Некоторые группы предпочтительных соединений представляют собой таковые формул (Ia) – (Ij), которые соответствуют формуле (I), где, однако:

в Ia: X обозначает кислород;

в Ib: X обозначает кислород и "В" обозначает 2-, 3- или 4-карбоксиметилфенил;

в Ic: X обозначает кислород и R^1 обозначает 2-, 3- или 4-амидино-фенил;

в Id: X обозначает NH или NA и R^1 обозначает 2-, 3- или 4-амидино-фенил;

в Ie: X обозначает серу и R^1 обозначает 2-, 3- или 4-амидино-фенил;

в If: X обозначает кислород и "В" обозначает 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- или 3,5-дикарбоксиметилфенил;

в Ig: X обозначает кислород и "В" обозначает 2-карбоксиметил или 3-карбоксиметил-тиен-4-ил или -пиррол-4-ил;

в Ih: X обозначает кислород и "В" обозначает 2,3- или 2,5-дикарбоксиметил- или 2-карбоксиметил-3-карбокси-, соответственно, 2-карбоксиметил-5-карбокси-пиррол-4-ил;

в Ii: X обозначает кислород;

В обозначает 2-, 3- или 4-карбоксифенил; и

R^1 обозначает 2-, 3- или 4-амидинофенил;

в Ij: X обозначает кислород;

"В" обозначает 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- или 3,5-дикарбоксиметилфенил; и

R^1 обозначает 2-, 3- или 4-амидинофенил.

Далее, предпочтительны соединения, которые сами по себе соответствуют формулам (Ia) – (Ij), однако, где карбоксильная группа остатка "В" заменена метоксикарбонильной или этоксикарбонильной группой.

Соединения формулы (I) и также исходные вещества для их получения впрочем получают само по себе известными способами, которые описаны в литературе (например, в справочниках, как Губен-Вейл, Методы органической химии, изд. Georg-Thieme Штутгарт, далее, европейские патенты EP-A1-0381033 и EP-A1-0462960), а именно при реакционных условиях, которые известны и пригодны для указанных взаимодействий. При этом можно использовать само по себе известные, здесь подробнее не упомянутые варианты.

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

Соединения формулы (I) можно получать тем, что их высвобождают из их функциональных производных путем сольволиза, и особенности гидролиза, или путем гидрогенолиза.

Предпочтительными исходными веществами для сольволиза, соответственно, гидрогенолиза, являются такие, которые обычно соответствуют формуле (I), однако вместо одной или нескольких свободных amino- и/или гидроксильных групп содержат соответствующие защищенные amino- и/или гидроксильные группы, предпочтительно такие, которые вместо H-атома, который связан с N-атомом, содержат защитную для ами-

но-группы группы, в особенности такие, которые вместо NH-группы содержат R'-N-группу, где R' обозначает защитную для amino-группы группы, и/или такие, которые вместо H-атома гидроксильной группы содержат защитную для гидроксильной группы группу, например, такие, которые соответствуют формуле (I), однако, вместо группы COOH содержат группу -COOR", где R" обозначает защитную для гидроксильной группы группу.

В молекуле исходного вещества также могут находиться несколько – одинаковых или разных – защищенных amino- и/или гидроксильных групп. В случае, если имеющиеся защитные группы отличаются друг от друга, то они во многих случаях могут селективно отщепляться.

Выражение "защитная для amino-группы группа" общеизвестно и относится к группам, которые пригодны для защиты (блокирования) amino-группы от химических взаимодействий, которые, однако, легко удаляются после того, как прошла желательная химическая реакция в другом месте молекулы. Типичными для таких групп являются в особенности незамещенные или замещенные ацильные, арильные (например, 2,4-динитрофенил (DNP)), аралоксиметильные (например, бензил-оксиметил /BOM/) или аралкильные группы (например, бензил, 4-нитробензил, трифенилметил). Так как amino-защитные группы после желательной реакции (или последовательности реакций) удаляются, их род и размер, впрочем, не критические, однако, предпочтительны группы с 1–20, в особенности 1–8 атомами. Выражение "ацильная группа" в связи с настоящим способом нужно понимать в самом широком смысле. Оно охватывает производимые от алифатических, ариалифатических, 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 алканойл, как ацетил, пропионил, бутирил, аралканоил, как фенилацетил, арил, как бензойл или толуойл, арилоксиалканойл, как феноксиацетил, алкоксикарбонил, как метоксикарбонил, этоксикарбонил, 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил, изопропоксикарбонил, трет.-бутоксикарбонил (BOC), 2-иодэтоксикарбонил, аралкилоксикарбонил, как бензилоксикарбонил (CBZ), 4-метоксibenзилоксикарбонил, 9-флуоренилметоксикарбонил (FMOC). Предпочтительными защитными для amino-групп группами являются BOC, DNP и BOM, далее, CBZ, бензил и ацетил.

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

мами. Примерами защитных для гидроксильной группы являются, между прочим, трет.-бутил, бензил, п-нитробензойл, п-толуолсульфонил и ацетил, причем бензил и ацетил особенно предпочтительны.

Используемые в качестве исходных веществ функциональные производные соединений формулы (I) можно получать обычными способами, которые описаны, например, в указанных выше работах и патентных заявках, например, путем взаимодействия соединений, которые соответствуют формулам (II) и (III), причем, однако, по меньшей мере одно из этих соединений содержит защитную группу вместо H-атома.

Высвобождение соединений формулы (I) из их функциональных производных осуществляется – в зависимости от используемой защитной группы-, например, с помощью сильных кислот, целесообразно, с помощью трифторуксусной кислоты или хлорной кислоты, однако, также с помощью других сильных неорганических кислот, как соляная кислота или серная кислота, с помощью сильных органических карбоновых кислот, как трихлоруксусная кислота, или сульфоновых кислот, как бензол- или п-толуолсульфонокислота. Присутствие дополнительного инертного растворителя возможно, однако, не всегда необходимо.

В качестве инертных растворителей предпочтительно пригодны органические, например, карбоновые кислоты, как уксусная кислота; простые эфиры, как тетрагидрофуран или диоксан; амиды, как диметилформамид (DMF); галогенированные углеводороды, как дихлорметан; далее, также спирты, как метанол, этанол или изопропанол, а также вода. Далее, применяют смеси вышеуказанных растворителей. Трифторуксусную кислоту предпочтительно применяют в избытке без добавки другого растворителя, хлорную кислоту – в виде смеси из уксусной кислоты с 70%-ной хлорной кислотой в соотношении 9:1. Температуры реакции целесообразно составляют 0–примерно 50°C, предпочтительно работают при 15–30°C (комнатная температура).

BOC-группу можно отщеплять, например, предпочтительно с помощью 40%-ной трифторуксусной кислоты в дихлорметане или с помощью примерно 3–5 и HCl в диоксане при 15–60°C; FMOC - группу можно отщеплять предпочтительно, с помощью примерно 5–20%-ного раствора диметиламина, диэтиламина или пиперидина в DMF при 15–50°C. Отщепление DNP-группы осуществляют, например, также с помощью примерно 3–10%-ного раствора 2-меркаптоэтанола в смеси DMF с водой при 15–30°C.

Гидрогенолитически удаляемые защитные группы (например, BOM, CBZ или бензил) можно отщеплять, например, путем обработки водородом в присутствии катализатора (например, катализатора на основе благородного металла, как палладий, целесообразно на носителе, как уголь). В качестве растворителя при этом пригодны вышеуказанные, в особенности, например, спирты, как метанол или этанол, или амиды, как DMF. Гидрогенолиз, как правило, проводят при температурах примерно 0–100°C и давлениях примерно 1–200 бар, предпочтительно при 20–30°C и 1–10 бар. Гидрогенолиз CBZ-группы, например, хорошо

протекает при использовании 5–10%-ного палладия-на-угле в метаноле при 20–30°C.

Соединения формулы (I) можно получать предпочтительно также путем взаимодействия оксазолидинона формулы (II) с соединением формулы (III). При этом целесообразно используют само по себе известные методы этерификации до простых эфиров или N-алкилирования аминов.

Удаляемая группа Z в формуле (II) предпочтительно обозначает Cl, Br, I, C₁-C₈-алкилсульфонилокси-группу, как метан- или этансульфонилокси-группа, или C₆-C₁₀-арилсульфонилокси-группу, как бензол-, p-толуол- или 1- или 2-нафталинсульфонилокси-группа.

Реакцию осуществляют предпочтительно в присутствии дополнительного основания, например, гидроксида щелочного или щелочноземельного металла или карбоната щелочного или щелочноземельного металла, как гидроксид натрия, калия или кальция, карбонат 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 до 200°C, предпочтительно при 0–120°C. В случае, 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 анилина формулы R¹-NH₂, где R¹ имеет указанное значение, с соединением формулы R⁵CH₂-CH(R⁶)-CH₂OH (где R⁵=Z, R⁶=OR⁷, где R⁷ обозначает защитную группу, причем R⁵ и R⁶ вместе также обозначают кислород) с получением соединения формулы R¹--NH-CH₂-CH(R⁶)-CH₂OH (где R⁶=OR⁷ или OH), в случае необходимости отщепления защитной группы R⁷ с получением соединений формулы R¹-NH-CH₂-CH(OH)-CH₂OH, взаимодействия 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, SOB₂, метансульфонилхлорида или p-толуолсульфонилхлорида. Соединения формулы Y-B (III), как правило, известны или получаются по аналогии с известными соединениями.

Соединения формулы (I), далее, можно получать путем взаимодействия соединения формулы (IV) (или его реакционноспособного производного) с реакционноспособным производным угольной кислоты.

В качестве производных угольной кислоты в особенности пригодны диалкилкарбонаты, как диэтилкарбонат, далее, также сложные алкиловые эфиры хлормуравьиной кислоты, как этилхлорформат. Предпочтительно используют производное угольной кислоты, которое целесообразно используется в избытке, также в качестве растворителя соответственно, суспендирующего агента. Однако также может присутствовать один из указанных растворителей, если он инертен при этом взаимодействии. Далее, рекомендуется добавка основания, в особенности алкоголята щелочного металла, как трет.-бутилат калия. Целесообразно

работают при реакционных температурах 0–150°C, предпочтительно 70–120°C.

Исходные вещества формулы (IV), как правило, являются новыми. Их получают, например, путем функционализации вышеуказанных соединений формулы R¹-NH-CH₂-CH(OH)-CH₂OH с получением соединений формулы R¹-NH-CH₂-CH(OH)-CH₂-/ и введения во взаимодействие с соединениями формулы B-Y (III).

Для получения соединений формулы (I), где R¹ обозначает гуанидинофенильную группу, соответствующее аминофенильное соединение можно обрабатывать амидинирующим средством. В качестве амидинирующего средства предпочтительно 1-амидино-3,5-диметилпиразол, который в особенности используется в форме его нитрата. Целесообразно работают при добавке основания, как триэтиламин или этилдиизопропиламин, в инертном растворителе или смеси растворителей, например, как вода с диоксином, при температурах 0–120°C, предпочтительно 60–120°C.

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

В особенности можно циано-группы восстанавливать до аминометильных групп или превращать в амидино-группы, можно этерифицировать до сложных эфиров карбоксильные группы, расщеплять сложноэфирные группы, гидрогенолитически удалять бензильные группы, переводить аминометильные группы в гуанидинометильные группы.

Восстановление циано-групп в аминометильные группы целесообразно осуществлять путем каталитического гидрирования, например, в присутствии никеля Ренея, при температурах 0–100°C, предпочтительно при 10–30°C, и давлениях при 1–200 бар, предпочтительно при нормальном давлении, в инертном растворителе, например, в низшем алканоле, как метанол или этанол, целесообразно в присутствии аммиака. Если работают, например, примерно при 20°C и давлении 1 бар, то в исходном продукте сохраняются имеющиеся сложноэфирные бензильные группы или N-бензильные группы. Если их хотят отщепить гидрогенолитически, то целесообразно используют катализатор на основе благородного металла, предпочтительно палладий-на-угле, причем к раствору можно добавлять кислоту, как уксусная кислота, а также воду.

Для получения амидина формулы (I) (R¹ = амидинофенил) можно к нитрилу формулы (I) (R¹ = цианфенил) присоединять аммиак. Присоединение предпочтительно осуществляют многостадийно, тем, что само по себе известным образом а) нитрил с помощью H₂S превращают в тиаамид, который с помощью алкилирующего средства, например, CH₃I переводят в соответствующий сложный S-алкил-имидотиоэфир, который, со своей стороны, вводят во взаимодействие с NH₃ с получением амидина, б) нитрил с помощью спирта, например, этанола, в присутствии HCl превращают в соответствующий сложный имидоэфир и его обрабатывают аммиаком, или в) нитрил вводят во взаимодействие с бис-(триметилсил)-амидом лития и продукт затем гидролизуют.

Аналогичным образом, соответствующие N-гидрокси-амидины формулы (I) (R¹ = замещенный

с помощью HO-NH=C(=NH) (фенил) получают из нитрилов, когда работают согласно а) или б), однако, с гидроксиламином вместо аммиака.

Для этерификации до сложного эфира, кислоту формулы (I) ($\text{R}^2=\text{H}$) можно обрабатывать избытком спирта формулы $\text{R}^2\text{-OH}$ ($\text{R}^2=\text{A}$ или бензил), целесообразно в присутствии сильной кислоты, как соляная кислота или серная кислота, при температурах $0\text{--}100^\circ\text{C}$, предпочтительно при $20\text{--}50^\circ\text{C}$.

Наоборот, сложный эфир формулы (I) ($\text{R}^2=\text{A}$ или бензил) можно превращать в соответствующую кислоту формулы (I) ($\text{R}^2=\text{H}$), целесообразно путем сольволиза согласно одному из вышеуказанных методов, например, с помощью NaOH или KOH в смеси диоксиана с водой при температурах $0\text{--}40^\circ\text{C}$, предпочтительно при $10\text{--}30^\circ\text{C}$.

Основание формулы (I) с помощью кислоты можно переводить в соответствующую соль при соединении кислоты. Для этого превращения применяют в частности кислоты, которые дают физиологически приемлемые соли. Так, можно применять неорганические кислоты, например, как серная кислота, азотная кислота; галогенводородные кислоты, как соляная кислота или бромоводородная кислота; фосфорные кислоты, как ортофосфорная кислота; сульфаминовая кислота; далее, органические кислоты, в особенности алифатические, алициклические, арилатические, ароматические или гетероциклические одно- или многоосновные карбоновые, сульфоновые или серные кислоты, например, как муравьиная, уксусная, трифторуксусная, пропионовая, пивалиновая, диэтилкуксусная, малоновая, янтарная, пимелиновая, фумаровая, малеиновая, молочная, винная, яблочная, лимонная, глюконовая, аскорбиновая, никотиновая, изоникотиновая кислота; метан- или этансульфоокислота, этандисульфокислота, 2-гидроксиэтансульфоокислота, бензолсульфоокислота, п-толуолсульфоокислота, нафталин-моно- и дисульфокислоты, лаурилсерная кислота. Соли с физиологически приемлемыми кислотами, например, пикраты, можно применять для выделения и/или очистки соединений формулы (I).

Свободные основания формулы (I), если желательно, также 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) ($\text{R}^2=\text{H}$) путем взаимодействия с соответствующими основаниями превращать в их соли металлов или аммония, например, в их натриевые, калиевые или кальциевые соли.

Соединения формулы (I) содержат один или несколько хиральных центров и поэтому могут находиться в рацемической или оптически-активной форме. Полученные рацематы можно механически или химически, согласно само по себе известным методам, разделять на энантиомеры. Предпочтительно из рацемической смеси путем введения во взаимодействие с оптически-активным разделительным средством получают диастереомеры. В качестве разделительного средства пригодны, например, оптически активные кислоты, как D- или L-формы винной кислоты, диацетилвинной

кислоты, дибензоилвинной кислоты, миндальной кислоты, яблочной кислоты, молочной кислоты, или различные оптически активные камфорсульфоокислоты, как β -камфорсульфоокислота.

Предпочтительно также разделение энантиомеров с помощью заполненной оптически активным разделяющим средством (например, динитробензоил-фенил-глицином) колонки, в качестве элюирующего средства пригодны, например, смесь гексана с изопропанолом и ацетонитрилом.

Естественно, также можно получать оптически активные соединения формулы (I) согласно вышеописанным методам, 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 приготовления 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 использовать в качестве лекарственного средства в медицине или ветеринарии. В качестве носителей применяют органические или неорганические вещества, которые пригодны для кишечного (например, орального или ректального) или парентерального введения или для применения в форме ингаляционных распылителей 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 лакированные таблетки и капсулы с резистентными к желудочному соку покрытиями, соответственно, оболочками капсул. Для ректального применения служат свечи; для парентерального введения служат растворы, предпочтительно масляные или водные растворы; далее, суспензии, эмульсии или имплантаты.

Для применения в качестве ингаляционных распылителей можно применять распылители, которые содержат биологически активное вещество либо растворенным, либо суспендированным в смеси рабочих газов. Целесообразно применяют при этом биологически активное вещество в микронизированной форме, причем могут быть добавлены 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 инъекции. 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 ароматизирующие вещества. Если желательно, оно может 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 препаратами, в особенности однако по аналогии с описанными в европейском патенте А-459256 соединениями, предпочтительно в дозах примерно от 5 мг до 1 г, в особенности 50–500 мг на дозировочную единицу. Суточная доза предпочтительно составляет примерно 0,1–20 мг/кг, в особенности 1–10 мг/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, стоимости, момента введения и пути введения, от скорости выделения, комбинации лекарственных средств и тяжести соответствующего заболевания, которое имеет значение для терапии. Предпочтительно оральное введение.

Указанные выше и ниже, все температуры даны в °С. В нижеследующих примерах "обычная обработка" обозначает: добавляют, если необходимо, воду, в зависимости от строения целевого продукта устанавливают рН-значение = 2-8, экстрагируют этилацетатом или дихлорметаном, разделяют, органическую фазу высушивают над сульфатом натрия, выпаривают и очищают путем хроматографии на силикагеле и/или кристаллизации.

Пример 1.

К раствору 1,7 г п-метоксикарбонилметил-фенолята натрия (получен путем переведения п-гидроксibenзилцианида в соответствующую карбоновую кислоту, этерификации с помощью метанола до п-метоксикарбонилметил-фенола и последующего превращения в фенолят) в 20 мл диметилформамида (ДМФ) добавляют 1 эквивалент NaH и перемешивают 30 минут при комнатной температуре. Затем добавляют 3,0 г 3-п-цианфенил-5-метансульфонилокси-метил-оксазолидин-2-она ("А") (получен путем взаимодействия п-аминобензонитрила с 2,3-эпоксипропан-1-олом с получением п-(N-2,3-дигидроксипропиламино)-бензонитрила, взаимодействия с диэтилкарбонатом в присутствии трет.-бутилата калия с получением 3-п-цианфенил-5-гидроксиметил-оксазолидин-2-она и последующей этерификации до сложного эфира с помощью метансульфонилхлорида), растворенные в 10 мл ДМФ, и снова перемешивают в течение 15 минут при комнатной температуре. После удаления растворителя и обычной обработки получают 3-п-цианфенил-5-(п-метоксикарбонил-метил-феноксиметил)-оксазолидин-2-он. Т.пл. = 114–115°C.

Аналогичным образом, путем взаимодействия "А"

с о-метоксикарбонилметил-фенолятом натрия получают 3-п-циан-фенил-5-(о-метоксикарбонил-метил-феноксиметил)-оксазолидин-2-он. $M^+ + 1 = 366$,

с м-метоксикарбонилметил-фенолятом натрия получают 3-п-циан-фенил-5-(м-метоксикарбонил-метил-феноксиметил)-оксазолидин-2-он. Т.пл. = 129–130°C,

с 2,4-бис-(метоксикарбонилметил)-фенолятом натрия получают 3-п-циан-фенил-5-[2,4-бис-

(метоксикарбонил-метил)-феноксиметил]-оксазолидин-2-он,

с 2,5-бис-(метоксикарбонилметил)-фенолятом натрия получают 3-п-циан-фенил-5-[2,5-бис-(метоксикарбонил-метил)-феноксиметил]-оксазолидин-2-он,

с 2,6-бис-(метоксикарбонилметил)-фенолятом натрия получают 3-п-циан-фенил-5-[2,6-бис-(метоксикарбонил-метил)-феноксиметил]-оксазолидин-2-он,

с 3,4-бис-(метоксикарбонилметил)-фенолятом натрия получают 3-п-циан-фенил-5-[3,4-бис-(метоксикарбонилметил)-феноксиметил]-оксазолидин-2-он,

с 3,5-бис-(метоксикарбонилметил)-фенолятом натрия получают 3-п-циан-фенил-5-[3,5-бис-(метоксикарбонил-метил)-феноксиметил]-оксазолидин-2-он,

с натриевой солью 2-метоксикарбонилметил-4-гидрокси-тиофена получают 3-п-циан-фенил-5-(2-метоксикарбонилметил-тиен-4-ил-окси-метил)-оксазолидин-2-он,

с натриевой солью 3-метоксикарбонилметил-4-гидрокси-тиофена получают 3-п-циан-фенил-5-(3-метоксикарбонил-метил-тиен-4-ил-окси-метил)-оксазолидин-2-он,

с натриевой солью 2-метоксикарбонилметил-3-гидрокси-тиофена получают 3-п-циан-фенил-5-(2-метоксикарбонилметил-тиен-3-ил-оксиметил)-оксазолидин-2-он,

с натриевой солью 2-метоксикарбонилметил-4-гидрокси-пиррола получают 3-п-циан-фенил-5-(2-метоксикарбонилметил-пиррол-4-ил-оксиметил)-оксазолидин-2-он,

с натриевой солью 3-метоксикарбонилметил-4-гидрокси-пиррола получают 3-п-циан-фенил-5-(3-метоксикарбонил-метил-пиррол-4-ил-оксиметил)-оксазолидин-2-он,

с натриевой солью 2-метоксикарбонилметил-3-карбокси-4-гидрокси-пиррола получают 3-п-циан-фенил-5-(2-метоксикарбонилметил-3-карбокси-пиррол-4-ил-окси-метил)-оксазолидин-2-он,

с натриевой солью 2-карбокси-3-гидрокси-5-метоксикарбонилметил-пиррола получают 3-п-циан-фенил-5-(2-карбокси-5-метоксикарбонилметил-пиррол-3-ил-окси-метил)-оксазолидин-2-он.

Пример 2.

Раствор 0,9 г 3-п-цианфенил-5-(п-метоксикарбонилметил-феноксиметил)-оксазолидин-2-она (т. пл. = 114–115°C) в 40 мл 10%-ного метанольного раствора NH_3 гидрируют в присутствии 0,6 г никеля Ренея при комнатной температуре и давлении 1 бар вплоть до превращения поглощения водорода. После отфильтровывания и выпаривания получают путем обычной обработки 3-п-аминометилфенил-5-(п-метоксикарбонилметил-феноксиметил)-оксазолидин-2-он.

Аналогичным образом, путем гидрирования соответствующих нитрилов получают:

3-п-аминометил-фенил-5-(о-метоксикарбонилметил-феноксиметил)-оксазолидин-2-он;

3-п-аминометил-фенил-5-(м-метоксикарбонилметил-феноксиметил)-оксазолидин-2-он;

3-п-аминометил-фенил-5-[2,4-бис-(метоксикарбонилметил)-феноксиметил]-оксазолидин-2-он;

3-п-аминометил-фенил-5-[2,5-бис-(метоксикарбонилметил)-феноксиметил]-оксазолидин-2-он;

3-п-аминометил-фенил-5-[2,6-бис-(метокси-карбонил-метил)-феноксиметил-оксазолидин-2-он];

3-п-аминометил-фенил-5-[3,4-бис-(метокси-карбонил-метил)-фенокси-метил]-оксазолидин-2-он;

3-п-аминометил-фенил-5-[3,5-бис-(метокси-карбонил-метил)-фенокси-метил]-оксазолидин-2-он;

3-п-аминометил-фенил-5-(2-метоксикарбонил-метил-тиен-4-ил-окси-метил)-оксазолидин-2-он;

3-п-аминометил-фенил-5-(3-метоксикарбонил-метил-тиен-4-ил-оксиметил)-оксазолидин-2-он;

3-п-аминометил-фенил-5-(2-метоксикарбонил-метил-тиен-3-ил-оксиметил)-оксазолидин-2-он;

3-п-аминометил-фенил-5-(2-метоксикарбонил-метил-пиррол-4-ил-оксиметил)-оксазолидин-2-он;

3-п-аминометил-фенил-5-(3-метоксикарбонил-метил-пиррол-4-ил-оксиметил)-оксазолидин-2-он;

3-п-аминометил-фенил-5-(2-метоксикарбонил-метил-3-карбокси-пиррол-4-ил-оксиметил)-оксазолидин-2-он;

3-п-аминометил-фенил-5-(2-карбокси-5-метоксикарбонил-метил-пиррол-3-ил-оксиметил)-оксазолидин-2-он.

Пример 3.

2,4 г 3-п-Аминометил-фенил-5-(п-метоксикарбонил-метил-феноксиметил)-оксазолидин-2-она растворяют в 20 мл дихлорметана, добавляют 12 мл трифторуксусной кислоты и перемешивают в течение 20 минут при комнатной температуре. После выпаривания и обычной обработки получают 3-п-аминометил-фенил-5-(п-карбокси-метил-феноксиметил)-оксазолидин-2-он.

Аналогичным образом путем омыления соответствующих сложных эфиров получают следующие карбоновые кислоты:

3-п-цианфенил-5-(п-карбокси-метил-феноксиметил)-оксазолидин-2-он;

3-п-циан-фенил-5-(о-карбокси-метил-феноксиметил)-оксазолидин-2-он;

3-п-циан-фенил-5-(м-карбокси-метил-феноксиметил)-оксазолидин-2-он;

3-п-циан-фенил-5-[2,4-бис-(карбокси-метил)-фенокси-метил]-оксазолидин-2-он;

3-п-циан-фенил-5-[2,5-бис-(карбоксиметил)-феноксиметил]-оксазолидин-2-он;

3-п-циан-фенил-5-[2,6-бис-(карбоксиметил)-феноксиметил]-оксазолидин-2-он;

3-п-циан-фенил-5-[3,4-бис-(карбоксиметил)-феноксиметил]-оксазолидин-2-он;

3-п-циан-фенил-5-[3,5-бис-(карбоксиметил)-феноксиметил]-оксазолидин-2-он;

3-п-циан-фенил-5-(2-карбокси-метил-тиен-4-ил-оксиметил)-оксазолидин-2-он;

3-п-циан-фенил-5-(3-карбоксиметил-тиен-4-ил-оксиметил)-оксазолидин-2-он;

3-п-циан-фенил-5-(2-карбоксиметил-тиен-3-ил-оксиметил)-оксазолидин-2-он;

3-п-циан-фенил-5-(2-карбоксиметил-пиррол-4-ил-оксиметил)-оксазолидин-2-он;

3-п-циан-фенил-5-(3-карбоксиметил-пиррол-4-ил-оксиметил)-оксазолидин-2-он;

3-п-циан-фенил-5-(2-карбоксиметил-3-карбокси-пиррол-4-ил-окси-метил)-оксазолидин-2-он;

3-п-циан-фенил-5-(2-карбокси-5-карбоксиметил-пиррол-3-ил-оксиметил)-оксазолидин-2-он;

3-п-аминометил-фенил-5-(п-карбокси-метил-феноксиметил)-оксазолидин-2-он;

3-п-аминометил-фенил-5-(о-карбоксиметил-феноксиметил)-оксазолидин-2-он;

3-п-аминометил-фенил-5-(м-карбокси-метил-феноксиметил)-оксазолидин-2-он;

3-п-аминометил-фенил-5-[2,4-бис-(карбоксиметил)-феноксиметил]-оксазолидин-2-он;

3-п-аминометил-фенил-5-[2,5-бис-(карбоксиметил)-феноксиметил]-оксазолидин-2-он;

3-п-аминометил-фенил-5-[2,6-бис-(карбоксиметил)-феноксиметил]-оксазолидин-2-он;

3-п-аминометил-фенил-5-[3,4-бис-(карбоксиметил)-феноксиметил]-оксазолидин-2-он;

3-п-аминометил-фенил-5-[3,5-бис-(карбоксиметил)-феноксиметил]-оксазолидин-2-он;

3-п-аминометил-фенил-5-(2-карбоксиметил-тиен-4-ил-оксиметил)-оксазолидин-2-он;

3-п-аминометил-фенил-5-(3-карбокси-метил-тиен-4-ил-оксиметил)-оксазолидин-2-он;

3-п-аминометил-фенил-5-(2-карбоксиметил-пиррол-4-ил-оксиметил)-оксазолидин-2-он;

3-п-аминометил-фенил-5-(3-карбокси-метил-пиррол-4-ил-оксиметил)-оксазолидин-2-он;

3-п-аминометил-фенил-5-(2-карбоксиметил-3-карбокси-пиррол-4-ил-оксиметил)-оксазолидин-2-он;

3-п-аминометил-фенил-5-(2-карбокси-5-карбокси-метил-пиррол-3-ил-оксиметил)-оксазолидин-2-он.

Пример 4.

К раствору 0,6 г 3-п-аминометил-фенил-5-(п-карбокси-метил-феноксиметил)-оксазолидин-2-она в 20 мл ТГФ добавляют 20 мл 20%-ного раствора NaOH и перемешивают 24 часа при комнатной температуре. Получают натриевую соль 3-п-аминометил-фенил-5-(п-карбокси-метил-феноксиметил)-оксазолидин-2-она. Т.пл. 286–287°C.

Пример 5.

Раствор 0,2 г 1-амидино-3,5-диметилпиразол-нитрата в 17 мл диоксана и 5 мл воды смешивают с 0,17 мл этилдиизопропиламина и перемешивают в течение 15 минут. Затем добавляют 0,4 г 3-п-аминометил-фенил-5-(п-метоксикарбонил-метил-феноксиметил)-оксазолидин-2-она, смесь кипятят 30 часов, выпаривают и обрабатывают как обычно. Получают 3-п-гуанидинометил-фенил-5-(п-метоксикарбонил-метил-феноксиметил)-оксазолидин-2-она.

Аналогичным образом:

с 3-п-аминометил-фенил-5-(о-метоксикарбонил-метил-феноксиметил)-оксазолидин-2-оном получают 3-п-гуанидинометил-фенил-5-(о-метоксикарбонил-метил-феноксиметил)-оксазолидин-2-он;

с 3-п-аминометил-фенил-5-(м-метоксикарбонил-метил-феноксиметил)-оксазолидин-2-оном получают 3-п-гуанидинометил-фенил-5-(м-метоксикарбонил-метил-феноксиметил)-оксазолидин-2-он;

с 3-п-аминометил-фенил-5-[2,5-бис-(метоксикарбонил-метил)-феноксиметил]-оксазолидин-2-оном получают 3-п-гуанидинометил-фенил-5-[2,5-бис-(метоксикарбонил-метил)-феноксиметил]-оксазолидин-2-он;

с 3-п-аминометил-фенил-5-[3,4-бис-(метоксикарбонил-метил)-феноксиметил]-оксазолидин-3-оном получают 3-п-гуанидинометил-фенил-5-[3,4-бис-(метоксикарбонил-метил)-феноксиметил]-оксазолидин-2-он;

с 3-п-аминометил-фенил-5-(2-метоксикарбонил-метил-тиен-4-ил-окси-метил)-оксазолидин-2-оном получают 3-п-гуанидинометил- фенил-5-(2-метоксикарбонил-метил-тиен-4-ил-оксиметил)-оксазолидин- 2-он;

с 3-п-аминометил-фенил-5-(2-метоксикарбонил-метил-тиен-3-ил-оксиметил)-оксазолидин-2-оном получают 3-п-гуанидинометил-фенил-5-(2-метоксикарбонил-метил-тиен-3-ил-оксиметил)-оксазолидин- 2-он;

с 3-п-аминометил-фенил-5-(3-метоксикарбонил-метил-пиррол-4-ил-оксиметил)-оксазолидин-2-оном получают 3-п-гуанидинометил-фенил-5-(3-метоксикарбонилметил-пиррол-4-ил-оксиметил)-оксазолидин- 2-он;

с 3-п-аминометил-фенил-5-(2-карбокси-5-метоксикарбонил-метил- пиррол-3-ил-оксиметил)-оксазолидин-2-оном получают 3-п-гуанидино-метил-фенил-5-(2-карбокси-5-метоксикарбонилметил-пиррол-3-ил-оксиметил)-оксазолидин-2-он.

В раствор 1,2 г 3-п-цианфенил-5-(п-метоксикарбонил-метил-феноксиметил)-оксазолидин-2-она (получен согласно примеру 1) в 50 мл пиридина и 7 мл триэтиламина при -10°C пропускают газообразный H_2S . Затем перемешивают 14 часов при комнатной температуре, выпаривают, остаток

из 3-п-циан-фенил-5-(2-метоксикарбонил-метил-3-карбокси-пиррол- 4-ил-окси-метил)-оксазолидин-2-она получают 3-п-амидино-фенил-5-(2-

метоксикарбонил-метил-3-карбокси-пиррол-4-ил-окси-метил)- оксазолидин-2-он;

из 3-п-циан-фенил-5-(2-карбокси-5-метокси-карбонил-метил-пиррол- 3-ил-оксиметил)-оксазолидин-2-она получают 3-п-амидино-фенил-5- (2-карбокси-5-метоксикарбонил-метил-пиррол-3-ил-окси-метил)- оксазолидин-2-он.

Пример 7.

Аналогично примеру 3, путем омыления соответствующих сложных эфиров из примера 6 получают следующие карбоновые кислоты:

3-п-амидино-фенил-5-(п-карбоксиметил-феноксиметил)- оксазолидин-2-он. Т. пл. = 281°C;

3-п-амидино-фенил-5-(о-карбокси-метил-фенокси-метил)- оксазолидин-2-он. Т. пл. = 274°C;

3-п-амидино-фенил-5-(м-карбокси-метил-фенокси-метил)-оксазолидин-2-он(гидрохлорид). Т. пл. = 271°C;

3-п-амидино-фенил-5-[2,4-бис-(карбокси-метил)-фенокси-метил]- оксазолидин-2-он;

3-п-амидино-фенил-5-[2,5-бис-(карбокси-метил)-фенокси-метил]- оксазолидин-2-он;

3-п-амидино-фенил-5-[2,6-бис-(карбокси-метил)-феноксиметил]- оксазолидин-2-он;

3-п-амидино-фенил-5-[3,4-бис-(карбоксиметил)-феноксиметил]- оксазолидин-2-он;

3-п-амидино-фенил-5-[3,5-бис-(карбоксиметил)-феноксиметил]- оксазолидин-2-он;

3-п-амидино-фенил-5-(2-карбоксиметил-тиен-4-ил- оксиметил)-оксазолидин-2-он;

3-п-амидино-фенил-5-(3-карбокси-метил-тиен-4-ил- метил)-оксазолидин-2-он;

3-п-амидино-фенил-5-(2-карбокси-метил-тиен-3-ил- оксиметил)-оксазолидин-2-он;

3-п-амидино-фенил-5-(2-карбокси-метил-пиррол-4-ил- оксиметил)-оксазолидин-2-он;

3-п-амидино-фенил-5-(3-карбокси-метил-пиррол-4-ил- оксиметил)-оксазолидин-2-он;

3-п-амидино-фенил-5-(2-карбокси-метил-3-карбокси-пиррол-4-ил-оксиметил)-оксазолидин-2-он;

3-п-амидино-фенил-5-(2-карбокси-5-карбокси- метил-пиррол-3-ил-оксиметил)-оксазолидин-2-он.

Пример 8

Аналогично примеру 3, путем омыления соответствующих сложных эфиров из примера 5 получают следующие карбоновые кислоты:

3-п-гуанидинометил-фенил-5-(п-карбокси-метил-фенокси-метил)- оксазолидин-2-он. Т.пл. > 300°C;

3-п-гуанидинометил-фенил-5-(о-карбоксиметил-феноксиметил)- оксазолидин-2-он;

3-п-гуанидинометил-фенил-5-(м-карбоксиметил-феноксиметил)- оксазолидин-2-он;

3-п-гуанидинометил-фенил-5-[2,4-бис-(карбоксиметил)-феноксиметил]- оксазолидин-2-он;

3-п-гуанидинометил-фенил-5-[2,5-бис-(карбоксиметил)-феноксиметил]- оксазолидин-2-он;

3-п-гуанидинометил-фенил-5-[2,6-бис-(карбоксиметил)-феноксиметил]-оксазолидин-2-он;

3-п-гуанидинометил-фенил-5-[3,4-бис-(карбоксиметил)-феноксиметил]-оксазолидин-2-он;

3-п-гуанидинометил-фенил-5-[3,5-бис-(карбоксиметил)-феноксиметил]-оксазолидин-2-он;

3-п-гуанидинометил-фенил-5-(2-карбоксиметил-тиен-4-ил-оксиметил)-оксазолидин-2-он;

3-п-гуанидинометил-фенил-5-(3-карбоксиметил-тиен-4-иол-оксиметил)-оксазолидин-2-он;

3-п-гуанидинометил-фенил-5-(2-карбоксиметил-тиофен-3-иол-оксиметил)-оксазолидин-2-он;

3-п-гуанидинометил-фенил-5-(2-карбоксиметил-пиррол-4-ил- оксиметил)-оксазолидин-2-он;

3-п-гуанидинометил-фенил-5-(3-карбоксиметил-пиррол-4-ил- оксиметил)-оксазолидин-2-он;

3-п-гуанидинометил-фенил-5-(2-карбоксиметил-3-карбокси- пропил-4-ил-оксиметил)-оксазолидин-2-он;

3-п-гуанидинометил-фенил-5-(2-карбокси-5-карбокси-метил-пиррол-3-ил-оксиметил)-оксазолидин-2-он.

Пример 9.

Аналогично примеру 1, исходя из п-метокси-карбонилметил-тиофенолята натрия (получен путем перевода п-меркапто-бензилцианида в соответствующую карбоновую кислоту, этерификации до сложного эфира с помощью метанола с получением п-метоксикарбонилметил- тиофенола и последующего превращения в тиофенолят), путем введения во взаимодействие с 3-п-цианфенил-5-метан- сульфонилокси-метил-оксазолидин-2-оном ("А") (получен согласно примеру 1), получают 3-п-цианфенил-5-(п-метоксикарбонилметил-фенилтио-метил)-оксазолидин-2-он.

Аналогичным образом, путем взаимодействия "А":

с о-метоксикарбонилметил-тиофенолятом натрия получают 3-п-циан-фенил-5-(о-метоксикарбонил-метил-фенилтио-метил)- оксазолидин-2-он;

с м-метоксикарбонилметил-тиофенолятом натрия получают 3-п-циан-фенил-5-(м-метоксикарбонил-метил-фенилтио-метил)- оксазолидин-2-он;

с 2,4-бис-(метоксикарбонилметил)-тиофенолятом натрия получают 3-п-циан-фенил-5-[2,4-бис-(метоксикарбонилметил)-фенил-тиометил]-оксазолидин-2-он;

с 2,5-бис-(метоксикарбонилметил)-тиофенолятом натрия получают 3-п-циан-фенил-5-[2,5-бис-(метоксикарбонилметил)-фенил-тиометил]-оксазолидин-2-он;

с 2,6-бис-(метоксикарбонилметил)-тиофенолятом натрия получают 3-п-циан-фенил-5-[2,6-бис-(метоксикарбонилметил)-фенилтиометил]- оксазолидин-2-он;

с 3,4-бис-(метоксикарбонилметил)-тиофенолятом натрия получают 3-п-циан-фенил-5-[3,4-бис-(метоксикарбонилметил)-фенилтиометил]- оксазолидин-2-он;

с 3,5-бис-(метоксикарбонилметил)-тиофенолятом натрия получают 3-п-циан-фенил-5-[3,5-бис-(метоксикарбонил)-метил)-фенилтиометил]-оксазолидин-2-он;

с натриевой солью 2-метоксикарбонилметил-4-гидрокситиофена получают 3-п-циан-фенил-5-(2-метоксикарбонил-метил-тиен-4-ил-оксиметил)-оксазолидин-2-он;

с натриевой солью 3-метоксикарбонилметил-4-гидрокси-тиофена получают 3-п-циан-фенил-5-(3-метоксикарбонилметил-тиен-4-ил-оксиметил)-оксазолидин-2-он;

с натриевой солью 2-метоксикарбонилметил-3-гидрокси-тиофена получают 3-п-циан-фенил-5-(2-метоксикарбонил-метил-тиен-3-иол-оксиметил)-оксазолидин-2-он;

с натриевой солью 2-метоксикарбонилметил-4-гидрокси-пиррола получают 3-п-циан-фенил-5-(2-метоксикарбонил-метил-пиррол-4-ил-оксиметил)- оксазолидин-2-он;

с натриевой солью 3-метоксикарбонилметил-4-гидрокси-пиррола получают 3-п-циан-фенил-5-(3-метоксикарбонил-метил-пиррол-4-ил-окси-метил)- оксазолидин-2-он;

с натриевой солью 2-метоксикарбонилметил-карбокси-4-гидрокси- пиррола получают 3-п-циан-фенил-5-(2-метоксикарбонил-метил-3-карбокси-пиррол-4-ил-оксиметил)-оксазолидин-2-он;

с натриевой солью 2-карбокси-3-гидрокси-5-метоксикарбонилметил-пиррола получают 3-п-циан-фенил-5-(2-карбокси-5-метоксикарбонил- метил-пиррол-3-ил-оксиметил)-оксазолидин-2-он.

Пример 10.

Аналогично примеру 6, исходя из нитрилов из примера 9, получают следующие производные амидинофенил-оксазолидин-2-она:

3-п-амидинофенил-5-(п-метоксикарбонилметил-фенилтио-метил)- оксазолидин-2-он;

3-п-амидинофенил-5-(о-метоксикарбонилметил-фенилтио-метил)- оксазолидин-2-он;

3-п-амидинофенил-5-(м-метоксикарбонилметил-фенилтио-метил)- оксазолидин-2-он;

3-п-амидинофенил-5-[2,4-бис-(метоксикарбонилметил)-фенилтиометил]- оксазолидин-2-он;

3-п-амидинофенил-5-[2,5-бис-(метоксикарбонилметил)-фенилтиометил]- оксазолидин-2-он;

3-п-амидинофенил-5-[2,6-бис-(метоксикарбонилметил)-фенилтио-метил]- оксазолидин-2-он;

3-п-амидинофенил-5-[3,4-бис-(метоксикарбонил-метил)-фенилтио-метил]- оксазолидин-2-он;

3-п-амидинофенил-5-[3,5-бис-(метоксикарбонилметил)-фенилтиометил]- оксазолидин-2-он;

3-п-амидинофенил-5-(2-метоксикарбонилметил-тиен-4-ил-окси-метил)- оксазолидин-2-он;

3-п-амидинофенил-5-(3-метоксикарбонилметил-тиен-4-ил-окси-метил)- оксазолидин-2-он;

3-п-амидинофенил-5-(2-метоксикарбонилметил-тиен-3-ил-оксиметил)- оксазолидин-2-он;

3-п-амидинофенил-5-(2-метоксикарбонилметил-пиррол-4-ил-оксиметил)- оксазолидин-2-он;

3-п-амидинофенил-5-(3-метоксикарбонилметил-пиррол-4-ил-оксо-метил)- оксазолидин-2-он;

3-п-амидинофенил-5-(2-метоксикарбонилметил-3-карбокси-пиррол-4-ил-окси-метил)-оксазолидин-2-он;

3-п-амидинофенил-5-(2-карбокси-5-метоксикарбонилметил-пиррол-3-ил-окси-метил)-оксазолидин-2-он.

Пример 11.

Аналогично примеру 3, путем омыления соответствующих сложных эфиров из примера 10 получают следующие карбоновые кислоты:

3-п-амидинофенил-5-(п-карбокси-метил-фенилтио-метил)- оксазолидин-2-он;

3-п-амидинофенил-5-(о-карбокси-метил-фенилтио-метил)- оксазолидин-2-он;

3-п-амидинофенил-5-(м-карбокси-метил-фенилтио-метил)- оксазолидин-2-он;

3-п-амидинофенил-5-[2,4-бис-(карбоксиметил)-фенилтио-метил]- оксазолидин-2-он;

3-п-амидинофенил-5-[2,5-бис-(карбоксиметил)-фенилтио-метил]- оксазолидин-2-он;

3-п-амидинофенил-5-[2,6-бис-(карбоксиметил)-фенилтио-метил]- оксазолидин-2-он;

3-п-амидинофенил-5-[3,4-бис-(карбоксиметил)-фенилтио-метил]- оксазолидин-2-он;

3-п-амидинофенил-5-[3,5-бис-(карбоксиметил)-фенилтио-метил]- оксазолидин-2-он;

3-п-амидинофенил-5-(2-карбокси-метил-тио-фен-4-ил-окси-метил)- оксазолидин-2-он;

3-п-амидинофенил-5-(3-карбокси-метил-тио-фен-4-ил-окси-метил)- оксазолидин-2-он;

3-п-амидинофенил-5-(2-карбоксиметил-тио-фен-3-ил-окси-метил)- оксазолидин-2-он;

3-п-амидинофенил-5-(2-карбокси-метил-пиррол-4-ил-оксиметил)- оксазолидин-2-он;

3-п-амидинофенил-5-(3-карбокси-метил-пиррол-4-ил-окси-метил)- оксазолидин-2-он;

3-п-амидинофенил-5-(2-карбоксиметил-пиррол-4-ил-окси-метил)-оксазолидин-2-он;

3-п-амидинофенил-5-(2-карбокси-5-карбоксиметил-пиррол-3-ил-окси-метил)-оксазолидин-2-он.

Пример 12.

Аналогично примеру 1, исходя из п-метоксикарбонилметиланилина (получен путем перевода п-амино-бензилцианида в п-амино- фенилуксусную кислоту и этерификации до сложного эфира с помощью метанола) путем введения во взаимодействие с 3-п-цианфенил-5- метансульфо-нилокси-метил-оксазолидин-2-оном ("А") (получен согласно примеру 1), получают 3-п-цианфенил-3-(П- метоксикарбонилметилфениламино-метил)-оксазолидин-2-он.

Аналогичным образом, путем взаимодействия "А":

с о-метоксикарбонилметил-анилином получают 3-п-цианфенил-5-(о- метоксикарбонилметил-фениламино-метил)-оксазолидин-2-он;

с м-метоксикарбонилметил-анилином получают 3-п-цианфенил-5-(м- метоксикарбонилметил-фениламино-метил)-оксазолидин-2-он;

с 2,4-бис-(метоксикарбонилметил)-анилином получают 3-п-цианфенил- 5-[2,4-бис-(метоксикарбонилметил)-фениламинометил]-оксазолидин-2- он;

с 2,5-бис-(метоксикарбонилметил)-анилином получают 3-п-цианфенил- 5-[2,5-бис-(метоксикарбонилметил)-фениламинометил]-оксазолидин-2- он;

с 3,4-бис-(метоксикарбонилметил)-анилином получают 3-п-цианфенил- 5-[3,4-бис-(метоксикарбонилметил)-фениламинометил]-оксазолидин-2- он.

Пример 13.

Аналогично примеру 6, исходя из нитрилов примера 9, получают следующие производные амидинофенил-оксазолидин-2-она:

3-п-амидинофенил-5-(п-метоксикарбонилметил-фениламино-метил)- оксазолидин-2-он;

3-п-амидинофенил-5-(о-метоксикарбонилметил-фениламино-метил)- оксазолидин-2-он;

3-п-амидинофенил-5-(м-метоксикарбонилметил-фениламино-метил)- оксазолидин-2-он;

3-п-амидинофенил-5-[2,4-бис-(метоксикарбонилметил)-фенил-аминометил]-оксазолидин-2-он;

3-п-амидинофенил-5-[2,5-бис-(метоксикарбонилметил)-фенил-аминометил]-оксазолидин-2-он;

3-п-амидинофенил-5-[3,4-бис-(метоксикарбонилметил)-фенил- аминометил]-оксазолидин-2-он.

Пример 14.

Аналогично примеру 3, путем омыления соответствующих сложных эфиров из примера 13 получают следующие карбоновые кислоты:

3-п-амидинофенил-5-(п-карбоксиметил-фениламино-метил)-оксазолидин-2-он;
 3-п-амидинофенил-5-(п-карбокси-метил-фениламино-метил)-оксазолидин-2-он;
 3-п-амидинофенил-5-(м-карбокси-метил-фениламино-метил)-оксазолидин-2-он;
 3-п-амидинофенил-5-[2,4-бис-(карбоксиметил)-фениламино-метил]-оксазолидин-2-он;
 3-п-амидинофенил-5-[2,5-бис-(карбоксиметил)-фениламино-метил]-оксазолидин-2-он;
 3-п-амидинофенил-5-[3,4-бис-(карбоксиметил)-фениламино-метил]-оксазолидин-2-он.

Пример 15.

Аналогично примеру 1, исходя из п-метоксикарбонилметил-N-метил-анилина (получен путем перевода п-N-метил-аминобензилцианида в п-метиламинофенилуксусную кислоту и этерификации до сложного эфира с помощью метанола) путем взаимодействия с 3-п-цианфенил-5-метансульфонил-оксиметил-оксазолидин-2-оном ("А") (получен согласно примеру 1), получают 3-п-цианфенил-5-/п-метоксикарбонилметил-фенил-N-метиламино-метил-оксазолидин-2-он.

Пример 16.

Аналогично примеру 6, исходя из нитрила из примера 15, получают 3-п-амидинофенил-5-(п-метоксикарбонил-метил-фенил-N-метил-амино-метил)-оксазолидин-2-он.

Пример 17.

Аналогично примеру 3, путем омыления сложного эфира из примера 16 получают 3-п-амидинофенил-5-(п-карбоксиметил-фенил-N-метиламинометил)-оксазолидин-2-он.

Следующие примеры относятся к фармацевтическим композициям:

Пример А: Стекланные пузырьки с препаратом для инъекции

В растворе из 100 г биологически активного вещества формулы (I) и 5 г динатрийгидрофосфата в 3 л дважды перегнанной воды с помощью 2н соляной кислоты устанавливают pH-значение = 6,5, раствор стерильно фильтруют, разливают в стекланные пузырьки, лиофилизируют и стерильно закрывают. Каждый стекланный пузырек с пре-

паратом для инъекции содержит 5 мг биологически активного вещества.

Пример Б: Свечи

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

Пример В: Раствор

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

Пример Г: Мазь

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

Пример Д: Таблетки

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

Пример Е: Драже

Аналогично примеру Д, прессуют таблетки, которые затем обычным образом покрывают оболочкой из сахарозы, картофельного крахмала, талька, траганта и красителя.

Пример Ж: Капсулы

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

Пример З: Ампулы

Раствор из 1 кг биологически активного вещества формулы (I) в 60 л дважды перегнанной воды разливают в ампулы, лиофилизируют в асептических условиях и стерильно закрывают. Каждая ампула содержит 10 кг биологически активного вещества.

Тираж 50 экз.

Відкрите акціонерне товариство «Патент»

Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101

(03122) 3 – 72 – 89 (03122) 2 – 57 – 03