



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **41928** (13) **C2**

(51) **7 C07D263/20, C07D277/14, C07D233/32, A61K31/4164, A61K31/422, A61K31/427**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

**(54) ПОХІДНІ ОКСАЗОЛІДИНУ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ТА СПОСІБ ЇЇ ОДЕРЖАННЯ, СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ**

(21) 95114761

(22) 01 11 1995

(24) 15 10 2001

(31) P 44 39 846 8

(32) 08 11 1994

(33) DE

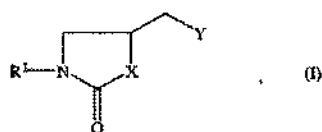
(46) 15 10 2001, Бюл. № 9, 2001 р

(72) Ганте Йоахим, DE, Юрасцук Хорст, DE, Рад-  
датц Петер, DE, Вурцігер Ханнс, DE, Бернотат-  
Даніловські Сабіне, DE, Мельцер Гвідо, DE

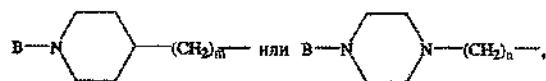
(73) МЕРК ПАТЕНТ ГМБХ, DE

(56) EP-A-0381033

(57) 1 Производные оксазолидина формулы (I)



где X обозначает O, S, NH или NA,  
Y обозначает замещенный с помощью R<sup>2</sup> азири-  
диновый, азетиридиновый, пирролидиновый, пипе-  
ридиновый, гексагидроазепиновый или пиперази-  
новый остаток,  
R<sup>1</sup> обозначает



R<sup>2</sup> обозначает -C<sub>7</sub>H<sub>21</sub>-COOR<sup>3</sup>,

R<sup>3</sup> обозначает H, A или Ag,

A обозначает алкил с 1-6 C атомами,

B обозначает H, A, циклоалкил с 3-7 C атомами,  
Ag-C<sub>6</sub>H<sub>21</sub>- или амидино-группу,

Ag обозначает незамещенный или одно- или дву-  
кратно замещенный с помощью A, Cl, Br, I, NO<sub>2</sub>,  
CN, OA, OH, NH<sub>2</sub>, NHA и/или NA<sub>2</sub> фенильный или  
бензильный остаток,

"k" обозначает 1, 2, 3 или 4,

"m" и "n" каждый независимо друг от друга, обо-  
значают 0,1, 2, 3 или 4, и

"p" обозначает 2, 3 или 4,

а также их физиологически приемлемые соли

2 Энантиомеры или диастереомеры соединений  
формулы (I) по п 1

3 Соединения формулы (I) по п 1, где свободные  
амино- или амидино-группы частично или полно-

стью защищены обычными защитными для амино-  
функции группами

4 Производные оксазолидина формулы (I) по п 1,  
представляющие собой

(а) 3-пиперидино-4-ил-5-[4-(2-карбоксиэтил)пипе-  
разинометил]оксазолидин-2-он,

(б) 3-(1-амидинопиперидин-4-ил)-5-[4-(2-карбокси-  
этил)пиперазинометил]оксазолидин-2-он,

(в) 3-(1-бензилпиперидин-4-ил)-5-[4-(2-метоксикар-  
бонилэтил)пиперазинометил]оксазолидин-2-он,

(г) 3-(1-бензилпиперидин-4-ил)-5-[4-(2-бензилокса-  
карбонилэтил)пиперазинометил]оксазолидин-2-он,

(д) 3-(2-пиперидин-4-ил-этил)-5-[4-(3-карбоксипро-  
пил)пиперазинометил]оксазолидин-2-он,

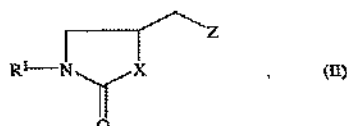
(е) 3-(1-амидинопиперидин-4-ил-метил)-5-(4-кар-  
боксиметилпиперазинометил)оксазолидин-2-он,

(ж) 3-[3-(1-амидинопиперазин-4-ил)-пропил]-5-(4-кар-  
боксиметилпиперазинометил)оксазолидин-2-он,

а также их физиологически приемлемые соли

5 Производные оксазолидина формулы (I) по пп  
1-4, как антагонисты рецептора адгезии

6 Способ получения соединений формулы (I) по  
п 1, отличающийся тем, что соединение форму-  
лы (II)



где R<sup>1</sup> и X имеют указанные в п 1 значения, а Z  
обозначает Cl, Br, I, OH или реакционноспособ-  
ную, этерифицированную до сложноэфирной, OH-  
группу,

вводят во взаимодействие с соединением формулы  
(III) H-Y (III), где Y имеет указанное значение

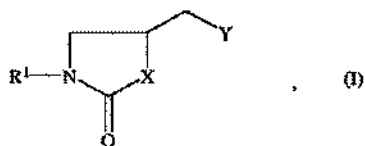
7 Способ получения фармацевтической компози-  
ции, отличающийся тем, что соединение форму-  
лы (I) по п 1 и/или одну из его физиологически  
приемлемых солей вместе по меньшей мере с  
одним твердым, жидким или полужидким носите-  
лем, или вспомогательным веществом доводят до  
пригодной формы введения

8 Фармацевтическая композиция, отличающаяся  
тем, что она содержит в качестве активного веще-  
ства по меньшей мере одно соединение формулы  
(I) по п 1 и/или одну из его физиологически прие-  
млемых солей в эффективном количестве и обы-  
чный носитель или вспомогательное вещество

9 Способ лечения заболеваний, отличающийся тем, что используют эффективное количество со-

единения формулы (I) и/или одной из физиологически приемлемых солей

Изобретение относится к соединениям формулы (I)



где X обозначает O, S, NH или NA,

Y обозначает замещенный с помощью  $\text{R}^2$  азиридиновый, азетидиновый, пирропиридиновый, пиперидиновый, гексагидроазепиновый или пиперазиновый остаток,

$\text{R}^1$  обозначает  $\text{B-N} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \end{array} \text{N-CH}_2 \end{array} \text{)}_m$

или  $\text{B-N} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \end{array} \text{N-} \text{CH}_2 \end{array} \text{)}_n$ ,

$\text{R}^2$  обозначает  $\text{C}_6\text{H}_5\text{-COOR}^3$ ,

$\text{R}^3$  обозначает H, A или Ag,

A обозначает алкил с 1-8 C-атомами,

B обозначает H, A, циклоалкил с 3-7 C-атомами,  $\text{Ar-C}_6\text{H}_4$  или амидиновый остаток,

Ag обозначает незамещенный или одно- или двукратно замещенный с помощью A, Cl, Br, I,  $\text{NO}_2$ , CN, OA, OH,  $\text{NH}_2$ , NHA и/или  $\text{NA}_2$  фенильный или бензильный остаток,

"k" обозначает 1,2,3 или 4,

"m" и "n", каждый, независимо друг от друга, обозначают 0,1,2,3 или 4, и

"n" обозначает 2,3 или 4,

а также к их физиологически приемлемым солям

Подобные соединения известны из европейского патента EP-A 1-0381033

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

Эта задача решается настоящим изобретением. 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 фибриногеновым рецептором тромбоцитов (гликопротеин IIb/IIIa), как также связывание их и других адгезивных протеинов, как витронектин, коллаген и ламинин, с соответствующими рецепторами на поверхности различных типов клеток. Соединения таким образом оказывают влияние на взаимодействия клетка-клетка и клетка-матрица. В особенности они предотвращают возникновение тромбоцитарных тромбов и поэтому могут применяться для лечения тромбозов, апоплексии, инфаркта сердца, ишемий, воспалений, артериосклероза и острых почечных недостаточностей. Далее соединения оказывают воздействие на опухолевые клетки тем, что они подавляют их метастазирование. Таким образом их также можно

использовать в качестве противоопухолевых средств

Показано, что опухолевые клетки попадают в сосуды за счет микротромбов и таким образом защищены от распознавания клетками иммунной системы. Таким же образом микротромбы способствуют связыванию опухолевых клеток со стенками сосудов. Так как образование микротромбов связано со связыванием фибриногена с фибриногеновым рецептором (гликопротеин IIb/IIIa), то ингибиторы связывания фибриногена имеют значение также как ингибиторы метастаз

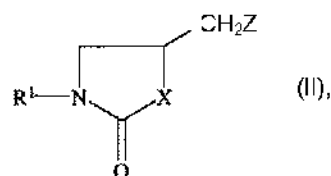
К тому же соединения пригодны в качестве антимикробных биологически активных веществ, которые могут предотвращать инфекции, вызываемые, например, бактериями, грибами или дрожжами. Поэтому вещества могут выступать (вести себя) как сопутствующие антимикробные биологически активные вещества, когда осуществляют вмешательство в организмы, при которых используют чужеродные вещества, как, например, биоматериалы, имплантаты, катетеры или электростимуляторы сердца. Они воздействуют в качестве антисептических средств. Антимикробные активности соединений можно обнаружить, например, по методу P. Valentin-Weigand и др., описанному в *Infection and Immunity*, 2851-2855 (1988).

Другие свойства соединений можно обнаруживать по методам, которые описываются в европейском патенте EP-A1-0462960. Подавление связывания фибриногена с фибриногеновым рецептором можно обнаружить по методу, который указывается в европейском патенте EP-A1-0381033. Подавляющее агрегацию тромбоцитов действие можно обнаруживать *in vitro* 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

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

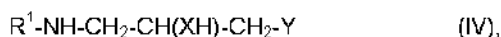
(б) соединение формулы (II)



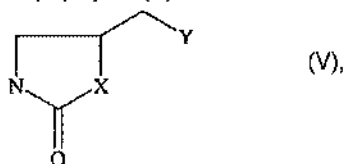
где Z обозначает хлор, бром, иод или реакционноспособную, этерифицированную до сложноэфирной OH-группу, и

$\text{R}^1$  и X имеют вышеуказанные значения, вводят во взаимодействие с соединением формулы (III) H-Y (III), где Y имеет указанное значение, или

(в) соединение формулы (IV)



где  $R^1$ , X и Y имеют указанные значения, вводят во взаимодействие с реакционноспособным производным угольной кислоты, или (г) соединение формулы (V)



где X и Y имеют указанные значения, вводят во взаимодействие с соединением формулы



L обозначает  $-HC-(CH_2)_m-Z'$  или  $N-(CH_2)_n-Z'$ , причем

$Z'$  обозначает хлор, бром, иод, ОА, ОН или реакционноспособную, этерифицированную до сложноэфирной, ОН-группу, соответственно, легко нуклеофильно замещаемую удаляемую группу, или

(д) остаток (остатки)  $R^1$  и/или Y превращают в другой остаток (другие остатки)  $R^1$  и/или Y, и/или

(е) соединение формулы (I) путем обработки с помощью кислоты или основания переводят в одну из его солей

Соединения формулы (I) обладают по меньшей мере одним хиральным центром и поэтому могут находиться в нескольких энантиомерных формах. Все эти формы (например, D- и L-формы) и их смеси (например, DL-формы) охватываются формулой (I).

Указанные выше и указываемые ниже, остатки, соответственно, параметры A, B, L, X, Y, Z,  $Z'$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ , Ar, "k", "m", "n" и "r" имеют указанные в случае формул (I)-(VI) значения, если не указано ничего другого. В случае, если имеется несколько одинаково обозначаемых групп в молекуле, то они, независимо друг от друга, могут иметь разные значения.

В вышеприведенных формулах группа A содержит 1-6, предпочтительно 1,2,3 или 4 C-атома. В частности, A обозначает предпочтительно метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил, далее, также пентил, 1-, 2- или 3-метил-бутил, 1,1-, 1,2- или 2,2-диметил-пропил, 1-этил-пропил, гексил, 1-, 2-, 3- или 4-метил-пентил.

$R^1$  предпочтительно обозначает 4-пиперидильный, 1-бензил-4-пиперидильный, 4-пиперидил-метильный, 4-пиперидил-этильный, 1-амидино-4-пиперидильный, 1-амидино-4-пиперидил-метильный, 4-пиперазинил-этильный, 4-пиперазинилпропильный, 4-пиперазинил-бутильный, 1-амидино-4-пиперазинилэтильный или 1-амидино-4-пиперазинилпропильный остаток.

$R^2$  предпочтительно обозначает  $-(CH_2)_2-COOR^3$ ,  $-(CH_2)_3-COOR^3$  или  $-CH_2-COOR^3$ , причем  $R^3$  предпочтительно обозначает водород, метил, этил или бензил.

Ar предпочтительно обозначает незамещенный бензил.

X предпочтительно обозначает кислород.

Y предпочтительно обозначает пиперазинил или пиперидил.

Параметры "k" и "m" предпочтительно обозначают 0 или 1. Параметр "n" предпочтительно обозначает 2 или 3, и параметр "r" обозначает предпочтительно 1,2 или 3.

Из соединений формулы (I) предпочтительны те, в которых по меньшей мере один из указанных остатков, групп и/или параметров имеет одно из указанных предпочтительных значений. Некоторые группы предпочтительных соединений представляют собой таковые формулы (Ia) ÷ (Ih), которые соответствуют формуле (I),

однако, где

в Ia, X обозначает кислород, а  $R^1$  обозначает 4-пиперидил,

в Ib X обозначает кислород, а  $R^1$  обозначает 1-амидино-4-пиперидил,

в Ic X обозначает кислород, а  $R^1$  обозначает 1-бензил-4-пиперидил,

в Id X обозначает кислород, а  $R^1$  обозначает 4-пиперидилметил, -этил или -пропил,

в Ie X обозначает кислород, а  $R^1$  обозначает 1-амидино-4-пиперидилметил, -этил или -пропил,

в If X обозначает кислород, а  $R^1$  обозначает 1-бензил-4-пиперидилметил, -этил или -пропил,

в Ig X обозначает кислород, а  $R^1$  обозначает 1-пиперазинилэтил, 1-амидино-4-пиперазинилэтил или 1-бензил-4-пиперазинилэтил,

в Ih X обозначает кислород, а  $R^1$  обозначает 1-пиперазинилпропил, 1-амидино-4-пиперазинилпропил или 1-бензил-4-пиперазинилпропил.

Далее, предпочтительны соединения формул (Ii), а также (Iai) ÷ (Ihi), которые соответствуют формулам (I), соответственно, (Ia) ÷ (Ih), где, однако, дополнительно Y обозначает 3- $R^2$ -азетидино-, 2- $R^2$ -пирролидино-, 2- $R^2$ -пиперидино-, 3- $R^2$ -пиперидино-, 4- $R^2$ -пиперидино-, 4- $R^2$ -пиперазино- или 3- $R^2$ -пиперазино-группу, и

$R^2$  обозначает  $-COOR^3$ ,  $-CH_2COOR^3$ ,  $-(CH_2)_2COOR^3$  или  $-(CH_2)_3COOR^3$ .

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

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

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

Предпочтительными исходными веществами для сольволиза, соответственно, гидролиза, являются такие, которые обычно соответствуют формуле (I), однако вместо одной или нескольких

свободных amino- и/или гидроксильных групп содержат защищенные amino- и/или гидроксильные группы, предпочтительно такие, которые вместо H-атома, связанного с N-атомом, содержат защитную для amino-функции группу, в особенности такие, которые вместо HN-группы содержат R'N-группу, где R' обозначает защитную для amino-функции группу, и/или такие, которые вместо H-атома гидроксильной группы содержат защитную для гидроксильной функции группу, например, такие, которые соответствуют формуле (I), однако, вместо группы -COOH содержат группу -COOR", где R" обозначает защитную для гидроксильной функции группу

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

Выражение "защитная для amino-функции группа" общеизвестно и относится к группам, которые пригодны для защиты (блокирования) amino-группы от химических взаимодействий, но которые, однако, легко удаляются после того, как в другом месте молекулы прошла желательная химическая реакция. Типичными для таких групп являются в особенности незамещенные или замещенные ацильные, арильные (например, 2,4-динитрофенил [DNP]), аралкоксиметильные (например, бензилоксиметил [BOM]) или аралкильные группы (например, бензил, 4-нитробензил, трифенилметил). Так как защитные для amino-функции группы удаляют после желательной реакции (или последовательности реакций), то их род и величина не являются критическими, однако, особенно предпочтительны группы с 1-20, в особенности 1-8 C-атомами

Выражение "ацильная группа" в связи с настоящим способом нужно понимать в самом широком смысле. Оно включает производимые от алифатических, аралифатических, ароматических или гетероциклических карбоновых кислот или сульфокислот ацильные группы, а также в особенности алкоксикарбонильные, арилоксикарбонильные и прежде всего аралкоксикарбонильные группы. Примерами такого рода ацильных групп являются алканоил, как ацетил, пропионил, бутирил, аралканоил, как фенилацетил, ароил, как бензоил или толуил, арилоксиалканоил, как феноксиацетил, алкоксикарбонил, как метоксикарбонил, этоксикарбонил, 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил, изопропоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил (BOC), 2-иодэтоксикарбонил, аралкилоксикарбонил, как бензилоксикарбонил (CBZ), 4-метоксибензилоксикарбонил, 9-флуоренилметоксикарбонил (FMOC). Предпочтительными защитными для amino-функции группами являются BOC, DNP и BOM, далее, CBZ, бензил и ацетил

Выражение "защитная для гидроксильной функции группа" также общеизвестно и относится к группам, которые пригодны для защиты гидроксильной группы от химических взаимодействий, но которые, однако, легко удаляются, после того, как в другом месте молекулы прошла желательная химическая реакция. Типичными для таких групп являются вышеуказанные незамещенные или за-

мещенные арильные, аралкильные или ацильные группы, далее, также алкильные группы. Природа и величина защитных для гидроксильной функции групп не критические, так как их снова удаляют после желательной химической реакции или последовательности реакций, предпочтительны группы с 1-20, в особенности 1-10 C-атомами. Примерами защитных для гидроксильной функции групп являются, между прочим, трет-бутил, бензил, п-нитробензоил, п-толуолсульфонил и ацетил, причем особенно предпочтительны бензил и ацетил

Используемые в качестве исходных веществ функциональные производные соединений формулы (I) можно получать обычными способами, которые описываются, например, в указанных стандартных работах и заявках на патенты, 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 осуществляют, 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, сильных органических карбоновых кислот, как трихлоруксусная кислота, или сульфокислот, как бензол- или п-толуол-сульфокислоты. 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, сульфоксиды, как диметилсульфоксид (DMSO), далее также спирты, как метанол, этанол или изопропанол, а также вода. Далее применяют смеси вышеуказанных растворителей

Трифторуксусную кислоту предпочтительно применяют в избытке без добавки растворителя, хлорную кислоту используют в виде смеси из уксусной кислоты и 70%-ной хлорной кислоты в соотношении 9:1. Температуры реакции для отщепления целесообразно составляет примерно 0-50°C, предпочтительно работают при 15-30°C (комнатная температура)

BOC-группу предпочтительно можно отщеплять, например, с помощью 40%-ной трифторуксусной кислоты в дихлорметане или с помощью примерно 3-5н HCl в диоксане при 15-60°C, FMOC-группу - 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 с помощью водорода в присутствии катализатора (например, катализатора на основе благородного метал-

ла, как палладий, целесообразно на носителе, как уголь). В качестве растворителей пригодны при этом вышеуказанные, в особенности, например, спирты, как метанол или этанол, или амиды, как ДМФ. Гидрогенолиз осуществляют, как правило, при температурах примерно 0-100°C и давлениях примерно 1-200 бар, предпочтительно при 20-30°C и давлении 1-10 бар. Гидрогенолиз CBZ-группы хорошо протекает, например, в присутствии 5-10%-ного Pd-C в метаноле при 20-30°C.

Соединения формулы (I) можно получать предпочтительно также путем взаимодействия соединения формулы (II) с основанием формулы (III). При этом целесообразно используют сами по себе известные методы N-алкилирования.

Удаляемая группа Z предпочтительно обозначает Cl, Br, I, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилсульфонилокси-группу, как метан- или этансульфонилокси-группу, или C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-арилсульфонилокси-группу, как бензол-, p-толуол- или 1- или 2-нафталинсульфонилокси-группу.

Реакцию проводят предпочтительно в присутствии дополнительного основания, например, гидроксида щелочного или щелочноземельного металла или карбоната щелочного или щелочноземельного металла, как гидроксид натрия, калия или кальция, карбонат натрия, калия или кальция, в инертном растворителе, например, в галогенированном углеводороде, как дихлорметан, простом эфире, как ТГФ или диоксан, амиде, как ДМФ или диметилацетамид, нитриле, как ацетонитрил, при температурах примерно от -10°C до 200°C, предпочтительно при 0-120°C. В случае, если удаляемая группа Z отлична от 1, то рекомендуется добавка иодида, как иодид калия.

Исходные вещества формулы (II), как правило, являются новыми. Их можно получать, например, путем взаимодействия замещенного производного пиперидина или пиперазина формулы R<sup>1</sup>-NH<sub>2</sub> с соединением формулы R<sup>5</sup>-CH<sub>2</sub>-CHR<sup>6</sup>-CH<sub>2</sub>OH (где R<sup>5</sup> = Z, R<sup>6</sup> = XR<sup>7</sup>, причем R<sup>7</sup> обозначает защитную группу, R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> вместе также обозначают кислород) с получением соединения формулы R<sup>1</sup>-NH-CH<sub>2</sub>-CHR<sup>6</sup>-CH<sub>2</sub>OH (где R<sup>6</sup> = XR<sup>7</sup> или OH), в случае необходимости отщепления защитной группы R<sup>7</sup> с получением соединений формулы R<sup>1</sup>-NH-CH<sub>2</sub>-CH(XH)-CH<sub>2</sub>OH, взаимодействия с производным угольной кислоты, как диэтилкарбонат, с получением 3-R<sup>1</sup>-5-гидроксиметил-2-оксазolidинов и превращения гидроксиметильной группы в CH<sub>2</sub>Z-группу, например, с помощью SOCl<sub>2</sub>, SOBr<sub>2</sub>, метансульфонилхлорида или p-толуолсульфонилхлорида. Соединения формулы H-Y (III), как правило, известны или их получают 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 этил-хлорформат. Производное угольной кислоты, которое целесообразно используется в избытке, предпоч-

тительно также служит в качестве растворителя, предпочтительно, 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 при 70-120°C.

Исходные вещества формулы (IV) как правило являются новыми. Их получают, например, путем функционализации вышеуказанных соединений формулы R<sup>1</sup>-NH-CH<sub>2</sub>-CH(XH)-CH<sub>2</sub>OH с получением соединений формулы R<sup>1</sup>-NH-CH<sub>2</sub>-CH(XH)-CH<sub>2</sub>-E и реакции с соединениями формулы H-Y (III).

Для получения соединений формулы (I), где R<sup>1</sup> обозначает 1-амидино-пиперидильную или пиперазинильную группу, соответствующие пиперидиновые или пиперазиновые соединения можно обрабатывать амидирующим агентом. В качестве амидирующего агента предпочтителен 1-амидино-3,5-диметилпиразол, который в особенности используют в форме его нитрата. Целесообразно работают при добавке основания, как триэтиламин или этилдиизопропиламин, в инертном растворителе или смеси растворителей, например, в смеси воды с диоксаном, при температурах 0-120°C, предпочтительно 60-120°C.

Далее соединение формулы (I) можно получать тем, что соединение формулы (V) вводят во взаимодействие с пиперидиновым или пиперазиновым производным формулы (VI).

Соединения формулы (V) можно получать путем взаимодействия соединения формулы H<sub>2</sub>N-CH<sub>2</sub>-CH(XH)-CH<sub>2</sub>Y, где X и Y имеют уже указанные значения, с реакционноспособным производным угольной кислоты. Реакционные условия и пригодные производные угольной кислоты соответствуют вышеуказанным.

Соединения формулы (VI), как правило, известны или их можно получать само по себе известными способами, соединения с B≡N, например, можно получать путем функционализации соответствующих пиперидиновых или пиперазиновых производных формулы (VI) (B = N).

Взаимодействия можно целесообразно осуществлять само по себе известными методами N-алкилирования аминов, в особенности циклических аминов, которые описаны выше для соединений формулы (II) и формулы (III).

Далее в соединении формулы (I) один или оба остатка R<sup>1</sup> и/или Y можно превращать в другой остаток (другие остатки) R<sup>1</sup> и/или Y.

В частности можно этерифицировать до сложноэфирных карбоксильные группы, отщеплять сложноэфирные группы, гидрогенолитически удалять бензильные группы или обрабатывать аминогруппы с помощью амидирующего агента. Далее можно вводить или отщеплять обычные защитные для амино-функции или гидроксильной функции группы.

Для этерификации до сложного эфира кислоту формулы (I) (R<sup>3</sup> = H) можно обрабатывать с помощью избытка спирта формулы R<sup>3</sup>OH (R<sup>3</sup> = A или бензил), целесообразно в присутствии сильной кислоты, как соляная кислота или серная кис-

лота, при температурах 0-100°C, предпочтительно 20-50°C

Наоборот, сложный эфир формулы (I) ( $R^3 = A$  или бензил) можно превращать в соответствующую кислоту формулы (I) ( $R^3 = H$ ), целесообразно путем сольволиза по одному из вышеуказанных способов, например, с помощью NaOH или KOH в смеси воды с диоксаном при температурах 0-40°C, предпочтительно 10-30°C

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

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

Также можно карбоновые кислоты формулы (I) ( $R^3 = H$ ) путем введения во взаимодействие с соответствующими основаниями превращать в их соли металлов или аммония, например, 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 разделять на энантиомеры согласно само по себе известным методам химически или механически. Предпочтительно, из рацемической смеси за счет введения во взаимодействие с оптически активным разделительным средством образуются диастереомеры. В качестве разделительных средств пригодны, например, оптически активные кислоты, как D- и L-формы винной кислоты, диацетилвинной кислоты, дибензоилвинной кислоты, миндальной кислоты, яблочной кислоты, молочной кислоты, или различные оптически активные камфорсульфокислоты, как  $\beta$ -камфорсульфокислота. Разделение

энантиомеров также предпочтительно осуществлять с помощью заполненной оптически активным разделительным средством (например, динитробензоил-фенил-глицин) колонки, в качестве элюирующего средства пригодна, например, смесь гексана с изопропанолом и ацетонитрилом, например, в объемном соотношении 82/15/3

Естественно, также можно получать оптически активные соединения формулы (I) по вышеописанным способам, 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, в случае, 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 принимают во внимание органические или неорганические вещества, которые пригодны для кишечного (например, орального или ректального) или парентерального введения или для введения 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 особенности таблетки, драже, капсулы, сиропы, соки или капли, представляют интерес специальные покрытые лаком таблетки и капсулы с резистентными к желудочному соку покрытиями, соответственно, оболочками капсул. Для ректального применения служат свечи, для парентерального применения - растворы, предпочтительно масляные или водные растворы, далее, суспензии, эмульсии или имплантаты

Для применения в качестве ингаляционных распылителей применяют распылители, которые содержат биологически активное вещество либо растворенным, либо суспендированным в смеси рабочих газов. При этом биологически активное вещество целесообразно применяют в микронизированной форме, причем могут быть добавлены один или несколько дополнительных физиологически приемлемых растворителей, например, как этанол. Растворы для ингаляций могут вводиться с помощью обычных ингаляторов. Новые соединения можно также лиофилизировать и полученные лиофилизаты можно применять, например, для приготовления препаратов для инъекций. Указанные композиции могут быть стерилизованы и/или они 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, они могут содержать также одно или несколько других биологически активных веществ, например, один или несколько витаминов

Предлагаемые согласно изобретению вещества, как правило, вводят по аналогии с другими известными, находящимися в продаже фармацевтическими средствами, в особенности, однако, по аналогии с описанными в европейском патенте EP-A-459256 соединениями, предпочтительно в дозах примерно  $5 \text{ мг} \div 1 \text{ г}$ , 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, от момента 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 даются в °C. В нижеследующих примерах выражение "обычная обработка" обозначает "добавляют, если необходимо, воду", в зависимости от строения целевого продукта устанавливают pH-значение = 2-8, фильтруют через ионообменник, отделяют, сушат над сульфатом натрия, в случае необходимости лиофилизируют, выпаривают и очищают путем хроматографии на силикагеле и/или путем кристаллизации.

#### Пример 1

К раствору 1,6 г метилового эфира 3-пиперазино-пропановой кислоты ("А") [получают путем взаимодействия метилового эфира 3-хлорпропановой кислоты с пиперазином] в 20 мл ДМФ добавляют 3,0 г 3-(1-ВООС-4-пиперидил)-5-метансульфонилокси-метил-оксазолидин-2-она [получают путем взаимодействия 1-ВООС-4-амино-пиперидина с 2,3-эпоксипропан-1-олом с получением 4-(2,3-дигидрокси-пропил-амино)-пиперидина, введения во взаимодействие с диэтилкарбонатом в присутствии трет-бутилата калия с получением 3-(1-ВООС-4-пиперидил)-5-гидроксиметил-оксазолидин-2-она и последующей этерификации до сложного эфира с метансульфонилхлоридом], растворенные в 10 мл ДМФ, и перемешивают 60 минут при комнатной температуре. После удаления растворителя и обычной обработки получают 3-(1-ВООС-4-пиперидил)-5-[4-(2-метоксикарбонил-этил)-пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он.

Аналогичным образом, путем взаимодействия "А"

с 3-(1-бензил-4-пиперидил)-5-метансульфонилокси-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-(1-бензил-4-пиперидил)-5-[4-(2-метоксикарбонил-этил)-пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он, т.пл. 86-87°C,

с 3-(1-N-ВООС-амидино-4-пиперидил)-5-метансульфонилокси-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-(1-N-ВООС-амидино-4-пиперидил)-5-[4-(2-метоксикарбонил-этил)-пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он,

с 3-(1-бензил-4-пиперидилметил)-5-метансульфонилокси-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-(1-бензил-4-пиперидилметил)-5-[4-(2-метоксикарбонил-этил)-пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он,

с 3-(1-N-ВООС-амидино-4-пиперидилметил)-5-метансульфонилокси-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-(1-N-ВООС-амидино-4-пиперидилметил)-5-[4-(2-метоксикарбонил-этил)-пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он,

с 3-[2-(1-бензил-4-пиперидил)-этил]-5-метансульфонилокси-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-[2-(1-бензил-4-пиперидил)-этил]-5-[4-(2-метоксикарбонил-этил)-пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он,

с 3-[2-(1-N-ВООС-амидино-4-пиперидил)-этил]-5-метансульфонилокси-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-[2-(1-N-ВООС-амидино-4-пиперидил)-этил]-5-[4-(2-метоксикарбонил-этил)-пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он,

с 3-[3-(1-бензил-4-пиперидил)-пропил]-5-метансульфонилокси-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-[3-(1-бензил-4-пиперидил)-пропил]-5-[4-(2-метоксикарбонил-этил)-пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он,

с 3-[3-(1-N-ВООС-амидино-4-пиперидил)-пропил]-5-метансульфонилоксиметил-оксазолидин-2-оном получают 3-[3-(1-N-ВООС-амидино-4-пиперидил)-пропил]-5-[4-(2-метоксикарбонил-этил)-пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он,

с 3-[4-(1-бензил-4-пиперидил)-бутил]-5-метансульфонилокси-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-[4-(1-бензил-4-пиперидил)-бутил]-5-[4-(2-метоксикарбонил-этил)-пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он,

с 3-[4-(1-N-ВООС-амидино-4-пиперидил)-бутил]-5-метансульфонилоксиметил-оксазолидин-2-оном получают 3-[4-(1-N-ВООС-амидино-4-пиперидил)-бутил]-5-[4-(2-метоксикарбонил-этил)-пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он,

с 3-[2-(1-бензил-4-пиперазинил)-этил]-5-метансульфонилокси-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-[2-(1-бензил-4-пиперазинил)-этил]-5-[4-(2-метоксикарбонил-этил)-пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он,

с 3-[2-(1-N-ВООС-амидино-4-пиперазинил)-этил]-5-метансульфонилоксиметил-оксазолидин-2-оном получают 3-[2-(1-N-ВООС-амидино-4-пиперазинил)-этил]-5-[4-(2-метоксикарбонил-этил)-пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он,

с 3-[3-(1-бензил-4-пиперазинил)-пропил]-5-метансульфонилокси-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-[3-(1-бензил-4-пиперазинил)-пропил]-5-[4-(2-метоксикарбонил-этил)-пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он,

с 3-[3-(1-N-ВООС-амидино-4-пиперазинил)-пропил]-5-метансульфонилокси-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-[3-(1-N-ВООС-амидино-4-пиперазинил)-пропил]-5-[4-(2-метоксикарбонил-этил)-пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он,

с 3-[4-(1-бензил-4-пиперазинил)-бутил]-5-метансульфонилокси-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-[4-(1-бензил-4-пиперазинил)-бутил]-5-[4-(2-метоксикарбонил-этил)-пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он,

с 3-[4-(1-N-ВООС-амидино-4-пиперазинил)-бутил]-5-метансульфонилоксиметил-оксазолидин-2-оном получают 3-[4-(1-N-ВООС-амидино-4-пиперазинил)-бутил]-5-[4-(2-метоксикарбонил-этил)-пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он,

с 3-(1-метил-4-пиперидил)-5-метансульфонилокси-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-(1-







с 3-[4-(1-циклопропил-4-пиперидил)бутил]-5-метансульфонилокси-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-[4-(1-циклопропил-4-пиперидил)бутил]-5-[4-(3-метоксикарбонил-пропил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он,

с 3-[2-(1-метил-4-пиперазинил)этил]-5-метансульфонилокси-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-[2-(1-метил-4-пиперазинил)этил]-5-[4-(3-метоксикарбонил-пропил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он,

с 3-[2-(1-циклопропил-4-пиперазинил)этил]-5-метансульфонилокси-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-[2-(1-циклопропил-4-пиперазинил)этил]-5-[4-(3-метоксикарбонил-пропил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он,

с 3-[3-(1-этил-4-пиперазинил)пропил]-5-метансульфонилокси-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-[3-(1-этил-4-пиперазинил)пропил]-5-[4-(3-метоксикарбонил-пропил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он,

с 3-[3-(1-изопропил-4-пиперазинил)пропил]-5-метансульфонилокси-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-[3-(1-изопропил-4-пиперазинил)пропил]-5-[4-(3-метоксикарбонил-пропил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он,

с 3-[4-(1-пропил-4-пиперазинил)бутил]-5-метансульфонилокси-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-[4-(1-пропил-4-пиперазинил)бутил]-5-[4-(3-метоксикарбонил-пропил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он,

с 3-[4-(1-циклогексил-4-пиперазинил)бутил]-5-метансульфонилокси-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-[4-(1-циклогексил-4-пиперазинил)бутил]-5-[4-(3-метоксикарбонил-пропил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он

#### Пример 4

0,6 г 3-(1-ВОС-4-пиперидил)-5-[4-(2-метоксикарбонил-этил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-она [получают согласно примеру 1] суспендируют в 2 н растворе хлороводорода в диоксане и перемешивают 3 часа при комнатной температуре. После удаления растворителя и обычной обработки получают 3-(4-пиперидил)-5-[4-(2-метоксикарбонил-этил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он-гидрохлорид

Аналогичным образом, после удаления ВОС-защитной группы из продуктов примера 1, получают 3-(1-амидино-4-пиперидил)-5-[4-(2-метоксикарбонил-этил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он,

3-(1-амидино-4-пиперидилметил)-5-[4-(2-метоксикарбонил-этил)-пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он,

3-[2-(1-амидино-4-пиперидил)этил]-5-[4-(2-метоксикарбонил-этил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он,

3-[3-(1-амидино-4-пиперидил)пропил]-5-[4-(2-метоксикарбонил-этил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он,

3-[4-(1-амидино-4-пиперидил)бутил]-5-[4-(2-метоксикарбонил-этил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он,

3-[2-(1-амидино-4-пиперазинил)этил]-5-[4-(2-метоксикарбонил-этил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он,

3-[3-(1-амидино-4-пиперазинил)пропил]-5-[4-(2-метоксикарбонил-этил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он,

3-[4-(1-амидино-4-пиперазинил)бутил]-5-[4-(2-метоксикарбонил-этил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он

#### Пример 5

Аналогично примеру 4, исходя из соединений примера 3, путем отщепления ВОС-защитных групп получают следующие соединения в форме их гидрохлоридов

3-(4-пиперидил)-5-[4-(метоксикарбонил-метил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он,

3-(1-амидино-4-пиперидил)-5-[4-(метоксикарбонил-метил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он,

3-(1-амидино-4-пиперидилметил)-5-[4-(метоксикарбонил-метил)-пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он,

3-[2-(1-амидино-4-пиперидил)этил]-5-[4-(метоксикарбонил-метил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он,

3-[3-(1-амидино-4-пиперидил)пропил]-5-[4-(метоксикарбонил-метил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он,

3-[4-(1-амидино-4-пиперидил)бутил]-5-[4-(метоксикарбонил-метил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он,

3-[2-(1-амидино-4-пиперазинил)этил]-5-[4-(метоксикарбонил-метил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он,

3-[3-(1-амидино-4-пиперазинил)пропил]-5-[4-(метоксикарбонил-метил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он,

3-[4-(1-амидино-4-пиперазинил)бутил]-5-[4-(метоксикарбонил-метил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он,

3-(1-амидино-4-пиперидил)-5-[4-(3-метоксикарбонил-пропил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он,

3-(1-амидино-4-пиперидилметил)-5-[4-(3-метоксикарбонил-пропил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он,

3-[2-(1-амидино-4-пиперидил)этил]-5-[4-(3-метоксикарбонил-пропил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он,

3-[3-(1-амидино-4-пиперидил)пропил]-5-[4-(3-метоксикарбонил-пропил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он,

3-[4-(1-амидино-4-пиперидил)бутил]-5-[4-(3-метоксикарбонил-пропил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он,

3-[2-(1-амидино-4-пиперазинил)этил]-5-[4-(3-метоксикарбонилпропил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он,

3-[3-(1-амидино-4-пиперазинил)пропил]-5-[4-(3-метоксикарбонил-пропил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он,

3-[4-(1-амидино-4-пиперазинил)бутил]-5-[4-(3-метоксикарбонил-пропил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он

#### Пример 6

0,8 г 3-(1-ВОС-4-пиперидил)-5-[4-(2-метоксикарбонил-этил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-она (получают согласно примеру 1) суспендируют в 60 мл метанола, смешивают с 4 мл 2 н раствора NaOH и перемешивают 4 часа при комнатной температуре. После удаления растворителя остаток обрабатывают водой, устанавливают pH-значение = 3 путем добавки разбавленной HCl и реакцион-





3-[2-(1-циклопропил-4-пиперазинил)этил]-5-[4-(3-карбокси-пропил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он,

3-[3-(1-этил-4-пиперазинил)пропил]-5-[4-(3-карбокси-пропил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он,

3-[3-(1-изопропил-4-пиперазинил)пропил]-5-[4-(3-карбокси-пропил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он,

3-[4-(1-пропил-4-пиперазинил)бутил]-5-[4-(3-карбокси-пропил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он,

3-[4-(1-циклогексил-4-пиперазинил)бутил]-5-[4-(3-карбокси-пропил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он,

3-(4-пиперидил)-5-[4-(2-карбокси-этил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он, т пл = 217-218°C,

3-(1-амидино-4-пиперидил)-5-[4-(2-карбокси-этил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он, т пл > 300°C,

3-(1-амидино-4-пиперидилметил)-5-[4-(2-карбокси-этил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он,

3-[2-(1-амидино-4-пиперидил)этил]-5-[4-(2-карбокси-этил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он,

3-[3-(1-амидино-4-пиперидил)пропил]-5-[4-(2-карбокси-этил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он,

3-[4-(1-амидино-4-пиперидил)бутил]-5-[4-(2-карбокси-этил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он,

3-[2-(1-амидино-4-пиперазинил)этил]-5-[4-(2-карбокси-этил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он,

3-[3-(1-амидино-4-пиперазинил)пропил]-5-[4-(2-карбокси-этил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он,

3-[4-(1-амидино-4-пиперазинил)бутил]-5-[4-(2-карбокси-этил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он,

3-(4-пиперидил)-5-[4-(карбокси-метил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он,

3-(1-амидино-4-пиперидил)-5-[4-(карбокси-метил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он,

3-(1-амидино-4-пиперидилметил)-5-[4-(карбокси-метил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он,

3-[2-(1-амидино-4-пиперидил)этил]-5-[4-(карбокси-метил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он,

3-[3-(1-амидино-4-пиперидил)пропил]-5-[4-(карбокси-метил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он,

3-[4-(1-амидино-4-пиперидил)бутил]-5-[4-(карбокси-метил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он,

3-[2-(1-амидино-4-пиперазинил)этил]-5-[4-(карбокси-метил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он,

3-[3-(1-амидино-4-пиперазинил)пропил]-5-[4-(карбокси-метил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он,

3-[4-(1-амидино-4-пиперазинил)бутил]-5-[4-(карбокси-метил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он,

3-(1-амидино-4-пиперидил)-5-[4-(3-карбокси-пропил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он,

3-(1-амидино-4-пиперидилметил)-5-[4-(3-карбокси-пропил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он,

3-[2-(1-амидино-4-пиперидил)этил]-5-[4-(3-карбокси-пропил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он,

3-[3-(1-амидино-4-пиперидил)пропил]-5-[4-(3-карбокси-пропил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он,

3-[4-(1-амидино-4-пиперидил)бутил]-5-[4-(3-карбокси-пропил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он,

3-[2-(1-амидино-4-пиперазинил)этил]-5-[4-(3-карбокси-пропил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он,

3-[3-(1-амидино-4-пиперазинил)пропил]-5-[4-(3-карбокси-пропил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он,

3-[4-(1-амидино-4-пиперазинил)бутил]-5-[4-(3-карбокси-пропил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он

#### Пример 7

К раствору 0,3 г 3-(1-амидино-4-пиперидил)-5-[4-(2-карбокси-этил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-она в 20 мл ТГФ добавляют 10 мл 20%-ного раствора NaOH и перемешивают 24 часа при комнатной температуре. После удаления растворителя и сушки вымораживанием получают натриевую соль 3-(1-амидино-4-пиперидил)-5-[4-(2-карбокси-этил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-она

Аналогичным образом получают

натриевую соль 3-[2-(1-амидино-4-пиперидил)этил]-5-[4-(2-карбокси-этил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-она,

натриевую соль 3-[2-(1-бензил-4-пиперидил)этил]-5-[4-(2-карбокси-этил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-она,

натриевую соль 3-[2-(1-амидино-4-пиперазинил)этил]-5-[4-(2-карбокси-этил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-она,

натриевую соль 3-[3-(4-пиперидил)пропил]-5-[4-(2-карбокси-этил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-она

#### Пример 8

1,13 г 3-[2-(1-(5-оксо-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)-4-пиперазинил)этил]-5-[4-(2-карбокси-этил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-она (получают согласно примеру 1 путем взаимодействия метилового эфира 3-пиперазино-пропановой кислоты с 3-[2-(1-(5-оксо-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)-4-пиперазинил)этил]-5-метансульфонилметил-оксазолидин-2-оном и последующего омыления продукта) растворяют в 50 мл метанола и гидрируют в присутствии никеля Ренея. После этого реакционную смесь отфильтровывают и фильтрат концентрируют в вакууме. Полученный продукт обрабатывают с помощью 20 мл этилацетата при нагревании и после охлаждения выделившийся продукт отсасывают. Получают 3-[2-(1-амидино-4-пиперазинил)этил]-5-[4-(2-карбокси-этил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он

Аналогичным образом, путем восстановительного отщепления 5-оксо-1,2,4-оксадиазолиновой группы,

из 3-[3-(1-(5-оксо-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)-4-пиперазинил)пропил]-5-[4-(2-карбокси-этил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-она получают 3-[3-(1-амидино-4-пиперазинил)пропил]-5-[4-(2-карбокси-этил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он,

из 3-[4-(1-(5-оксо-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)-4-пиперазинил)бутил]-5-[4-(2-карбокситетил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-она получают 3-[4-(1-амидино-4-пиперазинил)бутил]-5-[4-(2-карбокситетил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он,

из 3-[2-(1-(5-оксо-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)-4-пиперазинил)этил]-5-[4-(карбокситетил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-она получают 3-[2-(1-амидино-4-пиперазинил)этил]-5-[4-(карбокситетил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он,

из 3-[3-(1-(5-оксо-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)-4-пиперазинил)пропил]-5-[4-(карбокситетил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-она получают 3-[3-(1-амидино-4-пиперазинил)пропил]-5-[4-(карбокситетил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он,

из 3-[4-(1-(5-оксо-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)-4-пиперазинил)бутил]-5-[4-(карбокситетил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-она получают 3-[4-(1-амидино-4-пиперазинил)бутил]-5-[4-(карбокситетил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он,

из 3-[2-(1-(5-оксо-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)-4-пиперазинил)этил]-5-[4-(3-карбокситетил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-она получают 3-[2-(1-амидино-4-пиперазинил)этил]-5-[4-(3-карбокситетил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он,

из 3-[3-(1-(5-оксо-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)-4-пиперазинил)пропил]-5-[4-(3-карбокситетил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-она получают 3-[3-(1-амидино-4-пиперазинил)пропил]-5-[4-(3-карбокситетил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он,

из 3-[4-(1-(5-оксо-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)-4-пиперазинил)бутил]-5-[4-(3-карбокситетил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-она получают 3-[4-(1-амидино-4-пиперазинил)бутил]-5-[4-(3-карбокситетил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он

#### Пример 9

Аналогично примеру 8, исходя из 3-[2-(1-(5-оксо-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)-4-пиперидил)этил]-5-[4-(2-карбокситетил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-она (получают согласно примеру 1 путем взаимодействия метилового эфира 3-(1-пиперазинил)пропановой кислоты с 3-[2-(1-(5-оксо-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)-4-пиперидил)этил]-5-метансульфонилметил-оксазолидин-2-оном и последующего омыления продукта) путем каталитического гидрирования, получают 3-[2-(1-амидино-4-пиперидил)этил]-5-[4-(2-карбокситетил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он

Аналогичным образом, путем восстановительного отщепления 5-оксо-1,2,4-оксадиазолиновой группы,

из 3-[3-(1-(5-оксо-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)-4-пиперидил)пропил]-5-[4-(2-карбокситетил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-она получают 3-[3-(1-амидино-4-пиперидил)пропил]-5-[4-(2-карбокситетил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он,

из 3-[4-(1-(5-оксо-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)-4-пиперидил)бутил]-5-[4-(2-карбокситетил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-она получают 3-[4-(1-амидино-4-пиперидил)бутил]-5-[4-(2-карбокситетил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он,

из 3-[2-(1-(5-оксо-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)-4-пиперидил)этил]-5-[4-(карбокситетил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-она получают 3-[2-(1-амидино-4-пиперидил)этил]-5-[4-(карбокситетил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он,

из 3-[3-(1-(5-оксо-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)-4-пиперидил)пропил]-5-[4-(карбокситетил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-она получают 3-[3-(1-амидино-4-пиперидил)пропил]-5-[4-(карбокситетил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он,

из 3-[4-(1-(5-оксо-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)-4-пиперидил)бутил]-5-[4-(карбокситетил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-она получают 3-[4-(1-амидино-4-пиперидил)бутил]-5-[4-(карбокситетил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он,

из 3-[2-(1-(5-оксо-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)-4-пиперидил)этил]-5-[4-(3-карбокситетил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-она получают 3-[2-(1-амидино-4-пиперидил)этил]-5-[4-(3-карбокситетил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он,

из 3-[3-(1-(5-оксо-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)-4-пиперидил)пропил]-5-[4-(3-карбокситетил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-она получают 3-[3-(1-амидино-4-пиперидил)пропил]-5-[4-(3-карбокситетил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он,

из 3-[4-(1-(5-оксо-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)-4-пиперидил)бутил]-5-[4-(3-карбокситетил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-она получают 3-[4-(1-амидино-4-пиперидил)бутил]-5-[4-(3-карбокситетил)пиперазино]-метил-оксазолидин-2-он

Нижеследующие примеры относятся к фармацевтическим композициям

**Пример А** Стекланные пузырьки с препаратом для инъекции

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

#### Пример Б Свечи

Расплавляют смесь 20 г биологически активного вещества формулы (I) вместе 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  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , 28,48 г  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  и 0,1 г бензалколонхлорида 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, на которые затем обычным образом наносят пок-

рытие 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 1 кг биологически активного вещества формулы (I) в 60 л дважды перегнанной воды стерильно фильтруют, заполняют им ампулы, лиофилизируют в стерильных условиях и стерильно закрывают. Каждая ампула содержит 10 мг 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

---