



УКРАЇНА

(19) UA (11) 53608 (13) C2

(51) 7 C07D263/20, 413/12, 413/14,  
413/06, 413/10, 211/44, 243/14,

A61K31/42

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

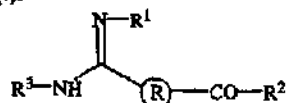
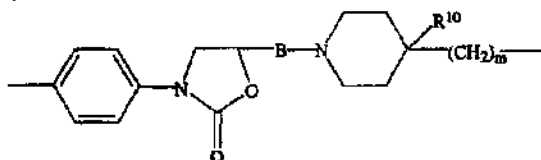
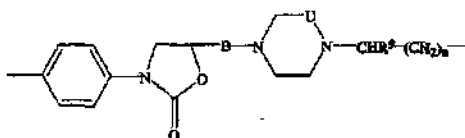
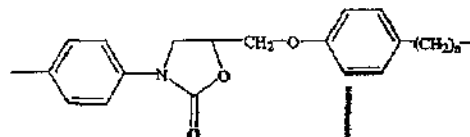
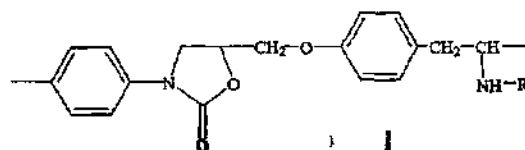
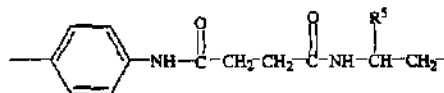
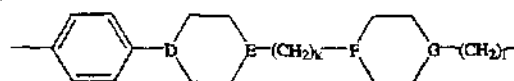
(54) АНТАГОНІСТИ РЕЦЕПТОРА АДГЕЗІЇ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ (ВАРІАНТИ), ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЇХ ОСНОВІ ТА СПОСІБ ЇЇ ОДЕРЖАННЯ

(21) 96041680  
(22) 26.04.1996  
(24) 17.02.2003  
(31) 19516483.0  
(32) 05.05.1995  
(33) DE

(46) 17.02.2003, Бюл. № 2, 2003 р.

(72) Ганте Йоахім, DE, Юрасік Хорст, DE, Рад-  
датц Петер, DE, Вурзігер Ханнс, DE, Бернотат-  
Данієловскі Сабіне, DE, Мельзер Гудо, DE

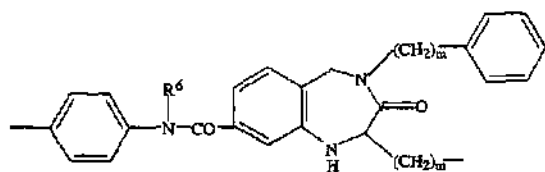
(73) МЕРК ПАТЕНТ ГМБХ, DE

(56) WO-A-94 14776, 07.07.1994  
WO-A-93 00095, 07.01.1993  
BIOORGANIC&MEDICINAL CHEMISTRY, Bd.2,  
Nr.9, 1994, Seiten 897-908, XP000196285 W E  
BONDINELL ET AL.: "Design of a Potent and Orally  
Active Nonpeptide Platelet Fibrinogen Receptor  
(GPIIb/IIIa) Antagonist"(57) 1. Антагоністи рецептора адгезії формули  
(I):где R обозначает:  
a)где B=CH<sub>2</sub>,  
R<sup>10</sup>=OH или H,  
m=0, 1;  
или  
b)где B=CH<sub>2</sub>,  
U=CH<sub>2</sub> или CO,  
R<sup>9</sup>=CO<sub>2</sub>H или CO<sub>2</sub>A,  
n=0, 1, 2;  
с)где n=1;  
d)где R<sup>4</sup>=H, A-SO<sub>2</sub>, Ar-SO<sub>2</sub>;  
е)где R<sup>5</sup>=H, A, алкинил, алкенил, каждый с 2-5 C-  
атомами, или Ar;  
f)где D, E, F и G, каждый, независимо друг от друга,  
обозначает CH или N,  
k и l, каждый, независимо друг от друга, обознача-  
ет 0, 1 или 4, причем k ≠ 0, если E и F каждый  
обозначает N, и l ≠ 0, если G=N;  
g)

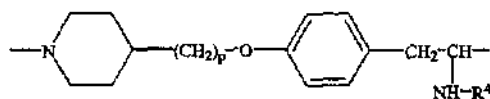
(13) C2

(11) 53608

(19) UA



где  $R^6 = H$  или A и m, каждый, независимо друг от друга, = 0, 1;  
h)



причем  $R^4$  имеет уже указанное в формуле (d) значение,  
 $p = 2, 3, 4$ ;

$R^1$  обозначает H, A;

$R^2$  обозначает OH, OA,

$R^3$  обозначает A-CO, Ar-CO, Гет-CO, Ar-O-CO, Ar-SO<sub>2</sub>;

A обозначает алкил с 1-6 C-атомами,

Ar обозначает незамещенный или одно-, двух- или трехкратно замещенный с помощью A, F, Cl, Br, I, OA, -O-CH<sub>2</sub>-O-, COOA, COOH, O-CO-A, фенил или 1- или 2-нафтил, дифенилметил или бензил;

Гет обозначает одно- или двухядерный, насыщенный, ненасыщенный или ароматический гетероцикл с 1-4 N-, O- и/или S-атомами, который не замещен или может быть однократно замещен с помощью F, Cl, Br, A, OH, OA, а также их физиологически приемлемые соли.

2. Соединения формулы (I) и их физиологически приемлемые соли по п. 1 как антагонисты рецепторов адгезии.

3. Соединения формулы (I) по п.1, представляющие собой:

a) 3-п-(N-бензоиламидино)фенил-5-[4-

(этоксикарбонилметил)пиперазинометил]оксазолидин-2-он;

b) 3-п-(3-пиридилкарбониламинидино)фенил-5-[4-(этоксикарбонилметил)пиперазинометил]оксазолидин-2-он;

c) 3-п-(N-метил-4-пиперидилоксикарбониламинидино)фенил-5-[4-(этоксикарбонилметил)пиперазинометил]оксазолидин-2-он;

d) 3-п-(N-метилсульфониламидино)фенил-5-[4-карбоксиэтилпиперазинометил]оксазолидин-2-он;

e) 3-п-(N-1-нафтоиламинидино)фенил-5-[4-карбоксиэтилпиперазинометил]оксазолидин-2-он;

f) 3-п-[N-(этоксикарбонилметилкарбамоил)амидино]фенил-5-[4-(трет.-

бутоксикарбонилметил)пиперазинометил]оксазолидин-2-он;

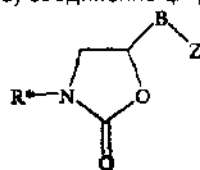
g) 3-п-(N-метилсульфониламидино)фенил-5-[4-(трет.-

бутоксикарбонилметил)пиперазинометил]оксазолидин-2-он.

4. Энантиомеры или диастереомеры соединений формулы (I) по п. 1.

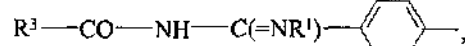
5. Способ получения соединений формулы (I) по

п. 1, отличающийся тем, что для получения соединения формулы (I) по п. 1 с  $R=(a)$ , (b), (c) или (d) соединение формулы (IV).



, IV

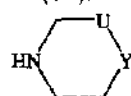
где  $R^*$  обозначает



причем  $R^1$  и  $R^3$ , точно также, как B, имеют указанные в п. 1 значения; и

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

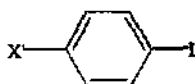
вводят во взаимодействие с соединением формулы (Va);



, Va

где Y обозначает  $-\text{CH}-(\text{CH}_2)_m-\text{COR}^2$ ,  $-\text{N}-\text{CH}(\text{CO}_2\text{R}^3)-(\text{CH}_2)_n-\text{COR}$  или  $-\text{N}-(\text{CH}_2)_n-\text{COR}^2$ , причем U,  $R^2$ ,  $R^3$ , m и n имеют указанные в п. 1 значения;

или с соединением формулы (Vb):

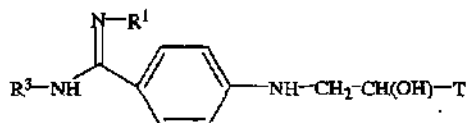


, Vb

где L обозначает  $-(\text{CH}_2)_n-\text{COR}^2$  или  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NHR}^4)$ , причем  $R^2$ ,  $R^4$  и "n" имеют указанные в п. 1 значения, а

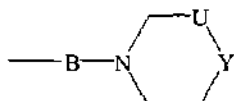
$X'$  обозначает OH или производный от OH солеобразный остаток.

6. Способ получения соединений формулы (I) по п. 1, отличающийся тем, что для получения соединения формулы (I) по п. 1 с  $R=(a)$ , (b), (c) или (d) соединение формулы (VI):

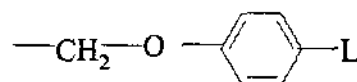


, VI

где T обозначает



или



причем B, L, U и Y, а также

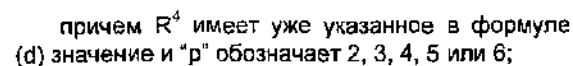
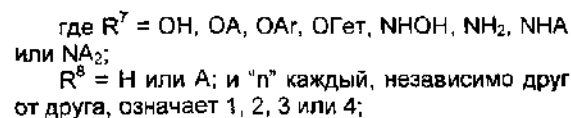
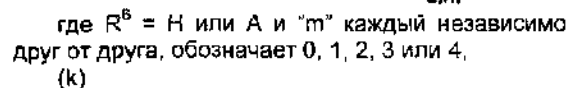
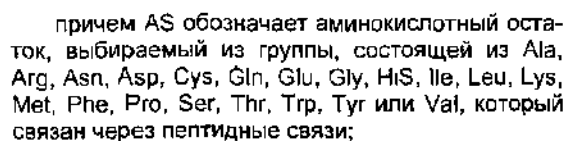
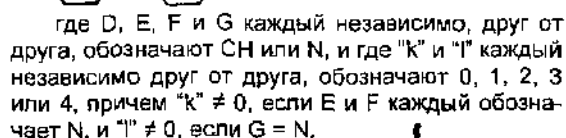
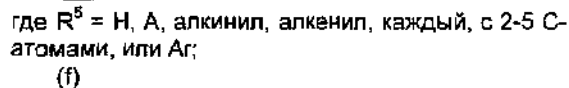
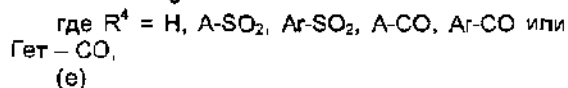
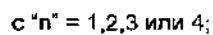
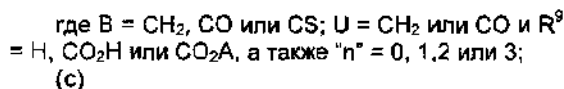
$R^1$  и  $R^2$  имеют уже указанные значения,

вводят во взаимодействие с реакционноспособным производным угольной кислоты.

8. Фармацевтическая композиция, отличающаяся тем, что она содержит в качестве активного вещества по меньшей мере одно соединение формулы (I) по п. 1 и/или одну из его физиологически приемлемых солей в эффективном количестве и по меньшей мере один носитель или вспомогательное вещество.

$$R^3 - NH - \overset{\overset{N-R^1}{\parallel}}{C} - (R) - CO - R^2 \quad (1)$$


(b)



$R^1$  обозначает H, A, Ar-CO, A-CO, OH, OA или AO-CO;

$R^2$  обозначает OH, OA, OAg, OГет, NHOH,  $NH_2$ , NHA или  $NA_2$ ;

$R^3$  обозначает A-CO, Ar-CO, Гет-CO, Гет-O-CO, Ar-O-CO, A-O-CO, Ar-SO<sub>2</sub> или A-SO<sub>2</sub>;

A обозначает алкил с 1-6 C-атомами;

Ar обозначает незамещенный или одно-, двух- или трехкратно замещенный с помощью A, F, Cl, Br, I, OA, -O-CH<sub>2</sub>O-, COOA, CF<sub>3</sub>, OH, NO<sub>2</sub>, CN, O-CO-A, NH<sub>2</sub>, NHA или  $NA_2$  арил с 6-10 C-атомами, дифенилметил или бензил;

Гет обозначает одно- или двухядерный, насыщенный, ненасыщенный или ароматический гетероцикл с 1-4 N-, O- и/или S-атомами, который не замещен или однократно может быть замещен с помощью F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, A, OH, OA, CN или NO<sub>2</sub>, а также к их физиологически приемлемым солям.

Подобные соединения известны из европейского патента A 1-0623615 (патент ФРГ 4314378).

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

Эта задача решается благодаря изобретению. Найдено, что соединения формулы (1), а также их соливаты и соли при хорошей совместимости обладают ценными фармакологическими свойствами. Прежде всего, они действуют как ингибиторы интегрин, причем в частности они подавляют взаимодействия рецепторов  $\beta_3$ - или  $\beta_5$ - интегрин с лигандами. Особую эффективность соединения проявляют в случае интегринов  $\alpha\beta_3$ ,  $\alpha\beta_5$  и  $\alpha\mu\beta_3$ . Это действие можно обнаружить, например, по методу, который описывается J.W. Smith и др. в J. Biol. Chem. 265, 12267-12271 (1990). В частности они подавляют связывание фибриногена, фибронектина и фактора Виллебранда с фибриногенным рецептором тромбоцитов (гликопротеин  $Pb/IIa$ ), а также связывание этих 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 частности, они предотвращают образование тромбоцитарных тромбов и поэтому их можно применять для лечения тромбозов, апоплексии, инфаркта сердца, стенокардии, остеопороза и рестеноза после ангиопластики, ишемий, воспалений, артериосклероза в острой почечной недостаточности. Соединения подавляют или предотвращают развитие сосудов и таким образом обладают антиангиогенетическим эффектом. Далее, соединения оказывают воздействие на опухолевые клетки, тем, что они подавляют их метастазирование. Таким образом, их можно применять также в качестве противоопухолевых средств.

Имеются указания на то, что опухолевые клетки за счет микротромбов попадают в сосуды и таким образом экранируются от распознавания клетками иммунной системы. Точно также микротромбы способствуют связыванию опухолевых клеток со стенками сосудов. Так как образование

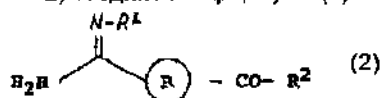
микротромбов находится в связи со связыванием фибриногена в комбинацию фибриноген-рецептор (гликопротеин  $Pb/IIa$ ), ингибиторы связывания фибриногена также имеют значение как ингибиторы метастаз. За счет своих антиангиогенетических способностей они предотвращают кровоснабжение и снабжение питательными веществами опухолевых клеток.

К тому же соединения пригодны в качестве антимикробных биологически активных веществ, которые могут предотвращать инфекции, вызываемые, например, бактериями, грибами или дрожжами. Поэтому вещества можно предпочтительно использовать в качестве сопутствующих антимикробных биологически активных веществ, когда осуществляют вмешательства в организм, в случае которых применяют чужеродные вещества, как, например, биоматериалы, имплантаты, катетеры или электростимуляторы сердца. Они действуют как антисептические средства. 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 обнаружить по методам, описанным в европейском патенте EP-A-1-0462960. Ингибирование связывания фибрина с рецептором фибриногена можно обнаружить по методу, указанному в европейском патенте EP-A 1-0381033. Подавляющее агрегацию тромбоцитов действие можно обнаружить *in vitro* по методу Борна (Nature, 4832, 927-929 (1962)).

Предметом изобретения, далее, является способ получения соединения указанной формулы (1), а также его солей, отличающийся тем, что

- 1) соединение формулы (1) высвобождают из одного из его функциональных производных путем обработки с помощью сольволизующего или гидрогенолизующего средства;
- 2) соединение формулы (2):

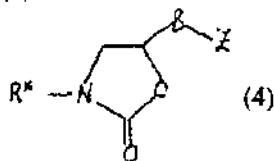


где R,  $R^1$  и  $R^2$  имеют указанные значения, вводят во взаимодействие с соединением формулы (3)



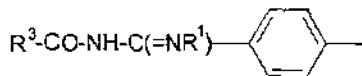
где  $R^3$  имеет указанное значение, а X обозначает OH, F, Cl, Br, I или другую, легко удаляемую группу.

3) для получения соединения формулы (1) по п.1 с  $R=(a)$ , (b), (c) или (d), соединение формулы (4):

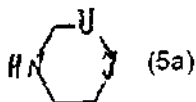


где  
 $R^*$

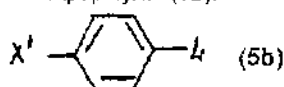
обозначает



причем  $R^1$  и  $R^3$  точно также, как В, имеют указанные в п.1 формулы изобретения значения, Z обозначает Cl, Br, I, OH или реакционноспособную, этерифицированную до сложноэфирной OH-группу вводят во взаимодействие с соединением формулы (5a):

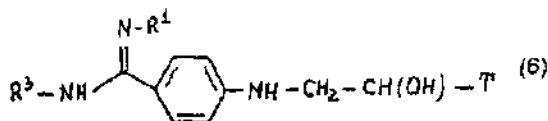


где U обозначает  $-\text{CH}(\text{CH}_2)_m-\text{COR}^2$ ,  $-\text{N}-\text{CH}(\text{CO}_2\text{R}^9)(\text{CH}_2)_n-\text{COR}$  или  $-\text{N}(\text{CH}_2)_n-\text{COR}^2$ , причем U,  $R^2$ ,  $R^9$ , "m" и "n" имеют указанные в п.1 формулы изобретения значения, или с соединением формулы (5b).

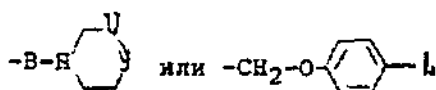


где L обозначает  $-(\text{CH}_2)_n-\text{COR}^2$  или  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NHR}^4)-\text{COR}^2$ , причем  $R^2$ ,  $R^4$  и "n" имеют указанные в п.1 формулы изобретения значения, и X' обозначает OH или производимый от OH солеобразный остаток,

или соединение формулы (6):

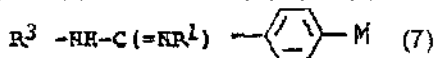


где T обозначает

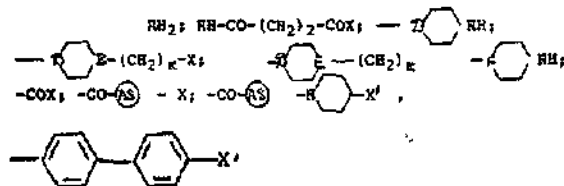


причем В, L, U и Y, а также  $R^1$  и  $R^3$  имеют уже указанные значения, вводят во взаимодействие с реакционноспособным производным угольной кислоты; или

(4) для получения соединения формулы (1), по п.1 формулы изобретения, с  $R=(e)$ , (f), (g), (h), (i) или (k), соединением формулы (7)



где  $R^1$  и  $R^3$  имеют уже указанные значения, а M обозначает

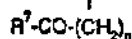
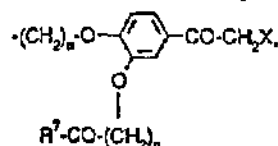
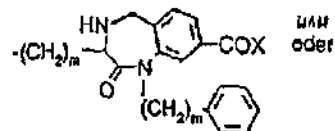
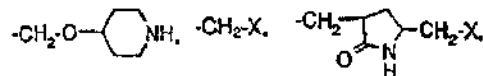
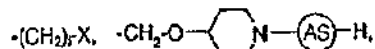
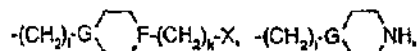


$-\text{NR}^6\text{H}$  или  $-\text{CONR}^6\text{H}$ , причем D, E, F, X, X', AS,  $R^6$ ,  $R^8$  и "k" имеют уже указанные значения; вводят во взаимодействие с соединением формулы (8),



где  $R^2$  имеет указанное значение и Q обозна-

чает  $-\text{CH}_2\text{CHR}^5-\text{NHCO}-(\text{CH}_2)_2\text{COX}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CHR}^5-\text{NH}_2$

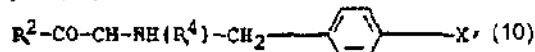


причем F, G, X,  $R^5$ ,  $R^7$ , AS, "k", "l", "m" и "n" имеют уже указанные значения; или

5) для получения соединения формулы (1), по п.1 формулы изобретения, где  $R=(l)$ , соединением формулы (9),



где  $R^1$ ,  $R^3$ , X и "p" имеют указанные значения, вводят во взаимодействие с соединением формулы (10):



где  $R^2$ ,  $R^4$  и X' имеют указанные значения; или

для получения соединения формулы (1), по п.1 формулы изобретения, в соединении, которое само по себе соответствует формуле (1),

(6) один остаток  $R^1$  превращают в другой остаток  $R^1$ , тем, что осуществляют алкилирование или ацилирование; или

(7) один остаток  $R^2$  превращают в другой остаток  $R^2$ , тем, что алкилируют амид;

полностью или частично гидролизуют циан-группу;

этерифицируют до сложноэфирной COOH-группу; или COOH- или COOA- группу переводят в амид; или

(8) соединение формулы (1), по п.1 формулы изобретения, путем обработки с помощью кислоты или основания переводят в одну из его солей.

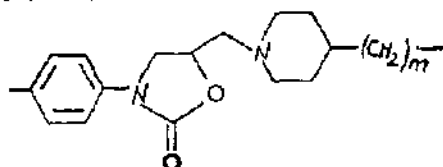
Соединения формулы (1) имеют, по меньшей мере, один хиральный центр и поэтому могут находиться в нескольких энантиомерных формах. Все эти формы (например, R- и S- формы) и их смеси (например, RS- формы) входят в формулу (1).

Выше- и нижеуказанные, все остатки, соответственно, параметры, имеют указанные в случае формул (1)-(10) значения, если не указано ничего другого. Если в молекуле имеется несколько одинаково обозначенных групп или параметров, то они, независимо друг от друга, могут

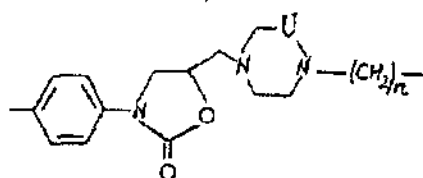
принимать различные значения.

В вышеприведенных формулах группа А содержит 1-6, предпочтительно 1, 2, 3 или 4, С-атомов. В частности А обозначает предпочтительно метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изо-бутил, 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

Остаток ® особенно предпочтительно обозначает:

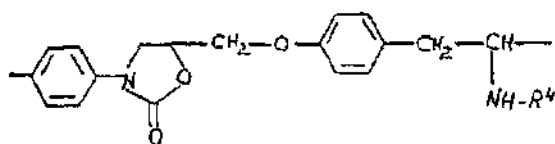
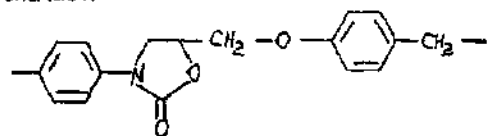


с  $m=0$  или 1; или

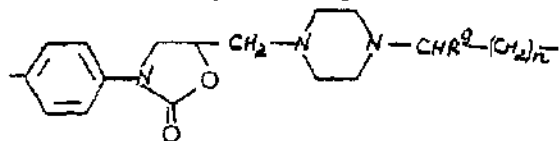


с  $U=CO$  или  $CH_2$  и  $n=0, 1$  или 2;

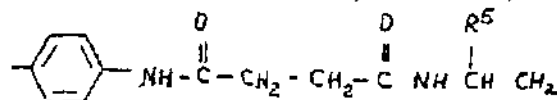
далее, однако, также предпочтительно обозначает:



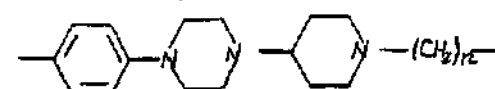
с  $R^4 = H, A-SO_2$  или  $Ar-SO_2$



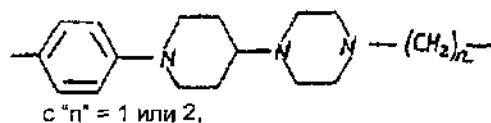
с  $n=1$  или 2 и  $R^9 = COOH, COOA$  или  $H$ ;



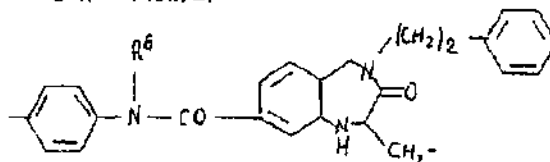
с  $R^5 = H, A$ , алкинил или алкенил с 2-4 С-атомами или  $Ar$ ;



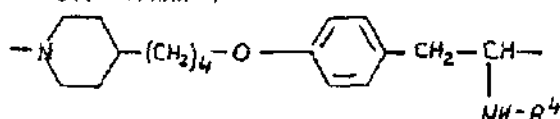
с  $n=1$  или 2,



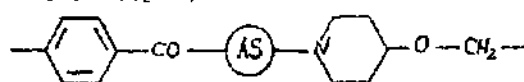
с  $n=1$  или 2,



с  $R^6 = H$  или  $A$ ;



с  $R^4 = SO_2 - A$ ; или



причем AS обозначает аминокислотный остаток, выбираемый из группы, состоящей из Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Gln, Glu, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr или Val, который связан через пептидные связи

$R^1$  обозначает предпочтительно водород, метил или этил.

$R^2$  обозначает предпочтительно OH или OA, однако также предпочтительно фенил- $CH_2O$ - (бензилокси-группу), в то время как  $R^3$  предпочтительно обозначает  $A-CO$ ,  $Ar-CO$ , Гет- $CO$ ,  $Ar-O-CO$ ,  $Ar-SO_2$  или  $A-SO_2$ .

$Ar$  предпочтительно обозначает фенил, бензил или дифенилметил; далее, однако, также предпочтительно обозначает 1- или 2-нафтил, причем указанные остатки предпочтительно незамещены, однако, также могут быть одно-, двух- или трехкратно замещены указанными остатками, в частности с помощью  $A$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$ , метилendioкси-группы,  $COOH$ ,  $COOCH_3$ ,  $O-CO-A$ ,  $COOC_2H_5$ ,  $CF_3$ ,  $OH$  или  $OA$ .

Гет предпочтительно обозначает 2- или 3-фурил; 2- или 3-тиенил; 1-, 2- или 3-пирролил; 1-, 2-, 4- или 5-имидазолил; 1-, 3-, 4- или 5-пиразолил; 2-, 4- или 5-оксазолил; 3-, 4- или 5-изоксазолил; 2-, 4- или 5-тиазолил; 3-, 4- или 5-изотиазолил; 2-, 3- или 4-пиридил; 2-, 4-, 5- или 6-пиримидинил; далее, предпочтительно 1,2,3-триазол-1-, -4- или -5-ил; 1,2,4-триазол-1-, -3- или -5-ил; 1- или 5-тетразолил; 1,2,3-оксадиазол-4- или -5-ил; 1,2,4-оксадиазол-3- или -5-ил; 1,3,4-тиа-диазол-2- или -5-ил; 1,2,4-тиадиазол-3- или -5-ил; 1,2,3-тиадиазол-4- или -5-ил; 2-, 3-, 4-, 5- или 6-2H-тиопиранил; 2-, 3- или 4-4H-тиопиранил; 3- или 4-пиридазинил; пиразинил; 2-, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-бензофурил; 2-, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-бензотиенил; 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-индолил; 1-, 2-, 4- или 5-бензимидазолил; 1-, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-бензопиразолил; 2-, 4-, 5-, 6- или 7-бензоксазолил; 3-, 4-, 5-, 6- или 7-бензизоксазолил; 2-, 4-, 5-, 6- или 7-бензтиазолил; 2-, 4-, 5-, 6- или 7-бензизотиазолил; 4-, 5-, 6- или

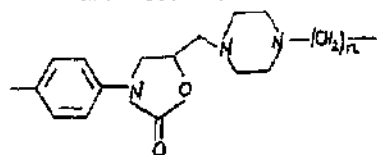
7-бенз-2,1,3-оксадиазолил; 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-хинолинил; 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-изохинолинил; 1-, 2-, 3-, 4- или 9-карбазолил; 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- или 9-акридинил; 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-циннолинил; 2-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-хиназолинил. Гетероциклические остатки также могут быть частично или полностью гидрированы.

Гет, следовательно, также может обозначать, например, 2,3-дигидро-2-, -3-, -4- или -5-фурил; 2,5-дигидро-2-, -3-, -4- или -5-фурил, тетрагидро-2- или -3-тиенил; 2,3-дигидро-1-, -2-, -3-, -4- или -5-пирролил; 2,5-дигидро-1-, -2-, -3-, -4- или -5-пирролил; 1-, 2- или 3-пирролидинил; тетрагидро-1-, -2- или -4-имидазолил; 2,3-дигидро-1-, -2-, -3-, -4- или -5-пиразолил; тетрагидро-1-, -3- или -4-пиразолил; 1,4-дигидро-1-, -2-, -3- или -4-пиридил; 1,2,3,4-тетрагидро-1-, -2-, -3-, -4-, -5- или -6-пиридил; 1,2,3,6-тетрагидро-1-, -2-, -3-, -4-, -5- или -6-пиридил; 1-, 2-, 3- или 4-пиперидинил; 2-, 3- или 4-морфолинил; тетрагидро-2-, -3- или 4-пиранил; 1,4-диоксанил, 1,3-диоксан-2-, -4- или -5-ил; гексагидро-1-, -3- или -4-пиридазинил; гексагидро-1-, -2-, -4- или -5-пиримидинил; 1-, 2- или 3-пиперазинил; 1,2,3,4-тетрагидро-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- или -8-хинолинил, 1,2,3,4-тетрагидро-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- или -8-изохинолинил.

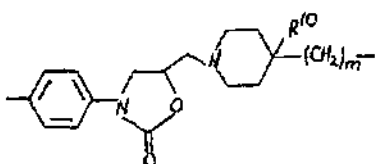
Для всего изобретения действительным является то, что все остатки, которые встречаются многократно, могут быть одинаковыми или разными, т.е. независимы друг от друга.

Соответственно этому, предметом изобретения являются в частности те соединения формулы (1), в которых, по меньшей мере, один из указанных остатков имеет одно из вышеуказанных, предпочтительных значений. Некоторые предпочтительные группы соединений могут выражаться нижеследующими формулами (1a)-(1h), которые соответствуют формуле (1) и где подробнее не обозначенные остатки имеют указанное в формуле (1) значение, где, однако,

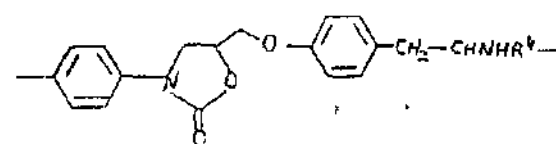
в 1a: R обозначает



и "n" = 1 или 2 и R<sup>1</sup> обозначает водород;  
в 1b: R обозначает

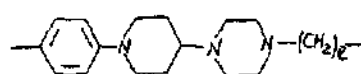


R<sup>10</sup> обозначает водород или OH; "m" = 0 или 1  
и R<sup>1</sup> обозначает водород,  
в 1c: R обозначает

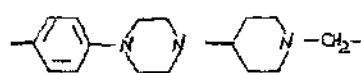


и R<sup>1</sup> обозначает водород;

в 1d: R обозначает

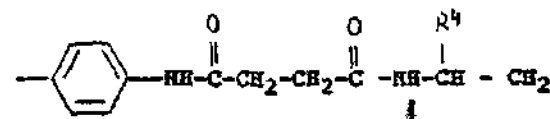


где "l" = 1 или 2; и R<sup>1</sup> обозначает водород;  
в 1e: R обозначает

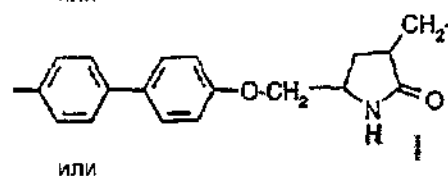


R<sup>1</sup> обозначает водород и R<sup>2</sup> обозначает OH  
или OA;

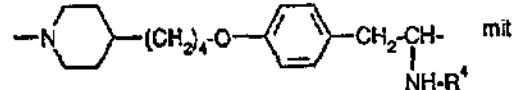
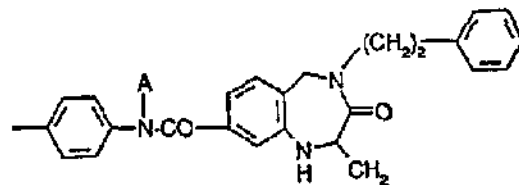
в 1f: R обозначает:



где R<sup>4</sup> = A, алкенил или алкинил с 2-4 C-атомами;  
или



или



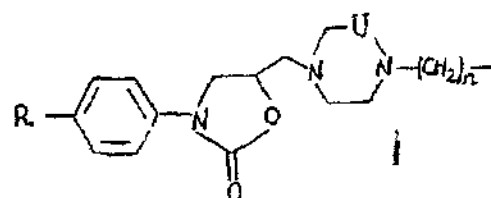
OR<sup>4</sup> = A-SO<sub>2</sub>- oder Ar-SO<sub>2</sub>-

ли

где OR<sup>4</sup> = A-SO<sub>2</sub>- или Ar-SO<sub>2</sub>;

в 1g: R<sup>3</sup> = бензоил, 1- или 2-нафтил, фурил, тиенил или карбобензоксигруппа и R<sup>2</sup> обозначает OH или OA;

в 1h: R обозначает:



с "n" = 1 или 2, U = CO или CH<sub>2</sub>; R<sup>2</sup> обозначает OH или OA и R<sup>3</sup> обозначает бензоил или 1- или 2-нафтил.

Соединения формулы (1) и также исходные вещества для их получения, впрочем, получают само по себе известными способами, которые описаны в литературе (например, в стандартных работах, как Губен-Вейл, Методы органической химии, изд. Georg-Thieme, Штутгарт; далее, I. Med. Chem. 37, 3881-3886 (1994); европейском патенте A 1-0381033, европейском патенте A 1-0462960), а именно при реакционных условиях,

которые известны и пригодны для указанных взаимодействий (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 (1).

Соединения формулы (1) можно получать тем, что их высвобождают из их функциональных производных путем сольволиза, в особенности гидролиза, или путем гидрогенолиза.

Предпочтительными исходными веществами для сольволиза, соответственно, гидрогенолиза, являются такие, которые обычно соответствуют формуле (1), 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 аминной функции группу, в частности такие, которые вместо HN-группы содержат  $R^1N$ -группу, где  $R^1$  обозначает защитную для аминной функции группу; и/или такие, которые вместо H-атома гидроксильной группы содержат защитную для гидроксильной функции группу, например, такие, которые соответствуют формуле (1), однако вместо группы  $-COOH$  содержат группу  $-COOR$ , где  $R$  обозначает защитную для гидроксильной функции группу.

Также некоторые ~ одинаковые или разные — защищенные amino- и/или гидроксильные группы могут находиться в молекуле исходного вещества. Если имеющиеся защитные группы отличны друг от друга, то их можно во многих случаях отщеплять селективно.

Выражение "защитная для аминной функции группа" общеизвестно и относится к группам, которые пригодны для защиты (для блокирования) amino-группы от химических взаимодействий, которые, однако, легко удаляются после того, как в другом месте молекулы прошла желательная химическая реакция. Типичными для таких групп являются, в частности, незамещенные или замещенные ацильные, арильные (например, 2,4-динитрофенил (ДНФ)), аралкоксиметильные (например, бензипоксиметил (БОМ)) или аралкильные (например, бензил, 4-нитробензил, трифенилметил) группы. Так как защитные для аминной функции группы удаляются после желательной реакции (или последовательности реакций), их род и величина, впрочем, не критические; однако, предпочтительны таковые с 1-20, в особенности с 1-8, C-атомами.

Выражение "ацильная группа" в связи с настоящим способом нужно понимать в самом широком смысле. Оно включает производимые от алифатических, арилатических, ароматических или гетероциклических карбоновых кислот или сульфокислот ацильные группы, а также, в частности, алкоксикарбонильные, арилоксикарбонильные и, прежде всего, аралкоксикарбонильные группы. Примерами такого рода ацильных групп являются алканойл, как ацетил, пропионил,

бутирил; аралканойл, как фенилацетил; ароил, как бензойл или толуил; арилоксиалканойл, как феноксикацетил; алкоксикарбонил, как метоксикарбонил, этоксикарбонил, 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил, изопропоксикарбонил, трет.-бутоксикарбонил (БОК), 2-иодэтоксикарбонил, аралкилоксикарбонил, как бензилоксикарбонил (СВЗ), 4-метоксибензилоксикарбонил, 9-флуоренилметоксикарбонил (ФМОС). Предпочтительными, защитными для аминной функции группами являются БОК, ДНФ и БОМ далее, СВЗ, бензил и ацетил.

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

Используемые в качестве исходных веществ функциональные производные соединений формулы (1) можно получать обычными способами, которые описаны, например, в указанных стандартных работах и патентных заявках, например, путем взаимодействия соединений, соответствующих формулам (2) и (3), причем, однако, по меньшей мере одно из этих соединений содержит вместо H-атома защитную группу.

Высвобождение соединений формулы (1) 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-толуолсульфокислота. Наличие дополнительного инертного растворителя возможно, но 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 (ДМФ); галогенированные углеводороды, как дихлорметан; сульфоксиды, как диметилсульфоксид (ДМСО); далее, также спирты, как метанол, этанол или изопропанол, а также вода. Далее, принимают во внимание смеси вышеуказанных растворителей.

Трифторуксусную кислоту предпочтительно



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

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

Гидрогенолитически удаляемые защитные группы (например, БОМ, СВЗ или бензил) можно отщеплять, например, путем обработки с помощью водорода в присутствии катализатора (например, катализатора на основе благородного металла, как палладий, целесообразно на носителе, как уголь). В качестве растворителей при этом пригодны 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 21-200 бар, предпочтительно работают при 20-30°C и давлениях 1-10 бар. Гидрогенолиз СВЗ-группы хорошо протекает, например, в метаноле при 20-30°C в присутствии 5-10%-ного палладия-на-угле.

Соединения формулы (1) можно предпочтительно также получать путем взаимодействия соединения формулы (2) с производным карбоновой кислоты формулы (3). При этом целесообразно используют само по себе известные методы ацилирования аминов.

Группа X в формуле (3) предпочтительно обозначает Cl, Br, I, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкилсульфонилокси-группу, как метан- или этан-сульфонилокси-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 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, в амиде, как ДМФ или диметилацетамид; в нитриле, как ацетонитрил, при температурах примерно от -10 до 200°C, предпочтительно при 0-120°C. Если удаляемая группа отлична от йода, то рекомендуется добавка йодида, как йодид калия.

Исходные вещества формулы (2), как правило, известны, и их можно получать, например, согласно способам, описанным в европейском патенте 0623615 (соответствующем патенту ФРГ 4314378).

Для получения амидина формулы (2) можно к нитрилу формулы (2) присоединять аммиак. При-

соединение осуществляют предпочтительно многостадийно, тем, что само по себе известным образом.

а) нитрил с помощью H<sub>2</sub>S превращают в тиоамид, который с помощью алкилирующего средства, например, как CH<sub>3</sub>I, переводят в соответствующий сложный S-алкил-имидотиозфир, который со своей стороны реагирует с NH<sub>3</sub> с получением амидина;

б) нитрил с помощью спирта, например, этанола, в присутствии HCl превращают в соответствующий сложный имидозфир и его обрабатывают аммиаком;

в) нитрил вводят во взаимодействие с бис-(триметилсилил)-амидом лития и продукт затем гидролизуют.

Аналогичным образом получают соответствующие N-гидроксиамидины формулы (2) из нитрилов, когда работают согласно способам а) или б), однако с гидроксилмином вместо аммиака. Эти продукты затем также можно модифицировать, тем, что их восстанавливают, например, с помощью газообразного водорода.

Соединения формулы (3) известны и большей частью находятся в продаже.

Взаимодействие соединений формулы (2) с соединениями формулы (3) осуществляют, как уже описано выше.

Далее, соединение формулы (1), где R обозначает (а), (b), (с) или (d), можно получать тем, что соединение формулы (4) вводят во взаимодействие с соединением формулы (5а) или (5b).

Соединения формулы (4) отчасти известны из европейского патента 0623615 или их можно получать согласно описанным там методам.

Их получают, например, путем взаимодействия замещенного анилина формулы R<sup>x</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> обозначает Cl, Br или другую пригодную удаляемую группу и R<sup>6</sup>OH или R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> вместе также обозначают O) с получением соединения формулы R<sup>x</sup>-NH-CH<sub>2</sub>-CHR<sup>6</sup>-CH<sub>2</sub>OH (где R<sup>6</sup> обозначает OH), взаимодействия с производным угольной кислоты, как диэтилкарбонат, с получением 3-R<sup>x</sup>-5-гидрокси-2-оксазолидинов и в случае необходимости превращения гидроксиметильной группы в CH<sub>2</sub>Z'-группу (причем Z' обозначает удаляемую группу), например, с помощью SOCl<sub>2</sub>, SOBr<sub>2</sub>, метансульфонилхлорида или p-толуолсульфонилхлорида. Соединения формулы (5b) как правило известны или их получают по аналогии с известными соединениями из пригодных производных фенола или из фенола. То же самое имеет значение для соединений формулы (5а). Их можно получать само по себе известными способами из производных пиперидина или пиперидина.

Взаимодействие протекает при подобных условиях, которые описаны выше для реакции соединения формулы (2) с соединением формулы (3).

Соединения формулы (1), далее, можно получать путем взаимодействия соединения формулы (4) (или его реакционноспособного производного) с реакционноспособным производным угольной кислоты.

В качестве производных угольной кислоты, в частности, пригодны диалкилкарбонаты, как диэтилкарбонат, далее, также сложные алкиловые эфиры хлормуравьиной кислоты, как этилхлорформиат. Производное угольной кислоты, которое используется целесообразно в избытке, предпочтительно служит также в качестве растворителя, соответственно, суспендирующего средства. Однако также может присутствовать один из указанных растворителей, если он является инертным 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 в пределах 70–120°C.

Исходные вещества формулы (4) как правило являются новыми. Их получают, например, путем функционализации вышеуказанных соединений формулы  $R^x-NH-CH_2-CH(OH)-CH_2OH$  с получением соединений формулы  $R^x-NH-CH_2-CH(OH)-CH_2-Z$  и взаимодействия с соединениями формулы (5a) или (5b).

Точно также соединения формулы (1), где (e), (f), (g), (h), (i) или (k), можно получать тем, что соединение формулы (7) вводят во взаимодействие с соединением формулы (8).

Получение соединений формул (7) и (8) можно осуществлять само по себе известными способами, которые описаны, например, в I March, Adv. Org. Chem. 3-е изд., J. Wiley and Sons (1985).

Так, например, соединение формулы (7) можно получать тем, что *p*-CN-анилин, который в случае необходимости дериватизирован по  $NH_2$ -группе, как уже описано, переводят в *p*-амидиноанилин и его затем ацилируют с помощью соединения формулы  $R^3-X$ , причем X обозначает предпочтительно Cl или Br. Далее, замещенное с помощью остатка  $R^3-CO-NH-C(=NR^1)$  производное бензойной кислоты можно переводить в другое производное кислоты или соединять с аминокислотой, соответственно, с соответствующим образом дериватизированной аминокислотой, чтобы получить соединение формулы (7).

Получение карбоновых кислот, соответственно, производных карбоновых кислот, формулы (8) тривиально и это можно осуществлять само по себе известными способами.

При взаимодействии соединения формулы (7) с соединением формулы (8) также целесообразно работать в присутствия основания или с избытком основного компонента. В качестве оснований предпочтительно пригодны, например, гидроксиды, карбонаты, алкоголяты щелочных или щелочноземельных металлов или органические основания, как триэтиламин или пиридин, которые также применяются в избытке и тогда одновременно могут служить в качестве растворителя.

В качестве инертных растворителей пригодны в частности, спирты, как метанол, этанол или изопропанол, *n*-бутанол или трет-бутанол; простые эфиры, как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, ТГФ или диоксан; простые гликолевые эфиры, как простой этиленгликольмономер

тиловый или -моноэтиловый эфир (метилгликоль или этилгликоль), простой этиленгликольдиметиловый эфир (диглим); кетоны, как ацетон или бутанон; нитрилы, как ацетонитрил; нитросоединения, как нитрометан или нитробензол; сложные эфиры, как этилацетат; амиды, как гексаметилтриамид фосфорной кислоты; сульфоксиды, как диметилсульфоксид (ДМСО); хлорированные углеводороды, как дихлорметан, хлороформ, трихлорэтилен, 1,2-дихлорэтан или тетрагидрид углерода, углеводороды, как бензол, толуол или ксилол. Далее, пригодны смеси этих растворителей друг с другом.

Предпочтительные реакционные температуры составляют величину от комнатной до температуры кипения выбранного растворителя.

Соединения формулы (1) можно получать также путем взаимодействия соединения формулы (9) с соединением формулы (10).

Относительно получения эдутов формул (9) и (10), а также взаимодействия обоих соединений друг с другом, имеет значение уже оказанное выше для соединений формул (7) и (8).

Далее, в соединении формулы (1) один остаток  $R^2$  можно превращать в другой остаток  $R^2$ , тем, что омыляют сложный эфир формулы (1) или этерифицируют до сложного эфира карбоновую кислоту формулы (1).

Для этерификации до сложного эфира, кислоту формулы (1) ( $R^2=H$ ) обрабатывают избытком спирта формулы  $R^2=OH$  ( $R^2=A$  или бензил), целесообразно в присутствии сильной кислоты, как соляная или серная кислота, при температурах 0–100°C, предпочтительно 20–50°C.

Наоборот, сложный эфир формулы (1) ( $R^2=A$  или бензил) можно превращать в соответствующую кислоту формулы (1) ( $R^2=H$ ), целесообразно путем сольволиза или гидрогенолиза по одному из вышеуказанных методов, например, с помощью NaOH или KOH в смеси воды с диоксаном при температурах 0–40°C, предпочтительно 10–30°C.

Точно также можно полностью или частично гидролизовать циано-группу.

Далее, один остаток  $R^1$  и/или  $R^3$  можно превращать в другой остаток  $R^1$  и/или  $R^3$ .

В частности, первичные или вторичные амино-группы можно алкилировать, ацилировать, амидинировать или снабжать обычными защитными для аминной функции группами или алкил-или арилсульфонильными группами, соответственно, наоборот, высвобождать за счет удалений этих групп.

Основание формулы (1) с помощью кислоты можно переводить в соответствующую роль присоединения кислоты. Для этого превращения применяют в частности 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 частности, алифатические, алициклические, ароматические, ароматические или гетероциклические од-

но- или многоосновные карбоно-вые, сульфоновые или серные кислоты, например, как муравьиная кислота, уксусная кислота, трифторуксусная кислота, пропионовая кислота, пивалиновая кислота, диэтилуксусная кислота, мапоновая 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, нафталинмоноили -дисульфокислоты, лаурилсерная кислота. Соли с физиологически неприемлемыми кислотами, например, пикраты, можно применять для выделения и/или очистки соединений формулы (1).

Свободные основания формулы (1), 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 (1) ( $R^2=H$ ) путем введения во взаимодействие с соответствующими основаниями превращать в их соли металлов или аммония, например, их натриевые, калиевые или кальциевые соли.

Соединения формулы (1) содержат одни или несколько хиральных центров и поэтому могут находиться в рацемической или оптически активной форме. Полученные рацематы можно разделять на энантиомеры механически или химические само по себе известными способами. Предпочтительно из рацемической смеси путем введения ее 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, ди-ацетилвинной кислоты, дибензилвинной кислоты, миндальной кислоты, яблочной кислоты, молочной кислоты или различных оптически активных камфорсульфокислот, как  $\beta$ -камфорсульфокислота. Предпочтительно также осуществлять разделение энантиомеров с помощью заполненной оптически активным разделительным средством (например, как динитробензил-фенил-глицин) колонки; в качестве растворителя пригодна, например, смесь гексана с изопропанолом и ацетонитрилом, например, в объемном соотношении 82:15:3.

Естественно, также можно получать оптически активные соединения формулы (1) согласно вышеописанным методам тем, что применяют исходные вещества (например, таковые формулы (2)), которые уже оптически активны.

Соединения формулы (1) также могут находиться в таутомерных формах. Все эти таутомеры входят в изобретение.

Новые соединения формулы (1) и их физиологические 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 лекарственных средств в медицине или ветеринарии. В качестве носителей применяют органические или неорганические вещества, которые пригодны для кишечного (например, орального или ректального) или парентерального применения или для введения в форме пульверизуемых ингаляционных препаратов и которые не реагируют с новыми соединениями, например, как вода, растительные масла, бензиловые спирты, полиэтиленгликоли, триацетат глицерина и другие глицериды кислот жирного ряда, желатина, пектин сои, углеводы, как лактоза или крахмал, стеарат магния, тальк, целлюлоза. Для орального применения служат в частности таблетки, драже, капсулы, сиропы, соки или капли; представляют специальный интерес покрытые лаком таблетки и капсулы с резистентными к желудочному соку покрытиями, соответственно, оболочками капсул. Для ректального применения служат свечи; для парентерального применения служат растворы, предпочтительно масляные или водные растворы, далее, суспензии, эмульсии или имплантаты.

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

Предлагаемые согласно изобретению вещества как правило, вводят по аналогии с другими известными, находящимися в продаже фармацевтическими препаратами, по аналогии с описанными в европейском патенте A-459256 соединениями, предпочтительно в дозировках примерно от 5 мг до 1 г, в частности 50-500 мг, на дозировочную единицу. Суточная дозировка 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, от стоимо-

сти, от момента и пути введения, от скорости выделения, комбинации лекарственных средств и тяжести соответствующего заболевания, которое имеет значение для терапии. Предпочтительно оральное применение

Все выше и нижеуказанные температуры даются в °C. В нижеследующих примерах выражение "обычная обработка" обозначает добавление, если требуется, воду; в зависимости от строения целевого продукта устанавливают pH-значение в пределах 2-8, фильтруют через колонку с ионообменником, органическую фазу сушат над сульфатом натрия, выпаривают, в случае необходимости лиофилизируют и очищают путем хроматографии на силикагеле и/или путем кристаллизации. В нижеследующих примерах "4-пиперидилэтил" всегда обозначает "2-(4-пиперидил)этил", "4-пиперидилпропил" всегда обозначает "3-(4-пиперидил)пропил" и "4-пиперидилбутил" всегда обозначает "4-(4-пиперидил)бутил". Точно также "4-пиперазинилэтил" всегда обозначает "2-(4-пиперазинил)этил"; "4-пиперазинилпропил" всегда обозначает "3-(4-пиперазинил)пропил" и "4-пиперазинилбутил" всегда обозначает "4-(4-пиперазинил)бутил". При этом включаются также содержащие защитные группы производные, например, БОК-защищенные соединения.

#### Пример 1

К раствору из 1,2г 4-этоксикарбонилметилпиперазина ("А") в 20мл ДМФ добавляют 3,0г 3-/4-(N-бензоиламидино)фенил-/5-метансульфонил-оксиметил-оксазолидин-2-она [получают путем взаимодействия 4-(5-оксо-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)анилина с 2,3-эпоксипропан-1-олом с получением N-/4-(5-оксо-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)фенил-/2,3-дигидрокси-пропиламина, взаимодействия с диэтилкарбонатом в присутствии трет.-бутилата калия с получением 3-/4-(5-оксо-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)фенил-/5-гидроксиметил-оксазолидин-2-она, восстановительного расщепления 5-оксо-1,2,4-оксадиазолин-группы, взаимодействия с бензоилхлоридом и последующей этерификации до сложного эфира с помощью метансульфонилхлорида], растворенные в 10мл ДМФ, и перемешивают в течение 60 минут при комнатной температуре. После удаления растворителя в обычной обработке получают 3-/4-(N-бензоил-амидино)фенил-/5-(4-этоксикарбонилметил-пиперазинометил)оксазолидин-2-он; т.пл. 114°C.

Аналогичным образом, путем взаимодействия "А"

с 3-/4-(N-бензоиламидино)фенил-/5-(R)-метансульфонил-окси-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-бензоиламидино)фенил-/5-(R)-(4-этоксикарбонилметил-пиперазинометил) оксазолидин-2-он, т.пл. 150°C;

$[\alpha]_D^{20} = +33,4^\circ$  (ДМСО);

с 3-/4-(N-бензоиламидино)фенил-/5-(S)-метансульфонил-окси-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-бензоиламидино)фенил-/5-(S)-(4-этоксикарбонилметил-пиперазинометил) оксазолидин-2-он, т.пл. 149°C;

$[\alpha]_D^{20} = -32,6^\circ$  (ДМСО);

с 3-/4-(N-бензоиламидино)фенил-/5-(R)-метансульфонил-окси-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-бензоиламидино)фенил-/5-(R)-(4-этоксикарбонилметил-пиперазинометил) оксазолидин-2-он, т.пл. 150°C;

$[\alpha]_D^{20} = +33,4^\circ$  (ДМСО);

с 3-/4-(N-бензоиламидино)фенил-/5-(S)-метансульфонил-окси-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-бензоиламидино)фенил-/5-(S)-(4-этоксикарбонилметил-пиперазинометил) оксазолидин-2-он, т.пл. 149°C;

$[\alpha]_D^{20} = -32,6^\circ$  (ДМСО);

с 3-/4-(N-бензоиламидино)фенил-/5-(R)-метансульфонил-окси-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-бензоиламидино)фенил-/5-(R)-(4-этоксикарбонилметил-пиперазинометил) оксазолидин-2-он, т.пл. 150°C;

$[\alpha]_D^{20} = +33,4^\circ$  (ДМСО);

с 3-/4-(N-бензоиламидино)фенил-/5-(S)-метансульфонил-окси-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-бензоиламидино)фенил-/5-(S)-(4-этоксикарбонилметил-пиперазинометил) оксазолидин-2-он, т.пл. 149°C;

$[\alpha]_D^{20} = -32,6^\circ$  (ДМСО);

с 3-/4-(N-бензоиламидино)фенил-/5-(R)-метансульфонил-окси-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-бензоиламидино)фенил-/5-(R)-(4-этоксикарбонилметил-пиперазинометил) оксазолидин-2-он, т.пл. 150°C;

$[\alpha]_D^{20} = +33,4^\circ$  (ДМСО);

бензилоксикарбониламидино)фенил-/5-метансульфонил-оксиметил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-бензоиламидино)фенил-/5-(4-этоксикарбонилметил-пиперазинометил)оксазолидин-2-он; т.пл. 129°C,

с 3-/4-(N-феноксикарбониламидино)фенил-/5-метансульфонил-оксиметил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-феноксикарбониламидино)фенил-/5-(4-этоксикарбонилметил-пиперазинометил) оксазолидин-2-он; т.пл. 176°C,

с 3-/4-(N-феноксикарбониламидино)фенил-/5-метансульфонил-оксиметил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-феноксикарбониламидино)фенил-/5-(4-этоксикарбонилметил-пиперазинометил) оксазолидин-2-он; т.пл. 176°C,

с 3-/4-(N-(3-пиридилкарбонил)амидино)фенил-/5-метавсульфонил-оксиметил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-N-(3-пиридилкарбонил)амидино)фенил-/5-(4-этоксикарбонилметил-пиперазинометил)оксазолидин-2-он; т.пл. 134-135°C;

с 3-/4-(N-(1-метил-пиперидил-4-оксикарбонил)амидино)фенил-/5-метансульфонил-оксиметил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-(1-метилпиперидил-4-оксикарбонил)амидино)фенил-/5-(4-этоксикарбонилметил-пиперазинометил)оксазолидин-2-он-дигидрохлорид, т.пл. 91-93°C,

с 3-/4-(N-1-нафтоиламидино)фенил-/5-метансульфонил-окси-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-1-нафтоиламидино)фенил-/5-(4-этоксикарбонилметил-пиперазинометил) оксазолидин-2-он; т.пл. 160-161°C,

с 3-/4-(N-2-нафтоиламидино)фенил-/5-метансульфонил-оксиметил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-2-нафтоиламидино)фенил-/5-(4-этоксикарбонилметил-пиперазинометил) оксазолидин-2-он;

с 3-/4-(N-2-фуриоиламидино)фенил-/5-метансульфонил-окси-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-2-фуриоиламидино)фенил-/5-(4-этоксикарбонилметил-пиперазинометил) оксазолидин-2-ОН; т.пл. 172-173°C;

с 3-/4-(N-3-фуриоиламидино)фенил-/5-метансульфонил-окси-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-3-фуриоиламидино)фенил-/5-(4-этоксикарбонилметил-пиперазинометил) оксазолидин-2-он;

с 3-/4-(N-2-тиеноиламидино)фенил-/5-метансульфонил-окси-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-2-тиеноиламидино)фенил-/5-(4-этоксикарбонилметил-пиперазинометил) оксазолидин-2-он;

с 3-/4-(N-3-тиеноиламидино)фенил-/5-метансульфонил-окси-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-3-тиеноиламидино)фенил-/5-(4-этоксикарбонилметил-пиперазинометил) оксазолидин-2-он,

с 3-/4-(N-метоксикарбонил-амидино)фенил-/5-метансульфонил-оксиметил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-метоксикарбонил-амидино)фенил-/5-(4-этоксикарбонилметил-пиперазинометил) оксазолидин-2-он; т.пл. 186-187°C.

Пример 2

Аналогично примеру 1, путем взаимодействия 1,2г 4-этоксикарбонилэтилпиперазина ("В") в 20мл ДМФ с 3,0г 3-/4-(N-бензоил-амидино)фенил-/5-метансульфонил-окси-метил-

бензилоксикарбониламидино)фенил-/5-метансульфонил-оксиметил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-бензоиламидино)фенил-/5-(4-этоксикарбонилметил-пиперазинометил) оксазолидин-2-он, т.пл. 129°C,

с 3-/4-(N-феноксикарбониламидино)фенил-/5-метансульфонил-оксиметил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-феноксикарбониламидино)фенил-/5-(4-этоксикарбонилметил-пиперазинометил) оксазолидин-2-он; т.пл. 176°C,

с 3-/4-(N-феноксикарбониламидино)фенил-/5-метансульфонил-оксиметил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-феноксикарбониламидино)фенил-/5-(4-этоксикарбонилметил-пиперазинометил) оксазолидин-2-он; т.пл. 176°C,

с 3-/4-(N-(3-пиридилкарбонил)амидино)фенил-/5-метавсульфонил-оксиметил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-N-(3-пиридилкарбонил)амидино)фенил-/5-(4-этоксикарбонилметил-пиперазинометил)оксазолидин-2-он; т.пл. 134-135°C;

с 3-/4-(N-(1-метил-пиперидил-4-оксикарбонил)амидино)фенил-/5-метансульфонил-оксиметил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-(1-метилпиперидил-4-оксикарбонил)амидино)фенил-/5-(4-этоксикарбонилметил-пиперазинометил)оксазолидин-2-он-дигидрохлорид, т.пл. 91-93°C,

с 3-/4-(N-1-нафтоиламидино)фенил-/5-метансульфонил-окси-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-1-нафтоиламидино)фенил-/5-(4-этоксикарбонилметил-пиперазинометил) оксазолидин-2-он; т.пл. 160-161°C,

с 3-/4-(N-2-нафтоиламидино)фенил-/5-метансульфонил-оксиметил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-2-нафтоиламидино)фенил-/5-(4-этоксикарбонилметил-пиперазинометил) оксазолидин-2-он;

с 3-/4-(N-2-фуриоиламидино)фенил-/5-метансульфонил-окси-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-2-фуриоиламидино)фенил-/5-(4-этоксикарбонилметил-пиперазинометил) оксазолидин-2-ОН; т.пл. 172-173°C;

с 3-/4-(N-3-фуриоиламидино)фенил-/5-метансульфонил-окси-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-3-фуриоиламидино)фенил-/5-(4-этоксикарбонилметил-пиперазинометил) оксазолидин-2-он;

с 3-/4-(N-2-тиеноиламидино)фенил-/5-метансульфонил-окси-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-2-тиеноиламидино)фенил-/5-(4-этоксикарбонилметил-пиперазинометил) оксазолидин-2-он;

с 3-/4-(N-3-тиеноиламидино)фенил-/5-метансульфонил-окси-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-3-тиеноиламидино)фенил-/5-(4-этоксикарбонилметил-пиперазинометил) оксазолидин-2-он,

с 3-/4-(N-метоксикарбонил-амидино)фенил-/5-метансульфонил-оксиметил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-метоксикарбонил-амидино)фенил-/5-(4-этоксикарбонилметил-пиперазинометил) оксазолидин-2-он; т.пл. 186-187°C.

оксазолидин-2-она (получают согласно примеру 1), растворенными в 10мл ДМФ, после удаления растворителя и обычной обработки, получают 3-/4-(N-бензоиламидино)фенил/-5-(4-этоксикарбонилэтил-пиперазинометил)оксазолидин-2-он; т.пл. 163-164°C.

Аналогичным образом, путем взаимодействия ("В")

с 3-/4-(N-бензоиламидино)фенил/-5(S)-метансульфонил-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-бензоиламидино)фенил/-5-(S)-(4-этоксикарбонилэтил-пиперазинометил) оксазолидин-2-он, т.пл. 149-150°C;

$[\alpha]^{20}_D = -32,6^\circ$  (ДМСО);

с 3-/4-(N-бензоиламидино)фенил/-5(R)-метансульфонил-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-бензоиламидино)фенил/-5-(R)-(4-этоксикарбонилэтил-пиперазинометил) оксазолидин-2-он, т.пл. 225-226°C;

$[\alpha]^{20}_D = +33,0^\circ$  (ДМСО);

с 3-/4-(N-бензилоксикарбониламидино)фенил/-5-метансульфонил-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-бензилоксикарбониламидино)фенил/-5-(4-этоксикарбонилэтил-пиперазинометил)оксазолидин-2-он; т.пл. 130-131°C;

с 3-/4-(N-бензилоксикарбониламидино)фенил/-5(R)-метансульфонил-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-бензилоксикарбониламидино)фенил/-5(R)-(4-этоксикарбонилэтил-пиперазинометил)оксазолидин-2-он; т.пл. 133-134°C;

$[\alpha]^{20}_D = +29,5^\circ$  (ДМСО);

с 3-/4-(N-феноксикарбониламидино)фенил/-5-метансульфонил-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-феноксикарбониламидино)фенил/-5-(4-этоксикарбонилэтил-пиперазинометил) оксазолидин-2-он;

с 3-/4-(N-(3-пиридилкарбонил)амидино)фенил/-5-метансульфонил-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-(3-пиридилкарбонил)амидино)фенил/-5-(4-этоксикарбонилэтил-пиперазинометил)оксазолидин-2-он;

с 3-/4-(N-метоксикарбонил-амидино)фенил/-5-метансульфонил-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-метоксикарбонил-амидино)фенил/-5-(4-этоксикарбонилэтил-пиперазинометил)оксазолидин-2-он, т.пл. 168°C,

с 3-/4-(N-1-метил-пиперидил-4-оксикарбонил)амидино)фенил/-5-метансульфонил-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-1-метилпиперидил-4-оксикарбонил)амидино)фенил/-5-(4-этоксикарбонилэтилпиперазинометил)оксазолидин-2-он;

с 3-/4-(N-этоксикарбонилметилкарбамоил-амидино)фенил/-5-метансульфонил-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-этоксикарбонилметилкарбамоил-амидино)фенил/-5-(4-этоксикарбонилэтил-пиперазинометил)-оксазолидин-2-он;

с 3-/4-(N-метилсульфонил-амидино)фенил/-5-

метансульфонил-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-метилсульфонил-амидино)фенил/-5-(4-этоксикарбонилэтил-пиперазинометил) оксазолидин-2-он;

с 3-/4-(N-1-нафтоиламидино)фенил/-5-метансульфонил-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-1-нафтоиламидино)фенил/-5-(4-этоксикарбонилэтил-пиперазинометил) оксазолидин-2-он;

с 3-/4-(N-2-нафтоиламидино)фенил/-5-метансульфонил-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-2-нафтоиламидино)фенил/-5-(4-этоксикарбонилэтил-пиперазинометил) оксазолидин-2-он;

с 3-/4-(N-2-фууроиламидино)фенил/-5-метансульфонил-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-2-фууроиламидино)фенил/-5-(4-этоксикарбонилэтил-пиперазинометил) оксазолидин-2-он;

с 3-/4-(N-3-фууроиламидино)фенил/-5-метансульфонил-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-3-фууроиламидино)фенил/-5-(4-этоксикарбонилэтил-пиперазинометил) оксазолидин-2-он;

с 3-/4-(N-2-тиеноиламидино)фенил/-5-метансульфонил-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-2-тиеноиламидино)фенил/-5-(4-этоксикарбонилэтил-пиперазинометил) оксазолидин-2-он;

с 3-/4-(N-3-тиеноиламидино)фенил/-5-метансульфонил-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-3-тиеноиламидино)фенил/-5-(4-этоксикарбонилэтил-пиперазинометил) оксазолидин-2-он;

с 3-/4-(N-дифенилацетил-амидино)фенил/-5-метансульфонил-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-дифенилацетил-амидино)фенил/-5-(4-этоксикарбонилэтил-пиперазинометил) оксазолидин-2-он.

#### Пример 3

Аналогично примеру 1, исходя из 1,2г 4-трет.-бутоксикарбонилэтил-пиперазина ("В") в 20мл ДМФ, путем введения его взаимодействие с 3,0г 3-/4-(N-бензоиламидино)фенил/-5-метансульфонил-метил-оксазолидин-2-она (получают согласно примеру 1), после удаления растворителя и обычной обработки, получают 3-/4-(N-бензоиламидино)фенил/-5-(4-трет.-бутоксикарбонилэтил-пиперазинометил)оксазолидин-2-он; т.пл. 136-137°C.

Аналогичным образом, путем взаимодействия "В"

с 3-/4-(N-бензилоксикарбониламидино)фенил/-5-метансульфонил-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-бензилоксикарбониламидино)фенил/-5-(4-трет.-бутоксикарбонилэтил-пиперазинометил)оксазолидин-2-он, т.пл. 133°C;

с 3-/4-(N-феноксикарбониламидино)фенил/-5-метансульфонил-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-феноксикарбониламидино)фенил/-5-(4-трет.-бутоксикарбонилэтил-пиперазинометил)оксазолидин-2-он;

с 3-4-(N-(3-  
пиридилкарбонил)амидино)фенил/-5-  
метансульфонилоксиметил-оксазолидин-2-оном  
получают 3-4-(N-(3-

пиридилкарбонил)амидино)фенил/-5-(4-трет.-  
бутоксикарбонил)пиперидин-2-он;  
с 3-/4-(N-1-метилпиперидил-4-  
оксикарбонил)амидино)фенил/-5-  
метансульфонилокси-метил-оксазолидин-2-оном  
получают 3-/4-(N-(1-метилпиперидил-4-  
оксикарбонил)амидино)фенил/-5-(4-трет.-  
бутоксикарбонил)метил-  
пиперазинометил)оксазолидин-2-он;

с 3-/4-(N-метоксикарбониламидино)фенил-/5-метансульфонилокси-метилоксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-метоксикарбониламидино)фенил-/5-(4-трет-бутоксикарбонилэтил-пиперазино-метилоксазолидин-2-он; т.пл 174°C;

с 3-/4-(N-этоксикарбонилметилкарбамоил-амидино)фенил-/5-метансульфилокси-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-этоксикарбонилметилкарбамоил-амидино)фенил-/5-(4-трет.-бутоксикарбонилэтил-пиперазинометил)оксазолидин-2-он: т.пл. 80°С;

с 3-/4-(N-метилсульфониламидино)фенил-/5-метансульфонилокси-метилоксилидин-2-оном получают 3-/4-(N-метилсульфониламидино)фенил-/5-(4-трет.-бутоксикарбонилэтил-пиперазино-метил)оксазолидин-2-он; т.пл. 205°C.

с 3-4-(N-1-нафтоиламидино)фенил-5-метансульфонил оксиметил оксазолидин-2-оном получают 3-4-(N-1-нафтоиламидино)фенил-5-(4-трет.-бутоксикарбонил-этил-пиперазинометил) оксазолидин-2-он; т.пл. 111-113°C;

с 3-4-(N-2-нафтоиламидино)фенил-5-метансульфилокси-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-4-(N-2-нафтоиламидино)фенил-5-(4-трет-бутоксикарбонилэтил-пиперазинометил) окса-золидин-2-он;

с 3-/4-(N-дифенилацетиламидино)фенил/-5-метан-сульфонилокси-метилорсазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-дифенилацетиламидино)фенил/-5-(4-трет.-бутоксикарбонилэтилпиперидино-метил)орсазолидин-2-он.

#### Пример 4

Аналогично примеру 1, исходя из 4-метоксикарбонилэтил-пиперазина, путем взаимодействия его

бензилоксикарбониламидино)фенил/-5-метансульфонил оксиметил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-бензилоксикарбониламидино)-фенил/-5-(4-/метоксикарбонилэтил-пиперазинометил)оксазолидин-2-он;

получают 3-/(4-(N-бензоиламидино)фенил)-5-метансульфонилокси-метил-оксазолдин-2-оном 3-/(4-(N-бензоиламидино)фенил)-5-(4-метоксикарбонилэтил-пиперазинометил) оксазолдин-2-он:

с 3-/4-(N-феноксикарбониламидино)фенил-/5-метансульфонилокси-метилоксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-

феноксикарбониламидино)фенил/-5-(4-метоксикарбонилэтил-пиперазинометил)оксазолидин-2-он;

3-4-(N-(3-пиридилкарбонил)амидино)фенил/-5-метансульфонилпоксиметил-оксазолидин-2-оном получают 3-4-(N-(3-пиридилкарбонил)амидино)-фенил/-5-(4-метоксикарбонилэтил-пиперазинометил)оксазолидин-2-он;

с 3-4-(N-(1-метил-пиперидил-4-оксикарбонил)амидино)фенил/-5-метансульфонилокси-ме-тил-оксазолидин-2-оном получают 3-4-(N-(1-метилпиперидил-4-оксикарбонил)амидино) фенил/-5-(4-метоксикарбонилэтилпиперазиноме-тил)оксазолидин-2-он;

с 3-*l*-(N-метоксикарбонипамидино)фенил-5-метансульфонилокси-метилоксазолидин-2-оном получают 3-*l*-(N-метоксикарбонипамидино)фенил-5-(4-метоксикарбонилэтил-пиперазинометил)оксазолидин-2-он;

с 3-4-(N-этоксикарбонилметилкарбамоил-амидино)фенил-5-метансульфонилокси-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-4-(N-этоксикарбонилметилкарбамоил-амидино)фенил-5-(4-метоксикарбонилэтил-пиперазинометил)-оксазолидин-2-он;

с 3-4-(N-метилсульфонилиаминадино)фенил-5-метансульфонилокси-метилоксазолидин-2-оном получают 3-4-(N-метилсульфонилиаминадино)фенил-5-(4-метокскарбонилэтил-пиперазинометил) оксазолидин-2-он;

с 3-4-(N-1-нафтоиламидино)фенил/-5-метансульфонилокси-метилоксазолидин-2-оном получают 3-4-(N-1-нафтоиламидино)фенил/-5-(4-метоксикарбонилэтил-пиперазинометил) оксазолидин-2-он;

с 3-4-(N-2-нафтоиламидино)фенил-5-метансульфонилокси-метил-оксазолдин-2-оном получают 3-4-(N-2-нафтоиламидино)фенил-5-(4-метоксикарбонилэтил-пиперазинометил) оксазолдин-2-он;

б) 3-/4-(N-2-фуриламидино)фенил-/5-метансульфонилокси-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-2-фуриламидино)фенил-/5-(4-метоксикарбонилэтил-пиперазинометил) оксазолидин-2-он;

с 3-4-(N-3-фууроиламидино)фенил/-5-метансульфонилокси-метил-оксазолидин-2-оном полу-чают 3-4-(N-3-фууроиламидино)фенил/-5-(4-метоксикарбонилатил-пиперазинометил) оксазолидин-2-он;

с 3-4-(N-2-тиеноиламидино)фенил-/5-метансульфонилокси-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-4-(N-2-тиеноиламидино-фенил-/5-(4-метоксикарбонилэтил-пиперазинометил) оксазолидин-2-он:

с 3-4-(N-3-тиеноиламидино)фенил-/5-метансульфонилокси-метил-оксазолдин-2-оном получают 3-4-(N-3-тиеноиламидино-фенил-/5-(4-метоксикарбонилэтил-пиперазинометил) оксазолидин-2-он.

с 3/4-(N-дифенилацетил-амидино)фенил/-5-метансульфонилокси-метил-оксазолидин-2-оном







с 3-4-(N-3-фуриламидино)фенил/-5-

с 3-/4-(N-метилсульфониламидино)фенил-/5-метансульфонилокси-метил-оксазолидин-2-оном

получают 3/4-(N-метилсульфониламидино)фенил-5-(4-изопропоксикарбонилметил-пилиразинометил)оксазопидин-2-он:

с 3-(4-(N-1-нафтоиламидино)фенил)-5-метансульфонилокси-метил-оксазолидин-2-оном полу-чают 3-(4-(N-1-нафтоиламидино)фенил)-5-(4-изопропоксикарбонилметил-пиперазинометил)окса-золидин-2-он.

с 3-/4-(N-2-нафтоиламидино)фенил-/5-метансульфонилокси-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-2-нафтоиламидино)фенил-/5-(4-изопропоксикарбонилметил-пиперазинометил)оксазолидин-2-он.

с 3-4-(N-2-фууроиламидино)фенил-5-метансульфонилокси-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-4-(N-2-фууроиламидино)фенил-5-(4-изопропоксикарбонилпиперидилметил-пиперазинометил) окса-золидин-2-он;

с 3/4-(N-3-фууроиламидино)фенил-5-метансульфонилокси-метил-оксазолидин-2-оном получают 3/4-(N-3-фууроиламидино)фенил-5-(4-изопропоксикарбонилметил-пиперазинометил)оксазолидин-2-он:

с 3-/4-(N-2-тиеноиламидино)фенил-/5-метансульфонилокси-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-2-тиеноиламидино)фенил-/5-(4-изопролоксикарбонилметил-пиперазинометил)оксазолидин-2-он:

с 3-/4-(N-3-тиеноиламидино)фенил-/5-метансульфонилокси-метил-оксазолдин-2-оном получают 3-/4-(N-3-тиеноиламидино)фенил-/5-(4-изопропоксикарбонилметил-пиперазинометил) окса-зolidин-2-он:

с 3-/(4-(N-дифенилацетил-амидино)фенил-5-метансульфонил)окси-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-/(4-(N-дифенилацетил-амидино)фенил-5-(4-изопропоксикарбонилметил-пипера-зинометил) оксазолидин-2-он.

### Пример 10

Аналогічно прикладу 1, виходячи з 4-н-  
бутоксикарбонилметил-пиперазина, шляхом його  
взаємодії

бензилоксикарбониламидино)фенил/-5-метансульфонил оксиметил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-бензилоксикарбониламидино)-фенил/-5-(4-н-бутоксикарбонилметил-пиперазинометил)оксазолидин-2-он;

с 3-4-(N-бензоиламидино)фенил-5-метансульфонилокси-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-4-(N-бензоиламидино)-фенил-5-(4-н-бутоксикарбонилметил-пиперазинометил) оксазолидин-2-он;

с 3-4-(N-феноксикарбониламидино)фенил-5-метансульфонилокси-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-4-(N-феноксикарбониламидино)-фенил-5-(4-н-бутоксикарбонилметил-пиперазинометил)оксазолидин-2-он;

3-4-(N-(3-пиридилкарбонил)амидино)фенил/-5-метансульфонилокси-метил-оксазалидин-2-оном получают 3-4-(N-(3-пиридилкарбонил)амидино)-фенил/-5-(4-н-бутоксикарбонилметил-пиперазинометил)оксазалидин-2-он:

с 3/4-(N-(1-метил-пиперидил-4-

оксикарбонил)амидино)фенил/-5-метансульфонилокси-ме-тил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-(1-метил-пиперидил-4-

оксикарбонил)амидино)-фенил/-5-(4-н-  
бутоксикарбонилметил-  
пиперазинометил)оксазолидин-2-он;

с 3-/4-(N-метоксикарбониламидино)фенил-/5-метансульфонилокси-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-метоксикарбониламидино)фенил-/5-(4-н-бутоксикарбонилметилпиперазинометил)оксазолидин-2-он;

с 3/4-(N-этоксикарбонилметилкарбамоил-амидино)фенил/5-метансульфонилокси-метил-оксазолидин-2-оном получают 3/4-(N-этоксикарбонилметилкарбамоил-амидино)фенил/5-(4-н-бутоксикарбонилметил-пиперазинометил) оксазолидин-2-он;

с 3/4-(N-метилсульфонилпиперамино)фенил-/5-метансульфонилокси-метил-оксазолидин-2-оном получают 3/4-(N-метилсульфонилпиперамино)фенил-/5-(4-н-бутоксикарбонилметил-пиперазино)метил-оксазолидин-2-он;

с 3-/4-(N-1-нафтоиламидино)фенил-5-метансульфонилокси-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-1-нафтоиламидино)фенил-5-(4-н-бутоксикарбонилметил-пиперазинометил)оксазолидин-2-он:

с 3-/4-(N-2-нафтоиламидино)фенил-/5-метансульфонилокси-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-2-нафтоиламидино)фенил-/5-(4-н-бутоксикарбонилметил-пиперазинометил) окса-золидин-2-он:

с 3-/4-(N-2-фууроилпamидино)фенил-/5-метансульфонилокси-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-2-фууроилпamидино)фенил-/5-(4-н-бутоксикарбонилметил-пиперазинометил) оксазолидин-2-он.

с 3-/4-(N-3-фууроиламидино)фенил-/5-метансульфонилокси-метил-оксазолидин-2-оном полу-чают 3-/4-(N-3-фууроиламидино)фенил-/5-(4-н-бутоксикарбонилметил-пиперазинометил) окса-золидин-2-он;

с 3-4-(N-2-тиеноиламидино)фенил/-5-метансульфонилокси-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-4-(N-2-тиеноиламидино)фенил/-5-(4-изопропоксикарбонилметил-пиперазинометил)-оксазолидин-2-он;

с 3-4-(N-3-тиеноиламидино)фенил/-5-метансульфонилокси-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-4-(N-3-тиеноиламидино)фенил/-5-(4-н-бутоксикарбонилметил-пиперазинометил) оксазолидин-2-он:

с 3-/4-(N-дифенилацетил-амидино)фенил-/5-метансульфонилокси-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-дифенилацетил-амидино)фенил-/5-(4-н-бутоксикарбонилметил-пипера-зинометил) оксазолидин-2-он.

### Пример 11

Аналогично примеру 1, исходя из 4-бензилоксикарбонилметил-пиперазина, путем введения его во взаимодействие

бензипоксикарбониламидино)фенил-5-метансульфонилокси-метил-оксазолидин-2-оном







метил) оксазолидин-2-он;

с 3-/4-(N-2-нафтоиламидино)фенил-/5-метансульфонилокси-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-2-нафтоиламидино)фенил-/5-(4-этоксикарбонилметил-4-гидрокси-пиперидино-метил) оксазолидин-2-он;

с 3-/4-(N-2-фууроиламидино)фенил-/5-метансульфонилокси-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-2-фууроиламидино)фенил-/5-(4-этоксикарбонилметил-4-гидрокси-пиперидино-метил) оксазолидин-2-он;

с 3-/4-(N-3-фууроиламидино)фенил-/5-метансульфонилокси-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-3-фууроиламидино)фенил-/5-(4-этоксикарбонилметил-4-гидрокси-пиперидино-метил) оксазолидин-2-он;

с 3-/4-(N-2-тиеноиламидино)фенил-/5-метансульфонилокси-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-2-тиеноиламидино)фенил-/5-(4-этоксикарбонилметил-4-гидрокси-пиперидино-метил) оксазолидин-2-он;

с 3-/4-(N-3-тиеноиламидино)фенил-/5-метансульфонилокси-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-3-тиеноиламидино)фенил-/5-(4-этоксикарбонилметил-4-гидрокси-пиперидино-метил) оксазолидин-2-он;

с 3-/4-(N-дифенилацетил-амидино)фенил-/5-метансульфонилокси-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-дифенилацетил-амидино)фенил-/5-(4-этоксикарбонилметил-4-гидрокси-пиперидинометил) оксазолидин-2-он.

Пример 16

0,9г 3-/4-(5-фенил-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)фенил-/5-[4-(2-этоксикарбонил-2-N-бутилсульфо-ниламино-этил)феноксиметил]оксазолидин-2-она (получают согласно примеру 1, путем взаимодействия 4-(5-фенил-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)-анилина с 2,3-эпоксипропан-1-олом с получением N-/4-(5-фенил-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)фенил-/2,3-дигидрокси-пропиламина, взаимодействия с ди-этилкарбонатом в присутствии трет.-бутилата калия с получением 3-/4-(5-фенил-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)фенил-/5-гидроксиметил-оксазолидин-2-она, этерификации до сложного эфира с помощью метансульфонилхлорида и взаимодействия с п-(2-этоксикарбонил-2-N-бутилсульфониламино-этил)-фенолятом натрия) растворяют в 50мл метанола и гидрируют в присутствии никеля Ренея. Затем реакционную смесь отфильтровывают и фильтрат концентрируют в вакууме. Полученный продукт обрабатывают с помощью 20мл этилацетата при нагревании и после охлаждения отсасывают. Получают 3-/4-(N-бензоил-амидино)фенил-/5-/4-(2-этоксикарбонил-2-N-бутилсульфониламино-этил)-оксазолидин-2-он

Аналогичным образом, путем восстановительного расщепления 5-фенил-1,2,4-оксадиазолин-группы, исходя

из 3-/4-(5-фенил-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)фенил-/5-/4-(2-этоксикарбонил-2-N-метилсульфо-ниламино-этил)феноксиметил/оксазолидин-2-она получают 3-/4-(N-бензоил-амидино)фенил-/5-/4-(2-этоксикарбонил-2-N-метилсульфониламино-

этил)феноксиметил/оксазолидин-2-он,

из 3-/4-(5-фенил-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)фенил-/5-/4-(2-этоксикарбонил-2-α-нафтоиламино-этил)феноксиметил/оксазолидин-2-она получают 3-/4-(N-бензоил-амидино)фенил-/5-/4-(2-этоксикарбонил-2-α-нафтоиламино-этил)феноксиметил/оксазолидин-2-он;

из 3-/4-(5-фенил-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)фенил-/5-/4-(2-этоксикарбонил-2-β-нафтоиламино-этил)феноксиметил/оксазолидин-2-она получают 3-/4-(N-бензоил-амидино)фенил-/5-/4-(2-этоксикарбонил-2-β-нафтоиламино-этил)феноксиметил/оксазолидин-2-он;

Пример 17

0,5г 1-/4-(5-фенил-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)фенил-/4-/4-(2-этоксикарбонил-этил)пиперазино/ пиперидина (получают путем взаимодействия 1-(5-фенил-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)-4-хлор-пиперидина с 1-(2-этоксикарбонил-этил)пиперазином) растворяют в 50мл метанола и гидрируют в присутствии никеля Ренея. После этого реакционную смесь отфильтровывают и фильтрат концентрируют в вакууме. Полученный продукт обрабатывают с помощью 20мл этилацетата и после охлаждения отсасывают. Получают 1-/4-(N-бензоил-амидино)фенил-/4-/4-(2-этоксикарбонил-этил)пиперазино/ пиперидин.

Аналогичным образом, путем восстановительного расщепления 5-фенил-1,2,4-оксадиазолин-группы, исходя

из 1-/4-(5-фенил-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)фенил-/4-(1-этоксикарбонил-метил-пиперидин-4-ил) пиперазина, получают 1-/4-(N-бензоил-амидино)фенил-/4-(1-этоксикарбонил-метил-пиперидин-4-ил)пиперазин,

из 1-/4-(5-фенил-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)фенил-/4-/4-

(этоксикарбонилметил)пиперазино/ пиперидина, получают 1-/4-(N-бензоил-амидино)фенил-/4-/4-(этоксикарбонилметил) пиперазино/пиперидин,

из 1-/4-(5-фенил-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)фенил-/4-[1-(2-этоксикарбонил-этил)пиперидин-4-ил]пиперазина, получают 1-/4-(N-бензоил-амидино)фенил-/4-[1-(2-этоксикарбонил-этил) пиперидин-4-ил]пиперазин.

Пример 18

Аналогично примеру 17, исходя из 1,1г 2-оксо-3-(S)-этоксикарбонил-метил-5-(S)-/4-(5-фенил-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)-4'-оксиметилбифенил-пирролидина (получают путем взаимодействия 4-5-фенил-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)-4'-гидрокси-бифенил-натрия с 2-оксо-3-(S)-этоксикарбонил-метил-5-(S)-метилсульфонил-пирролидином), путем его гидрирования в 50мл метанола в присутствии никеля Ренея, после обычной обработки, получают 2-оксо-3-(S)-этоксикарбонил-метил-5-(S)-/4-(N-бензоиламидино-4'-оксиметил-бифенил)пирролидин

Аналогичным образом, путем восстановительного расщепления 5-фенил-1,2,4-оксадиазолин-группы, исходя

из 2-оксо-3-(R)-этоксикарбонил-метил-5 (S)-/4-(5-фенил-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)-4'-оксиметил-бифенил/пирролидина, получают 2-оксо-3-(R)-этоксикарбонил-метил-5 (S)-/4-(N-

бензоиламидино-4'-окси-метил-бифенил)пирролидин;

из 2-оксо-3-(R)-этоксикарбонил-метил-5 (R)-/4-(5-фенил-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)-4'-оксиметил-бифенил)пирролидина, получают 2-оксо-3 (R)-этоксикарбонил-метил-5 (R)-(N-бензоиламидино-4'-оксиметил-бифенил)пирролидин;

из 2-оксо-3 (S)-этоксикарбонил-метил-5 (R)-/4-(5-фенил-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)-4'-оксиметил-бифенил)пирролидина, получают 2-оксо-3(S)-этоксикарбонил-метил-5 (R)-(4-N-бензоиламидино-4'-оксиметил-бифенил)пирролидин

#### Пример 19

0,7г Амида N-/4-(N-бензоил-амидино)фенил-/янтарной кислоты (получают путем взаимодействия монохлорангидрида янтарной кислоты с п-(N-бензоил-амидино)анилином) растворяют в 70мл бутанола и в присутствии дициклогексилкарбодимида смешивают с одним эквивалентом этилового эфира 3-амино-4-пентиновой кислоты. Затем, после перемешивания в течение 3-х часов при комнатной температуре, реакцию смесь отфильтровывают и фильтрат концентрируют в вакууме. Полученный остаток обрабатывают как обычно. Получают диамид N-/4-(N-бензоил-амидино)-фенил-/N'-(1-этоксикарбонил-метил)проп-2-ин-1-ил-янтарной кислоты

Аналогичным образом, путем взаимодействия амида N-/4-(N-бензоиламидино) фенил-/янтарной кислоты

с этиловым эфиром 3 (S)-амино-4-пентиновой кислоты получают диамид N-/4-(N-бензоил-амидино)фенил-/N'-(S)-этоксикарбонилметил-/2-пропин-1-ил-янтарной кислоты;

с этиловым эфиром 3 (R)-амино-4-пентиновой кислоты получают диамид N-/4-(N-бензоил-амидино)фенил-/N'-(1R)-этоксикарбонил-метил-/2-пропин-1-ил-янтарной кислоты.

#### Пример 20

Аналогично примеру 16, путем восстановительного расщепления 5-фенил-1,2,4-оксадиазолин-группы, исходя из 1,2,4,5-тетрагидро-2-этоксикарбонилметил-3-оксо-4-N-(2-фенилэтил)-5-/4-(5-фенил-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)фенил-N-метилкарбамоил-/бензодиазепина (получают путем взаимодействия 1,2,4,5-тетрагидро-2-этоксикарбонилметил-3-оксо-4-N-(2-фенилэтил)-8-карбокси-бензодиазепина с 4-(5-фенил-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)-N-метил-анилином), после обычной обработки, получают 1,2,4,5-тетрагидро-2-этоксикарбонилметил-3-оксо-4-N-(2-фенилэтил)-8-/4-(N-бензоиламидино)фенил-N-метилкарбамоил-/бензодиазепин.

#### Пример 21

0,6г Этилового эфира 3-/4-(4-(N-бензоилпиперидин-4-ил)бутокси)фенил-/3-аминопропионовой кислоты (получают путем взаимодействия натриевой соли этилового эфира 3-(4-гидрокси-фенил)-3-N-BOC-аминопропионовой кислоты с 1-хлор-4-(N-бензоил-пиперидин-4-ил)бутаном и последующего отщепления защитной группы) растворяют в 50мл ТГФ, смешивают

с 1 эквивалентом н-бутил-сульфонилхлорида и перемешивают два часа при комнатной температуре. После этого реакционную смесь обрабатывают как обычно и получают этиловый эфир 3-/4-(4-(N-бензоилпиперидин-4-ил)бутокси)фенил-/3-N-бутилсульфониламинопропионовой кислоты.

#### Пример 22

Аналогично примеру 16, исходя из 1,1г 3-/4-(5-фенил-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)фенил-/5-/4-(1,2-диэтоксикарбонилэтил)пиперазинометил-/оксазолидин-2-она (получают путем взаимодействия 4-(5-оксо-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)анилина с 2,3-эпоксипропан-1-олом с получением N-/4-(5-фенил-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)фенил-/2,3-дигидрокси-пропиламина, взаимодействия с диэтилкарбонатом в присутствии трет.-бутилата калия с получением 3-/4-(5-фенил-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)фенил-/5-гидроксиметил-/оксазолидин-2-она, образования сложного эфира с помощью метансульфонилхлорида и взаимодействия полученного продукта с 1-(1,2-диэтоксикарбонилэтил)-пиперазином), путем гидрирования его в присутствии никеля Ренея, после обычной обработки, получают 3-/4-(N-бензоиламидино)фенил-/5-/4-(1,2-диэтоксикарбонил)этил) иперазинометил-/оксазолидин-2-он; т.пл 136°C.

Аналогичным образом, путем восстановительного расщепления 5-фенил-1,2,4-оксадиазолиновой группы

из 3-/4-(5-фенил-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)фенил-/5-/4-(1-карбокси-2-этоксикарбонилэтил) пиперазинометил-/оксазолидин-2-она получают 3-/4-(N-бензоиламидино)фенил-/5-/4-(1-карбокси-2-этоксикарбонилэтил)-пиперазинометил-/оксазолидин-2-он;

из 3-/4-(5-фенил-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)фенил-/5-/4-(2-карбокси-1-этоксикарбонилэтил) пиперазинометил-/оксазолидин-2-она получают 3-/4-(N-бензоиламидино)-5-/4-(2-карбокси-1-этоксикарбонилэтил)-пиперазинометил-/оксазолидин-2-он;

из 3-/4-(5-метил-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)фенил-/5-/4-(1,2-диэтоксикарбонилэтил) пиперазинометил-/оксазолидин-2-она получают 3-/4-(N-ацетиламидино)фенил-/5-/4-(1,2-диэтоксикарбонилэтил)пиперазинометил-/оксазолидин-2-он;

из 3-/4-5-метил-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)фенил-/5-/4-(1-карбокси-2-этоксикарбонилэтил) пиперазинометил-/оксазолидин-2-она получают 3-/4-(N-ацетиламидино)фенил-/5-/4-(1-карбокси-2-этоксикарбонилэтил)-пиперазинометил-/оксазолидин-2-он;

из 3-/4-(5-метил-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)фенил-/5-/4-(2-карбокси-1-этоксикарбонилэтил) пиперазинометил-/оксазолидин-2-она получают 3-/4-(N-ацетиламидино)фенил-/5-/4-(2-карбокси-1-этоксикарбонилэтил)-пиперазинометил-/оксазолидин-2-он;

из 3-/4-(5-этил-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)фенил-/5-/4-(1,2-диэтоксикарбонилэтил) пипе-

пазинометил/оксазолидин-2-она получают 3-/4-(N-пропиониламидино)фенил/-5-/4-(1,2-диэтоксикарбонилэтил)пиперазинометил/-оксазолидин-2-он;

из 3-/4-(5-этил-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)фенил/-5-/4-(1-карбокси-2-этоксикарбонилэтил) пиперазинометил/оксазолидин-2-она получают 3-/4-(N-пропиониламидино)фенил/-5-/4-(1-карбокси-2-этоксикарбонилэтил)-пиперазинометил/оксазолидин-2-он;

из 3-/4-(5-этил-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)фенил/-5-/4-(2-карбокси-1-этоксикарбонилэтил) пиперазинометил/оксазолидин-2-она получают 3-/4-(N-пропиониламидино)фенил/-5-/4-(2-карбокси-1-этоксикарбонилэтил)-пиперазинометил/оксазолидин-2-он;

из 3-/4-(5-(3-пиридил)-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)фенил/-5-/4-(1,2-диэтоксикарбонилэтил) пиперазинометил/оксазолидин-2-она получают 3-/4-(N-(3-пиридил)амидино)фенил/-5-/4-(1,2-диэтоксикарбонилэтил)-пиперазинометил/оксазолидин-2-он;

из 3-/4-(5-(3-пиридил)-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)фенил/-5-/4-(1-карбокси-2-этоксикарбонилэтил) пиперазинометил/оксазолидин-2-она получают 3-/4-(N-(3-пиридил)амидино)фенил/-5-/4-(1-карбокси-2-этоксикарбонил-этил)пиперазинометил/оксазолидин-2-он;

из 3-/4-(5-(3-пиридил)-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)фенил/-5-/4-(2-карбокси-1-этоксикарбонил-этил)пиперазинометил/оксазолидин-2-она получают 3-/4-(N-(3-пиридил)амидино)фенил/-5-/4-(2-карбокси-1-этоксикарбонилэтил)-пиперазинометил/оксазолидин-2-он.

#### Пример 23

Аналогично примеру 16, исходя из 0,8г 1-/3-(4-гидроксифенил)-2-N-(4-(5-фенил-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)бензоил)аминопропионил/-4-(этоксикарбонилметокси)пиперидина (получают путем взаимодействия хлорангидрида 3-(4-гидроксифенил)-2-N-(4-/5-фенил-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)бензоил)аминопропионовой кислоты с 4-(этоксикарбонилметокси)-пиперидином), путем его гидрирования в присутствии никеля Ренея, после обычной обработки, получают 1-/3-(4-гидроксифенил)-2-N-(4-(N-бензоил-амидино)бензоил)аминопропионил/-4-(этоксикарбонил-метокси)-пиперидин.

Аналогичным образом, путем восстановительного расщепления 5-фенил-1,2,4-оксадиазолиновой группы,

из 1-/3-фенил-2-N-(4-(5-фенил-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)бензоил)-аминопропионил/-4-(этоксикарбонилметокси) пиперидина получают 1-/3-фенил-2-N-(4-(N-бензоил-амидино) бензоил/аминопропионил/-4-(этоксикарбонилметокси)пиперидин;

из 1-/2-N-(4-(5-фенил-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)бензоил)аминопропионил/-4-(этоксикарбонилметокси) пиперидина получают 1-/2-N-(4-(N-бензоил-амидино)бензоил)аминопропионил/-4-(этоксикарбонилметокси)-пиперидин;

из 1-/2-N-(4-(5-фенил-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)бензоил)амино-ацетил/-4-(этоксикарбонил-метокси) пиперидина получают 1-/2-N-(4-(N-бензоил-амидино)бензоил)амино-ацетил/-4-(этоксикарбонил-метокси)пиперидин

#### Пример 24

0,8г 3-/4-(N-бензоил-амидино)фенил/-5-/4-(1,2-диэтоксикарбонилэтил)-пиперазинометил/оксазолидин-2-она (получают согласно примеру 22) суспендируют в 60мл метанола, смешивают с 10мл 2н раствора NaOH и перемешивают 4 часа при комнатной температуре. После удаления растворителя, остаток обрабатывают водой, устанавливают pH-значение равным 3 путем добавки разбавленной HCl и реакционную смесь фильтруют через ионообменник. Фильтрат сушат над сульфатом магния. После удаления растворителя и последующей сушки вымораживанием получают 3-/4-(N-бензоил-амидино)фенил/-5-/4-(1,2-дикарбокси-этил) пиперазинометил/оксазолидин-2-он.

Аналогичным образом, путем омыления, из 3-/4-(N-ацетиламидино)фенил/-5-/4-(1,2-диэтоксикарбонилэтил)-пиперазинометил/оксазолидин-2-она получают 3-/4-(N-ацетиламидино)-фенил/-5-/4-(1,2-дикарбоксиэтил) пиперазинометил/-оксазолидин-2-он,

из 3-/4-(N-пропиониламидино)фенил/-5-/4-(1,2-диэтоксикарбонилэтил)-пиперазинометил/оксазолидин-2-она получают 3-/4-(N-пропиониламидино)-фенил/-5-/4-(1,2-дикарбоксиэтил)пиперазинометил/оксазолидин-2-он;

из 3-/4-(N-(3-пиридил)амидино)фенил/-5-/4-(1,2-диэтоксикарбонилэтил) пиперазинометил/оксазолидин-2-она получают 3-/4-(N-(3-пиридил)амидино)фенил/-5-/4-(1,2-дикарбоксиэтил) пиперазинометил/оксазолидин-2-он.

#### Пример 25

Аналогично примеру 1, путем взаимодействия 4-этоксикарбонилметилпиперазина ("А")

с 3-/4-(N-4-хлорбензоиламидино)фенил/-5-метансульфонилокси-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-4-хлорбензоиламидино)фенил/-5-(4-этоксикарбонилметил-пиперазинометил)оксазолидин-2-он;

с 3-/4-(N-4-фторбензоиламидино)фенил/-5-метансульфонилокси-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-4-фторбензоиламидино)фенил/-5-(4-этоксикарбонилметил-пиперазинометил) оксазолидин-2-он;

с 3-/4-(N-метоксибензоиламидино)фенил/-5-метансульфонилокси-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-4-метоксибензоиламидино)фенил/-5-(4-этоксикарбонилметил-пиперазинометил)оксазолидин-2-он, т.пл. 115-120°C;

с 3-/4-(N-3,4-метилendioксибензоиламидино)фенил/-5-метансульфонилокси-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-4-метилendioксибензоиламидино)фенил/-5-(4-этоксикарбонил-метил-пиперазинометил)оксазолидин-2-он, т.пл. 168-169°C;

с

3-/4-(N-4-





получают 3-/4-(N-2-трифторметилбензоиламидино)фенил-/5-(4-этоксикарбонил-метил-пиперазинометил)оксазолидин-2-он;

с 3-/4-(N-2-цианбензоиламидино)фенил-/5-метансульфонилокси-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-2-цианбензоиламидино)фенил-/5-(4-этоксикарбонилметил-пиперазинометил)оксазолидин-2-он;

с 3-/4-(N-2-нитробензоиламидино)фенил-/5-метансульфонилокси-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-2-нитробензоиламидино)фенил-/5-(4-этоксикарбонилметил-пиперазинометил) оксазолидин-2-он;

с 3-/4-(N-2-метилбензоиламидино)фенил-/5-метансульфонилокси-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-2-метилбензоиламидино)фенил-/5-(4-этоксикарбонилметил-пиперазинометил) оксазолидин-2-он;

с 3-/4-(N-2-метоксикарбонилбензоиламидино)фенил-/5-метансульфонилокси-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-2-метоксикарбонилбензоиламидино)фенил-/5-(4-этоксикарбонилметил-пиперазинометил) оксазолидин-2-он;

с 3-/4-(N-2-метоксикарбонилбензоиламидино)фенил-/5-(4-этоксикарбонилметил-пиперазинометил) оксазолидин-2-он;

с 3-/4-(N-2-трет-бутилбензоиламидино)фенил-/5-метансульфонилокси-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-2-трет-бутилбензоиламидино)фенил-/5-(4-этоксикарбонилметил-пиперазинометил) оксазолидин-2-он.

#### Пример 26

Аналогично примеру 24, путем омыления 4-этоксикарбонилэтил-пиперазинов из примера 2, получают следующие производные кислот:

3-/4-(N-бензоиламидино)фенил-/5-(4-карбоксиэтил-пиперазинометил)оксазолидин-2-он-дифтрифторацетат, т.пл. 172°C,

3-/4-(N-бензилоксикарбониламидино)фенил-/5-(4-карбоксиэтил-пиперазинометил)-оксазолидин-2-он-дифтрифторацетат, т.пл. 134°C,

3-/4-(N-феноксикарбониламидино)фенил-/5-(4-карбокси-этил-пиперазинометил)оксазолидин-2-он;

3-/4-(N-(3-пиридилкарбонил)амидино)фенил-/5-(4-карбокси-этил-пиперидинметил) оксазолидин-2-он,

3-/4-N-(1-метил-пиперидил-4-оксикарбонил)амидино)фенил-/5-(4-карбоксиэтил-пиперазино-метил) оксазолидин-2-он;

3-/4-(N-метоксикарбониламидино)фенил-/5-(4-карбоксиэтил-пиперазинометил)оксазолидин-2-он-дифтрифторацетат-дигидрат, т.пл. 99-100°C,

3-/4-(N-этоксикарбонилметилкарбамоил-амидино)фенил-/5-(4-карбоксиэтил-пиперазино-метил)оксазолидин-2-он; т.пл. 102°C;

3-/4-(N-метилсульфониламидино)фенил-/5-(4-карбоксиэтил-пиперазинометил)оксазолидин-2-он-дифтрифторацетат-гидрат, т.пл. 174°C,

3-/4-(N-1-нафтоиламидино)фенил-/5-(4-карбоксиэтил-пиперазинометил)-оксазолидин-2-он-дифтрифторацетат, т.пл. 111-113°C;

3-/4-(N-2-нафтоиламидино)фенил-/5-(4-карбоксиэтил-пиперазинометил)-оксазолидин-2-он;

3-/4-(N-дифенилацетил-амидино)фенил-/5-(4-карбоксиэтилпиперазинометил)оксазолидин-2-он-дифтрифторацетат; т.пл. 80-83°C.

#### Пример 27

Аналогично примеру 1, путем взаимодействия 4-этоксикарбонилметилпиперазина ("А")

с 3-/4-(N-2-ацетоксибензоиламидино)фенил-/5-метансульфонилокси-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-2-ацетоксибензоиламидино)-фенил-/5-(4-этоксикарбонилметил-пиперазинометил)оксазолидин-2-он.

#### Пример 28

Аналогично примеру 1, путем взаимодействия 4-этоксикарбонилэтил-пиперазина

с 3-/4-(N-2-ацетоксибензоиламидино)фенил-/5-метансульфонилокси-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-2-ацетоксибензоиламидино)фенил-/5-(4-этоксикарбонилэтил-пиперазино-метил)оксазолидин-2-он.

#### Пример 29

Аналогично примеру 1, путем взаимодействия 4-(2-ацетокси-феноксикарбонил)пиперидина с

3-/4-(N-2-ацетоксибензоиламидино)фенил-/5-метансульфонилокси-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-2-ацетоксибензоиламидино)фенил-/5-(4-(2-ацетокси-феноксикарбонил) пиперидино/оксазолидин-2-он.

#### Пример 30

Аналогично примеру 1, путем взаимодействия 4-(2-ацетокси-феноксикарбонил)пиперидина с

3-/4-(N-бензоиламидино)фенил-/5-метансульфонилоксиметил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-бензоил-амидино)фенил-/5-(4-(2-ацетоксифеноксикарбонил)пиперидино/оксазолидин-2-он.

#### Пример 31

Аналогично примеру 1, путем взаимодействия 4-(2-ацетокси-феноксикарбонилметил) пиперазина

с 3-/4-(N-2-ацетоксибензоиламидино)фенил-/5-метансульфонилокси-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-2-ацетоксибензоиламидино)фенил-/5-(4-(2-ацетоксифеноксикарбонилметил)пиперазинометил/оксазолидин-2-он.

#### Пример 32

Аналогично примеру 1, путем взаимодействия 4-(2-ацетокси-феноксикарбонилэтил) пиперазина

с 3-/4-N-2-ацетоксибензоиламидино)фенил-/5-метансульфонилокси-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-2-ацетоксибензоиламидино)фенил-/5-(4-(2-ацетоксифеноксикарбонилэтил)пиперазинометил/оксазолидин-2-он.

#### Пример 33

Аналогично примеру 1, путем взаимодействия 4-(2-ацетокси-феноксикарбонилметил) пиперазина с 3-/4-(N-бензоиламидино)фенил-/5-

3-4-(N-4-трет.-

с 3-4-(N-3-трет -

бутилбензоиламидино)фенил/-5-метансульфонилокси-метилоксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-3-трет.-бутилбензоиламидино)фенил/-5-(4-этоксикарбонил-этил-пиперазинометил) оксазолидин-2-он;

с 3-/4-(N-2-хлорбензоиламидино)фенил/-5-метансульфонилокси-метилоксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-2-хлорбензоиламидино)фенил/-5-(4-этоксикарбонилэтил-пиперазинометил) оксазолидин-2-он;

с 3-/4-(N-2-фторбензоиламидино)фенил/-5-метансульфонилокси-метилоксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-2-фторбензоиламидино)фенил/-5-(4-этоксикарбонилэтил-пиперазинометил) оксазолидин-2-он;

с 3-/4-(N-2-метоксибензоиламидино)фенил/-5-метансульфонилокси-метилоксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-2-метоксибензоиламидино)фенил/-5-(4-этоксикарбонилэтил-пиперазинометил)оксазолидин-2-он;

с 3-/4-(N-2,3,4-триметоксибензоиламидино)фенил/-5-метансульфонилокси-метилоксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-2,3,4-триметоксибензоиламидино)фенил/-5-(4-этоксикарбонил-этил-пиперазинометил)оксазолидин-2-он;

с 3-/4-(N-2-трифторметилбензоиламидино)фенил/-5-метансульфонилокси-метилоксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-2-трифторметилбензоиламидино)фенил/-5-(4-этоксикарбонил-этил-пиперазинометил)оксазолидин-2-он;

с 3-/4-(N-2-цианбензоиламидино)фенил/-5-метансульфонилокси-метилоксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-2-цианбензоиламидино)фенил/-5-(4-этоксикарбонилэтил-пиперазинометил) оксазолидин-2-он;

с 3-/4-(N-2-нитробензоиламидино)фенил/-5-метансульфонилокси-метилоксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-2-нитробензоиламидино)фенил/-5-(4-этоксикарбонилэтил-пиперазинометил) оксазолидин-2-он;

с 3-/4-(N-2-метилбензоиламидино)фенил/-5-метансульфонилокси-метилоксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-2-метилбензоиламидино)фенил/-5-(4-этоксикарбонилэтил-пиперазинометил) оксазолидин-2-он;

с 3-/4-(N-2-метоксикарбонилбензоиламидино)фенил/-5-метансульфонилокси-метилоксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-2-метоксикарбонилбензоиламидино)фенил/-5-(4-этоксикарбонил-этил-пиперазинометил) оксазолидин-2-он;

с 3-/4-(N-2-трет.-бутилбензоиламидино)фенил/-5-метансульфонилокси-метилоксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-2-трет.-бутилбензоиламидино)фенил/-5-(4-этоксикарбонил-этил-пиперазинометил) оксазо-

лидин-2-он;

Пример 36

Аналогично примеру 1, исходя из 4-трет.-бутоксикарбонил-метил-пиперазина, путем его взаимодействия

с 3-/4-(N-бензоиламидино)фенил/-5(R)-метансульфонилокси-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-бензоиламидино)фенил/-5(R)-метансульфонилокси-метил-оксазолидин-2-он, т.пл.160°C;  $[\alpha]_D^{20} = +32,7^\circ$ ;

с 3-/4-(N-бензоиламидино)фенил/-5-метансульфонилокси-метил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-бензоиламидино)фенил/-5-(4-трет.бутоксикарбонилметил-пиперазинометил)-оксазолидин-2-он, т.пл.182°C;

Пример 37

Аналогично примеру 1, исходя из 4-метоксикарбонилметил-фенолята натрия, путем его взаимодействия

с 3-/4-N-бензоиламидино)фенил/-5-хлорметил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-бензоиламидино)фенил/-5-(4-метоксикарбонилметил-феноксиметил)оксазолидин-2-он; т.пл.170°C;

Аналогично примеру 1, исходя из 4-(1-метоксикарбонил-1-N-бутилсульфониламино-этил)фенолята натрия, путем его взаимодействия с 3-/4-(N-бензоиламидино)фенил/-5-хлорметил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-бензоиламидино)фенил/-5-(4-(1-метоксикарбонил-1-N-бутилсульфониламино-этил-феноксиметил)оксазолидин-2-он.

Пример 38

Аналогично примеру 1, исходя из 1-этоксикарбонилметил-пиперазина, путем его взаимодействия

с 3-/4-(N-этоксикарбониламидино)фенил/-5(R)-хлорметил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-этоксикарбониламидино)фенил/-5(R)-(4-этоксикарбонил-метил-пиперазинометил)-2-он; т.пл.142-143°C;

с 3-/4-(N-этоксикарбониламидино)фенил/-5(S)-хлорметил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-этоксикарбониламидино)фенил/-5(S)-(4-этоксикарбонилметил-пиперазинометил)оксазолидин-2-он; т.пл.142-143°C;

с 3-/4-(N-изопропоксикарбониламидино)фенил/-5(R)-хлорметил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-изопропоксикарбониламидино)фенил/-5(R)-(4-этоксикарбонилметил-пиперазинометил)оксазолидин-2-он; т.пл.129-130°C,  $[\alpha]_D^{20} = +31,2^\circ$  (ДМСО);

с 3-/4-N-изопропоксикарбониламидино)фенил/-5(S)-хлорметил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-изопропоксикарбониламидино)фенил/-5(S)-(4-этоксикарбонилметил-пиперазинометил)оксазолидин-2-он;

с 3-/4-(N-метоксикарбониламидино)фенил/-5(R)-хлорметил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-метоксикарбониламидино)фенил/-5(R)-(4-этоксикарбонил-метил-пиперазинометил)-2-он; т.пл.175-176°C;

$[\alpha]_D^{20} = +51^\circ$  (метанол);

с 3-/4-(N-метоксикарбониламидино)фенил-/5(S)-хлорметил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-метоксикарбониламидино)фенил-/5(S)-(4-этоксикарбонилметил-пиперазинометил) оксазолидин-2-он,

Аналогичным образом, исходя из 1-трет.-бутоксикарбонилметил-пиперазина, путем его взаимодействия

с 3-/4-(N-метоксикарбониламидино)фенил-/5-хлорметил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-метоксикарбониламидино)фенил-/5-(4-трет.-бутоксикарбонилметил-пиперазинометил) оксазолидин-2-он, т.пл. 181°C,

с 3-/4-(N-этоксикарбониламидино)фенил-/5-хлорметил-оксазолидин-2-оном получают 3-/4-(N-этоксикарбониламидино)фенил-/5-(4-трет.-бутоксикарбонилметил-пиперазинометил) оксазолидин-2-он.

#### Пример 39

Аналогично примеру 17, путем восстановления расщепления 5-фенил-1,2,4-оксадиазолиновой группы, исходя из 1-/4-(5-фенил-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)фенил-/4-(4-этоксикарбонил-пиперидино)пиперидина (получают путем взаимодействия 1-(5-фенил-1,2,4-оксазолидин-3-ил)4-хлор-пиперидина с 1-(этоксикарбонил)пиперазином при условиях, которые указываются в примере 1), получают 1-4-N-бензоиламидино)фенил-/4-/4-(этоксикарбонил)пиперидино/пиперидин; т.пл. 118-119°C.

#### Пример 40

Аналогично примеру 24, путем омыления 3-/4-(N-бензоиламидино)фенил-/5-(4-этоксикарбонилметил-пиперазинометил)оксазолидин-2-она (т.пл. 114°C, пример 1) получают 3-/4-(N-бензоиламидино)фенил-/5-(4-карбоксиметил-пиперазинометил)-оксазолидин-2-он - бис-трифторацетат, т.пл. 91°C;

3-/4-(N-бензоиламидино)фенил-/5-(R)-(4-этоксикарбонил-метил-пиперазинометил) оксазолидин-2-она (т.пл. 150°C, пример 1) получают 3-/4-(N-бензоиламидино)фенил-/5(R)-(4-карбоксиметил-пиперазинометил)-оксазолидин-2-он - бис-трифторацетат; т.пл. 147-150°C;  $[\alpha]_D^{20} = 27,6^\circ$ ;

3-/4-(N-метоксикарбониламидино)фенил-/5-(4-этоксикарбонилметилпиперазинометил) оксазолидин-2-она (т.пл. 181°C, пример 39) получают 3-/4-(N-метоксикарбониламидино)фенил-/5-(4-карбоксиметилпиперазинометил)оксазолидин-2-он - бис-трифторацетат; т.пл. 92-93°C.

Нижеследующие примеры относятся к фармацевтическим композициям.

Пример А: Стекланные пузырьки с препара-

том для инъекции

В растворе из 100г биологически активного вещества формулы (1) и 5г динатрийгидрофосфата в 3л дважды перегнанной воды с помощью 2н соляной кислоты устанавливают pH 6,5, раствор стерильно фильтруют, разливают в стеклянные пузырьки для препарата для инъекции, лиофилизируют в стерильных условиях и стерильно закрывают. Каждый пузырек с препаратом для инъекции содержит 5мг биологически активного вещества.

#### Пример Б: Свечи

Расплавляют смесь 20г биологически активного вещества формулы (1) со 100г соевого лецитина и 1400г масла какао, разливают в формы и оставляют охлаждаться. Каждая свеча содержит 20мг биологически активного вещества.

#### Пример В: Раствор

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

#### Пример Г: Мазь

Смешивают 500мг биологически активного вещества (1) с 99,5г вазелина в асептических условиях.

#### Пример Д: Таблетки

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

#### Пример Е: Драже

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

#### Пример Ж: Капсулы

2кг Биологически активного вещества формулы (1) обычным образом вносят в твердые желатиновые капсулы, так, что каждая капсула содержит 20мг биологически активного вещества.

#### Пример З: Ампулы

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

