



(19) **RU**<sup>(11)</sup> **2 145 961**<sup>(13)</sup> **C1**

(51) МПК<sup>7</sup> **C 07 D 413/06, A 61 K 31/422, A 61 P 9/10, 7/02/(C 07 D 413/06, 263:00, 295:00), (C 07 D 413/06, 263:00, 498:10)**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО  
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 94015184/04, 29.04.1994  
(24) Дата начала действия патента: 29.04.1994  
(30) Приоритет: 01.05.1993 DE P 4314378.4  
22.02.1994 DE P 4405633.8  
(46) Дата публикации: 27.02.2000  
(56) Ссылки: SU 242778 A, 17.09.69. EP 0021759  
A1, 07.01.81. EP 0177326 A2, 09.04.86.  
(98) Адрес для переписки:  
129010, Москва, ул.Б.Спасская 25, стр.3,  
"Городисский и партнеры", Лебедевой Н.Г.

(71) Заявитель:  
Мерк Патент ГмбХ (DE)  
(72) Изобретатель: Петер Раддатц (DE),  
Йоахим Ганте (DE), Хорст Юрачик (DE), Ханнс  
Вурцигер (DE), Хельмут Прюхер (DE), Сабине  
Бернотат-Данеловски (DE), Гвидо Мельцер  
(DE)  
(73) Патентообладатель:  
Мерк Патент ГмбХ (DE)

(54) ОКСАЗОЛИДИНОНЫ, ИХ СОЛИ, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ И СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ

(57) Реферат:  
Изобретение относится к новым производным оксазолидинонов общей формулы (I), приведенной в описании, а также их соли. Способ получения соединения общей формулы (I) заключается в том, что соединения формулы (I), где R<sub>1</sub> - фенил, замещенный CN-группой, превращают в соединения формулы (I), где R<sub>1</sub> - фенил, замещенный амидиновой группой, Y имеет

значения, указанные в п. 1. Фармацевтический препарат, обладающий ингибирующей активностью связывания фибриногена, содержащий соединения формулы (I) и фармацевтически приемлемый носитель, а также способ его получения. Данные соединения могут использоваться для лечения тромбозов, инфаркта миокарда, воспалений, опухолей. 4 с. и 1 з.п. ф-лы, 1 табл.

RU 2 145 961 C 1

RU 2 145 961 C 1



RUSSIAN AGENCY  
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 145 961** <sup>(13)</sup> **C1**

(51) Int. Cl.<sup>7</sup> **C 07 D 413/06, A 61 K 31/422,  
A 61 P 9/10, 7/02//(C 07 D 413/06,  
263:00, 295:00), (C 07 D 413/06,  
263:00, 498:10)**

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 94015184/04, 29.04.1994

(24) Effective date for property rights: 29.04.1994

(30) Priority: 01.05.1993 DE P 4314378.4  
22.02.1994 DE P 4405633.8

(46) Date of publication: 27.02.2000

(98) Mail address:  
129010, Moskva, ul.B.Spasskaja 25, str.3,  
"Gorodisskij i partnery", Lebedevoj N.G.

(71) Applicant:  
Merk Patent GmbH (DE)

(72) Inventor: Peter Raddatts (DE),  
Joachim Gante (DE), Khorst Jurachik  
(DE), Khanns Vurtsiger (DE), Khel'mut Prjukher  
(DE), Sabine Bernotat-Danelovski (DE), Guido  
Mel'tser (DE)

(73) Proprietor:  
Merk Patent GmbH (DE)

(54) **OXAZOLIDINONES, THEIR SALTS, METHOD OF THEIR SYNTHESIS, PHARMACEUTICAL PREPARATION AND METHOD OF ITS PREPARING**

(57) Abstract:

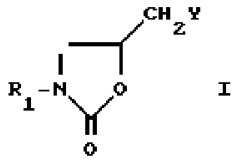
FIELD: organic chemistry, pharmacy.  
SUBSTANCE: invention relates to new derivatives of oxazolidinones of the general formula (I) given in description and their salts also. Method of synthesis of the compound of the general formula (I) involves the conversion of the compound of the formula (I) where R<sub>1</sub> means phenyl substituted with CN-group to compounds of the formula (I) where R<sub>2</sub> means phenyl substituted with

amidine group; Y has values given in p. 1 of the invention claim. Pharmaceutical preparation showing inhibitory activity of fibrinogen binding containing compounds of the formula (I) and pharmaceutically acceptable carrier and a method of its preparing. These compounds can be used for treatment of patients with thrombosis, myocardium infarction, inflammations, tumors. EFFECT: improved method of synthesis and preparing, valuable pharmacological properties. 5 cl, 25 ex

RU 2 145 961 C 1

RU 2 145 961 C 1

Изобретение относится к новым соединениям формулы I



где Y означает незамещенный или замещенный R<sub>2</sub> пиперидино-, 1-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил или 4-R<sub>4</sub>-пиперазиновый остаток, каждый из которых дополнительно может быть замещен группой OH, NH<sub>2</sub>, карбонильной группой,

R<sub>1</sub> - фенил, замещенный CN, H<sub>2</sub>N-CH<sub>2</sub>-

(A<sub>2</sub>)N-CH<sub>2</sub>-, H<sub>2</sub>N-C(=NH)-, H<sub>2</sub>N-C(=NH)-NH-

R<sub>2</sub> - C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-COOR<sup>3</sup> или -O-C<sub>p</sub>H<sub>2p</sub>-COOR<sup>3</sup>,

R<sub>3</sub> - H, A или бензил,

R<sub>4</sub> - H, A, бензил или -C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>-COOR<sup>3</sup>,

A - алкил с 1-6 C-атомами,

m = 0, 1 или 2,

n = 1 или 2,

p = 1 или 2,

а также их соли.

Аналоги этих соединений известны из EP-A1-0381033.

Задачей изобретения является найти новые соединения с ценными свойствами, особенно такими, которые можно использовать для получения лекарственных препаратов.

Эта задача решается предложенными новыми соединениями формулы I. Соединения формулы I, а также их сольваты и соли при хорошей совместимости обладают ценными фармакологическими свойствами. В частности они сдерживают связывание фибриногена, фибронектина и фактора Виллебрандаас фибриногенным рецептором тромбоцитов /гликопротеин IIb/IIIa/, а также связывание тех же самых и других адгезивных белков, таких как витронектин, коллаген и ламин, с соответствующими рецепторами на поверхности различных видов клеток. Соединения влияют, таким образом, на взаимодействие клетка-клетка и клетка-матрица. Они препятствуют, в основном, образованию кровяных пластинок и могут поэтому применяться для лечения тромбоза, апоплексии, инфаркта миокарда, воспалений, атеросклероза.

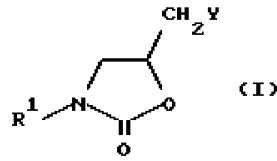
Соединения влияют на клетки опухолей, при этом они сдерживают образование митастаз. Таким образом, они могут применяться также в качестве средства против опухолей.

Соединения могут выступать как антимикробные биологически активные вещества, предотвращающие инфекции, вызванные, например, бактериями, грибами или дрожжами. Вещества могут использоваться поэтому предпочтительно как сопутствующие антимикробные биокатализаторы в случаях, когда предпринимаются вмешательства в организм и применяются инородные материалы, такие как, например, биоматериалы, имплантаты, катетеры или кардиостимуляторы. Они действуют как антисептики.

Свойства соединений могут быть подтверждены методами, описанными в EP-A1-0462960. Сдерживание связи фибриногена с фибриногенным рецептором может быть подтверждено на основании

способа, описанного EP-A1-0381033. Сдерживающее действие при образовании тромбоцитов можно доказать в лабораторных условиях по методу Борна /Nature 4832, 927 - 929, 1962/.

Предметом изобретения являются также способ получения соединения указанной формулы I, а также его солей, заключающийся в том, что соединение формулы I



где R<sub>1</sub> - фенил, замещенный CN-группой и

Y означает незамещенный или замещенный группой R<sub>2</sub> пиперидино,

1-окса-8-азаспиро[4,5]-декан-ил или

4-R<sub>4</sub>-пиперазиновый остаток, каждый из

которых дополнительно может быть замещен

группой OH, NH<sub>2</sub>, карбонильной группой,

причем R<sub>2</sub> или R<sub>4</sub> имеют указанные выше

значения, превращают в соединение

формулы (I), где R<sub>1</sub> означает фенил,

замещенный амидиновой группой и Y имеет

указанные выше значения, и в случае

необходимости, кислоту формулы I, в которой

Y может быть незамещенный или

замещенный группой R<sub>2</sub> пиперидино;

1-окса-8-азаспиро[4,5]-декан-ил или

4-R<sub>4</sub>-пиперазиновый остаток, каждый из

которых дополнительно может быть замещен

группой OH, NH<sub>2</sub>, карбонильной группой,

причем

R<sub>2</sub> означает C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>COOR<sub>3</sub> или

O-C<sub>p</sub>H<sub>2p</sub>COOR<sub>3</sub>;

где R<sub>3</sub> = H,

n = 1 или 2,

p = 1 или 2,

m = 0, 1 или 2,

обрабатывают основанием и получают

соль формулы I, где R<sub>1</sub> и Y имеют указанные

выше значения.

В вышеуказанной формуле группа A 1-6

имеет предпочтительно 1, 2, 3 или 4 C-атома.

В частности, A означает преимущественно

метил, этил, пропил, изопропил, бутил,

изобутил, вторичный бутил или третичный

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,

Y - это предпочтительно

2-(R<sub>3</sub>OCC)-пиперидино,

3-(R<sub>3</sub>OCC)-пиперидино,

4-(R<sub>3</sub>OCC)-пиперидино,

2-(R<sub>3</sub>OCC-CH<sub>2</sub>-)-пиперидино,

3-(R<sub>3</sub>OCC-CH<sub>2</sub>-)-пиперидино,

4-(R<sub>3</sub>OCC-CH<sub>2</sub>-)-пиперидино,

4-(R<sub>3</sub>OCC-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)-пиперидино,

4-гидрокси-4-(R<sub>3</sub>OCC)-пиперидино,

4-гидрокси-4-(R<sub>3</sub>OCC-CH<sub>2</sub>-)-пиперидино,

4-амино-4-(R<sub>3</sub>OCC)-пиперидино,

4-амино-4-(R<sub>3</sub>OCC-CH<sub>2</sub>-)-пиперидино,

3-оксо-4-(R<sub>3</sub>OCC-CH<sub>2</sub>-)-пиперидино,

2-(R<sub>3</sub>OCC-CH<sub>2</sub>-O)-пиперидино,

3-(R<sub>3</sub>OCC-CH<sub>2</sub>-O)-пиперидино,

4-(R<sub>3</sub>OCC-CH<sub>2</sub>-O)-пиперидино,

1-окса-2-оксо-8-азаспиро[4,5]-декан-8-ил,

4-(R<sub>3</sub>OCC-CH<sub>2</sub>)-пиперазино,  
 4-(R<sub>3</sub>OCC-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)-пиперазино,  
 2-(R<sub>3</sub>OCC)-пиперазино,  
 3-(R<sub>3</sub>OCC)-пиперазино,  
 4-бензил-3-(R<sub>3</sub>OCC)-пиперазино,  
 предпочтительно А как метил или этил,  
 R<sub>1</sub> - это преимущественно замещенный в 4 позиции, а также во 2- или 3-позиции фениловый остаток, как указано, в частности, предпочтительно 2-, 3- или /в особенности/ 4-цианфенил, 2-3- или /в особенности/ 4-аминометилфенил, 2-, 3- или /в особенности/ 4- диметиламинофенил, 2-, 3- или /в особенности/ 4-амидинофенил, 2-, 3- или 4-гуанидинофенил, 2-, 3- или 4-гуанидинометилфенил, 2-, 3- или /в особенности/ 4-гидроксиамидинофенил,  
 R<sub>2</sub> - это предпочтительно -COOR<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>COOR<sub>3</sub> или -O-CH<sub>2</sub>COOR<sub>3</sub>,  
 R<sub>3</sub> - это предпочтительно H, метил, этил, третичный бутил или бензил,  
 R<sub>4</sub> - это предпочтительно H, метил, этил, бензил или CH<sub>2</sub>COOR<sub>3</sub>.  
 Параметр m - это предпочтительно 0 или 1.  
 Параметр n - это предпочтительно 1.  
 Параметр p - это предпочтительно 1.  
 Среди соединений формулы I предпочтительны те, в которых по меньшей мере один из указанных остатков, групп и/или параметров имеет одно из названных предпочтительных значений. Некоторые группы предпочтительных соединений - это те соединения формулы Ib-Ic, которые соответствуют формуле I, где  
 в Ib R<sub>1</sub> означает цианфенил,  
 в Ic R<sub>1</sub> означает аминометилфенил,  
 в Id R<sub>1</sub> означает амидинофенил.  
 Далее предпочтительными являются соединения формулы Ie, а также Ibe, Ise и Ide, соответствующие формулам I, Ib, Ic и Id, где дополнительно  
 Y означает 2-R<sub>2</sub>-пиперидино,  
 3-R<sub>2</sub>-пиперидино, 4-R<sub>2</sub>-пиперидино,  
 4-R<sub>2</sub>-пиперазино или 3-R<sub>2</sub>-4-R<sub>4</sub>-пиперазино,  
 R<sub>2</sub> -COOR<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>COOR<sub>3</sub> или -OCH<sub>2</sub>COOR<sub>3</sub> и  
 R<sub>4</sub> - CH<sub>2</sub>COOR<sub>3</sub>.  
 Выбранные более мелкие группы соединений - это соединения формулы If и Ig. Они соответствуют формуле I,  
 Y означает 2-, 3- или 4-(R<sub>3</sub>OOC)-пиперидино,  
 4-(R<sub>3</sub>OOC-CH<sub>2</sub>)-пиперидино, 3- или 4-(R<sub>3</sub>OOC-CH<sub>2</sub>-O)-пиперидино,  
 4-(R<sub>3</sub>OOC-CH<sub>2</sub>)-пиперазино или 3-(R<sub>3</sub>OOC)-4-R<sub>4</sub>-пиперазино,  
 R<sub>1</sub> означает 4-цианфенил, аминометилфенил, 4-амидинофенил или 4-гуанидинометилфенил,  
 R<sub>3</sub> означает H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил или бензил и  
 R<sub>4</sub> означает H или бензил, и  
 Y означает 4-(R<sub>3</sub>OOC)-пиперидино или 4-(R<sub>3</sub>OOC-CH<sub>2</sub>-O)-пиперидино,  
 R<sub>1</sub> означает 4-цианфенил, 4-аминометилфенил или 4-амидинофенил и  
 R<sub>3</sub> означает H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил или бензил.  
 Соединения формулы I, а также исходные вещества для их образования получают известными способами, как это описано в литературе /например, в таких источниках,

как Houben Wegl, Methoden der Organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, кроме того в EP-A1-0381033, EP-A1-0462960/, а именно в условиях, известных и подходящих для вышеназванной реакции обмена. При этом можно использовать варианты, известные сами по себе.

Исходные вещества могут быть образованы по желанию, их не выделяют из реакционной смеси, а немедленно используют дальше для соединений формулы I.

Соединения формулы I могут быть получены из их функциональных производных посредством сольволиза, в частности гидролиза, или с помощью гидрогенолиза.

Предпочтительными исходными веществами для процесса сольволиза или гидрогенолиза являются такие, которые соответствуют формуле I, но вместо одной или нескольких свободных аминных и/или гидроксильных групп содержат соответствующие защитные аминные и/или гидроокисные группы, предпочтительно такие, которые вместо N-атома, связанного с N-атомом, содержат аминозащитные группы, в частности, те, которые вместо HN-группы содержат R<sub>1</sub> - N-группу, где R<sub>1</sub> означает аминозащитную группу, и/или такие, которые вместо N-атома оксигруппы содержат защитную окси-группу, например те, которые соответствуют формуле I, однако вместо группы -COOH содержат группу -COOR", где R" означает оксизащитную группу.

В исходном веществе могут содержаться несколько - одинаковых или разных - защитных аминных и/или оксигрупп. В случае, если имеющиеся защитные группы отличаются друг от друга, они могут быть выборочно отделены.

Выражение "аминозащитная группа" общеизвестно и относится к группам, способным защитить /блокировать/ аминную группу от химических реакций обмена, которые, однако, легко могут быть удалены после проведения желаемой химической реакции при нахождении молекулы на другом месте. Такими типичными группами являются, в частности, незамещенные или замещенные ацил-, арил- /например, 2,4-динитрофенил (DNP)/, аралкоксиметил- /например, бензилоксиметил (BOM)/ или аралкилгруппы /например, бензил, 4-нитробензил, трифенилметил/. Так как аминозащитные группы в результате реакции удаляются, их тип и размер в общем не являются критическим; предпочтительными будут, однако, те, которые имеют 1-20, особенно 1-8 C-атомов. Выражение "ацильные групп" в связи с предложенным способом нужно понимать в широком смысле. Оно включает в себя ацильные группы, выведенные из алифатических, аралифатических, ароматических или гетероциклических карбоновых кислот или сульфокислот, а также, в частности, алкоксикарбонил-, арилоксикарбонил- и, прежде всего, аралкоксикарбонилгруппы. Примерами таких ацильных групп является алканоил, как ацетил, пропионил, бутирил; аралканоил, как фенилацетил; ароил, как бензоил или толуил; арилоксиалканоил, как феноксиацетил; алкоксикарбонил, как метоксикарбонил, этоксикарбонил, 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил,

изопропоксикарбонил, третичный бутоксикарбонил /BOC/, 2-йодэтоксикарбонил; аралкилоксикарбонил, как бензилоксикарбонил /CBZ/, 4-метоксибензилоксикарбонил, 9-флуоренилметоксикарбонил /FMOC/. Предпочтительными аминозащитными группами являются BOC, DNP и BOM, кроме того CBZ, бензил и ацетил.

Выражение "оксизащитные группы" также общеизвестно и относится к группам, способным защищать оксигруппу от химических реакций обмена, которые, однако, могут быть легко удалены после проведения желаемой химической реакции при нахождении молекулы на другом месте. Типичными группами являются вышперечисленные незамещенные и замещенные арил-, аралкил- или ацилгруппы, кроме того также алкилгруппы. Природа и размеры оксизащитных групп не являются критическими, т. к. они снова удаляются после желаемой химической реакции; предпочтительными являются группы с 1-20, особенно 1-10 C-атомами. Примерами для оксизащитных групп являются, среди прочих, третичный бутил, бензил, p-нитробензоил, p-толуолсульфонил и ацетил, причем особенно предпочтительными являются бензил и ацетил.

Используемые в качестве исходных материалов функциональные производные соединений формулы I могут быть получены традиционными способами, описанными в указанных источниках и заявках на патент, например с помощью реакции обменного разложения соединений, причем, однако, по меньшей мере одно из этих соединений содержит защитную группу вместо H-атома.

Высвобождение соединений формулы I из их функциональных производных происходит - в соответствии с используемой защитной группой-, например, с использованием сильных кислот, целесообразно трифторуксусной кислоты или хлорной кислоты, а также других сильнодействующих неорганических кислот, таких как соляная или серная кислота, сильных органических карбоновых кислот, как, например, трихлоруксусная кислота, или сульфокислот, как, например, бензол- или p-толуолсульфокислота. Присутствие дополнительных инертных растворителей возможно, но не всегда нужно.

В качестве инертных растворителей подходят преимущественно органические растворители, например карбоновые кислоты, как уксусная кислота, эфиры, например тетрагидрофуран или диоксан, амиды, например диметилформамид /DMF/, галогенированные углеводороды, например дихлорметан, сульфокислоты, например диметилсульфооксид /DMSO/, кроме того, также спирты, например метиловый, этиловый, изопропиловый, а также вода. Кроме того, стоит упомянуть смеси вышеназванных растворителей.

Трифторуксусная кислота используется предпочтительно в избытке без добавления другого растворителя, хлорная кислота в виде смеси из уксусной кислоты и 70%-ной хлорной кислоты в соотношении 9:1. Температуры реакции для расщепления находятся целесообразно между 0 и 50°C, предпочтительно реакцию проводят при

комнатной температуре /15 - 30°C/.

BOC-группа может отщепляться, например, предпочтительно 40%-ной трифторуксусной кислотой в дихлорметане или с 3 - 5 n HCl в диоксане при 15 - 60°C, FMOC - группа - 5 - 20%-ным раствором диметиламина, диэтиламина или пиперидина в DMF при 15 - 50°C. Отщепление DNP-группы удаётся, например, также с 3 - 10%-ным раствором 2-меркаптоэтанола в DMF/вода при 15 - 30°C.

Защитные группы /например BOM, CBZ или бензил/, удаляемые гидрогенолизным способом, могут отщепляться, например, при обработке водородом в присутствии катализатора /например, катализ при помощи благородных металлов, таких как палладий, целесообразно на подложке катализатора, например угле/. В качестве растворителей при этом подходят вышеназванные, в частности, например, спирты - метиловый, этиловый, или амиды, например DMF. Гидрогенолиз проводится, как правило, при температурах от 0 до 100°C и давлении от 1 до 200 бар, предпочтительно при 20 - 30°C и 1 - 10 бар. Гидрогенолиз CBZ - группы хорошо удаётся, например, при 5 - 10%-ном Pd-C в метиле при 20 - 30°C.

Группа летучих веществ E включает преимущественно Cl, Br, I, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилсульфонилокси, например метан- или этансульфонилокси, или C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-арилсульфонилокси, например бензол-, p-толуол- или 1- или 2-нафтилинсульфонокси.

Реакция идет предпочтительно в присутствии дополнительного основания, например гидроокиси щелочного или щелочноземельного металла или карбоната, как едкий натр, едкое кали, гидроокись кальция, углекислый натрий, калий, кальций в инертном растворителе, например галогенированном углеводороде, таком как дихлорметан, или эфир, как TFF или диоксан, или амиде, например DMF или диметилацетамид, в нитриле, например ацетонитрил, при температуре от 10 до 200°C, предпочтительно 0 - 120°C. В случае, если группа летучих веществ E отличается от I, рекомендуется добавка йодида, такого как йодистый калий.

Исходные вещества, как правило, новые. Они могут быть получены, например, с помощью реакции замещенного анилина формулы R<sup>1</sup>-NH<sub>2</sub> с соединением формулы R<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>-CHR<sub>6</sub>-CH<sub>2</sub>OH /где R<sub>5</sub> означает E, R<sub>6</sub> - XR<sub>7</sub>, R<sub>7</sub> - защитную группу, R<sub>5</sub> и R<sub>6</sub> вместе - O/ для получения соединения формулы R<sub>1</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-CHR<sub>8</sub>-CH<sub>2</sub>OH /где R<sub>8</sub> означает XR<sub>7</sub> или OH/, при необходимости отщепления защитной группы R<sub>7</sub> для получения соединений формулы R<sub>1</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-CH(XH)-CH<sub>2</sub>OH, реакции с производным угольной кислоты, как диэтилкарбонат для получения 3-R<sub>1</sub>-5-гидроксиметил-2-оксазолидинон и превращения гидроксиметиловой группы в группу CH<sub>2</sub>E, например с SOCl<sub>2</sub>, SOBr<sub>2</sub>, метансульфохлорид или p-толуолсульфохлорид.

Соединения формулы I могут быть получены, кроме того, с помощью реакции

соединения /способного реагировать производного/ с реактивным производным угольной кислоты.

В качестве производных угольной кислоты особенно подходят диалкилкарбонаты, например диэтилкарбонат, кроме того, также сложный алколюлят эфир хлормуравьиной кислоты, например соль или эфир хлормуравьиной кислоты. Производное угольной кислоты, которое целесообразно применяется в избытке, служит предпочтительно в качестве растворителя или суспендирующего агента. Может присутствовать также один из указанных растворителей, поскольку он инертен при данной реакции обмена. Далее рекомендуется добавление основания, в частности алколюлята щелочного металла, например третичный бутилат калия. Температура реакции от 0 по 150°, предпочтительно 70 - 120°.

Исходные вещества, как правило, новые. Они могут быть получены путем функционализации вышеназванных соединений формулы  $R_1-NH-CH_2-CH(XH)-CH_2OH$  для получения формулы  $R_1-NH-CH_2-CH(XH)-CH_2E$ .

Для получения соединений формулы I, где  $R_1$  означает гуанидинфенильную группу, соответствующее соединение аминифенила можно обрабатывать амидинирующим средством, в качестве такового предпочитают 1-амидно-3,5-диметилпиразол, который применяется, в основном, в виде нитрата. Реакция происходит при добавлении основания, например триэтиламина или этилдиизопропиламина в инертном растворителе или комбинации растворителей, например вода/диоксан при температуре 0 - 120°, предпочтительно 60 - 120°. Далее возможно превращение в соединении формулы I одного или обоих остатков  $R_1$  и/или Y в другой /не остаток/ки  $R_1$  и/или Y.

В частности, можно восстанавливать цианогруппу в группу аминометила или превращать в группу амидина или гидроксиамидина, группу карбоксила этерифицировать, группу эфира расщепить, группу бензила удалять гидрогенолизным способом, группу аминометила перевести в группу гуанидинометила.

Восстановление циангруппы в группу аминометила удается с помощью каталитического гидрирования, например, на никеле Ренея, при температуре 0 - 100°, предпочтительно 10° и 30°, и давлении 1 - 200 бар, предпочтительно при нормальном давлении, в инертном растворителе, например в низшем спирте как метиловый или этиловый, целесообразно в присутствии аммиака. Если температура, например, 20° и давление 1 бар, то в исходном материале сохраняются имеющиеся группы бензилэфира или N-бензила. Они необходимы и могут расщепить гидрогенолиз, используя катализатор благородного металла, предпочтительно Pd-уголь, причем можно добавить в раствор кислоту, например уксусную, а также и воду.

Для получения амидина формулы I / $R_1 =$  амидинофенил/ можно к нитрилу формулы I / $R_1 =$  цианфенил/ присоединить аммиак. Присоединение происходит предпочтительно в несколько этапов,

a/ нитрил с  $H_2S$  превращают в тиоамид, который с помощью алкилирующего вещества, например  $CH_3I$  переводят в соответствующий S-алкилимидотиозэфир, который со своей стороны реагирует с  $NH_3$  для получения амидина,

b/ нитрил с помощью спирта, например этилового, в присутствии HCl превращают в соответствующий имидоэфир и обрабатывают аммиаком, или

c/ нитрил вступает в реакцию обмена с литийбис-(триметилсилил) амидом и продукт затем гидролизуют.

Аналогичным образом можно получить соответствующие N-гидрокси-амидины формулы I / $R_1 = HO-NH-C(=NH)$ -замещенный фенил/ из нитрилов, если следовать a/ или b/, но с гидроксиламином вместо аммиака. Для этерификации можно обрабатывать кислоту формулы I / $R_3=H$ /. Избыточным количеством спирта формулы  $R_3-OH$  ( $R_3= A$  или бензил), целесообразно в присутствии сильной кислоты, например соляной или серной кислоты, при температуре от 0 до 100°, предпочтительно 20 - 50°.

Наоборот, сложный эфир формулы I ( $R_3 = A$  или бензил), в который превращаются соответствующие кислоты формулы I ( $R_3 = H$ ), можно получать сольволизом, согласно одному из вышеназванных способов, например с NaOH или KOH в воде-диоксане при температуре 0 - 40°, предпочтительно 10 - 30°.

Основание формулы I могут переводить с помощью кислоты в соответствующую соль. Предпочтительно физиологически приемлемые. Так, могут применяться неорганические кислоты, например серная кислота, азотная кислота, галогеноводородные кислоты, например хлористоводородная или бромистоводородная кислота, фосфорные кислоты, например ортофосфорная кислота, сульфаминовая кислота, кроме того, органические кислоты, в частности кислоты алифатического ряда, алициклические, ариалфатические, ароматические или гетероциклические одноосновные или многоосновные карбоновые кислоты, сульфокислоты, серные кислоты, например муравьиная кислота, уксусная, трифторуксусная, пропионовая, триметилуксусная, диэтилуксусная, малоновая, янтарная, пимелиновая, фумаровая, малеиновая, молочная, винная, яблочная, лимонная, глюконовая, аскорбиновая, никотиновая, изоникотиновая, метансульфокислота или этансульфокислота, этандисульфокислота, 2-гидроксиэтансульфокислота, бензолсульфокислота, p-толуолсульфокислота, нафталин-моно- и дисульфокислота, лаурилсерная кислота. Физиологически приемлемые соли, например соль пикриновой кислоты, используют для выделения и/или очистки соединений формулы I.

Свободные основания формулы I могут высвобождаться, по желанию, из своих солей обработкой сильным основанием, например едким натром или едким кали, углекислым натрием или углекислым калием.

Также возможно путем обмена с соответствующим основанием превращать

карбоновые кислоты формулы I /R<sub>3</sub> = H/ в соли металла или соли аммония, например соли натрия, калия, кальция.

Соединения формулы I содержат один или несколько хиральных центров и могут поэтому существовать в рацемической или оптической форме. Полученные рацематы могут разделять известными способами механическим или химическим путем на энантиомеры. Преимущественно из рацемической смеси путем обмена с оптически активным разделительным материалом образуют геометрические изомеры соединений этиленового ряда. В качестве разделительного материала используют, например, оптически активные кислоты, такие как D- и L-формы винной кислоты, диацетилвинной кислоты, дибензоилвинной кислоты, миндальной, яблочной, молочной кислот или различные оптически активные камфорные сульфокислоты,

например, β-камфарасульфокислота.

Удобным является также энантиомерное разделение с помощью колонны, заполненной оптически активным разделительным материалом /например, динитробензоилфенилглицин/; в качестве растворителя подходит, например, смесь гексан/изопропанол/ацетонитрил, например, в объемном соотношении 82:15:3.

Конечно же возможно получение оптически активных соединений формулы I вышеперечисленными способами, используя исходные вещества, которые являются уже оптически активными.

Новые соединения формулы I и их физиологические соли могут использоваться для получения лекарственных препаратов, когда они вместе по меньшей мере с одним носителем или вспомогательным веществом и, если нужно, вместе с одним или несколькими активными веществом/ами применяются в подходящей дозе. Полученные таким образом материалы могут применяться как лекарственные препараты в медицине и ветеринарии. В качестве носителей используют органические или неорганические вещества, которые пригодны для внутреннего /например, орального или ректального/ или парентерального применения или для применения в виде ингалятора и не реагируют с новыми соединениями, например с водой, растительными маслами, бензиловыми спиртами, полиэтиленгликолем, триацетатом глицерина и другими глицеридами кислот жирного ряда, желатином, соевым лецитином, углеводами, такими как лактоза или крахмал, стеаратом магния, тальком, целлюлозой. Для орального применения используют, в основном, таблетки, драже, капсулы, сиропы, соки или капли; интерес представляют специальные таблетки и капсулы с покрытием или оболочкой, которые не разрушаются под действием желудочного сока. Для ректального применения используются свечи, для парентерального применения - растворы, преимущественно масляные или водные, кроме того, суспензии, эмульсии или имплантаты.

Для применения в качестве ингаляторов могут использоваться аэрозоли, содержащие в газообразной смеси биологически активные вещества либо в растворенном виде, либо в

виде суспензии. Биологически активное вещество используют при этом целесообразно в микроскопической форме, причем могут добавляться одно или несколько безопасных в физиологическом отношении растворителей, например этанол. Новые соединения могут подвергаться также сушке сублимацией, и полученные лиофилизаты могут использоваться, например, для получения препаратов для инъекций. Указанные приготовленные материалы могут стерилизоваться и/или содержать вспомогательные вещества, например консервирующие, стабилизирующие и/или смачивающие вещества, эмульгаторы, соли для влияния на осмотическое давление, буферные вещества, красители и/или ароматические вещества. Они могут, если нужно, содержать также одно или несколько других биологически активных веществ, например один или несколько витаминов.

Заявленные вещества выпускают, как правило, по аналогии с другими известными и имеющимися в продаже лекарственными препаратами, в частности, аналогично описанным в EP-P-459256 соединениям, предпочтительно в дозах от 5 мг до 1 г, в основном 50 - 500 мг на единицу дозировки. Ежедневная доза составляет предпочтительно от 0,1 до 20 мг/кг, в основном от 1 до 10 мг/кг веса тела. Конкретные дозы для каждого конкретного пациента зависят от различных факторов, например от эффективности применяемых специальных соединений, возраста, массы тела, общего состояния здоровья, пола, питания, даты выдачи, срока действия, сочетания лекарственных веществ и степени тяжести данного заболевания. Оральное применение является наиболее предпочтительным.

Все температуры даны в °C. В последующих примерах выражение "обычная переработка" означает: "Добавляют, если необходимо, воду, устанавливают конечного продукта pH между 2 и 8, экстрагируют с помощью этилацетата или дихлорметана, отделяют, высушивают органическую фазу с помощью сернокислого натрия, выпаривают и очищают хроматографией на силикагеле и/или кристаллизации. FAB = (M+ 1)-пик в масс-спектре получается по способу быстрой бомбардировки атомами <sup>19</sup>F "Fast Atom Bombardment".

Пример 1. Растворяют 1 г 1-третичного бутоксикарбонил-4-(3-(4-цианфенил)-2-оксо-5-оксазолидинилметил)-пиперазин-2-этилового эфира карбоновой кислоты /полученного взаимодействием 3-(4-цианфенил)-5-бромметил-2-оксазолидинона и 1-третичного бутоксикарбонил-пиперазин-2-этилового эфира карбоновой кислоты по способу, описанному в примере 3/ в 12 мл дихлорметана и 12 мл трифторуксусной кислоты, оставляют на 1 час при температуре 20°C и выпаривают. Получают 1-(3-(4-цианфенил)-2-оксо-5-оксазолидинилметил)-пиперазин-3-этиловый эфир карбоновой кислоты, FAB 359.

Аналогичным образом из 1-третичного бутоксикарбонил-4-(3-(4-цианфенил)-2-оксо-5-оксазолидинилметил)-пиперазин-2-карбоново й кислоты или ее сложного эфира

бензилового спирта получают 1-(3-(4-цианфенил)-2-оксо-5-оксазолидинилметил)-пиперазин-3-карбоновую кислоту или ее сложный эфир бензилового спирта.

Пример 2. Растворяют 1 г 1-(3-(4-бензилоксикарбониламинометилфенил)-2-оксо-5-оксазолидинилметил)-пиперидин-4-трет-сложный бутиловый эфир оксиуксусной кислоты /может быть получен из 3-(4-бензилоксикарбониламинометилфенил)-5-хлорметил-2-оксазолидинона и пиперидин-4-трет-сложного бутилового эфира оксиуксусной кислоты по способу, описанному в примере 3/ в смеси 38 мл метилового спирта, 6 мл воды и 6 мл уксусной кислоты, подвергают гидрогенолизу на 0,6 г 5%-ного Pd-угля при температуре 20 ° и давлении 1 бар до окончания поглощения H<sub>2</sub>. Фильтруют, выпаривают фильтрат и получают 1-(3-(4-аминометилфенил)-2-оксо-5-оксазолидинилметил)-пиперидин-4-третич. -сложный эфир оксиуксусной кислоты, т.п.п. 95-96°, FAV 420.

Пример 3. Смесь из 2,96 г 3-(4-цианфенил)-5-метансульфонил оксиметил-2-оксазолидинона (т.п.п. 162-163°; который получен взаимодействием 4-аминобензонитрила с 2,3-эпоксипропанолом с получением 4-(2,3-дигидроксипропиламино)-бензонитрила /маслянистый/, последующим взаимодействием его с диэтилкарбонатом/ К-третич.-бутилатом при температуре 110° с получением 3-(4-цианфенил)-5-гидроксиметил-2-оксазолидинона /т. пл. 130 - 131°/ и образования сложного эфира с метансульфонилхлоридом) 1,69 г пиперидин-4-сложноэтилового эфира карбоновой кислоты, 70 мл ацетонитрила, 1,38 углекислого калия и 1,65 г йодистого калия кипятят 25 часов. Обычным методом получают 1-(3-(4-цианфенил)-2-оксо-5-оксазолидинилметил)-пиперидин-4-сложный этиловый эфир карбоновой кислоты /"IA"/, FAV 358.

Аналогичным образом получают с бензиловым эфиром пиперидин-4-карбоновой кислоты;

бензиловый эфир 1-(3-(4-цианфенил)-2-оксо-5-оксазолидинилметил)-пиперидин-4-карбоновой кислоты, т.пл. 96°, FAV 420;

с трет-бутиловым эфиром пиперидин-4-карбоновой кислоты;

трет-бутиловый эфир 1-(3-(4-цианфенил)-2-оксо-5-оксазолидинилметил)-пиперидин-4-карбоновой кислоты;

с этиловым эфиром пиперидин-3-карбоновой кислоты;

этиловый эфир 1-(3-(4-цианфенил)-2-оксо-5-оксазолидинилметил)-пиперидин-3-карбоновой кислоты;

с бензиловым эфиром пиперидин-3-карбоновой кислоты;

бензиловый эфир 1-(3-(4-цианфенил)-2-оксо-5-оксазолидинилметил)-пиперидин-3-карбоновой кислоты, FAV 420;

с трет-бутиловым эфиром пиперидин-3-карбоновой кислоты;

трет-бутиловый эфир 1-(3-(4-цианфенил)-2-оксо-5-оксазолидинилметил)-пиперидин-3-карбоновой кислоты;

с этиловым эфиром пиперидин-2-карбоновой кислоты;

этиловый эфир 1-(3-(4-цианфенил)-2-оксо-5-оксазолидинилметил)-пиперидин-2-карбоновой кислоты;

с бензиловым эфиром пиперидин-2-карбоновой кислоты;

бензиловый эфир 1-(3-(4-цианфенил)-2-оксо-5-оксазолидинилметил)-пиперидин-2-карбоновой кислоты;

FAV 420;

с трет-бутиловым эфиром пиперидин-2-карбоновой кислоты;

трет-бутиловый эфир 1-(3-(4-цианфенил)-2-оксо-5-оксазолидинилметил)-пиперидин-2-карбоновой кислоты;

с этиловым эфиром пирролидин-2-карбоновой кислоты;

этиловый эфир 1-(3-(4-цианфенил)-2-оксо-5-оксазолидинилметил)-пирролидин-2-карбоновой кислоты;

с бензиловым эфиром пирролидин-2-карбоновой кислоты;

бензиловый эфир 1-(3-(4-цианфенил)-2-оксо-5-оксазолидинилметил)-пирролидин-2-карбоновой кислоты;

с трет-бутиловым эфиром пирролидин-2-карбоновой кислоты;

трет-бутиловый эфир 1-(3-(4-цианфенил)-2-оксо-5-оксазолидинилметил)-пирролидин-2-карбоновой кислоты;

с этиловым эфиром пиперидин-4-уксусной кислоты;

этиловый эфир 1-(3-(4-цианфенил)-2-оксо-5-оксазолидинилметил)-пиперидин-4-уксусной кислоты;

с бензиловым эфиром пиперидин-4-уксусной кислоты;

бензиловый эфир 1-(3-(4-цианфенил)-2-оксо-5-оксазолидинилметил)-пиперидин-4-уксусной кислоты;

с трет-бутиловым эфиром пиперидин-4-уксусной кислоты;

трет-бутиловый эфир 1-(3-(4-цианфенил)-2-оксо-5-оксазолидинилметил)-пиперидин-4-уксусной кислоты;

с этиловым эфиром пиперидин-4-оксиуксусной кислоты;

этиловый эфир 1-(3-(4-цианфенил)-2-оксо-5-оксазолидинилметил)-пиперидин-4-оксиуксусной кислоты;

с бензиловым эфиром пиперидин-4-оксиуксусной кислоты;

бензиловый эфир 1-(3-(4-цианфенил)-2-оксо-5-оксазолидинилметил)-пиперидин-4-оксиуксусной кислоты;

с трет-бутиловым эфиром пиперидин-4-оксиуксусной кислоты;

трет-бутиловый эфир 1-(3-(4-цианфенил)-2-оксо-5-оксазолидинилметил)-пиперидин-4-оксиуксусной кислоты, т.пл. 88-89°, FAV 416;

с этиловым эфиром пиперидин-3-оксиуксусной кислоты;

этиловый эфир 1-(3-(4-цианфенил)-2-оксо-5-оксазолидинилметил)-пиперидин-3-оксиуксусной кислоты;

с бензиловым эфиром пиперидин-3-оксиуксусной кислоты;

бензиловый эфир 1-(3-(4-цианфенил)-2-оксо-5-оксазолидинилметил)-пиперидин-3-оксиуксусной кислоты;

с трет-бутиловым эфиром пиперидин-3-оксиуксусной кислоты;

трет-бутиловый эфир



1-(3-(4-цианфенил)-2-оксо-5-оксазолидинилметил)-пиперидин-3-оксиуксусной кислоты;  
с этиловым эфиром пиперазин-2-уксусной кислоты:  
этиловый эфир

1-(3-(4-цианфенил)-2-оксо-5-оксазолидинилметил)-пиперазин-4-уксусной кислоты;  
с бензиловым эфиром пиперазин-1-уксусной кислоты:  
бензиловый эфир

1-(3-(4-цианфенил)-2-оксо-5-оксазолидинилметил)-пиперазин-4-уксусной кислоты;  
с трет-бутиловым эфиром пиперазин-1-уксусной кислоты:  
трет-бутиловый эфир

1-(3-(4-цианфенил)-2-оксо-5-оксазолидинилметил)-пиперазин-4-уксусной кислоты;  
с этиловым эфиром азетидин-3-оксиуксусной кислоты:  
этиловый эфир

1-(3-(4-цианфенил)-2-оксо-5-оксазолидинилметил)-азетидин-3-оксиуксусной кислоты;  
с бензиловым эфиром азетидин-3-оксиуксусной кислоты:  
бензиловый эфир

1-(3-(4-цианфенил)-2-оксо-5-оксазолидинилметил)-азетидин-4-оксиуксусной кислоты;  
с трет-бутиловым эфиром азетидин-3-оксиуксусной кислоты:  
трет-бутиловый эфир

1-(3-(4-цианфенил)-2-оксо-5-оксазолидинилметил)-азетидин-3-оксиуксусной кислоты;  
с этиловым эфиром 1/бензилпиперазин-2-карбоновой кислоты;  
этиловый эфир

1-бензил-4-(3-(4-цианфенил)-2-оксо-5-оксазолидинилметил)-пиперазин-2-карбоновой кислоты;  
с бензиловым эфиром 1-бензилпиперазин-2-карбоновой кислоты:  
бензиловый эфир

1-бензил-4-(3-(4-цианфенил)-2-оксо-5-оксазолидинилметил)-пиперазин-2-карбоновой кислоты;  
с трет-бутиловым эфиром 1/бензилпиперазин-2-карбоновой кислоты:  
трет-бутиловый эфир

1-бензил-4-(3-(4-цианфенил)-2-оксо-5-оксазолидинилметил)-пиперазин-2-карбоновой кислоты.  
Аналогичным образом получают из 3-(4-цианфенил)-5S-метансульфонил оксиметил-2-оксазолидинона /г. п.л. 141-142°;  $[\alpha]_D^{20} + 75,3^\circ /c = 3,9$  мг/мл в метаноле/; путем взаимодействия 4-аминобензонитрила с 2R-2,3-эпоксипропанолом для получения 4-(2S,3-дигидроксипропиламино)-бензонитрила, взаимодействием с диэтилкарбонатом /К-трет-бутилом с получением 3-(4-цианфенил)-5S-гидроксиметил-2-оксазолидинона и получением сложного эфира с метансульфонилхлоридом) с бензиловым эфиром пиперидин-4-карбоновой кислоты:  
бензиловый эфир

1-(3-(4-цианфенил)-2-оксо-5S-оксазолидинилметил)-пиперидин-4-карбоновой кислоты,  
т.п.л. 87-88°,  $[\alpha]_D^{20} -43,0^\circ /c = 9,8$  мг/мл в метаноле/.

Аналогичным путем получают с этиловым эфиром пиперидин-4-карбоновой кислоты:  
этиловый эфир

1-(3-(4-цианфенил)-2-оксо-5S-оксазолидинилметил)-пиперидин-4-карбоновой кислоты;  
с трет-бутиловым эфиром пиперидин-4-карбоновой кислоты:  
трет-бутиловый эфир

1-(3-(4-цианфенил)-2-оксо-5S-оксазолидинилметил)-пиперидин-4-карбоновой кислоты.  
Аналогичным путем из 3-(4-цианфенил)-5R-метансульфонил оксиметил-2-оксазолидинона (может быть получено из 2S-2,3-эпоксипропанолом с помощью 4-(2R,3-дигидроксипропиламино)-бензонитрила и 3-(4-цианфенил)-5R-гидроксиметил-2-оксазолидинона) получают этиловый эфир 1-(3-(4-цианфенил)-2-оксо-5R-оксазолидинилметил)-пиперидин-4-карбоновой кислоты, а также соответствующий сложный эфир и соответствующий третичный сложный бутиловый эфир.

Пример 4. Аналогично примеру 3 из 3-(4-диметиламинометилфенил)-5-бромметил-2-оксазолидинона /может быть получен путем взаимодействия 4-диметиламинометиланилина с 2,3-эпоксипропанолом с получением 3-(4-диметиламинометилфениламино)-1,2-пропандиола, с последующим взаимодействием с диэтилкарбонатом /К-трет-бутилатом для получения 3-(4-диметиламинометилфенил)-5-гидроксиметил-2-оксазолидинона и взаимодействием с  $SOBr_2$  с трет-бутиловым эфиром пиперидин-4-карбоновой кислоты получают трет-бутиловый эфир 1-(3-(4-диметиламинометилфенил)-2-оксо-5-оксазолидинилметил)-пиперидин-4-карбоновой кислоты, FAB 432.

Пример 5. Смесь 3,31 г этилового эфира 1-(3-(4-цианфенил)-2-гидроксипропил)-пиперидин-4-карбоновой кислоты (получают путем взаимодействия 3-(4-цианфенил)-1,2-пропандиол-1-метансульфоната с этиловым эфиром пиперидин-4-карбоновой кислоты), 15 мл диэтилкарбоната и 0.1 г трет-бутилата калия перемешивают в течение 2 часов при температуре в банке 110°. Выпаривают, перерабатывают как обычно и получают "IA", FAB 358.

Пример 6. Растворяют 201 мг 1-амидино-3,5-диметилпиперазол-нитрата в 17 мл диоксана и 5 мл воды, смешивают с 0,17 мл этилдиизопропиламина и перемешивают в течение 16 мин. Затем добавляют 375 мг трет-бутилового эфира 1-(3-(4-аминофенил)-2-оксо-5-оксазолидинилметил)-пиперидин-4-карбоновой кислоты (получают путем взаимодействия 4-амино-ацетанилида с 2,3-эпоксипропанолом с получением 4-(2,3-дигидроксипропиламино)-ацетанилида, последующей реакцией с диэтилкарбонатом для получения 3-(4-ацетамидофенил)-5-гидроксиметил-2-оксазолидинона, превращения в метансульфонат и взаимодействия с трет-бутиловым эфиром пиперидин-4-карбоновой кислоты) смесь нагревают в течение 45 часов, выпаривают, перерабатывают как обычно и получают трет-бутиловый эфир 1-(3-(4-гуанидинфенил)-2-оксо-5-оксазолидинилметил)-пиперидин-4-карбоновой кислоты.  
Аналогичным образом из трет-бутилового

эфира

1-(3-(4-аминометилфенил)-2-оксо-5-оксазолидинилметил)-пиперидин-4- карбоновой кислоты с 1-амидино-3,5-диметилпиразолнитритом получают трет-бутиловый эфир 1-(3-(4-гуанидинметилфенил)-2-оксо-5-оксазолидинилметил)-пиперидин-4-карбоновой кислоты, FAV 432.

Пример 7. Растворяют 1 г "IA" в 40 мл 10%-ного метанольного раствора  $\text{NH}_3$ , раствор гидрируют на 0,6 г никеля Ренея при 20° и давлении 1 бар до окончания поглощения  $\text{H}_2$ . После фильтрации и выпаривания получают этиловый эфир 1-(3-(4-аминометилфенил)-2-оксо-5-оксазолидинилметил)-пиперидин-4-карбоновой кислоты, FAV 362.

Аналогичным образом получают путем гидрирования соответствующих нитрилов следующие

1-(3-(4-аминометилфенил)-2-оксо-5-оксазолидинилметил)-пиперидины: 4-трет-бутиловый эфир карбоновой кислоты, 3-этиловый эфир карбоновой кислоты, 3-трет-бутиловый эфир карбоновой кислоты, 2-этиловый эфир карбоновой кислоты, 2-трет-бутиловый эфир карбоновой кислоты, 4-этиловый эфир уксусной кислоты, 4-трет-бутиловый эфир уксусной кислоты, 4-этиловый эфир оксиуксусной кислоты, 4-трет-бутиловый эфир оксиуксусной кислоты, т.пл. 95-96°, FAV 420, 3-этиловый эфир оксиуксусной кислоты, 3-трет-бутиловый эфир оксиуксусной кислоты; следующие

1-(3-(4-аминометилфенил)-2-оксо-5-оксазолидинилметил)-пирролидины: 2-этиловый эфир карбоновой кислоты, 2-трет-бутиловый эфир карбоновой кислоты;

следующие

1-(3-(4-аминометилфенил)-2-оксо-5-оксазолидинилметил)-пиперазины: 4-этиловый эфир уксусной кислоты, 4-трет-бутиловый эфир уксусной кислоты;

следующие

1-(3-(4-аминометилфенил)-2-оксо-5-оксазолидинилметил)-азетидины: 3-этиловый эфир оксиуксусной кислоты, 3-трет-бутиловый эфир оксиуксусной кислоты;

следующие

1-(3-(4-аминометилфенил)-2-оксо-5-оксазолидинилметил)- 4-бензилпиперазины: 3-этиловый эфир карбоновой кислоты, 3-трет-бутиловый эфир карбоновой кислоты;

следующие

1-(3-(4-аминометилфенил)-2-оксо-5S-оксазолидинилметил)-пиперидины: 4-этиловый эфир карбоновой кислоты, 4-трет-бутиловый эфир карбоновой кислоты;

следующие

1-(3-(4-аминометилфенил)-2-оксо-5R-оксазолидинилметил)-пиперидины: 4-этиловый эфир карбоновой кислоты, 4-трет-бутиловый эфир карбоновой кислоты.

Пример 8. В раствор 3,57 г "IA", 50 мл пиридина и 6,6 мл триэтиламина при -10° вводят  $\text{H}_2\text{S}$  /45 мин/. Затем перемешивают в течение 14 часов при температуре 20°, выпаривают, растворяют остаток в 50 мл ацетона и добавляют 9 мл йодистого метила. После 6-часового перемешивания при 20° отфильтровывают, прорывают остаток в небольшом количестве ацетона, растворяют в 30 мл метанола, добавляют 4,6 г ацетата аммония и

перемешивают в течение 30 часов при температуре 20°. Полученный этиловый эфир 1-(3-(4-аминофенил)-2-оксо-5-оксазолидинилметил)-пиперидин-4-карбоновой кислоты отфильтровывают и с помощью силикагеля разделяют хроматографическим способом /дихлорметан/ метанол/уксусная кислота 70:30:2/; т. пл. 200° /разложение/, FAV 375.

Аналогичным образом получают из соответствующих нитрилов следующие 1-(3-(4-амидинофенил)-2-оксо-5-оксазолидинилметил)- пиперидины: 4-бензиловый эфир карбоновой кислоты, т. пл. 204° /разложение/; FAV 437; дигидрохлорид, т. пл. 182°, 4-трет-бутиловый эфир карбоновой кислоты, 3-этиловый эфир карбоновой кислоты, 3-бензиловый эфир карбоновой кислоты, ацетат, FAV 437, 3-трет-бутиловый эфир карбоновой кислоты, 2-этиловый эфир карбоновой кислоты, 2-бензиловый эфир карбоновой кислоты, FAV 437, 2-трет-бутиловый эфир карбоновой кислоты, 4-этиловый эфир уксусной кислоты, 4-бензиловый эфир уксусной кислоты, ацетат, т. пл. 206°, 4-трет-бутиловый эфир уксусной кислоты, 4-этиловый эфир оксиуксусной кислоты, 4-бензиловый эфир оксиуксусной кислоты, 4-трет-бутиловый эфир оксиуксусной кислоты, т. пл. 187° /разложение/, FAV 433, 3-этиловый эфир оксиуксусной кислоты, 3-бензиловый эфир оксиуксусной кислоты, 3-трет-бутиловый эфир оксиуксусной кислоты; следующие 1-(3-(4-аминофенил)-2-оксо-5-оксазолидинилметил)пирролидины:

2-этиловый эфир карбоновой кислоты, 2-бензиловый эфир карбоновой кислоты, 2-трет-бутиловый эфир карбоновой кислоты; следующие

1-(3-(4-амидинофенил)-2-оксо-5-оксазолидинилметил)-пиперазины: 4-этиловый эфир уксусной кислоты, 4-бензиловый эфир уксусной кислоты, FAV 452, 4-трет-бутиловый эфир уксусной кислоты; следующие

1-(3-(4-амидинофенил)-2-оксо-5-оксазолидинилметил) -азетидины: 3-этиловый эфир оксиуксусной кислоты, 3-бензиловый эфир оксиуксусной кислоты, 3-трет-бутиловый эфир оксиуксусной кислоты; следующие

1-(3-(4-амидинофенил)-2-оксо-5-оксазолидинилметил)- 4-бензилпиперазины: 3-этиловый эфир карбоновой кислоты, 3-бензиловый эфир карбоновой кислоты, 3-трет-бутиловый эфир карбоновой кислоты; следующие 1-(3-(4-амидинофенил)-2-оксо-5S-оксазолидинилметил) -пиперидины:

4-этиловый эфир карбоновой кислоты, 4-бензиловый эфир карбоновой кислоты, 4-трет-бутиловый эфир карбоновой кислоты; следующие

1-(3-(4-амидинофенил)-2-оксо-5R-оксазолидинилметил)- пиперидины: 4-этиловый эфир карбоновой кислоты, 4-бензиловый эфир карбоновой кислоты, 4-трет-бутиловый эфир карбоновой кислоты.

Пример 9. Аналогично примеру 8, но с эквивалентным количеством

гидроксиламмонийацетата, вместо ацетата аммония получают из "IA" этиловый эфир 1-(3-(4-гидроксиламинофенил)-2-оксо-5-оксазолидинилметил)- пиперидин-4-карбоновой кислоты.

Пример 10. Растворяют 1 г трет-бутиловый эфир

1-(3-(4-цианфенил)-2-оксо-5-оксазолдинилметил)-пиперидин-4-карбоновой кислоты в 12 мл дихлорметана, добавляют 12 мл трифторуксусной кислоты, оставляют на 5 мин, выпаривают, перерабатывают как обычно и получают

1-(3-(4-цианофенил)-2-оксо-5-оксазолдинилметил)-пиперидин-4-карбоновую кислоту, FAB 330.

Аналогичным образом из соответствующего трет-бутилового эфира получают следующие кислоты:

1-(3-(4-цианфенил)-2-оксо-5-оксазолдинилметил)-пиперидин-3-карбоновую кислоту;

1-(3-(4-цианфенил)-2-оксо-5-оксазолдинилметил)-пиперидин-2-карбоновую кислоту;

1-(3-(4-цианфенил)-2-оксо-5-оксазолдинилметил)-пирролидин-2-карбоновую кислоту;

1-(3-(4-цианфенил)-2-оксо-5-оксазолдинилметил)-пиперидин-4-уксусную кислоту;

1-(3-(4-цианфенил)-2-оксо-5-оксазолдинилметил)-пиперидин-4-оксиуксусную кислоту;

1-(3-(4-цианфенил)-2-оксо-5-оксазолдинилметил)-пиперидин-3-оксиуксусную кислоту;

1-(3-(4-цианфенил)-2-оксо-5-оксазолдинилметил)-пиперидин-4-уксусную кислоту;

1-(3-(4-цианфенил)-2-оксо-5-оксазолдинилметил)-ацетидин-3-оксиуксусную кислоту;

1-бензил-4-(3-(4-цианфенил)-2-оксо-5-оксазолдинилметил)-пиперазин-2-карбоновую кислоту;

1-(3-(4-аминометилфенил)-2-оксо-5-оксазолдинилметил)-пиперидин-4-карбоновую кислоту, т. пл. 190° /разложение/; FAB 334;

1-(3-(4-аминометилфенил)-2-оксо-5-оксазолдинилметил)-пиперидин-3-карбоновую кислоту;

1-(3-(4-аминометилфенил)-2-оксо-5-оксазолдинилметил)-пиперидин-2-карбоновую кислоту;

1-(3-(4-аминометилфенил)-2-оксо-5-оксазолдинилметил)-пирролидин-2-карбоновую кислоту;

1-(3-(4-аминометилфенил)-2-оксо-5-оксазолдинилметил)-пиперидин-4-уксусную кислоту;

1-(3-(4-аминометилфенил)-2-оксо-5-оксазолдинилметил)-пиперидин-4-оксиуксусную кислоту, т. пл. 135°; FAB 364;

1-(3-(4-аминометилфенил)-2-оксо-5-оксазолдинилметил)-пиперидин-3-оксиуксусную кислоту;

1-(3-(4-аминометилфенил)-2-оксо-5-оксазолдинилметил)-пиперазин-4-уксусную кислоту;

1-(3-(4-аминометилфенил)-2-оксо-5-оксазолдинилметил)-азетидин-3-оксиуксусную кислоту;

1-бензил-4-(3-(4-аминометилфенил)-2-оксо-5-оксазолдинилметил)-пиперазин-2-карбоновую кислоту;

1-(3-(4-амидинофенил)-2-оксо-5-оксазолдинилметил)-пиперидин-4-карбоновую кислоту, т. пл. 265° /разложение/; FAB 347;

дигидрохлорид, т. пл. 142°;

1-(3-(4-амидинофенил)-2-оксо-5-оксазолдинилметил)-пиперидин-3-карбоновую кислоту;

1-(3-(4-амидинофенил)-2-оксо-5-оксазолдинилметил)-пиперидин-2-карбоновую кислоту, т. пл. 198°, FAB 347;

1-(3-(4-амидинофенил)-2-оксо-5-оксазолдинилметил)-пирролидин-карбоновую кислоту;

1-(3-(4-амидинофенил)-2-оксо-5-оксазолдинилметил)-пиперидин-4-уксусную кислоту, т.

пл. 256°;

1-(3-(4-амидинофенил)-2-оксо-5-оксазолдинилметил)-пиперидин-4-оксиуксусную кислоту, масло, FAB 377;

1-(3-(4-амидинофенил)-2-оксо-5-оксазолдинилметил)-пиперидин-3-оксиуксусную кислоту, т. пл. 167-168°;

1-(3-(4-амидинофенил)-2-оксо-5-оксазолдинилметил)-пиперазин-4-уксусную кислоту, FAB 362;

1-(3-(4-амидинофенил)-2-оксо-5-оксазолдинилметил)-азетидин-3-оксиуксусную кислоту;

1-бензил-4-(3-(4-амидинофенил)-2-оксо-5-оксазолдинилметил)-пиперазин-2-карбоновую кислоту;

1-(3-(4-гуанидинофенил)-2-оксо-5-оксазолдинилметил)-пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-(3-(4-гуанидинометилфенил)-2-оксо-5-оксазолдинилметил)-пиперидин-4-карбоновую кислоту, FAB 376;

1-(3-(4-цианфенил)-2-оксо-5-оксазолдинилметил)-пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-(3-(4-цианфенил)-2-оксо-5-оксазолдинилметил)-пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-(3-(4-аминометилфенил)-2-оксо-5-оксазолдинилметил)-пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-(3-(4-аминометилфенил)-2-оксо-5-оксазолдинилметил)-пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-(3-(4-амидинометилфенил)-2-оксо-5-оксазолдинилметил)-пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-(3-(4-амидинометилфенил)-2-оксо-5-оксазолдинилметил)-пиперидин-4-карбоновую кислоту.

Пример 11. Растворяют 1 г бензилового эфира

1-(3-(4-амидинофенил)-2-оксо-5-оксазолдинилметил)-пиперидин-4-карбоновой кислоты в 100 мл метанола, 17 мл уксусной кислоты и 17 мл воды, раствор гидрируют на 0,7 г

5%-ного Pd-угля при температуре 20° и давлении 1 бар до прекращения поглощения H<sub>2</sub>. Фильтруют, выпаривают, растирают с

сложным диэтиловым эфиром и получают 1-(3-(4-амидинофенил)-2-оксо-

5-оксазолдинилметил)-пиперидин-4-карбоновую кислоту, т. пл. 265°; FAB 347; дигидрохлорид, т. пл. 142°.

Пример 12. Аналогично примеру 11 путем гидрирования

1-бензил-4-(3-(4-цианфенил)-2-оксо-5-оксазолдинилметил)-пиперазин-2-карбоновой кислоты /"IB", или "IB" бензилового эфира/

получают 1-(3-(4-аминометилфенил)-2-оксо-5-оксазолдинилметил)-пиперазин-3-карбоновую кислоту.

Те же вещества можно получить аналогичным способом путем гидрогенизации 1-бензил-4-(3-(4-аминометилфенил)-2-оксо-5-оксазолдинилметил)-пиперазин-2-карбоновой кислоты /или ее бензилового эфира/.

Аналогичным образом получают из этилового эфира IB или трет-бутилового эфира IB сложный эфир

1-(3-(4-аминометилфенил)-2-оксо-5-оксазолдинилметил)-пиперазин-3-карбоновой кислоты или трет-бутиловый эфир

1-(3-(4-аминометилфенил)-2-оксо-5-оксазолдинилметил)-пиперидин-4-уксусную кислоту, т.

инилметил)пиперазин-3-карбоновой кислоты.

Пример 13. Аналогично примеру 3 из 3-(4-цианфенил)-5-метансульфонил-оксимети л-2-оксазолидинона получают:

с бензиловым эфиром пиперидин-3-уксусной кислоты: бензиловый эфир

1-(3-(4-цианфенил)-2-оксо-5-оксазолидинилметил)-пиперидин-3-уксусной кислоты, FAV 434;

с метиловым эфиром 3-(1-пиперазинил)-пропионовой кислоты: метиловый эфир

3-(4-(3-(4-цианфенил)-2-оксо-5-оксазолидинилметил)-1-пиперазинил)-пропионовой кислоты, FAV 373;

с этиловым эфиром 3-(1-пиперазинил)-пропионовой кислоты: этиловый эфир

3-(4-(3-(4-цианфенил)-2-оксо-5-оксазолидинилметил)-1-пиперазинил)-пропионовой кислоты, FAV 387;

с этиловым эфиром 2-оксопиперазин-1-уксусной кислоты: этиловый эфир

1-(3-(4-цианфенил)-2-оксо-5-оксазолидинилметил)-3-оксопиперазин-4-уксусной кислоты, FAV 387;

с этиловым эфиром 3-(2-оксо-1-пиперазинил)-пропионовой кислоты:

этиловый эфир

3-(4-(3-(4-цианфенил)-2-оксо-5-оксазолидинилметил)-2-оксо-1-пиперазинил)-пропионовой кислоты, FAV 401;

с этиловым эфиром 4-гидрокси-пиперидин-4-карбоновой кислоты: этиловый эфир

1-(3-(4-цианфенил)-2-оксо-5-оксазолидинилметил)-4-гидрокси-пиперидин-4-карбоновой кислоты, FAV 374;

с этиловым эфиром 4-гидрокси-пиперидин-4-уксусной кислоты: этиловый эфир

1-(3-(4-цианфенил)-2-оксо-5-оксазолидинилметил)-4-гидрокси-пиперидин-4-уксусной кислоты, FAV 388;

с 1-окса-8-азаспиро[4,5]декан-2-он(=лактон 3-(4-гидрокси-4-пиперидинил)-пропионовой кислоты):

8-(3-(4-цианфенил)-2-оксо-5-оксазолидинилметил)-1-окса-8-азаспиро[4,5]декан-2-он, FAV 356.

Аналогичным образом из 3-(4-цианфенил)-5R- или 5S-метансульфонил-оксиметил-2-оксазолидинона получают:

с бензиловым эфиром пиперидин-4-карбоновой кислоты: бензиловый эфир

1-(3-(4-цианфенил)-2-оксо-5R-оксазолидинилметил)-пиперидин-4-карбоновой кислоты; бензиловый эфир

1-(3-(4-цианфенил)-2-оксо-5R-оксазолидинилметил)-пиперидин-4-карбоновой кислоты;

с этиловым эфиром пиперазин-4-уксусной кислоты:

этиловый эфир

1-(3-(4-цианфенил)-2-оксо-5R-оксазолидинилметил)-пиперазин-4-уксусной кислоты, FAV 373;

этиловый эфир

1-(3-(4-цианфенил)-2-оксо-5S-оксазолидинилметил)-пиперазин-4-уксусной кислоты, FAV 373;

с бензиловым эфиром 3-(1-пиперазинил)-пропионовой кислоты:

бензиловый эфир

3-(4-(3-(4-цианфенил)-2-оксо-5R-оксазолидинилметил)-1-пиперазинил)-пропионовой кислоты, т. пл. 90°;

бензиловый эфир

3-(4-(3-(4-цианфенил)-2-оксо-5S-оксазолидинилметил)-1-пиперазинил)-пропионовой кислоты, т. пл. 90°.

Пример 14. Аналогично примеру 8 из соответствующих нитрилов /см. пример 13/ получают:

бензиловый эфир

1-(3-(4-амидинофенил)-2-оксо-5-оксазолидинилметил)-пиперидин-3-уксусной кислоты, диацетат, т. пл. 287 - 288°;

этиловый эфир

3-(4-(3-(4-амидинофенил)-2-оксо-5-оксазолидинилметил)-1-пиперазинил)-пропионовой кислоты, т. пл. 206°;

этиловый эфир

1-(3-(4-амидинофенил)-2-оксо-5-оксазолидинилметил)-3-оксо-пиперазин-4-уксусной кислоты, т. пл. 224°;

этиловый эфир

3-(4-(3-(4-амидинофенил)-2-оксо-5-оксазолидинилметил)-2-оксо-1-пиперазинил)-пропионовой кислоты, FAV 418;

этиловый эфир

1-(3-(4-амидинофенил)-2-оксо-5-оксазолидинилметил)-4-гидрокси-пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этиловый эфир

1-(3-(4-амидинофенил)-2-оксо-5-оксазолидинилметил)-4-гидрокси-пиперидин-4-уксусной кислоты, ацетат, т. пл. 108°;

8-(3-(4-амидинофенил)-2-оксо-5-оксазолидинилметил)-1-окса-8-азаспиро-[4,5]декан-2-он, FAV 373;

бензиловый эфир

1-(3-(4-амидинофенил)-2-оксо-5R-оксазолидинилметил)-пиперидин-4-карбоново й кислоты, ацетат, т. пл. 225° [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> +40,5° /с = 1, метанол/;

бензиловый эфир

1-(3-(4-амидинофенил)-2-оксо-5S-оксазолидинилметил)-пиперидин-4-карбоновой кислоты, ацетат, т. пл. 225° [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> -41° /с = 1, метанол/;

этиловый эфир

1-(3-(4-амидинофенил)-2-оксо-5R-оксазолидинилметил)-пиперазин-4-уксусной кислоты, FAV 390;

этиловый эфир

1-(3-(4-амидинофенил)-2-оксо-5S-оксазолидинилметил)-пиперазин-4-уксусной кислоты, FAV 390.

Пример 15

Аналогично примеру 9 из соответствующих нитрилов получают

этиловый эфир

1-(3-(4-гидроксиамидинофенил)-2-оксо-5-оксазолидинилметил)-

4-гидрокси-пиперидин-4-уксусной кислоты, ацетат, т. пл. 178 - 180°;

метиловый эфир

3-(4-(3-(4-гидроксиамидинофенил)-2-оксо-5-оксазолидинилметил)-1-пиперазинил) пропионовой кислоты, т. пл. 202°;

бензиловый эфир

3-(4-(3-(4-гидроксиамидинофенил)-2-оксо-5R-оксазолидинилметил)-1-пиперазинил)-пропионовой кислоты, т. пл. 159°;

бензиловый эфир  
3-(4-(3-(4-гидроксиаминофенил)-2-оксо-5S-оксазолидинилметил)-1-пиперазинил)-пропионовой кислоты, т.пл. 159°.

Пример 16

Смесь из 1 г этилового эфира 3-(4-(3-(4-аминофенил)-2-оксо-5-оксазолидинилметил)-1-пиперазинил)-пропионовой кислоты, 0,2 г NaOH, 8 мл диоксана и 2 мл воды перемешивается в течение 5 часов при температуре 20°. После подкисления и обычной переработки получают 3-(4-(3-(4-аминофенил)-2-оксо-5-оксазолидинилметил)-1-пиперазинил)-пропионовую кислоту, т.пл. 269°.

Аналогичным путем с помощью омыления соответствующих сложных эфиров получают:

1-(3-(4-аминофенил)-2-оксо-5-оксазолидинилметил)-3-оксо-пиперазин-4-уксусную кислоту, моногидрат, т.пл. 261°;

3-(4-(3-(4-аминофенил)-2-оксо-5-оксазолидинилметил)-2-оксо-1-пиперазинил)-пропионовую кислоту, FAB 390;

1-(3-(4-аминофенил)-2-оксо-5-оксазолидинилметил)-4-гидрокси-пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-(3-(4-аминофенил)-2-оксо-5-оксазолидинилметил)-4-гидрокси-пиперидин-4-уксусную кислоту, т.пл. 230°;

1-(3-(4-аминофенил)-2-оксо-5R-оксазолидинилметил)-пиперазин-4-уксусную кислоту, ацетат, FAB 362;  $[\alpha]_D^{20} -28,0^\circ /c = 1$ , DMSO 1-(3-(4-аминофенил)-2-оксо-5-оксазолидинилметил)-пиперазин-4-уксусную кислоту, ацетат, FAB 362;  $[\alpha]_D^{20} +24,0^\circ /c = 1$ , DMSO/.

Пример 17

а/ Растворяют 1 г этилового эфира 1-(3-(4-цианфенил)-2-оксо-5-оксазолидинилметил)-4-метансульфонилокси-пиперидин-4-уксусной кислоты /получают из 4-гидрокси-соединения /см. пример 13/ и метансульфохлорида/пиридина/ в 2%-ном растворе NH<sub>3</sub> в 10 мл смеси 1:1/ этанола и THF и оставляют на 2 часа при температуре 20°. Выпаривают, перерабатывают как обычно и получают этиловый эфир 1-(3-(4-цианфенил)-2-оксо-5-оксазолидинилметил)-4-амино-пиперидин-4-уксусной кислоты, FAB 387;

б/ Аналогично примеру 8 получают этиловый эфир 1-(3-(4-аминофенил)-2-оксо-5-оксазолидинилметил)-4-амино-пиперидин-4-уксусной кислоты, FAB 404;

в/ Аналогично примеру 16 с помощью омыления получают 1-(3-(4-аминофенил)-2-оксо-5-оксазолидинилметил)-4-амино-пиперидин-4-уксусную кислоту, FAB 376.

Пример 18

а/ Аналогично примеру 17а/ из этилового эфира 1-(3-(4-цианфенил)-2-оксо-5-оксазолидинилметил)-4-метансульфонилокси-пиперидин-4-карбоновой кислоты / получают из 4-гидрокси-соединения /см. пример 13/ с метансульфохлоридом/пиридином/ и NH<sub>3</sub> получают этиловый эфир 1-(3-(4-цианфенил)-2-оксо-5-оксазолидинилметил)-4-амино-пиперидин-4-карбоновой кислоты, FAB 373;

б/ Аналогично примеру 8 получают

этиловый эфир

1-(3-(4-аминофенил)-2-оксо-5-оксазолидинилметил)-4-амино-пиперидин-4-карбоновой кислоты, FAB 390;

в/ Аналогично примеру 16 путем омыления получают

1-(3-(4-аминофенил)-2-оксо-5-оксазолидинилметил)-4-амино-пиперидин-4-карбоновую кислоту, FAB 362.

Пример 19

Раствор 1 г бензилового эфира 3-(4-(3-(4-гидроксиаминофенил)-2-оксо-5R-или 5S-оксазолидинилметил)-1-пиперазинил)-пропионовой кислоты /см. пример 15/ в 30 мл уксусной кислоты с добавлением 1 мм уксусного ангидрида гидрируют на 0,2 г 10%-ного Pd-C при 20° и давлении 1 бар до поглощения рассчитанного количества водорода, фильтруют, перерабатывают как обычно и получают:

3-(4-(3-(4-аминофенил)-2-оксо-5R-оксазолидинилметил)-1-пиперазинил)-пропионовую кислоту, ацетат, т.пл. 200-220° /разложение/;  $[\alpha]_D^{20} +9^\circ /c = 0,5$  DMSO/

или 3-(4-(3-(4-аминофенил)-2-оксо-5S-оксазолидинилметил)-1-пиперазинил)-пропионовую кислоту, ацетат, т.пл. 200-220° /разложение/;  $[\alpha]_D^{20} -8^\circ /c = 0,5$  DMSO/.

Следующие примеры относятся к фармацевтическим способам приготовления:

Пример А. Таблетки

Из смеси 1 кг биологически активного вещества формулы I, 4 кг лактозы, 1,2 кг кукурузного крахмала, 200 г талька и 100 г стеарата магния обычным способом изготавливаются таблетки, причем каждая таблетка содержит 100 мг биологически активного вещества.

Пример В. Драже

Аналогично примеру А готовят таблетки, на которые затем обычным способом наносят покрытие из сахарозы, кукурузного крахмала, талька, траганта и красителя.

Пример С. Капсулы

500 г биологически активного вещества формулы I помещают обычным способом в капсулы из твердого желатина, причем каждая капсула содержит 500 мг биологически активного вещества.

Пример D. Ампулы

Для раствора из 100 г биологически активного вещества формулы 1 и 4 л дважды дистиллированной воды с помощью 2 соляной кислоты устанавливают pH 6,5, стерильно фильтруют и заполняют капсулы. Проводят сушку сублимацией в стерильных условиях и стерильно закупоривают. Каждая ампула содержит 50 мг биологически активного вещества.

Пример E. Свечи

Смесь 50 г биологически активного вещества растапливают с 10 г соевого лецитина и 140 г масла какао, заливают в формы и охлаждают. Каждая свечка содержит 250 мг биологически активного вещества.

Фармакологической отчет о тестах

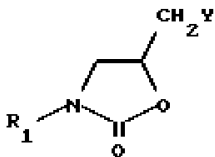
По аналогии с методом Smith et al., J.Biol. Chem. 265, 12267-71 (1990) для некоторых представленных соединений формулы I были определены значения IC<sub>50</sub> (концентрация в мкМольх/литр; 50%

ингибирование связывания фибриногена на изолированном фибриногенном рецепторе GPIIb/IIIa; GP=Глюкопротеин) (см. таблицу).

Аналогичные результаты получены при тестировании других представителей соединений общей формулы I.

### Формула изобретения:

1. Оксазолидиноны общей формулы I



где Y - незамещенный или замещенный R<sub>2</sub> пиперидино, 1-окса-8-азаспиро[4,5]-декан-ил или 4-R<sub>4</sub>-пиперазиновый остаток, каждый из которых дополнительно может быть замещен группой OH, NH<sub>2</sub>, карбонильной группой;

R<sub>1</sub> - фенил, замещенный CN, H<sub>2</sub>N-CH<sub>2</sub>, (A) <sub>2</sub>N-CH<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>N-C(=NH), H<sub>2</sub>N-C(=NH)NH;

R<sub>2</sub> - C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>COOR<sub>3</sub> или O-C<sub>p</sub>H<sub>2p</sub>COOR<sub>3</sub>; где R<sub>3</sub> - H, A или бензил;

R<sub>4</sub> - H, A, C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>COOR<sub>3</sub>;

A - алкил с 1 - 6 атомами углерода;

n = 1 или 2,

p = 1 или 2,

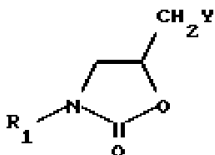
m = 0, 1 или 2,

или их соли.

2. Соединение по п.1, которое представляет собой

1-[3(4-амидофенил)-2-оксо-5-оксазолидини метил]-пиперидин-4-карбоновую кислоту.

3. Способ получения оксазолидинонов общей формулы (I) по п.1 или его солей, отличающийся тем, что соединение формулы I



где R<sub>1</sub> - фенил, замещенный CN-группой; Y - незамещенный или замещенный группой R<sub>2</sub> пиперидино,

1-окса-8-азаспиро[4,5]-декан-ил или 4-R<sub>4</sub>-пиперазиновый остаток, каждый из которых дополнительно может быть замещен группой OH, NH<sub>2</sub>, карбонильной группой, причем R<sub>2</sub> или R<sub>4</sub> имеют указанные в п.1 значения, превращают в соединение формулы (I), где R<sub>1</sub> - фенил, замещенный амидиновой группой и Y имеет указанные выше значения, и в случае необходимости соединения формулы I, в которой Y может быть незамещенный или замещенный группой R<sub>2</sub> пиперидино, 1-окса-8-азаспиро[4,5]-декан-ил или 4-R<sub>4</sub>-пиперазиновый остаток, каждый из которых дополнительно может быть замещен группой OH, NH<sub>2</sub>, карбонильной группой, причем R<sub>2</sub> - C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>COOR<sub>3</sub> или O-C<sub>p</sub>H<sub>2p</sub>COOR<sub>3</sub>, где R<sub>3</sub> = H, n = 1 или 2, p = 1 или 2, m = 0, 1 или 2, обрабатывают основанием и получают соль формулы I, где R<sub>1</sub> и Y имеют указанные в п.1 значения.

4. Способ получения фармацевтического препарата, отличающийся тем, что соединение общей формулы I или его физиологически приемлемую соль смешивают с одним твердым, жидким или полужидким носителем и переводят в подходящую форму дозирования.

5. Фармацевтический препарат, обладающий ингибирующей активностью связывания фибриногена, включающий активный ингредиент и фармацевтически приемлемый носитель, отличающийся тем, что в качестве активного ингредиента он содержит соединение общей формулы I по п.1 или его физиологически приемлемую соль в количестве от 5 мг до 1 г.

Приоритет по пунктам и признакам:

01.05.93 по пп.1 - 5, где Y - не замещенный R<sub>2</sub>пиперидино, 4-R<sub>4</sub>-пиперазиновый остаток;

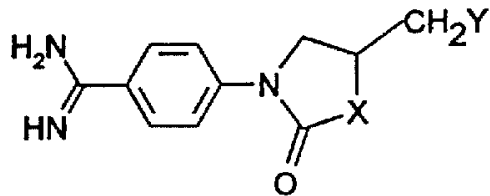
22.02.94 по пп. 1, 2, 3, 4, 5, где Y - замещенный R<sub>2</sub> пиперидино, 1-окса-8-азаспиро[4,5]-декан-ил или 4-R<sub>4</sub>-пиперазиновый остаток, каждый из которых дополнительно может быть замещен группой OH, NH<sub>2</sub> или карбонильной группой.

45

50

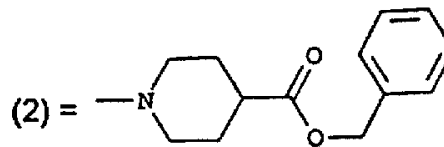
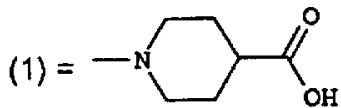
55

60



I

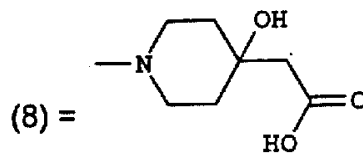
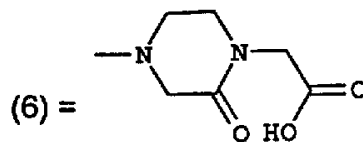
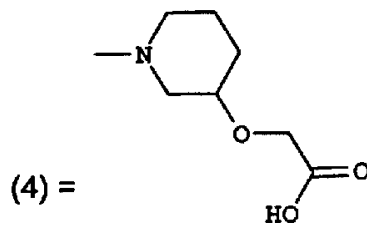
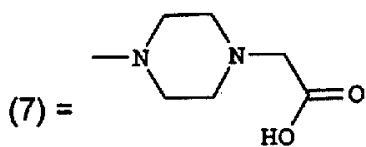
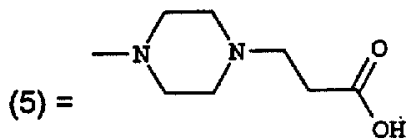
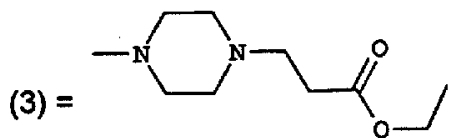
страница / строка	F. [°C] или FAB	Y	GP111a <sup>-</sup> тест на связывание фибриногена IC 50 [ $\mu\text{Mol} \times \text{L}^{-1}$ ]
33/22	265	(1)	0.008
28/17	182	(2)	0.04
36/7	206	(3)	0.02
32/18	167-168	(4)	0.03
37/19	269	(5)	0.005
37/23	261	(6)	0.05
38/5	FAB 362	(7) (+) форма	0.04
38/1	230	(8)	0.03
39/16	200-220	(5) (+) форма	0.0009
39/18	200-220	(5) (-) форма	0.008



RU 2 1 4 5 9 6 1 C 1

RU 2 1 4 5 9 6 1 C 1

RU 2145961 C1



RU 2145961 C1