



(19) **RU**⁽¹¹⁾ **2 165 928**⁽¹³⁾ **C2**
(51) МПК⁷ **C 07 D 263/24, 413/04, 413/06,**
A 61 K 31/421, A 61 P 7/00

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ

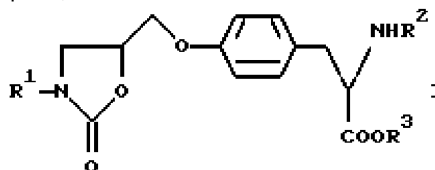
(21), (22) Заявка: 95118721/04, 01.11.1995
(24) Дата начала действия патента: 01.11.1995
(30) Приоритет: 02.11.1994 DE P 4439110.2
16.03.1995 DE 19509093.4
(43) Дата публикации заявки: 20.09.1997
(46) Дата публикации: 27.04.2001
(56) Ссылки: EP 605729 A1, 13.07.94. EP 086403
A1, 24.08.93. DE 4332384, 23.09.93. DE
2923295, 13.12.79. EP 352851 A1, 31.01.90.
(98) Адрес для переписки:
129010, Москва, ул. Большая Спасская 25,
стр.3, ООО "Городисский и Партнеры",
Лебедевой Н.Г.

(71) Заявитель:
МЕРК ПАТЕНТ ГМБХ (DE)
(72) Изобретатель: Йоахим ГАНТЕ (DE),
Хорст ЮРАШИК (DE), Петер РАДДАТЦ
(DE), Ханнс ВУРЦИГЕР (DE), Сабине
БЕРНОТАТ-ДАНЕЛОВСКИ (DE), Гвидо
МЕЛЬЦЕР (DE), Маттиас ВИСНЕР (DE), Клаус
ФИТЧЕН (DE)
(73) Патентообладатель:
МЕРК ПАТЕНТ ГМБХ (DE)
(74) Патентный поверенный:
Лебедева Наталья Георгиевна

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ОКСАЗОЛИДИНОНА, СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ИХ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СПОСОБ ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ

(57)
Описываются новые производные
оксазолидинона формулы (I), где
 R^1 обозначает амидинофенил, R_3 обозначает
H, A, $C_1 - C_{10}$ -алканоил, $C_1 -$
 C_8 -алкоксикарбонил, бензоил, нафтоил,
 $C_1 - C_6$ -алкилсульфонил, бензилсульфонил
или незамещенный или монозамещенный
 $C_1 - C_6$ -алкилом фенилсульфонил,
 R^3 обозначает водород или $C_1 - C_6$ -алкил, A
обозначает алкил с 1 - 16 C-атомами, а а
также их физиологически приемлемые соли.
Соединения оказывают тормозящее

воздействие на привязывание фибриногена к
соответствующему рецептору и могут
использоваться для лечения тромбозов,
остеопорозов, раковых заболеваний,
артериосклероза и остеолитических
заболеваний. Описываются также способы их
получения, содержащая их фармацевтическая
композиция и способ ее получения. 5 с. и 2
з.п.ф-лы, 1 табл.



RU 2 165 928 C2

RU 2 165 928 C2



RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 165 928** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **C 07 D 263/24, 413/04,**
413/06, A 61 K 31/421, A 61 P 7/00

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

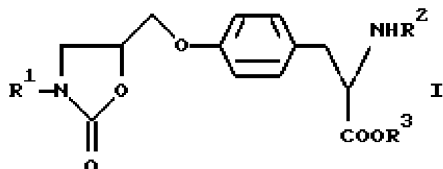
(21), (22) Application: 95118721/04, 01.11.1995
(24) Effective date for property rights: 01.11.1995
(30) Priority: 02.11.1994 DE P 4439110.2
16.03.1995 DE 19509093.4
(43) Application published: 20.09.1997
(46) Date of publication: 27.04.2001
(98) Mail address:
129010, Moskva, ul. Bol'shaja Spasskaja 25,
str.3, OOO "Gorodisskij i Partnery",
Lebedevoj N.G.

(71) Applicant:
MERK PATENT GMBKh (DE)
(72) Inventor: Joakhim GANTE (DE),
Khorst JuRASHIK (DE), Peter RADDATTS
(DE), Khanns VURTsiGER (DE), Sabine
BERNOTAT-DANELOVSKI (DE), Gvido
MEL'TsER (DE), Mattias VISNER (DE), Klaus
FITChEN (DE)
(73) Proprietor:
MERK PATENT GMBKh (DE)
(74) Representative:
Lebedeva Natal'ja Georgievna

(54) DERIVATIVES OF OXAZOLIDINONE, METHOD OF THEIR SYNTHESIS, PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING THEREOF, METHOD OF ITS PREPARING

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, pharmacy.
SUBSTANCE: invention describes novel derivatives of oxazolidinone of the formula (I)



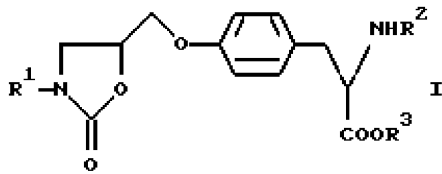
where R¹ means amidinophenyl; R² means H, A, C₁-C₁₀-alkanoyl, C₁-C₈-alkoxycarbonyl, benzoyl, naphthoyl, C₁-C₆-alkylsulfonyl, benzylsulfonyl or unsubstituted phenylsulfonyl or phenylsulfonyl

monosubstituted with C₁-C₆-alkyl; R³ means hydrogen atom or C₁-C₆-alkyl; A means alkyl with 1-16 carbon atoms and their physiologically acceptable salts. Compounds show inhibitory effect on binding fibrinogen with corresponding receptors and can be used for treatment of patients with thrombosis, osteoporosis, cancer diseases, arteriosclerosis and osteolytic diseases. Invention describes also methods of their synthesis, pharmaceutical composition containing thereof and pharmaceutical composition preparing. EFFECT: improved methods of synthesis and preparing, valuable medicinal properties. 7 cl, 1 tbl

RU 2 165 928 C2

RU 2 165 928 C2

Изобретение касается новых производных оксазолидинона формулы I



где R¹ обозначает амидинофенил,
R² обозначает H, A, C₁-C₁₀-алканоил,
C₁-C₈-алкоксикарбонил, бензоил, нафтоил,
C₁-C₆-алкилсульфонил, бензилсульфонил или незамещенный или монозамещенный C₁-C₆-алкилом фенилсульфонил,
R³ обозначает водород или C₁-C₆-алкил,
A обозначает алкил с 1-16 C-атомами,
а также их физиологически приемлемых солей.

Аналогичные соединения известны из заявки EP-A1-0381033.

Задачей настоящего изобретения является получение новых соединений с ценными свойствами, в особенности таких, которые могут быть использованы для получения лекарственных средств.

Эта задача была решена с помощью изобретения. Было обнаружено, что соединения формулы I, а также их сольваты и соли при хорошей переносимости обладают ценными фармакологическими свойствами. Прежде всего они действуют как интегрин-ингибиторы, при этом они, в частности, тормозят взаимодействие рецепторов β₃ - или β₅ -интегрина с лигандами. Особую эффективность соединения обнаруживают в случае интегринов и α_v β₃, α_v β₅, α_{11b} β₃. Эта активность может быть, например, доказана по методу, который описывается J.W. Smith et al. Biol. Chem. 2265, 12267-12271 (1990). В частности, они тормозят связывание фибриногенов, фибронектина и фактора фон Виллебранда с фибриногенным рецептором кровяных пластинок (гликопротеин IIb/IIIa), а также связывание их и других адгезивных протеинов, таких как витронектин, коллаген и ламинин с соответствующими рецепторами на поверхности различных типов клеток. Таким образом, эти соединения влияют на взаимодействие типа клетка-клетка и клетка-матрица. Они, в частности, предотвращают возникновение тромбов кровяных пластинок и поэтому могут применяться для лечения тромбов, апоплексии, сердечного инфаркта, ангины pectoris, остеолитических заболеваний, в частности остеопороза, антиангиогенеза и рестеноза после ангиопластики, ишемии, воспалений, артериосклероза и острой почечной недостаточности. Далее соединения оказывают эффективное воздействие на раковые клетки, сдерживая образование метастазов. Таким образом, они могут также использоваться в качестве антиракового средства.

Имеются показания, что раковые клетки через микротромбы попадают в сосуды и таким образом защищают себя от обнаружения клетками иммуносистемы. Микротромбы способствуют также привязыванию раковых клеток к стенкам сосудов. Так как образование микротромбов

находится во взаимосвязи с фибриногенной привязанностью к фибриногенному рецептору (гликопротеин IIb/IIIa), то ингибиторы фибриногенной связи считаются также ингибиторами метастазов.

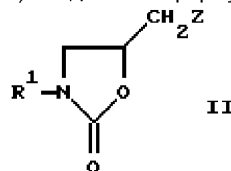
Соединения пригодны также в качестве антимикробных активных веществ, которые могут препятствовать развитию инфекций, таких, например, которые вызваны бактериями, грибом или дрожжами. Эти вещества можно давать поэтому предпочтительным образом в качестве сопутствующих антимикробных активных веществ, если предпринимаются воздействия на организм, при которых используются вещества, чуждые организму, такие как, например, биоматериалы, имплантаты, катетеры или стимуляторы сердца. Они действуют как антисептические средства. Антимикробная активность соединений может быть, например, доказана методом P. Valentin - Weigand et al., который описан в Infection and Immunity, 2851-2855 (1988).

Другие свойства соединений могут быть определены по методике, описанной в описании изобретения EP-A1-0462960. Торможение фибриновой связи с фибриногенным рецептором может быть доказано по методике, указанной в описании изобретения EP-A1-0381033. Действие подавления агрегации тромбоцитов может быть определено в лабораторных условиях по методике Борна (Nature 4832, 927-929, 1962).

Далее предметом изобретения является способ получения соединения указанной формулы I, а также его солей, отличающийся тем, что

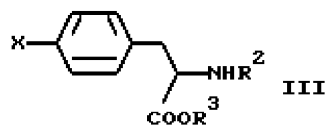
а) соединение формулы I освобождают из одного из его функциональных производных путем обработки сольволизующим или гидрогенолизующим средством, или что

б) соединение формулы II



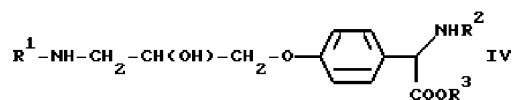
где Z означает Cl, Br, I, OH или реакционно-способную этерифицированную OH-группу, и

R¹ имеет указанное выше значение, вводят в реакцию взаимодействия с соединением формулы III,



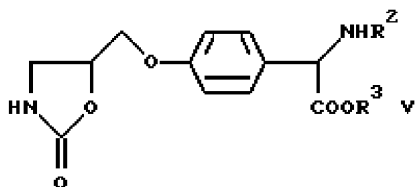
где R² и R³ имеют указанные значения, а X означает OH или остаток, образованный из OH по типу соли, или что

(в) соединением формулы IV

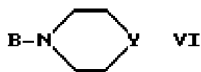


где R¹, R² и R³ имеют указанные выше значения, вводят в реакцию взаимодействия с реакционно-способным производным угольной кислоты, или что

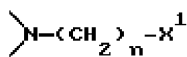
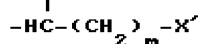
(г) соединением формулы V



где R^2 и R^3 имеют указанные значения, вводят во взаимодействие с соединением формулы VI



где B имеет указанное значение, и Y означает



где m и n имеют уже указанные значения, а X' означает Cl, Br, I или другую легко нуклеофильно вытесняемую отходящую группу,

(д) для получения гуанидинометильного соединения формулы I (R^1 = фенильный остаток, однократно замещенный группой $H^2N-C(=NH-CH_2-)$ аминное соединение, соответствующее формуле I, которое содержит, однако, вместо остатка R^1 аминометилфенильную группу, обрабатывают амидинирующим средством, или что

(е) один остаток R^3 превращают в другой остаток R^3 путем омыления сложного эфира формулы I, или карбоновую кислоту формулы I, подвергают этерификации, или что

(ж) остаток (остатки) R^1 и/или R^2 превращают в другой остаток (другие остатки) R^1 и/или R^2 , и/или что

(з) соединение формулы I переводят в одну из его солей путем обработки кислотой или основанием.

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

Выше и ниже остатки или соответственно параметры A, B, D, X, Y, Z, R^1 - R^3 , Ac, Ar, k, m, и n имеют значения, указанные в формулах I-VI, если четко не указано что-либо другое. Если в молекуле имеются несколько одинаково обозначенных групп, то они могут независимо друг от друга принимать различные определения.

В вышеуказанных формулах группа A имеет 1-6, предпочтительно 1, 2, 3 или 4 атома C. В частности, A означает предпочтительно 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.

R^1 является предпочтительно фенильным остатком, замещенным в 4-м положении, но также и во 2-м или 3-м положении, в особенности предпочтительно 2-, 3- или (в особенности) 4-аминометилфенилом, 2-, 3- или (в особенности) 4-амидофенилом, 2-, 3- или 4-гуанидометилфенилом, причем во всех случаях

первичные аминогруппы могут иметь также аминозащитные группы. Далее R^1 является также предпочтительным образом 4-пиперидильным, 4-пиперидилметильным, 4-пиперидилэтильным, 1-амидино-4-пиперидильным, 1-амидино-4-пиперидилметильным, 4-пиперазинилэтильным, 4-пиперазинилпропильным, 4-пиперазинилбутильным, 1-амидино-4-пиперазинилэтильным или 1-амидино-4-пиперазинилпропильным остатком.

R^2 представляет предпочтительно водород, метил, этил, метилсульфонил, этилсульфонил, n-пропилсульфонил или n-бутилсульфонил, толуолсульфонил или аминозащитную группу, если она имеется.

R^3 является предпочтительно водородом, метилом или этилом.

Ar является предпочтительно незамещенным фенилом или 4-метилфенилом, Ac означает предпочтительно алканойл с 1-6 атомами C, как, например, формил, ацетил, пропионил, бутирил, изобутирил, валерил или капроил, далее бензоил, толуил, 1- или 2-нафтоил или фенилацетил.

Параметры k и m означают предпочтительно 0 или 1. Параметр n - это предпочтительно 2 или 3.

Среди соединений формулы I предпочтительными являются те, в которых, по меньшей мере, один из указанных остатков, одна из указанных групп и/или один из указанных параметров имеет одно из указанных предпочтительных значений. Некоторые группы предпочтительных соединений - это те из формул Ia - If, которые соответствуют формуле I, где, однако,

в Ia R^1 означает амидинофенил;

в Ib R^1 означает амидинофенил и

R^2 означает водород;

в Ic R^1 означает аминометилфенил и

R^3 означает водород или метил;

в Id R^1 означает амидинофенил и

R^3 означает водород или метил;

в Id R^1 означает пиперидилметил и пиперидилэтил и

R^2 означает водород или $-A-SO_2$;

в Ie R^1 означает 1-амидинопиперидилметил и

R^2 означает водород или $A-SO_2$;

в Iж R^1 означает пиперазиноэтил или пиперазинопропил и

R^2 означает водород или $A-SO_2$;

в Iз R^1 означает 1-амидинопиперазиноэтил или 1-амидинопиперазинопропил и

R^2 означает водород или $A-SO_2$.

Соединения формулы I, а также исходные вещества для их получения получают обычно по известным методикам, которые описаны в литературе (например, в Houben - Wey 1, Методы органической химии, издательство Georg - Thieme, Штуттгарт; далее описание изобретения - EP-A1-0381033, EP-A1-0462960), а именно в условиях реакции, которые известны и пригодны для названных реакций обмена. При этом можно использовать также сами по себе известные варианты, которые здесь более подробно не упоминаются.

Исходные вещества можно получать при

желании *in situ* так, что затем их не надо выделять из реакционной смеси, а можно вводить сразу же в реакцию обмена с образованием соединений формулы I.

Соединения формулы I могут быть получены путем их выделения из их функциональных производных путем сольволиза, в частности гидролиза или гидрогенолиза.

Предпочтительными исходными веществами для сольволиза или соответственно гидрогенолиза являются такие вещества, которые обычно соответствуют формуле I, но вместо одной или нескольких свободных amino- и/или гидроксигрупп содержат соответствующие защищенные amino- и/или гидроксигруппы, предпочтительным образом такие, которые вместо атома Н, связанного с атомом N, несут аминозащитную группу, в частности такие, которые вместо группы HN несут группу R'-N, где R' означает аминозащитную группу, и/или такие, которые вместо атома Н гидроксигруппы несут гидроксизащитную группу, например, такие, которые соответствуют формуле I, однако вместо группы -COOH несут группу -COOR", где R" означает гидрозашитную группу.

В молекуле исходного вещества могут также присутствовать несколько одинаковых или разных защищенных amino- и/или гидроксигрупп. Если имеющиеся защитные группы отличаются друг от друга, то они могут во многих случаях селективно отщепляться.

Выражение "аминозащитная группа" является общеизвестным и относится к группам, которые пригодны для защиты (блокирования) аминогруппы от химических превращений, но которые к тому же могут легко быть удалены после того, как желаемая химическая реакция прошла на другом месте молекулы. Типичными для таких групп являются, в частности, незамещенные или замещенные ацильные, арильные (например 2,4-динитрофенил, (DNP)), аралкоксиметильные (например, бензоилоксиметил (BOM)) или аралкильные (например, 4-нитробензил, трифенилметил) группы. Так как аминозащитные группы удаляются после проведения желаемой реакции (или серии реакций), то их вид и размер в общем не являются критическими: предпочтительными являются, однако, такие группы с 1-20, в частности, 1-8 атомами С. Выражение "ацильная группа" следует воспринимать в связи с настоящим способом в самом широком смысле. Оно включает ацильные группы, производные от алифатических, аралифатических, ароматических или гетероциклических карбоновых кислот или сульфоновых кислот, а также, в частности, алкоксикарбонильные, арилоксикарбонильные и прежде всего аралкоксихарбонильные группы. Примерами таких ациловых групп являются алканоил, такой как ацетил, пропионил, бутирил; аралканоил, такой как фенилацетил; ароил, такой как бензоил или толуил; арилоксиалканоил, такой как феноксиацетил; алкоксикарбонил, такой как метоксикарбонил, этоксикарбонил, 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил, изопропоксикарбонил, трет.-бутоксикарбонил (BOC), 2-йодэтоксикарбонил; аралкилоксикарбонил, такой как

бензилоксикарбонил (CBZ), 4-метоксикарбонил, 9-фторенилметоксикарбонил (FMOC). Предпочтительными защитными группами являются BOC, DNP и BOM, далее CBZ, бензил и ацетил.

Выражение "гидроксизащитная группа" является также общеизвестным и относится к группам, которые пригодны для защиты гидроксигруппы от химических превращений, но которые могут быть легко удалены после того, как желаемая химическая реакция прошла на другом месте молекулы. Типичными для таких групп являются названные выше незамещенные или замещенные арильные, аралкильные или ацильные группы, далее также алкильные группы. Природа и размер гидроксизащитных групп не являются критическими, так как после завершения желаемой химической реакции или последовательности реакций они вновь подлежат удалению; предпочтительными являются группы с 1-20, в частности с 1-10 атомами С. Примерами гидроксизащитных групп являются, кроме того, трет.-бутил, бензил, р-нитробензил, р-толуолсульфонил и ацетил, причем особое предпочтение отдается бензилу и ацетилю.

Используемые в качестве исходных веществ функциональные производные соединений формулы I могут быть получены по обычной методике, так как это описано в вышеназванных справочниках и заявках на выдачу патента, например, путем реакции обмена соединений, которые соответствуют формулам II и III, причем, однако, по меньшей мере, одно из этих соединений содержит защитную группу вместо атома Н.

Высвобождение соединений формулы I из их функциональных производных удается осуществить в зависимости от использованной защитной группы, например, с помощью сильных кислот, целесообразным образом с помощью трифторуксусной кислоты или хлорной кислоты, но и с помощью других сильных неорганических кислот, таких как соляная кислоты или серная кислота, с помощью сильных органических карбоновых кислот, таких как трихлоруксусная кислота, или сульфоновых кислот, таких как бензоильная или п-толуолсульфоновая кислота. Возможно присутствие дополнительного инертного растворителя, но это требуется не всегда.

В качестве инертного растворителя пригодны предпочтительно органические, например карбоновые кислоты, такие как уксусная кислота, в простой эфир, как тетрагидрофуран или диоксан, амиды, такие как диметилформамид (DMF), галогенированные углеводороды, такие как дихлорметан, сульфоксиды, такие как - диметилсульфоксид (DMSO), далее также спирты, такие как метанол, этанол, или изопропанол, а также вода. Далее могут применяться смеси названных выше растворителей. Трифторуксусная кислота применяется предпочтительно в избыточном количестве без добавления другого растворителя, хлорная кислота - в форме смеси из уксусной кислоты и 70%-ной хлорной кислоты в соотношении 9:1. Реакционные температуры для расщепления лежат целесообразным образом в интервале между приблизительно 0 и приблизительно 50°C.

Работают предпочтительно в интервале между 15 и 30°C (комнатная температура).

Группа BOC может отщепляться, например, предпочтительно с помощью трифторуксусной кислоты в дихлорметане или с помощью приблизительно 3-5н. HCl в диоксане при 15-60°C, группа FMOC - с помощью приблизительно 5-20%-ного раствора диметиламина, диэтиламина или пиперидина в DMF при 15-60°C. Отщепление группы DNP удается произвести, например, также с помощью приблизительно 3-10%-ного раствора 2-меркаптоэтанола в DMF/вода при 15-30°C.

Защитные группы (например, BOM, CBZ или бензил), которые могут удаляться гидрогенолитически, могут быть, например, удалены путем обработки водородом в присутствии катализатора (например, катализатора благородного металла, как палладий, целесообразным образом, на носителе, таком как уголь). В качестве растворителя пригодны при этом названные выше растворители, в частности, например, спирты, такие как метанол или этанол, или амиды, такие как DMF. Гидрогенолиз проводится, как правило, при температурах между приблизительно 0 и 100°C и давлении между приблизительно 1 и 200 бар, предпочтительным образом при 20-30°C и 1-10 бар. Гидрогенолиз группы CBZ удается хорошо провести, например, на 5-10%-ном Pd-C в метаноле при 20-30°C.

Соединения формулы I могут быть получены предпочтительным образом также с помощью реакции соединения формулы II с производным фенола формулы III. При этом пользуются целесообразным образом, известными методиками получения простых эфиров.

Летучая группа Z означает предпочтительным образом Cl, Br, I, C₁-C₆-алкилсульфонилокси, как метан- или этансульфонилокси или C₆-C₁₀-арилсульфонилокси, как бензол, p-толуол- или 1- или 2-нафталинсульфонилокси.

Реакция протекает предпочтительным образом в присутствии дополнительного основания, например гидроксида или карбоната щелочного или щелочноземельного металла, как то: гидроксид натрия, калия или кальция, карбонат натрия, калия или кальция, в инертном растворителе, например в галогенированном углеводороде, как то: дихлорметан, в простом эфире, как то: THF или диоксан, в амиде, как то: DMF или диметилацетамид, в нитриле, как то: ацетонитрил, при температурах между приблизительно -10 и 200°C, предпочтительным образом между 0 и 120°C. Если летучая группа E отличается от I, то рекомендуется добавление йодида, такого как йодид калия.

Исходные вещества формулы II являются, как правило, новыми. Они могут быть получены, например, с помощью реакции замещенного анилина формулы R¹-NH₂ с соединением формулы R⁵CH₂-CHR⁶-CH₂OH (где R⁵Z, R⁶OH или R⁵ и R⁶ вместе означают также O) а с образованием соединения формулы R¹-NH-CH₂-CHR⁶-CH₂OH (где

R⁸ означает OH), с помощью реакции с производным угольной кислоты, таким как диэтилкарбонат с получением 3-R¹-5-гидроксиметил-2-оксазолидинонов и при необходимости с помощью превращения гидроксиметиловой группы в группу CH₂Z, например, с помощью SOCl₂, SOBr₂, метансульфонилхлорида или n-толуолсульфонилхлорида. Соединения формулы III, как правило, известны или могут быть получены по аналогии с известными соединениями из подходящих фенольных производных или из фенола.

Соединения формулы I могут быть далее получены посредством реакции соединения формулы IV (или его реакционноспособного производного) с реакционным производным угольной кислоты.

В качестве производных угольной кислоты пригодны, в частности, диалкилкарбонаты, такие как диэтилкарбонат, далее также алкиловый эфир хлормуравьиной кислоты, как то этилхлорформиат. Предпочтительным образом производное уксусной кислоты, которое целесообразным образом используется в избыточном количестве, служит также растворителем или суспензионным средством. Но может присутствовать также один из указанных растворителей, если он в данной реакции обмена является инертным. Далее рекомендуется добавлять основание, в частности алкоголят щелочного металла, как то трет.-бутилат калия. Работа ведется предпочтительным образом, при реакционных температурах между 0 и 150°C, предпочтительным образом между 70 и 120°C.

Исходные вещества формулы IV являются, как правило, новыми. Их можно, например, получать за счет функционализации названных выше соединений формулы R¹-NH-CH₂-CH(OH)-CH₂OH в соединения формулы R¹-NH-CH₂-CH(OH)-CH₂-Z и реакции с соединениями формулы III.

Для получения соединений формулы I, где R¹ означает гуадинофенильную группу, можно обработать соответствующее аминофенильное соединение амидирующим средством. В качестве амидирующего средства предпочтение отдается 1-амидино-3,5-диметилпиразолилу, который, в частности, используется в форме своего нитрата. Работают целесообразным образом с добавлением основания, такого как триэтиламин или этил-диизопропиламин в инертном растворителе или смеси растворителей, например вода/диоксан при температурах между 0 и 120°C, предпочтительно между 60 и 120°C.

Далее имеется возможность в соединении формулы I превратить один остаток R³ в другой остаток R³ путем омыления сложного эфира формулы I или с помощью этерификации карбоновой кислоты формулы I.

Для осуществления этерификации можно обработать кислоту формулы I (R³ = H) избыточным количеством спирта формулы R³-OH (R³ = A или бензил), целесообразно в присутствии сильной кислоты, такой как соляная кислота или серная кислота, при температурах между 0 и 100°C, предпочтительным образом между 20 и 50°C.

И наоборот, сложный эфир формулы I

($R^3 = A$ или бензил) можно превратить в соответствующую кислоту формулы ($R^3 = H$), целесообразно с помощью сольволиза или гидронолиза в соответствии с одной из указанных выше методик, например, с помощью NaOH или KOH в смеси воды и диоксана при температурах между 0 и 40°C, предпочтительно между 10 и 30°C.

Кроме того, имеется возможность превращения одного остатка R^1 и/или R^2 в другой остаток R^1 и/или R^2 .

В частности, можно первичные или вторичные аминогруппы алкилировать, ацилировать, амидинировать или снабжать временными аминозащитными группами или алкил- или арилсульфонилгруппами или, наоборот, освобождать их путем удаления этих групп.

Для получения амидина формулы I ($R^1 =$ амидинофенил) можно присоединять к нитрилу формулы I ($R^1 =$ цианфенил) аммиак. Присоединение осуществляется в процессе нескольких этапов, путем превращения известным способом а) нитрила с помощью H_2S в тиоамид, который с помощью алкилирующего средства, например CH_3I , переводится в соответствующий сложный S-алкил-имидотиозфир, который со своей стороны реагирует с NH_3 с образованием амидина, способом б) нитрила с помощью спирта, например этанола, в присутствии HCl в соответствующий сложный имидозфир, который подвергается обработке аммиаком, и способом в) путем вступления нитрила в реакцию обмена с бис-(триметилсилил)-амидомлития и последующим гидролизом продукта.

Аналогичным образом можно получать соответствующие N-гидрокси-амидины формулы I ($R^1 =$ фенил, замещенный HO-NH-C(=NH)) из нитрилов, если работать по методике а) или б), но вместо аммиака использовать гидроксилламин. Далее из этих продуктов могут быть получены производные в процессе восстановления их, например, с помощью газообразного водорода.

Основание формулы I с помощью кислоты может переводиться в соответствующую кислотно-аддитивную соль. Для этого взаимодействия применяются, в частности, кислоты, которые образуют физиологически приемлемые соли. Так, могут использоваться неорганические кислоты, например серная кислота, азотная кислота, галогеноводородные кислоты, такие как, хлороводородная кислота или бромоводородная кислота, фосфорные кислоты, такие как ортофосфорная кислота, сульфаминовая кислота, далее органические кислоты, в частности, алифатические, алициклические, ароматические или гетероциклические одноосновные или многоосновные карбоновые, сульфоновые или серные кислоты, например муравьиная кислота, уксусная кислота, трифторуксусная кислота, пропионовая кислота, пивалиновая кислота, диэтилуксусная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, пимелиновая кислота, фумарная кислота, малеиновая кислота, молочная кислота, винная кислота, яблочная кислота, лимонная кислота, глюконовая кислота, аскорбиновая кислота, никотиновая кислота, метан- или этансульфоновая кислота,

этандисульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, нафталиновая моно- и дисульфоновая кислоты, лаурилсерная кислота. Соли с физиологически непроницаемыми кислотами. Например, пикраты, могут применяться для выделения и/или очистки соединений формулы I.

Свободные основания формулы I могут освобождаться, при желании, из их солей после обработки сильными основаниями, такими как гидроксид натрия или калия, карбонат натрия или калия.

Можно также превращать карбоновые кислоты формулы I ($R^3 = H$) путем реакции обмена с соответствующими основаниями в их соли металлов или аммония, например, соли натрия, калия или кальция.

Соединения формулы I содержат один или несколько хиральных центров и могут поэтому присутствовать в рацемической или в оптически активной форме. Полученные рацематы с использованием известных методик могут разделяться механически или химически на энантиомеры.

Предпочтительным образом, из рацемической смеси с помощью реакции обмена с оптически активным разделяющим средством образуются диастереомеры. В качестве разделяющего средства пригодны, например, оптически активные кислоты, такие как D-формы и L-формы винной кислоты, диацетилвинная кислота, дибензоилвинная кислота, миндальная кислота, яблочная кислота, молочная кислота или различные оптически-активные камфарносульфоновые кислоты, такие как β -сульфокамфарная кислота. Предпочтительным является также разделение энантиомеров с помощью колонки, наполненной оптически активным разделительным средством (например, динитробензоил-фенил-глицином); в качестве растворителя (в хроматографии) пригодна, например, смесь гексана/изопропанола/ацетонитрила, например, в объемном соотношении 82:15:3.

Естественно имеется возможность получения оптически активных соединений формулы I согласно описанным выше методикам, когда используют исходные вещества (например, такие вещества формулы II), которые уже являются оптически активными.

Новые соединения формулы I и их физиологически приемлемые соли могут применяться для получения фармацевтических препаратов, если их вместе с, по меньшей мере, одним веществом-носителем или вспомогательным веществом и, при желании, вместе с одним или несколькими другими активными веществами, перевести в соответствующую дозировочную форму. Полученные таким образом препараты могут использоваться в качестве лекарственного средства в медицине и ветеринарии. В случае веществ-носителей речь идет об органических и неорганических веществах, которые пригодны для энтерального (например, орального или ректального) или парентерального введения или для введения в форме спрея для ингаляций, и не реагируют с новыми соединениями: например, вода, растительные масла, бензиловые спирты,

полиэтиленгликоли, глицеринтриацетаты и другие глицериды жирных кислот, желатины, соевый лецитин, углеводы, такие как лактоза или крахмал, стеарат магния, тальк, целлюлоза. Для орального применения служат, в частности, таблетки, драже, капсулы, сиропы, соки или капли; интерес представляют таблетки, имеющие лаковое покрытие, и капсулы с оболочками, обладающими устойчивостью против воздействия желудочного сока. Для ректального применения служат суппозитории, для парентерального введения - растворы, предпочтительным образом маслянистые или водные растворы, далее суспензии, эмульсии или имплантаты.

Для введения в виде спрея для ингаляций могут применяться спреи, которые содержат активное вещество либо в растворенном виде, либо в виде суспензии в смеси рабочего газа. При этом целесообразным образом применяют активное вещество в микронизированной форме, причем могут добавляться одно или несколько дополнительных физиологически приемлемых растворителей, например этанол. Ингаляционные растворы могут готовиться с помощью обычных ингаляторов. Новые соединения могут также лиофилизироваться, а полученные лиофилизиты могут использоваться, например, для получения инъекционных препаратов. Указанные композиции могут быть стерилизованы и/или могут содержать вспомогательные вещества, такие как консерванты, стабилизаторы и/или смачиватели, эмульгаторы, соли для оказания влияния на осмотическое давление, буферные вещества, красители и/или ароматические вещества. При желании, они могут содержать также одно или несколько дополнительных активных веществ, например один витамин или несколько витаминов.

Соединения по изобретению принимаются, как правило, по аналогии с другими известными, имеющимися в продаже фармацевтическими средствами, в частности, по аналогии с соединениями, описанными в EP-A-459256, предпочтительным образом в виде дозировок, составляющих приблизительно 5 мг и 1 г, в частности 50 и 500 мг на дозирочную единицу. Ежедневная дозировка составляет предпочтительным образом приблизительно 0,1 и 20 мг/кг, в частности 1 и 10 мг/кг веса тела. Специальная доза для каждого определенного пациента зависит, однако, от различных факторов, например, от активности использованного специального соединения, от возраста, веса тела, общего состояния здоровья, пола, от времени и способа приема, от скорости выведения, от комбинации лекарств и тяжести соответствующего заболевания, которое подвергается терапии. Предпочтительным является оральное введение.

Выше и ниже температура указывается в градусах Цельсия. В приводимых ниже примерах выражение "приготовление обычным способом" означает: при необходимости добавляют воду, в зависимости от конституции конечного продукта устанавливают значение pH между 2 и 8, проводят фильтрацию через ионообменную колонку, органическую фазу

высушивают над сульфатом натрия, упаривают, при необходимости лиофилизируют и очищают с помощью хроматографии на силикагеле и/или с помощью кристаллизации. В последующих примерах выражение "4-пиперидилэтил" означает всегда "2-(4-пиперидил)-этил", выражение "4-пиперидилпропил" всегда "3-(4-пиперидил)-пропил" и выражение "4-пиперидилбутил" всегда "4-(4-пиперидил)-бутил". Точно так же выражение "4-пиперазинилэтил" означает всегда "2-(4-пиперазинил)-этил", выражение "4-пиперазинилпропил" - "3-(4-пиперазинил)-пропил" и выражение "4-пиперазинилбутил" - "4-(4-пиперазинил)-бутил". Включены также и снабженные защитными группами производные, например ВОС-защищенные соединения.

Пример 1

К раствору 1,9 г метилового эфира 2-N-ВОС-амино-3-(4-гидрокси-фенил)-пропано вой кислоты ("А") (получаемого из тирозина путем этерификации с метанолом и введения защитной группы ВОС) в 20 мл диметилформамида (DMF) добавляют 1 эквивалент NaN и перемешивают в течение 30 мин при комнатной температуре. После этого добавляют 1,8 г 3-п-N-ВОС-амидино-фенил-5-метан-сульфони локси-метил-оксазолидин-2-она (получаемого в результате реакции п-аминобензонитрила с 2,3-эпоксипропан-1-олом с образованием р-(N-2,3-дигидроксипропил-амино)-бензонитрила, реакции обмена с диэтилкарбонатом в присутствии трет.-бутилатакалия с образованием 3-п-цианфенил-5-гидроксиметил-оксазолидин-2-она, реакции обмена с H₂S, метилйодидом и ацетатом аммония с получением амидина, путем введения защитной группы ВОС в амидин и последующей этерификации с помощью метансульфонилхлорида, растворенного в 10 мл DMF, и снова перемешивают в течение 15 мин при комнатной температуре. После удаления растворителя и осуществления "приготовления обычным способом" получают 3-п-ВОС-амидино-фенил-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-N-ВОС-амино-этил)- фенокси]-метилоксазолидин-2-он.

Аналогично посредством реакции обмена "А" получают с помощью 3-(4-N-ВОС-пиперидил)-5-метансульфонилокс и-метил-оксазолидин-2-она 3-(4-N-ВОС-пиперидил)-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-N-ВОС-аминоэтил)- фенокси]-метил-оксазолидин-2-он; с помощью 3-(4-N-ВОС-пиперидилметил)-5-метансульфон илокс-метил- оксазолидин-2-она 3-(4-N-ВОС-пиперидилметил)-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-N-ВОС-аминоэтил)- фенокси]-метил-оксазолидин-2-он; с помощью 3-(4-N-ВОС-пиперидилэтил)-5-метансульфони локси-метил- оксазолидин-2-она 3-(4-N-ВОС-пиперидилэтил)-5-[п-(2-метокси карбонил-2-N-ВОС-аминоэтил)- фенокси]-метил-оксазолидин-2-он; с помощью 3-(4-N-ВОС-пиперидилпропил)-5-метансульфо нилокси-метил- оксазолидин-2-она 3-(4-N-ВОС-пиперидилпропил)-5-[п-(2-мето

ксикарбонил-2-N-ВОС-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он; с помощью
 3-(4-N-ВОС-пиперидилбутил)-5-метансульфонилокси-метил- оксазолидин-2-она
 3-(4-N-ВОС-пиперидилбутил)-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-N-ВОС-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он; с помощью
 3-(1-N-ВОС-амидино-4-пиперидил)-5-метансульфонилокси- метил-оксазолидин-2-она
 3-(1-N-ВОС-амидино-4-пиперидил)-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-N-ВОС-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он; с помощью
 3-(1-N-ВОС-амидино-4-пиперидилметил)-5-метансульфонилокси-метил-оксазолидин-2-он а
 3-(1-N-ВОС-амидино-4-пиперидилметил)-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-N-ВОС-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он; с помощью
 3-(1-N-ВОС-амидино-4-пиперидилэтил)-5-метансульфонилокси- метил-оксазолидин-2-она
 3-(1-N-ВОС-амидино-4-пиперидилэтил)-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-N-ВОС-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он; с помощью
 3-(1-N-ВОС-амидино-4-пиперидилпропил)-5-метансульфонилокси- метил-оксазолидин-2-она
 3-(1-N-ВОС-амидино-4-пиперидилпропил)-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-N-ВОС-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он; с помощью
 3-(1-N-ВОС-амидино-4-пиперидилбутил)-5-метансульфонилокси- метил-оксазолидин-2-она
 3-(1-N-ВОС-амидино-4-пиперидилбутил)-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-N-ВОС-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он; с помощью
 3-(1-изопропил-4-пиперидил)-5-метансульфонилокси-метил- оксазолидин-2-она
 3-(1-изопропил-4-пиперидил)-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-N-ВОС-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он; с помощью
 3-(1-метил-4-пиперидилметил)-5-метансульфонилокси- метил-оксазолидин-2-она
 3-(1-метил-4-пиперидилметил)-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-N-ВОС-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он; с помощью
 3-(4-N-ВОС-пиперазинилэтил)-5-метансульфонилокси- метил-оксазолидин-2-она
 3-(4-N-ВОС-пиперазинилэтил)-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-N-ВОС-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он; с помощью
 3-(4-N-ВОС-пиперазинилпропил)-5-метансульфонилокси- метил-оксазолидин-2-она
 3-(4-N-ВОС-пиперазинилпропил)-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-N-ВОС-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он; с помощью
 3-(4-N-ВОС-пиперазинилбутил)-5-метансульфонилокси- метил-оксазолидин-2-она
 3-(4-N-ВОС-пиперазинилбутил)-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-N-ВОС-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он; с помощью
 3-(1-N-ВОС-амидино-4-пиперазинилэтил)-5-

метансульфонилокси-метил-оксазолидин-2-он а
 3-(1-N-ВОС-амидино-4-пиперазинилэтил)-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-N-ВОС-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он; с помощью
 3-(1-N-ВОС-амидино-4-пиперазинилпропил)-5-метансульфонилокси-метил-оксазолидин-2-он а
 3-(1-N-ВОС-амидино-4-пиперазинилпропил)-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-N-ВОС-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он; с помощью
 3-(1-N-ВОС-амидино-4-пиперазинилбутил)-5-метансульфонилокси-метил-оксазолидин-2-он а
 3-(1-N-ВОС-амидино-4-пиперазинилбутил)-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-N-ВОС-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он.
 Пример 2
 Раствор 0,9 г
 3-п-циан-фенил-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-N-ВОС-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-она, получаемый по примеру 1 с помощью реакции обмена метилового эфира 2-N-ВОС-амино-3-(4-гидрокси-фенил)-пропановой кислоты с 3-п-циан-фенил-5-метансульфонилокси-метил-оксазолидин-2-оном] в 40 мл 10%-ного метанольного раствора NH₃, гидрируются на 0,6 г никеля Ренея при комнатной температуре и давлении в 1 бар до окончания поглощения H₂. После фильтрации и упаривания получают, используя "приготовление обычным способом", 3-п-аминометил-фенил-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-N-ВОС-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он.
 По аналогии получают:
 из 3-м-циан-фенил-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-N-ВОС-аминоэтил)- фенокси]-метил-оксазолидин-2-она
 3-м-аминометил-фенил-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-N-ВОС-аминоэтил)- фенокси]-метил-оксазолидин-2-он;
 из 3-м-циан-фенил-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-N-бутилсульфонил-аминоэтил)-фенокси]-метилоксазолидин-2-он;
 из 3-п-циан-фенил-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-N-бутилсульфонил-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он а
 3-п-аминометил-фенил-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-N-бутилсульфонил-аминоэтил)-фенокси]-метилоксазолидин-2-он;
 из 3-о-циан-фенил-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-N-бутилсульфонил-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он а
 3-о-аминометил-фенил-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-N-бутилсульфонил-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он;
 из

3-о-циан-фенил-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-N-В ОС-аминоэтил)- фенокси]
 -метил-оксазолидин-2-она
 3-о-аминометил-фенил-5-[р-(2-метоксикарбонил-2-N-В ОС-аминоэтил)- фенокси]-метил-оксазолидин-2-он.
 Пример 3
 Аналогично примеру 1, исходя из метилового эфира
 2-N-бутилсульфонил-амино-3-(4-гидрокси-фенил)-пропановой кислоты ("В") [получаемого из тирозина путем этерификации метанолом и с помощью реакции обмена с бутилсульфонилхлоридом] , с помощью реакции обмена с 3-(1-N-В ОС-амидино-4-пиперидил)-5-метансульфонилокси-метил- оксазолидин-2-оном [получаемым реакцией 1-N-В ОС-амидино-4-амино-пиперидина с 2; 3-эпоксипропан-1-олом с образованием 1-N-В ОС-амидино-4-(N,2,3-дигидрокси-пропил-амино)-пиперидина, взаимодействием с диэтилкарбонатом в присутствии трет.-бутилатакалия с образованием 3-(1-N-В ОС-амидино-4-пиперидил)-5-гидрокси метил-оксазолидин-2-она и последующей этерификацией с метансульфонилхлоридом] получают
 3-(1-В ОС-амидино-4-пиперидил)-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-N-бутилсульфонил-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он.
 Аналогичным образом посредством реакции обмена "В" получают:
 с помощью
 3-(4-N-В ОС-пиперидил)-5-метансульфонилокси метил- оксазолидин-2-она
 3-(4-N-В ОС-пиперидил)-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-N-бутилсульфонил-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он;
 с помощью
 3-(4-N-В ОС-пиперидилметил)-5-метансульфонилокси-метил- оксазолидин-2-она
 3-(4-N-В ОС-пиперидилметил)-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-N-бутилсульфонил-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он;
 с помощью
 3-(4-N-В ОС-пиперидилэтил)-5-метансульфонилокси-метил- оксазолидин-2-она
 3-(4-N-В ОС-пиперидилэтил)-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-N-бутилсульфонил-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он;
 с помощью
 3-(4-N-В ОС-пиперидилпропил)-5-метансульфонилокси- метил-оксазолидин-2-она
 3-(4-N-В ОС-пиперидилпропил)-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-N-бутилсульфонил-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он;
 с помощью
 3-(4-N-В ОС-пиперидилбутил)-5-метансульфонилокси-метил- оксазолидин-2-она
 3-(4-N-В ОС-пиперидилбутил)-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-N-бутилсульфонил-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он;
 с помощью
 3-(1-этил-4-пиперидил)-5-метансульфонилокси-метил- оксазолидин-2-она
 3-(1-этил-4-пиперидил)-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-N-бутилсульфонил-аминоэтил)-фенокси]-метил-

оксазолидин-2-он;
 с помощью
 3-(1-N-В ОС-амидино-4-пиперидилметил)-5-метансульфонилокси-метил-оксазолидин-2-он
 а
 5 3-(1-N-В ОС-амидино-4-пиперидилметил)-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-N-бутилсульфонил-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он;
 с помощью
 10 3-(1-N-В ОС-амидино-4-пиперидилэтил)-5-метансульфонилокси-метил-оксазолидин-2-он
 а
 3-(1-N-В ОС-амидино-4-пиперидилэтил)-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-N-бутилсульфонил-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он;
 с помощью
 15 3-(1-N-В ОС-амидино-4-пиперидилпропил)-5-метансульфонилокси-метил-оксазолидин-2-он
 а
 3-(1-N-В ОС-амидино-4-пиперидилпропил)-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-N-бутилсульфонил-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он;
 с помощью
 20 3-(1-N-В ОС-амидино-4-пиперидилпропил)-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-N-бутилсульфонил-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он;
 с помощью
 25 3-(1-N-В ОС-амидино-4-пиперидилбутил)-5-метансульфонилокси-метил-оксазолидин-2-он
 а
 3-(1-N-В ОС-амидино-4-пиперидилбутил)-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-N-бутилсульфонил-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он;
 с помощью
 30 3-(1-изопропил-4-пиперидил)-5-метансульфонилокси-метил- оксазолидин-2-она
 3-(1-изопропил-4-пиперидил)-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-N-бутилсульфонил-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он;
 с помощью
 35 3-(1-метил-4-пиперидилметил)-5-метансульфонилокси- метил-оксазолидин-2-она
 3-(1-метил-4-пиперидилметил)-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-N-бутилсульфонил-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он;
 с помощью
 40 3-(4-N-В ОС-пиперазинилэтил)-5-метансульфонилокси- метил-оксазолидин-2-она
 3-(4-N-В ОС-пиперазинилэтил)-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-N-бутилсульфонил-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он;
 с помощью
 45 3-(4-N-В ОС-пиперазинилпропил)-5-метансульфонилокси- метил-оксазолидин-2-она
 3-(4-N-В ОС-пиперазинилпропил)-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-N-бутилсульфонил-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он;
 с помощью
 50 3-(4-N-В ОС-пиперазинилбутил)-5-метансульфонилокси- метил-оксазолидин-2-она
 3-(4-N-В ОС-пиперазинилбутил)-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-N-бутилсульфонил-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он;
 с помощью
 55 3-(4-N-В ОС-пиперазинилбутил)-5-метансульфонилокси- метил-оксазолидин-2-она
 3-(4-N-В ОС-пиперазинилбутил)-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-N-бутилсульфонил-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он;
 с помощью
 60 3-(1-N-В ОС-амидино-4-пиперазинилэтил)-5-метансульфонилокси-метил-оксазолидин-2-он
 а
 3-(1-N-В ОС-амидино-4-пиперазинилэтил)-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-N-бутилсульфонил-аминоэтил)-фенокси]-метил-

оксазолидин-2-он;
с помощью
3-(1-N-ВОС-амидино-4-пиперазинилпропил)-5-метансульфонилокси-метил-оксазолидин-2-он а
3-(1-N-ВОС-амидино-4-пиперазинилпропил)-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-N-бутилсульфонил-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он;
с помощью
3-(1-N-ВОС-амидино-4-пиперазинилбутил)-5-метансульфонилокси-метил-оксазолидин-2-он а
3-(1-N-ВОС-амидино-4-пиперазинилбутил)-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-N-бутилсульфонил-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он;
Пример 4
1,2 г
3-п-Амидино-фенил-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-N-ВОС-аминоэтил)-фенокси]-метилоксазолидин-2-она [получаемого в соответствии с примером 1] суспендируются в 60 мл метанола, смешивают с 4 мл 2 N раствора NaOH и перемешивают в течение 4 ч при комнатной температуре. После удаления растворителя осадок поглощают водой, значение pH устанавливают равным 3 путем добавления разбавленной HCl и фильтруют через кислый ионообменник. Фильтрат высушивают над MSO₄. После удаления растворителя и после дополнительной лиофилизации получают 3-п-амидино-фенил-5-[п-(2-карбокси-2-N-ВОС-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он а.
Аналогичным образом с помощью омыления продуктов из примера 1 получают 3-(4-N-ВОС-пиперидил)-5-[п-(2-карбокси-2-N-ВОС-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он;
3-(4-N-ВОС-пиперидилметил)-5-[п-(2-карбокси-2-N-ВОС-аминоэтил)- фенокси]-метил-оксазолидин-2-он;
3-(4-N-ВОС-пиперидилэтил)-5-[п-(2-карбокси-2-N-ВОС-аминоэтил)- фенокси]-метил-оксазолидин-2-он;
3-(4-N-ВОС-пиперидилпропил)-5-[п-(2-карбокси-2-N-ВОС-аминоэтил)- фенокси]-метил-оксазолидин-2-он;
3-(4-N-ВОС-пиперидилбутил)-5-[п-(2-карбокси-2-N-ВОС-аминоэтил)- фенокси]-метил-оксазолидин-2-он;
3-(1-N-ВОС-амидино-4-пиперидил)-5-[п-(2-карбоксии-2-N-ВОС-аминоэтил)- фенокси]-метил-оксазолидин-2-он;
3-(1-N-ВОС-амидино-4-пиперидилметил)-5-[п-(2-карбокси-2-N-ВОС-аминоэтил)- фенокси]-метил-оксазолидин-2-он;
3-(1-N-ВОС-амидино-4-пиперидилэтил)-5-[п-(2-карбокси-2-N-ВОС-аминоэтил)- фенокси]-метил-оксазолидин-2-он;
3-(1-N-ВОС-амидино-4-пиперидилпропил)-5-[п-(2-карбокси-2-N-ВОС-аминоэтил)- фенокси]-метил-оксазолидин-2-он;
3-(1-N-ВОС-амидино-4-пиперидилбутил)-5-[п-(2-карбокси-2-N-ВОС-аминоэтил)- фенокси]-метил-оксазолидин-2-он;
3-(1-изопропил-4-пиперидил)-5-[п-(2-карбокси-2-N-ВОС-аминоэтил)- фенокси]-метил-оксазолидин-2-он;
3-(1-метил-4-пиперидилметил)-5-[п-(2-карбокси-2-N-ВОС-аминоэтил)- фенокси]-метил-оксазолидин-2-он;
3-(4-N-ВОС-пиперазинилэтил)-5-[п-(2-карбо-

кси-2-N-ВОС-аминоэтил)- фенокси]-метил-оксазолидин-2-он;
3-(4-N-ВОС-пиперазинилпропил)-5-[п-(2-карбоксии-2-N-ВОС-аминоэтил)- фенокси]-метил-оксазолидин-2-он;
3-(4-N-ВОС-пиперазинилпропил)-5-[п-(2-карбоксии-2-N-ВОС-аминоэтил)- фенокси]-метил-оксазолидин-2-он;
3-(1-N-ВОС-амидино-4-пиперазинилэтил)-5-[п-(2-карбоксии-2-N-ВОС-аминоэтил)- фенокси]-метил-оксазолидин-2-он;
3-(1-N-ВОС-амидино-4-пиперазинилпропил)-5-[п-(2-карбоксии-2-N-ВОС-аминоэтил)- фенокси]-метил-оксазолидин-2-он;
3-(1-N-ВОС-амидино-4-пиперазинилбутил)-5-[п-(2-карбоксии-2-N-ВОС-аминоэтил)- фенокси]-метил-оксазолидин-2-он.
Пример 5
0,6 г
3-п-N-ВОС-амидино-фенил-5-[п-(2-карбокси-2-N-ВОС-аминоэтил)- фенокси]-метил-оксазолидин-2-она [получаемого в соответствии с примером 4] суспендируются в 40 мл 2N раствора HCl на основе диоксана и перемешиваются в течение трех часов при комнатной температуре. После удаления растворителя и проведения "приготовления обычным способом" получают 3-п-амидино-фенил-5-[п-(2-карбокси-2-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он, дигидрохлорид, т.пл. 165°C (разл.).
Аналогичным образом после удаления защитной группы ВОС продуктов получают из примера 4.
3-(4-пиперидил)-5-[п-(2-карбокси-2-аминоэтил)-фенокси]-метил- оксазолидин-2-он, дигидрохлорид;
3-(4-пиперидилметил)-5-[п-(2-карбокси-2-аминоэтил)-фенокси]-метил- оксазолидин-2-он, дигидрохлорид;
3-(4-пиперидилэтил)-5-[п-(2-карбокси-2-аминоэтил)-фенокси] -метил- оксазолидин-2-он, дигидрохлорид;
3-(4-пиперидилпропил)-5-[п-(2-карбокси-2-аминоэтил)-фенокси] -метил- оксазолидин-2-он, дигидрохлорид;
3-(4-пиперидилбутил)-5-[п-(2-карбокси-2-аминоэтил)-фенокси]-метил- оксазолидин-2-он, дигидрохлорид;
3-(1-амидино-4-пиперидил)-5-[п-(2-карбокси-2-аминоэтил)-фенокси] -метил-оксазолидин-2-он, дигидрохлорид;
3-(1-амидино-4-пиперидилметил)-5-[п-(2-карбоксии-2-аминоэтил)- фенокси]-метил-оксазолидин-2-он, дигидрохлорид;
3-(1-амидино-4-пиперидилэтил)-5-[п-(2-карбоксии-2-аминоэтил)- фенокси]-метил-оксазолидин-2-он, дигидрохлорид;
3-(1-амидино-4-пиперидилпропил)-5-[п-(2-карбоксии-2-аминоэтил)- фенокси]-метил-оксазолидин-2-он, дигидрохлорид;
3-(1-амидино-4-пиперидилбутил)-5-[п-(2-карбоксии-2-аминоэтил)- фенокси]-метил-оксазолидин-2-он, дигидрохлорид;
3-(1-изопропил-4-пиперидил)-5-[п-(2-карбоксии-2-аминоэтил)- фенокси]-метил-оксазолидин-2-он, дигидрохлорид;
3-(1-метил-4-пиперидилметил)-5-[п-(2-карбоксии-2-аминоэтил)- фенокси]-метил-оксазолидин-2-он, дигидрохлорид;
3-(4-пиперазинилэтил)-5-[п-(2-карбокси-2-аминоэтил)- фенокси]-метил-оксазолидин-2-он, дигидрохлорид;

3-(4-пиперазинилпропил)-5-[п-(2-карбоксо-2-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он, дигидрохлорид;

3-(4-пиперазинилбутил)-5-[п-(2-карбоксо-2-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он, дигидрохлорид;

3-(1-амидино-4-пиперазинилэтил)-5-[п-(2-карбоксо-2-аминоэтил)- фенокси]-метил-оксазолидин-2-он, дигидрохлорид;

3-(1-амидино-4-пиперазинилпропил)-5-[п-(2-карбоксо-2-аминоэтил)- фенокси]-метил-оксазолидин-2-он, дигидрохлорид;

3-(1-амидино-4-пиперазинилбутил)-5-[п-(2-карбоксо-2-аминоэтил)- фенокси]-метил-оксазолидин-2-он, дигидрохлорид.

Пример 6
0,6 г

3-п-N-ВОС-амидино-фенил-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-N-ВОС-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он а [полученного в соответствии с примером 1] суспендируют в 40 мл 2N раствора HCl на основе диоксана и перемешивают в течение трех часов при комнатной температуре. После удаления растворителя и проведения "приготовления обычным способом" получают 3-п-амидино-фенил-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он, дигидрохлорид, т.пл. 132-133°C.

Аналогичным образом после удаления защитной группы ВОС продуктов получают из примера 1

3-(4-пиперидил)-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-аминоэтил)-фенокси] -метил-оксазолидин-2-он, дигидрохлорид;

3-(4-пиперидилметил)-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-аминоэтил)-фенокси] -метил-оксазолидин-2-он, дигидрохлорид;

3-(4-пиперидилэтил)-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он, дигидрохлорид;

3-(4-пиперидилпропил)-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-аминоэтил)-фенокси] -метил-оксазолидин-2-он, дигидрохлорид;

3-(4-пиперидилбутил)-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-аминоэтил)-фенокси] -метил-оксазолидин-2-он, дигидрохлорид;

3-(1-амидино-4-пиперидил)-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он, дигидрохлорид;

3-(1-амидино-4-пиперидилметил)-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он, дигидрохлорид;

3-(1-амидино-4-пиперидилэтил)-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он, дигидрохлорид;

3-(1-амидино-4-пиперидилпропил)-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он, дигидрохлорид;

3-(1-амидино-4-пиперидилбутил)-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он, дигидрохлорид;

3-(1-изопропил-4-пиперидил)-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он, дигидрохлорид;

3-(1-метил-4-пиперидилметил)-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-аминоэтил)-

фенокси]-метил-оксазолидин-2-он, дигидрохлорид;

3-(4-пиперазинилэтил)-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-аминоэтил)- фенокси]-метил-оксазолидин-2-он, дигидрохлорид;

3-(4-пиперазинилпропил)-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-аминоэтил)- фенокси]-метил-оксазолидин-2-он, дигидрохлорид;

3-(4-пиперазинилбутил)-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-аминоэтил)- фенокси]-метил-оксазолидин-2-он, дигидрохлорид;

3-(1-амидино-4-пиперазинилэтил)-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-аминоэтил)- фенокси]-метил-оксазолидин-2-он, дигидрохлорид;

3-(1-амидино-4-пиперазинилпропил)-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-аминоэтил)- фенокси]-метил-оксазолидин-2-он, дигидрохлорид;

3-(1-амидино-4-пиперазинилбутил)-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-аминоэтил)- фенокси]-метил-оксазолидин-2-он, дигидрохлорид.

Пример 7

Аналогично примеру 4, исходя из 3-(1-N-ВОС-амидино-4-пиперидил)-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-N-бутилсульфонил-аминоэтил)-фенокси] -метил-оксазолидин-2-она [получаемого в соответствии с примером 3], омылением получают 3-(1-N-ВОС-амидино-4-пиперидил)-5-[п-(2-карбоксо-2-N-бутилсульфонил-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он.

Аналогичным образом получают с помощью омыления

3-(4-N-ВОС-пиперидил)-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-N-бутилсульфонил-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он;

3-(4-N-ВОС-пиперидил)-5-[п-(2-карбоксо-2-N-бутилсульфонил-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он;

3-(4-N-ВОС-пиперидилметил)-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-N-бутилсульфонил-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он;

3-(4-N-ВОС-пиперидилэтил)-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-N-бутилсульфонил-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он;

3-(4-N-ВОС-пиперидилпропил)-5-[п-(2-карбоксо-2-N-бутилсульфонил-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он;

3-(4-N-ВОС-пиперидилбутил)-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-N-бутилсульфонил-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он;

3-(4-N-ВОС-пиперидил)-5-[п-(2-карбоксо-2-N-бутилсульфонил-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он;

оксазолидин-2-он;
 3-(1-этил-4-пиперидил)-5-[п-(2-метоксикарбонил)-2-N-бутилсульфонил-аминоэтил]-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он;
 3-(1-этил-4-пиперидил)-5-[п-(2-карбокси-2-N-бутилсульфонил-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он;
 3-(1-N-BOC-амидино-4-пиперидилметил)-5-[п-(2-метоксикарбонил)-2-N-бутилсульфонил-аминоэтил]-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он;
 3-(1-N-BOC-амидино-4-пиперидилметил)-5-[п-(2-карбокси-2-N-бутилсульфонил-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он;
 3-(1-N-BOC-амидино-4-пиперидилэтил)-5-[п-(2-метоксикарбонил)-2-N-бутилсульфонил-аминоэтил]-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он;
 3-(1-N-BOC-амидино-4-пиперидилпропил)-5-[п-(2-метоксикарбонил)-2-N-бутилсульфонил-аминоэтил]-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он;
 3-(1-N-BOC-амидино-4-пиперидилпропил)-5-[п-(2-карбокси-2-N-бутилсульфонил-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он;
 3-(1-N-BOC-амидино-4-пиперидилбутил)-5-[п-(2-метоксикарбонил)-2-N-бутилсульфонил-аминоэтил]-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он;
 3-(1-N-BOC-амидино-4-пиперидилбутил)-5-[п-(2-карбокси-2-N-бутилсульфонил-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он;
 3-(1-изопропил-4-пиперидил)-5-[п-(2-метоксикарбонил)-2-N-бутилсульфонил-аминоэтил]-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он;
 3-(1-изопропил-4-пиперидил)-5-[п-(2-карбокси-2-N-бутилсульфонил-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он;
 3-(1-метил-4-пиперидилметил)-5-[п-(2-метоксикарбонил)-2-N-бутилсульфонил-аминоэтил]-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он;
 3-(1-метил-4-пиперидилметил)-5-[п-(2-карбокси-2-N-бутилсульфонил-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он;
 3-(4-N-BOC-пиперазинилэтил)-5-[п-(2-метоксикарбонил)-2-N-бутилсульфонил-аминоэтил]-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он;
 3-(4-N-BOC-пиперазинилпропил)-5-[п-(2-метоксикарбонил)-2-N-бутилсульфонил-аминоэтил]-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он;
 3-(4-N-BOC-пиперазинилпропил)-5-[п-(2-карбокси-2-N-бутилсульфонил-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он;
 3-(4-N-BOC-пиперазинилбутил)-5-[п-(2-метоксикарбонил)-2-N-бутилсульфонил-аминоэтил]-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он;

3-(4-N-BOC-пиперазинилбутил)-5-[п-(2-карбокси)-2-N-бутилсульфонил-аминоэтил]-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он;
 3-(1-N-BOC-амидино-4-пиперазинилэтил)-5-[п-(2-метоксикарбонил)-2-N-бутилсульфонил-аминоэтил]-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он;
 3-(1-N-BOC-амидино-4-пиперазинилэтил)-5-[п-(2-карбокси-2-N-бутилсульфонил-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он;
 3-(1-N-BOC-амидино-4-пиперазинилпропил)-5-[п-(2-метоксикарбонил)-2-N-бутилсульфонил-аминоэтил]-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он;
 3-(1-N-BOC-амидино-4-пиперазинилпропил)-5-[п-(2-карбокси-2-N-бутилсульфонил-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он;
 3-(1-N-BOC-амидино-4-пиперазинилпропил)-5-[п-(2-карбокси-2-N-бутилсульфонил-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он.
 Пример 8
 К раствору 0,6 г 3-п-амидино-фенил-5-[п-(2-метоксикарбонил)-2-N-BOC-амино-этил]-фенокси]-метил-оксазолидин-2-она в 20 мл THF добавляют 20 мл 20%-ного раствора NaOH и перемешивают в течение 24 ч при комнатной температуре. После удаления растворителя и сублимационной сушки получают Na-соль 3-п-амидино-фенил-5-[п-(карбокси-2-N-BOC-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-она, т.пл. 120-121°C.
 Аналогичным образом получают: натриевую соль 3-п-аминометил-фенил-5-[п-(карбокси-2-N-BOC-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-она, натриевую соль 3-п-амидино-фенил-5-[п-(карбокси-2-N-бутилсульфонил-амино-этил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-она, натриевую соль 3-п-аминометил-фенил-5-[п-(карбокси-2-N-бутилсульфонил-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-она.
 Пример 9
 Раствор 0,2 г 1-амидино-3,5-диметилпиразол-нитрата в 17 мл диоксана и 5 мл воды смешивается с 0,17 мл этилдиизопропиламина и перемешивают в течение 15 минут. После этого добавляют 0,4 г 3-п-аминометил-фенил-5-[п-(2-метоксикарбонил)-2-N-BOC-аминоэтил]-фенокси]-метил-оксазолидин-2-она, смесь кипятят в течение 30 ч, упаривают, а "приготовление ведут обычным способом". Получают 3-п-гуадинометил-фенил-5-[п-(2-метокси-карбонил)-2-N-BOC-аминоэтил]-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он.
 Аналогичным образом получают: из 3-м-аминометил-фенил-5-[п-(2-метоксикарбонил)-2-N-BOC-аминоэтил]-фенокси]-метил-оксазолидин-2-она,

3-м-гуадинометил-фенил-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-N-ВОС-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он;
из
3-м-аминометил-фенил-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-N-бутилсульфониламино-этил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-она,
3-м-гуадинометил-фенил-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-N-бутилсульфонил-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он;
из
3-п-аминометил-фенил-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-N-бутилсульфониламино-этил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-она,
3-п-гуадинометил-фенил-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-N-бутилсульфонил-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-она;
из
3-о-аминометил-фенил-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-N-бутилсульфониламиноэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-она,
3-о-гуадинометил-фенил-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-N-бутилсульфонил-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он;
из
3-о-аминометил-фенил-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-N-ВОС-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-она,
3-о-гуадинометил-фенил-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-N-ВОС-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он.
Пример 10
В раствор 1,2 г 3-п-циан-фенил-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-N-бутилсульфонил-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-она [получаемого в соответствии с примером 1 путем реакции обмена метилового эфира 2-N-бутилсульфонил-амино-3-(4-гидрокси-фенил)-пропановой кислоты с 3-п-циан-фенил-5-метансульфонилокси-метил-оксазолидин-2-он] в 50 мл пиридина и 7 мл триэтиламина при -10°C вводят газ H₂S до насыщения. После этого перемешивают 14 ч при комнатной температуре, упаривают, растворяют осадок в 50 мл ацетона и смешивают с 9 мл метилйодида. После этого проводят повторное перемешивание в течение 6 ч, фильтруют, осадок промывают 5 мл ацетона, растворяют его в 30 мл метанола, добавляют 4,6 г ацетата аммония и перемешивают при комнатной температуре в течение 24 часов. После "приготовления обычным способом" получают амидино-фенил-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-N-бутилсульфонил-аминоэтил)-фенокси]-оксазолидин-2-он, т.пл. 162-163°C.
Аналогичным образом получают:
из
3-м-циан-фенил-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-N-бутилсульфонил-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-она,
3-м-амидино-фенил-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-N-бутилсульфонил-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он;
из
3-п-циан-фенил-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-N-В

ОС-аминоэтил)- фенокси]
-метил-оксазолидин-2-она,
3-п-амидино-фенил-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-N-ВОС-аминоэтил)- фенокси]
-метил-оксазолидин-2-он;
из
3-п-циан-фенил-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-N-п-толуолсульфонил-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-она,
3-п-амидино-фенил-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-N-п-толуолсульфонил-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он;
из
3-м-циан-фенил-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-N-п-толуолсульфонил-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-она,
3-м-амидино-фенил-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-N-п-толуолсульфонил-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он.
Пример 11
Аналогично примеру 4, исходя из 3-п-амидино-фенил-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-N-бутилсульфонил-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-она [получаемого в соответствии с примером 10], путем омыления получают 3-п-амидино-фенил-5-[п-(2-карбоксо-2-N-бутилсульфонил-аминоэтил)- фенокси]-метил-оксазолидин-2-он, т.пл. 236-237°C.
Аналогичным образом получают с помощью омыления:
из
3-м-аминометил-фенил-5-[п-(2-метилкарбонил-2-N-бутилсульфонил-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-она,
3-м-амидино-фенил-5-[п-(2-карбоксо-2-N-бутилсульфонил-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он;
из
3-п-амидино-фенил-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-N-п-толуолсульфонил-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-она,
3-м-амидино-фенил-5-[п-(2-карбоксо-2-N-п-толуолсульфонил-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он;
из
3-м-амидино-фенил-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-N-п-толуолсульфонил-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-она,
3-м-амидино-фенил-5-[п-(2-карбоксо-2-N-п-толуолсульфонил-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он.
Пример 12.
1,37 г
3-п-(5-оксо-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)-фенил-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-N-этил-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-она [полученного в соответствии с примером 1 посредством реакции обмена метилового эфира 2-N-этил-амино-3-(4-гидрокси-фенил)-пропановой кислоты с 3-п-(5-оксо-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)-фенил-5-метансульфонилметил-оксазолидин-2-он], растворяют в 50 мл метанола и гидрируют на никеле Ренея. После этого реакционную смесь фильтруют, а фильтрат упаривают в вакууме. Полученный продукт обрабатывают 20 мл

этилового эфира уксусной кислоты при нагревании, и после охлаждения продукт отсасывают. Получают 3-п-амидинофенил-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-N-этил-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолин-2-она.

Аналогично восстановительным расщеплением группы -5-оксо-1,2,4-оксадиазолина получают:

из 3-п-(5-оксо-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)-фенил-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-N-изопропил-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолин-2-она,

3-п-амидинофенил-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-N-изопропил-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолин-2-она;

из 3-п-(5-оксо-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)-фенил-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-N-ацетил-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолин-2-она,

3-п-амидинофенил-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-N-ацетил-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолин-2-она;

из 3-п-(5-оксо-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)-фенил-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-N-пропионил-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолин-2-она,

3-п-амидинофенил-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-N-пропионил-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолин-2-она;

из 3-п-(5-оксо-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)-фенил-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-N-ВОС-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолин-2-она,

3-п-амидинофенил-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-N-ВОС-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолин-2-она;

из 3-п-(5-оксо-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)-фенил-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-N-трет.-бутил-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолин-2-она,

3-п-амидинофенил-5-[п-(2-метоксикарбонил-2-N-трет.-бутил-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолин-2-она.

Пример 13

Аналогично примеру 4 омылением соответствующих сложных эфиров из примера 12 получают следующие карбоновые кислоты:

3-п-амидинофенил-5-[п-(2-карбокси-2-N-этил-аминоэтил)-фенокси] - метил-оксазолин-2-она;

3-п-амидинофенил-5-[п-(2-карбокси-2-N-изопропил-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолин-2-он;

3-п-амидинофенил-5-[п-(2-карбокси-2-N-ацетил-аминоэтил)-фенокси] - метил-оксазолин-2-он;

3-п-амидинофенил-5-[п-(2-карбокси-2-N-пропионил-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолин-2-он;

3-п-амидинофенил-5-[п-(2-карбокси-2-N-ВОС-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолин-2-он;

3-п-амидинофенил-5-[п-(2-карбокси-2-N-трет.-бутил-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолин-2-он.

Пример 14

Аналогично примеру 4 путем омыления соответствующих сложных эфиров из примера 9 получают следующие карбоновые кислоты:

3-п-гуадинометил-фенил-5-[п-(2-карбокси-2-N-ВОС-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолин-2-он;

3-м-гуадинометил-фенил-5-[п-(2-карбокси-2-N-ВОС-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолин-2-он;

3-м-гуадинометил-фенил-5-[п-(2-карбокси-2-N-бутилсульфонил-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолин-2-он;

3-п-гуадинометил-фенил-5-[п-(2-карбокси-2-N-бутилсульфонил-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолин-2-он;

3-о-гуадинометил-фенил-5-[п-(2-карбокси-2-N-бутилсульфонил-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолин-2-он;

3-о-гуадинометил-фенил-5-[п-(2-карбокси-2-N-ВОС-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолин-2-он.

Пример 15

Аналогично примеру 5 путем отщепления защитной группы ВОС, исходя из продуктов примера 14, получают следующие соединения:

3-п-гуадинометил-фенил-5-[п-(2-карбокси-2-аминоэтил)-фенокси] - метил-оксазолин-2-он;

3-м-гуадинометил-фенил-5-[п-(2-карбокси-2-аминоэтил)-фенокси] - метил-оксазолин-2-он;

3-о-гуадинометил-фенил-5-[п-(2-карбокси-2-аминоэтил)-фенокси] - метил-оксазолин-2-он.

Пример 16

0,5 г

3-п-(5-оксо-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)-фенил-5-[п-(2-бензилоксикарбонил-2-аминоэтил)фенокси]-метил-оксазолин-2-она [получаемые путем реакции обмена бензилового эфира

2-N-ВОС-амино-3-(4-гидрокси-фенил)-пропаноной кислоты, который получают из тирозина путем введения защитной группы ВОС и этерификации с помощью бензилового спирта,

с 3-п-(5-оксо-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)-фенил-5-метан-сульфонилметил-оксазолин-2-оном с получением

3-п-(5-оксо-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)-фенил-5-[п-(2-бензилоксикарбонил-2-N-ВОС-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолин-2-она

и последующей обработки трифторуксусной кислотой] растворяют в 10 мл дихлорметана и вводят в реакцию обмена с 1 эквивалентом

хлорида пропансульфонокислоты при ледяном охлаждении. Спустя 1 ч реакционный раствор промывают разбавленной соляной кислотой (2

раза) и водой, а органическую фазу упаривают после сушки над сульфатом магния. Продукт очищают путем кристаллизации из этилацетат/петролейного эфира и путем

хроматографии на силикагеле (толуол/ацетон 4:1). Получают 3-п-(5-оксо-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)-фенил-5-[п-(2-бензилокси-карбонил-2-N-пропи

лсульфонил-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолин-2-он; FAB-MS: m/e 635 (M+H+).

По аналогии путем реакции обмена 3-п-(5-оксо-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)-фенил-5-[п-(2-бензилоксикарбонил-2-аминоэтил)-фенокси] -метил-оксазолин-2-он получают

с помощью хлорида этансульфонокислоты

3-п-(5-оксо-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)-фенил-5-[п-(2-бензилоксикарбонил-2-N-этилсульфонил-аминоэтил)-фенокси]-метил- оксазолидин-2-он; с помощью хлорида толуолсульфо кислоты 3-п-(5-оксо-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)-фенил-5-[п-(2-бензилоксикарбонил-2-N-толуолсульфонил-аминоэтил)-фенокси]-метил- оксазолидин-2-он; с помощью хлорида бензилсульфо кислоты 3-п-(5-оксо-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)-фенил-5-[п-(2-бензилоксикарбонил-2-N-бензилсульфонил-аминоэтил)-фенокси]-метил- оксазолидин-2-он; с помощью хлорида гексансульфо кислоты 3-п-(5-оксо-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)-фенил-5-[п-(2-бензилоксикарбонил-2-N-гексилсульфонил-аминоэтил)-фенокси]-метил- оксазолидин-2-он; с помощью хлорида пентансульфо кислоты 3-п-(5-оксо-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)-фенил-5-[п-(2-бензилоксикарбонил-2-N-пентилсульфонил-аминоэтил)-фенокси]-метил- оксазолидин-2-он; с помощью хлорида гексадекансульфо кислоты 3-п-(5-оксо-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)-фенил-5-[п-(2-бензилоксикарбонил-2-N-гексадеканилсульфонил-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он; с помощью хлорида бутановой кислоты 3-п-(5-оксо-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)-фенил-5-[п-(2-бензилоксикарбонил-2-N-бутаноил-аминоэтил)-фенокси]-метил- оксазолидин-2-он; с помощью хлорида пентановой кислоты 3-п-(5-оксо-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)-фенил-5-[п-(2-бензилоксикарбонил-2-N-пентаноил-аминоэтил)-фенокси]-метил- оксазолидин-2-он; с помощью хлорида гексановой кислоты 3-п-(5-оксо-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)-фенил-5-[п-(2-бензилоксикарбонил-2-N-гексаноил-аминоэтил)-фенокси]-метил- оксазолидин-2-он; с помощью хлорида бензойной кислоты 3-п-(5-оксо-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)-фенил-5-[п-(2-бензилоксикарбонил-2-N-бензоил-аминоэтил)-фенокси]-метил- оксазолидин-2-он; с помощью хлорида 1-нафталиновой кислоты 3-п-(5-оксо-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)-фенил-5-[п-(2-бензилоксикарбонил-2-N-(1-нафтоил-амино)-этил)-фенокси]-метил- оксазолидин-2-он; с помощью хлорида 2-нафталиновой кислоты 3-п-(5-оксо-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)-фенил-5-[п-(2-бензилоксикарбонил-2-N-(2-нафтоил-амино)-этил)-фенокси]-метил- оксазолидин-2-он.

Пример 17
Для расщепления бензилового эфира и оксадиазолинового кольца 0,4 г 3-п-(5-оксо-1,2,4-оксадиазолин-3-ил)-фенил-5-[п-(2-бензилокси-карбонил-2-N-пропилсульфонил-аминоэтил)-фенокси]-метил- оксазолидин-2-она растворяют в 10 мл дихлорметана и после добавления 1 мл уксусной кислоты, 0,5 мл воды и 5 мл метанола, а также 0,1 г палладия/активированного угля (10%) обрабатывают при комнатной температуре

водородом. Спустя 30 мин катализатор фильтруют, реакционный раствор концентрируют и получают 3-п-амидино-фенил-5-[п-(2-карбоксо-2-N-пропилсульфонил-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-она, температура вспышки 200°C (плавление). Аналогичным образом с помощью гидрирования продуктов из примера 16 получают:

3-п-амидино-фенил-5-[п-(2-карбоксо-2-N-этилсульфонил-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он, т.пл. 212°C (разл.);

3-п-амидино-фенил-5-[п-(2-карбоксо-2-N-толуолсульфонил-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он, т.пл. 205°C (разл.);

3-п-амидино-фенил-5-[п-(2-карбоксо-2-N-бензилсульфонил-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он, т.пл. 211°C (разл.);

3-п-амидино-фенил-5-[п-(2-карбоксо-2-N-гексилсульфонил-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он, т.пл. 198°C (разл.);

3-п-амидино-фенил-5-[п-(2-карбоксо-2-N-пентилсульфонил-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он, т.пл. 215°C (разл.);

3-п-амидино-фенил-5-[п-(2-карбоксо-2-N-гексадеканилсульфонил-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он, т.пл. 220°C (разл.);

3-п-амидино-фенил-5-[п-(2-карбоксо-2-N-бутаноил-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он, т.пл. 190°C (разл.);

3-п-амидино-фенил-5-[п-(2-карбоксо-2-N-пентаноил-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он, т.пл. 195°C (разл.);

3-п-амидино-фенил-5-[п-(2-карбоксо-2-N-гексаноил-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он, т.пл. 188°C (разл.);

3-п-амидино-фенил-5-[п-(2-карбоксо-2-N-бензоил-аминоэтил)-фенокси]-метил-оксазолидин-2-он, т.пл. 204°C (разл.);

3-п-амидино-фенил-5-[п-(2-карбоксо-2-N-(1-нафтоил-амино)-этил)- фенокси]-метил-оксазолидин-2-он;

3-п-амидино-фенил-5-[п-(2-карбоксо-2-N-(2-нафтоил-амино)-этил)- фенокси]-метил-оксазолидин-2-он, т.пл. 226°C (разл.).

Приводимые ниже примеры касаются фармацевтических препаратов:

Пример А Пузырьки для инъекций
В растворе 100 г активного вещества формулы I и 5 г динатрийгидрогенфосфата в 3 л дважды дистиллированной воды с 2 н. соляной кислоты устанавливают значение pH, равное 6,5, раствор фильтруют в стерильных условиях, разливают в инъекционные пузырьки, лиофилизуют в стерильных условиях и стерильно закрывают. Каждая стеклянная емкость с препаратом содержит 5 мг биологически активного вещества. В качестве активного вещества использовали соединение формулы I с температурой плавления 120-121°C по примеру 8.

Пример Б: Суппозитории

Расплавляют смесь 20 г биологически активного вещества формулы (I) и 100 г соевого лецитина и 1400 г масла какао, разливают в формы и охлаждают. Каждый суппозиторий содержит 20 мг биологически активного вещества, в качестве активного вещества использовали соединение формулы I с температурой плавления 162-163 °С по примеру 10.

Пример В: Раствор

Готовят раствор 1 г биологически активного вещества формулы (I), 9,38 г $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 28,48 г $\text{NaNPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ и 0,1 г бензалконийхлорида в 940 мл дважды перегнанной воды. Устанавливают pH 6,8, доливают до общего объема 1 л и стерилизуют путем облучения. Этот раствор можно применять в виде глазных капель. В качестве активного вещества использовали соединение формулы I с температурой плавления 236-237 °С по примеру 11.

Пример Г: Мазь

Смешивают 500 мг биологически активного вещества формулы (I) и 99,5 г вазелина в асептических условиях, в качестве активного вещества использовали соединение формулы I с температурой разложения 212 °С по примеру 17.

Пример Д: Таблетки

Смесь 1 кг биологически активного вещества формулы (I), 4 кг лактозы, 1,2 кг картофельного крахмала, 0,2 кг талька и 0,1 кг стеарата магния обычным образом прессуют в таблетки так, что каждая таблетка содержит 10 мг биологически активного вещества, в качестве активного вещества использовали соединение формулы I с температурой разложения 211 °С по примеру 17.

Пример Е: Драже

Аналогично примеру Д прессуют таблетки, на которые затем наносят покрытие из сахарозы, картофельного крахмала, талька, траганта и красителя, в качестве активного вещества использовали соединение формулы I с температурой разложения 215 °С по примеру 17.

Пример Ж: Капсулы

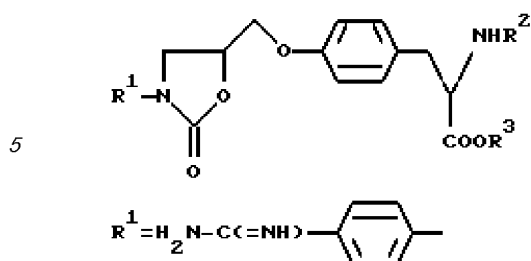
2 кг биологически активного вещества формулы (I) обычным образом вносят в твердые желатиновые капсулы так, что каждая капсула содержит 20 мг биологически активного вещества, в качестве активного вещества использовали соединение формулы I с температурой разложения 215 °С по примеру 17.

Пример З: Ампулы

Раствор 1 кг биологически активного вещества формулы (I) в 60 л дважды перегнанной воды стерильно фильтруют, заполняют им ампулы, лиофилизируют в стерильных условиях и стерильно закрывают. Каждая ампула содержит 10 мг биологически активного вещества, в качестве активного вещества использовали смесь соединений формулы I с температурами разложения 212 и 215 °С по примеру 17.

Фармакологические данные:

Определяли ингибирующую активность соединений общей формулы I:



Ингибирование связывания фибриногена с GPIIb/IIIa (= $\alpha\text{IIb IIIa}$; GP = гликопротеин) определяли по методу, описанному Smith и соотр. в J. Biol. Chem. 265, 12267-12271 (1990) и Smith и соотр. в J. Biol. Chem. 263, 18726-18731 (1988).

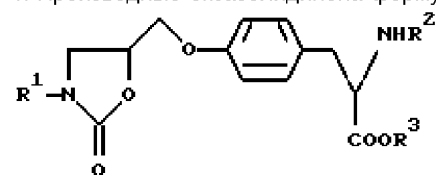
Ингибирование связывания альфа v-бета-интегрин определяли по методу, описанному Smith и соотр. в J. Biol. Chem. 265, 12267-12271 (1990).

Полученные данные приведены в таблице.

Из приведенных в таблице данных видно, что предлагаемые согласно изобретению соединения формулы I являются антагонистами рецепторов адгезии, они ингибируют связывание фибриногена с фибриногеновым рецептором GPIIb/IIIa и тем самым агрегацию тромбоцитов. Соединения предотвращают возникновение тромбов и могут применяться в качестве лекарственного средства для лечения тромбов, а также опухолей.

Формула изобретения:

1. Производные оксазолидинона формулы I



где R^1 обозначает амидинофенил;

R^2 обозначает H, A, $C_1 - C_{10}$ -алканоил, $C^1 - C_8$ -алкоксикарбонил, бензоил, нафтоил, $C_1 - C_6$ -алкилсульфонил, бензилсульфонил или незамещенный или монозамещенный $C_1 - C_6$ -алкилом фенилсульфонил;

R^3 обозначает водород или $C_1 - C_6$ -алкил;

A обозначает алкил с 1 - 16 C-атомами; а также их физиологически приемлемые соли.

2. Производные оксазолидинона формулы I

по п.1, представляющие собой: а)

3-п-амидино-фенил-5-[п-(2-амино-2-карбокси-этил)фенокси-метил]-оксазолидин-2-он, б) 3-п-амидино-фенил-5-[п-(2-амино-2-метоксикарбонилэтил)фенокси-метил]-оксазолидин-2-он, в)

3-п-амидино-фенил-5-[п-(2-N-бутилсульфонил-амино-2-карбоксиэтил)фенокси-метил]-оксазолидин-2-он, д)

3-п-амидино-фенил-5-[п-(2-N-п-толуолсульфонил-амино-2-карбокси-этил)фенокси-метил]-оксазолидин-2-он, е)

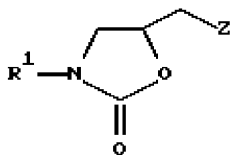
3-п-амидино-фенил-5-[п-(2-N-бутилсульфонил-амино-2-метоксикарбонил-этил)фенокси-метил]-оксазолидин-2-он, а также их физиологически приемлемые соли.

3. Способ получения соединений формулы I

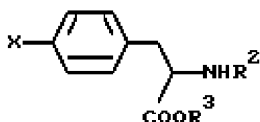
по п.1, отличающийся тем, что соединения формулы I выделяют из его функционального производного, содержащего соответствующие защищенные амино и/или гидроксигруппы,

путем обработки сильной кислотой, возможно в присутствии инертного растворителя, или гидронолитически и полученное соединение переводят, в случае необходимости, в одну из его солей путем обработки кислотой или основанием.

4. Способ получения соединений формулы I по п.1, отличающийся тем, что соединение формулы II



где R¹ имеет значение, указанное в п.1;
Z - реакционноспособная
этерифицированная группа OH,
вводят во взаимодействие с соединением
формулы III



где X означает OH;
R² и R³ имеют указанные в п.1 значения,

и возможно соединение формулы I переводят в одну из его солей путем обработки кислотой или основанием.

5. Производные оксазолидинона формулы I по п.1 в качестве антагонистов рецепторов адгезии.

6. Способ получения фармацевтической композиции, обладающей антагонистической активностью в отношении рецепторов адгезии, заключающийся в том, что соединение формулы I по п.1 и/или одну из его физиологически приемлемых солей вместе в твердом, жидком или полужидком носителем или вспомогательным веществом переводят в пригодную для приема форму.

7. Фармацевтическая композиция, обладающая антагонистической активностью в отношении рецепторов адгезии, отличающаяся тем, что в качестве активного вещества она содержит эффективное количество по меньшей мере одного соединения формулы I по п.1 и/или одной из его физиологически приемлемых солей.

Приоритет по признакам:

02.11.94 - все признаки, кроме R²-бензилсульфонил;

16.03.95 - все признаки, где R²-бензилсульфонил.

| примеры | T _m [°C] | R ¹ | R ² | соль | фарм. данные | |
|---------|---------------------|-----------------------------|-----------------|---------|------------------------|------------------|
| | | | | | IC 50 [нМ] | IC 50 [нМ] |
| 5 | 165 | H | H | x 2 HCl | 1,9 x 10 ³ | — |
| 6 | 132-133 | H | CH ₃ | x 2 HCl | 22,0 x 10 ³ | — |
| 10 | 159-160 | BOC | CH ₃ | — | 4,9 x 10 ³ | — |
| 8 | 120-121 (d) | BOC | Na | — | 90 | — |
| 11 | 236-237 | -SO ₂ - н-бутил | H | — | 4 | — |
| 10 | 162-163 | -SO ₂ - н-бутил | CH ₃ | — | 1,2 x 10 ³ | — |
| 17 | 200 (d) | -SO ₂ - н-пропил | H | — | 4 | 190 |
| 17 | 212 (d) | -SO ₂ - этил | H | — | 8 | 300 |
| 17 | 211 (d) | -SO ₂ - н-бензил | H | — | 4 | 3000 |
| 17 | 215 (d) | -SO ₂ - н-пентил | H | — | 2 | — |
| 17 | 205 (d) | -4-(SO ₂ -толил) | H | — | 1 | — |
| 17 | 204 (d) | -бензоил | H | — | 100 | >10 ⁶ |
| 17 | 226 (d) | -2-нафтоил | H | — | 40 | >10 ⁶ |
| 17 | 138 (d) | -SO ₂ - н-гексил | H | — | 20 | 3000 |
| 17 | 190 (d) | -бутаноил | H | — | 110 | >10 ⁶ |
| 17 | 188 (d) | -гексаноил | H | — | 50 | >30000 |
| 17 | 195 (d) | -пентаноил | H | — | 80 | >10 ⁶ |

BOC = трет-бутоксикарбонил (аминозащитная группа)

RU 2 1 6 5 9 2 8 C 2

RU 2 1 6 5 9 2 8 C 2