



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 82986

(13) C2

(51) МПК (2006)

A61K 31/422

A61K 31/435

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

(54) КОМБІНАЦІЯ АКТИВНИХ РЕЧОВИН, СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ КОМБІНАЦІЇ, ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ТА ЗАСТОСУВАННЯ КОМБІНАЦІЇ

1

2

(21) 2004010387

(22) 07.06.2002

(86) РСТ/ЕР02/06237, 07.06.2002

(31) 101 29 725.4

(32) 20.06.2001

(33) DE

(46) 10.06.2008, Бюл.№ 11, 2008 р.

(72) ШТРАУБ АЛЕКСАНДЕР, ЛАМПЕ ТОМАС, ПЕРНЕРШТОРФЕР ЙОЗЕФ, АТ/ДЕ, ПЕРЗБОРН ЕЛІЗАБЕТ, ПОЛЬМАНН ЄНС, РЬОРИГ СУЗАННЕ, ШЛЕММЕР КАРЛ-ХАЙНЦ

(73) БАЄР ХЕЛСКЕР АГ

(56) WO 99/31092

WO 01/47919

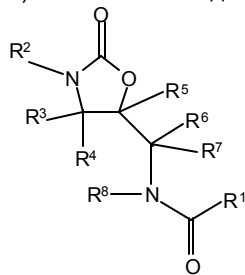
US 6 159 997

EP 0 930 076

US 5 532 255

(57) 1. Комбінація активних речовин, яка складається з:

А) не менше ніж однієї сполуки формули (I)



(I)

де

R¹ означає 2-тіофен, заміщений в 5-положенні залишком, вибраним з ряду: хлор, бром, метильна група або трифторметильна група,R² означає D-A;

причому

залишок „А” означає феніленову групу,

залишок „D” означає насичений п'яти- або шестичленний гетероцикл,

з'єднаний з „А” через атом азоту,

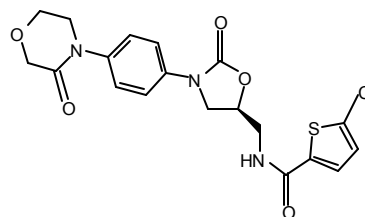
при цьому гетероцикл містить у безпосередній близькості до з'єднувального атома азоту карбонільну групу,

і при цьому атом вуглецю в циклі може бути замінений гетероатомом, вибраним з ряду: сірка, азот і кисень,

при цьому представлена вище група „А” може бути один або два рази заміщена в мета-положенні по відношенню до місця приєднання оксазолідинону залишком, вибраним з ряду: атом фтору, хлору, нітрогрупа, аміногрупа, трифторметильна, метильна група або ціаногрупа, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ і R⁸ означають атом водню, її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або їх суміші;

Б) не менше, ніж однієї іншої фармацевтично активної речовини, вибраної з групи, яка містить інгібітори агрегації тромбоцитів, антикоагулянти, фібринолітики, речовини, що знижують рівень ліпідів, засіб для лікування коронарних захворювань та/або судинорозширювальні засоби, причому кожний з компонентів А) і Б) узятий в суб-терапевтично ефективній дозі.

2. Комбінація за п. 1, яка відрізняється тим, що сполукою А) є N-((5S)-2-оксо-3-[4-(3-оксо-4-морфолініл)феніл]-1,3-оксазолідин-5-іл)метил)-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід формули



його фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або їх суміш.

3. Комбінація за п. 1, в якій іншою фармацевтично активною речовиною Б) є інгібітори агрегації тромбоцитів, антикоагулянти, фібринолітики.

4. Комбінація за п. 1, в якій іншою фармацевтично активною речовиною Б) є інгібітори агрегації тромбоцитів.

5. Комбінація за п. 1, в якій іншою фармацевтично активною речовиною Б) є клопідогрель.

6. Комбінація за будь-яким з пп. від 1 до 5 для профілактики та/або для лікування тромбоемболічних захворювань.

7. Спосіб одержання комбінації, вказаної в будь-якому з пп. від 1 до 5, який відрізняється тим, що оксазолідинони формули (I) і активні речовини комбінації змішують.

(13) C2

(11) 82986

(19) UA

8. Лікарський засіб для профілактики та/або для лікування тромбоемболічних захворювань, що містить принаймні одну комбінацію, вказану в будь-якому з пп. від 1 до 5.

9. Лікарський засіб за п. 8, який **відрізняється** тим, що додатково містить одну або декілька фармакологічно прийнятних допоміжних речовин та/або речовин-носіїв.

10. Застосування комбінації, вказаної в будь-якому з пп. від 1 до 5, для одержання лікарського засобу

для профілактики та/або для лікування тромбоемболічних захворювань.

11. Застосування комбінації за п. 10, причому тромбоемболічні захворювання включають інфаркт міокарда, стенокардію (включаючи нестабільну стенокардію), гостру серцеву недостатність, реоклюзію і рестеноз після ангіопластичних операцій або аортокоронарного шунтування, інсульт, ішемічні напади, захворювання, пов'язані із закупоркою периферичних артерій, емболію легень або тромбози глибоких вен.

Даний винахід стосується комбінацій, що складаються з А) оксазолідинонів формули (I) та Б) інших активних речовин, способу одержання таких комбінацій і їх застосування як лікарських засобів, зокрема, для профілактики та/або для лікування тромбоемболічних захворювань.

Оксазолідинони формули (I) діють, зокрема, як селективні інгібітори фактора згортання крові Ха та як антикоагулянти.

Антитромботичну дію інгібіторів фактора Ха вдалося продемонструвати в численних випробуваннях на піддослідних тваринах [наприклад, міжнародні заявки на патент №99/37304, №99/06371; J. Hauptmann, J. Sturzebecher, Thrombosis Research 1999, 93, 203; F. Al-Obeidi, J. A. Ostrem, Factor Xa inhibitors, Exp. Opin. Ther. Patents 1999, 9, 931; B.-Y. Zhu, R.M.Scarborough, Curr. Opin. Card. Pulm. Ren. Inv. Drugs 1999, 1, 63; M. Samama, J. M. Walenga, B. Kaiser, J. Fareed, Specific Factor Xa Inhibitors, Cardiovascular Thrombosis: Thrombocardiology and Thromboneurology, Дрюре видання, редактор M. Verstraete, V. Fuster, E. J. Topol, Lippincott-Raven Publishers, Філадельфія 1998], а також у клінічних випробуваннях на пацієнтах [The Ephesus Study, blood, Том 96, 490a, 2000; The Penthifra Study, blood, Том 96, 490a, 2000; The Pentamaks Study, blood, Том 96, 490a-491a, 2000; The Pentathlon 2000 Study, blood, Том 96, 491a, 2000]. Відповідно до цього інгібітори фактора Ха можуть бути з успіхом використані в лікарських засобах для профілактики та/або для лікування тромбоемболічних захворювань.

Тромбоемболічні захворювання судин являють собою найбільш розповсюджену причину хворобливих станів і смертності в країнах з розвинутою промисловістю (Thiemes Innere Medizin, Georg Thieme вид-во, Штуттгарт, Нью Йорк; American Heart Association, 2000 heart and stroke statistical update, Даллас, TX: American Heart Association, 2000). Антикоагулянтна терапія виправдала себе при лікуванні захворювань судин, для запобігання тромботичної закупорки судин або, відповідно, для розкриття закупорених у результаті тромбозу судин, вона займає високу позицію в профілактиці і лікуванні захворювань коронарних, периферичних і церебральних судин, а також у профілактиці та/або лікуванні тромбозів вен і легневих емболій.

Причиною тромбоемболічних ускладнень можуть бути атеросклеротичні зміни стінки судини,

зокрема, порушення функції ендотелію, що можуть привести до гострих тромботических закупорок. Атеросклероз являє собою багатофакторне захворювання, що залежить від численних серцево-судинних факторів ризику. Клінічні дослідження показали, що профілактика за допомогою антикоагулянтів не має вирішального впливу на протікання хвороб артеріальних судин. Відповідно до цього більш переважним є спрямований вплив на фактори ризику в сполученні з антитромботичною терапією.

Факторами ризику для захворювань коронарних, периферичних і церебральних судин є, наприклад, підвищений рівень холестерину в плазмі, артеріальна гіпертонія, паління сигарет, цукровий діабет [Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, W. Forth, D. Henschler, W. Rummel, K. Starke; вид-во Spektrum Akademischer, Гейдельберг, Берлін, Оксфорд; Thiemes Innere Medizin, Georg Thieme вид-во, Штуттгарт, Нью-Йорк]. Медичні принципи профілактики засновані на виключенні цих факторів ризику. Поряд зі зміною життєвих звичок це стосується також фармакологічних втручань, наприклад, лікування підвищеного тиску, лікарських засобів для зниження рівня ліпідів або профілактики тромбозів. Крім того, для лікування вже виявленого коронарного захворювання серця підходить комбіноване лікування коронарними терапевтичними засобами.

Несподівано було встановлено, що комбінації оксазолідинонів формули (I) з певними іншими активними речовинами виявляють цікаві властивості і краще підходять для профілактики та/або для лікування різних хвороб, ніж самі по собі окремі речовини.

Відповідно до викладеного об'єктом винаходу є комбінації, що складаються з А) оксазолідинонів формули (I) та

Б) інших активних речовин, зокрема, інгібіторів агрегації тромбоцитів, антикоагулянтів, фібринолітиків, речовин, що знижують рівень ліпідів, засобів для лікування коронарних судин та/або судинорозширювальних засобів.

Поняття «комбінації» у контексті даного винаходу стосується не тільки лікарських форм, що містять усі компоненти (так звані фіксовані композиції), і комбінованих упаковок, що містять компоненти в розділеному вигляді, але також і використовуваних компонентів, що приймаються як одночасно, так і в різний час, за умови, що вони призначені для профілактики та/або для лікування

тієї ж самої хвороби. Таким же чином можна комбінувати одну з одної дві або декілька активних речовин, тоді мова в кожному окремому випадку йде про двокомпонентні або багатокомпонентні комбінації.

Придатні оксазолідинони в композиції, що відповідає винаходів, являють собою, наприклад, сполуки формули (I)



де R^1 означає залишок тіофену (тієніл), що може бути сконденсований з бензолом і який може бути заміщений від одного до декількох разів,

R^2 означає будь-який органічний залишок,

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 і R^8 , однакові або різні, означають атом водню або алкільну групу з

числом атомів вуглецю від одного до шести, а також їх фармацевтично прийнятні солі, гідрати і проліки.

При цьому перевага надається сполукам формули (I), в якій

R^1 означає залишок тіофену (тієніл), що може бути сконденсований з бензолом і який може бути заміщений від одного до декількох разів залишком з ряду: атом галогену, ціаногрупа, нітрогрупа, аміногрупа, амінометильна група, алкільна група з числом атомів вуглецю від одного до восьми, причому ця група може бути у свою чергу від одного до декількох разів заміщена атомами галогенів, циклоалкільна група з числом атомів вуглецю від трьох до семи, алкоксигрупа з числом атомів вуглецю від одного до восьми, імідазолінійна група, група $-C(=NH)NH_2$, карбамоїльна група, моно- і діалкіл-амінокарбонільна група з числом атомів вуглецю в алкільних залишках від одного до чотирьох,

R^2 означає одну з наступних груп:

A-,
A-M-,
D-M-A-,
B-M-A-,
B-,
B-M-,
B-M-B-,
D-M-B-,
причому

залишок «A» означає арильну групу з числом атомів вуглецю від шести до чотирнадцяти, переважно арильну групу з числом атомів вуглецю від шести до десяти, зокрема фенільну або нафтильну групу, особливо переважно, фенільну групу,

залишок «B» означає п'яти- або шестичленний ароматичний гетероцикл, що має до трьох гетероатомів та/або ланок ланцюга на основі гетероатомів, зокрема, він містить до двох гетероатомів та/або ланок у ланцюзі на основі гетероатомів з ряду: атом сірки, атом азоту, NO-група (фрагмент N-оксиду) і атом кисню,

залишок «D» означає залишок насиченого або частково ненасиченого моно- або біциклічного гетероцикла з числом членів у циклі від чотирьох до дев'яти, котрий може бути сконденсований з бензолом і який містить до трьох гетероатомів та/або ланок у ланцюзі на основі гетероатомів з ряду: атом сірки, сульфоксидна, сульфонільна група, атом азоту, NO-група (фрагмент N-оксиду) і атом кисню,

залишок «M» означає групу $-NH-$, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-O-$, $-NH-CH_2-$, $-CH_2NH-$, $-OCH_2-$, $-CH_2O-$, $-CONH-$, $-NHCO-$, $-COO-$, $-OOC-$, $-S-$, $-SO_2-$ або ж означає ковалентний зв'язок,

при цьому зазначені вище групи «A», «B» і «D» у кожному окремому випадку можуть бути від одного до декількох разів заміщені залишком з ряду: атом галогену, трифторметильна група, оксогрупа, ціаногрупа, нітрогрупа, карбамоїльна група, піридинильна група, алканойльна група з числом атомів вуглецю в алкільному залишку від одного до шести, циклоалканойльна група з числом атомів вуглецю в циклоалкільному залишку від трьох до семи, арилкарбонільна група з числом атомів вуглецю в арильному залишку від шести до чотирнадцяти, гетероарилкарбонільна група з числом атомів вуглецю в гетероарильному залишку від п'яти до десяти, алканойлоксиметиллоксигрупа з числом атомів вуглецю в алкільному залишку від одного до шести, гідроксикалкарбонільна група з числом атомів вуглецю в гідроксикалільному залишку від одного до чотирьох, група $-COO^{27}$, $-SO_2R^{27}$, $-C(NR^{27}R^{28})=NR^{29}$, $-CONR^{28}R^{29}$, $-SO_2NR^{28}R^{29}$, $-OR^{30}$, $-NR^{30}R^{31}$, алкільна група з числом атомів вуглецю від одного до шести і циклоалкільна група з числом атомів вуглецю від трьох до семи,

і при цьому алкільна група з числом атомів вуглецю від одного до шести і циклоалкільна група з числом атомів вуглецю від трьох до семи можуть бути у свою чергу заміщені залишком з ряду: ціаногрупа, група $-OR^{27}$, $-NR^{28}R^{29}$, $-CO(NH)V(NR^{27}R^{28})$ і $-C(NR^{27}R^{28})=NR^{29}$,

причому

v означає 0 або 1, і

R^{27} , R^{28} і R^{29} , однакові або різні, незалежно один від іншого означають атом водню, алкільну групу з числом атомів вуглецю від одного до чотирьох, циклоалкільну групу з числом атомів вуглецю від трьох до семи, алканойльну групу з числом атомів вуглецю в алкільному залишку від одного до чотирьох, карбамоїльну, трифторметильну, фенільну або піридинильну групу

та/або

R^{27} і R^{28} або відповідно R^{27} і R^{29} разом із атомом азоту, що їх з'єднує, утворюють насичений або частково ненасичений п'яти-, шести- або семичленний гетероцикл, що включає до трьох, переважно до двох, однакових або різних гетероатомів з ряду: азот, кисень і сірка, і

R^{30} і R^{31} , однакові або різні, незалежно один від іншого означають атом водню, алкільну групу з числом атомів вуглецю від одного до чотирьох, циклоалкільну групу з числом атомів вуглецю від трьох до семи, алкілсульфонільну групу з числом атомів вуглецю від одного до чотирьох, гідроксикалільну групу з числом атомів вуглецю від одного

до чотирьох, аміноалкілну групу з числом атомів вуглецю від одного до чотирьох, діалкіламіноалкілну групу з числом атомів вуглецю в алкільних залишках біля атома азоту від одного до чотирьох і в алкільному фрагменті від одного до чотирьох, означають групу $-\text{CH}_2\text{C}(\text{NR}^{27}\text{R}^{28})=\text{NR}^{29}$ або $-\text{COR}^{33}$, причому

R^{33} означає алкоксигрупу з числом атомів вуглецю від одного до шести, алкоксиалкілну групу з числом атомів вуглецю в алкоксильному залишку від одного до чотирьох і в алкільному фрагменті від одного до чотирьох, алкоксикарбонілаалкілну групу з числом атомів вуглецю в алкоксильному залишку від одного до чотирьох і в алкільному фрагменті від одного до чотирьох, аміноалкілну групу з числом атомів вуглецю в алкільному залишку від одного до чотирьох, алкоксикарбонільну групу з числом атомів вуглецю в алкоксильному залишку від одного до чотирьох, алканойлаалкілну групу з числом атомів вуглецю в алкільному залишку при карбонільній групі від одного до чотирьох і в алкільному фрагменті від одного до чотирьох, циклоалкілну групу з числом атомів вуглецю від трьох до семи, алкенільну групу з числом атомів вуглецю від двох до шести, алкілну групу з числом атомів вуглецю від одного до восьми, причому вона може бути заміщена фенільною або ацетильною групою, означає арильну групу з числом атомів вуглецю від шести до чотирнадцяти, гетероарильну групу з числом атомів вуглецю від п'яти до десяти, трифторметильну, тетрагідрофуранільну групу або залишок бутиролактону,

$\text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6, \text{R}^7$ і R^8 , однакові або різні, означають атом водню або алкілну групу з числом атомів вуглецю від одного до шести,

а також їх фармацевтично прийнятні солі, гідрати і проліки. Також переважними є сполуки загальної формули (I), де

R^1 означає залишок тіофену (тієніл), зокрема 2-тіофену, що може бути від одного до декількох разів заміщений атомами галогену, переважно хлором або бромом, аміногрупою, амінометильною групою або алкільною групою з числом атомів вуглецю від одного до восьми, переважно метильною групою, причому алкільний залишок з числом атомів вуглецю від одного до восьми може бути у свою чергу від одного до декількох раз заміщений атомами галогену, переважно фтором,

R^2 означає одну з наступних груп:

A-,
A-M-,
D-M-A-,
B-M-A-,
B-,
B-M-,
B-M-B-,
D-M-B-,

причому залишок «A» означає

арильну групу з числом атомів вуглецю від шести до чотирнадцяти, переважно арильну групу з числом атомів вуглецю від шести до десяти, зокрема, фенільну або нафтильну групу, особливо переважно, фенільну групу,

залишок «B» означає п'яти- або шестичленний ароматичний гетероцикл, що має до трьох гетеро-

атомів та/або ланок ланцюга на основі гетероатомів, зокрема, має до двох гетероатомів та/або ланок у ланцюзі на основі гетероатомів з ряду: атом сірки, азоту, NO-група (фрагмент N-оксиду) і атом кисню,

залишок «D» означає залишок насиченого або частково ненасиченого гетероциклу з числом членів у циклі від чотирьох до семи, котрий містить до трьох гетероатомів та/або ланок у ланцюзі на основі гетероатомів з ряду: атом сірки, сульфоксидна, сульфонільна група, атом азоту, NO-група (фрагмент N-оксиду) і атом кисню,

залишок «M» означає групу $-\text{NH}-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{NH}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{NH}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CONH}-$, $-\text{NHCO}-$, $-\text{COO}-$, $-\text{OOC}-$, $-\text{S}-$ або ж означає ковалентний зв'язок,

при цьому позначені вище групи «A», «B» і «D» у кожному окремому випадку можуть бути від одного до декількох разів заміщені залишком з ряду: атом галогену, трифторметильна група, оксогрупа, ціаногрупа, нітрогрупа, карбонільна група, піридинільна група, алканойльня група з числом атомів вуглецю в алкільному залишку від одного до шести, циклоалканойльня група з числом атомів вуглецю в циклоалкільному залишку від трьох до семи, арилкарбонільна група з числом атомів вуглецю в арильному залишку від шести до чотирнадцяти, гетероарилкарбонільна група з числом атомів вуглецю в гетероарильному залишку від п'яти до десяти, алканойлоксиметилоксигрупа з числом атомів вуглецю в алкільному залишку від одного до шести, група $-\text{COOR}^{27}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{27}$, $-\text{C}(\text{NR}^{27}\text{R}^{28})=\text{NR}^{29}$, $-\text{CONR}^{28}\text{R}^{29}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{28}\text{R}^{29}$, $-\text{OR}^{30}$, $-\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$, алкільна група з числом атомів вуглецю від одного до шести і циклоалкільна група з числом атомів вуглецю від трьох до семи,

і при цьому алкільна група з числом атомів вуглецю від одного до шести і циклоалкільна група з числом атомів вуглецю від трьох до семи можуть бути у свою чергу заміщені залишком з ряду: ціаногрупа, група $-\text{OR}^{27}$, $-\text{NR}^{28}\text{R}^{29}$, $-\text{CO}(\text{NH})_v(\text{NR}^{27}\text{R}^{28})$ і $-\text{C}(\text{NR}^{27}\text{R}^{28})=\text{NR}^{29}$,

причому

v означає 0 або 1, і

R^{27} , R^{28} і R^{29} , однакові або різні, незалежно один від іншого, означають атом водню, алкілну групу з числом атомів вуглецю від одного до чотирьох або циклоалкілну групу з числом атомів вуглецю від трьох до семи

та/або

R^{27} і R^{28} або, відповідно, R^{27} і R^{29} разом із атомом азоту, що їх з'єднує, утворюють насичений або частково ненасичений п'яти-, шести- або семичленний гетероцикл, що включає до трьох, переважно до двох, однакових або різних гетероатомів з ряду: азот, кисень і сірка, і

R^{30} і R^{31} , однакові або різні, незалежно один від іншого означають атом водню, алкілну групу з числом атомів вуглецю від одного до чотирьох, циклоалкілну групу з числом атомів вуглецю від трьох до семи, алкілсульфонільну групу з числом атомів вуглецю від одного до чотирьох, гідроксиалкілну групу з числом атомів вуглецю від одного до чотирьох, аміноалкілну групу з числом атомів вуглецю від одного до чотирьох, діалкіламіноалкі-

льну групу з числом атомів вуглецю в алкільних залишках біля атома азоту від одного до чотирьох і в алкільному фрагменті від одного до чотирьох, означають алканойльну групу з числом атомів вуглецю в алкільному залишку від одного до чотирьох, арилкарбонільну групу з числом атомів вуглецю в арилному залишку від шести до чотирнадцяти, гетероарилкарбонільну групу з числом атомів вуглецю в гетероарильному залишку від п'яти до десяти, алкіламінокарбонільну групу з числом атомів вуглецю в алкільному залишку від одного до чотирьох або групу $-\text{CH}_2\text{C}(\text{NR}^{27}\text{R}^{28})=\text{NR}^{29}$

$\text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6, \text{R}^7$ і R^8 , однакові або різні, означають атом водню або алкільну групу з числом атомів вуглецю від одного до шести,

а також їх фармацевтично прийнятні солі, гідрати і проліки.

При цьому особлива перевага надається сполукам загальної формули (I),

де

R^1 означає залишок тіофену (тієніл), зокрема 2-тіофен, що може бути від одного до декількох разів заміщений атомами галогену, переважно хлором або бромом, або алкільною групою з числом атомів вуглецю від одного до восьми, переважно метильною групою, причому алкільний залишок з числом атомів вуглецю від одного до восьми може бути у свою чергу від одного до декількох разів заміщений атомами галогену, переважно фтором,

R^2 означає одну з наступних груп:

A-,
A-M-,
D-M-A-,
B-M-A-,
B-,
B-M-,
B-M-B-,
D-M-B-,
причому

залишок «A» означає фенільну або нафтильну групу, зокрема фенільну групу,

залишок «B» означає п'яти- або шестичленний ароматичний гетероцикл, який має до двох гетероатомів з ряду: атом сірки, атом азоту, NO-група (фрагмент N-оксиду) і атом кисню,

залишок «D» означає залишок насиченого або частково ненасиченого п'яти- або шестичленного гетероцикла, що містить до двох гетероатомів та/або ланок у ланцюзі на основі гетероатомів з ряду: атом сірки, сульфоксидна, сульфонільна група, атом азоту, NO-група (фрагмент N- оксиду) і атом кисню,

залишок «M» означає групу $-\text{NH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{NH}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{NH}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CONH}-$, $-\text{NHCO}-$ або ж означає ковалентний зв'язок,

при цьому зазначені вище групи «A», «B» і «D» у кожному окремому випадку можуть бути від одного до декількох разів заміщені залишком з ряду: атом галогену, трифторметильна група, оксогрупа, ціаногрупа, піридилна група, алканойльна група з числом атомів вуглецю в алкільному залишку від одного до трьох, арилкарбонільна група з числом атомів вуглецю в арилному залишку від шести до

десяти, гетероарилкарбонільна група з числом атомів вуглецю в гетероарильному залишку від п'яти до шести, алканойлоксиметилоксигрупа з числом атомів вуглецю в алкільному залишку від одного до трьох, група $-\text{C}(\text{NR}^{27}\text{R}^{28})=\text{NR}^{29}$, $-\text{CONR}^{28}\text{R}^{29}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{28}\text{R}^{29}$, гідроксильна група, група $-\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$, алкільна група з числом атомів вуглецю від одного до чотирьох і циклопропільна, циклопентильна або циклогексильна група,

і при цьому алкільна група з числом атомів вуглецю від одного до чотирьох і циклопропільна, циклопентильна або циклогексильна група можуть бути у свою чергу заміщені залишком з ряду: ціаногрупа, гідроксильна група, метоксигрупа, група $-\text{NR}^{28}\text{R}^{29}$, $-\text{CO}(\text{NH})-(\text{NR}^{27}\text{R}^{28})$ і $-\text{C}(\text{NR}^{27}\text{R}^{28})\text{NR}^{29}$,

причому

v означає 0 або 1, переважно 0, і

R^{27} , R^{28} і R^{29} , однакові або різні, незалежно один від іншого означають атом водню, алкільну групу з числом атомів вуглецю від одного до чотирьох або ж циклопропілну, циклопентильну або циклогексильну групу

та/або

R^{27} і R^{28} або, відповідно, R^{27} і R^{29} разом із атомом азоту, що їх з'єднує, утворюють насичений або частково ненасичений п'яти-, шести- або семичленний гетероцикл, що включає до двох однакових або різних гетероатомів з ряду: азот, кисень і сірка, і

R^{30} і R^{31} , однакові або різні, незалежно один від іншого означають атом водню, алкільну групу з числом атомів вуглецю від одного до чотирьох, циклопропілну, циклопентильну, циклогексильну групу, алкілсульфонільну групу з числом атомів вуглецю від одного до чотирьох, гідроксильну групу з числом атомів вуглецю від одного до чотирьох, аміноалкільну групу з числом атомів вуглецю від одного до чотирьох, діалкільноалкільну групу з числом атомів вуглецю в алкільних залишках біля атома азоту від одного до чотирьох і в алкільному фрагменті від одного до чотирьох, означають алканойльну групу з числом атомів вуглецю в алкільному залишку від одного до трьох або фенілкарбонільну групу,

$\text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6, \text{R}^7$ і R^8 , однакові або різні, означають атом водню або алкільну групу з числом атомів вуглецю від одного до шести,

а також їх фармацевтично прийнятні солі, гідрати і проліки.

Зокрема, перевагу при цьому надають сполукам загальної формули (I),

де

R^1 означає залишок 2-тіофену, що може бути заміщений у 5-положенні залишком з ряду: атом хлору, бром, метильна або трифторметильна група,

R^2 означає одну з наступних груп:

A-, A-M-,
D-M-A-,
B-M-A-,
B-,
B-M-,
B-M-B-,
D-M-B-,
причому

залишок «А» означає фенільну або нафтильну групу, зокрема фенільну групу,

залишок «В» означає п'яти- або шестичленний ароматичний гетероцикл, який має до двох гетероатомів з ряду: атом сірки, атом азоту, NO-група (фрагмент N-оксиду) і атом кисню,

залишок «D» означає залишок насиченого або частково ненасиченого п'яти- або шестичленного гетероцикла, що включає атом азоту і може містити ще один гетероатом та/або ланку в ланцюзі на основі гетероатомів з ряду: атом сірки, сульфоксидна, сульфонільна група й атом кисню, або він може містити до двох гетероатомів та/або ланок у ланцюзі на основі гетероатомів з ряду: атом сірки, сульфоксидна, сульфонільна група й атом кисню,

залишок «M» означає групу -NH-, -O-, -NH-CH₂-, -CH₂NH-, -OCH₂-, -CONH-, -NHCO- або ж означає ковалентний зв'язок,

при цьому зазначені вище групи «А», «В» і «D» у кожному окремому випадку можуть бути від одного до декількох разів заміщені залишком з ряду: атом галогену, трифторметильна група, оксогрупа, ціаногрупа, піридилна група, алканойльна група з числом атомів вуглецю в алкільному залишку від одного до трьох, арилкарбонільна група з числом атомів вуглецю в арильному залишку від шести до десяти, гетероарилкарбонільна група з числом атомів вуглецю в гетероарильному залишку від п'яти до шести, алканойлоксиметилосигрупа з числом атомів вуглецю в алкільному залишку від одного до трьох, група -CONR²⁶R²⁹, -SO₂NR²⁶R²⁹, гідроксильна група, група -NR³⁰R³¹, алкільна група з числом атомів вуглецю від одного до чотирьох і циклопропільна, циклопентильна або циклогексильна група,

і при цьому алкільна група з числом атомів вуглецю від одного до чотирьох і циклопропільна, циклопентильна або циклогексильна група можуть бути у свою чергу заміщені залишком з ряду: ціаногрупа, гідроксильна група, метоксигрупа, група -NR²⁸R²⁹, -CO(NH)(NR²⁷R²⁸) і -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹,

причому

v означає 0 або 1, переважно 0, і

R²⁷, R²⁸ і R²⁹, однаковий або різні, незалежно один від іншого означають атом водню, алкільну групу з числом атомів вуглецю від одного до чотирьох або ж циклопропілну, циклопентильну або циклогексильну групу

та/або

R²⁷ і R²⁸ або, відповідно, R²⁷ і R²⁹ разом із атомом азоту, що їх з'єднує утворюють насичений або частково ненасичений п'яти-, шести- або семи-членний гетероцикл, що включає до двох однакових або різних гетероатомів з ряду: азот, кисень і сірка, і

R³⁰ і R³¹, однакові або різні, незалежно один від іншого означають атом водню, алкільну групу з числом атомів вуглецю від одного до чотирьох, циклопропілну, циклопентильну, циклогексильну групу, алкілсульфонільну групу з числом атомів вуглецю від одного до чотирьох, гідроксильну групу з числом атомів вуглецю від одного до чотирьох, аміноалкільну групу з числом атомів вуглецю від одного до чотирьох, діалкіламіноалкільну групу з числом атомів вуглецю в алкільних залишках

біля атома азоту від одного до чотирьох і в алкільному фрагменті від одного до чотирьох, означають алканойльну групу з числом атомів вуглецю в алкільному залишку від одного до трьох або фенілкарбонільну групу,

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ і R⁸, однакові або різні, означають атом водню або алкільну групу з числом атомів вуглецю від одного до чотирьох,

а також їх фармацевтично прийнятні солі, гідрати і проліки.

Найбільшу перевагу при цьому надають сполукам загальної формули (I),

в якій

R¹ означає залишок 2-тіофену, що може бути заміщений у 5-положенні залишком з ряду: атом хлору, бром, метильна або трифторметильна група,

R² означає D-A-,

причому

залишок «А» означає феніленову групу,

залишок «D» означає насичений п'яти- або шестичленний гетероцикл, який через атом азоту зв'язаний з «А»

і в якого в безпосередній близькості до зв'язувального атома азоту знаходиться карбонільна група і

у якого вуглецевий атом у циклі може бути замінений на гетероатом з ряду: атом сірки, азоту і кисню,

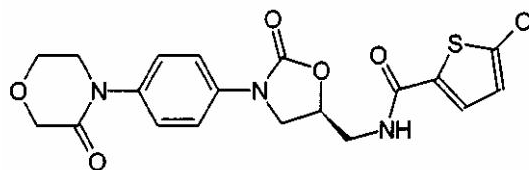
причому

зазначена раніше група «А» може бути від одного до двох разів заміщена в мета-положенні по відношенню до місця з'єднання з оксазолідиноном залишком з ряду: атом фтору, хлору, нітрогрупа, аміногрупа, трифторметильна група, метильна група або ціаногрупа,

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ і R⁸ означають атом водню,

а також їх фармацевтично прийнятні солі, гідрати і проліки.

Аналогічним чином найбільшу перевагу при цьому надають сполучі наступної формули



і її фармацевтично прийнятній солі, гідрату і пролікам.

До теперішнього часу оксазолідинони описувалися головним чином лише як антибіотики, а в деяких випадках і як блокатори моноаміноксидаз і антагоністів фібриногену [огляд по цій темі: B.Riedl, R.Endemann, Exp. Opin. Ther. Patents 1999, 9 (5), 625], причому для прояви антибактеріальної активності, зважаючи на все, виявляється обов'язковим присутність невеликої 5-[ацетиламінометильної] групи (переважно 5-[ацетиламінометильної] групи).

Заміщені арил- і гетероарилфенілоксазолідинони, у яких атом азоту оксазолідинонового кільця може бути зв'язаний із заміщеним від одного до декількох разів фенільним залишком і які можуть містити в 5-положенні оксазолідинонового кільця

незаміщений N-метил-2-тіофенкарбоксамідний залишок, а також їх застосування як речовини з антибактеріальною дією відомі [з патентів США №5929248, №5801246, №5756732, №5654435, №5654428 і №5565571].

Крім того, оксазолідинони, що містять бензамідинові групи, відомі як синтетичні проміжні продукти при синтезі інгібіторів фактора Ха або, відповідно, антагоністів фібриногену [міжнародна заявка на патент №A-99/31092, заявка на європейський патент №A-623615].

Сполуки формули (I) у залежності від набору замісників можуть існувати в стереоізомерних формах, що відрізняються як зображення і його дзеркальне відображення (енантіомери) або ж не так, як зображення і його дзеркальне відображення (діастереомери). В об'єм винаходу входять як енантіомери або діастереомери, так і будь-які їх суміші. Рацемічні форми так само, як і діастереомери, можуть бути розділені відомими способами на стереоізомерно однорідні складові частини.

Крім того, певні сполуки формули (I) можуть знаходитися в таутомерних формах. Це явище відоме фахівцям, і такі сполуки також входять в об'єм винаходу.

Солі, що не викликають побоювань з фізіологічної точки зору, тобто прийнятні з фармацевтичної точки зору солі, можуть бути представлені солями відповідних винаходів сполук з неорганічними або органічними кислотами. Перевага надається солям з такими неорганічними кислотами, як, наприклад, хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, фосфорна кислота або сірчана кислота, або ж солям з органічними карбоновими кислотами або сульфокислотами, наприклад, з оцтовою кислотою, трифтороцтовою кислотою, пропіоновою кислотою, малеїною кислотою, фумаровою кислотою, яблучною кислотою, лимонною кислотою, винною кислотою, молочною кислотою, бензойною кислотою або ж з метансульфокислотою, етансульфокислотою, бензолсульфокислотою, толлулсульфокислотою або з нафталіндисульфокислотою.

Як фармацевтично прийнятні солі можуть бути названі і солі із звичайними основами, наприклад, солі з лужними металами (наприклад, натрієві або калієві солі), солі з лужноземельними металами (наприклад, кальцієві або магнієві солі) або ж солі амонію, що є похідними аміаку або таких органічних амінів, як, наприклад, діетиламін, триетиламін, діізопропілетиламін, прокаїн, дибензиламін, N-метилморфолін, дигідроабіетиламін або метилпиперидин.

Поняття «гідрати» відноситься до таких форм сполук приведеної вище формули (I), що у твердому або в рідкому стані внаслідок гідратації утворюють молекулярне з'єднання з водою (сольват). У гідратах молекули води приєднані без участі валентних зв'язків міжмолекулярними силами, зокрема, за рахунок утворення місткових водневих зв'язків. Тверді гідрати містять воду у вигляді так званої кристалізаційної води в стехіометричних співвідношеннях, причому молекули води за станом зв'язуваності не обов'язково повинні бути рівноцінними. Прикладами гідратів є полуторні гідра-

ти, моногідрати, дигідрати або тригідрати. Також це відноситься і до гідратів солей сполук, що відповідають винаходу.

Поняття «проліки» стосується таких форм сполук наведеної вище формули (I), що самі по собі можуть бути біологічно активними або неактивними, але які, однак, можуть бути переведені у відповідну біологічно активну форму (наприклад у результаті метаболічного перетворення, сольволізу або іншим шляхом).

Поняття «галоген» стосується фтору, хлору, бромі й йоду. Перевага надається хлору або фтору.

Поняття «алкільна група з числом атомів вуглецю від одного до восьми» стосується лінійного або розгалуженого алкільного залишку з числом атомів вуглецю від одного до восьми. Як приклад можна назвати метильну, етильну, н-пропильну, ізопропильну, н-бутильну, ізобутильну, трет-бутильну, н-пентильну і н-гексильну групу. Похідними від цього визначення аналогічним чином є відповідні алкільні групи з меншим числом атомів вуглецю, наприклад алкільні групи з числом атомів вуглецю від одного до шести й алкільні групи з числом атомів вуглецю від одного до чотирьох. У загальному випадку перевага надається алкільній групі з числом атомів вуглецю від одного до чотирьох.

Похідними від цього поняття є і значення відповідних складових частин інших більш складних замісників, наприклад алкілсульфонільної, гідроксисалкілкарбонільної, алкоксисалкілкарбонільної, алкоксикарбонілаалкільної, алканойлалкільної, аміноалкільної або алкіламіноалкільної груп.

Поняття «циклоалкільна група з числом атомів вуглецю від трьох до семи» стосується циклічного алкільного залишку, що включає від трьох до семи атомів вуглецю. Як приклад можна навести циклопропильну, циклобутильну, циклопентильну, циклогексильну або циклогептильну групу. Похідними від цього поняття аналогічним чином є відповідні циклоалкільні групи з меншим числом атомів вуглецю, наприклад циклоалкільні групи з числом атомів вуглецю від трьох до п'яти. Перевага надається циклопропильній, циклопентильній і циклогексильній групам.

Похідними від цього поняття є також значення відповідних складових частин інших більш складних замісників, наприклад циклоалканойльної групи.

Поняття «алкенільна група з числом атомів вуглецю від двох до шести» стосується лінійного або розгалуженого алкенільного залишку з числом атомів вуглецю від двох до шести. Перевага надається лінійному або розгалуженому алкенільному залишку з числом атомів вуглецю від двох до чотирьох. Як приклад варто назвати вінільну, алілену, ізопропенільну і н-бут-2-ен-1-ільну групу.

Поняття «алкоксильна група з числом атомів вуглецю від одного до восьми» стосується лінійного або розгалуженого алкоксильного залишку з числом атомів вуглецю від одного до восьми. Як приклади варто назвати метоксигрупу, етоксигрупу, н-пропоксигрупу, ізопропоксигрупу, н-бутоксигрупу, ізобутоксигрупу, трет-бутоксигрупу,

н-пентоксигрупу, н-гексоксигрупу, н-гептоксигрупу і н-октоксигрупу. Похідними від цього поняття аналогічним чином є відповідні алкоксильні групи з меншим числом атомів вуглецю, наприклад, алкоксильні групи з числом атомів вуглецю від одного до шести й алкоксильні групи з числом атомів вуглецю від одного до чотирьох. У загальному випадку перевага надається алкоксильним групам з числом атомів вуглецю від одного до чотирьох.

Похідними від цього поняття є також значення відповідних складових частин інших більш складних замісників, наприклад алкоксиалкільної, алкоксикарбоніалкільної і алкоксикарбонільної груп.

Поняття «моно- або діалкіламінокарбонільна група з числом атомів вуглецю в кожній з алкільних груп від одного до чотирьох» стосується аміногрупи, що приєднана через карбонільну групу і має один лінійний або розгалужений алкільний замісник або, відповідно, два однакових або різних лінійних або розгалужених алкільних замісники з числом атомів вуглецю в кожній з них від одного до чотирьох. Як приклади варто назвати метиламіногрупу, етиламіногрупу, н-пропіламіногрупу, ізопропіламіногрупу, трет-бутиламіногрупу, N,N-диметиламіногрупу, N,N-диетиламіногрупу, N-метил-N-етиламіногрупу, N-метил-N-пропіламіногрупу, N-ізопропіл-N-пропіламіногрупу і N-трет-бутил-N-метиламіногрупу.

Поняття «алканойльна група з числом атомів вуглецю від одного до шести» стосується лінійного або розгалуженого алкільного залишку з числом атомів вуглецю від одного до шести, котрий у 1-положенні несе з'єднаний подвійним зв'язком атом кисню і приєднаний по 1-положенню. Як приклади варто назвати формільну, ацетильну, пропіонільну, н-бутирильну, ізобутирильну, півалоільну, н-гексаноїльну групу. Похідними від цього поняття аналогічним чином є відповідні алканойльні групи з меншим числом атомів вуглецю, наприклад, алканойльні групи з числом атомів вуглецю від одного до п'яти, алканойльні групи з числом атомів вуглецю від одного до чотирьох і алканойльні групи з числом атомів вуглецю від одного до трьох. У загальному випадку перевага надається алканойльним групам з числом атомів вуглецю від одного до трьох.

Похідними від цього поняття є також значення відповідних складових частин інших більш складних замісників, наприклад циклоалканойльної і алканойл-алкільної груп.

Поняття «циклоалканойльна група з числом атомів вуглецю від трьох до семи» стосується представленого вище циклоалкільного залишку з числом атомів вуглецю від трьох до семи, котрий приєднаний через карбонільну групу.

Поняття «алканойлоксиметилосигрупа з числом атомів вуглецю в алкільній групі від одного до шести» стосується лінійного або розгалуженого алканойлоксиметоксильного залишку з числом атомів вуглецю в алкільній групі від одного до шести. Як приклади варто назвати ацетоксиметилосигрупу, пропіонксиметилосигрупу, н-бутироксиметилосигрупу, ізобутироксиметилосигрупу, півалоїлоксиметилосигрупу, н-

гексаноїлоксиметилосигрупу. Похідними від цього поняття аналогічним чином є відповідні алканойлоксиметилосигрупи з меншим числом атомів вуглецю, наприклад, алканойлоксиметилосигрупи з числом атомів вуглецю в алкільному залишку від одного до трьох. У загальному випадку перевага надається алканойлоксиметилосигрупам з числом атомів вуглецю в алкільному залишку від одного до трьох.

Поняття «арильна група з числом атомів вуглецю від шести до чотирнадцяти» стосується ароматичного залишку з числом атомів вуглецю від шести до чотирнадцяти. Як приклад варто назвати фенільну, нафтильну, фенантренільну й антраценільну групу. Похідними від цього поняття аналогічним чином є відповідні арильні групи з меншим числом атомів вуглецю, наприклад, арильні групи з числом атомів вуглецю від шести до десяти. У загальному випадку перевага надається арильним групам з числом атомів вуглецю від шести до десяти.

Похідними від цього поняття є також значення відповідних складових частин інших більш складних замісників, наприклад арилкарбонільної групи.

Поняття «гетероарильна група з числом атомів вуглецю від п'яти до десяти або ароматичний гетероцикл із числом членів у циклі від п'яти до десяти, що включає до трьох гетероатомів та/або членів у ланцюзі на основі гетероатомів з ряду: сірка, кисень, азот та/або група -NO (фрагмент N-оксиду)» стосується моно- або біциклічної гетероароматичної сполуки, приєднаної через атом вуглецю в циклі гетероароматичної сполуки або також у відповідному випадку через атом азоту в циклі гетероароматичної сполуки. Як приклади варто назвати піридилну, піридил-1,4-оксидну, піримідильну, піридазинільну, піразинільну, тієнільну, фурильну, піролільну, піразолільну, імідазолільну, тіазолільну, оксазолільну або ізоксазолільну, індолізінільну, індолільну, бензо[b]тієнільну, бензо[b]фурильну, індазолільну, хінолільну, ізохінолільну, нафтиридинільну, хіназолінільну групу. Похідними від цього поняття аналогічним образом є відповідні гетероцикли з меншим розміром циклу, наприклад п'яти- або шестичленні ароматичні гетероцикли. У загальному випадку перевага надається п'яти- або шестичленним ароматичним гетероциклам, наприклад, піридиній, піридил-N-оксидній, піримідиній, піридазиніній, фурильній і тієнільній групам.

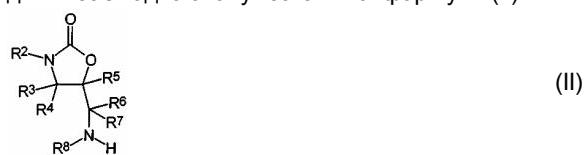
Похідними від цього поняття є також значення відповідних складових частин інших більш складних замісників, наприклад гетероарилкарбонільної групи з числом атомів вуглецю в гетероциклічному залишку від п'яти до десяти.

Поняття «насичений або частково ненасичений. моно- або біциклічний гетероцикл із числом членів від трьох до дев'яти, котрий може бути сконденсований з бензолом і який включає до трьох гетероатомів та/або членів у ланцюзі на основі гетероатомів з ряду атом сірки, сульфоксидна група, сульфонова група, атом азоту, група NO (фрагмент N-оксиду) та/або атом кисню», стосується гетероциклу, який може містити один подвійний зв'язок або кілька подвійних зв'язків, що

може бути моно- або біциклічним, у якого два сусідніх атоми вуглецю в циклі можуть бути сконденсовані з бензольним кільцем і який приєднаний через атом вуглецю в циклі або через атом азоту в циклі. Як приклади варто назвати тетрагідрофурильну, піролідинільну, піролінільну, піперидинільну, 1,2-дигідропіридинільну, 1,4-дигідропіридинільну, піперазинільну, морфолінільну, морфолініл-N-оксидну, тіоморфолінільну, азепаїнільну, 1,4-діазепінільну групу. Перевага надається піперидинільній, морфолінільній і піролідинільній групам.

Похідними від цього поняття є також аналогічні цикли з меншим розміром циклу, наприклад п'яти-, шести- і семичленні цикли.

Сполуки формули (I) можуть бути отримані, коли за одним з альтернативних шляхів [A] проводять взаємодію сполук загальної формули (II)



де залишки R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 і R^8 мають наведені вище значення,

з карбоновими кислотами загальної формули (III)



де залишок R^1 має наведене вище значення, або ж проводять взаємодії з відповідними галогенангідрідами карбонових кислот, переважно з хлорангідрідами карбонових кислот, або з відповідними симетричними або змішаними ангідридами карбонових кислот, що є похідними наведених вище карбонових кислот загальної формули (III),

причому реакцію проводять в інертних розчинниках у присутності, якщо це необхідно, активуючого реагенту або конденсуючого засобу, та/або основи з утворенням сполук загальної формули (I)



де залишки R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 і R^8 мають наведені вище значення, або ж, коли за альтернативним шляхом [B] із сполук загальної формули (IV)



де залишки R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 і R^8 мають наведені вище значення,

дією придатного селективного окислювача в інертному розчиннику отримують відповідні епоксиди загальної формули (V)



де залишки R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 і R^8 мають наведені вище значення,

і в інертному розчиннику в присутності, якщо це необхідно, каталізатора взаємодією з аміном загальної формули (VI)

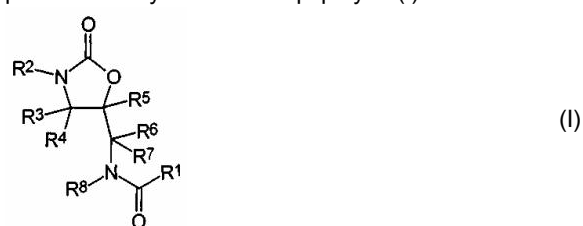


де залишок R^2 має наведене вище значення, спочатку одержують сполуки загальної формули (VII)



де залишки R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 і R^8 мають наведені вище значення,

і їх потім в інертному розчиннику в присутності фосгену або еквівалентної фосгену речовини, наприклад, карбонілдіімідазолу, циклізують з утворенням сполук загальної формули (I)



де залишки R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 і R^8 мають наведені вище значення,

причому, як для альтернативного способу [A], так і для альтернативного способу [B], у тих випадках, коли R^2 означає насичений або частково ненасичений циклічний вуглеводневий залишок з числом членів у циклі від трьох до семи, що має один або декілька однакових або різних гетероатомів з ряду: азот і сірка, за цим може йти окислення дією селективного окислювача до відповідного сульфону, сульфоксиду або N-оксиду та/або

як для альтернативного способу [A], так і для альтернативного способу [B], у тих випадках, коли молекула отриманої таким способом сполуки має нітрильну групу, за цим може йти перетворення такої нітрильної групи звичайними способами в амідновою групу, та/або

як для альтернативного способу [A], так і для альтернативного способу [B], у тих випадках, коли молекула отриманої таким способом сполуки включає аміногрупу з трет-бутоксикарбонільним захистом, за цим може йти відщеплення цієї трет-бутоксикарбонільної групи від аміногрупи звичайними способами, та/або

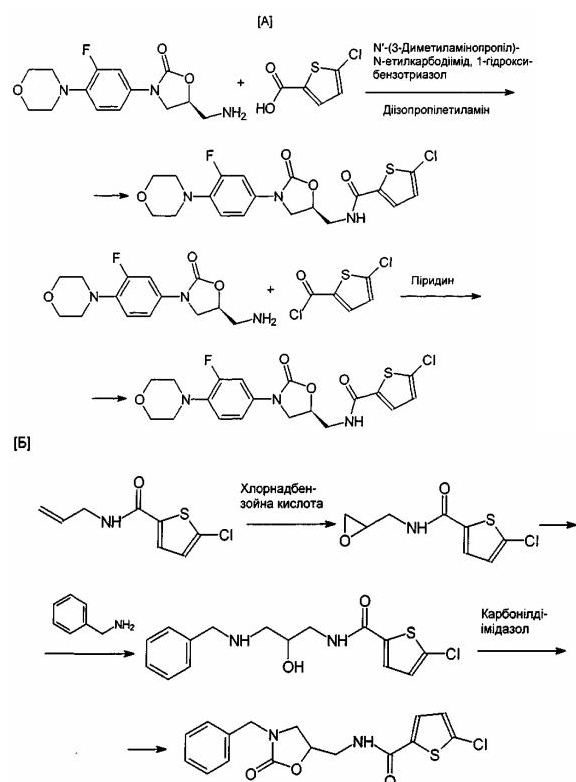
як для альтернативного способу [A], так і для альтернативного способу [B], у тих випадках, коли

молекула отриманої таким способом сполуки включає аніліновий або бензиламіновий залишок, за цим може йти взаємодія такої аміногрупи з різними реагентами, наприклад, з карбоновими кислотами, ангідридами карбонових кислот, хлорангідрідами карбонових кислот, ізоціанатами, хлоридами сульфокислот або з алкілгалогенідами з утворенням відповідних похідних,

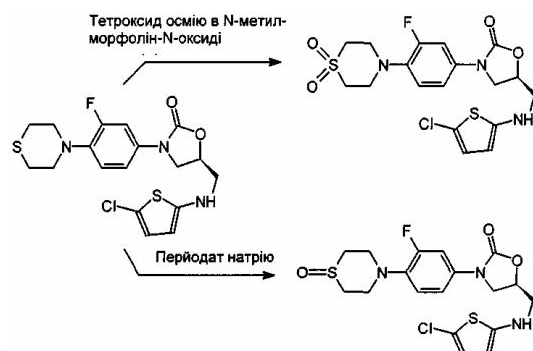
та/або

як для альтернативного способу [А], так і для альтернативного способу [Б], у тих випадках, коли молекула отриманої таким способом сполуки включає фенільний залишок, за цим може йти реакція з хлорсульфоновою кислотою і наступна взаємодія з амінами з утворенням відповідних сульфамідів.

Ці способи можуть бути як приклади проілюстровані наступними схемами реакцій.



Описаний раніше процес окислення, що може йти за цими перетвореннями, може бути проілюстрований наступною схемою реакцій.



Як розчинники для реалізації описаних вище способів підходять органічні розчинники, що є інертними в умовах реакцій. До них відносяться такі галогензаміщені вуглеводні, як дихлорметан, хлороформ, чотирихлористий вуглець, 1,2-дихлоретан, трихлоретан, тетрахлоретан, 1,2-дихлоретилен або трихлоретилен, такі прості ефіри, як діетиловий ефір, діоксан, тетрагідрофуран, диметиловий ефір гліколю або диметиловий ефір діетиленгліколю, такі спирти, як метанол, етанол, н-пропанол, ізопропанол, н-бутанол або трет-бутанол, такі вуглеводні, як бензол, ксилол, толуол, гексан або циклогексан, а також диметилформамід, диметилсульфоксид, ацетонітрил, піридин, гексаметилтриамід фосфорної кислоти або вода.

Можна також використовувати суміші розчинників, що складаються з вищезгаданих розчинників.

При цьому як активуючі реагенти або конденсуючі засоби, для наведених вище способів придатні зазвичай використовувані для цього реагенти, наприклад гідрохлорид N'-(3-диметиламінопропіл)-N-етилкарбодіміду, N,N'-дициклогексилкарбодімід, гідрат 1-гідрокси-1H-бензотриазолу і подібні їм сполуки.

Як основи придатні звичайні неорганічні й органічні основи. До них переважно відносяться такі гідроксиди лужних металів, як, наприклад, гідроксид натрію або гідроксид калію, або такі карбонати лужних металів, як карбонат натрію або калію або ж етилат натрію або калію, або трет-бутилат калію, такі амідні, як амід натрію, біс-(триметилсиліл)амід літію або діізопропіламід літію, або ж такі аміни, як триетиламін, діізопропілетиламін, діізопропіламін, 4-N,N-диметиламінопіридин або піридин.

При цьому основа може бути введена в реакцію в кількості від 1 до 5 молів, переважно від 1 до 2 молів, з розрахунку на 1 моль сполуки загальної формули (II).

У загальному випадку реакції протікають у температурному інтервалі від -78°C до температури кипіння реакційної маси, переважно в інтервалі від 0°C до температури кипіння реакційної маси.

Реакції можуть проводитися при нормальному, при підвищеному або при пониженому тиску (наприклад в інтервалі від 0,5 до 5 бар). У загальному випадку роботи проводять при нормальному тиску.

У якості придатних селективних окислювачів як при одержанні епоксидів, так і для можливого випадку проведення реакції окислення з утворенням сульфону, сульфоксиду або N-оксиду, можуть розглядатися, наприклад, м-хлорнадбензойна кислота, метаперіодат натрію, N-метилморфолін-N-оксид, монопероксифталева кислота або тетраоксид осмію.

Що стосується одержання епоксидів, то для цього використовують звичайні умови проведення реакцій.

Що стосується більш точних вказівок на умови проведення реакцій для окислення в сульфон, сульфоксид або N-оксид, якщо вони проводяться, те тут можна посилається [на наступну літературу:

M.R.Barbachyn і ін., J. Med. Chem. 1996, 39, 680, а також міжнародна заявка на патент №A-97/10223].

Крім того, можна звернутися до наведених в експериментальній частині прикладів від 14 до 16.

Амідування, якщо воно проводиться, протікає в звичайних умовах. Інші подробиці процесу можна знайти в прикладах від 31 до 35 і від 140 до 147.

Споуки формул (II), (III), (IV) і (V) загалом відомі фахівцям або ж вони можуть бути отримані звичайними способами. Одержання оксазолідинонів, зокрема необхідних 5-(амінометил)-2-оксооксазолідинонів, наведено [в міжнародних заявках на патенти №A-98/01446, №A-93/23384, №A-97/03072; J.A.Tucker і ін., J. Med. Chem. 1998, 41, 3727; S.J.Brickner і ін., J. Med. Chem. 1996, 39, 673; WAGregory і ін., J. Med. Chem. 1989, 32, 1673].

Для використання в комбінаціях переважною сполукою А) формули (I) є N-((5S)-2-оксо-3-[4-(3-оксо-4-морфолініл)феніл]-1,3-оксазолідин-5-іл)метил)-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід, сполука за прикладом 44.

Зокрема, комбінації, що відповідають винаходу, можуть знайти застосування для профілактики та/або для лікування артеріальних тромбозів і емболій при захворюваннях коронарних судин серця, при порушеннях кровообігу в судинах мозку і при порушеннях периферичного артеріального кровообігу. Крім того, комбінації з оксазолідинонів формули (I) і інгібіторів агрегації тромбоцитів, антикоагулянтів та/або фібринолітичних препаратів можуть, зокрема, знайти застосування для профілактики та/або для лікування венозних тромбозів і легеневих емболій.

Окремі активні речовини з комбінацій відомі з літератури і найчастіше їх можна придбати комерційним шляхом. В окремих випадках вони також як і оксазолідинони формули (I) можуть бути використані в субтерапевтичних ефективних дозах.

Для профілактики та/або для лікування захворювань артеріальних судин може бути використана комбінована терапія оксазолідинонами формули (I) з речовинами, що знижують рівень ліпідів, зокрема з такими інгібіторами 3-гідрокси-3-метилглутарил-кофермент-А-редуктази, як, наприклад, церивастатин (ривастатин, байкол; [патент США №5177080]), ловастатин (мевакор, [патент США №4231938]), симвастатин (зокор, [патент США №4444784]), правастатин (правахол, [патент США №4346227]), флувастатин (лескол, [патент США №5354772]), аторвастатин (ліпітор, [патент США №5273995]), або з засобами для коронарної терапії та/або судино-розширювальними засобами, зокрема з такими інгібіторами ангіотензинконвертуючого ферменту, як, наприклад, каптоприл, лізиноприл, еналаприл, раміприл, цилазаприл, беназеприл, фосиноприл, квінаприл, периндоприл; з такими антагоністами A-II (ангіотензин II) рецептора, як, наприклад, ембузартан [патент США №5863930], лозартан, валсартан, ірбезартан, кандезартан, епрозартан, темізартан; з такими антагоністами (3-адренорецептора, як, наприклад, карведілол, алпронолол, бісопролол, ацебутолол, атенолол, бетаксоллол, картеолол, метопролол, надолол, пенбутолол, піндолол, пропанонол, тімо-

лол; з такими антагоністами альфа-1-адренорецептора, як, наприклад, празозин, буназозин, доксазозин, теразозин; з такими діуретиками, як, наприклад, гідрохлоротіазид, фуросемід, буметанід, піретанід, торасемід, амілорид, дигідралазин; з такими блокаторами кальцієвих каналів, як, наприклад, верапаміл, ділтіазем або з такими дигідропіридиновими похідними, як, наприклад, ніфедипін (адалат) або нітрендипін (байотензин); з такими речовинами, що викликають підвищення рівня циклічного гуанозинмонофосфаті (цГМФ), як, наприклад, стимулятори розчинної гуанілатциклази [міжнародні заявки на патенти №98/16223, №98/16507, №98/23619, №00/06567, №00/06568, №00/06569, №00/21954, №00/66582, №01/17998, №01/19776, №01/19355, №01/19780, №01/19778].

Фармакотерапевтична ціль лікування коронарної хвороби серця, що вже проявилася, полягає в усуненні невідповідності між наявним у розпорядженні киснем і потребою в ньому в уражених ішемією ділянках серцевого м'яза. Тому, зокрема, для лікування коронарної хвороби серця, що вже проявилася, може знайти застосування комбінована терапія оксазолідиноном формули (I) із засобами для коронарної терапії, зокрема, з антагоністами (3-адренорецептора, з інгібіторами ангіотензинконвертуючого ферменту, з антагоністами A-II (ангіотензин II) рецептора, з такими нітратними препаратами, як, наприклад, ізосорбід-5-мононітрат, ізосорбід-динітрат, тринітрат гліцерину, з речовинами, що викликають підвищення рівня циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ), з блокаторами кальцієвих каналів. Багато з цих сполук використовуються також для лікування при підвищеному тиску.

Для розкриття закупорених у результаті тромбозу судин виправдала себе тромболітична терапія такими активаторами плазміногену (тромболітичними і фібринолітичними засобами), як, наприклад, активатор тканинного плазміногену, стрептокіназа, ретеплаза або урокіназа. Однак, введення одних тільки активаторів плазміногену не перешкоджає подальшому росту тромба. До того ж, високі дози активаторів плазміногену можуть підвищувати ризик кровотечі. Комбіноване введення тромболітичного засобу з оксазолідиноном формули (I) для розкриття закупорених у результаті тромбозу судин при коронарній хворобі серця, при ішемічних пароксизмах, при інсульті, при захворюваннях, пов'язаних із закупоркою периферичних артерій, і при легеневих емболіях зменшує подальший ріст тромбу завдяки блокуванню утворення тромбіну і тим самим знижує ризик нової закупорки. Крім того, при комбінованій терапії тромболітичним засобом і оксазолідиноном формули (I) знижуються терапевтично ефективні дози тромболітичного засобу, що приводить до зниження ризику зв'язаних із кровотечами ускладнень, забезпечуючи в такий спосіб значні переваги в порівнянні з монотерапією.

Оксазолідинони формули (i) можуть також прийматися в поєднанні з іншими речовинами з антикоагулянтною дією (антикоагулянтами) для профілактики та/або для лікування артеріальних,

внутрішньосерцевих і венозних тромбоемболічних захворювань. Комбінована терапія оксазолідинонами формули (I) з гепарином, зокрема, з такими низькомолекулярними гепаринами, як, наприклад, тинзапарин, цертопарин, парнапарин, надропарин, ардепарин, еноксапарин, ревіпарин, дальтепарин або з такими інгібіторами тромбіну прямої дії, як, наприклад, гірудин, приводить до посилення анти-тромботичної дії.

Крім того, оксазолідинони формули (I) можуть прийматися також у поєднанні з речовинами, що перешкоджають агрегації тромбоцитів (інгібітори агрегації кров'яних пластинок, інгібітори агрегації тромбоцитів) для профілактики та/або лікування артеріальних, внутрішньосерцевих і венозних тромбоемболічних захворювань. При ушкодженні ендотелію тромбоцити прикріплюються до стінок і активуються, що одночасно стимулює згортання крові. Це приводить до утворення тромбів, що містять тромбоцити і фібрин, причому тромбоцити вносять свій внесок у стабілізацію фібринової основи [J. Hirsh, E. W. Salzman, V. J. Marder, R. W. Colman, Overview of the Thrombotic Process and its Therapy, стор.1151-1163, в Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice, третє видання, редактори R. W. Colman, J. Hirsh, V. J. Marder, E. W. Salzman. J. B. Lippincott Company, Філадельфія, 1994]. Одночасне інгібування згортання крові й агрегації тромбоцитів приводить у такий спосіб до посилення анти-тромботичної дії. Для комбінованої терапії придатні, зокрема, композиції оксазолідинону формули (I) з такими інгібіторами агрегації тромбоцитів, як, наприклад, аспірин, тиклопідин (тиклід), клопідогрель (плавікс); такі антагоністи рецептора фібриногену (антагоністи глікопротеїнів IIb/IIIa), як, наприклад, абциксимаб, ептифібатид, тирофібан, ламіфібан, лефрадафібан.

При розгляді способів введення в організм відповідних винаходів сполук до уваги можуть бути прийняті всі звичайні лікарські форми. Перевага надається оральному, лінгвальному, сублінгвальному, буккальному, ректальному, зовнішньому або парентеральному (тобто без участі шлунково-кишкового тракту, тобто внутрішньовенному, внутрішньоартеріальному, внутрішньосерцевому, внутрішньошкірному, підшкірному, черезшкірному, внутрішньоочеревинному або внутрішньом'язовому) введенню.

Даному винаході відповідають лікарські форми, що поряд з нетоксичними інертними додатками у фармацевтичному відношенні допоміжними речовинами та/або речовинами-носіями містять одну або декілька комбінацій, що відповідають винаходу, або які складаються лише з однієї композиції, що відповідає винаходу, а також способи одержання таких комбінацій.

Комбінації, що відповідають винаходу, повинні міститися в наведених вище лікарських формах у концентрації від приблизно 0,1 до 99,5, переважно від приблизно 0,5 до 95мас.%, від усієї суміші.

Наведені вище лікарські форми можуть містити поряд із комбінаціями, що відповідають винаходу, й інші фармацевтично активні речовини.

Одержання наведених вище лікарських форм може проводитися звичайними способами за відомими методиками, наприклад, шляхом змішування активної речовини або активних речовин з речовиною-носієм або з речовинами-носіями.

У загальному випадку для досягнення бажаного результату певні переваги дає введення комбінацій, що відповідають винаходу, у загальних кількостях від приблизно 0,001 до 100мг/кг, переважно від приблизно 0,01 до 100мг/кг, зокрема від приблизно 0,1 до 10мг на кг маси тіла, протягом кожних 24 годин, причому введення може проводитися декількома окремими дозами.

Проте, в окремих випадках може з'явитися необхідність у відхиленні від зазначених вище кількостей, а саме в залежності від маси тіла, від способу введення ліків, від виду і важкості захворювання, у залежності від індивідуальної реакції на ліки, від особливості лікарської форми і від моменту часу або, відповідно, інтервалу, в який відбувається їх прийом. Так, у деяких випадках може виявитися достатньою менша, ніж зазначена вище мінімальна кількість, тоді як в інших випадках з'являється необхідність у перевищенні зазначеної верхньої границі. Наприклад, у випадку введення в організм підвищених кількостей можна рекомендувати їх розподіл протягом дня, а саме, за рахунок уведення декількох окремих доз або за рахунок вливання протягом тривалого часу.

Відповідно до цього іншим об'єктом винаходу є зазначені вище комбінації для профілактики та/або для лікування хвороб.

Іншим об'єктом винаходу є лікарські засоби, що містять не менше, ніж одну з зазначених вище комбінацій і, якщо це необхідно, інші фармацевтично активні речовини.

Іншим об'єктом винаходу є використання зазначених вище комбінацій для одержання лікарських засобів для профілактики та/або для лікування описаних раніше захворювань, переважно, тромбоемболічних захворювань, зокрема, інфаркту міокарда, стенокардії (включаючи нестабільну стенокардію), раптової зупинки серця, реоклюзії і рестенозу після ангіопластичних операцій або аортокоронарного шунтування, інсульту, переміжних ішемічних нападів, захворювань, пов'язаних із закупоркою периферичних артерій, емболії легень або глибоких венозних тромбозів.

Дані у відсотках в наступних прикладах відносяться в кожному окремому випадку до маси, а коли мова йде про частини, то до частини маси.

Приклади

А. Оцінка фізіологічної ефективності

1. Фізіологічна ефективність сполук Формули (I)

Сполуки формули (I) діють, зокрема, як селективні інгібітори фактора згортання крові Ха і не блокують або блокують тільки при набагато більш високих концентраціях такі інші серинові протеази, як тромбін, плазмін або трипсин.

Поняття «селективні» стосується таких інгібіторів фактора згортання крові Ха, у яких значення IC_{50} для інгібування фактора Ха в порівнянні зі значеннями IC_{50} для інгібування інших серинових протеаз, зокрема тромбіну, плазміну і трипсину,

менше в сто разів, переважно в п'ятсот разів, зокрема в тисячу разів, причому в тім, що стосується методик експериментальної перевірки селективності, необхідно взяти до уваги описувані далі методики експериментальної перевірки за прикладами А-1) а.1) і а.2).

Особливо корисні біологічні властивості сполук формули (I) можуть бути встановлені за допомогою наступних експериментів.

а) Опис експериментів (in vitro)

а.1) Вимірювання блокування фактора Ха

Ферментативна активність фактора Ха (FHa) людини вимірювали за результатами перетворення специфічного стосовно FHa хромогенного субстрату. При цьому фактор Ха відщеплює від хромогенного субстрату п-нітроанілін. Вимірювання проводились за наведеною далі методикою на планшетах для мікротитрування.

Досліджувані речовини розчиняють у диметилсульфоксиді в різних концентраціях і інкубують їх при температурі 25°C протягом 10 хвилин з FHa людини (0,5нмоль/л у вигляді розчину в тріс-буфері з концентрацією 50ммоль/л C,C,C-трис-(гідроксиметил)амінометану, 150ммоль/л хлориду натрію, 0,1% альбуміну бичачої сироватки, рН=8,3). У контрольному досліді беруть чистий диметилсульфоксид. Після цього додають хромогенний субстрат (150ммоль/л Pefachrome® FHa виробництва фірми Пентафарм). Після інкубування протягом 20 хвилин при 25 °C визначають екстинкцію при 405нм. Екстинкції в дослідних завантаженнях з досліджуваними речовинами порівнюють з контрольними дослідями без досліджуваної речовини і, виходячи з цього, розраховують значення IC₅₀.

а.2) Визначення селективності

Для доказу селективного інгібування фактора Ха досліджувані речовини випробували на інгібування таких серинових протеаз людини, як тромбін, трипсин, плазмін. Для визначення ферментативної активності тромбіну (75мОд/мл), трипсину (500мОд/мл) і плазіну (3,2нмоль/л) ці ферменти розчиняють у тріс-буфері (100ммоль/л, 20ммоль/л хлориду кальцію, рН=8,0) і протягом 10 хвилин інкубують з досліджуваною речовиною або з розчинником. Після цього додаванням відповідних специфічних хромогенних субстратів (Chromozym Thrombin® виробництва фірми Берінгер Маннгейм, Chromozym Trypsin® виробництва фірми Берінгер Маннгейм, Chromozym Plasmin® виробництва фірми Берінгер Маннгейм) запускають ферментативну реакцію і через 20 хвилин визначають екстинкцію при 405нм. Усі визначення проводять при 37°C. Екстинкції в дослідних завантаженнях з досліджуваними речовинами порівнюють з контрольними пробами без досліджуваної речовини і, виходячи з цього, розраховують значення IC₅₀.

а.3) Визначення антикоагулянтної дії

Антикоагулянтну дію досліджуваних речовин визначають in vitro у плазмі крові людини. Для цього людську кров збирають у приймальний посуд з використанням 0,11 молярного розчину цитрату натрію при співвідношенні в суміші цитрат натрію/кров, яке дорівнює 1/9. Безпосередньо після відбору кров добре перемішують і протягом 10

хвилин центрифугують при приблизно 2000g. Рідину над осадом відбирають піпеткою. Протромбінний час (ПЧ, синоніми: тромбопластинний час, експрес-аналіз) визначають у присутності змінюваних концентрацій досліджуваної речовини або відповідного розчинника за допомогою тест-набору, що надходить у продаж, (Neoplastin (виробництва Берінгер Маннгейм). Досліджувані сполуки протягом 10 хвилин інкубують з плазмою при температурі 37°C. Після цього додаванням тромбопластину викликають згортання і фіксують час початку згортання. Визначають концентрацію досліджуваної речовини, що приводить до дворазового збільшення протромбінного часу.

б) Визначення антитромботичної дії (in vivo)

6.1) Модель артеріовенозного шунтування (на пацюках)

Негодованих самців пацюків (штам HSD CPB.WU) вагою від 200 до 250г наркотизують розчином Rompun/Ketavet (12мг/кг/50мг/кг). Утворення тромбу викликають на артеріовенозному шунті за методикою, аналогічною описаній [Christopher N. Berry та ін., Br. J. Pharmacol. (1994), 113, 1209-1214]. Для цього препарують ліву яремну вену і праву сонну артерію. Між обома судинами встановлюють екстракорпоральний шунт за допомогою поліетиленового (PE 60) шлангу довжиною 10см. У середині цього поліетиленового шлангу вставлений ще один поліетиленовий (PE 160) шланг довжиною 3см, в якому для утворення тромбогенної поверхні розміщену петлю зі згорнутої в петлю розкуйовдженої нейлонової нитки. Екстракорпоральний кровообіг підтримують протягом 15 хвилин. Після цього видаляють шунт і відразу зважують нейлонову нитку з тромбом. Початкову масу нейлонової нитки визначають до початку досліді. Досліджувані речовини вводять ненаркотизованим тваринам перед накладанням екстракорпорально-го кровообігу внутрішньовенно через вену хвоста або орально через глотковий зонд.

Результати наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Антитромботична дія в моделі артеріовенозного шунта (на пацюках) після орального або внутрішньовенного введення

Приклад	ЕД ₅₀ (мг/кг) орально	ЕД ₅₀ (мг/кг) внутрішньовенно
1		10
17		6
44	3	
95		3
114		3
115		3
123	3	
162		3

6.2) Модель артеріального тромбозу (на пацюках)

Негодованих самців пацюків (штам HSD CPB.WU) наркотизують так, як описано вище. Вага пацюків у середньому складає близько 200г. Ліву сонну артерію препарують на довжину близь-

ко 2 см. Утворення артеріального тромбу індукують шляхом механічного ушкодження судини за методикою, аналогічною описаній [K.Meng та ін., Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. (1977), 301, 115-119]. Для цього препаровану сонну артерію відключають від кровообігу затискачами, протягом двох хвилин охолоджують у металевому жолобку до -12°C і для стандартизації розміру тромбу одночасно стискають за допомогою вантажу в 200 г. Після цього додатково знижують потік крові пружинним затискачем, що охоплює сонну артерію, установленим на деякому віддаленні від ушкодженої ділянки судини. Близький затискач знімають, закривають рану і знову відкривають її через 4 години для видалення ушкодженої ділянки судини. Відрізок судини розрізають у подовжньому напрямку і видаляють тромб з ушкодженої ділянки судини. Відразу визначають масу тромбів у вологому стані. Досліджувані речовини вводять ненаркотизованим тваринам перед початком досліду внутрішньовенно через вену хвоста або орально через глотковий зонд.

б.3) Модель венозного тромбозу (на пацюках)

Негодованих самців пацюків (штам HSD CPB:WU) наркотизують так, як описано вище. Вага пацюків у середньому складає близько 200 г. Ліву яремну вену препарують на довжину близько 2 см. Утворення венозного тромбу індукують шляхом механічного пошкодження судини за методикою, аналогічною описаній [K.Meng та ін., Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. (1977), 301, 115-119]. Для цього яремну вену відключають від кровообігу затискачами, протягом двох хвилин охолоджують у металевому жолобку до -12°C і для стандартизації розміру тромбу одночасно стискають за допомогою вантажу в 200 г. Знову відкривають

кровообіг і закривають рану. Через 4 години знову відкривають рану для видалення тромбу з ушкодженої ділянки судини. Відразу визначають масу тромбів у вологому стані. Досліджувані речовини вводять ненаркотизованим тваринам перед початком досліду внутрішньовенно через вену хвоста або орально через глотковий зонд.

2. Фізіологічна ефективність композицій на основі сполук Формули (I)

а) Дослідження *in vivo* на моделі тромбозу (на пацюках)

У наркотизованих пацюків (штам HSD CPB:WU, Harlan Winkelmann) препарують сонну артерію. У препаровану судину обережно вставляють шматочок фільтрувального паперу, просоченого 10%-ним водним розчином трихлориду заліза (у вигляді розчину в нормальному розчині соляної кислоти) відповідно до методики, описаної у роботі Kurz та ін. [Rat Model of Arterial Thrombosis Induced by Ferric Chloride, Thrombosis Research, 60, 269-280, 1990]. Через 3 хвилини шматочок фільтрувального паперу видаляють. Через 15 хвилин витягають сонну артерію, відокремлюють тромб і відразу зважують його. Тваринам (10 пацюків у групі) попередньо вводять 1 мг/кг відповідних окремих речовин (оксазолідинон формули (I) або, відповідно, компоненту композиції) або ж вводять композицію з 1 мг/кг оксазолідинона формули (I) і 1 мг/кг компонента композиції. Тваринам контрольної групи вводять відповідний розчинник. Статистичну значимість розраховують за допомогою *t*-критерію Стьюдента. Статистично достовірними вважаються значення ефективності з $p < 0,05$ [Medical Statistics, MJ Campbell, D.Machin, Друге видання, John Wiley & Sons]. Результати наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

Синергізм антитромботичної дії в композиції оксазолідинону формули (I) з інгібітором агрегації тромбоцитів

Зниження маси тромбу після орального введення		
Сполука за прикладом 44 [1 мг/кг]	Клопідогрель [1 мг/кг]	Композиція із сполуки за прикладом 44 [1 мг/кг] із клопідогрелем [1 мг/кг]
22%	28%	39%
Ефект відсутній ($p > 0,05$)	Ефект відсутній ($p > 0,05$)	Ефективно ($p < 0,05$)

Як показують наведені в таблиці 2 дані, за допомогою композиції з оксазолідинону формули (I), наприклад, сполуки за прикладом 44, і такого інгібітору агрегації тромбоцитів, як клопідогрель, досягається ефект синергізму, тобто обидва компоненти підсилюють дію один одного. При використанні їх поодиноко як єдиних активних речовин обидві сполуки у використовуваному дозуванні неефективні. На відміну від цього, композиція з обох сполук приводить до помітного зниження маси тромбу. За допомогою композиції з оксазолідинонів формули (I) і речовини, що інгібує агрегацію тромбоцитів, можна в такий спосіб значно поліпшити антитромботичну терапію.

Б. Приклади одержання

Вихідні сполуки

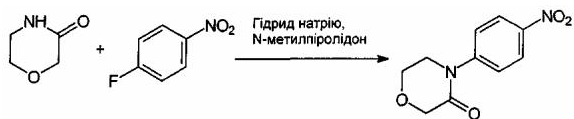
Одержання 3-морфолінону описане [в патенті США №5349045].

Одержання N-(2,3-епоксипропіл)фталіміду описано в [J.-W.Chem та ін. Tetrahedron Lett. 1998, 39, 8483].

Заміщені аніліни можуть бути отримані в результаті взаємодії, наприклад 4-фторнітробензолу, 2,4-дифторнітробензолу або 4-хлорнітробензолу з відповідними амінами або амідами в присутності основи. Ця реакція може також проводитися в присутності таких паладієвих каталізаторів, як діацетат паладію/DPPF/трет-бутилат натрію (Tetrahedron Lett. 1999, 40, 2035) або мідь (Renger, Synthesis 1985, 856; Aebischer і ін., Heterocycles 1998, 48, 2225). Галогензамещені ароматичні сполуки без нітрогрупи можуть бути також спочатку перетворені у відповідні аміди для того, щоб потім

нітрувати їх у 4-положенні [патент США №3279880].

І. 4-(4-Морфолін-3-оніл)нітробензол



У 2л N-метилпіролідону розчиняють 2моль (202г) морфолін-3-ону [E.Pfeil, U.Harder, Angew. Chem. 79, 1967, 188]. Протягом двох годин окремими порціями додають 88г (2,2моль) гідриду натрію (60% у парафіні). Після закінчення виділення водню протягом 1 години додають краплями при охолодженні, підтримуючи кімнатну температуру, 282г (2моль) 4-фторнітробензолу і залишають реакційну суміш на ніч при перемішуванні. Після цього у вакуумі 12мбар при температурі 76°C відганяють 1,7л об'єму рідини, залишок виливають у 2л води й екстрагують цю суміш двічі за допомогою 1л етилацетату. Після промивання об'єднаних органічних фаз водою сушать сульфатом натрію і відганяють у вакуумі розчинник. Очищення проводять хроматографуванням на силікагелі сумішшю гексан/етилацетат (1:1) з наступною кристалізацією з етилацетату. Продукт одержують у вигляді безбарвної або коричневатої твердої речовини з виходом 78г (17,6% від теорії).

¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃): 3,86 (м, 2H, CH₂CH₂), 4,08 (м, 2H, CH₂CH₂), 4,49 (с, 2H, CH₂O), 7,61 (д, 2H, ³J=8,95Гц, CHCH), 8,28 (д, 2H, ³J=8,95Гц, CHCH).

МС (відносна інтенсивність у %): 222 (74, M⁺), 193 (100), 164 (28), 150 (21), 136 (61), 117 (22), 106 (24), 90 (37), 76 (38), 63 (32), 50 (25).

Аналогічно синтезовані наступні сполуки:

- 3-фтор-4-(4-морфолін-3-оніл)нітробензол,
- 4-(N-піперидоніл)нітробензол,
- 3-фтор-4-(N-піперидоніл)нітробензол,
- 4-(N-піролідоніл)нітробензол,
- 3-фтор-4-(N-піролідоніл)нітробензол.

І. 4-(4-Морфолін-3-оніл)анілін



В автоклаві в 200мл тетрагідрофурану розчиняють 63г (0,275моль) 4-(4-морфолін-3-оніл)нітробензолу, додають 3,1г 5%-ного паладію на вугіллі і 8 годин гідрують при температурі 70°C і при тиску водню 50бар. Після відокремлення каталізатора фільтруванням відганяють у вакуумі розчинник і очищують продукт кристалізацією з етилацетату. Одержують продукт у вигляді безбарвної або блакитнуватої твердої речовини з виходом 20г (37,6% від теорії).

Очищення також може бути проведено хроматографуванням на силікагелі сумішшю гексану і етилацетату.

¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃): 3,67 (м, 2H, CH₂CH₂), 3,99 (м, 2H, CH₂CH₂), 4,27 (с, 2H, CH₂CO), 6,68 (д,

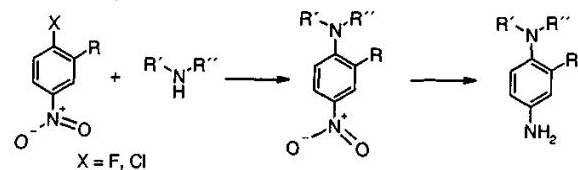
2H, ³J= 8,71Гц, CHCH), 7,03 (д, 2H, ³J= 8,71Гц, CHCH).

МС (відносна інтенсивність у %): 192 (100, M⁺), 163 (48), 133 (26), 119(76), 106 (49), 92 (38), 67 (27), 65 (45), 52 (22), 28 (22).

Аналогічно синтезовані наступні сполуки:

- 3-фтор-4-(4-морфолін-3-оніл)анілін,
- 4-(N-піперидоніл)анілін,
- 3-фтор-4-(N-піперидоніл)анілін,
- 4-(N-піролідоніл)анілін,
- 3-фтор-4-(N-піролідоніл)анілін.

Загальний спосіб одержання 4-заміщених анілінів взаємодією 1-фтор-4-нітробензолів і 1-хлор-4-нітробензолів з первинними і вторинними амінами з наступним відновленням



Еквімолярні кількості фторнітробензолу або, відповідно, хлорнітробензолу й аніліну розчиняють у диметилсульфоксиді або в ацетонітрилі (концентрація розчину від 0,1моль/л до 1,0моль/л) і залишають при перемішуванні на ніч при температурі 100°C. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляють ефіром і промивають водою. Органічну фазу сушать над сульфатом магнію, фільтрують і випарюють. Якщо в реакційній суміші випадає осад, то його відфільтровують і промивають ефіром або ацетонітрилом. Якщо й у матковому розчині виявляється продукт, то його обробляють ефіром і водою, як це описано вище. Сирі продукти можуть бути очищені хроматографуванням на силікагелі (сумішами дихлорметан/циклогексан і дихлорметан/етанол).

Для завершального відновлення нітросполуку розчиняють у метанолі, в етанолі або в сумішах етанолу з дихлорметаном (концентрації в розчинах від 0,01моль/л до 0,5моль/л), додають 10%-ний паладій на вугіллі і залишають на ніч при перемішуванні в атмосфері водню при нормальному тиску. Потім фільтрують і випарюють. Сирий продукт може бути очищений хроматографуванням на силікагелі (сумішами дихлорметану з етанолом) або методом препаративної ВЕРХ з оберненням фаз (сумішами ацетонітрилу з водою).

Як альтернативний відновлювальний агент може бути також використаний порошок заліза. Для цього нітросполуку розчиняють в оцтовій кислоті (концентрація в розчині від 0,1моль/л до 0,5моль/л) і при 90°C окремими порціями додають протягом 10-15 хвилин шість еквівалентів порошку заліза і воду (від 0,3 до 0,5 від об'єму оцтової кислоти). Через 30 хвилин при температурі 90°C фільтрують і випарюють фільтрат. Залишок екстрагують етилацетатом з додаванням 2 N розчину гідроксиду натрію. Органічну фазу сушать над сульфатом магнію, фільтрують і випарюють. Сирий продукт може бути очищений хроматографуванням на силікагелі (сумішами дихлорметану з етанолом) або методом препаративної ВЕРХ з оберненням фаз (сумішами ацетонітрилу з водою).

Аналогічним способом одержують наступні далі вихідні з'єднання.

III-1. Трет-бутил-1-(4-амінофеніл)-L-пролінат
МС (іонізація електророзпилюванням): m/z (%)=304 ($M+H+CH_3CN$, 100), 263 ($M+H$, 20). ВЕРХ (метод 4): час утримування 2,79хв.

III-2. 1-(4-Амінофеніл)-3-піперидинкарбоксамід
МС (іонізація електророзпилюванням): m/z (%)=220 ($M+H$, 100).

ВЕРХ (метод 4): час утримування 0,59хв.

III-3. 1-(4-Амінофеніл)-4-піперидинкарбоксамід
МС (іонізація електророзпилюванням): m/z (%)=220 ($M+H$, 100).

ВЕРХ (метод 4): час утримування 0,57хв.

III-4. 1-(4-Амінофеніл)-4-піперидинон
МС (іонізація електророзпилюванням): m/z (%)=191 ($M+H$, 100).

ВЕРХ (метод 4): час утримування 0,64хв.

III-5. 1-(4-Амінофеніл)-L-пролінамід
МС (іонізація електророзпилюванням): m/z (%)=206 ($M+H$, 100).

ВЕРХ (метод 4): час утримування 0,72хв.

III-6. [1-(4-Амінофеніл)-3-піперидиніл]метанол
МС (іонізація електророзпилюванням): m/z (%)=207 ($M+H$, 100).

ВЕРХ (метод 4): час утримування 0,60хв.

III-7. [1-(4-Амінофеніл)-2-піперидиніл]метанол
МС (іонізація електророзпилюванням): m/z (%)=207 ($M+H$, 100).

ВЕРХ (метод 4): час утримування 0,59хв.

III-8. Етиловий ефір 1-(4-амінофеніл)-2-піперидинкарбонової кислоти

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z (%)=249 ($M+H$, 35), 175 (100).

ВЕРХ (метод 4): час утримування 2,43хв.

III-9. [1-(4-Амінофеніл)-2-піролідиніл]метанол
МС (іонізація електророзпилюванням): m/z (%)=193 ($M+H$, 45).

ВЕРХ (метод 4): час утримування 0,79хв.

III-10. 4-(2-Метилгексагідро-5Н-піроло[3,4-d]ізоксазол-5-іл)феніламін

Одержують з 2-метилгексагідро-2Н-піроло[3,4-d]ізоксазолу [Ziegler, Carl B. та ін.,

J. Heterocycl. Chem., 25, 2, 1988, 719-723].

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z (%)=220 ($M+H$, 50), 171 (100).

ВЕРХ (метод 4): час утримування 0,54хв.

III-11. 4-(1-Піролідиніл)-3-(трифторметил)анілін
МС (іонізація електророзпилюванням): m/z (%)=231 ($M+H$, 100).

ВЕРХ (метод 7): час утримування 3,40хв.

III-12. 3-Хлор-4-(1-піролідиніл)анілін
МС (іонізація електророзпилюванням): m/z (%)=197 ($M+H$, 100).

ВЕРХ (метод 4): час утримування 0,78хв.

III-13. 5-Аміно-2-(4-морфолініл)бензамід
МС (іонізація електророзпилюванням): m/z (%)=222 ($M+H$, 100).

ВЕРХ (метод 4): час утримування 0,77хв.

III-14. 3-Метокси-4-(4-морфолініл)анілін
МС (іонізація електророзпилюванням): m/z (%)=209 ($M+H$, 100).

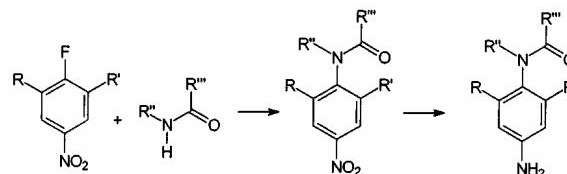
ВЕРХ (метод 4): час утримування 0,67хв.

III-15. 1-[5-Аміно-2-(4-морфолініл)феніл]етанон

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z (%)=221 ($M+H$, 100).

ВЕРХ (метод 4): час утримування 0,77хв.

Загальний спосіб одержання 4-заміщених анілінів взаємодією 1-фтор-4-нітробензолів з амідами з наступним відновленням



У диметилформаміді розчиняють амід і додають 1,5 еквівалента трет-бутилата калію. Суміш перемішують протягом 1 години при кімнатній температурі, потім окремими порціями додають 1,2 еквіваленти 1-фтору-4-нітробензолу. Реакційну суміш залишають при перемішуванні на ніч при кімнатній температурі, розбавляють ефіром або етилацетатом і промивають насиченим розчином бікарбонату натрію у воді. Органічну фазу сушать над сульфатом магнію, фільтрують і випарюють. Сирий продукт може бути очищений хроматографуванням на силікагелі (сумішами дихлорметану з етанолом).

Для наступного відновлення нітросполуку розчиняють в етанолі (концентрації в розчинах від 0,01моль/л до 0,5моль/л), додають 10%-ний паладій на вугіллі і залишають на ніч при перемішуванні в атмосфері водню при нормальному тиску. Потім фільтрують і випарюють. Сирий продукт може бути очищений хроматографуванням на силікагелі (сумішами дихлорметану з етанолом) або методом препаративної ВЕРХ з оберненням фаз (сумішами ацетонітрилу з водою).

У якості альтернативного відновлювального агенту може бути також використаний порошок заліза. Для цього нітросполуку розчиняють в оцтовій кислоті (концентрація в розчині від 0,1моль/л до 0,5моль/л) і при 90°C окремими порціями додають протягом 10-15 хвилин шість еквівалентів порошку заліза і воду (від 0,3 до 0,5 від об'єму оцтової кислоти). Через 30 хвилин при температурі 90°C фільтрують і фільтрат випарюють. Залишок екстрагують етилацетатом з додаванням 2N розчину гідроксиду натрію. Органічну фазу сушать над сульфатом магнію, фільтрують і випарюють. Сирий продукт може бути очищений хроматографуванням на силікагелі (сумішами дихлорметану з етанолом) або методом препаративної ВЕРХ з оберненням фаз (сумішами ацетонітрилу з водою).

Аналогічним способом одержують наступні вихідні сполуки.

IV-1.1-[4-Аміно-2-(трифторметил)Феніл]-2-піролідинон

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z (%)=245 ($M+H$, 100). ВЕРХ (метод 4): час утримування 2,98хв.

IV-2. 4-[4-Аміно-2-(трифторметил)феніл]-3-морфоліон

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z (%)=261 ($M+H$, 100).

ВЕРХ (метод 4): час утримування 2,54хв.

IV-3. 4-(4-Аміно-2-хлорфеніл)-3-морфолінон
МС (іонізація електророзпилюванням): m/z
(%)=227 (M+H, 100).

ВЕРХ (метод 4): час утримування 1,96хв.

IV-4. 4-(4-Аміно-2-метилфеніл)-3-морфолінон
МС (іонізація електророзпилюванням): m/z
(%)=207 (M+H, 100).

ВЕРХ (метод 4): час утримування 0,71хв.

IV-5. 5-Аміно-2-(3-оксо-4-морфолініл)бензонітрил
МС (іонізація електророзпилюванням): m/z
(%)=218 (M+H, 100).

ВЕРХ (метод 4): час утримування 1,85хв.

IV-6.1-(4-Аміно-2-хлорфеніл)-2-піролідинон
МС (іонізація електророзпилюванням): m/z
(%)=211 (M+H, 100).

ВЕРХ (метод 4): час утримування 2,27хв.

IV-7. 4-(4-Аміно-2,6-диметилфеніл)-3-морфолінон
Одержують з 2-фтор-1,3-диметил-5-нітробензолу [Bartoli та ін., J. Org. Chem. 1975, 40, 872]

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z
(%)=221 (M+H, 100).

ВЕРХ (метод 4): час утримування 0,77хв.

IV-8. 4-(2,4-Діамінофеніл)-3-морфолінон
Одержують з 1-фтор-2,4-динітробензолу.
МС (іонізація електророзпилюванням): m/z
(%)=208 (M+H, 100).

ВЕРХ (метод 4): час утримування 0,60хв.

IV-9. 4-(4-Аміно-2-хлорфеніл)-2-метил-3-морфолінон
Одержують з 2-метил-3-морфолінону [E.Pfeil, U.Harder, Angew. Chem. 1967, 79, 188].

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z
(%)=241 (M+H, 100).

ВЕРХ (метод 4): час утримування 2,27хв.

IV-10. 4-(4-Аміно-2-хлорфеніл)-6-метил-3-морфолінон
Одержують з 6-метил-3-морфолінону [європейський патент №350002].

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z
(%)=241 (M+H, 100).

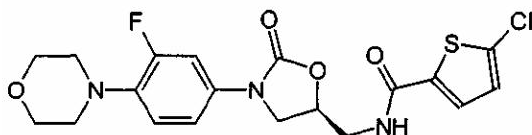
ВЕРХ (метод 4): час утримування 2,43хв.

Приклади синтезів

Наступні приклади від 1 до 13, від 17 до 19 і від 36 до 57 стосуються варіанту [A] способу одержання.

Приклад 1

Одержання N-(((5S)-3-(3-фтор-4-морфолінофеніл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл)-метил)-5-хлор-2-тіофенкарбоксаміду



У 9,9мл диметилформаміду розчиняють 0,45г (1,52ммоль) (5S)-5-(амінометил)-3-(3-фтор-4-морфолінофеніл)-1,3-оксазолідин-2-ону (отриманого за методикою [S.J.Brickner та ін., J.Med. Chem. 1996, 39, 673]), 0,25г (1,52ммоль) 5-хлортіофен-2-карбонової кислоти і 0,3 і (1,3 еквіваленти) гідрату 1-гідрокси-1Н-бензотриазолу. До цієї суміші додають 0,31г (1,98ммоль, 1,3 еквіваленти) N'-(3-

диметиламінопропіл)-N-етилкарбодіміду і при кімнатній температурі додають краплями 0,39г (0,53мл, 3,05ммоль, 2 еквіваленти) діізопропілетиламіну. Залишають на ніч при перемішуванні при кімнатній температурі. Додають 2г силікагелю і випарюють суміш у вакуумі до сухого залишку. Залишок хроматографують на силікагелі і елюють сумішшю толуол/етилацетат з градієнтом концентрацій. Одержують 0,412г (61,5% від теорії) цільової сполуки з т.пл. 197°C.

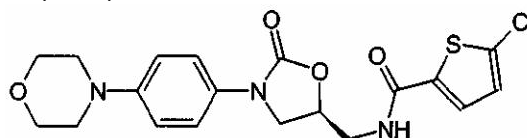
R_f (SiO₂, толуол/етилацетат 1:1)=0,29 (у вихідного продукту $R_f=0,0$).

МС (десорбційно-хімічна іонізація): 440,2 (M+H), Cl-матриця.

¹H-ЯМР (d₆-DMSO, 300МГц): 2,95 (м, 4H), 3,6 (т, 2H), 3,72 (м, 4H), 3,8 (д, 1H), 4,12 (т, 1H), 4,75-4,85 (м, 1H), 7,05 (т, 1H), 7,15-7,2 (м, 3H), 7,45 (д, 1H), 7,68 (д, 1H), 8,95 (т, 1H).

Приклад 2

N-(((5S)-3-(4-Морфолінофеніл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл)метил)-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід



Одержують за методикою, аналогічною описаній в прикладі 1, з бензил-4-морфолінофенілкарбамату через стадію утворення (5S)-5-(амінометил)-3-(3-фтор-4-морфолінофеніл)-1,3-оксазолідин-2-ону.

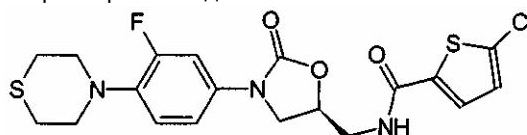
Т.пл. 198°C.

IC₅₀=43нм.

R_f (SiO₂, толуол/етилацетат 1:1)=0,24.

Приклад 3

N-(((5S)-3-[3-Фтор-4-(1,4-тіазинан-4-іл)феніл]-2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл)метил)-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід



Одержують аналогічно з (5S)-5-(амінометил)-3-[3-фтор-4-(1,4-тіазинан-4-іл)феніл]-1,3-оксазолідин-2-ону [про одержання див. M.R.Barbachyn та ін., J. Med. Chem. 1996, 39, 680].

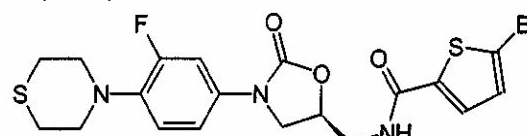
Т.пл. 193°C.

Вихід 82%.

R_f (SiO₂, толуол/етилацетат 1:1)=0,47 (у вихідного продукту $R_f=0,0$).

Приклад 4

5-Бром-N-(((5S)-3-[3-фтор-4-(1,4-тіазинан-4-іл)феніл]-2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл)метил)-2-тіофенкарбоксамід

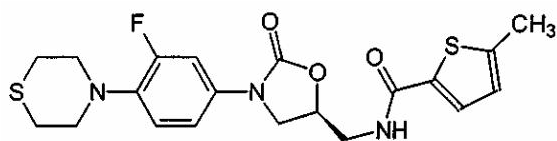


Одержують аналогічно з 5-бромтіофен-2-карбонової кислоти.

Т.пл. 200°C.

Приклад 5

5-Метил-N-(((5S)-3-[3-фтор-4-(1,4-тіазинан-4-іл)феніл]-2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл]метил)-2-тіофенкарбоксамід

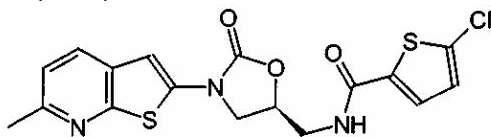


Одержують аналогічно з 5-метилтіофен-2-карбонової кислоти.

Т.пл. 167°C.

Приклад 6

N-(((5S)-3-(6-Метилтієно[2,3-б]піридин-2-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл]метил)-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід

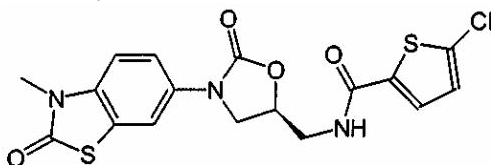


Одержують аналогічно з (5S)-5-(амінометил)-3-(6-метилтієно[2,3-б]піридин-2-іл)-1,3-оксазолідин-2-ону (його одержання описане [в заявці на європейський патент №A-785200]).

Т.пл. 247°C.

Приклад 7

N-(((5S)-3-(3-Метил-2-оксо-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл]метил)-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід

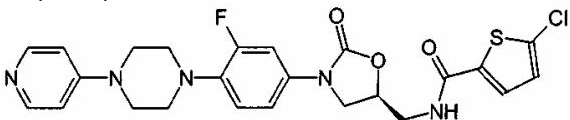


Одержують аналогічно з 6-((5S)-5-(амінометил)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)-3-метил-1,3-бензотіазол-2(3H)-ону (його одержання описане [в заявці на європейський патент №A-738726]).

Т.пл. 217°C.

Приклад 8

N-(((5S)-3-[3-Фтор-4-[4-(4-піридиніл)піперазино]феніл]-2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл]метил)-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід

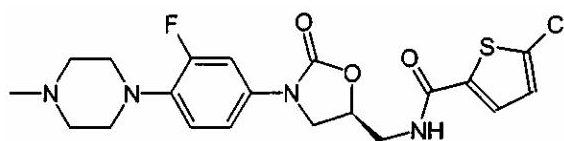


Одержують аналогічно з (5S)-5-(амінометил)-3-[3-фтор-4-[4-(4-піридиніл)піперазино]феніл]-1,3-оксазолідин-2-ону (його одержують аналогічно методиці, [описаній J.A-Тискетта ін., J. Med. Chem. 1998, 41, 3727]).

МС (іонізація електророзпилюванням): 516 (M+H), Cl-матриця.

Приклад 9

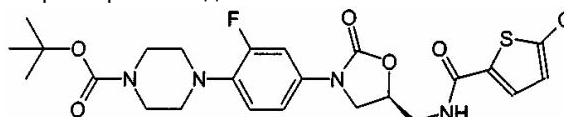
N-(((5S)-3-[3-Фтор-4-(4-метилпіперазино)феніл]-2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл]метил)-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід



Одержують аналогічно з (5S)-5-(амінометил)-3-[3-фтор-4-(4-метилпіперазино)феніл]-1,3-оксазолідин-2-ону.

Приклад 10

N-(((5S)-3-[3-Фтор-4-(4-трет-бутоксикарбонілпіперазин-1-іл)феніл]-2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл]метил)-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід



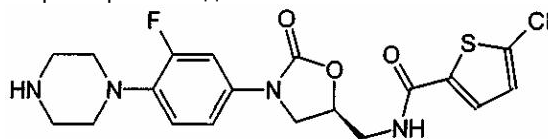
Одержують аналогічно з (5S)-5-(амінометил)-3-[3-фтор-4-(4-трет-бутоксикарбоніл-піперазин-1-іл)феніл]-1,3-оксазолідин-2-ону. (його одержання наведене у вже цитованій [міжнародній заявці на патент №A-93/23384]).

Т.пл. 184°C.

R_f (SiO₂, толуол/етилацетат 1:1)=0,42.

Приклад 11

N-(((5S)-3-[3-Фтор-4-(4-піперазин-1-іл)феніл]-2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл]метил)-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід

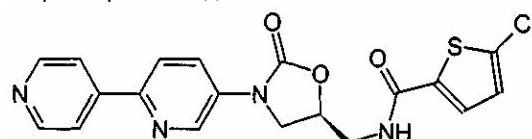


Одержують дією трифтороцтової кислоти в метиленхлориді на сполуку за прикладом 10. IC₅₀=140nM.

¹H-ЯМР (d₆-DMSO): 3,01-3,25 (м, 8H), 3,5-3,65 (м, 2H), 3,7-3,9 (м, 1H), 4,05-4,2 (м, 1H), 4,75-4,9 (м, 1H), 7,05-7,25 (м, 3H), 7,5 (дд, 1H), 7,7 (д, 1H), 8,4 (шс, 1H), 9,0 (т, 1H).

Приклад 12

N-(((5S)-3-(2,4'-Біпіридиніл-5-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл]метил)-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід



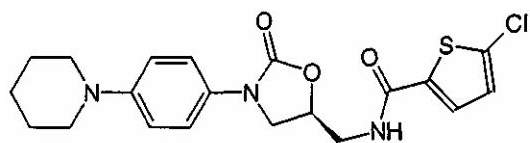
Одержують аналогічно з (5S)-5-(амінометил)-3-(2,4'-біпіридиніл-5-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-2-ону (його одержання наведене [в заявці на європейський патент №A-789026]).

R_f (SiO₂, толуол/етилацетат 1:2)=0,6.

МС (іонізація електророзпилюванням): 515 (M+H), Cl-матриця.

Приклад 13

N-(((5S)-2-Оксо-3-(4-піперидинофеніл)-1,3-оксазолідин-5-іл]метил)-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід



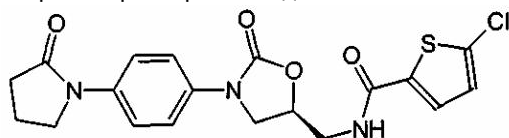
Одержують з 5-(гідроксиметил)-3-(4-піперидинофеніл)-1,3-оксазолідин-2-ону (його одержання наведене [в патенті ФРН №2708236]) після його перетворення в мезилат, взаємодії з фталімідом калію, гідразинолізу і реакції з 5-хлортіофен-2-карбоною кислотою.

R_f (SiO₂, етилацетат/толуол 1:1)=0,31.

Т.пл. 205°C.

Приклад 17

N-(((5S)-2-Оксо-3-[4-(2-оксо-1-піролідиніл)феніл]-1,3-оксазолідин-5-іл)-метил)-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід



З 1-(4-амінофеніл)піролідин-2-ону (його одержання наведене [в роботі Reppe та ін., Justus Liebigs Ann. Chem., 596, 1955, 209]) за аналогією з відомою схемою синтезу [S.J.Brickner і ін., J. Med. Chem. 1996, 39, 673] після взаємодії з бензилоксикарбонілхлоридом, наступної реакції з R-гліцидилбутиратом, перетворення в мезилат, взаємодії з фталімідом калію, гідразинолізу в метанолі і реакції з 5-хлортіофен-2-карбоною кислотою одержують зрештою N-(((5S)-2-оксо-3-[4-(2-оксо-1-піролідиніл)феніл]-1,3-оксазолідин-5-іл)-метил)-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід. Отриманий у такий спосіб

N-(((5S)-2-оксо-3-[4-(2-оксо-1-піролідиніл)феніл]-1,3-оксазолідин-5-іл)-метил)-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід характеризується величиною $IC_{50}=4\text{ нм}$ (визначення величини IC_{50} проведено відповідно до описаного вище прикладу А-1.а.1) «Вимір блокування фактора Ха»).

Т.пл. 229°C.

Значення R_f (на діоксиді кремнію, толуол/етилацетат 1:1)=0,05 (у вихідного продукту $R_f=0,0$).

МС (іонізація електророзпилюванням): 442,0 (21%, M+Na, Cl-матриця) 420,0 (72%, M+H, Cl-матриця), 302,3 (12%), 215 (52%), 145 (100%).

¹H-ЯМР (d₆-DMSO, 300МГц): 2,05 (м, 2H), 2,45 (м, 2H), 3,6 (т, 2H), 3,77-3,85 (м, 3H), 4,15 (т, 1H), 4,75-4,85 (м, 1H), 7,2 (д, 1H), 7,5 (д, 2H), 7,65 (д, 2H), 7,69 (д, 1H), 8,96 (т, 1H).

Далі наводяться окремі стадії описаного вище синтезу за прикладом 17 з відповідними підготовчими операціями.

До 4г (22,7ммоль) 1-(4-амінофеніл)піролідин-2-ону і 3,6мл (28,4ммоль) N,N-диметиланіліну в 107мл тетрагідрофурану при температурі -20°C повільно додають 4,27г (25,03ммоль) бензильового ефіру хлормурашиної кислоти. Перемішують 30 хвилин при -20°C і після цього дають реакційній суміші нагрітися до кімнатної температури. Додають 0,5л етилацетату і промивають органічну фазу 0,5л насиченого розчину хлориду натрію. Відокремлену органічну фазу сушать сульфатом магнію й випарюють розчинник у вакуумі. Залишок розти-

рають з діетиловим ефіром і відсмоктують. Одержують 5,2г (73,8% від теорії) бензил-4-(2-оксо-1-піролідиніл)фенілкарбамату у вигляді кристалів світлобежевого кольору з температурою плавлення 174°C

В атмосфері аргону до 1,47г (16,66ммоль) ізоамілового спирту в 200мл тетрагідрофурану при температурі -10°C додають краплинами 7,27мл розчину н-бутиллітію в гексані з концентрацією 2,5моль/л, причому для зміни кольору доданого як індикатор N-бензиліденбензиламіну необхідно було додати ще 8мл розчину бутиллітію. Перемішують 10 хвилин при -10°C, охолоджують до -78°C і повільно додають розчин 4,7г (15,14ммоль) бензил-4-(2-оксо-1-піролідиніл)фенілкарбамату. Після цього ще раз додають до зміни кольору індикатора на рожевий 4мл розчину бутиллітію. Перемішують 10 хвилин при -78°C, додають 2,62г (18,17ммоль) R-гліцидилбутирату і продовжують перемішування протягом 30 хвилин при -78°C.

Реакційній масі дають нагрітися до кімнатної температури і залишають її на ніч, до суміші додають 200мл води і відганяють тетрагідрофуранову складову у вакуумі. Водний залишок екстрагують етилацетатом, органічну фазу сушать сульфатом магнію і випарюють її у вакуумі. Залишок розтирають з 500мл діетилового ефіру і відфільтровують кристали, що випадають, у вакуумі.

Одержують 3,76г (90% від теорії) (5R)-5-(гідроксиметил)-3-[4-(2-оксо-1-піролідиніл)феніл]-1,3-оксазолідин-2-ону з температурою плавлення 148°C і значенням R_f (на діоксиді кремнію, толуол/етилацетат 1:1)=0,04 (у вихідного продукту $R_f=0,3$).

У 160мл дихлорметану при 0°C перемішують 3,6г (13,03ммоль) (5R)-5-(гідроксиметил)-3-[4-(2-оксо-1-піролідиніл)феніл]-1,3-оксазолідин-2-ону і 2,9г (28,67ммоль) триетиламіну. При перемішуванні додають 1,79г (15,64ммоль) хлорангідриду метансульфоїкислоти і 1,5 години перемішують при 0°C і ще 3 години при кімнатній температурі.

Реакційну суміш промивають водою і водну фазу ще раз екстрагують метиленхлоридом. Об'єднані органічні екстракти сушать сульфатом магнію і випарюють. Після цього залишок (1,67г) розчиняють у 70мл ацетонітрилу, додають 2,62г (14,16ммоль) фталіміду калію і 45 хвилин перемішують у закритому посуді при нагріванні в мікрохвильовій печі при температурі 180°C.

Суміш відокремлюють фільтруванням від нерозчинного залишку, фільтрат випарюють у вакуумі, залишок (1,9г) розчиняють у метанолі і додають 0,47г (9,37ммоль) гідразингідрату. Нагривають при кипінні 2 години, охолоджують, додають насичений розчин бікарбонату натрію і шість разів екстрагують метиленхлоридом із загальним об'ємом 2 л. Об'єднані органічні екстракти сирого (5S)-5-(амінометил)-3-[4-(2-оксо-1-піролідиніл)феніл]-1,3-оксазолідин-2-ону сушать сульфатом магнію і випарюють у вакуумі.

На кінцевій стадії для одержання 5-хлор-N-(((5S)-2-оксо-3-[4-(2-оксо-1-піролідиніл)феніл]-1,3-оксазолідин-5-іл)-метил)-2-тіофенкарбоксаміду в 7,6мл диметилформаміду розчиняють 0,32г (1,16ммоль) отриманого на попередній стадії (5S)-

5-(амінометил)-3-[4-(2-оксо-1-піролідиніл)феніл]-1,3-оксазолідин-2-ону, 0,19г (1,16ммоль) 5-хлортіофен-2-карбонової кислоти і 0,23г (1,51ммоль) гідрату 1-гідрокси-1Н-бензотриазолу. Додають 0,29г (1,51ммоль) N-(3-диметиламінопропіл)-N-етилкарбодіміду і при кімнатній температурі додають краплинами 0,3г (0,4мл, 2,32ммоль, 2 еквіваленти) діізопропілетиламіну. Залишають на ніч при перемішуванні при кімнатній температурі.

Суміш випарюють у вакуумі до сухого залишку, розчиняють залишок у 3мл диметилсульфоксиду і хроматографують методом ВЕРХ з оберненням фаз, елюючи сумішшю ацетонітрил/вода/0,5% трифтороцтова кислота з градієнтом концентрацій. З отриманих при хроматографуванні фракцій відганяють ацетонітрил і відфільтровують з використанням вакууму сполуку, що випадає. Одержують 0,19г (39% від теорії) цільової сполуки.

Аналогічно одержують наведені далі сполуки.

Приклад 18

5-Хлор-N-({(5S)-2-оксо-3-[4-(1-піролідиніл)феніл]-1,3-оксазолідин-5-іл}метил)-2-тіофенкарбоксамід

За аналогією з прикладом 17 з 4-піролідин-1-іланіліну [Reppe та ін., Justus Liebigs Ann. Chem., 596, 1955, 151] одержують сполуку 5-хлор-N-({(5S)-2-оксо-3-[4-(1-піролідиніл)феніл]-1,3-оксазолідин-5-іл}метил)-2-тіофенкарбоксамід.

IC₅₀=40нм.

Т.пл. 216°C.

R_f (SiO₂, толуол/етилацетат 1:1)=0,31 (у вихідного продукту R=0,0).

Приклад 19

5-Хлор-N-({(5S)-2-оксо-3-[4-(діетиламіно)феніл]-1,3-оксазолідин-5-іл}метил)-2-тіофенкарбоксамід

Аналогічно з N,N-діетилфеніл-1,4-діаміну [патент США №2811555, 1955] одержують сполуку 5-хлор-N-({(5S)-2-оксо-3-[4-(діетиламіно)феніл]-1,3-оксазолідин-5-іл}метил)-2-тіофенкарбоксамід.

IC₅₀=270нм.

Т.пл. 181°C.

R_f (SiO₂, толуол/етилацетат 1:1)=0,25 (у вихідного продукту R=0,0).

Приклад 36

5-Хлор-N-({(5S)-3-[2-метил-4-(4-морфолініл)феніл]-2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл}метил)-2-тіофенкарбоксамід

Одержують з 2-метил-4-(4-морфолініл)аніліну [J.E.LuValle та ін., J. Am. Chem. Soc. 1948, 70, 2223].

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z (%)=436 ([M+H]⁺, 100), Cl-матриця.

ВЕРХ (метод 1): час утримування (%)=3,77 (98).

IC₅₀=1,26мкМ.

Приклад 37

5-Хлор-N-({(5S)-3-(3-хлор-4-морфолінофеніл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл}метил)-2-тіофенкарбоксамід

Одержують з 3-хлор-4-(4-морфолініл)аніліну [H.R.Snyder та ін., J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1204].

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z (%)=456 ([M+H]⁺, 100), Cl₂-матриця.

ВЕРХ (метод 2): час утримування (%)=4,31 (100).

IC₅₀=33нм.

Приклад 38

5-Хлор-N-({(5S)-3-[4-(4-морфолінілсульфоніл)феніл]-2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл}метил)-2-тіофенкарбоксамід

Одержують з 4-(4-морфолінілсульфоніл)аніліну [Adams і ін., J. Am. Chem. Soc. 1939, 61, 2342].

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z (%)=486 ([M+H]⁺, 100), Cl-матриця.

ВЕРХ (метод 3): час утримування (%)=4,07 (100).

IC₅₀=2мкМ.

Приклад 39

5-хлор-N-({(5S)-3-[4-(4-азетидинілсульфоніл)феніл]-2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл}метил)-2-тіофенкарбоксамід

Одержують з 4-(1-азетидинілсульфоніл)аніліну.

МС (десорбційно-хімічна іонізація, аміак): m/z (%)=473 ([M+NH₄]⁺, 100), Cl-матриця.

ВЕРХ (метод 3): час утримування (%)=4,10 (100).

IC₅₀=0,84мкМ.

Приклад 40

5-Хлор-N-({(5S)-3-[4-(диметиламіно)сульфоніл]феніл}-2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл}метил)-2-тіофенкарбоксамід

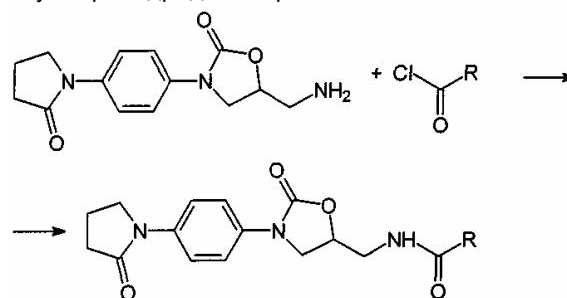
Одержують з 4-аміно-N,N-диметилбензолсульфонаміду [I.K.Khanna та ін., J. Med. Chem. 1997, 40, 1619].

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z (%)=444 ([M+H]⁺, 100), Cl-матриця.

ВЕРХ (метод 3): час утримування (%)=4,22 (100).

IC₅₀=90нм.

Загальний спосіб ацилювання 5-(амінометил)-3-[4-(2-оксо-1-піролідиніл)феніл]-1,3-оксазолідин-2-ону хлорангідрідами карбонових кислот.



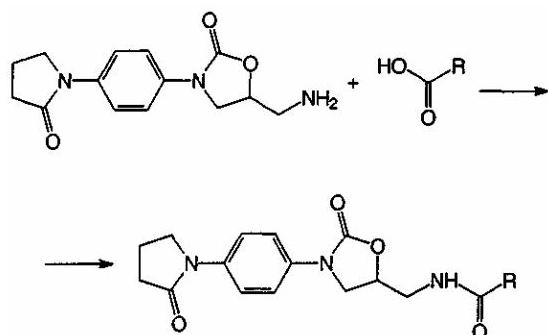
До відповідного хлорангідриду кислоти (2,5екв.) при кімнатній температурі в атмосфері аргону додають краплинами приблизно децимолярний розчин 5-(амінометил)-3-[4-(2-оксо-1-піролідиніл)феніл]-1,3-оксазолідин-2-ону (за прикладом 45) (1,0 еквівалент) і абсолютний піридин (близько 6екв.) в абсолютному дихлорметані. Суміш близько 4 годин перемішують при кімнатній температурі, потім додають близько 5,5 еквівалентів PS-Трисаміну (виробництва Argonaut Technologies). Суспензію слабо перемішують

протягом двох годин, після розведення сумішшю дихлорметану і диметилформамиду (3:1) фільтрують (смола промивають сумішшю дихлорметану і диметилформамиду) і випарюють фільтрат. Отриманий продукт, якщо це необхідно, очищають методом препаративної ВЕРХ з оберненням фаз.

За аналогічною схемою одержують наступні сполуки.

Приклад 41
N-({(2-Оксо-3-[4-(2-оксо-1-піролідиніл)феніл]-1,3-оксазолідин-5-іл)метил}-2-тіофенкарбоксамід
РХМС (метод 6): m/z (%)=386 (M+H, 100).
РХМС: час утримування (%)=3,04 (100).
IC₅₀= 1,3 мкМ.

Загальний спосіб одержання ацильних похідних на основі 5-(амінометил)-3-[4-(2-оксо-1-піролідиніл)феніл]-1,3-оксазолідин-2-ону і карбонових кислот



До 2,9екв. зв'язаного зі смолою карбодііміду (PS-Carbodiimid виробництва Арголот Текнолоджіз) додають відповідну карбонову кислоту (близько 2екв.) і суміш абсолютного дихлорметану і диметилформамиду (приблизно 9:1). Після легкого струшування при кімнатній температурі протягом приблизно 15 хвилин додають 5-(амінометил)-3-[4-(2-оксо-1-піролідиніл)феніл]-1,3-оксазолідин-2-он (за прикладом 45) (1,0екв.) і залишають суміш при струшуванні на ніч, потім відфільтровують смола (її промивають дихлорметаном) і випарюють фільтрат. Одержаний продукт, якщо це необхідно, очищають методом препаративної ВЕРХ з оберненням фаз.

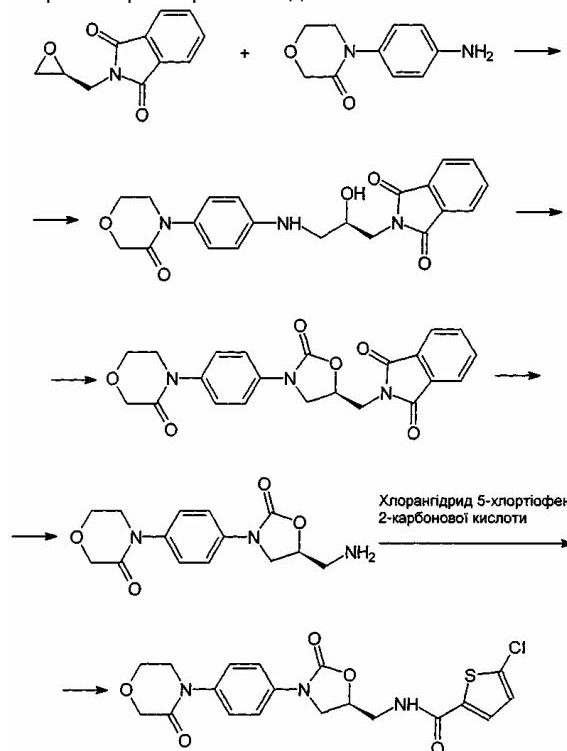
За аналогічною схемою одержують наступні сполуки.

Приклад 42
5-Метил-N-({(2-оксо-3-[4-(2-оксо-1-піролідиніл)феніл]-1,3-оксазолідин-5-іл)метил}-2-тіофенкарбоксамід
РХМС: m/z (%)=400 (M+H, 100).
РХМС (метод 6): час утримування (%)=3,23 (100).
IC₅₀=0,16мкМ.

Приклад 43
5-Бром-N-({(2-оксо-3-[4-(2-оксо-1-піролідиніл)феніл]-1,3-оксазолідин-5-іл)метил}-2-тіофенкарбоксамід
РХМС: m/z (%)=466 (M+H, 100).
РХМС (метод 5): час утримування (%)=3,48 (78).
IC₅₀=0,014мкМ.

Приклад 44

N-({(5S)-2-Оксо-3-[4-(3-оксо-4-морфолініл)феніл]-1,3-оксазолідин-5-іл)метил}-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід



а) 2-((2R)-2-Гідрокси-3-{[4-(3-оксо-4-морфолініл)феніл]аміно}пропіл)-1H-ізоіндол-1,3(2H)-діон

Суспензію 2-[(2S)-2-оксиранілметил]-1H-ізоіндол-1,3(2H)-діону [A.Gutcait та ін., Tetrahedron Asym. 1996, 7, 1641] (5,68г, 27,9ммоль) і 4-(4-амінофеніл)-3-морфолінону (5,37г, 27,9ммоль) у суміші етанолу з водою (9:1, 140мл) 14 годин кип'ятять зі зворотним холодильником (осад переходить у розчин, через якийсь час знову утворюється осад). Осад (ціловий продукт) відфільтровують, тричі промивають діетиловим ефіром і сушать. Об'єднані маткові розчини випарюють у вакуумі і після додавання другої порції 2-[(2S)-2-оксиранілметил]-1H-ізоіндол-1,3(2H)-діону (2,84г, 14,0ммоль) суспендують у воді з етанолом (9:1, 70мл) і 13 годин кип'ятять зі зворотним холодильником (осад переходить у розчин, через деякий час знову утворюється осад). Осад (ціловий продукт) відфільтровують, тричі промивають діетиловим ефіром і сушать. Загальний вихід 10,14г, 92% від теорії.

МС (електророзпилювання): m/z (%)=418 ([M+Na]⁺, 84), 396([M+H]⁺, 93).

ВЕРХ (метод 3): час утримування (%)=3,34 (100).

б) 2-({(5S)-2-Оксо-3-[4-(3-оксо-4-морфолініл)феніл]-1,3-оксазолідин-5-іл)метил}-1H-ізоіндол-1,3(2H)-діон

До суспензії аміноспирту (3,58г, 9,05ммоль) у 90мл тетрагідрофурану в атмосфері аргону при кімнатній температурі додають N,N'-карбонілдіімідазол (2,94г, 18,1ммоль) і диметиламінопіридин (каталітична кількість). Суспензію реакційної суміші 12 годин перемішують при 60°C

(осад переходить у розчин, через якийсь час осад знову утворюється), додають другу порцію N,N'-карбонілдімідазолу (2,94г, 18,1ммоль) і перемішують при 60°C ще 12 годин. Осад (цільовий продукт) відфільтровують, промивають тетрагідрофураном і сушать. Фільтрат випарюють у вакуумі й очищають додаткову порцію продукту за допомогою флеш-хроматографії (суміші дихлорметану з метанолом). Загальний вихід 3,32г, 87% від теорії.

МС (електророзпилювання): m/z (%)=422 ($[M+H]^+$, 100).

ВЕРХ (метод 4): час утримування (%)=3,37 (100).

в) N-((5S)-2-Оксо-3-[4-(3-оксо-4-морфолініл)феніл]-1,3-оксазолідин-5-іл]метил)-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід

До суспензії оксазолідину (4,45г, 10,6ммоль) у 102мл етанолу при кімнатній температурі додають краплями метиламін (40%-ний розчин у воді, 10,2мл, 0,142ммоль). Реакційну суміш 1 годину кип'ятять зі зворотним холодильником і випарюють у вакуумі. Сирий продукт без додаткового очищення використовують у наступній реакції.

До розчину аміну в 90мл піридину в атмосфері аргону при 0°C додають краплями хлорангідрид 5-хлортіофен-2-карбонової кислоти (2,29г, 12,7ммоль). Охолодження льодом припиняють, перемішують реакційну суміш 1 годину при кімнатній температурі і додають воду. Після додавання дихлорметану і поділу фаз екстрагують водну фазу дихлорметаном. Об'єднані органічні фази сушать сульфатом натрію, фільтрують і випарюють у вакуумі. Цільовий продукт очищають за допомогою флеш-хроматографії (суміші дихлорметану з метанолом). Загальний вихід 3,92г, 86% від теорії. Т.пл. 232-233°C.

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, 200МГц): 9,05-8,90 (т, J=5,8Гц, 1H), 7,70 (д, J=4,1Гц, 1H), 7,56 (д, J=9,0Гц, 2H), 7,41 (д, J=9,0Гц, 2H), 7,20 (д, J=4,1Гц, 1H), 4,93-4,75 (м, 1H), 4,27-4,12 (м, 3H), 4,02-3,91 (м, 2H), 3,91-3,79 (дд., J=6,1Гц, 9,2Гц, 1H), 3,76-3,66 (м, 2H), 3,66-3,54 (м, 2H).

МС (електророзпилювання): m/z (%)=436 ($[M+H]^+$, 100, Cl-матриця).

ВЕРХ (метод 2): час утримування (%)=3,60 (100).

$[\alpha]_D^{21} = -38^\circ$ (с 0,2985, диметилсульфоксид), еє: 99%.

$IC_{50}=0,7\text{нм}$

Аналогічно одержують наведені далі сполуки.

Приклад 45

5-Метил-N-((5S)-2-оксо-3-[4-(3-оксо-4-морфолініл)феніл]-1,3-оксазолідин-5-іл]метил)-2-тіофенкарбоксамід

МС (електророзпилювання): m/z (%)=831 ($[2M+H]^+$, 100), 416 ($[M+H]^+$, 66).

ВЕРХ (метод 3): час утримування (%)=3,65 (100). $IC_{50}=4,2\text{нм}$

Приклад 46

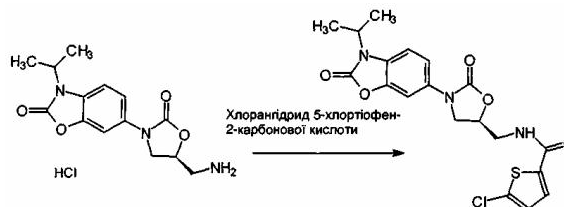
5-Бром-N-((5S)-2-оксо-3-[4-(3-оксо-4-морфолініл)феніл]-1,3-оксазолідин-5-іл]метил)-2-тіофенкарбоксамід

МС (електророзпилювання): m/z (%)=480 ($[M+H]^+$, 100, Br-матриця).

ВЕРХ (метод 3): час утримування (%)=3,87 (100). $IC_{50}=0,3\text{нм}$

Приклад 47

N-((5S)-3-(3-ізопропт-2-оксо-2,3-дигідро-1,3-бензоксазол-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл]метил)-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід



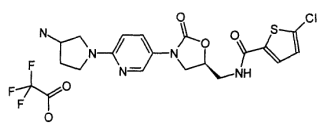
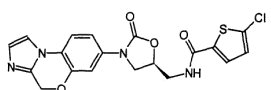
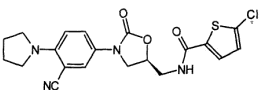
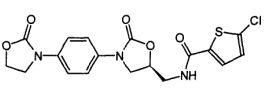
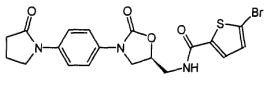
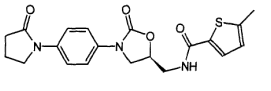
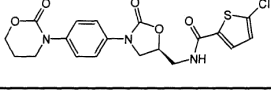
У 5мл тетрагідрофурану суспендують 200мг (0,61ммоль) гідрохлориду 6-[(5S)-5-(амінометил)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]-3-ізопропіл-1,3-бензоксазол-2(3H)-ону [європейський патент №738726] і додають 0,26мл (1,83ммоль) триетиламіну і 132мг (0,73ммоль) хлорангідриду 5-хлортіофен-2-карбонової кислоти. Реакційну суміш залишають на ніч при перемішуванні при кімнатній температурі і після цього випарюють. Продукт виділяють хроматографуванням на колонці (силікагель, метиленхлорид/етанол, градієнт від 50/1 до 20/1). Одержують 115мг (43% від теорії) цільової сполуки.

МС(електророзпилювання): m/z (%)=436 ($M+H$, 100).

ВЕРХ (метод 4): час утримування=3,78.

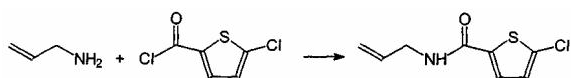
Аналогічно одержують наведені далі сполуки.

Приклад №	Структура	Т.пл. (°C)	IC_{50} (нмМ)
48		210	0,12
49		234	0,074
50		195	1,15
51		212	1,19

52	Хіральний		160	0,19
53	Хіральний		МС (електро- розпилен- ня): m/z (%) = 431 ([M+H] ⁺ , 100), Cl- матриця	0,74
54	Хіральний	 з 5-аміно-2-піролідинобензонітрилу (W.Grell, R.Hurnaus, G.Griss, R.Sauter, E.Rupprecht та ін., J. Med. Chem. 1998, 41, 5219)	221	0,13
55	Хіральний	 з 3-(4-амінофеніл)-ксазолідин-2-ону (M.Artico та ін., Farmaco Ed. Sci. 1969, 24, 179)	256	0,04
56	Хіральний		218	0,004
57	Хіральний		226	0,58
58			228-230	

Наступні приклади від 20 до 30 і від 58 до 139 стосуються варіанту [Б] способу одержання, причому в прикладах 20 і 21 наведено одержання вихідних сполук.

Приклад 20
Одержання N-аліл-5-хлор-2-тіофенкарбоксаміду



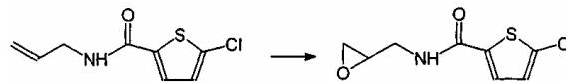
До охолоджуваного льодом розчину 2,63мл (35ммоль) аліламіну в 14,2мл абсолютного піридину і 14,2мл абсолютного тетрагідрофурану додають 7,61г (42ммоль) хлорангідриду 5-хлортіофен-2-карбонової кислоти. Охолодження льодом припиняють і 3 години перемішують суміш при кімнатній температурі перед тим, як випарити її у вакуумі. До залишку додають воду і відфільтровують тверду речовину. Сирий продукт очищають за допомогою флеш-хроматографії на силіка-

гелі (дихлорметан). Вихід 7,20г (99% від теорії). МС (десорбційно-хімічна іонізація, NH₄): m/z (%) = 219 (M+NH₄, 100), 202 (M+H, 32).

ВЕРХ (метод 1): час утримування (%) = 3,96 хвилин (98,9).

Приклад 21

Одержання N-(2-оксиранілметил)-5-хлор-2-тіофенкарбоксаміду



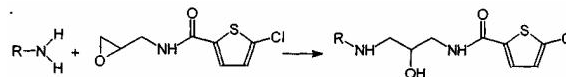
До охолоджуваного льодом розчину 2,0г (9,92ммоль) N-аліл-5-хлор-2-тіофенкарбоксаміду в 10мл дихлорметану додають 3,83г м-хлорнадбензойної кислоти (вміст близько 60%). Суміш залишають при перемішуванні на ніч, вона при цьому нагрівається до кімнатної температури, і після цього тричі промивають її 10%-ним розчином бісульфату натрію. Органічну фазу двічі промивають насиченим розчином бікарбонату натрію і насиченим розчином хлориду натрію, сушать сульфатом магнію й випарюють. Продукт очищають хроматографуванням на силікагелі (циклогексан/етилацетат 1:1).

Вихід 837мг (39% від теорії)

МС (десорбційно-хімічна іонізація, NH₄): m/z (%) = 253 (M+NH₄, 100), 218 (M+H, 80).

ВЕРХ (метод 1): час утримування (%) = 3,69 хвилин (близько 80).

Загальний спосіб одержання заміщених похідних N-(3-аміно-2-гідроксипропіл)-5-хлор-2-тіофенкарбоксаміду з N-(2-оксиранілметил)-5-хлор-2-тіофенкарбоксаміду



До розчину похідного первинного аміну або аніліну (від 1,5 до 2,5екв.) у 1,4-діоксані, у сумішах 1,4-діоксана з водою або в етанолі або ж у сумішах етанолу з водою (концентрація від приблизно 0,3 до 1,0моль/л) при кімнатній температурі або при температурах до 80°C додають окремими порціями N-(2-оксиранілметил)-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід (1,0 еквівалент). Перед випарюванням суміш перемішують від 2 до 6 годин. З реакційної суміші продукт може бути виділений за допомогою хроматографії на силікагелі (суміші циклогексану з етилацетатом, дихлорметану з метанолом або суміші дихлорметану, метанолу і триетиламіну).

Аналогічним способом одержують наступні сполуки.

Приклад 22

N-[3-(Бензиламіно)-2-гідроксипропіл]-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід

МС (електророзпилювання): m/z (%) = 325 (M+H, 100).

ВЕРХ (метод 1): час утримування 3,87 хвилин (97,9).

Приклад 23

5-Хлор-N-[3-(3-ціаноаніліно)-2-гідроксипропіл]-2-тіофенкарбоксамід

МС (електророзпилювання): m/z (%)=336 (M+H, 100).

ВЕРХ (метод 2): час утримування 4,04 хвилин (100).

Приклад 24

5-Хлор-N-[3-(4-ціаноаніліно)-2-гідроксипропіл]-2-тіофенкарбоксамід

МС (електророзпилювання): m/z (%)=336 (M+H, 100).

ВЕРХ (метод 1): час утримування 4,12 хвилин (100).

Приклад 25

5-Хлор-N-[3-[4-(ціанометил)аніліно]-2-гідроксипропіл]-2-тіофенкарбоксамід

МС (електророзпилювання): m/z (%)=350 (M+H, 100).

ВЕРХ (метод 4): час утримування 3,60 хвилин (95,4).

Приклад 26

5-Хлор-N-[3-[3-(ціанометил)аніліно]-2-гідроксипропіл]-2-тіофенкарбоксамід

МС (електророзпилювання): m/z (%)=350 (M+H, 100).

ВЕРХ (метод 4): час утримування 3,76 хвилин (94,2).

Приклад 58

трет-Бутил-4-[(3-[(5-хлор-2-тієніл)карбоніл]аміно)-2-гідроксипропіл]аміно-бензилкарбамат

Отриманий із трет-бутил-4-амінобензилкарбамату [Bioorg. Med. Chem. Lett.; 1997; 1921-1926].

МС (електророзпилювання, катіони): m/z (%)=440 (M+H, 100); (електророзпилювання, аніони): m/z (%)=438 (M-H, 100).

ВЕРХ (метод 1): час утримування 4,08 хвилин (100).

Приклад 59

трет-Бутил-4-[(3-[(5-хлор-2-тієніл)карбоніл]аміно)-2-гідроксипропіл]аміно-фенілкарбамат

Отриманий з N-трет-бутоксикарбоніл-1,4-фенілендіаміну.

МС (електророзпилювання): m/z (%)=426 (M+H, 45), 370 (100).

ВЕРХ (метод 1): час утримування 4,06 хвилин (100).

Приклад 60

трет-Бутил-2-гідрокси-3-[[4-(2-оксо-1-піролідиніл)феніл]аміно]пропілкарбамат

Отриманий з 1-(4-амінофеніл)-2-піролідінону [Justus Liebigs Ann. Chem. 1955, 596, 204].

МС (десорбційно-хімічна іонізація, NH_3): m/z (%)=350 (M+H, 100).

ВЕРХ (метод 1): час утримування 3,57 (97).

Приклад 61

N-(3-[[3-Фтор-4-(3-оксо-4-

морфолініл)феніл]аміно)-2-гідроксипропіл]-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід

У 15мл етанолу і 1мл води протягом 6 годин кип'ятять зі зворотним холодильником 800мг (3,8ммоль) 4-(4-аміно-2-фторфеніл)-3-морфолінону і 700мг (3,22ммоль) N-(2-

оксиранілметил)-5-хлор-2-тіофенкарбоксаміду.

Випарюють у вакуумі, відсмоктують від випавших після обробки етилацетатом кристалів і хроматографуванням маткового розчину одержують 276мг (17% від теорії) цільової сполуки.

R_f (етилацетат)=0,25.

Приклад 62

N-(3-Аніліно-2-гідроксипропіл)-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід

Отриманий з аніліну.

МС (десорбційно-хімічна іонізація, NH_3): m/z (%)=311 ($[M+H]^+$, 100), Cl-матриця.

ВЕРХ (метод 3): час утримування 3,79 (100).

Приклад 63

N-(2-Гідрокси-3-[[4-(3-оксо-4-морфолініл)феніл]аміно]пропіл)-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід

Отриманий з 4-(4-амінофеніл)-3-морфолінону.

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z (%)=410 ($[M+H]^+$, 50), Cl-матриця.

ВЕРХ (метод 3): час утримування 3,58 (100).

Приклад 64

N-[3-([4-

Ацетил(циклопропіл)аміно]феніл]аміно)-2-гідроксипропіл]-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід

Отриманий з N-(4-амінофеніл)-N-циклопропілацетаміду.

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z (%)=408 ($[M+H]^+$, 100), Cl-матриця.

ВЕРХ (метод 3): час утримування 3,77 (100).

Приклад 65

N-[3-([4-[Ацетил(метил)аміно]феніл]аміно)-2-гідроксипропіл]-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід

Отриманий з N-(4-амінофеніл)-N-метилацетаміду.

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z (%)=382 (M+H, 100).

ВЕРХ (метод 4): час утримування 3,31хв.

Приклад 66

N-(2-Гідрокси-3-[[4-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)феніл]аміно]пропіл)-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід

Отриманий з 4-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)аніліну [BouchetTa ін., J. Chem. Soc. Perkin Trans 1974,449].

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z (%)=378 (M+H, 100).

ВЕРХ (метод 4): час утримування 3,55хв.

Приклад 67

трет-Бутиловий ефір 1-{4-[(3-[(5-хлор-2-тієніл)карбоніл]аміно)-2-

гідроксипропіл]аміно]феніл]-L-проліну

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z (%)=480 (M+H, 100)

ВЕРХ (метод 4): час утримування 3,40хв.

Приклад 68

1-{4-[(3-[(5-Хлор-2-тієніл)карбоніл]аміно)-2-гідроксипропіл]аміно]феніл]-4-

піперидинкарбоксамід

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z (%)=437 (M+H, 100).

ВЕРХ (метод 4): час утримування 2,39хв.

Приклад 69

1-{4-[(3-[(5-Хлор-2-тієніл)карбоніл]аміно)-2-гідроксипропіл]аміно]феніл]-3-

піперидинкарбоксамід

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z
(%)=437 (M+N, 100).

ВЕРХ (метод 4): час утримування 2,43хв.

Приклад 70

N-(2-Гідрокси-3-{{4-(4-оксо-1-піперидиніл)феніл}аміно}пропіл)-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z
(%)=408 (M+N, 100).

ВЕРХ (метод 4): час утримування 2,43хв.

Приклад 71

1-{{4-{{3-{{(5-Хлор-2-тієніл)карбоніл}аміно}-2-гідроксипропіл}аміно}феніл}-L-пролінамід

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z
(%)=423 (M+N, 100). ВЕРХ (метод 4): час утримування 2,51хв.

Приклад 72

N-{{2-Гідрокси-3-{{4-{{3-(гідроксиметил)-1-піперидиніл}феніл}аміно}пропіл}-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z
(%)=424 (M+N, 100).

ВЕРХ (метод 4): час утримування 2,43хв.

Приклад 73

N-{{2-гідрокси-3-{{4-{{2-(гідроксиметил)-1-піперидиніл}феніл}аміно}пропіл}-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z
(%)=424 (M+N, 100).

ВЕРХ (метод 4): час утримування 2,49хв.

Приклад 74

Етиловий ефір 1-{{4-{{3-{{(5-хлор-2-тієніл)карбоніл}аміно}-2-гідроксипропіл}-аміно}феніл}-2-піперидинкарбонової кислоти

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z
(%)=466 (M+N, 100).

ВЕРХ (метод 4): час утримування 3,02хв.

Приклад 75

N-{{2-Гідрокси-3-{{4-{{2-(гідроксиметил)-1-піролідиніл}феніл}аміно}пропіл}-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z
(%)=410 (M+N, 100).

ВЕРХ (метод 4): час утримування 2,48хв.

Приклад 76

N-(2-Гідрокси-3-{{4-(2-метилгексагідро-5-Н-піроло[3,4-d]ізоксазол-5-іл)феніл}аміно}-пропіл)-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z
(%)=437 (M+N, 100).

ВЕРХ (метод 5): час утримування 1,74хв.

Приклад 77

N-(2-Гідрокси-3-{{4-(1-піролідиніл)-3-(трифторметил)феніл}аміно}пропіл)-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z
(%)=448 (M+N, 100).

ВЕРХ (метод 4): час утримування 3,30хв.

Приклад 78

N-(2-Гідрокси-3-{{4-(2-оксо-1-піролідиніл)-3-(трифторметил)феніл}аміно}-пропіл)-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z
(%)=462 (M+N, 100).

ВЕРХ (метод 4): час утримування 3,50хв.

Приклад 79

N-(3-{{4-(3-Оксо-4-морфолін)-3-хлорфент}аміно}-2-гідроксипропіл)-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z
(%)=444 (M+N, 100).

ВЕРХ (метод 4): час утримування 3,26хв.

Приклад 80

N-(2-Гідрокси-3-{{4-(3-оксо-4-морфолініл)-3-(трифторметил)феніл}аміно}пропіл)-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z
(%)=478 (M+N, 100).

ВЕРХ (метод 4): час утримування 3,37хв.

Приклад 81

N-(2-Гідрокси-3-{{3-метил-4-(3-оксо-4-морфолініл)феніл}аміно}пропіл)-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z
(%)=424 (M+N, 100).

ВЕРХ (метод 4) час утримування 2,86хв.

Приклад 82

N-(3-{{4-(3-Оксо-4-морфолініл)-3-ціанофеніл}аміно}-2-гідроксипропіл)-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z
(%)=435 (M+N, 100).

ВЕРХ (метод 4): час утримування 3,10хв.

Приклад 83

N-(3-{{3-Хлор-4-(1-піролідиніл)феніл}аміно}-2-гідроксипропіл)-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z
(%)=414 (M+N, 100).

ВЕРХ (метод 4): час утримування 2,49хв.

Приклад 84

N-(3-{{3-Хлор-4-(2-оксо-1-піролідиніл)феніл}аміно}-5-хлор-2-гідроксипропіл)-2-тіофенкарбоксамід

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z
(%)=428 (M+N, 100).

ВЕРХ (метод 4): час утримування 3,39хв.

Приклад 85

N-(3-{{3,5-Диметил-4-(3-оксо-4-морфолініл)феніл}аміно}-2-гідроксипропіл)-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z
(%)=438 (M+N, 100).

ВЕРХ (метод 4): час утримування 2,84хв.

Приклад 86

N-(3-{{3-(Амінокарбоніл)-4-(4-морфолініл)феніл}аміно}-2-гідроксипропіл)-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z
(%)=439 (M+N, 100).

ВЕРХ (метод 4): час утримування 2,32хв.

Приклад 87

N-(2-Гідрокси-3-{{3-метокси-4-(4-морфолініл)феніл}аміно}пропіл)-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z
(%)=426 (M+N, 100).

ВЕРХ (метод 4): час утримування 2,32хв.

Приклад 88

N-(3-{{3-Ацетил-4-(4-морфолініл)феніл}аміно}-2-гідроксипропіл)-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z (%)=438 ($M+H$, 100). ВЕРХ (метод 4): час утримання 2,46хв.

Приклад 89

N-(3-[[3-Аміно-4-(3-оксо-4-морфолініл)феніл]аміно]-2-гідроксипропіл)-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z (%)=425 ($M+H$, 100).

ВЕРХ (метод 4): час утримання 2,45хв.

Приклад 90

N-(3-[[3-Хлор-4-(2-метил-3-оксо-4-морфолініл)феніл]аміно]-2-гідроксипропіл)-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z (%)=458 ($M+H$, 100).

ВЕРХ (метод 4): час утримання 3,44хв.

Приклад 91

N-(3-[[3-Хлор-4-(2-метил-5-оксо-4-морфолініл)феніл]аміно]-2-гідроксипропіл)-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z (%)=458 ($M+H$, 100).

ВЕРХ (метод 4): час утримання 3,48хв.

Приклад 91a

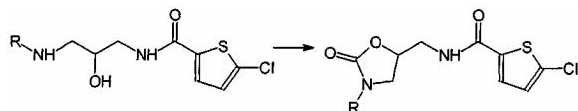
N-[2-Гідрокси-3-({4-[(3-оксо-4-морфолініл)метил]феніл}аміно)пропіл]-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід

Отриманий з 4-(4-амінобензил)-3-морфолінону [Surrey та ін., J. Am. Chem. Soc. 77, 1955, 633].

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z (%)=424 ($M+H$, 100).

ВЕРХ (метод 4): час утримання 2,66хв.

Загальний спосіб одержання 3-заміщених похідних N-[(2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл)метил]-5-хлор-2-тіофенкарбоксаміду із заміщених похідних N-(3-аміно-2-гідроксипропіл)-5-хлор-2-тіофенкарбоксамідів



До розчину заміщеного похідного N-(3-аміно-2-гідроксипропіл)-5-хлор-2-тіофенкарбоксаміду (1,0екв.) в абсолютному тетрагідрофурани (концентрація близько 0,1моль/л) при кімнатній температурі додають карбонілдіімідазол (від 1,2 до 1,8екв.) або порівняний з ним за властивостями еквівалент фосгену. При кімнатній температурі або, якщо це необхідно, при підвищеній температурі (до 70°C) суміш перемішують від 2 до 18 годин і випарюють у вакуумі. Продукт може бути очищений за допомогою хроматографії на силікагелі (сумішами дихлорметану і метанолу або циклогексану і етилацетату).

Аналогічним способом одержують наступні сполуки.

Приклад 27

N-[(3-Бензил-2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл)метил]-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід

МС (десорбційно-хімічна іонізація, NH_4): m/z (%)=372 ($M+Na$, 100), 351 ($M+H$, 45).

ВЕРХ (метод 1): час утримання 4,33 хвилини (100).

Приклад 28

5-Хлор-N-[[3-(3-ціанофеніл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл]метил]-2-тіофенкарбоксамід

МС (десорбційно-хімічна іонізація, NH_4): m/z (%)=362 ($M+H$, 42), 145 (100).

ВЕРХ (метод 2): час утримання 4,13 хвилини (100).

Приклад 29

5-Хлор-N-[(3-[4-(ціанометил)феніл]-2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл)метил]-2-тіофенкарбоксамід

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z (%)=376 ($M+H$, 100).

ВЕРХ (метод 4): час утримання 4,12хв.

Приклад 30

5-Хлор-N-[(3-[3-(ціанометил)феніл]-2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл)метил]-2-тіофенкарбоксамід

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z (%)=376 ($M+H$, 100).

ВЕРХ (метод 4): час утримання 4,17хв.

Приклад 92

трет-Бутил-4-[5-({[(5-хлор-2-тієніл)карбоніл]аміно}метил)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]бензилкарбамат

Отриманий із сполуки за прикладом 58.

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z (%)=488 ($M+Na$, 23), 349 (100).

ВЕРХ (метод 1): час утримання 4,51 (98,5).

Приклад 93

трет-Бутил-4-[5-({[(5-хлор-2-тієніл)карбоніл]аміно}метил)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]фенілкарбамат

Отриманий із сполуки за прикладом 59.

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z (%)=493 ($M+Na$, 70), 452 ($M+H$, 10), 395 (100).

ВЕРХ (метод 1): час утримання 4,41 (100).

Приклад 94

трет-Бутил-2-оксо-3-[4-(2-оксо-1-піролідиніл)феніл]-1,3-оксазолідин-5-іл]метилкарбамат

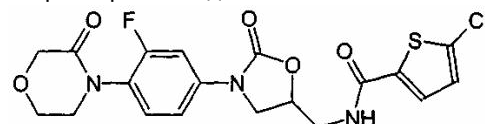
Отриманий із сполуки за прикладом 60.

МС (десорбційно-хімічна іонізація, NH_3): m/z (%)=393 ($M+NH_4$, 100).

ВЕРХ (метод 3): час утримання (%)=3,97 (100).

Приклад 95

N-[(3-[3-Фтор-4-(3-оксо-4-морфолініл)феніл]-2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл)метил]-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід



У 20мл діоксану протягом п'яти годин кип'ятять зі зворотним холодильником 260мг (0,608ммоль) N-(3-[[3-фтор-4-(3-оксо-4-морфолініл)феніл]аміно]-2-гідроксипропіл)-5-хлор-2-тіофенкарбоксаміду (отриманого за прикладом 61), 197мг (1,22ммоль) карбонілдіімідазолу і 7мг диметиламінопіридину. Потім додають 20мл ацетонітрилу і перемішують протягом 30 хвилин у мікрохвильовій печі в закритій ємкості при температурі 180°C. Розчин випарюють на роторному випарнику і хроматографують

методом ВЕРХ на колонці з оберненням фаз. Одержують 53мг (19% від теорії) цільової сполуки.

¹H ЯМР (300МГц, d₆-DMSO): δ=3,6-3,7 (м, 4H), 3,85 (дд., 1H), 3,95 (м, 2H), 4,2 (м, 1H), 4,21 (с, 2H), 4,85 (м, 1H), 4,18 (с, 2H), 7,19 (д, 1H, тіофен), 7,35 (дд., 1H), 7,45 (т, 1H), 7,55 (дд., 1H), 7,67 (д, 1H, тіофен), 8,95 (т, 1H, CONH).

Приклад 96

N-[(2-Оксо-3-феніл-1,3-оксазолідин-5-іл)метил]-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід

Отриманий із сполуки за прикладом 62.

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z (%)=359 ([M+Na]⁺, 71), 337 ([M+H]⁺, 100), Cl-матриця.

ВЕРХ (метод 3): час утримування 4,39 (100).

IC₅₀=2мкМ.

Приклад 97

N-[(2-Оксо-3-[4-(3-оксо-4-морфолініл)феніл]-1,3-оксазолідин-5-іл)метил]-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід

Отриманий із сполуки за прикладом 63.

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z (%)=458 ([M+Na]⁺, 66), 436 ([M+H]⁺, 100), Cl-матриця.

ВЕРХ (метод 3): час утримування 3,89 (100).

IC₅₀=1,4нМ.

Приклад 98

N-[(3-{4-[Ацетил(циклопропіл)аміно]феніл}-2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл)метил]-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід

Отриманий із сполуки за прикладом 64.

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z (%)=456 ([M+Na]⁺, 55), 434 ([M+H]⁺, 100), Cl-матриця.

ВЕРХ (метод 3): час утримування 4,05 (100).

IC₅₀=50нМ.

Приклад 99

N-[(3-{4-[Ацетил(метил)аміно]феніл}-2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл)метил]-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z (%)=408 (M+H, 30), 449 (M+H+CH₃CN, 100).

ВЕРХ (метод 4): час утримування 3,66хв.

Приклад 100

N-[(2-Оксо-3-[4-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)феніл]-1,3-оксазолідин-5-іл)метил]-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z (%)=404 (M+H, 45), 445 (M+H+CH₃CN, 100).

ВЕРХ (метод 4): час утримування 3,77хв.

Приклад 101

трет-Бутиловий ефір 1-{4-[5-({[(5-хлор-2-тієніл)карбоніл]аміно}метил)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]феніл}-1-проліну

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z (%)=450 (M+H-56, 25), 506 (M+H, 100).

ВЕРХ (метод 4): час утримування 5,13хв.

Приклад 102

1-{4-[5-({[(5-Хлор-2-тієніл)карбоніл]аміно}метил)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]феніл}-4-піперидинкарбоксамід

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z (%)=463 (M+H, 100).

ВЕРХ (метод 4): час утримування 2,51хв.

Приклад 103

1-{4-[5-({[(5-Хлор-2-тієніл)карбоніл]аміно}метил)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]феніл}-3-піперидинкарбоксамід
МС (іонізація електророзпилюванням): m/z (%)=463 (M+H, 100).

ВЕРХ (метод 4): час утримування 2,67хв.

Приклад 104

N-[(2-Оксо-3-[4-(4-оксо-1-піперидиніл)феніл]-1,3-оксазолідин-5-іл)метил]-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z (%)=434 (M+H, 40), 452 (M+H+H₂ПРО, 100), 475 (M+H+CH₃CN, 60).

ВЕРХ (метод 4): час утримування 3,44хв.

Приклад 105

1-{4-[5-({[(5-Хлор-2-тієніл)карбоніл]аміно}метил)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]феніл}-L-пролінамід

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z (%)=449 (M+H, 100).

ВЕРХ (метод 4): час утримування 3,54хв.

Приклад 106

N-[(3-{4-[3-(Гідроксиметил)-1-піперидиніл]феніл}-2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл)метил]-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z (%)=450 (M+H, 100).

ВЕРХ (метод 5): час утримування 2,53хв.

Приклад 107

N-[(3-{4-[2-(Гідроксиметил)-1-піперидиніл]феніл}-2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл)метил]-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z (%)=450 (M+H, 100).

ВЕРХ (метод 5): час утримування 2,32хв.

Приклад 108

Етиловий ефір 1-{4-[5-({[(5-хлор-2-тієніл)карбоніл]аміно}метил)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]феніл}-2-піперидинкарбонової кислоти

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z (%)=492 (M+H, 100).

ВЕРХ (метод 5): час утримування 4,35хв.

Приклад 109

N-[(3-{4-[2-(Гідроксиметил)-1-піролідиніл]феніл}-2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл)метил]-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z (%)=436 (M+H, 100).

ВЕРХ (метод 4): час утримування 2,98хв.

Приклад 110

N-[(2-Оксо-3-[4-(1-піролідиніл)-3-(трифторметил)феніл]-1,3-оксазолідин-5-іл)метил]-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z (%)=474 (M+H, 100).

ВЕРХ (метод 4): час утримування 4,63хв.

Приклад 111

N-[(3-{4-[2-Метилгексагідро-5H-піроло[3,4-d]ізоксазол-5-іл]феніл}-2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл)метил]-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z (%)=463 (M+H, 100).

ВЕРХ (метод 4): час утримування 2,56хв.

Приклад 112

N-({2-Оксо-3-[4-(2-оксо-1-піролідиніл)-3-(трифторметил)феніл]-1,3-оксазолідин-5-іл}метил)-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z (%)=488 (M+N, 100).

ВЕРХ (метод 4): час утримування 3,64хв.

Приклад 113

N-({3-[3-Хлор-4-(3-оксо-4-морфолініл)феніл]-2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл}метил)-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z (%)=470 (M+N, 100).

ВЕРХ (метод 4): час утримування 3,41хв.

Приклад 114

N-({2-Оксо-3-[4-(3-оксо-4-морфолініл)-3-(трифторметил)феніл]-1,3-оксазолідин-5-іл}метил)-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z (%)=504 (M+N, 100).

ВЕРХ (метод 4): час утримування 3,55хв.

Приклад 115

N-({3-[3-Метил-4-(3-оксо-4-морфолініл)феніл]-2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл}метил)-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z (%)=450 (M+N, 100).

ВЕРХ (метод 4): час утримування 3,23хв.

Приклад 116

5-Хлор-N-({3-[3-ціано-4-(3-оксо-4-морфолініл)феніл]-2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл}метил)-2-тіофенкарбоксамід

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z (%)=461 (M+N, 100).

ВЕРХ (метод 4): час утримування 3,27хв.

Приклад 117

N-({3-[3-Хлор-4-(1-піролідиніл)феніл]-2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл}метил)-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z (%)=440 (M+N, 100).

ВЕРХ (метод 4): час утримування 3,72хв.

Приклад 118

N-({3-[3-Хлор-4-(2-оксо-1-піролідиніл)феніл]-2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл}метил)-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z (%)=454 (M+N, 100).

ВЕРХ (метод 4): час утримування 3,49хв.

Приклад 119

N-({3-[3,5-Диметил-4-(3-оксо-4-морфолініл)феніл]-2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл}метил)-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z (%)=464 (M+N, 100).

ВЕРХ (метод 4): час утримування 3,39хв.

Приклад 120

N-({3-[3-(Амінокарбоніл)-4-(4-морфолініл)феніл]-2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл}метил)-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z (%)=465 (M+N, 100).

ВЕРХ (метод 4): час утримування 3,07хв.

Приклад 121

N-({3-[3-Метокси-4-(4-морфолініл)феніл]-2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл}метил)-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z (%)=452 (M+N, 100).

ВЕРХ (метод 4): час утримування 2,86хв.

Приклад 122

N-({3-[3-Ацетил-4-(4-морфолініл)феніл]-2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл}метил)-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z (%)=464 (M+N, 100).

ВЕРХ (метод 4): час утримування 3,52хв.

Приклад 123

N-({3-[3-Аміно-4-(3-оксо-4-морфолініл)феніл]-2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл}метил)-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z (%)=451 (M+N, 100).

ВЕРХ (метод 6): час утримування 3,16хв.

Приклад 124

N-({3-[3-Хлор-4-(2-метил-3-оксо-4-морфолініл)феніл]-2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл}метил)-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z (%)=484 (M+N, 100).

ВЕРХ (метод 4): час утримування 3,59хв.

Приклад 125

N-({3-[3-Хлор-4-(2-метил-5-оксо-4-морфолініл)феніл]-2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл}метил)-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z (%)=484 (M+N, 100).

ВЕРХ (метод 4): час утримування 3,63хв.

Приклад 125а

N-[(2-оксо-3-[4-[(3-оксо-4-морфолініл)метил]феніл]-1,3-оксазолідин-5-іл)-метил]-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z (%)=450 (M+N, 100). ВЕРХ (метод 4): час утримування 3,25хв.

У результаті розкриття епоксидного зв'язку аміном з наступною циклізацією у відповідний оксазолідинон одержують також наведені далі сполуки.

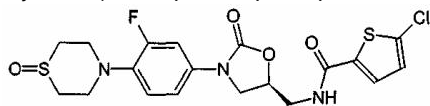
Приклад №	Структура	Т.пл. (°C)	IC ₅₀ (мкМ)
126		229 (розкл.)	0,013
127		159	0,0007
128		198	0,002

129		196	0,001
130		206	0,0033
130a		194	
131		195	0,85
132		206	0,12
133		217	0,062
134		207	0,48
отриманий з 1-(4-амінофеніл)піперидин-3-олу (L.K.J.Tong та ін., J. Am. Chem. Soc. 1960, 82, 1988)			
135		202	1,1
136		239	1,2
137		219	0,044
138		95	0,42
139		217	1,7

У наступним прикладах від 14 до 16 наведені приклади реалізації винаходу з необов'язковою стадією окислювання, тобто з реакцією, що являє собою можливу стадію способу одержання.

Приклад 14

N-(((5S)-3-[3-фтор-4-(1-оксо-1[лямбда]⁴,4-тіазинан-4-іл)феніл]-2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл)метил)-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід



До розчину періодату натрію (0,05г, 0,23ммоль) у 0,54мл води додають при темпера-

турі 0°C 0,1г (0,22ммоль) N-(((5S)-3-[3-фтор-4-(1,4-тіазинан-4-іл)феніл]-2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл)метил)-5-хлор-2-тіофенкарбоксаміду, отриманого по прикладу 3, у 0,77мл метанолу і 3 години перемішують при 0°C. Після цього додають 1мл диметилформаміду і 8 годин перемішують при кімнатній температурі. Після додавання ще 50мг періодату натрію знову залишають на ніч при перемішуванні при кімнатній температурі. На закінчення до реакційної суміші додають 50мл води і відфільтровують у вакуумі нерозчинний продукт. Після промивання водою і висушування одержують 60мг (58% від теорії) кристалів.

Т.пл. 257°C.

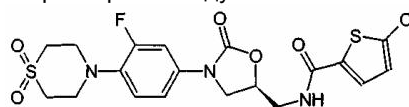
R_f (силікагель, толуол/етилацетат 1:1)=0,54 (у вихідного продукту R_f=0,46).

Значення IC₅₀=1,1мкМ.

МС (десорбційно-хімічна іонізація): 489 (M+NH₄), Cl-матриця.

Приклад 15

Одержання N-(((5S)-3-[4-(1,1-діоксо-1[лямбда]⁶,4-тіазинан-4-іл)-3-фторфеніл]-2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл)метил)-5-хлор-2-тіофенкарбоксаміду



До отриманого за прикладом 3 N-(((5S)-3-[3-фтор-4-(1,4-тіазинан-4-іл)феніл]-2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл)метил)-5-хлор-2-тіофенкарбоксаміду (0,1г, 0,22ммоль) у 3,32мл суміші з 1 частини води і 3 частин ацетону додають 80мг (0,66ммоль) N-метил-морфолін-N-оксиду і 0,1мл 2,5%-ного розчину тетраоксиду осмію в 2-метил-2-пропанолі. Залишають на ніч при перемішуванні при кімнатній температурі і знову додають 40мг N-метилморфолін-N-оксиду. Знову залишають на ніч при перемішуванні, виливають реакційну суміш у 50мл води і тричі екстрагують етилацетатом. З органічної фази після висушування і випарювання одержують 23мг, а з водної фази після відфільтровування під вакуумом нерозчинної твердої речовини одержують 19мг (загальний вихід 39% від теорії) цільової сполуки.

Т.пл. 238°C.

R_f (толуол/етилацетат 1:1)=0,14 (у вихідного продукту R_f=0,46).

Значення IC₅₀=210нМ.

МС (десорбційно-хімічна іонізація): 505 (M+NH₄), Cl-матриця.

Приклад 16

N-Оксид N-(((5S)-3-(3-фтор-4-морфолінофеніл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл)метил)-5-хлор-2-тіофенкарбоксаміду

Цю речовину одержують дією магнієвої солі монопероксифталевої кислоти на N-(((5S)-3-(3-фтор-4-морфолінофеніл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл)метил)-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід, отриманий за прикладом 1.

МС (іонізація електророзпилюванням): 456 (M+H, 21%, Cl-матриця), 439 (100%).

Наступні приклади від 31 до 35 і від 140 до 147 стосуються реалізації винаходу з необов'язковою

стадією амідування, тобто з реакцією, що являє собою можливу стадію способу одержання.

Загальний спосіб одержання амідинів і похідних амідинів з ціанометилфенілзаміщених похідних N-[(2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл)метил]-5-хлор-2-тіофенкарбоксаміда

Відповідну ціанометилфенілзаміщену похідну N-[(2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл)метил]-5-хлор-2-тіофенкарбоксаміду (1,0екв.) разом із триетиламіном (8,0екв.) перемішують від одного до двох днів при кімнатній температурі в насиченому розчині сірководню в піридині (концентрація близько 0,05-0,1моль/л). Реакційну суміш розбавляють етилацетатом і промивають 2N соляною кислотою. Органічну фазу сушать сульфатом магнію, фільтрують і випарюють у вакуумі.

Сирий продукт розчиняють в ацетоні (0,01-0,1моль/л) і додають метилйодид (40екв.). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі від двох до п'яти годин і після цього випарюють у вакуумі.

Залишок розчиняють у метанолі (0,01-0,1моль/л) і для одержання незаміщених амідинів додають ацетат амонію (3екв.) і хлорид амонію (2екв.). Для одержання заміщених амідинових похідних до розчину в метанолі додають первинні або вторинні аміни (1,5екв.) і оцтову кислоту (2екв.). Через 5-30 годин видаляють розчинник у вакуумі й очищають залишок за допомогою хроматографії на RPe-колонці із силікагелем (вода/ацетонітрил від 9/1 до 1/1+0,1% трифтоцтової кислоти).

Аналогічним способом одержують наступні сполуки.

Приклад 31

N-[(3-[4-(2-Аміно-2-іміноетил)феніл]-2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл)метил]-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z (%)=393 (M+H, 100).

ВЕРХ (метод 4): час утримування 2,63хв.

Приклад 32

N-[(3-[3-(4,5-Дигідро-1Н-імідазол-2-ілметил)феніл]-2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл)-метил]-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z (%)=419 (M+H, 100).

ВЕРХ (метод 4): час утримування 2,61хв.

Приклад 33

N-[(3-[3-[2-Іміно-2-(4-морфолініл)етил]феніл]-2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл)метил]-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z (%)=463 (M+H, 100). ВЕРХ (метод 4): час утримування 2,70хв.

Приклад 34

N-[(3-[3-[2-Іміно-2-(1-піролідініл)етил]феніл]-2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл)метил]-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z (%)=447 (M+H, 100).

ВЕРХ (метод 4): час утримування 2,82хв.

Приклад 35

N-[(3-[3-(2-Аміно-2-іміноетил)феніл]-2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл)метил]-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z (%)=393 (M+H, 100).

ВЕРХ (метод 4): час утримування 2,60хв.

Приклад 140

N-[(3-[4-(4,5-Дигідро-1Н-імідазол-2-ілметил)феніл]-2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл)метил]-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z (%)=419 (M+H, 100).

ВЕРХ (метод 4): час утримування 2,65хв.

Приклад 141

N-[(3-[4-[2-Іміно-2-(4-морфолініл)етил]феніл]-2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл)-метил]-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z (%)=463 (M+H, 100).

ВЕРХ (метод 4): час утримування 2,65хв.

Приклад 142

N-[(3-[4-[2-Іміно-2-(1-піперидиніл)етил]феніл]-2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл)-метил]-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z (%)=461 (M+H, 100).

ВЕРХ (метод 4): час утримування 2,83хв.

Приклад 143

N-[(3-[4-[2-Іміно-2-(1-піролідініл)етил]феніл]-2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл)метил]-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z (%)=447 (M+H, 100).

ВЕРХ (метод 4): час утримування 2,76хв.

Приклад 144

5-Хлор-N-[(3-[4-[2-(циклопентиламіно)-2-іміноетил]феніл]-2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл)метил]-2-тіофенкарбоксамід

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z (%)=461 (M+H, 100).

ВЕРХ (метод 4): час утримування 2,89хв.

Приклад 145

N-[(3-[4-[2-Іміно-2-[(2,2,2-трифторетил)аміно]етил]іл]-2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл)метил]-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z (%)=475 (M+H, 100).

ВЕРХ (метод 4): час утримування 2,79хв.

Приклад 146

N-[(3-[4-(2-Аніліно-2-іміноетил)феніл]-2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл)метил]-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z (%)=469 (M+H, 100).

ВЕРХ (метод 4): час утримування 2,83хв.

Приклад 147

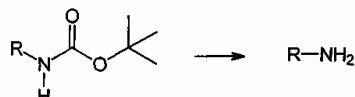
N-[(3-[4-[2-Іміно-2-(2-піридиніламіно)етил]феніл]-2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл)метил]-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z (%)=470 (M+H, 100).

ВЕРХ (метод 4): час утримування 2,84хв.

Наступні приклади від 148 до 151 стосуються зняття з амінних функціональних груп захисних трет-бутоксикарбонільних груп.

Загальний спосіб відщеплювання трет-бутоксикарбонільних захисних груп



До охолодженого льодом розчину сполуки з трет-бутоксикарбонільною захисною групою в хлороформі або в дихлорметані (концентрація приблизно від 0,1 до 0,3 моль/л) додають краплями водну трифтороцтову кислоту (близько 90%). Через приблизно 15 хвилин охолодження льодом припиняють і перемішують суміш близько 2-3 годин при кімнатній температурі, потім випарюють розчин і висушують у високому вакуумі. Залишок розчиняють у дихлорметані або в суміші дихлорметану і метанолу і промивають насиченим розчином бікарбонату натрію або нормальним розчином гідроксиду натрію. Органічну фазу промивають насиченим розчином хлориду натрію, сушать над невеликою кількістю сульфату магнію і концентрують її. Очищення, якщо воно є необхідним, проводять шляхом кристалізації з діетилового ефіру або із сумішей діетилового ефіру з дихлорметаном.

За аналогією з цим з попередників із трет-бутоксикарбонільними захисними групами одержують наступні сполуки.

Приклад 148

N-({3-[4-(Амінометил)феніл]-2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл}метил)-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід

Отриманий із сполуки за прикладом 92.

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z (%) = 349 (M-NH₂, 25), 305 (100).

ВЕРХ (метод 1): час утримування 3,68 (98).

IC₅₀: 2,2 мкМ.

Приклад 149

N-({3-[4-(Амінофеніл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл]метил}-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід

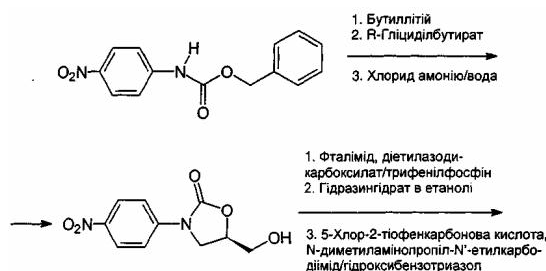
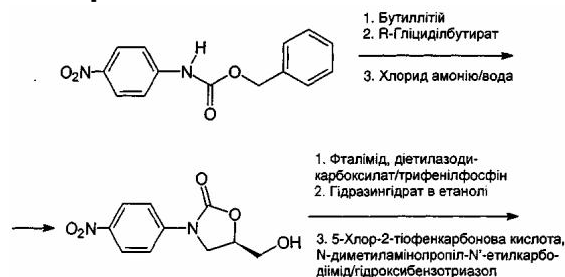
Отриманий із сполуки за прикладом 93.

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z (%) = 352 (M+H, 25).

ВЕРХ (метод 1): час утримування 3,50 (100).

IC₅₀: 2 мкМ.

Альтернативний синтез цієї сполуки з одержанням чистих енантіомерів наведений у наступній схемі перетворень [див. також SAdelalande, патент FRN №2836305, 1979; Chem. Abstr. 90, 186926]:



Приклад 150

N-({3-[4-(Гліциламіно)феніл]-2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл}метил)-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід

Отриманий із сполуки за прикладом 152.

МС (іонізація електророзпилюванням, катіони): m/z (%) = 408 (100).

ВЕРХ (метод 3): час утримування 3,56 (97).

IC₅₀: 2 мкМ.

Приклад 151

5-(Амінометил)-3-[4-(2-оксо-1-піролідиніл)феніл]-1,3-оксазолідин-2-он

Отриманий із сполуки за прикладом 60.

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z (%) = 276 (M+H, 100).

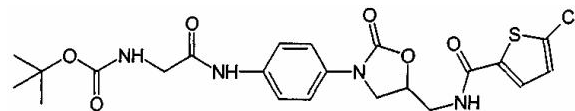
ВЕРХ (метод 3): час утримування 2,99 (100).

IC₅₀: 2 мкМ.

Наступні приклади від 152 до 166 стосуються перетворень аміногрупи анілінозаміщених або бензиламінозаміщених оксазолідинонів при дії різних реагентів.

Приклад 152

N-({3-[4-(N-трет-бутилоксикарбонілгліциламіно)феніл]-2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл}метил)-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід



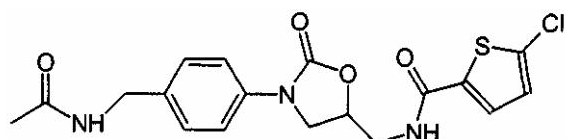
До розчину 751 мг (4,3 ммоль) трет-бутилоксикарбонілгліцину, 870 мг (6,4 ммоль) моногідрату 1-гідрокси-1Н-бензотриазолу, 1790 мг (4,7 ммоль) гексафторфосфату О-бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію і 1,41 мл (12,9 ммоль) N-метилморфоліну в 15 мл суміші диметилформаміду і дихлорметану (1:1) при температурі 0°C додають 754 мг (2,1 ммоль) N-({3-[4-амінофеніл]-2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл}метил)-5-хлор-2-тіофенкарбоксаміду (отриманого за прикладом 149). Суміш залишають на ніч при перемішуванні при кімнатній температурі, після цього розбавляють водою. Тверду речовину, що випала, відфільтровують і сушать. Вихід 894 мг (79,7% від теорії).

МС (десорбційно-хімічна іонізація, NH₃): m/z (%) = 526 (M+NH₄, 100).

ВЕРХ (метод 3): час утримування 4,17 (97).

Приклад 153

N-({3-[4-(Ацетиламіно)метил]феніл}-2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл)метил]-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід



До суміші 30мг (0,082ммоль) N-({3-[4-(амінометил)феніл]-2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл}метил)-5-хлор-2-тіофенкарбоксаміду (отримано за прикладом 148) і 0,02мл абсолютного піридину в 1,5мл абсолютного дихлорметану при температурі 0°C додають 0,015мл (0,164ммоль) оцтового ангідриду. Суміш залишають на ніч при перемішуванні при кімнатній температурі. Після додавання ефіру і кристалізації одержують продукт. Вихід 30мг (87% від теорії)

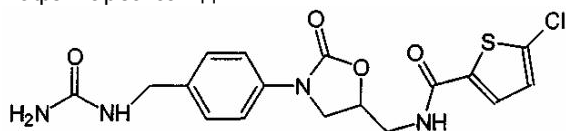
МС (іонізація електророзпилюванням): m/z (%)=408 (M+H, 18), 305 (85).

ВЕРХ (метод 1): час утримування 3,78 (97).

IC₅₀: 0,6мкМ.

Приклад 154

N-({3-[4-((Амінокарбоніл)аміно)метил]феніл}-2-оксо-1,3-оксазолідин-5-ил)-метил-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід



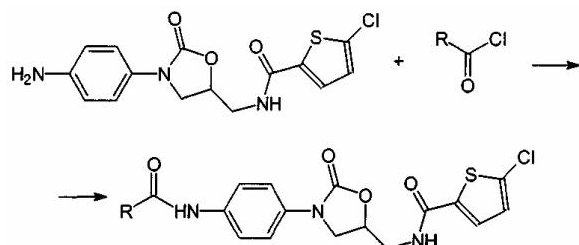
До суміші 30мг (0,082ммоль) N-({3-[4-(амінометил)феніл]-2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл}метил)-5-хлор-2-тіофенкарбоксаміду (отримано за прикладом 148) і 1,0мл дихлорметану при кімнатній температурі додають краплями 0,19мл (0,82ммоль) триметилсилілізоціанату. Залишають при перемішуванні на ніч і після додавання ефіру виділяють продукт фільтруванням. Вихід 21,1мг (52% від теорії).

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z (%)=409 (M+H, 5), 305 (72).

ВЕРХ (метод 1): час утримування 3,67 (83).

IC₅₀=1,3мкМ.

Загальний спосіб ацилювання N-({3-[4-амінофеніл]-2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл}метил)-5-хлор-2-тіофенкарбоксаміду хлорангідридами карбонових кислот



В атмосфері аргону до відповідного хлорангідриду кислоти (2,5екв.) додають краплями приблизно децимолярний розчин N-({3-[4-амінофеніл]-2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл}метил)-5-хлор-2-тіофенкарбоксаміду (отриманого за прикладом 149) (1,0екв.) у суміші абсолютних дихлорметану і піридину (19:1). Суміш залишають при перемішуванні на ніч, додають приблизно 5екв. PS-Trisamine (виробництва Аргоноут Текнолоджіз) і 2мл абсолютного дихлорметану. Після слабкого

перемішування протягом 1 години відфільтровують і концентрують фільтрат. При необхідності продукт очищають методом препаративної ВЕРХ з оберненням фаз. За аналогічною методикою одержують наступні сполуки.

Приклад 155

N-({3-[4-(Ацетиламіно)феніл]-2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл}метил)-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід

РХМС: m/z (%)=394 (M+H, 100).

РХМС (метод 6): час утримування (%)=3,25 (100).

IC₅₀: 1,2мкМ.

Приклад 156

N-[(2-оксо-3-{4-[(2-тієнілкарбоніл)аміно]феніл}-1,3-оксазолідин-5-іл)метил]-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід

РХМС: m/z (%)=462 (M+H, 100).

РХМС (метод 6): час утримування (%)=3,87 (100).

IC₅₀: 1,3мкМ.

Приклад 157

N-[(3-{4-[(Метоксиацетил)аміно]феніл}-2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл)метил]-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід

РХМС: m/z (%)=424 (M+H, 100).

РХМС (метод 6): час утримування (%)=3,39 (100).

IC₅₀: 0,73мкМ.

Приклад 158

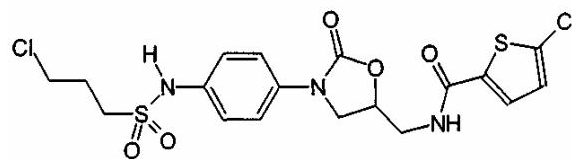
N-{4-[5-((3-Хлор-2-тієніл)карбоніл)аміно)метил]-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл}феніл-3,5-диметил-4-ізоксазолкарбоксамід

РХМС: m/z (%)=475 (M+H, 100).

IC₅₀: 0,46мкМ.

Приклад 159

N-({3-[4-((3-Хлорпропіл)сульфоніл)аміно]феніл}-2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл)метил-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід



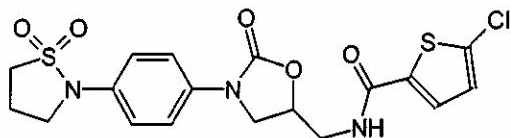
До охолодженого льодом розчину 26,4мг (0,15ммоль) 3-хлор-1-пропансульфохлориду і 0,03мл (0,2ммоль) триетиламіну в 3,5мл абсолютного дихлорметану додають 35мг (0,1ммоль) N-({3-[4-амінофеніл]-2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл}метил)-5-хлор-2-тіофенкарбоксаміду (отриманого за прикладом 149). Через 30 хвилин охолодження льодом прибирають і залишають суміш на ніч при перемішуванні при кімнатній температурі, потім додають 150мг (близько 5,5 еквівалентів) PS-Trisamine (виробництва Аргоноут Текнолоджіз) і 0,5мл дихлорметану. Суспензію слабо перемішують протягом двох годин, фільтрують (смоло промивають сумішшю дихлорметану з метанолом) і випарюють фільтрат. Продукт очищають методом препаративної ВЕРХ з оберненням фаз. Вихід 19,6мг (40% від теорії).

РХМС: m/z (%)=492 (M+H, 100). РХМС (метод 5): час утримування (%)=3,82 (91).

IC₅₀: 1,7мкМ.

Приклад 160

N-((3-[4-(1,1-Діоксидо-2-ізотіазолідиніл)феніл]-2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл)метил)-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід



Суміш з 13,5мг (0,027ммоль) N-[[3-(4-[[3-хлорпропіл]сульфоніл]аміно)феніл]-2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл]метил]-5-хлор-2-тіофенкарбоксаміду (отриманого за прикладом 159) і 7,6мг (0,055ммоль) карбонату калію в 0,2мл диметилформаміду 2 години нагрівають при температурі 100°C. Після охолодження розбавляють дихлорметаном і промивають водою. Органічну фазу сушать і випарюють. Залишок очищують методом препаративної тонкошарової хроматографії (силікагель, дихлорметан/метанол, 95:5). Вихід 1,8мг (14,4% від теорії).

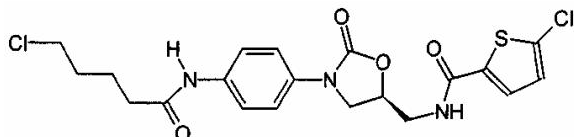
МС (іонізація електророзпилюванням): m/z (%)=456 (M+H, 15), 412 (100).

РХМС (метод 4): час утримування (%)=3,81 (90).

IC₅₀: 0,14мкМ.

Приклад 161

N-(((5S)-3-[4-((5-Хлорпентаноїл)аміно)феніл]-2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл)метил)-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід

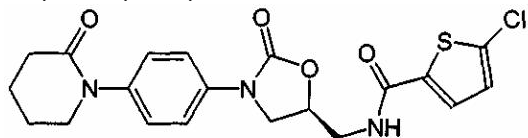


У 27мл тетрагідрофурану розчиняють 0,5г (1,29ммоль) N-(((5S)-3-(4-амінофеніл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл)метил)-5-хлор-2-тіофенкарбоксаміду (отриманого за прикладом 149) і додають 0,2г (1,29ммоль) хлорангідриду 5-хлорвалеріанової кислоти, а також 0,395мл (2,83ммоль) триетиламіну. Реакційну суміш випарюють у вакуумі і хроматографують на силікагелі з градієнтом розчинників від суміші толуол/етилацетат (1:1) до чистого етилацетату. Одержують 315мг (52% від теорії) твердої речовини.

Т.пл. 211°C.

Приклад 162

N-(((5S)-2-Оксо-3-[4-(2-оксо-1-піперидиніл)феніл]-1,3-оксазолідин-5-іл)метил)-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід



В інертній атмосфері до 5мл диметилсульфоксиду додають 30мг 60%-ного гідриду натрію в парафіновій олії і протягом 30 хвилин нагрівають при 75°C до закінчення виділення газу. Після цього додають краплями розчин 290мг (0,617ммоль) N-(((5S)-3-[4-((5-хлорпентаноїл)аміно)феніл]-2-

оксо-1,3-оксазолідин-5-іл)метил]-5-хлор-2-тіофенкарбоксаміду (отриманого за прикладом 161) у 5мл метиленхлориду і залишають на ніч при перемішуванні при кімнатній температурі. Реакцію зупиняють, виливають суміш у 100мл води й екстрагують етилацетатом. Випарену органічну фазу хроматографують на колонці RP-8, елюючи сумішшю ацетонітрилу і води. Одержують 20мг (7,5% від теорії) цільової сполуки.

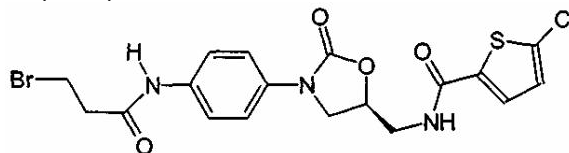
Т.пл. 205°C.

Спектр ЯМР (300МГц, d₆-DMSO): δ=1,85 (м, 4H), 2,35 (м, 2H), 3,58 (м, 4H), 3,85 (м, 1H), 4,2 (т, 1H), 4,82 (м, 1H), 7,18 (д, 1H, тіофен), 7,26 (д, 2H), 7,5 (д, 2H), 2,68 (д, 1H, тіофен), 9,0 (т, 1H, CONH).

IC₅₀: 2,8нМ.

Приклад 163

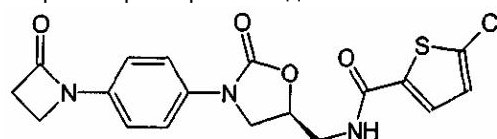
N-(((5S)-3-[4-((3-Бромпропіоніл)аміно)феніл]-2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл)метил)-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід



Цю речовину одержують за аналогією з прикладом 149.

Приклад 164

N-(((5S)-2-Оксо-3-[4-(2-оксо-1-азетидиніл)феніл]-1,3-оксазолідин-5-іл)метил)-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід



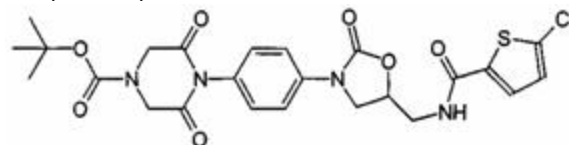
Одержують аналогічним способом шляхом циклізації отриманої за прикладом 163 бромпропіонільної сполуки з відкритим ланцюгом дією гідриду натрію в диметилсульфоксиді.

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z (%)=406 (M+H, 100), Cl⁻ матриця.

IC₅₀: 380нМ.

Приклад 165

трет-Бутиловий ефір 4-{4-[5-(((5-хлор-2-тієніл)карбоніл)аміно)метил]-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]феніл}-3,5-діоксо-1-піперазинкарбонової кислоти



До розчину 199мг (0,85ммоль) трет-буксикарбонілімінодіоцтової кислоти, 300мг (2,2ммоль) гідроксибензтриазолу, 0,66мл (6ммоль) N-метилморфоліну і 647мг (1,7ммоль) HBTU (гексафторфосфат О-бензтриазол-1-ілтетраметилуронію) додають 300мг (0,85ммоль) N-[[3-(4-амінофеніл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл]метил]-5-хлор-2-тіофенкарбоксаміду в 6мл суміші диметилформаміду і дихлорметану (1:1). Суміш залишають при перемішуванні на ніч, потім розбавляють дихлорметаном і промивають водою, насиченим розчином хлориду амонію, насиченим

розчином бікарбонату натрію, водою і насиченим розчином хлориду натрію. Органічну фазу сушать над сульфатом магнію й випарюють. Сирий продукт очищають за допомогою хроматографії на силікагелі (суміш дихлорметану і метанолу 98:2). Вихід 134мг (29% від теорії).

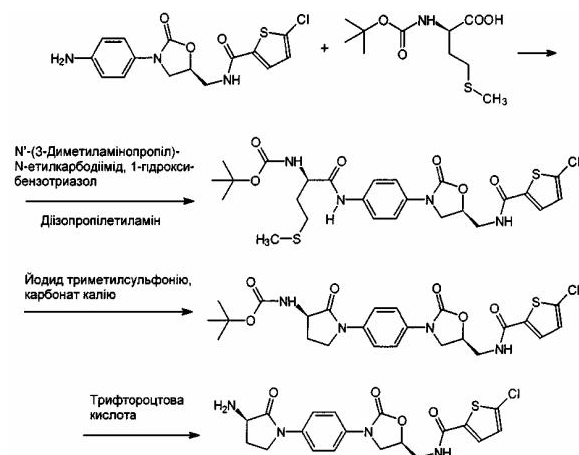
МС (іонізація електророзпилюванням): m/z (%)=571 (M+Na, 82), 493 (100).

ВЕРХ (метод 3): час утримання (%)=4,39 (90).

IC₅₀: 2 мкМ.

Приклад 166

Трифторацетат N-[(5S)-3-{4-[(3R)-3-аміно-2-оксо-1-піролідиніл]феніл}-2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл)метил]-5-хлор-2-тіофенкарбоксаміду



N2-(трет-Бутоксикарбоніл)-N1-{4-[(5S)-5-[(5-хлор-2-тієніл)карбоніл]аміно}метил}-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]феніл}-D-метионінамід

У 35мл диметилформаміду розчиняють 429мг (1,72ммоль) N-трет-буксоксикарбоніл-D-метионіну, 605мг (1,72ммоль) N-[(5S)-3-(4-амінофеніл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл]метил]-5-хлор-2-тіофенкарбоксаміду і 527мг (3,44ммоль) гідрату 1-гідрокси-1Н-бензотриазолу, додають 660мг (3,44ммоль) гідрохлориду N'-(3-диметиламінопропіл)-N-етилкарбодіміду і потім додають краплинами 689мг (5,334ммоль) N-етилдізопропіламіну. Залишають на два дні при перемішуванні при кімнатній температурі. Отриману суспензію відфільтровують у вакуумі і промивають залишок диметилформамідом. До об'єднаних фільтратів додають небагато силікагелю, випарюють у вакуумі і хроматографують на силікагелі з градієнтом концентрацій від толуолу до суміші 10 частин толуолу і 7 частин етилацетату. Одержують 170мг (17% від теорії) цільової сполуки з т.пл. 183°C.

R_f (на діоксиді кремнію, толуол/етилацетат 1:1)=0,2.

¹H-ЯМР (300МГц, d₆-DMSO): δ=1,4 (с, 1H, трет-буксоксикарбоніл), 1,88-1,95 (м, 2H), 2,08 (с, 3H, SCH₃), 2,4-2,5 (м, 2H, частково перекривається сигналом від диметилсульфоксиду), 3,6 (м, 2H), 3,8 (м, 1H), 4,15 (м, 2H), 4,8 (м, 1H), 7,2 (1H, тіофен), 7,42 (д, частина АВ-системи, 2H), 7,6 (д, частина АВ-системи, 2H), 7,7 (д, 1H, тіофен), 8,95 (т, 1H, CH₂NHCO), 9,93(сш, NH).

трет-Бутил-(3R)-1-{4-[(5S)-5-[(5-хлор-2-тієніл)карбоніл]аміно}метил}-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]феніл}-2-оксо-3-піролідинілкарбамат

У 2мл диметилсульфоксиду розчиняють 170мг (0,292ммоль) N2-(трет-буксоксикарбоніл)-N1-{4-[(5S)-5-[(5-хлор-2-тієніл)карбоніл]аміно}метил}-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]феніл}-D-метионінаміду і додають 178,5мг (0,875ммоль) йодиду триметилсульфонію і 60,4мг (0,437ммоль) карбонату калію і 3,5 години перемішують при температурі 80°C. Після цього випарюють у високому вакуумі і промивають залишок етанолом. У залишку одержують 99мг цільової сполуки.

¹H-ЯМР (300МГц, d₆-DMSO): δ=1,4 (с, 1H, трет-буксоксикарбоніл), 1,88-2,05 (м, 1H), 2,3-2,4 (м, 1H), 3,7-3,8 (м, 3H), 3,8-3,9 (м, 1H), 4,1-4,25 (м, 1H), 4,25-4,45 (м, 1H), 4,75-4,95 (м, 1H), 7,15 (1H, тіофен), 7,25 (д, 1H), 7,52 (д, частина АВ-системи, 2H), 7,65 (д, частина АВ-системи, 2H), 7,65 (д, 1H, тіофен), 9,0 (шс, 1H).

Трифторацетат N-[(5S)-3-{4-[(3R)-3-аміно-2-оксо-1-піролідиніл]феніл}-2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл)метил]-5-хлор-2-тіофенкарбоксаміду

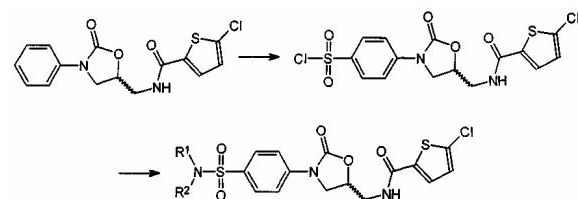
У 4мл метиленхлориду суспендують 97мг (0,181ммоль) трет-бутил-(3R)-1-{4-[(5S)-5-[(5-хлор-2-тієніл)карбоніл]аміно}метил}-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]феніл}-2-оксо-3-піролідинілкарбамату. Додають 1,5мл трифтороцтової кислоти і 1 годину перемішують при кімнатній температурі. Після цього випарюють у вакуумі й очищають за допомогою ВЕРХ з обертанням фаз (градієнт ацетонітрил/вода/0,1% трифтороцтова кислота). Після випарювання відповідної фракції одержують 29мг (37% від теорії) цільової сполуки з т.пл. 241°C (розкл.).

R_f (на діоксиді кремнію, етанол/триетиламін 17:1)=0,19.

¹H-ЯМР (300МГц, d₆-DMSO): δ=1,92-2,2 (м, 1H), 2,4-2,55 (м, 1H, частково перекривається сигналом від диметилсульфоксиду), 3,55-3,65 (м, 2H), 3,75-3,95 (м, 3H), 4,1-4,3 (м, 2H), 4,75-4,9 (м, 1H), 7,2 (1H, тіофен), 7,58 (д, частина АВ-системи, 2H), 7,7 (д, частина АВ-системи, 2H), 7,68 (д, 1H, тіофен), 8,4 (шс, 3H, NH₃), 8,9 (т, 1H, NHCO).

Наступні приклади від 167 до 170 стосуються введення сульфонамідних груп у фенілзамещених оксазолідинони.

Загальний спосіб одержання заміщених сульфонамідів з N-[(2-оксо-3-феніл-1,3-оксазолідин-5-іл)метил]-5-хлор-2-тіофенкарбоксаміду



В атмосфері аргону до хлорсульфонової кислоти (12екв.) при температурі 5°C додають N-[(2-оксо-3-феніл-1,3-оксазолідин-5-іл)метил]-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід (отриманий за прикладом 96). Реакційну суміш 2 години перемішують при кімнатній температурі.

тній температурі і після цього виливають у воду з льодом. Осад, що випав, відфільтровують, промивають водою і сушать.

Потім в атмосфері аргону при кімнатній температурі розчиняють у тетрагідрофурані (концентрація 0,1моль/л) і додають відповідний амін (Зекв.), триетиламін (1,1екв.) і диметиламінопіридин (0,1екв.). Реакційну суміш перемішують протягом 1-2 годин і після цього випарюють у вакуумі. Цільовий продукт очищають за допомогою флеш-хроматографії (суміш дихлорметану з метанолом).

Аналогічно одержують наступні сполуки.

Приклад 167

N-({2-Оксо-3-[4-(1-піролідинілсульфоніл)феніл]-1,3-оксазолідин-5-іл}метил)-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z (%)=492 ($[M+Na]^+$, 100), 470 ($[M+H]^+$, 68), Cl-матриця.

ВЕРХ (метод 3): час утримування (%)=4,34 (100).

IC_{50} =0,5мкМ.

Приклад 168

N-[(3-{4-[(4-Метил-1-піперазиніл)сульфоніл]феніл}-2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл)метил]-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z (%)=499 ($[M+H]^+$, 100), Cl-матриця.

ВЕРХ (метод 2): час утримування (%)=3,3 (100).

Приклад 169

N-({2-Оксо-3-[4-(1-піперидинілсульфоніл)феніл]-1,3-оксазолідин-5-іл}метил)-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z (%)=484 ($[M+H]^+$, 100), Cl-матриця.

ВЕРХ (метод 2): час утримування (%)=4,4 (100).

Приклад 170

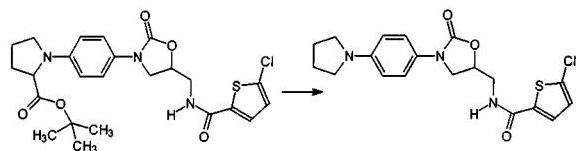
N-[(3-{4-[(4-Гідрокси-1-піперидиніл)сульфоніл]феніл}-2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл)метил]-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z (%)=500 ($[M+H]^+$, 100), Cl-матриця.

ВЕРХ (метод 3): час утримування (%)=3,9 (100).

Приклад 171

N-({2-Оксо-3-[4-(1-піролідиніл)феніл]-1,3-оксазолідин-5-іл}метил)-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід



У 6мл дихлорметану і 9мл трифтороцтової кислоти розчиняють 780мг (1,54ммоль)

Фрет-бутил-1-{4-[5-{{{(5-хлор-2-тієніл)карбоніл}аміно)метил}-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]феніл}пролінату і перемішують суміш протягом двох днів при температурі 40°C.

Потім реакційну суміш випарюють і перемішують з ефіром і 2N розчином гідроксиду натрію. Водну фазу випарюють і перемішують з ефіром і 2N соляною кислотою. Отриману в результаті цієї екстракції органічну фазу сушать над сульфатом магнію, фільтрують і випарюють. Сирий продукт хроматографують на силікагелі (дихлорметан/етанол/концентрований водний розчин аміаку у співвідношенні від 100/1/0,1 до 20/1/0,1).

Одержують 280мг (40% від теорії) продукту.

МС (іонізація електророзпилюванням): m/z (%)=406 ($M+H$, 100).

ВЕРХ (метод 4): час удерживания (%)=3,81хв.

Параметри ВЕРХ і параметри рідинної хроматомаспектрометрії для наведених вище даних ВЕРХ і рідинної хроматомаспектрометрії в представлених вище прикладах (час утримування зазначений у хвиликах):

[1] колонка Kromasil C18, L-R температура 30°C, швидкість протікання 0,75мл/хв, елюент А=0,01моль/л HCl_4 , Б=ацетонітрил, градієнт \rightarrow 0,5хв. 98% А \rightarrow 4,5хв. 10% А \rightarrow 6,5хв. 10% А;

[2] колонка Kromasil C18 60*2, L-R температура 30°C, швидкість протікання 0,75 мл/хв, елюент А=0,01моль/л фосфорної кислоти, Б=ацетонітрил, градієнт \rightarrow 0,5хв. 90% А \rightarrow 4,5хв. 10% А \rightarrow 6,5хв. 10% А;

[3] колонка Kromasil C18 60*2, L-R температура 30°C, швидкість протікання 0,75мл/хв, елюент А=0,005моль/л HCl_4 , Б=ацетонітрил, градієнт \rightarrow 0,5хв. 98% А \rightarrow 4,5хв. 10% А \rightarrow 6,5хв. 10% А;

[4] колонка Symmetry C18 2,1x150мм, обігрівач колонки 50°C, швидкість протікання 0,6мл/хв, елюент А=0,6г 30%-ний соляної кислоти на 1л води, Б=ацетонітрил, градієнт 0,0хв. 90% А (4,0хв. 10% А (9хв. 10% А;

[5] MHZ-2Q, прилад Micromass Quattro LCZ колонка Symmetry C18 50ммx2,1 мм, 3,5ммк, температура 40°C, швидкість протікання 0,5мл/хв, елюент А=ацетонітрил +0,1% мурашиної кислоти, елюент Б=вода+0,1% мурашиної кислоти, градієнт 0,0хв. 10% А \rightarrow 4хв. 90% А \rightarrow 6хв. 90% А;

[6] MHZ-2P, прилад Micromass Platform LCZ колонка Symmetry C18 50ммx2,1мм, 3,5ммк, температура 40°C, швидкість протікання 0,5мл/хв, елюент А=ацетонітрил +0,1% мурашиної кислоти, елюент Б=вода +0,1% мурашиної кислоти, градієнт 0,0хв. 10% А \rightarrow 4хв. 90% А \rightarrow 6хв. 90% А;

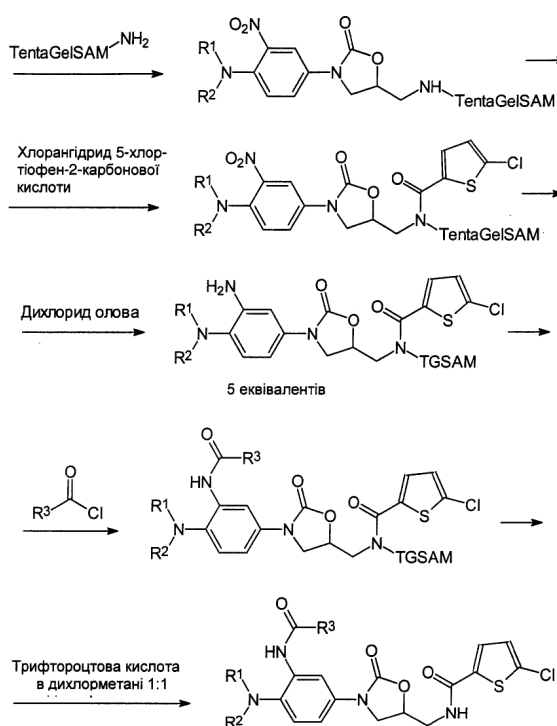
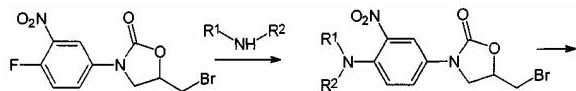
[7] MHZ-7Q, прилад Micromass Quattro LCZ колонка Symmetry C18 50ммx2,1мм, 3,5ммк, температура 40°C, швидкість протікання 0,5мл/хв, елюент А=ацетонітрил +0,1% мурашиної кислоти, елюент Б=вода +0,1% мурашиної кислоти, градієнт 0,0хв. 5% А \rightarrow 1хв. 5% А \rightarrow 5хв. 90% А \rightarrow 6хв. 90% А.

Загальний спосіб одержання оксазолідинонів загальної формули Б твердофазним синтезом

Взаємодії різних зв'язаних зі смолою продуктів відбувались без поетапного виділення в окремих реакційних ємкостях.

У 70мл диметилсульфоксиду розчиняють 1,2г (3,75ммоль) 5-(бромметил)-3-(4-фтор-3-нітрофеніл)-1,3-оксазолідин-2-ону А (отриманого з епібромгідрину і 4-фтор-3-нітро-фенілізоціанату з бромідом літію і трибутилфосфіноксидом у ксилолі

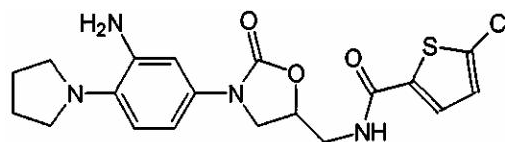
за аналогією з [патентом США №4128654], приклад 2) і 1,91мл (4,13ммоль) діізопропілетиламіну, додають вторинний амін (1,1екв., аміновий компонент 1) і проводять взаємодію протягом 5 годин при температурі 55°C. До цього розчину додають смолу TentaGel Sam (5,00г, 0,25ммоль/г) і проводять взаємодію протягом 48 годин при 75°C. Смолу відфільтровують і багаторазово промивають метанолом, диметилформамідом, метанолом, дихлорметаном і діетиловим ефіром і сушать. Смолу (5,00г) суспендують у дихлорметані (80мл), додають діізопропілетиламін (10екв.) і хлорангідрид 5-хлортіофен-2-карбонової кислоти [отриманий у результаті реакції 5-хлортіофен-2-карбонової кислоти (5екв.) з 1-хлор-1-диметиламіно-2-метилпропеном (5екв.) у дихлорметані (20мл) при кімнатній температурі протягом 15 хвилин] і залишають на 5 годин при кімнатній температурі для протікання реакції. Отриману смолу відфільтровують і багаторазово промивають метанолом, дихлорметаном і діетиловим ефіром і сушать. Після цього смол суспендують у суміші диметилформаміду і води (об'ємне співвідношення 9:2, 80 мл), додають дигідрат дихлориду олова (5екв.) і проводять взаємодію протягом 18 годин при кімнатній температурі. Смолу знову багаторазово промивають метанолом, диметилформамідом, водою, метанолом, дихлорметаном і діетиловим ефіром і сушать. Цю смолу суспендують у дихлорметані, додають діізопропілетиламін (10екв.) і при 0°C додають хлорангідрид кислоти (5екв., похідне кислоти 1) і для протікання реакції залишають на ніч при кімнатній температурі. Карбонові кислоти перед проведенням взаємодії переводять у відповідні хлорангідриди дією 1-диметиламіно-1-хлор-2-метилпропену (1екв. із розрахунку на карбонову кислоту) у дихлорметані при кімнатній температурі протягом 15 хвилин. Смолу багаторазово промивають диметилформамідом, водою, диметилформамідом, метанолом, дихлорметаном і діетиловим ефіром і сушать. У випадку використання як похідної кислоти 1 амінокислот з 9-флуоренілметилокскарбонільною захисною групою, цю захисну групу на останній стадії реакції знімають взаємодією з піперидином у диметилформаміді (об'ємне співвідношення 1/4) при кімнатній температурі протягом 15 хвилин, а смолу промивають диметилформамідом, метанолом, дихлорметаном і діетиловим ефіром і сушать. Після цього продукти відщеплюють від твердої фази трифтороцтовою кислотою в дихлорметані (об'ємне співвідношення 1:1), смолу відфільтровують і випарюють реакційні розчини. Сирі продукти фільтрують через силікагель (дихлорметан і метанол у співвідношенні 9:1) і випарюють для одержання порції продуктів Б.



Способом твердофазного синтезу отримані наступні сполуки.

Приклад 172

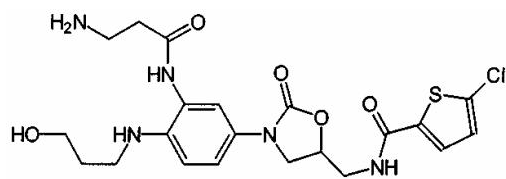
N-[(3-{3-Аміно-4-(1-піролідиніл)феніл}-2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл)метил]-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід



За аналогією з загальним способом одержання похідних Б проводять реакцію 5г (1,25ммоль) смоли TentaGel SAM з піролідином у якості аміного похідного 1. Отриманий після відновлення дигідратом дихлориду олова анілін без наступного ацилювання відщеплюють від твердої фази й випарюють. Сирий продукт перемішують з етилацетатом і розчином бікарбонату натрію, органічну фазу висолують хлоридом натрію, декантують і випарюють до сухого залишку. Одержаний сирий продукт очищують вакуумною флеш-хроматографією на силікагелі (дихлорметан/етилацетат, від 3:1 до 1:2). ¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃): 1,95-2,08 (широка смуга, 4H), 3,15-3,30 (широка смуга 4H), 3,65-3,81 (м, 2H), 3,89 (ddd, 1H), 4,05 (дд, 1H), 4,81 (ddd, 1H), 6,46 (дд., 1H), 6,72 (дд, 1H), 6,90 (дд, 1H), 6,99 (дд, 1H), 7,03 (дд, 1H), 7,29 (д, 1H).

Приклад 173

N-[(3-{3-(β-Алانیламіно)-4-[(3-гідроксипропіл)аміно]феніл}-2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл)метил]-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід

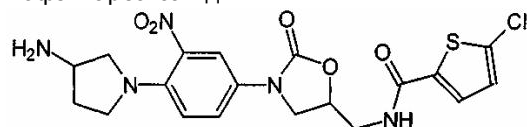


За аналогією з загальною методикою одержання похідних Б проводять взаємодію 5г (1,25ммоль) смоли TentaGel SAM з азетидином у якості амінного похідного 1 і з захищеним флуоренілметилоксикарбонільною групою (3-аланіном як похідним кислоти 1. Отриманий після відщиплення сирий продукт 48 годин перемішують у метанолі при кімнатній температурі й випарюють до сухого залишку. Одержаний сирий продукт очищають за допомогою ВЕРХ з обертанням фаз, використовуючи градієнт суміші води, трифтороцтової кислоти й ацетонітрилу.

¹H-ЯМР (400МГц, дейтеріометанол): 2,31 (т, 2H), 3,36 (т, 2H), 3,54 (т, 2H), 3,62 (т, 2H), 3,72 (д.д., 1H), 3,79 (дд, 1H), 4,01 (дд, 1H), 4,29 (дд, 2H), 4,43 (т, 2H), 4,85-4,95 (м, 1H), 7,01 (д, 1H), 4,48-7,55 (м, 2H), 7,61 (д, 1H), 7,84 (д, 1H).

Приклад 174

N-({3-[4-(3-Аміно-1-піролідиніл)-3-нітрофеніл]-2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл}метил)-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід

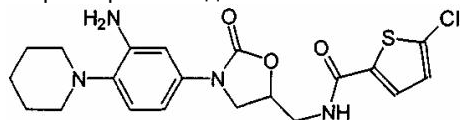


За аналогією з загальною методикою одержання похідних Б проводять взаємодію 130мг (32,5ммоль) смоли TentaGel SAM із трет-бутил-3-піролідинілкарбаматом у якості амінного похідного 1. Отримане після ацилювання 5-хлортіофенкарбоною кислотою похідне нітробензолу відщепляють від твердої фази й випарюють. Одержаний сирий продукт очищають за допомогою ВЕРХ з обертанням фаз, використовуючи градієнт суміші води, трифтороцтової кислоти й ацетонітрилу.

¹H-ЯМР (400МГц, дейтеріометанол): 2,07-2,17 (м, 1H), 2,39-2,49 (м, 1H), 3,21-3,40 (м, 2H), 3,45 (дд, 1H), 3,50-3,60 (м, 1H), 3,67 (дд, 1H), 3,76 (дд, 1H), 3,88-4,00 (м, 2H), 4,14-4,21 (т, 1H), 4,85-4,95 (м, 1H), 7,01 (д, 1H), 7,11 (д, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,66 (дд, 1H), 7,93 (д, 1H).

Приклад 175

N-({3-[3-Аміно-4-(1-піперидиніл)феніл]-2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл}метил)-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід

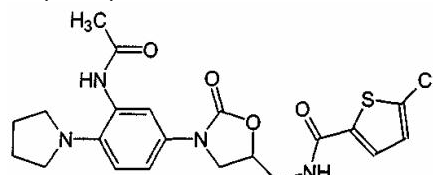


За аналогією з загальною методикою одержання похідних Б проводять взаємодію 130мг (32,5ммоль) смоли TentaGel SAM з піперидином у якості амінного похідного 1. Отриманий після відновлення анілін, не проводячи наступної стадії ацилювання, відщеплюють від твердої фази й випарюють. Одержаний сирий продукт очищають за допомогою ВЕРХ з обертанням фаз, використовуючи градієнт суміші води, трифтороцтової кислоти й ацетонітрилу.

¹H-ЯМР (400МГц, дейтеріометанол): 1,65-1,75 (м, 2H), 1,84-1,95 (м, 4H), 3,20-3,28 (м, 4H), 3,68 (дд, 1H), 3,73 (дд, 1H), 3,90 (дд, 1H), 4,17 (дд, 1H), 4,80-4,90 (м, 1H), 7,00 (д, 1H), 7,05 (дд, 1H), 7,30-7,38 (м, 2H), 7,50 (д, 1H).

Приклад 176

N-({3-[3-(Ацетиламіно)-4-(1-піролідиніл)феніл]-2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл}метил)-5-хлор-2-тіофенкарбоксамід

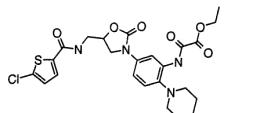
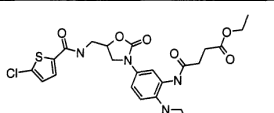
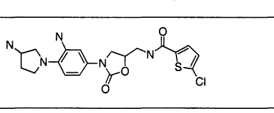
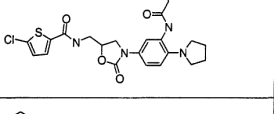
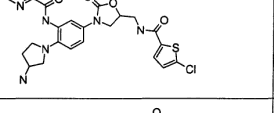
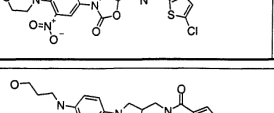
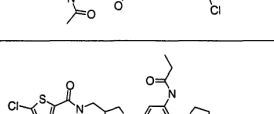
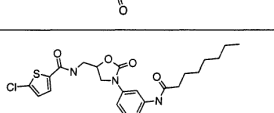
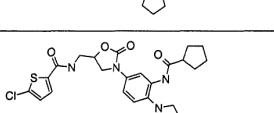
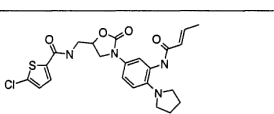
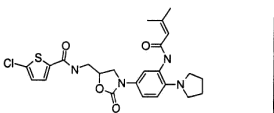



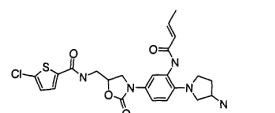
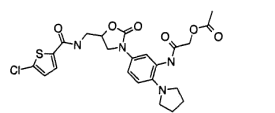
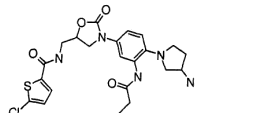
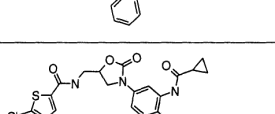
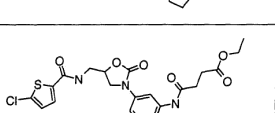
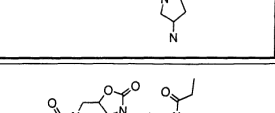
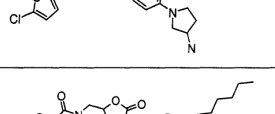
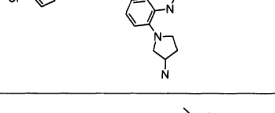
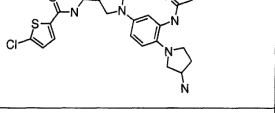
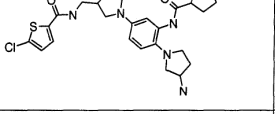
За аналогією з загальним способом одержання похідних Б проводять взаємодію 130мг (32,5ммоль) смоли TentaGel SAM з піролідидином у якості амінного похідного 1 і з ацетилхлоридом як похідним кислоти 1. Сирий продукт перемішують з етилацетатом і з розчином бікарбонату натрію, органічну фазу висолюють хлоридом натрію, декантують і випарюють до сухого залишку. Одержаний сирий продукт очищають способом вакуумної флеш-хроматографії на силікагелі (суміш дихлорметану і етилацетату в співвідношеннях від 1:1 до 0:1).

¹H-ЯМР (400МГц, дейтеріометанол): 1,93-2,03 (широка смуга, 4H), 2,16 (с, 3H), 3,20-3,30 (широка смуга, 4H), 3,70 (д, 2H), 3,86 (дд, 1H), 4,10 (дд, 1H), 4,14 (дд, 1H), 4,80-4,90 (м, 1H), 7,00 (д, 1H), 7,07 (д, 1H), 7,31 (дд, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,60 (д, 1H).

За аналогією з загальним способом одержання синтезовані наступні сполуки.

Приклад	Структура	Час утримування	ВЕРХ (%)
177		2,62	79,7
178		2,49	33,7

179		4,63	46,7
180		3,37	44,8
181		2,16	83
182		2,31	93,3
183		2,7	100
184		3,91	51
185		2,72	75,2
186		3,17	46
187		4,61	50,2
188		3,89	56,6
189		3,37	52,9
190		3,6	63,9

191		2,52	70,1
192		3,52	46,6
193		2,87	50,1
194		3,25	71,1
195		2,66	67
196		2,4	52,1
197		3,13	48,9
198		2,67	75,5
199		2,72	65,7
200		2,71	57,3

201		2,22	100
202		3,89	75,7
203		3,19	49,6
204		2,55	88,2
205		2,44	68,6
206		2,86	71,8
207		2,8	63,6
208		2,41	77
209		2,56	67,9
210		3,67	78,4

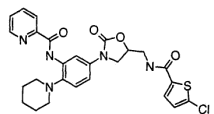
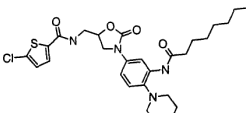
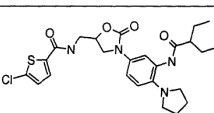
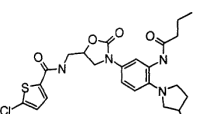
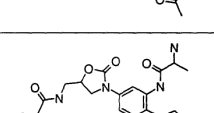
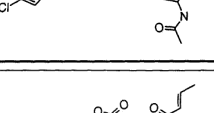
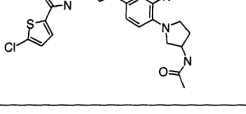
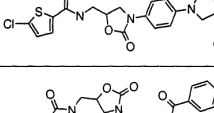
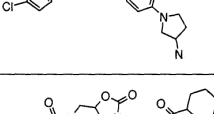
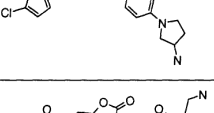
211		2,54	69,8
212		3,84	59,2
213		2,41	67,8
214		2,41	75,4
215		4,01	81,3
216		3,46	49,5
217		4,4	60,2
218		3,79	70,9
219		4,57	51,5
220		2,68	100
221		4,53	63,5

222		2,66	89,2
223		4,76	69,3
224		3,45	77,4
225		3,97	63,2
226		3,94	61,4
227		4,15	66,3

228		4,41	55,1
229		2,83	41,1
230		2,7	83
231		4,39	64,2
232		4,85	74,9
233		4,17	41

234		4,21	61,8
235		2,75	100
236		3,94	50
237		4,65	75,8
238		4,4	75,3

239		4,24	62,2
240		4,76	75,1
241		4,17	72,5
242		4,6	74,8
243		4,12	51,6
244		4,71	66,2

245		4,86	62
246		5,23	58,3
247		4,17	72,4
248		3,35	59,6
249		2,41	60,3
250		3,31	65,2
251		2,86	36,5
252		2,69	89,8
253		2,81	67,4
254		2,19	75,4

Усі продукти твердофазного синтезу були охарактеризовані за допомогою рідинної хроматомаспектрометрії. Для цього у відповідності зі стандартом використовувалася наступна система поділу: прилад HP 1100 з УФ-детектором (208-400нм), температура обігрівача 40°C, колонка Waters-Symmetry 318 (50мм×2,1мм, 3,5мкм), рухлива фаза А: 99,9% ацетонітрилу/0,1% мурашиної кислоти, рухлива фаза Б: 99,9% води/0,1% мурашиної кислоти, градієнт:

Час	А(%)	Б (%)	Потік
0,00	10,0	90,0	0,50
4,00	90,0	10,0	0,50
6,00	90,0	10,0	0,50
6,10	10,0	90,0	1,00
7,50	10,0	90,0	0,50

Аналіз речовин проводився за допомогою приладу Micromass Quattro LCZ MS, іонізація електророзпилюванням (катіони/аніони).

У наведених структурах, що містять залишки

