



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 040 519** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) МПК⁶ **C 07 D 207/04, 207/12**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(21), (22) Заявка: 5001905/04, 01.11.1991
(30) Приоритет: 02.11.1990 DE 4035961.1
(46) Дата публикации: 25.07.1995
(56) Ссылки: J.Physiol, 1964, N 170, с.397.

(71) Заявитель:
Др.Карл Томэ ГмбХ (DE)
(72) Изобретатель: Франк Химмельсбах[DE],
Фолькхард Аустель[DE], Хельмут
Пипер[DE], Вольфганг Айзерт[DE], Томас
Мюллер[DE], Йоханнес
Вайзенбергер[DE], Гюнтер Линц[DE], Герд
Крюгер[DE]
(73) Патентообладатель:
Др.Карл Томэ ГмбХ (DE)

(54) **ЦИКЛИЧЕСКИЕ ИМИНОПРОИЗВОДНЫЕ, ИХ СМЕСИ ИЗОМЕРОВ, ЭНАНТИОМЕРЫ, ДИАСТЕРЕОМЕРЫ ИЛИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ ПЕРЕНОСИМЫЕ СОЛИ, ОБЛАДАЮЩИЕ ПРОТИВОТРОМБОТИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ**

(57) Реферат:

Использование: в качестве веществ, обладающих противотромбоцидным действием. Сущность изобретения: продукт циклические иминопроизводные общей формулы В-Х-А-У-Е, где А незамещенные или замещенные 2-пирролидинон или пирролин-2-он; В незамещенные или замещенные амина, аминометил или амидино или два атома азота амидиногруппы связаны между собой при помощи этиленовой группы, циано, триметиламмонии, гуанидино или гуанидинометил; У-Е замещенный неразветвленный С₂₋₅ -алкил, заместители которого могут быть замещены; Х группа формулы -Х₁-Х₂-Х₃-Х₄-Х₅-, где Х₁ означает связь, метилен или этилен, причем если метилен не связан с атомом азота цикла А, то между метиленом и смежным остатком

Х₂ может находиться атом кислорода или серы, сульфонил, имино и т.д. Х₂ неразветвленный С₂₋₄ -алкилен, С₂₋₃ -алкенилен, причем двойная связь не должна быть смежной с гетероатомом, незамещенный или замещенный фенилен; Х₃ связь или -CO-, -CO-NH- или -NH-CO-, если за Х₃ непосредственно не следует гетероатом или тройная связь остатка В; Х₄ связь, неразветвленный С₁₋₅ -алкилен, незамещенный или замещенный фенилен, Х₂ вместе с Х₃ и Х₄ образует неразветвленный С₃₋₇ -алкилен, фенантренилен или нафтилен, флуоренилен и т.д. Х₅ связь, их смеси изомеров, энантиомеры, диастереомеры или физиологически переносимые соли. 1 табл.



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 040 519** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) Int. Cl.⁶ **C 07 D 207/04, 207/12**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 5001905/04, 01.11.1991

(30) Priority: 02.11.1990 DE 4035961.1

(46) Date of publication: 25.07.1995

(71) Applicant:
Dr.Karl Tomeh GmbH (DE)

(72) Inventor: Frank Khimmel'sbakh[DE],
Fol'kkhard Austel'[DE], Khel'mut
Piper[DE], Vol'fgang Ajzert[DE], Tomas
Mjuller[DE], Jokhannes
Vajzenberger[DE], Gjunter Lints[DE], Gerd
Krijuger[DE]

(73) Proprietor:
Dr.Karl Tomeh GmbH (DE)

(54) CYCLIC IMINO-DERIVATIVES, THEIR ISOMER MIXTURES, ENANTIOMERS, DIASTEREOMERS OR
PHYSIOLOGICALLY TOLERATED SALTS SHOWING ANTITHROMBOTIC ACTION

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry. SUBSTANCE:
product: cyclic imino-derivatives of the
general formula B-X-A-Y-E where A
nonsubstituted or substituted
2-pyrrolidinone or pyrroline-2-one; B
nonsubstituted or substituted amino,
aminomethyl or amidino-groups; or two
nitrogen atoms of amidino-group were bound
with ethylene group, cyano,
trimethylammonio, guanidino or
guanidinomethyl-group; Y-E substituted
unbranched C₂₋₅-alkyl substituents of which
can be substituted; X a group of the formula
-X₁-X₂-X₃-X₄-X₅-, where X₁ means bond,
methylene or ethylene. If methylene is bound
with nitrogen atom of A-cycle then between

methylene and adjacent residue of X₂ atom of
oxygen or sulfur, sulfonyl, imino and other
can be occurred; X₂ nonbranched
C₂₋₄-alkylene, C₂₋₃-alkenylene, and double
bond must not adjacent with heteroatom,
nonsubstituted or substituted phenylene;
X₃ bond or -CO-, -CO-NH- or -NH-CO- if after
X₃ no heteroatom or triple bond of
B-residue directly; X₄ bond, nonbranched
C₁₋₅-alkylene, nonsubstituted or substituted
phenylene; X₂ together with X₃ and X₄ forms
nonbranched C₃₋₇-alkylene, phenanthrenylene
or naphthylene, fluorenylene, etc. X₅ bond, or
their isomers, enantiomers, diastereomers or
physiologically tolerated salts. EFFECT:
improved method of synthesis. 1 tbl

Изобретение относится к новым циклическим иминопроизводным общей формулы

В X A Y E (I) где A 2-пирролидинон или пирролин-2-он, незамещенные или замещенные остатками R₁ и R₂, где R₁ означает фенил, незамещенный или замещенный карбоксилем, метоксикарбонилем, аминикарбонилем, метиламиникарбонилем, этиламиникарбонилем, диметиламиникарбонилем, метансульфониламиногруппой или ацетиламиногруппой, алкил с 1-4 атомами углерода, замещенный двумя фенильными группами, циклогексилем, нафталом или фенилом, незамещенным или замещенным фтором, хлором, бромом, гидроксильной, алкилом с 1-4 атомами углерода, алкоксилем с 1-4 атомами углерода, фенилом, фенилметилем, бензилоксигруппой, метилсульфенилом, метилсульфонилем, трифторметилем, двумя атомами хлора, двумя метоксильными группами, алкил с 1-4 атомами углерода, незамещенный или замещенный гидроксильной, метоксильной или феноксигруппой, причем указанные заместители не находятся в положении I, если R₁ связан с атомом азота цикла A; метил, замещенный винилом, карбоксилем, метоксикарбонилем, аминикарбонилем, метиламиникарбонилем, этиламиникарбонилем, диметиламиникарбонилем, бензиламиникарбонилем, пирролидинокарбонилем, пиперидинокарбонилем или морфолинокарбонилем; или карбонил, замещенный метилом, фенилом, метоксиметилем, аминогруппой, метиламиногруппой, этиламиногруппой, аминометилем, диметиламиногруппой, карбоксилем, метоксикарбонилем или диметиламиникарбонилем, если R₁ не связан с атомом азота цикла A; или сульфенил, замещенный метилом, диметиламиногруппой, фенилом или метоксифенилом, если R₁ не связан с атомом углерода, смежным с атомом азота цикла A, R₂ алкил с 1-4 атомами углерода, незамещенный или замещенный фенилом;

В амина, аминометил и амидино, незамещенные или замещенные у одного атома азота бензилом, гидроксильной, метоксигруппой, цианогруппой, одной или двумя алкильными группами с 1-4 атомами углерода, алкоксикарбонилем с общим числом атомов углерода 2-5, бензилоксикарбонилем или бензоилом, или два атома азота амидиногруппы связаны между собой при помощи этиленовой группы, циано, триметиламмонио, гуанидино или гуанидинометил;

Y-E неразветвленный алкил с 2-5 атомами углерода, замещенный карбоксилем, метоксикарбонилем или метилом, замещенным винилом, аллилом, 1,2-диоксиэтилом, карбоксилем, фосфогруппой, 0-метилфосфогруппой, 0,0-диметилфосфогруппой, оксиметилем, алкоксикарбонилем с общим числом атомов углерода 2-7, диметиламиникарбонилметоксикарбонилем,

(2-морфолиноэтил)-оксикарбонилем, [2-(2-оксо-1-пирролидинил)-этил]-оксикарбонилем, фенилалкоксикарбонилем с 1-3 атомами углерода в алкоксильной группе, причем фенил может быть замещен одной или двумя метоксильными группами, пиридилметилоксикарбонилем, аминикарбонилем, незамещенным или замещенным алкилом с 1-4 атомами углерода, бифенилоксигруппой, замещенной карбоксилем, карбоксиметилем или метоксикарбонилметилом, причем кратчайшее расстояние между указанными заместителями и первым атомом азота остатка В составляет по крайней мере 10 связей;

X группа формулы

-X₁ X₂ X₃ X₄ X₅, где X₁ означает связь, метилен или этилен, причем если метилен не связан с атомом азота цикла A, то между метиленом и смежным остатком X₂ может находиться атом кислорода или серы, сульфенил имино, -N(COCH₃)-, -N(SO₂CH₃)-, -N(бензил)-, -CONH-, -NH-CO- или -NH-SO₂-, или между метиленом и смежным остатком X₂ может находиться имино, -N(бензил)- или -NH-CO-, причем X₁ связан с остатком A, а X₅ с остатком В;

X₂ неразветвленный алкилен с 2-4 атомами углерода, алкенилен с 2 или 3 атомами углерода, причем двойная связь не должна быть смежной с гетероатомом, фенилен, незамещенный или замещенный фтором, хлором, бромом, метилом, этилом, трифторметилом, нитрогруппой, ацетиламиногруппой, метансульфониламиногруппой, метилсульфенилом, метилсульфинилом, метилсульфенилом, двумя метильными группами, циклоалкилен с 4-7 атомами углерода или бициклоалкилен с 7 атомами углерода;

X₃ связь, -CO-, -CO-NH- или -NHCO-, если за X₃ непосредственно не следует гетероатом или тройная связь остатка В, причем -CO-, -CONH- и -NHCO- не могут быть смежными с алифатической двойной связью остатка X₂, или атом кислорода, сульфенил, сульфенил, сульфенил, оксиметилем, имино или сульфенилимино, если X₂ не имеет алифатической двойной связи на конце и за X₃ непосредственно не следует гетероатом или насыщенный атом углерода остатка В;

X₄ связь, неразветвленный алкилен с 1-5 атомами углерода, фенилен, незамещенный или замещенный фтором, хлором или метилом, циклоалкилен с 4-7 атомами углерода;

X₂ вместе с X₃ и X₄ образует неразветвленный алкилен с 3-6 атомами углерода, фенантренилен и нафтилен, которые могут быть полностью или частично гидрированы, флуоренилен, в котором метилен может быть заменен на оксиметилем или карбонил, инданилен, инданиленметилем или спироалкилен с 8-11 атомами углерода;

X₅ связь.

Соединения общей формулы (I) могут быть получены в виде смеси изомеров и могут быть разделены на их энантиомеры и/или диастереомеры.

Полученные смеси цис- и трансизомеров

можно разделить на отдельные цис- и трансизомеры путем хроматографии; полученные соединения общей формулы I, имеющиеся в виде рацематов, можно разделять на их оптические антиподы по известному методу, а полученные соединения общей формулы I, по крайней мере с двумя асимметричными атомами углерода можно разделить на их диастереометры известным образом на основе их физических и химических различий, например, путем хроматографии и/или фракционированной кристаллизации. Если диастереометры имеются в форме рацематов, их можно указанным образом разделять на энантиометры.

Разделение энантиометров предпочтительно осуществляют путем колоночной хроматографии на хиральных фазах, или путем перекристаллизации из оптически активного растворителя, или путем взаимодействия с оптическим активным веществом, образующим соль с рацематическим соединением, в частности с кислотой, и разделения полученной таким образом смеси диастереомерных солей, например, за счет разной растворимости, причем из чистых диастереомерных солей путем обработки пригодных веществ можно получить свободные антиподы. Часто используемыми оптически активными кислотами являются, например, D- и L-формы винной или дибензоилвинной кислоты, ди-о-толил-винной кислоты, яблочной кислоты, миндальной кислоты, камфорной сульфокислоты, глутаминовой кислоты, аспарагиновой кислоты или хинной кислоты.

Кроме того, полученные соединения общей формулы I неорганической или органической кислотой можно переводить в их кислотно-аддитивные соли, в частности для их фармацевтического применения, в физиологически переносимые соли. В качестве кислоты можно использовать, например, соляную кислоту, бромисто-водородную кислоту, серную кислоту, фосфорную кислоту, фумаровую кислоту, янтарную кислоту, молочную кислоту, лимонную кислоту, винную кислоту или малеиновую кислоту.

Биологическое действие соединения общей формулы I исследовали следующим образом:

1. Связывание фибриногена на тромбоцитах человека.

Извлекаемую путем прокола антекубитальной вены кровь для задерживания свертывания обрабатывают тринатрийцитратом (конечная концентрация 13 мМ) и подвергают центрифугированию при 170 g в течение 10 мин. Богатую тромбоцитами плазму подают на колонну Сефароз 2Б (фирмы Фармасия, Швеция) и элюируют раствором из 90 мМ поваренной соли, 14 мМ тринатрийцитрата, 5 мМ глюкозы и 50 мМ трис(оксиметил)аминометана, доведенного до значения pH 7,4. Для опытов связывания используют прошедшие гель-фильтрацию тромбоциты, полученные перед белками плазмы.

К 750 мкл прошедших гель-фильтрацию тромбоцитов добавляют 50 мкл раствора 60 мМ хлорида кальция, 50 мкл раствора 0,6 мМ дифосфата аденозина, 100 мкл раствора вещества или растворителя и 50 мкл

раствора фибриногена, содержащего 3 мкг 125-J-фибриногена. Инкубируют при комнатной температуре в течение 20 мин. Неспецифическое связывание определяют в присутствии 3 мг на мл холодного фибриногена.

Продукт инкубации (900 мкл) с помощью пипетки осторожно подают на 250 мкл силиконового масла (смесь торговых продуктов AP 38 и AR 20 в объемном соотношении 1:2 фирма Вакер Хем), размещенного в сосудах Эппендорфа, и центрифугируют при 10 000 g в течение 2 мин. Водную фазу и часть масла отбирают шприцом, кончик шприца, содержащий тромбоциты, отрезают и с помощью гамма-счетчика определяют количество связанного фибриногена. На ряде проб с разными концентрациями вещества определяют ту концентрацию, при которой вещество задерживает связывание фибриногена на 50% (концентрацию торможения КТ₅₀).

2. Антитромботическое действие.

Методика. Агрегацию определяют по методу Борна и Кросса на богатой тромбоцитами плазме здоровых людей. Для задерживания свертывания к крови добавляют 3,14%-ный цитрат натрия в объемном соотношении 1:10.

Индукцированная коллагеном агрегация. Снижение оптической плотности суспензии тромбоцитов измеряют фотометрически и регистрируют после добавления вызывающего агрегацию вещества. Скорость агрегации определяют на основе угла наклона кривой плотности. Точка кривой, показывающая наибольшую светопрозрачность, служит для рассчета оптической плотности. Количество коллагена выбирают как можно более маленьким, но достаточным для получения необратимой кривой реакции. Используют имеющийся в торговле коллаген фирмы Хормонхеми, г. Мюнхен. Перед добавлением коллагена плазму вместе с исследуемым соединением инкубируют при 37°C в течение 10 мин.

На основе полученных данных графически определяют эффективную дозу ЭД₅₀, т. е. дозу, при которой достигается 50%-ное изменение оптической плотности в смысле торможения агрегации. Результаты опыта приведены в таблице.

Кроме того, индуцированную коллагеном агрегацию тромбоцитов ex vivo у макака резус в течение более 8 ч задерживает, например, соединение примера 70 (1), подданное через рот в количестве 1 мг/кг.

Новые соединения обладают хорошей переносимостью организмом. Примерная ЛД₅₀ (летальная доза) соединения примера 7 (3) у крысы при внутривенной подаче превышает 100 мг/кг, а примерная ЛД₅₀ соединения примера 70 (1), также у крысы при подаче через рот превышает 2000 мг/кг.

Благодаря тормозящему действию на взаимодействие между клетками или между клетками и матрицами новые соединения общей формулы I и их физиологически переносимые аддитивные соли пригодны для борьбы с болезнями и профилактики болезней, при которых возникают агрегации клеток разного размера, или при которых

некоторую роль играет взаимодействие между клетками и матрицами, например для борьбы и профилактики венозных и артериальных тромбозов, церебрососудистых болезней, эмболии легочной артерии или ее ветвей, инфаркта миокарда, атеросклероза, остеопороза и метастазирования опухолей или лечения генетически обусловленных или приобретенных нарушений взаимодействия между клетками или между клетками и твердыми структурами. Кроме того, данные соединения пригодны для сопутствующего лечения при тромбозе при использовании фибринолитических лекарств или при вмешательстве в сосуды, например при чрезкожной ангиопластики, а также для лечения в случае состояния шока, псориаза, диабета и воспалений.

Для лечения и профилактики указанных болезней соединения применяют в дозах между 0,1 и 30 мкг на кг веса тела, предпочтительно 1-15 мкг на кг веса тела, при 1-4 дозах в день. Для этого новые соединения общей формулы I можно переводить в известные препараты, например таблетки, драже, капсулы, порошки, суспензии, растворы, аэрозоли или суппозитории, в случае необходимости в сочетании с другими активными веществами, например рецепторными антагонистами тромбоза, задерживающими синтез тромбоза веществами или их смесью, антагонистами серотонина, α -рецепторными антагонистами, нитратами алкилов, такими как тринитратом глицерина, веществами, задерживающими фосфодиэстеразу, простагландином и аналогичными ему веществами, фибринолитическими лекарствами, например активатором плазминогена ткани, проурокиназой, стрептокиназой, или тормозящими свертывание лекарствами, например гепарином, сульфатом, дерматаном, активированным белком C, антагонистами витамина K, гирудином, ингибиторами тромбина или других активированных факторов свертывания, вместе с одним или некоторыми известными инертными носителями и/или разбавителями, например кукурузным крахмалом, лактозой, сахарозой, микрокристаллической целлюлозой, стеаратом магния, поливинилпирролидоном, лимонной кислотой, винной кислотой, водой, смесью воды и этанола, смесью воды и глицерина, смесью воды и сорбита, смесью воды и полиэтиленгликоля, пропиленгликолем, стеариловым спиртом, карбоксиметилцеллюлозой, циклодекстринами, например оксипропил- β -циклодекстрином, или содержащими жир веществами, например отвержденным жиром, или их пригодными смесями.

Новые соединения общей формулы I получают по следующим известным методам. Пример 1. (3R,5S)-3-Аллил-5-[(4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-1-метил-2-пирролидинон.

К суспензии 0,6 г гидроксида натрия (55-60%-ной дисперсии в парафиновом масле) в 1 мл сухого диметилформамида добавляют 3,7 г (3R,5S)-3-аллил-5-[(4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-2-пирролидинона в 20 мл сухого диметилформамида. Размешивают при

комнатной температуре в течение часа, затем добавляют 2,1 г метилиодида в 3 мл сухого диметилформамида и продолжают перемешивать при комнатной температуре в течение 18 ч. Разбавляют ледяной водой и сложным этиловым эфиром уксусной кислоты, органическую фазу отделяют и водную фазу дважды экстрагируют сложным эфиром уксусной кислоты. Объединенные органические фазы промывают водой, сушат, фильтруют и упаривают на ротационном испарителе. Остаток очищают путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси циклогексана и сложного эфира уксусной кислоты в объемном соотношении 1:1.

Выход: 3,2 г (84% теории).

Значение R_f : 0,31 (силикагель; смесь циклогексана и сложного этилового эфира уксусной кислоты в объемном соотношении 4:6).

Рассчитано, C 76,28; H 6,40; N 8,08

Найдено, C 75,99; H 6,77; N 7,87

Аналогичным образом получают следующие соединения.

(1) (3R,

5S)-3-Аллил-1-[(аминокарбонил)метил]

-5-[(4'-циано-4-бифенилил)-окси-

метил]-2-пирролидинон.

Значение R_f : 0,60 (силикагель; смесь сложного этилового эфира уксусной кислоты и метанола в объемном соотношении 9:1).

Рассчитано, C 70,93; H 5,95; N 10,79

Найдено, C 70,96 H 5,90 N 10,64

(2)

(3R,5S)-3-Аллил-5-[(4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-1-[(метоксикарбонил)метил]

Значение R_f : 0,70 (силикагель; смесь сложного этилового эфира уксусной кислоты и циклогексана в объемном соотношении 4:1).

Рассчитано, C 71,27 H 5,98 N 6,93

Найдено, C 71,19 H 6,18 N 6,81

(3)

(3S,5S)-5-[(4'-Циано-4-бифенилил)оксиметил]-

1-[3-(3,4-диметоксифенил)пропил]

-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пирролиди-

нон.

Значение R_f : 0,47 (силикагель; смесь сложного этилового эфира уксусной кислоты и циклогексана в объемном соотношении 4:1).

(4)

(3S,5S)-5-[(4'-Циано-4-бифенилил)оксиметил]-

3-[(метоксикарбонил)метил]-1-[3-

(4-гексилоксифенил)пропил]-2-пирролиди-

нон.

Значение R_f : 0,83 (силикагель; сложный этиловый эфир уксусной кислоты).

(5) (3S,

5S)-1-[3-(4-Третбутилфенил)пропил]

-5-[(4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-3

[(метоксикарбонил)метил]-2-пирролидинон.

Значение R_f : 0,78 (силикагель; сложный этиловый эфир уксусной кислоты).

(6)

(3S,5S)-5-[(4'-Циано-4-бифенилил)оксиметил]-

3-[(метоксикарбонил)метил] -1-[3-

(3-триформметилфенил)пропил]-2-пирроли-

динон.

Значение R_f : 0,78 (силикагель; сложный этиловый эфир уксусной кислоты).

(7) (3S,

5S)-5-[(4'-Циано-4-бифенилил)оксиметил]

-1-[3-(2,4-дихлорфенил)-пропил]-3-[(м

Значение R_f : 0,71 (силикагель; сложный

этиловый эфир уксусной кислоты).
(8)
(3S,5S)-5-[(4'-Циано-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-[3-(3-бензилфенил)пропил]-2-пирролидинон.
Значение R_f : 0,81 (силикагель; сложный этиловый эфир уксусной кислоты).
(9)
(3S,5S)-5-[(4'-Циано-4-бифенилил)оксиметил]-1-(4,4-дифенилбутил)-3-[(метокси карбонил)метил]-2-пирролидинон.
Значение R_f : 0,81 (силикагель; сложный этиловый эфир уксусной кислоты).
(10)
(3S,5S)-5-[(4'-Циано-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил] 1-[3-(4-метилсульфенилфенил)пропил]-2-пирролидинон.
Значение R_f : 0,78 (силикагель; сложный этиловый эфир уксусной кислоты).
(11)
(3S,5S)-1-(4-Бифенилметил)-5-[(4'-циано-4-би фенилил)оксиметил]-3-[(метокси- карбонил)метил]-2-пирролидинон.
Значение R_f : 0,81 (силикагель; сложный этиловый эфир уксусной кислоты).
(12) (3S, 5S)-3-[(Третбутилоксикарбонил)метил] -5-[(4'-циано-4-бифенилил)-окси- метил]-1-[(пирролидин-N-карбонил)метил]-2-п ирролидинон.
Значение R_f : 0,35 (силикагель; сложный этиловый эфир уксусной кислоты).
(13) (3S, 5S)-3-[(Третбутилоксикарбонил)метил] -5-[(4'-циано-4-бифенилил)-окси- метил]-1-[(морфолин-N-карбонил)метил]-2-пир ролидинон.
Значение R_f : 0,44 (силикагель; сложный этиловый эфир уксусной кислоты).
П р и м е р 2.
(3R,5S)-3-Аллил-5-[(4'-циано-4-бифенилил)окс иметил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон.
К смеси 132 г 4-циано-4'-окси-бифенилила, 500 мл диметилформамида и 112,2 г поташа при размешивании добавляют раствор 246 г (3R,5S)-3-аллил-5-[(метансульфонилокси)мет ил] -1-(3-фенилпропил)-2-пирро- лидинона. Продолжают перемешивать при 60°C в течение 20 ч, затем большую часть диметилформамида упаривают в вакууме. Остаток размешивают с 750 мл сложного этилового эфира уксусной кислоты и 500 мл воды. Фазу сложного этилового эфира уксусной кислоты промывают разбавленным раствором поваренной соли, а водные фазы еще раз экстрагируют сложным этиловым эфиром уксусной кислоты. Органические фазы сгущают и размешивают с 1000 мл простого эфира и затравочными кристаллами. Полученный сырой продукт фильтруют и промывают простым эфиром. Из маточных растворов путем хроматографии на силикагеле (элюент: смесь простого эфира и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 10:0,05) получают дальнейшую фракцию. Сырые продукты перекристаллизовывают из смеси метиленхлорида и простого эфира.
Выход: 257 г (85% теории). Т.пл. 74-76°C.
Аналогичным образом получают следующие соединения.
(1)
(3S,5S)-5-[(4'-Бензилоксикарбониламидино)-4-

бифенилил]оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-фенил-2-пирролиди- нон.
Т.пл. 157-159°C.
Значение R_f : 0,50 (силикагель, смесь хлороформа и метанола в объемном соотношении 95:5)
Рассчитано, С 71,05 Н 5,62 N 7,10
Найдено, С 70,98 Н 5,66 N 7,07
(2)
(3R,5S)-3-Аллил-5-[(4'-Циано-4-бифенилил)ок симетил]-1-(циклогексилпропил)-2- пир
Т.пл. 157-159°C.
Значение R_f : 0,37 (силикагель; смесь циклогексана и сложного этилового эфира уксусной кислоты в объемном соотношении 7:3)
Рассчитано, С 78,91 Н 7,99 N 6,13
Найдено, С 79,00 Н 8,11 N 5,94
(3)
(3R,5S)-3-Аллил-5-[(4'-циано-4-бифенилил)окс иметил]-1-(4'-метоксибензил)-2- пирролидинон.
Т.пл. 120-122°C.
Значение R_f : 0,56 (силикагель; смесь циклогексана и сложного этилового эфира уксусной кислоты в объемном соотношении 1:1).
Рассчитано, С 76,97 Н 6,24 N 6,19
Найдено, С 76,95 Н 6,38 N 6,26
(4)
(3S,5R)-3-Аллил-5-[(4'-циано-4-бифенилил)окс иметил]-1-(3-фенилпропил)-2-пир- ролидинон.
Значение R_f : 0,60 (силикагель; смесь циклогексана и сложного этилового эфира уксусной кислоты в объемном соотношении 1:1).
Рассчитано, С 79,97 Н 6,71 N 6,22
Найдено, С 80,10 Н 7,00 N 6,00
(5)
(3R,5S)-3-Аллил-5-[(4'-циано-4-бифенилил)окс иметил]-2-пирролидинон.
Т.пл. 99-101°C.
Значение R_f : 0,38 (силикагель; смесь циклогексана и сложного этилового эфира уксусной кислоты в объемном соотношении 1:4).
Рассчитано, С 75,88 Н 6,06 N 8,43
Найдено, С 75,86 Н 6,26 N 8-36
(6)
(3R,5S)-3-Аллил-5-[[4'-[4'-цианофенил]аминока рбонил]фенил]оксиметил]-1- (3-фенилпропил)-2-пирролидинон.
Значение R_f : 0,65 (силикагель; смесь метиленхлорида и этанола в объемном соотношении 9:1).
(7)
(3S,5S)-3-Аллил-5-[(4'-циано-4-бифенилил)окс иметил]-2-пирролидинон. Т.пл. 169-171°C.
Значение R_f : 0,27 (силикагель; смесь сложного этилового эфира уксусной кислоты и циклогексана в объемном соотношении 8:2).
Рассчитано, С 75,88 Н 6,06 N 8,43
Найдено, С 75,72 Н 6,14 N 8,50
(8) (3R, 5S)-3-Аллил-1-[2-(бензилокси)этил] -5-[(4'-циано-4-бифенилил)оксими-тил] 2-пи
Значение R_f : 0,39 (силикагель; смесь циклогексана и сложного этилового эфира уксусной кислоты в объемном соотношении 1:1).
Рассчитано, С 77,23 Н 6,48 N 6,00
Найдено, С 76,97 Н 6,57 N 5,97

(9)
(3S,5R)-3-Аллил-5-[(4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-2-пирролидинон.
Т.пл. 99%-101°C.
Значение R_f : 0,42 (силикагель; смесь циклогексана и сложного этилового эфира уксусной кислоты в объемном соотношении 1:4).
Рассчитано, С 75,88 Н 6,06 N 8,43
Найдено, С 75,75 Н 6,09 N 8,17
(10) (3S, 5S)-3-[(Третбутилоксикарбонил)метил]-5-[(4'-циано-4-бифенилил)-оксиметил]-2- В качестве основания используют третбутилат калия.
Т.пл. 158-159°C
Значение R_f : 0,50 (силикагель; смесь сложного этилового эфира уксусной кислоты и циклогексана в объемном соотношении 1:9).
Рассчитано, С 70,91 Н 6,45 N 6,89
Найдено, С 71,00 Н 6,69 N 7,04
(11)
(S)-5-[(4'-Циано-4-бифенилил)оксиметил]-3,3-диаллил-2-пирролидинон.
Значение R_f : 0,44 (силикагель; смесь циклогексана и сложного этилового эфира уксусной кислоты в объемном соотношении 1:1).
(12)
(3R,S;4R,S)-3-Аллил-4-[(4'-Циано-4-бифенилил)оксиметил]-1-(4-метоксибензил)-2-пирролидинон.
Значение R_f : 0,22 (силикагель; смесь циклогексана и сложного этилового эфира уксусной кислоты в объемном соотношении 2:1).
Рассчитано, С 76,97 Н 6,24 N 6,19
Найдено, С 77,10 Н 6,47 N 5,98
(13)
(3S,5S)-5-[[4'-(N-Бензилоксикарбониламидино)-4-бифенилил]оксиметил]-3-[(третбутилоксикарбонил)метил]-2-пирролидинон.
Т.пл. 136-140°C.
Значение R_f : 0,39 (силикагель; сложный этиловый эфир уксусной кислоты).
(14)
(3S,5S)-5-[[4'-(N-Бензилоксикарбониламидино)-4-бифенилил]оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пирролидинон.
Т.пл. 160-164°C.
Значение R_f : 0,43 (силикагель; сложный этиловый эфир уксусной кислоты).
Рассчитано, С 67,56 Н 5,67 N 8,15
Найдено, С 67,31 Н 5,63 N 8,09
(15) (3S, 5S)-5-[(7-Циано-9,10-дигидро-2-фенантренил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пирролидинон.
Значение R_f : 0,52 (силикагель; смесь метилхлорида, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 30:1:0,1).
(16)
(3R,S;4R,S)-3-Аллил-4-[(4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-1-(4-метоксибензил)-3-метил-2-пирролидинон.
Значение R_f : 0,32 (силикагель; смесь циклогексана и сложного этилового эфира уксусной кислоты в объемном соотношении 2:1).
Пример 3.
(3R,5S)-3-Аллил-5-[(4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон.

К 3,9 г 4-циано-4'-оксибифенила в 30 мл сухого диметилформамида добавляют 9,8 г карбоната цезия и интенсивно размешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем добавляют 7,03 г (3R,5S)-3-аллил-5-[(метансульфонилокси)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинона в 20 мл диметилформамида и размешивают при 55-60°C в течение 18 ч. Далее охлаждают, выливают в 200 мл воды и трижды встряхивают сложный эфир уксусной кислоты, объединенные органические фазы промывают водой, сушат над сульфатом натрия и сгущают. Очищают путем хроматографии на наполненной силикагелем колонке, используя в качестве элюента смесь циклогексана и сложного этилового эфира уксусной кислоты в объемном соотношении 1:1, в результате чего получают 6,9 г (76% теории) целевого продукта.
Т.пл. 74-76°C.
Значение R_f : 0,47 (силикагель; смесь циклогексана и сложного этилового эфира уксусной кислоты в объемном соотношении 1:1).
Аналогичным образом получают следующие соединения.
(1) (3R, 5S)-3-Аллил-5-[(3-бром-4'-циано-4-бифенил)оксиметил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон.
Значение R_f : 0,55 (силикагель; смесь 1,2-дихлорэтана и сложного этилового эфира уксусной кислоты в объемном соотношении 3:1).
Рассчитано, С 68,05 Н 5,52 N 5,29 Br 15,09
Найдено, С 68,18 Н 5,61 N 5,34 Br 15,38
(2)
(3R,5S)-3-Аллил-5-[(4'-циано-3-нитро-4-бифенил)оксиметил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон.
Значение R_f : 0,54 (силикагель; смесь 1,2-дихлорэтана и сложного этилового эфира уксусной кислоты в объемном соотношении 3:1).
Рассчитано, С 72,71 Н 5,90 N 8,48
Найдено, С 72,45 Н 5,79 N 8,24
(3)
(3R,5S)-3-Аллил-5-[(4'-циано-3-трифторметил-4-бифенил)оксиметил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон.
Значение R_f : 0,49 (силикагель; смесь циклогексана и сложного этилового эфира уксусной кислоты в объемном соотношении 1:1).
Рассчитано, С 71,80; Н 5,64 N 5,40
Найдено, С 71,51 Н 5,79 N 5,06
(4)
(3R,5S)-3-Аллил-5-[(4'-циано-3-фтор-4-бифенил)оксиметил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон.
Значение R_f : 0,51 (силикагель; смесь циклогексана и сложного этилового эфира уксусной кислоты в объемном соотношении 1:1).
Рассчитано, С 76,90 Н 6,02 N 5,98
Найдено, С 77,10 Н 6,59 N 5,94
(5)
(3R,5S)-3-Аллил-5-[(4'-циано-2,3-диметил-4-бифенил)оксиметил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон.
Значение R_f : 0,56 (силикагель; смесь циклогексана и сложного этилового эфира уксусной кислоты в объемном соотношении 2:1).

Рассчитано, С 80,30 Н 7,16 N 5,85
Найдено, С 79,98 Н 7,32 N 5,59
(6)
(3R,5S)-5-[(4'-циано-2'-метил-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон.
Значение R_f : 0,39 (силикагель; смесь циклогексана и сложного этилового эфира уксусной кислоты в объемном соотношении 1:1).
Рассчитано, С 74,97 Н 6,50 N 5,64
Найдено, С 74,70 Н 6,51 N 5,64
(7) (3R,5S)-3-Аллил-5-[[4-(4-третбутилоксикарбониламино)бутил]фенил] оксиметил} 1-(4-Значение R_f : 0,58 (силикагель; смесь циклогексана и сложного этилового эфира уксусной кислоты в объемном соотношении 1:1).
(8)
(3R,5S)-3-Аллил-5-[(6-циано-2-нафтил)оксиметил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон.
Значение R_f : 0,55 (силикагель; смесь циклогексана и сложного этилового эфира уксусной кислоты в объемном соотношении 1:1).
(9)
(3R,5S)-3-Аллил-5-[[4-(4-третбутилоксикарбониламино)бутил]фенил]-оксиметил} -1-[Точка плавления 79-83°C.
Значение R_f : 0,35 (силикагель; смесь циклогексана и сложного этилового эфира уксусной кислоты в объемном соотношения 2:1).
(10) (3R,5S)-3-Аллил-5-[[4-(4-третбутилоксикарбониламино)бутил]фенил] оксиметил}-тил}-1-[2-(1-нафтил)этил]-2-пирролидинон.
Значение R_f : 0,43 (силикагель; смесь циклогексана и сложного этилового эфира уксусной кислоты в объемном соотношении 2:1).
(11)
(3R,5S)-3-Аллил-1-бензил-5-[[4-(4-третбутилоксикарбониламино)бутил]фенил]оксиметил}-2-пирролидинон.
Значение R_f : 0,35 (силикагель; смесь циклогексана и сложного этилового эфира уксусной кислоты в объемном соотношении 2:1).
(12)
(3R,5S)-3-Аллил-5-[[4-(4-третбутилоксикарбониламино)бутил]фенил] оксиметил}-тил}-1-(4-феноксибутил)-2-пирролидинон.
Значение R_f : 0,86 (силикагель; сложный этиловый эфир уксусной кислоты).
(13)
(3R,5S)-3-Аллил-5-[[4-(4-третбутилоксикарбониламино)бутил]фенил] оксиметил}-1-Значение R_f : 0,26 (силикагель; смесь циклогексана и сложного этилового эфира уксусной кислоты в объемном соотношении 2:1).
(14)
(3R,5S)-3-Аллил-5-[[4-(3-бензилоксикарбониламино)пропил]фенил]оксиметил}-тил}-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон.
Значение R_f : 0,54 (силикагель; смесь простого третбутилметилового эфира и петролейного эфира в объемном соотношении 4:1).
(15)
(3R,5S)-3-Аллил-5-[[4-(третбутилоксикарбониламино)метил]фенил]оксиметил}

-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон.
Значение R_f : 0,37 (силикагель; смесь метиленхлорида и метанола в объемном соотношении 20:1).
(16)
5 (3R,5S)-3-Аллил-5-[[3-(третбутилоксикарбониламино)метил]фенил]оксиметил}-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон.
Значение R_f : 0,34 (силикагель; смесь метиленхлорида и метанола в объемном соотношении 20:1).
10 (17)
(3R,5S)-3-Аллил-5-[[3-(4-третбутилоксикарбониламино)бутил]фенил] оксиметил} 1-(3-Значение R_f : 0,45 (силикагель; смесь метиленхлорида и метанола в объемном соотношении 20:1).
15 (18) (3R,5S)-3-Аллил-5-[[3-(2-третбутилоксикарбониламино)этил]фенил] оксиметил} 1-(3-Значение R_f : 0,39 (силикагель; смесь метиленхлорида и метанола в объемном соотношении 20:1).
20 (19) (3R,5S)-3-Аллил-5-[[4-(2-третбутилоксикарбониламино)этил]фенил] оксиметил}-тил}-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон.
Значение R_f : 0,22 (силикагель; смесь метиленхлорида и метанола в объемном соотношении 50:1).
25 (20) (3R,5S)-3-Аллил-5-[[4-(2-третбутилоксикарбониламино)этил]фенил] оксиметил} 1-из
30 Значение R_f : 0,33 (силикагель; смесь метиленхлорида и метанола в объемном соотношении 20:1).
(21)
35 (3R,5S)-3-Аллил-5-[[4-(цис-4-третбутилоксикарбониламино)циклогексил]фенил]оксиметил}-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон.
Значение R_f : 0,77 (силикагель; смесь метиленхлорида и метанола в объемном соотношении 9:1).
40 (22)
(3R,5S)-3-Аллил-5-[[4-(транс-4-третбутилоксикарбониламино)циклогексил]фенил]оксиметил}-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон.
Значение R_f : 0,79 (силикагель; смесь метиленхлорида и метанола в объемном соотношении 9:1).
45 (23)
(3R,5S)-3-Аллил-5-[[4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-3-метил-1-(3-фенилпропил)-2-Значение R_f : 0,38 (силикагель; смесь циклогексана и сложного этилового эфира уксусной кислоты в объемном соотношении 2:1).
50 (24)
(3R,5S)-3-Аллил-1-бензил-5-[[4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-2-пирролидинон.
Значение R_f : 0,41 (силикагель; смесь циклогексана и сложного этилового эфира уксусной кислоты в объемном соотношении 2:1).
55 (25)
(3R,5S)-3-Аллил-5-[[4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-1-(2-фенилэтил)-2-пирролидинон.
Значение R_f : 0,39 (силикагель; смесь циклогексана и сложного этилового эфира уксусной кислоты в объемном соотношении 2:1).
60 (26)

(3R,5S)-3-Аллил-5-[(4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-1-(4-фенилбутил)-2-пирролидинон.

Значение R_f : 0,35 (силикагель; смесь циклогексана и сложного этилового эфира уксусной кислоты в объемном соотношении 2:1).

(27)

(3R,5S)-3-Аллил-5-[(4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-1-(4-фенилоксибутил)-2-пирролидинон.

Значение R_f : 0,38 (силикагель; смесь циклогексана и сложного этилового эфира уксусной кислоты в объемном соотношении 2:1).

(28)

(3R,5S)-3-Аллил-5-[(4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-1,3-бис-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон.

Значение R_f : 0,60 (силикагель; смесь циклогексана и сложного этилового эфира уксусной кислоты в объемном соотношении 2:1).

(29)

(3R,5S)-3-Аллил-3-(н-бутил)-5-[(4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон.

Значение R_f : 0,66 (силикагель; смесь циклогексана и сложного этилового эфира уксусной кислоты в объемном соотношении 2:1).

(30)

(3R,5S)-3-Аллил-5-[[4-(3-цианопропил)фенил]оксиметил]-3-метил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон.

Значение R_f : 0,36 (силикагель; смесь циклогексана и сложного этилового эфира уксусной кислоты в объемном соотношении 2:1).

(31)

(3R,5S)-3-Аллил-5-[[4-(3-цианопропил)фенил]оксиметил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон.

Значение R_f : 0,39 (силикагель; смесь циклогексана и сложного этилового эфира уксусной кислоты в объемном соотношении 2:1).

(32)

(3R,5S)-3-Аллил-1-[3-(4-бензилоксифенил)пропил]-5-[[4-(4-третбутилоксикарбонил)пирролидинон].

Значение R_f : 0,55 (силикагель; смесь толуола и ацетона в объемном соотношении 2:1).

(33) (3R,

5S)-3-Аллил-5-[(2-циано-5-инданил)оксиметил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон.

Значение R_f : 0,32 (силикагель; смесь циклогексана и сложного этилового эфира уксусной кислоты в объемном соотношении 2:1).

(34)

(3S,5S)-5-[(7-Циано-9-кето-2-флуоренил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон.

Значение R_f : 0,55 (силикагель; смесь сложного этилового эфира уксусной кислоты и циклогексана в объемном соотношении 1:1). После двукратной хроматографии.

(35)

(3S,5S)-3-Аллил-5-[(4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон.

Получено из маточных растворов при получении (3R,5S)-изомера.

Значение R_f : 0,55 (силикагель; смесь простого эфира и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении

10:0,1).

(36)

(3R,5S)-3-Аллил-5-[[3-(3-третбутилоксикарбониламино)пропил]фенил]оксиметил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон.

Значение R_f : 0,36 (силикагель; смесь циклогексана и сложного этилового эфира уксусной кислоты в объемном соотношении 2:1).

(37)

(3R,5S)-3-Аллил-5-[[4-(5-третбутилоксикарбониламино)пентил]фенил]-оксиметил]-3-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон.

Значение R_f : 0,50 (силикагель; смесь циклогексана и сложного этилового эфира уксусной кислоты в объемном соотношении 2:1).

(38)

(3R,S;5R,S)-3-Аллил-5-[[4-(третбутилоксикарбониламино)метил]фенил]-оксиметил]-3-метил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон.

Значение R_f : 0,44 (силикагель; смесь циклогексана и сложного этилового эфира уксусной кислоты в объемном соотношении 2:1).

(39)

(3R,S;5R,S)-3-Аллил-5-[[4-(2-третбутилоксикарбониламино)этил]фенил]оксиметил]-3-метил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон.

Значение R_f : 0,39 (силикагель; смесь циклогексана и сложного этилового эфира уксусной кислоты в объемном соотношении 2:1).

(40) (3R, S; 5R, S)-3-Аллил-5-[[4-(4-третбутилоксикарбониламино)бутил]фенил]оксиметил]-3-метил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон.

Значение R_f : 0,35 (силикагель; смесь циклогексана и сложного этилового эфира уксусной кислоты в объемном соотношении 2:1).

(41)

(3R,5S)-3-Аллил-5-[[4-(4-цианофенил)карбониламино]фенил]оксиметил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон.

Значение R_f : 0,63 (силикагель; смесь сложного этилового эфира уксусной кислоты и циклогексана в объемном соотношении 3:1).

(42)

(3R,5S)-3-Аллил-5-[[4-(4-цианофенил)аминосульфенил]фенил]оксиметил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон.

Значение R_f : 0,84 (силикагель; смесь сложного этилового эфира уксусной кислоты и циклогексана в объемном соотношении 4:1).

(43) (3S, 5S)-5-[[4-(3-Цианофенил)сульфе-

нил]фенил]оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон.

Значение R_f : 0,53 (силикагель; смесь сложного этилового эфира уксусной кислоты и циклогексана в объемном соотношении 1:1).

(44) (3S, 5S)-5-[[4-(3-Цианофенил)карбонил]фенил]оксиметил]-3-[(метоксикарбо-

нил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон.

Значение R_f : 0,36 (силикагель; смесь сложного этилового эфира уксусной кислоты и циклогексана в объемном соотношении 1:1).

(45)

(3R,5S)-3-[4-(третбутилоксикарбониламино)бу-

тил]-5-[(4'-[метоксикарбонил] метил)-4-бифенилил]оксиметил]-1-метил-2-пирролидинон.

Значение R_f : 0,28 (силикагель; смесь циклогексана и сложного этилового эфира уксусной кислоты в объемном соотношении 1:4).

(46) (3S, 5S)-5-[(4-[(цис-4-третбутилоксикарбониламинометил] циклогексил)-фенил] оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон.

Значение R_f : 0,45 (силикагель; смесь циклогексана и сложного этилового эфира уксусной кислоты в объемном соотношении 1:1).

(47) (3S,5S)-5-[(4-(транс-4-третбутилоксикарбонил аминометил]циклогексил)-фенил] оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил] 1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон.

Значение R_f : 0,45 (силикагель; смесь циклогексана и сложного этилового эфира уксусной кислоты в объемном соотношении 1:1).

(48) (3S, 5S)-5-[(4'-Циано-3-метилсульфенил-4-бифенил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон.

Значение R_f : 0,75 (силикагель; смесь метиленхлорида и метанола в объемном соотношении 15:1).

(49) (3R,5S)-5-[(4'-Циано-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)пропил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон.

Значение R_f : 0,40 (силикагель; смесь метиленхлорида и метанола в объемном соотношении 19:1).

(50) (3R,5S)-5-[(4'-Циано-4-бифенилил)оксиметил]-3-[5-(метоксикарбонил)-пен-тил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон.

Значение R_f : 0,33 (силикагель; смесь простого эфира и петролейного эфира в объемном соотношении 9:1).

(51) (3S,5S)-3-[(третбутилоксикарбонил)метил]-5-[(4'-циано-3'-фтор-4-бифенил-ил) оксиметил]-2-пирролидинон.

Точка плавления 142-144 °C.

Значение R_f : 0,29 (силикагель; смесь метиленхлорида и сложного этилового эфира уксусной кислоты в объемном соотношении 8:2).

Рассчитано, С 67,91 Н 5,94 N 6,60

Найдено, С 67,79 Н 5,94 N 6,64

(52) (3S,5S)-3-[(третбутилоксикарбонил)метил]-5-[(3'-хлор-4'-циано-4-бифенилил) оксиметил]-2-пирролидинон.

Точка плавления 140-142 °C.

Значение R_f : 0,36 (силикагель; смесь циклогексана и сложного этилового эфира уксусной кислоты в объемном соотношении 3:7).

Рассчитано, С 65,38 Н 5,72 N 6,35 Cl 8,04

Найдено, С 65,32 Н 5,75 N 6,41 Cl 8,11

(53) (3S,5S)-5-[(3-Бром-4'-циано-4-бифенилил)окси метил]-3-[(метоксикарбонил)ме-тил]-2-пирролидинон.

Значение R_f : 0,52 (силикагель; смесь

метиленхлорида и метанола в объемном соотношении 15:1).

Рассчитано, С 56,90 Н 4,32 N 6,32 Br 18,03

Найдено, С 56,78 Н 4,41 N 6,17 Br 17,92

5 П р и м е р 4. (3R,S;5S,R)-3-Аллил-5-{4-[(4-цианобутил)окси] фенил}-1-(3-фенилпро-пил)-2-пирролидинон.

Смесь 3,6 г

10 (3R,S;5S,R)-3-аллил-5-(4-оксифенил)-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинона, 1,8 г нитрила 5-бромвалериановой кислоты, 7,6 г карбоната калия и 100 мл ацетона нагревают с обратным холодильником в течение 24 ч. После охлаждения фильтруют и фильтровальный остаток упаривают в вакууме. Масляный остаток подвергают хроматографии на наполненной силикагелем колонке с использованием хлороформа в качестве элюента.

Выход: 3,9 г (88,3% теории).

15 Значение R_f : 0,10 (силикагель; хлороформ).

Рассчитано, С 77,85 Н 7,74 N 6,73

Найдено, С 77,56 Н 7,84 N 6,66

20 П р и м е р 5. (3S,5S)-5-[(4'-Циано-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)-метил]1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон.

25 К смеси 203 г

(3R,5S)-3-аллил-5-[(4'-циано-4-бифенилил)окси метил]-1-(3-фенилпро-пил)-2-пирролидинона, 1800 мл метиленхлорида, 1800 мл ацетонитрила и 2 г

30 тригидрата рутения при 25-31 °C в течение 1,75 ч при интенсивном перемешивании каплями добавляют раствор 580 г метаперiodата натрия в 3200 мл воды. Продолжают перемешивать в течение 4 ч, а затем добавляют еще раз 1800 мл

35 метиленхлорида. Органическую фазу отделяют и промывают сначала 1000 мл воды, а затем 1000 мл 10%-ного раствора дисульфита натрия, в конце еще раз 1000 мл воды. Водные фазы еще дважды экстрагируют, каждый раз используя 350 мл

40 метиленхлорида. Объединенные фазы метиленхлорида сушат над сульфатом магния, обрабатывают активным углем и сгущают. Пенистый остаток, представляющий собой (3S,5S)-3-карбоксиметил-5-[(4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-1-(3-фенил-пропил)-2-пирролидинон, используют в этой форме.

Выход: 208 г (84% от теории).

45 Значение R_f : 0,66 (силикагель, смесь метиленхлорида и метанола в объемном соотношении 15:1). После двухкратной обработки.

Полученный сырой продукт растворяют в 1200 мл метанола, добавляют 10 мл насыщенной метанольной соляной кислоты, размешивают при комнатной температуре в течение 16 ч, сгущают и остаток очищают путем хроматографии на силикагеле (элюент: смесь циклогексана и сложного этилового эфира уксусной кислоты в объемном соотношении 1,5:1). Элюент упаривают, полученный масляный продукт перемешивают с 750 мл простого эфира и затравочными кристаллами. Полученный кристаллизат фильтруют и дважды промывают, каждый раз используя 150 мл простого эфира. Из маточных растворов получают дальнейшую фракцию.

Выход: 147 г (67% теории из обеих

стадий).

Точка плавления, 75-76°C.

Аналогичным образом получают следующие соединения.

(1) (3S,

5S)-5-[(4'-Циано-4-бифенилил)оксиметил]

-1-(3-циклогексилпропил)-3-

[(метоксикарбонил)метил]-2-пирролидинон.

Значение R_f : 0,59 (силикагель; смесь циклогексана и сложного этилового эфира уксусной кислоты в объемном соотношении 4:6).

Рассчитано, C 73,74 H 7,43 N 5,73

Найдено, C 73,52 H 7,60 N 5,46

(2)

(3S,5S)-5-[(4'-Циано-4-бифенилил)оксиметил]-

3-[(метоксикарбонил)метил]-2- пирролидинон.

Точка плавления 140-142°C.

Значение R_f : 0,42 (силикагель; смесь метиленхлорида и метанола в объемном соотношении 100:2).

Рассчитано, C 69,22 H 5,53 N 7,69

Найдено, C 68,95 H 5,59 N 7,50

(3)

(3S,5S)-5-[(4'-Циано-4-бифенилил)оксиметил]-

3-[(метоксикарбонил)метил]-1-ме- тил-

Значение R_f : 0,41 (силикагель; смесь метиленхлорида и метанола в объемном соотношении 100:2).

Рассчитано, 69,83 H 5,86 N 7,40

Найдено, C 69,60 H 6,10 N 7,20

(4)

(3S,5S)-5-[(3-Бром-4'-циано-4-бифенилил)окси

метил]-3-[(метоксикарбонил)метил

1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон.

Значение R_f : 0,62 (силикагель; смесь метиленхлорида и сложного этилового эфира уксусной кислоты в объемном соотношении 4:1).

Рассчитано, C 64,17 H 5,21 N 4,99

Найдено, C 64,20 H 5,43 N 5,06

(5)

(3S,5S)-5-[(4'-Циано-3-нитро-4-бифенилил)окс

иметил]-3-[(метоксикарбонил)ме-т ил]

Значение R_f : 0,53 (силикагель; смесь 1,2-дихлорэтана и сложного этилового эфира уксусной кислоты в объемном соотношении 3:1).

Рассчитано, C 68,30 H 5,54 N 7,97

Найдено, C 68,28 H 5,34 N 7,75

(6)

(3R,5R)-5-[(4'-Циано-4-бифенилил)оксиметил]-

3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3- фени

Значение R_f : 0,70 (силикагель; смесь циклогексана и сложного этилового эфира уксусной кислоты в объемном соотношении 2:3).

Рассчитано, C 74,66 H 6,27 N 5,81

Найдено, C 74,51 H 6,47 N 5,63

(7) (3S,

5S)-5-[(4'-Циано-3-трифторметил-4-бифенили

л)оксиметил] -3-[(метоксикарбо-

нил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролиди-

нон.

Значение R_f : 0,45 (силикагель; смесь циклогексана и сложного этилового эфира уксусной кислоты в объемном соотношении 1:1).

Рассчитано, C 67,62 H 5,31 N 5,09

Найдено, C 67,73 H 5,48 N 5,08

(8)

(3S,5S)-5-[(4'-Циано-3-фтор-4-бифенилил)окси

метил]-3-[(метоксикарбонил)ме-

тил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон.

Значение R_f : 0,34 (силикагель; смесь циклогексана и сложного этилового эфира уксусной кислоты в объемном соотношении 1:1).

(9) (3S,

5S)-5-[(4'-Циано-2,3-диметил-4-бифенилил)окс

иметил] -3-[(метоксикарбонил)

метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон.

Значение R_f : 0,50 (силикагель; смесь циклогексана и сложного этилового эфира уксусной кислоты в объемном соотношении 4:1).

Рассчитано, C 75, 27 H 6,71 N 5,49

Найдено, C 74,96 H 7,00 N 5,37

(10) Семигидрат

(3S,5S)-5-[(транс-4-(4-цианофенил)циклогекси

л)оксиметил] -3-[(ме-

токсикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пи

рролидинона.

Значение R_f : 0,52 (силикагель; смесь циклогексана и сложного этилового эфира уксусной кислоты в объемном соотношении 1:1).

Рассчитано, C 72,41 H 7,50 N 5,63

Найдено, C 72,35 H 7,61 N 5,62

(11)

(3S,5S)-5-[(4'-Циано-4-бифенилил)оксиметил]-

3-[(метоксикарбонил)метил]-3-ме-

тил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон.

Значение R_f : 0,74 (силикагель; смесь метиленхлорида и метанола в объемном соотношении 15:1).

(12)

(3S,5S)-1-Бензил-5-[(4'-циано-4-бифенилил)ок

симетил]-3-[(метоксикарбонил)мет ил]

Значение R_f : 0,69 (силикагель; смесь метиленхлорида и метанола в объемном соотношении 15:1).

(13)

(3S,5S)-5-[(4'-Циано-4-бифенилил)оксиметил]-

3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(2-

фенилэтил)-2-пирролидинон.

Значение R_f : 0,44 (силикагель; смесь циклогексана, сложного этилового эфира уксусной кислоты и метанола в объемном соотношении 64:32:4).

(14)

(3S,5S)-5-[(4'-Циано-4-бифенилил)оксиметил]-

3-[(метоксикарбонил)метил] -1-(4-

фенилбутил)-2-пирролидинон.

Значение R_f : 0,41 (силикагель; смесь циклогексана, сложного этилового эфира уксусной кислоты и метанола в объемном соотношении 64:32:4).

(15)

(3S,5S)-5-[(4'-Циано-4-бифенилил)оксиметил]-

3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(4- фени

Значение R_f : 0,41 (силикагель; смесь циклогексана, сложного этилового эфира уксусной кислоты и метанола в объемном соотношении 64:32:4).

(16)

(3S,5S)-5-[(4'-Циано-4-бифенилил)оксиметил]-3

-[(метоксикарбонил)метил]-1,3-

бис-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон.

Значение R_f : 0,41 (силикагель; смесь циклогексана и сложного этилового эфира уксусной кислоты в объемном соотношении 2:1).

(17) (3S,

5S)-3-(н-Бутил)-5-[(4'-циано-4-бифенилил)окси

метил] -3-[(метоксикарбонил) мети

Значение R_f : 0,42 (силикагель; смесь циклогексана и сложного этилового эфира

уксусной кислоты в объемном соотношении 2:1).

(18)

(3R,5S)-5-[(4'-Циано-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилметил)этиловый эфир уксусной кислоты и метанола в объемном соотношении 19:1).

(19) (3S, 5S)-5-[(4'-Цианофенил)карбониламино]фенил]оксиметил]-3-[(метокси-карбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон.

Значение R_f : 0,35 (силикагель; смесь сложного этилового эфира уксусной кислоты и циклогексана в объемном соотношении 1:1).

(20) (3S,

5S)-5-[(4'-Цианофенил)аминосульфони]фенил]оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон.

Значение R_f : 0,28 (силикагель; смесь сложного этилового эфира уксусной кислоты и циклогексана в объемном соотношении 3:1).

(21)

(3S,5S)-5-[(4'-Циано-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пирролидинон.

Точка плавления 105-107,5 °C.

Значение R_f : 0,27 (силикагель; смесь циклогексана и сложного этилового эфира уксусной кислоты в объемном соотношении 1:4).

Рассчитано, C 69,83 H 5,86 N 7,40

Найдено, C 69,64 H 5,73 N 7,70

(22)

(3S,5S)-5-[(4'-Циано-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(2-метоксиэтил)-2-пирролидинон.

Значение R_f : 0,55 (силикагель; смесь толуола, диоксана, этанола и ледяной уксусной кислоты в объемном соотношении 90 10 10 6).

Рассчитано, C 68,23 H 6,20 N 6,63

Найдено, C 68,20 H 6,22 N 6,55

(23)

(3S,5S)-1-(2-Ацетоксиэтил)-5-[(4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метокси-карбонил)метил]-2-пирролидинон.

Значение R_f : 0,26 (силикагель; сложный этиловый эфир уксусной кислоты).

(24)

(3R,5R)-5-[(4'-Циано-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)-метил]-2-пирролидинон.

Точка плавления 138-140 °C.

Значение R_f : 0,51 (силикагель; смесь метилхлорида и метанола в объемном соотношении 100:2).

Рассчитано, C 69,22 H 5,53 N 7,69

Найдено, C 68,98 H 5,51 N 7,62

(25)

(3R,S;4R,S)-4-[(4'-Циано-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пирролидинон.

Значение R_f : 0,29 (силикагель; смесь метилхлорида и метанола в объемном соотношении 98:2).

(26) (3R, S; 4R, S)-4-[(4'-Циано-4-бифенилил)карбониламино]метил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пирролидинон.

Значение R_f : 0,16 (силикагель; смесь сложного этилового эфира уксусной кислоты и метанола в объемном соотношении 97:3).

(27)

(3R,S;4R,S)-4-[(4'-Циано-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]

3-метил-2-пирролидинон.

Точка плавления 163-164 °C.

Значение R_f : 0,39 (силикагель; сложный этиловый эфир уксусной кислоты).

Рассчитано, C 69,82 H 5,86 N 7,40

Найдено, C 70,00 H 6,10 N 7,55

Пример 6. Семигидрат гидрохлорида (3S,5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)-оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинона.

(3S,5S)-5-[(4'-Циано-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон (140 г),

растворяют в 1100 мл метанола и охлаждают до -20 °C. При данной температуре в течение 4 ч при размешивании вводят газовую соляную кислоту, и продолжают

перемешивать при комнатной температуре в течение 16 ч. Растворитель упаривают в вакууме, в результате чего получают 172 г сырого гидрохлорида сложного иминоэфира в виде вязкого масла. Данный сырой продукт растворяют в 1500 мл метанола, добавляют 144 г карбоната аммония и перемешивают

при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем добавляют еще 48 г карбоната аммония и размешивают в течение 1,5 ч. Реакционную смесь добавлением

метанольной соляной кислоты при размешивании доводят до значения pH 3,5. В вакууме сгущают примерно до 800 мл и осадившийся хлорид аммония

отфильтровывают. Фильтрат дальше сгущают до начала кристаллизации, т.е. примерно до 350 мл. По окончании кристаллизации осадок отфильтровывают и промывают 75 мл

ледяного метанола, а затем ацетоном и простым эфиром. В результате сгущения фильтровальных остатков получают дальнейшую фракцию. Оба кристаллизата объединяют и перекристаллизовывают из

метанола. Выход 128,7 г (83% теории).

Точка плавления 184-187 °C (разложение).

Рассчитано, C 66,11 H 6,47 N 7,71 Cl 6,50

Найдено, C 65,98 H 6,41 N 7,76 Cl 6,67

Аналогичным образом получают следующие соединения.

(1) Гидрохлорид

(3S,5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-1-(3-циклогексилпропил)-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пирролидинона.

Значение R_f : 0,36 (силикагель; смесь метилхлорида, метанола и

концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 80 20 5).

(2)

(3S,5S)-5-[(4'-Амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)-метил]-2-пирролидинон х 1,25 HCl.

Точка плавления начиная с 141 °C (разложение).

Значение R_f : 0,30 (силикагель, смесь метилхлорида и метанола в объемном соотношении 85:15).

Рассчитано, C 59,07 H 5,72 N 9,84 Cl 10,38

Найдено, C 58,96 H 5,96 N 9,68 Cl 10,10

(3) Гидрохлорид (3S, 5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)

метил]-1-метил-2-пирролидинона.

Точка плавления начиная с 138 °С (разложение).

Значение R_f : 0,31 (силикагель; смесь метиленхлорида, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 80 20 5).

(4) Гидрохлорид (3S,5S)-5-[(4'-амидино-3-бром-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]пирролидинона.

Точка плавления 104-106 °С (разложение).

Значение R_f : 0,46 (силикагель; смесь метиленхлорида, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 40 10 2).

Рассчитано, С 58,59 Н 5,41 N 6,83

Найдено, С 58,70 Н 5,66 N 6,64

(5) Гидрохлорид (3S,5S)-5-[(4'-амидино-3-нитро-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинона.

Значение R_f : 0,63 (силикагель; смесь метиленхлорида, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 80 20 5).

(6) Семигидрохлорид (3R,5R)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинона.

Значение R_f : 0,43 (силикагель; смесь метиленхлорида, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 80 20 5).

Рассчитано, С 69,58 Н 6,52 N 8,11 Cl 3,42

Найдено, С 69,69; Н 6,73 N 7,97 Cl 2,86

(7) Гидрохлорид (3S,5S)-5-[(4'-амидино-3-трифторметил-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинона.

Значение R_f : 0,37 (силикагель; смесь метиленхлорида, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 80 20 5).

(8) Гидрохлорид (3S,5S)-5-[(4'-амидино-3-фтор-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинона.

Значение R_f : 0,36 (силикагель; смесь метиленхлорида, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 80 20 5).

(9) Гидрохлорид (3S,5S)-5-[(4'-амидино-2,3-диметил-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинона.

Значение R_f : 0,42 (силикагель; смесь метиленхлорида, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 80 20 5).

(10) Гидрохлорид (3S,5S)-5-[(3-ацетиламино-4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинона.

Значение R_f : 0,38 (силикагель; смесь метиленхлорида, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 80 20 5).

(11) Гидрохлорид

(3S,5S)-5-[(4'-амидино-3-метансульфонил-амин-о-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинона.

Значение R_f : 0,42 (силикагель; смесь метиленхлорида, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 80 20 5).

(12) Гидрохлорид (3S,5S)-5-[(4'-амидино-2'-метил-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинона.

Значение R_f : 0,44 (силикагель; смесь метиленхлорида, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 80 20 5).

(13) Гидрохлорид (3S,5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)карбонил]аминометил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинона.

Значение R_f : 0,34 (силикагель; смесь метиленхлорида, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 40 10 2).

(14) Гидрохлорид (3S,5S)-5-[(транс-4-(4-амидинофенил)циклогексил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинона.

Значение R_f : 0,25 (силикагель; смесь метиленхлорида, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 80 20 5).

(15) Гидрохлорид (3S,5S)-5-{2-[(6-амидино-2-нафтилкарбонил)амино]этил}-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинона.

Значение R_f : 0,26 (силикагель; смесь метиленхлорида, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 80 20 3).

(16) Гидрохлорид (3S,5S)-5-[(6-амидино-2-нафтилкарбонил)аминометил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-пирролидинона.

Значение R_f : 0,26 (силикагель; смесь метиленхлорида, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 80 20 3).

(17) Гидрохлорид (3S,5S)-5-[(7-амидино-2-нафтилкарбонил)аминометил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинона.

Значение R_f : 0,19 (силикагель; смесь метиленхлорида и метанола в объемном соотношении 9 1).

(18) Гидрохлорид (3S,5S)-5-{2-[(7-амидино-2-нафтилкарбонил)амино]этил}-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинона.

Значение R_f : 0,25 (силикагель; смесь метиленхлорида и метанола в объемном соотношении 9 1).

(19) Гидрохлорид (3S,5S)-5-[(транс-3-(4-амидинофенил)циклобутил)карбонил-аминометил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинона х 1,5 Н₂О.

Значение R_f : 0,42 (силикагель; смесь метиленхлорида, метанола и

концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 35 15 4).

Рассчитано, С 61,31 Н 7,10 N 9,86

Найдено, С 61,45 Н 7,18 N 9,64

(20) Гидрохлорид

(3S,5S)-5-[(цис-3-(4-амидинофенил)циклобутил)карбониламино-метил]-3-[(метоксикарбонил)метил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинона х 1,5 Н₂O.

Значение R_f: 0,42 (силикагель; смесь метиленхлорида, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 35 15 4).

Рассчитано, С 61,31 Н 7,10 N 9,86

Найдено, С 61,67 Н 6,98 N 9,80

(21) Гидрохлорид

(3S,5S)-5-{2-[(цис-3-(4-амидинофенил)циклобутил)карбониламино]этил}-3-[(метоксифенилпропил)-2-пирролидинона.

Значение R_f: 0,48 (силикагель; смесь метиленхлорида, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 35 15 4).

(22) Гидрохлорид (3S, 5S)-5-{2-[(транс-3-(4-амидинофенил)циклобутил)карбониламино]этил}-3-[(метоксифенилпропил)-2-пирролидинона.

Значение R_f: 0,48 (силикагель; смесь метиленхлорида, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 35 15 4).

(23) Гидрохлорид (3S, 5S)-5-{(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил}-3-[(аминокарбонил)метил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинона.

Сложный иминоэфир вместе с метанольным аммиаком перемешивают при комнатной температуре в течение 6 дн. Очищают путем хроматографии на силикагеле (элюент: смесь метиленхлорида, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 4 1 0,25).

Значение R_f: 0,35 (силикагель; смесь метиленхлорида, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 4 1 0,25).

(24) Гидрохлорид (3R,5S)-3-аллил-5-{[3-(3-амидинофенил)пропил]карбониламинометил}-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинона.

Значение R_f: 0,30 (силикагель; смесь метиленхлорида, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 4 1 0,1).

(25) Гидрохлорид (3S,5S)-5-{[3-(4-амидинофенил)пропил]карбониламинометил}-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинона.

Значение R_f: 0,50 (силикагель; смесь метиленхлорида и метанола в объемном соотношении 4 1).

(26) Гидрохлорид (3S, 5S)-5-{(4-амидино-4-бифенилил)оксиметил}-3-[(метоксикарбонил)метил]-3-метил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинона.

Значение R_f: 0,25 (силикагель; смесь метиленхлорида, циклогексана, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 68 15 15 2),

(27) Гидрохлорид

(3S,5S)-5-{(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил}-1-бензил-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинона.

ксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинона.

Значение R_f: 0,19 (силикагель; смесь метиленхлорида, циклогексана, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 68 15 15 2).

(28) Гидрохлорид (3S, 5S)-5-{(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил}-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(2-фенилэтил)-2-пирролидинона.

Значение R_f: 0,22 (силикагель; смесь метиленхлорида, циклогексана, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 68 15 15 2).

(29) Гидрохлорид (3S, 5S)-5-{(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил}-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(4-фенилбутил)-2-пирролидинона.

Значение R_f: 0,41 (силикагель; смесь метиленхлорида, циклогексана, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 68 15 15 2).

(30) Гидрохлорид (3S, 5S)-5-{(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил}-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(4-фенилоксибутил)-2-пирролидинона.

Значение R_f: 0,38 (силикагель; смесь метиленхлорида, циклогексана, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 68 15 15 2).

(31) Гидрохлорид (3S,5S)-5-{[4'-(н-бутиламино)-4-бифенилил]оксиметил}-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинона. Сложный иминоэфир поглощают в абсолютном метаноле и к раствору добавляют 20-кратное молярное количество н-бутиламина.

Значение R_f: 0,38 (силикагель; смесь метиленхлорида, циклогексана, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 68 15 15 2).

В качестве побочного продукта получают гидрохлорид (3S,5S)-5-{[4'-(н-бутиламино)-4-бифенилил]оксиметил}-3-[(н-бутиламинокарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинона.

Значение R_f: 0,60 (силикагель; смесь метиленхлорида, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 4 1 0,2).

(32) Гидрохлорид (3S,5S)-3-[(метоксикарбонил)метил]-5-{(4'-метиламино-4-бифенилил)оксиметил}-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинона.

Взаимодействие осуществляют аналогично примеру 6 (31).

Значение R_f: 0,22 (силикагель; смесь метиленхлорида, циклогексана, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 68 15 15 2).

В качестве побочного продукта получают гидрохлорид (3S,5S)-5-{(4'-метиламино-4-бифенилил)оксиметил}-3-[(метиламинокарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинона.

Рассчитано, С 67,80 Н 6,79 N 10,20 Cl 6,46

Найдено, С 67,35 Н 6,68 N 10,23 Cl 6,43

(33) Гидрохлорид

(3S,5S)-5-{(4'-изопропиламино-4-бифенилил)оксиметил}-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинона.

-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинона.
Взаимодействие осуществляют аналогично примеру 6 (31).

Значение R_f : 0,47 (силикагель; смесь метиленхлорида, циклогексана, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 68 15 15 2).

(34) Гидрохлорид (3S, 5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1,3-бис-(3-фенилпропил)-2-пирролидинона.

Значение R_f : 0,31 (силикагель; смесь метиленхлорида, циклогексана, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 68 15 15 2).

(35) Гидрохлорид (3S,5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-(н-бутил)-3-[(метоксикарбонил)метил]

Значение R_f : 0,22 (силикагель; смесь метиленхлорида, циклогексана, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 68 15 15 2).

(36) Гидрохлорид (3R,5S)-3-аллил-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинона.

Точка плавления начиная с 100 °C спекание.

Значение R_f : 0,26 (силикагель; смесь метиленхлорида, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 8 1 0,25).

(37) Гидрохлорид (3R,5S)-3-аллил-5-[(6-амидино-2-нафтил)оксиметил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинона.

Значение R_f : 0,27 (силикагель; смесь метиленхлорида, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 4 1 0,25).

(38) Гидрат гидрохлорида (3S, 5S)-5-[(7-амидино-9-кето-2-флуоренил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-пил)-2-пирролидинона.

Рассчитано, С 64,13 Н 5,69 N 7,24 Cl 6,12

Найдено, С 64,90 Н 5,86 N 7,39 Cl 6,76

(39) Гидрохлорид (3R, 5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинона.

Значение R_f : 0,33 (силикагель; смесь метиленхлорида, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 9 1 0,05).

(40) (3S,5S)-5-[(4'-Амидино-4-бифенилил)аминометил]-3-[(метоксикарбонил)-метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон х 1,25 HCl.

Рассчитано, С 66,15 Н 6,48 N 10,29 Cl 8,15

Найдено, С 65,96 Н 6,66 N 10,38 Cl 7,96

(41) Гидрохлорид (3S,5S)-5-[(N-(4'-амидино-4-бифенилил)-N-метансульфонил)аминометил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинона.

Рассчитано, С 60,62 Н 6,25 N 9,12 Cl 5,77

Найдено, С 60,87 Н 6,14 N 8,93 Cl 5,66

(42) Гидрохлорид (3S,5S)-5-[(N-(4'-амидино-4-бифенилил)-N-ацетил)аминометил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинона.

Рассчитано, С 66,59 Н 6,47 N 9,71 Cl 6,14

Найдено, С 66,61 Н 6,85 N 9,52 Cl 5,94

(43) Гидрохлорид

(3S,5S)-5-[[2-[(4-амидинофенил)амино]фенил]карбониламино-метил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинона.

Точка плавления начиная с 105 °C (разложение).

Значение R_f : 0,27 (силикагель; смесь циклогексана, сложного этилового эфира уксусной кислоты и метанола в объемном соотношении 2 1 0,6).

(44) Гидрохлорид (3S,5S)-5-[[4-[(4-амидинофенил)аминокарбонил]фенил]оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинона.

Значение R_f : 0,63 (силикагель; смесь метиленхлорида и этанола в объемном соотношении 4 1).

Масс-спектр: (M + H)⁺ 543.

(45) Гидрохлорид ((3S,5S)-5-[[4-[(4-амидинофенил)карбониламино]фенил]оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинона.

Значение R_f : 0,30 (силикагель; смесь метиленхлорида, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 16 4 1).

(46) Гидрохлорид (3S,5S)-5-[[4-[(4-амидинофенил)аминосульфони]фенил]ксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинона.

Значение R_f : 0,33 (силикагель; смесь метиленхлорида, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 16 2 1).

Масс-спектр: (M + H)⁺ 579.

(47) Гидрохлорид (3S,5S)-5-[[4-[(3-амидинофенил)сульфенил]фенил]оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинона.

Значение R_f : 0,42 (силикагель; смесь сложного этилового эфира уксусной кислоты и циклогексана в объемном соотношении 3 2).

(48) Гидрохлорид (3S,5S)-5-[[4-[(3-амидинофенил)карбонил]фенил]оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пирролидинона.

Значение R_f : 0,21 (силикагель; смесь метиленхлорида, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 16 4 1).

(49) Гидрохлорид (3S,5S)-5-[[4-[(3-амидинофенил)сульфонил]фенил]оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пирролидинона.

Значение R_f : 0,37 (силикагель; смесь метиленхлорида, этанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 16 4 1).

Масс-спектр: (M + H)⁺ 564.

(50) Семигидрат гидрохлорида (3S,5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-1,3-бис-[(метоксикарбонил)метил]-2-динона.

Значение R_f : 0,40 (силикагель; смесь метиленхлорида, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 15 5 1).

Рассчитано, С 57,77 Н 5,86 N 8,42 Cl 7,11

Найдено, С 57,97 Н 5,95 N 8,38 Cl 7,37
 Масс-спектр: (M + H)⁺ 454.
 (51) Гидрохлорид (3S,
 5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]
 -1-[(этиламинокарбонил)метил]
 -3-[(метоксикарбонил)метил]
 -2-пирролидинона х 0,25 Н₂O.
 Значение R_f: 0,27 (силикагель; смесь
 метиленхлорида, метанола и
 концентрированного водного аммиака в
 объемном соотношении 30 10 2).
 Рассчитано, С 59,17 Н 6,26 N 11,04 Cl 6,99
 Найдено, С 59,13 Н 6,47 N 10,91 Cl 6,78
 (52) Семигидрат гидрохлорида
 (3S,5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксимети
 л] -1-[(ди-
 метиламинокарбонил)метил]-3-[(метоксикарбо
 нил)метил] -2-пирролидинона.
 Значение R_f: 0,33 (силикагель; смесь
 метиленхлорида, метанола и
 концентрированного водного аммиака в
 объемном соотношении 30 10 2).
 Рассчитано, С 58,65 Н 6,30 N 10,94 Cl 6,92
 Найдено, С 58,50 Н 6,55 N 10,79 Cl 6,80
 (53) Гидрохлорид (3S,
 5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]
 -1-[(бензиламино-
 карбонил)метил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-
 2-пирролидинона.
 Значение R_f: 0,50 (силикагель; смесь
 метиленхлорида, метанола и
 концентрированного водного аммиака в
 объемном соотношении 30 10 2).
 Рассчитано, С 63,88 Н 5,72 N 9,93 Cl 6,29
 Найдено, С 64,06 Н 6,00 N 9,92 Cl 6,31
 (54) Семигидрат гидрохлорида
 (3S,5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксимети
 л]-1-бен-
 зоил-3-[(метоксикарбонил)метил]-пирролидин
 а.
 Значение R_f: 0,18 (силикагель; смесь
 метиленхлорида и метанола в объемном
 соотношении 10 1).
 Рассчитано, С 65,05 Н 6,04 N 8,13 Cl 6,86
 Найдено, С 65,00 Н 6,30 N 7,99 Cl 6,61
 (55) Гидрохлорид (3S,
 5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-1-
 метансульфонил-3-
 [(метоксикарбонил)метил]-пирролидина.
 Значение R_f: 0,24 (силикагель; смесь
 метиленхлорида и метанола в объемном
 соотношении 10 1).
 Рассчитано, С 54,82 Н 5,85 N 8,72 Cl 7,36
 Найдено, С 54,68 Н 5,82 N 8,47 Cl 7,20
 (56) Гидрохлорид
 (3S,5S)-1-ацетил-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)
 оксиметил] -3-
 [(метоксикарбонил)метил]-пирролидина.
 Значение R_f: 0,16 (силикагель; смесь
 метиленхлорида и метанола в объемном
 соотношении 10 1).
 Рассчитано, С 61,95 Н 6,33 N 9,42 Cl 7,95
 Найдено, С 61,76 Н 6,31 N 9,11 Cl 7,84
 (57)
 (3S,5S)-5-[(4'-Амидино-4-бифенилил)оксимети
 л]-1-(этиламинокарбонил)-3-
 [(метоксикарбонил)метил]-пирролидин х 1,25
 HCl.
 Значение R_f: 0,13 (силикагель; смесь
 метиленхлорида и метанола в объемном
 соотношении 10 1).
 Рассчитано, С 59,58 Н 6,51 N 11,58 Cl 9,16
 Найдено, С 59,73 Н 6,56 N 11,33 Cl 9,07
 (58) Гидрохлорид (3S,

5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]
 -1-(диметиламино-
 сульфонил)-3-[(метоксикарбонил)метил]-пи-
 рролидина.
 Точка плавления 196-198 °C.
 Значение R_f: 0,18 (силикагель; смесь
 метиленхлорида и метанола в объемном
 соотношении 10 1). Рассчитано, С 54,06 Н
 6,11 N 10,96 Cl 6,94 S 6,27 Найдено, С 53,92
 Н 6,14 N 10,77 Cl 7,02 S 6,32
 (59) Гидрохлорид (3S,
 5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]
 -3-[(метоксикарбон- ил)
 метил]-1-метил-пирролидина.
 Значение R_f: 0,18 (силикагель; смесь
 метиленхлорида и метанола в объемном
 соотношении 10 1).
 Масс-спектр: (M + H)⁺ 382.
 (60) Гидрохлорид (3R,
 5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]
 -3-[(метоксикарбо-
 нил)метил]-2-пирролидинона.
 Значение R_f: 0,20 (силикагель; смесь
 метиленхлорида и метанола в объемном
 соотношении 9 1).
 Рассчитано, С 57,86 Н 6,01 N 9,64 Cl 8,13
 Найдено, С 58,06 Н 5,93 N 9,66 Cl 8,25
 (61) Семигидрат гидрохлорида
 (3S,5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксимети
 л]-3-[(ме-
 токсикарбонил)метил]-3-метил-2-пирроли-
 динона.
 Значение R_f: 0,28 (силикагель; смесь
 метиленхлорида, метанола и
 концентрированного водного аммиака в
 объемном соотношении 80 20 2).
 Рассчитано, С 59,93 Н 6,17 N 9,53 Cl 8,04
 Найдено, С 59,79 Н 6,08 N 9,37 Cl 8,21
 (62) Гидрохлорид (3S,
 5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]
 -3-[(метоксикарбо-
 нил)метил]-1-(2-метоксиэтил)-2-пирролиди-
 нона.
 В качестве основания используют
 концентрированный водный аммиак.
 Значение R_f: 0,39 (силикагель RP8; смесь
 метанола и 10%-ного водного раствора
 поваренной соли в объемном соотношении 6
 4).
 (63) Гидрохлорид
 (3S,5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксимети
 л]-1-(2-оксиэтил)-3-[(ме-
 токсикарбонил)метил]-2-пирролидинона.
 В качестве основания используют
 концентрированный водный аммиак.
 Значение R_f: 0,55 (силикагель RP8; смесь
 метанола и 10%-ного водного раствора
 поваренной соли в объемном соотношении 6
 4).
 (3S,5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксимети
 л]-3-карбоксиметил-1-(2-оксиэтил
)-2пирролидинон.
 Значение R_f: 0,70 (силикагель RP8; смесь
 метанола и 10%-ного водного раствора
 поваренной соли в объемном соотношении 6
 4).
 (64) Гидрохлорид (3S,
 5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]
 -3-[(этоксикарбо-
 нил)метил]-2-пирролидинона.
 В качестве кислоты используют
 этанольную соляную кислоту.
 Значение R_f: 0,44 (силикагель RP8; смесь
 метанола и 10%-ного водного раствора

поваренной соли в объемном соотношении 6 4).

Рассчитано, С 60,55 Н 6,12 N 9,63 Cl 8,12

Найдено, С 60,49 Н 6,23 N 9,65 Cl 8,21

(65) Семигидрат гидрохлорида (3R,5R)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пирролидинона.

Точка плавления 138°C (разложение).

Значение R_f: 0,52 (силикагель RP8; смесь метанола и 10%-ного водного раствора поваренной соли в объемном соотношении 6 4).

Рассчитано, С 59,08 Н 5,90 N 9,84 Cl 8,31

Найдено, С 58,96 Н 6,19 N 9,68 Cl 8,93

(66) Гидрохлорид

(3S,5S)-5-{2-[(4'-амидино-3-бифенилил)амино]этил}-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинона.

Значение R_f: 0,39 (силикагель; смесь хлороформа и метанола в объемном соотношении 3 1).

(67) Гидрохлорид

(3S,5S)-5-{2-[(3'-амидино-4-бифенилил)карбонил]амино}-этил

3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинона.

Значение R_f: 0,39 (силикагель; смесь метиленхлорида и метанола в объемном соотношении 3 1).

(68) Гидрохлорид

(3S,5S)-5-[(4'-амидино-3-метилсульфонил-4-бифенилил)-оксиметил]

-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинона.

Значение R_f: 0,24 (силикагель; смесь метиленхлорида, циклогексана, метанола и водного аммиака в объемном соотношении 7 1,5 1,5 0,2).

Масс-спектр: (M + H)⁺ 578.

(69) Гидрохлорид

(3S,5S)-5-[(4'-амидино-3-метилсульфенил-4-бифенилил)-оксиметил]

3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинона.

Значение R_f: 0,25 (силикагель; смесь метиленхлорида, циклогексана, метанола и водного аммиака в объемном соотношении 7 1,5 1,5 0,2). Рассчитано, С 63,96 Н 6,23 N 7,22 S 5,51 Cl 6,09 Найдено, С 64,12 Н 6,50 N 7,03 S 5,36 Cl 5,88

(70) Гидрохлорид

(3S,5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)сульфонил]аминометил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пирролидинона.

Значение R_f: 0,19 (силикагель; смесь метиленхлорида, циклогексана, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 7 1,5 1,5 0,2).

(71) Гидрохлорид (3S, 5S)-5-{2-[(4'-амидиноциннамоил)амино]этил}-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинона.

Значение R_f: 0,29 (силикагель; смесь метиленхлорида, циклогексана, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 68 15 15 2).

(72) Семигидрохлорид

(3S,5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-1-[3-(3,4-ди-

метоксифенил)пропил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пирролидинона.

Значение R_f: 0,24 (силикагель; смесь метиленхлорида, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 4 1 0,25).

Рассчитано, С 66,51 Н 6,54 N 7,27 Cl 3,07

Найдено, С 66,34 Н 6,31 N 7,07 Cl 2,92

(73) Гидрохлорид (3S, 5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]

-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-[3-(4-гексилорксифенил)пропил]-2-пирролидинона.

Значение R_f: 0,23 (силикагель; смесь метиленхлорида, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 4 1 0,25).

(74) Гидрохлорид

(3S,5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-1-[3-(4-третбутил-фенил)пропил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пирролидинона.

Значение R_f: 0,22 (силикагель; смесь метиленхлорида, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 4 1 0,25).

(75) Гидрохлорид (3S, 5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метоксикар-

бонил)метил]-1-[3-(3-трифторметилфенил)пропил]-2-пилидинона.

Значение R_f: 0,22 (силикагель; смесь метиленхлорида, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 4 1 0,25).

(76) Гидрохлорид

(3S,5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-1-[3-(2,4-дихлор-фенил)пропил]-3-[2-пирролидинона.

Значение R_f: 0,28 (силикагель; смесь метиленхлорида, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 4 1 0,25).

(77) Гидрохлорид (3S, 5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метоксикарбо-

нил)метил]-1-[3-(3-бензилфенил)пропил]-2-пирролидинона.

Значение R_f: 0,34 (силикагель; смесь метиленхлорида, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 4 1 0,25).

(78) Гидрохлорид

(3S,5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-1-(4,4-дифенилбутил)-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пирролидинона.

Значение R_f: 0,29 (силикагель; смесь метиленхлорида, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 4 1 0,25).

(79) Гидрохлорид (3S, 5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метоксикарбо-

нил)метил]-1-[3-(4-метилсульфенилфенил)-пропил]-2-пирролидинона.

Значение R_f: 0,23 (силикагель; смесь метиленхлорида, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 4 1 0,25).

(80) Гидрохлорид (3S, 5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метоксикарбо-

нил)метил]-1-[3-(4-метилсульфонилфенил)пропил]-2-пирролидинона.

Значение R_f: 0,25 (силикагель; смесь метиленхлорида, метанола и

концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 4 2 0,25).

(81) Гидрохлорид

(3S,5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-1-(4-бифенилилбу-тил)-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пирролидинона.

Значение R_f : 0,28 (силикагель; смесь метиленхлорида, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 4 2 0,25).

Рассчитано, С 69,91 Н 5,87 N 7,19 Cl 6,07

Найдено, С 69,82 Н 5,86 N 7,39 Cl 6,17

(82) Гидрохлорид

(3R,5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-[3-(метоксикар-бонил)пропил]-1-(лидинона.

Значение R_f : 0,51 (силикагель; смесь метиленхлорида, метанола и воды в объемном соотношении 8 2 0,10).

Рассчитано, С 68,13 Н 6,79 N 7,45

Найдено, С 67,94 Н 7,03 N 7,26

(83) Гидрохлорид

(3R,5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-[5-(метоксикар-бонил)пентил]-1-(лидинона.

Значение R_f : 0,65 (силикагель; смесь метиленхлорида, метанола и воды в объемном соотношении 8 2 0,10)

Рассчитано, С 68,96 Н 7,15 N 7,10

Найдено, С 68,82 Н 7,22 N 6,97

(84) Гидрохлорид

(3S,5S)-5-[(3'-амидино-4-бифенилил)карбонил]аминометил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинона.

Значение R_f : 0,37 (силикагель; смесь метиленхлорида, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 4 1 0,25).

Масс-спектр: $(M + H)^+ 527$.

(85) Гидрохлорид

(3S,5S)-5-[(4'-амидино-3-бифенилил)карбонил]аминометил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинона.

Значение R_f : 0,25 (силикагель; смесь метиленхлорида, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 4 1 0,25).

Масс-спектр: $(M + H)^+ 527$.

(86) Гидрохлорид

(3S,5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)сульфонилметил]-3-[(метокси-карбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинона.

Значение R_f : 0,16 (силикагель; смесь метиленхлорида, метанола, циклогексана и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 68 15 15 2).

(87) Гидрохлорид

(3S,5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)сульфонилметил]-3-[(метокси-карбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинона.

Значение R_f : 0,81 (силикагель; смесь метиленхлорида, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 4 1 0,25).

(88) Гидрохлорид

(3S,5S)-5-[(1-[4-амидинофенил]-1-пропен-3-ил]аминокарбонил] метил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинона.

Значение R_f : 0,15 (силикагель; смесь

метиленхлорида, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 4 1 0,25).

(89) Семигидрат гидрохлорида (S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3,3-диал-лил-2-пирролидинона.

Значение R_f : 0,50 (силикагель; смесь метиленхлорида, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 80 20 5).

Рассчитано, С 66,27 Н 6,72 N 9,66 Cl 8,15

Найдено, С 66,32 Н 6,90 N 9,65 Cl 7,90

(90) Гидрохлорид

(3R,5S)-3-аллил-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-2-пирро-лидинона.

Значение R_f : 0,68 (силикагель; смесь метиленхлорида и метанола в объемном соотношении 4 1).

Рассчитано, С 63,87 Н 6,38 N 10,64 Cl 8,98 (x 0,5 H₂O)

Найдено, С 63,60 Н 6,39 N 10,45 Cl 9,25

(91) Гидрохлорид

(3R,S;4R,S)-4-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метокси-карбонил)метил]-2-

Значение R_f : 0,30 (силикагель; смесь метиленхлорида, метанола и водного аммиака в объемном соотношении 80 20 5).

(92)

(3S,5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-(2-оксиэтил)-2-пирролиди-нон x 1,25 HCl x 1 H₂O

Значение R_f : 0,29 (силикагель; смесь

метиленхлорида и метанола в объемном соотношении 85 15).

Рассчитано, С 57,61 Н 6,34 N 10,07 Cl 10,63

Найдено, С 57,89 Н 6,22 N 9,94 Cl 10,46

(93) Гидрохлорид (3S,

5S)-5-[(7-амидино-9,10-дигидро-2-фенантренил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пирролидино-на.

Значение R_f : 0,39 (силикагель; смесь метиленхлорида, метанола и воды в объемном соотношении 8 2 0,1).

(94) Гидрохлорид

(3S,5S)-5-[(3'-амидинобензоил)аминометил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фе нилп

Значение R_f : 0,27 (силикагель; смесь метиленхлорида, метанола и

концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 4 1 0,25).

Масс-спектр: $(M + H)^+ 451$.

(95) Гидрохлорид

(3S,5S)-5-[[экзо-5-(4-амидинофенил)бицикло2.2.1]

гептил-экзо-2-карбонил]аминометил]-3-[(метоксикар-бонил)метил]-1-(3-фенилпропил)2-пирроли-динона.

Значение R_f : 0,27 (силикагель; смесь метиленхлорида, метанола и

концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 4 1 0,25).

(96) Семигидрат гидрохлорида (3S, 5S)-5-[(4'-амидино-3'-фтор-бифенилил)-оксиметил]

3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пирролиди-нона.

Значение R_f : 0,56 (силикагель; смесь метанола и 10%-ного водного раствора поваренной соли в объемном соотношении 6 4).

Рассчитано, С 56,70 Н 5,43 N 9,45 Cl 7,97

Найдено, С 56,61 Н 5,45 N 9,49 Cl 8,01

(97) (3S, 5S)-5-[(4'-N-бензиламидино)-4-бифенилил]оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пирролидинон х 1,5 гидрохлорид.

Взаимодействие осуществляют аналогично примеру 6 (31).

Точка плавления 206-208 °С.

Значение R_f : 0,44 (силикагель; смесь метиленхлорида и метанола в объемном соотношении 9 1).

Рассчитано, С 63,78 Н 6,02 N 7,97 Cl 10,09
Найдено, С 63,99 Н 6,00 N 8,09 Cl 9,97

(98) Гидрохлорид (3S, 5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-[(4-метоксифенил)сульфонил]-2-пирролидина.

Значение R_f : 0,55 (силикагель; смесь метиленхлорида и метанола в объемном соотношении 9 1).

(99) Гидрохлорид (3S,5S)-5-[(4'-амидино-3'-хлор-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]

Значение R_f : 0,33 (силикагель; смесь метиленхлорида и метанола в объемном соотношении 4:1).

Масс-спектр: (M + H)⁺ 416 и 418.

(100) Гидрохлорид (3R,S;4R,S)-4-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-3-

Значение R_f : 0,53 (силикагель; смесь метанола и 10%-ного водного раствора поваренной соли в объемном соотношении 6 4).

(101) Гидрохлорид (3R,S;4R,S)-4-[(4'-амидино-4-бифенилил)карбониламино]-метил]-3-[(метоксикарбонил)метил]

Значение R_f : 0,23 (силикагель; смесь метиленхлорида, метанола и ледяной уксусной кислоты в объемном соотношении 80 20 2).

(102) Гидрохлорид (3S,5S)-5-[(4'-амидино-3-бром-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]

Значение R_f : 0,25 (силикагель; смесь метиленхлорида, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 4 1 0,25).

(103) Гидрохлорид (3S,5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-1-[(N, N-диметиламино)карбонил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пирролидина.

Значение R_f : 0,42 (силикагель; смесь метиленхлорида и метанола в объемном соотношении 4 1).

(104) Гидрохлорид (3S, 5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-[(пирролидин-N-карбонил)метил]-2-пирролидинона.

Значение R_f : 0,46 (силикагель; смесь метиленхлорида, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 30 10 2).

(105) Гидрохлорид (3S, 5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-[(морфолин-N-карбонил)метил]-2-пирролидинона.

Значение R_f : 0,46 (силикагель; смесь метиленхлорида, метанола и концентрированного водного аммиака в

объемном соотношении 30 10 2).

(106) Гидрохлорид (3S,5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-1-метоксиацетил-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пирролидинона.

Значение R_f : 0,10 (силикагель; смесь метиленхлорида и метанола в объемном соотношении 10 1).

(107) 1-(4'-Амидино-4-бифенилил)-4-фосфонометил-2-пирролидинон.

Значение R_f : 0,73 (силикагель; смесь метанола и 10%-ного водного раствора поваренной соли в объемном соотношении 1 1).

(108) 1-(4'-Амидино-4-бифенилил)-4-(О-метил-фосфонометил)-2-пирролидинон.

Значение R_f : 0,55 (силикагель; смесь метанола и 10%-ного водного раствора поваренной соли в объемном соотношении 1 1).

П р и м е р 7. Гидрат (3S,5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинона.

Гидрохлорид (3S,5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-ф(125,7 г) при нагревании растворяют в 1000 мл метанола. Раствор охлаждают до 20 °С и при перемешивании добавляют 355 мл 1 н. натрового щелока. По истечении часа добавляют 120 мл 1 н.натрового щелока, а по истечении еще 3 ч 40 мл 1 н.натрового щелока. Продолжают размешивать при комнатной температуре в течение 16 ч. К реакционной смеси добавляют раствор 32 г хлорида аммония в 200 мл воды, в результате чего начинается кристаллизация продукта. По окончании кристаллизации продукт отфильтровывают, дважды промывают, каждый раз используя смесь 4 ч.метанола и 1 ч.воды, и затем дважды дегидрируют, каждый раз из 250 мл ацетона. Полученный сырой продукт дважды перекристаллизовывают из 400 мл смеси метанола, воды и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 40 1 1,5.

Выход 74,7 г (63% теории).

Точка плавления 168°С (разложение).

Рассчитано, С 69,17 Н 6,61 N 8,48
Найдено, С 69,45 Н 6,47 N 8,48

Из маточных растворов, получаемых при очистке сырого продукта, путем сгущения и хроматографии на силикагеле (элюент: смесь метиленхлорида, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 3 1 0,2) получают (3S,5S)-5-[(4'-амидино-карбонил-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон.

Выход 10,5 г (9% теории).

Точка плавления 183-186 °С.

Аналогичным образом получают следующие соединения.

(1) Дигидрат (3S,5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-фенил-2-пирролидинона.

Точка плавления начиная с 215 °С (разложение).

Значение R_f : 0,45 (силикагель RP8; смесь метанола и 10%-ного водного раствора

поваренной соли в объемном соотношении 6 4).

Рассчитано, С 65,12 Н 6,09 N 8,76

Найдено, С 65,32 Н 5,94 N 8,75

(2) Гидрат (3S, 5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-1-(3-циклогексилпропил)-3-карб окси

Точка плавления 182-190 °С (разложение).

Значение R_f: 0,13 (силикагель RP8; смесь метанола и 10%-ного водного раствора поваренной соли в объемном соотношении 6 4).

Рассчитано, С 68,34 Н 7,71 N 8,24

Найдено, С 68,24 Н 7,87 N 8,13

(3) (3S,5S)-5-[(4'-Амидино-4-бифенилил)оксимети л]-3-карбоксиметил-2-пирро-лидино н.

Точка плавления 292-294 °С (разложение).

Значение R_f: 0,63 (силикагель RP8; смесь метанола и 10%-ного водного раствора поваренной соли в объемном соотношении 6 4).

Рассчитано, С 65,38 Н 5,76 N 11,44

Найдено, С 65,20 Н 5,80 N 11,54

(4) (3S,5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксимети л]-3-карбоксиметил-1-метил-2-пирр олидх 0,25 Н₂O.

Точка плавления 278-281 °С (разложение).

Значение R_f: 0,20 (силикагель; смесь метиленхлорида, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 80 20 5).

Рассчитано, С 65,36 Н 6,14 N 10,89

Найдено, С 65,32 Н 5,97 N 10,84

(5) Гидрат (3S,5S)-5-[(4'-амидино-3-бром-4-бифенилил)ок симетил]-3-карбокси- метил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинона.

Точка плавления 236-238 °С (разложение).

Значение R_f: 0,45 (силикагель; смесь метиленхлорида, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 40 40 5). Рассчитано, С 59,80 Н 5,54 N 7,21 Br 13,72 Найдено, С 60,00 Н 5,73 N 6,97 Br 13,56

(6) Гидрат

(3S,5S)-5-[(4'-амидино-3-нитро-4-бифенилил)о ксиметил]-3-карбоксиме- тил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинона.

Точка плавления начиная с 192 °С(разложение), начиная с 180 °С спекание.

Значение R_f: 0,18 (силикагель; смесь метиленхлорида, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 80 30 5).

Рассчитано, С 63,49 Н 5,88 N 10,21

Найдено, С 63,64 Н 5,93 N 10,33

(7) Семигидрат (3R,5R)-5-[(4э-амидино-4-бифенилил)оксимет ил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпроп ил)-

Точка плавления 183-185 °С (разложение).

Значение R_f: 0,23 (силикагель; смесь метиленхлорида, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 80 20 5).

Рассчитано, С 70,43 Н 6,52 N 8,50

Найдено, С 70,82 Н 6,78 N 8,54

[α]_D²⁰ -39,8; с 1, ледяная уксусная кислота.

(8) Гидрат (3S,5S)-5-[(4'-амидино-3-трифторметил-4-биф енилил)оксиметил]-3-карбоксиме-

тил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинона.

Точка плавления 238-240 °С (разложение).

Значение R_f: 0,33 (силикагель; смесь метиленхлорида, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 80 20 6).

Рассчитано, С 63,00 Н 5,64 N 7,35

Найдено, С 63,16 Н 5,98 N 7,37

(9) Гидрат (3S,5S)-5-[(4'-амидино-3-фтор-4-бифенилил)ок симетил]-3-карбокси- метил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинона.

Точка плавления 195-197 °С (разложение).

Значение R_f: 0,33 (силикагель; смесь метиленхлорида, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 80 20 5).

Рассчитано, С 66,78 Н 6,19 N 8,06

Найдено, С 66,90 Н 6,20 N 8,06

(10) Гидрат (3S,5S)-5-[(4'-амидино-2,3-диметил-4-бифенил ил)оксиметил]-3-карбо-ксиметил-1 -(3-

Точка плавления 211-213 °С (разложение).

Значение R_f: 0,14 (силикагель; смесь метиленхлорида, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 14 5 1).

Рассчитано, С 70,04 Н 7,02 N 7,90

Найдено, С 70,22 Н 6,79 N 8,06

(11) Семигидрат гидрохлорида (3S,5S)-5-[(3-ацетиламино-4'-амидино-4-бифе нилил)-оксиметил]-3-карбоксиметил -1-(3-фенилпро-пил)-2-пирролидинона.

Точка плавления 183-185 °С (разложение).

Значение R_f: 0,17 (силикагель; смесь метиленхлорида, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 40 10 3).

Рассчитано, С 63,31 Н 6,17 N 9,53

Найдено, С 63,59 Н 6,31 N 9,65

(12) (3S,5S)-5-[(4'-амидино-3-метансульфониламин о-4-бифенилил)оксиметил]-3-ка- рбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролиди нон х 0,25 Н₂O.

Точка плавления 219-220 °С (разложение).

Значение R_f: 0,23 (силикагель; смесь метиленхлорида, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 80 20 5).

Рассчитано, С 61,78 Н 5,96 N 9,61

Найдено, С 61,82 Н 6,22 N 9,48

(13) Семигидрат (3S,5S)-5-[(4'-амидино-2'-метил-4-бифенилил) оксиметил]-3-карбокси- метил-1-(3-феилпропил)-2-пирролидинона.

Точка плавления начиная с 187 °С (разложение).

Значение R_f: 0,27 (силикагель; смесь метиленхлорида, метанола и концентрированного водного аммиака в объеме соотношении 12 6 1).

Рассчитано, С 70,85 Н 6,74 N 8,26

Найдено, С 71,08 Н 6,77 N 8,20

(14) (3S,5S)-5-[(4'-амидино-3'-хлор-4-бифенилил)ок симетил]-3-карбоксиметил-1-(3- фенилпропил)-2-пирролидинон.

Точка плавления начиная с 166 °С (разложение).

Значение R_f: 0,13 (силикагель; смесь метиленхлорида, метанола и концентрированного водного аммиака в

объемном соотношении 35 15 2).

Рассчитано, С 66,98 Н 5,82 N 8,08

Найдено, С 66,63 Н 5,87 N 8,07

(15) Дигидрат

(3S,5S)-5-[[4'-амидино-4-бифенилил]карбонил]аминометил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинона.

Точка плавления 208-214 °С.

Значение R_f: 0,40 (силикагель; смесь метиленхлорида, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 6 3 1).

Рассчитано, С 65,68 Н 6,61 N 10,21

Найдено, С 65,48 Н 6,20 N 9,99

(16) Семигидрат

(3S,5S)-5-[[транс-4-(4-аминофенил)циклогексил]оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(3-лидинона.

Точка плавления 186-198 °С.

Значение R_f: 0,25 (силикагель; смесь метиленхлорида, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 30 15 3).

Рассчитано, С 69,57 Н 7,65 N 8,39

Найдено, С 69,60 Н 7,58 N 8,38

(17)

(3S,5S)-5-{2-[(6-Амидино-2-нафтилкарбонил)амино]этил}-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинона х 2,5 Н₂O.

Точка плавления начиная с 166 °С спекание, 205°С (разложение).

Значение R_f: 0,09 (силикагель; смесь метиленхлорида, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 70 30 2).

Рассчитано, С 63,84 Н 6,84 N 10,27

Найдено, С 64,00 Н 6,77 N 10,13

(18) Дигидрат

(3S,5S)-5-[(6-амидино-2-нафтилкарбонил)аминометил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинона.

Точка плавления 189-202 °С (разложение).

Значение R_f: 0,10 (силикагель; смесь метиленхлорида, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 70 30 2).

Рассчитано, С 64,35 Н 6,56 N 10,72

Найдено, С 64,55 Н 6,53 N 10,55

(19) Тригидрат

(3S,5S)-5-[(7-амидино-2-нафтилкарбонил)аминометил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинона.

Точка плавления 195-207 °С (разложение).

Значение R_f: 0,38 (силикагель RP8; смесь метанола и 10%-ного водного раствора поваренной соли в объемном соотношении 6 4).

Рассчитано, С 62,21 Н 6,71 N 10,36

Найдено, С 61,98 Н 6,75 N 10,55

(20)

(3S,5S)-5-{2-[(7-Амидино-2-нафтилкарбонил)амино]этил}-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинона х 2,5 Н₂O.

Точка плавления 185-200 °С (разложение).

Значение R_f: 0,41 (силикагель RP8; смесь метанола и 10%-ного водного раствора поваренной соли в объемном соотношении 6 4).

Рассчитано, С 63,84 Н 6,83 N 10,27

Найдено, С 63,73 Н 6,51 N 10,18

(21)

(3S,5S)-[[транс-3-(4-аминофенил)циклобутил]карбониламинометил]-3-

карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон х 1,5 Н₂O.

Значение R_f: 0,31 (силикагель; смесь

5 метиленхлорида, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 35 15 4).

Рассчитано, С 65,35 Н 7,25 N 10,89

Найдено, С 65,50 Н 7,26 N 10,61

(22)

10 (3S,5S)-5-[[цис-3-(4-Аминофенил)циклобутил]карбониламинометил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон.

Значение R_f: 0,38 (силикагель; смесь

15 метиленхлорида, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 35 15 4).

(23)

20 (3S,5S)-5-{2-[(цис-3-[4-аминофенил]циклобутил)карбониламино]этил}-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон х 1,5 Н₂O.

Значение R_f: 0,34 (силикагель; смесь метиленхлорида, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 35 15 4).

Рассчитано, С 65,51 Н 7,39 N 10,54

Найдено, С 65,04 Н 7,24 N 10,26

(24) Дигидрат

30 (3S,5S)-5-{2-[(транс-3-[(4-аминофенил)циклобутил]карбониламино]этил}-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинона.

Значение R_f: 0,30 (силикагель; смесь метиленхлорида, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 35 15 4).

Рассчитано, С 64,43 Н 7,45 N 10,36

Найдено, С 64,24 Н 7,28 N 9,98

(25)

35 (3S,5S)-5-{3-[(4-Аминофенил)пропил]карбониламиноэтил}-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон.

Значение R_f: 0,16 (силикагель; смесь метиленхлорида, метанола и водного аммиака в объемном соотношении 4 1 0,2).

(26) Дигидрат

40 (3S,5S)-5-[(4'-Амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-3-метил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинона.

Рассчитано, С 67,27 Н 6,96 N 7,85

Найдено, С 67,46 Н 6,85 N 8,13

Значение R_f: 0,81 (силикагель; смесь метиленхлорида, метанола и водного аммиака в объемном соотношении 4 1 0,25).

(27) Дигидрат

50 (3S,5S)-5-[(4'-Амидино-4-бифенилил)оксиметил]-1-бензил-карбоксиметил-2-пирролидинона.

Рассчитано, С 65,71 Н 6,33 N 8,51

Найдено, С 66,08 Н 6,13 N 8,48

(28) Гидрат

55 (3S,5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(2-фенилэтил)-2-пирролидинона.

Рассчитано, С 68,69 Н 6,38 N 8,58

Найдено, С 68,43 Н 6,08 N 8,41

(29) Гидрат

60 (3S,5S)-5-[(4'-Амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(4-фенилбутил)-2-пирролидинона.

Рассчитано, С 69,61 Н 6,81 N 8,12

Найдено, С 69,29 Н 6,57 N 8,35

(30) Дигидрат

(3S,5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(4-фенилокси бутил)
 Рассчитано, С 65,32 Н 6,76 N 7,62
 Найдено, С 65,67 Н 6,48 N 8,17
 (31)

(3S,5S)-5-[(4'-н-Бутиламино)-4-бифенилил]оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон х 1,5 Н₂O.
 Рассчитано, С 69,69 Н 7,44 N 7,39
 Найдено, С 69,42 Н 7,37 N 7,35
 (32) Гидрат (3S,5S)-3-карбоксиметил-5-[(4'-метиламино-4-бифенилил)оксиметил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинона.
 Рассчитано, С 69,61 Н 6,81 N 8,12
 Найдено С 69,22 Н 6,88 N 7,98
 (33) Дигидрат (3S,5S)-3-карбоксиметил-5-[(4'-изопропиламидино-4-бифенилил)оксиметил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинона.
 Рассчитано, С 68,18 Н 7,33 N 7,45
 Найдено, С 67,87 Н 7,47 N 7,91
 (34) Семигидрат (3S,5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1,3-бис-(3-фенилпропил)-2-пирролидинона.
 Рассчитано, С 74,48 Н 6,91 N 6,86
 Найдено, С 74,67 Н 7,02 N 6,78
 (35) Гидрат (3S,5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-(н-бутил)-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон.
 Рассчитано, С 70,81 Н 7,38 N 7,51
 Найдено, С 70,54 Н 7,33 N 7,47
 (36) (3S,5S)-[(7-Амидино-9-кето-2-флуоренил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон.
 Точка плавления 226°C (разложение).
 (37) (3R,5S)-5-[(4'-Амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон.
 Точка плавления 225-227 °C (разложение).
 (38) (3S,5S)-5-[(4'-Амидино-4-бифенилил)аминометил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон.
 Точка плавления 208°C (разложение).
 (39) (3S,5S)-5-[[N-(4'-Амидино-4-бифенилил)-N-метансульфонил]аминометил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон.
 Точка плавления выше 200°C
 Рассчитано, С 64,03 Н 6,10 N 9,96 S 5,70
 Найдено, С 63,96 Н 5,91 N 9,73 S 5,60
 (40) Гидрат (3S,5S)-5-[[N-(4'-амидино-4-бифенилил)-N-ацетил]аминометил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинона.
 Рассчитано, С 68,29 Н 6,61 N 10,28
 Найдено, С 68,57 Н 6,62 N 10,15
 (41) (3S,5S)-5-[[2-(4-Амидинофенил)амино]фенил]карбониламинометил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон.
 Точка плавления начиная с 172 °C (разложение).
 Значение R_f: 0,30 (силикагель; смесь циклогексана, сложного этилового эфира уксусной кислоты и метанола в объемном соотношении 2 1 0,6).
 (42) (3S,5S)-5-[[4-(4-Амидинофенил)аминокарбонил]фенил]оксиметил]-3-

карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон.
 Значение R_f: 0,45 (силикагель; смесь метиленхлорида, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 4 2 1).
 Рассчитано, С 68,16 Н 6,10 N 10,60
 Найдено, С 68,46 Н 6,19 N 10,44
 Масс-спектр: (M + H)⁺ 529.
 (43)

10 (3S,5S)-5-[[4-(4-Амидинофенил)карбониламино]фенил]оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон.
 Точка плавления выше 250°C.
 Значение R_f: 0,43 (силикагель; смесь метилхлорида, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 4 2 1).
 Масс-спектр: (M + H)⁺ 529.
 (44)

20 (3S,5S)-5-[[4-(4-Амидинофенил)аминосульфони]фенил]оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон.
 Точка плавления выше 250°C.
 Значение R_f: 0,40 (силикагель; смесь метилхлорида, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 4 2 1).
 Масс-спектр: (M + H)⁺ 565.
 (45)

25 (3S,5S)-5-[[4-(4-Амидинофенил)сульфенил]фенил]оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон.
 Значение R_f: 0,14 (силикагель; смесь метилхлорида, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 16 4 1).
 Масс-спектр: (M + H)⁺ 518.
 (46)

35 (3S,5S)-5-[[4-(4-Амидинофенил)карбонил]фенил]оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон.
 Значение R_f: 0,21 (силикагель; смесь метилхлорида, этанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 8 2 1).
 Масс-спектр: (M + H)⁺ 514.
 (47)

45 (3S,5S)-5-[[4-(4-Амидинофенил)сульфонил]фенил]оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон.
 Точка плавления 205-207 °C.
 Значение R_f: 0,20 (силикагель; смесь метилхлорида, этанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 4 4 1).
 Рассчитано, С 63,37 Н 5,69 N 7,63 S 5,83
 Найдено, С 63,10 Н 5,90 N 7,59 S 5,92
 Масс-спектр: (M + H)⁺ 550.
 (48)

55 (3S,5S)-5-[[4-(4-Амидинофенил)сульфинил]фенил]оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон.
 Значение R_f: 0,25 (силикагель; смесь метилхлорида, этанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 4 4 1).
 Масс-спектр: (M + H)⁺ 534.
 (49)

60 (3S,5S)-5-[(4'-Амидино-4-бифенилил)оксиметил]-1,3-бис-(карбоксиметил)-2-пирролидинон.
 Значение R_f: 0,56 (силикагель; смесь

метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 25 1).

Рассчитано, С 61,46 Н 5,51 N 9,77

Найдено, С 61,46 Н 5,55 N 9,57

Масс-спектр: (M + H)⁺ 426.

(50) Гидрат гидрохлорида (3S,5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-[(этиламинокарбонил)метил]-2-пирролидинона.

Значение R_f: 0,36 (силикагель; смесь метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 50 3).
Рассчитано, С 56,86 Н 6,16 N 11,05 Cl 6,99
Найдено, С 56,87 Н 6,39 N 11,26 Cl 6,95

Масс-спектр: (M + H)⁺ 426.

(51) Семигидрат гидрохлорида (3S,5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-[(диметиламинокарбонил)метил]-2-пирролидинона.

Значение R_f: 0,24 (силикагель; смесь метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 50 3).
Рассчитано, С 57,89 Н 6,07 N 11,25 Cl 7,11
Найдено, С 57,76 Н 6,08 N 11,34 Cl 7,23

(52) (3S,5S)-5-[(4'-Амидино-4-бифенилил)оксиметил]-1-[(бензиламинокарбонил)метил]-3-карбоксиметил-1-[(бензиламинокарбонил)метил]-3-карбоксиметил-1-(3-фе-нилпропил)-2-пирролидинона.

Точка плавления выше 200°C.

Значение R_f: 0,37 (силикагель; смесь метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 50 2).

Масс-спектр: (M + H)⁺ 515.

(53) Гидрат гидрохлорида (3S,5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-1-[(аминокарбонил)метил]-3-карбоксиметил-1-(3-фе-нилпропил)-2-пирролидинона.

Точка плавления выше 200°C.

Значение R_f: 0,30 (силикагель; смесь метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 50 2).
Рассчитано, С 55,17 Н 5,68 N 11,70 Cl 7,40
Найдено, С 57,35 Н 5,68 N 11,88 Cl 7,20

Масс-спектр: (M + H)⁺ 425.

(54) Семигидрат (3S,5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-1-бензоил-3-карбоксиметил-пирролидинона.

Точка плавления 234-237 °C (разложение).

Значение R_f: 0,51 (силикагель; смесь метиленхлорида, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 70 30 8).

Рассчитано, С 69,51 Н 6,05 N 9,01

Найдено, С 69,34 Н 6,22 N 8,90

(55) Гидрат

(3S,5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-метансульфонил-пирролидинона.

Точка плавления 266-268 °C.

Значение R_f: 0,31 (силикагель; смесь метиленхлорида, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 100 10 4).

Рассчитано, С 56,23 Н 5,84 N 9,37 S 7,15

Найдено, С 56,41 Н 5,78 N 9,16 S 7,64

(56) Семигидрат

(3S,5S)-1-ацетил-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-пирролидинона.

Точка плавления 265-268 °C (разложение).

Значение R_f: 0,05 (силикагель; смесь метиленхлорида, метанола и

концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 100 30 4).

Рассчитано, С 65,33 Н 6,48 N 10,39

Найдено, С 65,58 Н 6,55 N 10,20

(57) Дигидрат

(3S,5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(этиламинокарбонил)-2-пирролидинона.

Точка плавления 195-200 °C (разложение).

Значение R_f: 0,30 (силикагель; смесь метиленхлорида, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 100 30 4).

Рассчитано, С 60,00 Н 7,00 N 12,17

Найдено, С 60,18 Н 6,98 N 12,34

(58)

(3S,5S)-5-[(4'-Амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(диметиламиносульфонил)-пирролидин х 0,25 H₂O.

Точка плавления 278°C (разложение).

Значение R_f: 0,37 (силикагель; смесь метиленхлорида, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 100 30 4).

Рассчитано, С 56,81 Н 6,18 N 12,05 S 6,89
Найдено, С 56,69 Н 6,16 N 11,76 S 7,17

(59)

(3S,5S)-5-[(4'-Амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-метил-пирролидин

Значение R_f: 0,57 (силикагель; смесь метанола и 10%-ного водного раствора поваренной соли в объемном соотношении 6 4).

Масс-спектр: (M + H)⁺ 368.

(60) Гидрат

(3R,5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-2-пирролидинона.

Точка плавления 288°C (разложение).

Значение R_f: 0,80 (силикагель; смесь метанола и 10%-ного водного раствора поваренной соли в объемном соотношении 6 4).

Рассчитано, С 62,33 Н 6,01 N 10,90

Найдено, С 62,53 Н 5,90 N 11,03

(61) Гидрат

(3S,5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-3-метил-2-пирролидинона.

Точка плавления 204°C (разложение).

Значение R_f: 0,74 (силикагель; смесь метанола и 10%-ного водного раствора поваренной соли в объемном соотношении 6 4).

Рассчитано, С 63,14 Н 6,31 N 10,52

Найдено, С 63,31 Н 6,53 N 10,41

(62)

(3S,5S)-5-[(4'-Амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(2-метоксиэтил)-2-пирролидинона.

Точка плавления 230°C (разложение).

Значение R_f: 0,75 (силикагель; смесь метанола и 10%-ного водного раствора поваренной соли в объемном соотношении 6 4).

(63) Семигидрат

(3R,5R)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-2-пирролидинона.

Точка плавления 286-288 °C (разложение).

Значение R_f: 0,63 (силикагель; смесь метанола и 10%-ного водного раствора поваренной соли в объемном соотношении 6 4).

Рассчитано, С 63,82 Н 5,89 N 11,16

Найдено, С 64,04 Н 5,82 N 10,89

(64) Семигидрат
(3S,5S)-5-{2-[(4'-амидино-3-бифенилил)амино]этил}-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинона.
Рассчитано, С 70,98 Н 6,90 N 11,04
Найдено, С 70,72 Н 6,99 N 10,86

(65)
(3S,5S)-3-Карбоксиметил-5-{2-[(3'-гуанидино-3-бифенилил)амино]этил}-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон х NH₃ х 2 H₂O х 0,75 HCl.
Значение R_f: 0,43 (силикагель; смесь метиленхлорида, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 8 2 0,1). Рассчитано, С 60,65 Н 7,25 N 14,15 Cl 4,48 Найдено, С 60,49 Н 7,60 N 14,07 Cl 4,29

(66) Гидрат семигидрохлорида (3S,5S)-5-{2-[(3-амидино-4-бифенилил)карбонил]амино}этил-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинона.
Точка плавления 214°C (разложение).
Рассчитано, С 66,20 Н 6,54 N 9,96 Cl 3,15
Найдено, С 66,41 Н 6,53 N 9,91 Cl 3,22

(67)
(3S,5S)-5-{[(4'-амидино-3-метилсульфонил-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон}.
Значение R_f: 0,28 (силикагель; смесь метиленхлорида, метанола и водного аммиака в объемном соотношении 2 1 0,25).
Масс-спектр: (M + H)⁺ 564.

(68) Гидрат
(3S,5S)-5-{[(4'-амидино-3-метилсульфенил-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинона}.
Значение R_f: 0,28 (силикагель; смесь метиленхлорида, метанола и водного аммиака в объемном соотношении 2 1 0,25).
Рассчитано, С 65,55 Н 6,42 N 7,64 S 5,83
Найдено, С 65,70 Н 6,58 N 7,64 S 5,50

(69) Гидрат
(3S,5S)-5-{[(4'-амидино-3-метилсульфинил-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинона}.
Значение R_f: 0,31 (силикагель; смесь метиленхлорида, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 2 1 0,25).
Рассчитано, С 63,70 Н 6,07 N 7,43 S 5,67
Найдено, С 63,55 Н 6,31 N 7,34 S 5,69

(70) Семигидрохлорид
(3S,5S)-5-{[(4'-амидино-4-бифенилил)сульфонил]амино}-этил-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинона.
Значение R_f: 0,22 (силикагель; смесь метиленхлорида, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 2 1 0,25).
Рассчитано, С 61,44 Н 5,78 N 9,88 S 5,66 Cl 3,13
Найдено, С 61,27 Н 5,98 N 9,65 S 5,58 Cl 2,92

(71)
(3S,5S)-5-{2-[(4-Амидиноциннамоил)амино]этил}-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинона.
Значение R_f: 0,29 (силикагель; смесь метиленхлорида, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 2 1 0,25).
Масс-спектр: (M + H)⁺ 477.

(72) (3S,5S)-5-{[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-[3-(3,4-диметоксифенил)пропил]-2-пирролидинон х 1,5 H₂O}.
Значение R_f: 0,38 (силикагель; смесь метиленхлорида, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 2 1 0,25).
Рассчитано, С 65,02 Н 6,69 N 7,34
Найдено, С 65,20 Н 6,73 N 7,42

(73) Гидрат
(3S,5S)-5-{[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(4-гексилоксифенил)пропил]-2-пирролидинона}.
Значение R_f: 0,31 (силикагель; смесь метиленхлорида, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 2 1 0,25).
Рассчитано, С 69,63 Н 7,51 N 6,96
Найдено, С 69,54 Н 7,67 N 6,92

(74) Семигидрат
(3S,5S)-5-{[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-1-[3-(4-третбутилфенил)пропил]-3-карбоксиметил-2-пирролидинона}.
Значение R_f: 0,25 (силикагель; смесь метиленхлорида, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 2 1 0,25).
Рассчитано, С 71,97 Н 7,32 N 7,63
Найдено, С 72,22 Н 7,24 N 7,70

(75) Гидрат
(3S,5S)-5-{[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-[3-(3-трифторметил)динона]}.
Значение R_f: 0,31 (силикагель; смесь метиленхлорида, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 2 1 0,25).
Рассчитано, С 63,03 Н 5,64 N 7,35
Найдено, С 63,16 Н 5,53 N 7,41

(76) Гидрат
(3S,5S)-5-{[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-[3-(2,4-дихлорфена]}.
Значение R_f: 0,41 (силикагель; смесь метиленхлорида, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 2 1 0,25).
Рассчитано, С 60,84 Н 5,46 N 7,34 Cl 12,39 Найдено, С 61,09 Н 5,59 N 7,26 Cl 12,71

(77) Семигидрат
(3S,5S)-5-{[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-[3-(3-бензилфенил)пропил]-2-пирролидинона}.
Значение R_f: 0,50 (силикагель; смесь метиленхлорида, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 2 1 0,25).
Рассчитано, С 73,95 Н 6,55 N 7,19
Найдено, С 73,85 Н 6,79 N 6,90

(78) Гидрат
(3S,5S)-5-{[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-1-(4,4-дифенилбутил)-3-карбоксиметил-2-пирролидинона}.
Значение R_f: 0,22 (силикагель; смесь метиленхлорида, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 2 1 0,25).
Рассчитано, С 72,51 Н 6,43 N 7,25
Найдено, С 72,73 Н 6,61 N 7,29

(79)
(3S,5S)-5-{[(4'-Амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-[3-(4-метилсульфенилфенил)пропил]-2-пирролидинона}

н х 1,5 Н₂O.

Значение R_f: 0,28 (силикагель; смесь метиленхлорида, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 2 : 1 : 0,25).

Рассчитано, С 64,49 Н 6,50 N 7,52 S 5,74

Найдено, С 64,62 Н 6,34 N 7,35 S 5,84 (80)

(3S,5S)-5-[(4'-Амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-[3-(4-метилсульфонилфенил)пропил]-2-пирролидинон.

Значение R_f: 0,30 (силикагель; смесь метиленхлорида, метанола и концентрированного водного аммиака в объемном соотношении 2 : 1 : 0,25).

Масс-спектр: (M + H)⁺ 564.

(81)

Формула изобретения:

Циклические иминоппроизводные формулы В X A Y E,

где А 2-пирролидинон или пирролин-2-он, незамещенные или замещенные остатками R₁ и R₂, где R₁ фенил, незамещенный или замещенный карбоксил, метоксикарбонил, аминокарбонил, метиламинокарбонил, этиламинокарбонил, диметиламинокарбонил, метансульфониламиногруппой или ацетиламиногруппой, С₁ С₄-алкил, замещенный двумя фенильными группами, циклогексил, нафтил или фенил, незамещенным или замещенным фтором, хлором, бромом, гидроксидом, С₁ С₄-алкилом С₁ С₄-алкоксидом, фенилом, фенилметилом, бензилоксигруппой, метилсульфенилом, метилсульфенилом, трифторметилом, двумя атомами хлора, двумя метоксильными группами, С₁ С₄-алкил, незамещенный или замещенный гидроксидом, метоксидом или феноксигруппой, причем указанные заместители не находятся в положении 1, если R₁ связан с атомом азота цикла А; метил, замещенный винилом, карбоксидом, метоксикарбонил, аминокарбонил, метиламинокарбонил, этиламинокарбонил, диметиламинокарбонил, бензиламинокарбонил, пирролидинокарбонил, пиперидинокарбонил или морфолинокарбонил, или карбонил, замещенный метилом, фенилом, метоксиметилом, аминогруппой, метиламиногруппой, этиламиногруппой, аминометилом, диметиламиногруппой, карбоксидом, метоксикарбонил или диметиламинокарбонил, если R₁ не связан с атомом азота цикла А; или сульфенил, замещенный метилом, диметиламиногруппой, фенилом или метоксифенилом, если R₁ не связан с атомом углерода, смежным с атомом азота цикла А; R₂ С₁ С₄-алкил, незамещенный или замещенный фенилом;

В амина, аминометил и амидино, незамещенные или замещенные у одного атома азота бензилом, гидроксидом, метоксигруппой, цианогруппой, одной или двумя С₁ С₄-алкильными группами, алкоксикарбонил с общим числом атомов углерода от 2 до 5, бензилоксикарбонил,

фенилоксикарбонил или бензоилом, или два атома азота амидиногруппы связаны между собой при помощи этиленовой группы, циано, триметиламмонио, гуанидино или гуанидинометил;

5 Y E неразветвленный С₂ С₅-алкил, замещенный карбоксидом, метоксикарбонил или метилом, замещенным винилом, аллилом, 1, 2-диоксиэтилом, карбоксидом, 10 фосфогруппой, О-метилфосфогруппой, О,О-диметилфосфогруппой, оксиметилом, алкоксикарбонил с общим числом атомов углерода от 2 до 7, диметиламинокарбонилметоксикарбонил, (2-морфолиноэтил)-оксикарбонил, 15 [2-(2-оксо-1-пирролидинил)-этил] -оксикарбонил, фенилалкоксикарбонил с 1 - 3 атомами углерода в алкоксильной группе, причем фенил может быть замещен одной или двумя метоксильными группами, пиридилметилоксикарбонил, 20 аминокарбонил, незамещенный или замещенным С₁ С₄-алкилом, дифенилоксигруппой, замещенной карбоксидом, карбоксиметилом или метоксикарбонилметилом, причем 25 кратчайшее расстояние между указанными заместителями и первым атомом азота остатка В составляет по крайней мере 10 связей;

X группа формулы

X₁ X₂ X₃ X₄ X₅,

30 где X₁ связь, метил или этилен, причем, если метил не связан с атомом азота цикла А, то между метилом и смежным остатком X₂ может находиться атом кислорода или серы, сульфенил, имино, -N(COCH₃)-, -N(SO₂CH₃)-, -N(бензил)-, 35 -CONH-, -NHCO-или-NH-SO₂-, или между этиленом и смежным остатком X₂ может находиться имино, -N(бензил)- или -NH-CO-, причем X₁ связан с остатком А, а X₅ с остатком В;

40 X₂ неразветвленный С₂ С₄-алкилен, С₂ - С₃-алкилен, причем двойная связь не должна быть смежной с гетероатомом, фенилен, незамещенный или замещенный фтором, хлором, бромом, метилом, этилом, 45 трифторметилом, нитрогруппой, ацетиламиногруппой, метансульфониламиногруппой, метилсульфенилом, метилсульфенилом, метилсульфенилом, двумя метильными группами, С₄ С₇-циклоалкилен или 50 С₇-бициклоалкилен;

X₃ связь, или -CO-, -CONH, или -NHCO, если за X₃ непосредственно не следует гетероатом или тройная связь остатка В, 55 причем -CO-, -CONH- или -NHCO- не могут быть смежными с алифатической двойной связью остатка X₂, или атом кислорода, сульфенил, сульфенил, сульфенил, оксиметил, имино или сульфенилимино, если X₂ не имеет алифатической двойной связи на конце и за X₃ непосредственно не следует гетероатом или насыщенный атом 60 углерода остатка В;

X₄ связь, неразветвленный

С₁ С₅-алкилен, фенилен, незамещенный или замещенный фтором, хлором или метилом, С₄ - С₇-циклоалкилен,

X_2 вместе с X_3 и X_4 образуют неразветвленный C_3 - C_7 -алкилен, фенантренилен и нафтилен, которые могут быть полностью или частично гидрированы, флуоренилен, в котором метилен может быть заменен на оксиметилен или карбонил, инданилен, инданиленметилен или C_8 -

C_{11} -спироалкилен;

X_5 связь,

их смеси изомеров, энантиомеры, диастереомеры или физиологически переносимые соли, обладающие противотромботическим действием.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

Вещество (пример)	Опыт связывания фибриногена КТ ₅₀ , мкМ	Торможение агрегации тромбоцитов ЭД ₅₀ , мкМ
6(2)	2,3	1,9
6(184)	0,42	1,0
7	0,032	0,9
7(1)	0,024	0,17
7(3)	0,031	0,06
7(10)	0,05	2,6
7(36)	0,041	0,41
7(40)	0,17	2,0
7(41)	2,8	19,0
7(46)	0,69	12,0
7(51)	0,027	0,08
7(56)	0,02	0,06
7(58)	0,02	0,21
7(70)	0,4	19,0
7(89)	0,23	2,8
7(93)	0,026	0,1
23(8)	4,6	20,0
31(1)	4,7	66,0
32	1,2	5,8
32(1)	2,2	33,0
71	4,6	11,0