

DEL I



NORGE

(12) UTLEGNINGSSKRIFT

(19) NO

(11) 174806

(13) B

(51) Int Cl⁵ C 07 D 207/96, 207/267, 207/27, 227/087,
C 07 D 401/12, 403/06

Styret for det industrielle rettsvern

(21) Søknadsnr	914294	(86) Int. inng. dag og	
(22) Inng. dag	01.11.91	søknadsnummer	
(24) Løpedag	01.11.91	(85) Videreføringsdag	
(41) Alm. tilgj.	04.05.92	(30) Prioritet	02.11.90, DE, 4035961
(44) Utlegningsdato	05.04.94		

(71) Patentsøker Dr. Karl Thomae GmbH, D-88397 Biberach, DE
(72) Oppfinner Frank Himmelsbach, Biberach, DE
Volkhard Austel, Biberach, DE
Helmut Pieper, Biberach, DE
Wolfgang Eisert, Biberach, DE
Thomas Müller, Biberach, DE
Johannes Weisenberger, Biberach, DE
Günter Linz, Mittlbiberach, DE
Gerd Krüger, Rissegg, DE
(74) Fullmektig Johan H. Gørbitz, Bryn & Aarflot AS, Oslo

(54) Benevnelse Analogifremgangsmåte for fremstilling av cycliske iminoderivater

(56) Anførte publikasjoner Ingen

(57) Sammendrag Det beskrives fremgangsmåter for fremstilling av cycliske iminoderivater med den generelle formel



hvor

A, B, E, X og Y er som definert i beskrivelsen, deres geometriske isomerer og deres addisjonssalter, spesielt fysiologisk akseptable addisjonssalter, med uorganiske eller organiske syrer eller baser.

Forbindelsene oppviser verdifulle farmakologiske egenskaper, spesielt aggregasjonshemmende virkninger, og kan således benyttes til fremstilling av legemidler.

Denne oppfinnelse angår fremgangsmåter for fremstilling av cykliske iminoderivater med den generelle formel



deres stereoisomerer, deres blandinger og deres addisjonssalter, spesielt deres fysiologisk akseptable addisjonssalter med uorganiske eller organiske syrer eller baser. Forbindelsene oppviser bl.a. verdifulle farmakologiske egenskaper, spesielt aggregasjonshemmende virkninger, og kan således inngå i legemidler.

I den ovenfor angitte generelle formel I betyr

A en pyrrolidin- eller 2-pyrrolidinon-ring, som eventuelt er substituert med restene R_1 og R_2 , hvor

R_1 er en fenylgruppe som kan være substituert med en karboksy-, alkoksykarbonyl-, aminokarbonyl-, aminosulfonyl-, alkylaminokarbonyl-, dialkylaminokarbonyl-, alkylsulfonylamino- eller alkanoylamino-gruppe,

en alkenylgruppe med 2 til 4 karbonatomer, hvor dobbeltbindingen ikke kan stå direkte ved ring-nitrogenatomet i resten A,

en alkylgruppe med 1 til 4 karbonatomer som kan være substituert med to fenylgrupper, med en cykloalkylgruppe med 3 til 7 karbonatomer, med en naftyl-, alkylsulfenyl-, alkylsulfinyl-, alkylsulfonyl- eller fenyl-gruppe; hvor sistnevnte kan være substituert med et fluor-, klor- eller brom-atom, med en alkylgruppe med 1 til 4 karbonatomer, med en alkoksygruppe med 1 til 6 karbonatomer, med en alkylsulfenyl-, alkylsulfinyl-, alkylsulfonyl-, fenyl-, fenylalkyl-, fenylalkoksy-, hydroksy- eller trifluormetyl-gruppe, med to alkoksygrupper, med to klor- eller brom-atomer,

en alkylgruppe med 1 til 4 karbonatomer som er substituert med en fenylsulfenyl-, fenylsulfinyl-, fenylsulfonyl-, amino-, alkanoylamino-, benzoylamino-, N-alkyl-alkanoylamino-, alkansulfonylamino-, fenylsulfonylamino-, hydroksy-, alkoksy- eller fenoksy-gruppe, idet disse gruppene, dersom resten R_1 befinner seg på ring-

nitrogenatomet i resten A, ikke kan være på samme karbonatom som ring-nitrogenatomet,

en metylgruppe som er substituert med en karboksy-, alkoksykarbonyl-, aminokarbonyl-, alkylaminokarbonyl-, dialkylaminokarbonyl-, benzylaminokarbonyl-, bis(2-metoksyetyl)aminokarbonyl-, pyrrolidinokarbonyl-, piperidinokarbonyl-, heksametyleniminokarbonyl-, morfolinokarbonyl-, tiomorfolinokarbonyl-, 1-oksydo-tiomorfolinokarbonyl-, 1,1-dioksydo-tiomorfolinokarbonyl-, piperazinokarbonyl-, N-alkyl-piperazinokarbonyl-, N-alkanoyl-piperazinokarbonyl-, N-alkylsulfonyl-piperazinokarbonyl-, N-benzoyl-piperazinokarbonyl-, N-fenylsulfonyl-piperazinokarbonyl- eller bifenylyl-gruppe,

en karbonylgruppe som er substituert med en alkyl-, fenyl-, alkoksyalkyl-, amino-, alkylamino-, aminoalkyl-, dialkylamino-, karboksy-, alkoksykarbonyl- eller dialkylamino-karbonyl-rest, idet gruppen ikke kan befinne seg på ring-nitrogenatomet i resten A når A utgjør en laktamring, eller, dersom R_1 ikke befinner seg på et karbonatom som er nabostilt til ring-nitrogenatomet i resten A, en hydroksygruppe eller en sulfonylgruppe som er substituert med en alkyl-, dialkylamino-, fenyl- eller metoksyfenyl-gruppe, hvor denne substituerte sulfonylgruppe heller ikke kan befinne seg på ring-nitrogenatomet i resten A når A utgjør en laktamring, og

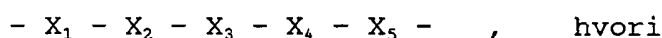
R_2 utgjør en alkylgruppe med 1 til 4 karbonatomer som eventuelt er substituert med en fenylgruppe,

B betyr en cyano-, amino-, dimetylamino-, trimetylammonio- eller imidazolin-2-yl-gruppe, en aminoalkylgruppe med 1 til 5 karbonatomer, en amidino-, guanidino- eller guanidinoalkyl-gruppe med 1 til 5 karbonatomer, hvor et av nitrogenatomene i de ovennevnte grupper kan være substituert med en cyano-, hydroksy- eller metoksy-gruppe, eller med én eller to alkylgrupper med 1 til 4 karbonatomer, eller med en benzyl-, benzoyl-, metoksybenzoyl-, benzyloksykarbonyl-, fenylloksykarbonyl- eller alkyloksykarbonyl-gruppe med tilsammen 2 til 5 karbonatomer, forutsatt at det herved ikke dannes noen ammoniumstruktur,

Y-E-gruppen er en rettkjedet eller forgrenet alkylgruppe med 1 til 5 karbonatomer som er substituert med en vinyl-, hydroksymetyl-, 1,2-dihydroksyetyl-, karboksy-, 5-tetrazolyl-, fosfono- eller O-alkylfosfono-gruppe, med en alkoksykarbonyl-gruppe med tilsammen 2 til 7 karbonatomer, med en alkylamino-karbonylgruppe med tilsammen 2 til 5 karbonatomer, med en aminokarbonyl-, dialkylaminokarbonylalkoksykarbonyl-, morfolinoalkoksykarbonyl-, (2-okso-1-pyrrolidinyl)-alkoksykarbonyl-, pyridylalkoksykarbonyl- eller fenylalkoksykarbonyl-gruppe, hvor fenylkjernen dessuten kan være substituert med én eller to metoksygrupper, hvor den korteste avstand mellom disse substituentene og det første nitrogenatom i gruppen B utgjør minst 10 bindinger,

eller, dersom Y-E-gruppen ikke er forbundet med ring-nitrogenatomet i ringen A, også en karboksy-, karboksyhydroksymetyl-, alkoksykarbonyl- eller alkoksykarbonylhydroksymetyl-gruppe, eller, dersom Y-E-gruppen ikke er forbundet med ring-nitrogenatomet og ikke med et til ring-nitrogenatomet nabostilt karbonatom i resten A, også en karboksymetoksy-, alkoksykarbonylmetoksy-, karboksymetyl-sulfenyl-, alkoksykarbonylmetylsulfenyl-, N-metyl-karboksymetyl-amino- eller N-metylalkoksykarbonylmetyl-amino-gruppe, en fenyloksymetyl- eller bifenylyloksymetyl-gruppe som i aryl delen er substituert med en karboksy-, karboksymetyl- eller aminokarbonyl-gruppe, hvor den korteste avstand mellom den respektive karboksy- eller alkoksykarbonyl-gruppe og det første nitrogenatom i gruppen B utgjør minst 10 bindinger, og dersom gruppen B er bundet til en arylrest i gruppen B via et nitrogenatom, gruppen Y-E ikke kan utgjøre en allylgruppe som er bundet til ring-nitrogenatomet i gruppen A når denne utgjør en pyrrolidinring, og

X betyr en gruppe med formel



X_1 utgjør en binding, en alkylengruppe med 1 eller 2 karbonatomer, hvor det mellom alkylengruppen og den nabostilte

gruppe X_2 dessuten kan befinne seg en -CO- eller -CONH-gruppe eller også et oksygen- eller svovelatom, en sulfonyl-, imino-, alkylimino-, fenylalkylimino-, N(COalkyl)-, -N(SO₂alkyl)-, -NH-CO-, N(alkyl)-CO-, -NH-SO₂- eller -NH-CO-NH-gruppe, hvorunder, dersom alkylgruppen er bundet til nitrogenatomet i ringen A, sistnevnte atomer og grupper ikke befinner seg på samme karbonatom som ring-nitrogenatomet,

eller en -COCH₂-gruppe,

X_2 og X_4 , som kan være like eller forskjellige, utgjør hver en fenylengruppe som kan være substituert med et fluor-, klor- eller brom-atom, med en alkyl-, alkoksy-, trifluormetyl-, alkylsulfenyl-, alkylsulfinyl-, alkylsulfonyl-, nitro-, alkanoylamino- eller alkansulfonylamino-gruppe, eller med en ytterligere alkylgruppe,

en eventuelt enkelt- eller flerumettet rettkjedet alkylengruppe med 1 til 3 karbonatomer, hvor imidlertid en dobbelt- eller trippelbinding ikke kan stå i nabostilling til et heteroatom, en rettkjedet alkylengruppe med 4 til 7 karbonatomer, en cykloalkylengruppe med 3 til 6 karbonatomer, en bicykloalkylengruppe med 7 til 10 karbonatomer eller en naftylengruppe, hvor X_4 dessuten kan utgjøre en binding,

X_3 utgjør en binding eller en metylengruppe som, dersom den ikke etterfølges av noe heteroatom i gruppen B, kan være substituert med en hydroksygruppe, eller når det på X_3 ikke umiddelbart følger en eventuelt alkylert aminogruppe, en trialkylammoniumgruppe eller en trippelbinding i gruppen B, en -CO-, -CONH- eller -NHCO-gruppe, idet sistnevnte ikke kan være bundet til en alifatisk dobbelt- eller trippelbinding i resten X_2 , eller, dersom X_2 terminalt ikke inneholder en alifatisk dobbelt- eller trippelbinding og X_3 ikke umiddelbart følges av et heteroatom eller et umettet karbonatom i gruppen B, også et oksygenatom, en sulfenyl-, sulfinyl-, sulfonyl-, imino-, sulfonylimino- eller iminosulfonyl-gruppe, eller

X_2 sammen med X_3 og X_4 utgjør en fenantrenylen- eller naftylen-gruppe som helt eller delvis kan være hydrert, en fluorenylengruppe, hvor metylengruppen kan være erstattet med en hydroksymetylen- eller karbonyl-gruppe, en indanylen- eller

indanylen-metylen-gruppe, en N-alkylengruppe med 1 til 7 karbonatomer, en bicykloalkylengruppe med 7 til 11 karbonatomer, eller en spiroalkylengruppe med 8 til 11 karbonatomer og

X_5 utgjør en binding eller, dersom X_5 ikke umiddelbart etterfølger en eventuelt alkylert aminogruppe, en trimetyl-ammoniumgruppe eller en trippelbinding i gruppen B, en -CO- eller -NH-CO-gruppe, hvor sistnevnte ikke kan være bundet til nitrogenatomet på en alifatisk dobbelt- eller trippelbinding,

hvorunder om intet annet er angitt, de ovennevnte alkyl-, alkoksy- og alkanoyl-deler hver kan inneholde 1 til 3 karbonatomer, spesielt de forbindelser hvor R_1 er knyttet til ring-nitrogenatomet eller til 3-stillingen i resten A.

En ytterligere gruppe av foretrukne forbindelser med den ovenfor angitte formel I, er slike hvor

A er en pyrrolidin-, 2-pyrrolidinon- eller 2-pyrrolinon-ring, som eventuelt er substituert med restene R_1 og R_2 , hvor

R_1 utgjør en fenylgruppe, som kan være substituert med en karboksy-, alkoksykarbonyl-, aminokarbonyl-, aminosulfonyl-, alkylaminokarbonyl-, dialkylaminokarbonyl-, alkylsulfonylamino- eller alkanoylamino-gruppe,

en alkylgruppe med 1 til 4 karbonatomer som kan være substituert med en hydroksy-, alkoksy-, fenoksy-, alkylsulfenyl-, alkylsulfinyl-, alkylsulfonyl-, fenylsulfenyl-, fenylsulfinyl-, fenylsulfonyl-, amino-, alkanoylamino-, benzoylamino-, N-alkyl-alkanoylamino-, alkansulfonylamino- eller benzensulfonylamino-gruppe, idet disse restene ikke kan befinne seg i 1-stilling når R_1 er bundet til ring-nitrogenet i resten A,

en alkylgruppe med 1 til 4 karbonatomer som er substituert med en cykloalkylgruppe med 3 til 7 karbonatomer, med to fenylgrupper eller med én fenylgruppe, hvor sistnevnte kan være substituert med et fluor-, klor- eller brom-atom, med en alkylgruppe med 1 til 4 karbonatomer, med en alkoksygruppe med 1 til 6 karbonatomer, med en fenyl-, fenylalkyl-, fenylalkoksy-, alkylsulfenyl-, alkylsulfonyl-, hydroksy- eller trifluormetyl-gruppe, med to alkoksygrupper, med to klor-

eller brom-atomer,

en metylengruppe som er substituert med en karboksy-, alkoksykarbonyl-, aminokarbonyl-, alkylaminokarbonyl-, dialkylaminokarbonyl-, fenylalkylaminokarbonyl-, pyrrolidinokarbonyl-, piperidinokarbonyl-, heksametyleniminokarbonyl-, morfolinokarbonyl-, tiomorfolinokarbonyl-, 1-oksydo-tiomorfolinokarbonyl-, 1,1-dioksydo-tiomorfolinokarbonyl-, piperazinokarbonyl-, N-alkyl-piperazinokarbonyl-, N-alkanoyl-piperazinokarbonyl-, N-alkylsulfonyl-piperazinokarbonyl-, N-benzoyl-piperazinokarbonyl- eller N-benzensulfonyl-piperazinokarbonyl-gruppe,

eller, dersom R_1 ikke befinner seg på ring-nitrogenatomet, når A utgjør en 2-pyrrolidinon- eller 2-pyrrolinon-gruppe, en karbonylgruppe som er substituert med en alkyl-, fenyl-, alkoksyalkyl-, amino-, alkylamino-, aminoalkyl-, dialkylamino-, karboksy-, alkoksykarbonyl- eller dialkylaminokarbonyl-gruppe, eller, dersom R_1 heller ikke befinner seg på et karbonatom som er nabostilt til ring-nitrogenatomet, en sulfonylgruppe som er substituert med en alkyl-, dialkylamino-, fenyl- eller alkoksyfenyl-gruppe, og

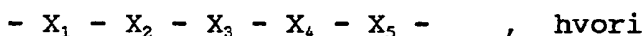
R_2 utgjør en alkylgruppe med 1 til 4 karbonatomer som eventuelt er substituert med en fenylgruppe,

B utgjør en aminogruppe, en aminoalkylgruppe med 1 til 5 karbonatomer, en guanidino- eller guanidinoalkyl-gruppe med 1 til 5 karbonatomer eller en amidinogruppe, hvor ovennevnte grupper kan være substituert på et av nitrogenatomene med en hydroksygruppe eller med én eller to alkylgrupper med 1 til 4 karbonatomer eller med én benzoyl-, benzyloksykarbonyl-, fenyloksykarbonyl- eller alkyloksykarbonyl-gruppe med tilsammen 2 til 5 karbonatomer,

Y-E-gruppen utgjør en rettkjedet eller forgrenet alkylgruppe med 1 til 4 karbonatomer som er substituert med en vinyl-, hydroksymetyl-, karboksy-, fosfono- eller O-alkyl-fosfono-gruppe, med én alkoksykarbonylgruppe med tilsammen 2 til 7 karbonatomer, med én dialkylaminokarbonylalkoksykarbonyl-, morfolinoalkoksy-

karbonyl-, (2-okso-1-pyrrolidinyl)-alkoksykarbonyl-, pyridyloksykarbonyl- eller fenylalkoksykarbonyl-gruppe, hvor fenylkjernen kan være substituert med én eller to alkoksygrupper, hvor den korteste avstand mellom disse substituentene og det første nitrogenatom i gruppen B utgjør minst 10 bindinger, og, dersom gruppen B er bundet via et nitrogenatom til en arylrest i gruppen X, gruppen Y-E ikke kan utgjøre noen allylgruppe som er bundet til ring-nitrogenatomet i gruppen B når denne utgjør en pyrrolidinring, og

X er en gruppe med formel



X_1 er en binding,

en metylen- eller etylen-gruppe, hvor det mellom metylen- eller etylen-gruppen og den nabostilte gruppe X_2 , dessuten kan forekomme nok en -CONH-gruppe, eller mellom etylengruppen og den metylengruppe som ikke er bundet til ring-nitrogenatomet i resten A, og den nabostilte gruppe X_2 ytterligere kan befinne seg nok et oksygen- eller svovelatom, en sulfonyl-, imino-, -N(COalkyl)-, -N(SO₂alkyl)-, -N(COfenyl)-, -N(SO₂fenyl)-, -NH-CO-, -N(alkyl)-CO-, -NH-SO₂- eller -NH-CO-NH-gruppe, eller en -COCH₂-gruppe,

X_2 og X_4 , som kan være like eller forskjellige, er hver en fenylengruppe som kan være substituert med et fluor-, klor- eller brom-atom, med en alkyl-, alkoksy-, trifluormetyl-, alkylsulfenyl-, alkylsulfinyl-, alkylsulfonyl-, nitro-, alkanoylamino- eller alkansulfonfylamino-gruppe, eller med en ytterligere alkylgruppe,

en eventuelt enkelt- eller flerumettet rettkjedet alkylengruppe med 1 til 3 karbonatomer, hvor imidlertid en dobbelt- eller trippelbinding ikke kan stå i nabostilling til et heteroatom,

en rettkjedet alkylengruppe med 4 til 6 karbonatomer, en cykloalkylengruppe med 3 til 6 karbonatomer, en bicykloalkylengruppe med 7 til 10 karbonatomer eller en naftylengruppe, hvor X dessuten også kan utgjøre en binding,

X_3 er en binding, en metylengruppe eller, når X_3 ikke umiddelbart etterfølges av et heteroatom eller en trippelbinding i gruppen B, en -CO-, -CO-NH- eller -NHCO-gruppe, hvorunder denne gruppe ikke kan være knyttet umiddelbart til en alifatisk dobbelt- eller trippelbinding i resten X_2 , eller, når X_2 ikke terminalt inneholder en alifatisk dobbelt- eller trippelbinding og det etter X_3 ikke umiddelbart følger et heteroatom eller et umettet karbonatom i gruppen B, et oksygenatom, en sulfenyl-, sulfinyl-, sulfonyl-, hydroksymetylen-, imino-, sulfonylimino- eller iminosulfonyl-gruppe eller

X_2 sammen med X_3 og X_4 er en fenantrenylen- eller naftylen-gruppe som kan være fullstendig eller delvis hydrert, en fluorenylengruppe hvor metylengruppen kan være erstattet med en hydroksymetylen- eller karbonyl-gruppe, en indanylengruppe eller en spiroalkylengruppe som hver har 8 til 11 karbonatomer, og

X_5 betyr en binding, spesielt slike forbindelser hvor R_1 befinner seg i stillingene 1 og 3 i resten A, idet, om intet annet er angitt, de ovennevnte alkyl-, alkoksy- og alkanoyl-deler hver kan inneholde 1 til 3 karbonatomer.

Særlig foretrukne forbindelser med den ovenfor angitte generelle formel I er slike hvor

A er en pyrrolidin- eller 2-pyrrolidinon-ring, som eventuelt er substituert med restene R_1 og R_2 , hvor

R_1 er en fenylgruppe som kan være substituert med en karboksy-, metoksykarbonyl-, aminokarbonyl-, metylaminokarbonyl-, etylaminokarbonyl-, dimetylaminokarbonyl-, metansulfonylamino- eller acetylamino-gruppe,

en alkylgruppe med 1 til 4 karbonatomer, som kan være substituert med en hydroksy-, metoksy-, fenoksy-, metylsulfenyl-, metylsulfinyl-, metylsulfonyl-, fenylsulfenyl-, fenylsulfinyl-, fenylsulfonyl-, amino-, acetylamino-, benzoylamino-, N-metylacetylamino-, metansulfonylamino- eller benzensulfonylamino-gruppe, idet

disse restene ikke kan befinne seg i 1-stilling når R_1 er forbundet med ring-nitrogenatomet i resten A, eller

en alkylgruppe med 1 til 4 karbonatomer som er substituert med to fenylgrupper, med en cykloheksylgruppe eller med en fenylgruppe, hvor sistnevnte kan være substituert med et fluor-, klor- eller brom-atom, med en alkylgruppe med 1 til 4 karbonatomer, med en alkoksygruppe med 1 til 6 karbonatomer, med en fenyl-, fenylmetyl-, hydroksy-, benzyloksy-, metylsulfenyl-, metylsulfonyl- eller trifluormetyl-gruppe, med to metoksygrupper eller med to kloratomer,

en metylgruppe som er substituert med en karboksy-, metoksykarbonyl-, aminokarbonyl-, metylaminokarbonyl-, etylaminokarbonyl-, dimetylaminokarbonyl-, benzylaminokarbonyl-, pyrrolidinokarbonyl-, piperidinokarbonyl-, heksametylenimino-karbonyl-, morfolinokarbonyl-, tiomorfolinokarbonyl-, 1-oksydo-tiomorfolinokarbonyl-, 1,1-dioksydo-tiomorfolinokarbonyl-, piperazinokarbonyl-, N-metyl-piperazinokarbonyl-, N-acetyl-piperazinokarbonyl- eller N-metansulfonyl-piperazinokarbonyl-gruppe,

eller, dersom R_1 ikke befinner seg på ring-nitrogenatomet når A utgjør en 2-pyrrolidinon- eller 2-pyrrolinon-gruppe, en karbonylgruppe som er substituert med en metyl-, fenyl-, metoksymetyl-, amino-, metylamino-, etylamino-, aminometyl-, dimetylamino-, karboksy-, metoksykarbonyl- eller dimetylamino-karbonyl-gruppe, eller, dersom R_1 heller ikke befinner seg på et karbonatom som er nabostilt til et ring-nitrogenatom, en sulfonylgruppe som er substituert med en metyl-, dimetylamino-, fenyl- eller metoksyfenylgruppe, og

R_2 er en alkylgruppe med 1 til 4 karbonatomer som eventuelt er substituert med en fenylgruppe,

B er en aminoalkylgruppe med 1 til 5 karbonatomer, en amino-, amidino-, guanidino- eller guanidinoalkyl-gruppe med 1 til 5 karbonatomer, idet ovennevnte amino-, aminoalkyl- eller amidino-gruppe er substituert på et av nitrogenatomene med en hydroksygruppe eller med en alkylgruppe med 1 til 4 karbonatomer eller med en metoksykarbonyl-, etoksykarbonyl-,

isopropyloksykarbonyl-, isobutyloksykarbonyl-,
benzyloksykarbonyl-, fenyloksykarbonyl- eller benzoyl-gruppe,

Y-E-gruppen er en rettkjedet alkylgruppe med 1 til 3 karbonatomer som er substituert med en vinyl-, karboksy-, fosfono-, O-metylfosfono- eller hydroksymetyl-gruppe, med en alkoksykarbonylgruppe med tilsammen 2 til 7 karbonatomer, med en dialkylaminokarbonylmetoksykarbonylgruppe, hvor hver alkylidel kan inneholde 1 til 3 karbonatomer, med en morfolino-etoksykarbonyl- eller (2-okso-1-pyrrolidinyl)etoksykarbonyl-gruppe, med en fenylalkoksykarbonylgruppe med 1 til 3 karbonatomer i alkoksydelen, idet fenylkjernen kan være substituert med én eller to metoksygrupper, eller med en pyridylmetoksykarbonylgruppe, hvor den korteste avstand mellom disse substituentene og det første nitrogenatom i gruppen B utgjør minst 10 bindinger, og, dersom gruppen B er bundet via et nitrogenatom til en arylrest i gruppen X, gruppen Y-E ikke kan utgjøre noen allylgruppe som er bundet til ring-nitrogenatomet i gruppen A når denne utgjør en pyrrolidinring, og

X er en gruppe med formel



X_1 er bundet til gruppen A og X_2 til gruppen B, og X_1 utgjør en binding, en metylen- eller etylen-gruppe, hvor det mellom metylengruppen, forutsatt at den ikke er bundet til ring-nitrogenatomet i resten A, og den nabostilte gruppe X_2 dessuten kan stå nok et oksygen- eller svovelatom, en sulfonyl-, imino-, $-N(COCH_3)-$, $-N(SO_2CH_3)-$, $-CONH-$, $-NH-CO-$, $-NH-SO_2-$ eller $-NH-CO-NH-$ gruppe eller det mellom etylengruppen og den nabostilte gruppe X_2 dessuten kan stå en ytterligere imino-, $-NHCO-$ eller $-N(C_2H_5)CO-$ gruppe,

X_2 er en fenylen- eller bifenylylen-gruppe som kan være substituert med et fluor-, klor- eller brom-atom, med en metyl-, metoksy-, etoksy-, trifluormetyl-, metylsulfenyl-, metylsulfinyl-, metylsulfonyl-, nitro-, acetylamo- eller metansulfonylamino-gruppe, eller med en ytterligere metylgruppe,

en eventuelt enkelt- eller flerumettet rettkjedet fenylaldehydgruppe med 1 til 3 karbonatomer i alkyldelen, hvor imidlertid en dobbelt- eller trippelbinding ikke kan finnes seg i nabostilling til et heteroatom,

en fenylencykloalkylen- eller sykloalkylenfenylgruppe som hver kan ha 4 til 6 karbonatomer i sykloalkyldelen, en fenyl-alkyl-, fenyl-alkenyl- eller dihydrofenylalkenylgruppe eller en alkylgruppe som kan være helt eller delvis hydrert, en fluorenylgruppe hvori metylgruppen kan være erstattet med en hydroksymetyl- eller karbonylgruppe, en indanylen-, spiroundecylen- eller fenylbicykloheptylgruppe eller også en fenyl-W-fenylgruppe, hvori W utgjør et oksygen- eller svovel-atom, en imino-, karbonyl-, hydroksymetyl-, sulfinyl- eller sulfonylgruppe, eller, dersom X_2 ikke følges umiddelbart av et heteroatom eller et umettet karbonatom i gruppen B, også en oksyfenyl- eller karbonylaminofenylgruppe, spesielt slike forbindelser hvor R_1 er bundet til ring-nitrogenatomet eller 3-stillingen i resten A.

Helt spesielt foretrukne forbindelser med den ovenfor angitte generelle formel I er slike hvor

A er en pyrrolidin- eller 2-pyrrolidinon-ring, som eventuelt er substituert med restene R_1 og R_2 ,

R_1 er en fenylgruppe som kan være substituert med en karboksy-, metoksykarbonyl- eller dimetylaminokarbonylgruppe,

en rettkjedet alkylgruppe med 1 til 4 karbonatomer som terminalt kan være substituert med en fenylgruppe som kan være substituert med en alkylgruppe med 1 til 4 karbonatomer, med en alkylgruppe med 1 til 6 karbonatomer, med en fenyl-, benzyl-, metylsulfinyl-, metylsulfonyl- eller trifluormetylgruppe, med to metoksygrupper eller med to kloratomer, eller med en sykloheksylgruppe eller med to fenylgrupper,

en alkylgruppe med 2 til 4 karbonatomer som i 2-, 3- eller 4-stilling er substituert med en hydroksy-, metoksy- eller fenoksygruppe,

en metylgruppe som er substituert med en karboksy-, metoksykarbonyl-, aminokarbonyl-, etylaminokarbonyl-, dimetyl-

aminokarbonyl-, benzylaminokarbonyl-, pyrrolidinokarbonyl- eller morfolinokarbonyl-gruppe,

eller, dersom R_1 ikke befinner seg på ring-nitrogenatomet når A utgjør en 2-pyrrolidinongruppe, en karbonylgruppe som er substituert med en metyl-, fenyl-, etylamino-, dimetylamino-, metoksymetyl- eller aminometyl-gruppe, eller, dersom R_1 heller ikke befinner seg på et karbonatom som er nabostilt til et ring-nitrogenatom, en sulfonylgruppe som er substituert med en metyl-, metoksyfenyl- eller dimetylamino-gruppe, og

R_2 utgjør en alkylgruppe med 1 til 4 karbonatomer,

B er en guanidinometylgruppe eller en amidinogruppe som på et av nitrogenatomene kan være substituert med en alkylgruppe med 1 til 4 karbonatomer eller med en metoksykarbonyl-, etoksykarbonyl-, isopropyloksykarbonyl-, isobutyloksykarbonyl-, fenylloksykarbonyl-, benzyloksykarbonyl- eller benzoyl-gruppe,

Y-E-gruppen er en metylengruppe som er substituert med en karboksy-, fosfono-, O-metylfosfono- eller dimetylaminkarbonylmetoksykarbonyl-gruppe eller med en alkoksykarbonylgruppe med tilsammen 2 til 7 karbonatomer, hvori en metoksydel terminalt kan være substituert med en fenyl- eller pyridyl-gruppe, etoksydelen terminalt være substituert med en fenyl-, dimetoksyfenyl-, morfolino- eller 2-okso-1-pyrrolidinyl-gruppe, og n-propyloksydelen terminalt være substituert med en fenylrest, idet den korteste avstand mellom disse substituentene og det første nitrogenatom i gruppen B utgjør minst 10 bindinger, og

X er en gruppe med formel



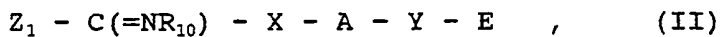
X_1 er en binding, en metylengruppe som dersom den ikke er bundet til ring-nitrogenatomet i gruppen A, er bundet via et oksygenatom, en sulfonyl-, imino-, $-N(COCH_3)-$, $-NH-CO-$ eller $-NH-SO_2-$ gruppe til den nabostilte X_2 -gruppe, eller en etylen-gruppe som er bundet via en $-NH-CO-$ gruppe til den nabostilte X_2 -gruppe, og

X_2 er en bifenylylengruppe som kan være substituert med et fluor-, klor- eller brom-atom, med en metyl-, metoksy-, etoksy-, trifluormetyl-, metylsulfenyl-, metylsulfinyl-, metylsulfonyl-, nitro-, acetylamino- eller metansulfonylamino-gruppe, eller med en ytterligere metylgruppe, en fenylencykloalkylengruppe med tilsammen 10 til 12 karbonatomer, en fenylensulfenylfenylen-, fenylensulfinylfenylen-, dihydrofenantrenylen-, indanylen- eller naftylen-gruppe eller en fluorenylengruppe, hvori metylengruppen kan være erstattet med en hydroksymetylen- eller karbonyl-gruppe, spesielt slike forbindelser hvori R_1 er forbundet med ring-nitrogenatomet eller med 3-stillingen i resten A.

I henhold til oppfinnelsen oppnås de nye forbindelser med den generelle formel I etter følgende, i og for seg kjente, fremgangsmåter:

a) For fremstilling av forbindelser med den generelle formel I, hvor B utgjør en amidinogruppe som kan være mono-, di- eller tri-substituert på et nitrogenatom med en amino-, hydroksy- eller alkoksy-gruppe eller på begge nitrogenatomene med alkylgrupper med 1 til 5 karbonatomer, og hvor begge nitrogenatomene i amidinogruppen kan være sammenbundet med en alkylengruppe med 2 til 4 karbonatomer:

omsetning av en forbindelse med den generelle formel



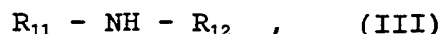
som eventuelt er dannet i reaksjonsblandingen og hvor

A, E, X og Y er som innledningsvis definert,

R_{10} er et hydrogenatom eller en alkylgruppe med 1 til 5 karbonatomer og

Z_1 utgjør en alkoksy- eller aralkoksy-gruppe, så som metoksy-, etoksy-, n-propoksy-, isopropoksy- eller benzyloksy-gruppen eller en alkyltio- eller aralkyltio-gruppe, så som

metyltio-, etyltio-, n-propyltio- eller benzyltio-gruppen eller en aminogruppe, med et amin med den generelle formel



hvor

R_{11} er et hydrogenatom eller en alkylgruppe med 1 til 5 karbonatomer og

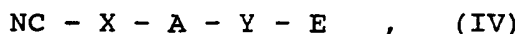
R_{12} er et hydrogenatom, en alkylgruppe med 1 til 5 karbonatomer, en hydroksygruppe, en alkoksygruppe med 1 til 3 karbonatomer, en aminogruppe eller en terminalt amino-substituert rettkjedet alkylgruppe med 2 til 4 karbonatomer, eller med syreaddisjonssalter derav.

Omsetningen foretas hensiktsmessig i et oppløsningsmiddel som metanol, etanol, n-propanol, vann, metanol/vann, tetrahydrofuran eller dioksan ved temperaturer mellom 0 og 150°C, fortrinnsvis ved temperaturer mellom 20 og 120°C, med et tilsvarende fritt amin eller med et tilsvarende syreaddisjons-salt, som eksempelvis ammoniumkarbonat.

En forbindelse med den generelle formel II oppnår man eksempelvis ved omsetning av et tilsvarende nitril med en tilsvarende alkohol, som metanol, etanol, n-propanol, isopropanol eller benzylalkohol, i nærvær av en syre, som saltsyre, eller ved omsetning av et tilsvarende amid med et trialkyloksoniumsalt, som trietyloksonium-tetrafluorborat, i et oppløsningsmiddel som metylenklorid, tetrahydrofuran eller dioksan, ved temperaturer mellom 0 og 50°C, fortrinnsvis ved 20°C, eller et tilsvarende nitril, med hydrogensulfid, hensiktsmessig i et oppløsningsmiddel som pyridin eller dimetylformamid, og i nærvær av en base, så som trietylamin, og påfølgende alkylering av det dannede tioamid, med et tilsvarende alkyl- eller aralkyl-halogenid.

b) For fremstilling av forbindelser med den generelle formel I, hvor B inneholder en aminogruppe:

reduksjon av en forbindelse med den generelle formel



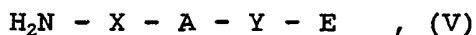
hvor

A, E, X og Y er som innledningsvis definert.

Reduksjonen foretas fortrinnsvis i et egnet oppløsningsmiddel som metanol, metanol/vann, metanol/vann/ammoniakk, metanol/saltsyre, etanol, eter, tetrahydrofuran, dioksan eller iseddik, i nærvær av katalytisk aktivert hydrogen, f.eks. hydrogen i nærvær av Raney-nikkel, platina eller palladium/kull, eller i nærvær av et metallhydrid som natriumborhydrid, litiumborhydrid eller litiumaluminiumhydrid, ved temperaturer mellom 0 og 100°C, fortrinnsvis ved temperaturer mellom 20 og 80°C.

c) For fremstilling av forbindelser med den generelle formel I, hvor B utgjør en guanidinorest:

omsetning av en forbindelse med den generelle formel:



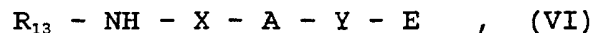
hvor

A, E, X og Y er som innledningsvis definert, eller deres syreaddisjonssalter, med cyanamid.

Omsetningen foretas hensiktsmessig i et oppløsningsmiddel som dioksan, dioksan/vann eller tetrahydrofuran, fortrinnsvis ved temperaturer mellom 80 og 120°C, f.eks. ved reaksjonsblandingens kokepunkt.

d) For fremstilling av forbindelser med den generelle formel I, hvor B utgjør en guanidinorest som kan være mono-, di- eller tri-substituert med alkylgrupper med 1 til 5 karbonatomer og hvori to nitrogenatomer også kan være knyttet sammen med en alkylengruppe med 2 til 4 karbonatomer, og hvor det ene av nitrogenatomene også kan være substituert med en cyano-, hydroksy-, alkoksy-, amino-, alkoksykarbonyl- eller aralkoksykarbonyl-gruppe, hvor de ovennevnte alkyl-, alkoksy- og aralkyl-deler er som innledningsvis definert:

omsetning av en forbindelse med den generelle formel



hvor

A, E, X og Y er som innledningsvis definert og

R_{13} utgjør et hydrogenatom eller en alkylgruppe med 1 til 5 karbonatomer, med et amidin med den generelle formel



hvor

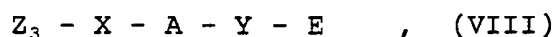
R_{14} utgjør en amidinogruppe som eventuelt er mono-, di- eller tri-substituert med alkylgrupper med 1 til 5 karbonatomer, hvori to nitrogenatomer også kan være sammenbundet gjennom en alkylengruppe med 2 til 4 karbonatomer og et av nitrogenatomene også kan være substituert med en cyano-, hydroksy-, alkoksy-, amino-, alkoksykarbonyl- eller aralkoksykarbonyl-gruppe, hvor de ovennevnte alkyl-, alkoksy- og aralkyl-deler er som innledningsvis definert, og

Z_2 utgjør en avspaltbar rest, så som en 3,5-dimetylpyrazol-1-yl-, sulfo-, metoksy- eller metyltio-gruppe.

Omsetningen foretas hensiktsmessig i et oppløsningsmiddel som dimetylformamid, vann, dimetylformamid/vann, dioksan, dioksan/vann eller tetrahydrofuran, eventuelt i nærvær av en tertiær organisk base, så som trietylamin, ved temperaturer mellom 0 og 100°C, fortrinnsvis ved temperaturer mellom 20 og 50°C.

e) For fremstilling av forbindelser med den generelle formel I, hvor B utgjør en aminogruppe:

reduksjon av en forbindelse med den generelle formel



som eventuelt kan være dannet i reaksjonsblandingen og hvor

A, E, X og Y er som innledningsvis definert, og

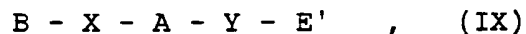
Z₃ utgjør en nitro- eller azido-gruppe.

Reduksjonen utføres fortrinnsvis i et oppløsningsmiddel som vann, metanol, metanol/vann, etanol, etanol/vann, iseddik, eddiksyre, etylester eller dimetylformamid, hensiktsmessig med hydrogen i nærvær av en hydreringskatalysator, så som Raney-nikkel, platina eller palladium/kull, eller med hydrazin i nærvær av Raney-nikkel, ved temperaturer mellom 0 og 100°C, fortrinnsvis ved temperaturer mellom 20 og 80°C.

Reduksjonen av en nitrogruppe kan også foretas med metaller som jern, tinn eller sink, i nærvær av en syre, for eksempel sink/eddiksyre eller sink/kalsiumklorid, eller med salter som jern(II)sulfat, tinn(II)klorid, natriumsulfid, natriumhydrogensulfitt eller natriumditionitt, i et oppløsningsmiddel som iseddik, etanol, etanol/vann, vann, vann/saltsyre eller vann/svovelsyre.

f) For fremstilling av forbindelser med den generelle formel I, hvor E utgjør en karboksy- eller bis(hydroksykarbonyl)metyl-gruppe:

overføring av en forbindelse med den generelle formel



hvor

A, B, X og Y er som innledningsvis definert, og

E' som er bundet til et karbonatom, utgjør en gruppe som ved hydrolyse, behandling med syrer, termolyse eller hydrogenolyse lar seg overføre i en karboksy- eller bis(hydroksykarbonyl)metyl-gruppe, eventuelt med påfølgende dekarboksylering.

Eksempelvis kan funksjonelle derivater av karboksylgruppen, så som deres usubstituerte eller substituerte amider, estere, tioestere, trimetylsilylestere, ortoestere, aminoestere, amidiner eller anhydrider, eller nitrilgruppen, omdannes i en karboksylgruppe ved hydrolyse,

estere med tertiære alkoholer, f.eks. tertiær butylester overføres i en karboksylgruppe, ved behandling med en syre eller ved termolyse,

estere med aralkanoler, f.eks. benzylesteren overføres i en karboksylgruppe ved hydrogenolyse, og

bis(alkoksykarbonyl)metylgrupper overføres i en bis-(hydroksykarbonyl)metylgruppe ved hydrolyse eller behandling med en syre.

Hydrolysen utføres hensiktsmessig i nærvær av en syre som saltsyre, svovelsyre, fosforsyre, trikloreddiksyre, eller trifluoreddiksyre, eller i nærvær av en base så som natriumhydroksyd eller kaliumhydroksyd, i et egnet oppløsningsmiddel som vann, vann/metanol, etanol, vann/etanol, vann/isopropanol eller vann/dioksan, ved temperaturer mellom -10°C og 120°C , f.eks. ved temperaturer mellom romtemperatur og reaksjonsblandingens kokepunkt. Ved behandlingen med en organisk syre som trikloreddiksyre eller trifluoreddiksyre, kan eventuelt forekommende alkoholiske hydroksygrupper samtidig overføres i en tilsvarende acyloksygruppe, så som trifluoracetoksygruppen.

Betyl E' i en forbindelse med formel IX, en cyano- eller aminokarbonyl-gruppe, kan disse gruppene også overføres i karboksylgruppen med et nitritt, f.eks. natriumnitritt, i nærvær av en syre, så som svovelsyre, hvor denne samtidig kan benyttes som oppløsningsmiddel, ved temperaturer mellom 0 og 50°C .

Betyl E' i en forbindelse med formel IX eksempelvis den tertiære butyloksykarbonylgruppe, kan den tertiære butylgruppe avspaltes ved behandling med en syre som trifluoreddiksyre, maursyre, p-toluensulfonsyre, svovelsyre, fosforsyre eller polyfosforsyre, eventuelt i et inert oppløsningsmiddel som metylenklorid, kloroform, benzen, toluen, tetrahydrofuran eller dioksan, fortrinnsvis ved temperaturer mellom -10°C og 120°C , f.eks. ved temperaturer mellom 0 og 60°C , eller også termisk,

eventuelt i et inert oppløsningsmiddel som metylenklorid, kloroform, benzen, toluen, tetrahydrofuran eller dioksan, og fortrinnsvis i nærvær av en katalytisk mengde av en syre som p-toluensulfonsyre, svovelsyre, fosforsyre eller polyfosforsyre, fortrinnsvis ved kokepunktet for det anvendte oppløsningsmiddel, f.eks. ved temperaturer mellom 40°C og 100°C.

Betyr E' i en forbindelse med formel IX eksempelvis benzyloksykarbonylgruppen, kan benzyllgruppen også avspaltes hydrogenolytisk i nærvær av en hydreringskatalysator, så som palladium/kull i et egnet oppløsningsmiddel som metanol, etanol, etanol/vann, iseddik, eddiksyreetyler, dioksan eller dimetylformamid, fortrinnsvis ved temperaturer mellom 0 og 50°C, f.eks. ved romtemperatur, og under et hydrogentrykk på 1 til 10 bar. Ved hydrogenolysen kan samtidig andre rester, f.eks. en nitrogruppe, medreduseres til en aminogruppe eller en benzyloksygruppe til en hydroksygruppe.

Den eventuelt påfølgende dekarboksylering utføres fortrinnsvis i et oppløsningsmiddel som iseddik, ved høyere temperaturer, f.eks. ved reaksjonsblandingens kokepunkt.

g) For fremstilling av forbindelser med den generelle formel I, hvor E utgjør en bis(alkoksykarbonyl)metylgruppe, hvor alkoksydelen kan inneholde 1 til 4 karbonatomer:

omsetning av en forbindelse med den generelle formel



hvor

A, B, X og Y er som innledningsvis definert og

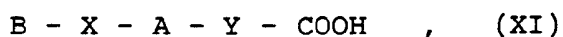
Z₄ er en utgående gruppe, så som et halogenatom, f.eks. et klor-, brom- eller jod-atom, eller en substituert sulfonyloksygruppe, f.eks. metansulfonyloksy-, fenylsulfonyloksy- eller p-toluensulfonyloksy-gruppen, med en malonsyredialkylester, hvor hver alkoksydel kan inneholde 1 til 4 karbonatomer.

Omsetningen foretas fortrinnsvis i et oppløsningsmiddel som dioksan, dimetylformamid eller dimetylsulfoksyd, i nærvær av en base som kaliumkarbonat eller natriumhydrid, ved

temperaturer mellom 0 og 80°C, fortrinnsvis ved temperaturer mellom 20 og 70°C.

h) For fremstilling av forbindelser med den generelle formel I, hvor E utgjør en av de innledningsvis nevnte ester- eller amid-rester:

omsetning av en forbindelse med den generelle formel



hvor

A, B, X og Y er som innledningsvis definert, eller deres reaktive derivater, så som deres estere, anhydrider eller halogenider, med en forbindelse med den generelle formel



hvor

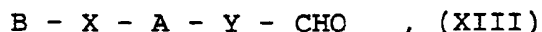
R_{15} betyr en alkoksygruppe med 1 til 7 karbonatomer, en amino-, aralkoksy-, heteroarylalkoksy-, aminoalkoksy-, alkylen-iminoalkoksy- eller aminokarbonylalkoksy-gruppe, hvorunder hver av de ovennevnte aminogrupper kan være mono- eller di-substituert med alkyl-, aryl- eller aralkyl-grupper, og en metylengruppe i den 5- til 7-leddede alkyleniminoring kan være erstattet med en karbonylgruppe, eller i 4-stilling, også med et oksygenatom, med en sulfenyl-, sulfinyl-, imino-, alkylimino-, aralkylimino- eller arylimino-gruppe, eller, i 2- eller 4-stilling, med en sulfonylgruppe.

Omsetningen foretas hensiktsmessig i et oppløsningsmiddel som tetrahydrofuran, kloroform, dimetylformamid eller i en tilsvarende alkohol, i nærvær av et aktiverende middel for syren eller i nærvær av et vann-tiltrekkende middel, f.eks. i nærvær av klormaursyre-isobutylester, tionylklorid, trimetylklor-silan, saltsyre, svovelsyre, metansulfonsyre, p-toluensulfonsyre, fosfortriklorid, fosforpentoksyd, N,N'-dicykloheksylkarbodiimid, N,N'-dicykloheksylkarbodiimid/N-hydroksysuccinimid eller 1-hydroksybenzotriazol, N,N'-karbonyldiimidazol eller N,N'-tionyldiimidazol eller trifenylfosfin/tetraklormetan, eller et

aktiverende middel for aminogruppen, f.eks. fosfortriklorid, og eventuelt i nærvær av en base som natriumkarbonat, kaliumkarbonat, kalium-tert-butylat eller 1-hydroksybenzotriazol/trietylamin eller i nærvær av en tertiær organisk base, så som trietylamin, N-etyl-diisopropylamin, N-metyl-morfolin eller pyridin, som samtidig kan tjene som oppløsningsmiddel, ved temperaturer mellom -30 og 100°C, fortrinnsvis ved temperaturer mellom -10 og 80°C. Omsetningen kan imidlertid også foretas med et tilsvarende syrehalogenid eller syreanhydrid, eventuelt i nærvær av et syrebindende middel som beskrevet ovenfor.

i) For fremstilling av forbindelser med den generelle formel I, hvor E utgjør en karboksygruppe:

oksydasjon av en forbindelse med den generelle formel



hvor

A, B, X og Y er som innledningsvis definert.

Oksydasjonen foretas fortrinnsvis i et oppløsningsmiddel som metylenklorid, acetonitril, tetrahydrofuran/vann, dioksan/vann eller aceton/vann, i nærvær av et oksydasjonsmiddel som kaliumpermanganat eller kromtrioksyd og i nærvær av en syre, så som svovelsyre, saltsyre eller trifluoreddiksyre, ved temperaturer mellom 0 og 50°C, fortrinnsvis ved romtemperatur.

j) For fremstilling av forbindelser med den generelle formel I, hvor B-X-A-resten enten utgjør en B-G₁-T-G₂-A-gruppe eller en B-G₁-A-gruppe, hvor G₂ tilsvarende den ene del av X og G₁-T den andre del av X, og dessuten G₁ og G₂ eller G₁-T også kan utgjøre en binding, og G₁ kan stå for X og T betyr et oksygen- eller svovel-atom, en imino-, alkylimino-, aralkylimino-, arylimino-, alkanoylimino-, aroylimino-, alkylsulfonylimino- eller arylsulfonylimino-gruppe:

omsetning av en forbindelse med den generelle formel



med en forbindelse med den generelle formel



eller en forbindelse med den generelle formel



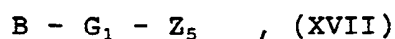
med en forbindelse med den generelle formel



eller en forbindelse med den generelle formel



med en forbindelse med den generelle formel



hvor

A, B, E og Y er som innledningsvis definert,
G₂ tilsvarer den ene del av X og G₁-T den andre del av X,
hvor G₁ og G₂ eller G₁-T dessuten kan utgjøre en binding, og G₁
også kan stå for X, idet

X er som innledningsvis definert, T er et oksygen- eller
svovel-atom, en imino-, alkylimino-, aralkylimino-, arylimino-,
alkanoylimino-, aroylimino-, alkylsulfonylimino- eller aryl-
sulfonylimino-gruppe og

Z₅ betyr en utgående gruppe, samt med alkali- eller
jordalkali-metallsaltene, så som litium-, natrium-, kalium-,
cesium-, magnesium- og kalsium-saltene eller magnesiumhalogenid-
saltene av en forbindelse med de generelle formler XIV, XVI eller
XVIII.

Er Z₅ bundet til en metylgruppe som eventuelt er substituert
med en alkyl- eller aryl-gruppe, er aktuelle utgående grupper
fortrinnsvis et halogenatom, f.eks. et klor-, brom- eller jod-
atom, eller en substituert hydroksygruppe, f.eks. en metan-

sulfonyloksy-, etansulfonyloksy-, benzensulfonyloksy-, p-toluensulfonyloksy- eller trifenyلفosfoniooksy-gruppe, eller er Z_5 bundet til en karbonyl- eller sulfonyl-gruppe, er aktuelle utgående grupper eksempelvis et halogenatom, f.eks. et klor- eller brom-atom, en alkoksy-, aryloksy-, alkyltio-, aryltio-, azido-, imidazolyl-, alkylkarbonyloksy-, arylkarbonyloksy- eller alkoksykarbonyloksy-gruppe, idet de foran nevnte alkyl- og aryl-deler er som innledningsvis definert.

Omsetningen foretas hensiktsmessig i et oppløsningsmiddel som metanol, metylenklorid, kloroform, tetraklormetan, eter, tetrahydrofuran, dioksan, benzen, toluen, acetonitril, dimetylsulfoksyd, sulfolan eller dimetylformamid, eventuelt i nærvær av en uorganisk eller organisk base, eventuelt i nærvær av en katalysator som kobber eller kobber(I)klorid, eller også,

dersom Z_5 utgjør en hydroksygruppe som er bundet til en karbonylgruppe, eventuelt i nærvær av et aktiverende middel for syren, eventuelt i nærvær av et vann-tiltrekkende middel, eller eventuelt i nærvær av et aktiverende middel for aminogruppen, ved temperaturer mellom -20 og 200°C , fortrinnsvis ved temperaturer mellom -10 og 160°C .

Alkyleringen foretas fortrinnsvis i et oppløsningsmiddel som tetrahydrofuran, aceton, dioksan, dimetylsulfoksyd, sulfolan, dimetylformamid eller dimetylacetamid, i nærvær av en uorganisk base som kaliumkarbonat, cesiumkarbonat, natriumhydroksyd, kaliumhydroksyd, natriumhydrid eller kalium-tert-butylat, eller i nærvær av tertiære organiske baser som N-etyl-diisopropylamin, som eventuelt også kan tjene som oppløsningsmiddel, og eventuelt i nærvær av en fase-overførings-katalysator som polyetylenglykol-750-monometyleter på polystyren eller heksadecyl-trimetylammoniumklorid, ved temperaturer mellom 0 og 180°C , fortrinnsvis ved temperaturer mellom 10 og 160°C .

Når Z_5 utgjør en utgående gruppe bundet til en karbonyl- eller sulfonyl-gruppe, foretas omsetningene hensiktsmessig i et oppløsningsmiddel som tetrahydrofuran, metylenklorid, kloroform, acetonitril, sulfolan eller dimetylformamid, og, dersom Z_5 utgjør en hydroksygruppe bundet til en karbonylgruppe, foretas omsetningen i nærvær av et aktiverende middel for syren, eller et vann-tiltrekkende middel, f.eks. i nærvær av klormaursyre-

isobutylester, tionylklorid, fosfortriklorid, fosforpentoksyd, N,N'-dicykloheksylkarbodiimid, N,N'-dicykloheksylkarbodiimid/N-hydroksysuccinimid eller 1-hydroksybenzotriazol, N,N'-karbonyldiimidazol eller N,N'-tionyldiimidazol eller trifenyldifosfin/-tetraklormetan, eller et middel som aktiverer aminogruppen, f.eks. fosfortriklorid, og eventuelt i nærvær av en base som natriumkarbonat, kaliumkarbonat eller kalium-tert-butylat eller i nærvær av en tertiær organisk base, så som 4-dimetylamino-pyridin, trietylamin, N-etyl-diisopropylamin, N-metyl-morfolin eller pyridin, som samtidig kan tjene som oppløsningsmiddel, ved temperaturer mellom -50 og 100°C, fortrinnsvis ved temperaturer mellom -30 og 50°C. Acyleringene og sulfoneringene kan imidlertid også utføres med et tilsvarende syrehalogenid eller syreanhydrid, eventuelt i nærvær av et syrebindende middel som beskrevet ovenfor.

k) For fremstilling av forbindelser med den generelle formel I, hvor R_1 utgjør en av de alkylrester som innledningsvis er nevnt for R_1 :

alkylering av en forbindelse med den generelle formel



hvor

B, E, X og Y er som innledningsvis definert, og

A' utgjør en 4-, 5-, 6- eller 7-leddet cyklisk alkylenimino-gruppe som i karbonskjelettet eventuelt er substituert med restene R_2 og R_3 , og hvori en etylengruppe kan være erstattet med en etenylengruppe eller en metylengruppe være erstattet med en karbonylgruppe, idet R_2 og R_3 er som innledningsvis definert, med en forbindelse med den generelle formel



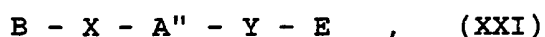
hvor

R_1' utgjør en av de alkylrester som innledningsvis er nevnt for R_1 , og

Z_6 utgjør en utgående gruppe, så som et halogenatom, f.eks. et klor-, brom- eller jod-atom, eller en substituert sulfonyl-oksigruppe, f.eks. en metansulfonyloksy-, etansulfonyloksy-, fenylsulfonyloksy- eller p-toluensulfonyloksy-gruppe.

Alkyleringen foretas fortrinnsvis i et oppløsningsmiddel som metanol, metylenklorid, kloroform, tetraklormetan, eter, tetrahydrofuran, dioksan, benzen, toluen, acetonitril, sulfolan eller dimetylformamid, i nærvær av en uorganisk base som kaliumkarbonat, cesiumkarbonat, natriumhydroksyd, kaliumhydroksyd, natriumhydrid eller kalium-tert-butylat, eller i nærvær av en tertiær organisk base som N-etyldiisopropylamin, som eventuelt også kan tjene som oppløsningsmiddel, og eventuelt i nærvær av en fase-overførings-katalysator, så som polyetylen-glykol-750-monometyleter på polystyren eller heksadecyl-trimetylammoniumklorid, ved temperaturer mellom 0 og 180°C, fortrinnsvis ved temperaturer mellom 10 og 160°C.

1) For fremstilling av forbindelser med den generelle formel I, hvor R_1 utgjør en av de acyl- eller sulfonyl-rester som innledningsvis er nevnt for R_1 og A ikke utgjør noen laktamring: acylering eller sulfonering av en forbindelse med den generelle formel



hvor

B, E, X og Y er som innledningsvis definert, og

A'' utgjør en 4-, 5-, 6- eller 7-leddet cyklisk alkylenimino-gruppe som i karbonskjelettet eventuelt er substituert med restene R_2 og R_3 , hvor en etylengruppe kan være erstattet med en etenylengruppe, idet R_2 og R_3 er som innledningsvis definert, med en forbindelse med den generelle formel



hvor

R_1'' utgjør en av de innledningsvis nevnte acyl- eller sulfonyl-rester og

Z₇ utgjør en hydroksygruppe, en utgående gruppe, så som et halogenatom, f.eks. et klor- eller brom-atom, en azidogruppe eller en acyloksygruppe, f.eks. acetoksy-, metoksykarbonyloksy-, etoksykarbonyloksy- eller isobutoksykarbonyloksy-gruppen, eller hvor Z₇ sammen med hydrogenatomet i en iminogruppe som er nabostilt til en karbonylgruppe, betyr en ytterligere karbon-nitrogenbinding.

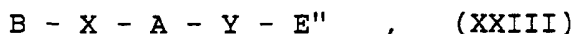
Omsetningen foretas hensiktsmessig i et oppløsningsmiddel som metanol, metylenklorid, kloroform, tetraklormetan, eter, tetrahydrofuran, dioksan, benzen, toluen, acetonitril, sulfolan eller dimetylformamid, eventuelt i nærvær av en uorganisk eller organisk base, eventuelt i nærvær av et middel som aktiverer syren, eventuelt i nærvær av et vann-tiltrekkende middel eller eventuelt i nærvær av et aktiverende middel for aminogruppen, ved temperaturer mellom -20 og 200°C, fortrinnsvis ved temperaturer mellom -10 og 160°C.

Betyr Z₇ en hydroksygruppe, foretas acyleringen hensiktsmessig i et oppløsningsmiddel som tetrahydrofuran, metylenklorid, kloroform, sulfolan eller dimetylformamid, i nærvær av et middel som aktiverer syren eller et vann-tiltrekkende middel, f.eks. i nærvær av klormaursyreetyler, tionylklorid, fosfortriklorid, fosforpentoksyd, N,N'-dicykloheksylkarbodiimid, N,N'-dicykloheksylkarbodiimid/N-hydroksysuccinimid eller 1-hydroksybenzotriazol, N,N'-karbonyldiimidazol eller N,N'-tionyldiimidazol eller trifenyfosfin/tetraklormetan, eller et middel som aktiverer aminogruppen, f.eks. fosfortriklorid, og eventuelt i nærvær av en base som natriumkarbonat, kaliumkarbonat, kalium-tert-butylat eller 1-hydroksybenzotriazol/trietylamin, eller i nærvær av en tertiær organisk base som 4-dimetylaminopyridin, trietylamin, N-etyldiisopropylamin, N-metylmorfolin eller pyridin, som samtidig også kan tjene som oppløsningsmiddel, ved temperaturer mellom -10 og 100°C, fortrinnsvis ved temperaturer mellom 0 og 50°C.

Acyleringen eller sulfoneringen foretas fortrinnsvis med et tilsvarende syrehalogenid eller syreanhydrid, eventuelt i nærvær av et syrebindende middel som beskrevet ovenfor.

m) For fremstilling av forbindelser med den generelle formel I, hvor E inneholder en hydroksykarbonyl-, alkoksykarbonyl- eller aralkoksykarbonyl-gruppe:

oksydasjon av en forbindelse med den generelle formel



hvor

A, B, X og Y er som innledningsvis definert, og

E'' utgjør en vinyl- eller 1,2-dihydroksyalkyl-gruppe, om nødvendig med påfølgende forestring med en tilsvarende alkohol.

Oksydasjonen utføres fortrinnsvis i et oppløsningsmiddel som metylenklorid, acetonitril, acetonitril/vann, metylenklorid/acetonitril/vann eller tetraklormetan/acetonitril/vann, i nærvær av et oksydasjonsmiddel som kaliumpermanganat eller rutheniumtetroksyd, idet rutheniumtetroksydet fortrinnsvis dannes ved omsetning av et rutheniumsalt, så som rutheniumtriklorid, med et oksydasjonsmiddel som natriumperjodat, ved temperaturer mellom -10 og 60°C, fortrinnsvis ved temperaturer mellom 0 og 40°C.

Den eventuelt påfølgende forestring utføres hensiktsmessig i et egnet oppløsningsmiddel, f.eks. i en tilsvarende alkohol, pyridin, toluen, metylenklorid, tetrahydrofuran eller dioksan, i nærvær av et syreaktiverende og/eller vann-tiltrekkende middel som hydrogenklorid, konsentrert svovelsyre, tionylklorid, klormausyreetyler, karbonyldiimidazol eller N,N'-dicykloheksylkarbodiimid eller isourea-estere derav, eventuelt i nærvær av en katalysator som kobberklorid, eller ved omestring, f.eks. med en tilsvarende karbonsyre-diester, ved temperaturer mellom 0 og 100°C, fortrinnsvis ved temperaturer mellom 20°C og kokepunktet for det angjeldende oppløsningsmiddel.

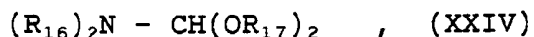
n) For fremstilling av forbindelser med den generelle formel I, hvor E utgjør en av de innledningsvis nevnte karbonylgrupper som er substituert med en alkoksy-, aralkoksy- eller heteroarylalkoksy-gruppe:

omsetning av en forbindelse med den generelle formel



hvor

A, B, X og Y er som innledningsvis definert, med et formamidacetal med den generelle formel



hvor

R_{16} betyr en lavere alkylgruppe, så som metyl-, etyl-, n-propyl- eller isopropyl-gruppen og

R_{17} er en alkylgruppe med 1 til 7 karbonatomer, en aralkyl- eller heteroarylalkyl-gruppe.

Omsetningen foretas hensiktsmessig i et oppløsningsmiddel som tetrahydrofuran, dioksan eller toluen, ved temperaturer mellom 40 og 160°C, fortrinnsvis ved temperaturer mellom 60 og 120°C.

o) For fremstilling av forbindelser med den generelle formel I, hvor A ikke utgjør noen laktamring og R_1 er en $(\text{R}_5)_2\text{NCO}$ -gruppe som er forbundet med nitrogenatomet i resten A:

omsetning av en forbindelse med den generelle formel



hvor

B, E, X og Y er som innledningsvis definert, og

A'' utgjør en eventuelt R_2 - og R_3 -substituert 4-, 5-, 6- eller 7-leddet cyklisk alkyleniminogruppe som er substituert på nitrogenatomet med en halogenkarbonyl- eller N-azolylkarbonyl-gruppe, og hvori samtidig en etylengruppe kan være erstattet med en etenylengruppe, med et amin med den generelle formel



hvor

R_5 er som innledningsvis definert, eller med reaktive derivater derav.

Omsetningen foretas hensiktsmessig i et oppløsningsmiddel som metylenklorid, dioksan, tetrahydrofuran eller toluen, eventuelt i nærvær av en base som trietylamin, N-etyl-diisopropylamin, N-metylmorfolin eller pyridin, som samtidig kan tjene som oppløsningsmiddel, ved temperaturer mellom -10 og 60°C , fortrinnsvis ved romtemperatur.

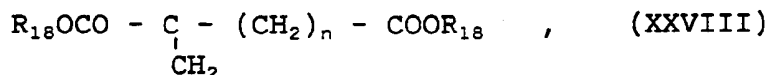
p) For fremstilling av forbindelser med den generelle formel I, hvor E utgjør en hydroksykarbonyl-, alkoksykarbonyl- eller aralkoksykarbonyl-gruppe, Y er en binding og A utgjør en av de innledningsvis nevnte 5- til 7-leddede laktamringer, og B-X-gruppen er forbundet med nitrogenatomet i laktamringen:

omsetning av en forbindelse med den generelle formel



hvor

B og X er som innledningsvis definert, med en forbindelse med den generelle formel



hvor

R_{18} utgjør et hydrogenatom, en alkylgruppe med 1 til 7 karbonatomer, eller en aralkylgruppe, og
n utgjør tallet 1, 2 eller 3.

Omsetningen utføres fortrinnsvis i et oppløsningsmiddel som dioksan, toluen, xylen eller dekalin, fortrinnsvis ved høyere temperatur uten oppløsningsmiddel, f.eks. ved temperaturer mellom 60 og 200°C , fortrinnsvis ved temperaturer mellom 100 og 180°C .

Oppnår man i henhold til oppfinnelsen en forbindelse med den generelle formel I som inneholder en nitrogruppe som substituent, kan denne ved reduksjon overføres i en tilsvarende aminoforbindelse med den generelle formel I, og/eller

en forbindelse med den generelle formel I som inneholder en amino-, alkylamino- eller imino-gruppe, kan ved acylering, sulfonering eller alkylering, overføres i en tilsvarende forbindelse med den generelle formel I, og/eller

en forbindelse med den generelle formel I som inneholder en hydroksygruppe, kan ved alkylering eller acylering, overføres i en tilsvarende forbindelse med den generelle formel I, og/eller

en forbindelse med den generelle formel I som inneholder en karbonylbro, kan ved reduksjon, overføres i en tilsvarende hydroksymetylenforbindelse med den generelle formel I, og/eller

en forbindelse med den generelle formel I som inneholder en karbonylbro, kan ved reduksjon, overføres i en tilsvarende metylenforbindelse med den generelle formel I, og/eller

en forbindelse med den generelle formel I som inneholder en alkylsulfenyl- eller arylsulfenyl-gruppe eller en tioeterbro, kan ved oksydasjon, overføres i en tilsvarende S-oksydforbindelse med den generelle formel I, og/eller

en forbindelse med den generelle formel I som inneholder en alkylsulfenyl-, alkylsulfinyl-, arylsulfenyl- eller arylsulfinyl-gruppe eller en tioeterbro, eller en S-oksydforbindelse med den generelle formel I, kan ved oksydasjon, overføres i en tilsvarende S,S-dioksydforbindelse med den generelle formel I, og/eller

en forbindelse med den generelle formel I som inneholder en aromatisk rest som er substituert med en aminogruppe, kan ved hjelp av en Sandmeyer-reaksjon, overføres i en tilsvarende cyanoforbindelse med den generelle formel I, og/eller

en forbindelse med den generelle formel I som inneholder en estergruppe, kan ved omsetning med et amin, overføres i et tilsvarende amid, og/eller

en forbindelse med den generelle formel I som inneholder en estergruppe, kan ved reduksjon, overføres i en tilsvarende hydroksymetylforbindelse med den generelle formel I, og/eller

en forbindelse med den generelle formel I som inneholder en estergruppe, kan ved omestring, overføres i en tilsvarende ester, og/eller

en forbindelse med den generelle formel I som inneholder en amidino- eller guanidino-gruppe, kan ved hjelp av acylering

eller cyanering, overføres i en tilsvarende forbindelse med den generelle formel I.

Den etterfølgende reduksjon av nitrogruppen foretas fortrinnsvis i et oppløsningsmiddel som vann, vann/etanol, metanol, iseddik, eddiksyreetylerester eller dimetylformamid, hensiktsmessig med hydrogen i nærvær av en hydreringkatalysator, så som Raney-nikkel, platina eller palladium/kull, med metaller som jern, tinn eller sink, i nærvær av en syre, så som sink/-eddiksyre eller sink/kalsiumklorid, med salter som jern(II)-sulfat, tinn(II)klorid, natriumsulfid, natriumhydrogensulfitt eller natriumditionitt, eller med hydrazin i nærvær av Raney-nikkel, ved temperaturer mellom 0 og 100°C, fortrinnsvis ved temperaturer mellom 20 og 80°C.

Den etterfølgende acylering eller sulfonering av en amino-, alkylamino-, imino- eller hydrokso-gruppe foretas hensiktsmessig i et oppløsningsmiddel som metylenklorid, kloroform, tetraklormetan, eter, tetrahydrofuran, dioksan, benzen, toluen, acetonitril eller dimetylformamid, eventuelt i nærvær av et middel som aktiverer syren eller et vann-tiltrekkende middel, f.eks. i nærvær av klormaursyreetylerester, tionylklorid, fosfortriklorid, fosforpentoksyd, N,N'-dicykloheksylkarbodiimid, N,N'-dicykloheksylkarbodiimid/N-hydrokso-succinimid, N,N'-karbonyldiimidazol eller N,N'-tionyldiimidazol eller trifenyfosfin/tetraklormetan, eventuelt i nærvær av en uorganisk base som natriumkarbonat eller en tertiær organisk base som trietylamin, pyridin eller 4-dimetylaminopyridin, som samtidig kan tjene som oppløsningsmiddel, ved temperaturer mellom -25 og 150°C, fortrinnsvis ved temperaturer mellom -10°C og kokepunktet for det anvendte oppløsningsmiddel. Den etterfølgende acylering eller sulfonering, utføres imidlertid fortrinnsvis som beskrevet ovenfor med et tilsvarende syre-halogenid eller syreanhydrid, hvorunder osmetningen også kan foretas uten oppløsningsmiddel.

Den etterfølgende alkylering av en amino-, alkylamino- eller imino-forbindelse, utføres eksempelvis i et oppløsningsmiddel eller en oppløsningsmiddelblanding som metylenklorid, dimetylformamid, dimetylsulfoksyd, benzen, klorbenzen, tetrahydrofuran, benzen/tetrahydrofuran eller dioksan, i nærvær av et

alkyleringsmiddel som metyljodid, metylbromid, etylbromid, dimetylsulfat eller benzylklorid, eksempelvis i nærvær av et syrebindende middel, f.eks. et alkoholat som kalium-tert-butylat, et alkalihydroksyd som natrium- eller kaliumhydroksyd, et alkalikarbonat som kaliumkarbonat, et alkaliamid som natriumamid, eller et alkalihydrid som natriumhydrid, hensiktsmessig ved temperaturer mellom 0 og 150°C, fortrinnsvis ved temperaturer mellom 0 og 50°C.

Den etterfølgende alkylering av en amino- eller alkyl-amino-forbindelse kan også foretas ved hjelp av reduktiv aminering i et egnet oppløsningsmiddel som metanol, etanol, tetrahydrofuran, dioksan, acetonitril eller blandinger av disse med vann, i nærvær av et egnet reduksjonsmiddel, så som et egnet komplekst metallhydrid, fortrinnsvis i nærvær av natrium-cyanborhydrid, eller med hydrogen i nærvær av en hydreringskatalysator som palladium/kull, ved temperaturer mellom 0 og 50°C, fortrinnsvis ved romtemperatur.

Den etterfølgende O-alkylering foretas hensiktsmessig i et oppløsningsmiddel eller en oppløsningsmiddelblanding som metylenklorid, dimetylformamid, dimetylsulfoksyd, benzen, klorbenzen, tetrahydrofuran, benzen/tetrahydrofuran eller dioksan, i nærvær av et alkyleringsmiddel som metyljodid, metylbromid, etylbromid, dimetylsulfat eller benzylklorid, fortrinnsvis i nærvær av et syrebindende middel, f.eks. et alkoholat som kalium-tert-butylat, et alkalihydroksyd som natrium- eller kalium-hydroksyd, et alkalikarbonat som kaliumkarbonat, et alkaliamid som natriumamid, eller et alkalihydrid som natriumhydrid, hensiktsmessig ved temperaturer mellom 0 og 150°C, fortrinnsvis ved temperaturer mellom 0 og 50°C.

Den etterfølgende O-acylering foretas hensiktsmessig i et oppløsningsmiddel som metylenklorid, kloroform, tetraklormetan, eter, tetrahydrofuran, dioksan, benzen, toluen, acetonitril eller dimetylformamid, eventuelt i nærvær av et middel som aktiverer syren, eller et vann-tiltrekkende middel, f.eks. i nærvær av klormaursyreetylester, tionylklorid, fosfortriklorid, fosforpentoksyd, N,N'-dicykloheksylkarbodiimid, N,N'-dicykloheksylkarbodiimid/N-hydroksysuccinimid, N,N'-karbonyldiimidazol eller N,N'-tinoyldiimidazol eller trifenylfosfin/tetraklormetan,

eventuelt i nærvær av en uorganisk base så som natriumkarbonat, eller en tertiær organisk base, så som pyridin, 4-dimetylamino-pyridin eller trietylamin, som samtidig kan tjene som oppløsningsmiddel, ved temperaturer mellom -25 og 150°C, fortrinnsvis ved temperaturer mellom -10°C og kokepunktet for det anvendte oppløsningsmiddel. Den etterfølgende O-acylering utføres imidlertid som beskrevet fortrinnsvis med et tilsvarende syrehalogenid eller syreanhydrid, hvorunder omsetningen også kan utføres uten oppløsningsmiddel.

Den etterfølgende reduksjon av karbonylbroen til en hydroksymetylbro utføres i et egnet oppløsningsmiddel som metanol, metanol/vann, etanol, eter, tetrahydrofuran, dioksan eller iseddik, i nærvær av katalytisk aktivert hydrogen, f.eks. hydrogen i nærvær av platina eller palladium/kull, eller i nærvær av et metallhydrid som natriumborhydrid, litiumborhydrid eller litiumaluminiumhydrid, ved temperaturer mellom 0 og 50°C, fortrinnsvis ved romtemperatur.

Den etterfølgende reduksjon av karbonylbroen til en metylenbro utføres i et egnet oppløsningsmiddel som metanol, etanol, eter, tetrahydrofuran, dioksan eller iseddik, i nærvær av katalytisk aktivert hydrogen, f.eks. hydrogen i nærvær av platina eller palladium/kull, eller i nærvær av et metallhydrid som natriumborhydrid, litiumborhydrid eller litiumaluminiumhydrid, ved høyere temperaturer, f.eks. ved temperaturer mellom 30 og 150°C, fortrinnsvis ved temperaturer mellom 50 og 100°C.

Den etterfølgende oksydasjon av en tioeter utføres fortrinnsvis i et oppløsningsmiddel eller en oppløsningsmiddelblanding, f.eks. i vann, vann/pyridin, aceton, iseddik, metylenklorid, iseddik/acetanhydrid, fortynnet svovelsyre eller trifluoreddiksyre, alt etter det anvendte oksydasjonsmiddel, hensiktsmessig ved temperaturer mellom -80 og 100°C.

For fremstilling av en tilsvarende S-oksydforbindelse med den generelle formel I, foretas oksydasjonen hensiktsmessig med en ekvivalent av det anvendte oksydasjonsmiddel, f.eks. med hydrogenperoksyd i iseddik, trifluoreddiksyre eller maursyre ved 0 til 20°C, eller i aceton ved 0 til 60°C, med en persyre som permaursyre i iseddik eller trifluoreddiksyre, ved 0 til 50°C, eller med m-klorperbenzosyre i metylenklorid eller kloroform

ved -20 til 60°C, med natrium-metaperjodat i vandig metanol eller etanol ved -15 til 25°C, med brom i iseddik eller vandig eddiksyre, med N-bromsuccinimid i etanol, med tert-butylhypokloritt i metanol ved -80 til -30°C, med jodbenzodiklorid i vandig pyridin ved 0 til 50°C, med salpetersyre i iseddik ved 0 til 20°C, med kromsyre i iseddik eller i aceton ved 0 til 20°C og med sulfurylchlorid i metylenchlorid ved -70°C, idet det herved oppnådde tioeter-klorkompleks hensiktsmessig hydrolyseres med vandig etanol.

For fremstilling av en S,S-dioksydforbindelse med den generelle formel I, utføres oksydasjonen hensiktsmessig med én eller med to eller flere ekvivalenter av det anvendte oksydasjonsmiddel, f.eks. med hydrogenperoksyd i iseddik/acetanhydrid, trifluoreddiksyre eller maursyre ved 20 til 100°C, eller i aceton ved 0 til 60°C, med en persyre, så som permaursyre eller m-klorperbenzosyre i iseddik, trifluoreddiksyre, metylenchlorid eller kloroform, ved temperaturer mellom 0 og 60°C, med salpetersyre i iseddik ved 0 til 20°C, med kromsyre eller kaliumpermanganat i iseddik, vann/svovelsyre eller i aceton ved 0 til 20°C.

Den etterfølgende omsetning av et diazoniumsalt, f.eks. hydrogensulfatet i svovelsyre eller kloridet i vandig saltsyre, foretas hensiktsmessig i nærvær av trinatrium-kobber(I)tetracyanid i et oppløsningsmiddel som vann, metanol/vann eller vann/saltsyre. Det nødvendige diazoniumsalt for formålet fremstilles hensiktsmessig i et oppløsningsmiddel, f.eks. i vann/saltsyre, vann/svovelsyre, metanol/saltsyre, etanol/saltsyre eller dioksan/saltsyre, ved diazotering av en tilsvarende amino-forbindelse med et nitritt, f.eks. natriumnitritt eller en ester av salpetersyring, ved lavere temperaturer, f.eks. ved temperaturer mellom -10 og 5°C.

Den etterfølgende omsetning av en ester med et amin skjer fortrinnsvis i et oppløsningsmiddel som metanol, etanol, tetrahydrofuran, dioksan eller i et overskudd av det anvendte amin, ved temperaturer mellom 0 og 70°C, fortrinnsvis ved temperaturer mellom 20 og 50°C.

Den etterfølgende reduksjon av en estergruppe foretas fortrinnsvis i et oppløsningsmiddel som dietyleter, tetrahydro-

furan eller dioksan, med et komplekst metallhydrid som litiumborhydrid eller litiumaluminiumhydrid, ved temperaturer mellom -20 og 80°C, fortrinnsvis med litiumborhydrid eller litiumaluminiumhydrid i tetrahydrofuran/metanol, ved temperaturer mellom 0 og 25°C.

Den etterfølgende omsetning av en estergruppe med en alkohol foretas fortrinnsvis i en tilsvarende alkohol som oppløsningsmiddel, eventuelt i nærvær av et ytterligere oppløsningsmiddel som metylenklorid eller eter, fortrinnsvis i nærvær av en syre som saltsyre, ved temperaturer mellom 0 og 100°C, fortrinnsvis ved temperaturer mellom 20 og 80°C.

Den etterfølgende acylering eller cyanering av en amidino- eller guanidino-gruppe foretas hensiktsmessig i et oppløsningsmiddel som metylenklorid, kloroform, dioksan, tetrahydrofuran eller dimetylformamid, fortrinnsvis med et syrehalogenid eller -anhydrid, spesielt med et karbonsyre-esterklorid eller med en halogencyan-forbindelse, i nærvær av en uorganisk base som natriumkarbonat eller natronlut, eller en tertiær organisk base som trietylamin, N-etyldiisopropylamin, pyridin eller 4-dimetylaminopyridin, som samtidig også kan tjene som oppløsningsmiddel, ved temperaturer mellom -25 og 100°C, fortrinnsvis ved temperaturer mellom 0 og 50°C.

Ved de ovenfor beskrevne omsetningene a) til p) og ved de etterfølgende omsetninger, kan eventuelt forekommende reaktive grupper som hydroksy-, karboksy-, fosfono-, amidino-, guanidino-, amino- eller alkylamino-grupper, beskyttes under omsetningen ved hjelp av vanlige beskyttelsesgrupper som etter omsetningen kan spaltes av igjen. Eksempler på beskyttelsesgrupper for en hydroksygruppe er trimetylsilyl-, acetyl-, benzoyl-, tert-butyl-, trityl-, benzyl- eller tetrahydropyranyl-gruppen.

Som beskyttelsesrest for en karboksylgruppe, trimetylsilyl-, metyl-, etyl-, tert-butyl-, benzyl- eller tetrahydropyranyl-gruppen,

som beskyttelsesrest for en amidino- eller guanidino-gruppe, benzyloksykarbonylgruppen og for guanidinogruppen dessuten 4-metoksy-2,3,6-trimetylfenylsulfonylgruppen,

som beskyttelsesrest for en fosfonogruppe, trimetylsilyl-, metyl-, etyl- eller benzyl-gruppen, og

som beskyttelsesrest for en amino-, alkylamino- eller imino-gruppe, acetyl-, benzoyl-, etoksykarbonyl-, tert-butoksykarbonyl-, benzyloksykarbonyl-, benzyl- eller metoksybenzylgruppen og for aminogruppen dessuten ftalylgruppen.

Den eventuelt påfølgende avspaltning av en benyttet beskyttelsesrest skjer eksempelvis hydrolytisk i et vandig oppløsningsmiddel, f.eks. i vann, metanol/vann, isopropanol/vann, tetrahydrofuran/vann eller dioksan/vann, i nærvær av en syre, så som trifluoreddiksyre, saltsyre eller svovelsyre, eller i nærvær av en alkalibase som natriumhydroksyd eller kaliumhydroksyd, eller ved eter-spaltning, f.eks. i nærvær av jodtrimetylsilan, ved temperaturer mellom 0 og 100°C, fortrinnsvis ved temperaturer mellom 10 og 50°C.

Avspaltningen av en benzyl-, metoksybenzyl- eller benzyl-oksokarbonyl-rest skjer imidlertid for eksempel hydrogenolytisk, f.eks. med hydrogen i nærvær av en katalysator som palladium/kull i et oppløsningsmiddel som metanol, etanol, dioksan, eddiksyre, etylester eller iseddik, eventuelt under tilsetning av en syre så som saltsyre, ved temperaturer mellom 0 og 50°C, fortrinnsvis ved romtemperatur, og under et hydrogentrykk på 1 til 7 bar, fortrinnsvis på 3 til 5 bar.

Avspaltningen av en metoksybenzylgruppe kan også skje i nærvær av et oksydasjonsmiddel som cerium(IV)ammoniumnitrat i et oppløsningsmiddel som metylenklorid, acetonitril eller acetonitril/vann, ved temperaturer mellom 0 og 50°C, fortrinnsvis ved romtemperatur.

Avspaltningen av en tert-butyl- eller tert-butyloksykarbonyl-rest skjer fortrinnsvis ved behandling med en syre som trifluoreddiksyre eller saltsyre, eventuelt under bruk av et oppløsningsmiddel som metylenklorid, dioksan, eddiksyre-etylester eller eter.

Avspaltningen av en kun én alkylrest fra en O,O'-dialkylfosfonogruppe skjer eksempelvis med natriumjodid i et oppløsningsmiddel som aceton, etylmetylketon, acetonitril eller dimetylformamid, ved temperaturer mellom 40 og 150°C, fortrinnsvis ved temperaturer mellom 60 og 100°C.

Avspaltningen av begge alkylrestene fra en O,O'-dialkylfosfonogruppe skjer eksempelvis med jodtrimetylsilan, bromtri-

metylsilan eller klortrimetylsilan/natriumjodid i et oppløsningsmiddel som metylenklorid, kloroform eller acetonitril, ved temperaturer mellom 0°C og reaksjonsblandingens kokepunkt, fortrinnsvis ved temperaturer mellom 20 og 60°C.

Avspaltningen av en ftalylrest skjer fortrinnsvis i nærvær av hydrazin eller et primært amin som metylamin, etylamin eller n-butylamin, i et oppløsningsmiddel som metanol, etanol, isopropanol, toluen/vann eller dioksan, ved temperaturer mellom 20 og 50°C.

Som allerede nevnt innledningsvis, kan de oppnådde forbindelser med den generelle formel I, spaltes i deres enantiomerer og/eller diastereomerer. Således kan eksempelvis cis/trans-blandinger spaltes i deres cis- og trans-isomerer og forbindelser med minst ett optisk aktivt karbonatom spaltes i deres enantiomerer.

De oppnådde cis/trans-blandingene lar seg således for eksempel spalte ved kromatografi i deres cis- og trans-isomerer, de oppnådde forbindelser med den generelle formel I, som opptrer i racemater, etter i og for seg kjente metoder (se Allinger N.L. & Eliel, E.L. i "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971)) i deres optiske antipoder, og forbindelser med den generelle formel I med minst 2 asymmetriske karbonatomer, spalte i deres diastereomerer på grunnlag av deres fysikalsk/kjemiske forskjeller etter i for seg kjente metoder, f. eks. ved kromatografi og/eller fraksjonert krystallisasjon, og diastereomerene dersom de oppnås i racemisk form, deretter spaltes som ovenfor nevnt i deres enantiomerer.

Enantiomer-spaltningen skjer fortrinnsvis ved søylefraksjonering på chirale faser eller ved omkrystallisering av en optisk aktiv forbindelse som danner salt med den racemiske forbindelse, spesielt syrer, og separasjon av den derved oppnådde diastereomere saltblanding, f.eks. på grunnlag av forskjellig oppløselighet, hvorved de frie antipoder kan frigjøres fra de rene diastereomere salter ved innvirkning av egnede midler. Særlig anvendelige optisk aktive syrer er f.eks. D- og L-former av vinsyre eller dibenzoyl-vinsyre, di-o-tolylvinsyre, eplesyre, mandelsyre, kamfersulfonsyre, glutaminsyre, asparaginsyre eller "kinasyre".

Videre kan de oppnådde forbindelser med formel I overføres i deres syreaddisjonssalter, spesielt for farmasøytisk anvendelse, i deres fysiologisk akseptable salter med uorganiske eller organiske syrer. Syrer for formålet er for eksempel saltsyre, hydrogenbromidsyre, svovelsyre, fosforsyre, fumarsyre, ravsyre, melkesyre, sitronsyre, vinsyre eller maleinsyre.

Dessuten lar de således oppnådde nye forbindelser med formel I dersom de inneholder en karboksylgruppe, seg eventuelt overføre i deres addisjonssalter med uorganiske eller organiske baser, spesielt for farmasøytisk anvendelse, i deres fysiologisk akseptable addisjonssalter. Som baser kommer herunder eksempelvis natriumhydroksyd, kaliumhydroksyd, cykloheksylamin, etanolamin, dietanolamin og trietanolamin i betraktning.

Utgangsforbindelser med formel II til XXVIII er enten kjent fra litteraturen, eller de kan oppnås etter publiserte fremgangsmåter (se eksempler).

Utgangsforbindelser med den generelle formel XXV oppnår man ved omsetning av en forbindelse med den generelle formel XXI med et karbonyldihalogenid eller med et N,N'-karbonyl-bis-azol.

Som nevnt innledningsvis oppviser de nye cycliske imino-derivater med den generelle formel I og deres addisjonssalter, særlig deres fysiologisk akseptable addisjonssalter med uorganiske eller organiske syrer eller baser, verdifulle egenskaper. Forbindelsene med den generelle formel I, hvor B inneholder en eventuelt substituert amino- eller imino-gruppe, eller en gruppe som in vivo eventuelt lar seg overføre i en eventuelt substituert amino- eller imino-gruppe, f.eks. en amino- eller imino-gruppe som er substituert med en alkoksy-karbonylgruppe, og Y-E inneholder en karboksyl- sulfo-, fosfono-, O-alkylfosfono- eller 5-tetrazolyl-gruppe, eller en gruppe som in vivo lar seg overføre i en karboksyl-, sulfo-, fosfono-, O-alkylfosfono- eller tetrazolyl-gruppe, f.eks. en karbonylgruppe som er substituert med en alkoksygruppe, oppviser således verdifulle farmakologiske egenskaper. Ved siden av en inflammasjonshemmende og en hemmende virkning på nedbrytningen av bensubstans, oppviser de spesielt antitrombotiske, anti-aggregatoriske og tumor-, resp. metastase-hemmende virkninger.

De øvrige forbindelser med den generelle formel I utgjør spesielt verdifulle mellomprodukter for fremstilling av de ovennevnte farmakologisk virksomme forbindelsene.

Eksempelvis ble forbindelsene med den generelle formel I undersøkt på deres biologiske virkninger på følgende måte:

1. Fibrinogen-binding til human-trombocytter

Blod uttatt ved punksjon av en antekubital-vene tilsettes trinitriumcitrat (sluttkonsentrasjon: 13 mM) for å hindre koagulasjon og sentrifugeres i 10 minutter ved 170 x g. Det overstående blodplaterike plasma anbringes på en Sepharose 2B-søyle (Pharmacia) og elueres med en oppløsning av 90 mM natriumklorid, 14 mM trinitriumcitrat, 5 mM glukose og 50 mM Tris(hydroksymetyl)aminometan, innstillet på pH 7,4. Gel-filtrerte blodplater (GFP) som viser seg før plasma-proteinene, benyttes i bindingsforsøket.

50 µl av en 60 mM kalsiumkloridoppløsning, 50 µl av en 0,6 mM adenosin-difosfatoppløsning, 100 µl substansoppløsning, resp. oppløsningsmiddel og 50 µl fibrinogenoppløsning (inneholdende 3 µg ¹²⁵I-fibrinogen) tilsettes til 750 µl GFP og inkuberes ved romtemperatur i 20 minutter. Den uspesifikke binding bestemmes i nærvær av 3 mg/ml kald fibrinogen.

900 µl av inkubatet pipetteres forsiktig over på 250 µl silikonolje (AP 38: AR 20, 1:2, volumdeler, Wacker Chemie) i Eppendorf-beholdere og sentrifugeres i 2 minutter ved 10.000 x g. Den vandige supernatant og en del av oljen suges av, beholder-spissen med blodplateknappen kuttet av og mengden av bundet fibrinogen bestemmes i en gammateller. Ut fra en konsentrasjonsrekke fastslås den substanskonsentrasjon som hemmer fibrinogen-bindingen 50%, og denne angis som IC₅₀.

2. Antitrombotisk virkning

Metodikk

Trombocyttaggregasjonen måles etter metoden til Born & Cross (J. Physiol. 170, 397 (1964)) i blodplaterikt plasma fra friske forsøkspersoner. For å hindre koagulering tilsettes blodet 3,14% natriumcitrat i volumforholdet 1:10.

Kollagen-indusert aggregasjon

Minskningen i den optiske tetthet av blodplatesuspensjonen etter tilsetning av den aggregasjonsutløsende substans måles fotometrisk og registreres. På basis av helningsvinkelen for tetthetskurven fastslås aggregasjonshastigheten. Det punkt på kurven hvor det foreligger størst lystransmissjon, tjener til beregning av "optical density".

Kollagen-mengden velges så liten som mulig, men likevel slik at det oppnås en irreversibelt forløpende reaksjonskurve. Til formålet benyttes kommersielt kollagen fra firma Hormonchemie, München.

Før kollagentilsetningen inkuberes plasmaet med substansen ved 37°C i 10 minutter.

Ved hjelp av de oppnådde måledata bestemmes grafisk en EC₅₀-verdi, som refererer seg til en 50% forandring av "optical density" med hensyn til aggregasjons-hemming.

Den følgende tabell inneholder resultatene:

Substans (Eksempel nr.)	Fibrinogen- bindingstest IC ₅₀ [µM]	Hemming av blodplate-aggregasjonen EC ₅₀ [µM]
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

Eksempelvis hemmer forbindelsen fra Eksempel 70(1) dessuten den kollagen-induserte trombocyt-aggregasjon ex vivo i mer enn 8 timer i Rhesus-aper etter peroral administrasjon av 1 mg/kg.

De nye forbindelsene er vel tolererbare i og med at for eksempel den tilnærmede LD₅₀-verdi av forbindelsen fra Eksempel 7(3) ved intravenøs administrasjon til rotte, ligger høyere enn 100 mg/kg og forbindelsen fra Eksempel 70(1) ved peroral administrasjon til rotte, ligger over 2000 mg/kg.

På grunn av deres celle-celle-hemmende virkning eller celle-matriks-vekselvirkninger er de nye cykliske imino-derivater med den generelle formel I, og deres fysiologisk akseptable addisjonssalter, egnet til å bekjempe eller forebygge sykdommer, hvor det opptrer små eller større celleaggregater eller hvor celle-matriks-interaksjoner spiller en rolle, f.eks. til bekjempelse eller forebyggelse av venøse og arterielle tromboser, cerebrovaskulære sykdommer, lungeembolier, hjerteinfarkt, arteriosklerose, osteoporose og metastasering av svulster, og til terapi av genetisk betingede eller ervervede forstyrrelser av interaksjonen mellom celler innbyrdes eller med faste strukturer. Dessuten er de egnet ved ledsagende terapi ved trombolyse med fibrinolytika eller karinngrep som transluminal angioplastikk eller ved terapi av sjokktilstander, ved psoriasis, diabetes og inflammasjoner.

For bekjempelse eller forebyggelse av de ovennevnte sykdommer ligger dosen mellom 0,1 µg og 30 mg/kg legemsvekt, fortrinnsvis ved 1 µg til 15 mg/kg legemsvekt, administrert opp til 4 ganger per dag. For dette formål innarbeides de nye forbindelsene med formel I, eventuelt i kombinasjon med andre virkestoff som tromboksanreseptor-antagonister og tromboksan-syntese-hemmere eller kombinasjoner derav, serotonin-antagonister, α-reseptor-antagonister, alkylnitrater som glycerolnitrat, fosfodiesterase-hemmere, prostacyklin og analoger derav, fibrinolytika som tPA, prourokinase, urokinase, streptokinase, andre antikoagulanter som heparin, dermatansulfat, aktivert protein C, vitamin K-antagonister, hirudin, hemmere av trombin og andre aktiverte koagulasjonsfaktorer, sammen med ett eller flere inerte vanlige bærestoffer og/eller fortynningsmidler, f.eks. med maisstivelse, melkesukker, rørsukker, mikrokrySTALLinsk cellulose, magnesiumstearat, polyvinylpyrrolidon, sitronsyre, vinsyre, vann, vann/etanol, vann/glycerol, vann/sorbitol, vann/polyetylenglykol, propylenglykol, stearylalkohol, karboksymetylcellulose, cyclodekstriner som hydroksypropyl-β-cyclodekstrin eller fettholdige substanser som hårdfett eller egnede blandinger derav, i vanlige galeniske preparater som tabletter, drasjéer, kapsler, pulvere, suspensjoner, oppløsninger, spray eller stikkpiller.

De etterfølgende eksempler tjener til ytterligere belysning av oppfinnelsen.

Fremstilling av utgangsforbindelsene:

Eksempel I

(S)-1-(4-fenylbutyl)-5-[(trityloksy)metyl]-2-pyrrolidinon

Til 6 g natriumhydrid (55-60% dispersjon i paraffinolje) i 50 ml tørr dimetylformamid tilsettes dråpevis 40 g (S)-5-[(trityloksy)metyl]-2-pyrrolidinon i 150 ml tørr dimetylformamid under omrøring og is-avkjøling. Deretter foretas omrøring ved romtemperatur i 2 timer, hvorpå 32 g 4-fenylbutylbromid i 50 ml tørr dimetylformamid tilsettes dråpevis. Etter 18 timers omrøring ved romtemperatur blir blandingen helt over på is, utristet tre ganger med etylacetat, hvorefter de samlede organiske faser vaskes med vann, tørkes over natriumsulfat og inndampes. Råproduktet renses over en kiselgelsøyle med toluen/-aceton (4:1).

Utbytte: 51,5 g (94% av det teoretiske)

R_f-verdi: 0,41 (kiselgel; toluen/aceton = 4:1)

Analogt oppnås:

(1) (5S)-1-(4-metoksybenzyl)-5-[(trityloksy)metyl]-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,50 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 1:1)

Beregnet: C, 80,48; H, 6,54; N, 2,93;

Funnet: 80,21; 6,74; 2,75;

(2) (S)-1-[3-(4-benzyloksyfenyl)propyl]-5-[(trityloksy)metyl]-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,47 (kiselgel; toluen/aceton = 4:1)

Eksempel II(S)-1-(3-fenylpropyl)-5-[(trityloksy)metyl]-2-pyrrolidinon

203,7 g (S)-5-[(trityloksy)metyl]-2-pyrrolidinon, 3 liter toluen, 1,4 liter 50% vandig natronlut, 139,4 g 3-fenylpropylbromid og 10 g metyl-trioktylammoniumklorid omrøres kraftig under argon i 25 timer ved romtemperatur. Deretter tilsettes 40 ml 3-fenylpropylbromid og omrøringen fortsettes i 24 timer. Blandingen fordeles mellom toluen og vann, hvorpå den organiske fase fraskilles, tørkes over magnesiumsulfat og omrøres deretter i 1/2 time med 5 skjeer aktivkull før filtrering og inndampning i rotasjonsfordamper. Residuet kromatograferes over en kiselgelsøyle med metylenklorid og deretter med etylacetat. Den krystallinske inndampningsresten omkrystalliseres deretter fra isopropanol/vann (4:1).

Utbytte: 234,3 g (86% av det teoretiske)

Smp.: 103-104°C

R_f-verdi: 0,71 (kiselgel; etylacetat)

Analogt oppnås:

(1) (S)-1-(3-cykloheksylpropyl)-5-[(trityloksy)metyl]-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,14 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 100:1)

(2) (R)-1-(3-fenylpropyl)-5-[(trityloksy)metyl]-2-pyrrolidinon

Smp.: 109°C

R_f-verdi: 0,37 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 2:1)

Beregnet: C, 83,33; H, 6,99; N, 2,94

Funnet: 83,31; 7,15; 2,95

(3) (R,S)-5-(4-metoksyfenyl)-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,09 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 2:1)

Beregnet: C, 77,64; H, 7,49; N, 4,53

Funnet: 77,33 7,58 4,53

(4) (S)-1-benzyl-5-[(trityloksy)metyl]-2-pyrrolidinon

Smp.: 103-104°C

(5) (S)-1-[2-(2-naftyl)etyl]-5-[(trityloksy)metyl]-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,33 (kiselgel; toluen/aceton = 4:1)

(6) (S)-1-[2-(1-naftyl)etyl]-5-[(trityloksy)metyl]-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,42 (kiselgel; toluen/aceton = 4:1)

(7) (S)-1-isobutyl-5-[(trityloksy)metyl]-2-pyrrolidinon

Smp.: 91-93°C

R_f-verdi: 0,68 (kiselgel; etylacetat)

(8) (S)-1-(2-fenyletyl)-5-[(trityloksy)metyl]-2-pyrrolidinon

Smp.: 95-98°C

(9) (S)-1-(4-fenyloksybutyl)-5-[(trityloksy)metyl]-2-pyrrolidinon

Smp.: 69-72°C

(10) (S)-1-[2-(benzyloksy)etyl]-5-[(trityloksy)metyl]-2-pyrrolidinon

Smp.: 78-80°C

R_f-verdi: 0,60 (kiselgel; etylacetat)

(11) (S)-1-metyl-5-[(trityloksy)metyl]-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,41 (kiselgel; etylacetat)

Eksempel III

(S)-1-(3-fenylpropyl)-5-[(trityloksy)metyl]-2-pyrrolidinon

Til 2255 g (S)-5-[(trityloksy)metyl]-2-pyrrolidinon og 1005 ml 3-fenylpropylbromid i 4,5 liter toluen tilsettes ved romtemperatur og under kraftig omrøring porsjonsvis 741 g kalium-tert-butylat, hvorpå omrøringen fortsettes i 17 timer ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen tilsettes 4 liter vann og surgjøres med sitronsyre. Den vandige fase fraskilles, ekstraheres med 1 liter toluen og de samlede toluenfasene vaskes tre ganger med 1,5 liter porsjoner vann. Den organiske fase tørkes med natriumsulfat, filtreres og deles i 2 like porsjoner.

Oppløsningene inndampes hver for seg, hvorefter inndampningsrestene tilsettes 4 liter varm cykloheksan. Under omrøring foretas avkjøling og hvert krystallisat frafiltreres under sug. De to porsjonene vaskes med cykloheksan og tørkes.

Utbytte: totalt 2532 g (88,7% av det teoretiske)

Smp.: 103°C

R_f-verdi: 0,26 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 50:1)

Eksempel IV

(3R,5S)-3-allyl-1-(3-fenylpropyl)-5-[(trityloksy)metyl]-2-pyrrolidinon

225 ml diisopropylamin oppløses i 250 ml tetrahydrofuran og tilsettes porsjonsvis 1000 ml av en 1,6M oppløsning av n-butyllitium i n-heksan under avkjøling i et tørr-is/metanolbad. Blandingen avkjøles til -75°C og tilsettes dråpevis en oppløsning av (S)-1-(3-fenylpropyl)-5-[(trityloksy)metyl]-2-pyrrolidinon i 2000 ml tetrahydrofuran slik at temperaturen holdes mellom -75°C og -65°C. Omrøringen fortsettes i 3 timer ved -75°C, hvorpå det i løpet av 1 time tilsettes en oppløsning av 134 ml allylbromid i 150 ml tetrahydrofuran, hvorunder temperaturen holdes mellom -75 og -65°C før ytterligere 1 times omrøring ved -75°C. Reaksjonsblandingen får anta romtemperatur og helles deretter over i 2000 ml halvmettet natriumklorid-oppløsning. Den ekstraheres med etylacetat, hvorefter den organiske fase vaskes med vann, tørkes med natriumsulfat og oppløsningsmidlet avdestilleres i vakuum. Det gjenværende råprodukt som omsettes videre uten ytterligere rensing, inneholder fremdeles noen få prosent av (3S,5S)-isomeren [R_f-verdi: 0,55 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 2:1)]

Utbytte: 788 g (100% av det teoretiske)

R_f-verdi: 0,63 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 2:1)

Analogt fremstilles:

(1) (3R,5S)-3-allyl-1-fenyl-5-[(trityloksy)metyl]-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,53 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 1:1)

Beregnet: C, 83,69; H, 6,60; N, 2,96

Funnet: 83,40; 7,08; 2,83

(2) (3R,5S)-3-allyl-1-(3-cykloheksylpropyl)-5-[(trityloksy)-metyl]-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,50 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 8:2)

Beregnet: C, 82,88; H, 8,31; N, 2,68

Funnet: 82,68; 8,56; 2,46

(3) (3R,5S)-3-allyl-1-(4-metoksybenzyl)-5-[(trityloksy)metyl]-2-pyrrolidinon

Smp.: 130-132°C

R_f-verdi: 0,38 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 8:2)

Beregnet: C, 81,21; H, 6,81; N, 2,71

Funnet: 81,16; 6,85; 2,53

(4) (3S,5R)-3-allyl-1-(3-fenylpropyl)-5-[(trityloksy)metyl]-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,60 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 2:1)

(5) (3R,S;5S,R)-3-allyl-5-(4-metoksyfenyl)-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,23 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 2:1)

Beregnet: C, 79,05; H, 7,79; N, 4,01

Funnet: 78,82; 7,60; 4,18

(6) (3R,5S)-3-allyl-1-(4-fenylbutyl)-5-[(trityloksy)metyl]-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,53 (kiselgel; toluen/aceton = 4:1)

(7) (3R,5S)-3-allyl-1-[2-(2-naftyl)etyl]-5-[(trityloksy)metyl]-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,65 (kiselgel; toluen/aceton = 4:1)

(8) (3R,5S)-3-allyl-1-[2-(1-naftyl)etyl]-5-[(trityloksy)metyl]-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,70 (kiselgel; toluen/aceton = 4:1)

(9) (3R,5S)-3-allyl-1-isobutyl-5-[(trityloksy)metyl]-2-pyrrolidinon

Smp.: 75-77°C

R_f-verdi: 0,25 (kiselgel; petroleter/tert-butyl-metyleter = 2:1)

(10) (6R,8S)-6-allyl-3-cykloheksyl-perhydropyrrolo[1,2-c]oksazol-5-on

R_f-verdi: 0,433 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 2:1)

Biprodukt: (8S)-3-cykloheksyl-6,6-diallyl-perhydropyrrolo[1,2-c]oksazol-5-on

R_f-verdi: 0,52 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 4:1)

(11) (6R,8S)-6-allyl-3-tert-butyl-perhydropyrrolo[1,2-c]oksazol-5-on

R_f-verdi: 0,29 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 4:1)

(12) (3R,5S)-3-allyl-3-metyl-1-(3-fenylpropyl)-5-[(trityloksy)metyl]-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,63 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 2:1)

(13) (3R,5S)-3-metyl-1-(3-fenylpropyl)-5-[(trityloksy)metyl]-2-pyrrolidinon

Alkyleringsmiddel: metyljodid

R_f-verdi: 0,59 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 2:1)

(14) (3R,5S)-3-allyl-1-benzyl-5-[(trityloksy)metyl]-2-pyrrolidinon

Smp.: 113-116°C

(15) (3R,5S)-3-allyl-1-(2-fenyletyl)-5-[(trityloksy)metyl]-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,47 (kiselgel; toluen/aceton = 8:1)

(16) (3R,5S)-3-allyl-1-(4-fenylbutyl)-5-[(trityloksy)metyl]-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,53 (kiselgel; toluen/aceton = 4:1)

(17) (3R,5S)-3-allyl-1-(4-fenyloksietyl)-5-[(trityloksy)metyl]-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,38 (kiselgel; toluen/aceton = 8:1)

(18) (3R,5S)-3-allyl-1,3-bis-(3-fenylpropyl)-5-[(trityloksy)metyl]-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,66 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 2:1)

(19) (3R,5S)-1,3-bis-(3-fenylpropyl)-5-[(trityloksy)metyl]-2-pyrrolidinon

Alkyleringsmiddel: 3-fenylpropylbromid

R_f-verdi: 0,66 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 2:1)

(20) (3R,5S)-3-allyl-3-(n-butyl)-1-(3-fenylpropyl)-5-[(trityloksy)metyl]-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,70 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 2:1)

(21) (3R,5S)-3-(n-butyl)-1-(3-fenylpropyl)-5-[(trityloksy)metyl]-2-pyrrolidinon

Alkyleringsmiddel: n-butyljodid

R_f-verdi: 0,69 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 2:1)

(22) (3R,5S)-3-allyl-1-[3-(4-benzyloksietyl)propyl]-5-[(trityloksy)metyl]-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,63 (kiselgel; toluen/aceton = 4:1)

(23) (3R,S;5R,S)-3-allyl-3-metyl-1-(3-fenylpropyl)-5-[(trityloksy)metyl]-2-pyrrolidinon

Alkyleringsmiddel: metyljodid

R_f-verdi: 0,72 (kiselgel; metylenklorid/etanol = 15:1)

(24) (3R,S;5S,R)-3-allyl-1-(3-fenylpropyl)-5-[(trityloksy)metyl]-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,36 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 5:1)

(25) (3R,5S)-3-(1-buten-4-yl)-1-(3-fenylpropyl)-5-[(trityloksy)metyl]-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,60 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 19:1)

(26) (3R,S;4R,S)-3-allyl-1-(3-fenylpropyl)-4-[(trityloksy)metyl]-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,87 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 30:1)

(27) (6S,8S)-6-allyl-3-tert-butyl-perhydropyrrolo[1,2-c]oksazol-5-on (kromatografisk fraskilt biprodukt fra Eksempel IV (11))

R_f-verdi: 0,48 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 4:1)

(28) (6R,8S)-6-allyl-3-cykloheksyl-6-metyl-perhydropyrrolo[1,2-c]oksazol-5-on

R_f-verdi: 0,53 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 7:3)

Beregnet: C, 72,96; H, 9,57; N, 5,32

Funnet: 73,10; 9,74; 5,50

(29) (6R,S;8S)-3-cykloheksyl-6-metyl-perhydropyrrolo[1,2-c]oksazol-5-on

R_f-verdi: 0,33 og 0,46 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 7:3)

(30) (3R,5S)-3-allyl-1-[2-(benzyloksy)etyl]-5-[(trityloksy)metyl]-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,50 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 7:3)

Beregnet: C, 81,30; H, 7,00; N, 2,60

Funnet: 81,15; 7,20; 2,49

(31) (6S,8R)-6-allyl-3-cykloheksyl-perhydropyrrolo[1,2-c]oksazol-5-on

R_f-verdi: 0,29 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 4:1)

Beregnet: C, 72,25; H, 9,30; N, 5,62

Funnet: 71,96; 9,46; 5,44

(32) (3S,5S)-1-benzyloksykarbonyl)-3-[(tert-butylloksykarbonyl)metyl]-5-[(trityloksy)metyl]-2-pyrrolidinon

Som base ble litiumheksametyldisilazid og som alkyleringsmiddel bromeddiksyre-tert-butylester benyttet.

R_f-verdi: 0,66 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 2:1)

Beregnet: C, 75,35; H, 6,49; N, 2,31

Funnet: 75,17; 6,65; 2,50

(33) (3R,5S)-3-(3-cyanopropyl)-1-metyl-3-[(trityloksy)metyl]-2-pyrrolidinon

Alkyleringsmiddel: 4-jodsmørsyrenitril

R_f-verdi: 0,66 (kiselgel; etylacetat)

(34) (3R,5S)-3-(5-cyanopentyl)-1-isobutyl-5-[(trityloksy)metyl]-2-pyrrolidinon

Alkyleringsmiddel: 6-jodkapronsyre-nitril

R_f-verdi: 0,53 (kiselgel; toluen/acetone = 4:1)

(35) (3R,5S)-3-(3-cyanopropyl)-1-isobutyl-5-[(trityloksy)metyl]-2-pyrrolidinon

Alkyleringsmiddel: 4-jodsmørsyrenitril

R_f-verdi: 0,50 (kiselgel; toluen/acetone = 4:1)

(36) (3R,5S)-3-(1-penten-5-yl)-1-(3-fenylpropyl)-5-[(trityloksy)metyl]-2-pyrrolidinon

Alkyleringsmiddel: 5-brom-1-penten

R_f-verdi: 0,29 (kiselgel; eter/heksan = 1:1)

(37) (3R,5S)-3-(5-cyanopentyl)-1-(3-fenylpropyl)-5-[(trityloksy)metyl]-2-pyrrolidinon

Alkyleringsmiddel: 6-jodkapronsyre-nitril

R_f-verdi: 0,55 (kiselgel; etylacetat/cykloheksan = 1:1)

(38) (3R,S;4R,S)-3-allyl-1-(4-metoksybenzyl)-4-[(trityloksy)metyl]-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,22 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 4:1)

(39) (3S,5S)-1-(benzyloksykarbonyl-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-5-[(trityloksy)metyl]-2-pyrrolidinon

Bruk av litiumheksametyldisilazid som base og brom-eddiksyremetylester som alkyleringsmiddel

R_f-verdi: 0,54 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 2:1)

Beregnet: C, 74,58; H, 5,90; N, 2,49

Funnet: 74,61; 6,09; 2,43

(40) (3R,S;4R,S)-3-allyl-1-(4-metoksybenzyl)-3-metyl-4-[(trityloksy)metyl]-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,41 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 3:1)

(41) (3R,S;4R,S)-1-(4-metoksybenzyl)-3-metyl-4-[(trityloksy)metyl]-2-pyrrolidinon

Bruk av 1,3-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidon som med-oppløsningsmiddel.

R_f-verdi: 0,36 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 2:1)

Eksempel V

(3R,5S)-3-allyl-5-hydroksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

En oppløsning av 690 g (3R,5S)-3-allyl-1-(3-fenylpropyl)-5-[(trityloksy)metyl]-2-pyrrolidinon i 2000 ml metanol tilsettes 650 ml 5N saltsyre og omrøres ved 40°C i 3 timer og 2 dager ved romtemperatur. Det resulterende bunnfall oppløses igjen ved oppvarming til 50°C og oppløsningen omrøres i 16 timer til ved romtemperatur. Det resulterende bunnfall frafiltreres og filtratet inndampes til begynnende krystallisasjon (til ca. 1500 ml). Etter frafiltrering av bunnfallet, inndampes filtratet, hvoretter residuet tas opp med metylenklorid og den organiske fase vaskes med vann og inndampes.

Utbytte: 365 g (100% av det teoretiske)

R_f-verdi: 0,12 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 30:1)

Analogt oppnås:

(1) (3R,5S)-3-allyl-1-(3-cykloheksylpropyl)-5-hydroksymetyl-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,20 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 1:1)

(2) (3R,5S)-3-allyl-1-(4-metoksybenzyl)-5-hydroksymetyl-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,33 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 1:2)

(3) (3S,5R)-3-allyl-5-hydroksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,43 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 15:1)

Beregnet: C, 74,69; H, 8,48; N, 5,12

Funnet: 74,85; 8,56; 5,00

(4) (3R,5S)-3-allyl-5-hydroksymetyl-1-(4-fenylbutyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,18 (kiselgel; toluen/aceton = 4:1)

(5) (3R,5S)-3-allyl-5-hydroksymetyl-1-[2-(2-naftyl)etyl]-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,20 (kiselgel; toluen/aceton = 2:1)

(6) (3R,5S)-3-allyl-5-hydroksymetyl-1-[2-(1-naftyl)etyl]-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,28 (kiselgel; toluen/aceton = 2:1)

(7) (3R,5S)-3-allyl-5-hydroksymetyl-1-isobutyl-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,26 (kiselgel; etylacetat)

(8) (3R,5S)-3-allyl-5-hydroksymetyl-3-metyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,16 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 2:1)

(9) (3R,5S)-3-allyl-1-benzyl-5-hydroksymetyl-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,63 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 10:1)

(10) (3R,5S)-3-allyl-5-hydroksymetyl-1-(2-fenyletyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,49 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 10:1)

(11) (3R,5S)-3-allyl-5-hydroksymetyl-1-(4-fenylbutyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,28 (kiselgel; toluen/aceton = 4:1)

- (12) (3R,5S)-3-allyl-5-hydroksymetyl-1-(4-fenyloksybutyl)-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,36 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 10:1)
- (13) (3R,5S)-3-allyl-5-hydroksymetyl-1,3-bis(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,28 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 2:1)
- (14) (3R,5S)-3-allyl-3-(n-butyl)-5-hydroksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,25 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 2:1)
- (15) (3R,5S)-3-allyl-1-[3-(4-benzyloksyfenyl)propyl]-5-hydroksymetyl-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,13 (kiselgel; toluen/aceton = 4:1)
- (16) (3R,S;5R,S)-3-allyl-5-hydroksymetyl-3-metyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,39 (kiselgel; metylenklorid/etanol = 15:1)
- (17) (3R,5S)-3-(1-buten-4-yl)-5-hydroksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,70 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 9:1)
- (18) (3R,S;4R,S)-3-allyl-4-hydroksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,47 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 9:1)
- (19) (3R,5S)-3-allyl-1-[2-(benzyloksy)etyl]-5-hydroksymetyl-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,47 (kiselgel; etylacetat)
Beregnet x 0,5 H₂O: C, 68,43; H, 8,11; N, 4,69;
Funnet: 68,59; 8,14; 4,41;

(20) (3R,S;4R,S)-3-allyl-4-hydroksymetyl-1-(4-metoksybenzyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,31 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 1:2)

Beregnet: C, 69,80; H, 7,69; N, 5,09;

Funnet: 69,84; 7,84; 4,96;

(21) (3R,S;4R,S)-3-allyl-4-hydroksymetyl-1-(4-metoksybenzyl)-3-metyl-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,44 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 1:2)

Beregnet: C, 70,56; H, 8,01; N, 4,84;;

Funnet: 70,40; 8,07; 4,82;

(22) (3R,5S)-3-(3-cyanopropyl)-5-hydroksymetyl-1-metyl-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,33 (kiselgel; etylacetat/metanol = 9:1)

(23) (3R,5S)-3-(3-cyanopropyl)-5-hydroksymetyl-1-isobutyl-2-pyrrolidinon

Smp.: 46-48°C

R_f-verdi: 0,45 (kiselgel; etylacetat/metanol = 9:1)

Eksempel VI

(3R,5S)-3-allyl-5-[(metansulfonyloksy)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

En oppløsning av 54,7 g (3R,5S)-3-allyl-5-hydroksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon i 500 ml metylenklorid avkjøles til -10°C og tilsettes under omrøring 16 ml metansulfonylklorid og deretter en oppløsning av 29,4 ml trietylamin i 50 ml metylenklorid, mens temperaturen holdes ved -10°C. Oppløsningen får anta romtemperatur og reagere videre i 1 time. Den oppnådde oppløsning vaskes suksessivt med vann, 0,5N vandig ammoniakk og igjen med vann før inndampning.

Utbytte: 70 g (100% av det teoretiske)

R_f-verdi: 0,61 (kiselgel; metylenklorid/etanol = 30:1)

(etter to gangers utvikling)

Analogt oppnås:

(1) (3S,5S)-5-[(metansulfonyloksy)metyl]-3-[(metoksykarbonyl)-metyl]-1-fenyl-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,63 (kiselgel; kloroform/metanol = 95:5)

(2) (3R,5S)-3-allyl-1-(3-cykloheksylpropyl)-5-[(metansulfonyloksy)metyl]-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,26 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 6:4)

Beregnet: C, 60,47; H, 8,74; N, 3,92; S, 8,97;

Funnet: 60,30; 8,79; 3,79; S, 8,92

(3) (3R,5S)-3-allyl-1-(4-metoksybenzyl)-5-[(metansulfonyloksy)metyl]-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,38 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 1:1)

Beregnet: C, 57,77; H, 6,56; N, 3,96; S, 9,07;

Funnet: 57,89; 6,76; 3,75; S, 8,93;

(4) (3S,5R)-3-allyl-5-[(4-metansulfonyloksy)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,63 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 1:2)

Beregnet: C, 61,51; H, 7,17; N, 3,99; S, 9,12;

Funnet: 61,30; 7,37; 3,70; 8,88;

(5) (3R,5S)-3-allyl-5-[(metansulfonyloksy)metyl]-1-(4-fenylbutyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,38 (kiselgel; toluen/aceton = 4:1)

(6) (3R,5S)-3-allyl-5-[(metansulfonyloksy)metyl]-1-[2-(2-naftyl)etyl]-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,79 (kiselgel; etylacetat)

(7) (3R,5S)-3-allyl-5-[(metansulfonyloksy)metyl]-1-[2-(1-naftyl)etyl]-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,86 (kiselgel; etylacetat)

(8) (3R,5S)-3-allyl-1-isobutyl-5-[(metansulfonyloksy)metyl]-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,69 (kiselgel; etylacetat)

(9) (3R,5S)-3-allyl-5-[(metansulfonyloksy)metyl]-2-pyrrolidinon

Smp.: 62-63°C

R_f-verdi: 0,40 (kieselgel; etylacetat)

(10) (3R,5S)-3-allyl-5-[(metansulfonyloksy)metyl]-3-metyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,50 (kieselgel; metylenklorid/metanol = 15:1)

(11) (3R,5S)-3-allyl-1-benzyl-5-[(metansulfonyloksy)metyl]-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,75 (kieselgel; etylacetat)

(12) (3R,5S)-3-allyl-5-[(metansulfonyloksy)metyl]-1-(2-fenyletyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,73 (kieselgel; etylacetat)

(13) (3R,5S)-3-allyl-5-[(metansulfonyloksy)metyl]-1-(4-fenylbutyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,38 (kieselgel; toluen/aceton = 4:1)

(14) (3R,5S)-3-allyl-5-[(metansulfonyloksy)metyl]-1-(4-fenylbutoxy)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,64 (kieselgel; etylacetat)

(15) (3R,5S)-3-allyl-5-[(metansulfonyloksy)metyl]-1,3-bis(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,53 (kieselgel; metylenklorid/metanol = 40:1)

(16) (3R,5S)-3-allyl-3-(n-butyl)-5-[(metansulfonyloksy)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,53 (kieselgel; metylenklorid/metanol = 40:1)

(17) (3R,5S)-3-allyl-1-[3-(4-benzylbutoxyfenyl)propyl]-5-[(metansulfonyloksy)metyl]-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,47 (kieselgel; toluen/aceton = 2:1)

(18) (3S,5S)-5-[(metansulfonyloksy)metyl]-3-[(metoksykarbonyl)-metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,36 (kiselgel; metylenklorid/etanol = 15:1)

(19) (3R,S;5R,S)-3-allyl-5-[(metansulfonyloksy)metyl]-3-metyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

Som base benyttes pyridin

R_f-verdi: 0,58 (kiselgel; metylenklorid/etanol = 15:1)

(20) 1-benzyloksy-3-[3-(metansulfonyloksy)propyl]benzen

Omsetning i pyridin

R_f-verdi: 0,92 (kiselgel; metylenklorid)

(21) 1-benzyloksy-4-[3-(metansulfonyloksy)propyl]benzen

Omsetning i pyridin

R_f-verdi: 0,75 (kiselgel; metylenklorid)

(22) 4-[4-(metansulfonyloksy)butyl]anisol

Som oppløsningsmiddel benyttes tetrahydrofuran og som base benyttes pyridin

R_f-verdi: 0,81 (kiselgel; metylenklorid)

(23) (3R,5S)-3-allyl-1-(tert-butyloksykarbonyl)-5-[(metansulfonyloksy)metyl]-pyrrolidin

R_f-verdi: 0,65 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 1:1)

(24) (3S,5S)-3-allyl-5-[(metansulfonyloksy)metyl]-2-pyrrolidinon

Smp.: 74-76°C

R_f-verdi: 0,32 (kiselgel; etylacetat)

(25) (3R,5S)-3-allyl-5-[(metansulfonyloksy)metyl]-3-metyl-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,46 (kiselgel; etylacetat)

(26) (3R,5S)-3-allyl-1-[2-(benzyloksy)etyl]-5-[(metansulfonyloksy)metyl]-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,59 (kiselgel; kloroform/metanol = 95:5)

(27) (3S,5R)-3-allyl-5-[(metansulfonyloksy)metyl]-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,38 (kiselgel; etylacetat)

(28) (3S,5S)-3-[(tert-butyloksykarbonyl)metyl]-5-[(metansulfonyl-
oksy)metyl]-2-pyrrolidinon

Smp.: 114-116°C

R_f-verdi: 0,47 (kiselgel; toluen/aceton = 1:3)

Beregnet: C, 46,89; H, 6,89; N, 4,56; S, 10,43;

Funnet: 46,90; 6,79; 4,84; 10,17;

(29) (3R,5S)-3-(3-cyanopropyl)-5-[(metansulfonyloksy)metyl]-1-
metyl-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,29 (kiselgel; etylacetat)

(30) (3R,5S)-3-(5-cyanopentyl)-1-isobutyl-5-[(metansulfonyloksy)-
metyl]-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,72 (kiselgel; etylacetat/metanol = 9:1)

(31) (3R,5S)-3-(3-cyanopropyl)-1-isobutyl-5-[(metansulfonyloksy)-
metyl]-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,63 (kiselgel; etylacetat/metanol = 9:1)

(32) (3S,5S)-5-[2-(metansulfonyloksy)etyl]-3-[(metoksykarbonyl)-
metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,68 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 19:1)

(etter to gangers utvikling)

(33) (3R,5S)-5-[(metansulfonyloksy)metyl]-3-[3-(metoksykarbonyl)-
propyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,36 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 19:1)

(34) (3R,5S)-5-[(metansulfonyloksy)metyl]-3-[5-(metoksykarbonyl)-
pentyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,38 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 19:1)

(35) (S)-3,3-diallyl-5-[(metansulfonyloksy)metyl]-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,56 (kiselgel; etylacetat)

(36) (3R,S;4R,S)-3-allyl-4-[(metansulfonyloksy)metyl]-1-(4-metoksybenzyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,38 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 1:2)

Beregnet: C, 57,77; H, 5,56; N, 3,96; S, 9,07;

Funnet: 57,60; 6,40; 4,02; 9,31;

(37) (3S,5S)-5-[(metansulfonyloksy)metyl]-3-[(metoksykarbonyl)-metyl]-2-pyrrolidinon

Smp.: 85-87°C

R_f-verdi: 0,42 (kiselgel; aceton/petroleter = 4:1)

Beregnet: C, 40,75; H, 5,70; N, 5,28; S, 12,09;

Funnet: 40,63; 5,50; 5,45; 12,01;

(38) (3R,S;4R,S)-3-allyl-4-[(metansulfonyloksy)metyl]-1-(4-metoksybenzyl)-3-metyl-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,53 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 1:2)

Beregnet: C, 58,83; H, 6,86; N, 3,81; S, 8,73;

Funnet: 58,52; 6,70; 3,71; 8,70;

(39) 1-(4'-cyano-4-bifenyllyl)-4-[(metansulfonyloksy)metyl]-2-pyrrolidinon

Smp.: 183-186°C

R_f-verdi: 0,47 (kiselgel; etylacetat)

Beregnet: C, 61,61; H, 4,90; N, 7,56; S, 8,65;

Funnet: 61,43; 4,90; 7,47; 8,62;

Eksempel VII

(3R,5S)-3-allyl-5-(4-nitrofenyl)oksymetyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

Fremstillet analogt med Eksempel 2 fra (3R,5S)-3-allyl-5-[(metansulfonyloksy)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon og 4-nitrofenol

R_f-verdi: 0,50 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 2:1)

Beregnet: C, 70,03; H, 6,64; N, 7,10;

Funnet: 69,88; 6,72; 7,04

Eksempel VIII

(3S,5S)-5-[(4'-aminokarbonyl-3'-klor-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-
[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

Fremstillet analogt med Eksempel 3 fra (3S,5S)-5-[(metan-
sulfonyloksy)metyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-
2-pyrrolidinon og 4'-aminokarbonyl-3'-klor-4-hydroksybifenyl

R_f-verdi: 0,40 (kiselgel; etylacetat)

Beregnet: C, 67,34; H, 5,84; N, 5,24; Cl, 6,63

Funnet: 67,25; 5,92; 5,23; 6,52

Analogt oppnås:

(1) (3R,5S)-3-[4-(tert-butyloksykarbonylamino)butyl]-5-[(3-
formyl-4-bifenylyl)oksymetyl]-1-metyl-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,41 (kiselgel; etylacetat)

Eksempel IX

(3S,5S)-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-5-[(4-nitrofenyl)oksymetyl]-
1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

Fremstillet analogt med Eksempel 5 ved oksydasjon av
(3R,5S)-3-allyl-5-[(4-nitrofenyl)oksymetyl]-1-(3-fenylpropyl)-
2-pyrrolidinon og påfølgende forestring med metanol

R_f-verdi: 0,40 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 1:1)

Beregnet: C, 64,78; H, 6,15; N, 6,57;

Funnet: 64,95; 6,31; 6,51;

Mellomprodukt:

(3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[(4-nitrofenyl)oksymetyl]-1-(3-
fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,90 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 10:1)

Beregnet: C, 64,07; H, 5,87; N, 6,79;

Funnet: 63,88; 5,91; 6,63;

Eksempel X(S)-1-fenyl-5-[(trityloksy)metyl]-2-pyrrolidinon

En 500 ml to-halset kolbe forsynes med en magnetrører, en Soxhlet-oppsats som inneholder en ekstraksjonshylse med 10 g kaliumkarbonat og 20 g kiselgel og en tilbakeløpskjøler. I denne apparatur oppvarmes 17 g (S)-5-[(trityloksy)metyl]-2-pyrrolidinon, 24,3 g jodbenzen, 1,3 g kobberpulver og 11,8 g kaliumacetat med 120 ml dimetylformamid i 7 timer under tilbakeløpskjøling. Blandingen avkjøles, ekstraksjonshylsen skiftes ut og tilbakeløpsbehandlingen fortsettes i 1,5 timer. Deretter inndampes dimetylformamidet på rotasjonsfordamper under vannstråle-vakuum, og residuet tilsettes 400 ml etylacetat og 400 ml vann og omrøres i 30 minutter. Blandingen frafiltreres under sug og filterresten vaskes med etylacetat og metanol. Den organiske fase av filtratet fraskilles og vaskes med vann og mettet natriumkloridoppløsning, tørkes og inndampes. Det mørke oljeaktige residuet kromatograferes over kiselgel med cykloheksan/etylacetat (1:1). Produktfraksjonene inndampes på rotasjonsfordamper, residuet utgis med diisopropyleter og suges av. Etter tørking blir 10,5 g (51% av det teoretiske) krystallinsk produkt tilbake.

Smp.: 144-146°C

R_f-verdi: 0,24 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 1:1)

Beregnet: C, 83,11; H, 6,28; N, 3,23;

Funnet: 83,06; 6,46; 3,28;

Eksempel XI(3S,5S)-3-karboksymetyl-1-fenyl-5-[(trityloksy)metyl]-2-pyrrolidinon

8 g (3R,5S)-3-allyl-1-fenyl-5-[(trityloksy)metyl]-2-pyrrolidinon oppløses i 40 ml metylenklorid og 40 ml acetonitril og oppløsningen avkjøles til 5°C. Etter tilsetning av 0,45 g ruthenium(III)klorid-trihydrat tilsettes 19,8 g natriummetaperjodat i 160 ml vann slik at temperaturen holdes lavere enn 10°C. Etter 2 timer utrøres blandingen med 20 g kiselgur som deretter suges av. Filterresten vaskes med vann og metylenklorid og filtratfasene separeres. Den vandige fase ekstraheres to ganger med metylenklorid, hvorefter de samlede organiske

faser vaskes med vann, tørkes og inndampes. Det blir tilbake 11,7 g råprodukt i form av en mørk seig harpiks.

R_f-verdi: 0,60 (kiselgel; etylacetat)

R_f-verdi: 0,62 (kiselgel; toluen/dioksan/etanol/iseddik
= 90:10:10:6)

Analogt oppnås:

(1) (3S,5S)-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-5-(N-ftalimido-metyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,51 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 8:1)

(2) (3S,5S)-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-5-[(trityloksy)-metyl]-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,32 (kiselgel; metylenklorid/cykloheksan/metanol/
kons. vandig ammoniakk = 68:15:15:2)

(3) (3S,5S)-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-5-[[[2-(N-ftalimidometyl)-5-indanyl]sulfonylamino]metyl]-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,15 (kiselgel; metylenklorid/cykloheksan/metanol/
kons. vandig ammoniakk = 68:15:15:2)

(4) (3S,5S)-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-5-[[[2-(N-ftalimido)-5-indanyl]sulfonylamino]metyl]-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,25 (kiselgel; metylenklorid/cykloheksan/metanol/
kons. vandig ammoniakk = 68:15:15:2)

(5) (3R,S;4R,S)-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-4-(N-ftalimidometyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,48 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 9:1)

(6) (3R,5S)-3-(3-karboksypropyl)-1-(3-fenylpropyl)-5-[(trityloksy)metyl]-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,33 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 19:1)

(7) (3S,5S)-5-aminokarbonylmetyl-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,18 (kiselgel; metylenklorid/metanol/
kons. vandig ammoniakk = 4:1:0,25)

(8) (3S,5S)-3-karboksymetyl-5-cyanometyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,30 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 19:1)

Eksempel XII

(3S,5S)-5-hydroksymetyl-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-fenyl-2-pyrrolidinon

11,7 g (3S,5S)-3-karboksymetyl-1-fenyl-5-[(trityloksy)-metyl]-2-pyrrolidinon tilsettes 50 ml metanol. Under omrøring innledes hydrogenklorid i 5 minutter, hvorved det dannes en mørk oppløsning. Etter ytterligere 30 minutters omrøring, inndampes oppløsningen, hvorefter den gjenstående harpiks utgis i varm tilstand med etylacetat tre ganger. Etylacetatfiltratet inndampes og residuet kromatograferes over kiselgel med cykloheksan/etylacetat (1:1), cykloheksan/etylacetat (4:6) og etylacetat. Det oppnås 1,2 g (25% av det teoretiske) av en olje som langsomt gjennom-krystalliserer.

R_f-verdi: 0,16 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 1:1)

Beregnet: C, 63,86; H, 6,51; N, 5,32;

Funnet: 63,60; 6,56; 5,06;

Analogt oppnås:

(1) (3S,5S)-5-hydroksymetyl-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,27 (kiselgel; metylenklorid/etanol = 15:1)

Omsetning i metanolisk saltsyre/kons. vandig saltsyre

(2) (3R,5S)-5-hydroksymetyl-3-[3-(metoksykarbonyl)propyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,45 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 9:1)

Eksempel XIII

(3R,5S)-3-allyl-1-(3-fenylpropyl)-5-(N-ftalimidometyl)-2-pyrrolidinon

Til 28,7 g ftalimid, 50 g (3R,5S)-3-allyl-5-hydroksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon og 51,15 g trifenyfosfin i 900 ml tørr tetrahydrofuran tilsettes langsomt og dråpevis 34 g azodikarboksylysyredietyler under is-avkjøling. Deretter

omrøres blandingen i 18 timer ved romtemperatur. Oppløsningen inndampes og residuet tas opp i litt toluen. Det uoppløste materialet suges av og vaskes med toluen, hvorpå filtratet inndampes. Det oppnådde residuum renses ved kromatografi over kiselgel med toluen/acetone (4:1). Det oppnås 76 g (100% av det teoretiske) av produktet som det fremdeles henger igjen noe toluen på.

R_f-verdi: 0,57 (kiselgel; toluen/acetone = 4:1)

Analogt oppnås:

(1) (3R,5S)-3-allyl-1-(4-fenoksybutyl)-5-(N-ftalimidometyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,56 (kiselgel; toluen/acetone = 4:1)

(2) (3R,5S)-3-allyl-1-(2-fenyletyl)-5-(N-ftalimidometyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,87 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 10:1)

(3) (3R,5S)-3-allyl-1-benzyl-5-(N-ftalimidometyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,69 (kiselgel; toluen/acetone = 2:1)

(4) (3R,5S)-3-allyl-1-[2-(1-naftyl)etyl]-5-(N-ftalimidometyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,60 (kiselgel; toluen/acetone = 2:1)

(5) (3R,5S)-3-allyl-1-[2-(2-naftyl)etyl]-5-(N-ftalimidometyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,63 (kiselgel; toluen/acetone = 2:1)

(6) (3R,5S)-3-allyl-1-isobutyl-5-(N-ftalimidometyl)-2-pyrrolidinon

Smp.: 75-87°C

R_f-verdi: 0,78 (kiselgel; tert-butylmetyleter)

(7) (3R,5S)-3-(1-buten-4-yl)-1-(3-fenylpropyl)-5-(N-ftalimidometyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,70 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 9:1)

(8) (3R,S;4R,S)-3-allyl-1-(3-fenylpropyl)-4-(N-ftalimidometyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,45 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 30:1)

(9) (3R,S;4R,S)-3-allyl-1-(4-metoksybenzyl)-4-(N-ftalimido-metyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,63 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 1:2)

Eksempel XIV

(3S,5S)-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-5-[[3'-nitro-3-bifenylyl]-karbonyl]aminometyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

Fremstillet analogt med Eksempel 16 fra 3'-nitrobifenyl-3-karboksylysyre, (3S,5S)-5-aminometyl-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid og trietylamin.

R_f-verdi: 0,47 (kiselgel; metylenklorid/etylacetat = 1:1)

Beregnet: C, 68,04; H, 5,90; N, 7,93;

Funnet: 67,84; 6,00; 7,66;

Eksempel XV

(3R,S;5S,R)-3-allyl-5-(4-hydroksyfenyl)-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

Til en oppløsning av 39 g (3R,S;5S,R)-3-allyl-5-(4-metoksyfenyl)-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon i 1 liter tørr 1,2-diklorethan, avkjølt til -50°C, tilsettes dråpevis og under kraftig omrøring 62,6 g borttribromid. Etter 2 timer ved -50°C får blandingen anta romtemperatur og omrøringen fortsettes i 3 timer. Den klare oppløsningen overføres porsjonsvis i 1 liter 50% vandig etanol, hvoretter blandingen inndampes i vakuum på rotasjonsfordamper til ca. 600 ml. Konsentratet helles over på 1,5 kg is og blandingen får stå over natten. Det resulterende bunnfall suges av og tas opp i etylenklorid, hvoretter oppløsningen tørkes med magnesiumsulfat, filtreres og inndampes i rotasjonsfordamper. Den gjenværende olje stivner ved henstand over natten. Krystallkaken utgnis med dietyleter, suges av og tørkes.

Utbytte: 35,6 g (95% av det teoretiske)

Smp.: 108-111°C

R_f-verdi: 0,18 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 2:1)

Beregnet: C, 78,77; H, 7,52; N, 4,18;
Funnet: 78,55; 7,31; 4,32;

Analogt oppnås:

(1) 4'-cyano-3-fluor-4-hydroksybifenyl x 0,2 vann

Smp.: 203-204°C

R_f-verdi: 0,50 (kiselgel; metylenklorid)

Beregnet: C, 72,02; H, 3,90; N, 6,57;

Funnet: 72,19; 3,91; 6,39;

(2) 4'-cyano-4-hydroksy-3-trifluormetylbifenyl

Smp.: 201-203°C

R_f-verdi: 0,67 (kiselgel; metylenklorid/etylacetat = 9:1)

(3) 4'-aminokarbonyl-3'-klor-4-hydroksy-bifenyl

Smp.: 215-216°C

R_f-verdi: 0,67 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 9:1)

(4) 4'-cyano-4-hydroksy-2'-metylbifenyl

R_f-verdi: 0,12 (kiselgel; metylenklorid/petroleter = 1:1)

(5) 4'-cyano-2,3-dimetyl-4-hydroksybifenyl

Smp.: 174-176°C

R_f-verdi: 0,72 (kiselgel; metylenklorid)

(6) 6-cyano-2-hydroksynaftalen

Smp.: 160-164°C

R_f-verdi: 0,40 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 2:1)

(7) 4-(4-hydroksyfenyl)butyronitril

Smp.: 52-54°C

(8) 2-cyano-7-hydroksy-fluorenon

Smp.: 275-277°C

(9) 4-(4-cyanobenzoylamino)fenol

Smp.: 190-192°C

Beregnet: C, 70,58; H, 4,53; N, 11,76;

Funnet: 70,73; 4,38; 11,50;

(10) 4-(4-hydroksybenzoylamino)benzonitril

Smp.: 228-231°C

(11) 4-[(4-hydroksyfenyl)sulfonylamino]benzonitril

Smp.: 230-233°C

Beregnet: C, 56,88; H, 3,67; N, 10,21; S, 11,69;

Funnet: 56,88; 3,75; 10,03; 11,87;

(12) 3-cyano-4'-hydroksy-difenylsulfid

Smp.: 120-124°C

(13) 3-cyano-4'-hydroksy-benzofenon

Smp.: 165-168°C

Beregnet: C, 75,33; H, 4,06; N, 6,28;

Funnet: 75,25; 4,04; 6,42;

(14) 4'-cyano-4-hydroksy-3-metylsulfinyl-bifenyl

R_f-verdi: 0,39 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 2:1)

(15) 2-cyano-7-hydroksy-9,10-dihydrofenantren

R_f-verdi: 0,42 (aluminiumoksyd; metylenklorid/metanol = 30:1)

(16) 4'-cyano-3'-fluor-4-hydroksybifenyl

Smp.: 200-202°C

R_f-verdi: 0,45 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 7:3)

Beregnet: C, 73,23; H, 3,78; N, 6,57;

Funnet: 72,97; 3,83; 6,54;

Eksempel XVI

(8S)-3-cykloheksyl-perhydro-pyrrolo[1,2-c]oksazol-5-on

150 g (S)-5-hydroksymetyl-2-pyrrolidinon og 209 ml cykloheksan-aldehyd kokes under omrøring med 5 g toluensulfonsyre og 1,5 liter toluen i 3 timer med påsatt vann-avskiller. Etter

avkjøling avdekanteres toluenoppløsningen fra et seigt residuum og vaskes med mettet natriumhydrogensulfittoppløsning og med mettet bikarbonatoppløsning, tørkes med natriumsulfat og inndampes. Etter vakuum-destillasjon oppnås 197 g (71% av det teoretiske).

Kokepunkt: 105-111°C (0,05 mbar)

Smp.: 42-43°C

R_f-verdi: 0,30 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 15:1)

Analogt oppnås:

(1) (8S)-3-tert-butyl-perhydro-pyrrolo[1,2-c]oksazol-5-on

Kokepunkt: 90-94°C (0,2 mbar)

R_f-verdi: 0,40 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 1:1)

Beregnet: C, 65,54; H, 9,35; N, 7,64;

Funnet 65,36; 9,64; 7,64;

(2) (8R)-3-cykloheksyl-perhydro-pyrrolo[1,2-c]oksazol-5-on

R_f-verdi: 0,42 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 1:1)

Beregnet: C, 68,87; H, 9,15; N, 6,69;

Funnet: 68,73; 9,30; 6,55;

Eksempel XVII

(3R,5S)-3-allyl-5-hydroksymetyl-2-pyrrolidinon

Til 94,7 g (6R,8S)-6-allyl-3-cykloheksyl-perhydro-pyrrolo-[1,2-c]oksazol-5-on i 900 ml aceton tilsettes 800 ml halv-konsentrert saltsyre som omrøres i 18 timer ved romtemperatur. Acetonet fordampes, den vandige fase vaskes med etylacetat og etylacetatfasene ekstraheres med vann, hvorefter de samlede vannfasene inndampes til tørrhet. Residuet tas opp i 750 ml metylenklorid, nøytraliseres med kaliumhydrogenkarbonat og litt vann. Deretter suges den organiske fase av fra saltene og tørkes med natriumsulfat, filtreres over aktivkull og inndampes på rotasjonsfordamper. Det blir tilbake 58,9 g (100% av det teoretiske) av en olje som langsomt gjennom-krystalliserer.

Smp.: 53-55°C

R_f-verdi: 0,51 (kiselgel; etylacetat/metanol = 4:1)

Spaltningen av (6R,8S)-6-allyl-3-tert-butyl-perhydro-

pyrrolo[1,2-c]oksazol-5-on med halvkonsentrert saltsyre og litt dioksan foretas på analog måte og gir det samme produkt.

Analogt oppnås:

(1) (3S,5S)-3-allyl-5-hydroksymetyl-2-pyrrolidinon

R_F-verdi: 0,15 (kiselgel; etylacetat)

(2) (3R,5S)-3-allyl-5-hydroksymetyl-3-metyl-2-pyrrolidinon

R_F-verdi: 0,22 (kiselgel; etylacetat)

(3) (3S,5R)-3-allyl-5-hydroksymetyl-2-pyrrolidinon

R_F-verdi: 0,12 (kiselgel; etylacetat)

(4) (S)-3,3-diallyl-5-hydroksymetyl-2-pyrrolidinon

R_F-verdi: 0,35 (kiselgel; etylacetat)

Eksempel XVIII

(3R,5S)-3-allyl-1-(3-fenylpropyl)-5-[(p-toluensulfonyloksy)-metyl]-2-pyrrolidinon

Til en blanding av 54,6 g (3R,5S)-3-allyl-5-hydroksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon, 500 ml metylenklorid, 32 ml pyridin og 0,2 g 4-dimetylaminopyridin tilsettes porsjonsvis 76,4 g 4-toluensulfoklorid ved -20°C. Blandingen holdes i ytterligere 2 timer ved -20°C og får deretter stå i 64 timer ved romtemperatur. Metylenkloridet avdampes i vakuum, residuet tas opp i eter og vaskes med 1N saltsyre. Råproduktet som oppnås etter inndampning, renses ved kromatografi over kiselgel (elueringsmiddel: eter/petroleter = 10:1)

Utbytte: 56,6 g (66% av det teoretiske)

R_F-verdi: 0,68 (kiselgel; eter)

Eksempel XIX

(3R,5S)-3-allyl-1-(3-fenylpropyl)-5-[[2-(N-ftalimidometyl)-5-indanyl]sulfonylaminometyl]-2-pyrrolidinon

6,8 g (3R,5S)-3-allyl-5-aminometyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon oppløses i en blanding av 150 ml tetrahydrofuran og 7,5 ml trietylamin, avkjøles til 0°C og tilsettes 9,4 g 2-(N-ftalimidometyl)indan-5-sulfoklorid. Blandingen omrøres i 4 timer

ved romtemperatur, helles over i fortynnet saltsyre og ekstraheres med etylacetat. Etylacetatfasen inndampes og residuet renses søylekromatografisk over kiselgel (elueringsmiddel: metylenklorid/etanol = 15:1)

Utbytte: 11,7 g (81% av det teoretiske)

R_f-verdi: 0,86 (kiselgel; metylenklorid/etanol = 15:1)

Analogt oppnås:

(1) (3R,5S)-3-allyl-1-(3-fenylpropyl)-5-[[2-(N-ftalimido)-5-indanyl)sulfonylaminometyl]-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,69 (kiselgel; metylenklorid/etanol = 15:1)

(2) 4-[(4-metoksyfenyl)sulfonylamino]benzonitril

Oppløsningsmiddel: pyridin

Smp.: 187-189°C

Beregnet: C, 58,32; H, 4,20; N, 9,72; S, 11,12;

Funnet: 58,11; 4,27; 9,44; 11,07;

Eksempel XX

1-(3-fenylpropyl)-4-[(trityloksy)metyl]-2-pyrrolidinon

En blanding av 74,1 g 4-hydroksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon, 81 ml trietylamin, 1,8 g 4-dimetylaminopyridin, 97,1 g trifenylklormetan og 1100 ml dimetylformamid omrøres ved romtemperatur i 16 timer. Reaksjonsblandingen inndampes, residuet helles over i 2500 ml isvann og ekstraheres med metylenklorid. Den organiske fase vaskes med mettet ammoniumklorid-oppløsning, behandles med aktivkull og inndampes, hvorpå residuet renses over kiselgel (elueringsmiddel: metylenklorid/metanol = 50:1).

Utbytte: 109,9 g (73% av det teoretiske)

R_f-verdi: 0,69 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 9:1)

Analogt oppnås:

(1) 1-(4-metoksybenzyl)-4-[(trityloksy)metyl]-2-pyrrolidinon

Smp.: 171-173°C

R_f-verdi: 0,80 (kiselgel; etylacetat)

Eksempel XXI4-hydroksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

88,5 g 1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-4-karboksylsyre og 36,2 g trietylamin oppløses i 1400 ml tetrahydrofuran. Etter avkjøling til -20°C , tilsettes dråpevis 38,8 g klormaursyreetyl-ester, hvoretter blandingen omrøres i 30 minutter og det utfelte bunnfall frafiltreres. Filtratet tilsettes dråpevis til en oppløsning av 33,8 g natriumborhydrid i 700 ml vann ved -10°C . Omrøringen fortsettes i 2 timer, hvorved blandingen får anta romtemperatur. Den innstilles på pH 4 med konsentrert saltsyre og får stå ved romtemperatur i 16 timer. Oppløsningen gjøres deretter alkalisk med natriumhydrogenkarbonat og ekstraheres med metylenklorid. Etter inndampning av metylenkloridfasen omsettes residuet uten videre rensing.

Utbytte: 57,7 g (69% av det teoretiske)

R_f -verdi: 0,53 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 9:1)

Eksempel XXII1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-4-karboksylsyre

En blanding av 48 g itakonsyre og 50 g 3-fenylpropylamin oppvarmes i 1 time ved 160°C . Etter avkjøling tas blandingen opp i 500 ml 2N natronlut, vaskes med etylacetat og surgjøres med saltsyre. Etter ekstraksjon med etylacetat inndampes den organiske fase.

Utbytte: 88,5 g (97% av det teoretiske)

R_f -verdi: 0,86 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 5:1)

Analogt oppnås:

(1) 1-(4-metoksybenzyl)-2-pyrrolidinon-4-karboksylsyremetylester

Den rå 1-(4-metoksybenzyl)-2-pyrrolidinon-4-karboksylsyre overføres direkte med metanol/tionylklorid i metylesteren.

R_f -verdi: 0,54 (kiselgel; etylacetat)

Beregnet: C, 63,86; H, 6,51; N, 5,32;

Funnet: 63,65; 6,46; 5,20;

Eksempel XXIII4-amino-4'-cyano-bifenyl

Fremstillet analogt med Eksempel 11 ved reduksjon av 4'-cyano-4-nitrobifenyl
Smp.: 171-173°C

Analogt oppnås:

(1) 3-amino-4'-cyano-bifenyl

Smp.: 120-121°C

(2) 2-amino-7-metoksy-9,10-dihydro-fenantren

R_f-verdi: 0,63 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 19:1:0,1)

Eksempel XXIV3-[4-(aminometyl)fenyl]propionsyre-metylester-hydroklorid

3,7 g 4-(aminometyl)kanelsyre oppløses i 200 ml metanol og 10 ml eterisk saltsyre. Det tilsettes 0,3 g 10% palladium på kull og blandingen hydreres i 4 timer ved romtemperatur under et hydrogentrykk på 3 bar. Etter frafiltrering av katalysatoren inndampes oppløsningen, hvoretter residuet renses ved kromatografi på kiselgel (elueringsmiddel: metylenklorid/metanol = 9:1)
Utbytte: 2,1 g (50% av det teoretiske)
R_f-verdi: 0,28 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 9:1)

Eksempel XXV4-(4-cyanobenzoylamino)anisol

Fremstillet analogt med Eksempel 18 fra 4-cyanobenzoylklorid og 4-aminoanisol
Smp.: 178-181°C

Beregnet: C, 71,42; H, 4,79; N, 11,11;

Funnet: 71,44; 4,89; 11,00;

Analogt oppnås:

(1) 4-(4-metoksybenzoylamino)benzonitril

Oppløsningsmiddel: pyridin

Smp.: 152-155°C

Beregnet: C, 71,42; H, 4,79; N, 11,11;

Funnet: 71,23; 4,67; 11,19;

(2) (3S,5S)-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-5-[2-[[3'-nitro-4-bifenyl]yl)karbonyl]amino]etyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_F-verdi: 0,46 (kiselgel; metylenklorid/metanol/
kons. vandig ammoniakk = 19:1:0,1)

(3) (3S,5S)-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-5-[[3'-nitro-4-bifenyl]yl)karbonyl]aminometyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_F-verdi: 0,53 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 9:1)

Eksempel XXVI

4-(5-aminopentyl)fenol-hydroklorid

20,8 g 4-(5-aminopentyl)anisol oppvarmes med 350 ml halvkonsentrert saltsyre i en glassbombe i 10 timer til 180°C. Oppløsningen inndampes i vakuum, residuet oppløses i etanol og behandles med aktivkull. Residuet etter inndampningen benyttes som råprodukt i den omsetning.

Utbytte: 23 g (99% av det teoretiske)

Eksempel XXVII

3-(4-aminobutyl)-1-benzyloksy-benzen

Fremstillet analogt med Eksempel 23 ved reduksjon av 1-benzyloksy-3-(3-cyanopropyl)benzen.

R_F-verdi: 0,50 (kiselgel; metylenklorid/cykloheksan/metanol/
kons. vandig ammoniakk = 68:15:15:2)

Analogt oppnås:

(1) 4-(4-aminobutyl)-1-benzyloksy-benzen

Omsetning i metanolisk ammoniakk

R_F-verdi: 0,18 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 8:1)

(2) 2-aminometyl-indan

R_f-verdi: 0,44 (kiselgel; metylenklorid/cykloheksan/metanol/
kons. vandig ammoniakk = 68:15:15:2)

(3) 4-(5-aminopentyl)anisol

R_f-verdi: 0,59 (kiselgel; metylenklorid/cykloheksan/metanol/
kons. vandig ammoniakk = 68:15:15:2)

(4) 4-aminometylkaneltsyre

R_f-verdi: 0,22 (kiselgel; etanol/vann = 9:1)

(5) (3R,5S)-3-(4-aminobutyl)-5-[(metansulfonyloksy)metyl]-1-metyl-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,13 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 4:1)

(6) (3S,5S)-5-(2-aminoetyl)-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,23 (kiselgel; metylenklorid/metanol/
iseddik = 1:1:0,1)

Eksempel XXVIII

6-karboksy-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-karboksylysyremetylester

Fremstillet analogt med Eksempel 25 ved hydrolyse av 6-metoksykarbonyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-karboksylysyremetylester

Smp.: 187-189°C

R_f-verdi: 0,68 (kiselgel; toluen/dioksan/etanol/
iseddik = 90:10:10:6)

Eksempel XXIX

6-cyano-2-naftylkarbonylchlorid

2,8 g naftalen-2,6-dikarboksylysyre-monoamid, 10 ml tionylchlorid og 1 dråpe dimetylformamid kokes i 5 timer under tilbakeskylning. Den klare gule oppløsningen inndampes i vakuum og det faste residuet tilsettes 20 ml dietyleter og 20 ml petroleter, omrøres og suges av. Filterkaken vaskes med petroleter og dietyleter og tørkes i vakuum.

Utbytte: 2,5 g (89% av det teoretiske)

Smp.: 150-155°C

Eksempel XXX

Naftalen-2,6-dikarboksylsyre-monoamid

3,5 g naftalen-2,6-dikarboksylsyre-monoamid-metylester, 40 ml etanol og 2 ml 15N natronlut kokes under tilbakeløpskjøling i 1 time. Reaksjonsblandingen inndampes, residuet oppløses i 100 ml vann og utristes to ganger med 50 ml porsjoner metylenklorid/metanol (4:1). Den vandige fase frafiltreres og filtratet surgjøres med saltsyre i varm tilstand. Bunnfallet suges av, vaskes med vann og tørkes ved 100°C

Utbytte: 2,9 g (88,6% av det teoretiske)

Smp.: >260°C

R_f-verdi: 0,35 (kiselgel; toluen/dioksan/etanol/-
iseddik = 90:10:10:6)

Beregnet: C, 66,97; H, 4,21; N, 6,51;

Funnet: 66,46; 4,16; 6,25;

Analogt oppnås:

(1) 7-cyano-2-naftalenkarboksylsyre

Smp.: 294-297°C

R_f-verdi: 0,62 (kiselgel; 1,2-dikloretan/etylacetat/-
iseddik = 100:30:5)

(2) 6-cyano-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-karboksylsyre

Smp.: 231-236°C

R_f-verdi: 0,58 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 1:1)

(3) 6-aminokarbonyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-karboksylsyre

Smp.: >260°C (dekomp.)

R_f-verdi: 0,34 (kiselgel; toluen/dioksan/etanol/-
iseddik = 90:10:10:6)

(4) 3'-nitro-3-bifenylkarboksylsyre

Smp.: 271-272°C

R_f-verdi: 0,51 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 1:2)

Beregnet: C, 64,20; H, 3,73; N, 5,76;

Funnet: 63,96; 3,78; 5,98;

Eksempel XXXINaftalen-2,6-dikarboksylsyre-monoamid-metylester

3,7 g naftalen-2,6-dikarboksylsyre-monometylester, 15 ml tionylklorid og 1 dråpe dimetylformamid kokes under tilbake-løpskjøling i 1,5 timer. Deretter avdestilleres tionylklorid-overskuddet i vakuum og det faste residuet suspenderes i 120 ml dioksan. Ammoniakk ledes inn i suspensjonen ved romtemperatur under omrøring i 15 minutter, hvorpå omrøringen fortsettes ved romtemperatur i 18 timer. Deretter fordampes oppløsningsmidlet i rotasjonsfordamper, residuet tilsettes vann og suspensjonen suges av. Etter vask med litt vann/metanol og tørking blir det tilbake 3,66 g (99,8% av det teoretiske)

Smp.: 226-228°C

R_f-verdi: 0,45 (kiselgel; toluen/dioksan/etanol/-
iseddik = 90:10:10:6)

Beregnet: C, 68,11; H, 4,84; N, 6,11;

Funnet: 67,98; 4,87; 6,28;

Analogt oppnås:

1) 6-aminokarbonyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-karboksylsyre-metylester

Smp.: 162-164°C

R_f-verdi: 0,44 (kiselgel; toluen/dioksan/etanol/-
iseddik = 90:10:10:6)

Eksempel XXXIINaftalen-2,6-dikarboksylsyre-monometylester

Til en 70-75°C varm oppløsning av 5 g naftalen-2,6-dikarboksylsyre-dimetylester i 80 ml dimetylformamid tilsettes hurtig en suspensjon av 1,96 g natrium-n-propylmerkaptid (fremstillet fra n-propylmerkaptan og natriumhydrid) i 20 ml dimetylformamid. Etter omrøring i 2 timer ved romtemperatur avkjøles reaksjonsblandingen noe og tilsettes isvann og hydrogenperoksydoppløsning. Reaksjonsblandingen surgjøres med saltsyre, bunnfallet suges av og vaskes med vann/metanol (3:1) og tørkes. Etter omkrystallisasjon fra dioksan blir det tilbake 3,2 g (69% av det teoretiske)

Smp.: 277-280°C (dekomp.)

R_f-verdi: 0,59 (kiselgel; toluen/dioksan/etanol/-
iseddik = 90:10:10:6)
Beregnet: C, 67,82; H, 4,38;
Funnet: 67,64; 4,17;

Eksempel XXXIII

7-cyano-2-naftalenkarboksylsyre-metylester

8,4 g 7-brom-2-naftalenkarboksylsyre-metylester og 3,0 g kobber(I)cyanid kokes under tilbakeløpskjøling i 20 timer i 30 ml dimetylformamid. Etter avkjølingen tilsettes vann, hvorpå blandingen surgjøres med saltsyre og omrøres med etylacetat. Den uoppløste del frafiltreres, fasene separeres og den vandige fase ekstraheres 4 ganger med etylacetat. De samlede organiske faser vaskes med vann, tørkes over magnesiumsulfat og inndampes på rotasjonsfordamper. Residuet kromatograferes på en kiselgel-søyle med cykloheksan/etylacetat.

Utbytte: 1,4 g (21% av det teoretiske)

Smp.: 137-139°C

R_f-verdi: 0,52 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 8:2)
Beregnet: C, 73,92; H, 4,30; N, 6,63;
Funnet: 73,94; 4,39; 6,65;

Analogt oppnås:

(1) 3-(4-cyanofenyl)cyklobutankarboksylsyre

R_f-verdi: 0,48 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat/-
iseddik = 40:20:1)

Beregnet: C, 71,63; H, 5,51; N, 6,96;
Funnet: 71,97; 5,51; 7,04;

(2) 4-(4-cyanofenyl)cykloheksanon-etylenketal

Smp.: 132-133°C

R_f-verdi: 0,40 (kiselgel; petroleter/etylacetat = 3:1)
Beregnet: C, 74,04; H, 7,04; N, 5,76;
Funnet: 73,84; 7,10; 5,58;

(3) 4'-cyano-3-bifenyllylkarboksylsyre-metylester

R_f-verdi: 0,39 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 4:1)

Eksempel XXXIV7-brom-2-naftalenkarboksylsyre-metylester

15,7 g 2,7-dibromnaftalen i 160 ml tørr tetrahydrofuran tilsettes langsomt 22 ml 2,5M n-butyllitiumoppløsning i heksan ved -70°C. Etter omrøring i 1 time ved -70°C ledes det inn en svak strøm av tørket karbondioksyd, hvorunder temperaturen holdes lavere enn -60°C. Etter at den eksoterme reaksjon har avtatt avbrytes karbondioksydtilførselen. Reaksjonsblandingen tilsettes dietyleter og bunnfallet suges av og vaskes med eter. Bunnfallet suspenderes i vann, surgjøres med kons. saltsyre, omrøres i 20 minutter, suges av, vaskes med vann og tørkes. Mellomproduktet kokes deretter under tilbakeløpskjøling i 3 timer med 400 ml metanol og 7 ml tionylklorid. Etter avkjøling frafiltreres uløst materiale og filtratet inndampes i rotasjonsfordamper. Etter kromatografi over på kiselgelsøyle med cykloheksan/etylacetat (98:2) isoleres 7,6 g produkt (52% av det teoretiske).

Smp.: 120-122°C

R_f-verdi: 0,47 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 95:5)

Eksempel XXXV6-cyano-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-karboksylsyre-metylester

6,8 g 6-aminokarbonyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-karboksylsyre-metylester, 9,65 g trifenyfosfin, 4,7 g tetraklorometan, 3,1 g trietylamin og 40 ml kloroform blandes sammen og omrøres i 4 timer ved 60°C. Etter tilsetning av ytterligere 2,7 g trifenyfosfin fortsettes omrøringen i 1 time ved 60°C. Etter avkjøling blir reaksjonsblandingen inndampet, residuet utrørt med etylacetat og det uløste materiale suget av. Filtratet inndampes og kromatograferes deretter på en kiselgelsøyle med cykloheksan/etylacetat (85:15) og deretter (1:1)

Utbytte: 5,4 g (86% av det teoretiske)

Smp.: 79-81°C

R_f-verdi: 0,70 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 1:1)

Beregnet: C, 72,53; H, 6,09; N, 6,51;

Funnet: 72,66; 6,18; 6,57;

Eksempel XXXVIN-[4-(4-benzyloksyfenyl)butyl]-N-tert-butyloksykarbonyl-amin

16,8 g 4-(4-benzyloksyfenyl)butylamin oppløses i 200 ml metanol. Oppløsningen avkjøles til metningspunktet, hvorpå en oppløsning av 17 g pyrokarbonsyre-di-tert-butylester dråpevis tilsettes. Blandingen omrøres i 2 timer ved romtemperatur, inndampes, tilsettes mettet natriumkloridoppløsning og ekstraheres med metylenklorid. Metylenkloridfasen inndampes og det gjenværende produkt benyttes videre uten ytterligere rensing.
R_f-verdi: 0,57 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 5:2)

Analogt oppnås:

(1) 4-[(tert-butyloksykarbonylamino)metyl]fenol

Oppløsningsmiddel: metanol/tetrahydrofuran

R_f-verdi: 0,54 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 90:10:1)

(2) 4-[2-(tert-butyloksykarbonylamino)etyl]fenol

Oppløsningsmiddel: metanol/tetrahydrofuran

R_f-verdi: 0,61 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 90:10:1)

(3) 1-benzyloksy-3-[4-(tert-butyloksykarbonylamino)butyl]benzen

Oppløsningsmiddel: tetrahydrofuran

R_f-verdi: 0,69 (kiselgel; metylenklorid)

(4) 1-benzyloksy-4-[4-(tert-butyloksykarbonylamino)butyl]benzen

Reduksjon i tetrahydrofuran/metanol

R_f-verdi: 0,57 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat)

(5) (3R,5S)-3-[4-(tert-butyloksykarbonylamino)butyl]-5-

[(metansulfonyloksy)metyl]-1-metyl-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,30 (kiselgel; etylacetat/metanol = 20:1)

Eksempel XXXVII6-(tert-butyloksykarbonylamino)-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-karboksylsyre

180 mg 6-amino-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-karboksylsyre tilsettes 6 ml dioksan, 2 ml vann og 0,9 ml 1N natronlut. Til dette tilsettes 220 mg pyrokarbonsyre-di-tert-butylester under is-avkjøling. Etter omrøring i 2 timer ved romtemperatur, fordampes dioksanet i vakuum og residuet fortynnes med noe isvann. Produktet utfelles ved tilsetning av 200 mg sitronsyre i 2 ml vann og tørkes.

Utbytte: 210 mg (81% av det teoretiske)

Smp.: 185-187°C

R_f-verdi: 0,71 (kiselgel; toluen/dioksan/etanol/-
iseddik = 90:10:10:6)

Beregnet: C, 65,96; H, 7,26; N, 4,81;

Funnet: 65,95; 7,48; 4,83;

Analogt oppnås:

(1) 4-[3-(tert-butyloksykarbonylamino)cyklobutyl]benzosyre

R_f-verdi: 0,52 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 1:1)

(2) 4-[3-(tert-butyloksykarbonylamino)fenyl]smørsyre

R_f-verdi: 0,20 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 19:1)

(3) 2-(tert-butyloksykarbonylamino)-indan-5-karboksylsyre

R_f-verdi: 0,44 (kiselgel; metylenklorid/etanol = 15:1)

(4) 2-[(tert-butyloksykarbonylamino)metyl]indan-5-eddiksyre

Smp.: 123-124°C

R_f-verdi: 0,56 (kiselgel; metylenklorid/etanol = 10:1)

(5) 3-[3-(tert-butoksykarbonylamino)propyl]fenol

R_f-verdi: 0,45 (kiselgel; metylenklorid/etanol = 15:1)

(6) 4-[5-(tert-butyloksykarbonylamino)pentyl]fenol

R_f-verdi: 0,70 (kiselgel; metylenklorid/cykloheksan/-
metanol/kons. vandig ammoniakk = 68:15:15:2)

- (7) 3-[3-(tert-butyloksykarbonylamino)fenyl]propionsyre
R_f-verdi: 0,40 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 9:1)
- (8) 3-[4-(tert-butyloksykarbonylamino)fenyl]propionsyre
R_f-verdi: 0,54 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 9:1)
- (9) 4-[4-(tert-butyloksykarbonylamino)fenyl]smørsyre
R_f-verdi: 0,54 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 9:1)
- (10) 8-(tert-butyloksykarbonylamino)oktanoiksyre
R_f-verdi: 0,63 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 9:1)
- (11) cis-4-[4-(tert-butyloksykarbonylamino)cykloheksyl]fenol
Ved omsetning av cis/trans-blandingen og utfelling av cis-forbindelsen med 2N saltsyre.
Smp.: 210-213°C
R_f-verdi: 0,53 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 20:1)
- (12) trans-4-[4-(tert-butyloksykarbonylamino)cykloheksyl]fenol
Ved omsetning av cis/trans-blandingen, utfelling av cis-forbindelsen med 2N saltsyre og opparbeidning av filtratet.
Smp.: 211-214°C (etanol)
R_f-verdi: 0,53 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 20:1)
- (13) 4-[cis/trans-4-(tert-butyloksykarbonylamino)cykloheksyl]-benzoesyre
R_f-verdi: 0,52 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 4:1:0,25)
- (14) 4-[cis-4-[(tert-butyloksykarbonyl)aminometyl]]cykloheksyl]-fenol
R_f-verdi: 0,47 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 2:1)
- (15) 4-[trans-4-[(tert-butyloksykarbonyl)aminometyl]]cykloheksyl]-fenol
R_f-verdi: 0,46 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 2:1)

(16) 4-(tert-butyloksykarbonylamino)kaneltsyre
R_f-verdi: 0,38 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 15:1)

Eksempel XXXVIII

2-[(tert-butyloksykarbonylamino)metyl]indan-5-karboksytsyre

4,5 g 2-aminometylindan-5-karboksytsyre-hydroklorid
oppløses i en blanding av 75 ml tetrahydrofuran, 75 ml vann og
5,6 ml trietylamin og tilsettes under omrøring 5,2 g pyrokarbon-
syre-di-tert-butylester. Omrøringen fortsettes ved romtemperatur
i 64 timer, hvorpå tetrahydrofuranet fordampes i vakuum, den
vandige fase ekstraheres med eter og surgjøres med sitronsyre.
Den ekstraheres med eter, hvorefter den oppnådde organiske fase
inndampes.

Utbytte: 5,0 g (86% av det teoretiske)
R_f-verdi: 0,58 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
iseddik = 9:1:0,1)

Analogt oppnås:

(1) 3-[(tert-butyloksykarbonylamino)metyl]fenol
Oppløsningsmiddel: metanol/tetrahydrofuran
R_f-verdi: 0,43 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 30:10:1)

(2) 3-[2-(tert-butyloksykarbonylamino)metyl]fenol
Oppløsningsmiddel: metanol/tetrahydrofuran
R_f-verdi: 0,49 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 12:1)

(3) 3-[2-(tert-butyloksykarbonylamino)etyl]benzoesyre
Oppløsningsmiddel: metanol/tetrahydrofuran
Smp.: 115-120°C
R_f-verdi: 0,51 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 10:1)

(4) 4-[2-(tert-butyloksykarbonylamino)etyl]benzoesyre
Oppløsningsmiddel: metanol/tetrahydrofuran
Smp.: 152-155°C
R_f-verdi: 0,42 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 10:1)

(5) 2-(tert-butyloksykarbonylamino)indan-5-eddiksyre

Oppløsningsmiddel: metanol

R_f-verdi: 0,38 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 10:1)

(6) (3R,5S)-3-allyl-1-(tert-butyloksykarbonyl)-5-hydroksymetylpyrrolidin

R_f-verdi: 0,60 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 1:1)

Eksempel XXXIX

3-[4-[(tert-butyloksykarbonylamino)metyl]fenyl]propionsyre

2 g 3-[4-(aminometyl)fenyl]propionsyre-metylester oppløses i 80 ml metanol, tilsettes 8,7 ml 2N natronlut og omrøres i 30 minutter ved romtemperatur. Blandingen inndampes i vakuum, residuet tas opp i 30 ml av en 2:1 blanding dioksan/vann og tilsettes 2,1 g pyrokarbonsyre-di-tert-butylester, hvorpå den får stå i 16 timer ved romtemperatur. Etter inndampning til ca. 10 ml og innstilling av pH 2-3 med sitronsyre, ekstraheres blandingen med etylacetat. Etylacetatfasen vaskes med vann, behandles med aktivkull og inndampes.

Utbytte: 1,7 g (71% av det teoretiske)

R_f-verdi: 0,63 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 9:1)

Eksempel XL

6-amino-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-karboksylsyre

500 mg 6-aminokarbonyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-karboksylsyre, 1,42 g [bis(trifluoracetoksy)jod]benzen, 3 ml vann og 10 ml acetonitril omrøres ved romtemperatur i 38 timer. Acetonitrilet inndampes i rotasjonsfordamper, residuet fortynnes med vann og blandingen ekstraheres to ganger med etylacetat. Den vandige fase konsentreres noe og innstilles deretter på pH 4-5 med 2N natronlut. Bunnfallet suges av, vaskes med vann og tørkes.

Utbytte: 250 mg (54% av det teoretiske)

Smp.: >260°C

R_f-verdi: 0,04 (kiselgel; toluen/dioksan/etanol/-iseddik = 90:10:10:6)

Analogt oppnås:

(1) 4-(3-aminocyklobutyl)benzonitril

R_f-verdi: 0,27 (kiselgel; etylacetat/metanol = 3:1)

Beregnet: C, 76,71; H, 7,02; N, 16,26;

Funnet: 76,40; 7,18; 15,95;

Eksempel XLI

3-(4-bromfenyl)cyklobutankarboksylsyre

2 g 3-(4-bromfenyl)cyklobutandikarboksylsyre oppvarmes i 15 minutter under nitrogen til 120°C. Etter avkjøling til romtemperatur tas residuet opp i 20 ml 2N natronlut og ekstraheres tre ganger med metylenklorid. Den vandige fase tilsettes 20 ml 2N saltsyre under is-avkjøling og ekstraheres med metylenklorid. Den organiske fase tørkes med natriumsulfat og inndampes i rotasjonsfordamper.

Utbytte: 1,6 g (90% av det teoretiske)

Smp.: 85-90°C

R_f-verdi: 0,51 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 2:1)

Beregnet: C, 51,79; H, 4,35; Br, 31,32;

Funnet: 51,60; 4,30; 31,37;

Eksempel XLII

3-(4-bromfenyl)cyklobutandikarboksylsyre

17,5 g 1,3-[bis(p-tosyloksy)]-2-(4-bromfenyl)-propan, 5,2 ml malonsyredietylester og 100 ml tørr dioksan oppvarmes under nitrogen til 90°C. Til dette tilsettes forsiktig (sterk skumming!) porsjonsvis 2,83 g natriumhydrid (55% i olje) og blandingen kokes i 18 timer under tilbakeløpskjøling. Etter avkjøling fordampes oppløsningsmidlet i rotasjonsfordamper, hvorpå residuet tilsettes 25 ml etanol/vann (1:1) og 4 g kaliumhydroksyd og kokes i 3 timer under tilbakeløpskjøling. Deretter inndampes til tørrhet i rotasjonsfordamper, hvorefter residuet tas opp i vann og ekstraheres to ganger med tert-butylmetyleter. Den vandige fase surgjøres med konsentrert saltsyre under is-avkjøling, hvorefter bunnfallet suges av og tørkes.

Utbytte: 7,58 g (78% av det teoretiske)

R_f-verdi: 0,27 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat (1:1)

Beregnet: C, 48,19; H, 3,71; Br, 26,71
Funnet: 48,10; 3,84; 26,96

Eksempel XLIII

4-(3-aminocyklobutyl)benzosyre-hydroklorid

1,8 g 4-(3-aminocyklobutyl)benzonitril kokes med 20 ml kons. saltsyre under tilbakeløpskjøling. Etter avkjøling suges bunnfallet av og vaskes med 10 ml is-vann og tørkes ved 60°C.

Utbytte: 2,4 g (100% av det teoretiske)

Smp.: >200°C

Beregnet: C, 58,03; H, 6,20; N, 6,15; Cl, 15,57;

Funnet: 57,85; 6,36; 6,25; 15,59;

Analogt oppnås:

(1) 3'-nitro-bifenyl-4-karboksylsyre

Det benyttes 75% svovelsyre og oppvarming i 16 timer til 150°C.

Smp.: 311-314°C (decomp.)

Eksempel XLIV

4-[3-(aminokarbonyl)cyklobutyl]benzonitril

6,22 g 3-(4-cyanofenyl)cyklobutankarboksylsyre oppløses i 20 ml tørr tetrahydrofuran, tilsettes 5,01 g karbonyldiimidazol og omrøres i 2 timer ved 50°C. Reaksjonsblandingen helles deretter over i en blanding av 15 ml kons. vandig ammoniakk og 50 g is. Bunnfallet suges av, vaskes med is-vann og tørkes.

Utbytte: 5,39 g (87% av det teoretiske)

Smp.: >200°C

R_f-verdi: 0,34 (kiselgel; etylacetat)

Beregnet: C, 71,98; H, 6,04; N, 13,99;

Funnet: 72,00; 6,15; 14,00;

Eksempel XLV

3-brom-4'-cyano-4-hydroksybifenyl

3,9 g 4'-cyano-4-hydroksybifenyl oppløses i 250 ml kloroform ved oppvarming til kokepunktet. Til oppløsningen tilsettes under fortsatt tilbakeløpsbehandling, 1 ml brom i 20 ml kloroform. Den farveløse oppløsningen avkjøles og inndampes.

Utbytte: 5,48 g (100% av det teoretiske)

Smp.: 186-189°C

R_f-verdi: 0,66 (kiselgel; 1,2-dikloretan/etylacetat = 9:1)

Beregnet: C, 56,96; H, 2,94; N, 5,11; Br, 29,15;

Funnet: 57,07; 3,15; 5,03; 29,14;

Eksempel XLVI

4'-cyano-4-hydroksy-3-nitrobifenyl

Til 15,3 g 4'-cyano-4-hydroksybifenyl i 900 ml iseddik tilsettes langsomt og dråpevis en blanding av 5,3 ml 65% salpetersyre og 5,3 ml vann. Deretter omrøres i 1,5 timer ved 100°C. Etter avkjøling settes blandingen tilside ved romtemperatur i 18 timer. Reaksjonsblandingen helles over i 3 liter vann, bunnfallet suges av, vaskes med vann og oppløses i metylenklorid. Etter tørking over natriumsulfat og fordampning av oppløsningsmidlet blir det igjen 17,8 g (100% av det teoretiske)

Smp.: 179-180°C

R_f-verdi: 0,83 (kiselgel; 1,2-dikloretan/etylacetat = 9:1)

Beregnet: C, 64,99; H, 3,36; N, 11,66;

Funnet: 64,89; 3,47; 11,69;

Analogt oppnås:

(1) 4-cyano-4'-nitro-bifenyl

Omsetning i rykende salpetersyre ved maksimalt 30°C

Smp.: 187-190°C

Eksempel XLVII

4'-cyano-3-fluor-4-metoksybifenyl

6,7 g 3-fluor-4-metoksyfenylborsyre/3-fluor-4-metoksyfenylborsyre-anhydrid, 4,9 g 4-brombenzonitril, 11,3 ml trietylamin, 0,5 g tri-*o*-tolylfosfin og 0,2 g palladium(II)acetat omrøres i 110 ml dimetylformamid i 3 dager ved 100°C. Deretter fordeles blandingen mellom iskald fortynnet saltsyre og etylacetat, den organiske fase suges av og den vandige fase ekstraheres med etylacetat. De organiske fasene kombineres, tørkes med natriumsulfat og inndampes. Residuet utgitt med metylenklorid og filtreres. Filtratet inndampes og renses over en kiselgelsøyle med metylenklorid/petroleter (1:1)

Utbytte: 2,75 g (45% av det teoretiske)

Smp.: 103-104°C

R_f-verdi: 0,55 (kiselgel; metylenklorid/petroleter = 1:1)

Analogt oppnås:

(1) 4'-cyano-4-metoksy-3-trifluormetylbifenyl

Smp.: 126-127°C

R_f-verdi: 0,51 (kiselgel; metylenklorid/petroleter = 1:1)

Beregnet: C, 64,98; H, 3,64; N, 5,05;

Funnet: 64,75; 3,79; 4,97;

(2) 4'-aminokarbonyl-3'-klor-4-metoksybifenyl

Smp.: 207-208°C

R_f-verdi: 0,78 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 9:1)

(3) 4'-cyano-4-metoksy-2'-metylbifenyl

Smp.: 77-78°C

R_f-verdi: 0,50 (kiselgel; metylenklorid/petroleter = 1:1)

Beregnet: C, 80,69; H, 5,87; N, 6,27;

Funnet: 80,48; 5,94; 5,98;

(4) 4'-cyano-2,3-dimetyl-4-metoksybifenyl

Smp.: 114-115°C

R_f-verdi: 0,65 (kiselgel; metylenklorid/petroleter = 1:1)

Beregnet: C, 80,97; H, 6,37; N, 5,30;

Funnet: 81,17; 6,56; 5,86;

(5) 3'-nitro-3-bifenylkarboksylsyre-metylester

Smp.: 88-89°C

R_f-verdi: 0,61 (kiselgel; metylenklorid)

(6) 4'-cyano-3-nitro-bifenyl

Smp.: 164-165°C

(7) 3-nitro-3'-(N-ftalimido)bifenyl

Smp.: 222°C (decomp.)

(8) 4'-brom-3-bifenyllylkarboksylsyre-metylester

R_f-verdi: 0,59 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 4:1)

(9) 4'-cyano-3'-fluor-4-metoksybifenyl

Omsetning ved romtemperatur

Smp.: 154-156°C

Beregnet: C, 74,00; H, 4,44; N, 6,16;

Funnet: 73,93; 4,55; 6,20;

Eksempel XLVIII

3-fluor-4-metoksyfenylborsyre/3-fluor-4-metoksy-fenylborsyre-anhydrid

Til 1,8 g magnesiumspon i 15 ml toluen/tetrahydrofuran (8:2) tilsettes noen dråper 4-brom-2-fluoranol. Etter at reaksjonen har startet tilsettes dråpevis 15 g 4-brom-2-fluoranol i 85 ml toluen/tetrahydrofuran (8:2). Derved holdes temperaturen ved 35-40°C. Omrøringen fortsettes i 1/2 time ved 40°C, hvorpå oppløsningen avkjøles og under kraftig omrøring dryppes inn i en oppløsning av 33,5 ml triisopropylborat i 100 ml toluen/tetrahydrofuran (1:1) som er avkjølt til -70°C. Etter 2 timers omrøring ved -70°C får blandingen i løpet av natten anta romtemperatur. Den helles over på is-vann, hvorefter blandingen ekstraheres tre ganger med etylacetat. De kombinerte organiske fasene tørkes og inndampes. Residuet utgis med tert-butylmetyleter og hovedmengden av produktet (5,15 g) suges av. Av moderluten oppnås ved utfelling og påfølgende rensing ved søylekromatografi på kiselgel med etylacetat/metylenklorid (1:1) ytterligere 1,5 g.

Totalutbytte : 6,75 g (69% av det teoretiske)

Smp.: 216-218°C

R_f-verdi: 0,68 (kiselgel; metylenklorid/etylacetat = 1:1)

Analogt ble fremstillet:

(1) 4-metoksy-3-trifluormetylphenylborsyre/4-metoksy-3-trifluormetylphenylborsyre-anhydrid

Smp.: 217-218°C

R_f-verdi: 0,70 (kiselgel; metylenklorid/etylacetat = 1:1)

(2) 2,3-dimetyl-4-metoksyfenylborsyre/2,3-dimetyl-4-metoksyfenylborsyre-anhydrid

Smp.: 251-253°C, sintrer fra 239°C

R_f-verdi: 0,65 (kiselgel; metylenklorid/etylacetat = 1:1)

Eksempel XLIX

trans-4-(4-cyanofenyl)cykloheksanol

Til 1 g 4-(4-cyanofenyl)cykloheksanon i 40 ml metanol tilsettes porsjonsvis 0,8 g natriumborhydrid under is-avkjøling og omrøring. Etter omrøring i 4 timer uten avkjøling foretas inndampning, hvorpå residuet tilsettes is-vann og 5 ml natronlut og omrøres i 15 minutter. Blandingen ekstraheres med tert.-butylmetyleter og den organiske fase tørkes og inndampes. Etter kromatografi over en kiselgelsøyle med etylacetat/petroleter (3:1) oppnås 0,8 g (80% av det teoretiske)

R_f-verdi: 0,61 (kiselgel; etylacetat)

Eksempel L

4-(4-cyanofenyl)cykloheksanon

4 g 4-(4-cyanofenyl)cykloheksanon-etylenketal, 120 ml aceton, 12 ml vann og 0,5 g toluensulfonsyre-pyridiniumsalt kokes i 24 timer under tilbakeløpskjøling. Blandingen inndampes og tas opp i tert-butylmetyleter. Oppløsningen vaskes med mettet natriumkloridoppløsning og med vann, tørkes med magnesiumsulfat og inndampes i rotasjonsfordamper. Ved søylekromatografi på kiselgel med petroleter/etylacetat (3:1) oppnås 2,4 g utgangsmateriale og 1,1 g (33,5% av det teoretiske) sluttprodukt.

Smp.: 127-128°C

R_f-verdi: 0,33 (kiselgel; petroleter/etylacetat = 2:1)

Eksempel LI

4-(4-bromfenyl)cykloheksanon-etylenketal

8 g 4-(4-bromfenyl)cykloheks-3-enon-etylenketal i 80 ml etanol med platinaoksyd hydreres ved romtemperatur under et hydrogentrykk på 3 bar i 8 minutter. Oppløsningen tilsettes fast kaliumhydrogenkarbonat og inndampes. Residuet fordeles mellom etylacetat og vann, den organiske fase fraskilles, tørkes og inndampes i rotasjonsfordamper. Etter søylekromatografi

på kiselgel med petroleter/etylacetat (9:1) oppnås 1,6 g (20% av det teoretiske)

Smp.: 70-71°C

R_f-verdi: 0,44 (kiselgel; petroleter/etylacetat = 9:1)

Beregnet: C, 56,58; H, 5,76; Br, 26,89;

Funnet: 56,84; 5,94; 26,72;

Eksempel LII

4-(4-bromfenyl)cykloheks-3-enon-etylenketal

34,2 g 4-(4-bromfenyl)-4-hydroksycykloheksanon-etylenketal, 0,4 g p-toluensulfonsyre, 40 ml etylenglykol og 350 ml toluen kokes i 3 timer med påsatt vann-avskiller. Etter avkjøling fortynnes blandingen med etylacetat og vaskes med mettet vandig kaliumkarbonatoppløsning og med mettet vandig natriumklorid-oppløsning. Den organiske fase tørkes, inndampes og kromatograferes med metylenklorid over en kort kiselgelsøyle.

Utbytte: 25 g (77% av det teoretiske)

Smp.: 108-109°C

R_f-verdi: 0,52 (kiselgel; metylenklorid)

Eksempel LIII

4-(4-bromfenyl)-4-hydroksycykloheksanon-etylenketal

Til 38,1 g 1,4-dibrombenzen i 220 ml tørr eter tilsettes dråpevis ved 0-5°C 64,8 ml av en 2,5M n-butyllitiumoppløsning i heksan, hvorpå omrøringen fortsettes i 20 minutter ved 0°C. Deretter tilsettes dråpevis 25,2 g 1,4-cykloheksandion-mono-etylenketal i 100 ml tørr tetrahydrofuran ved -10 til +5°C og omrøres deretter over natten ved romtemperatur. Blandingens helles over på is og ekstraheres med etylacetat. Den organiske fase vaskes med mettet vandig natriumkloridoppløsning, tørkes, inndampes til 80 ml og tilsettes 700 ml petroleter.

Krystalliset (34,4 g) suges av. Av moderluten oppnås ytterligere 4,3 g produkt ved inndampning.

Totalutbytte: 38,7 g (76% av det teoretiske)

Smp.: 156-158°C

R_f-verdi: 0,50 (kiselgel; etylacetat/petroleter = 2:3)

Analogt oppnås:

(1) 1-benzyloksy-4-[cis/trans-4-(dibenzylamino)-1-hydroksycykloheksyl]benzen

R_f-verdi: 0,52 og 0,36 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 4:1)

(2) 2-[4-[4-(dibenzylamino)-1-hydroksy-cykloheksyl]fenyl]-4,4-dimetyl-oksazolin

trans-produkt: R_f-verdi: 0,30 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 2:1)

cis-produkt: R_f-verdi: 0,16 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 2:1)

(3) 1-benzyloksy-4-[cis/trans-4-(dibenzylaminometyl)-1-hydroksy-cykloheksyl]benzen

R_f-verdi: 0,45 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 4:1)

Eksempel LIV

4'-(N-benzyloksykarbonylamidino)-4-hydroksybifenyl x 0,25 vann

Til 2,5 g 4'-amidino-4-hydroksybifenyl-hemikarbonat suspendert i 30 ml dioksan tilsettes 3,6 g klormaursyre-benzylester. Deretter tilsettes dråpevis 3,05 g trietylamin i 5 ml dioksan ved romtemperatur. Etter omrøring i 1 time ved romtemperatur heves temperaturen i løpet av 30 minutter til 80°C. Etter avkjøling inndampes reaksjonsblandingen i rotasjonsfordamper, hvorefter residuet tas opp i 50 ml etylacetat. Ved utristing med is-vann tilsatt noe fortynnet saltsyre, begynner det diacylerte mellomprodukt å utkrystalliseres. Krystalliset suges av, tas opp i metanol, tilsettes 1,5 ml 15N natronlut og oppvarmes deretter på et dampbad i 10 minutter. Deretter surgjøres reaksjonsblandingen med iseddik og inndampes. Residuet oppløses i etylacetat/metanol, vaskes med vann og mettet natriumkloridoppløsning hvorunder det stadig tilsettes noe metanol. Den organiske fase blir deretter tørket og inndampet. Residuet utrøres med litt etylacetat, hvorpå suspensjonen avkjøles og faststoffet suges av og ettervaskes med etylacetat/petroleter. Råproduktet kokes deretter ut med aceton og filtreres, hvorefter acetonfiltratet inndampes. Utbytte: 1,45 g (46% av det teoretiske)
Smp.: 178-180°C (dekomp.)

R_f-verdi: 0,38 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 1:1)
Beregnet: C, 71,89; H, 5,32; N, 7,98;
Funnet: 71,82; 5,25; 7,88;

Eksempel LV

1,3-[bis-(p-tosyloksy)]-2-(4-bromfenyl)propan

Til 89,7 g 2-(4-bromfenyl)-1,3-dihydroksypropan i 300 ml pyridin tilsettes porsjonsvis 153,9 g p-toluensulfonsyreklorid ved 5°C, hvorefter blandingen omrøres i 18 timer ved romtemperatur. Deretter tilsettes reaksjonsblandingen dråpevis 200 ml is-vann og innstilles på pH 3 med saltsyre og omrøres i 1 time i et is-bad. Bunnfallet suges av, vaskes med is-vann/2N saltsyre (1:1), tørkes og omkrystalliseres fra etanol.

Utbytte: 61,1 g (30% av det teoretiske)

Smp.: 128-130°C

R_f-verdi: 0,45 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 3:1)

Beregnet: C, 51,21; H, 4,30; Br, 14,81; S, 11,88;

Funnet: 51,46; 4,35; 14,52; 12,10;

Eksempel LVI

2-(4-bromfenyl)-1,3-dihydroksypropan

Til 17,7 g litiumaluminiumhydrid i dietyleter tilsettes dråpevis 111,5 g (4-bromfenyl)malonsyre-dimetylester i 200 ml tetrahydrofuran i løpet av 1,75 timer ved en temperatur på 25°C. Etter omrøring i 3 timer til ved romtemperatur tilsettes forsiktig og dråpevis 50 ml vann under is-avkjøling. Deretter tilsettes blandingen 1 liter 15% svovelsyre, hvorpå den ekstraheres med etylacetat og den organiske fase tørkes med magnesiumsulfat. Etter fordampning av oppløsningsmidlet i rotasjonsfordamper blir det tilbake 90,9 g råprodukt (100% av det teoretiske).

R_f-verdi: 0,39 (kiselgel; etylacetat)

Analogt oppnås:

(1) 3-(4-benzylloksyfenyl)propanol

Oppløsningsmiddel: tetrahydrofuran under tilbakeløpskoking

Smp.: 52-56°C

R_f-verdi: 0,15 (kiselgel; metylenklorid)

(2) 3-(3-benzylloksyfenyl)propanol

Oppløsningsmiddel: tetrahydrofuran under tilbakeløpskoking

R_f-verdi: 0,23 (kiselgel; metylenklorid)

Eksempel LVII

(4-bromfenyl)malonsyre-dimetylester

3,8 g natriumhydrid (55% i paraffinolje) vaskes med tørr toluen og suspenderes deretter i 100 ml tørr toluen. Ved 60°C tilsettes dråpevis en oppløsning av 10 g (4-bromfenyl)eddiksyre-metylester og 11 ml karbonsyre-dimetylester i 10 ml toluen i løpet av 30 minutter. Reaksjonsblandingen omrøres i ytterligere 3 1/2 time ved 60°C, hvorpå det utfelte bunnfall suges av.

Etter vask av bunnfallet med toluen overføres det porsjonsvis til en blanding av 100 ml mettet vandig natriumkloridoppløsning og 25 ml iseddik. Blandingen ekstraheres med dietyleter, hvorefter eterfasen tørkes og inndampes i rotasjonsfordamper. Residuet utgnis med petroleter, suges av og tørkes.

Utbytte: 7 g (56% av det teoretiske)

Smp.: 77-79°C

R_f-verdi: 0,41 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 3:1)

Beregnet: C, 46,02; H, 3,86; Br, 27,83;

Funnet: 45,99; 3,86; 27,88;

Eksempel LVIII

2-aminoindan-5-eddiksyre-hydroklorid

3,6 g 2-aminoindan-5-eddiksyre-metylester-hydroklorid kokes under tilbakeløpskjøling i 160 ml halvkonsentrert saltsyre i 3 timer. Saltsyren avdestilleres og det gjenværende produkt utgnis med litt etanol, frafiltreres under sug og tørkes i vakuum.

Utbytte: 2,5 g (73,5% av det teoretiske)

Smp.: 225-230°C

Eksempel LIX3-[4-(tert-butyloksykarbonylamino)butyl]fenol

13,5 g 1-benzyloksy-3-[4-(tert-butyloksykarbonylamino)-butyl]benzen ristes med 6 g palladium (10% på aktivkull) i 200 ml etylacetat ved 40°C under et hydrogentrykk på 3 bar. Etter 5 minutter er det teoretiske hydrogenopptak avsluttet. Blandingen avkjøles og filtreres, hvorpå filtratet inndampes i rotasjonsfordamper.

Utbytte: 9,6 g (95% av det teoretiske)

R_f-verdi: 0,51 (kiselgel; metylenklorid/etanol = 15:1)

Analogt oppnås:

(1) 4-[4-(tert-butyloksykarbonylamino)butyl]fenol

R_f-verdi: 0,33 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 5:2)

Eksempel LX3-(3-benzyloksyfenyl)propionsyre-benzylester

16,6 g 3-(3-hydroksyfenyl)propionsyre, 27,7 g kaliumkarbonat og 36 ml benzylbromid i 150 ml dimetylformamid omrøres ved romtemperatur i 17 timer. Deretter tilsettes ytterligere 10 g kaliumkarbonat og 10 ml benzylbromid og omrøringen fortsettes i 7 timer ved romtemperatur, deretter 1 dag ved 50°C og senere 1 dag ved 100°C. Etter avkjøling helles blandingen over i 1 liter vann og ekstraheres med etylacetat, hvorpå den organiske fase tørkes over natriumsulfat og inndampes i rotasjonsfordamper.

Etter kromatografi med cykloheksan/metylenklorid (5:1) over en kiselgelsøyle oppnås 17,7 g (51% av det teoretiske)

R_f-verdi: 0,76 (kiselgel; metylenklorid)

Analogt oppnås:

(1) 3-(4-benzyloksyfenyl)propionsyre-benzylester

R_f-verdi: 0,63 (kiselgel; metylenklorid)

Eksempel LXI4-[3-(benzyloksykarbonylamino)propyl]fenol

2,5 g 4-(3-aminopropyl)fenol oppløses i 8,3 ml 2N natronlut og tilsettes porsjonsvis ved 0 til 5°C under omrøring 5 ml 4N natronlut og 3,2 g klormaursyre-benzylester i 3 ml toluen. Blandingen omrøres i 18 timer ved romtemperatur, surgjøres med fortynnet saltsyre og ekstraheres med etylacetat, hvorefter den organiske fase tørkes over natriumsulfat, filtreres over aktivkull og inndampes i rotasjonsfordamper. Råproduktet renses med metylenklorid/metanol (100:1) over en kiselgelsøyle.

Utbytte: 3,1 g (66% av det teoretiske)

R_f-verdi: 0,51 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 15:1)

Eksempel LXII4-(4-metoksyfenyl)smørsyre-nitril

12,4 g natriumcyanid oppløses i 60 ml dimetylsulfoksyd under oppvarming til 100°C og tilsettes dråpevis 57,3 g 3-(4-metoksyfenyl)-propyljodid slik at temperaturen holdes mellom 100-120°C. Etter henstand ved romtemperatur i 16 timer røres blandingen inn i 200 ml vann og ekstraheres med eter, hvorefter den organiske fase inndampes.

Utbytte: 97 g (100% av det teoretiske)

R_f-verdi: 0,22 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 5:1)

Eksempel LXIII4-(4-benzyloksyfenyl)smørsyrenitril

29,4 g 3-(4-benzyloksyfenyl)-1-metansulfonyloksy-propan oppløses i 300 ml dimetylformamid og tilsettes 6 g natriumcyanid, hvorefter blandingen oppvarmes i 2 dager til 100°C. Oppløsningsmidlet avdestilleres i høyvakuum og residuet utrøres med vann og ekstraheres med etylacetat. Residuet etter inndampning av etylacetatet, renses kromatografisk over kiselgel (elueringsmiddel: metylenklorid).

Utbytte: 16,6 g (72% av det teoretiske)

R_f-verdi: 0,72 (kiselgel; metylenklorid)

Analogt oppnås:

(1) 4-(3-benzyloksyfenyl)smørsyrenitril

R_f-verdi: 0,69 (kiselgel; metylenklorid/cykloheksan = 1:1)

Eksempel LXIV

(3R,5S)-3-allyl-5-cyanometyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

56,6 g (3R,5S)-3-allyl-1-(3-fenylpropyl)-5-[(p-toluen-sulfonyloksy)metyl]-2-pyrrolidinon oppløses i 60 ml dimetylformamid, tilsettes 7,8 g natriumcyanid og omrøres i 45 minutter ved 90°C. Det tilsettes 500 ml is-vann og ekstraheres med eter.

Etter inndampning av eteren blir produktet tilbake som en olje.

Utbytte: 36,6 g (98% av det teoretiske)

R_f-verdi: 0,41 (kiselgel; eter/petroleter = 10:1 (etter to gangers utvikling))

Analogt oppnås:

(1) 5-(4-metoksyfenyl)valeriansyrenitril

Fremstillet fra 4-[4-(metansulfonyloksy)-butyl]anisol og natriumcyanid

R_f-verdi: 0,44 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 5:1)

Eksempel LXV

2-cyano-5-hydroksyindan

19,6 g 5-acetoksy-2-cyanoindan oppløses i 200 ml metanol, tilsettes 20 g kaliumkarbonat og kokes under tilbakeløpskjøling i 1 time. Faststoffet frafiltreres, filtratet inndampes, tilsettes fortynnet saltsyre og ekstraheres med etylacetat. Etylacetatfasen behandles med aktivkull, filtreres over kiselgel og inndampes.

R_f-verdi: 0,47 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 15:1)

Eksempel LXVI

5-acetyl-2-cyanoindan

40 g aluminiumklorid suspenderes i 180 ml 1,2-dikloreten og tilsettes under omrøring 13,2 ml acetylchlorid. Deretter tilsettes porsjonsvis 17,2 g 2-cyanoindan, hvorunder temperaturen holdes lavere enn 40°C. Etter omrøring i ytterligere 3 timer ved romtemperatur og uthelling på is, gjøres blandingen sterkt sur med saltsyre og ekstraheres med metylenklorid som på

forhånd er tilsatt metanol. Den organiske fase vaskes med mettet natriumkloridoppløsning og vann og inndampes etter tørking med natriumsulfat. Ved utgnidning med diisopropyleter utkrystalliseres produktet.

Utbytte: 19,3 g (87% av det teoretiske)

R_f-verdi: 0,34 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 2:1)

Analogt oppnås:

(1) 5-acetyl-2-(acetylaminometyl)indan

Smp.: 90-92°C

Eksempel LXVII

5-acetoksy-2-cyanoindan

En blanding av 18,4 g 5-acetyl-2-cyanoindan, 34 g m-klorperoksybenzoesyre og 300 ml kloroform omrøres i en uke ved romtemperatur uten lystilgang. De faste komponenter frafiltreres og filtratet fortynnes med 300 ml metylenklorid og utristes suksessivt med natriumsulfatoppløsning, natriumbikarbonatoppløsning og mettet natriumkloridoppløsning. Råproduktet som blir igjen etter inndampning av den organiske fase, opparbeides videre i den foreliggende form.

Utbytte: 19,6 g (98% av det teoretiske)

R_f-verdi: 0,44 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 2:1)

Eksempel LXVIII

4-(3-cyanofenyl)smørsyre

12,7 g 4-(3-aminofenyl)smørsyre-hydroklorid oppløses i 50 ml vann og 5 ml konsentrert saltsyre. Til denne oppløsningen tilsettes dråpevis en oppløsning av 4,07 g natriumnitritt i 20 ml vann ved 0 til -5°C i løpet av 30 minutter. Oppløsningen tilsettes dråpevis ved 70°C til en blanding av 40 ml vann, 17,3 g kaliumcyanid og 5,9 g kobber(I)cyanid. Den holdes i ytterligere 15 minutter ved denne temperatur og avkjøles deretter til romtemperatur, hvorpå pH innstilles på 5-6 med iseddik. Blandingen ekstraheres med etylacetat og råproduktet som oppnås etter inndampning, renses ved kromatografi over kiselgel (elueringsmiddel: metylenklorid/metanol = 50:1)

Utbytte: 4,5 g (40% av det teoretiske)

R_f-verdi: 0,27 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 19:1)

Analogt oppnås:

(1) 2-cyano-7-metoksy-9,10-dihydrofenantren

R_f-verdi: 0,52 (kiselgel; metylenklorid/cykloheksan = 3:1)

Eksempel LXIX

2-(aminometyl)indan-5-karboksylsyre-hydroklorid

7,5 g 2-(acetylaminometyl)indan-5-karboksylsyre i 180 ml halvkonsentrert saltsyre kokes under tilbakeløpskjøling i 2 dager. Produktet som blir tilbake etter inndampning, opparbeides umiddelbart videre.

Utbytte: 6,6 g (90% av det teoretiske)

R_f-verdi: 0,34 (kiselgel; metanol med 2% vandig ammoniakk)

Analogt oppnås:

(1) 2-aminoindan-5-karboksylsyre-hydroklorid

R_f-verdi: 0,67 (kiselgel; metanol/kons. vandig ammoniakk = 1:0,02)

Eksempel LXX

2-(acetylaminometyl)indan-5-karboksylsyre

18 g 5-acetyl-2-(acetylaminometyl)indan omrøres sammen med en oppløsning av 47 g natriumhydroksyd i 500 ml vann og 15 ml brom i 64 timer ved romtemperatur. Det tilsettes 7,5 ml 40% natriumbisulfittoppløsning og ekstraheres med eter. Den vandige fase bringes til pH 4 med svovelsyre og inndampes til 250 ml i vakuum. Det utfelte bunnfall frafiltreres og filtratet ekstraheres med metylenklorid. Den organiske fase inndampes og residuet utgis med etylacetat til en krystallinsk masse.

Utbytte: 7,5 g (41% av det teoretiske)

Smp.: 184-185°C

Analogt oppnås:

(1) 2-acetylaminoinndan-5-karboksylsyre

R_f-verdi: 0,31 (kiselgel; metylenklorid/etanol = 15:1)

Eksempel LXXI2-(acetylaminometyl)indan

29,6 g 2-aminometylinan oppløses i 200 ml etylacetat, tilsettes 35 ml trietylamin og deretter dråpevis under is-avkjøling 14,3 ml acetylklorid. Blandingen omrøres ved romtemperatur i 1 time, bunnfallet frafiltreres og filtratet vaskes med fortynnet saltsyre og inndampes.

Utbytte: 35,5 g (96% av det teoretiske)

R_f-verdi: 0,56 (kiselgel; metylenklorid/cykloheksan/-metanol/kons. vandig ammoniakk = 68:15:15:2)

Eksempel LXXII2-(N-ftalimidometyl)indan-5-sulfoklorid

7,4 g 2-(N-ftalimidometyl)indan innrøres porsjonsvis i 15 ml klorsulfonsyre som på forhånd er avkjølt til 0°C. Omrøringen fortsettes i 30 minutter ved romtemperatur, hvorpå blandingen helles over i 200 ml is-vann og det utfelte faste produkt frafiltreres.

Utbytte: 9,4 g (94% av det teoretiske)

R_f-verdi: 0,39 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 2:1)

Analogt oppnås:

(1) 2-(N-ftalimido)indan-5-sulfoklorid

R_f-verdi: 0,41 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 2:1)

Eksempel LXXIII2-(N-ftalimidometyl)indan

En blanding av 7,4 g 2-aminometylinan, 8,9 g ftalsyreanhydrid og 40 ml dioksan kokes under tilbaketiløpskjøling i 4 timer. Etter avkjøling helles blandingen over i vann, hvorefter bunnfallet frafiltreres og utgis med metylenklorid. Metylenkloridfasen tørkes med natriumsulfat og inndampes.

Utbytte: 7,4 g (53% av det teoretiske)

R_f-verdi: 0,91 (kiselgel; metylenklorid/cykloheksan/-metanol/kons. vandig ammoniakk = 68:15:15:2)

Eksempel LXXIV2-aminometylindan-5-eddiksyre

En blanding av 25,5 g av reaksjonsproduktet oppnådd i henhold til Eksempel LXXV (inneholder ca. 17 g 2-(acetylaminometyl)indan-5-tioeddiksyre-morfolid), 20 g kaliumhydroksyd oppløst i 30 ml vann og 20 ml etanol kokes under tilbakeløpskjøling i 1 dag. Blandingen inndampes betydelig i vakuum, hvorpå residuet tilsettes 200 ml is-vann og ekstraheres med metylenklorid. Den vandige fase nøytraliseres med saltsyre, hvorved produktet utfelles. En ytterligere fraksjon oppnås ved inndampning av moderluten.

Utbytte: 7,0 g (64% av det teoretiske)

Smp.: 249°C (dekomp.)

Eksempel LXXV2-(acetylaminometyl)indan-5-tioeddiksyre-morfolid

En blanding av 12,3 g 5-acetyl-2-(acetylaminometyl)indan, 2,6 g svovel og 10,8 ml morfolin oppvarmes til 140°C i 1 dag. Den oppnådde reaksjonsblanding benyttes direkte i Eksempel LXXIV

Eksempel LXXVI4-(4-hydroksybutyl)anisol

Til en oppløsning av 30,3 g litiumalanat i 1000 ml tetrahydrofuran som er oppvarmet til koking, tilsettes dråpevis 100 g 4-(4-metoksyfenyl)smørsyre oppløst i 500 ml tetrahydrofuran. Tilbakeløpskokingen fortsettes i 4 timer, og etter avkjøling tilsettes dråpevis 30 ml vann, 30 ml 20% natronlut og tilslutt ytterligere 90 ml vann, hvorpå bunnfallet frafiltreres og filtratet inndampes.

Utbytte: 89,8 g (97% av det teoretiske)

R_f-verdi: 0,71 (kiselgel; metylenklorid/cykloheksan/metanol/-kons. vandig ammoniakk = 68:15:15:2)

Eksempel LXXVII3-cyano-4'-metoksy-difenylsulfid

Til en oppløsning av 5 g 4-amino-3-cyano-4'-metoksy-difenylsulfid i 5 ml vann og 15 ml kons. saltsyre tilsettes langsomt og dråpevis under omrøring en oppløsning av 1,6 g natriumnitritt i 10 ml vann ved 0°C. Etter avsluttet tilsetning omrøres ytterligere i 15 minutter ved 0°C, hvorpå 40 ml etanol tilsettes og blandingen oppvarmes til 40°C. Det oppvarmes langsomt til 80°C, hvorefter temperaturen holdes inntil det ikke lenger kan iakttas nitrogenutvikling. Deretter helles blandingen på is og ekstraheres med etylacetat. De kombinerte ekstraktene tørkes og inndampes til tørrhet. Residuet renses over en kiselgelsøyle, hvorunder diklormetan tjener som elueringsmiddel. Det således oppnådde 3-cyano-4'-metoksy-difenylsulfid utgikk med petroleter og frafiltreres under sug. Utbytte: 2,7 g (58% av det teoretiske)
R_f-verdi: 0,65 (kiselgel; diklormetan)

Eksempel LXXVIII4-amino-3-cyano-4'-metoksy-difenylsulfid

Til en oppløsning av 5 g 3-cyano-4'-metoksy-4-nitrodifenylsulfid i 25 ml kons. saltsyre tilsettes porsjonsvis under omrøring 13,2 g sinkdiklorid-monohydrat. Etter omrøring i 2 timer helles blandingen over på is og 10N natronlut og ekstraheres med diklormetan. De kombinerte ekstraktene tørkes, utristes med aktivkull og inndampes til tørrhet i vakuum. Residuet bringes til krystallisasjon med eter/petroleter. Utbytte: 3,7 g (82% av det teoretiske)
Smp.: 95-98°C
Beregnet: C, 65,38; H, 5,76; N, 11,44;
Funnet: 65,20; 5,80; 11,54;

Eksempel LXXIX3-cyano-4'-metoksy-4-nitro-difenylsulfid

Til en oppløsning av 23 ml 4-metoksytiofenol og 20,2 g natriumkarbonat i 250 ml vann tilsettes dråpevis en varm oppløsning av 34 g 5-klor-2-nitro-benzonitril i etanol ved romtemperatur under omrøring. Etter avsluttet tilsetning oppvarmes blandingen i 4 timer til tilbakeløpstemperatur. Det utfelte gule produkt suges av og oppløses i diklormetan. Denne oppløsningen tørkes og inndampes til tørrhet i vakuum. Residuet utkrystalliseres fra toluen/petroleter.

Utbytte: 45,2 g (85% av det teoretiske)

Smp.: 99-100°C

Eksempel LXXX(3R,5S)-3-allyl-5-aminometyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

73 g (3R,5S)-3-allyl-1-(3-fenylpropyl)-5-(N-ftalimidometyl)-2-pyrrolidinon, 600 ml 40% vandig metylamin-oppløsning og 1000 ml toluen omrøres kraftig ved romtemperatur i 4,5 dager. Toluenefasen fraskilles og den vandige fase utristes igjen med toluen. De kombinerte toluenefasene inndampes og residuet renses over en kiselgelsøyle med metylenklorid/metanol (10:1). Det oppnås 41,6 g av en olje (89% av det teoretiske).

R_f-verdi: 0,40 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 10:1)

Analogt oppnås:

(1) (3R,S;4S,R)-3-allyl-4-aminometyl-1-(4-metoksybenzyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,28 (kiselgel; etylacetat/metanol = 9:1)

Beregnet: C, 70,04; H, 8,08; N, 10,21;

Funnet: 69,98; 8,25; 10,00;

(2) (3S,5S)-5-aminometyl-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

Ved opparbeidning og kromatografisk rensing av den vandige fase.

Smp.: 188-192°C

R_f-verdi: 0,44 (kiselgel; metanol/vann = 95:5)

- (3) (3R,5S)-3-allyl-5-aminometyl-1-(4-fenoksybutyl)-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,46 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 10:1)
- (4) (3R,5S)-3-allyl-5-aminometyl-1-(2-fenyletyl)-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,37 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 10:1)
- (5) (3R,5S)-3-allyl-5-aminometyl-1-benzyl-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,43 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 10:1)
- (6) (3R,5S)-3-allyl-5-aminometyl-1-[2-(1-naftyl)etyl]-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,28 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 12:1)
- (7) (3R,5S)-3-allyl-5-aminometyl-1-[2-(2-naftyl)etyl]-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,27 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 12:1)
- (8) (3R,5S)-3-allyl-5-aminometyl-1-isobutyl-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,62 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 4:1)
- (9) (3R,5S)-5-aminometyl-3-(1-buten-4-yl)-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,40 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 9:1)
- (10) (3R,S;4S,R)-4-aminometyl-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon
Ved opparbeidning og kromatografisk rnsing av den vandige fase.
R_f-verdi: 0,38 (kiselgel; etanol/vann = 10:1)
- (11) 3-amino-3'-nitro-bifenyl
R_f-verdi: 0,35 (kiselgel; metylenklorid/cykloheksan = 2,5:1)
(etter to gangers utvikling)

Eksempel LXXXI(3R,5S)-3-allyl-5-hydroksymetyl-pyrrolidin

Til 13,3 g litiumaluminiumhydrid i 600 ml tørr tetrahydrofuran tilsettes dråpevis 40 g (3R,5S)-3-allyl-5-hydroksymetyl-

2-pyrrolidinon oppløst i 500 ml tørr tetrahydrofuran ved romtemperatur. Blandingen omrøres i 2 timer ved romtemperatur og i 4 timer ved 60°C, hvorefter den får stå ved romtemperatur i 18 timer. Etter tilsetning av ytterligere 5,7 g litiumaluminiumhydrid omrøres blandingen i ytterligere 4 timer ved 60°C, hvorpå den får stå ved romtemperatur i 18 timer. Blandingen avkjøles med is-vann og tilsettes dråpevis forsiktig vann under omrøring. Bunnfallet suges av, vaskes med eter, hvorpå de samlede filtrater inndampes ved rotasjonsfordampning i vakuum.
Utbytte: 35,4 g (97,2% av det teoretiske)
 R_f -verdi: 0,22 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 3:1)

Eksempel LXXXII

(S)-1-(benzyloksykarbonyl)-5-[(trityloksy)metyl]-2-pyrrolidinon

En oppløsning av 160 g (S)-5-[(trityloksy)metyl]-2-pyrrolidinon i 1600 ml tørr tetrahydrofuran tilsettes ved -65°C i løpet av 35 minutter 179 ml av en 2,5M oppløsning butyllitium i heksan. Etter 10 minutter tilsettes dråpevis ved -65°C en oppløsning av 66,8 ml klormaursyre-benzylester i 100 ml tørr tetrahydrofuran og omrøres i 1 time. Deretter tilsettes 200 ml mett natriumkloridoppløsning, hvorefter tetrahydrofuranet fordampes i rotasjonsfordamper. Residuet fordeles mellom 3,5 liter etylacetat og 200 ml vann, hvorpå den organiske fase fraskilles og vaskes to ganger med vann og to ganger med natriumkloridoppløsning. Den organiske fase fraskilles, tørkes og inndampes i rotasjonsfordamper. Råproduktet omkrystalliseres fra litt etanol.

Utbytte: 181 g (82% av det teoretiske)

Smp.: 103-105°C

R_f -verdi: 0,53 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 2:1)

Beregnet: C, 78,19; H, 5,95; N, 2,85;

Funnet: 78,34; 6,00; 3,10;

Eksempel LXXXIII

(3S,5S)-3-[(tert-butyloksykarbonyl)metyl]-5-hydroksymetyl-2-pyrrolidinon

246 g (3S,5S)-1-(benzyloksykarbonyl)-3-[(tert-butyloksykarbonyl)metyl]-5-[(trityloksy)metyl]-2-pyrrolidinon i 1,6 liter tert-butanol hydreres i 1,5 dager ved 50°C under et hydrogentrykk på 5 bar med 50 g palladium (10% på aktivkull). Deretter fortynnes med aceton, hvorpå katalysatoren frafiltreres og filtratet inndampes. Residuet utrøres i tre porsjoner med tilsammen 2 liter petroleter. Den gjenværende olje tørkes i vakuum.

Utbytte: 77,8 g (84% av det teoretiske)

R_f-verdi: 0,43 (kiselgel; etylacetat/metanol = 15:1)

Analogt opnås:

(1) (3S,5S)-5-hydroksymetyl-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,36 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 10:1)

Eksempel LXXXIV

(3R,5S)-3-(3-cyanopropyl)-1-isobutyl-5-jodmetyl-2-pyrrolidinon

2,5 g (3R,5S)-3-(3-cyanopropyl)-1-isobutyl-5-[(metansulfonyloksy)metyl]-2-pyrrolidinon, 2 g natriumjodid og 80 ml tørr aceton kokes under tilbakeløpskjøling i 1 dag. Etter avkjølingen foretas filtrering, hvorefter filtratet inndampes i rotasjonsfordamper, tas opp i metylenklorid og vaskes med vann, natriumdisulfittoppløsning og deretter igjen med vann. Den organiske fase tørkes, filtreres og inndampes i rotasjonsfordamper. Residuet renses ved kiselgelkromatografi med toluen/aceton = 4:1.

Utbytte: 1,95 g (71% av det teoretiske)

Smp.: 45-50°C

R_f-verdi: 0,35 (kiselgel; toluen/aceton = 4:1)

Analogt oppnås:

(1) 1-(4'-cyano-4-bifenyl)-4-jodmetyl-2-pyrrolidinon

Smp.: 178-179°C

R_f-verdi: 0,75 (kiselgel; etylacetat)

Eksempel LXXXV

(3S,5S)-5-(2-hydroksyetyl)-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

36,5 g (3S,5S)-5-(2-aminoetyl)-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon oppløses i 750 ml vann under tilsetning av 13 ml iseddik og tilsettes ved 0°C i løpet av 10 minutter en oppløsning av 15,8 g natriumnitritt i 50 ml vann. Blandingen omrøres i 30 minutter og oppvarmes i 3 timer på dampbad. Den ekstraheres med metylenklorid, hvorefter residuet etter inndampning av den organiske fase, renses ved kromatografi på kiselgel (elueringsmiddel: aceton/metanol = 40:3).

Utbytte: 19 g (52% av det teoretiske)

R_f-verdi: 0,70 (kiselgel; aceton/metanol = 7,5:1)

Eksempel LXXXVI

(3S,5S)-5-[2-[N-(3'-nitro-3-bifenylyl)benzylamino]etyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

3,2 g (3S,5S)-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-5-[2-[(3'-nitro-3-bifenylyl)amino]etyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon oppvarmes under omrøring på dampbad med 1,5 ml etyl-diisopropylamin og 0,75 ml benzylklorid i 7 timer. Reaksjonsblandingen utrøres med eter og vann, eterfasen inndampes og det gjenværende residuum renses ved kromatografi på kiselgel (elueringsmiddel: eter)

Utbytte: 3,1 g (83% av det teoretiske)

R_f-verdi: 0,43 (kiselgel; etylacetat/cykloheksan = 1:1)

Eksempel LXXXVII

4-[cis/trans-4-aminocykloheksyl]benzosyre

En oppløsning av 23,5 g 4-[4-(dibenzylamino)cykloheks-1-enyl]-benzosyre-hydroklorid i 1,2 liter iseddik og 23,5 g palladium-dihydroksyd på kull, hydreres ved 50°C under et hydrogentrykk på 5 bar. Etter endt omsetning frafiltreres katalysatoren og vaskes flere ganger med iseddik. Filtratet inndampes, residuet utgis med etanol, suges av og tørkes i vakuum.

Utbytte: 9,8 g (86% av det teoretiske)

R_f-verdi: 0,19 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 4:1:0,25)

Analogt oppnås:

(1) 4-[cis-4-(aminometyl)cykloheksyl]fenol

Fremstillet ved hydrering av cis/trans-blandingen, utgning av råproduktet med etanol og isolering av det uoppløste materialet.

R_f-verdi: 0,59 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 4:1:0,25)

(2) (4-[trans-4-(aminometyl)cykloheksyl]fenol

Fremstillet ved hydrering av cis/trans-blandingen og opparbeidning av etanol-moderluten.

R_f-verdi: 0,59 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 4:1:0,25)

(3) cis/trans-4-(4-aminocykloheksyl)fenol

R_f-verdi: 0,52 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 4:1:0,25)

Eksempel LXXXVIII

4-[4-(dibenzylamino)cykloheks-1-enyl]benzosyre-hydroklorid

En oppløsning av 1,0 g 2-[4-[4-(dibenzylamino)-1-hydroksy-cykloheksyl]fenyl]-4,4-dimetyl-oksazolin i 40 ml 3N saltsyre kokes i 30 minutter under tilbakeløpskjøling. Etter avkjøling avsuges det krystallinske bunnfall. Faststoffet oppløses i 40 ml metanol, tilsettes 10 ml 10N natronlut, hvoretter suspensjonen på nytt kokes under tilbakeløpskjøling i 30 minutter. Blandingen avkjøles og filtreres, hvoretter filtratet inndampes i rotasjonsfordamper. Den gjenværende vandige fase surgjøres under avkjøling med 32% saltsyre, hvorpå bunnfallet frafiltreres og vaskes med vann. Faststoffet omkrystalliseres deretter fra metanol.

Utbytte: 0,65 g (68% av det teoretiske)

R_f-verdi: 0,71 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 8:2)

Eksempel LXXXIX4-(dibenzylamino)cykloheksanon

Til en oppløsning av 7,4 g oksalyklorid i 150 ml absolutt metylenklorid inndryppes langsomt 9,4 g absolutt dimetylsulfoksyd under inert gass ved -78°C . Blandingen omrøres i 10 minutter og tilsettes deretter dråpevis en oppløsning av 15,0 g trans-4-(dibenzylamino)cykloheksanol i 60 ml absolutt metylenklorid. Etter omrøring i 1 time ved -78°C tilsettes 25,3 g absolutt trietylamin. Kjølebadet bringes i løpet av natten opp til romtemperatur under omrøring og reaksjonsoppløsningen helles over i en 500 ml is/vann-blanding. Den vandige fase ekstraheres 3 x med metylenklorid, de samlede organiske faser vaskes 1 x med vann, den organiske fase tørkes over natriumsulfat og inndampes. Det oppnådde residuum renses ved kromatografi over kiselgel med cykloheksan/etylacetat = 4:1.

Utbytte: 13,9 g (95% av det teoretiske)

R_f -verdi: 0,45 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 4:1)

Analogt oppnås:

(1) 4-(dibenzylaminometyl)cykloheksanon

R_f -verdi: 0,45 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 4:1)

Eksempel XCtrans-4-(dibenzylamino)cykloheksanol

En godt omrørt oppløsning av 60,65 g trans-4-amino-cykloheksanol-hydroklorid, 110,6 g kaliumkarbonat i 700 ml vann/metanol = 1:1 tilsettes dråpevis 154 g benzylbromid og omrøres i 16 timer ved romtemperatur. Deretter kokes blandingen i 1 time under tilbaketilbakekjøling, avkjøles og tilsettes litt vann. Det utfelte faststoff suges av, vaskes med vann, tørkes og omkrystalliseres fra ca. 1,5 liter cykloheksan.

Utbytte: 109 g (92% av det teoretiske)

R_f -verdi: 0,57 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 9:1)

Analogt oppnås:

(1) cis/trans-4-(dibenzylaminometyl)cykloheksanol

R_f -verdi av trans-produktet: 0,30 (kiselgel; cykloheksan/-etylacetat = 6:1)

R_f-verdi av cis-produktet: 0,25 (kiselgel; cykloheksan/-etylacetat = 6:1)

Eksempel XCI

4'-cyano-4-metoksy-3-metylsulfenyl-bifenyl

En oppløsning av 17 g rå 4'-aminokarbonyl-4-metoksy-3-metylsulfenyl-bifenyl i 70 ml fosforoksyklorid oppvarmes i 1 time på dampbad. Reaksjonsoppløsningen avkjøles, tilsettes vann og ekstraheres med etylacetat. Den organiske fase vaskes med vann, tørkes, filtreres over aktivkull og inndampes i rotasjonsfordamper. Det oppnådde råprodukt renses kromatografisk over kiselgel med cykloheksan/etylacetat = 2:1)

Utbytte: 4,6 g (29% av det teoretiske)

R_f-verdi: 0,63 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 2:1)

Eksempel XCII

4'-aminokarbonyl-4-metoksy-3-metylsulfenyl-bifenyl

En suspensjon av 18 g rå 4'-aminokarbonyl-4-metoksy-3-merkpto-bifenyl i 200 ml 5% metanolisk kalilut omrøres i 3 timer ved romtemperatur. Det tilsettes 10 ml dimetylsulfat og omrøres i 30 minutter ved romtemperatur. Deretter fortynnes med vann, hvorpå bunnfallet suges av og tørkes i vakuum.

Utbytte: 17 g (90% av det teoretiske)

R_f-verdi: 0,50 (kiselgel; metylenklorid/cykloheksan/metanol/-kons. vandig ammoniakk = 7:1,5:1,5:0,2)

Eksempel XCIII

4'-aminokarbonyl-4-metoksy-3-merkpto-bifenyl

8,3 g rødt fosfor og 0,4 g jod i 35 ml iseddik oppvarmes under tilbaketilbakekjøling og tilsettes porsjonsvis 30,8 g 4'-cyano-3-klorsulfonyl-4-metoksy-bifenyl. Blandingen kokes i 5 timer under tilbaketilbakekjøling, hvorpå den tilsettes vann og kokes videre i 30 minutter under tilbaketilbakekjøling. Etter avkjøling overføres reaksjonsoppløsningen i vann, hvorpå bunnfallet suges av. Bunnfallet oppløses i etylacetat, tørkes over natriumsulfat, filtreres over aktivkull og inndampes i rotasjonsfordamper.

Utbytte: 42,5 g råprodukt

R_f-verdi: 0,16 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 2:1)

Analogt oppnås:

(1) 4'-cyano-4-merkaptobifenyl

Reaksjonsoppløsningen oppvarmes ikke ytterligere etter vann-tilsetning.

R_f-verdi: 0,61 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 2:1)

Eksempel XCIV

4'-cyano-3-klorsulfonyl-4-metoksy-bifenyl

31 g 4'-cyano-4-metoksy-bifenyl-3-natriumsulfonat i 150 ml fosforoksyklorid kokes under tilbakeløpskjøling i 3,5 timer. Reaksjonsoppløsningen avkjøles og helles over i vann. Bunnfallet suges av og inndampes i vakuum.

Utbytte: 30,8 g (100% av det teoretiske)

R_f-verdi: 0,28 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 2:1)

Analogt oppnås:

(1) 4-klorsulfonyl-4'-cyano-bifenyl

R_f-verdi: 0,61 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 2:1)

Eksempel XCV

4'-cyano-bifenyl-4-natriumsulfonat

Til en oppløsning av 50 g 4-cyanobifenyl i 400 ml absolutt metylenklorid tilsettes dråpevis 75 ml klorsulfonsyre ved -10°C. Reaksjonsoppløsningen omrøres i 15 minutter ved -10°C og deretter i 2 timer ved romtemperatur. Den helles over i 1,5 liter vann og metylenkloridet fordampes i rotasjonsfordamper. Etter tilsetning av 60 g natriumhydroksyd suges det fine bunnfallet av og tørkes i vakuum

Utbytte: 78,6 g (100% av det teoretiske)

R_f-verdi: 0,33 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 4:1:0,25)

Analogt oppnås:

(1) 4'-cyano-4-metoksy-bifenyl-3-natriumsulfonat

R_f-verdi: 0,31 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 4:1:0,25)

Eksempel XCVI

(3R,5S)-5-hydroksymetyl-3-[5-(metoksykarbonyl)pentyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

Fremstillet analogt med Eksempel 29 ved forestring av (3R,5S)-3-(5-karboksyntyl)-5-hydroksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon med metanol

R_f-verdi: 0,67 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 9:1)

Analogt oppnås:

(1) (3S,5S)-5-aminokarbonylmetyl-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,58 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 9:1)

Eksempel XCVII

(3R,5S)-3-allyl-5-aminokarbonylmetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

I en oppløsning av 9 g (3R,5S)-3-allyl-5-cyanometyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon i 5 ml maursyre ledes det i løpet av 2,5 timer inn saltsyre-gass, hvoretter blandingen omrøres over natten. Deretter tilsettes ytterligere 5 ml maursyre, hvoretter omrøringen fortsettes i 2 timer ved 50°C, 2,5 dager ved romtemperatur og deretter igjen 2 timer ved 50°C. Reaksjons-oppløsningen helles over i vann, ekstraheres to ganger med etylacetat, vaskes med vann, tørkes og inndampes. Residuet renses ved kromatografi over en kiselgelsøyle.

Utbytte: 6,1 g (64% av det teoretiske)

R_f-verdi: 0,16 (kiselgel; etylacetat/metanol = 40:1)

Eksempel XCVIII

(3R,5S)-3-(5-karboksyntyl)-5-hydroksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

En oppløsning av 17,0 g (3R,5S)-3-(5-cyanopentyl)-1-(3-fenylpropyl)-5-[(trityloksy)metyl]-2-pyrrolidinon i 100 ml eddiksyre og 150 ml kons. saltsyre oppvarmes i 15 timer på dampbad. Oppløsningen inndampes og residuet oppløses i vann og eter. Eterfasen fraskilles og ekstraheres med natronlut. Den vandige fase ekstraheres med eter, hvorpå den vandige fase

surgjøres med 2N saltsyre og ekstraheres med en eter/tetrahydrofuran-blanding. Den organiske fase tørkes og inndampes.

Utbytte: 8,8 g (84% av det teoretiske)

R_f-verdi: 0,20 (kiselgel; metylenklorid/etanol = 19:1)

Eksempel XCIX

4'-cyano-3-bifenylylkarboksylsyre

En oppløsning av 1,7 g 4'-cyano-3-bifenylylkarboksylsyremetylester og 1,28 g litiumhydroksyd-hydrat i 12,5 ml tetrahydrofuran og 10 ml vann omrøres i 16 timer ved romtemperatur. Deretter fordampes oppløsningsmidlet i rotasjonsfordamper, hvorpå residuet surgjøres med 1N saltsyre og bunnfallet frafiltreres under sug.

Utbytte: 1,0 g (59% av det teoretiske)

R_f-verdi: 0,23 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-kons. vandig ammoniakk = 4:1:0,25)

Eksempel C

3-klor-1-(4-cyanofenyl)-1-propen

Ved -10°C tilsettes dråpevis 8,6 g mesylklorid til en godt omrørt oppløsning av 7,5 g 1-(4-cyanofenyl)-3-hydroksy-1-propen og 6,4 g pyridin i 50 ml absolutt metylenklorid. Deretter fjernes kjølebadet og blandingen omrøres i 2 dager ved romtemperatur. Reaksjonsoppløsningen helles over i 200 ml 1N saltsyre og ekstraheres med metylenklorid. Den organiske fase tørkes, inndampes i rotasjonsfordamper, hvorefter den oppnådde olje kromatograferes over kiselgel med cykloheksan/etylacetat = 4:1).

Utbytte: 4,8 g (58% av det teoretiske)

R_f-verdi: 0,48 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 4:1)

Eksempel CI

4-hydroksymetyl-1-(4-metoksybenzyl)-2-pyrrolidinon

Til 151 g 1-(4-metoksybenzyl)-4-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon i 1 liter metanol tilsettes porsjonsvis 47,7 g natriumborhydrid. Etter 1 time tilsettes ytterligere 9,3 g natriumborhydrid og deretter igjen 9,3 g og 5,2 g natriumborhydrid, hvorefter blandingen omrøres i 2,5 dager ved rom-

temperatur. Etter inndampning fordeles det oppnådde residuum mellom etylacetat og vann, hvorpå den organiske fase fraskilles, tørkes, filtreres og inndampes i rotasjonsfordamper.

Utbytte: 118,8 g (94% av det teoretiske)

R_f-verdi: 0,25 (kiselgel; etylacetat)

Eksempel CII

2-metoksy-7-nitro-9,10-dihydro-fenantren

8 g 2-hydroksy-7-nitro-9,10-dihydro-fenantren tas opp i 250 ml aceton og 35 ml 1N natronlut og tilsettes dråpevis 3,3 ml dimetylsulfat ved romtemperatur. Etter 30 minutter tilsettes igjen 3,5 ml 1N natronlut og 0,35 ml dimetylsulfat. Deretter oppvarmes blandingen i 45 minutter på dampbad og ekstraheres etter avkjøling med 300 ml etylacetat. Etter vask med 1N natronlut og vann inndampes etylacetatfasen, hvorefter residuet renses ved kromatografi på kiselgel (elueringsmiddel: metylenklorid/cykloheksan = 1:2).

Utbytte: 7,4 g (88% av det teoretiske)

R_f-verdi: 0,96 (kiselgel; metylenklorid)

Eksempel CIII

2-hydroksy-7-nitro-9,10-dihydro-fenantren

I en oppløsning av 16 g 2-amino-7-nitro-9,10-dihydro-fenantren i 50 ml konsentrert svovelsyre tilsettes 5,6 g natriumnitritt under omrøring ved -5°C i løpet av 30 minutter. Omrøringen fortsettes ved -5°C til 0°C i 1,5 timer, hvorpå blandingen helles over på 500 ml is og oppvarmes i 45 minutter til 75°C. Blandingens ekstraheres med etylacetat og produktet oppnådd etter inndampning av etylacetatfasen, renses kromatografisk over kiselgel (elueringsmiddel: metylenklorid/-metanol/kons. vandig ammoniakk = 75:1:0,1)

Utbytte: 8,1 g (50% av det teoretiske)

R_f-verdi: 0,39 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-kons. vandig ammoniakk = 30:1:0,1)

Eksempel CIVekso-5-(4-cyanofenyl)bicyklo[2.2.1]heptan-ekso-2-karboksylsyre

Under en atmosfære av inert gass og under sterk omrøring tilsettes 2,8 g maursyre til en oppløsning av 3,38 g ekso-2-bicyklo[2.2.1]hepten-karboksylsyre, 5,5 g 4-jodbenzonitril, 6,8 g piperidin og 1,0 g bis(trifenylfosfin)palladium(II)acetat i 30 ml dimetylformamid. Reaksjonsoppløsningen oppvarmes til 60°C i 4 timer, hvorpå den avkjøles, tilsettes vann og ekstraheres gjentatte ganger med etylacetat. Den organiske fase tørkes over natriumsulfat og inndampes. Det oppnås en olje som kromatograferes med metylenklorid/metanol (20:1) over kiselgel. De oppnådde fraksjoner med en R_f -verdi på 0,58 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 9:1) inndampes i rotasjonsfordamper, og det oppnådde faststoff omkrystalliseres fra etylacetat.

Utbytte: 470 mg (8% av det teoretiske)

Smp.: 210-220°C

R_f -verdi: 0,58 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 9:1)

Eksempel CV1-(4'-cyano-4-bifenyl)-4-(O,O'-dimetyl-fosfonometyl)-2-pyrrolidinon

2,2 g fosfonsyredimetyler i 100 ml dimetylformamid tilsettes 830 mg natriumhydrid (55% i paraffinolje). Etter 15 minutters omrøring ved romtemperatur tilsettes 7,5 g 1-(4'-cyano-4-bifenyl)-4-jodmetyl-2-pyrrolidinon, hvorefter omrøringen fortsettes i 3 timer ved romtemperatur og 1 time ved 40°C. Etter avkjøling gjøres oppløsningen svakt sur med iseddik, tilsettes isvann og ekstraheres med etylacetat. Den organiske fase vaskes med vann og natriumkloridoppløsning, tørkes og inndampes i rotasjonsfordamper. Etter rensing over en kiselgelsøyle med metylenklorid/metanol (97,5:2,5 og 96:4) oppnås 1,5 g (21% av det teoretiske).

Smp.: 154-157°C

R_f -verdi: 0,30 (kiselgel; toluen/dioksan/etanol/-

iseddik = 90:10:10:6)

Beregnet: C, 62,50; H, 5,51; N, 7,29;

Funnet: 62,68; 5,61; 7,13;

Eksempel CVI

(3S,5S)-5-aminometyl-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid

En blanding av 77 g (3S,5S)-5-[(metansulfonyloksy)metyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon, 17 g natriumazid, 500 ml metanol og 50 ml vann ristes i 6 timer ved 100°C i en trykkbeholder. Etter avkjøling tilsettes 10 g 10% palladium-kull og blandingen hydreres i 3 timer ved romtemperatur og 5 bar hydrogentrykk. Etter frafiltrering av katalysatoren, inndampes blandingen, hvorpå residuet tas opp med etylacetat. Den organiske fase vaskes med natriumbikarbonat, behandles med aktivkull og inndampes. Residuet tas opp i metanol, tilsettes eterisk saltsyre og oppløsningsmidlet avdestilleres.

Utbytte: 53,2 g (78% av det teoretiske)

R_f-verdi: 0,25 (kiselgel; metylenklorid/etanol = 15:1)

Eksempel CVII

(3S,5S)-5-(2-aminoetyl)-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid

Fremstillet analogt med Eksempel 42 ved omsetning av (3S,5S)-5-(2-aminoetyl)-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon med metanolisk saltsyre.

R_f-verdi: 0,42 (kiselgel; toluen/dioksan/metanol/-

kons. vandig ammoniakk = 20:50:20:5)

Fremstilling av sluttproduktene:

Eksempel 1

(3R,5S)-3-allyl-5-[(4'-cyano-4-bifenyl)oksymetyl]-1-metyl-2-pyrrolidinon

Fremstillet analogt med Eksempel I fra (3R,5S)-3-allyl-5-[(4'-cyano-4-bifenyl)oksymetyl]-2-pyrrolidinon og metyljodid
 R_f -verdi: 0,31 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 4:6)

Beregnet: C, 76,28; H, 6,40; N, 8,08;

Funnet: 75,99; 6,77; 7,87;

Analogt oppnås:

(1) (3R,5S)-3-allyl-1-[(aminokarbonyl)metyl]-5-[(4'-cyano-4-bifenyl)oksymetyl]-2-pyrrolidinon

R_f -verdi: 0,60 (kiselgel; etylacetat/metanol = 9:1)

Beregnet: C, 70,93; H, 5,95; N, 10,79;

Funnet: 70,96; 5,90; 10,64;

(2) (3R,5S)-3-allyl-5-[(4'-cyano-4-bifenyl)oksymetyl]-1-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon

R_f -verdi: 0,70 (kiselgel; etylacetat/cykloheksan = 4:1)

Beregnet: C, 71,27; H, 5,98; N, 6,93;

Funnet: 71,19; 6,18; 6,81;

(3) (3S,5S)-5-[(4'-cyano-4-bifenyl)oksymetyl]-1-[3-(3,4-dimetoksyfenyl)propyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon

R_f -verdi: 0,47 (kiselgel; etylacetat/cykloheksan = 4:1)

(4) (3S,5S)-5-[(4'-cyano-4-bifenyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-[3-(4-heksyloksyfenyl)propyl]-2-pyrrolidinon

R_f -verdi: 0,83 (kiselgel; etylacetat)

(5) (3S,5S)-1-[3-(4-tert-butylfenyl)propyl]-5-[(4'-cyano-4-bifenyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon

R_f -verdi: 0,78 (kiselgel; etylacetat)

(6) (3S,5S)-5-[(4'-cyano-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-[3-(3-trifluormetylfenyl)propyl]-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,78 (kiselgel; etylacetat)

(7) (3S,5S)-5-[(4'-cyano-4-bifenylyl)oksymetyl]-1-[3-(2,4-diklorfenyl)propyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,71 (kiselgel; etylacetat)

(8) (3S,5S)-5-[(4'-cyano-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-[3-(3-benzylfenyl)propyl]-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,81 (kiselgel; etylacetat)

(9) (3S,5S)-5-[(4'-cyano-4-bifenylyl)oksymetyl]-1-(4,4-difenylbutyl)-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,81 (kiselgel; etylacetat)

(10) (3S,5S)-5-[(4'-cyano-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-[3-(4-metylsulfenylfenyl)propyl]-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,78 (kiselgel; etylacetat)

(11) (3S,5S)-1-(4-bifenylylmetyl)-5-[(4'-cyano-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,81 (kiselgel; etylacetat)

(12) (3S,5S)-3-[(tert-butyloksykarbonyl)metyl]-5-[(4'-cyano-4-bifenylyl)oksymetyl]-1-[(pyrrolidin-N-karbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,35 (kiselgel; etylacetat)

(13) (3S,5S)-3-[(tert-butyloksykarbonyl)metyl]-5-[(4'-cyano-4-bifenylyl)oksymetyl]-1-[(morfolin-N-karbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,44 (kiselgel; etylacetat)

Eksempel 2

(3R,5S)-3-allyl-5-[(4'-cyano-4-bifenylyl)oksymetyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

Til en blanding av 132 g 4-cyano-4'-hydroksy-bifenylyl, 500 ml dimetylformamid og 112,2 g kaliumkarbonat tilsettes en oppløsning av 246 g (3R,5S)-3-allyl-5-[(metansulfonyloksy)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon under omrøring. Blandingen omrøres i 20 timer ved 60°C, hvorpå det vesentlige av dimetylformamidet fordampes i vakuum. Residuet omrøres med 750 ml etylacetat og 500 ml vann. Etylacetatfasen vaskes med fortynnet natriumkloridoppløsning og den vandige fase ekstraheres igjen med etylacetat. De organiske faser inndampes og omrøres med 1000 ml eter og podekrystaller. Det utfelte råprodukt frafiltreres og vaskes med eter. En ytterligere fraksjon oppnås fra moderluten ved kromatografi på kiselgel (elueringsmiddel: eter/konsentrert vandig ammoniakk = 10:0,05). Råproduktet omkrystalliseres fra metylenklorid/eter.

Utbytte: 257 g (85% av det teoretiske)

Smp.: 74-76°C

Analogt oppnås:

(1) (3S,5S)-5-[[4'-(benzyloksykarbonylamidino)-4-bifenylyl]-oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-fenyl-2-pyrrolidinon

Smp.: 157-159°C

R_f-verdi: 0,50 (kiselgel; kloroform/metanol = 95:5)

Beregnet: C, 71,05; H, 5,62; N, 7,10;

Funnet: 70,98; 5,66; 7,07;

(2) (3R,5S)-3-allyl-5-[(4'-cyano-4-bifenylyl)oksymetyl]-1-(3-cykloheksylpropyl)-2-pyrrolidinon

Smp.: 157-159°C

R_f-verdi: 0,37 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 7:3)

Beregnet: C, 78,91; H, 7,99; N, 6,13;

Funnet: 79,00; 8,11; 5,94;

(3) (3R,5S)-3-allyl-5-[(4'-cyano-4-bifenylyl)oksymetyl]-1-(4-metoksybenzyl)-2-pyrrolidinon

Smp.: 120-122°C

R_f-verdi: 0,56 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 1:1)

Beregnet: C, 76,97; H, 6,24; N, 6,19;

Funnet: 76,95; 6,38; 6,26;

(4) (3S,5R)-3-allyl-5-[(4'-cyano-4-bifenylyl)oksymetyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,60 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 1:1)

Beregnet: C, 79,97; H, 6,71; N, 6,22;

Funnet: 80,10; 7,00; 6,00;

(5) (3R,5S)-3-allyl-5-[(4'-cyano-4-bifenylyl)oksymetyl]-2-pyrrolidinon

Smp.: 99-101°C

R_f-verdi: 0,38 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 1:4)

Beregnet: C, 75,88; H, 6,06; N, 8,43;

Funnet: 75,86; 6,26; 8,36;

(6) (3R,5S)-3-allyl-5-[[4-[(4-cyanofenyl)aminokarbonyl]fenyl]-oksymetyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,65 (kiselgel; metylenklorid/etanol = 9:1)

(7) (3S,5S)-3-allyl-5-[(4'-cyano-4-bifenylyl)oksymetyl]-2-pyrrolidinon

Smp.: 169-171°C

R_f-verdi: 0,27 (kiselgel; etylacetat/cykloheksan = 8:2)

Beregnet: C, 75,88; H, 6,06; N, 8,43;

Funnet: 75,72; 6,14; 8,50;

(8) (3R,5S)-3-allyl-1-[2-(benzyloksy)etyl]-5-[(4'-cyano-4-bifenylyl)oksymetyl]-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,39 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 1:1)

Beregnet: C, 77,23; H, 6,48; N, 6,00;

Funnet: 76,97; 6,57; 5,97;

(9) (3S,5R)-3-allyl-5-[(4'-cyano-4-bifenylyl)oksymetyl]-2-pyrrolidinon

Smp.: 99-101°C

R_f-verdi: 0,42 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 1:4)

Beregnet: C, 75,88; H, 6,06; N, 8,43;

Funnet: 75,75; 6,09; 8,17;

(10) (3S,5S)-3-[(tert-butoksykarbonyl)metyl]-5-[(4'-cyano-4-bifenylyl)oksymetyl]-2-pyrrolidinon

Som base benyttet kalium-tert-butylat

Smp.: 158-159°C

R_f-verdi: 0,50 (kiselgel; etylacetat/cykloheksan = 1:9)

Beregnet: C, 70,91; H, 6,45; N, 6,89;

Funnet: 71,00; 6,69; 7,04;

(11) (S)-5-[(4'-cyano-4-bifenylyl)oksymetyl]-3,3-diallyl-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,44 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 1:1)

(12) (3R,S;4R,S)-3-allyl-4-[(4'-cyano-4-bifenylyl)oksymetyl]-1-(4-metoksybenzyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,22 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 2:1)

Beregnet: C, 76,97; H, 6,24; N, 6,19;

Funnet: 77,10; 6,47; 5,98;

(13) (3S,5S)-5-[[4'-(N-benzyloksykarbonylamidino)-4-bifenylyl]-oksymetyl]-3-[(tert-butyloksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon

Smp.: 136-140°C

R_f-verdi: 0,39 (kiselgel; etylacetat)

(14) (3S,5S)-5-[[4'-(N-benzyloksykarbonylamidino)-4-bifenylyl]-oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon

Smp.: 160-164°C

R_f-verdi: 0,43 (kiselgel; etylacetat)

Beregnet: C, 67,56; H, 5,67; N, 8,15;

Funnet: 67,31; 5,63; 8,09;

(15) (3S,5S)-5-[(7-cyano-9,10-dihydro-2-fenantrenyl)oksymetyl]-3-[-metoksykarbonyl)-metyl]-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,52 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 30:1:0,1)

(16) (3R,S;4R,S)-3-allyl-4-[(4'-cyano-4-bifenyl)oksymetyl]-1-(4-metoksybenzyl)-3-metyl-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,32 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 2:1)

Eksempel 3

(3R,5S)-3-allyl-5-[(4'-cyano-4-bifenyl)oksymetyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

3,9 g 4-cyano-4'-hydroksybifenyl i 30 ml tørr dimetylformamid tilsettes 9,8 g cesiumkarbonat og omrøres kraftig i 2 timer ved romtemperatur. Deretter tilsettes 7,03 g (3R,5S)-3-allyl-5-[(metansulfonyloksy)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon i 20 ml dimetylformamid og omrøringen fortsettes i 18 timer ved 55-60°C. Blandingen avkjøles, helles over i 200 ml vann og utristes tre ganger med etylacetat. De samlede organiske faser vaskes med vann, tørkes over natriumsulfat og inndampes. Etter rensing over en kiselgelsøyle med cykloheksan/etylacetat = 1:1, oppnås 6,9 g (76% av det teoretiske).

Smp.: 74-76°C

R_f-verdi: 0,47 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 1:1)

Analogt oppnås:

(1) (3R,5S)-3-allyl-5-[(3-brom-4'-cyano-4-bifenyl)oksymetyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,55 (kiselgel; 1,2-diklorethan/etylacetat = 3:1)

Beregnet: C, 68,05; H, 5,52; N, 5,29; Br, 15,09;

Funnet: 68,18; 5,61; 5,34; 15,38;

(2) (3R,5S)-3-allyl-5-[(4'-cyano-3-nitro-4-bifenyl)oksymetyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,54 (kiselgel; 1,2-diklorethan/etylacetat = 3:1)

Beregnet: C, 72,71; H, 5,90; N, 8,48;

Funnet: 72,45; 5,79; 8,24;

- (3) (3R,5S)-3-allyl-5-[(4'-cyano-3-trifluormetyl-4-bifenylyl)-oksymetyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,49 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 1:1)
Beregnet: C, 71,80; H, 5,64; N, 5,40;
Funnet: 71,51; 5,79; 5,06;
- (4) (3R,5S)-3-allyl-5-[(4'-cyano-3-fluor-4-bifenylyl)oksymetyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,51 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 1:1)
Beregnet: C, 76,90; H, 6,24; N, 5,98;
Funnet: 77,10; 6,59; 5,94;
- (5) (3R,5S)-3-allyl-5-[(4'-cyano-2,3-dimetyl-4-bifenylyl)oksymetyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,65 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 2:1)
Beregnet: C, 80,30; H, 7,16; N, 5,85;
Funnet: 79,98; 7,32; 5,59
- (6) (3S,5S)-5-[(4'-cyano-2'-metyl-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,39 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 1:1)
Beregnet: C, 74,97; H, 6,50; N, 5,64;
Funnet: 74,70; 6,51; 5,64;
- (7) (3R,3S)-3-allyl-5-[4-[4-(tert-butyloksykarbonylamino)-butyl]fenyl]oksymetyl]-1-(4-fenylbutyl)-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,58 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 1:1)
- (8) (3R,5S)-3-allyl-5-[(6-cyano-2-naftyl)oksymetyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,55 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 1:1)
- (9) (3R,5S)-3-allyl-5-[4-[4-(tert-butyloksykarbonylamino)-butyl]fenyl]oksymetyl]-1-[2-(2-naftyl)etyl]-2-pyrrolidinon
Smp.: 79-83°C
R_f-verdi: 0,35 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 2:1)

- (10) (3R,5S)-3-allyl-5-[[4-[4-(tert-butyloksykarbonylamino)-butyl]fenyl]oksymetyl]-1-[2-(1-naftyl)etyl]-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,43 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 2:1)
- (11) (3R,5S)-3-allyl-1-benzyl-5-[[4-[4-(tert-butyloksykarbonylamino)butyl]fenyl]oksymetyl]-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,35 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 2:1)
- (12) (3R,5S)-3-allyl-5-[[4-[4-(tert-butyloksykarbonylamino)-butyl]fenyl]oksymetyl]-1-(4-fenoksybutyl)-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,86 (kiselgel; etylacetat)
- (13) (3R,5S)-3-allyl-5-[[4-[4-(tert-butyloksykarbonylamino)-butyl]fenyl]oksymetyl]-1-(2-fenyletyl)-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,26 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 2:1)
- (14) (3R,5S)-3-allyl-5-[[4-[3-(benzyloksykarbonylamino)-propyl]fenyl]oksymetyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,54 (kiselgel; tert-butylnmetyleter/petroleter = 4:1)
- (15) (3R,5S)-3-allyl-5-[[4-[(tert-butyloksykarbonylamino)-metyl]fenyl]oksymetyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,37 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 20:1)
- (16) (3R,5S)-3-allyl-5-[[3-[(tert-butyloksykarbonylamino)-metyl]fenyl]oksymetyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,34 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 20:1)
- (17) (3R,5S)-3-allyl-5-[[3-[4-(tert-butyloksykarbonylamino)-butyl]fenyl]oksymetyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,45 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 20:1)
- (18) (3R,5S)-3-allyl-5-[[3-[2-(tert-butyloksykarbonylamino)-etyl]fenyl]oksymetyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,39 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 20:1)

- (19) (3R,5S)-3-allyl-5-[[4-[2-(tert-butyloksykarbonylamino)-etyl]fenyl]oksymetyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,22 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 50:1)
- (20) (3R,5S)-3-allyl-5-[[4-[2-(tert-butyloksykarbonylamino)-etyl]fenyl]oksymetyl]-1-isobutyl-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,33 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 20:1)
- (21) (3R,5S)-3-allyl-5-[[4-[cis-4-(tert-butyloksykarbonylamino)-cykloheksyl]fenyl]oksymetyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,77 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 9:1)
- (22) (3R,5S)-3-allyl-5-[[4-[trans-4-(tert-butyloksykarbonylamino)cykloheksyl]fenyl]oksymetyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,79 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 9:1)
- (23) (3R,5S)-3-allyl-5-[(4'-cyano-4-bifenilyl)oksymetyl]-3-metyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,38 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 2:1)
- (24) (3R,5S)-3-allyl-1-benzyl-5-[(4'-cyano-4-bifenilyl)oksymetyl]-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,41 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 2:1)
- (25) (3R,5S)-3-allyl-5-[(4'-cyano-4-bifenilyl)oksymetyl]-1-(2-fenyletyl)-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,39 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 2:1)
- (26) (3R,5S)-3-allyl-5-[(4'-cyano-4-bifenilyl)oksymetyl]-1-(4-fenylbutyl)-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,35 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 2:1)
- (27) (3R,5S)-3-allyl-5-[(4'-cyano-4-bifenilyl)oksymetyl]-1-(4-fenyloksybutyl)-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,38 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 2:1)

(28) (3R,5S)-3-allyl-5-[(4'-cyano-4-bifenylyl)oksymetyl]-1,3-bis-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,60 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 2:1)

(29) (3R,5S)-3-allyl-3-(n-butyl)-5-[(4'-cyano-4-bifenylyl)oksymetyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,66 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 2:1)

(30) (3R,5S)-3-allyl-5-[[4-(3-cyanopropyl)fenyl]oksymetyl]-3-metyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,36 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 2:1)

(31) (3R,5S)-3-allyl-5-[[4-(3-cyanopropyl)fenyl]oksymetyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,39 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 2:1)

(32) (3R,5S)-3-allyl-1-[3-(4-benzyloksyfenyl)propyl]-5-[[4-[4-(tert-butyloksykarbonylamino)butyl]fenyl]oksymetyl]-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,55 (kiselgel; toluen/aceton = 2:1)

(33) (3R,5S)-3-allyl-5-[(2-cyano-5-indanyl)oksymetyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,32 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 2:1)

(34) (3S,5S)-5-[(7-cyano-9-keto-2-fluorenyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,55 (kiselgel; etylacetat/cykloheksan = 1:1)

(etter to gangers utvikling)

(35) (3S,5S)-3-allyl-5-[(4'-cyano-4-bifenylyl)oksymetyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

Fremstillet fra moderluten fra fremstillingen av (3R,5S)-isomeren

R_f-verdi: 0,55 (kiselgel; eter/kons. vandig ammoniakk = 10:0,1)

(36) (3R,5S)-3-allyl-5-[[3-[3-(tert-butyloksykarbonylamino)propyl]fenyl]oksymetyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,36 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 2:1)

(37) (3R,5S)-3-allyl-5-[[4-[5-(tert-butyloksykarbonylamino)-penty]]fenyl]oksymetyl]-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,50 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 2:1)

(38) (3R,S;5R,S)-3-allyl-5-[[4-[(tert-butyloksykarbonylamino)-metyl]fenyl]oksymetyl]-3-metyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,44 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 2:1)

(39) (3R,S;5R,S)-3-allyl-5-[[4-[2-(tert-butyloksykarbonylamino)-etyl]fenyl]oksymetyl]-3-metyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,39 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 2:1)

(40) (3R,S;5R,S)-3-allyl-5-[[4-[4-(tert-butyloksykarbonylamino)-butyl]fenyl]oksymetyl]-3-metyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,35 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 2:1)

(41) (3R,5S)-3-allyl-5-[[4-[(4-cyanofenyl)karbonylamino]fenyl]oksymetyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,63 (kiselgel; etylacetat/cykloheksan = 3:1)

(42) (3R,5S)-3-allyl-5-[[4-[(4-cyanofenyl)aminosulfonyl]fenyl]oksymetyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,84 (kiselgel; etylacetat/cykloheksan = 4:1)

(43) (3S,5S)-5-[[4-[(3-cyanofenyl)sulfenyl]fenyl]oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,53 (kiselgel; etylacetat/cykloheksan = 1:1)

(44) (3S,5S)-5-[[4-[(3-cyanofenyl)karbonyl]fenyl]oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,36 (kiselgel; etylacetat/cykloheksan = 1:1)

(45) (3R,5S)-3-[4-(tert-butyloksykarbonylamino)butyl]-5-[[4'-[(metoksykarbonyl)metyl]-4-bifenylyl]oksymetyl]-1-metyl-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,28 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 1:4)

(46) (3S,5S)-5-[[4-[cis-4-(tert-butyloksykarbonylaminometyl)-cykloheksyl]fenyl]oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,45 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 1:1)

(47) (3S,5S)-5-[[4-[trans-4-(tert-butyloksykarbonylaminometyl)-cykloheksyl]fenyl]oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,45 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 1:1)

(48) (3S,5S)-5-[(4'-cyano-3-metylsulfenyl-4-bifenilyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,75 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 15:1)

(49) (3R,5S)-5-[(4'-cyano-4-bifenilyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)propyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,40 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 19:1)

(50) (3R,5S)-5-[(4'-cyano-4-bifenilyl)oksymetyl]-3-[5-(metoksykarbonyl)pentyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,33 (kiselgel; eter/petroleter = 9:1)

(51) (3S,5S)-3-[(tert-butyloksykarbonyl)metyl]-5-[(4'-cyano-3'-fluor-4-bifenilyl)oksymetyl]-2-pyrrolidinon

Smp.: 142-144°C

R_f-verdi: 0,29 (kiselgel; metylenklorid/etylacetat = 8:2)

Beregnet: C, 67,91; H, 5,94; N, 6,60;

Funnet: 67,79; 5,94; 6,64;

(52) (3S,5S)-3-[(tert-butyloksykarbonyl)metyl]-5-[(3'-klor-4'-cyano-4-bifenilyl)oksymetyl]-2-pyrrolidinon

Smp.: 140-142°C

R_f-verdi: 0,36 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 3:7)

Beregnet: C, 65,38; H, 5,72; N, 6,35; Cl, 8,04;

Funnet: 65,32; 5,75; 6,41; 8,11;

(53) (3S,5S)-5-[(3-brom-4'-cyano-4-bifenyllyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,52 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 15:1)

Beregnet: C, 56,90; H, 4,32; N, 6,32; Br, 18,03;

Funnet: 56,78; 4,41; 6,17; 17,92;

(54) (3S,5S)-5-[(6-guanidinokarbonyl-2-naftyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon

Eksempel 4

(3R,S;5S,R)-3-allyl-5-[4-[(4-cyanobutyl)oksy]fenyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

En blanding av 3,6 g (3R,S;5S,R)-3-allyl-5-(4-hydroksyfenyl)-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon, 1,8 g 5-bromvaleriansyrenitril, 7,6 g kaliumkarbonat og 100 ml aceton kokes under tilbakeløpskjøling i 24 timer. Etter avkjøling filtreres blandingen og filtratet inndampes i vakuum. Det gjenværende residuum kromatograferes over en kiselgelsøyle med kloroform.

Utbytte: 3,9 g (88,3% av det teoretiske)

R_f-verdi: 0,10 (kiselgel; kloroform)

Beregnet: C, 77,85; H, 7,74; N, 6,73;

Funnet: 77,56; 7,84; 6,66;

Eksempel 5

(3S,5S)-5-[(4'-cyano-4-bifenyllyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

Til en blanding av 203 g (3R,5S)-3-allyl-5-[(4'-cyano-4-bifenyllyl)oksymetyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon, 1800 ml metylenklorid, 1800 ml acetonitril og 2 g rutheniumtriklorid-trihydrat tilsettes dråpevis i løpet av 1,75 timer en oppløsning av 580 g natriummetaperjodat i 3200 ml vann under grundig omrøring, hvorved temperaturen holdes mellom 25 og 31°C.

Omrøringen fortsettes i 4 timer, hvorpå ytterligere 1800 ml metylenklorid tilsettes. Den organiske fase fraskilles og vaskes suksessivt med 100 ml vann, 100 ml 10% natriumdisulfitt-oppløsning og med 1000 ml vann. De vandige fasene ekstraheres ytterligere to ganger med metylenklorid. De samlede metylenkloridfaser tørkes med magnesiumsulfat, behandles med aktivkull

og inndampes. Det gjenværende skumaktige residuum av (3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[(4'-cyano-4-bifenyl)oksymetyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon anvendes videre i denne form.

Utbytte: 208 g (84% av det teoretiske)

R_f-verdi: 0,66 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 15:1)

(etter to gangers utvikling)

Det ovenfor oppnådde råprodukt oppløses i 1200 ml metanol, tilsettes 10 ml mettet metanolisk saltsyre og omrøres i 16 timer ved romtemperatur. Residuet renses ved kromatografi over kiselgel (elueringsmiddel: cykloheksan/etylacetat = 1,5:1). Det oljeaktige produkt som blir igjen etter fordampning av elueringsmidlet, omrøres med 750 ml eter og podekrystaller. Det oppnådde krystallisat frafiltreres og vaskes to ganger med 150 ml porsjoner eter. Av moderluten oppnår man en ytterligere fraksjon.

Utbytte: 147 g (67% av det teoretiske totalt for begge trinn)

Smp.: 75-76°C

Analogt oppnås:

(1) (3S,5S)-5-[(4'-cyano-4-bifenyl)oksymetyl]-1-(3-cykloheksylpropyl)-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,59 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 4:6)

Beregnet: C, 73,74; H, 7,43; N, 5,73;

Funnet: 73,52; 7,60; 5,46;

Mellomprodukt:

(3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[(4'-cyano-4-bifenyl)oksymetyl]-1-(3-cykloheksylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,24 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 4:6)

(2) (3S,5S)-5-[(4'-cyano-4-bifenyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon

Smp.: 140-142°C

R_f-verdi: 0,42 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 100:2)

Beregnet: C, 69,22; H, 5,53; N, 7,69

Funnet: 68,95; 5,59; 7,50;

Mellomprodukt:

(3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[(4'-cyano-4-bifenyl)oksymetyl]-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,35 (kiselgel; 1,2-dikloretan/etylacetat/-iseddik = 100:30:5)

(3) (3S,5S)-5-[(4'-cyano-4-bifenyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-metyl-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,41 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 100:2)

Beregnet: C, 69,83; H, 5,86; N, 7,40;

Funnet: 69,60; 6,10; 7,20;

(4) (3S,5S)-5-[(3-brom-4'-cyano-4-bifenyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,62 (kiselgel; metylenklorid/etylacetat = 4:1)

Beregnet: C, 64,17; H, 5,21; N, 4,99;

Funnet: 64,20; 5,43; 5,06;

Mellomprodukt:

(3S,5S)-5-[(3-brom-4'-cyano-4-bifenyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,75 (kiselgel; etylacetat/metanol = 9:1)

(5) (3S,5S)-5-[(4'-cyano-3-nitro-4-bifenyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,53 (kiselgel; 1,2-dikloretan/etylacetat = 3:1)

Beregnet: C, 68,30; H, 5,54; N, 7,97;

Funnet: 68,28; 5,34; 7,75;

Mellomprodukt:

(3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[(4'-cyano-3-nitro-4-bifenyl)oksymetyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,51 (kiselgel; etylacetat/metanol = 10:1)

(6) (3R,5R)-5-[(4'-cyano-4-bifenyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,70 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 2:3)

Beregnet: C, 74,66; H, 6,27; N, 5,81;
Funnet: 74,51; 6,47; 5,63;

(7) (3S,5S)-5-[(4'-cyano-3-trifluormetyl-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,45 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 1:1)
Beregnet: C, 67,62; H, 5,31; N, 5,09;
Funnet: 67,73; 5,48; 5,08;

Mellomprodukt:

(3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[(4'-cyano-3-trifluormetyl-4-bifenylyl)oksymetyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,58 (kiselgel; etylacetat/metanol = 20:1)

(8) (3S,5S)-5-[(4'-cyano-3-fluor-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,34 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 1:1)

Mellomprodukt:

(3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[(4'-cyano-3-fluor-4-bifenylyl)oksymetyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,61 (kiselgel; etylacetat/metanol = 20:1)

(9) (3S,5S)-5-[(4'-cyano-2,3-dimetyl-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,50 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 4:1)
Beregnet: C, 75,27; H, 6,71; N, 5,49;
Funnet: 74,96; 7,00; 5,37;

Mellomprodukt:

(3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[(4'-cyano-2,3-dimetyl-4-bifenylyl)oksymetyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,73 (kiselgel; etylacetat/metanol = 19:1)

(10) (3S,5S)-5-[[trans-4-(4-cyanofenyl)cykloheksyl]oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-semihydrat
R_f-verdi: 0,52 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 1:1)

Beregnet: C, 72,41; H, 7,50; N, 5,63;
Funnet: 72,35; 7,61; 5,62;

(11) (3S,5S)-5-[(4'-cyano-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-3-metyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,74 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 15:1)

Mellomprodukt:

(3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[(4'-cyano-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-metyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,40 (kiselgel; metylenklorid/cykloheksan/-metanol/kons. vandig ammoniakk = 68:15:15:2)

(12) (3S,5S)-1-benzyl-5-[(4'-cyano-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,69 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 15:1)

Mellomprodukt:

(3S,5S)-1-benzyl-3-karboksymetyl-5-[(4'-cyano-4-bifenylyl)oksymetyl]-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,38 (kiselgel; metylenklorid/cykloheksan/-metanol/kons. vandig ammoniakk = 68:15:15:2)

(13) (3S,5S)-5-[(4'-cyano-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(2-fenyletyl)-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,44 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat/-metanol = 64:32:4)

Mellomprodukt:

(3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[(4'-cyano-4-bifenylyl)oksymetyl]-1-(2-fenyletyl)-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,41 (kiselgel; metylenklorid/cykloheksan/metanol/-kons. vandig ammoniakk = 68:15:15:2)

(14) (3S,5S)-5-[(4'-cyano-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(4-fenylbutyl)-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,41 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat/-metanol = 64:32:4)

Mellomprodukt:

(3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[(4'-cyano-4-bifenyl)oksymetyl]-1-(4-fenylbutyl)-2-pyrrolidinon

R_F-verdi: 0,38 (kiselgel; metylenklorid/cykloheksan/-metanol/kons. vandig ammoniakk = 68:15:15:2)

(15) (3S,5S)-5-[(4'-cyano-4-bifenyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(4-fenylloksybutyl)-2-pyrrolidinon

R_F-verdi: 0,41 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat/-metanol = 64:32:4)

Mellomprodukt:

(3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[(4'-cyano-4-bifenyl)oksymetyl]-1-(4-fenylloksybutyl)-2-pyrrolidinon

R_F-verdi: 0,34 (kiselgel; metylenklorid/cykloheksan/-metanol/kons. vandig ammoniakk = 68:15:15:2)

(16) (3S,5S)-5-[(4'-cyano-4-bifenyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1,3-bis-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_F-verdi: 0,41 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 2:1)

Mellomprodukt:

(3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[(4'-cyano-4-bifenyl)oksymetyl]-1,3-bis-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_F-verdi: 0,41 (kiselgel; metylenklorid/cykloheksan/-metanol/kons. vandig ammoniakk = 68:15:15:2)

(17) (3S,5S)-3-(n-butyl)-5-[(4'-cyano-4-bifenyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_F-verdi: 0,42 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 2:1)

Mellomprodukt:

(3S,5S)-3-(n-butyl)-3-karboksymetyl-5-[(4'-cyano-4-bifenyl)oksymetyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_F-verdi: 0,41 (kiselgel; metylenklorid/cykloheksan/-metanol/kons. vandig ammoniakk = 68:15:15:2)

(18) (3R,5S)-5-[(4'-cyano-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon
 R_f -verdi: 0,59 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 19:1)

Mellomprodukt:

(3R,5S)-3-karboksymetyl-5-[(4'-cyano-4-bifenylyl)oksymetyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon
 R_f -verdi: 0,52 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
 kons. vandig ammoniakk = 8:2:0,1)

(19) (3S,5S)-5-[[4-[(4-cyanofenyl)karbonylamino]fenyl]oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon
 R_f -verdi: 0,35 (kiselgel; etylacetat/cykloheksan = 1:1)

(20) (3S,5S)-5-[[4-[(4-cyanofenyl)aminosulfonyl]fenyl]oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon
 R_f -verdi: 0,28 (kiselgel; etylacetat/cykloheksan = 3:1)

(21) (3S,5S)-5-[(4'-cyano-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-3-metyl-2-pyrrolidinon
 Smp.: 105-107,5°C
 R_f -verdi: 0,27 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 1:4)
 Beregnet: C, 69,83; H, 5,86; N, 7,40;
 Funnet: 69,64; 5,73; 7,70;

Mellomprodukt:

(3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[(4'-cyano-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-metyl-2-pyrrolidinon
 Smp: 178-181°C
 R_f -verdi: 0,41 (kiselgel; toluen/dioksan/etanol/-
 iseddik = 90:10:10:6)

(22) (3S,5S)-5-[(4'-cyano-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(2-metoksyetyl)-2-pyrrolidinon
 R_f -verdi: 0,55 (kiselgel; toluen/dioksan/etanol/-
 iseddik = 90:10:10:6)
 Beregnet: C, 68,23; H, 6,20; N, 6,63;
 Funnet: 68,02; 6,22; 6,55;

Mellomprodukt:

(3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[(4'-cyano-4-bifenyl)oksymetyl]-1-(2-metoksyetyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,43 (kiselgel; toluen/dioksan/etanol/-
iseddik = 90:10:10:6)

(23) (3S,5S)-1-(2-acetoksyetyl)-5-[(4'-cyano-4-bifenyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,26 (kiselgel; etylacetat)

(24) (3R,5R)-5-[(4'-cyano-4-bifenyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon

Smp.: 138-140°C

R_f-verdi: 0,51 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 100:2)

Beregnet: C, 69,22; H, 5,53; N, 7,69;

Funnet: 68,98; 5,51; 7,62;

(25) (3R,S;4R,S)-4-[(4'-cyano-4-bifenyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,29 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 98:2)

(26) (3R,S;4R,S)-4-[[4'-cyano-4-bifenyl)karbonylamino]metyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,16 (kiselgel; etylacetat/metanol = 97:3)

(27) (3R,S;4R,S)-4-[(4'-cyano-4-bifenyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-3-metyl-2-pyrrolidinon

Smp.: 163-164°C

R_f-verdi: 0,39 (kiselgel; etylacetat)

Beregnet: C, 69,82; H, 5,86; N, 7,40;

Funnet: 70,00; 6,10; 7,55;

Eksempel 6

(3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid-semihydrat

140 g (3S,5S)-5-[(4'-cyano-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon oppløses i 1100 ml metanol og avkjøles til -20°C. Ved denne temperatur innledes hydrogenklorid-gass i 4 timer under omrøring og omrøringen fortsetter i 16 timer ved romtemperatur. Oppløsningsmidlet fordampes i vakuum, hvorved det rå imino-ester-hydroklorid blir igjen som en seig olje (172 g). Dette råproduktet oppløses i 1500 ml metanol og omrøres etter tilsetning av 144 g ammoniumkarbonat i 2 timer ved romtemperatur. Deretter tilsettes ytterligere 48 g ammoniumkarbonat og omrøringen fortsettes i ytterligere 1 1/2 time. Reaksjonsblandingen justeres til pH 3,5 ved omrøring med metanolisk saltsyre. Den inndampes i vakuum til ca. 800 ml, og det utfelte ammoniumklorid frafiltreres. Filtratet inndampes videre til begynnende krystallisasjon (ca. 350 ml). Etter endt krystallisasjon frafiltreres bunnfallet og vaskes med 75 ml iskald metanol og tilslutt med aceton og eter. Ved inndampning av filtratet oppnår man en ytterligere fraksjon. Begge krystalliseratene tørkes og renses og omkrystalliseres fra metanol. Utbytte: 128,7 g (83% av det teoretiske)

Smp.: 184-187°C (dekomp.)

Beregnet: C, 66,11; H, 6,47; N, 7,71; Cl, 6,50;

Funnet: 65,98; 6,41; 7,67; 6,67;

Som biprodukt oppnås:

(3S,5S)-5-[(4'-aminokarbonyl-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-[(amino-karbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

Smp.: 197-198°C

Analogt oppnås:

(1) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-1-(3-cykloheksylpropyl)-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid

R_f-verdi: 0,36 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 80:20:5)

(2) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon x 1,25 HCl

Smp.: fra 141°C (dekomp.)

R_f-verdi: 0,30 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 85:15)

Beregnet: C, 59,07; H, 5,72; N, 9,84; Cl, 10,38;

Funnet: 58,96; 5,96; 9,68; 10,10;

(3) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-metyl-2-pyrrolidinon-hydroklorid

Smp.: fra 138°C (dekomp.)

R_f-verdi: 0,31 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 80:20:5)

(4) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-3-brom-4-bifenyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid

Smp.: 104-106°C (dekomp.)

R_f-verdi: 0,46 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 40:10:2)

Beregnet: C, 58,59; H, 5,41; N, 6,83;

Funnet: 58,70; 5,66; 6,64;

(5) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-3-nitro-4-bifenyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid

R_f-verdi: 0,63 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 80:20:5)

(6) (3R,5R)-5-[(4'-amidino-4-bifenyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-semi-hydroklorid

R_f-verdi: 0,43 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 80:20:5)

Beregnet: C, 69,58; H, 6,52; N, 8,11; Cl, 3,42;

Funnet: 69,69; 6,73; 7,97; 2,86;

(7) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-3-trifluormetyl-4-bifenyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid

R_f-verdi: 0,37 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniak = 80:20:5)

(8) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-3-fluor-4-bifenyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid

R_f-verdi: 0,36 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniak = 80:20:5)

(9) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-2,3-dimetyl-4-bifenyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid

R_f-verdi: 0,42 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniak = 80:20:5)

(10) (3S,5S)-5-[(3-acetylamino-4'-amidino-4-bifenyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid

R_f-verdi: 0,38 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniak = 80:20:5)

(11) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-3-metansulfonilamino-4-bifenyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid

R_f-verdi: 0,42 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniak = 80:20:5)

(12) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-2'-metyl-4-bifenyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid

R_f-verdi: 0,44 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniak = 80:20:5)

(13) (3S,5S)-5-[[[4'-amidino-4-bifenylyl)karbonyl]aminometyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid

R_f-verdi: 0,34 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 40:10:2)

(14) (3S,5S)-5-[[trans-4-(4-amidinofenyl)cykloheksyl]oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid

R_f-verdi: 0,25 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 80:20:5)

(15) (3S,5S)-5-[2-[(6-amidino-2-naftylkarbonyl)amino]etyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid

R_f-verdi: 0,26 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 80:20:3)

(16) (3S,5S)-5-[(6-amidino-2-naftylkarbonyl)aminometyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid

R_f-verdi: 0,26 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 80:20:3)

(17) (3S,5S)-5-[(7-amidino-2-naftylkarbonyl)aminometyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid

R_f-verdi: 0,19 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 9:1)

(18) (3S,5S)-5-[2-[(7-amidino-2-naftylkarbonyl)amino]etyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid

R_f-verdi: 0,25 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 9:1)

(19) (3S,5S)-5-[[trans-3-(4-amidinofenyl)cyklobutyl]karbonylaminometyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid x 1,5 vann

R_f-verdi: 0,42 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 35:15:4)

Beregnet: C, 61,31; H, 7,10; N, 9,86;

Funnet: 61,45; 7,18; 9,64;

(20) (3S,5S)-5-[[cis-3-(4-amidinofenyl)cyklobutyl]karbonylamino-
metyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-
pyrrolidinon-hydroklorid x 1,5 vann

R_f-verdi: 0,42 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 35:15:4)

Beregnet: C, 61,31; H, 7,10; N, 9,86;

Funnet: 61,67; 6,98; 9,80;

(21) (3S,5S)-5-[2-[[cis-3-(4-amidinofenyl)cyklobutyl]karbonyl-
amino]etyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-
pyrrolidinon-hydroklorid

R_f-verdi: 0,48 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 35:15:4)

(22) (3S,5S)-5-[2-[[trans-3-(4-amidinofenyl)cyklobutyl]karbonyl-
amino]etyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-
pyrrolidinon-hydroklorid

R_f-verdi: 0,48 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 35:15:4)

(23) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenyl)oksymetyl]-3-(amino-
karbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid

Iminoesteren ble omrørt i 6 dager med metanolisk ammoniakk
ved romtemperatur. Rensing ble foretatt ved kromatografi på
kiselgel (elueringsmiddel: metylenklorid/metanol/vandig
ammoniakk = 4:1:0,25)

R_f-verdi: 0,35 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 4:1:0,25)

(24) (3R,5S)-3-allyl-5-[[3-(3-amidinofenyl)propyl]karbonylamino-
metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid

R_f-verdi: 0,30 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 4:1:0,1)

(25) (3S,5S)-5-[[3-(4-amidinofenyl)propyl]karbonylaminometyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid

R_f-verdi: 0,50 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 4:1)

(26) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenyllyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-3-metyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid

R_f-verdi: 0,25 (kiselgel; metylenklorid/cykloheksan/-metanol/kons. vandig ammoniakk = 68:15:15:2)

(27) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenyllyl)oksymetyl]-1-benzyl-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid

R_f-verdi: 0,19 (kiselgel; metylenklorid/cykloheksan/-metanol/kons. vandig ammoniakk = 68:15:15:2)

(28) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenyllyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(2-fenyletyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid

R_f-verdi: 0,22 (kiselgel; metylenklorid/cykloheksan/-metanol/kons. vandig ammoniakk = 68:15:15:2)

(29) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenyllyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(4-fenylbutyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid

R_f-verdi: 0,41 (kiselgel; metylenklorid/cykloheksan/-metanol/kons. vandig ammoniakk = 68:15:15:2)

(30) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenyllyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(4-fenylloxybutyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid

R_f-verdi: 0,38 (kiselgel; metylenklorid/cykloheksan/-metanol/kons. vandig ammoniakk = 68:15:15:2)

(31) (3S,5S)-5-[(4'-(n-butylamidino)-4-bifenyllyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid

Iminoesteren tas opp i absolutt metanol og tilsettes til en oppløsning av en 20 ganger molar mengde av n-butylamin.

R_f-verdi: 0,38 (kiselgel; metylenklorid/cykloheksan/metanol/-kons. vandig ammoniakk = 68:15:15:2)

Som biprodukt oppnås (3S,5S)-5-[(4'-(n-butylamidino)-4-bifenyl)oksymetyl]-3-[(n-butylaminokarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid

R_f-verdi: 0,60 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 4:1:0,2)

(32) (3S,5S)-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-5-[(4'-metylamidino-4-bifenyl)oksymetyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid

Omsetningen gjennomføres analogt med Eksempel 6(31)

R_f-verdi: 0,22 (kiselgel; metylenklorid/cykloheksan/-
metanol/kons. vandig ammoniakk = 68:15:15:2)

Som biprodukt oppnås (3S,5S)-5-[(4'-metylamidino-4-bifenyl)oksymetyl]-3-[(metylaminokarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid

Beregnet: C, 67,80; H, 6,79; N, 10,20; Cl, 6,46;
Funnet: 67,35; 6,68; 10,23; 6,43;

(33) (3S,5S)-5-[(4'-isopropylamidino-4-bifenyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid

Omsetningen gjennomføres analogt med Eksempel 6(31)

R_f-verdi: 0,47 (kiselgel; metylenklorid/cykloheksan/-
metanol/kons. vandig ammoniakk = 68:15:15:2)

(34) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1,3-bis-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid

R_f-verdi: 0,31 (kiselgel; metylenklorid/cykloheksan/-
metanol/kons. vandig ammoniakk = 68:15:15:2)

(35) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenyl)oksymetyl]-3-(n-butyl)-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid

R_f-verdi: 0,22 (kiselgel; metylenklorid/cykloheksan/-
metanol/kons. vandig ammoniakk = 68:15:15:2)

(36) (3R,5S)-3-allyl-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid

Smp.: sintrer fra 100°C

R_f-verdi: 0,26 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 8:1:0,25)

(37) (3R,5S)-3-allyl-5-[(6-amidino-2-naftyl)oksymetyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid

R_f-verdi: 0,27 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 4:1:0,25)

(38) (3S,5S)-5-[(7-amidino-9-keto-2-fluorenyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid-hydrat

Beregnet: C, 64,13; H, 5,69; N, 7,24; Cl, 6,12;
Funnet: 64,90; 5,86; 7,39; 6,76;

(39) (3R,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid

R_f-verdi: 0,33 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
metanolisk saltsyre = 9:1:0,05)

(40) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)aminometyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon x 1,25 HCl

Beregnet: C, 66,15; H, 6,48; N, 10,29; Cl, 8,15;
Funnet: 65,96; 6,66; 10,38; 7,96;

(41) (3S,5S)-5-[[N-[(4'-amidino-4-bifenylyl)-N-metansulfonyl]-aminometyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid

Beregnet: C, 60,62; H, 6,25; N, 9,12; Cl, 5,77;
Funnet: 60,87; 6,14; 8,93; 5,66;

(42) (3S,5S)-5-[[N-(4'-amidino-4-bifenylyl)-N-acetyl]aminometyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid

Beregnet: C, 66,59; H, 6,47; N, 9,71; Cl, 6,14;
Funnet: 66,61; 6,85; 9,52; 5,94;

(43) (3S,5S)-5-[[2-[(4-amidinofenyl)amino]fenyl]karbonylamino-metyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid

Smp.: fra 105°C (dekomp.)

R_f-verdi: 0,27 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat/-metanol = 2:1:0,6)

(44) (3S,5S)-5-[[4-[(4-amidinofenyl)aminokarbonyl]fenyl]oksy-metyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid

R_f-verdi: 0,63 (kiselgel; metylenklorid/etanol = 4:1)

Massespektrum : (M + H)⁺ = 543

(45) (3S,5S)-5-[[4-[(4-amidinofenyl)karbonylamino]fenyl]oksy-metyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid

R_f-verdi: 0,30 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-kons. vandig ammoniak = 16:4:1)

(46) (3S,5S)-5-[[4-[(4-amidinofenyl)aminosulfonyl]fenyl]oksy-metyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid

R_f-verdi: 0,33 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-kons. vandig ammoniak = 16:2:1)

Massespektrum: (M + H)⁺ = 579

(47) (3S,5S)-5-[[4-[(3-amidinofenyl)sulfonyl]fenyl]oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid

R_f-verdi: 0,42 (kiselgel; etylacetat/cykloheksan = 3:2)

(48) (3S,5S)-5-[[4-[(3-amidinofenyl)karbonyl]fenyl]oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid

R_f-verdi: 0,21 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-kons. vandig ammoniak = 16:4:1)

(49) (3S,5S)-5-[[4-[(3-amidinofenyl)sulfonyl]fenyl]oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid

R_f-verdi: 0,37 (kiselgel; metylenklorid/etanol/-
kons. vandig ammoniakk = 16:4:1)

Massespektrum: (M + H)⁺ = 564

(50) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-1,3-bis-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid-semihydrat

R_f-verdi: 0,40 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 15:5:1)

Beregnet: C, 57,77; H, 5,86; N, 8,42; Cl, 7,11;

Funnet: 57,97; 5,95; 8,38; 7,37;

Massespektrum: (M + H)⁺ = 454

(51) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-1-[(etylaminokarbonyl)metyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid x 0,25 vann

R_f-verdi: 0,27 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 30:10:2)

Beregnet: C, 59,17; H, 6,26; N, 11,04; Cl, 6,99;

Funnet: 59,13; 6,47; 10,91; 6,78;

(52) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-1-[(dimetylaminokarbonyl)metyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid-semihydrat

R_f-verdi: 0,33 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 30:10:2)

Beregnet: C, 58,65; N, 6,30; N, 10,94; Cl, 6,92;

Funnet: 58,50; 6,55; 10,79; 6,80;

(53) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-1-[(benzylaminokarbonyl)metyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid

R_f-verdi: 0,50 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 30:10:2)

Beregnet: C, 63,88; H, 5,72; N, 9,93; Cl, 6,29;

Funnet: 64,06; 6,00; 9,92; 6,31

(54) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-1-benzoyl-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-pyrrolidin-hydroklorid-semihydrat

R_f-verdi: 0,18 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 10:1)

Beregnet: C, 65,05; H, 6,04; N, 8,13; Cl, 6,86;

Funnet: 65,00; 6,30; 7,99; 6,61;

(55) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-1-metan-sulfonyl-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-pyrrolidin-hydroklorid

R_f-verdi: 0,24 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 10:1)

Beregnet: C, 54,82; H, 5,85; N, 8,72; Cl, 7,36;

Funnet: 54,68; 5,82; 8,47; 7,20;

(56) (3S,5S)-1-acetyl-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-pyrrolidin-hydroklorid

R_f-verdi: 0,16 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 10:1)

Beregnet: C, 61,95; H, 6,33; N, 9,42; Cl, 7,95;

Funnet: 61,76; 6,31; 9,11; 7,84;

(57) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-1-(etyl-amino-karbonyl)-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-pyrrolidin x 1,25 HCl

R_f-verdi: 0,13 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 10:1)

Beregnet: C, 59,58; H, 6,51; N, 11,58; Cl, 9,16;

Funnet: 59,73; 6,56; 11,33; 9,07;

(58) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-1-(dimetyl-aminosulfonyl)-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-pyrrolidin-hydroklorid

Smp.: 196-198°C

R_f-verdi: 0,18 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 10:1)

Beregnet: C, 54,06; H, 6,11; N, 10,96; Cl, 6,94; S, 6,27;

Funnet: 53,92; 6,14; 10,77; 7,02; 6,32;

(59) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-metyl-pyrrolidin-hydroklorid

R_f-verdi: 0,18 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 10:1)

Massespektrum: (M + H)⁺ = 382

(60) (3R,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid

R_f-verdi: 0,20 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 9:1)

Beregnet: C, 57,86; H, 6,01; N, 9,64; Cl, 8,13;

Funnet: 58,06; 5,93; 9,66; 8,25;

(61) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-3-metyl-2-pyrrolidinon-hydroklorid-semihydrat

R_f-verdi: 0,28 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-

kons. vandig ammoniakk = 80:20:2)

Beregnet: C, 59,93; H, 6,17; N, 9,53; Cl, 8,04;

Funnet: 59,70; 6,08; 9,37; 8,21;

(62) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(2-metoksyetyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid

Som base ble det benyttet kons. vandig ammoniakk

R_f-verdi: 0,39 (omvendt fase kiselgel (RP8); metanol/-

10% vandig natriumkloridoppløsning = 6:4)

(63) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-1-(2-hydroksyetyl)-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid

Som base ble det benyttet kons. vandig ammoniakk

R_f-verdi: 0,55 (omvendt fase kiselgel (RP8); metanol/-

10% vandig natriumkloridoppløsning = 6:4)

og

(3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-(2-hydroksyetyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,70 (omvendt fase kiselgel (RP8); metanol/-

10% vandig natriumkloridoppløsning = 6:4)

(64) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-[(etoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid

Som syre ble det benyttet etanolisk saltsyre

R_f-verdi: 0,44 (omvendt fase kiselgel (RP8); metanol/-

10% vandig natriumkloridoppløsning = 6:4)

Beregnet: x 0,25 H₂O: C, 60,55; H, 6,12; N, 9,63; Cl, 8,12;

Funnet: 60,49; 6,23; 9,65; 8,21;

(65) (3R,5R)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid-semihydrat

Smp.: 138°C (dekomp.)

R_f-verdi: 0,52 (omvendt fase kiselgel(RP8); metanol/-

10% vandig natriumkloridopløsning = 6:4)

Beregnet: C, 59,08; H, 5,90; N, 9,84; Cl, 8,31;

Funnet: 58,96; 6,19; 9,68; 8,93;

(66) (3S,5S)-5-[2-[(4'-amidino-3-bifenylyl)amino]etyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid

R_f-verdi: 0,39 (kiselgel; kloroform/metanol = 3:1)

(67) (3S,5S)-5-[2-[[3'-amidino-4-bifenylyl)karbonyl]amino]etyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid

R_f-verdi: 0,39 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 3:1)

(68) (3S,5S)-5-[4'-amidino-3-metylsulfonyl-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid

R_f-verdi: 0,24 (kiselgel; metylenklorid/cykloheksan/-

metanol/vandig ammoniakk = 7:1,5:1,5:0,2)

Massespektrum: (M + H)⁺ = 578

(69) (3S,5S)-5-[4'-amidino-3-metylsulfenyl-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid

R_f-verdi: 0,25 (kiselgel; metylenklorid/cykloheksan/-

metanol/vandig ammoniakk = 7:1,5:1,5:0,2)

Beregnet: C, 63,96; H, 6,23; N, 7,22; S, 5,51; Cl, 6,09;

Funnet: 64,12; 6,50; 7,03; 5,36; 5,88;

(70) (3S,5S)-5-[[4'-amidino-4-bifenylyl)sulfonyl]aminometyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid

R_f-verdi: 0,19 (kiselgel; metylenklorid/cykloheksan/-

metanol/kons. vandig ammoniakk = 7:1,5:1,5:0,2)

(71) (3S,5S)-5-[2-[(4'-amidinocinnamoyl)amino]etyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid
R_f-verdi: 0,29 (kiselgel; metylenklorid/metanol/cykloheksan/-
kons. vandig ammoniakk = 68:15:15:2)

(72) (3S,5S)-5-[4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-1-[3-(3,4-dimetoksyfenyl)propyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon-semihydroklorid

R_f-verdi: 0,24 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 4:1:0,25)

Beregnet: C, 66,51; H, 6,54; N, 7,27; Cl, 3,07;

Funnet: 66,34; 6,31; 7,07; 2,92;

(73) (3S,5S)-5-[4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-[3-(4-heksyloksyfenyl)propyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid

R_f-verdi: 0,23 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 4:1:0,25)

(74) (3S,5S)-5-[4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-1-[3-(4-tert-bütylphenyl)propyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid

R_f-verdi: 0,22 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 4:1:0,25)

(75) (3S,5S)-5-[4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-[3-(3-trifluormetylfenyl)-propyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid

R_f-verdi: 0,22 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 4:1:0,25)

(76) (3S,5S)-5-[4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-1-[3-(2,4-diklorfenyl)propyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid

R_f-verdi: 0,28 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 4:1:0,25)

DEL II



NORGE

(12) UTLEGNINGSSKRIFT

(19) NO

(11) 174806

(13) B

(51) Int Cl⁵ C 07 D 207/96, 207/267, 207/27, 227/087,
C 07 D 401/12, 403/06

Styret for det industrielle rettsvern

(21) Søknadsnr	914294	(86) Int. inng. dag og	
(22) Inng. dag	01.11.91	søknadsnummer	
(24) Løpedag	01.11.91	(85) Videreføringsdag	
(41) Alm. tilgj.	04.05.92	(30) Prioritet	02.11.90, DE, 4035961
(44) Utlegningsdato	05.04.94		

(71) Patentsøker	Dr. Karl Thomae GmbH, D-88397 Biberach, DE
(72) Oppfinner	Frank Himmelsbach, Biberach, DE Volkhard Austel, Biberach, DE Helmut Pieper, Biberach, DE Wolfgang Eisert, Biberach, DE Thomas Müller, Biberach, DE Johannes Weisenberger, Biberach, DE Günter Linz, Mittelbiberach, DE Gerd Krüger, Rissegg, DE
(74) Fullmektig	Johan H. Gørbitz, Bryn & Aarflot AS, Oslo

(54) Benevnelse Analogifremgangsmåte for fremstilling av cycliske iminoderivater

(56) Anførte publikasjoner Ingen

(57) Sammendrag Det beskrives fremgangsmåter for fremstilling av cycliske iminoderivater med den generelle formel



hvor

A, B, E, X og Y er som definert i beskrivelsen, deres geometriske isomerer og deres addisjonssalter, spesielt fysiologisk akseptable addisjonssalter, med uorganiske eller organiske syrer eller baser.

Forbindelsene oppviser verdifulle farmakologiske egenskaper, spesielt aggregasjonshemmende virkninger, og kan således benyttes til fremstilling av legemidler.

(77) (3S,5S)-5-[4'-amidino-4-bifenylyl]oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-[3-(3-benzylfenyl)propyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid

R_f-verdi: 0,34 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 4:1:0,25)

(78) (3S,5S)-5-[4'-amidino-4-bifenylyl]oksymetyl]-1-(4,4-difenylbutyl)-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid

R_f-verdi: 0,29 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 4:1:0,25)

(79) (3S,5S)-5-[4'-amidino-4-bifenylyl]oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-[3-(4-metylsulfonylfenyl)propyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid

R_f-verdi: 0,23 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 4:1:0,25)

(80) (3S,5S)-5-[4'-amidino-4-bifenylyl]oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-[3-(4-metylsulfonylfenyl)propyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid

R_f-verdi: 0,25 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 4:2:0,25)

(81) (3S,5S)-5-[4'-amidino-4-bifenylyl]oksymetyl]-1-(4-bifenylylmetyl)-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid

R_f-verdi: 0,28 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 4:2:0,25)

Beregnet: C, 69,91; H, 5,87; N, 7,19; Cl, 6,07;

Funnet: 69,82; 5,86; 7,39; 6,17;

(82) (3R,5S)-5-[4'-amidino-4-bifenylyl]oksymetyl]-3-[3-(metoksykarbonyl)propyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid

R_f-verdi: 0,51 (kiselgel; metylenklorid/metanol/vann = 8:2:0,10)

Beregnet: C, 68,13; H, 6,79; N, 7,45;

Funnet: 67,94; 7,03; 7,26;

(83) (3R,5S)-5-[4'-amidino-4-bifenylyl]oksymetyl]-3-[5-(metoksykarbonyl)pentyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid

R_f-verdi: 0,65 (kiselgel; metylenklorid/metanol/vann = 8:2:0,10)

Beregnet: C, 68,96; H, 7,15; N, 7,10;

Funnet: 68,82; 7,22; 6,97;

(84) (3S,5S)-5-[[3'-amidino-4-bifenylyl]karbonyl]aminometyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid

R_f-verdi: 0,37 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 4:1:0,25)

Massespektrum: (M + H)⁺ = 527

(85) (3S,5S)-5-[[4'-amidino-3-bifenylyl]karbonyl]aminometyl]--3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid

R_f-verdi: 0,25 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 4:1:0,25)

Massespektrum: (M + H)⁺ = 527

(86) (3S,5S)-5-[4'-amidino-4-bifenylyl]sulfonylmetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid

R_f-verdi: 0,16 (kiselgel; metylenklorid/metanol/cykloheksan/-
kons. vandig ammoniakk = 68:15:15:2)

(87) (3S,5S)-5-[4'-amidino-4-bifenylyl]sulfenylmetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid

R_f-verdi: 0,81 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 4:1:0,25)

(88) (3S,5S)-5-[[[1-(4-amidinofenyl)-1-propen-3-yl]amino-karbonyl]metyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid

R_f-verdi: 0,15 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 4:1:0,25)

Som biprodukt oppnås:

(3S,5S)-5-[[[1-(4-amidinofenyl)-1-propen-3-yl]aminokarbonyl]-metyl]-3-[(aminokarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid

R_f-verdi: 0,13 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 4:1:0,25)

Massespektrum: (M + H)⁺ = 476

(89) (S)-5-[4'-amidino-4-bifenyllyl)oksymetyl]-3,3-diallyl-2-pyrrolidinon-hydroklorid-semihydrat

R_f-verdi: 0,50 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 80:20:5)

Beregnet: C, 66,27; H, 6,72; N, 9,66; Cl, 8,15;

Funnet: 66,32; 6,90; 9,65; 7,90;

(90) (3R,5S)-3-allyl-5-[4'-amidino-4-bifenyllyl)oksymetyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid

R_f-verdi: 0,68 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 4:1)

Beregnet (x 0,5 H₂O): C, 63,87; H, 6,38; N, 10,64; Cl, 8,98;

Funnet: 63,60; 6,39; 10,45; 9,25;

(91) (3R,S;4R,S)-4-[4'-amidino-4-bifenyllyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid

R_f-verdi: 0,30 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
vandig ammoniakk = 80:20:5)

(92) (3S,5S)-5-[4'-amidino-4-bifenyllyl)oksymetyl]-3-(2-hydroksyetyl)-2-pyrrolidinon x 1,25 HCl x 1 vann

R_f-verdi: 0,29 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 85:15)

Beregnet: C, 57,61; H, 6,34; N, 10,07; Cl, 10,63;

Funnet: 57,89; 6,22; 9,94; 10,46;

(93) (3S,5S)-5-[7-amidino-9,10-dihydro-2-fenantrenyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid

R_f-verdi: 0,39 (kiselgel; metylenklorid/metanol/vann = 8:2:0,1)

(94) (3S,5S)-5-[3-(amidinobenzoyl)aminometyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid
R_f-verdi: 0,27 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 4:1:0,25)

Massespektrum: (M + H)⁺ = 451

(95) (3S,5S)-5-[[ekso-5-(4-amidinofenyl)bicyklo[2.2.1]heptyl-ekso-2-karbonyl]aminometyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid
R_f-verdi: 0,27 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 4:1:0,25)

(96) (3S,5S)-5-[4'-amidino-3'-fluor-4-bifenilyl]oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid-semihydrat
R_f-verdi: 0,56 (omvendt fase kiselgel; metanol/10% vandig
natriumkloridopløsning = 6:4)

Beregnet: C, 56,70; H, 5,43; N, 9,45; Cl, 7,97;

Funnet: 56,61; 5,45; 9,49; 8,01;

(97) (3S,5S)-5-[[4'-(N-benzylamidino)-4-bifenilyl]oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon x 1,5 hydroklorid
Omsetningen foretas analogt med Eksempel 6(31)

Smp.: 206-208°C

R_f-verdi: 0,44 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 9:1)

Beregnet: C, 63,78; H, 6,02; N, 7,97; Cl, 10,09;

Funnet: 63,99; 6,00; 8,09; 9,97;

(98) (3S,5S)-5-[4'-amidino-4-bifenilyl]oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-[(4-metoksyfenyl)sulfonyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid

R_f-verdi: 0,55 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 9:1)

(99) (3S,5S)-5-[4'-amidino-3'-klor-4-bifenilyl]oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid

R_f-verdi: 0,33 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 4:1)

Massespektrum: (M + H)⁺ = 416 og 418

- (100) (3R,S;4R,S)-4-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-
[(metoksykarbonyl)metyl]-3-metyl-2-pyrrolidinon-hydroklorid
R_f-verdi: 0,53 (omvendt fase kiselgel; metanol/10% vandig
natriumkloridopløsning = 6:4)
- (101) (3R,S;4R,S)-4-[[4'-amidino-4-bifenylyl)karbonylamino]-
metyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid
R_f-verdi: 0,23 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
iseddik = 80:20:2)
- (102) (3R,S;4R,S)-4-[[4'-amidino-4-bifenylyl)karbonylamino]-
metyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-3-metyl-2-pyrrolidinon-
hydroklorid
- (103) (3S,5S)-5-[4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-
[(metoksykarbonyl)metyl]-1-[2-(metoksykarbonyl)fenyl]-2-
pyrrolidinon-hydroklorid
- (104) (3S,5S)-5-[4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-1-[2-
(aminokarbonyl)fenyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon-
hydroklorid
- (105) (3S,5S)-5-[4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-1-[2-
(etylaminokarbonyl)fenyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-
pyrrolidinon-hydroklorid
- (106) (3S,5S)-5-[4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-1-[2-
(dimetylaminokarbonyl)fenyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-
pyrrolidinon-hydroklorid
- (107) (3S,5S)-5-[4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-
[(metoksykarbonyl)metyl]-1-[3-(metoksykarbonyl)fenyl]-2-
pyrrolidinon-hydroklorid
- (108) (3S,5S)-5-[4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-1-[3-
(aminokarbonyl)fenyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon-
hydroklorid

- (109) (3S,5S)-5-[4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-1-[3-(etylamino-karbonyl)fenyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid
- (110) (3S,5S)-5-[4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-1-[3-(dimetylamino-karbonyl)fenyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid
- (111) (3S,5S)-5-[4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-[4-(metoksykarbonyl)fenyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid
- (112) (3S,5S)-5-[4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-1-[4-(amino-karbonyl)fenyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid
- (113) (3S,5S)-5-[4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-1-[4-(etylamino-karbonyl)fenyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid
- (114) (3S,5S)-5-[4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-1-[4-(dimetylamino-karbonyl)fenyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid
- (115) (3S,5S)-5-[4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-[3-(metansulfonylamino)fenyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid
- (116) (3S,5S)-1-[3-(acetamino-fenyl)-5-[4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid
- (117) (3S,5S)-5-[[[6-amidino-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyl)-amino-karbonyl]amino-metyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid
- (118) (3S,5S)-5-[[N-acetyl-N-[trans-4-(4-amidino-fenyl)-cykloheksyl]]amino-metyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid

- (119) (3S,5S)-5-[[N-[trans-4-(4-amidinofenyl)cykloheksyl]-N-metansulfonyl]aminometyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid
- (120) (3S,5S)-5-[[trans-4-(4-amidinofenyl)cykloheksyl]oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid
- (121) (3S,6S)-6-[4'-amidino-4-bifenylyl]oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-piperidinon-hydroklorid
- (122) (4R,6S)-6-[4'-amidino-4-bifenylyl]oksymetyl]-4-metoksykarbonyl-2-piperidinon-hydroklorid
- (123) (3S,5S)-5-[4'-amidino-3-etoksy-4-bifenylyl]oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid
- (124) (3S,5S)-5-[4'-amidino-3-brom-4-bifenylyl]oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid
R_f-verdi: 0,25 (kieselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniak = 4:1:0,25)
- (125) (3S,5S)-5-[4'-amidino-4-bifenylyl]oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-[2-(fenylsulfonyl)etyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid
- (126) (3S,5S)-5-[4'-amidino-4-bifenylyl]oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-[2-(fenylsulfenyl)etyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid
- (127) (3R,5S)-5-[4'-amidino-4-bifenylyl]oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyloksy]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid
- (128) (3R,5S)-5-[4'-amidino-4-bifenylyl]oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metylsulfenyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid

- (129) (3R,5S)-5-[4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-[[N-[(metoksykarbonyl)metyl]-N-metyl]amino]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid
- (130) (3S,5S)-5-[[[1-(4-amidinofenyl)-1-propyn-3-yl]-aminokarbonyl)metyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid
- (131) (3S,5S)-5-[(7-amidino-2-fenantrenyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid
- (132) (3R,5S)-3-[4'-amidino-4-bifenylyl)metyl]-5-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid
- (133) (3S,5S)-3-[4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-5-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid
- (134) 3-[4'-amidino-4-bifenylyl)metyl]-1-[2-(metoksykarbonyl)etyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid
- (135) 1-[2-(4'-amidino-4-bifenylyl)etyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid
- (136) (3R,5S)-3-[2-(4'-amidino-4-bifenylyl)etyl]-5-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid
- (137) (2S,5S)-5-[4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-2-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-metansulfonyl-pyrrolidin-hydroklorid
- (138) (2S,5S)-1-acetyl-5-[4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-2-[(metoksykarbonyl)metyl]-pyrrolidin-hydroklorid
- (139) (3S,5S)-5-[[[4'-amidino-3-bifenylyl)sulfonylamino]-metyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid
- (140) (3S,5S)-5-[[[3'-amidino-4-bifenylyl)karbonylamino]-metyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid

- (141) (3S,5S)-5-[4'-amidino-4-bifenyl]oksymetyl]-1-(2-aminoetyl)-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon-dihydroklorid
- (142) (3S,5S)-1-[2-(acetylamino)etyl]-5-(4'-amidino-4-bifenyl]oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid
- (143) (3S,5S)-5-[4'-amidino-4-bifenyl]oksymetyl]-1-[2-(metansulfonylamino)etyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid
- (144) (3S,5S)-5-[4'-amidino-4-bifenyl]oksymetyl]-1-[2-(benzoylamino)etyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid
- (145) (3S,5S)-5-[4'-amidino-4-bifenyl]oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-[2-(fenylsulfonylamino)etyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid
- (146) (3S,5S)-1-[2-(N-acetyl-metylamino)etyl]-5-(4'-amidino-4-bifenyl]oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid
- (147) (3S,5S)-5-[[4-(4-amidinofenyl)naftyl]oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid
- (148) (3S,5S)-5-[[[2-[(4-amidinofenyl)oksy]fenyl]-karbonylamino]metyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid
- (149) (3S,5S)-5-[4'-amidino-4-bifenyl]oksymetyl]-3-[1-(metoksykarbonyl)-1-etyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid
- (150) (3S,5S)-5-[2-[[2-(4-amidinofenyl)cyklopropyl]karbonylamino]etyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid

(151) (3S,5S)-5-[4'-amidino-4-bifenylyl]oksymetyl]-1-[(N,N-dimetylamino)karbonyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidin-hydroklorid

R_f-verdi: 0,42 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 4:1)

(152) (3S,5S)-5-[4'-amidino-4-bifenylyl]oksymetyl]-1-(dimetylamino)oksalyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidin-hydroklorid

(153) (3S,5S)-5-[4'-amidino-4-bifenylyl]oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-metoksyoksalyl-pyrrolidin-hydroklorid

(154) (3S,5S)-5-[4'-amidino-4-bifenylyl]oksymetyl]-1-aminoacetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-pyrrolidin-dihydroklorid

(155) (3S,5S)-5-[2-[N-(6-amidino-2-naftylkarbonyl)-N-etyl]amino]etyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid

(156) (3S,5S)-5-[4'-amidino-4-bifenylyl]oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-[(4-metoksyfenyl)sulfonyl]-pyrrolidin-hydroklorid

(157) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl]oksymetyl]-1-aminokarbonyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-pyrrolidin-hydroklorid

(158) (3S,5S)-5-[[4'-(2-imidazolinyl)-4-bifenylyl]oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid
Utføres med etylendiamin

(159) 1-[4'-amidino-4-bifenylyl]acetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-pyrrolidin-hydroklorid

(160) (2S,4R)-4-[(4'-amidino-4-bifenylyl]oksymetyl]-1-metansulfonyl]-2-[(metoksykarbonyl)metyl]-pyrrolidin-hydroklorid

(161) 5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-[2-(metoksykarbonyl)etyl]-1-(3-fenylpropyl)-5H-2-pyrrolinon

(162) (3R,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-[(metansulfonyl)metyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid

(163) (3S,5S)-5-[[cis-5-(4-amidinofenyl)-2-oktahydro-pentalenyl]aminometyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid

(164) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-[(pyrrolidin-N-karbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid

R_f-verdi: 0,46 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 30:10:2)

(165) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-[(piperidin-N-karbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid

(166) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-1-[azepin-N-karbonyl)metyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid

(167) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-[(morfolin-N-karbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid

R_f-verdi: 0,46 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 30:10:2)

(168) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-[(N-metylpiperazin-N'-karbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid

(169) (3S,5S)-1-[(N-acetylpiperazin-N'-karbonyl)metyl]-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid

- (170) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-1-[(N-metansulfonylpiperazin-N'-karbonyl)metyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid
- (171) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-[(tiomorfolin-N-karbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid
- (172) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-[[tiomorfolin-S-dioksyd)-N-karbonyl]-metyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid
- (173) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-[(piperazinyłkarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid
- (174) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-1-(4-brombenzyl)-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid
- (175) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(4-metyłbenzyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid
- (176) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(4-metoksybenzyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid
- (177) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-[3-(metylsulfenyl)propyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid
- (178) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-[3-(metylsulfonyl)propyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid
- (179) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-fenylsulfonyl-pyrrolidin-hydroklorid

- (180) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-3-metoksy-4-bifenyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid
- (181) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenyl)oksymetyl]-1-[[bis-(2-metoksyetyl)-aminokarbonyl]metyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid
- (182) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenyl)oksymetyl]-1-metoksyetyl-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-pyrrolidin-hydroklorid
R_f-verdi: 0,10 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 10:1)
- (183) 1-(4'-amidino-4-bifenyl)-4-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid
- (184) 1-(4'-amidino-4-bifenyl)-4-fosfonometyl-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,73 (omvendt fase kiselgel; metanol/10% vandig natriumkloridoppløsning = 1:1)
- (185) 1-(4'-amidino-4-bifenyl)-4-(O-metyl-fosfonometyl)-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,55 (omvendt fase kiselgel; metanol/10% vandig natriumkloridoppløsning = 1:1)

Eksempel 7

(3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydrat

125,7 g (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid oppløses i 1000 ml metanol under oppvarming. Oppløsningen avkjøles til 20°C og tilsettes 355 ml 1N natronlut under omrøring. Etter 1 time tilsettes 120 ml og etter ytterligere 3 timer tilsettes ytterligere 40 ml 1N natronlut og omrøringen fortsettes i 16 timer ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen tilsettes en oppløsning av 32 g ammoniumklorid i 200 ml vann, hvorefter produktet begynte å utkrystalliseres. Etter endt krystallisasjon frafiltreres produktet, vaskes to ganger med 100 ml porsjoner av en blanding av 4 deler metanol

og en del vann og utgnis tilslutt to ganger med 250 ml aceton. Det oppnådde råprodukt omkrystalliseres to ganger med 400 ml av en blanding av metanol, vann og konsentrert vandig ammoniakk (40:1:1,5).

Utbytte: 74,7 g (63% av det teoretiske)

Smp.: 168°C (dekom.)

Beregnet: C, 69,17; H, 6,61; N, 8,48;

Funnet: 69,45; 6,47; 8,48;

Etter inndampning og kromatografi på kiselgel (elueringsmiddel: metylenklorid/metanol/kons. vandig ammoniakk = 3:1:0,2) oppnås fra moderluten etter rensing av råproduktet: (3S,5S)-5-[(4'-aminokarbonyl)-4-bifenyllyl]oksymetyl-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

Utbytte: 10,5 g (9% av det teoretiske)

Smp.: 183-186°C

Analogt oppnås:

(1) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenyllyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-fenyl-2-pyrrolidinon-dihydrat

Smp.: fra 215°C (dekom.)

R_f-verdi: 0,45 (omvendt fase kiselgel (RP8); metanol/10% vandig natriumkloridoppløsning = 6:4)

Beregnet: C, 65,12; H, 6,09; N, 8,76;

Funnet: 65,32; 5,94; 8,75;

(2) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenyllyl)oksymetyl]-1-(3-cykloheksylpropyl)-3-karboksymetyl-2-pyrrolidinon-hydrat

Smp.: 182-190°C (dekom.)

R_f-verdi: 0,13 (omvendt fase kiselgel (RP8); metanol/10% vandig natriumkloridoppløsning = 6:4)

Beregnet: C, 68,34; H, 7,71; N, 8,24;

Funnet: 68,24; 7,87; 8,13;

(3) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenyllyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-2-pyrrolidinon

Smp.: 292-294°C (dekom.)

R_f-verdi: 0,63 (omvendt fase kiselgel (RP8); metanol/10% vandig natriumkloridoppløsning = 6:4)

Beregnet: C, 65,38; H, 5,76; N, 11,44;
 Funnet: 65,20; 5,80; 11,54;

(4) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenyl)oksymetyl]-3-karboksy-
 metyl-1-metyl-2-pyrrolidinon x 0,25 vann

Smp.: 278-281°C (dekom.)

R_f-verdi: 0,20 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
 kons. vandig ammoniakk = 80:20:5)

Beregnet: C, 65,36; H, 6,14; N, 10,89;
 Funnet: 65,32; 5,97; 10,84;

(5) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-3-brom-4-bifenyl)oksymetyl]-3-
 karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydrat

Smp.: 236-238°C (dekom.)

R_f-verdi: 0,45 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
 kons. vandig ammoniakk = 40:40:5)

Beregnet: C, 59,80; H, 5,54; N, 7,21; Br 13,72;
 Funnet: 60,00; 5,73; 6,97; 13,56;

(6) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-3-nitro-4-bifenyl)oksymetyl]-3-
 karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydrat

Smp.: fra 192°C (dekom.), sintrer fra 180°C

R_f-verdi: 0,18 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
 kons. vandig ammoniakk = 80:30:5)

Beregnet: C, 63,49; H, 5,88; N, 10,21;
 Funnet: 63,64; 5,93; 10,33;

(7) (3R,5R)-5-[(4'-amidino-4-bifenyl)oksymetyl]-3-karboksy-
 metyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-semihydrat

Smp.: 183-185°C (dekom.)

R_f-verdi: 0,23 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
 kons. vandig ammoniakk = 80:20:5)

Beregnet: C, 70,43; H, 6,52; N, 8,50;
 Funnet: 70,82; 6,78; 8,54;

[α]_D²⁰ = - 39,8 c = 1, iseddik

(8) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-3-trifluormetyl-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydrat
Smp.: 238-240°C (dekomp.)

R_f-verdi: 0,33 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 80:20:6)

Beregnet: C, 63,00; H, 5,64; N, 7,35;

Funnet: 63,16; 5,98; 7,37;

(9) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-3-fluor-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydrat
Smp.: 195-197°C (dekomp.)

R_f-verdi: 0,33 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 80:20:5)

Beregnet: C, 66,78; H, 6,19; N, 8,06;

Funnet: 66,90; 6,20; 8,06;

(10) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-2,3-dimetyl-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydrat
Smp.: 211-213°C (dekomp.)

R_f-verdi: 0,14 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 14:5:1)

Beregnet: C, 70,04; H, 7,02; N, 7,90;

Funnet: 70,22; 6,79; 8,06;

(11) (3S,5S)-5-[(3-acetylamino-4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid-semihydrat

Smp.: 183-185°C (dekomp.)

R_f-verdi: 0,17 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 40:10:3)

Beregnet: C, 63,31; H, 6,17; N, 9,53;

Funnet: 63,59; 6,31; 9,65

(12) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-3-metansulfonylamino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon x 0,25 vann

Smp.: 219-220°C (dekomp.)

R_f-verdi: 0,23 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 80:20:5)

Beregnet: C, 61,78; H, 5,96; N, 9,61;

Funnet: 61,82; 6,22; 9,48;

(13) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-2'-metyl-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-semihydrat
Smp.: fra 187°C (dekomp.)

R_f-verdi: 0,27 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 12:6:1)

Beregnet: C, 70,85; H, 6,74; N, 8,26;

Funnet: 71,08; 6,77; 8,20;

(14) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-3'-klor-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon
Smp.: fra 166°C (dekomp.)

R_f-verdi: 0,13 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 35:15:2)

Beregnet: C, 66,98; H, 5,82; N, 8,08;

Funnet: 66,63; 5,87; 8,07;

(15) (3S,5S)-5-[[4'-amidino-4-bifenylyl]karbonyl]aminometyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-dihydrat
Smp.: 208-214°C

R_f-verdi: 0,40 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 6:3:1)

Beregnet: C, 65,68; H, 6,61; N, 10,21;

Funnet: 65,48; 6,20; 9,99;

(16) (3S,5S)-5-[[trans-4-(4-amidinofenyl)cykloheksyl]oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-semihydrat
Smp.: 186-198°C

R_f-verdi: 0,25 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 30:15:3)

Beregnet: C, 69,57; H, 7,65; N, 8,39;

Funnet: 69,60; 7,58; 8,38;

(17) (3S,5S)-5-[2-[(6-amidino-2-naftylkarbonyl)amino]etyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon x 2,5 vann

Smp.: sintrer fra 166°C, 205°C (dekomp.)

R_f-verdi: 0,09 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-

kons. vandig ammoniakk = 70:30:2)

Beregnet: C, 63,84; H, 6,84; N, 10,27;

Funnet: 64,00; 6,77; 10,13;

(18) (3S,5S)-5-[(6-amidino-2-naftylkarbonyl)aminometyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-dihydrat

Smp.: 189-202°C (dekomp.)

R_f-verdi: 0,10 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-

kons. vandig ammoniakk = 70:30:2)

Beregnet: C, 64,35; H, 6,56; N, 10,72;

Funnet: 64,55; 6,53; 10,55;

(19) (3S,5S)-5-[(7-amidino-2-naftylkarbonyl)aminometyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-trihydrat

Smp.: 195-207°C (dekomp.)

R_f-verdi: 0,38 (omvendt fase kiselgel (RP8); metanol/10% vandig

natriumkloridopløsning = 6:4)

Beregnet: C, 62,21; H, 6,71; N, 10,36;

Funnet: 61,98; 6,75; 10,55;

(20) (3S,5S)-5-[2-[(7-amidino-2-naftylkarbonyl)amino]etyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon x 2,5 vann

Smp.: 185-200°C (dekomp.)

R_f-verdi: 0,41 (omvendt fase kiselgel (RP8); metanol/10% vandig

natriumkloridopløsning = 6:4)

Beregnet: C, 63,84; H, 6,83; N, 10,27;

Funnet: 63,73; 6,51; 10,18;

(21) (3S,5S)-5-[[trans-3-(4-amidinofenyl)cyklobutyl]karbonylaminometyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon x 1,5 vann

R_f-verdi: 0,31 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-

kons. vandig ammoniakk = 35:15:4)

Beregnet: C, 65,35; H, 7,25; N, 10,89;
Funnet: 65,60; 7,26; 10,61;

(22) (3S,5S)-5-[[cis-3-(4-amidinofenyl)cyklobutyl]karbonyl-aminometyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,38 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 35:15:4)

(23) (3S,5S)-5-[2-[[cis-3-(4-amidinofenyl)cyklobutyl]karbonyl-amino]etyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon x 1,5 vann
R_f-verdi: 0,34 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 35:15:4)

Beregnet: C, 65,51; H, 7,39; N, 10,54;
Funnet: 65,04; 7,24; 10,26;

(24) (3S,5S)-5-[2-[[trans-3-(4-amidinofenyl)cyklobutyl]karbonyl-amino]etyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-dihydrat
R_f-verdi: 0,30 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 35:15:4)

Beregnet: C, 64,43; H, 7,45; N, 10,36;
Funnet: 64,24; 7,28; 9,98;

(25) (3S,5S)-5-[[3-(4-amidinofenyl)propyl]karbonylaminometyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,16 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
vandig ammoniakk = 4:1:0,2)

(26) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-3-metyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-dihydrat
Beregnet: C, 67,27; H, 6,96; N, 7,85;
Funnet: 67,46; 6,85; 8,13;
Som biprodukt dannes (3S,5S)-5-[(4'-aminokarbonyl-4-bifenyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-3-metyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon, som fraskilles ved kromatografi på kiselgel (elueringsmiddel: metylenklorid/metanol/kons. vandig ammoniakk = 4:1:0,25)

R_f-verdi: 0,81 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
vandig ammoniakk = 4:1:0,25)

(27) (3S,5S)-5-[4'-amidino-4-bifenyl]oksymetyl]-1-benzyl-3-karboksymetyl-2-pyrrolidinon-dihydrat

Beregnet: C, 65,71; H, 6,33; N, 8,51;

Funnet: 66,08; 6,13; 8,48;

(28) (3S,5S)-5-[4'-amidino-4-bifenyl]oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-(2-fenyletyl)-2-pyrrolidinon-hydrat

Beregnet: C, 68,69; H, 6,38; N, 8,58;

Funnet: 68,43; 6,08; 8,41;

(29) (3S,5S)-5-[4'-amidino-4-bifenyl]oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-(4-fenylbutyl)-2-pyrrolidinon-hydrat

Beregnet: C, 69,61; H, 6,81; N, 8,12;

Funnet: 69,29; 6,57; 8,35;

(30) (3S,5S)-5-[4'-amidino-4-bifenyl]oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-(4-fenylloksybutyl)-2-pyrrolidinon-dihydrat

Beregnet: C, 65,32; H, 6,76; N, 7,62;

Funnet: 65,67; 6,48; 8,17;

(31) (3S,5S)-5-[[4'-(n-butylamidino)-4-bifenyl]oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon x 1,5 vann

Beregnet: C, 69,69; H, 7,44; N, 7,39;

Funnet: 69,42; 7,37; 7,35;

(32) (3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[(4'-metylamidino-4-bifenyl)oksymetyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydrat

Beregnet: C, 69,61; H, 6,81; N, 8,12;

Funnet: 69,22; 6,88; 7,98;

(33) (3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[(4'-isopropylamidino-4-bifenyl]oksymetyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-dihydrat

Beregnet: C, 68,18; H, 7,33; N, 7,45;

Funnet: 67,87; 7,47; 7,91;

(34) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-1,3-bis-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-semihydrat

Beregnet: C, 74,48; H, 6,91; N, 6,86;

Funnet: 74,67; 7,02; 6,78;

(35) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-(n-butyl)-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydrat

Beregnet: C, 70,81; H, 7,38; N, 7,51;

Funnet: 70,54; 7,33; 7,47;

(36) (3S,5S)-5-[(7-amidino-9-keto-2-fluorenyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

Smp.: 226°C (dekomp.)

(37) (3R,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

Smp.: 225-227°C (dekomp.)

(38) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)aminometyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

Smp.: 208°C (dekomp.)

(39) (3S,5S)-5-[[N-(4'-amidino-4-bifenylyl)-N-metansulfonyl]-aminometyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

Smp.: >200°C

Beregnet: C, 64,03; H, 6,10; N, 9,96; S, 5,70;

Funnet: 63,96; 5,91; 9,73; 5,60;

(40) (3S,5S)-5-[[N-(4'-amidino-4-bifenylyl)-N-acetyl]aminometyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydrat

Beregnet: C, 68,29; H, 6,61; N, 10,28;

Funnet: 68,57; 6,62; 10,15;

(41) (3S,5S)-5-[[2-[(4-amidinofenyl)amino]fenyl]karbonylamino-metyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

Smp.: fra 172°C (dekomp.)

R_f-verdi: 0,30 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat/-metanol = 2:1:0,6)

(42) (3S,5S)-5-[[4-[(4-amidinofenyl)aminokarbonyl]fenyl]oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,45 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 4:2:1)

Beregnet: C, 68,16; H, 6,10; N, 10,60;

Funnet: 68,46; 6,19; 10,44;

Massespektrum: (M + H)⁺ = 529

(43) (3S,5S)-5-[[4-[(4-amidinofenyl)karbonylamino]fenyl]oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

Smp.: >250°C

R_f-verdi: 0,43 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 4:2:1)

Massespektrum: (M + H)⁺ = 529

(44) (3S,5S)-5-[[4-[(4-amidinofenyl)aminosulfonyl]fenyl]oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

Smp.: >250°C

R_f-verdi: 0,40 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 4:2:1)

Massespektrum: (M + H)⁺ = 565

(45) (3S,5S)-5-[[4-[(3-amidinofenyl)sulfonyl]fenyl]oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,14 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 16:4:1)

Massespektrum: (M + H)⁺ = 518

(46) (3S,5S)-5-[[4-[(3-amidinofenyl)karbonyl]fenyl]oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,21 (kiselgel; metylenklorid/etanol/-
kons. vandig ammoniakk = 8:2:1)

Massespektrum: (M + H)⁺ = 514

(47) (3S,5S)-5-[[4-[(3-amidinofenyl)sulfonyl]fenyl]oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

Smp.: 205-207°C

R_f-verdi: 0,20 (kiselgel; metylenklorid/etanol/-
kons. vandig ammoniakk = 4:4:1)

Beregnet: C, 63,37; H, 5,69; N, 7,63; S, 5,83;

Funnet: 63,10; 5,90; 7,59; 5,92;

Massespektrum: (M + H)⁺ = 550

(48) (3S,5S)-5-[[4-[(3-amidinofenyl)sulfinyl]fenyl]oksymetyl]-
3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,25 (kiselgel; metylenklorid/etanol/-
kons. vandig ammoniakk = 4:4:1)

Massespektrum: (M + H)⁺ = 534

(49) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenyl)oksymetyl]-1,3-bis-
(karboksymetyl)-2-pyrrolidinon x 0,25 vann

R_f-verdi: 0,56 (kiselgel; metanol/kons. vandig ammoniakk = 25:1)

Beregnet: C, 61,46; H, 5,51; N, 9,77;

Funnet: 61,46; 5,55; 9,57

Massespektrum: (M + H)⁺ = 426

(50) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenyl)oksymetyl]-3-karboksy-
metyl-1-[(etylaminokarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid-
hydrat

R_f-verdi: 0,36 (kiselgel; metanol/kons. vandig ammoniakk = 50:3)

Beregnet: C, 56,86; H, 6,16; N, 11,05; Cl, 6,99;

Funnet: 56,87; 6,39; 11,26; 6,95;

Massespektrum: (M + H)⁺ = 426

(51) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenyl)oksymetyl]-3-karboksy-
metyl-1-[(dimetylaminokarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid-
semihydrat

R_f-verdi: 0,24 (kiselgel; metanol/kons. vandig ammoniakk = 50:3)

Beregnet: C, 57,89; H, 6,07; N, 11,25; Cl, 7,11;

Funnet: 57,76; 6,08; 11,34; 7,23;

(52) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenyl)oksymetyl]-1-[(benzyl-
aminokarbonyl)metyl]-3-karboksymetyl-2-pyrrolidinon

Smp.: >200°C

R_f-verdi: 0,37 (kiselgel; metanol/kons. vandig ammoniakk = 50:2)

Massespektrum: $(M + H)^+ = 515$

(53) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-1-[(amino-karbonyl)metyl]-3-karboksymetyl-2-pyrrolidinon-hydroklorid-hydrat
Smp.: $> 200^{\circ}\text{C}$

R_f-verdi: 0,30 (kiselgel; metanol/kons. vandig ammoniakk = 50:2)

Beregnet: C, 55,17; H, 5,68; N, 11,70; Cl, 7,40;

Funnet: 57,35; 5,68; 11,88 7,20;

Massespektrum: $(M + H)^+ = 425$

(54) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-1-benzoyl-3-karboksymetyl-pyrrolidin-semihydrat

Smp.: $234-237^{\circ}\text{C}$ (dekomp.)

R_f-verdi: 0,51 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-

kons. vandig ammoniakk = 70:30:8)

Beregnet: C, 69,51; H, 6,05; N, 9,01;

Funnet: 69,34; 6,22; 8,90;

(55) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-metansulfonyl-pyrrolidin-hydrat

Smp.: $266-268^{\circ}\text{C}$

R_f-verdi: 0,31 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-

kons. vandig ammoniakk = 100:10:4)

Beregnet: C, 56,23; H, 5,84; N, 9,37; S, 7,15;

Funnet: 56,41; 5,78; 9,16; 7,64;

(56) (3S,5S)-1-acetyl-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-pyrrolidin-semihydrat

Smp.: $265-268^{\circ}\text{C}$ (dekomp.)

R_f-verdi: 0,05 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-

kons. vandig ammoniakk = 100:30:4)

Beregnet: C, 65,33; H, 6,48; N, 10,39;

Funnet: 65,58; 6,55; 10,20

(57) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-(etylaminokarbonyl)-pyrrolidin-dihydrat

Smp.: $195-200^{\circ}\text{C}$ (dekomp.)

R_f-verdi: 0,30 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 100:30:4)

Beregnet: C, 60,00; H, 7,00; N, 12,17;

Funnet: 60,18; 6,98; 12,34;

(58) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-karboksy-
metyl-1-(dimetylaminosulfonyl)-pyrrolidin x 0,25 vann

Smp.: 278°C (dekompp.)

R_f-verdi: 0,37 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 100:30:4)

Beregnet: C, 56,81; H, 6,18; N, 12,05; S, 6,89;

Funnet: 56,69; 6,16; 11,76; 7,17;

(59) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-karboksy-
metyl-1-metyl-pyrrolidin

R_f-verdi: 0,57 (omvendt fase kiselgel; metanol/10% vandig
natriumkloridoppløsning = 6:4)

Massespektrum: (M + H)⁺ = 368

(60) (3R,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-karboksy-
metyl-2-pyrrolidinon-hydrat

Smp.: 288°C (dekompp.)

R_f-verdi: 0,80 (omvendt fase kiselgel; metanol/10% vandig
natriumkloridoppløsning = 6:4)

Beregnet: C, 62,33; H, 6,01; N, 10,90;

Funnet: 62,53; 5,90; 11,03

(61) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-karboksy-
metyl)-3-metyl-2-pyrrolidinon-hydrat

Smp.: 204°C (dekompp.)

R_f-verdi: 0,74 (omvendt fase kiselgel; metanol/10% vandig
natriumkloridoppløsning = 6:4)

Beregnet: C, 63,14; H, 6,31; N, 10,52;

Funnet: 63,31; 6,53; 10,41;

(62) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-karboksy-
metyl)-1-(2-metoksyetyl)-2-pyrrolidinon

Smp.: 230°C (dekompp.)

R_f-verdi: 0,75 (omvendt fase kiselgel; metanol/10% vandig
natriumkloridopløsning = 6:4)

(63) (3R,5R)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-karboksy-
metyl-2-pyrrolidinon-semihydrat

Smp.: 286-288°C (dekomp.)

R_f-verdi: 0,63 (omvendt fase kiselgel; metanol/10% vandig
natriumkloridopløsning = 6:4)

Beregnet: C, 63,82; H, 5,89; N, 11,16;

Funnet: 64,04; 5,82; 10,89;

(64) (3S,5S)-5-[2-[(4'-amidino-3-bifenylyl)amino]etyl]-3-
karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-semihydrat

Beregnet: C, 70,98; H, 6,90; N, 11,04;

Funnet: 70,72; 6,99; 10,86;

(65) (3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[2-[(3'-guanidino-3-bifenylyl)-
amino]etyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon x NH₃ x 2H₂O x
0,75 HCl

R_f-verdi: 0,43 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniak = 8:2:0,1)

Beregnet: C, 60,65; H, 7,25; N, 14,15; Cl, 4,48;

Funnet: 60,49; 7,60; 14,07; 4,29;

(66) (3S,5S)-5-[2-[[3'-amidino-4-bifenylyl)karbonyl]amino]etyl]-
3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-semihydroklorid-
hydrat

Smp.: 214°C (dekomp.)

Beregnet: C, 66,20; H, 6,54; N, 9,96; Cl, 3,15;

Funnet: 66,41; 6,53; 9,91; 3,22;

(67) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-3-metylsulfonyl-4-bifenylyl)oksy-
metyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,28 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
vandig ammoniak = 2:1:0,25)

Massespektrum: (M + H)⁺ = 564

(68) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-3-metylsulfenyl-4-bifenyllyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydrat
 R_f -verdi: 0,28 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
 vandig ammoniakk = 2:1:0,25)

Beregnet: C, 65,55; H, 6,42; N, 7,64; S, 5,83;

Funnet: 65,70; 6,58; 7,64; 5,50;

(69) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-3-metylsulfinyl-4-bifenyllyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydrat
 R_f -verdi: 0,31 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
 kons. vandig ammoniakk = 2:1:0,25)

Beregnet: C, 63,70; H, 6,07; N, 7,43; S, 5,67;

Funnet: 63,55; 6,31; 7,34; 5,69;

(70) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenyllyl)sulfonyl]aminometyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-semihydroklorid
 R_f -verdi: 0,22 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
 kons. vandig ammoniakk = 2:1:0,25)

Beregnet: C, 61,44; H, 5,78; N, 9,88; S, 5,66; Cl, 3,13;

Funnet: 61,27; 5,98; 9,65; 5,58; 2,92;

(71) (3S,5S)-5-[2-[(4-amidinocinnamoyl)amino]etyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon
 R_f -verdi: 0,29 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
 kons. vandig ammoniakk = 2:1:0,25)

Massespektrum: $(M + H)^+ = 477$

(72) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenyllyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-[3-(3,4-dimetoksyfenyl)propyl]-2-pyrrolidinon x 1,5 vann
 R_f -verdi: 0,38 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
 kons. vandig ammoniakk = 2:1:0,25)

Beregnet: C, 65,02; H, 6,69; N, 7,34;

Funnet: 65,20; 6,73; 7,42;

(73) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenyllyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-[3-(4-heksyloksyfenyl)propyl]-2-pyrrolidinon-hydrat
 R_f -verdi: 0,31 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
 kons. vandig ammoniakk = 2:1:0,25)

Beregnet: C, 69,63; H, 7,51; N, 6,96;
Funnet: 69,54; 7,67; 6,92;

(74) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-1-[3-(4-tert-butylfenyl)propyl]-3-karboksymetyl-2-pyrrolidinon-semihydrat
R_f-verdi: 0,25 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 2:1:0,25)

Beregnet: C, 71,97; H, 7,32; N, 7,63;
Funnet: 72,22; 7,24; 7,70;

(75) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-[3-(3-trifluormetylfenyl)propyl]-2-pyrrolidinon-hydrat
R_f-verdi: 0,31 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 2:1:0,25)

Beregnet: C, 63,03; H, 5,64; N, 7,35;
Funnet: 63,16; 5,53; 7,41;

(76) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-[3-(2,4-diklorfenyl)propyl]-2-pyrrolidinon-hydrat
R_f-verdi: 0,41 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 2:1:0,25)

Beregnet: C, 60,84; H, 5,46; N, 7,34; Cl, 12,39;
Funnet: 61,09; 5,59; 7,26; 12,71;

(77) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-[3-(3-benzylfenyl)propyl]-2-pyrrolidinon-semihydrat
R_f-verdi: 0,50 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 2:1:0,25)

Beregnet: C, 73,95; H, 6,55; N, 7,19;
Funnet: 73,85; 6,79; 6,90;

(78) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-1-(4,4-difenylbutyl)-3-karboksymetyl-2-pyrrolidinon-hydrat
R_f-verdi: 0,22 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 2:1:0,25)

Beregnet: C, 72,51; H, 6,43; N, 7,25;
Funnet: 72,73; 6,61; 7,29;

(79) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-[3-(4-metylsulfenylfenyl)propyl]-2-pyrrolidinon x 1,5 vann

R_f-verdi: 0,28 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 2:1:0,25)

Beregnet: C, 64,49; H, 6,50; N, 7,52; S, 5,74;

Funnet: 64,62; 6,34; 7,35; 5,84;

(80) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-[3-(4-metylsulfenylfenyl)propyl]-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,30 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 2:1:0,25)

Massespektrum: (M + H)⁺ = 564

(81) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-1-(4-bifenylylmetyl)-3-karboksymetyl-2-pyrrolidinon x 1,5 vann

R_f-verdi: 0,33 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 2:1:0,25)

Beregnet: C, 70,70; H, 6,11; N, 7,50;

Funnet: 70,58; 6,09; 7,39;

(82) (3R,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-karboksypropyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,26 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 8:2:0,10)

Beregnet: C, 72,49; H, 6,87; N, 8,18;

Funnet: 72,29; 7,02; 8,34;

(83) (3R,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-(5-karboksy-pentyl)-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,31 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
vann = 8:2:0,10)

Beregnet: C, 73,17; H, 7,26; N, 7,76;

Funnet: 73,16; 6,95; 7,70;

(84) (3S,5S)-5-[[3'-amidino-4-bifenylyl)karbonyl]aminometyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid-hydrat

Omsetning med litiumhydroksyd og opparbeidning med saltsyre.

R_f-verdi: 0,14 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 4:1:0,25)

Beregnet: C, 63,54; H, 6,22; N, 9,88; Cl, 6,25;

Funnet: 63,79; 6,08; 9,61; 6,40;

(85) (3S,5S)-5-[[[(4'-amidino-3-bifenylyl)karbonyl]aminometyl]-
3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,13 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 4:1:0,25)

Massespektrum: (M + H)⁺ = 513

(86) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)sulfonylmetyl]-3-
karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,25 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 2:1:0,25)

Massespektrum (M + H)⁺ = 534

(87) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)sulfenylmetyl]-3-
karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,41 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 4:1:0,25)

Massespektrum: (M + H)⁺ = 502

(88) (3S,5S)-5-[[[1-(4-amidinofenyl)-1-propen-3-yl]amino-
karbonyl]metyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,14 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 4:1:0,25)

Massespektrum: (M + H)⁺ = 477

(89) (3R,S;4R,S)-4-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-
karboksymetyl-2-pyrrolidinon

Smp.: >260°C

R_f-verdi: 0,67 (omvendt fase kiselgel RP18; metanol/10% vandig
natriumkloridoppløsning = 6:4)

(90) (3S,5S)-5-[(7-amidino-9,10-dihydro-2-fenantrenyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-2-pyrrolidinon x 1,25 H₂O x 0,2 HCl

R_f-verdi: 0,57 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 1:1:0,2)

Beregnet: C, 62,43; H, 6,12; N, 9,93; Cl, 1,68;

Funnet: 62,46; 6,13; 9,96; 1,64;

(91) (3S,5S)-5-[(3-amidinobenzoyl)aminometyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,13 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 4:1:0,25)

Massespektrum: (M + H)⁺ = 437

(92) (3S,5S)-5-[[ekso-5-(4-amidinofenyl)bicyklo[2.2.1]heptyl-ekso-2-karbonyl]aminometyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,45 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 4:1:0,25)

Massespektrum: (M + H)⁺ = 531

(93) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-3'-fluor-4-bifenyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-2-pyrrolidinon

Smp.: 265-267°C (dekomp.)

R_f-verdi: 0,47 (omvendt fase kiselgel; metanol/10% vandig
natriumkloridopløsning = 6:4)

(94) (3R,S;4R,S)-4-[(4'-amidino-4-bifenyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-3-metyl-2-pyrrolidinon

Smp.: 278°C (dekomp.)

R_f-verdi: 0,59 (omvendt fase kiselgel; metanol/10% vandig
natriumkloridopløsning = 6:4)

(95) (3R,S;4R,S)-4-[[4'-amidino-4-bifenyl)karbonylamino]-metyl]-3-karboksymetyl-2-pyrrolidinon

Smp.: 278-280°C (dekomp.)

R_f-verdi: 0,64 (omvendt fase kiselgel; metanol/10% vandig
natriumkloridopløsning = 6:4)

- (96) (3R,S;4R,S)-4-[[(4'-amidino-4-bifenylyl)karbonylamino]-metyl]-3-karboksymetyl-3-metyl-2-pyrrolidinon
- (97) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-(2-karboksyfenyl)-2-pyrrolidinon
- (98) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-1-[2-(aminokarbonyl)fenyl]-3-karboksymetyl-2-pyrrolidinon
- (99) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-[2-(etylamino-karbonyl)fenyl]-2-pyrrolidinon
- (100) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-[2-(dimetylamino-karbonyl)fenyl]-2-pyrrolidinon
- (101) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-(3-karboksyfenyl)-2-pyrrolidinon
- (102) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-1-[3-(aminokarbonyl)fenyl]-3-karboksymetyl-2-pyrrolidinon
- (103) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-[3-(etylamino-karbonyl)fenyl]-2-pyrrolidinon
- (104) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-[3-(dimetylamino-karbonyl)fenyl]-2-pyrrolidinon
- (105) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-(4-karboksyfenyl)-2-pyrrolidinon
- (106) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-1-[4-(aminokarbonyl)fenyl]-3-karboksymetyl-2-pyrrolidinon
- (107) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-[4-(etylamino-karbonyl)fenyl]-2-pyrrolidinon
- (108) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-[4-(dimetylamino-karbonyl)fenyl]-2-pyrrolidinon

- (109) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-[3-(metansulfonylamino)fenyl]-2-pyrrolidinon
- (110) (3S,5S)-1-[3-(acetamino)fenyl]-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-2-pyrrolidinon
- (111) (3S,5S)-5-[[6-amidino-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyl)-aminokarbonyl]aminometyl]-3-karboksymetyl-2-pyrrolidinon
- (112) (3S,5S)-5-[[N-acetyl-N-[trans-4-(4-amidinofenyl)cykloheksyl]-aminometyl]-3-karboksymetyl-2-pyrrolidinon
- (113) (3S,5S)-5-[[N-[trans-4-(4-amidinofenyl)cykloheksyl]-N-metansulfonyl]aminometyl]-3-karboksymetyl-2-pyrrolidinon
- (114) (3S,5S)-5-[(trans-4-(4-amidinofenyl)cykloheksyl)-oksymetyl]-3-karboksymetyl-2-pyrrolidinon
- (115) (3S,6S)-6-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-2-piperidinon
- (116) (4R,6S)-6-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-4-karboksy-2-piperidinon
- (117) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-3-etoksy-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-2-pyrrolidinon
- (118) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-3'-klor-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-2-pyrrolidinon x 1,5 vann
Smp.: 258-260°C
R_f-verdi: 0,66 (omvendt fase kiselgel; metanol/5% vandig
natriumkloridoppløsning = 6:4)
Beregnet: C, 56,01; H, 5,40; N, 9,80;
Funnet: 56,24; 5,18; 9,58;

- (119) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-3-brom-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,20 (kieselgel; metylenklorid/metanol/-kons. vandig ammoniak = 2:1:0,25)
- (120) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-[2-(fenylsulfonyl)etyl]-2-pyrrolidinon
- (121) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-[2-(fenylsulfinyl)etyl]-2-pyrrolidinon
- (122) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-[2-(fenylsulfinyl)etyl]-2-pyrrolidinon
- (123) (3R,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-[(karboksymetyl)oksy]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon
- (124) (3R,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-[(karboksymetyl)sulfinyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon
- (125) (3R,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-[(N-karboksymetyl-N-metyl)amino]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon
- (126) (3S,5S)-5-[[[1-(4-amidinofenyl)-1-propyn-3-yl]amino-karbonyl]metyl]-3-karboksymetyl-2-pyrrolidinon
- (127) (3S,5S)-5-[(7-amidino-2-fenantrenyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-2-pyrrolidinon
- (128) (3R,5S)-3-[(4'-amidino-4-bifenylyl)metyl]-5-karboksymetyl-2-pyrrolidinon
- (129) (3S,5S)-3-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-5-karboksymetyl-2-pyrrolidinon
- (130) 3-[(4'-amidino-4-bifenylyl)metyl]-1-(2-karboksyetyl)-2-pyrrolidinon

- (131) 1-[2-(4'-amidino-4-bifenylyl)etyl]-3-karboksymetyl-2-pyrrolidinon
- (132) (3R,5S)-3-[2-[(4'-amidino-4-bifenylyl)etyl]-5-karboksymetyl-2-pyrrolidinon
- (133) (2S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-2-karboksymetyl-1-metansulfonyl-pyrrolidin
- (134) (2S,5S)-1-acetyl-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-2-karboksymetyl-pyrrolidin
- (135) (3S,5S)-5-[[4'-amidino-3-bifenylyl)sulfonylamino]-metyl]-3-karboksymetyl-2-pyrrolidinon
- (136) (3S,5S)-5-[[3'-amidino-4-bifenylyl)karbonylamino]-metyl]-3-karboksymetyl-2-pyrrolidinon
- (137) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-1-(2-aminoetyl)-3-karboksymetyl-2-pyrrolidinon
- (138) (3S,5S)-1-[2-(acetylamino)etyl]-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-2-pyrrolidinon
- (139) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-[2-(metansulfonylamino)etyl]-2-pyrrolidinon
- (140) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-1-[2-(benzoylamino)etyl]-3-karboksymetyl-2-pyrrolidinon
- (141) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-[2-(fenylsulfonylamino)etyl]-2-pyrrolidinon
- (142) (3S,5S)-1-[2-[(N-acetyl-N-metyl)amino]etyl]-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-2-pyrrolidinon
- (143) (3S,5S)-5-[[4-(4-amidinofenyl)naftyl]oksymetyl]-3-karboksymetyl-2-pyrrolidinon

(144) (3S,5S)-5-[[[2-[(4-amidinofenyl)oksy]fenyl]karbonyl-amino]metyl]-3-karboksymetyl-2-pyrrolidinon

(145) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-(1-karboksy-1-etyl)-2-pyrrolidinon

(146) (3S,5S)-5-[2-[2-(4-amidinofenyl)cyklopropyl]karbonyl-amino]etyl]-3-karboksymetyl-2-pyrrolidinon

(147) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-[(N,N-dimetylamino)karbonyl]-pyrrolidin x 1,3 H₂O
R_f-verdi: 0,56 (omvendt fase kiselgel; metanol/5% vandig
natriumkloridopløsning = 6:4)

Beregnet: C, 61,67; H, 6,89; N, 12,51;

Funnet: 61,70; 6,66; 12,50;

Massespektrum: (M + H)⁺ = 425

(148) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-(dimetylamino-oksaly)-pyrrolidin

(149) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-hydroksyoksaly-pyrrolidin

(150) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-1-aminoacetyl-3-karboksymetyl-pyrrolidin

(151) (3S,5S)-5-[2-[N-(6-amidino-2-naftylkarbonyl)-N-etyl]amino]etyl]-3-karboksymetyl-2-pyrrolidinon

(152) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-[(4-metoksyfenyl)sulfonyl]-pyrrolidin x 0,5 H₂O
R_f-verdi: 0,39 (omvendt fase kiselgel; metanol/10% vandig
natriumkloridopløsning = 6:4)

Beregnet: C, 60,88; H, 5,68; N, 7,89;

Funnet: 61,00; 5,87; 7,63;

(153) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-1-aminokarbonyl-3-karboksymetyl-pyrrolidin

- (154) (3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[[4'-(2-imidazoliny)-4-bifenylyl]oksymetyl]-2-pyrrolidinon
- (155) 1-[(4'-amidino-4-bifenylyl)acetyl]-3-karboksymetyl-pyrrolidin
- (156) (2S,4R)-4-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-2-karboksymetyl-1-metansulfonyl-pyrrolidin
- (157) 5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-(2-karboksyetyl-1-(3-fenylpropyl))-5H-2-pyrrolinon
- (158) (3R,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-3-(metansulfonyl)metyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon
- (159) (3S,5S)-5-[[cis-5-(4-amidinofenyl)-2-oktahydro-pentalenyl]aminometyl]-3-karboksymetyl-2-pyrrolidinon
- (160) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-[(pyrrolidin-N-karbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,64 (omvendt fase kiselgel; metanol/10% vandig
natriumkloridopløsning = 6:4)
- (161) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-[(piperidin-N-karbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon
- (162) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-1-[(azepin-N-karbonyl)metyl]-3-karboksymetyl-2-pyrrolidinon
- (163) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-[(morfolin-N-karbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,55 (omvendt fase kiselgel; metanol/10% vandig
natriumkloridopløsning = 6:4)
- (164) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-[(N-metyl-piperazin-N'-karbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon

(165) (3S,5S)-1-[(N-acetylpiperazin-N'-karbonyl)metyl]-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-2-pyrrolidinon

(166) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-[(N-metansulfonylpiperazin-N'-karbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon

(167) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-[(tiomorfolin-N-karbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon

(168) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-[[(tiomorfolin-S-oksyd)-N-karbonyl]metyl]-2-pyrrolidinon

(169) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-[[(tiomorfolin-S-dioksyd)-N-karbonyl]metyl]-2-pyrrolidinon

(170) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-[(1-piperazinylnkarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon

(171) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-1-(4-brombenzyl)-3-karboksymetyl-2-pyrrolidinon

(172) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-(4-metylbenzyl)-2-pyrrolidinon

(173) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-(4-metoksybenzyl)-2-pyrrolidinon

(174) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-[3-(metylsulfenyl)propyl]-2-pyrrolidinon

(175) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-[3-(metylsulfinyl)propyl]-2-pyrrolidinon

- (176) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-[3-(metylsulfonyl)propyl]-2-pyrrolidinon
- (177) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-fenylsulfonyl-pyrrolidin
- (178) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-3-metoksy-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-2-pyrrolidinon
- (179) (3R,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-3-hidroksy-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon
- (180) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-(karboksy-hidroksymetyl)-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon
- (181) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-1-[[bis-(2-metoksyetyl)aminokarbonyl]metyl]-3-karboksymetyl-2-pyrrolidinon
- (182) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-metoksyacetyl-pyrrolidin
Smp.: 230-233°C
R_f-verdi: 0,06 (kieselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniak = 10:2:0,4)
- (183) 1-(4'-amidino-4-bifenylyl)-4-karboksymetyl-2-pyrrolidinon
- (184) (3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[(6-guanidinokarbonyl-2-naftyl)oksymetyl]-2-pyrrolidinon

Eksempel 8

(3S,R;5S,R)-3-karboksymetyl-5-[4-[(4-cyanobutyl)oksy]fenyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

Fremstillet analogt med Eksempel XI ved oksydasjon av
(3R,S;5S,R)-3-allyl-5-[4-[(4-cyanobutyl)oksy]fenyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_F-verdi: 0,78 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 10:1)

Beregnet: C, 71,86; H, 6,96; N, 6,45;

Funnet: 71,62; 6,68; 6,42;

Analogt oppnås:

(1) (3S,5S)-5-[[4-[4-(tert-butyloksykarbonylamino)butyl]fenyl]-oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-(4-fenylbutyl)-2-pyrrolidinon

R_F-verdi: 0,47 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 9:1)

(2) (3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[(6-cyano-2-naftyl)oksymetyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_F-verdi: 0,49 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 9:1)

(3) (3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[(4'-cyano-4-bifenyl)oksymetyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_F-verdi: 0,44 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 9:1)

(4) (3S,5S)-5-[[4-[4-(tert-butyloksykarbonylamino)butyl]fenyl]-oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-[2-(2-naftyl)etyl]-2-pyrrolidinon

R_F-verdi: 0,40 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 9:1)

(5) (3S,5S)-5-[[4-[4-(tert-butyloksykarbonylamino)butyl]fenyl]-oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-[2-(1-naftyl)etyl]-2-pyrrolidinon

R_F-verdi: 0,41 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 9:1)

(6) (3S,5S)-1-benzyl-5-[[4-[4-(tert-butyloksykarbonylamino)-butyl]fenyl]oksymetyl]-3-karboksymetyl]-2-pyrrolidinon

R_F-verdi: 0,47 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 9:1)

(7) (3S,5S)-5-[[4-[4-(tert-butyloksykarbonylamino)butyl]fenyl]-oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-(4-fenoksybutyl)-2-pyrrolidinon

R_F-verdi: 0,48 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 9:1)

- (8) (3S,5S)-5-[[4-(4-tert-butyloksykarbonylamino)butyl]fenyl]-oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-(2-fenyletyl)-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,46 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 9:1)
- (9) (3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[[3-cyanofenyl]karbonylamino]-metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,55 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 4:1)
- (10) (3S,5S)-5-[[[4-[2-(tert-butyloksykarbonylamino)etyl]fenyl]-karbonylamino]metyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,65 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 4:1)
- (11) (3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[[4-cyanofenyl]karbonylamino]-metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon
Smp.: 184-188°C
R_f-verdi: 0,67 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 4:1)
- (12) (3S,5S)-5-[[[3-[2-(tert-butyloksykarbonylamino)etyl]fenyl]-karbonylamino]metyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,30 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 10:1)
- (13) (3S,5S)-5-[[[5-(tert-butyloksykarbonylamino)pentyl]karbonylamino]metyl]-3-karboksymetyl-1-(4-fenoksybutyl)-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,58 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 4:1)
- (14) (3S,5S)-5-[[[5-(tert-butyloksykarbonylamino)pentyl]karbonylamino]metyl]-3-karboksymetyl-1-(2-fenyletyl)-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,53 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 4:1)
- (15) (3S,5S)-1-benzyl-5-[[[5-(tert-butyloksykarbonylamino)-pentyl]karbonylamino]metyl]-3-karboksymetyl-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,58 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 4:1)

(16) (3S,5S)-5-[[[2-tert-butyloksykarbonylamino-5-indanyl)-metylkarbonyl-aminometyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,65 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 4:1)

Massespektrum: (M + H)⁺ = 564

(17) (3S,5S)-5-[[[5-(tert-butyloksykarbonylamino)pentyl]karbonyl-amino]metyl]-3-karboksymetyl-1-[2-(1-naftyl)etyl]-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,46 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 8:1)

(18) (3S,5S)-5-[[[5-(tert-butyloksykarbonylamino)pentyl]karbonyl-amino]metyl]-3-karboksymetyl-1-[2-(2-naftyl)etyl]-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,50 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 8:1)

(19) (3S,5S)-5-[[4-[3-(benzyloksykarbonylamino)propyl]fenyl]-oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,44 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 8:1)

Massespektrum: M⁺ = 558

(20) (3S,5S)-5-[[4-(tert-butyloksykarbonylaminometyl)fenyl]-oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,36 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 12:1)

(21) (3S,5S)-5-[[3-(tert-butyloksykarbonylaminometyl)fenyl]-oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,25 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 20:1)

(22) (3S,5S)-5-[[3-[4-(tert-butyloksykarbonylamino)butyl]fenyl]-oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,24 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 20:1)

(23) (3S,5S)-5-[[[5-(tert-butyloksykarbonylamino)pentyl]-karbonylamino]metyl]-3-karboksymetyl-1-isobutyl-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,60 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 4:1)

(24) (3S,5S)-5-[[3-[2-(tert-butyloksykarbonylamino)etyl]fenyl]-oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,26 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 20:1)

(25) (3S,5S)-5-[[4-[2-(tert-butyloksykarbonylamino)etyl]fenyl]-oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,54 (kiselgel; etylacetat/metanol = 9:1)
Massespektrum: (M + H)⁺ = 511

(26) (3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[[4-[2-(tert-butyloksykarbonylamino)etyl]fenyl]oksymetyl]-1-isobutyl-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,57 (kiselgel; etylacetat/metanol = 9:1)

(27) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-semihydrat
Smp.: sintrer fra 170°C
R_f-verdi: 0,32 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
 kons. vandig ammoniakk = 2:1:0,25)
Beregnet: C, 70,42; H, 6,53; N, 8,50;
Funnet: 70,45; 6,59; 8,53;

(28) (3S,5S)-5-[[4-[cis-4-(tert-butyloksykarbonylamino)cykloheksyl]fenyl]oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,45 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
 kons. vandig ammoniakk = 4:1:0,25)

(29) (3S,5S)-5-[[4-[trans-4-(tert-butyloksykarbonylamino)-cykloheksyl]fenyl]oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,40 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
 kons. vandig ammoniakk = 4:1:0,25)

(30) (3S,5S)-5-[[[3-(3-amidinofenyl)propyl]karbonylamino]metyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,12 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
 kons. vandig ammoniakk = 4:1:0,25)

(31) (3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[[[3-(4-cyanofenyl)propyl]karbonylamino]metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,50 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
 kons. vandig ammoniakk = 4:1:0,1)

(32) (3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[[[3-(3-cyanofenyl)propyl]-karbonylamino]metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,24 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 4:1:0,1)

(33) (3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[[4-(3-cyanopropyl)fenyl]-oksymetyl]-3-metyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,22 (kiselgel; metylenklorid/cykloheksan/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 68:15:15:2)

(34) (3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[[4-(3-cyanopropyl)fenyl]-oksymetyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,25 (kiselgel; metylenklorid/cykloheksan/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 68:15:15:2)

(35) (3S,5S)-1-[3-(4-benzyloksyfenyl)propyl]-5-[[4-[4-(tert-butyloksykarbonylamino)butyl]fenyl]oksymetyl]-3-karboksymetyl-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,40 (kiselgel; metylenklorid/metanol/ = 9:1)

Som ytterligere produkt oppnås (3S,5S)-1-[3-(4-benzyloksyfenyl)propyl]-5-[[4-[4-(tert-butyloksykarbonylamino)butyl]fenyl]oksymetyl]-3-(2,3-dihydroksypropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,43 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 9:1)

(36) (3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[(2-cyano-5-indanyl)oksymetyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,31 (kiselgel; metylenklorid/cykloheksan/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 68:15:15:2)

(37) (3S,5S)-5-[(6-amidino-2-naftyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,07 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 4:1:0,25)

(38) (3S,5S)-5-[[[3-[3-(tert-butyloksykarbonylamino)fenyl]-propyl]karbonylamino]metyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,49 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
iseddik = 19:1:0,1)

(39) (3S,5S)-5-[[[2-(tert-butyloksykarbonylamino)-5-indanyl]-karbonylamino]metyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,22 (kiselgel; metylenklorid/cykloheksan/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 68:15:15:2)

(40) (3S,5S)-5-[[[2-[(tert-butyloksykarbonylamino)metyl]-5-indanyl]karbonylamino]metyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,18 (kiselgel; metylenklorid/cykloheksan/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 68:15:15:2)

(41) (3S,5S)-5-[[[2-[(tert-butyloksykarbonylamino)metyl]-5-indanyl]metyl]karbonylamino]metyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,31 (kiselgel; metylenklorid/cykloheksan/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 68:15:15:2)

(42) (3S,5S)-5-[[[3-(tert-butyloksykarbonylamino)propyl]fenyl]-oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,42 (kiselgel; metylenklorid/cykloheksan/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 68:15:15:2)

(43) (3S,5S)-5-[[4-[5-(tert-butyloksykarbonylamino)pentyl]fenyl]-oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,37 (kiselgel; metylenklorid/cykloheksan/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 68:15:15:2)

(44) (3R,S;5S,R)-5-[[4-[(tert-butyloksykarbonylamino)metyl]-fenyl]oksymetyl]-3-karboksymetyl-3-metyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,39 (kiselgel; metylenklorid/etanol = 15:1)

(45) (3R,S;5S,R)-5-[[4-[2-(tert-butyloksykarbonylamino)etyl]-fenyl]oksymetyl]-3-karboksymetyl-3-metyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,42 (kiselgel; metylenklorid/etanol = 15:1)

(46) (3R,S;5S,R)-5-[[4-[4-(tert-butyloksykarbonylamino)butyl]-fenyl]oksymetyl]-3-karboksymetyl-3-metyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,36 (kiselgel; metylenklorid/cykloheksan/metanol/-kons. vandig ammoniak = 68:15:15:2)

(47) (3R,5S)-5-[[[4-(tert-butyloksykarbonylamino)butyl]karbonylamino]metyl]-3-(2-karboksyetyl)-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,50 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-etylacetat = 9:1:0,1)

(48) (3R,5S)-5-[[[5-(tert-butyloksykarbonylamino)pentyl]karbonylamino]metyl]-3-(2-karboksyetyl)-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,50 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-eddiksyre = 9:1:0,1)

(49) (3S,5S)-5-[[2-[4-[(tert-butyloksykarbonylamino)metyl]-fenyl]etyl]karbonylamino]metyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,50 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-eddiksyre = 9:1:0,1)

Beregnet: C, 67,49; H, 7,49; N, 7,62;

Funnet: 67,27; 7,36; 7,60;

(50) (3S,5S)-5-[[[2-[3-(tert-butyloksykarbonylamino)fenyl]etyl]karbonylamino]metyl]-3-karboksymetyl)-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,55 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-eddiksyre = 9:1:0,1)

(51) (3S,5S)-5-[[[2-[4-(tert-butyloksykarbonylamino)fenyl]etyl]-karbonylamino]metyl]-3-karboksymetyl)-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,30 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 9:1)

(52) (3S,5S)-5-[[3-[4-(tert-butyloksykarbonylamino)fenyl]propyl]-karbonylamino]metyl]-3-karboksymetyl)-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,38 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 9:1)

(53) (3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[[4-[(4-cyanofenyl)aminokarbonyl]-fenyl]oksymetyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,50 (kiselgel; metylenklorid/etanol = 9:1)

(54) (3S,5S)-1-[(aminokarbonyl)metyl]-3-karboksymetyl-5-[(4'-cyano-4-bifenylyl)oksymetyl]-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,28 (kiselgel; etylacetat/cykloheksan/-iseddik = 40:5:2)

(55) (3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[(4'-cyano-4-bifenylyl)oksymetyl]-1-[(etylaminokarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon

Smp.: 194-198°C

R_f-verdi: 0,23 (kiselgel; etylacetat/iseddik = 50:1)

(56) (3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[(4'-cyano-4-bifenylyl)oksymetyl]-1-[(dimetylaminokarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,16 (kiselgel; etylacetat/iseddik = 50:1)

(57) (3S,5S)-1-[(benzylaminokarbonyl)metyl]-3-karboksymetyl-5-[(4'-cyano-4-bifenylyl)oksymetyl]-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,34 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 8:3)

(58) (3S,5S)-1-(tert-butyloksykarbonyl)-3-karboksymetyl-5-[(4'-cyano-4-bifenylyl)oksymetyl]-pyrrolidin

Smp.: 132-135°C

R_f-verdi: 0,52 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 1:1)

Beregnet: C, 68,79; H, 6,47; N, 6,42;

Funnet: 68,72; 6,58; 6,47;

(59) (3R,5S)-3-karboksymetyl-5-[(4'-cyano-4-bifenyl)oksymetyl]-2-pyrrolidinon

Smp.: 223-227°C (dekom.)

R_f-verdi: 0,41 (kiselgel; toluen/dioksan/etanol/-
iseddik = 90:10:10:6)

Beregnet: C, 68,56; H, 5,18; N, 8,00;

Funnet: 68,30; 5,19; 7,89;

Eksempel 9

(3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-fenyl-2-pyrrolidinon-hydroklorid-hydrat

900 mg (3S,5S)-5-[[4'-(benzyloksykarbonylamidino)-4-bifenyl]oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-fenyl-2-pyrrolidinon tilsettes 50 ml metanol, 2 ml metanolisk saltsyre, 5 ml dioksan og 200 mg palladium/kull-katalysator og hydreres i 1,5 timer under et hydrogentrykk på 5 bar ved romtemperatur. Katalysatoren frafiltreres og filtratet inndampes. Det faste farveløse residuum kokes under tilbakeløpskjøling med tert-butylmetyleter i 20 minutter. Etter avkjøling frafiltreres produktet under sug og tørkes.

Utbytte: 700 mg (93% av det teoretiske)

R_f-verdi: 0,20 (kiselgel; toluen/dioksan/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 2:5:2:1)

Beregnet: C, 63,34; H, 5,90; N, 8,21; Cl, 6,92;

Funnet: 63,17; 6,10; 7,93; 6,96;

Analogt oppnås:

(1) (3S,5S)-5-[[4-(3-aminopropyl)fenyl]oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydrat

Hydrering i metanol, søylekromatografi

R_f-verdi: 0,29 (kiselgel; metanol)

Beregnet: C, 67,84; H, 7,74; N, 6,33;

Funnet: 68,06; 7,75; 6,13;

Massespektrum: M⁺ = 424

(2) (3R,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenyl)oksymetyl]-3-hydroksy-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid

(3) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-[hydroksy-(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid

Eksempel 10

(3R,5S)-3-allyl-5-[(4'-cyano-4-bifenylyl)oksymetyl]-2-pyrrolidinon

4,2 g (3R,5S)-3-allyl-5-[(4'-cyano-4-bifenylyl)oksymetyl]-1-(4-metoksybenzyl)-2-pyrrolidinon suspenderes i 30 ml acetonitril og 10 ml vann. Det tilsettes en blanding av 15,3 g pulverisert cerium(IV)ammoniumnitrat og 15,3 g kiselgel (kornstørrelse: 0,03-0,06 mm). Etter omrøring i 30 minutter ved romtemperatur fortynnes med metylenklorid, hvorpå uoppløste bestanddeler suges av. Filtratet fortynnes med vann, tørkes over magnesiumsulfat og inndampes i rotasjonsfordamper. Den gjenværende orangerfargede olje kromatograferes med cykloheksan/etylacetat (4:6) over 300 g kiselgel.

Utbytte: 1,4 g (45% av det teoretiske)

Smp.: 97-99°C

R_f-verdi: 0,24 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 4:6)

Analogt oppnås:

(1) (3R,S;4R,S)-3-allyl-4-[(4'-cyano-4-bifenylyl)oksymetyl]-2-pyrrolidinon

Smp.: 101-105°C

R_f-verdi: 0,37 (kiselgel; etylacetat)

(2) (3R,S;4R,S)-3-allyl-4-[[4'-cyano-4-bifenylyl)karbonylamino]metyl]-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,12 (kiselgel; etylacetat)

(3) (3R,S;4R,S)-3-allyl-4-[(4'-cyano-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-metyl-2-pyrrolidinon

Smp.: 137-138°C

R_f-verdi: 0,46 (kiselgel; etylacetat)

Beregnet: C, 76,27; H, 6,40; N, 8,09;

Funnet: 76,09; 6,31; 7,97;

Eksempel 11

(3S,5S)-5-[(3-amino-4'-cyano-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

4 g (3S,5S)-5-[(4'-cyano-3-nitro-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon hydreres i 40 ml etanol og 10 ml dimetylformamid i nærvær av 1,5 g palladium (10% aktivkull) under et hydrogentrykk på 3 bar ved romtemperatur. Etter 40 minutter suges katalysatoren fra og filtratet inndampes. Residuet fordeles mellom vann og metylenklorid, hvorpå den organiske fase fraskilles, tørkes med magnesiumsulfat og inndampes i rotasjonsfordamper. Søylekromatografi på kiselgel med metylenklorid/etylacetat (4:1) fører til 2,9 g (77% av det teoretiske) av den ønskede forbindelse.

Smp.: 111-112°C

R_f-verdi: 0,37 (kiselgel; 1,2-dikloretan/etylacetat = 3:1)

Beregnet: C, 72,41; H, 6,28; N, 8,45;

Funnet: 72,31; 6,54; 8,27

Analogt oppnås:

(1) (3S,5S)-5-[(3'-amino-3-bifenylyl)karbonyl]aminometyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

Oppløsningsmiddel: etanol

R_f-verdi: 0,41 (kiselgel; etylacetat/metylenklorid = 2:1)

(2) (3S,5S)-5-[(4-aminofenyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

Oppløsningsmiddel: metanol

R_f-verdi: 0,26 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 1:1)

(3) (3S,5S)-5-[2-[[3'-amino-4-bifenylyl)karbonyl]amino]etyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

Som katalysator ble Raney-nikkel og som oppløsningsmiddel metanol benyttet

R_f-verdi: 0,52 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 19:1:0,1)
(etter to gangers utvikling)

(4) (3S,5S)-5-[[(3'-amino-4-bifenylyl)karbonyl]aminometyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

Som katalysator ble Raney-nikkel benyttet

R_f-verdi: 0,88 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 4:1:0,25)

Eksempel 12

(3S,5S)-5-[(4'-cyano-3-metansulfonfylamino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

0,5 g (3S,5S)-5-[(3-amino-4'-cyano-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon og 0,09 ml pyridin oppløst i 5 ml tørr metylenklorid tilsettes 0,09 ml metansulfonsyreklorid. Etter omrøring i 2 timer ved romtemperatur tilsettes vann og fortynnet saltsyre, hvorpå den organiske fase fraskilles. Den vandige fase ekstraheres med metylenklorid og de samlede organiske fasene tørkes med natriumsulfat. Residuet kromatograferes over en kiselgelsøyle med metylenklorid/etylacetat (2:1). Derved oppnås 0,39 g (68,4% av det teoretiske) hvitt faststoff

Smp.: 140-141°C

R_f-verdi: 0,55 (kiselgel; 1,2-dikloretan/etylacetat = 3:1)

Beregnet: C, 64,68; H, 5,78; N, 7,30;

Funnet: 64,52; 5,73; 7,25;

Analogt oppnås:

(1) (3S,5S)-5-[[N-(4'-cyano-4-bifenylyl)-N-metansulfonyl]amino-metyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,38 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 1:3)

Eksempel 13

(3S,5S)-5-[(3-acetylamino-4'-cyano-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

0,5 g (3S,5S)-5-[(3-amino-4'-cyano-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon og 0,14 ml trietylamin oppløses i 5 ml tørr metylenklorid og tilsettes 0,07 ml acetylklorid. Etter omrøring i 2 timer ved romtemperatur tilsettes fortynnet saltsyre og den organiske fase fraskilles. Den vandige fase ekstraheres med metylenklorid og de samlede organiske faser tørkes over natriumsulfat. Etter fordampning av oppløsningsmidlet i rotasjonsfordamper oppnås 0,45 g (83% av det teoretiske) av det ønskede produkt.

Smp.: 177-179°C

R_f-verdi: 0,34 (kiselgel; 1,2-diklorethan/etylacetat = 3:1)

Beregnet: C, 71,22; H, 6,16; N, 7,79;

Funnet: 70,97; 6,39; 7,53;

Analogt oppnås:

(1) (3S,5S)-5-[[N-(4'-cyano-4-bifenylyl)-N-acetyl]aminometyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,43 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 1:3)

Eksempel 14

(3S,5S)-5-[(4'-amidino-3'-klor-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

1,07 g (3S,5S)-5-[(4'-aminokarbonyl-3'-klor-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon oppløses i 5 ml tørr metylenklorid og tilsettes under nitrogen 2 ml av en 1M oppløsning av trietyloksoniumtetrafluorborat i metylenklorid. Etter omrøring i 18 timer ved romtemperatur inndampes ca. 2/3 av oppløsningen i vakuum og blandingen tilsettes 15 ml tørr dietyleter. Oppløsningsmidlet avdekanteres og residuet tas opp i 17 ml metanol. Det tilsettes

0,5 g ammoniumkarbonat, hvorpå blandingen omrøres i 18 timer ved romtemperatur. Metanolen fordampes i rotasjonsfordamper og residuet omrøres med metylenklorid. Etter frafiltrering av uoppløst materiale fjernes oppløsningsmidlet i vakuum og residuet kromatograferes med metylenklorid/metanol/kons. vandig ammoniakk (80:20:1,25) over en kiselgelsøyle

Utbytte: 0,25 g (23,4% av det teoretiske)

R_f-verdi: 0,57 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 100:20:5)

Eksempel 15

(3S,5S)-5-[[[2-aminometyl-5-indanyl)sulfonyl]aminometyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydrat

Fremstillet analogt med Eksempel LXXX ved omsetning av (3S,5S)-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-5-[[[2-(N-ftalimido-metyl)-5-indanyl)sulfonyl]aminometyl]-2-pyrrolidinon med metylamin. Opparbeidning og kromatografisk rensing av den vandige fase.

R_f-verdi: 0,32 (kiselgel; metanol/etylacetat/-
vandig ammoniakk = 2:1:0,05)

Beregnet: C, 60,33; H, 6,82; N, 8,12; S, 6,19;

Funnet: 60,08; 6,63; 8,20; 6,21;

Analogt fremstilles:

(1) (3S,5S)-5-[[[2-amino-5-indanyl)sulfonyl]aminometyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydrat

Opparbeidning og kromatografisk rensing av den vandige fase

R_f-verdi: 0,39 (kiselgel; metylenklorid/cykloheksan/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 34:7,5:57,5:1)

Beregnet: C, 59,57; H, 6,55; N, 8,33; S, 6,35;

Funnet: 59,80; 6,62; 8,89; 7,02;

Eksempel 16

(3R,5S)-3-allyl-5-[[[3-(3-cyanofenyl)propyl]karbonylamino]-metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

4,5 g 4-(3-cyanofenyl)smørsyre og 4,6 g karbonyldiimidazol oppløses i 50 ml tetrahydrofuran og omrøres i 1 time ved romtemperatur. Det tilsettes 7,66 g (3R,5S)-3-allyl-5-aminometyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon og omrøres videre i 16 timer ved romtemperatur. Oppløsningen inndampes og residuet tas opp i etylacetat. Etylacetatfasen vaskes med fortynnet saltsyre og deretter med bikarbonatoppløsning og vann og inndampes, hvorpå det gjenværende råprodukt opparbeides direkte videre.

Utbytte: 4,5 g (40% av det teoretiske)

R_f-verdi: 0,30 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 19:1)

Analogt oppnås:

(1) (3R,5S)-3-allyl-5-[[[3-(3-cyanofenyl)karbonyl]aminometyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,72 (kiselgel; etylacetat)

(2) (3R,5S)-3-allyl-5-[[[4-[2-(tert-butyloksykarbonylamino)-etyl]fenyl]karbonyl]aminometyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,53 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 10:1)

(3) (3R,5S)-3-allyl-5-[[[4-(3-cyanofenyl)karbonyl]aminometyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,70 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 20:1)

(4) (3R,5S)-3-allyl-5-[[[3-[2-(tert-butyloksykarbonylamino)-etyl]fenyl]karbonyl]aminometyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,48 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 10:1)

(5) (3R,5S)-3-allyl-5-[[[5-(tert-butyloksykarbonylamino)pentyl]-karbonyl]aminometyl]-1-(4-fenoksybutyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,44 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 10:1)

(6) (3R,5S)-3-allyl-5-[[[5-(tert-butyloksykarbonylamino)pentyl]-karbonyl]aminometyl]-1-(2-fenyletyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,68 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 9:1)

(7) (3R,5S)-3-allyl-1-benzyl-5-[[[5-(tert-butyloksykarbonylamino)pentyl]karbonyl]aminometyl]-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,49 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 10:1)

(8) (3R,5S)-3-allyl-5-[[[2-(tert-butyloksykarbonylamino)-5-indanyl]metylkarbonyl]aminometyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,57 (kiselgel; etylacetat/metanol = 20:1)

(9) (3R,5S)-3-allyl-5-[[[5-(tert-butyloksykarbonylamino)-pentyl]karbonyl]aminometyl]-1-[2-(1-naftyl)etyl]-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,74 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 9:1)

Massespektrum: M⁺ = 521

(10) (3R,5S)-3-allyl-5-[[[5-(tert-butyloksykarbonylamino)pentyl]karbonyl]aminometyl]-1-[2-(2-naftyl)etyl]-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,61 (kiselgel; etylacetat/metanol = 9:1)

Massespektrum: M⁺ = 521

(11) (3R,5S)-3-allyl-5-[[[5-(tert-butyloksykarbonylamino)pentyl]karbonyl]aminometyl]-1-isobutyl-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,44 (kiselgel; etylacetat/metanol = 9:1)

(12) (3R,5S)-3-allyl-5-[[[3-(4-cyanofenyl)propyl]karbonylamino]metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,30 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 19:1)

(13) (3R,5S)-3-allyl-5-[[[3-[3-(tert-butyloksykarbonylamino)-fenyl]propyl]karbonylamino]metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,30 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 19:1)

(14) (3R,5S)-3-allyl-5-[[[2-(tert-butyloksykarbonylamino)-5-indanyl]karbonyl]aminometyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,47 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 15:1)

(15) (3R,5S)-3-allyl-5-[[[2-[(tert-butyloksykarbonylamino)metyl]-5-indanyl]karbonyl]aminometyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon
 R_f-verdi: 0,20 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 1:1)

(16) (3R,5S)-3-allyl-5-[[[2-[(tert-butyloksykarbonylamino)metyl]-5-indanyl]metyl]karbonyl]aminometyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon
 R_f-verdi: 0,47 (kiselgel; etylacetat/etanol = 40:1)

(17) (3R,5S)-3-(1-buten-4-yl)-5-[[[4-(tert-butyloksykarbonylamino)butyl]karbonylamino]metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon
 R_f-verdi: 0,50 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 9:1)

(18) (3R,5S)-3-(1-buten-4-yl)-5-[[[5-(tert-butyloksykarbonylamino)pentyl]karbonylamino]metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon
 R_f-verdi: 0,54 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 9:1)

(19) (3R,5S)-3-allyl-5-[[[2-[(4-tert-butyloksykarbonylamino)metyl]fenyl]etyl]karbonylamino]metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon
 R_f-verdi: 0,50 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 19:1)

(20) (3R,5S)-3-allyl-5-[[[2-[3-(tert-butyloksykarbonylamino)-fenyl]etyl]karbonylamino]metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon
 R_f-verdi: 0,60 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 9:1)

(21) (3R,5S)-3-allyl-5-[(4'-cyano-4-bifenyl)oksymetyl]-1-[(etylaminokarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon
 R_f-verdi: 0,55 (kiselgel; etylacetat/metanol = 20:1)
 Beregnet: C, 71,92; H, 6,52; N, 10,06;
 Funnet: 71,75; 6,64; 10,26;

(22) (3R,5S)-3-allyl-5-[(4'-cyano-4-bifenyl)oksymetyl]-1-[(dimetylaminokarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon x 0,25 vann
 R_f-verdi: 0,55 (kiselgel; etylacetat/metanol = 20:1)
 Beregnet: C, 71,16; H, 6,57; N, 9,96;
 Funnet: 70,98; 6,74; 9,93;

(23) (3S,5S)-5-[2-[(4-cyanocinnamoyl)amino]etyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_F-verdi: 0,43 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 15:1)

Eksempel 17

(3S,5S)-5-[[4'-(4'-cyano-4-bifenyllyl)karbonyl]aminometyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

0,3 g 4'-cyano-4-bifenyllylkarboksylsyre, 0,45 g (3S,5S)-5-aminometyl-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid, 0,18 g 1-hydroksybenzotriazol og 0,4 ml trietylamin tilsettes til 10 ml tørr dimetylformamid. Blandingen tilsettes under isavkjøling 0,3 g N,N'-dicykloheksylkarbodiimid og omrøres i 20 timer ved romtemperatur. Etter denne tid tilsettes vann, ekstraheres med etylacetat, hvorpå den organiske fase fraskilles, tørkes og inndampes. Residuet renses over en kiselgelsøyle med etylacetat. Det resulterende produkt tas opp i litt etylacetat, bunnfallet frafiltreres og filtratet inndampes.

Utbytte: 390 mg (57% av det teoretiske)

R_F-verdi: 0,46 (kiselgel; etylacetat)

Analogt oppnås:

(1) (3S,5S)-5-[[4-[[3-(tert-butyloksykarbonylamino)propyl]-karbonylamino]fenyl]oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-semihydrat

R_F-verdi: 0,42 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 1:2)

Beregnet: C, 65,07; H, 7,51; N, 7,11;

Funnet: 64,95; 7,57; 6,94;

(2) (3S,5S)-5-[(7-cyano-2-naftylkarbonyl)aminometyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_F-verdi: 0,51 (kiselgel; etylacetat)

(3) (3S,5S)-5-[2-[(7-cyano-2-naftylkarbonyl)amino]etyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_F-verdi: 0,31 (kiselgel; etylacetat)

Beregnet: C, 72,41; H, 6,28; N, 8,44;

Funnet: 72,22; 6,58; 8,29;

(4) (3S,5S)-5-[2-[(6-tert-butyloksykarbonylamino-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftylkarbonyl)amino]etyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-semihydrat

R_f-verdi: 0,39 (kiselgel; etylacetat)

Beregnet: C, 67,98; H, 7,72; N, 6,99;

Funnet: 67,89; 7,77; 7,02;

(5) (3S,5S)-5-[(6-tert-butyloksykarbonylamino-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftylkarbonyl)aminometyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,56 (kiselgel; etylacetat)

(6) (3S,5S)-5-[(6-cyano-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftylkarbonyl)aminometyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,43 (kiselgel; etylacetat)

(7) (3S,5S)-5-[2-[(6-cyano-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftylkarbonyl)amino]etyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,25 (kiselgel; etylacetat)

Beregnet: C, 70,57; H, 7,11; N, 8,23;

Funnet: 70,61; 7,33; 8,33;

(8) (3S,5S)-5-[[trans-3-(4-cyanofenyl)cyklobutyl]karbonylamino-metyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydrat

Ved kromatografisk spaltning av cis/trans-blandingen

R_f-verdi: 0,60 (kiselgel; etylacetat/metanol = 15:1)

Beregnet: C, 68,89; H, 6,98; N, 8,31;

Funnet: 69,21; 7,11; 8,67;

(9) (3S,5S)-5-[[cis-3-(4-cyanofenyl)cyklobutyl]karbonylamino-metyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydrat

Ved kromatografisk spaltning av cis/trans-blandingen

R_f-verdi: 0,51 (kiselgel; etylacetat/metanol = 15:1)

Beregnet: C, 68,89; H, 6,98; N, 8,31;
Funnet: 68,85; 7,26; 8,41;

(10) (3S,5S)-5-[2-[[cis-3-(4-cyanofenyl)cyklobutyl]karbonyl-amino]etyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

Ved kromatografisk spaltning av cis/trans-blandingen

R_f-verdi: 0,49 (kiselgel; etylacetat/metanol = 15:1)

(11) (3S,5S)-5-[2-[[trans-3-(4-cyanofenyl)cyklobutyl]karbonyl-amino]etyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydrat

Ved kromatografisk spaltning av cis/trans-blandingen

R_f-verdi: 0,54 (kiselgel; etylacetat/metanol = 15:1)

Beregnet: C, 69,34; H, 7,18; N, 8,09;
Funnet: 69,59; 7,26; 7,92;

(12) (3S,5S)-5-[4-[3-(tert-butyloksykarbonylamino)cyklobutyl]-fenyl]karbonylaminometyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-semihydrat

R_f-verdi: 0,52 (kiselgel; etylacetat)

Beregnet: C, 67,56; H, 7,56; N, 7,16;
Funnet: 67,69; 7,86; 7,35;

(13) (3S,5S)-5-[2-[[4-[3-(tert-butyloksykarbonylamino)cyklobutyl]fenyl]karbonylamino]etyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-semihydrat

R_f-verdi: 0,23 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 1:3)

Beregnet: C, 67,98; H, 7,72; N, 7,00;
Funnet: 68,10; 8,03; 6,98;

(14) (3R,S;4S,R)-3-allyl-4-[[4'-cyano-4-bifenyl]karbonyl-amino]metyl]-1-(4-metoksybenzyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,59 (kiselgel; etylacetat)

Eksempel 18

(3S,5S)-5-[2-[(6-cyano-2-naftylkarbonyl)amino]etyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

Til 2,1 g (3S,5S)-5-(2-aminoetyl)-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid i 20 ml kloroform tilsettes 1,35 g 6-cyano-2-naftylkarbonylchlorid i 20 ml kloroform ved romtemperatur. Deretter dryppes 4,2 ml trietylamin inn under omrøring. Etter 18 timers omrøring ved romtemperatur inndampes blandingen, hvorpå den tas opp i etylacetat og vaskes med fortynnet saltsyre, vann og natriumkloridoppløsning. Den organiske fase tørkes med natriumsulfat, filtreres og inndampes i rotasjonsfordamper. Etter rensing over en kiselgelsøyle med cykloheksan/etylacetat (3:7) oppnås 1 g (32% av det teoretiske) rent produkt.

Smp.: 93-99°C

R_f-verdi: 0,30 (kiselgel; etylacetat)

Analogt oppnås:

(1) (3S,5S)-5-[(6-cyano-2-naftylkarbonyl)aminometyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,57 (kiselgel; etylacetat)

(2) (3S,5S)-5-[[[2-[(4-cyanofenyl)amino]fenyl]karbonylamino]metyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

Smp.: 135°C

R_f-verdi: 0,42 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat/-metanol = 6:3:0,5)

Eksempel 19

(3R,5S)-3-allyl-5-[[[2-[4-(tert-butyloksykarbonylamino)fenyl]etyl]karbonylamino]metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

2 g 3-[4-(tert-butyloksykarbonylamino)fenyl]propionsyre oppløses i 30 ml tetrahydrofuran og tilsettes ved -15°C 0,82 ml N-metyl-morfolin og 1,0 g klormaursyre-isobutylester. Etter 30 minutter tilsettes dråpevis en oppløsning av 2,5 g (3R,5S)-3-allyl-5-aminometyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon i 10 ml dimetylformamid. Blandingens omrøres i 2 dager ved romtemperatur

og det utfelte N-metylmorfolin-hydroklorid frafiltreres, hvorpå filtratet inndampes og residuet tas opp i etylacetat. Etter vask med 2N saltsyre og vann og behandling med aktivkull inndampes oppløsningen og residuet renses søylekromatografisk over kiselgel (elueringsmiddel: metylenklorid/metanol = 40:1).
Utbytte: 1,7 g (47% av det teoretiske)
 R_f -verdi: 0,46 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 19:1)

Analogt oppnås:

(1) (3R,5S)-3-allyl-5-[[[3-[4-(tert-butyloksykarbonylamino)-fenyl]propyl]karbonylamino]metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon
 R_f -verdi: 0,86 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 9:1)

(2) (3R,S;4S,R)-4-[[[3-(tert-butyloksykarbonylamino)propyl]-karbonylamino]metyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon
Aminokomponenten, (3R,S;4S,R)-4-aminometyl-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon, omdannes først med N-trimetylsilyl-imidazol i tetrahydrofuran til trimetylsilylesteren
 R_f -verdi: 0,16 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 9:1)

(3) (3R,S;4S,R)-4-[[[7-(tert-butyloksykarbonylamino)heptyl]-karbonylamino]metyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon
Aminokomponenten, (3R,S;4S,R)-4-aminometyl-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon, omdannes først med N-trimetylsilyl-imidazol i tetrahydrofuran til trimetylsilylesteren
 R_f -verdi: 0,25 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 9:1)

(4) (3R,S;4S,R)-4-[[[5-(tert-butyloksykarbonylamino)pentyl]-karbonylamino]metyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon
Aminokomponenten, (3R,S;4S,R)-4-aminometyl-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon, omdannes først med N-trimetylsilyl-imidazol i tetrahydrofuran til trimetylsilylesteren
 R_f -verdi: 0,31 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 9:1)

(5) (3S,5S)-5-[[4-[cis/trans-4-(tert-butyloksykarbonylamino)-cykloheksyl]benzoyl]aminometyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

Det tilsvarende aminhydroklorid ble tilsatt til det blandede anhydrid etter 2 timers forbehandling med N-trimetylsilylimidazol i tetrahydrofuran

R_f-verdi: 0,65 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 90:1)

(6) (3S,5S)-5-[[4-(tert-butyloksykarbonylamino)cinnamoyl]aminometyl]-3-[(metoksykarboksyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,47 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 15:1)

(7) (3S,5S)-5-[[4'-cyano-3-bifenyl]karbonyl]aminometyl]-3-[(metoksykarboksyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,27 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 40:1)

(8) (3S,5S)-5-[(3-cyanobenzoyl)aminometyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,22 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 40:1)

Massespektrum: M⁺ = 433

(9) (3S,5S)-5-[ekso-5-(4-cyanofenyl)bicyklo[2.2.1]heptyl-ekso-2-karbonyl]aminometyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,52 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 9:1)

Massespektrum: M⁺ = 527

Eksempel 20

(3S,5S)-5-[[3'-amino-3-bifenyl]karbonyl]aminometyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

0,47 g (3S,5S)-5-[[3'-amino-3-bifenyl]karbonyl]aminometyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon tilsettes 10 ml metanol og 3 ml natronlut og omrøres i 5 timer ved romtemperatur. Deretter tilsettes 3 ml 1N saltsyre. Metanol-delen drives av i rotasjonsfordamper, vannet avdekanteres og den gjenværende olje tilsettes vann og omrøres

i 30 minutter. Krystallisatet frafiltreres under sug og tørkes i vakuum ved 80°C

Utbytte: 0,37 g (81% av det teoretiske)

Smp.: 98-100°C

R_f-verdi: 0,47 (kiselgel; etylacetat/metanol = 4:1)

Analogt oppnås:

(1) (3S,5S)-5-[[4-(cis-4-aminocykloheksyl]benzoyl]aminometyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,16 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 4:1:0,25)

(2) (3S,5S)-5-[[4-(trans-4-aminocykloheksyl]benzoyl]aminometyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

Smp.: 232-236°C

R_f-verdi: 0,15 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 4:1:0,25)

Beregnet: C, 70,85; H, 7,59; N, 8,55;

Funnet: 70,65; 7,89; 8,50;

(3) (3S,5S)-5-[[4-(cis-4-aminometylcykloheksyl]fenyl]oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydrat

R_f-verdi: 0,45 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 4:1:0,25)

Beregnet: C, 70,28; H, 7,93; N, 5,65;

Funnet: 70,48; 8,23; 5,69;

(4) (3S,5S)-5-[[4-(trans-4-aminometylcykloheksyl]fenyl]oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydrat

Smp.: 192-196°C

R_f-verdi: 0,45 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 4:1:0,25)

Beregnet: C, 70,28; H, 7,93; N, 5,65;

Funnet: 70,15; 8,22; 5,57;

(5) (3S,5S)-5-[[[(3'-amino-4-bifenylyl)karbonyl]aminometyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,30 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 4:1,0:0,25)

Massespektrum: M⁺ = 485

(6) (3S,5S)-5-[(4-aminocinnamoyl)aminometyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,26 (kiselgel; metylenklorid/metanol/cykloheksan/-
kons. vandig ammoniakk = 68:15:15:2)

(7) (3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[[4'-(N-etyloksykarbonylamidino)-4-bifenylyl]oksymetyl]-2-pyrrolidinon

Smp.: 190-192°C (dekomp.)

R_f-verdi: 0,61 (omvendt fase kiselgel RP 8; metanol/10% vandig
natriumkloridoppløsning = 6:4)

(8) (3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[[4'-(N-metoksyamidino)-4-bifenylyl]oksymetyl]-2-pyrrolidinon

Smp.: 234-236°C

R_f-verdi: 0,25 (kiselgel; toluen/dioksan/etanol/-
iseddik = 90:10:10:6)

Eksempel 21

(3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[[[(3'-guanidino-3-bifenylyl)karbonyl]aminometyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

Til 290 mg (3S,5S)-5-[[[(3'-amino-3-bifenylyl)karbonyl]aminometyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon tilsettes 10 ml dioksan og 0,65 ml 1N saltsyre, hvorefter oppløsningsmidlet fjernes i vakuum. Residuet inndampes 2 x i vakuum med tørr toluen. Suspensjonen av residuet i 10 ml dioksan tilsettes 38 mg cyanamid og kokes under tilbakeløpskjøling i 2,5 timer. Blandingen avkjøles, oppløsningsmidlet avdekanteres og den opprådde harpiks renses over en kiselgel-søyle med metylenklorid/metanol/kons. vandig ammoniakk (10:5:1). Utbytte: 136 mg (40% av det teoretiske)

Smp.: fra 160°C (dekomp.)

R_f-verdi: 0,64 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 30:20:3)

Analogt oppnås:

(1) (3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[[[3-(3-guanidinofenyl)propyl]-
karbonylamino]metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid

R_f-verdi: 0,30 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 8:2:0,2)

(2) (3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[[[2-(3-guanidinofenyl)etyl]-
karbonylamino]metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid

R_f-verdi: 0,13 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
eddiksyre = 4:1:0,1)

(3) (3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[[[2-(4-guanidinofenyl)etyl]-
karbonylamino]metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid

R_f-verdi: 0,10 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
eddiksyre = 4:1:0,1)

Massespektrum: (M + H)⁺ = 480

(4) (3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[[[3-(4-guanidinofenyl)propyl]-
karbonylamino]metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-semihydro-
klorid-semihydrat

R_f-verdi: 0,10 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
eddiksyre = 4:1:0,1)

Beregnet: C, 62,26; H, 7,06; N, 13,44; Cl, 3,40;

Funnet: 62,08; 7,06; 13,18; 3,42;

(5) (3S,5S)-5-[2-[N-(3'-guanidino-3-bifenyl)benzylamino]-
etyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-
pyrrolidinon-dihydroklorid

R_f-verdi: 0,51 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 8:2)

(6) (3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[(4-guandinocinnamoyl)aminometyl]-
1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

(7) (3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[[(3'-guanidino-4-bifenyl)-karbonyl]aminometyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,10 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-kons. vandig ammoniakk = 4:1:0,25)

(8) (3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[(4'-guanidino-4-bifenyl)-oksymetyl]-2-pyrrolidinon

Eksempel 22

(3R,5S)-3-allyl-5-[[trans-4-(4-cyanofenyl)cykloheksyl]oksymetyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

0,73 g trans-4-(4-cyanofenyl)cykloheksanol, 2,8 g (3R,5S)-3-allyl-5-[(metansulfonyl)oksymetyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon, 2,5 ml 60% vandig kalilut og 0,3 g polyetylen-glykol-750-monometyleter (bundet til Polystyren-1% divinylbenzen) omrøres i 24 timer ved 45°C. Blandingen tilsettes is og vann, surgjøres med saltsyre og ekstraheres med etylacetat. Den organiske fase tørkes med natriumsulfat, inndampes og residuet kromatograferes over en kiselgelsøyle med petroleter/etylacetat (2:1). Det oppnås 0,4 g (24% av det teoretiske) produkt.

R_f-verdi: 0,61 (kiselgel; petroleter/etylacetat = 2:1)

Beregnet: C, 78,91; H, 7,95; N, 6,14;

Funnet: 78,88; 8,13; 6,10;

Eksempel 23

(3S,R;5S,R)-5-[4-[(5-aminopentyl)oksy]fenyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydrat

1,4 g (3S,R;5S,R)-3-karboksymetyl-5-[4-[(4-cyanobutyl)oksy]fenyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon hydreres i 50 ml metanol og 50 ml kons. vandig ammoniakk med 0,5 g Raney-nikkel under et hydrogentrykk på 5 bar ved romtemperatur til utgangsmaterialet er forsvunnet. Etter frafiltrering av katalysatoren inndampes oppløsningen i rotasjonsfordamper, hvoretter residuet tas opp i metanol, filtreres og inndampes på nytt. Den gjenværende harpiks kromatograferes over en kiselgelsøyle med metylenklorid/metanol/kons. vandig ammoniakk (80:20:5).

Utbytte: 0,86 g (62% av det teoretiske)

R_f-verdi: 0,45 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 80:20:5)

Beregnet: C, 68,40; H, 7,95; N, 6,14;

Funnet: 68,61; 7,79; 6,13;

Analogt oppnås:

(1) (3S,5S)-5-[(6-aminometyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftyl-karbonyl)aminometyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-semihydrat

Smp.: 135-150°C, sintrer fra 110°C

R_f-verdi: 0,27 (kiselgel; metanol)

Beregnet: C, 69,11; H, 7,46; N, 8,64;

Funnet: 68,92; 7,27; 8,66;

(2) (3S,5S)-5-[2-[(6-aminometyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftyl-karbonyl)amino]etyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-semihydrat

Smp.: 124-135°C (dekomp.)

R_f-verdi: 0,22 (kiselgel; metanol)

Beregnet: C, 69,57; H, 7,65; N, 8,39;

Funnet: 69,39; 7,60; 8,12;

(3) (3S,5S)-5-[(6-aminometyl-2-naftyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid

Smp.: 245-255°C

R_f-verdi: 0,25 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 16:4:1)

Beregnet: C, 67,14; H, 6,47; N, 5,80;

Funnet: 66,90; 6,40; 5,85;

(4) (3S,5S)-5-[(4'-aminometyl-4-bifenyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydrat

Smp.: 185-187°C

R_f-verdi: 0,47 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 16:4:1)

Beregnet: C, 71,00; H, 6,99; N, 5,71;

Funnet: 71,27; 6,97; 5,71;

(5) (3S,5S)-5-[[3-(aminometyl)fenyl]karbonylaminometyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,50 (kiselgel; n-butanol/iseddik/vann = 4:1:1)

(6) (3S,5S)-5-[[4-(aminometyl)fenyl]karbonylaminometyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,54 (kiselgel; n-butanol/iseddik/vann = 4:1:1)
Ved opparbeidning av blandingen med etanol og noe saltsyre ble det dannet litt av etylesteren som ble fraskilt kromatografisk og karakterisert:
(3S,5S)-5-[[4-(aminometyl)fenyl]karbonylaminometyl]-3-[(etoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,61 (kiselgel; n-butanol/iseddik/vann = 4:1:1)

(7) (3S,5S)-5-[[4-(4-aminobutyl)fenyl]oksymetyl]-3-karboksymetyl-3-metyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-semihydrat
Beregnet: C, 70,25; H, 8,09; N, 6,05;
Funnet: 70,42; 8,08; 6,07;

(8) (3S,5S)-5-[[4-(4-aminobutyl)fenyl]oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-semihydrat x 1,25 HCl
Beregnet: C, 63,29; H, 7,15; N, 5,68; Cl, 9,00;
Funnet: 63,25; 7,77; 6,07; 9,15;
R_f-verdi: 0,44 (kiselgel; metanol)

(9) (3S,5S)-5-[(2-aminometyl-5-indanyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydrat
Beregnet: C, 68,70; H, 7,54; N, 6,16;
Funnet: 69,07; 7,47; 6,29;

(10) (3S,5S)-5-[[[3-[4-(aminometyl)fenyl]propyl]karbonylamino]metyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-semihydrat
Beregnet: C, 68,32; H, 7,64; N, 8,92;
Funnet: 68,27; 7,64; 8,85;

(11) (3R,5S)-3-(6-aminoheksyl)-5-[2,2-bis(tert-butyloksykarbonyl)etyl]-1-isobutyl-2-pyrrolidinon

R_F-verdi: 0,65 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 80:20:1)

Massespektrum: M⁺ = 468

(12) (3R,5S)-3-(4-aminobutyl)-5-[2,2-bis-(tert-butyloksykarbonyl)etyl]-1-isobutyl-2-pyrrolidinon

R_F-verdi: 0,69 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 4:1)

(13) (3S,5S)-5-[(4'-aminometyl-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-2-pyrrolidinon

R_F-verdi: 0,82 (omvendt fase kiselgel; metanol/5% vandig
natriumkloridoppløsning = 6:4)

(14) (3S,5S)-5-[(4'-aminometyl-2'-metyl-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-2-pyrrolidinon

(15) (3S,5S)-5-[(4'-aminometyl-2,3-dimetyl-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-2-pyrrolidinon

Eksempel 24

(3S,5S)-5-[[[3-[3-(aminometyl)fenyl]propyl]karbonylamino]metyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon x 1,5 vann

3,2 g (3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[[[3-(3-cyanofenyl)propyl]karbonylamino]metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon oppløses i 30 ml iseddik og hydreres i 15 minutter med hydrogen i nærvær av 0,5 g Raney-nikkel ved romtemperatur og et trykk på 5 bar. Oppløsningen inndampes, residuet tas opp i 0,2N natronlut og ekstraheres med etylacetat. Den vandige fase surgjøres med 2N saltsyre og ekstraheres på nytt med etylacetat. Den gjenværende vandige fase inndampes og det gjenværende residuum renses ved kromatografi på kiselgel (elueringsmiddel: metylenklorid/-metanol/kons. vandig ammoniakk = 17:3:0,2).

Utbytte: 0,85 g (25% av det teoretiske)

Beregnet: C, 65,83; H, 7,78; N, 8,53;

Funnet: 65,61; 7,83; 8,60;

Eksempel 25

(3S,5S)-5-[[4-[3-(tert-butyloksykarbonylamino)cyklobutyl]fenyl]-karbonylaminometyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydrat

1,3 g (3S,5S)-5-[[4-[3-(tert-butyloksykarbonylamino)cyklobutyl]fenyl]karbonylaminometyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon oppløses i 5 ml metanol og tilsettes 7 ml 1N natronlut. Etter 3 timers omrøring ved romtemperatur fordampes metanolen i rotasjonsfordamper, hvorefter residuet under isavkjøling innstilles på ca. pH 2 med mettett vandig kaliumhydrogensulfatoppløsning. Blandingen ekstraheres med etylacetat, etylacetatoppløsningen tørkes over magnesiumsulfat, filtreres og inndampes i rotasjonsfordamper. Utbytte: 1,2 g av et hvitt skum (100% av det teoretiske)

R_f-verdi: 0,57 (kiselgel; etylacetat/iseddik = 50:1)

Beregnet: C, 66,08; H, 7,45; N, 7,22;

Funnet: 66,29; 7,54; 7,25;

Analogt oppnås:

(1) (3S,5S)-5-[[4-[3-(tert-butyloksykarbonylamino)propyl]-karbonylamino]fenyl]oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-semihydrat

R_f-verdi: 0,10 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 1:2)

Beregnet: C, 64,56; H, 7,34; N, 7,29;

Funnet: 64,74; 7,69; 7,00;

(2) (3S,5S)-5-[2-[[6-(tert-butyloksykarbonylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftylkarbonyl]amino]etyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,38 (kiselgel; toluen/dioksan/etanol/-iseddik = 90:10:10:6)

Beregnet: C, 68,61; H, 7,50; N, 7,27;

Funnet: 68,59; 7,66; 7,33;

(3) (3S,5S)-5-[[6-(tert-butyloksykarbonylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftylkarbonyl]aminometyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,36 (kiselgel; toluen/dioksan/etanol/-
iseddik = 90:10:10:6)

Beregnet: C, 68,18; H, 7,33; N, 7,45;

Funnet: 67,99; 7,55; 7,26;

(4) (3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[(6-cyano-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftylkarbonyl)aminometyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,37 (kiselgel; toluen/dioksan/etanol/-
iseddik = 90:10:10:6)

Beregnet: C, 71,02; H, 6,60; N, 8,87;

Funnet: 70,80; 6,68; 8,81;

(5) (3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[2-[(6-cyano-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftylkarbonyl)amino]etyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,27 (kiselgel; toluen/dioksan/etanol/-
iseddik = 90:10:10:6)

Beregnet: C, 71,43; H, 6,82; N, 8,62;

Funnet: 71,21; 6,83; 8,48;

(6) (3S,5S)-5-[2-[[4-[3-(tert-butyloksykarbonylamino)cyklo-butyl]fenyl]karbonylamino]etyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-semihydrat

R_f-verdi: 0,44 (kiselgel; etylacetat/iseddik = 50:1)

Beregnet: C, 67,56; H, 7,56; N, 7,16;

Funnet: 67,34; 7,69; 7,03;

(7) (3R,5S)-3-allyl-1-karboksymetyl-5-[(4'-cyano-4-bifenylyl)-oksymetyl]-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,62 (kiselgel; etylacetat/cykloheksan/-
iseddik = 40:5:1)

Beregnet: C, 70,75; H, 5,68; N, 7,17;

Funnet: 70,67; 5,88; 7,00;

(8) (3R,5S)-3-(4-aminobutyl)-5-[(4'-karboksymetyl-4-bifenylyl)-oksymetyl]-1-metyl-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,50 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniak = 20:10:2)

(9) (3R,5S)-3-[4-(tert-butyloksykarbonylamino)butyl]-5-[(4'-karboksymetyl-4-bifenyl)oksymetyl]-1-metyl-2-pyrrolidinon
 R_f -verdi: 0,39 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 10:1)

Eksempel 26

(3S,5S)-5-[[4-(tert-butyloksykarbonylamino)butyl]karbonylamino-
metyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

2,37 g (3S,5S)-5-aminometyl-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon, 120 ml tørr tetrahydrofuran og 3 g N-(trimetylsilyl)imidazol behandles 2 timer under argon i ultralydbad. Derved oppnås en klar oppløsning (Oppløsning A) Til 1,77 g N-Boc-5-aminovaleriansyre i 50 ml tørr tetrahydrofuran tilsettes dråpevis ved -20°C til -30°C 0,9 ml N-metylmorfolin og 1,05 ml klormaursyre-isobutylester. Etter omrøring i 1 time ved samme temperatur tilsettes Oppløsning A dråpevis. Omrøringen fortsettes i 2 timer ved -20°C, hvorpå blandingen får anta romtemperatur over natten. Reaksjonsblandingen fortynnes med etylacetat og ristes kraftig med 0,5M vandig kaliumhydrogensulfatoppløsning. Den organiske fase fraskilles, tørkes med natriumsulfat og inndampes i rotasjonsfordamper. Residuet kromatograferes over en kiselgelsøyle med metylenklorid/metanol (4:1) og (2:1).

Utbytte: 2,3 g (60% av det teoretiske)

R_f -verdi: 0,66 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 4:1)

Analogt oppnås:

(1) (3S,5S)-5-[[6-(tert-butyloksykarbonylamino)heksyl]karbonylaminometyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f -verdi: 0,69 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 4:1)

Massespektrum: (M - H)⁻ = 516

(2) (3S,5S)-5-[[7-(tert-butyloksykarbonylamino)heptyl]karbonylaminometyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f -verdi: 0,71 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 4:1)

Massespektrum: (M - H)⁻ = 530

(3) (3S,5S)-5-[[3-(tert-butyloksykarbonylamino)propyl]karbonylaminometyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_F-verdi: 0,60 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 4:1)

(4) (3S,5S)-5-[[5-(tert-butyloksykarbonylamino)pentyl]karbonylaminometyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_F-verdi: 0,62 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 4:1)

Massespektrum: (M - H)⁻ = 502

Eksempel 27

(3S,5S)-5-[2-[[2-[(tert-butyloksykarbonylamino)metyl]-5-indanyl]karbonylamino]etyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

1,9 g (3S,5S)-5-(2-aminoetyl)-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon oppløses i en blanding av 20 ml metylenklorid og 20 ml acetonitril og tilsettes 0,8 ml trimetylklorosilan. Blandingen omrøres i 1 time ved romtemperatur og deretter i 1,5 timer ved 45°C. Den inndampes til tørrhet i vakuum, tas opp med 50 ml tetrahydrofuran og avkjøles til 0°C. Denne oppløsningen tilsettes dråpevis ved -30°C til en reaksjonsblanding som er oppnådd ved å dryppe 1,0 ml klormaursyre-isobutylester inn i en oppløsning av 2,05 g 2-[(tert-butyloksykarbonylamino)metyl]indan-5-karboksylsyre og 0,85 ml N-metylmorfolin i 40 ml tetrahydrofuran ved -30°C. Det tilsettes ytterligere 0,75 ml N-metylmorfolin og blandingen holdes i 2 timer ved -20°C, 1 time ved 0°C og 3 timer ved romtemperatur. Reaksjonsblanding tilsettes 100 ml vann og 200 ml eter og surgjøres med sitronsyre, hvorpå den organiske fase fraskilles, vaskes med 10% sitronsyre og inndampes. Residuet renses ved kromatografi på kiselgel (elueringsmiddel: eter/tetrahydrofuran/vann = 2:1:0,05).

Utbytte: 1,25 g (35% av det teoretiske)

R_F-verdi: 0,49 (kiselgel; eter/tetrahydrofuran/vann = 1:1:0,5)

Eksempel 28

(3S,5S)-5-[[4-(4-aminobutyl)fenyl]oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-[3-(4-hydroksyfenyl)propyl]-2-pyrrolidinon

0,25 g (3S,5S)-5-[[4-(4-aminobutyl)fenyl]oksymetyl]-1-[3-(4-benzyloksyfenyl)propyl]-3-karboksymetyl-2-pyrrolidinon oppløses i 20 ml iseddik, tilsettes 0,2 g 10% palladium/kull og hydreres i 5 timer ved romtemperatur og 5 bar hydrogentrykk. Deretter frafiltreres katalysatoren under sug, hvorpå filtratet inndampes og residuet renses ved kromatografi på kiselgel (elueringsmiddel: metylenklorid/metanol/kons. vandig ammoniakk = 4:1:0,2)

Utbytte: 0,2 g (93% av det teoretiske)

R_f-verdi: 0,30 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-kons. vandig ammoniakk = 4:1:0,25)

Analogt oppnås:

(1) (3S,5S)-5-[[4-(4-aminobutyl)fenyl]oksymetyl]-3-(2,3-dihydroksypropyl)-1-[3-(4-hydroksyfenyl)propyl]-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,27 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-kons. vandig ammoniakk = 4:1:0,25)

(2) (3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[[4'-(N-metoksykarbonylamidino)-4-bifenyl]oksymetyl]-2-pyrrolidinon
Benzylesteren hydreres i dioksan/dimetylformamid.
R_f-verdi: 0,61 (omvendt fase kiselgel; metanol/10% natriumkloridoppløsning = 6:4)

Eksempel 29

(3S,5S)-5-[(3-aminopropyl)karbonylaminometyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid

1,08 g tionylklorid tilsettes til 24 ml metylenklorid ved -10 til -20°C. Etter 20 minutters omrøring ved denne temperatur, tilsettes dråpevis 2,25 g (3S,5S)-5-[(3-aminopropyl)karbonylaminometyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon i 18 ml metanol. Blandingen omrøres i 30 minutter ved -10°C og oppvarmes deretter til romtemperatur. Reaksjonsoppløsningen inndampes i rotasjonsfordamper, residuet tas opp i metanol og

inndampes på nytt. Etter kromatografi på kiselgel med metylenklorid/metanol (4:1) oppnås 1,65 g (65% av det teoretiske)
 R_f -verdi: 0,21 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 8:1)
 Massespektrum: $M^+ = 389$

Analogt oppnås:

(1) (3S,5S)-5-[(3-guanidinopropyl)karbonylaminometyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinonhydroklorid

R_f -verdi: 0,13 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-kons. vandig ammoniakk = 80:20:1)

Massespektrum: $(M + H)^+ = 432$

(2) (3S,5S)-5-[(5-guanidinopentyl)karbonylaminometyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinonhydroklorid

R_f -verdi: 0,27 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 4:1)

Massespektrum: $(M + H)^+ = 460$

(3) (3S,5S)-5-[(6-guanidinoheksyl)karbonylaminometyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinonhydroklorid

R_f -verdi: 0,28 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 4:1)

Massespektrum: $(M + H)^+ = 474$

(4) (3S,5S)-5-[[4-(2-guanidinoetyl)fenyl]oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinonhydroklorid

R_f -verdi: 0,63 (kiselgel; n-butanol/iseddik/vann = 4:1:1)

Eksempel 30

(3S,5S)-3-[(aminokarbonyl)metyl]-5-[[4-(2-guanidinoetyl)fenyl]oksymetyl]-1-isobutyl-2-pyrrolidinon-eddiksyresalt

0,42 g (3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[[4-(2-guanidinoetyl)fenyl]oksymetyl]-1-isobutyl-2-pyrrolidinon suspenderes i 5 ml tørr tetrahydrofuran og overføres i hydrokloridet med isopropanol-holdig saltsyre. Suspensjonen inndampes og residuet inndampes en gang med isopropanol og to ganger med tetrahydrofuran i vakuum. Det resulterende skum tørkes i vakuum og

oppløses i 5 ml tørr dimetylformamid og 5 ml tetrahydrofuran. 0,28 g karbonyldiimidazol tilsettes og omrøringen fortsettes i 1 time ved romtemperatur. Deretter tilsettes 5 ml metanolisk ammoniakk, hvorpå blandingen får stå i 18 timer. Etter for-dampning av oppløsningsmidlet i vakuum renses residuet over en kiselgelsøyle med n-butanol/iseddik/vann (4:1:1). Uorganiske salter som sitter igjen på produktet fjernes ved oppløsning i litt metanol, filtrering og inndampning av filtratet. Denne prosessen gjentas med isopropanol og metylenklorid/metanol.

Utbytte: 0,35 g (74% av det teoretiske)

R_f-verdi: 0,45 (kiselgel; n-butanol/iseddik/vann = 4:1:1)

Massespektrum: (M + H)⁺ = 390

Analogt fremstilles:

(1) (3S,5S)-3-[(aminokarbonyl)metyl]-5-[(3-guanidinopropyl)-karbonylaminometyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid

R_f-verdi: 0,40 (kiselgel; n-butanol/iseddik/vann = 4:1:1)

Massespektrum: (M + H)⁺ = 417

(2) (3S,5S)-3-[(aminokarbonyl)metyl]-5-[(5-guanidinopentyl)-karbonylaminometyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid

R_f-verdi: 0,41 (kiselgel; n-butanol/iseddik/vann = 4:1:1)

Massespektrum: (M + H)⁺ = 445

(3) (3S,5S)-3-[(aminokarbonyl)metyl]-5-[(6-guanidinoheksyl)-karbonylaminometyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-eddiksyre-salt

R_f-verdi: 0,35 (kiselgel; n-butanol/iseddik/vann = 4:1:1)

Massespektrum: (M + H)⁺ = 459

(4) (3S,5S)-3-[(aminokarbonyl)metyl]-5-[[4-(2-guanidinoetyl)-fenyl]oksymetyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid

R_f-verdi: 0,50 (kiselgel; n-butanol/iseddik/vann = 4:1:1)

Massespektrum: (M + H)⁺ = 452

Eksempel 31

(3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[[4-(cis-4-guanidinocykloheksyl)-fenyl]oksymetyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

0,85 g (3S,5S)-5-[[4-(cis-4-aminocykloheksyl)fenyl]-oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon suspenderes i en blanding av 100 ml dimetylformamid og 50 ml vann. Det tilsettes 1,5 g 1-amidino-3,5-dimetylpyrazol og 1,3 ml trietylamin og blandingen omrøres i 11 dager ved romtemperatur. Den inndampes og utgnis med aceton og etylacetat. Det således oppnådde krystallisat utgnis med metanol og frafiltreres under sug. En ytterligere fraksjon oppnås ved kromatografi av etylacetat- og aceton-ekstraktet på kiselgel (elueringsmiddel: metylenklorid/metanol/kons. vandig ammoniakk = 4:1:0,25)

Utbytte: 0,35 g (38% av det teoretiske)

Smp.: 240-245°C

Analogt oppnås:

(1) (3S,R;5S,R)-3-karboksymetyl-5-[4-[(5-guanidinopentyl)oksy]-fenyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,39 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-kons. vandig ammoniakk = 80:20:5)

Massespektrum: (M + H)⁺ = 481

(2) (3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[4-[(3-guanidinopropyl)-karbonylamino]fenyl]oksymetyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,19 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-kons. vandig ammoniakk = 40:4:1)

(3) (3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[2-[(6-guanidino-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftylkarbonyl)amino]etyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydrat

R_f-verdi: 0,35 (kiselgel; metanol/kons. vandig ammoniakk = 98:2)

Beregnet: C, 64,78; H, 7,31; N, 13,02;

Funnet: 64,85; 7,36; 13,30;

(4) (3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[(6-guanidino-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftylkarbonyl)aminometyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydrat

R_f-verdi: 0,42 (kiselgel; metanol/kons. vandig ammoniakk = 98:2)

Beregnet: C, 64,23; H, 7,12; N, 13,37;

Funnet: 63,99; 7,13; 13,40;

(5) (3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[(6-guanidinometyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftylkarbonyl)aminometyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydrat

R_f-verdi: 0,27 (kiselgel; metanol/kons. vandig ammoniakk = 98:2)

Beregnet: C, 64,78; H, 7,31; N, 13,02;

Funnet: 64,66; 7,25; 13,33;

(6) (3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[2-[(6-guanidinometyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftylkarbonyl)amino]etyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydrat

R_f-verdi: 0,29 (kiselgel; metanol/kons. vandig ammoniakk = 99:1)

Beregnet: C, 65,31; H, 7,49; N, 12,69;

Funnet: 65,06; 7,37; 13,00;

(7) (3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[4-(3-guanidinocyklobutyl)-fenyl]karbonylaminometyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,36 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 35:15:4)

(8) (3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[2-[[4-(3-guanidinocyklobutyl)-fenyl]karbonylamino]metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,27 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 35:15:4)

(9) (3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[[6-(guanidinometyl)-2-naftyl]-oksymetyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,28 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 16:8:1)

(10) (3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[[4'-(guanidinometyl)-4-bifenylyl]oksymetyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,13 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 16:4:1)

(11) (3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[[3-(guanidinometyl)-fenyl]-karbonylaminometyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydrat
Smp.: sintrer fra 120°C

R_f-verdi: 0,30 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 8:4:1)

Beregnet: C, 62,10; H, 6,88; N, 14,48;

Funnet: 62,47; 6,90; 14,60;

(12) (3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[[4-(2-guanidinoetyl)-fenyl]-karbonylaminometyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,64 (kiselgel; n-butanol/iseddik/vann = 4:1:1)

(13) (3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[[4-(guanidinometyl)-fenyl]-karbonylaminometyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

Smp: 250-260°C

R_f-verdi: 0,54 (kiselgel; n-butanol/iseddik/vann = 4:1:1)

Beregnet: C, 64,50; H, 6,71; N, 15,04;

Funnet: 64,44; 6,95; 15,06;

(14) (3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[[3-(2-guanidinoetyl)-fenyl]-karbonylaminometyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,14 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 20:5:1)

(15) (3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[(5-guanidinopentyl)-karbonylaminometyl]-1-(4-fenoksybutyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,49 (kiselgel; n-butanol/iseddik/vann = 4:1:1)

(16) (3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[(5-guanidinopentyl)-karbonylaminometyl]-1-(2-fenyletyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,46 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 8:4:1)

Massespektrum: (M + H)⁺ = 432

(17) (3S,5S)-1-benzyl-3-karboksymetyl-5-[(5-guanidinopentyl)-karbonylaminometyl]-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,26 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 8:4:1)

Massespektrum: (M + H)⁺ = 418

(18) (3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[[2-guanidino-5-indanyl)-metylkarbonyl]aminometyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,64 (kiselgel; n-butanol/iseddik/vann = 4:1:1)

Massespektrum: (M + H)⁺ = 506

(19) (3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[(5-guanidinopentyl)-karbonylaminometyl]-1-[2-(1-naftyl)etyl]-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,41 (kiselgel; n-butanol/iseddik/vann = 4:1:1)

Massespektrum: (M + H)⁺ = 482

(20) (3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[(5-guanidinopentyl)-karbonylaminometyl]-1-[2-(2-naftyl)etyl]-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,43 (kiselgel; n-butanol/iseddik/vann = 4:1:1)

Massespektrum: (M + H)⁺ = 482

(21) (3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[[4-(3-guanidinopropyl)-fenyl]-oksymetyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-semihydrat

R_f-verdi: 0,58 (kiselgel; n-butanol/iseddik/vann = 4:1:1)

Beregnet: C, 65,66; H, 7,42; N, 11,78;

Funnet: 65,69; 7,39; 11,69;

Massespektrum: (M + H)⁺ = 467

(22) (3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[[4-(guanidinometyl)-fenyl]oksymetyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,49 (kiselgel; n-butanol/iseddik/vann = 4:1:1)

Massespektrum: (M + H)⁺ = 439

(23) (3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[[3-(guanidinometyl)-fenyl]oksymetyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,54 (kiselgel; n-butanol/iseddik/vann = 4:1:1)

Massespektrum: (M + H)⁺ = 439

(24) (3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[[3-(4-guanidinobutyl)-fenyl]oksymetyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,59 (kiselgel; n-butanol/iseddik/vann = 4:1:1)

Massespektrum: (M + H)⁺ = 481

(25) (3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[(5-guanidinopentyl)-karbonylaminometyl]-1-isobutyl-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,44 (kiselgel; n-butanol/iseddik/vann = 4:1:1)

Massespektrum: (M + H)⁺ = 384

(26) (3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[[3-(2-guanidinoetyl)-fenyl]oksymetyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-semihydrat

R_f-verdi: 0,57 (kiselgel; n-butanol/iseddik/vann = 4:1:1)

Beregnet: C, 65,05; H, 6,99; N, 12,13;

Funnet: 64,81; 7,17; 11,92;

Massespektrum: (M + H)⁺ = 453

(27) (3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[[4-(2-guanidinoetyl)-fenyl]oksymetyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,51 (kiselgel; n-butanol/iseddik/vann = 4:1:1)

Massespektrum: (M + H)⁺ = 453

(28) (3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[(4-guanidinobutyl)-karbonylaminometyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,51 (kiselgel; n-butanol/iseddik/vann = 4:1:1)

Massespektrum: (M + H)⁺ = 432

(29) (3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[(6-guanidinoheksyl)-karbonylaminometyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,56 (kiselgel; n-butanol/iseddik/vann = 4:1:1)

(30) (3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[(7-guanidinoheptyl)-karbonylaminometyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,47 (kiselgel; metanol)

Massespektrum: (M - H)⁻ = 472

(31) (3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[(3-guanidinopropyl)-karbonyl-aminometyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,42 (kiselgel; n-butanol/iseddik/vann = 4:1:1)

Massespektrum: (M - H)⁻ = 416

(32) (3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[[4-(2-guanidinoetyl)-fenyl]oksymetyl]-1-isobutyl-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,31 (kiselgel; metanol)

Massespektrum: (M - H)⁻ = 389

(33) (3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[(5-guanidinopentyl)-karbonyl-aminometyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,52 (kiselgel; n-butanol/iseddik/vann = 4:1:1)

Massespektrum: (M - H)⁻ = 444

(34) (3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[[4-(4-guanidinobutyl)-fenyl]oksymetyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,61 (kiselgel; n-butanol/iseddik/vann = 4:1:1)

Massespektrum: (M + H)⁺ = 481

(35) (3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[[4-(trans-4-guanidinocykloheksyl)-fenyl]oksymetyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

Smp.: sintrer fra 130°C

R_f-verdi: 0,14 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 4:1:0,25)

(36) (3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[[3-[3-(guanidinometyl)-fenyl]-propyl]karbonylaminometyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-semihydrat

Beregnet: C, 65,09; H, 7,41; N, 13,56;

Funnet: 64,90; 7,95; 13,32;

(37) (3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[(2-guanidinometyl-5-indanyl)-oksymetyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydrat

Omsetningen foretas uten dimetylformamidtilsetning og reaksjonstiden utgjør i 1 dag

Beregnet: C, 65,30; H, 7,31; N, 11,29;

Funnet: 65,50; 7,20; 10,93;

(38) (3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[[3-[4-(guanidinometyl)-fenyl]-propyl]karbonylaminometyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

Beregnet: C, 66,25; H, 7,35; N, 13,80;

Funnet: 65,99; 7,59; 13,60;

(39) (3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[(2-guanidinometyl-5-indanyl)-sulfonylaminometyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,27 (kiselgel; metanol)

Beregnet: C, 59,87; H, 6,51; N, 12,93; S, 5,92;

Funnet: 59,76; 6,47; 12,50; 5,86;

(40) (3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[(2-guanidino-5-indanyl)-sulfonylaminometyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,63 (kiselgel; metanol)

Beregnet: C, 57,23; H, 6,47; N, 12,84; S, 5,88;

Funnet: 57,45; 6,49; 13,00; 5,93;

(41) (3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[(2-guanidino-5-indanyl)-karbonylaminometyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydrat

R_f-verdi: 0,15 (kiselgel; metylenklorid/cykloheksan/metanol/-kons. vandig ammoniakk = 34:7,5:57,5:1)

Beregnet: C, 63,63; H, 6,92; N, 13,74;

Funnet: 63,88; 6,74; 13,77;

(42) (3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[(2-guanidinometyl-5-indanyl)-karbonylaminometyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-dihydrat

R_f-verdi: 0,40 (kiselgel; metanol/kons. vandig ammoniakk = 1:0,02)

Beregnet: C, 62,09; H, 7,26; N, 12,93;

Funnet: 62,38; 7,11; 12,91;

(43) (3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[[[(2-guanidinometyl-5-indanyl)-metyl]karbonyl]aminometyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydrat

R_f-verdi: 0,54 (kiselgel; metanol/kons. vandig ammoniakk = 1:0,02)

Beregnet: C, 64,78; H, 7,31; N, 13,03;

Funnet: 64,65; 7,31; 13,37;

(44) (3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[[3-(3-guanidinopropyl)-fenyl]-oksymetyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydrat

R_f-verdi: 0,52 (kiselgel; metanol/vann = 9:1)

Beregnet: C, 64,44; H, 7,49; N, 11,56;

Funnet: 64,61; 7,25; 11,44;

(45) (3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[[4-(5-guanidinopentyl)-fenyl]-oksymetyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,53 (kiselgel; metanol/vann = 9:1)

(46) (3R,S;5S,R)-3-karboksymetyl-5-[[4-(guanidinometyl)-fenyl]oksymetyl]-3-metyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-semihydrat

R_f-verdi: 0,44 (kiselgel; metanol)

Beregnet: C, 65,05; H, 7,21; N, 12,14;

Funnet: 64,85; 7,41; 12,18;

(47) (3R,S;5S,R)-3-karboksymetyl-5-[[4-(2-guanidinoetyl)-fenyl]oksymetyl]-3-metyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-dihydrat

Smp.: 119-121°C

R_f-verdi: 0,41 (kiselgel; metanol)

Beregnet: C, 62,13; H, 7,62; N, 11,15;

Funnet: 61,98; 7,62; 10,90;

(48) (3R,5S)-3-(2-karboksyetyl-5-[(4-guanidinobutyl)-karbonylaminometyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,10 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-iseddik = 4:1:0,1)

(49) (3R,5S)-3-(2-karboksyetyl-5-[(5-guanidinopentyl)karbonylaminometyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydrat

Beregnet: C, 60,30; H, 8,16; N, 14,66;

Funnet: 60,63; 8,32; 14,65;

(50) (3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[[2-[4-(guanidinometyl)-fenyl]-etyl]karbonylaminometyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydrat

Beregnet: C, 63,38; H, 7,29; N, 13,69;

Funnet: 63,49; 7,33; 13,49;

(51) (3R,S;4S,R)-3-karboksymetyl-4-[(3-guanidinopropyl)karbonylaminometyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,42 (kiselgel; metylenklorid/metanol/vann = 2:1:0,1)

(52) (3R,S;4S,R)-3-karboksymetyl-4-[(7-guanidinoheptyl)karbonylaminometyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,71 (kiselgel; metylenklorid/metanol/vann = 2:1:0,1)

(53) (3R,S;4S,R)-3-karboksymetyl-4-[(5-guanidinopentyl)karbonylaminometyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,30 (kiselgel; metylenklorid/metanol/vann = 4:1:0,1)

(54) (3R,5R)-5-(2-karboksyetyl-3-(6-guanidinoheksyl)-1-isobutyl-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,58 (kiselgel; n-butanol/iseddik/vann = 4:1:1)

Massespektrum: (M - H)⁻ = 353

(55) (3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[[4-(cis-4-guanidinocykloheksyl)-benzoyl]aminometyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,20 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 4:1:0,25)

(56) (3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[[4-(trans-4-guanidinocykloheksyl)benzoyl]aminometyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,20 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 4:1:0,25)

(57) (3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[[4-[cis-4-(guanidinometyl)-cykloheksyl]fenyl]oksymetyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,16 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 4:1:0,25)

(58) (3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[[[2-[(4-guanidinobutyl)-
oksy]fenyl]karbonylamino]metyl]-2-pyrrolidinon

(59) (3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[[[3-[(3-guanidinopropyl)-
karbonylamino]fenyl]karbonylamino]metyl]-2-pyrrolidinon

Eksempel 32

(3S,5S)-5-[2-[(6-amino-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftylkarbonyl)-
amino]etyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-
semihydrat

Til en oppløsning av 2,1 g (3S,5S)-5-[2-[(6-tert-butyloksy-
karbonylamino-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftylkarbonyl)amino]etyl]-
3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon i 7 ml
metylenklorid tilsettes dråpevis under omrøring en blanding av
7 ml trifluoreddiksyre og 7 ml metylenklorid ved romtemperatur.
Etter 30 minutters omrøring ved romtemperatur inndampes
reaksjonsblandingen, tilsettes metylenklorid og metanolisk
ammoniakk. Den oppnådde oppløsning kromatograferes over
kiselgel med metylenklorid/metanol/kons. vandig ammoniakk
(70:30:2). Etter inndampning av eluatet utgns det oppnådde
råprodukt med tert-butyl-metyleter, suges av, vaskes med eter-
butylmetyleter og tørkes.

Utbytte: 1,5 g (84% av det teoretiske)

Smp.: 138-145°C

R_f-verdi: 0,12 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 70:30:2)

Beregnet: C, 69,11; H, 7,46; N, 8,64;

Funnet: 68,92; 7,48; 8,60;

Analogt oppnås:

(1) (3S,5S)-5-[4-[(3-aminopropyl)karbonylamino]fenyl]oksy-
metyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

Smp.: 180-182°C

R_f-verdi: 0,27 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 40:4:1)

Beregnet: C, 66,79; H, 7,11; N, 8,99;

Funnet: 66,55; 7,04; 8,73;

(2) (3S,5S)-5-[[4-(cis-4-aminocykloheksyl)fenyl]oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

Smp.: 238-245°C

(3) (3S,5S)-5-[(6-amino-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftylkarbonyl)-aminometyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-semihydrat

Smp.: 147-156°C (sintres fra 143°C)

R_f-verdi: 0,08 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 70:30:2)

Beregnet: C, 68,62; H, 7,25; N, 8,89;

Funnet: 68,71; 7,30; 8,89;

(4) (3S,5S)-5-[[4-(3-aminocyklobutyl)fenyl]karbonylaminometyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,67 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 35:15:4)

(5) (3S,5S)-5-[2-[[4-(3-aminocyklobutyl)fenyl]karbonylamino]-etyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,71 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 35:15:4)

(6) (3S,5S)-5-[[4-(4-aminobutyl)fenyl]oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-(4-fenylbutyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,25 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 9:1)

(7) (3S,5S)-5-[[4-(4-aminobutyl)fenyl]oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-[2-(2-naftyl)etyl]-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,34 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 16:4:1)

(8) (3S,5S)-5-[[4-(4-aminobutyl)fenyl]oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-[2-(1-naftyl)etyl]-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,43 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 30:10:3)

(9) (3S,5S)-5-[[4-(4-aminobutyl)fenyl]oksymetyl]-1-benzyl-3-karboksymetyl-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,53 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 30:10:3)

(10) (3S,5S)-5-[[4-(4-aminobutyl)fenyl]oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-(4-fenoksybutyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,19 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 16:4:1)

(11) (3S,5S)-5-[[4-(4-aminobutyl)fenyl]oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-(2-fenyletyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,26 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 30:10:3)

(12) (3S,5S)-5-[[4-(2-aminoetyl)fenyl]karbonylaminometyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,38 (kiselgel; n-butanol/iseddik/vann = 4:1:1)

(13) (3S,5S)-5-[[3-(2-aminoetyl)fenyl]karbonylaminometyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,39 (kiselgel; n-butanol/iseddik/vann = 4:1:1)

(14) (3S,5S)-5-[[5-(aminopentyl)karbonylaminometyl]-3-karboksymetyl-1-(4-fenoksybutyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,25 (kiselgel; n-butanol/iseddik/vann = 4:1:1)

(15) (3S,5S)-5-[[5-(aminopentyl)karbonylaminometyl]-3-karboksymetyl-1-(2-fenyletyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,39 (kiselgel; n-butanol/iseddik/vann = 4:1:1)

(16) (3S,5S)-5-[[5-(aminopentyl)karbonylaminometyl]-1-benzyl-3-karboksymetyl-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,38 (kiselgel; n-butanol/iseddik/vann = 4:1:1)

(17) (3S,5S)-5-[[2-(2-amino-5-indanylmetyl)karbonylaminometyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,61 (kiselgel; n-butanol/iseddik/vann = 4:1:1)

(18) (3S,5S)-5-[(5-aminopentyl)karbonylaminometyl]-3-karboksy-metyl-1-[2-(1-naftyl)etyl]-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,38 (kiselgel; n-butanol/iseddik/vann = 4:1:1)

Massespektrum: (M - H)⁻ = 438

(19) (3S,5S)-5-[(5-aminopentyl)karbonylaminometyl]-3-karboksy-metyl-1-[2-(2-naftyl)etyl]-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,38 (kiselgel; n-butanol/iseddik/vann = 4:1:1)

Massespektrum: (M + H)⁺ = 440

(20) (3S,5S)-5-[[4-(aminometyl)fenyl]oksymetyl]-3-karboksy-metyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,45 (kiselgel; n-butanol/iseddik/vann = 4:1:1)

Massespektrum: M⁺ = 396

(21) (3S,5S)-5-[[3-(aminometyl)fenyl]oksymetyl]-3-karboksy-metyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,55 (kiselgel; n-butanol/iseddik/vann = 4:1:1)

Massespektrum: M⁺ = 396

(22) (3S,5S)-5-[[3-(4-aminobutyl)fenyl]oksymetyl]-3-karboksy-metyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,58 (kiselgel; n-butanol/iseddik/vann = 4:1:1)

(23) (3S,5S)-5-[(5-aminopentyl)karbonylaminometyl]-3-karboksy-metyl-1-isobutyl-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,40 (kiselgel; n-butanol/iseddik/vann = 4:1:1)

Massespektrum: M⁺ = 341

(24) (3S,5S)-5-[[3-(2-aminoetyl)fenyl]oksymetyl]-3-karboksy-metyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,50 (kiselgel; n-butanol/iseddik/vann = 4:1:1)

Massespektrum: (M + H)⁺ = 411

(25) (3S,5S)-5-[[4-(2-aminoethyl)fenyl]oksymetyl]-3-karboksy-metyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,49 (kiselgel; n-butanol/iseddik/vann = 4:1:1)

Massespektrum: (M + H)⁺ = 411

(26) (3S,5S)-5-[(4-aminobutyl)karbonylaminometyl]-3-karboksy-metyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,38 (kiselgel; n-butanol/iseddik/vann = 4:1:1)

(27) (3S,5S)-5-[(6-aminoheksyl)karbonylaminometyl]-3-karboksy-metyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,46 (kiselgel; n-butanol/iseddik/vann = 4:1:1)

(28) (3S,5S)-5-[(7-aminoheptyl)karbonylaminometyl]-3-karboksy-metyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,37 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 4:1)

Massespektrum: (M - H)⁻ = 430

(29) (3S,5S)-5-[(3-aminopropyl)karbonylaminometyl]-3-karboksy-metyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,38 (kiselgel; n-butanol/iseddik/vann = 4:1:1)

Massespektrum: (M - H)⁻ = 374

(30) (3S,5S)-5-[[4-(2-aminoethyl)fenyl]oksymetyl]-3-karboksy-metyl-1-isobutyl-2-pyrrolidinon

Avspaltning i maursyre

R_f-verdi: 0,28 (kiselgel; metanol)

(31) (3S,5S)-5-[(5-aminopentyl)karbonylaminometyl]-3-karboksy-metyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

Avspaltning i maursyre

R_f-verdi: 0,31 (kiselgel; n-butanol/iseddik/vann = 4:1:1)

(32) (3S,5S)-5-[[4-(trans-4-aminocykloheksyl)fenyl]oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

Smp.: 230-240°C

(33) (3S,5S)-5-[[4-(4-aminobutyl)fenyl]oksymetyl]-1-[3-(4-benzyloksyfenyl)propyl]-3-karboksymetyl-2-pyrrolidinon
Smp.: 190-195°C

(34) (3S,5S)-5-[[4-(4-aminobutyl)fenyl]oksymetyl]-1-[3-(4-benzyloksyfenyl)propyl]-3-(2,3-dihydroksypropyl)-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,54 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 4:1:0,2)

(35) (3S,5S)-5-[2-[(2-aminometyl-5-indanyl)karbonylamino]etyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon
R_f-verdi: 0,43 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 9:1)
(etter to gangers utvikling)

(36) (3S,5S)-5-[(2-amino-5-indanyl)karbonylaminometyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon x 1 CH₃COOH x 1 H₂O
R_f-verdi: 0,25 (kiselgel; metylenklorid/cykloheksan/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 34:7,5:57,5:1)

Beregnet: C, 63,74; H, 7,07; N, 7,96;
Funnet: 63,83; 7,29; 8,16

(37) (3S,5S)-5-[(2-aminometyl-5-indanyl)karbonylaminometyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydrat
R_f-verdi: 0,38 (kiselgel; metanol/kons. vandig
ammoniakk = 1:0,02)

Beregnet: C, 67,34; H, 7,33; N, 8,73;
Funnet: 67,25; 7,33; 8,51;

(38) (3S,5S)-5-[[[(2-aminometyl-5-indanyl)metylkarbonyl]aminometyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon x 2,5 CF₃COOH x 1 H₂O
R_f-verdi: 0,50 (kiselgel; metanol/kons. vandig
ammoniakk = 1:0,02)

Beregnet: C, 55,80; H, 5,78; N, 6,30;
Funnet: 56,09; 6,01; 6,59;

(39) (3S,5S)-5-[[3-(3-aminopropyl)fenyl]oksymetyl]-3-karboksy-metyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydrat

R_f-verdi: 0,32 (kiselgel; metanol)

Beregnet: C, 67,85; H, 7,74; N, 6,33;

Funnet: 67,80; 8,05; 5,80;

(40) (3S,5S)-5-[[4-(5-aminopentyl)fenyl]oksymetyl]-3-karboksy-metyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon x 1 CF₃COOH x 1 CF₃COONH₄

R_f-verdi: 0,22 (kiselgel; metylklorid/metanol = 5:1)

Beregnet: C, 53,33; H, 5,88; N, 6,02;

Funnet: 53,52; 5,97; 5,58;

Ved søylekromatografi med metylenklorid, metanol = 40:1 dannes større mengder (3S,5S)-5-[[4-(5-aminopentyl)fenyl]oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,43 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 5:1)

(41) (3R,S;5S,R)-5-[[4-(aminometyl)fenyl]oksymetyl]-3-karboksy-metyl-3-metyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-dihydrat

R_f-verdi: 0,41 (kiselgel; metanol)

Beregnet: C, 64,55; H, 7,67; N, 6,27;

Funnet: 64,72; 7,60; 5,95;

(42) (3R,S;5S,R)-5-[[4-(2-aminoetyl)fenyl]oksymetyl]-3-karboksy-metyl-3-metyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-semihydrat

R_f-verdi: 0,46 (kiselgel; metanol)

Smp.: 225-227°C

Beregnet: C, 69,20; H, 7,61; N, 6,45;

Funnet: 69,56; 7,22; 6,48;

(43) (3R,S;5S,R)-5-[[4-(4-aminobutyl)fenyl]oksymetyl]-3-karboksymetyl-3-metyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydrat

R_f-verdi: 0,40 (kiselgel; metanol)

Beregnet: C, 68,91; H, 8,14; N, 5,95;

Funnet: 68,60; 8,22; 5,48;

(44) (3R,5S)-5-[(5-aminopentyl)karbonylaminometyl]-3-(2-karboksyetyl)-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon x 4 CF₃COOH

Avspaltningen foretas i ren trifluoreddiksyre

Beregnet: C, 42,60; H, 4,49; N, 4,81;

Funnet: 42,40; 4,51; 4,89;

(45) (3R,S;4S,R)-4-[(3-aminopropyl)karbonylaminometyl]-3-karboksymetyl)-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-trifluoracetat

Avspaltningen foretas i ren trifluoreddiksyre

R_f-verdi: 0,16 (kiselgel; butanol/iseddik/vann = 4:1:1)

(46) (3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[(4'-cyano-4-bifenyl)oksymetyl]-pyrrolidin

R_f-verdi: 0,32 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 10:1)

(47) (3R,5S)-3-(4-aminobutyl)-5-[[4'-[(etoksykarbonyl)metyl]-4-bifenyl]oksymetyl]-1-metyl-2-pyrrolidinon

Etter avspaltning av Boc-beskyttelsesgruppen behandles produktet med etanolisk saltsyre og etylesteren isoleres.

R_f-verdi: 0,51 (kiselgel; butanol/iseddik/vann = 4:1:1)

(48) (3R,5S)-3-(4-aminobutyl)-5-[(3-karboksy-4-bifenyl)oksymetyl]-1-metyl-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,44 (kiselgel; n-butanol/iseddik/vann = 4:1:1)

Massespektrum: (M - H)⁻ = 395

(49) (3S,5S)-5-[[4-(cis-4-aminocykloheksyl)benzoyl]aminometyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,26 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 8:1:0,25)

(50) (3S,5S)-5-[[4-(trans-4-aminocykloheksyl)benzoyl]aminometyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,21 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 8:1:0,25)

(51) (3S,5S)-5-[[4-(cis-4-aminometylcykloheksyl)benzoyl]amino-metyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,36 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 10:1:0,20)

(52) (3S,5S)-5-[[4-(trans-4-aminometylcykloheksyl)benzoyl]amino-metyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,33 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 10:1:0,20)

(53) (3S,5S)-5-[(4-aminocinnamoyl)aminometyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,46 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 15:1)

(54) (3S,5S)-5-[[[2-[(4-aminobutyl)oksy]fenyl]karbonylamino]-metyl]-3-karboksymetyl-2-pyrrolidinon

(55) (3S,5S)-5-[[[3-[(3-aminopropyl)karbonylamino]fenyl]karbonylamino]metyl]-3-karboksymetyl-2-pyrrolidinon

(56) (3S,5S)-5-[[4'-(2-aminoetyl)-4-bifenilyl]oksymetyl]-3-karboksymetyl-2-pyrrolidinon

(57) (3S,5S)-5-[2-[(6-amino-2-trans-dekaliny]karbonylamino]-etyl]-3-karboksymetyl-2-pyrrolidinon

(58) (3S,5S)-5-[2-[(9-amino-3-spiro[5,5]undekanyl)karbonylamino]-etyl]-3-karboksymetyl-2-pyrrolidinon

(59) (3S,5S)-5-[2-[[[(cis-5-amino-2-oktahydropentalenyl)amino-karbonyl]amino]etyl]-3-karboksymetyl-2-pyrrolidinon

Eksempel 33

(3S,5S)-5-[[3-(3-aminofenyl)propyl]karbonylaminometyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon x 1,25 HCl x 0,5 H₂O

1,9 g (3S,5S)-5-[3-[3-(tert-butyloksykarbonylamino)fenyl]-propyl]karbonylaminometyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon oppløses i 20 ml dioksan og tilsettes 20 ml eterisk saltsyre. Blandingen får stå i 1 time ved romtemperatur, hvorpå det utfelte faste produkt frafiltreres.

Utbytte: 1,8 g (9% av det teoretiske)

R_f-verdi: 0,35 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-

kons. vandig ammoniakk = 8:2:0,2)

Beregnet: C, 61,66; H, 6,97; N, 8,30; Cl, 8,76;

Funnet: 61,51; 7,11; 7,94; 8,52;

Analogt oppnås:

(1) (3R,5S)-5-[(4-aminobutyl)karbonylaminometyl]-3-(2-karboksyetyl)-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon x 1,5 HCl x 1 H₂O

Beregnet: C, 55,48; H, 7,73; N, 8,82; Cl, 11,17;

Funnet: 55,63; 8,07; 8,96; 10,81;

(2) (3S,5S)-5-[[2-[4-(aminometyl)fenyl]etyl]karbonylaminometyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon x 1,2 HCl x 0,5 H₂O

Beregnet: C, 61,93; H, 7,04; N, 8,33; Cl, 8,43;

Funnet: 62,16; 6,78; 7,97; 8,31;

(3) (3S,5S)-5-[[2-[3-(aminofenyl)etyl]karbonylaminometyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid

R_f-verdi: 0,60 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-

eddiksyre = 4:1:0,1)

(4) (3S,5S)-5-[[2-(4-aminofenyl)etyl]karbonylaminometyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon x 1,75 HCl x 1,5 H₂O

R_f-verdi: 0,48 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 5:1)

Beregnet: C, 56,82; H, 6,82; N, 7,95; Cl, 11,74;

Funnet: 56,70; 6,67; 7,66; 11,57;

(5) (3S,5S)-5-[[3-(4-aminofenyl)propyl]karbonylaminometyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid
 R_f-verdi: 0,29 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 9:1)

(6) (3R,S;4S,R)-4-[(7-aminoheptyl)karbonylaminometyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid
 R_f-verdi: 0,53 (kiselgel; metylenklorid/metanol/vann = 10:1:0,1)

(7) (3R,S;4S,R)-4-[(5-aminopentyl)karbonylaminometyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid
 (etylacetat benyttes i stedet for dioksan)
 R_f-verdi: 0,47 (kiselgel; butanol/iseddik/vann = 4:1:1)

Eksempel 34

(3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenyl)oksymetyl]-3-[(isopropyloksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid

2 g (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid suspenderes i 300 ml mettet isopropanolisk saltsyre og omrøres i 6 timer ved 50-60°C. Blandingen får stå i ytterligere 2 dager ved romtemperatur, hvorpå oppløsningsmidlet avdestilleres og residuet renses over kiselgel (elueringsmiddel: metylenklorid/metanol/kons. vandig ammoniakk = 4:1:0,25)
 Utbytte: 1,4 g (67% av det teoretiske)
 R_f-verdi: 0,27 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-kons. vandig ammoniakk = 4:1:0,25)

Analogt oppnås:

(1) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenyl)oksymetyl]-3-[(heksyloksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid
 Oppløsningsmiddel: en blanding av 150 ml n-heksanol og 100 ml eterisk saltsyre
 R_f-verdi: 0,64 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-kons. vandig ammoniakk = 4:1:0,25)

Eksempel 35

(3S,5S)-5-[(4'-(N,N-dimetylamidino)-4-bifenyl)oksymetyl]-3-
[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-
hydroklorid

1 g (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenyl)oksymetyl]-3-
[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-
hydroklorid oppløses i 70 ml metanol. Oppløsningen avkjøles i
et is-bad og tilsettes 5 ml flytende dimetylamin. Den får
deretter stå i 40 timer ved romtemperatur og oppvarmes tilslutt
til 55°C i 4 timer. Oppløsningsmidlet fordampes i vakuum og
residuet kromatograferes over kiselgel (elueringsmiddel:
metylenklorid/metanol/kons. vandig ammoniakk = 4:1:0,25)
Utbytte: 0,28 g (27% av det teoretiske)
R_f-verdi: 0,63 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 4:1:0,25)

Analogt oppnås:

(1) (3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[[4'-(2-imidazolinyl)-4-bifenyl]oksymetyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

Amidinet kokes i 1 time med etylendiamin under tilbakeløpskjøling

R_f-verdi: 0,49 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 4:1:0,25)

(2) (3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[[4'-(2-imidazolinyl)-4-bifenyl]oksymetyl]-2-pyrrolidinon

Foretas med etylendiamin

(3) (3S,5S)-5-[[4'-(N-hydroksyamidino)-4-bifenyl]oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon

Foretas med hydroksylamin-hydroklorid/etyl-diisopropylamin

Smp.: 232°C (dekomp.)

Beregnet: C, 63,46; H, 5,83; N, 10,57;

Funnet: 63,20; 5,81; 10,40;

(4) (3S,5S)-5-[[4'-(N-metoksyamidino)-4-bifenyl]oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon

Foretas med O-metylhydroksylamin-hydroklorid/etyldiisopropylamin.

Smp.: 158-160°C

R_F-verdi: 0,43 (kiselgel; etylacetat)

Eksempel 36

4-karboksy-1-(4'-cyano-4-bifenyl)-2-pyrrolidinon

Fremstillet analogt med Eksmpel XXII fra itakonsyre og 4-amino-4'-cyanobifenyl

R_F-verdi: 0,58 (kiselgel; toluen/dioksan/etanol/-
iseddik = 90:10:10:6)

Eksempel 37

(3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[[4-(4-dimetylaminobutyl)fenyl]oksymetyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

En blanding av 0,5 g (3S,5S)-5-[[4-(4-aminobutyl)fenyl]oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinonhydroklorid, 10 ml vann, 10 ml tetrahydrofuran, 0,4 ml 40% vandig formolinoppløsning, 0,1 ml trietylamin og 0,5 g 10% palladium-kull ristes i 12 timer ved romtemperatur under et hydrogentrykk på 3 bar. Etter frafiltrering av katalysatoren foretas inndampning, hvorefter residuet renses kromatografisk (kiselgel; elueringsmiddel: metanol/etylacetat/kons. vandig ammoniakk = 20:10:1)

Utbytte: 0,2 g (41% av det teoretiske)

R_F-verdi: 0,28 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 4:1:0,25)

Eksempel 38

(3S,5S)-5-[(7-amidino-9-hydroksy-2-fluorenyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

0,77 g (3S,5S)-5-[(7-amidino-9-keto-2-fluorenyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon oppløses i 15 ml iseddik, tilsettes 0,4 g 10% palladium-kull og hydreres i 24 timer ved romtemperatur under et hydrogentrykk på 3 bar. Katalysatoren frafiltreres og oppløsningen inndampes og renses kromatografisk over kiselgel (elueringsmiddel: metylenklorid/-metanol/iseddik = 3:1:0,1). Det oppnådde råprodukt utgis med eter, frafiltreres og tas opp i 50 ml iseddik-vann-blanding (1:2). Denne oppløsningen inndampes til begynnende krystallisasjon

(ca. 5 ml). De utfelte krystaller vaskes med vann, aceton og eter.

Utbytte: 0,35 g (45% av det teoretiske)

Smp.: 182-185°C (dekomp.)

Eksempel 39

(3S,5S)-5-[(7-amidino-2-fluorenyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

0,3 g (3S,5S)-5-[(7-amidino-9-keto-2-fluorenyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon oppløses i 7 ml iseddik, tilsettes 0,05 g 10% palladium-kull og hydreres i 6 timer ved 70°C under et hydrogentrykk på 3 bar. Etter frafiltrering av katalysatoren, foretas inndampning, hvorpå produktet renses ved kromatografi på kiselgel (elueringsmiddel: tetrahydrofuran/2N eddiksyre = 10:1).

Utbytte: 0,15 g (51% av det teoretiske)

Smp.: 182-200°C (dekomp.)

Eksempel 40

1-(4'-cyano-4-bifenylyl)-4-metoksykarbonyl-2-pyrrolidinon

28 g 4-karboksy-1-(4'-cyano-4-bifenylyl)-2-pyrrolidinon i 100 ml dioksan tilsettes 15,5 g dimetylformamid-dimetylacetal ved 100°C og omrøres i ytterligere 20 minutter ved denne temperatur. Etter avkjøling og inndampning tas residuet opp i etylacetat, behandles med aktivkull, filtreres og inndampes i rotasjonsfordamper. Etter opprensning over en kiselgelsøyle med cykloheksan/etylacetat (1:1) oppnås 19 g (65% av det teoretiske).

Smp.: 153-155°C

R_f-verdi: 0,34 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 1:1)

Eksempel 41

(3S,5S)-5-[(4'-cyano-4-bifenylyl)aminometyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

En blanding av 9,7 g 4-amino-4'-cyanobifenyl, 19,2 g (3S,5S)-5-[(metansulfonyloksy)metyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon og 6 g etyl-diisopropylamin oppvarmes til 160°C i 10 timer. Blandingen tas opp med etylacetat og vaskes med 1N saltsyre, hvorefter den organiske fase

inndampes og renses ved kromatografi på kiselgel (elueringsmiddel: cykloheksan/etylacetat = 1:1)

Utbytte: 18 g (74% av det teoretiske)

R_f-verdi: 0,26 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 1:1)

Analogt oppnås:

(1) (3S,5S)-5-[2-[(4'-cyano-3-bifenyl)amino]etyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,35 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 100:1)

(2) (3S,5S)-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-5-[2-[(3'-nitro-3-bifenyl)amino]etyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

Oppløsningsmiddel: dimetylacetamid

R_f-verdi: 0,26 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 1:1)

Eksempel 42

(3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenyl)oksymetyl]-3-[(benzyloksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid

2,1 g (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon oppløses i en blanding av 250 ml benzylalkohol og 30 ml eterisk saltsyre. Eteren avdestilleres i vakuum og den gjenværende oppløsning omrøres i 4 timer ved 50-60°C. Oppløsningsmidlet avdestilleres i vakuum og residuet renses ved kromatografi på kiselgel (elueringsmiddel: metylenklorid/metanol/-

kons. vandig ammoniakk = 4:1:0,25)

Utbytte: 1,6 g (62% av det teoretiske)

Smp.: 170-180°C

Analogt oppnås:

(1) (3S,5S)-5-[[4-(4-aminobutyl)fenyl]oksymetyl]-3-[(etoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid

Omsetning med etanol/saltsyre

R_f-verdi: 0,63 (kiselgel; metylenklorid/etanol/-

kons. vandig ammoniakk = 4:1:0,25)

(2) (3S,5S)-5-[(4'-cyano-4-bifenylyl)oksymetyl]-1,3-bis-
[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon

Omsetning med metanol/saltsyre

Smp.: 121-123°C

R_f-verdi: 0,60 (kiselgel; etylacetat/cykloheksan/-
iseddik = 20:5:1)

Beregnet: C, 65,40; H, 5,25; N, 6,63;

Funnet: 65,54; 5,56; 6,40;

(3) (3S,5S)-5-[(4'-cyano-4-bifenylyl)oksymetyl]-1-[(etylamo-
karbonyl)metyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon

Omsetning med metanol/saltsyre

Smp.: 171-173°C

R_f-verdi: 0,58 (kiselgel; etylacetat/metanol = 20:1)

Beregnet: C, 66,80; H, 6,05; N, 9,35;

Funnet: 66,67; 6,02; 9,10;

(4) (3S,5S)-5-[(4'-cyano-4-bifenylyl)oksymetyl]-1-[(dimetyl-
aminokarbonyl)metyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon

Omsetning med metanol/saltsyre

Smp.: 139-140°C

R_f-verdi: 0,40 (kiselgel; etylacetat/metanol = 20:1)

Beregnet: C, 66,80; H, 6,05; N, 9,35;

Funnet: 66,99; 6,21; 9,07;

(5) (3S,5S)-1-[(benzylaminokarbonyl)metyl]-5-[(4'-cyano-4-
bifenylyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon

Omsetning med metanol/saltsyre

Smp.: 108-110°C

R_f-verdi: 0,43 (kiselgel; etylacetat)

Beregnet: C, 70,57; H, 5,53; N, 8,23;

Funnet: 70,73; 5,78; 8,12;

(6) (3S,5S)-5-[(4'-cyano-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-[(metoksy-
karbonyl)metyl]-pyrrolidin-hydroklorid

Omsetning med metanol/saltsyre

Smp.: 188-190°C

R_f-verdi: 0,76 (kiselgel; metylenklorid/metanol)-
kons. vandig ammoniakk = 40:4:1)

Beregnet: C, 65,19; H, 5,99; N, 7,24; Cl, 9,16;
Funnet: 65,39; 5,92; 7,12; 9,12;

(7) (3R,5S)-5-[(4'-cyano-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon
Omsetning med metanol/saltsyre

Smp.: 138-140,5°C

R_f-verdi: 0,35 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 98:2)

Beregnet: C, 69,22; H, 5,53; N, 7,69;
Funnet: 69,09; 5,46; 7,67;

(8) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-[(isopropyl-oksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid-semihydrat
Omsetning med isopropanol/saltsyre

R_f-verdi: 0,49 (omvendt fase kiselgel (RP8); metanol/-
10% vandig natriumkloridoppløsning = 6:4)

Beregnet: C, 60,72; H, 6,42; N, 9,24; Cl, 7,79;
Funnet: 61,08; 6,42; 9,06; 7,90;

(9) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-[(benzyl-oksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon-p-toluensulfat
Omsetning med benzylalkohol/p-toluensulfonsyre

Smp.: 182-184°C

R_f-verdi: 0,28 (omvendt fase kiselgel (RP8); metanol/-
10% vandig natriumkloridoppløsning = 6:4)

Beregnet: C, 64,85; H, 5,80; N, 6,67; S, 5,09;
Funnet: 64,96; 5,61; 6,70; 5,19;

(10) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-[(butyloksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon x 1,25 HCl
Omsetning med n-butanol/saltsyre

R_f-verdi: 0,37 (omvendt fase kiselgel (RP8); metanol/-
10% vandig natriumkloridoppløsning = 6:4)

Beregnet: C, 61,45; H, 6,50; N, 8,96; Cl, 9,45;
Funnet: 61,26; 6,56; 9,11; 9,46;

(11) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenyl)oksymetyl]-3-[[3-fenylpropyl)oksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon

Omsetning med 3-fenylpropanol/saltsyre, isolering av basen

R_f-verdi: 0,17 (omvendt fase kiselgel (RP8); metanol/-

10% vandig natriumkloridoppløsning = 6:4)

Beregnet: C, 71,73; H, 6,44; N, 8,65;

Funnet: 71,43; 6,37; 8,58;

(12) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenyl)oksymetyl]-3-[[2-(3,4-dimetoksyfenyl)etyl)oksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon x 1,25 p-toluensulfonsyre

Omsetning med 2-(3,4-dimetoksyfenyl)etanol/p-toluensulfonsyre

Smp.: 183-186°C

R_f-verdi: 0,21 (omvendt fase kiselgel (RP8); metanol/-

10% vandig natriumkloridoppløsning = 6:4)

Beregnet: C, 62,32; H, 5,80; N, 5,63; S, 5,37;

Funnet: 62,10; 5,68; 5,77; 5,69;

(13) (3S,5S)-5-[[[2-[(4-aminobutyl)oksy]fenyl]karbonylamino]metyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid

(14) (3S,5S)-5-[[[2-[(4-guanidinobutyl)oksy]fenyl]karbonylamino]metyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid

(15) (3S,5S)-5-[[[3-[(3-aminopropyl)karbonylamino]fenyl]karbonylamino]metyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid

(16) (3S,5S)-5-[[[3-[(3-guanidinopropyl)karbonylamino]fenyl]karbonylamino]metyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid

(17) (3S,5S)-5-[(4'-guanidino-4-bifenyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid

(18) (3S,5S)-5-[[4'-(2-aminoetyl)-4-bifenyl]oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid

- (19) (3S,5S)-5-[2-[(6-amino-2-trans-dekalinyl)karbonylamino]-etyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid
- (20) (3S,5S)-5-[2-[(9-amino-3-spiro[5,5]undekanyl)karbonylamino]-etyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid
- (21) (3S,5S)-5-[4'-(2-imidazolinyll)-4-bifenylyl]oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid
- (22) (3S,5S)-5-[2-[(cis-5-amino-2-oktahydropentalenyl)amino-karbonyl]amino]etyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid
- (23) (3S,5S)-5-[4'-aminometyl-4-bifenylyl]oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid
Omsetning med metanol/saltsyre
Smp.: 259-261°C
- (24) (3S,5S)-5-[4'-aminometyl-2'-metyl-4-bifenylyl]oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid
Omsetning med metanol/saltsyre
- (25) (3S,5S)-5-[4'-aminometyl-2,3-dimetyl-4-bifenylyl]oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid
Omsetning med metanol/saltsyre

Eksempel 43

(3S,5S)-5-[4-[(3-cyanofenyl)sulfonyl]fenyl]oksymetyl]-3-
[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

Til 3 g (3S,5S)-5-[4-[(3-cyanofenyl)sulfonyl]fenyl]oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon i 10 ml eddiksyreanhydrid og 6 ml iseddik tilsettes ved 90°C og under kraftig omrøring 3 ml 30% hydrogenperoksyd-oppløsning. Etter en omsetningstid på 1 time ved 90°C, helles blandingen over på is og nøytraliseres med fast natriumhydrogenkarbonat før ekstraksjon med etylacetat. Etter opprensing over en kiselgelsøyle (elueringsmiddel: etylacetat/cykloheksan = 3:1) oppnås et farveløst faststoff.

Utbytte: 2,0 g (46% av det teoretiske)

R_f-verdi: 0,23 (kiselgel; etylacetat/cykloheksan = 1:1)

R_f-verdi: 0,37 (kiselgel; etylacetat/cykloheksan = 3:2)

Analogt oppnås:

(1) (3S,5S)-5-[(4'-cyano-3-metylsulfonyl-4-bifenyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,57 (kiselgel; metylenklorid/etanol = 15:1)

(2) (3S,5S)-5-[(4'-cyano-4-bifenyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-[3-(4-metylsulfonylfenyl)propyl]-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,51 (kiselgel; metylenklorid/etanol = 15:1)

(3) (3S,5S)-5-[[4'-(4-bifenyl)sulfonyl]metyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,53 (kiselgel; metylenklorid/etanol = 15:1)

Eksempel 44

(3S,5S)-5-[[4-[(3-amidinofenyl)sulfinyl]fenyl]oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

Til 0,5 g (3S,5S)-5-[[4-[(3-amidinofenyl)sulfinyl]fenyl]oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid i 30 ml diklormetan tilsettes 0,2 g m-klorperbenzoesyre under omrøring ved -20°C. Blandingen får stå over natten ved -20°C, hvorefter en natriumhydrogenkarbonat-oppløsning røres inn og blandingen ekstraheres med diklormetan. Etter tørking og inndampning i vakuum renses residuet over en kiselgelsøyle (elueringsmiddel: diklormetan/metanol/kons. vandig ammoniakk = 4:1:0,25)

Utbytte: 0,19 g (37% av det teoretiske)

R_f-verdi: 0,30 (kiselgel; diklormetan/metanol-

kons. vandig ammoniakk = 4:1:0,25)

Massespektrum: (M + H)⁺ = 562

Analogt oppnås:

(1) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-3-metylsulfinyl-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,22 (kiselgel; metylenklorid/cykloheksan/metanol/-kons. vandig ammoniakk = 7:1,5:1,5:0,2)

(2) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-[2-fenylsulfinyl)etyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid

(3) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-[(tiomorfolin-S-oksyd)-N-karbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid

(4) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-[3-(metylsulfinyl)propyl]-2-pyrrolidinon

Eksempel 45

(3S,5S)-5-[[4-[(3-amidinofenyl)hydroksymetyl]fenyl]oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

Til 0,4 g (3S,5S)-5-[[4-[(3-amidinofenyl)karbonyl]fenyl]oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid, oppløst i 30 ml metanol og 3 ml vann, tilsettes under omrøring 0,06 g natriumborhydrid ved romtemperatur. Etter 3 timer tilsettes 2 ml aceton, og etter ytterligere 30 minutter tilsettes 3 ml 1N natronlut, hvorpå blandingen får stå i 2 timer ved romtemperatur. Deretter tilsettes den 1N saltsyre til nøytral reaksjon og inndampes til tørrhet under vakuum. Det gjenværende faststoff utgns to ganger med vann og frafiltreres under sug. Det således oppnådde faststoff vaskes med dioksan/etanol = 1:1, deretter med eter og tørkes.

Utbytte: 0,23 g (56% av det teoretiske)

R_f-verdi: 0,13 (kiselgel; diklormetan/etanol/-kons. vandig ammoniakk = 4:1:0,25)

Massespektrum: (M + H)⁺ = 516

Eksempel 46

(3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-[[[2-(2-okso-pyrrolidinyloxy)karbonyl]metyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid

1 g (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-2-pyrrolidinon, 10 g 1-(2-hydroksyetyl)-2-pyrrolidinon og 1,5 ml trimetylklorsilan omrøres i 18 timer ved 40°C, 8 timer ved 50°C og 18 timer ved 65°C. Etter avkjøling gjøres reaksjonsblandingen alkalisk med konsentrert vandig ammoniakk og renses deretter direkte ved kiselgelkromatografi med metylenklorid/metanol/vandig ammoniakk (18:2:0,25). Det oppnådde produkt omrøres med metylenklorid/metanol (9:1) og filtreres, hvorefter filtratet inndampes.

Utbytte: 0,95 g

R_f-verdi: 0,54 (omvendt fase kiselgel RP-8) metanol/-

5% vandig natriumkloridoppløsning = 3:2)

Massespektrum (M + H)⁺ = 479

Analogt oppnås:

(1) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-[[[(di-metylaminokarbonyl)metyloksy]karbonyl]metyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid

Foretas med glykolsyredimetylamid

R_f-verdi: 0,61 (omvendt fase kiselgel RP-8); metanol/-

5% vandig natriumkloridoppløsning = 3:2)

Massespektrum: (M + H)⁺ = 453

(2) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-[[[(diisopropylaminokarbonyl)metyloksy]karbonyl]metyl]-2-pyrrolidinon

Foretas med glykolsyrediisopropylamid

Eksempel 47

(3R,5S)-3-(5-cyanopentyl)-5-hydroksymetyl-1-isobutyl-2-pyrrolidinon

Fremstillet analogt med Eksempel V fra (3R,5S)-3-(5-cyanopentyl)-1-isobutyl-5-[(trityloksy)metyl]-2-pyrrolidinon ved behandling med metanol/vandig saltsyre

R_f-verdi: 0,59 (kiselgel; etylacetat/metanol = 9:1)

Eksempel 48

(3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-[[[(3-pyridyl)-metyloksy]karbonyl]metyl]-2-pyrrolidinon-metansulfonat

Til 5,5 g 3-hydroksymetylpyridin i 2 ml tørr dimetylformamid tilsettes 6 g metansulfonsyre under is-avkjøling, hvorefter 0,92 g (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-2-pyrrolidinon tilsettes og blandingen omrøres i 3 dager ved 80°C. Etter avkjøling tilsettes 20 ml metylenklorid/metanol/-kons. vandig ammoniakk (18:2:0,25), hvorpå blandingen nøytraliseres med vandig ammoniakk og renses direkte ved kiselgelkromatografi med metylenklorid/metanol/kons. vandig ammoniakk (18:2:0,25). Det oppnådde produkt utgis med aceton, frafiltreres under sug og tørkes.

Utbytte: 0,50 g

R_f-verdi: 0,58 (omvendt fase kiselgel RP-8; metanol/-

5% vandig natriumkloridoppløsning = 3:2)

Massespektrum: (M + H)⁺ = 459

Analogt oppnås:

(1) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-[[[(2-morfolinoetyl)oksykarbonyl]metyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid
Foretas med N-(2-hydroksyetyl)morfolin og hydrogenklorid-gass

R_f-verdi: 0,55 (omvendt fase kiselgel RP-8; metanol/-

5% vandig natriumkloridoppløsning = 3:2)

Massespektrum (M + H)⁺ = 481

Eksempel 49

(3R,5S)-3-allyl-1-(tert-butyloksykarbonyl)-5-[(4'-cyano-4-bifenylyl)oksymetyl]-pyrrolidin

Til 35,1 g 4-cyano-4'-hydroksybifenyl i 250 ml tørr dimetylformamid tilsettes porsjonsvis 9,5 g natriumhydrid (55% i paraffinolje). Etter omrøring i 1,5 timer ved romtemperatur, tilsettes 58,1 g (3R,5S)-3-allyl-1-(tert-butyloksykarbonyl)-5-[(metansulfonyloksy)metyl]-pyrrolidin, hvorpå omrøringen fortsettes i 7 dager ved 40°C. Deretter fjernes oppløsningsmidlet i vakuum og residuet fordeles mellom etylacetat og vann og den organiske fase fraskilles, tørkes og inndampes. Residuet renses over en kiselgelsøyle med cykloheksan/etylacetat = 5:1).

Utbytte: 37,5 g (49% av det teoretiske)

R_f-verdi: 0,54 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 2:1)

Analogt oppnås:

(1) (3R,5S)-3-allyl-5-[(4'-cyano-4-bifenyl)oksymetyl]-3-metyl]-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,39 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 3:7)

Beregnet: C, 76,28; H, 6,40; N, 8,09;

Funnet: 75,98; 6,69; 8,13;

Eksempel 50

(3S,5S)-5-[2-[N-(3'-amino-3-bifenyl)benzylamino]etyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

3 g (3S,5S)-5-[2-[N-(3'-nitro-3-bifenyl)benzylamino]etyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

kokes i en blanding av 3,25 g sinkstøv, 0,75 g kalsiumklorid, 3 ml vann og 30 ml etanol under tilbakeløpskjøling i 6 timer. Blandingen filtreres i varm tilstand under flere gangers vask med varm metanol, hvorefter filtratet inndampes. Residuet renses ved kromatografi på kiselgel (elueringsmiddel: metylenklorid/-metanol/kons. vandig ammoniakk = 30:1:0,1).

Utbytte: 1,0 g (35% av det teoretiske)

R_f-verdi: 0,66 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-vandig ammoniakk = 8:2:0,1)

Eksempel 51

(3S,5S)-5-[2-[[[(3'-cyano-4-bifenyl)karbonyl]amino]etyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon]

Fremstillet analogt med Eksempel LXVIII ved diazotering av (3S,5S)-5-[2-[[[(3'-amino-4-bifenyl)karbonyl]amino]etyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon og omsetning med kaliumcyanid i nærvær av kobber(I)cyanid.

R_f-verdi: 0,45 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 9:1)

Analogt oppnås:

(1) (3S,5S)-5-[[[(3'-cyano-4-bifenyl)karbonyl]aminometyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon]

R_f-verdi: 0,33 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 1:2)

Eksempel 52

(3R,5S)-3-allyl-1-[(benzylaminokarbonyl)metyl]-5-[(4'-cyano-4-bifenylyl)oksymetyl]-2-pyrrolidinon

5 g (3R,5S)-3-allyl-5-[(4'-cyano-4-bifenylyl)oksymetyl]-1-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon, 4 ml benzylamin og 5 ml tørr metanol omrøres i 3 dager ved romtemperatur. Blandingen inndampes og residuet tas opp i etylacetat og utristes to ganger med 2N saltsyre. Den organiske fase vaskes med natriumkloridoppløsning, tørkes over magnesiumsulfat, filtreres og inndampes i rotasjonsfordamper. Residuet renses over en kiselgelsøyle med etylacetat/cykloheksan = 7:1.

Utbytte: 3,4 g (57% av det teoretiske)

R_f-verdi: 0,60 (kiselgel; etylacetat/cykloheksan = 9:1)

Beregnet: C, 75,29; H, 5,90; N, 8,78;

Funnet: 75,07; 7,99; 8,70;

Analogt oppnås:

(1) (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-1-[(amino-karbonyl)metyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon
x 0,2 HCl

Oppløsningsmiddel: metanolisk ammoniakk

Smp.: fra 193°C (dekom.)

R_f-verdi: 0,55 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 30:10:2)

Beregnet: C, 61,97; H, 5,92; N, 12,57; Cl, 1,59;

Funnet: 62,10; 5,85; 12,74; 1,44;

Massespektrum: (M + H)⁺ = 439

Eksempel 53

(3S,5S)-1-benzoyl-5-[(4'-cyano-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-pyrrolidin

1,16 g (3S,5S)-5-[(4'-cyano-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-pyrrolidin-hydroklorid i 50 ml metylenklorid tilsettes 2 ml trietylamin. Deretter tilsettes 0,46 ml benzoylklorid under is-avkjøling og blandingen omrøres i 3 dager ved romtemperatur. Deretter foretas inndampning, hvorpå residuet fordeles mellom vann og etylacetat og den organiske fase fraskilles, tørkes og inndampes i rotasjons-

fordamper. Residuet renses over en kiselgelsøyle med cykloheksan/etylacetat 2:1.

Utbytte: 1,07 g (78,7% av det teoretiske)

R_f-verdi: 0,37 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 1:1)

Beregnet: C, 73,99; H, 5,77; N, 6,16;

Funnet: 74,16; 5,78; 6,02;

Analogt oppnås:

(1) (3S,5S)-5-[(4'-cyano-4-bifenyl)oksymetyl]-1-metansulfonyl-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-pyrrolidin

Acyleringsmiddel: metansulfoklorid

Smp.: 146-148°C

R_f-verdi: 0,40 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 1:1)

Beregnet: C, 61,66; H, 5,65; N, 6,54; S, 7,48;

Funnet: 61,39; 5,74; 6,70; 7,31;

(2) (3S,5S)-1-acetyl-5-[(4'-cyano-4-bifenyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-pyrrolidin x 0,25 vann

Acyleringsmiddel: acetanhydrid

R_f-verdi: 0,17 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 1:1)

Beregnet: C, 69,59; H, 6,22; N, 7,06;

Funnet: 69,38; 6,48; 6,95;

(3) (3S,5S)-5-[(4'-cyano-4-bifenyl)oksymetyl]-1-(etylaminokarbonyl)-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-pyrrolidin

Acyleringsmiddel: etylisocyanat

Smp.: 134-136°C

R_f-verdi: 0,12 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 1:1)

Beregnet: C, 68,39; H, 6,46; N, 9,97;

Funnet: 68,11; 6,47; 10,00;

(4) (3S,5S)-5-[(4'-cyano-4-bifenyl)oksymetyl]-1-(dimetylaminosulfonyl)-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-pyrrolidin

Acyleringsmiddel: dimetylaminosulfonylklorid

Smp.: 89-90°C

R_f-verdi: 0,51 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 1:1)

Beregnet: C, 60,38; H, 5,95; N, 9,18; S, 7,01;

Funnet: 60,34; 5,99; 9,33; 6,81;

(5) (3S,5S)-5-[(4'-cyano-4-bifenylyl)oksymetyl]-1-metoksyacetyl-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-pyrrolidin

Acyleringsmiddel: metoksyacetylchlorid

R_f-verdi: 0,13 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 1:1)

Beregnet: C, 68,23; H, 6,20; N, 6,63;

Funnet: 68,00; 6,43; 6,43;

(6) (3S,5S)-5-[(4'-cyano-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-[(4-metoksyfenyl)sulfonyl]-pyrrolidin

Acyleringsmiddel: 4-metoksyfenylsulfonsyrechlorid

Smp.: 105-107°C

R_f-verdi: 0,51 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 1:1)

Beregnet: C, 64,60; H, 5,42; N, 5,38; S, 6,16;

Funnet: 64,66; 5,54; 5,11; 6,18;

(7) (3S,5S)-5-[(4'-cyano-4-bifenylyl)oksymetyl]-1-[(N,N-dimetyl-amino)karbonyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-pyrrolidin

Acyleringsmiddel: fosgen (i overskudd), deretter videre omsetning med dimetylamin

R_f-verdi: 0,55 (kiselgel; etylacetat)

Eksempel 54

(3S,5S)-5-[(4'-cyano-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-metyl-pyrrolidin x 0,25 vann

1,93 g (3S,5S)-5-[(4'-cyano-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-pyrrolidin-hydroklorid, 20 ml tetrahydrofuran, 1,94 g N-etyldiisopropylamin og 0,31 ml metyljodid omrøres i 4 timer ved romtemperatur. Oppløsningsmidlet fjernes ved rotasjonsfordampning i vakuum, hvorpå residuet utgis med vann. Bunnfallet frafiltreres under sug og renses ved kiselgel-kromatografi med metylenklorid/metanol = 10:1

Utbytte: 340 mg (19% av det teoretiske)

Smp.: 80-82°C

R_f-verdi: 0,47 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 10:1)

Beregnet: C, 71,62; H, 6,69; N, 7,59;

Funnet: 71,48; 6,59; 7,36;

Eksempel 55

(3R,5S)-3-allyl-5-[(4'-cyano-4-bifenylyl)oksymetyl]-1-(2-metoksyetyl)-2-pyrrolidinon

Til 3 g (3R,5S)-3-allyl-5-[(4'-cyano-4-bifenylyl)oksymetyl]-1-(2-hydroksyetyl)-2-pyrrolidinon i 20 ml dimetylformamid tilsettes 0,42 g natriumhydrid (55-60% i paraffinolje) ved 0°C og omrøres i 1 time. Deretter tilsettes dråpevis 1,35 g metyljodid i 1 ml dimetylformamid og omrøringen fortsettes i 1 time ved romtemperatur. Ytterligere 100 mg natriumhydrid og deretter 0,15 ml metyljodid tilsettes. Etter ytterligere 4 timer tilsettes vann og etylacetat, hvorpå blandingen nøytraliseres med iseddik og den organiske fase fraskilles. Den vandige fase ekstraheres med etylacetat og de kombinerte organiske fasene vaskes med vann, tørkes og inndampes. Det oppnådde residuum renses ved kromatografi over kiselgel med etylacetat/cykloheksan = 75:25)

Utbytte: 2,2 g (71% av det teoretiske)

R_f-verdi: 0,61 (kiselgel; etylacetat)

Eksempel 56

(3R,5S)-3-allyl-5-[(4'-cyano-4-bifenylyl)oksymetyl]-1-(2-hydroksetyl)-2-pyrrolidinon

15,8 g (3R,5S)-3-allyl-1-[2-(benzyloksy)etyl]-5-[(4'-cyano-4-bifenylyl)oksymetyl]-2-pyrrolidinon i 200 ml tørr metylenklorid tilsettes 7 g jodtrimetylsilan og settes tilside ved romtemperatur under nitrogen i 4 uker. Deretter tilsettes 5 ml metanol før vask med vandig natriumhydrogensulfitt-oppløsning og deretter med vann. Etter tørking og inndampning av den organiske fase renses det oppnådde råprodukt ved søylekromatografi over kiselgel med etylacetat/cykloheksan = 75:25

Utbytte: 5,5 g (43% av det teoretiske)

R_f-verdi: 0,21 (kiselgel; etylacetat)

Eksempel 57

(3R,5S)-1-(2-acetoksyetyl)-3-allyl-5-[(4'-cyano-4-bifenyl)-oksymetyl]-2-pyrrolidinon

Til 3 g (3R,5S)-3-allyl-1-(2-hydroksyetyl)-5-[(4'-cyano-4-bifenyl)oksymetyl]-2-pyrrolidinon i 30 ml dioksan tilsettes 1,7 ml acetanhydrid, 1 ml pyridin og 1 spatelspiss 4-dimetylaminopyridin og omrøres i 2 timer ved romtemperatur. Blandingen tilsettes metanol og inndampes. Residuet tas opp i etylacetat, vaskes med fortynnet saltsyre, vann og deretter med mettet natriumkloridoppløsning, hvorpå den organiske fase fraskilles, tørkes og inndampes. Det oppnådde residuum renses ved kromatografi på en kiselgelsøyle med etylacetat/cykloheksan = 75:25
 Utbytte: 3,2 g (97% av det teoretiske)
 R_f -verdi: 0,66 (kiselgel; etylacetat)

Eksempel 58

(3R,5S)-3-[4-(tert-butyloksykarbonylamino)butyl]-5-[(3-karboksy-4-bifenyl)oksymetyl]-1-metyl-2-pyrrolidinon

Til 0,48 g (3R,5S)-3-[4-(tert-butyloksykarbonylamino)butyl]-5-[(3-formyl-4-bifenyl)oksymetyl]-1-metyl-2-pyrrolidinon i 6 ml aceton og 3 ml vann tilsettes porsjonsvis 0,72 g kaliumpermanganat, hvorunder blandingen holdes sur (pH-verdi ikke høyere enn 3,8) ved tilsetning av 0,5N svovelsyre. Etter avsluttet reaksjon, avfarves blandingen med natriumdisulfittoppløsning, pH innstilles på 3,8 og filtreres. Filtratet inndampes i rotasjonsfordamper, residuet fordeles mellom vann og metylenklorid og den organiske fase fraskilles. Den vandige fase utristes ytterligere to ganger med metylenklorid, hvorpå de kombinerte organiske fasene tørkes, filtreres og inndampes i rotasjonsfordamper. Residuet renses ved kromatografi over en kiselgelsøyle med metylenklorid/metanol = 8:1
 Utbytte: 0,3 g (63% av det teoretiske)
 R_f -verdi: 0,52 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 8:1)
 Massespektrum: $(M - H)^- = 495$

Eksempel 59

(3R,5R)-3-(6-aminoheksyl)-5-(2-karboksyetyl)-1-isobutyl-2-pyrrolidinon-acetat

0,75 g (3R,5S)-3-(6-aminoheksyl)-5-(2,2-dikarboksyetyl)-1-isobutyl-2-pyrrolidinon-acetat i 20 ml iseddik kokes i 2,5 timer under tilbakeløpskjøling. Iseddiken fordampes ved rotasjonsfordampning, hvorefter residuet tas opp i vann og utristes med etylacetat. Den vandige fase inndampes og råproduktet renses over en kiselgelsøyle med n-butanol/iseddik/vann = 4:1:1

Utbytte: 570 mg (85% av det teoretiske)

R_f-verdi: 0,55 (kiselgel; n-butanol/iseddik/vann = 4:1:1)

Analogt oppnås:

(1) (3R,5R)-3-(4-aminobutyl)-5-(2-karboksyetyl)-1-isobutyl-2-pyrrolidinon-acetat

R_f-verdi: 0,52 (kiselgel; n-butanol/iseddik/vann = 4:1:1)

Eksempel 60

(3R,5S)-3-(6-aminoheksyl)-5-(2,2-dikarboksyetyl)-1-isobutyl-2-pyrrolidinon-acetat

Til 1,52 g (3R,5S)-3-(6-aminoheksyl)-5-[2,2-bis-(tert-butyloksykarbonyl)etyl]-1-isobutyl-2-pyrrolidinon i 6 ml metylenklorid tilsettes 6 ml trifluoreddiksyre ved 0°C. Etter henstand i 2,5 dager ved romtemperatur, inndampes blandingen i vakuum, hvorpå residuet tas opp i vann og utristes to ganger med metylenklorid. Vannfasen inndampes under vakuum i rotasjonsfordamper og residuet renses ved søylekromatografi over kiselgel med n-butanol/iseddik/vann = 4:1:1

R_f-verdi: 0,37 (kiselgel; n-butanol/iseddik/vann = 4:1:1)

Analogt oppnås:

(1) (3R,5S)-3-(4-aminobutyl)-5-(2,2-dikarboksyetyl)-1-isobutyl-2-pyrrolidinon-acetat

R_f-verdi: 0,31 (kiselgel; n-butanol/iseddik/vann = 4:1:1)

Eksempel 61

(3R,5S)-5-[2,2-bis-(tert-butyloksykarbonyl)etyl]-3-(5-cyanopentyl)-1-isobutyl-2-pyrrolidinon

0,57 g natriumhydrid (55-60% dispersjon i paraffinolje) i 35 ml tørr dimetylformamid tilsettes dråpevis 2,8 g malonsyre-di-tert-butylester ved 0°C. Etter omrøring i 1,5 timer ved romtemperatur tilsettes 3 g (3R,5S)-3-(5-cyanopentyl)-1-isobutyl-5-[(metansulfonyloksy)metyl]-2-pyrrolidinon i 15 ml dimetylformamid under omrøring i 6 timer ved romtemperatur og i 21 timer ved 55-60°C. Deretter blir blandingen avkjølt, helt over i vann og ekstrahert tre ganger med etylacetat. Etylacetat-ekstraktet vaskes med vann, tørkes, filtreres og inndampes i rotasjonsfordamper. Residuet renses over en kiselgelsøyle med toluen/acetone = 4:1

Utbytte: 2,1 g (52% av det teoretiske)

R_f-verdi: 0,48 (kiselgel; toluen/acetone = 4:1)

Analogt oppnås:

(1) (3R,5S)-5-[2,2-bis-(tert-butyloksykarbonyl)-etyl]-3-(3-cyanopropyl)-1-isobutyl-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,37 (kiselgel; toluen/acetone = 4:1)

Eksempel 62

(3S,5S)-5-[2-[(3'-guanidino-3-bifenyl)amino]etyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

1,3 g (3S,5S)-5-[2-[N-(3'-guanidino-3-bifenyl)benzyl-amino]etyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-dihydroklorid i 30 ml metanol hydreres i nærvær av 1,5 g palladiumhydroksyd ved romtemperatur i 48 timer under et hydrogentrykk på 5 bar. Etter frafiltrering av faststoffet inndampes filtratet, hvorefter residuet renses søylekromatografisk over kiselgel (elueringsmiddel: metylenklorid/metanol/-iseddik = 9:1,5:0,1)

Utbytte: 0,63 g (55% av det teoretiske)

R_f-verdi: 0,43 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-iseddik = 9:1,5:0,1)

Eksempel 63

(3S,5S)-5-[[4'-cyano-4-bifenylyl)sulfonyl]aminometyl]-3-
 [(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

Fremstillet analogt med Eksempel XIX fra 4'-cyano-4-bifenylsulfonsyreklorid og (3S,5S)-5-aminometyl-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon-hydroklorid
 R_f -verdi: 0,25 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat/-metanol = 63:32:5)

Eksempel 64

(3S,5S)-5-[(4'-cyano-4-bifenylyl)sulfenylmetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

En oppløsning av 0,6 g 4'-cyano-4-merkaptobifenyl og 1,4 g cesiumkarbonat i 5 ml dimetylformamid omrøres ved romtemperatur i 1 time. Blandingen oppvarmes til 55°C og tilsettes en oppløsning av 1,1 g (3S,5S)-5-[(metansulfonyloksy)metyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon i 5 ml dimetylformamid og omrøres i 4 timer ved denne temperatur.

Deretter helles oppløsningen over i vann og ekstraheres med etylacetat. Etter tørking av den organiske fase og inndampning, oppnås et råprodukt som kromatograferes med cykloheksan/etylacetat = 1:1 over kiselgel

Utbytte: 0,18 g (13% av det teoretiske)

R_f -verdi: 0,41 (kiselgel; cykloheksan/etylacetat = 1:1)

Eksempel 65

(3S,5S)-5-[[[1-(4-cyanofenyl)-1-propen-3-yl]aminokarbonyl]metyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon

Under inert gass tilsettes en oppløsning av 2,1 g (3S,5S)-5-(aminokarbonylmetyl)-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon i 20 ml absolutt dimetylformamid porsjonsvis 275 mg av en 55% dispersjon av natriumhydrid i mineralolje og omrøres i 1 time. Oppløsningen tilsettes under kraftig omrøring til en oppløsning av 1,5 g 3-klor-1-(4-cyanofenyl)-1-propen i 10 ml absolutt dimetylformamid. Reaksjonsoppløsningen omrøres i 2 dager, helles deretter over i mettet natriumklorid-oppløsning og ekstraheres tre ganger med etylacetat. Etter

tørking og inndampning av den organiske fase oppnås 3,5 g av en olje som kromatograferes med metylenklorid/metanol = 9:1 over kiselgel

Utbytte: 1,1 g (37% av det teoretiske)

R_f-verdi: 0,50 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 9:1)

Eksempel 66

(3S,5S)-3-karboksymetyl-1-(4-fenylbutyl)-5-[[4-(4-trimetyl-ammoniobutyl)fenyl]oksymetyl]-2-pyrrolidinon-klorid

En oppløsning av 480 mg (3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[[4-(4-dimetylamino-butyl)fenyl]oksymetyl]-1-(4-fenylbutyl)-2-pyrrolidinon og 10 ml metyljodid i 20 ml metylenklorid omrøres i 10 dager ved romtemperatur. Oppløsningen inndampes i rotasjonsfordamper og residuet kromatograferes med metylenklorid/metanol/-1N saltsyre = 4:2:0,1 over kiselgel. De oppnådde fraksjoner inndampes i rotasjonsfordamper, oppløses i 15 ml tetrahydrofuran og 10 ml vann, tilsettes 124 mg litiumhydroksyd-hydrat og omrøres i 1 time ved romtemperatur. Reaksjonsoppløsningen filtreres, filtratet surgjøres med 1N saltsyre, inndampes i rotasjonsfordamper og kromatograferes med metylenklorid/metanol/-vandig ammoniakk (2:1:0,25) over kiselgel. Det oppnås 130 mg (26% av det teoretiske) produkt, som tilsettes 1N saltsyre, inndampes i rotasjonsfordamper og tørkes.

R_f-verdi: 0,14 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-1N saltsyre = 4:2:0,1)

Eksempel 67

(3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[[4-(4-dimetylamino-butyl)fenyl]-oksymetyl]-1-(4-fenylbutyl)-2-pyrrolidinon

En oppløsning av 1,13 g (3S,5S)-5-[[4-(4-aminobutyl)fenyl]-oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-(4-fenylbutyl)-2-pyrrolidinon-trifluoracetat og 0,9 g paraformaldehyd i 70 ml etanol tilsettes 0,76 g natriumcyanborhydrid og omrøres i 16 timer ved romtemperatur. Blandingen tilsettes deretter vann og inndampes. Etter ytterligere tilsetning av vann, ekstraheres den med metylenklorid, hvorpå den organiske fase vaskes med vann, tørkes over natriumsulfat og inndampes. Det oppnås 1,5 g

råprodukt som kromatograferes med metylenklorid/metanol/kons. vandig ammoniakk over kiselgel.

Utbytte: 0,55 (57% av det teoretiske)

R_f-verdi: 0,46 (kiselgel; metylenklorid/metanol/-
kons. vandig ammoniakk = 4:1:0,25)

Massespektrum: M⁺ = 480

Eksempel 68

(3S,5S)-5-[(4'-cyano-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-(2-hydroksyetyl)-
2-pyrrolidinon

1,5 g (3S,5S)-5-[(4'-cyano-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-
[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon i 30 ml tetrahydrofuran
i 0,25 ml metanol tilsettes 135 mg litiumborhydrid under is-
avkjøling. Etter 2 timers omrøring ved romtemperatur tilsettes
vann, hvorpå blandingen surgjøres med 3N saltsyre og ekstraheres
4 ganger med metylenklorid. Den organiske fase vaskes med vann,
tørkes over magnesiumsulfat, filtreres og inndampes i rotasjons-
fordamper. Det oppnådde residuum renses over en kiselgelsøyle
med etylacetat/metanol (100:1)

Utbytte: 0,9 g (64% av det teoretiske)

Smp.: 114-116°C

R_f-verdi: 0,25 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 100:2)

Analogt oppnås:

(1) 1-(4'-cyano-4-bifenylyl)-4-hydroksymetyl-2-pyrrolidinon

Smp.: 159-161°C

R_f-verdi: 0,26 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 95:5)

Beregnet: C, 73,96; H, 5,52; N, 9,58;

Funnet: 73,70; 5,67; 9,72;

Eksempel 69

(3S,5S)-5-[[4'-(N-benzyloksykarbonylamidino)-4-bifenylyl]-
oksymetyl]-3-karboksymetyl-2-pyrrolidinon

Til 360 mg (3S,5S)-5-[[4'-(N-benzyloksykarbonylamidino)-4-
bifenylyl]oksymetyl]-3-[(tert-butyloksykarbonyl)metyl]-2-
pyrrolidinon i 1 ml metylenklorid tilsettes dråpevis 1 ml
trifluoreddiksyre. Etter 18 timer ved romtemperatur inndampes
blandingens som så tilsettes is-vann og ekstraheres med etyl-

acetat. Den organiske fase vaskes med vann, hvorved en del av produktet utfelles, tørkes og inndampes i rotasjonsfordamper. Residuet tas opp i kloroform og vaskes sammen med det utfelte produkt ytterligere fem ganger med vann. Den organiske fase fraskilles og inndampes, hvorefter det oppnådde residuum utrøres sammen med det utfelte produkt i litt aceton. Blandingen filtreres under sug og tørkes.

Utbytte: 170 mg (53% av det teoretiske)

Smp.: 197-199°C

R_f-verdi: 0,35 (omvendt fase kiselgel RP 8; metanol/-
10% vandig natriumkloridoppløsning = 6:4)

Eksempel 70

(3S,5S)-5-[[4'-(N-etyloksykarbonylamidino)-4-bifenylyl]-
oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon

Til 1,0 g ((3S,5S)-5-[[4'-amidino-4-bifenylyl]oksymetyl]-
3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon-hydroklorid og 0,28 g
klormaursyre-etyl ester i 100 ml metylenklorid tilsettes
langsomt dråpevis og under kraftig omrøring, 50 ml 0,1N
natronlut. Deretter fraskilles den organiske fase som så vaskes
med vann, tørkes og inndampes. Det oppnådde residuum renses ved
kromatografi over kiselgel med etylacetat. Det oppnådde produkt
gis et oppkok med etylacetat, avkjøles, frafiltreres under sug
og tørkes.

Utbytte: 450 mg (43% av det teoretiske)

Smp.: 165-167°C

R_f-verdi: 0,29 (kiselgel; etylacetat)

Analogt oppnås:

(1) (3S,5S)-5-[[4'-(N-metoksykarbonylamidino)-4-bifenylyl]-
oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon

Smp.: 183-184°C (dekomp.)

R_f-verdi: 0,47 (kiselgel; etylacetat/metanol = 97:3)

(2) (3S,5S)-5-[[4'-(N-cyanoamidino)-4-bifenylyl]oksymetyl]-3-
[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon-semihydrat

Foretas med bromcyan.

Smp.: 227-231°C

Beregnet: C, 63,60; H, 5,58; N, 13,48;
Funnet: 63,71; 5,51; 13,52;

(3) (3S,5S)-3-[(benzyloksykarbonyl)metyl]-5-[[4'-(N-metoksykarbonylamidino)-4-bifenyl]oksymetyl]-2-pyrrolidinon
Smp.: 203-204°C

Beregnet: C, 67,56; H, 5,67; N, 8,15;
Funnet: 67,39; 5,67; 8,19;

(4) (3S,5S)-5-[[4'-(N-isobutoksykarbonylamidino)-4-bifenyl]oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon
Foretas i metylenklorid/N-etyl-diisopropylamin
Smp.: 161-163°C

Beregnet: C, 64,85; H, 6,49; N, 8,73;
Funnet: 64,85; 6,46; 8,65;

(5) (3S,5S)-5-[[4'-(N-isopropoksykarbonylamidino)-4-bifenyl]oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon
Smp.: 170-172°C

Beregnet: C, 64,23; H, 6,25; N, 8,99;
Funnet: 64,26; 6,35; 8,95;

(6) (3S,5S)-5-[[4'-(N-etoksykarbonylamidino)-4-bifenyl]oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon
Smp.: 138-140°C

R_f-verdi: 0,39 (kiselgel; etylacetat)

(7) (3S,5S)-3-[(etoksykarbonyl)metyl]-5-[[4'-(N-metoksykarbonylamidino)-4-bifenyl]oksymetyl]-2-pyrrolidinon
Smp.: 190-192°C

Beregnet: C, 63,56; H, 6,00; N, 9,27;
Funnet: 63,29; 6,05; 9,27;

(8) (3S,5S)-5-[[3'-fluor-4'-(N-metoksykarbonylamidino)-4-bifenyl]oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon
Smp.: 156-158°C

Beregnet: C, 60,39; H, 5,29; N, 9,19;
Funnet: 60,10; 5,38; 8,98;

(9) (3S,5S)-1-acetyl-5-[[4'-(N-metoksykarbonylamidino)-4-bifenilyl]oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon
x 0,25 vann

R_f-verdi: 0,23 (kiselgel; etylacetat)

Beregnet: C, 63,61; H, 6,25; N, 8,90;

Funnet: 63,61; 6,30; 8,77;

(10) (3S,5S)-5-[[3'-klor-4'-(N-metoksykarbonylamidino)-4-bifenilyl]oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon

R_f-verdi: 0,70 (kiselgel; metylenklorid/metanol = 4:1)

Massespektrum: (M + H)⁺ = 474 og 476

(11) (3S,5S)-5-[[4'-(N-benzoylamidino)-4-bifenilyl]oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon

Smp.: 179-181°C

R_f-verdi: 0,38 (kiselgel; etylacetat)

Massespektrum: (M + H)⁺ = 486

(12) (3S,5S)-3-[(isopropoksykarbonyl)metyl]-5-[[4'-(N-metoksykarbonylamidino)-4-bifenilyl]oksymetyl]-2-pyrrolidinon

Smp.: 191°C (dekom.)

Beregnet: C, 64,23; H, 6,25; N, 8,99;

Funnet: 64,24; 6,25; 8,92;

(13) (3S,5S)-3-[(etoksykarbonyl)metyl]-5-[[4'-(N-fenoksykarbonylamidino)-4-bifenilyl]oksymetyl]-2-pyrrolidinon

Massespektrum: (M + H)⁺ = 516

(14) (3S,5S)-5-[(4'-metoksykarbonylaminometyl-4-bifenilyl)oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon

(15) (3S,5S)-3-[(benzyloksykarbonyl)metyl]-5-[[4'-(N-metoksykarbonylamidino)-4-bifenilyl]oksymetyl]-2-pyrrolidinon

Smp.: 203-205°C (dekom.)

(16) (3S,5S)-3-[(n-butoksykarbonyl)metyl]-5-[[4'-(N-metoksykarbonylamidino)-4-bifenilyl]oksymetyl]-2-pyrrolidinon

Smp.: 175-178°C (dekom.)

Eksempel 71

(3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[[4'-(N-hydroksyamidino)-4-bifenylyl]-oksymetyl]-2-pyrrolidinon

450 mg (3S,5S)-5-[[4'-(N-hydroksyamidino)-4-bifenylyl]-oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon, 10 ml metanol og 0,42 ml 4N natronlut omrøres i 18 timer ved romtemperatur og i 30 minutter under tilbakeløpskoking og omrøring. Etter avkjøling inndampes blandingen og tilsettes 20 ml halvkonsentrert saltsyre og omrøres i 3,5 timer ved romtemperatur. Det oppnådde bunnfall suges av, vaskes, tørkes og utrøres i 100 ml vann som er innstillet på pH 1 med saltsyre. Det blir deretter filtrert og filtratet justert til pH 4. Det oppnådde bunnfall frafiltreres under sug, vaskes og tørkes. Utbytte: 200 mg (46% av det teoretiske)

Smp.: 218-220°C (dekomp.)

R_f-verdi: 0,75 (omvendt fase kiselgel RP 8; metanol/-
10% vandig natriumkloridoppløsning = 6:4)

Beregnet: C, 62,65; H, 5,52; N, 10,96;

Funnet: 62,55; 5,66; 10,86;

Eksempel 72

(3S,5S)-3-karboksymetyl-5-[[4'-(N-cyanoamidino)-4-bifenylyl]-oksymetyl]-2-pyrrolidinon

370 mg (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-2-pyrrolidinon, 520 mg N-etyl-diisopropylamin og 10 ml tørr dioksan ultralydbehandles i 5 minutter i et ultralydbad og tilsettes deretter 280 mg trimetylklorsilan. Etter ytterligere noen minutters ultralydbehandling omrøres blandingen i 1 time ved romtemperatur og tilsettes deretter 130 mg bromcyan. Blandingens ultralydbehandles i noen minutter og får deretter stå i 2,5 dager ved romtemperatur. Den tilsettes noen dråper vann, metanol og iseddik, inndampes og renses ved kromatografi over en kiselgelsøyle med metylenklorid/metanol/-iseddik/vann (95:5:1:0,5) og metylenklorid/metanol/iseddik/vann (90:10:1:0,5). Produktet utgis med aceton, frafiltreres under sug og tørkes.

Utbytte: 75 mg (19% av det teoretiske)

Smp.: 260°C (dekomp.)

R_f-verdi: 0,61 (omvendt fase kiselgel; metanol/-
10% vandig natriumkloridoppløsning = 6:4)

Eksempel 73

1-(4'-cyano-4-bifenyl)-4-fosfonometyl-2-pyrrolidinon

Til 1,0 g 1-(4'-cyano-4-bifenyl)-4-(O,O'-dimetyl-fosfonometyl)-2-pyrrolidinon og 0,78 g natriumjodid i 5 ml acetonitril tilsettes 0,67 ml klortrimetylsilan og blandingen omrøres i 30 minutter ved 40°C. Bunnfallet frafiltreres under sug og vaskes med acetonitril. Filtratet inndampes og residuet utrøres med vann i 1,5 timer. Deretter gjøres blandingen lett alkalisk og ekstraheres to ganger med metylenklorid som er tilsatt noe metanol. Den vandige fase inndampes en del og filtreres, hvorefter filtratet surgjøres med 2N saltsyre. Det utfelte bunnfall frafiltreres under sug, vaskes med vann og tørkes.

Utbytte: 720 mg (78% av det teoretiske)

R_f-verdi: 0,38 (omvendt fase kiselgel; metanol/-
10% vandig natriumkloridoppløsning = 1:1)

Beregnet: C, 60,68; H, 4,81; N, 7,86;

Funnet: 60,41; 4,60; 7,98;

Eksempel 74

1-(4'-cyano-4-bifenyl)-4-(O-metyl-fosfonometyl)-2-pyrrolidinon

500 mg 1-(4'-cyano-4-bifenyl)-4-(O,O'-dimetyl-fosfonometyl)-2-pyrrolidinon, 195 mg natriumjodid og 5 ml etyl-metylketon kokes under tilbakeløpskjøling i 3,5 timer. Reaksjonsblandingens avkjøles i is-vann. Krystalliseratet isoleres og vaskes med aceton. Krystalliseratet oppløses i vann og filtreres, hvorefter filtratet surgjøres med 2N saltsyre. Bunnfallet frafiltreres under sug, vaskes med vann og tørkes.

Utbytte: 360 mg (75% av det teoretiske)

Smp.: 198-204°C

R_f-verdi: 0,30 (omvendt fase kiselgel; metanol/-
10% vandig natriumkloridoppløsning = 1:1)

Eksempel 75Tørrampulle med 2,5 mg virkestoff per 1 ml

Sammensetning:

Virkestoff	2,5 mg
Mannitol	50,0 mg
Vann for injeksjon ad	1,0 ml

Fremstilling:

Virkestoff og mannitol oppløses i vann og frysetørkes etter påfylling.

Oppløsning for å oppnå en bruksferdig oppløsning skjer med vann for injeksjonsformål.

Eksempel 76Tørrampulle med 35 mg virkestoff per 2 ml

Sammensetning:

Virkestoff	35,0 mg
Mannitol	100,0 mg
Vann for injeksjon ad	2,0 ml

Fremstilling:

Virkestoff og mannitol oppløses i vann og frysetørkes etter påfylling.

Oppløsning for å oppnå en bruksferdig oppløsning skjer med vann for injeksjonsformål.

Eksempel 77Tablett med 50 mg virkestoff

Sammensetning:

(1) Virkestoff	50,0 mg
(2) Melkesukker	98,0 mg
(3) Maisstivelse	50,0 mg
(4) Polyvinylpyrrolidon	15,0 mg
(5) Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
	215,0 mg

Fremstilling:

(1), (2) og (3) blandes og granuleres med en vandig oppløsning av (4). Det tørkede granulat blandes med (5). Av denne blanding presses biplane tabletter med dobbeltsidig fasett og dele-skår på den ene side. Tablett diameter: 9 mm.

Eksempel 78Tabletter med 350 mg virkestoff

Sammensetning:

(1) Virkestoff	350,0 mg
(2) Melkesukker	136,0 mg
(3) Maisstivelse	80,0 mg
(4) Polyvinylpyrrolidon	30,0 mg
(5) Magnesiumstearat	<u>4,0 mg</u>
	600,0 mg

Fremstilling:

(1), (2) og (3) blandes og granuleres med en vandig oppløsning av (4). Det tørkede granulat blandes med (5). Av denne blanding presses biplane tabletter med dobbeltsidig fasett og dele-skår på den ene side. Tablett diameter: 12 mm.

Eksempel 79Kapsler med 50 mg virkestoff

Sammensetning:

(1) Virkestoff	50,0 mg
(2) Maisstivelse, tørket	58,0 mg
(3) Melkesukker, pulverisert	50,0 mg
(4) Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
	160,0 mg

Fremstilling:

(1) utgnis med (3). Materialet tilsettes blandingen av (2) og (4) under kraftig blanding.

Denne pulverblanding overføres ved hjelp av en kapsel-fremstillingsmaskin til hård-gelatin stikk-kapsler av størrelse 3.

Eksempel 80Kapsler med 350 mg virkestoff

Sammensetning:

(1) Virkestoff	300,0 mg
(2) Maisstivelse, tørket	46,0 mg
(3) Melkesukker, pulverisert	30,0 mg
(4) Magnesiumstearat	<u>4,0 mg</u>
	430,0 mg

Fremstilling:

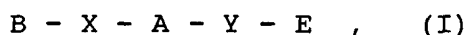
(1) utgnis med (3). Materialet tilsettes blandingen av (2) og (4) under kraftig blanding.

Denne pulverblanding overføres ved hjelp av en kapsel-fremstillingsmaskin til hård-gelatin stikk-kapsler av størrelse 0.

P a t e n t k r a v

1. Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive cykliske iminoderivater med den generelle formel

5



hvor

10 A betyr en pyrrolidin- eller 2-pyrrolidinon-ring, som eventuelt er substituert med restene R_1 og R_2 , hvor

R_1 er en fenylgruppe som kan være substituert med en karboksy-, alkoksykarbonyl-, aminokarbonyl-, aminosulfonyl-, alkylaminokarbonyl-, dialkylaminokarbonyl-, alkylsulfonyl-amino- eller alkanoylamino-gruppe,

15 en alkenylgruppe med 2 til 4 karbonatomer, hvor dobbelt-bindingen ikke kan stå direkte ved ring-nitrogenatomet i resten A,

en alkylgruppe med 1 til 4 karbonatomer som kan være substituert med to fenylgrupper, med en cykloalkylgruppe med 3
20 til 7 karbonatomer, med en naftyl-, alkylsulfenyl-, alkyl-sulfinyl-, alkylsulfonyl- eller fenyl-gruppe; hvor sistnevnte kan være substituert med et fluor-, klor- eller brom-atom, med en alkylgruppe med 1 til 4 karbonatomer, med en alkoksygruppe med 1 til 6 karbonatomer, med en alkylsulfenyl-, alkylsul-
25 finyl-, alkylsulfonyl-, fenyl-, fenylalkyl-, fenylalkoksy-, hydroksy- eller trifluormetyl-gruppe, med to alkoksygrupper, med to klor- eller brom-atomer,

en alkylgruppe med 1 til 4 karbonatomer som er substituert med en fenylsulfenyl-, fenylsulfinyl-, fenylsulfonyl-,
30 amino-, alkanoylamino-, benzoylamino-, N-alkyl-alkanoylamino-, alkansulfonylamino-, fenylsulfonylamino-, hydroksy-, alkoksy- eller fenoksy-gruppe, idet disse gruppene, dersom resten R_1 befinner seg på ring-nitrogenatomet i resten A, ikke kan være på samme karbonatom som ring-nitrogenatomet,

35 en metylgruppe som er substituert med en karboksy-, alkoksykarbonyl-, aminokarbonyl-, alkylaminokarbonyl-, dialkylaminokarbonyl-, benzylaminokarbonyl-, bis(2-metoksy-

etyl)aminokarbonyl-, pyrrolidinokarbonyl-, piperidino-
karbonyl-, heksametyleniminokarbonyl-, morfolinokarbonyl-,
tiomorfolinokarbonyl-, 1-oksydo-tiomorfolinokarbonyl-, 1,1-
dioksydo-tiomorfolinokarbonyl-, piperazinokarbonyl-, N-alkyl-
5 piperazinokarbonyl-, N-alkanoyl-piperazinokarbonyl-, N-alkyl-
sulfonyl-piperazinokarbonyl-, N-benzoyl-piperazinokarbonyl-,
N-fenylsulfonyl-piperazinokarbonyl- eller bifenylyl-gruppe,

en karbonylgruppe som er substituert med en alkyl-,
fenyl-, alkoksyalkyl-, amino-, alkylamino-, aminoalkyl-,
10 dialkylamino-, karboksy-, alkoksykarbonyl- eller dialkylamino-
karbonyl-rest, idet gruppen ikke kan befinne seg på ring-
nitrogenatomet i resten A når A utgjør en laktamring, eller,
dersom R_1 ikke befinner seg på et karbonatom som er nabostilt
til ring-nitrogenatomet i resten A, en hydroksygruppe eller en
15 sulfonylgruppe som er substituert med en alkyl-, dialkyl-
amino-, fenyl- eller metoksyfenyl-gruppe, hvor denne substi-
tuerte sulfonylgruppe heller ikke kan befinne seg på ring-
nitrogenatomet i resten A når A utgjør en laktamring, og

R_2 utgjør en alkylgruppe med 1 til 4 karbonatomer som
20 eventuelt er substituert med en fenylgruppe,

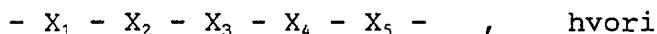
B betyr en cyano-, amino-, dimetylamino-, trimetyl-
ammonio- eller imidazolin-2-yl-gruppe, en aminoalkylgruppe med
1 til 5 karbonatomer, en amidino-, guanidino- eller guanidino-
alkyl-gruppe med 1 til 5 karbonatomer, hvor et av nitrogen-
25 atomene i de ovennevnte grupper kan være substituert med en
cyano-, hydroksy- eller metoksy-gruppe, eller med én eller to
alkylgrupper med 1 til 4 karbonatomer, eller med en benzyl-,
benzoyl-, metoksybenzoyl-, benzyloksykarbonyl-, fenylloksy-
karbonyl- eller alkyloksykarbonyl-gruppe med tilsammen 2 til 5
30 karbonatomer, forutsatt at det herved ikke dannes noen
ammoniumstruktur,

Y-E-gruppen er en rettkjedet eller forgrenet alkylgruppe
med 1 til 5 karbonatomer som er substituert med en vinyl-,
hydroksymetyl-, 1,2-dihydroksyetyl-, karboksy-, 5-tetrazolyl-,
35 fosfono- eller O-alkylfosfono-gruppe, med en alkoksykarbonyl-
gruppe med tilsammen 2 til 7 karbonatomer, med en alkylamino-
karbonylgruppe med tilsammen 2 til 5 karbonatomer, med en

aminokarbonyl-, dialkylaminokarbonylalkoksykarbonyl-,
 morfolinoalkoksykarbonyl-, (2-okso-1-pyrrolidiny)-alkoksy-
 karbonyl-, pyridylalkoksykarbonyl- eller fenylalkoksykarbonyl-
 gruppe, hvor fenylkjernen dessuten kan være substituert med én
 5 eller to metoksygrupper, hvor den korteste avstand mellom
 disse substituentene og det første nitrogenatom i gruppen B
 utgjør minst 10 bindinger,

eller, dersom Y-E-gruppen ikke er forbundet med ring-
 nitrogenatomet i ringen A, også en karboksy-, karboksy-
 10 hydroksymetyl-, alkoksykarbonyl- eller alkoksykarbonyl-
 hydroksymetyl-gruppe, eller, dersom Y-E-gruppen ikke er for-
 bundet med ring-nitrogenatomet og ikke med et til ring-
 nitrogenatomet nabostilt karbonatom i resten A, også en
 karboksymetoksy-, alkoksykarbonylmetoksy-, karboksymetylsul-
 15 fenyl-, alkoksykarbonylmetylsulfenyl-, N-metyl-karboksymetyl-
 amino- eller N-metylalkoksykarbonylmetylamino-gruppe, en
 fenyloksymetyl- eller bifenylyloksymetyl-gruppe som i aryl-
 delen er substituert med en karboksy-, karboksymetyl- eller
 aminokarbonyl-gruppe, hvor den korteste avstand mellom den
 20 respektive karboksy- eller alkoksykarbonyl-gruppe og det
 første nitrogenatom i gruppen B utgjør minst 10 bindinger, og
 dersom gruppen B er bundet til en arylrest i gruppen B via et
 nitrogenatom, gruppen Y-E ikke kan utgjøre en allylgruppe som
 er bundet til ring-nitrogenatomet i gruppen A når denne utgjør
 25 en pyrrolidinring, og

X betyr en gruppe med formel



30 X_1 utgjør en binding, en alkylengruppe med 1 eller 2
 karbonatomer, hvor det mellom alkylengruppen og den nabostilte
 gruppe X_2 dessuten kan befinne seg en -CO- eller -CONH-gruppe
 eller også et oksygen- eller svovelatom, en sulfonyl-, imino-,
 alkylimino-, fenylalkylimino-, N(COalkyl)-, -N(SO₂alkyl)-,
 35 -NH-CO-, N(alkyl)-CO-, -NH-SO₂- eller -NH-CO-NH-gruppe, hvor-
 under, dersom alkylgruppen er bundet til nitrogenatomet i

ringen A, sistnevnte atomer og grupper ikke befinner seg på samme karbonatom som ring-nitrogenatomet,

eller en $-\text{COCH}_2$ -gruppe,

X_2 og X_4 , som kan være like eller forskjellige, utgjør
5 hver en fenylengruppe som kan være substituert med et fluor-,
klor- eller brom-atom, med en alkyl-, alkoksy-, trifluor-
metyl-, alkylsulfenyl-, alkylsulfinyl-, alkylsulfonyl-,
nitro-, alkanoylamino- eller alkansulfonylamino-gruppe, eller
med en ytterligere alkylgruppe,

10 en eventuelt enkelt- eller flerumettet rettkjedet alkyl-
engruppe med 1 til 3 karbonatomer, hvor imidlertid en dobbelt-
eller trippelbinding ikke kan stå i nabostilling til et
heteroatom, en rettkjedet alkylengruppe med 4 til 7 karbon-
atomer, en cykloalkylengruppe med 3 til 6 karbonatomer, en
15 bicykloalkylengruppe med 7 til 10 karbonatomer eller en
naftylengruppe, hvor X_4 dessuten kan utgjøre en binding,

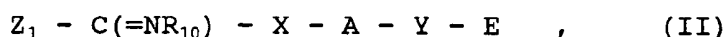
X_3 utgjør en binding eller en metylengruppe som, dersom
den ikke etterfølges av noe heteroatom i gruppen B, kan være
substituert med en hydroksygruppe, eller når det på X_3 ikke
20 umiddelbart følger en eventuelt alkylert aminogruppe, en
trialkylammoniumgruppe eller en trippelbinding i gruppen B, en
 $-\text{CO}-$, $-\text{CONH}-$ eller $-\text{NHCO}-$ gruppe, idet sistnevnte ikke kan være
bundet til en alifatisk dobbelt- eller trippelbinding i resten
 X_2 , eller, dersom X_2 terminalt ikke inneholder en alifatisk
25 dobbelt- eller trippelbinding og X_3 ikke umiddelbart følges av
et heteroatom eller et umettet karbonatom i gruppen B, også et
oksygenatom, en sulfenyl-, sulfinyl-, sulfonyl-, imino-,
sulfonylimino- eller iminosulfonyl-gruppe, eller

X_2 sammen med X_3 og X_4 utgjør en fenantrenylen- eller
30 naftylen-gruppe som helt eller delvis kan være hydrert, en
fluorenylengruppe, hvor metylengruppen kan være erstattet med
en hydroksymetylen- eller karbonyl-gruppe, en indanylen- eller
indanylen-metylen-gruppe, en N-alkylengruppe med 1 til 7
karbonatomer, en bicykloalkylengruppe med 7 til 11 karbon-
35 atomer, eller en spiroalkylengruppe med 8 til 11 karbonatomer
og

X_5 utgjør en binding eller, dersom X_5 ikke umiddelbart etterfølger en eventuelt alkylert aminogruppe, en trimetyl-ammoniumgruppe eller en trippelbinding i gruppen B, en -CO- eller -NH-CO-gruppe, hvor sistnevnte ikke kan være bundet til nitrogenatomet på en alifatisk dobbelt- eller trippelbinding, 5 hvorunder om intet annet er angitt, de ovennevnte alkyl-, alkoksy- og alkanoyl-deler hver kan inneholde 1 til 3 karbon-atomer, deres geometriske isomerer og deres addisjonssalter, 10 k a r a k t e r i s e r t v e d

a) for fremstilling av forbindelser med den generelle formel I, hvor B utgjør en amidinogruppe som kan være mono-, di- eller tri-substituert på et nitrogenatom med en amino-, 15 hydroksy- eller alkoksy-gruppe eller på begge nitrogenatomene med alkylgrupper med 1 til 5 karbonatomer, og hvor begge nitrogenatomene i amidinogruppen kan være sammenbundet med en alkylengruppe med 2 til 4 karbonatomer:

en forbindelse med den generelle formel

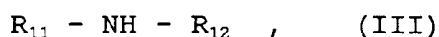


som eventuelt er dannet i reaksjonsblandingen og hvor

A, E, X og Y er som innledningsvis definert,

25 R_{10} er et hydrogenatom eller en alkylgruppe med 1 til 5 karbonatomer og

Z_1 utgjør en alkoksy-, aralkoksy-, alkyltio-, aralkyltio- eller amino-gruppe, omsettes med et amin med den generelle formel



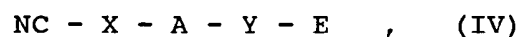
hvor

35 R_{11} er et hydrogenatom eller en alkylgruppe med 1 til 5 karbonatomer og

R_{12} er et hydrogenatom, en alkylgruppe med 1 til 5 karbon-atomer, en hydroksygruppe, en alkoksygruppe med 1 til 3

karbonatomer, en aminogruppe eller en terminalt amino-substituert rettkjedet alkylgruppe med 2 til 4 karbonatomer, eller med syreaddisjonssalter derav, eller

- 5 b) for fremstilling av forbindelser med den generelle formel I, hvor B inneholder en aminogruppe:
en forbindelse med den generelle formel

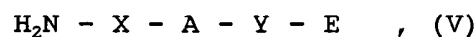


10

hvor

A, E, X og Y er som innledningsvis definert, reduseres, eller

- 15 c) for fremstilling av forbindelser med den generelle formel I, hvor B utgjør en guanidinorest:
en forbindelse med den generelle formel:



20

hvor

A, E, X og Y er som innledningsvis definert, eller syreaddisjonssalter derav, omsettes med cyanamid, eller

- 25 d) for fremstilling av forbindelser med den generelle formel I, hvor B utgjør en guanidinorest som kan være mono-, di- eller tri-substituert med alkylgrupper med 1 til 5 karbonatomer og hvori to nitrogenatomer også kan være knyttet sammen med en alkylengruppe med 2 til 4 karbonatomer, og hvor det ene
30 av nitrogenatomene også kan være substituert med en cyano-, hydroksy-, alkoksy-, amino-, alkoksykarbonyl- eller aralkoksykarbonyl-gruppe, hvor de ovennevnte alkyl-, alkoksy- og aralkyl-deler er som innledningsvis definert:
en forbindelse med den generelle formel

35



hvor

A, E, X og Y er som innledningsvis definert og
 R_{13} utgjør et hydrogenatom eller en alkylgruppe med 1 til
 5 karbonatomer, omsettes med et amidin med den generelle
 formel

5



hvor

R_{14} utgjør en amidinogruppe som eventuelt er mono-, di-
 10 eller tri-substituert med alkylgrupper med 1 til 5 karbon-
 atomer, hvori to nitrogenatomer også kan være sammenbundet
 gjennom en alkylengruppe med 2 til 4 karbonatomer og et av
 nitrogenatomene også kan være substituert med en cyano-,
 hydroksy-, alkoksy-, amino-, alkoksykarbonyl- eller aralkoksy-
 15 karbonyl-gruppe, hvor de ovennevnte alkyl-, alkoksy- og
 aralkyl-deler er som innledningsvis definert, og
 Z_2 utgjør en avspaltbar rest, eller

e) for fremstilling av forbindelser med den generelle formel
 20 I, hvor B utgjør en aminogruppe:
 en forbindelse med den generelle formel



25 som eventuelt er dannet i reaksjonsblandingen og hvor
 A, E, X og Y er som innledningsvis definert, og
 Z_3 utgjør en nitro- eller azido-gruppe, reduseres,
 eller

30 f) for fremstilling av forbindelser med den generelle formel
 I, hvor E utgjør en karboksy- eller bis(hydroksykarbonyl)-
 metyl-gruppe:
 en forbindelse med den generelle formel

35



hvor

A, B, X og Y er som innledningsvis definert, og

E', som er bundet til et karbonatom, utgjør en gruppe som ved hydrolyse, behandling med syrer, termolyse eller hydrogenolyse lar seg overføre i en karboksy- eller bis-
5 (hydroksykarbonyl)metyl-gruppe, overføres i en tilsvarende karboksylforbindelse ved hydrolyse, ved behandling med en syre, ved termolyse eller ved hydrogenolyse, hvorefter en således oppnådd bis(hydroksykarbonyl)metylforbindelse eventuelt dekarboksyleres,

10 eller

g) for fremstilling av forbindelser med den generelle formel I, hvor E utgjør en bis(alkoksykarbonyl)metylgruppe, hvor alkoksydelen kan inneholde 1 til 4 karbonatomer:

en forbindelse med den generelle formel



hvor

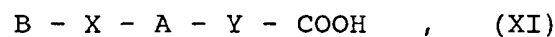
A, B, X og Y er som innledningsvis definert og

20 Z_4 er en utgående gruppe, omsettes med en malonsyredialkylester, hvor alkoksydelen kan inneholde 1 til 4 karbonatomer, eller

h) for fremstilling av forbindelser med den generelle formel

25 I, hvor E utgjør en av de innledningsvis nevnte ester- eller amid-rester:

en forbindelse med den generelle formel



30 hvor

A, B, X og Y er som innledningsvis definert, eller dere reaktive derivater, omsettes med en forbindelse med den generelle formel



hvor

R_{15} betyr en alkoksygruppe med 1 til 7 karbonatomer, en amino-, aralkoksy-, heteroarylalkoksy-, aminoalkoksy-, alkyl-eniminoalkoksy- eller aminokarbonylalkoksy-gruppe, hvorunder
 5 de ovennevnte aminogrupper kan være mono- eller di-substituert med alkyl-, aryl- eller aralkyl-grupper, og en metylengruppe i den 5- til 7-leddede alkyleniminoring kan være erstattet med en karbonylgruppe, eller i 4-stilling, også med et oksygen-atom, med en sulfenyl-, sulfinyl-, imino-, alkylimino-, aralkylimino- eller arylimino-gruppe, eller, i 2- eller 4-
 10 stilling, med en sulfonylgruppe, eller

i) for fremstilling av forbindelser med den generelle formel
 15 I, hvor E utgjør en karboksygruppe:
 en forbindelse med den generelle formel



20 hvor

A, B, X og Y er som innledningsvis definert, oksyderes, eller

j) for fremstilling av forbindelser med den generelle formel
 25 I, hvor B-X-A-resten enten utgjør en B-G₁-T-G₂-A-gruppe eller en B-G₁-A-gruppe, hvor G₂ tilsvarende den ene del av X og G₁-T den andre del av X, og dessuten G₁ og G₂ eller G₁-T også kan utgjøre en binding, og G₁ kan stå for X og T betyr et oksygen- eller svovel-atom, en imino-, alkylimino-, aralkylimino-,
 30 arylimino-, alkanoylimino-, aroylimino-, alkylsulfonylimino- eller arylsulfonylimino-gruppe:

en forbindelse med den generelle formel

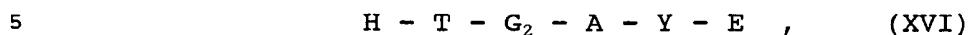


35

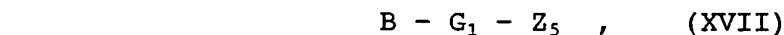
omsettes med en forbindelse med den generelle formel



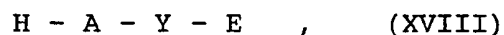
eller en forbindelse med den generelle formel



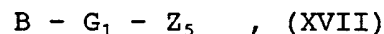
omsettes med en forbindelse med den generelle formel



eller en forbindelse med den generelle formel



15 omsettes med en forbindelse med den generelle formel



hvor

20 A, B, E og Y er som innledningsvis definert,
 G_2 tilsvarer den ene del av X og G_1 -T den andre del av X,
 hvor G_1 og G_2 eller G_1 -T dessuten kan utgjøre en binding, og G_1
 også kan stå for X, idet

X er som innledningsvis definert, T er et oksygen- eller
 25 svovel-atom, en imino-, alkylimino-, aralkylimino-, aryl-
 imino-, alkanoylimino-, aroylimino-, alkylsulfonylimino- eller
 arylsulfonylimino-gruppe og

Z_5 betyr en utgående gruppe, samt med alkali- eller
 jordalkali-metallsaltene, eller $MgHal$ -saltene av en forbin-
 30 delse med de generelle formler XIV, XVI eller XVIII,
 eller

k) for fremstilling av forbindelser med den generelle formel
 I, hvor R_1 utgjør en av de alkylrester som innledningsvis er
 35 nevnt for R_1 :

en forbindelse med den generelle formel



hvor

B, E, X og Y er som innledningsvis definert, og

5 A' utgjør en 4-, 5-, 6- eller 7-leddet cyklisk alkyl-
iminogruppe som i karbonskjelettet eventuelt er substituert
med restene R_2 og R_3 , og hvori en etylengruppe kan være
erstattet med en etenylengruppe eller en metylengruppe være
erstattet med en karbonylgruppe, idet R_2 og R_3 er som innled-
10 ningsvis definert, alkyleres med en forbindelse med den gene-
relle formel



15 hvor

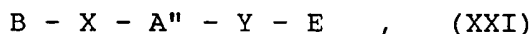
R_1' utgjør en av de alkylrester som innledningsvis er
nevnt for R_1 , og

Z_6 utgjør en utgående gruppe,
eller

20

1) for fremstilling av forbindelser med den generelle formel
I, hvor R_1 utgjør en av de acyl- eller sulfonyl-rester som
innledningsvis er nevnt for R_1 og A ikke utgjør noen laktam-
ring:

25 en forbindelse med den generelle formel



hvor

30 B, E, X og Y er som innledningsvis definert, og

A'' utgjør en 4-, 5-, 6- eller 7-leddet cyklisk alkyl-
iminogruppe som i karbonskjelettet eventuelt er substituert
med restene R_2 og R_3 , hvor en etylengruppe kan være erstattet
med en etenylengruppe, idet R_2 og R_3 er som innledningsvis
35 definert, acyleres eller sulfoneres med en forbindelse med den
generelle formel



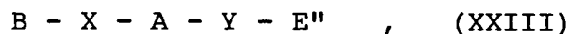
hvor

R_1'' utgjør en av de innledningsvis nevnte acyl- eller
5 sulfonyl-rester og

Z_7 utgjør en hydroksygruppe, en utgående gruppe, eller
hvor Z_7 sammen med hydrogenatomet i en iminogruppe som er
nabostilt til en karbonylgruppe, betyr en ytterligere karbon-
nitrogenbinding,
10 eller

m) for fremstilling av forbindelser med den generelle formel
I, hvor E inneholder en hydroksykarbonyl-, alkoksykarbonyl-
eller aralkoksykarbonyl-gruppe:

15 en forbindelse med den generelle formel



hvor

20 A, B, X og Y er som innledningsvis definert, og
 E'' utgjør en vinyl- eller 1,2-dihydroksyalkyl-gruppe,
oksyderes om nødvendig med påfølgende forestring med en til-
svarende alkohol,
eller

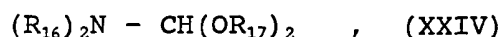
25 n) for fremstilling av forbindelser med den generelle formel
I, hvor E utgjør en av de innledningsvis nevnte karbonyl-
grupper som er substituert med en alkoksy-, aralkoksy- eller
heteroarylalkoksy-gruppe:

30 en forbindelse med den generelle formel



hvor

35 A, B, X og Y er som innledningsvis definert, omsettes med
et formamidacetal med den generelle formel



hvor

R_{16} betyr en lavere alkylgruppe, og

5 R_{17} er en alkylgruppe med 1 til 7 karbonatomer, en aralkyl- eller heteroarylalkyl-gruppe, eller

o) for fremstilling av forbindelser med den generelle formel
10 I, hvor A ikke utgjør noen laktamring og R_1 er en $(R_5)_2NCO$ -gruppe som er forbundet med nitrogenatomet i resten A:
en forbindelse med den generelle formel



15

hvor

B, E, X og Y er som innledningsvis definert, og

A'' utgjør en eventuelt R_2 - og R_3 -substituert 4-, 5-, 6- eller 7-leddet cyklisk alkyleniminogruppe som er substituert
20 på nitrogenatomet med en halogenkarbonyl- eller N-azolylkarbonyl-gruppe, og hvori samtidig en etylengruppe kan være erstattet med en etenylengruppe, omsettes med et amin med den generelle formel

25

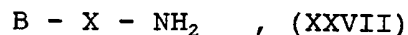


hvor

R_5 er som innledningsvis definert, eller med reaktive derivater derav, eller

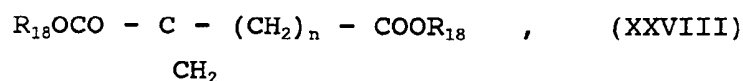
30

p) for fremstilling av forbindelser med den generelle formel I, hvor E utgjør en hydroksykarbonyl-, alkoksykarbonyl- eller aralkoksykarbonyl-gruppe, Y er en binding og A utgjør en av de innledningsvis nevnte 5- til 7-leddede laktamringer, og B-X-
35 gruppen er forbundet med nitrogenatomet i laktamringen:
en forbindelse med den generelle formel



hvor

B og X er som innledningsvis definert, omsettes med en
5 forbindelse med den generelle formel



10 hvor

R_{18} utgjør et hydrogenatom, en alkylgruppe med 1 til 7
karbonatomer, eller en aralkylgruppe, og

n utgjør tallet 1, 2 eller 3, og

om ønskes, en således oppnådd forbindelse med den generelle
15 formel I, som inneholder en nitro-substituent, ved reduksjon,
overføres i en tilsvarende aminoforbindelse med den generelle
formel I, og/eller

den således oppnådde forbindelse med den generelle formel
I som inneholder en amino-, alkylamino- eller iminogruppe, ved
20 acylering, sulfonering eller alkylering overføres i en til-
svarende forbindelse med den generelle formel I, og/eller

en således oppnådd forbindelse med den generelle formel I
som inneholder en hydroksygruppe, ved alkylering eller acyl-
ering overføres i en tilsvarende forbindelse med den generelle
25 formel I, og/eller

en således oppnådd forbindelse med den generelle formel I
som inneholder en karbonylbro, ved reduksjon overføres i en
tilsvarende hydroksymetylenforbindelse med den generelle
formel I, og/eller

30 en således oppnådd forbindelse med den generelle formel I
som inneholder en karbonylbro, ved reduksjon overføres i en
tilsvarende metylenforbindelse med den generelle formel I,
og/eller

en således oppnådd forbindelse med den generelle formel I
35 som inneholder en alkylsulfenyl- eller arylsulfenylgruppe
eller en tioeterbro, ved oksydasjon overføres i en tilsvarende
S-oksdyforbindelse med den generelle formel I, og/eller

en således oppnådd forbindelse med den generelle formel I som inneholder en alkylsulfenyl-, alkylsulfinyl-, aryl-sulfenyl- eller arylsulfinyl-gruppe eller en tioeterbro, eller en S-oksydforbindelse med den generelle formel I, ved oksydasjon overføres i en tilsvarende S,S-dioksydforbindelse med den generelle formel I, og/eller

en således oppnådd forbindelse med den generelle formel I som inneholder en aromatisk rest som er substituert med en aminogruppe, ved hjelp av en Sandmeyer-reaksjon overføres i en tilsvarende cyanoforbindelse med den generelle formel I, og/eller

en således oppnådd forbindelse med den generelle formel I som inneholder en estergruppe, ved omsetning med et amin overføres i et tilsvarende amid, og/eller

en således oppnådd forbindelse med den generelle formel I som inneholder en estergruppe, ved reduksjon overføres i en tilsvarende hydroksymetylforbindelse med den generelle formel I, og/eller

en således oppnådd forbindelse med den generelle formel I som inneholder en estergruppe, ved omestring overføres i en tilsvarende ester, og/eller

en således oppnådd forbindelse med den generelle formel I som inneholder en amidino- eller guanidino-gruppe, ved acylering eller cyanering overføres i en tilsvarende forbindelse med den generelle formel I, og

en eventuell beskyttelsesrest som under omsetningene a) til p) og under de deretter nevnte etterfølgende omsetninger, er benyttet for beskyttelse av reaktive grupper, om nødvendig avspaltes, og/eller

en således oppnådd forbindelse med den generelle formel I, eventuelt spaltes i dens cis/trans-isomerer, i dens enantiomerer og/eller diastereomerer, og/eller

en således oppnådd forbindelse med den generelle formel I overføres i dens addisjonssalter, spesielt ved farmasøytisk anvendelse, i dens fysiologisk akseptable salter med en uorganisk eller organisk syre eller base.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, for fremstilling av følgende forbindelser med den generelle formel I

(3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl) oksymetyl]-3-[(metoksy-karbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon,

1-(4'-amidino-4-bifenylyl)-4-fosfonometyl-2-pyrrolidinon,

(3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl) oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon,

(3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl) oksymetyl]-3-karboksymetyl-2-pyrrolidinon,

(3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl) oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-fenyl-2-pyrrolidinon,

(3S,5S)-5-[(4'-amidino-2,3-dimetyl-4-bifenylyl) oksymetyl]-3-karbolsymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon,

(3S,5S)-5-[(7-amidino-9-keto-2-fluorenyl) oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon,

(3S,5S)-5-[[N-(4'-amidino-4-bifenylyl)-N-acetyl]aminometyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon,

(3S,5S)-5-[[2-[(4-amidinofenyl) amino] fenyl]karbonylamino-metyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon,

(3S,5S)-5-[[4-[(3-amidinofenyl) karbonyl] fenyl] oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon,

(3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl) oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-[(dimetylaminokarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon,

(3S,5S)-1-acetyl-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl) oksymetyl]-3-karboksymetyl-pyrrolidin,

(3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-(dimetylaminosulfonyl)-pyrrolidin,

(3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)sulfonyl]aminometyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon,

(3R,S;4R,S)-4-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-2-pyrrolidinon,

(3S,5S)-5-[(4'-amidino-3'-fluor-4-bifenylyl)oksymetyl]-3-karboksymetyl-2-pyrrolidinon,

(3S,5S)-5-[[4-(4-aminobutyl)fenyl]oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon,

(3S,R;5S,R)-3-karboksymetyl-5-[4-[(5-guanidinopentyl)oksy]-fenyl]-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon,

(3S,5S)-5-[2-[(6-amino-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftylkarbonyl)-amino]etyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon,

(3S,5S)-5-[4-[(3-aminopropyl)karbonylamino]fenyl]oksymetyl]-3-karboksymetyl-1-(3-fenylpropyl)-2-pyrrolidinon,

(3S,5S)-3-karboksymetyl)-5-[[4'-(N-hydroksyamidino)-4-bifenylyl]oksymetyl]-2-pyrrolidinon og

(3S,5S)-5-[[4'-(N-metoksykarbonylamidino)-4-bifenylyl]oksymetyl]-3-[(metoksykarbonyl)metyl]-2-pyrrolidinon,
samt deres addisjonssalter,

k a r a k t e r i s e r t v e d bruk av tilsvarende utgangsmaterialer.