

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ
ЗА
ИЗОБРЕТЕНИЕ

(19) BG

(11) 62025 B2
6(51) C 07 D 207/267
C 07 D 207/27
A 61 K 31/40

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 98416
(22) Заявено на 25.01.94
(24) Начало на действие
на патента от: 16.02.98

Приоритетни данни

(31) (32) (33)

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № на
(45) Отпечатано на 31.03.99
(46) Публикувано в бюлетин № 12
на 30.12.98
(56) Информационни източници:
EP 0350437
US 4247466
EP 0196184
EP 0194548

(62) Разделена заявка от рег. №

(73) Патентоприитежател(и):
DR.KARL THOMAE GMBH
BIBERACH/RISS (DE)

(72) Изобретател(и):
Frank Himmelsbach, Mittelbiberach
Volkhard Austel
Helmut Pieper
Wolfgang Eisert
Thomas Mueller
Johannes Weisenberger
Biberach
Guenter Linz, Mittelbiberach
Gerd Krueger, Rissegg (DE)

(74) Представител по индустриална
собственост:
Георги Цветанов Перев, 1124 София,
ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № и дата на PCT заявка:

(87) № и дата на PCT публикация:

Издава се съгласно §4 от Преходните и заключителните разпоредби на Закона за патентите на основание издаден патент на: EP 0483667 от 04.02.98

(54) ЦИКЛИЧНИ ИМИНОПРОИЗВОДНИ, ЛЕКАРСТВЕНИ СРЕДСТВА, СЪДЪРЖАЩИ ТЕЗИ СЪЕДИНЕНИЯ, И МЕТОД ЗА ТЯХНОТО ПОЛУЧАВАНЕ

(57) Изобретението се отнася до нови циклични иминопроизводни с обща формула

B-X-A-Y-E

до техните стереоизомери, смеси и присъединителни соли, по-специално до физиологично поносимите им присъединителни с органични киселини и основни соли, които проявяват потискаща агрегацията активност. Изобретението се отнася също до лекарствени средства, съдържащи съединенията, и до метод за получаването им.

11 претенции

BG 62025 B2

ЦИКЛИЧНИ ИМИНОПРОИЗВОДНИ, ЛЕКАРСТВЕНИ СРЕДСТВА, СЪДЪРЖАЩИ ТЕЗИ СЪЕДИНЕНИЯ, И МЕТОД ЗА ТЯХНОТО ПОЛУЧАВАНЕ

Област на техниката

Настоящото изобретение се отнася до циклични иминопроизводни, лекарствени средства, съдържащи тези съединения и метод за тяхното получаване.

Предшестващо състояние на техниката

В ЕР-А-0,350,437 са описани 2-пиролуидинони, които са заместени в 1-ва позиция с водороден атом, C₁₋₄-алкилова, ацилова или арилова група, в 4-та позиция - с водороден атом или C₁₋₄-алкилова и с една заместена фенилова група, в патент US-A-4,247,466 са описани 5-членни лактони, които са заместени в 3-та и 4-та позиция с водороден атом или хидроксилна група и в 5-та позиция - с една бифенилилова група, в ЕР-А-0,196,184 са описани производни на хидроксамова киселина, а в ЕР-А-0,194,548 - между другото и 4,5-дихидропиримидазин-(2H)-они.

Техническа същност на изобретението

Беше открито, че новите циклични иминопроизводни с обща формула



които се отличават от тези в нивото на техниката чрез структурните особености на горепосочената Y-E-група и/или на радикалите A и B, притежават ценни фармакологични свойства.

Предмет на настоящото изобретение са следователно цикличните иминопроизводни с общата формула (I), техните стереоизомери, техните смеси и техните присъединителни соли, особено техните физиологично поносими присъединителни соли с органични киселини и основи, които проявяват предимно подтискаща агрегацията активност, лекарствени средства, съдържащи тези съединения и метод за тяхното получаване.

В горната обща формула (I)

A означава един пиролидинон или 2-пиролидинонов пръстен, евентуално заместен с радикалите R₁ и R₂, където

R₁ представлява фенилова група, която може да бъде заместена с карбоксилна, метоксикарбонилна, аминикарбонилна, метиламино-карбонилна, етиламинокарбонилна, диметиламино-карбонилна, метансулфониламино- или ацетиламиногрупа,

алкилова група с 1 до 4 въглеродни атома, която може да бъде заместена с хидроксилна, метокси-, фенокси-, метилсулфенилова, метилсулфинилова, метилсулфонилова, фенилсулфенилова, фенилсулфинилова, фенилсулфонилова, амино-, ацетиламино-, бензоиламино-, N-метилацетиламино-, метансулфониламино- или бензенсулфониламиногрупа, при което тези заместители не могат да бъдат в 1. позиция, когато R₁ е свързан с пръстенния азотен атом на остатъка A,

алкилова група с 1 до 4 въглеродни атома, която е заместена с две фенилови групи, с една циклохексилова група или с една фенилова група, при което последната може да бъде заместена с един флуорен, хлорен или бромнен атом, с една алкилова група с 1 до 4 въглеродни атома, с една алкоксигрупа с 1 до 6 въглеродни атоми, с една фенилова, фенилметилова, хидроксилна, бензилокси-, метилсулфенилова, метилсулфонилова или трифлуорометилова група, с две метоксигрупи или с два хлорни атома,

метилова група, която е заместена с една карбоксилна, метоксикарбонилна, аминокарбонилна, метиламинокарбонилна, етиламинокарбонилна, диметиламинокарбонилна, бензиламинокарбонилна, пиролидинокарбонилна, пиперидинокарбонилна, хексаметилениминокарбонилна, морфолинокарбонилна, тиоморфолинокарбонилна, 1-оксидотиоморфолинокарбонилна, 1,1-диоксидотиоморфолинокарбонилна, пиперазинокарбонилна, N-метилпиперазинокарбонилна, N-ацетилпиперазинокарбонилна или N-метансулфонилпиперазинокарбонилна група,

или, ако R_1 не се намира в 1-ва позиция на 2-пиролидинонов пръстен, означава също карбонилна група, която е заместена с метилова, фенилова, метоксиметилова, amino-, метиламино-, етиламино-, аминометилова, диметиламино-, карбоксилна, метоксикарбонилна или диметиламинокарбонилна група,

или, ако R_1 не се намира и при въглероден атом, съседен на пръстенния азотен атом на 5-членния алкилениминопръстен А, означава също сулфонилова група, заместена с метилова, диметиламино-, фенилова или метоксифенилова група и

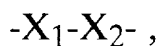
R_2 представлява една алкилова група с 1 до 4 въглеродни атоми, евентуално заместена с фенилова група,

В означава аминокилова група с 1 до 5 въглеродни атоми, една амино-, амидино-, гуанидино- или гуанидиноалкилова група с 1 до 5 въглеродни атоми, при което споменатите преди амино-, аминокилова или амидиногрупи могат да бъдат заместени при един от азотните атоми с една хидроксилна група, една алкилова група с 1 до 4 въглеродни атоми, една алкоксикарбонилна група с общо 2 до 6 въглеродни атоми, една бензилоксикарбонилна, фенилоксикарбонилна или бензоилова група,

У-Е-групата означава линейна алкилова група с 1 до 3 въглеродни атоми, която е заместена с една карбоксилна, фосфоно-, О-метилфосфоно или хидроксиметилова група, с една алкокси-карбонилна група с общо 2 до 7 въглеродни атоми, с една диалкиламинокарбонил-метоксикарбонилна група, в която всяка алкилова част може да съдържа 1 до 3 въглеродни атоми, с една морфолино-етоксикарбонилна или (2-оксо-1-пиролидинил)етоксикарбонилна група, с една фенилалкоксикарбонилна група с 1 до 3 въглеродни атоми в алкоксичастта, при което фениловият пръстен може да бъде заместен с една или две метоксигрупи, или с една пириметилоксикарбонилна група,

при което най-късото разстояние между заместителя Е и първия азотен атом на групата В е най-малко 10 връзки, и

Х означава група с формулата



при което X_1 е свързано с групата А, а X_2 - с групата В,

X_1 означава връзка, една метиленова или етиленова група, при което между метиленовата група, ако не е свързана с пръстенен азотен атом на групата А, и съседната група X_2 може да се намира допълнително още един кислороден или серен атом, сулфонилова, имино-, $-N(COCH_3)-$, $-N(SO_2CH_3)-$, $-CONH-$, $-NH-CO-$, $-NH-SO_2-$ или $-NH-CO-NH-$ група

или между етиленовата група и съседната група X_2 може да се намира допълнително още една имино-, $-NHCO-$ или $-N(C_2H_5)CO-$ група,

X_2 означава фениленова или бифенилиленова група, които могат да бъдат заместени с един флуорен, хлорен или бромов атом, с една метилова, метокси-, етокси-, трифлуорометилова, метил-сулфенилова, метилсулфинилова, метилсулфонилова, нитро-, ацетиламино- или метансулфониламиногрупа или с още една метилова група,

една евентуално еднократно или многократно ненаситена линейна фениленалкиленова група с 1 до 3 въглеродни атоми в алкиловата част, при което една двойна или тройна връзка не може да бъде съседна на хетероатом,

една фениленциклоалкиленова или циклоалкиленфениленова група съответно с 4 до 6 въглеродни атоми в циклоалкиловата част, една фениленнафтиленова, фенантрениленова или дихидрофенантрениленова група или една нафтиленова група, която може да бъде хидрирана изцяло или частично, една флуорениленова група, в която метиленовата група може да бъде заместена с хидроксиметиленова или карбонилна група, една инданиленова, спироундециленова или фениленбициклохептиленова група или също една фенилен-W-фениленова група, в която W представлява кислороден или серен атом, имино-, карбонилна, хидроксиметиленова, сулфинилова или сулфонилова група,

или ако след X_2 не следва непосредствено един хетероатом или ненаситен въглероден атом на групата В, също и оксифениленова или карбониламинофениленова група.

Предпочитани съединения с горната обща формула (I) са тези, в които

А означава един пиролидинон или 2-пиролидинон пръстен, евентуално заместен с радикалите R_1 и R_2 , където

R_1 представлява фенилова група, която може да бъде заместена с една карбоксилна, метоксикарбонилна или диметил-аминокарбонилна група,

линейна алкилова група с 1 до 4 въглеродни атома, която в края може да бъде заместена с фенилова група,

която може да бъде заместена с алкилова група с 1 до 4 въглеродни атоми, алкоксигрупа с 1 до 6 въглеродни атоми, фенилова, бензилова, метилсулфенилова, метилсулфонилна или трифлуорометилна група, две метоксигрупи или два хлорни атома,

или с циклохексилна група или с две фенилови групи,

алкилова група с 2 до 4 въглеродни атома, която в 2-ра, 3-та или 4-та позиция е заместена с една хидрокси-, метокси- или феноксигрупа, метилова група, която е заместена с една карбоксилна, метоксикарбонилна, аминокарбонилна, етиламинокарбонилна, диметиламинокарбонилна, бензиламинокарбонилна пиролидинонкарбонилна или морфолинокарбонилна група

или, ако R_1 не се намира при пръстенния азотен атом на 2-пиролидиноновия пръстена, означава също карбонилна група, която е заместена с метилова, фенилова, етиламино-, диметиламино-, метоксиметилова или аминометилова група,

или, ако R_1 не се намира и при въглероден атом, съседен на пръстенния азотен атом на 5-членния алкилениминопръстен, означава също сулфонилна група, заместена с метилова, метоксифенилова или диметиламиногрупа и

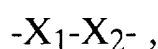
R_2 представлява една алкилова група с 1 до 4 въглеродни атоми,

В означава гуанидинометилова група или амидиногрупа, която може да бъде заместена при един от азотните атоми с една алкилова група с 1 до 4 въглеродни атоми или с една метоксикарбонилна, етоксикарбонилна, изопропилоксикарбонилна, изобутилоксикарбонилна, фенилоксикарбонилна, бензилоксикарбонилна или бензоилова група,

Y-E-групата означава метилова група, която е заместена с една карбоксилна, фосфоно-, O-метилфосфоно или диметиламинокарбонилметоксикарбонилна група или с една алкоксикарбонилна група с общо 2 до 7 въглеродни атоми, в която една метоксичаст може да бъде заместена с фенилова или пиридилова група, етоксичаста може да бъде заместена в края с фенилова, диметоксифенилова, морфолино- или 2-оксо-1-пиролидинилова група и n-пропоксичастта може да бъде заместена в края с една фенилова група,

при което най-късото разстояние между заместителя E и първия азотен атом на групата B е най-малко 10 връзки, и

X означава група с формулата



където

X_1 означава връзка, една метиленова група, която, ако не е свързана с пръстенен азотен атом на групата A, е свързана със съседната група X_2 посредством кислороден атом, сулфонилова, имино-, $-N(COCH_3)-$, $-NH-CO-$ или $-NH-SO_2-$ група, или означава етиленова група, която е свързана със съседната X_2 -група посредством $-NHCO$ -група, и

X_2 означава бифенилиленова група, която може да бъде заместена с един флуорен, хлорен или бромов атом, с една метилова, метокси-, етокси-, трифлуорометилова, метилсулфенилова, метилсулфинилова, метилсулфонилова, нитро-,

ацетиламино- или метансулфонаминогрупа или с още една метилова група,

една фениленциклоалкиленова група с общо 10 до 12 въглеродни атоми, фениленсулфенилфениленова, фениленсулфинилфениленова, дихидрофенантрениленова, инданиленова или нафтиленова група или флуорениленова група, в която метиленовата група може да бъде заменена с хидроксиметиленова или карбонилна група, и техни геометрични изомери и техни соли.

Особено предпочитани съединения с горната формула (I) са тези, в които

R_1 е свързан с пръстенния азотен атом или с 3- позиция на групата A,

техни геометрични изомери и техни соли.

Като особено предпочитани съединения с горната обща формула (I) могат да се споменат следните:

(3S,5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метокси-карбонил)метил]-2-пиролидинон,

1-(4'-амидино-4-бифенилил)-4-фосфонометил-2-пиролидинон,

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

1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон,

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

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

(3S,5S)-5-[(4'-амидино-2,3-диметил-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон,

(3S,5S)-5-[(7-амидино-9-кето-2-флуоренил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон,

(3S,5S)-5-[[N-(4'-амидино-4-бифенилил)-N-ацетил]аминометил]-3-
 карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролуидинон,
 (3S,5S)-5-[[2-[(4-амидинофенил)амино]фенил]карбонил-
 аминометил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролуидинон,
 (3S,5S)-5-[[4-[(3-амидинофенил)карбонил]фенил]оксиметил]-3-
 карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролуидинон,
 (3S,5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-
 1-[(диметиламинокарбонил)метил]-2-пиролуидинон,
 (3S,5S)-1-ацетил-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-
 карбоксиметил-пиролуидин,
 (3S,5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-
 1-(диметиламиносульфонил)-пиролуидин,
 (3S,5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)сульфонил]аминометил]-3-
 карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролуидинон,
 (3R,S;4R,S)-4-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-
 карбоксиметил-2-пиролуидинон,
 (3S,5S)-5-[(4'-амидино-3'-флуоро-4-бифенилил)оксиметил]-3-
 карбоксиметил-2-пиролуидинон,
 (3S,5S)-5-[[4-(4-аминобутил)фенил]оксиметил]-3-карбоксиметил-
 1-(3-фенилпропил)-2-пиролуидинон,
 (3S,R;5S,R)-3-карбоксиметил-5-[4-[(5-
 гуанидинопентил)окси]фенил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролуидинон,
 (3S,5S)-5-[2-[6-амино-5,6,7,8-тетрахидро-2-
 нафтилкарбонил)амино]-етил]-3-карбоксиметил-1-(3-
 фенилпропил)-2-пиролуидинон,
 (3S,5S)-5-[[4-[(3-аминопропил)карбониламино]фенил]оксиметил]-3-
 карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролуидинон,
 (3S,5S)-3-карбоксиметил-5-[[4'-(N-хидроксиамидино)-4-бифенилил
]оксиметил]-2-пиролуидинон,

(3S,5S)-5-[[4'-(N-метоксикарбониламидино)-4-бифенилил]-оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пиролидинон,
 (3S,5S)-5-[[4'-(N-етоксикарбониламидино)-4-бифенилил]оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пиролидинон,
 (3S,5S)-5-[[4'-(N-етоксикарбониламидино)-4-бифенилил]-оксиметил]-3-[(етоксикарбонил)метил]-2-пиролидинон и
 (3S,5S)-3-[(етоксикарбонил)метил]-5-[[4'-(N-метоксикарбонил-амидино)-4-бифенилил]оксиметил]-2-пиролидинон,
 по-специално
 (3S,5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-2-пиролидинон и
 (3S,5S)-5-[[4'-(N-метоксикарбониламидино)-4-бифенилил]-оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пиролидинон,
 и техни соли.

Съгласно изобретението новите съединения с общата формула (I) се получават например по следните, сами по себе си известни методи:

а) За получаване на съединения с общата формула (I), в която В представлява амидиногрупа, която може да бъде заместена при азотен атом с хидроксилна група или с алкилова група с 1 до 4 въглеродни атоми:

Взаимодействие на евентуално В реакционната смес получено съединение с общата формула



В която

А, Е, X и Y са дефинирани както в началото,

R₁₀ представлява водороден атом или алкилова група с 1 до 4 въглеродни атоми и

Z_1 представлява алкокси- или аралкоксигрупа като метокси, етокси, *n*-пропокси, изопропокси или бензилокси, или представлява алкилтио- или аралкилтиогрупа като метилтио, етилтио, *n*-пропилтио или бензилтио, или представлява аминогрупа,

с амин с общата формула



в която

R_{11} означава водороден атом, хидроксилна група или алкилова група с 1 до 4 въглеродни атоми и

R_{11} означава водороден атом, или с техни киселиноприсъединителни соли.

Целесъобразно е реакцията да се провежда в разтворител като метанол, етанол, *n*-пропанол, вода, метанол/вода, тетра-хидрофуран или диоксан при температури между 0 и 150°C, предимно при температури между 20 и 120°C, със съответен амин или съответната киселиноприсъединителна сол като например амониев карбонат.

Съединение с общата формула (II) се получава например чрез взаимодействие на съответния нитрил със съответния алкохол като метанол, етанол, *n*-пропанол, изопропанол или бензилалкохол в присъствие на киселина като солна киселина или чрез взаимодействие на съответния амид с една триалкилоксониева сол като триетилоксониев тетрафлуороборат в разтворител като метиленхлорид, тетрахидрофуран или диоксан при температури между 0 и 50°C, предимно при 20°C, или взаимодействие на съответния нитрил със сероводород по целесъобразност в разтворител като пиридин или диметилформамид и в присъствие на основа като триетиламин

и последващо алкилиране на получения тиоамид със съответния алкил- или арилалкилхалогенид.

б) За получаване на съединения с общата формула (I), в която В съдържа аминогрупа:

Редукция на съединение с общата формула



в която

А, Е, Х и Y са дефинирани както в началото.

Редукцията се провежда предимно в подходящ разтворител като метанол, метанол/вода, метанол/вода/ амоняк, метанол/солна киселина, етанол, етер, тетрахидрофуран, диоксан или ледена оцетна киселина в присъствие на каталитично активиран водород, например водород в присъствие на Раней-никел, на платина или палатий върху въглен, или в присъствие на метален хидрид като натриев борхидрид, литиев борхидрид или литиевоалуминиев хидрид при температури между 0 и 100°C, предимно при температури между 20 и 80°C.

в) За получаване на съединения с общата формула (I), където В представлява гуанидинова група:

Взаимодействие на съединение с общата формула



в която

А, Е, Х и Y са дефинирани както в началото,

или на негова киселиноприсъединителна сол с цианамид.

Реакцията се провежда целесъобразно в разтворител като диоксан, диоксан/вода или тетрахидрофуран предимно при температури между 80 и 120°C, например при температурата на кипене на реакционната смес.

г) За получаване на съединения с общата формула (I), където В представлява гуанидинова група, която може да бъде заместена при един от азотните атоми с една хидроксилна група или с една алкилова група с 1 до 4 въглеродни атоми, или с метоксикарбонилна, етоксикарбонилна, изопропилокси-карбонилна, изобутилоксикарбонилна, бензилоксикарбонилна или фенилоксикарбонилна група:

Взаимодействие на съединение с общата формула



А, Е, Х и Y са дефинирани както в началото и

R_{13} представлява водороден атом или алкилова група с 1 до 4 въглеродни атоми,

с амидин с общата формула



В която

R_{14} означава амидиногрупа, която може да бъде заместена при един от азотните атоми с хидроксилна група или с алкилова група с 1 до 4 въглеродни атоми, или с метоксикарбонилна, етоксикарбонилна, изопропилоксикарбонилна, изобутилокси-карбонилна, бензилоксикарбонилна или фенилоксикарбонилна група и

Z_2 е отцепваща се група като 3,5-диметилпиразол-1-илова, сулфо-, метокси- или метилтиогрупа.

Реакцията се провежда целесъобразно в разтворител като диметилформамид, вода, диметилформамид/вода, диоксан, диоксан/вода или тетрахидрофуран, евентуално в присъствие на третична органична основа като триетиламин при температури между 0 и 100°C, предимно при температури между 20 и 50°C.

g) За получаване на съединения с общата формула (I), в която В представлява аминогрупа:

Редукция на евентуално получено в реакционната смес съединение с общата формула



в която

А, Е, Х и Y са дефинирани както в началото и

Z_3 представлява нитро- или азидогрупа.

Редукцията се провежда предимно в разтворител като вода, метанол, метанол/вода, етанол, етанол/вода, ледена оцетна киселина, етилацетат или диметилформамид, целесъобразно с водород в присъствие на хидриращ катализатор като Раней-никел, платина или паладий върху въглен, или с хидразин в присъствие на Раней-никел при температури между 0 и 100°C, предимно при температури между 20 и 80°C.

Редукцията на нитрогрупа може да се проведе и с метали като желязо, калай или цинк в присъствие на киселина като цинк/оцетна киселина или цинк/калциев хлорид или със соли като железен(II) сулфат, цинков(II) хлорид, натриев сулфид, натриев хидрогенсулфит или натриев дитионит в разтворител като ледена оцетна киселина, етанол, етанол/вода, вода, вода/солна киселина или вода/сярна киселина.

е) За получаване на съединения с общата формула (I), в която Е представлява карбоксилна група:

Преобръщане на съединение с общата формула



в която

А, В, Х и Y са дефинирани както в началото и

Е', която е свързана с въглероден атом, представлява група, която чрез хидролиза, обработка с киселина, термоллиза или хидрогенолиза може да се превърне в карбоксигрупа, чрез хидролиза, обработка с киселина, термоллиза или хидрогенолиза в съответното карбоксилно съединение и евентуално последващо декарбоксилиране.

Например функционални производни на карбоксилната група като нейните незаместени или заместени амиди, естери, триметилсилилестери, ортоестери, иминоестери, амидини или анхидриди, или нитрилната група могат да се превърнат чрез хидролиза в карбоксилна група. естери с третични алкохоли, напр. трет-бутилестер могат да се превърнат чрез обработка с киселина или чрез термоллиза в карбоксилна група, естери с аралканоли, напр. бензилестер - чрез хидрогенолиза в карбоксилна група и бис(алкоксикарбонил)метилови групи могат да се превърнат чрез хидролиза или обработка с киселина в бис(хидроксикарбонил)метилова група.

Хидролизата се провежда целесъобразно или в присъствие на киселина като солна киселина, сярна киселина, фосфорна киселина, трихлорооцетна киселина или трифлуорооцетна киселина, или в присъствие на основа като натриев хидроксид или калиев хидроксид в подходящ разтворител като вода, вода/метанол, етанол, вода/етанол, вода/изопропанол или вода/диоксан при температури между -10°C и 120°C , напр. при температури между стайна температура и температурата на кипене на реакционната смес. При обработката с органична киселина като трихлорооцетна киселина или трифлуорооцетна киселина евентуално налични алкохолни хидроксилни групи могат да се превърнат в съответната ацилоксигрупа като трифлуороацетоксигрупа.

Ако E' в съединение с формула (IX) означава циано- или аминокарбонилна група, то тези групи могат да се превърнат в карбоксилна група и с нитрит, напр. натриев нитрит, в присъствие на киселина като сярна киселина, при което същата целесъобразно се използва като разтворител, при температури между 0 и 50°C.

Ако E' в съединение с формула (IX) означава например трет-бутилоксикарбонилна група, то трет-бутиловата група може да се отцепи и чрез обработка с киселина като трифлуороцетна киселина, мравчена киселина, р-толуенсулфонова киселина, сярна киселина, фосфорна киселина или полифосфорна киселина, евентуално в инертен разтворител като метиленхлорид, хлороформ, бензен, толуен, тетрахидрофуран или диоксан, предимно при температури между -10°C и 120°C, например при температури между 0 и 60°C, но също така и термично евентуално в инертен разтворител като метиленхлорид, хлороформ, бензен, толуен, тетрахидрофуран или диоксан и предимно в присъствие на каталитично количество на киселина като р-толуенсулфонова киселина, сярна киселина, фосфорна киселина или полифосфорна киселина, предимно при температурата на кипене на използвания разтворител, например при температури между 40°C и 100°C.

Ако E' в съединение с формула (IX) означава например бензилоксикарбонилна група, то бензиловата група може да се отцепи и хидрогенолитично в присъствие на хидриращ катализатор като паладий/въглен в подходящ разтворител като метанол, етанол, етанол/вода, ледена оцетна киселина, етилацетат, диоксан или диметилформамид, предимно при температури между 0 и 50°C, например стайна температура и налягане на водорода от 1 до 10 барг. При хидрогенолизата

могат да се редуцират едновременно и други групи, например нитрогрупа до аминогрупа или бензилоксигрупа до хидроксигрупа.

Евентуално последващото декарбоксилиране се провежда предимно в разтворител като ледена оцетна киселина при повишени температури, например при температурата на кипене на реакционната смес.

ж) За получаване на съединения с общата формула (I), в която E представлява една от споменатите в началото естерни групи:

Взаимодействие на съединение с общата формула



в която

A, B, X и Y са дефинирани както в началото,

или на техни реакционноспособни производни със съединения с общата формула



в която

R₁₅ представлява алкоксигрупа с 1 до 6 въглеродни атоми, диалкиламинокарбонилметоксигрупа, в която всяка алкилова част може да съдържа 1 до 3 въглеродни атоми, морфолиноетокси- или (2-оксо-1-пиролидинил)етоксигрупа, фенилалкоксигрупа с 1 до 3 въглеродни атоми в алкокси-частта, при което фениловото ядро може да бъде заместено с една или две метоксигрупи, или пиридилметилоксигрупа.

Реакцията се провежда целесъобразно в разтворител като тетрахидрофуран, хлороформ, диметилформамид или в съответен алкохол в присъствие на средство, активизиращо киселината, или на водоотнемащо средство, например в присъствие на изобутилов естер на хлоромравчената киселина, тионилхлорид, триметилхлоросилан, солна киселина, сярна киселина, метансулфонова киселина, p-толуенсулфонова киселина,

фосфорен трихлорид, фосфорен пентоксид, N,N'-дициклохексилкарбодиимид, N,N'-дициклохексилкарбодиимид/N-хидроксисукцинимид или 1-хидроксибензотриазол, N,N'-карбонилдиимидазол или N,N'-тионилдиимидазол, или трифенилфосфин/тетрахлорометан или в присъствие на средство, активиращо аминокгрупата, например фосфорен трихлорид, и евентуално в присъствие на основа като натриев карбонат, калиев карбонат, калиев трет-бутилат или 1-хидроксибензотриазол/триетиламин или в присъствие на третична органична основа като триетиламин, N-етилдиизопропиламин, N-метилморфолин или пиридин, които същевременно могат да служат като разтворител, при температури между -30 и 100°C, предимно при температури между -10 и 80°C. Реакцията може да се проведе и със съответния киселинен халогенид или киселинен анхидрид, евентуално в присъствие на киселиносвързващо средство, както е описано по-горе.

з) За получаване на съединения с общата формула (I), в която Е представлява една карбоксилна група:

Окисление на съединение с общата формула



в която

A, B, X и Y са дефинирани както в началото.

Окислението се провежда предимно в разтворител като метиленхлорид, ацетонитрил, тетрахидрофуран/вода, диоксан/-вода или ацетон/вода в присъствие на окислител като калиев перманганат или хромен триоксид и в присъствие на киселина като сярна киселина, солна киселина или трифлуороцетна киселина, при температури между 0 и 50°C, предимно при стайна температура.

и) За получаване на съединения с общата формула (I), в които В-Х-А-групата представлява В- G_1 -Т- G_2 -А-група или В- G_1 -А-група, при което G_2 съответства на една част от Х, а G_1 -Т съответства на другата част от Х и допълнително G_1 и G_2 или G_1 -Т могат да представляват и връзка, а G_1 да означава и Х, Т означава кислороден или серен атом, имино-, -N(COCH₃)- или -N(SO₂CH₃)-група:

Взаимодействие на съединение с обща формула



със съединение с обща формула



или на съединение с общата формула



със съединение с общата формула



или на съединение с общата формула



със съединение с общата формула



В които

А, В, Е и Y са дефинирани както в началото,

G_2 съответства на част от Х, а G_1 -Т - на другата част на Х, при което допълнително G_1 или G_2 или G_1 -Т могат да означават връзка, а G_1 може да бъде и Х, като

Х е дефинирано както в началото,

Т означава кислороден или серен атом, имино-, -N(COCH₃)- или -N(SO₂CH₃)-група,

Z_5 означава отцепваща се група,

както и с алкалните, алкалоземните или Mg-халогенидни соли, соли на съединение с общата формула (XIII), (XV) или (XVII).

Ако Z_5 е свързана с метилова група, евентуално заместена с алкилова или арилова група, като отцепваща се група се има предвид предимно халогенен атом, например хлорен, бромен или йоден атом или заместена хидроксилна група, например метансулфонилокси-, етансулфонилокси-, бензенсулфонилокси-, р-толуенсулфонилокси- или трифенилфосфониооксигрупа, или ако Z_5 е свързана с карбонилна или сулфонилна група, то като отцепваща се група се има предвид халогенен атом, например хлорен или бромен атом, алкокси-, арилокси-, алкилтио-, арилтио-, азидо-, имидазолил-, алкилкарбонилокси-, арилкарбонилокси- или алкоксикарбонил-оксигрупа, при което споменатите алкилови и арилови части са дефинирани както в началото.

Реакцията се провежда целесъобразно в разтворител като метанол, метиленхлорид, хлороформ, тетрахлорометан, етер, тетрахидрофуран, диоксан, бензен, толуен, ацетонитрил, диметилсулфоксид, сулфолан, или диметилформамид, евентуално в присъствие на неорганична или органична основа, евентуално в присъствие на реакционен ускорител като мед или меден(І)хлорид или, ако Z_5 представлява хидроксилна група, свързана с карбонилна група, реакцията се провежда евентуално в присъствие на средство, активиращо киселината, евентуално в присъствие на водоотнемащо средство или евентуално в присъствие на средство, активиращо аминокгрупата, при температури между -20 и 200°C , предимно при температури между -10 и 160°C .

Алкилирането се провежда предимно в разтворител като тетрахидрофуран, ацетон, диоксан, диметилсулфоксид, сулфолан, диметилформамид или диметилацетамид в присъствие на неорганична основа като калиев карбонат, цезиев карбонат,

натриев хидроксид, калиев хидроксид, натриев хидрид или калиев трет-бутилат или в присъствие на третични органични основи, като N-етилдиизопропиламин, които същевременно могат да служат и като разтворители, и евентуално в присъствие на фазовопреходен катализатор като полиетиленгликол-750-монометилетер върху полистирен или хексадецилтриметиламониев хлорид при температури между 0 и 180°C, предимно обаче при температури между 10 и 160°C.

Взаимодействия, при които Z₅ представлява отцепваща се група, свързана с карбонилна или сулфонилова група, се провеждат целесъобразно в разтворител като тетрахидрофуран, метиленхлорид, хлороформ, ацетонитрил, сулфолан или диметилформамид и ако Z₅ представлява хидроксилна група, свързана с карбонилна група, в присъствие на средство, активиращо киселината или в присъствие на водоотнемащо средство, например в присъствие на изобутилов естер на хлоромравчената киселина, тионилхлорид, фосфорен трихлорид, фосфорен пентоксид, N,N'-дициклохексилкарбодиимид, N,N'-дициклохексилкарбодиимид/N-хидроксисулцинимид или 1-хидроксibenзотриазол, N,N'-карбонилдиимидазол или N,N'-тионилдиимидазол, или трифенилфосфин/тетрахлорометан или в присъствие на средство, активиращо аминокгрупата, например фосфорен трихлорид, и евентуално в присъствие на основа като натриев карбонат, калиев карбонат, калиев трет-бутилат или в присъствие на третична органична основа като 4-диметиламинопиридин, триетиламин, N-етилдиизопропиламин, N-метилморфолин или пиридин, които същевременно могат да служат като разтворител, при температури между -50 и 100°C, предимно при температури между -30 и 50°C. Ацилирането и сулфонирането може да се проведе и със съответния киселинен

халогенид или киселинен анхидрид, евентуално в присъствие на киселиносвързващо средство, както е описано по-горе.

й) За получаване на съединения с общата формула (I), в която R_1 представлява един от споменатите в началото за R_1 алкилови радикали:

Алкилиране на съединение с общата формула



в която

B, E, X и Y са дефинирани както в началото и

A' представлява 5-членна циклична алкилениминогрупа, спомената в претенция 1, евентуално заместена с R_2 във въглеродния скелет, при което R_2 е дефинирано в началото, със съединение с общата формула



в която

R_1' представлява алкилова група, спомената в началото за R_1 , и

Z_6 представлява отцепваща се група като халогенен атом, например хлорен, бромов или йоден атом, или заместена сулфонилоксигрупа, например метансулфонилокси-, етансулфонилокси-, фенилсулфонилокси- или p-толуенсулфонилоксигрупа.

Алкилирането се провежда предимно в разтворител като метанол, метиленхлорид, хлороформ, тетрафлуорометан, етер, тетрахидрофуран, диоксан, бензен, толуен, ацетонитрил, сулфолан или диметилформамид в присъствие на неорганична основа като калиев карбонат, цезиев карбонат, натриев хидроксид, калиев хидроксид, натриев хидрид или калиев трет-бутилат или в присъствие на третична органична основа, като N-етилдиизопропиламин, която същевременно може да служи и

като разтворител, и евентуално в присъствие на фазовопреходен катализатор като полиетиленгликол-750-монометилетер върху полистирол или хексадецил-триметиламониев хлорид при температури между 0 и 180°C, предимно обаче при температури между 10 и 160°C.

к) За получаване на съединения с общата формула (I), в която R_1 представлява един от споменатите в началото ацилови или сулфонилови радикали, а А представлява пирролидинов пръстен:

Алкилиране на съединение с общата формула



в която

В, Е, Х и Y са дефинирани както в началото и

А'' представлява пирролидинов пръстен, евентуално заместен с R_2 във въглеродния скелет, при което R_2 е дефинирано в началото,

със съединение с общата формула



в която

R_1'' представлява ацилова или сулфонилова група, спомената за R_1 в претенциите 1 до 6 и

Z_7 представлява хидроксигрупа, отцепваща се група като халогенен атом, например хлорен или бромов атом, азидогрупа или ацилоксигрупа, например ацетокси-, метоксикарбонилокси-, етоксикарбонилокси- или изобутоксикарбонилоксигрупа, или Z_7 заедно с водородния атом от иминогрупа, съседна на карбонилната група, означава допълнителна въглерод-азотна връзка.

Взаимодействието се провежда целесъобразно в разтворител като метанол, метиленхлорид, хлороформ, тетрахлорометан, етер, тетрахидрофуран, диоксан, бензен,

толуен, ацетонитрил, сулфолан или диметилформамид евентуално в присъствие на неорганична основа или органична основа, евентуално в присъствие на средство, активиращо киселината, евентуално в присъствие на водоотнемащо средство или евентуално в присъствие на средство, активиращо аминокгрупата, при температури между -20 и 200°C , предимно обаче при температури между -10 и 160°C .

Ако Z_7 означава хидроксилна група, ацилирането се провежда целесъобразно в разтворител като тетрахидрофуран, метиленхлорид, хлороформ, сулфолан или диметилформамид в присъствие на средство, активиращо киселината или в присъствие на водоотнемащо средство, например в присъствие на етилов естер на хлоромравчената киселина, тионилхлорид, фосфорен трихлорид, фосфорен пентоксид, N,N' -дициклохексилкарбодиимид, N,N' -дициклохексилкарбодиимид/ N -хидроксисукцинимид или 1-хидроксibenзтриазол, N,N' -карбонилдимидазол или N,N' -тионилдимидазол, или трифенилфосфин/тетрахлорометан или в присъствие на средство, активиращо аминокгрупата, например фосфорен трихлорид, и евентуално в присъствие на основа като натриев карбонат, калиев карбонат, калиев трет-бутилат или 1-хидроксibenзтриазол/триетиламин, или в присъствие на третична органична основа като 4-диметиламинопиридин, триетиламин, N -етилдиизопропиламин, N -метилморфолин или пиридин, които същевременно могат да служат като разтворител, при температури между -10 и 100°C , предимно при температури между 0 и 50°C .

Ацилирането и сулфонирането може да се проведе и със съответния киселинен халогенид или киселинен анхидрид, евентуално в присъствие на киселиносвързващо средство, както е описано по-горе.

а) За получаване на съединения с общата формула (I), в която Е представлява хидроксикарбонилна група, алкоксикарбонилна група с общо 2 до 7 въглеродни атоми, пиридилметилокси-карбонилна или фенилалкоксикарбонилна група с 1 до 3 въглеродни атоми в алкокси-частта, в която фениловият пръстен може да бъде заместен с една или две метоксигрупи:

Окисление на съединение с общата формула



в която

A, B, X и Y са дефинирани както в началото и

E'' представлява винилова или 1,2-дихидроксиалкилова група, и ако е необходимо последващо естерифициране на така полученото съединение със съответен алкохол.

Окислението се провежда в разтворител като метиленхлорид, ацетонитрил, ацетонитрил/вода, метиленхлорид/ацетонитрил/вода и тетрахлорометан/ацетонитрил/вода в присъствие на окислител като калиев перманганат или рутениев тетраоксид, при което рутениевият тетраоксид се образува предимно в реакционната смес чрез взаимодействие на рутениева сол като рутениев трихлорид с окислител като натриев перйодат, при температури между -10 и 60°C, предимно при температури между 0 и 40°C.

Евентуално последващото естерифициране се провежда целесъобразно в подходящ разтворител, например в съответен алкохол, пиридин, толуен, метиленхлорид, тетрахидрофуран или диоксан в присъствие на киселиноактивиращо или водоотнемащо средство като хлороводород, концентрирана сярна киселина, тионилхлорид, етилов естер на хлоромравчената киселина, карбонилдиимидазол или N,N'-дициклохексилкарбодиимид, естери на изоуреа, евентуално в присъствието на катализатор на

реакцията като меден хлорид, или чрез взаимодействие, например със съответен диестер на въглената киселина, при температури между 0 и 100°C, предимно при температури между 20°C и точката на кипене на съответния разтворител.

м) За получаване на съединения с общата формула (I), в която E

представлява една от споменатите заместена с алкокси-, фенилокси- или пиримидилметилоксигрупа карбонилна група:

Взаимодействие на съединението с обща формула



в която

A, B, X и Y имат значенията, дадени по-горе с формамидоацетал с обща формула



в която

R₁₆ представлява нисша алкилова група и

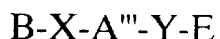
R₁₇ представлява една алкилова група с 1 до 6 въглеродни атома, една евентуално във фениловата част заместена с една или две метоксигрупи фенилалкилова група или пиримидилметилова група.

Реакцията се провежда целесъобразно в разтворител като тетрахидрофуран, диоксан или толуен при температури между 40 и 160°C, предимно при температури между 60 и 120°C.

н) За получаване на съединения с общата формула (I), в която A

представлява пирролидинов пръстен, а R₁ в първа позиция на пирролидиновия пръстен представлява карбонилна група, която е заместена с амино-, метиламино-, етиламино- или диметиламиногрупа:

Взаимодействие на съединението с обща формула



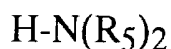
(XXIV)

В която

B, E, X и Y са дефинирани както в началото и

A''' представлява един евентуално заместен с R₂ пиролидинон пръстен, който в 1-позиция е заместен с халогенокарбонилна или N-азолилкарбонилна група,

с амин с обща формула



(XXV)

В която

R₅ представлява водороден атом, метилова или етилова група.

Реакцията се провежда целесъобразно в разтворител като метиленхлорид, диоксан, тетрахидрофуран или толуен, евентуално в присъствие на основа като триетиламин, N-етилдиизопропиламин, N-метилморфолин или пиридин, които могат същевременно да служат и като разтворители, при температури между -10 и 60°C, предимно при стайна температура.

Като се получи съгласно изобретението едно съединение с общата формула (I), което съдържа amino-, метиламино- или иминогрупа, то това съединение може да се превърне чрез ацилиране, сулфониране или алкилиране в съответното съединение с общата формула (I) и/или едно съединение с общата формула (I), което съдържа хидроксилна група, то това съединение може да се превърне чрез алкилиране или ацилиране в съответното съединение с общата формула (I) и/или едно съединение с общата формула (I), което съдържа карбонилен мост, то това съединение може да се превърне чрез

редукция в съответното хидроксиметиленово съединение с общата формула, (I) и/или

едно съединение с общата формула (I), което съдържа карбонилен мост, то това съединение може да се превърне чрез редукция в съответното метиленово съединение с общата формула (I), и/или

едно съединение с общата формула (I), което съдържа сулфенилова или сулфинилова група или тиоетерен мост, то това съединение може да се превърне чрез окисление в съответното S-оксидно съединение с общата формула (I), и/или едно съединение с общата формула (I), което съдържа сулфенилова или сулфинилова група или тиоетерен мост, или едно S-оксидно съединение с общата формула (I), то това съединение може да се превърне чрез окисление в съответното S,S-diоксидно съединение с общата формула (I), и/или

едно съединение с общата формула (I), което съдържа заместен с аминогрупа ароматен радикал, то това съединение може да се превърне чрез реакция на Зандмайер в съответното цианово съединение с общата формула (I), и/или

едно съединение с общата формула (I), което съдържа естерна група, то това съединение може да се превърне чрез взаимодействие с амин в съответния амид, и/или

едно съединение с общата формула (I), което съдържа естерна група, то това съединение може да се превърне чрез редукция в съответното хидроксиметиленово съединение с общата формула (I), и/или

едно съединение с общата формула (I), което съдържа естерна група, то това съединение може да се превърне чрез преестерифициране в съответния естер, и/или

едно съединение с общата формула (I), което съдържа амидинова или гуанидинова група, то това съединение може да се превърне чрез ацилиране в съответното съединение с общата формула (I).

Последващото ацилиране или сулфониране на amino-, алкиламино-, имино- или хидроксигрупа се провежда целесъобразно в разтворител като метиленхлорид, хлороформ, тетрахлорометан, етер, тетрахидрофуран, диоксан, бензен, толуен, ацетонитрил или диметилформамид, в присъствие на средство, активиращо киселината или в присъствие на водоотнемащо средство, например в присъствие на етилов естер на хлоромравчената киселина, тионилхлорид, фосфорен трихлорид, фосфорен пентоксид, N,N'-дициклохексилкарбодиимид, N,N'-дициклохексилкарбодиимид/N-хидроксисукцинимид, N,N'-карбонилдиимидазол или N,N'-тионил-диимидазол, или трифенилфосфин/тетрахлорометан, евентуално в присъствие на неорганична основа като натриев карбонат или в присъствие на третична органична основа като триетиламин, пиридин или 4-диметиламинопиридин, които същевременно могат да служат като разтворител, при температури между -25 и 150°C, предимно при температури между -10°C и температурата на кипене на използвания разтворител. Последващото ацилиране или сулфониране се провежда, както е описано по-горе, предимно със съответния киселинен халогенид или киселинен анхидрид, при което може да не се използва разтворител.

Последващото алкилиране на amino-, алкиламино- или иминосъединение се провежда например в разтворител или смес от разтворители като метиленхлорид, диметилформамид, диметилсулфоксид, бензен, хлоробензен, тетрахидрофуран, бензен/тетрахидрофуран или диоксан в присъствие на

алкилиращо средство като метилйодид, метилбромид, етилбромид, диметилсулфат или бензилхлорид, предимно в присъствие на киселиносвързващо средство, например алкохолат като калиев трет-бутилат, алкален хидроксид като натриев или калиев хидроксид, алкален карбонат като калиев карбонат, алкален амид, като натриев амид или алкален хидрид като натриев хидрид, целесъобразно при температури между 0 и 150° C, предимно при температури между 0 и 50° C.

Последващото алкилиране на амино- или алкиламиносъединение може да се проведе и чрез редуктивно аминиране в подходящ разтворител като метанол, етанол, тетрахидрофуран, диоксан, ацетонитрил или техни смеси с вода в присъствие на подходящ редуктор като например подходящ комплексен метален хидрид, предимно в присъствие на натриев цианоборхидрид или с водород в присъствие на хидриращ катализатор като паладий/въглен при температури между 0 и 50 °C, предимно при стайна температура.

Последващото O-алкилиране се провежда целесъобразно в разтворител или смес от разтворители като метиленхлорид, диметилформамид, диметилсулфоксид, бензен, хлоробензен, тетрахидрофуран, бензен/тетрахидрофуран или диоксан в присъствие на алкилиращо средство като метилйодид, метилбромид, етилбромид, диметилсулфат или бензилхлорид, предимно в присъствие на киселиносвързващо средство, например алкохолат като калиев трет-бутилат, алкален хидроксид като натриев или калиев хидроксид, алкален карбонат като калиев карбонат, алкален амид, като натриев амид или алкален хидрид като натриев хидрид, целесъобразно при температури между 0 и 150° C, предимно при температури между 0 и 50° C.

Последващото О-ацилиране се провежда целесъобразно в разтворител като метиленхлорид, хлороформ, тетрахлорометан, етер, тетрахидрофуран, диоксан, бензен, толуен, ацетонитрил или диметилформамид, евентуално в присъствие на средство, активиращо киселината или в присъствие на водоотнемащо средство, например в присъствие на етилов естер на хлоромравчената киселина, тионилхлорид, фосфорен трихлорид, фосфорен пентоксид, N,N'-дициклохексилкарбодиимид, N,N'-дициклохексилкарбодиимид/N-хидроксисукцинимид, N,N'-карбонилдиимидазол или N,N'-тионилдиимидазол, или трифенилфосфин/тетрахлорометан, евентуално в присъствие на неорганична основа като натриев карбонат или в присъствие на третична органична основа като триетиламин, пиридин или 4-диметиламинопиридин, които същевременно могат да служат като разтворител, при температури между -25 и 150°C, предимно при температури между -10°C и температурата на кипене на използвания разтворител. Последващото О-ацилиране се провежда, както е описано по-горе, предимно със съответния киселинен халогенид или киселинен анхидрид, при което може да не се използва разтворител.

Последващата редукция на карбонилния мост до хидроксиметилов мост се провежда в подходящ разтворител като метанол, метанол/вода, етанол, етер, тетрахидрофуран, диоксан или ледена оцетна киселина в присъствие на каталитично активиран водород, например на водород в присъствие на платина или паладий/въглен или в присъствие на метален хидрид като натриев борхидрид, литиев борхидрид или литиев алуминиев хидрид, при температури между 0 и 50°C, предимно при стайна температура.

Последващата редукция на карбонилния мост до метиленов мост се провежда в подходящ разтворител като метанол, етанол, етер, татрахидрофуран, диоксан или ледена оцетна киселина в присъствие на каталитично активиран водород, например на водород в присъствие на платина или палатий/възглен или в присъствие на метален хидрид като натриев борхидрид, литиев борхидрид или литиев алуминиев хидрид при повишени температури, например при температури между 30 и 150°C, предимно при температури между 50 и 100°C.

Последващото окисление на тиоетер се провежда предимно в разтворител или смес от разтворители, напр. вода, вода/пиридин, ацетон, ледена оцетна киселина, метиленхлорид, ледена оцетна киселина/ацетанхидрид, разрежена сярна киселина или трифлуорооцетна киселина и според използвания окислител при температури между -80 и 100°C.

За получаването на съответното S-оксидно съединение с общата формула (I) окислението се провежда целесъобразно с един еквивалент на използвания окислител, напр. с водороден пероксид в ледена оцетна киселина, трифлуорооцетна киселина или мравчена киселина при 0 до 20°C или в ацетон при 0 до 60°C с перкиселина като пермравчена киселина в ледена оцетна киселина или трифлуорооцетна киселина при 0 до 50°C или с т-хлоропербензоена киселина в метиленхлорид или хлороформ при -20 до 60°C, с натриев метаперйодат във воден метанол или етанол при -15 до 25°C, с бром в ледена оцетна киселина или водна оцетна киселина, с N-бромсукцинимид в етанол, с трет-бутилхипохлорит в метанол при -80 до -30°C, с йодобензодихлорид във воден пиридин при 0 до 50°C, с азотна киселина в ледена оцетна киселина при 0 до 20°C, с хромова киселина в ледена оцетна киселина или в ацетон при 0 до 20°C и

със сулфурилхлорид в метиленхлорид при -70°C , полученият при това тиоестер-хлорен комплекс се хидролизира целесъобразно във воден етанол.

За получаването на S,S-диоксидното съединение с общата формула (I) окислението се провежда целесъобразно с един, съотв. два или повече еквивалента на използвания окислител, напр. с водороден пероксид в ледена оцетна киселина/оцетен анхидрид, трифлуороцетна киселина или в мравчена киселина, при 20 до 100°C , или в ацетон при 0 до 60°C с перкиселина като пермравчена киселина или m-хлоропербензоена киселина в ледена оцетна киселина, трифлуороцетна киселина, метиленхлорид или хлороформ, при температури между 0 и 60°C , с азотна киселина в ледена оцетна киселина при 0 до 20°C , с хромова киселина или калиев перманганат в ледена оцетна киселина, вода/сярна киселина или в ацетон при 0 до 20°C .

Последващото взаимодействие на една гуазониева сол, например на хидрогенсулфат в сярна киселина или на хлорид в солна киселина се провежда целесъобразно в присъствие на тринатриев меден(I) тетрацианид в разтворител като вода, метанол/вода или вода/солна киселина. Необходимата за това гуазониева сол се получава в разтворител, например във вода/солна киселина, вода/сярна киселина, метанол/солна киселина, етанол/солна киселина или диоксан/солна киселина чрез гуазотиране на съответното аминосъединение с нитрит, например натриев нитрит или с естер на азотистата киселина при ниски температури, например при температури между -10 и 5°C .

Последващото взаимодействие на естер с амин се провежда предимно в разтворител като метанол, етанол, тетрахидрофуран, диоксан или в излишък на използвания амин

при температури между 0 и 70°C, предимно при температури между 20 и 50°C.

Последващата редукция на естерна група се провежда предимно в разтворител като диетилов етер, тетрахидрофуран или диоксан с комплексен метален хидрид като литиев борхидрид или литиевоалуминиев хидрид при температури между -20 и 80°C, предимно с литиев борхидрид или литиевоалуминиев хидрид в тетрахидрофуран/метанол при температури между 0 и 25°C.

Последващото взаимодействие на естерна група с алкохол се провежда предимно в съответния алкохол като разтворител в присъствие на друг разтворител като метиленхлорид или етер, предимно в присъствие на киселина като солна киселина при температури между 0 и 100°C, предимно при температури между 20 и 80°C.

Последващото ацилиране на амидинова или гуанидинова група се провежда целесъобразно в разтворител като метиленхлорид, хлороформ, диоксан, тетрахидрофуран или диметилформамид, предимно с киселинен халогенид или анхидрид, особено с хлорид-естер на въглената киселина или с халогенцианосъединение в присъствието на неорганична основа като натриев карбонат или натриева основа или третична органична основа като триетиламин, N-етил-диизопропиламин, пиридин или 4-диметиламинопиридин, които могат да служат и за разтворител, при температури между -25 и 100°C, предимно при температури между 0 и 50°C.

При описаните по-горе взаимодействия от а) до н) и при последващите взаимодействия наличните реакционноспособни групи като хидрокси-, карбокси-, фосфоно-, амидино-, гуанидино-, amino-, или алкиламиногрупи могат да бъдат защитени по време

на взаимодействието с обичайни защитни групи, които се отцепват отново след взаимодействието.

Като защитна група за хидроксилна група може да се използва например триметилсилиловата, ацетиловата, бензоиловата, трет-бутиловата, третиловата, бензиловата или тетрахидро-пираниловата група,

като защитна група за карбоксилна група може да се използва триметилсилиловата, метиловата, етиловата, трет-бутиловата, бензиловата или тетрахидропираниловата група,

като защитна група за амидино- или гуанидиногрупа може да се използва бензилоксикарбониловата група, а за гуанидино-групата - допълнително 4-метокси-2,3,6-триметилфенил-сулфониловата група,

като защитна група за фосфонова група може да се използва триметилсилиловата, метиловата, етиловата или бензиловата група и

като защитна група за амино-, алкиламино- или иминогрупа може да се използва ацетиловата, бензоиловата, етоксикарбониловата, трет-бутоксикарбониловата, бензилоксикарбониловата, бензиловата или метоксибензиловата група, а за аминогрупата - допълнително фталиловата група.

Евентуално последващото отцепване на използвана защитна група се провежда например хидролитично във воден разтворител, например във вода, метанол/вода, изопропанол/вода, тетрахидрофуран/вода или диоксан/вода, в присъствие на киселина като трифлуороцетна киселина, солна киселина или сярна киселина или в присъствие на алкална основа като натриев хидроксид или калиев хидроксид или посредством етерно разцепване, напр. в присъствие на йодотриметилсилан,

при температури между 0 и 100°C, предимно при температури между 10 и 50°C.

Отцепването на бензил-, метоксибензил- или бензилокси-карбонилна група се извършва например хидрогенолитично, например с водород в присъствие на катализатор като паладий/въглен в разтворител като метанол, етанол, диоксан, етилацетат или ледена оцетна киселина, евентуално с добавяне на киселина като солна киселина при температури между 0 и 50°C, предимно при стайна температура, и при налягане на водорода от 1 до 7 bar, предимно от 3 до 5 bar.

Отцепването на една метоксибензилова група може да се извърши и в присъствие на окислител като цериев(IV) амониев нитрат в разтворител като метиленхлорид, ацетонитрил или ацетонитрил/вода при температури между 0 и 50°C, предимно при стайна температура.

Отцепването на една трет-бутилова или трет-бутилоксикарбонилна група се извършва предимно посредством обработка с киселина като трифлуорооцетна киселина или солна киселина, евентуално с използване на разтворител като метиленхлорид, диоксан, етилацетат или етер.

Отцепването само на алкилова група от O,O'-диалкилфосфонова група се извършва например с натриев йодид в разтворител като ацетон, етилметилкетон, ацетонитрил или диметилформамид при температури между 40 и 150°C, предимно при температури между 60 и 100°C.

Отцепването на двете алкилови групи от O,O'-диалкилфосфонова група се извършва например с йодотриметилсилан или хлоротриметилсилан/натриев йодид в разтворител като метиленхлорид, хлороформ или ацетонитрил при

температури между 0°C и температурата на кипене на реакционната смес, предимно при температури между 20 и 60°C.

Отцепването на фталиловата група се извършва предимно в присъствие на хидразин или на първичен амин като метиламин, етиламин или n-бутиламин в разтворител като метанол, етанол, изопропанол, толуен/вода или диоксан при температури между 20 и 50°C.

Освен това, както бе споменато в началото, получените съединения с общата формула (I) мога да се разделят на техните енантиомери и/или диастереоизомери. Така например цис/транс-смеси могат да се разделят на цис- и транс-изомерите, а съединенията с най-малко един оптичноактивен въглероден атом могат да се разделят на техните енантиомери.

Така например получените цис/транс-смеси могат да се разделят на цис- и транс-изомери чрез хроматография, получените съединения с общата формула (I), които съществуват в рацемати, могат да се разделят на техните оптични антиподи по известни методи (виж Allinger N.L. и Eliel . E.L. в "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) и съединеният с общата формула (I) с най-малко два асиметрични въглеродни атома могат да се разделят на техните диастереоизомери въз основа на различните им физико-химични свойства по известни методи, напр. чрез хроматография и/или фракционна кристализация, които диастереоизомери, ако се явяват в рацемична форма, могат след това, както бе споменато по-горе, да се разделят на енантиомери.

Енантиомерното разделяне се извършва предимно чрез колонно разделяне върху хирални фази или чрез прекристализация от оптично активен разтворител или чрез взаимодействие с оптично активно вещество, което образува соли с рацемичното

съединение, особено с киселини и след това разделяне на така получената смес от диастереоизомерни соли, напр. въз основа на тяхната различа разтворимост, след което от чистите диастереоизомерни соли могат да се получат свободните антиподи чрез обработка с подходящи средства. Особено използвани оптично активни киселини са напр. D- и L-формите на винена киселина или дибензоилвинена киселина, ди-о-толилвинена киселина, ябълчена киселина, бадемова киселина, камфорсулфонова киселина, глутаминова киселина, аспарагинова киселина или хинова киселина.

По-нататък получените съединения с формула (I) могат да се превърнат в техните киселиноприсъединителни соли, особено за фармацевтично приложение в техните физиологично приемливи соли с неорганични и органични киселини. Като киселини за тази цел се имат предвид например солна киселина, бромоводородна киселина, сярна киселина, фосфорна киселина, фумарова киселина, янтарна киселина, млечна киселина или малеинова киселина.

Освен това така получените нови съединения с формула (I), ако съдържат карбоксилна група, могат да се превърнат по желание след това в техните присъединителни соли с неорганични или органични основи, особено за фармацевтично приложение в техните физиологично приемливи присъединителни соли. Като соли за тази цел се имат предвид например натриев хидроксид, калиев хидроксид, етаноламин, диетаноламин и триетаноламин.

Използваните като изходни вещества съединения с формули II до XXV са отчасти известни от литературата или се получават по методи, известни от литературата (виж примерите).

Използваните като изходни вещества съединения с обща формула XXIV се получават чрез взаимодействие на съединение с общата формула XX с карбонилдихалогенид или с N,N'карбонилбис(азол).

Както вече бе споменато в началото, новите циклични иминопроизводни с общата формула (I) и техните присъединителни соли, особено техните физиологично приемливи присъединителни соли с неорганични или органични киселини или основи проявяват ценни фармакологични свойства. Така съединенията с обща формула (I), в които В съдържа евентуално заместена амино- или иминогрупа или евентуално група, която *in vivo* се превръща в евентуално заместена амино- или иминогрупа, например амино- или иминогрупа, заместена с алкоксикарбонилна група, или Y-E съдържа карбоксилна, сулфо-, фосфоно- или O-метилфосфоногрупа или група, която *in vivo* може да се превърне в карбоксилна, сулфо-, фосфоно- или O-метилфосфоногрупа, например карбонилна група, заместена с алкоксигрупа, проявяват ценни фармакологични свойства, а именно освен противовъзпалителното действие и потискане разграждането на костите, особено антитромбозно, антиагрегационно и противотуморно, съотв. противометастазно действие.

Например, съединенията с общата формула (I) са изследвани за тяхното биологично действие, както следва:

1. Свързване на фибриноген с човешки тромбоцити

Кръв, получена чрез пункция на антекубитална вена се антикоагулира с тринатриев цитрат (крайна концентрация: 13 mM) и се центрифугира 10 минути при 170*g. Намиращата се в супернатантата плазма, богата на кръвни плочки се подава на Sepharose 2B-колона (Pharmacia) и се елуира с 90 mM разтвор на готварска сол, 14 mM тринатриев цитрат, 5mM глюкоза и 50

mM трис(хидроксиметил)аминометан, с рН 7.4. Появяващите се преди плазмените протеини гелфилтрирани плочки (GFP) се използват за опитите за свързване.

50 μ l от 60 mM разтвор на калциев хлорид, 50 μ l от 0.6 mM аденозиндифосфатен разтвор, 100 μ l разтвор на веществото, съотв. разтворител и 50 μ l разтвор на фибриноген (съдържащ 3 μ g 125-J-фибриноген) се добавят към 750 μ l GFP и се инкубират 20 минути при стайна температура. Неспецифичното свързване се определя в присъствие на 3 mg/ml студен фибриноген.

900 μ l от инкубата се отпипетирват внимателно върху 250 μ l силиконово масло (AP 38: AR 20, 1:2 v/v, Wacker Chemie) в епруветки Eppendorf и се центрифугира 2 минути при 10 000*g. Водната надстойка и една част от маслото се изтеглят, върхът на епруветката с пелета от кръвните плочки се отрязва и в гама-брояч се определя количеството на свързания фибриноген. От една концентрационна поредица се определя концентрацията на веществото, което потиска до 50% свързването на фибриноген и се обозначава като IC₅₀.

2. Антитромбозно действие

Методика

Тромбоцитната агрегация се измерва по метода на Born и Cross (J.Physiol. 170, 397 (1964)) в плазма от здрави индивиди участващи в опитите, богата на кръвни плочки. За потискане на съсирването кръвта се смесва с натриев цитрат 3,14% в съотношение 1:10.

Колаген-индуцирана агрегация

Ходът на намаляване на оптичната плътност на суспензията с кръвни плочки се измерва фотометрично и се регистрира след добавяне на веществото, предизвикващо агрегацията. От наклона на кривата за плътността се прави оценка за агрегационната скорост. Точката от кривата, в

която има най-висока пропускливост на светлина служи за оценка на "оптичната плътност".

Количеството колаген се избира възможно малко, но все пак такова, че да се получи необратим ход на реакционната крива. Използва се колаген от търговската мрежа на фирмата Normonchemie, Мюнхен. Преди добавянето на колаген плазмата се инкубира съответно 10 минути с веществото при 37°C.

От получените резултати се определя графично EC_{50} , която стойност се отнася до 50%-но изменение на "оптичната плътност" в смисъл на потискане на агрегацията.

Следващата таблица съдържа получените резултати:

вещество (пример No)	тест свързване на фибриноген IC_{50} [μM]	задържане на агрегацията на плочките EC_{50} [μM]
3(2)	2,3	1,9
3(166)	0.42	1.0
4	0.032	0.9
4(1)	0.024	0.17
4(3)	0.031	0.06
4(10)	0.05	2.6
4(36)	0.041	0.41
4(40)	0.17	2.0
4(41)	2.8	19.0
4(46)	0.69	12.0
4(51)	0.027	0.08
4(56)	0.02	0.06
4(58)	0.02	0.21
4(70)	0.4	19.0
4(88)	0.23	2.8
4(92)	0.026	0.1
14(8)	4.6	20.0
19(1)	4.7	66.0
20	1.2	5.8
20(1)	2.2	33.0
35	4.6	11.0

Освен това например съединението от пример 34(1) задържа колаген-индуцираната тромбоцитна агрегация *ex vivo* при маймуни Rhesus след орално приложение на 1 mg/kg в продължение на повече от 8 часа.

Новите съединения се понасят добре, тъй като приблизителната стойност LD₅₀ на съединението от пример 4(3) при плъхове е над 100 mg/kg при интравенозно приложение, а това на съединението от пример 34(1) при плъхове е над 2000 mg/kg при орално приложение.

Въз основа на инхибиращото си действие върху взаимодействията клетка-клетка, съотв. клетка-матрикс новите циклични иминопроизводни с общата формула (I) и техните физиологично приемливи присъединителни соли са подходящи за лечение, съответно за профилактика на болести, при които се появяват по-малки или по-големи агрегати от клетки или клетъчно-матриксните взаимодействия играят някаква роля, например при лечение, съотв. профилактика на венозни и артериални тромбози, на церебралноваскуларни заболявания, белодробни емболии, сърдечни инфаркти, артериосклероза, остеопороза и метастази на тумори, и при лечение на генетично обусловени или също придобити смущения на взаимодействие между клетките или с плътни структури. Освен това са подходящи за съвместна терапия при тромбоза с фибринолитици или за съдова интервенция като транслуминална ангиопластика или също за терапия на шокови състояния, на псориазис, диабет и възпаления.

За лечение, съответно профилактика на горе споменатите заболявания дозата е между 0.1 µg и 30 mg/kg телесно тегло, предимно от 1 µg до 15 mg/kg телесно тегло, при до 4 приемания на ден. За тази цел получените съгласно изобретението

съединения с формула (I), евентуално в комбинация с други активни субстанции като тромбоксан-рецептор-антагонисти и инхибитори на синтеза на тромбоксан или техни комбинации, серотонин-антагонисти, α -рецепторантагонисти, алкилнитрати като глицериннитрат, инхибитори на фосфодиестеразата, простациклин и техни аналози, фибринолитици като tPA, проурокиназа, урокиназа, стрептокиназа, или антикоагуланти като хепарин, дерматансулфат, активиран протеин С, витамин К-антагонисти, хирудин, инхибитори на тромбина или на други активирани фактори на съсирването, заедно с един или повече инертни обичайни носители и/или разредители, напр. с царевично нишесте, млечна захар, микрочисталинна целулоза, магнезиев стеарат, поливинилпиролidon, лимонена киселина, винена киселина, вода, вода/етанол, вода/глицерин, вода/сорбит, вода/полиетиленгликол, пропиленгликол, стеарилалкохол, карбоксиметилцелулоза, циклодекстрин като хидроксипропил- β -циклодекстрин или маслосъдържащи вещества като твърда мазнина и техни подходящи смеси, се преработват в обичайните препарати като таблетки, гражета, капсули, прахове, суспензии, разтвори, спрейове или свещички.

Примери за изпълнение на изобретението

Следващите примери поясняват изобретението по-подробно:

Получаване на изходните съединения:

Пример I

(S)-1-(4-фенилбутил)-5-[(третилокси)метил]-2-пиролонинон

Към 6 g натриев хидрид (55-60%-на дисперсия в парафиново Масло) в 50 ml сух диметилформамид се прибавят на капки при разбъркване и охлаждане с лед 40 g (S)-5-[(третилокси)метил]-2-

пиролуидион в 150 ml сух диметилформамид. После се бърка 2 часа при стайна температура и след това се прибавят на капки 32 g 4-фенилбутилбромид в 50 ml сух диметилформамид. След 18 часа бъркане при стайна температура сместа се изсипва върху лед, екстрахира се три пъти с етилацетат, обединените органични фази се промиват с вода, сушат се над натриев сулфат и се концентрират. Суровият продукт се очиства чрез колонна хроматография върху силикагел с толуен/ацетон (4:1).

Добив: 51.5 g (94% от теорет. стойност),

R_f-стойност: 0.41 (силикагел; толуен/ацетон = 4:1)

По аналогичен начин се получават:

(1) (5S)-1-(4-метоксибензил)-5-[(третилокси)метил]-2-пиролуидион

R_f-стойност: 0.50 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 1:1)

Изчислено: C 80.48 H 6.54 N 2.93

Намерено: C 80.21 H 6.74 N 2.75

(2) (S)-1-[3-(4-бензилоксифенил)пропил]-5-[(третилокси)метил]-2-пиролуидион

R_f-стойност: 0.47 (силикагел; толуен/ацетон = 4:1)

Пример II

(S)-1-(4-фенилпропил)-5-[(третилокси)метил]-2-пиролуидион

203.7 g (S)-5-[(третилокси)метил]-2-пиролуидион, 3 l толуен, 1.4 l 50%-натриева основа, 139.4 g 3-фенилпропилбромид и 10 g метилтриоктиламониев хлорид се бъркат енергично под аргон при стайна температура в продължение на 25 часа. След това се прибавят 40 ml 3-фенилпропилбромид и се бърка още 24 часа. Сместа се разпределя между толуен и вода, органичната фаза се отделя, суши се над магнезиев сулфат, след това се бърка половин час с 5 лъжици активен въглен, филтрува се и се изпарява на ротационен изпарител. Остатъкът се

хроматографира с колона със силикагел и с метиленхлорид и след това с етилацетат. Кристалинният остатък след изпаряване се прекристализира от изопропанол/вода (4:1).

Добув: 234.3 g (86% от теорет. стойност),

Точка на топене: 103-104°C

R_f-стойност: 0.71 (силикагел; етилацетат)

По аналогичен начин се получават:

(1) (S)-1-(3-циклохексилпропил)-5-[(тритилокси)метил]-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.14 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 100:1)

(2) (R)-1-(3-фенилпропил)-5-[(тритилокси)-метил]-2-пиролидинон

Точка на топене: 109°C

R_f-стойност: 0.37 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 2:1)

Изчислено: C 83.33 H 6.99 N 2.94

Намерено: C 83.31 H 7.15 N 2.95

(3) (R,S)-5-(4-метоксифенил)-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.09 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 2:1)

Изчислено: C 77.64 H 7.49 N 4.53

Намерено: C 77.33 H 7.58 N 4.53

(4) (S)-1-бензил-5-[(тритилокси)метил]-2-пиролидинон

Точка на топене: 103-104°C

(5) (S)-1-изобутил-5-[(тритилокси)метил]-2-пиролидинон

Точка на топене: 91-93°C

R_f-стойност: 0.68 (силикагел; етилацетат)

(6) (S)-1-(2-фенилетил)-5-[(тритилокси)метил]-2-пиролидинон

Точка на топене: 95-98°C

(7) (S)-1-(4-фенилоксибутил)-5-[(тритилокси)-метил]-2-пиролидинон

Точка на топене: 69-72°C

(8) (S)-1-[2-(бензилокси)етил]-5-[(третилокси)-метил]-2-пиролидинон

Точка на топене: 78-80°C

R_f-стойност: 0.60 (силикагел; етилацетат)

(9) (S)-1-метил-5-[(третилокси)-метил]-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.41 (силикагел; етилацетат)

Пример III

(S)-1-(3-фенилпропил)-5-[(третилокси)метил]-2-пиролидинон

Към 2255 g (S)-5-[(третилокси)метил]-2-пиролидинон и 1005 ml 3-фенилпропилбромид в 4.5 l толуен се прибавят на порции 741 g калиев трет-бутилат при енергично разбъркване и стайна температура и след това се бърка 17 часа при стайна температура. Реакционната смес се смесва с 4 l вода и се подкислява с лимонена киселина. Водната фаза се отделя, екстрахира се с 1 l толуен и обединените толуенови фази се промиват три пъти с по 1.5 l вода. Органичната фаза се суши над натриев сулфат, филтрува се и се разделя на две еднакви порции. Разтворите се изпаряват по отделно на ротационен изпарител и остатъците се разбъркват с по 4 l горещ циклохексан. Охлажда се при разбъркване и кристалинната утайка се филтрува на нуч-филтър. Двете порции се промиват с циклохексан и се сушат.

Добив: общо 2532 g (88.7% от теорет. стойност),

Точка на топене: 103°C

R_f-стойност: 0.26 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 50:1)

Пример IV

(3R,5S)-3-алил-1-(3-фенилпропил)-5-[(третилокси)метил]-2-пиролидинон

225 ml диизопропиламин се разтварят в 250 ml тетрахидрофуран и при охлаждане в баня от сух лед и метанол

се смесват на порции с 1000 ml от 1.6-моларен разтвор на п-бутиллитий в н-хексан. Охлажда се до -75°C и разтвор на (S)-1-(3-фенилпропил)-5-[(тритилокси)метил]-2-пиролидинон в 2000 ml тетрахидрофуран се прибавя на капки по такъв начин, че температурата да остава между -75°C и -65°C . Бърка се още 32 часа при -75°C и след това в продължение на един час се прибавя разтвор на 134 ml алилбромид в 150 ml тетрахидрофуран, при което температурата се поддържа между -75 и -65°C , и след това се бърка още един час при -75°C . Остава се сместа да се затопли до стайна температура и след това се изсипва в 2000 ml полунаситен разтвор на готварска сол. Екстрахира се с етилацетат, промива се с етилацетат, органичната фаза се промива с вода, суши се с натриев сулфат и разтворителят се отгестилира под вакуум. Останалият суров продукт се използва по-нататък без допълнително пречистване, същият съдържа малко проценти от (3S,5S)-изомера (R_f -стойност: 0.55 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 2:1).

Добив: общо 788 g (100% от теорет. стойност),

R_f -стойност: 0.63 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 2:1)

По аналогичен начин се получават:

(1) (3R,5S)-3-алил-1-фенил-5-[(тритилокси)метил]-2-пиролидинон

R_f -стойност: 0.53 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 1:1)

Изчислено: C 83.69 H 6.60 N 2.96

Намерено: C 83.40 H 7.08 N 2.83

(2) (3R,5S)-3-алил-1-(3-циклохексилпропил)-5-[(тритилокси)метил]-2-пиролидинон

R_f -стойност: 0.50 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 8:2)

Изчислено: C 82.88 H 8.31 N 2.68

Намерено: C 82.68 H 8.56 N 2.46

(3) (3R,5S)-3-алил-1-(4-метоксибензил)-5-[(третилокси)-метил]-2-пиролидинон

Точка на топене: 130-132°C

R_f-стойност: 0.38 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 8:2)

Изчислено: C 81.21 H 6.81 N 2.71

Намерено: C 81.16 H 6.85 N 2.53

(4) (3R,5S)-3-алил-1-(3-фенилпропил)-5-[(третилокси)-метил]-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.60 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 2:1)

(5) (3R,S;5S,R)-3-алил-5-(4-метоксибензил)-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.23 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 2:1)

Изчислено: C 79.05 H 7.79 N 4.01

Намерено: C 78.82 H 7.60 N 4.18

(6) (3R,5S)-3-алил-1-(4-фенилбутил)-5-[(третилокси)метил]-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.53 (силикагел; толуен/ацетон = 4:1)

(7) (3R,5S)-3-алил-1-изобутил-5-[(третилокси)метил]-2-пиролидинон

Точка на топене: 75-77°C

R_f-стойност: 0.25 (силикагел; петролев етер/трет-бутилметилетер = 2:1)

(8) (6R,8S)-6-алил-3-циклохексил-перхидропироло[1,2-с]оксазол-5-он

R_f-стойност: 0.43 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 2:1)

страничен продукт: (8S)-3-циклохексил-6,6-диалилперхидропироло[1,2-с]оксазол-5-он

R_f-стойност: 0.52 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 4:1)

(9) (6R,8S)-6-алил-3-трет-бутил-перхидропироло[1,2-с]оксазол-5-он

R_f-стойност: 0.29 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 4:1)
 (10) (3R,5S)-3-алил-3-метил-1-(3-фенилпропил)-5-[(третилокси)-метил]-2-пирролидинон

R_f-стойност: 0.63 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 2:1)
 (11) (3R,5S)-3-метил-1-(3-фенилпропил)-5-[(третилокси)метил]-2-пирролидинон

алкилиращо средство: метилйодид,

R_f-стойност: 0.59 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 2:1)
 (12) (3R,5S)-3-алил-1-бензил-5-[(третилокси)метил]-2-пирролидинон

Точка на топене: 113-116°C

(13) (3R,5S)-3-алил-1-(2-фенилетил)-5-[(третилокси)метил]-2-пирролидинон

R_f-стойност: 0.47 (силикагел; толуен/ацетон = 8:1)

(14) (3R,5S)-3-алил-1-(4-фенилбутил)-5-[(третилокси)метил]-2-пирролидинон

R_f-стойност: 0.53 (силикагел; толуен/ацетон = 4:1)

(15) (3R,5S)-3-алил-1-(4-фенилоксибутил)-5-[(третилокси)-метил]-2-пирролидинон

R_f-стойност: 0.38 (силикагел; толуен/ацетон = 8:1)

(16) (3R,5S)-3-алил-1,3-бис(3-фенилпропил)-5-[(третилокси)-метил]-2-пирролидинон

R_f-стойност: 0.66 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 2:1)

(17) (3R,5S)-1,3-бис-(3-фенилпропил)-5-[(третилокси)метил]-2-пирролидинон

алкилиращо средство: 3-фенилпропилбромид

R_f-стойност: 0.66 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 2:1)

(18) (3R,5S)-3-алил-3-(n-бутил)-1-(3-фенилпропил)-5-[(третилокси)метил]-2-пирролидинон

R_f-стойност: 0.70 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 2:1)

(19) (3R,5S)-3-(n-бутил)-1-(3-фенилпропил)-5-[(третилокси)-метил]-2-пиролуидион

алкилиращо средство: n-бутилйодид

R_f-стойност: 0.69 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 2:1)

(20) (3R,5S)-3-алил-1-[3-(4-бензилоксифенил)пропил]-5-[(третилокси)метил]-2-пиролуидион

R_f-стойност: 0.63 (силикагел; толуен/ацетон = 4:1)

(21) (3R,S;5R,S)-3-алил-3-метил-1-(3-фенилпропил)-5-[(третилокси)метил]-2-пиролуидион

алкилиращо средство: метилйодид

R_f-стойност: 0.72 (силикагел; метиленхлорид/етанол = 15:1)

(22) (3R,S;5S,R)-3-алил-1-(3-фенилпропил)-5-[(третилокси)-метил]-2-пиролуидион

R_f-стойност: 0.36 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 5:1)

(23) (3R,5S)-3-(1-бутен-4-ил)-1-(3-фенилпропил)-5-[(третилокси)-метил]-2-пиролуидион

R_f-стойност: 0.60 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 19:1)

(24) (3R,S;4R,S)-3-алил-1-(3-фенилпропил)-5-[(третилокси)-метил]-2-пиролуидион

R_f-стойност: 0.87 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 30:1)

(25) (6S,8S)-6-алил-3-трет-бутилперхидропироло[1.2-с]оксазол-5-он (хроматографски отделен страничен продукт от пример IV (11));

R_f-стойност: 0.48 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 4:1)

(26) (6S,8S)-6-алил-3-циклохексил-6-метил-перхидропироло[1.2-с]-оксазол-5-он

R_f-стойност: 0.53 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 7:3)

Изчислено: C 72.96 H 9.57 N 5.32

Намерено: C 73.10 H 9.74 N 5.50

(27) (6R,S;8S)-3-циклохексил-6-метилперхидропироло[1.2-с]-оксазол-5-он

R_f-стойност: 0.33 и 0.46 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 7:3)

(28) (3R,5S)-3-алил-1-[2(бензилокси)етил]-5-[(третилокси)-метил]-2-пиролуидион

R_f-стойност: 0.50 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 7:3)

Изчислено: C 81.30 H 7.00 N 2.60

Намерено: C 81.15 H 7.20 N 2.49

(29) (6S;8R)-6-алил-3-циклохексилперхидропироло[1.2-с]-оксазол-5-он

R_f-стойност: 0.29 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 4:1)

Изчислено: C 72.25 H 9.30 N 5.62

Намерено: C 71.96 H 9.46 N 5.44

(30) (3S,5S)-1-(бензилоксикарбонил)-3-[(трет-бутилокси)-карбонил]метил]-5-[(третилокси)-метил]-2-пиролуидион

Като основа се използва литиев хексаметилдисилацид, а като алкилиращо средство - трет-бутилов естер на бромоецетна киселина.

R_f-стойност: 0.66 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 2:1)

Изчислено: C 75.35 H 6.49 N 2.31

Намерено: C 75.17 H 6.65 N 2.50

(31) (3R,5S)-3-(3-цианопропил)-1-метил-3-[(третилокси)-метил]-2-пиролуидион

Алкилиращо средство: 4-йодобутаннитрил

R_f-стойност: 0.66 (силикагел; етилацетат)

(32) (3R,5S)-3-(3-цианопропил)-1-изобутил-5-[(третилокси)-метил]-2-пиролуидион

Алкилиращо средство: 4-йодобутаннитрил.

R_f-стойност: 0.50 (силикагел; толуен/ацетон = 4:1)

(33) (3R,5S)-3-(1-пентен-5-ил)-1-(3-фенилпропил)-5-[(третилокси)-метил]-2-пиролуидион

Алкилиращо средство: 5-бромо-1-пентен.

R_f-стойност: 0.29 (силикагел; етер/хексан = 1:1)

(34) (3R,S;4R,S)-3-алил-1-(4-метоксибензил)-4-[(третилокси)-метил]-2-пиролуидион

R_f-стойност: 0.22 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 4:1)

(35) (3S,5S)-1-(бензилоксикарбонил)-3-[(метоксикарбонил)-метил]-5-[(третилокси)-метил]-2-пиролуидион

Като основа се използва литиев хексаметилдисилацид, а като алкилиращо средство - метилов естер на бромоецетната киселина.

R_f-стойност: 0.54 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 2:1)

Изчислено: C 74.58 H 5.90 N 2.49

Намерено: C 74.61 H 6.09 N 2.43

(36) (3R,S;4R,S)-3-алил-1-(4-метоксибензил)-3-метил-4-[(третилокси)метил]-2-пиролуидион

R_f-стойност: 0.41 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 3:1)

(37) (3R,S;4R,S)-1-(4-метоксибензил)-3-метил-4-[(третилокси)-метил]-2-пиролуидион

Като съразтворител се използва 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрахидро-2(1H)пиримидон.

R_f-стойност: 0.36 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 2:1)

Пример V

(3R,5S)-3-алил-5-хидроксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролуидион

Разтвор на 690 g (3R,5S)-3-алил-1-(3-фенилпропил)-5-[(третилокси)метил]-2-пиролуидион в 2000 ml метанол се смесва с 650 ml 5N солна киселина, бърка се 3 часа при 40°C и 2 дена при стайна температура. Получената утайка се разтваря чрез загряване до 50°C и се бърка още 16 часа при стайна

температура. Получената утайка се отфильтрува и филтратът се концентрира до започване на кристализация (до около 1500 ml). След отфильтруване на утайката филтратът се концентрира, остатъкът се разтваря в метиленхлорид, органичната фаза се промива и се суши.

Добив: общо 365 g (100% от теорет. стойност),

R_f -стойност: 0.12 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 30:1)

По аналогичен начин се получават:

(1) (3R,5S)-3-алил-1-(3-циклохексилпропил)-5-хидроксиметил-2-пиролидинон

R_f -стойност: 0.20 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 1:1)

(2) (3R,5S)-3-алил-1-(4-метоксибензил)-5-хидроксиметил-2-пиролидинон

R_f -стойност: 0.33 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 1:2)

(3) (3R,5S)-3-алил-5-хидроксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f -стойност: 0.43 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 15:1)

Изчислено: C 74.69 H 8.48 N 5.12

Намерено: C 74.85 H 8.56 N 5.00

(4) (3R,5S)-3-алил-5-хидроксиметил-1-(4-фенилбутил)-2-пиролидинон

R_f -стойност: 0.18 (силикагел; толуен/ацетон = 4:1)

(5) (3R,5S)-3-алил-5-хидроксиметил-1-изобутил-2-пиролидинон

R_f -стойност: 0.26 (силикагел; етилацетат)

(6) (3R,5S)-3-алил-5-хидроксиметил-3-метил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f -стойност: 0.16 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 2:1)

(7) (3R,5S)-3-алил-1-бензил-5-хидроксиметил-2-пиролидинон

R_f -стойност: 0.63 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 10:1)

(8) (3R,5S)-3-алил-5-гидроксиметил-1-(2-фенилетил)-2-пиролидинон

R_f-стойность: 0.49 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 10:1)

(9) (3R,5S)-3-алил-5-гидроксиметил-1-(4-фенилбутил)-2-пиролидинон

R_f-стойность: 0.28 (силикагел; толуен/ацетон = 4:1)

(10) (3R,5S)-3-алил-5-гидроксиметил-1-(4-фенилоксибутил)-2-пиролидинон

R_f-стойность: 0.36 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 10:1)

(11) (3R,5S)-3-алил-5-гидроксиметил-1,3-бис(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойность: 0.28 (силикагел; циклоhexан/етилацетат = 2:1)

(12) (3R,5S)-3-алил-3-(п-бутил)-5-гидроксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойность: 0.25 (силикагел; циклоhexан/етилацетат = 10:1)

(13) (3R,5S)-3-алил-1-[3-(4-бензилоксифенил)пропил]-5-гидроксиметил-2-пиролидинон

R_f-стойность: 0.13 (силикагел; толуен/ацетон = 4:1)

(14) (3R,S;5R,S)-3-алил-5-гидроксиметил-3-метил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойность: 0.39 (силикагел; метиленхлорид/этанол = 15:1)

(15) (3R,5S)-3-(1-бутен-4-ил)-5-гидроксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойность: 0.70 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 9:1)

(16) (3R,S;4R,S)-3-алил-4-гидроксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойность: 0.47 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 9:1)

(17) (3R,5S)-3-алил-1-[2-(бензилокси)этил]-5-гидроксиметил-2-пиролидинон

R_f-стойность: 0.47 (силикагел; этилацетат)

Изчислено x 0.5 H₂O: C 68.43 H 8.11 N 4.69

Намерено: C 68.59 H 8.14 N 4.41

(18) (3R,S;4R,S)-3-алил-4-хидроксиметил-1-(4-метоксибензил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.31 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 1:2)

Изчислено: C 69.80 H 7.69 N 5.09

Намерено: C 69.84 H 7.84 N 4.96

(19) (3R,S;4R,S)-3-алил-4-хидроксиметил-1-(4-метоксибензил)-3-метил-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.44 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 1:2)

Изчислено: C 70.56 H 8.01 N 4.84

Намерено: C 70.40 H 8.07 N 4.82

(20) (3R;5S)-3-(3-цианопропил)-5-хидроксиметил-1-метил-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.33 (силикагел; етилацетат/метанол = 9:1)

(21) (3R;5S)-3-(3-цианопропил)-5-хидроксиметил-1-изобутил-2-пиролидинон

Точка на топене: 46-48°C

R_f-стойност: 0.45 (силикагел; етилацетат/метанол = 9:1)

Пример VI

(3R,5S)-3-алил-5-[(метансулфонилокси)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

Разтвор на 54.7 g (3R,5S)-3-алил-5-хидроксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон в 500 ml метиленхлорид се охлажда до -10°C и при разбъркване се прибавя най-напред 16 ml метансулфонилхлорид и след това разтвор на 29.4 ml триетиламин в 50 ml метиленхлорид, при което температурата се поддържа на -10°C. Остава се да се затопли до стайна температура и да реагира още 1 час. Полученият разтвор се

промива последователно с вода, 0.5 N воден разтвор на амоняк и вода и се концентрира.

Добив: 70 g (100% от теорет. стойност),

R_f-стойност: 0.61 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 30:1)
(след двукратно проявяване).

По аналогичен начин се получават:

(1) (3S,5S)-5-[(метансулфонилокси)метил]-3-[(метокси-карбонил)метил]-1-фенил-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.63 (силикагел; хлороформ/метанол = 95:5)

(2) (3R,5S)-3-алил-1-(3-циклохексилпропил)-5-[(метансулфонилокси)метил]-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.26 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 6:4)

Изчислено: C 60.47 H 8.74 N 3.92 S 8.97

Намерено: C 60.30 H 8.79 N 3.79 S 8.92

(3) (3R,5S)-3-алил-1-(4-метоксибензил)-5-[(метансулфонилокси)метил]-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.38 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 1:1)

Изчислено: C 57.77 H 6.56 N 3.96 S 9.07

Намерено: C 57.89 H 6.76 N 3.75 S 8.93

(4) (3S,5R)-3-алил-5-[(метансулфонилокси)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.63 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 1:2)

Изчислено: C 61.51 H 7.17 N 3.99 S 9.12

Намерено: C 61.30 H 7.37 N 3.70 S 8.88

(5) (3R,5S)-3-алил-5-[(метансулфонилокси)метил]-1-(4-фенилбутил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.38 (силикагел; толуен/ацетон = 4:1)

(6) (3R,5S)-3-алил-1-изобутил-5-[(метансулфонилокси)метил]-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.69 (силикагел; етилацетат)

(7) (3R,5S)-3-алил-5-[(метансулфонилокси)метил]-2-пиролидинон

Точка на топене: 62-63 °C.

R_f-стойност: 0.40 (силикагел; етилацетат)

(8) (3R,5S)-3-алил-5-[(метансулфонилокси)метил]-3-метил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.50 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 15:1)

(9) (3R,5S)-3-алил-1-бензил-5-[(метансулфонилокси)метил]-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.75 (силикагел; етилацетат)

(10) (3R,5S)-3-алил-5-[(метансулфонилокси)метил]-1-(2-фенил-етил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.73 (силикагел; етилацетат)

(11) (3R,5S)-3-алил-5-[(метансулфонилокси)метил]-1-(4-фенилбутил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.38 (силикагел; толуен/ацетон = 4:1)

(12) (3R,5S)-3-алил-5-[(метансулфонилокси)метил]-1-(4-фенилоксибутил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.64 (силикагел; етилацетат)

(13) (3R,5S)-3-алил-5-[(метансулфонилокси)метил]-1,3-бис(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.53 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 40:1)

(14) (3R,5S)-3-алил-3-(п-бутил)-5-[(метансулфонилокси)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.53 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 40:1)

(15) (3R,5S)-3-алил-1-[3-(4-бензилоксифенил)пропил]-5-[(метансулфонилокси)метил]-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.47 (силикагел; толуен/ацетон = 2:1)

(16) (3S,5S)-5-[(метансулфонилокси)метил]-3-[(метокси-карбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.36 (силикагел; метиленхлорид/етанол = 15:1)

(17) (3R,S;5R,S)-3-алил-5-[(метансулфонилокси)метил]-3-метил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.58 (силикагел; метиленхлорид/етанол = 15:1)

(18) 1-бензилокси-3-[3-(метансулфонилокси)пропил]бензен.

Провежда се в пиридин.

R_f-стойност: 0.92 (силикагел; метиленхлорид)

(19) 1-бензилокси-4-[3-(метансулфонилокси)пропил]бензен.

Провежда се в пиридин.

R_f-стойност: 0.75 (силикагел; метиленхлорид)

(20) 4-[4-(метансулфонилокси)бутил]анизол.

Като разтворител се използва тетрахидрофуран, а като основа - пиридин.

R_f-стойност: 0.81 (силикагел; метиленхлорид)

(21) (3R,5S)-3-алил-1-(трет-бутилоксикарбонил)-5-[(метансулфонилокси)метил]-пиролидин

R_f-стойност: 0.65 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 1:1)

(22) (3S,5S)-3-алил-5-[(метансулфонилокси)метил]-2-пиролидинон

Точка на топене: 74-76 °C.

R_f-стойност: 0.32 (силикагел; етилацетат)

(23) (3R,5S)-3-алил-5-[(метансулфонилокси)метил]-3-метил-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.46 (силикагел; етилацетат)

(24) (3R,5S)-3-алил-1-[2-(бензилокси)етил]-5-[(метансулфонилокси)метил]-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.59 (силикагел; хлороформ/метанол = 95:5)

(25) (3S,5R)-3-алил-5-[(метансулфонилокси)метил]-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.38 (силикагел; етилацетат)

(26) (3S,5S)-3-[(трет-бутилоксикарбонил)метил]-5-[(метансулфонилокси)метил]-2-пиролидинон

Точка на топене: 114-116 °C.

R_f-стойност: 0.47 (силикагел; толуен/ацетон = 1:3)

Изчислено: C 46.89 H 6.89 N 4.56 S 10.43

Намерено: C 46.90 H 6.79 N 4.84 S 10.17

(27) (3R,5S)-3-(3-цианопропил)-5-[(метансулфонилокси)метил]-1-метил-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.29 (силикагел; етилацетат)

(28) (3R,5S)-3-(3-цианопропил)-1-изобутил-5-[(метансулфонилокси)метил]-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.63 (силикагел; етилацетат/метанол = 9:1)

(29) (3S,5S)-5-[2-(метансулфонилокси)етил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.68 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 19:1)
(след двукратно проявяване)

(30) (3R,5S)-5-[(метансулфонилокси)метил]-3-[3-(метоксикарбонил)пропил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.36 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 19:1)

(31) (S)-3,3-диалил-5-[(метансулфонилокси)метил]-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.56 (силикагел; етилацетат)

(32) (3R,S;4R,S)-3-алил-4-[(метансулфонилокси)метил]-1-(4-метоксибензил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.38 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 1:2)

Изчислено: C 57.77 H 5.56 N 3.96 S 9.07

Намерено: C 57.60 H 6.40 N 4.02 S 9.31

(33) (3S;5S)-5-[(метансулфонилокси)метил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пиролидинон

Точка на топене: 85-87 °C.

R_f-стойност: 0.42 (силикагел; ацетон/петролев етер = 4:1)

Изчислено: C 40.75 H 5.70 N 5.28 S 12.09

Намерено: C 40.63 H 5.50 N 5.45 S 12.01

(34) (3R,S;4R,S)-3-алил-4-[(метансулфонилокси)метил]-1-(4-метоксибензил)-3-метил-2-пиролидион

R_f-стойност: 0.53 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 1:2)

Изчислено: C 58.83 H 6.86 N 3.81 S 8.73

Намерено: C 58.52 H 6.70 N 3.71 S 8.70

(35) 1-(4'-циано-4-бифенилил)-4-[(метансулфонилокси)метил]-2-пиролидион

Точка на топене: 183-186 °C.

R_f-стойност: 0.47 (силикагел; етилацетат)

Изчислено: C 61.61 H 4.90 N 7.56 S 8.65

Намерено: C 61.43 H 4.90 N 7.47 S 8.62

Пример VII

(3R;5S)-3-алил-5-[(4-нитрофенил)оксиметил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидион

Получено аналогично на пример CVIII от (3R;5S)-3-алил-5-[(метансулфонилокси)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидион и 4-нитрофенол.

R_f-стойност: 0.50 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 2:1)

Изчислено: C 70.03 H 6.64 N 7.10

Намерено: C 69.88 H 6.72 N 7.04

Пример VIII

(3S;5S)-5-[(4'-аминокарбонил-3'-хлоро-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидион

Получено аналогично на пример CIX от (3S;5S)-5-[(метансулфонилокси)метил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидион и 4'-аминокарбонил-3'-хлоро-4-хидроксибифенил

R_f-стойност: 0.40 (силикагел; етилацетат)

Изчислено: C 67.34 H 5.84 N 5.24 Cl 6.63

Намерено: C 67.25 H 5.92 N 5.23 Cl 6.52

Пример IX

(3S,5S)-3-[(метоксикарбонил)метил]-5-[(4-нитрофенил)-оксиметил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

Получено аналогично на пример CXI чрез окисление на (3R;5S)-3-алил-5-[(4-нитрофенил)оксиметил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон и последващо естерифициране с метанол

R_f-стойност: 0.40 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 1:1)

Изчислено: C 64.78 H 6.15 N 6.15

Намерено: C 64.95 H 6.31 N 6.51

Междинен продукт:

(3S,5S)-3-карбоксиметил-5-[(4-нитрофенил)оксиметил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.90 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 10:1)

Изчислено: C 64.07 H 5.87 N 6.79

Намерено: C 63.88 H 5.91 N 6.63

Пример X

(S)-1-фенил-5-[(третилокси)метил]-2-пиролидинон

500 ml двугърлена колба се окомплектова с обратен хладник, магнитна бъркалка и сокслетов апарат с екстракционен патрон с 10 g калциев карбонат и 20 g силикагел. В тази апаратура се загряват под обратен хладник 17 g (S)-5-[(третилокси)метил]-2-пиролидинон, 24.3 g йодобензен, 1.3 g меден прах и 11.8 g калиев ацетат със 120 ml диметилформамид в продължение на 7 часа. Охлажда се, екстракционният патрон се сменя и след това се загрява още 1.5 часа под обратен хладник. След това диметилформамидът се изпарява под вакуум на водна помпа с ротационен изпарител и остатъкът се разбърква с 400 ml етилацетат и 400 ml вода и се бърка 30 минути. След това се

филтрува на нуч-филтър, остатъкът се промива с етилацетат и метанол. Органичната фаза на филтратата се отделя и се промива с вода и наситен разтвор на готварска сол, суши се и се концентрира. Тъмният маслообразен остатък се хроматографира върху силикагел с циклохексан/етилацетат (1:1). Получените фракции се изпаряват на ротационен изпарител, остатъкът се разбърква с диизопропилов етер и се филтрува на нуч-филтър. След сушене се получават 10.5 g (51% от теоретичната стойност) кристалинен продукт.

Точка на топене: 144-146 °C.

R_f-стойност: 0.24 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 1:1)

Изчислено: C 83.11 H 6.28 N 3.23

Намерено: C 83.06 H 6.46 N 3.28

Пример XI

(3S,5S)-3-карбоксиметил-1-фенил-5-[(третилокси)метил]-2-пиролидинон

8 g (3R,5S)-3-алил-1-фенил-5-[(третилокси)метил]-2-пиролидинон се разтварят в 40 ml метиленхлорид и 40 ml ацетонитрил и разтворът се охлажда до 5°C. След добавяне на 0.45 g рутениев (III) хлорид трихидрат се добавят 19.8 g натриев метаперйодат в 160 ml вода по такъв начин, че температурата да остане под 10°C. След 2 часа се разбърква с 20 g кизелгур и след това се филтрува на нуч-филтър. Остатъкът се промива с вода и метиленхлорид, а фазите на филтратата се разделят. Водната фаза се екстрахира два пъти с метиленхлорид, обединените органични фази се промиват с вода, сушат се и се концентрират. Остават 11.7 g суров продукт като тъмна вискозна смола.

R_f-стойност: 0.60 (силикагел; етилацетат)

R_f -стойност: 0.62 (силикагел; толуен/диоксан/етанол/ледена оцетна киселина = 90:10:10:6)

По аналогичен начин се получават:

(1) (3S,5S)-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-5-(N-фтал-имидометил)-2-пиролидион

R_f -стойност: 0.51 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 8:1)

(2) (3S,5S)-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-5-[(триилокси)метил]-2-пиролидион

R_f -стойност: 0.32 (силикагел; метиленхлорид/циклохексан/метанол/конц. воден амоняк = 68:15:15:2)

(3) (3S,5S)-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-5-[[[2-(N-фтал-имидометил)-5-инданил]сулфонамино]метил]-2-пиролидион

R_f -стойност: 0.15 (силикагел; метиленхлорид/циклохексан/метанол/конц. воден амоняк = 68:15:15:2)

(4) (3S,5S)-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-5-[[[2-(N-фталимидо)-5-инданил]сулфонамино]метил]-2-пиролидион

R_f -стойност: 0.25 (силикагел; метиленхлорид/циклохексан/метанол/конц. воден амоняк = 68:15:15:2)

(5) (3R,S;4R,S)-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-4-(N-фтал-имидометил)-2-пиролидион

R_f -стойност: 0.48 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 9:1)

(6) (3R,5S)-3-(3-карбоксипропил)-1-(3-фенилпропил)-5-[(триилокси)метил]-2-пиролидион

R_f -стойност: 0.33 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 19:1)

(7) (3S,5S)-5-аминокарбонилметил-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидион

R_f -стойност: 0.18 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 4:1:0.25)

(8) (3S,5S)-3-карбоксиметил-5-цианометил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидион

R_f -стойност: 0.30 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 19:1)

Пример XII

(3S,5S)-5-хидроксиметил-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-фенил-2-пирролидинон

11.7 g (3S,5S)-3-карбоксиметил-1-фенил-5-[(третилокси)метил]-2-пирролидинон се смесват с 50 ml метанол. При разбъркване се пропуска хлороводород в продължение на 5 минути, при което се образува тъмен разтвор. След още 30 минути бъркане разтворът се концентрира и останалата смола се извлича на горещо 3 пъти с етилацетат. Етилацетатните филтрати се концентрират и остатъкът се хроматографира върху силикагел с циклохексан/етилацетат (1:1), циклохексан/етилацетат (4:6) и етилацетат. Получават се 1.2 g (25% от теоретичната стойност) масло, което бавно изкрystalизира.

R_f -стойност: 0.16 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 1:1)

Изчислено: C 63.86 H 6.51 N 5.32

Намерено: C 63.60 H 6.56 N 5.06

По аналогичен начин се получават:

(1) (3S,5S)-5-хидроксиметил-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон

R_f -стойност: 0.27 (силикагел; метиленхлорид/етанол = 15:1)

Реакцията протича в метанолна солна киселина/конц. водна солна киселина.

(2) (3R,5S)-5-хидроксиметил-3-[3-(метоксикарбонил)пропил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон

R_f -стойност: 0.45 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 9:1)

Пример XIII

(3R,5S)-3-алил-1-(3-фенилпропил)-5-(N-фталимидометил)-2-пирролидинон

Към 28.7 g фталимид, 50 g (3R,5S)-3-алил-5-хидроксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон и 51.15 g трифенилфосфин в 900 ml сух тетраhydroфуран се прибавят бавно, на капки, при охлаждане с лед 34 диетилов естер на азодикарбоксилна киселина. След това се бърка 18 часа при стайна температура. Разтворът се концентрира и остатъкът се разтваря в малко толуен. Неразтвореният материал се филтрува, измива се с толуен и филтратът се концентрира. Полученият остатък се пречиства хроматографски върху силикагел с толуен/ацетон (4:1). Получават се 76 g (100% от теоретичната стойност) от продукта, който съдържа още малко толуен.

R_f-стойност: 0.57 (силикагел; толуен/ацетон = 4:1)

По аналогичен начин се получават:

(1) (3R,5S)-3-алил-1-(4-феноксипропил)-5-(N-фталимидометил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.56 (силикагел; толуен/ацетон = 4:1)

(2) (3R,5S)-3-алил-1-(2-фенилетил)-5-(N-фталимидометил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.87 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 10:1)

(3) (3R,5S)-3-алил-1-бензил-5-(N-фталимидометил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.69 (силикагел; толуен/ацетон = 2:1)

(4) (3R,5S)-3-алил-1-изобутил-5-(N-фталимидометил)-2-пиролидинон

Точка на топене: 75-87 °C.

R_f-стойност: 0.78 (силикагел; трет-бутилметилетер)

(5) (3R,5S)-3-(1-бутен-4-ил)-1-(3-фенилпропил)-5-(N-фталимидометил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.70 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 9:1)

(6) (3R,S;4R,S)-3-алил-1-(3-фенилпропил)-4-(N-фталимидо-метил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.45 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 30:1)

(7) (3R,S;4R,S)-3-алил-1-(4-метоксибензил)-4-(N-фталимидо-метил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.63 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 1:2)

Пример XIV

(3S,5S)-3-[(метоксикарбонил)метил]-5-[(3'-нитро-3-бифенил)-карбонил]аминометил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

Получен аналогично на пример CXVII от 3'-нитробифенил-3-карбоксилна киселина, (3S,5S)-5-аминометил-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон хидрохлорид и триетиламин.

R_f-стойност: 0.47 (силикагел; метиленхлорид/етилацетат = 1:1)

Изчислено: C 68.04 H 5.90 N 7.93

Намерено: C 67.84 H 6.00 N 7.66

Пример XV

(3R,S;5S,R)-3-алил-5-(4-хидроксифенил)-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

Към охладен до -50°C разтвор от 39 g (3R,S;5S,R)-3-алил-5-(4-метоксифенил)-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон в 1 l сух 1,2-дихлороетан, при интензивно разбъркване се изкапват 62.6 g бортрибромид. След 2 часа при -50°C сместа се оставя да достигне стайна температура и се бърка още 3 часа. Бистрият разтвор се влива на порции към 1 l 50% воден разтвор на етанол и сместа се концентрира във вакуум до около 600 ml. Концентратът се изсипва върху 1.5 kg лед и сместа се оставя да престои през нощта. Образованата утайка се филтрува, разтваря се в етиленхлорид и разтворът се суши с магнезиев

сулфат, филтрува се и се концентрира. Остатъкът масло се втвърдява при стоене през нощта. Кристалната утайка се извлича, филтрува и суши.

Добив: 35.6 g (95% от теоретичната стойност)

Точка на топене: 108-111 °C.

R_f -стойност: 0.18 (силикагел; циклохексан етилацетат = 2:1)

Изчислено: C 78.77 H 7.52 N 4.18

Намерено: C 78.55 H 7.31 N 4.32

По аналогичен начин се получават:

(1) 4'-циано-3-флуоро-4-хидроксибифенил x 0.2 Вода

Точка на топене: 203-204 °C.

R_f -стойност: 0.50 (силикагел; метиленхлорид)

Изчислено: C 72.02 H 3.90 N 6.57

Намерено: C 72.19 H 3.91 N 6.39

(2) 4'-циано-4-хидрокси-3-трифлуорометилбифенил

Точка на топене: 201-203 °C.

R_f -стойност: 0.67 (силикагел; метиленхлорид/етилацетат = 9:1)

(3) 4'-аминокарбонил-3'-хлоро-4-хидроксибифенил

Точка на топене: 215-216 °C.

R_f -стойност: 0.67 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 9:1)

(4) 4'-циано-4-хидрокси-2'-метилбифенил

R_f -стойност: 0.12 (силикагел; метиленхлорид/петролев етер = 1:1)

(5) 4'-циано-2,3-диметил-4-хидроксибифенил

Точка на топене: 174-176 °C.

R_f -стойност: 0.72 (силикагел; метиленхлорид)

(6) 6-циано-2-хидрокси нафтаген

Точка на топене: 160-164 °C.

R_f -стойност: 0.40 (силикагел; циклохексан етилацетат = 2:1)

(7) 4-(4-хидроксифенил)бутиронитрил

Точка на топене: 52-54 °C

(8) 2-циано-7-хидроксифлуоренон

Точка на топене: 275-277 °C.

(9) 4-(4-цианобензоиламино)фенол

Точка на топене: 190-192°C.

Изчислено: C 70.58 H 4.53 N 11.76

Намерено: C 70.73 H 4.38 N 11.50

(10) 4-(4-хидроксибензоиламино)бензонитрил

Точка на топене: 228-231 °C.

(11) 4-[(4-хидроксифенил)сулфонамино]бензонитрил

Точка на топене: 230-233 °C.

Изчислено: C 56.88 H 3.67 N 10.21 S 11,69

Намерено: C 56.88 H 3.75 N 10.03 S 11,87

(12) 3-циано-4'-хидроксицифенилсулфид

Точка на топене: 120-124 °C.

(13) 3-циано-4'-хидроксибензофенон

Точка на топене: 165-168 °C.

Изчислено: C 75.33 H 4.06 N 6.28

Намерено: C 75.25 H 4.04 N 6.42

(14) 4'-циано-4-хидрокси-3-метилсулфенилбифенил

R_f-стойност: 0.39 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 2:1)

(15) 2-циано-7-хидрокси-9,10-дихидрофенантрен

R_f-стойност: 0.42 (алуминиев оксид; метилхлорид/метанол = 30:1)

(16) 4'-циано-3'-флуоро-4-хидроксибифенил

Точка на топене: 200-202 °C.

R_f-стойност: 0.45 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 7:3)

Изчислено: C 73.23 H 3.78 N 6.57

Намерено: C 72.97 H 3.83 N 6.54

Пример XVI

(8S)-3-циклохексилперхидропироло[1,2-с]оксазол-5-он

150 g (S)-5-хидроксиметил-2-пиролуидион и 209 ml циклохексаналдехид се варят с 5 g p-толуенсулфонова киселина и 1.5 l толуен при разбъркване в продължение на 3 часа с водоотделител. След охлаждане се отгекантира от вискозен остатък, толуеновият разтвор се промива с наситен разтвор на натриев хидрогенсулфит, вода и наситен разтвор на бикарбонат, суши се с натриев сулфат и се концентрира. След вакуумна дестилация се получава 197 g (71% от теоретичната стойност).

Точка на кипене: 105-111°C (0.05 mbar)

Точка на топене: 42-43 °C.

R_f-стойност: 0.30 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 15:1)

По аналогичен начин се получава:

(1) (8S)-3-трет-бутил-перхидропироло[1,2-с]оксазол-5-он

Точка на кипене: 90-94°C (0.2 mbar)

R_f-стойност: 0.40 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 1:1)

Изчислено: C 65.54 H 9.35 N 7.64

Намерено: C 65.36 H 9.64 N 7.64

(2) (8R)-3-циклохексилперхидропироло[1,2-с]оксазол-5-он

R_f-стойност: 0.42 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 1:1)

Изчислено: C 68.87 H 9.15 N 6.69

Намерено: C 68.73 H 9.30 N 6.55

Пример XVII

(3R,5S)-3-алил-5-хидроксиметил-2-пиролуидион

Към 94.7 g (6R,8S)-6-алил-3-циклохексилперхидропироло[1,2-с]оксазол-5-он в 900 ml ацетон се прибавят 800 ml полуконцентрирана солна киселина и се бърка 18 часа при стайна температура. След това ацетонът се изтегля, водната фаза се

промива с етилацетат, етилацетатната фаза се екстрахира с вода и обединените водни фази се изпаряват до сухо. Остатъкът се разтваря в 750 ml метиленхлорид и се неутрализира с калиев хидрогенкарбонат и малко вода. След това се отфилтрува от солите, органичната фаза се суши с натриев сулфат, филтрува се над активен въглен и се изпарява на ротационен изпарител. Остават 58.9 g (100% от теорет. стойност) масло, което бавно кристализира.

Точка на топене: 53-55 °C.

R_f-стойност: 0.51 (силикагел; етилацетат/метанол = 4:1)

Разцепването на (6R,8S)-6-алил-3-трет-бутилперхидропироло[1,2-с]оксазол-5-он с полуконцентрирана солна киселина и малко диоксан протича по аналогичен начин и дава същия продукт.

По аналогичен начин се получават:

(1) (3S,5S)-3-алил-5-хидроксиметил-2-пиролугинон

R_f-стойност: 0.15 (силикагел; етилацетат)

(2) (3R,5S)-3-алил-5-хидроксиметил-3-метил-2-пиролугинон

R_f-стойност: 0.22 (силикагел; етилацетат)

(3) (3S,5R)-3-алил-5-хидроксиметил-2-пиролугинон

R_f-стойност: 0.12 (силикагел; етилацетат)

(4) (S)-3,3-диалил-5-хидроксиметил-2-пиролугинон

R_f-стойност: 0.35 (силикагел; етилацетат)

Пример XVIII

(3R,5S)-3-алил-1-(3-фенилпропил)-5-[(p-толуенсулфонилокси)-метил]-2-пиролугинон

Към смес от 54.6 g (3R,5S)-3-алил-5-хидроксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролугинон, 500 ml метиленхлорид, 32 ml пиридин и 0.2 g 4-диметиламинопиридин се прибавят на порции при -20°C 76.4 g 4-толуенсулфохлорид. Сместа се държи още 2

часа при -20°C и след това се остава да стои 64 часа при стайна температура. Метиленхлорид се изпарява под вакуум, остатъкът се разтваря в етер и се промива с 1N солна киселина. Полученият след изпаряване продукт се очиства чрез хроматография върху силикагел (елuent: етер/петролев етер = 10:1).

Добив: 56.6 g (66% от теорет. стойност),

R_f -стойност: 0.68 (силикагел; етер)

Пример XIX

(3R,5S)-3-алил-1-(3-фенилпропил)-5-[[2-(N-фталимидометил)-5-инданил]сулфонаминометил]-2-пиролидинон

6.8 g (3R,5S)-3-алил-5-аминометил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон се разтварят в смес от 150 ml тетрахидрофуран и 75 ml триетиламин, охлажда се до 0°C и се смесват с 9.4 g 2-(N-фталимидометил)индан-5-сулfoxлорид. Бърка се 4 часа при стайна температура, изсипва се в разрежена солна киселина и се екстрахира с етилацетат. Етилацетатната фаза се изпарява и остатъкът се очиства чрез хроматография върху силикагел (елuent: метиленхлорид/етанол = 15:1).

Добив: 11.7 g (81% от теорет. стойност),

R_f -стойност: 0.86 (силикагел; метиленхлорид/етанол = 15:1)

По аналогичен начин се получават:

(1) (3R,5S)-3-алил-1-(3-фенилпропил)-5-[[2-(N-фталимидо)-5-инданил]сулфонаминометил]-2-пиролидинон

R_f -стойност: 0.69 (силикагел; метиленхлорид/етанол = 15:1)

(2) 4-[(4-метоксифенил)сулфонамино]бензонитрил

Разтворител: пиридин

Точка на топене: $187-189^{\circ}\text{C}$

Изчислено: C 58.32 H 4.20 N 9.72 S 11.12

Намерено: C 58.11 H 4.27 N 9.44 S 11.07

Пример XX

1-(3-фенилпропил)-4-[(третилокси)метил]-2-пиролидинон

Смес от 74.1 g 4-хидроксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон, 81 ml триетиламин, 1.8 g 4-диметиламинопиридин, 97.1 g трифенилхлорометан и 1100 ml диметилформамид се бърка 16 часа при стайна температура. Реакционната смес се концентрира, остатъкът се изсипва върху 2500 ml ледена вода и се екстрахира с метиленхлорид. Органичната фаза се промива с наситен разтвор на амониев хлорид, обработва се с активен въглен, концентрира се и остатъкът се очиства чрез хроматография върху силикагел (елuent: метиленхлорид/метанол = 50:1).

Добив: 109.9 g (73% от теорет. стойност),

R_f-стойност: 0.69 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 9:1)

По аналогичен начин се получава:

(1) 1-(4-метоксибензил)-4-[(третилокси)метил]-2-пиролидинон

Точка на топене: 171-173°C

R_f-стойност: 0.80 (силикагел; етилацетат)

Пример XXI

4-хидроксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

88.5 g 1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон-4-карбоксилна киселина и 36.2 g триетиламин се разтварят в 1400 ml тетрахидрофуран. Охлажда се до -20°C, прибавят се на капки 38.8 g етилов естер на хлоромравчената киселина, бърка се 30 минути и падналата утайка се филтрува. Филтратът се прибавя на капки при -10°C към разтвор на 33.8 g натриев борхидрид в 700 ml вода. Бърка се още 2 часа, при което сместа се оставя да се затопли до стайна температура, с концентрирана солна киселина се регулира на рН 4 и се оставя 16 часа при стайна температура. Разтворът се прави алкален с

натриев хидрогенкарбонат и се екстрахира с метиленхлорид. Полученият след концентриране на метиленхлоридната фаза остатък се преработва без допълнително очистване.

Добив: 57.7 g (69% от теорет. стойност)

R_f -стойност: 0.53 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 9:1)

Пример XXII

1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон-4-карбоксилна киселина

Смес от 48 g итаконова киселина и 50 g 3-фенилпропиламин се загрява 1 час до 160°C. След охлаждане се разтваря с 500 ml 2N натриева основа, промива се с етилацетат и се подкислява със солна киселина. Екстрахира се с етилацетат и органичната фаза се концентрира.

Добив: 88.5 g (97% от теорет. стойност)

R_f -стойност: 0.86 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 5:1)

По аналогичен начин се получава:

(1) метилов естер на 1-(4-метоксибензил)-2-пирролидинон-4-карбоксилна киселина

Суровата 1-(4-метоксибензил)-2-пирролидинон-4-карбоксилна киселина се превръща в метилов естер директно с метанол/тионилхлорид.

R_f -стойност: 0.54 (силикагел; етилацетат)

Изчислено: C 63.86 H 6.51 N 5.32

Намерено: C 63.65 H 6.46 N 5.20

Пример XXIII

4-амино-4'-цианобифенил

Получава се аналогично на пример CXIV чрез редукция на 4'-циано-4-нитробифенил

Точка на топене: 171-173 °C.

По аналогичен начин се получават:

(1) 3-амино-4'-цианобифенил

Точка на топене: 120-121 °C.

(2) 2-амино-7-метокси-9,10-дихидрофенантрен

R_f-стойност: 0.63 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 19:1:0.1)

Пример XXIV

метилов 3-[4-(аминометил)фенил]пропионат хидрохлорид

3.7 g 4-(аминометил)канелена киселина се разтварят в 200 ml метанол и 10 ml етерна солна киселина. Добавят се 0.3 g 10%-ен палاديй/въглен и се хидрира 4 часа при стайна температура и налягане на водорода 3 bar. След филтруване на катализатора, разтворът се концентрира и остатъкът се пречиства чрез хроматография върху силикагел (елуент: метиленхлорид/метанол = 9:1).

Добив: 2.1 g (50% от теорет. стойност)

R_f-стойност: 0.28 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 9:1)

Пример XXV

4-(4-цианобензоиламино)анизол

Получава се аналогично на пример CXIX от 4-цианобензоилхлорид и 4-аминоанизол.

Точка на топене: 178-181 °C.

Изчислено: C 71.42 H 4.79 N 11.11

Намерено: C 71.44 H 4.89 N 11.00

По аналогичен начин се получават:

(1) 4-(4-метоксибензоиламино)бензонитрил

Разтворител: пиридин

Точка на топене: 152-155 °C.

Изчислено: C 71.42 H 4.79 N 11.11

Намерено: C 71.23 H 4.67 N 11.19

(2) (3S,5S)-3-[(метоксикарбонил)метил]-5-[2[[[(3'-нитро-4-бифенилил)карбонил]амино]етил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.46 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 19:1:0.1)

(3) (3S,5S)-3-[(метоксикарбонил)метил]-5-[[[(3'-нитро-4-бифенилил)карбонил]аминометил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.53 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 9:1)

Пример XXVI

4-(5-аминопентил)фенол хидрохлорид

20.8 g 4-(5-аминопентил)анизол се загряват с 350 ml полуконцентрирана солна киселина в стъклен автоклав в продължение на 10 часа при 180°C. Разтворът се изпарява под вакуум, остатъкът се разтваря в етанол и се обработва с активен въглен. Полученият след концентриране остатък се използва по-нататък като суров продукт.

Добив: 23 g (99% от теор. стойност)

Пример XXVII

3-(4-аминобутил)-1-бензилоксибензен

Получава се аналогично на пример 14 чрез редукция на 1-бензилокси-3-(3-цианопропил)бензен

R_f-стойност: 0.50 (силикагел; метиленхлорид/циклохексан/метанол/конц. воден амоняк = 68:15:15:2)

По аналогичен начин се получават:

(1) 4-(4-аминобутил)-1-бензилоксибензен

Провежда се в метанолен амоняк.

R_f-стойност: 0.18 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 8:1)

(2) 2-аминометилинган

R_f -стойност: 0.44 (силикагел; метиленхлорид/циклохексан/метанол/конц. воден амоняк = 68:15:15:2)

(3) 4-(5-аминопентил)анизол

R_f -стойност: 0.59 (силикагел; метиленхлорид/циклохексан/метанол/конц. воден амоняк = 68:15:15:2)

(4) 4-аминометилканелена киселина

R_f -стойност: 0.22 (силикагел; етанол/вода = 9:1)

(5) (3S,5S)-5-(2-аминоетил)-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон

R_f -стойност: 0.23 (силикагел; метиленхлорид/метанол/ледена оцетна киселина = 1:1:0.1)

Пример XXVIII

метилов 6-карбокси-5,6,7,8-тетрахидронафтаден-2-карбоксилат

Получава се аналогично на пример 16 чрез хидролиза на метилов 6-метоксикарбонил-5,6,7,8-тетрахидронафтаден-2-карбоксилат.

Точка на топене: 187-189 °C.

R_f -стойност: 0.68 (силикагел; толуен/диоксан/етанол/ледена оцетна киселина = 90:10:10:6)

Пример XXIX

6-циано-2-нафтилкарбонилхлорид

2.8 g моноамид на нафтаден-2,6-дикарбоксилна киселина, 10 ml тионилхлорид и една капка диметилформамид се загряват под обратен хладник в продължение на 5 часа. Бистрият жълт разтвор се концентрира под вакуум и твърдият остатък се смесва с 20 ml диетилетер и 20 ml петролев етер, бърка се и се филтрува на нуч-филтър. Утайката върху филтър се промива с петролев етер и диетилов етер и се суши под вакуум.

Добив: 2.5 g (89% от теоретичната стойност)

Точка на топене: 150-155 °C.

Прилер XXX

моноамид на нафтаден-2,6-дикарбоксилна киселина

3.5 g моноамид-метилестер на нафтаден-2,6-дикарбоксилна киселина, 40 ml етанол и 2 ml 15 N натриева основа се загреваат 1 час под обратен хладник. Реакционната смес се концентрира, остатъкът се разтваря в 100 ml вода и се екстрахира 2 пъти с по 50 ml метилехлорид/метанол (4:1). Водната фаза се филтрува и филтратът се подкислява със солна киселина на топло. Утайката се филтрува на нуч-филтър, измива се с вода и се суши при 100°C.

Добив: 2.9 g (88.6% от теоретичната стойност)

Точка на топене: >260 °C.

R_f-стойност: 0.35 (силикагел; толуен/диоксан/етанол/ледена оцетна киселина = 90:10:10:6)

Изчислено: C 66.97 H 4.21 N 6.51

Намерено: C 66.46 H 4.16 N 6.25

По аналогичен начин се получава:

(1) 7-циано-2-нафтаденкарбоксилна киселина

Точка на топене: 294-297 °C.

R_f-стойност: 0.62 (силикагел; 1,2-дихлороетан/етилацетат /ледена оцетна киселина = 100:30:5)

(2) 6-циано-5,6,7,8-тетрахидронафтаден-2-карбоксилна киселина

Точка на топене: 231-236 °C.

R_f-стойност: 0.58 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 1:1)

(3) 6-аминокарбонил-5,6,7,8-тетрахидронафтаден-2-карбоксилна киселина

Точка на топене: >260 °C (разлагане).

R_f-стойност: 0.34 (силикагел; толуен/диоксан/етанол/ледена оцетна киселина = 90:10:10:6)

(4) 3'-нитро-3-бифенилкарбоксилна киселина

Точка на топене: 271-272 °C.

R_f-стойност: 0.51 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 1:2)

Изчислено: C 64.20 H 3.73 N 5.76

Намерено: C 63.96 H 3.78 N 5.98

При.нер XXXI

моноамид-метилестер на нафтаден-2,6-дикарбоксилна киселина

3.7 g монометилестер на нафтаден-2,6-дикарбоксилна киселина, 15 ml тионилхлорид и 1 капка диметилформамид се загряват 1.5 часа под обратен хладник. След това излишъкът на тионилхлорид се отгестилира под вакуум и твърдият остатък се суспендира в 120 ml диоксан. В тази суспензия при стайна температура и при разбъркване се пропуска амоняк в продължение на 15 минути и след това се бърка още 18 часа при стайна температура. Разтворителят се изпарява в ротационен изпарител, остатъкът се смесва с вода и суспензията се филтрува на нуч-филтър. След промиване с малко вода/метанол и сушене остават 3.66 g (99.8% от теоретичната стойност).

Точка на топене: 226-228 °C.

R_f-стойност: 0.45 (силикагел; толуен/диоксан/етанол/ледена оцетна киселина = 90:10:10:6)

Изчислено: C 68.11 H 4.84 N 6.11

Намерено: C 67.98 H 4.87 N 6.28

По аналогичен начин се получава:

(1) метилов 6-аминокарбонил-5,6,7,8-тетрахидронафтаден-2,-карбоксилат

Точка на топене: 162-164 °C.

R_f-стойност: 0.44 (силикагел; толуен/диоксан/етанол/ледена оцетна киселина = 90:10:10:6)

Пример XXXII

монометилов нафтален-2,6-дикарбоксилат

Към загрят до 70-75°C разтвор на 5 g диметилов нафтален-2,6-дикарбоксилат в 80 ml диметилформамид се прибавя бързо суспензия на 1.96 g натриев п-пропилмеркаптимид (получен от п-пропилмеркаптан и натриев хидрид) в 20 ml диметилформамид. След 2 часа бъркане при стайна температура реакционната смес се охлажда малко и се смесва с ледена вода и разтвор на водороден пероксид. Реакционната смес се подкислява със солна киселина, утайката се филтрува на нуч-филтър, промива се с вода/метанол (3:1) и след това се суши. След прекристализация от диоксан се получават 3.2 g (69% от теоретичната стойност).

Точка на топене: 277-280 °C (разлагане).

R_f-стойност: 0.59 (силикагел; толуен/диоксан/етанол/ледена оцетна киселина =90:10:10:6)

Изчислено: C 67.82 H 4.38

Намерено: C 67.64 H 4.17

Пример XXXIII

метилов 7-циано-2-нафталенкарбоксилат

8.4 g метилов 7-бromo-2-нафталенкарбоксилат и 3.0 g меден(I) цианид се загряват в 30 ml диметилформамид под обратен хладник в продължение на 20 часа. След охлаждане се прибавя вода, подкислява се със солна киселина и се бърка с етилацетат. Неразтворените части се филтруват, фазите се разделят и водната фаза се екстрахира 4 пъти с етилацетат. Обединените органични фази се промиват с вода, сушат се над магнезиев сулфат и се изпаряват с ротационен изпълнител. Остатъкът се хроматографира върху силикагел с циклохексан/етилацетат.

Добив: 1.4 g (21% от теоретичната стойност)

Точка на топене: 137-139 °C.

R_f-стойност: 0.52 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 8:2)

Изчислено: C 73.92 H 4.30 N 6.63

Намерено: C 73.94 H 4.39 N 6.65

По аналогичен начин се получават:

(1) 3-(4-цианофенил)циклобутанкарбоксилна киселина

R_f-стойност: 0.48 (силикагел; циклохексан/етилацетат/ледена оцетна киселина = 40:20:1)

Изчислено: C 71.63 H 5.51 N 6.96

Намерено: C 71.97 H 5.51 N 7.04

(2) 4-(4-цианофенил)циклохексанонетиленкетал

Точка на топене: 132-133 °C.

R_f-стойност: 0.40 (силикагел; петролев етер/етилацетат=3:1)

Изчислено: C 74.04 H 7.04 N 5.76

Намерено: C 73.84 H 7.10 N 5.58

(3) метилов 4'-циано-3-бифенилилкарбоксилат

R_f-стойност: 0.39 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 4:1)

Пример XXXIV

метилов 7-бромо-2-нафтаенкарбоксилат

15.7 g 2,7-дибромонафтален в 160 ml сух тетрахидрофуран се смесват бавно при -70°C с 22 ml 2,5M разтвор на п-бутиллитий в хексан. След 1 час бъркане при -70°C се пропуска слаб поток от сух въглероден диоксид, при което температурата се поддържа при -60°C. След завършване на екзотермичната реакция се прекъсва пропускането на въглероден диоксид. Реакционната смес се смесва с диетилов етер и утайката се филтрува на нуч-филтър и се промива с етер. Утайката се суспендира във вода, подкислява се с концентрирана солна киселина, бърка се 20 минути, филтрува се

на нуч-филтър, промива се с вода и се суши. Междинният продукт се загрява след това 3 часа с 400 ml метанол и 7 ml тионилхлорид под обратен хладник. След охлаждане неразтворените вещества се филтруват на нуч-филтър, а филтратът се изпарява в ротационен изпарител. След хроматография върху силикагел с циклохексан/етилацетат (98:2) се получават 7.6 g от продукта (52% от теоретичната стойност).

Точка на топене: 120-122 °C.

R_f-стойност: 0.47 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 95:5)

Пример XXXV

метилов 6-циано-5,6,7,8-тетрахидронафтален-2-карбоксилат

6.8 g метилов 6-аминокарбонил-5,6,7,8-тетрахидронафтален-2-карбоксилат, 9.65 g трифенилфосфин, 4.7 g тетрахлорометан, 3.1 g триетиламин и 40 ml хлороформ се бъркат заедно 4 часа при 60°C. След добавяне на още 2.7 g трифенилфосфин се бърка още 1 час при 60°C. След охлаждане реакционният разтвор се концентрира, остатъкът се разбърква с етилацетат и неразтворените вещества се отфилтруват. Филтратът се концентрира и се хроматографира върху колона със силикагел с циклохексан/етилацетат (85:15) и след това (1:1).

Добив: 5.4 g (86% от теоретичната стойност)

Точка на топене: 79-81 °C.

R_f-стойност: 0.70 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 1:1)

Изчислено: C 72.53 H 6.09 N 6.51

Намерено: C 72.66 H 6.18 N 6.57

Пример XXXVI

N-[4-(4-бензилоксифенил)бутил]-N-трет-бутилоксикарбониламин

16.8 g 4-(4-бензилоксифенил)-бутиламин се разтварят в 200 ml метанол. Разтворът се охлажда до точката на насищане и

след това се прибавя на канки разтвор на 17 g ди-трет-бутилов естер на пировъглената киселина. Бърка се 2 часа при стайна температура, концентрира се, смесва се с наситен разтвор на готварска сол и се екстрахира с метиленхлорид. Метиленхлоридната фаза се концентрира и останалият продукт се използва по-нататък без допълнително пречистване.

R_f -стойност: 0.57 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 5:2)

По аналогичен начин се получават:

(1) 4-[(трет-бутилоксикарбониламино)метил]фенол

Разтворител: метанол/тетрахидрофуран

R_f -стойност: 0.54 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 90:10:1)

(2) 4-[2-(трет-бутилоксикарбониламино)етил]фенол

Разтворител: метанол/тетрахидрофуран

R_f -стойност: 0.61 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 90:10:1)

(3) 1-бензилокси-3-[4-(трет-бутилоксикарбониламино)бутил]-бензен

Разтворител: тетрахидрофуран

R_f -стойност: 0.69 (силикагел; метиленхлорид)

(4) 1-бензилокси-4-[4-(трет-бутилоксикарбониламино)бутил]-бензен

Редукцията в тетрахидрофуран/метанол

R_f -стойност: 0.57 (силикагел; циклохексан/етилацетат)

(5) (3R,5S)-3-[4-(трет-бутилоксикарбониламино)бутил]-5-[(метансулфонилокси)метил]-1-метил-2-пиролидинон

R_f -стойност: 0.30 (силикагел; етилацетат/метанол = 20:1)

Пример XXXVII

6-(трет-бутилоксикарбониламино)-5,6,7,8-тетрахидро-нафтаден-2-карбоксилна киселина

180 mg 6-амино-5,6,7,8-тетрахидронафтален-2-карбоксилна киселина се смесва с 6 ml диоксан, 2 ml вода и 0.9 ml 1N натриево основа. Към тази смес при охлаждане с лед се прибавят 220 mg ди-трет-бутилов естер на пировъглената киселина. След 2 часа бъркане при стайна температура диоксан се изтегля под вакуум и остатъкът се разрежда с малко ледена вода. Продуктът се утаява чрез прибавяне на 200 mg лимонена киселина в 2 ml вода и след това се суши.

Добив: 210 mg (81% от теорет. стойност)

Точка на топене: 185-187 °C.

R_f-стойност: 0.71 (силикагел; толуен/диоксан/етанол/ледена оцетна киселина = 90:10:10:6)

Изчислено: C 65.96 H 7.26 N 4.81

Намерено: C 65.95 H 7.48 N 4.83

По аналогичен начин се получават:

(1) 4-[3-(трет-бутилоксикарбониламино)циклобутил]-бензоена киселина

R_f-стойност: 0.52 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 1:1)

(2) 4-[3-(трет-бутилоксикарбониламино)фенил]маслена киселина

R_f-стойност: 0.20 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 19:1)

(3) 2-(трет-бутилоксикарбониламино)индан-5-карбоксилна киселина

R_f-стойност: 0.44 (силикагел; метиленхлорид/етанол = 15:1)

(4) 2-[(трет-бутилоксикарбониламино)метил]индан-5-оцетна киселина

Точка на топене: 123-124 °C.

R_f-стойност: 0.56 (силикагел; метиленхлорид/етанол = 10:1)

(5) 3-[3-(трет-бутилоксикарбониламино)пропил]фенол

R_f-стойност: 0.45 (силикагел; метиленхлорид/етанол = 15:1)

(6) 4-[5-(трет-бутилоксикарбониламино)пентил]фенол

R_f-стойност: 0.70 (силикагел; метиленхлорид/циклохексан/метанол/конц воден амоняк = 68:15:15:2)

(7) 3-[3-(трет-бутилоксикарбониламино)фенил]пропионова киселина

R_f-стойност: 0.40 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 9:1)

(8) 3-[4-(трет-бутилоксикарбониламино)фенил]пропионова киселина

R_f-стойност: 0.54 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 9:1)

(8) 4-[4-(трет-бутилоксикарбониламино)фенил]маслена киселина

R_f-стойност: 0.54 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 9:1)

(10) цис-4-[4-(трет-бутилоксикарбониламино)циклохексил]фенол

Чрез реакция на цис/транс-сместа и утаяване на цис-съединението с 2N солна киселина.

Точка на топене: 210-213 °C.

R_f-стойност: 0.53 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 20:1)

(11) транс-4-[4-(трет-бутилоксикарбониламино)циклохексил]-фенол

Чрез реакция на цис/транс-сместа, утаяване на цис-съединението с 2N солна киселина и обработване на филтрата.

Точка на топене: 211-214 °C.

R_f-стойност: 0.53 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 20:1)

(12) 4-[цис/транс-4-(трет-бутилоксикарбониламино)-циклохексил]бензоена киселина

R_f-стойност: 0.52 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц воден амоняк = 4:1:0.25)

(13) 4-[цис-4-[(трет-бутилоксикарбонил)аминометил]-циклохексил]фенол

R_f-стойност: 0.47 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 2:1)

(14) 4-[транс-4-[(трет-бутилоксикарбонил)аминометил]-циклохексил]фенол

R_f-стойност: 0.46 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 2:1)

(15) 4-(трет-бутилоксикарбониламино)канелена киселина

R_f-стойност: 0.38 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 15:1)

Пример XXXVIII

2-[(трет-бутилоксикарбониламино)метил]индан-5-карбоксилна киселина

4.5 g 2-аминометилиндан-5-карбоксилна киселина хидрохлорид се разтварят в смес от 75 ml тетраhydroфуран, 75 ml вода и 5.6 ml триетиламин и при разбъркване се прибавят 5.2 g ди-трет-бутилов естер на пировъглената киселина. Бърка се още 64 часа при стайна температура, тетраhydroфуранът се изпарява под вакуум, водната фаза се екстрахира с етер и се подкислява с лимонена киселина. Екстрахира се с етер и получената органична фаза се изпарява.

Добив: 5.0 g (86% от теорет. стойност)

R_f-стойност: 0.58 (силикагел; метиленхлорид/метанол/ледена оцетна киселина = 9:1:0.1)

По аналогичен начин се получават:

(1) 3-[(трет-бутилоксикарбониламино)метил]фенол

Разтворител: метанол/тетраhydroфуран

R_f-стойност: 0.43 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 30:10:1)

(2) 3-[2-(трет-бутилоксикарбониламино)метил]фенол

Разтворител: метанол/тетраhydroфуран

R_f-стойност: 0.49 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 12:1)

(3) 3-[2-(трет-бутилоксикарбониламино)етил]бензоена киселина

Разтворител: метанол/тетраhydroфуран

Точка на топене: 115-120 °C.

R_f-стойност: 0.51 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 10:1)

(4) 4-[2-(трет-бутилоксикарбониламино)етил]бензоена
киселина

Разтворител: метанол/тетрахидрофуран

Точка на топене: 152-155°C

R_f-стойност: 0.42 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 10:1)

(5) 2-(трет-бутилоксикарбониламино)индан-5-оцетна киселина

Разтворител: метанол

R_f-стойност: 0.38 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 10:1)

(6) (3R,5S)-3-алил-1-(трет-бутилоксикарбонил)-5-
хидроксиметилпиролдин

R_f-стойност: 0.60 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 1:1)

Пример XXXIX

3-[4-[(трет-бутилоксикарбониламино)метил]фенил]пропионова
киселина

2 g метилов 3-[4-(аминометил)фенил]пропионат се разтварят в 80 ml метанол, смесват се с 8.7 ml 2N натриева основа и се бърка 30 минути при стайна температура. Изпарява се под вакуум, остатъкът се разтваря в 30 ml от смес 2:1 диоксан/вода, добавя се 2.1 g ди-трет-бутилов естер на пировъглената киселина и се оставя 16 часа при стайна температура. Концентрира се до 10 ml, с лимонена киселина се регулира на рН 2 до 3 и се екстрахира с етилацетат. Етилацетатната фаза се промива с вода, обработва се с активен въглен и се изпарява.

Добив: 1.7 g (71% от теорет. стойност)

R_f-стойност: 0.63 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 9:1)

Пример XL

6-амино-5,6,7,8-тетрахидронафтаген-2-карбоксилна киселина

500 mg 6-аминокарбонил-5,6,7,8-тетрахидронафтален-2-карбоксилна киселина, 1.42 g [бис-(трифлуороацетокси)-йод]бензен, 3 ml вода и 10 ml ацетонитрил се бъркат 38 часа при стайна температура. Ацетонитрилът се изпарява в ротационен изпарител, остатъкът се разрежда с вода и сместа се екстрахира 2 пъти с етилацетат. Водната фаза се концентрира малко и след това рН се регулира на 4-5 с 2N натриева основа. Утайката се филтрува на нуч-филтър, измива се с вода и се суши.

Добив: 250 mg (54% от теоретичната стойност)

Точка на топене: >260 °C.

R_f-стойност: 0.04 (силикагел; толуен/диоксан/етанол/ледена оцетна киселина = 90:10:10:6)

По подобен начин се получават:

(1) 4-(3-аминоциклобутил)бензонитрил

R_f-стойност: 0.27 (силикагел; етилацетат/метанол = 3:1)

Изчислено: C 76.71 H 7.02 N 16.26

Намерено: C 76.40 H 7.18 N 15.95

Пример XLI

3-(4-бромофенил)циклобутанкарбоксилна киселина

2 g 3-(4-бромофенил)циклобутандикарбоксилна киселина се загряват 15 минути при 210°C под азот. След охлаждане до стайна температура остатъкът се разтваря с 20 ml 2 N натриева основа и се екстрахира 3 пъти с метиленхлорид. Водната фаза се смесва с 20 ml 2N солна киселина при образуване на лег и се екстрахира с метиленхлорид. Органичната фаза се суши с натриев сулфат и се изпарява в ротационен изпарител.

Добив: 1.6 g (90% от теоретичната стойност)

Точка на топене: 85-90 °C.

R_f-стойност: 0.51 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 2:1)

Изчислено: C 51.79 H 4.35 Br 31.32

Намерено: C 51.60 H 4.30 Br 31.37

Пример XLII

3-(4-бромофенил)циклобутандикарбоксилна киселина

17.5 g 1,3[бис-(p-тозилокси)]-2-(4-бромофенил)пропан, 5.2 ml етилов естер на малоновата киселина и 100 ml сух диоксан се загряват под азот до 90°C. Към тази смес внимателно се прибавя (силно пенообразуване) на порции 2.83 g натриев хидрид (55%-ен в масло) и се загрява 18 часа под обратен хладник. След охлаждане разтворителят се изпарява в ротационен изпарител, остатъкът се смесва с 25 ml етанол/вода (1:1) и 4 g калиев хидроксид и се загрява под обратен хладник в продължение на 3 часа. След това се изпарява до сухо в ротационен изпарител, остатъкът се разтваря във вода и се екстрахира 2 пъти с трет-бутилметилетер. Водната фаза се подкислява при охлаждане с концентрирана солна киселина и утайката се филтрува на нуч-филтър и се суши.

Добив: 7.58 g (78% от теоретичната стойност)

R_f-стойност: 0.27 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 1:1)

Изчислено: C 48.19 H 3.71 Br 26.71

Намерено: C 48.10 H 3.84 Br 26.96

Пример XLIII

4-(3-аминоциклобутил)бензоена киселина хидрохлорид

1.8 g 4-(3-аминоциклобутил)бензонитрил се загряват с 20 ml концентрирана солна киселина под обратен хладник. След охлаждане утайката се филтрува на нуч-филтър, промива се с 10 ml ледена вода и се суши при 60°C.

Добив: 2.4 g (100% от теоретичната стойност)

Точка на топене: >200 °C.

Изчислено: C 58.03 H 6.20 N 6.15 Cl 15.57

Намерено: C 57.85 H 6.36 N 6.25 Cl 15.59

По аналогичен начин се получава:

(1) 3'-нитробифенил-4-карбоксилна киселина

Използва се 75%-на сярна киселина и се загрява 16 часа при 150°C.

Точка на топене: 311-314 °C (разлагане).

Пример XLIV

4-[3-(аминокарбонил)циклобутил]бензонитрил

6.22 g 3-(4-цианофенил)циклобутанкарбоксилна киселина се разтварят в 20 ml сух тетрахидрофуран, добавят се 5.01 g карбонилдиимидазол и се бърка 2 часа при 50°C. След това реакционната смес се изсипва върху смес от 15 ml концентриран воден амоняк и 50 g лег. Утайката се филтрува на нуч-филтър, промива се с ледена вода и се суши.

Добив: 5.39 g (87% от теоретичната стойност)

Точка на топене: >200 °C.

R_f-стойност: 0.34 (силикагел; етилацетат)

Изчислено: C 71.98 H 6.04 N 13.99

Намерено: C 72.00 H 6.15 N 14.00

Пример XLV

3-бромо-4'-циано-4-хидроксибифенил

3.9 g 4'-циано-4-хидроксибифенил се разтварят в 250 ml хлороформ при температура на кипене. Към този разтвор, при по-нататъшно загряване под обратен хладник се прибавя на капки 1 ml бром в 20 ml хлороформ. Безцветният разтвор се охлажда и изпарява.

Добив: 5.48 g (100% от теоретичната стойност)

Точка на топене: 186-189 °C.

R_f-стойност: 0.66 (силикагел; 1,2-дихлороетан/етилацетат = 9:1)

Изчислено:	C 56.96	H 2.94	N 5.11	Br 29.15
Намерено:	C 57.07	H 3.15	N 5.03	Br 29.14

Пример XLVI

4'-циано-4-хидрокси-3-нитробифенил

Към 15.3 g 4'-циано-4-хидроксибифенил в 900 ml ледена оцетна киселина се прибавя бавно на капки смес от 5.3 ml 65%-на азотна киселина и 5.3 ml вода. След това се бърка 1.5 часа при 100 °C. След охлаждане сместа се остава 18 часа при стайна температура. Реакционната смес се изсипва в 3 l вода, утайката се филтрува на нуч-филтър, промива се с вода и се разтваря в метиленхлорид. След сушене над натриев сулфат и изтегляне на разтворителя остават 17.8 g (100% от теоретичната стойност).

Точка на топене: 179-180 °C.

R_f-стойност: 0.83 (силикагел; 1,2-дихлороетан/етилацетат = 9:1)

Изчислено:	C 64.99	H 3.36	N 11.66
Намерено:	C 64.89	H 3.47	N 11.69

По аналогичен начин се получава:

(1) 4-циано-4'-нитробифенил

Провежда се в гудяща азотна киселина при макс. 30°C.

Точка на топене: 187-190 °C.

Пример XLVII

4'-циано-3-флуоро-4-метоксибифенил

6.7 g 3-флуоро-4-метоксифенилборна киселина/анхидрид на 3-флуоро-4-метоксифенилборна киселина, 4.9 g бромобензонитрил, 11.3 ml триетиламин, 0.5 g три-о-толилфосфин и 0.2 g паладиев(II) ацетат се бъркат в 110 ml диметилформамид при 100°C в продължение на 3 дни. След това сместа се разпределя между ледено студена разрежена солна киселина и етилацетат,

органичната фаза се отделя, а водната фаза се екстрахира с етилацетат. Органичните фази се обединяват, сушат се с натриев сулфат и се концентрират. Остатъкът се стрива с метиленхлорид и се филтрува. Филтратът се концентрира и се очиства с колонна хроматография върху силикагел с метиленхлорид/петролев етер (1:1).

Добив: 2.75 g ((45% от теоретичната стойност)

Точка на топене: 103-104 °C.

R_f-стойност: 0.55 (силикагел; метиленхлорид/петролев етер = 1:1)

По аналогичен начин се получават:

(1) 4'-циано-4-метокси-3-флуорометилбифенил

Точка на топене: 126-127 °C.

R_f-стойност: 0.51 (силикагел; метиленхлорид/петролев етер = 1:1)

Изчислено: C 64.98 H 3.64 N 5.05

Намерено: C 64.75 H 3.79 N 4.97

(2) 4'-аминокарбонил-3'-хлоро-4-метоксибифенил

Точка на топене: 207-208 °C.

R_f-стойност: 0.78 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 9:1)

(3) 4'-циано-4-метокси-2'-метилбифенил

Точка на топене: 77-78 °C.

R_f-стойност: 0.50 (силикагел; метиленхлорид/петролев етер = 1:1)

Изчислено: C 80.69 H 5.87 N 6.27

Намерено: C 80.48 H 5.94 N 5.98

(4) 4'-циано-2,3-диметил-4-метоксибифенил

Точка на топене: 114-115 °C.

R_f-стойност: 0.65 (силикагел; метиленхлорид/петролев етер = 1:1)

Изчислено: C 80.97 H 6.37 N 5.30

Намерено: C 81.17 H 6.56 N 5.86

(5) метилов 3'-нитро-3-бифенилкарбоксилат

Точка на топене: 88-89 °C.

R_f-стойност: 0.61 (силикагел; метиленхлорид)

(6) 4'-циано-3-нитробифенил

Точка на топене: 164-165 °C.

(7) 3-нитро-3'-(N-фталимидо)бифенил

Точка на топене: 222 °C (разлагане).

(8) метилов 4'-бромо-3-бифенилкарбоксилат

R_f-стойност: 0.59 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 4:1)

(9) 4'-циано-3'-флуоро-4-метоксибифенил

Провежда се при стайна температура.

Точка на топене: 154-156 °C.

Изчислено: C 74.00 H 4.44 N 6.16

Намерено: C 73.93 H 4.55 N 6.20

Пример XLVIII

3-флуоро-4-метоксифенилборна киселина/анхидрид на 3-флуоро-4-метоксифенилборна киселина

Към 1.8 g магнезиеви стружки в 15 ml толуен/тетрахидрофуран (8:2) се прибавят няколко капки 4-бромо-2-флуороанизол. След като реакцията започне се прибавят на капки 15 g 4-бромо-2-флуороанизол в 85 ml толуен/тетрахидрофуран (8:2). При това температурата се поддържа на 35-40°C. Бърка се още 1/2 час при 40°C, след това разтворът се охлажда и при енергично бъркане се прибавя на капки към охладен до -70°C разтвор на 33.5 ml триизопропилборат в 100 ml толуен/тетрахидрофуран (1:1). След 2 часа бъркане при -70°C през нощта се затопля до стайна температура. Сместа се изсипва върху ледена вода и се екстрахира 3 пъти с етилацетат.

Обединените органични фази се сушат и концентрират. Остатъкът се стрива с трет-бутилметилетер и главното количество на продукта (5.15 g) се филтрува на нуч-филтър. От матерната луга чрез допълнително утаяване и след това чрез колонна хроматография върху силикагел с етилацетат/метиленхлорид (1:1) се получават още 1.5 g.

Общ добив: 6.75 g (69% от теоретичната стойност)

Точка на топене: 216-218 °C.

R_f-стойност: 0.68 (силикагел; метиленхлорид/етилацетат=1:1)

По аналогичен начин се получават:

(1) 4-метокси-3-флуорометилфенилборна киселина/анхидрид на 4-метокси-3-флуорометилфенилборна киселина

Точка на топене: 217-218 °C.

R_f-стойност: 0.70 (силикагел; метиленхлорид/етилацетат=1:1)

(2) 2,3-диметил-4-метоксифенилборна киселина/анхидрид на 2,3-диметил-4-метоксифенилборна киселина

Точка на топене: 251-253 °C, спичане след 239°C.

R_f-стойност: 0.65 (силикагел; метиленхлорид/етилацетат=1:1)

Пример XLIX

транс-4-(4-цианофенил)циклохексанол

Към 1 g 4-(4-цианофенил)циклохексанон в 40 ml метанол се прибавят на порции при охлаждане с лед и бъркане 0.8 g натриев борхидрид. След това се бърка 4 часа без охлаждане, концентрира се, остатъкът се смесва с ледена вода, прибавят се 5 ml 2N натриева основа и се бърка 15 минути. Сместа се екстрахира с трет-бутилметилетер, органичната фаза се суши и концентрира. След колонна хроматография върху силикагел с етилацетат/петролев етер (3:1) се получават 0.8 g (80% от теоретичната стойност).

R_f-стойност: 0.61 (силикагел; етилацетат)

Пример L

4-(4-цианофенил)циклохексанон

4 g 4-(4-цианофенил)циклохексанонетиленкетал, 120 ml ацетон, 12 ml вода и 0.5 g пиридиниева сол на толуенсулфонова киселина се варят 24 часа под обратен хладник. Сместа се концентрира и се разтваря в трет-бутилметилетер. Разтворът се измива с наситен разтвор на натриев хлорид и вода, изсушава се с магнезиев сулфат и се изпарява в ротационен изпарител. Чрез колонна хроматография върху силикагел с елуент петролев етер/етилацетат (3:1) се получава 2.4 g изходно вещество и 1.1 g (33.5% от теоретичната стойност) краен продукт.

Точка на топене: 127-128 °C.

R_f-стойност: 0.33 (силикагел; петролев етер/етилацетат = 2:1)

Пример LI

4-(4-бромфенил)циклохексанон-етиленкетал

8 g 4-(4-бромофенил)циклохекс-3-енонетиленкетал се хидрират в 80 ml етанол с 0.8 g платинов диоксид при стайна температура под водородно налягане 3 bar в продължение на 8 минути. Разтворът се смесва с твърд калиев хидрогенкарбонат и се концентрира. Остатъкът се разпределя между етилацетат и вода, органичната фаза се отделя и се изпарява в ротационен изпарител. След колонна хроматография върху силикагел с петролев етер/етилацетат (9:1) се получава 1.6 g (20% от теоретичната стойност).

Точка на топене: 70-71 °C.

R_f-стойност: 0.44 (силикагел; петролев етер/етилацетат = 9:1)

Изчислено: C 56.58 H 5.76 Br 26.89

Намерено: C 56.84 H 5.94 Br 26.72

Пример LII

4-(4-бромофенил)циклохекс-3-енонетиленкетал

34.2 g 4-(4-бромофенил)-4-хидроксициклохексанонетиленкетал, 0.4 g p-толуенсулфонова киселина, 40 ml етиленгликол и 350 ml толуен се варят 3 часа с водоуловител. След охлаждане се разрежда с етилацетат и се мие с наситен воден разтвор на калиев карбонат и наситен воден разтвор на натриев хлорид. Органичната фаза се суши, концентрира се и се хроматографира на къса колона върху силикагел с метиленхлорид.

Добив: 25 g (77% от теоретичната стойност)

Точка на топене: 108-109 °C.

R_f-стойност: 0.52 (силикагел; метиленхлорид)

Пример LIII

4-(4-бромофенил)-4-хидроксициклохексанонетиленкетал

Към 38.1 g 1,4-дибромобензен в 220 ml сух етер се изкапват при 0-5°C 64.8 ml 2.5 M разтвор на n-бутиллитий в хексан и след това се бърка още 20 минути при 0°C. След това при -10 до +5°C се изкапват 25.2 g 1,4-циклохександион-моноетиленкетал в 100 ml сух тетрахидрофуран и се бърка през нощта при стайна температура. Сместа се изсипва върху лед и се екстрахира с етилацетат. Органичната фаза се измива с наситен воден разтвор на натриев хлорид, изсушава се, концентрира се до 80ml и се смесва със 700 ml петролев етер. Кристалната фаза (34.4 g) се филтрува на нуч-филтър. От матерната луга се добиват още 4.3 g продукт чрез концентриране. Общ добив: 38.7 g (76% от теоретичната стойност)

Точка на топене: 156-158 °C.

R_f-стойност: 0.50 (силикагел; етилацетат/петролев етер=2:3)

По аналогичен начин се получават:

(1) 1-бензилокси-4-[цис/транс-4-(добензиламино)-1-хидроксициклохексил]бензен

R_f-стойност: 0.52 и 0.36 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 4:1)

(2) 2-[4-[4-(добензиламино)-1-хидроксициклохексил]фенил-4,4-диметилоксазолин

транс-продукт: R_f-стойност: 0.30 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 2:1)

цис-продукт: R_f-стойност: 0.16 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 2:1)

(3) 1-бензилокси-4-[цис/транс-4-(добензиламинометил)-1-хидроксициклохексил]бензен

R_f-стойност: 0.45 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 4:1)

Пример LIV

4'-(N-бензилоксикарбониламидино)-4-хидроксибифенил x 0.25 вода

Към 2.5 g 4'-амидино-4-хидроксибифенил полукарбонат, суспендирани в 30 ml диоксан се добавят 3.6 g бензилесетр на хлоромравчена киселина. След това се добавят на капки при стайна температура 3.05 g триетиламин в 5 ml диоксан. След бъркане в продължение на 1 час при стайна температура, температурата се повишава на 80°C за още 30 минути. След охлаждане реакционната смес се изпарява на ротационен изпарител и остатъкът се разтваря в 50 ml етилацетат. При екстракция с ледена вода, към която е добавена малко разрежена солна киселина, диацилираният междинен продукт започва да изкрystalлизира. Кристалната фаза се филтрува, разтваря в етанол, смесва се с 1.5 ml 15N натриева основа и след това се загрява 10 минути на парна баня. След това реакционната смес се подкислява с ледена оцетна киселина и се концентрира. Остатъкът се разтваря в етилацетат/метанол, измива се с

вода и воден разтвор на натриев хлорид, като постоянно се добавя по малко метанол и органичната фаза се изсушава и се концентрира. Този остатък се смесва с малко етилацетат, суспензията се охлажда и твърдата фаза се филтрува и измива с етилацетат/петролев етер. След това суровото вещество се изварява с ацетон, филтрува се и филтратът от ацетон се изпарява.

Добив: 1.45 g (46% от теоретичната стойност)

Точка на топене: 178-180 °C (разлагане).

R_f-стойност: 0.38 (силикагел; циклохексан/ етилацетат = 1:1)

Изчислено: C 71.89 H 5.32 N 7.98

Намерено: C 71.82 H 5.25 N 7.88

Пример LV

1,3-[бис(р-тозилокси)]-2-(4-бромофенил)пропан

Към 89.7 g 2-(4-бромофенил)-1,3-дихидроксипропан в 300 ml пиридин, при 5°C се добавят на порции 153.9 g р-толуенсулфонилхлорид и след това се бърка 18 часа при стайна температура. След това се добавят на капки 200 ml ледена вода, реакционната смес се регулира на рН 3 със солна киселина и се бърка 1 час в ледена баня. Утайката се филтрува, измива се с ледена вода/2N солна киселина (1:1), изсушава се и се прекристализира от етанол.

Добив: 61.1 g (30% от теоретичната стойност)

Точка на топене: 128-130 °C (разлагане).

R_f-стойност: 0.45 (силикагел; циклохексан/ етилацетат = 3:1)

Изчислено: C 51.21 H 4.30 Br 14.81 S 11.88

Намерено: C 51.46 H 4.35 Br 14.52 S 12.10

Пример LVI

2-(4-бромофенил)-1,3-дихидроксипропан

Към 17.7 литиевоалуминиев хидрид в диетилетер се добавят на канки 111.5 g диметилов (4-бромофенил)малонат в 200 ml тетрахидрофуран в продължение на 1 3/4 часа при температура от 25°C. След още 3 часа бъркане при стайна температура при охлаждане с лед се добавят на канки внимателно 50 ml вода. Накрая се добавя 1 l 15%-на сярна киселина, екстрахира се с етилацетат и органичната фаза се суши с магнезиев сулфат. След изпаряване на разтворителя в ротационен изпарител остават 90.9 g (100% от теоретичната стойност) суров продукт.

R_f-стойност: 0.39 (силикагел; етилацетат)

По аналогичен начин се получават:

(1) 3-(4-бензилоксифенил)пропанол

Разтворител: тетрахидрофуран под обратен хладник

Точка на топене: 52-56 °C.

R_f-стойност: 0.15 (силикагел; метиленхлорид)

(2) 3-(3-бензилоксифенил)пропанол

Разтворител: тетрахидрофуран под обратен хладник

R_f-стойност: 0.23 (силикагел; метиленхлорид)

Пример LVII

диметилов (4-бромофенил)малонат

3.8 g натриев хидрид (55% в парафиново масло) се измиват със сух толуен и след това се суспендират в 100 ml сух толуен. При 60°C в продължение на 30 минути се изкапва един разтвор от 10 g метилов естер на (4-бромофенил)оцетна киселина и 11 ml диметилов естер на възлената киселина в 10 ml толуен. Реакционната смес се бърка още 3 1/2 часа при 60°C и падналата утайка се филтрува. След измиване на утайката с толуен, тя се добавя на порции към смес от 100 ml наситен воден разтвор на натриев хлорид и 25 ml ледена оцетна киселина. Сместа се

екстрахира с диетилов етер, етерната фаза се суши и се изпарява в ротационен изпарител. Остатъкът се стрива в петролев етер, филтрува се и се суши.

Добив: 7 g (56% от теоретичната стойност)

Точка на топене: 77-79 °C (разлагане).

R_f-стойност: 0.41 (силикагел; циклохексан/ етилацетат = 3:1)

Изчислено: C 46.02 H 3.86 Br 27.83

Намерено: C 45.99 H 3.86 Br 27.88

Пример LVIII

хидрохлорид на 2-аминоиндан-5-оцетна киселина

3.6 g метилестер-хидрохлорид на 2-аминоиндан-5-оцетна киселина се вари 3 часа под обратен халдник в 160 ml полуконцентрирана солна киселина. Солната киселина се отгестилира и остатъкът се стрива с малко етанол, филтрува се и се суши под вакуум.

Добив: 2.5 g (73.5% от теоретичната стойност)

Точка на топене: 225-230 °C.

Пример LIX

3-[4-(трет-бутилоксикарбониламино)бутил]фенол

13.5 g 1-бензилокси-3-[4-(трет-бутилоксикарбониламино)-бутил]бензен се разклащат с 6 g паладий (10% върху активен въглен) в 200 ml етилацетат при 40°C под водородно налягане 3 bar. След 5 минути приключва теоретичното поглъщането на водород. Сместа се охлажда, филтрува и филтратът се изпарява в ротационен изпарител.

Добив: 9.6 g (95% от теоретичната стойност)

R_f-стойност: 0.51 (силикагел; метиленхлорид/ етанол = 15:1)

По аналогичен начин се получават:

(1) 4-[4-(трет-бутилоксикарбониламино)бутил]фенол

R_f-стойност: 0.33 (силикагел; циклохексан/ етилацетат = 5:2)

Пример LX

бензилестер на 3-(3-бензилоксифенил)пропионова киселина

16.6 g 3-(3-хидроксифенил)пропионова киселина, 27.7 g калиев карбонат и 36 ml бензилобромид в 150 ml диметилформамид се бъркат 17 часа при стайна температура. След това се добавят още 10 g калиев карбонат и 10 ml бензилбромид и се бърка 7 часа при стайна температура, след това - един ден при 50°C и след това един ден - при 100°C. След охлаждането сместа се добавя към 1 l вода, екстрахира се с етилацетат и органичната фаза се суши над натриев сулфат. След хроматография през колона със силикагел с елуент циклохексан/метиленхлорид (5:1) се получават 17.7 g (51% от теоретичната стойност).

R_f-стойност: 0.76 (силикагел; метиленхлорид)

По аналогичен начин се получава:

(1) бензилестер на 3-(4-бензилоксифенил)пропионова киселина

R_f-стойност: 0.63 (силикагел; метиленхлорид)

Пример LXI

4-[3-(бензилоксикарбониламино)пропил]фенол

2.5 g 4-(3-аминопропил)фенол се разтварят в 8.3 ml 2N натриева основа и при 0°C до 5°C при разбъркване се прибавя на порции 5 ml 4N натриева основа и 3.2 g бензилестер на хлормравчената киселина в 3 ml толуен. Утайката се бърка 18 часа при стайна температура, след което се подкислява с разредена солна киселина, екстрахира се с етилацетат и органичната фаза се суши над натриев сулфат, филтрува се през активен въглен и се изпарява в ротационен изпарител. Суровото вещество се пречиства през колона със силикагел с елуент метиленхлорид/метанол (100:1).

Добив: 3.1 g (66% от теоретичната стойност)

R_f-стойност: 0.51 (силикагел; метиленхлорид/етанол = 15:1)

Пример LXII

нитрил на 4-(4-метоксифенил)маслена киселина

12.4 g натриев цианид се разтварят в 60 ml диметилсулфоксид при загряване до 100°C и на капки се добавят 57.3 g 3-(4-метоксифенил)пропилоид, така че температурата да остане между 100-120°C. Остава се да престои 16 часа при стайна температура, разбърква се в 200 ml вода, екстрахира се с етер и органичната фаза се изпарява.

Добив: 97 g (100% от теоретичната стойност)

R_f-стойност: 0.22 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 5:1)

Пример LXIII

нитрил на 4-(4-бензилоксифенил)маслена киселина

29.4 g 3-(4-бензилоксифенил)-1-метансулфонилоксипропан се разтварят в 300 ml диметилформамид, прибавят се 6 g натриев цианид и сместа се загрява 2 дни при 100 °C. Разтворителят се дестилира във висок вакуум, остатъкът се разбърква с вода и се екстрахира с етилацетат. Остатъкът след изпаряване на етилацетата се пречиства хроматографски върху силикагел (елuent: метиленхлорид).

Добив: 16.6 g (72% от теоретичната стойност)

R_f-стойност: 0.72 (силикагел; метиленхлорид)

По аналогичен начин се получава:

(1) нитрил на 4-(3-бензилоксифенил)маслена киселина

R_f-стойност: 0.69 (силикагел; метиленхлорид/циклохексан = 1:1)

Пример LXIV

(3R,5S)-3-алил-5-цианометил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон

56.6 g (3R,5S)-3-алил-1-(3-фенилпропил)-5-[(p-толуенсулфонилокси)метил]-2-пирролидинон се разтварят в 60 ml диметилформамид, прибавят се 7.8 g натриев цианид и се бърка

45 минути при 90°C. Смесва се с 500 ml ледена вода и се екстрахира с етер. След изпаряване на етера се получава продуктът под формата на масло.

Добив: 36.6 g (98% от теоретичната стойност)

R_f-стойност: 0.41 (силикагел; етер/петролев етер = 10:1 след двукратно проявяване).

По аналогичен начин се получава:/

(1) нитрил на 5-(4-метоксифенил)валерианова киселина

Получава се от 4-[4-(метансулфонилокси)бутил]анизол и натриев цианид.

R_f-стойност: 0.44 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 5:1)

Пример LXV

2-циано-5-хидроксииндан

19.6 g 5-ацетокси-2-цианоиндан се разтварят в 200 ml метанол, прибавят се 20 g калиев карбонат и се загрява 1 час под обратен хладник. Твърдите вещества се филтруват, филтратът се концентрира, смесва се с разрежена солна киселина и се екстрахира с етилацетат. Етилацетатната фаза се обработва с активен въглен, филтрува се през силикагел и се изпарява.

R_f-стойност: 0.47 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 15:1)

Пример LXVI

5-ацетил-2-цианоиндан

40 g алуминиев хлорид се суспендират в 180 ml 1,2-дихлороетан и при разбъркване се прибавят 13.2 ml ацетилхлорид. Прибавят се на порции 17.2 g 2-цианоиндан, при което температурата се поддържа под 40°C. Бърка се 3 часа при стайна температура, изсипва се върху лед, със солна киселина се прави силно кисело и се екстрахира с метиленхлорид към който е бил добавен метанол. Органичните фази се промиват с наситен

разтвор на готварска сол и с вода и след сушене с натриев сулфат се концентрират. При стриване с диизопропиленетер продуктът кристализира.

Добив: 19.3 g (87% от теоретичната стойност)

R_f-стойност: 0.34 (силикагел; циклохексан/етилацетат 2:1)

По аналогичен начин се получава:

(1) 5-ацетил-2-(ацетиламинометил)индан

Точка на топене: 90-92 °C.

Пример LXVII

5-ацетокси-2-цианоиндан

Смес от 18.4 g 5-ацетил-2-цианоиндан, 34 g m-хлоропероксибензоена киселина и 300 ml хлороформ се бъркат една седмица при стайна температура в отсъствие на въздух. Твърдите съставки се филтруват, филтратът се разрежда с 30 ml метиленхлорид, екстрахира се последователно с разтвор на натриев сулфит, разтвор на натриев бикарбонат и наситен разтвор на готварска сол. Полученият след концентриране на органичната фаза суров продукт се преработва в тази форма понататък.

Добив: 19.6 g (98% от теоретичната стойност)

R_f-стойност: 0.44 (силикагел; циклохексан/етилацетат 2:1)

Пример LXVIII

4-(3-цианофенил)маслена киселина

12.7 g хидрохлорид на 4-(3-аминофенил)маслена киселина се разтварят в 50 ml вода и 5 ml концентрирана солна киселина. Към този разтвор се прибавя на капки при 0 до -5°C разтвор на 4.07 g натриев нитрит в 20 ml вода в продължение на 30 минути. Този разтвор се прибавя на капки при 70°C към разтвор от 40 ml вода, 13.3 g калиев цианид и 5.9 g меден(I) цианид. Държи се още 15 минути при тази температура, охлажда се до стайна

температура и с ледена оцетна киселина се регулира на рН 5-6. Екстрахира се с етилацетат и суровият продукт, получен след изпаряване, се пречиства чрез хроматография върху силикагел (елуент: метиленхлорид/метанол = 50:1)

Добив: 4.5 g (40% от теоретичната стойност)

R_f-стойност: 0.27 (силикагел; метиленхлорид/метанол 19:1)

По аналогичен начин се получава:

(1) 2-циано-7-метокси-9,10-дихидрофенантрен

R_f-стойност: 0.52 (силикагел; метиленхлорид/циклохексан 3:1)

Пример LXIX

2-(аминометил)индан-5-карбоксилна киселина хидрохлорид

7.5 g 2-(ацетиламинометил)индан-5-карбоксилна киселина се загрява в 180 ml полуконцентрирана солна киселина под обратен хладник в продължение на 2 дена. Полученият след изпаряване продукт се използва непосредствено по-нататък.

Добив: 6.6 g (90% от теоретичната стойност)

R_f-стойност: 0.34 (силикагел; метанол с 2% воден амоняк)

По аналогичен начин се получава:

(1) 2-аминоиндан-5-карбоксилна киселина хидрохлорид

R_f-стойност: 0.67 (силикагел; метанол/конц. воден амоняк = 1:0.02)

Пример LXX

2-(ацетиламинометил)индан-5-карбоксилна киселина

18 g 5-ацетил-2-(ацетиламинометил)индан заедно с разтвор на 47 g натриев хидроксид в 500 ml вода и 15 ml бром се бъркат 64 часа при стайна температура. Прибавят се 7.5 ml 40 %-ен разтвор на натриев бисулфит и се екстрахира с етер. Водната фаза се регулира със сярна киселина на рН 4 и под вакуум се концентрира до 250 ml. Падналата утайка се филтрува, а филтратът се екстрахира с метиленхлорид. Органичната фаза

се изпарява и остатъкът се стрива с етилацетат до кристалинно състояние.

Добив: 7.5 g (41% от теоретичната стойност)

Точка на топене: 184-185 °C.

По аналогичен начин се получава:

(1) 2-ацетиламиноиндан-5-карбоксилна киселина

R_f-стойност: 0.31 (силикагел; етиленхлорид/етанол = 15:1)

Пример LXXI

2-(ацетиламинометил)индан

29.6 g 2-аминометилиндан се разтварят в 200 ml етилацетат. Прибавят се 35 ml етиламин и при охлаждане с лед се прибавят на капки 14.3 ml ацетилхлорид. Бърка се 1 час при стайна температура, утайката се филтрува, филтратът се промива с разрежена солна киселина и се изпарява.

Добив: 35.5 g (96% от теоретичната стойност)

R_f-стойност: 0.56 (силикагел; метиленхлорид/циклохексан/метанол/конц. воден амоняк = 68:15:15:2)

Пример LXXII

2-(N-фталимидометил)индан-5-сулfoxлорид

7.4 g 2-(N-фталимидометил)индан се прибавят на порции пре разбъркване в 15 ml охладена до 0°C хлорсулфонова киселина. Бърка се още 30 минути при стайна температура, изсипва се върху 20 ml ледена вода и утаеният твърд продукт се филтрува.

Добив: 9.4 g (94% от теоретичната стойност)

R_f-стойност: 0.39 (силикагел; циклохексанетилацетат = 2:1)

Аналогично се получава:

(1) 2-(N-фталимиго)индан-5-сулfoxлорид

R_f-стойност: 0.41 (силикагел; циклохексанетилацетат = 2:1)

Пример LXXIII

2-(N-фталимидометил)индан

Смес от 7.4 g 2-аминометилиндан, 8.9 g анхидрид на фталовата киселина и 40 ml диоксан се загряват 4 часа под обратен хладник. След изстиване се изсипва във вода, утайката се филтрува и се стрива с метиленхлорид. Метиленхлоридната фаза се суши с натриев сулфат и се изпарява.

Добив: 7.4 g (53% от теоретичната стойност)

R_f-стойност: 0.91 (силикагел; метиленхлорид/циклохексан/метанол/конц. воден амоняк = 68:15:15:2)

Пример LXXIV

2-аминометилиндан-5-оцетна киселина

Смес от 25.5 g от получения продукт съгласно пример LXXV (съдържа около 17 g 2-(ацетиламинометил)индан-5-тиооцетилморфолид), 20 g разтворен в 30 ml вода калиев хидроксид и 20 ml етанол се загрява 1 ден под обратен хладник. Концентрира се под вакуум, остатъкът се смесва с 200 ml ледена вода и се екстрахира с метиленхлорид. Водната фаза се неутрализира със солна киселина, при което се утаява продуктът. Допълнителна фракция се получава чрез концентриране на матерната луга.

Добив: 7.0 g (64% от теоретичната стойност)

Точка на топене: 249 °C (разлагане).

Пример LXXV

2-(ацетиламинометил)индан-5-тиоацетилморфолид

Смес от 12.3 g от 5-ацетил-2-(ацетиламинометил)индан, 2.6 g сяра и 10.8 ml морфолин се загрява при 40°C в продължение на 1 ден. Получената реакционна смес се използва директно в пример LXXIV.

Пример LXXVI

4-(4-хидроксибутил)анизол

Към загрят до кипене разтвор на 30.3 g литиев аланат в 100 ml тетрахидрофуран се прибавят на капки 100 g 4-(4-метоксифенил)маслена киселина, разтворени в 500 ml тетрахидрофуран. Загрява се още 4 часа под обратен хладник, след изстиване се прибавят на капки последователно 30 ml вода, 30 ml 20% натриева основа и накрая още 90 ml вода, утайката се филтрува и се изпарява.

Добив: 89.9 g (97% от теоретичната стойност)

R_f-стойност: 0.71 (силикагел; метиленхлорид/циклохексан/метанол/конц. воден амоняк = 68:15:15:2)

Пример LXXVII

3-циано-4'-метоксифенилсулфид

Към разтвор на 5 g 4-амино-3-циано-4'-метоксифенилсулфид в 5 ml вода и 15 ml концентрирана солна киселина, при 0°C и разбъркване се прибавя бавно, на капки разтвор на 1.6 g натриев нитрит в 10 ml вода. След като приключи прибавянето се бърка още 15 минути при 0°C, след това се прибавя още 40 ml етанол и се загрява до 40°C. Загрява се бавно по-нататък до 80°C и температурата се поддържа докато не се забелязва повече отделяне на азот. Накрая се изсипва върху лед и се екстрахира с етилацетат. Обединените екстракти се сушат и се концентрират до сухо. Остатъкът се пречиства през колона със силикагел, при което като елуент се използва дихлорометан. Така полученият 3-циано-4'-метоксифенилсулфид се стрива с петролев етер и се филтрува на нуч филтър.

Добив: 2.7 g (58% от теоретичната стойност)

R_f-стойност: 0.65 (силикагел; дихлорометан)

Пример LXXVIII

4-амино-3-циано-4'-метоксифенилсулфид

Към разтвор на 5 g 3-циано-4'-метокси-4-нитродифенилсулфид в 25 ml концентрирана солна киселина се прибавят на порции при разбъркване 13.2 g калаен дихлорид монохидрат. След двучасово бъркане се изсипва върху смес от лед и 10 N натриево основа и се екстрахира с дихлорометан. Обединените екстракти се сушат, тръскат се с активен въглен и под вакуум се изпаряват до сухо. Остатъкът кристализира от етер/петролев етер.

Добив: 3.7 g (82% от теоретичната стойност)

Точка на топене: 95-98 °C.

Изчислено: C 65.38 H 5.76 N 11.44

Намерено: C 65.20 H 5.80 N 11.54

Пример LXXIX

3-циано-4'-метокси-4-нитродифенилсулфид

Към разтвор на 23 ml 4-метокситиофенол и 20.2 g натриев карбонат в 250 ml вода, при стайна температура и при разбъркване се прибавя горещ разтвор на 34 g 5-хлоро-2-нитробензонитрил в етанол. След това се загрява 4 часа под обратен хладник. Падналият жълт продукт се филтрува на нуч-филтър и се разтваря в дихлорометан. Този разтвор се суши и се изпарява под вакуум до сухо. Остатъкът кристализира от толуен/петролев етер.

Добив: 45.2 g (85% от теоретичната стойност)

Точка на топене: 99-101 °C.

Пример LXXX

(3R,5S)-3-алил-5-аминометил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

73 g (3R,5S)-3-алил-1-(3-фенилпропил)-5-(N-фталимидо-метил)-2-пиролидинон, 60 ml 40%-ен разтвор на метиламин и 100 ml толуен се бъркат енергично при стайна температура в продължение на 4 1/2 дни. Толуеновата фаза се отделя, а водната

фаза се екстрахира още веднъж с толуен. Обединените толуенови фази се концентрират и остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел с метиленхлорид/метанол (10:1). Получават се 41.6 g (89% от теоретичната стойност) масло.

R_f -стойност: 0.40 (силикагел: метиленхлорид/метанол = 10:1).

По аналогичен начин се получават:

(1) (3R,S;4S,R)-3-алил-4-аминометил-1-(4-метоксибензил)-2-пиролидинон

R_f -стойност: 0.28 (силикагел: метилацетат/метанол = 9:1).

Изчислено: C 70.04 H 8.08 N 10.21

Намерено: C 69.98 H 8.25 N 10.00

(2) (3S,5S)-5-аминометил-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

Чрез преработване и хроматографско очистване на водната фаза.

Точка на топене: 188-192 °C.

R_f -стойност: 0.44 (силикагел; метанол/вода = 95:5).

(3) (3R,5S)-3-алил-5-аминометил-1-(4-феноксипропил)-2-пиролидинон

R_f -стойност: 0.46 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 10:1).

(4) (3R,5S)-3-алил-5-аминометил-1-(2-фенилетил)-2-пиролидинон

R_f -стойност: 0.37 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 10:1).

(5) (3R,5S)-3-алил-5-аминометил-1-бензил-2-пиролидинон

R_f -стойност: 0.43 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 10:1).

(6) (3R,5S)-3-алил-5-аминометил-1-изобутил-2-пиролидинон

R_f -стойност: 0.62 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 4:1).

(7) (3R,5S)-5-аминометил-3-(1-бутен-4-ил)-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f -стойност: 0.40 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 9:1).

(8) (3R,S;4S,R)-4-аминометил-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

Чрез обработка и хроматографско очистване на водната фаза.

R_f -стойност: 0.38 (силикагел; етанол/вода = 10:1).

(9) 3-амино3'-нитрофенил

R_f -стойност: 0.35 (силикагел; метиленхлорид/циклохексан = 2.5:1) (след двукратно проявяване).

Пример LXXXI

(3R,5S)-3-алил-5-хидроксиметил-пиролидин

Към 13.3 g литиев алуминиев хидрид в 600 ml сух тетрахидрофуран се прибавят на капки при стайна температура 40 g (3R,5S)-3-алил-5-хидроксиметил-2-пиролидинон, разтворен в 500 ml тетрахидрофуран. След това се бърка 2 часа при стайна температура и 4 часа при 60°C и накрая се оставя да стои 18 часа при стайна температура. След прибавяне допълнително на 5.7 g литиев алуминиев хидрид се бърка още 4 часа при 60°C и се оставя 18 часа при стайна температура. Сместа се охлажда с ледена вода и при разбъркване се прибавя внимателно на капки вода. Утайката се филтрува на нучфилтър, промива се с етер и обединените филтрати се изпаряват под вакуум в ротационен изпарител.

Добив: 35.4 g (97.2% от теоретичната стойност)

R_f -стойност: 0.22 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 3:1)

Пример LXXXII

(S)-1-(бензилоксикарбонил)-5-[(третилокси)метил]-2-пиролидинон

Разтвор на 160 g (S)-5-[(третилокси)метил]-2-пиролидинон в 1600 ml сух тетрахидрофуран се смесва в продължение на 35 минути при -65°C с 179 ml 2.5M разтвор на бутиллитий в хексан.

След 10 минути при -65°C се прибавя на канки разтвор на 66.8 ml бензилов естер на хлоромравчена киселина в 100 ml сух тетрахидрофуран и се бърка един час. След това се смесва с 200 ml наситен разтвор на готварска сол и тетрахидрофуранът се изпарява в ротационен изпарител. Остатъкът се разпределя между 3.5 l етилацетат и 200 ml вода, органичната фаза се отделя, суши се и се изпарява в ротационен изпарител. Суровият продукт се прекристализира от малко етанол.

Добив: 181 g (82% от теоретичната стойност)

Точка на топене: $103-105^{\circ}\text{C}$

R_f -стойност: 0.53 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 2:1)

Изчислено: C 78.19 H 5.95 N 2.85

Намерено: C 78.34 H 6.00 N 3.10

Пример LXXXIII

(3S,5S)-3-[(трет-бутилоксикарбонил)метил]-5-хидроксиметил-2-пиролидинон

246 g (3S,5S)-1-(бензилоксикарбонил)3-[(трет-бутилоксикарбонил)метил]-5-[(третилокси)метил]-2-пиролидинон в 1.6 l трет-бутанол се хидрират в продължение на 1.5 дни при 50°C при налягане на водород 5 bar с 50 g палатий (10% върху активен въглен). След това се разрежда с ацетон, катализаторът се филтрува и филтратът се концентрира. Остатъкът се разбърква с общо 2 l петролев етер, разделен на три порции. Останалото масло се суши под вакуум.

Добив: 77.8 g (84% от теоретичната стойност)

R_f -стойност: 0.43 (силикагел; етилацетат/метанол = 15:1)

По аналогичен начин се получава:

(1) (3S,5S)-5-хидроксиметил-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пиролидинон

R_f -стойност: 0.36 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 10:1)

Пример LXXXIV

(3S,5S)-3-(3-цианопропил)-1-изобутил-5-йодометил-2-пирролидинон
 2.5 g (3S,5S)-3-(3-цианопропил)-1-изобутил-5-[(метан-
 сулфонилокси)метил]-2-пирролидинон, 2 g натриев йодид и 80 ml
 сух ацетон се загряват един тен под обратен хладник. След
 охлаждане се филтрува и филтратът се изпарява в ротационен
 изпарител, разтваря се в метиленхлорид и се промива с вода,
 разтвор на натриев сулфит и още веднъж с вода. Органичната
 фаза се суши, филтрува се и се изпарява в ротационен изпарител.
 Остатъкът се очиства чрез хроматография върху силикагел с
 толуен/ацетон = 4:1

Добив: 1.95 g (71% от теоретичната стойност)

Точка на топене: 45-50°C

R_f-стойност: 0.35 (силикагел; толуен/ацетон = 4:1)

По аналогичен начин се получава:

(1) 1-(4'-циано-4-бифенил)-4-йодометил-2-пирролидинон

Точка на топене: 178-179 °C.

R_f-стойност: 0.75 (силикагел; етилацетат)

Пример LXXXV

(3S,5S)-5-(2-хидроксиетил)-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-
 фенилпропил)-2-пирролидинон

36.5 g (3S,5S)-5-(2-аминоетил)-3-[(метоксикарбонил)метил]-
 1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон се разтварят в 750 ml вода при
 добавяне на 13 ml етилацетат и при 0°C се смесва в
 продължение на 10 минути с разтвор на 15.8 g натриев нитрит
 в 50 ml вода. Бърка се още 30 минути и се загрява 3 часа на парна
 баня. Екстрахира се с метиленхлорид и остатъкът, получен при
 концентрирането на органичната фаза се пречиства
 хроматографски върху силикагел (елuent: ацетон/метанол =
 40:3).

Добив: 19 g (52% от теоретичната стойност)

R_f-стойност: 0.70 (силикагел; ацетон/метанол = 7.5:1)

Пример LXXXVI

(3S,5S)-5-[2-[N-(3'-нитро-3-бифенилил)бензиламино]етил]-3-
[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролуидион

3.2 g (3S,5S)-3-[(метоксикарбонил)метил]-5-[2-[(3'-нитро-3-бифенилил)амино]етил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролуидион се загряват 7 часа при разбъркване на парна баня с 1.5 ml етилдиизопропиламин и 0.75 ml бензилхлорид. Реакционната смес се разбърква с етер и вода, етерната фаза се концентрира и остатъкът се пречиства хроматографски върху силикагел (елуент: етер).

Добив: 3.1 g (83% от теоретичната стойност)

R_f-стойност: 0.43 (силикагел; етилацетат/циклохексан = 1:1)

Пример LXXXVII

4-[цис/транс-4-аминоциклохексил]бензоена киселина

Разтвор от 23.5 g хидрохлорид на 4-[4-(дибензиламино)циклохекс-1-енил]бензоена киселина в 1.2 l ледена оцетна киселина и 23.5 g паладиев дихидроксид върху въглен се хидрира при налягане на водорода от 5 bar и температура 50°C. След приключване на реакцията, катализаторът се филтрува и се измива многократно с ледена оцетна киселина. Филтратът се концентрира, твърдият остатък се стрива с етанол, филтрува се и се суши под вакуум.

Добив: 9.8 g (86% от теоретичната стойност)

R_f-стойност: 0.19 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 4:1:0.25)

По аналогичен начин се получават:

(1) 4-[цис-4-(аминометил)циклохексил]фенол

Получава се чрез хидриране на цис/транс-сместа, стриване на суровия продукт с етанол и отделяне на неразтворения материал.

R_f -стойност: 0.59 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 4:1:0.25)

(2) 4-[транс-4-(аминометил)циклохексил]фенол

Получава се чрез хидриране на цис/транс-сместа и преработване на етанолната матерна луга.

R_f -стойност: 0.59 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 4:1:0.25)

(3) цис/транс-4-(4-аминоциклохексил)фенол

R_f -стойност: 0.52 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 4:1:0.25)

Пример LXXXVIII

хидрохлорид на 4-[4-(добензиламино)циклохекс-1-енил]бензоена киселина.

Разтвор от 1.0 g 2-[4-[4-(добензиламино)-1-хидроксициклохексил]фенил]-4,4-диметилоксазолин в 40 ml 3N солна киселина се загряват 30 минути под обратен хладник. Остава се да се охлади и кристалната утайка се филтрува. Твърдата фаза се разтваря в 40 ml метанол, смесва се с 10 ml 10N натриева основа и суспензията се загрява отново 30 минути под обратен хладник. Остава се да изстине, филтрува се и филтратът се концентрира в ротационен и изпарител. Останалата водна фаза се подкислява при охлаждане с 32%-на солна киселина, утайката се филтрува и се измива с вода. Накрая твърдото вещество се прекристализира от метанол.

Добив: 0.65 g (68% от теоретичната стойност)

R_f -стойност: 0.71 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 8:2)

Пример LXXXIX

4-(дибензиламино)циклохексанон

Към разтвор от 7.4 g оксалилхлорид в 150 ml абсолютен метиленхлорид под инертен газ се добавя на капки бавно при -78°C 9.4 g абсолютен диметилсулфоксид. Бърка се 10 минути и след това се изкапва разтвор от 15.0 g транс-4-(дибензиламино)циклохексанол в 60 ml абсолютен метиленхлорид. Бърка се 1 час при -78°C и след това се добавят 25.3 g абсолютен триетиламин. При бъркане охлаждащата баня се оставя през нощта да достигне стайна температура и реакционният разтвор се изсипва върху 500 ml смес лед/вода. Водната фаза се екстрахира 3 пъти с метиленхлорид, обединените органични фази се измиват 1 х с вода, органичната фаза се суши над натриев сулфат и се концентрира. Полученият остатък се пречиства хроматографски върху силикагел с елуент циклохексан/етилацетат = 4:1.

Добив: 13.9 g (95% от теоретичната стойност)

R_f-стойност: 0.45 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 4:1)

По подобен начин се получава

(1) 4-(дибензиламинометил)циклохексанон

R_f-стойност: 0.45 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 4:1)

Пример XC

транс-4-(дибензиламино)циклохексанол

Към добре разбъркван разтвор от 60.65 g транс-4-аминоциклохексанол хидрохлорид, 110.6 g калиев карбонат в 700 ml вода/метанол = 1:1 се изкапват 154 g бензилбромид и се бърка 16 часа при стайна температура. След това се загрява 1 час под обратен хладник, охлажда се и се смесва с малко вода. падналата твърда фаза се филтрува, измива се с вода, суши се и се прекристализира от около 1.5 l циклохексан.

Добив: 109 g (92% от теоретичната стойност)

R_f-стойност: 0.57 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 9:1)

По подобен начин се получава

(1) цис/транс-4-(дибензиламинометил)циклохексанол

R_f-стойност на транс-продукта: 0.30 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 6:1)

R_f-стойност на цис-продукта: 0.25 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 6:1)

Пример ХСІ

4'-циано-4-метокси-3-метилсулфенилфенил

Разтвор от 17 g 4'-аминокарбонил-4-метокси-3-метилсулфенилбифенил в 70 ml фосфороксихлорид се загрява 1 час на парна баня. Реакционният разтвор се охлажда и се смесва с вода и се екстрахира с етилацетат. Органичната фаза се измива с вода, филтрува се през активен въглен и се концентрира. Полученият суров продукт се пречиства хроматографски върху силикагел с елуент циклохексан/етилацетат = 2:1.

Добив: 4.6 g (29% от теоретичната стойност)

R_f-стойност: 0.63 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 2:1)

Пример ХСІІ

4'-аминокарбонил-4-метокси-3-метилсулфенилбифенил

Суспензия от 18 g суров 4'-аминокарбонил-4-метокси-3-меркаптобифенил в 200 ml 5%-на метанолна калиева основа се бърка 3 часа при стайна температура. Добавят се 10 ml диметилсулфат и се бърка 30 минути при стайна температура. След това се разрежда с вода, утайката се филтрува и се суши под вакуум.

Добив: 17 g (90% от теоретичната стойност)

R_f-стойност: 0.50 (силикагел; метиленхлорид/циклохексан/метанол/конц. воден амоняк = 7:1,5:1.5:0.2)

Пример XCIII

4'-аминокарбонил-4-метокси-3-меркаптобифенил

8.3 g червен фосфор и 0.4 g йод в 35 ml ледена оцетна киселина се загряват под обратен хладник и на порции се смесват с 30.8 g 4'-циано-3-хлоросулфонил-4-метоксибифенил. Загрява се 5 часа под обратен хладник, след това се смесва с вода и се загрява още 30 минути под обратен хладник. Остава се да се охлади, реакционният разтвор се прехвърля във вода и утайката се филтрува. Утайката се разтвора в етилацетат, суши се над натриев сулфат и се филтрува пре активен въглен и се концентрира.

Добив: 42.5 g суров продукт

R_f-стойност: 0.16 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 2:1)

По подобен начин се получава:

(1) 4'-циано-4-меркаптобифенил

Реакционният разтвор не се загрява повече след добавянето на водата.

R_f-стойност: 0.61 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 2:1)

Пример XCIV

4'-циано-3-хлоросулфонил-4-метоксибифенил

31 g 4'-циано-4-метоксибифенил-3-натриев сулфонат се загряват в 150 ml фосфороксихлорид под обратен хладник в продължение на 3.5 часа. Остава се да се охлади и реакционният разтвор се изсипва във вода. Утайката се филтрува и се изсушава под вакуум.

Добив: 30.8 g (100 % от теоретичната стойност)

R_f-стойност: 0.16 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 2:1)

По подобен начин се получава:

(1) 4-хлоросулфонил-4'-цианобифенил

R_f-стойност: 0.61 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 2:1)

Пример XCV

4'-цианобифенил-4-натриев сулфонат

Към разтвор на 50 g 4-цианобифенил в 400 ml абсолютен метиленхлорид се изкапват при -10°C 75 ml хлорсулфонова киселина. Бърка се 15 минути при -10°C и след това още 2 часа при стайна температура. Реакционният разтвор се подава към 1.5 l вода и метиленовият хлорид се изпарява в ротационен изпарител. След добавяне на 60 g натриев хидроксид, фината утайка се филтрува и се суши под вакуум.

Добив: 78.6 g (100 % от теоретичната стойност)

R_f -стойност: 0.33 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 4:1:0.25)

По подобен начин се получава:

(1) 4'-циано-4-метоксибифенил-3-натриев сулфонат

R_f -стойност: 0.31(силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 4:1:0.25)

Пример XCVI

(3S,5S)-5-аминокарбонилметил-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидион

Получава се чрез естерифициране на (3S,5S)-5-аминокарбонилметил-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидион с метанол.

R_f -стойност: 0.58 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 9:1)

Пример XCVII

(3R,5S)-3-алил-5-аминокарбонилметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидион

В разтвор на 9 g (3R,5S)-3-алил-5-цианометил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидион в 5 ml мравчена киселина се пропуска в продължение на 2.5 часа хлороводород и се бърка през нощта. След това се добавят отново 5 ml мравчена киселина и се бърка

2 часа при 50 °C, 2.5 дни при стайна температура и след това още веднъж 2 часа при 50°C. Реакционният разтвор се изсипва върху вода, екстрахира се 2 пъти с етилацетат, измива се с вода, изсушава се и се концентрира. остатъкът се пречиства хроматографски върху силикагел.

Добив: 6.1 g (64 % от теоретичната стойност)

R_f-стойност: 0.16 (силикагел; етилацетат/метанол = 40:1)

Пример ХСVIII

4'-циано-3-бифенилкарбоксилна киселина

Разтвор от 1.7 g метилов естер на 4'-циано-3-бифенилкарбоксилна киселина и 1.28 g литиев хидроксид хидрат в 12.5 ml тетрахидрофуран и 10 ml вода се бъркат 16 часа при стайна температура. След това разтворителят се изпарява в ротационен изпарител, остатъкът се подкислява с 1N солна киселина и утайката се филтрува.

Добив: 1.0 g (59 % от теоретичната стойност)

R_f-стойност: 0.23 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 4:1:0.25)

Пример ХСIX

3-хлоро-1-(4-цианофенил)-1-пропен

При -10°C се изкапват 8.6 g мезилхлорид към добре разбъркван разтвор на 7.5 g 1-(4-цианофенил)-3-хидрокси-1-пропен и 6.4 g пиридин в 50 ml абсолютен метиленхлорид. След това охлаждащата баня се отстранява и се бърка 2 дни при стайна температура. реакционният разтвор се прехвърля в 200 ml 1N солна киселина и се екстрахира с метиленхлорид. Органичната фаза се суши, изпарява се в ротационен изпарител и полученото масло се хроматографира с циклохексан/етилацетат = 4:1 върху силикагел.

Добив: 4.8 g (58 % от теоретичната стойност)

R_f -стойност: 0.48 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 4:1)

Пример С

4-хидроксиметил-1-(4-метоксибензил)-2-пиролидинон

Към 151 g 1-(4-метоксибензил)-4-[(метоксикарбонил)-метил]-2-пиролидинон в 1 l метанол се прибавят на порции 47.7 g натриев борхидрид. След 1 час се прибавят още 9.3 g натриев борхидрид и по-късно още 9.3 g и 5.2 g и след това се бърка 2.5 гена при стайна температура. След изпаряване полученият остатък се разпределя между етилацетат и вода, органичната фаза се отделя, суши се, филтрува се и се изпарява в ротационен изпарител.

Добив: 118.8 g (94 % от теоретичната стойност)

R_f -стойност: 0.25 (силикагел; етилацетат)

Пример CI

2-метокси-7-нитро-9,10-дихидрофенантрен

8 g 2-хидрокси-7-нитро-9,10-дихидрофенантрен се разтварят в 250 ml ацетон и 35 ml 1N натриева основа и към тази смес се прибавят на капки при стайна температура 3.3 ml диметилсулфат. След 30 минути се прибавят още 3.5 ml 1N натриева основа и 0.35 ml диметилсулфат. След това се загрява на парна баня 45 минути и след охлаждане се екстрахира с 300 ml етилацетат. След измиване с 1N натриева основа и вода, етилацетатната фаза се концентрира и остатъкът се пречиства чрез хроматография върху силикагел (елуент: метиленхлорид/циклохексан = 1:2).

Добив: 7.4 g (88 % от теоретичната стойност)

R_f -стойност: 0.96 (силикагел; метиленхлорид)

Пример CII

2-хидрокси-7-нитро-9,10-дихидрофенантрен

В разтвор на 16 g 2-амино-7-нитро-9,10-дихидрофенантрен в 50 ml конц. сярна киселина се прибавят при разбъркване при -5°C 5.6 g натриев нитрит в продължение на 30 минути. Бърка се 1.5 часа при -5°C до 0°C , изсипва се върху 500 ml лег и се загрява 45 минути при 75°C . Екстрахира се с етилацетат и полученият след концентриране на етилацетатната фаза продукт се пречиства хроматографски върху силикагел (елуент: метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 75:1:0.1).

Добив: 8.1 g (50 % от теоретичната стойност)

R_f -стойност: 0.39 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 30:1:0.1).

Пример СIII

екзо-5-(4-цианофенил)бицикло[2.2.1]хептан-екзо-2-карбоксилна киселина

Под инертна атмосфера и при енергично бъркане разтвор на 3.38 g екзо-2-бицикло[2.2.]хептенкарбоксилна киселина, 5.5 g 4-йодобензонитрил, 6.8 g пиперидин и 1.0 g бис(трифенилфосфин)-паладиев(II) ацетат в 30 ml диметилформамид се смесва с 2.8 g мравчена киселина. Реакционният разтвор се загрява 4 часа при 60°C , след това се охлажда, смесва се с вода и се екстрахира неколkokратно с етилацетат. Органичната фаза се суши над натриев сулфат и се изпарява. Получава се масло, което се хроматографира върху силикагел с метиленхлорид/метанол (20:1). Получените фракции с R_f -стойност от 0.58 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 9:1) се изпаряват в ротационен изпарител и полученото твърдо вещество се прекристализира от етилацетат.

Добив: 470 mg (8 % от теоретичната стойност)

Точка на топене: $210-220^{\circ}\text{C}$.

R_f -стойност: 0.58 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 9:1).

Пример CIV

1-(4'-циано-4-бифенилил)-4-(О,О'-диметилфосфонометил)-2-пиролидинон

2.2 g диметиллов естер на фосфористата киселина в 100 ml диметилформамид се смесват с 830 mg натриев хидрид (55% в парафиново масло). След 15 минути бъркане при стайна температура се прибавят 7.5 g 1-(4'-циано-4-бифенилил)-4-йодометил-2-пиролидинон и се бърка 3 часа при стайна температура и още 1 час при 40°C. След охлаждане се подкислява леко с оцетна киселина, смесва се с ледена вода и се екстрахира с етилацетат. Органичната фаза се промива с вода и разтвор на готварска сол, суши се и се изпарява в ротационен изпарител. След пречистване с колонна хроматография върху силикагел с метиленхлорид/метанол (97.5:2.5 и 96:4) се получават 1.5 g (21% от теоретичната стойност).

Точка на топене: 154-157 °C.

R_f-стойност: 0.30 (силикагел; толуен/диоксан/етанол/ледена оцетна киселина = 90:10:10:6)

Изчислено: C 62.50 H 5.51 N 7.29

Намерено: C 62.68 H 5.61 N 7.13

Пример CV

(3S,5S)-5-аминометил-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон хидрохлорид

Смес от 77 g (3S,5S)-5-[(метансулфонилокси)метил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон, 17 g натриев азид, 500 ml метанол и 50 ml вода се тръска 6 часа при 100°C в съд под налягане. След охлаждане се прибавят 10 g 10%-ен палاديум/въглен и се хидрира 3 часа при стайна температура при налягане на водород 5 bar. След филтруване на катализатора се концентрира под вакуум. Остатъкът се разтваря в

етилацетат, органичната фаза се промива с разтвор на натриев бикарбонат, обработва се с активен въглен и се изпарява. Остатъкът се разтваря в метанол, смесва се с етерна солна киселина и разтворителят се дестилира.

Добив: 53.2 g (78 % от теоретичната стойност)

R_f-стойност: 0.25 (силикагел; метиленхлорид/етанол = 15:1)

Пример CVI

(3S,5S)-5-(2-аминоетил)-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон хидрохлорид

Получава се подобно на пример 26 чрез взаимодействие на (3S,5S)-5-(2-аминоетил)-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон с метанолна солна киселина.

R_f-стойност: 0.42 (силикагел; толуен/диоксан/метанол/конц. воден амоняк = 20:50:20:5)

Пример CVII

(3R,5S)-3-алил-5-[(4'-циано-4-бифенил)оксиметил]-1-метил-2-пиролидинон

Получава се аналогично на пример I от (3R,5S)-3-алил-5-[(4'-циано-4-бифенил)оксиметил]-2-пиролидинон и метилйодид.

R_f-стойност: 0.31 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 4:6)

Изчислено: C 76.28 H 6.40 N 8.08

Намерено: C 75.99 H 6.77 N 7.87

По аналогичен начин се получават:

(1) (3R,5S)-3-алил-1-[(аминокарбонил)метил]-5-[(4'-циано-4-бифенил)оксиметил]-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.60 (силикагел; етилацетат/метанол = 9:1)

Изчислено: C 70.93 H 5.95 N 10.79

Намерено: C 70.96 H 5.90 N 10.64

(2) (3R,5S)-3-алил-5-[(4'-циано-4-бифенил)оксиметил]-1-[(метоксикарбонил)метил]-2-пиролидинон

R_f-стойность: 0.70 (силикагел; этилацетат/циклохексан = 4:1)

Изчислено: C 71.27 H 5.98 N 6.93

Намерено: C 71.19 H 6.18 N 6.81

(3) (3S,5S)-5-[(4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-1-[3-(3,4-диметоксифенил)пропил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пиролидинон

R_f-стойность: 0.47 (силикагел; этилацетат/циклохексан = 4:1)

(4) (3S,5S)-5-[(4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-[3-(4-гексилоксифенил)пропил]-2-пиролидинон

R_f-стойность: 0.83 (силикагел; этилацетат)

(5) (3S,5S)-1-[3-(4-трет-бутилфенил)пропил]-5-[(4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пиролидинон

R_f-стойность: 0.78 (силикагел; этилацетат)

(6) (3S,5S)-5-[(4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-[3-(3-трифлуорметилфенил)-пропил]-2-пиролидинон

R_f-стойность: 0.78 (силикагел; этилацетат)

(7) (3S,5S)-5-[(4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-1-[3-(2,4-дихлорфенил)пропил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пиролидинон

R_f-стойность: 0.71 (силикагел; этилацетат)

(8) (3S,5S)-5-[(4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-[3-(3-бензилфенил)-пропил]-2-пиролидинон

R_f-стойность: 0.81 (силикагел; этилацетат)

(9) (3S,5S)-5-[(4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-1-(4,4-дифенил-бутил)-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пиролидинон

R_f-стойность: 0.81 (силикагел; этилацетат)

(10) (3S,5S)-5-[(4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-[3-(4-метилсулфенил)пропил]-2-пиролидинон

R_f-стойность: 0.78 (силикагел; этилацетат)

(11) (3S,5S)-1-(4-бифенилметил)-5-[(4'-циано-4-бифенил)-оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пиролуидион

R_f-стойност: 0.81 (силикагел; етилацетат)

(12) (3S,5S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)метил]-5-[(4'-циано-4-бифенил)оксиметил]-1-[(пиролуидин-N-карбонил)метил]-2-пиролуидион

R_f-стойност: 0.35 (силикагел; етилацетат)

(13) (3S,5S)-3-[(трет-бутилоксикарбонил)метил]-5-[(4'-циано-4-бифенил)оксиметил]-1-[(морфолин-N-карбонил)метил]-2-пиролуидион

R_f-стойност: 0.44 (силикагел; етилацетат)

Пример CVIII

(3R,5S)-3-алил-5-[(4'-циано-4-бифенил)оксиметил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролуидион

Към смес от 132 g 4-циано-4'-хидроксибифенил, 500 ml диметилформамид и 112.2 g калиев карбонат при разбъркване се добавя разтвор на 246 g (3R,5S)-3-алил-5-[(метансулфонилокси)-метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролуидион. Бърка се 20 часа при 60° C и след това под вакуум диметилформамидът се изпарява почти докрай. Остатъкът се разбърква със 750 ml етилацетат и 500 ml вода. Етилацетатната фаза се измива с разтвор на готварска сол и водните фази се екстрахират още веднъж с етилацетат. Органичните фази се концентрират и се разбъркват с 1000 ml етер и кристални зародиши. Утаеният суров продукт се филтрува и се измива с етер. От матерните луги, чрез хроматография върху силикагел (елуент: етер/конц. воден амоняк = 10:0.05) се получава още една фракция. Суровите продукти се прекристализират от метиленхлорид/етер.

Добив: 257 g (85 % от теоретичната стойност)

Точка на топене: 74-76 °C.

По аналогичен начин се получават:

(1) (3R,5S)-3-алил-5-[(4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-1-(3-циклохексилпропил)-2-пиролидинон

Точка на топене: 157-159 °C.

R_f-стойност: 0.37 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 7:3)

Изчислено: C 78.91 H 7.99 N 6.13

Намерено: C 79.00 H 8.11 N 5.94

(2) (3R,5S)-3-алил-5-[(4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-1-(4-метоксибензил)-2-пиролидинон

Точка на топене: 120-122 °C.

R_f-стойност: 0.56 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 1:1)

Изчислено: C 76.97 H 6.24 N 6.19

Намерено: C 76.95 H 6.38 N 6.26

(3) (3S,5R)-3-алил-5-[(4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.60 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 1:1)

Изчислено: C 79.97 H 6.71 N 6.22

Намерено: C 80.10 H 7.00 N 6.00

(4) (3R,5S)-3-алил-5-[(4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-2-пиролидинон

Точка на топене: 99-101 °C.

R_f-стойност: 0.38 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 1:4)

Изчислено: C 75.88 H 6.06 N 8.43

Намерено: C 75.86 H 6.26 N 8.36

(5) (3R,5S)-3-алил-5-[(4-[(4-цианофенил)аминокарбонил]фенил)оксиметил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.65 (силикагел; метиленхлорид/етанол = 9:1)

(6) (3S,5S)-3-алил-5-[(4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-2-пиролидинон

Точка на топене: 169-171 °C.

R_f -стойност: 0.27 (силикагел; етилацетат/циклохексан = 8:2)

Изчислено: C 75.88 H 6.06 N 8.43

Намерено: C 75.72 H 6.14 N 8.50

(7) (3R,5S)-3-алил-1-[2-(бензилокси)етил]-5-[(4'-циано-4-бифенил)оксиметил]-2-пиролидинон

R_f -стойност: 0.39 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 1:1)

Изчислено: C 77.23 H 6.48 N 6.00

Намерено: C 76.97 H 6.57 N 5.97

(8) (3S,5R)-3-алил-5-[(4'-циано-4-бифенил)оксиметил]-2-пиролидинон

Точка на топене: 99-101 °C.

R_f -стойност: 0.42 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 1:4)

Изчислено: C 75.88 H 6.06 N 8.43

Намерено: C 75.75 H 6.09 N 8.17

(9) (3S,5S)-3-[(трет-бутилоксикарбонил)метил]-5-[(4'-циано-4-бифенил)оксиметил]-2-пиролидинон

Като база се използва калиев трет-бутилат.

Точка на топене: 158-159 °C.

R_f -стойност: 0.50 (силикагел; етилацетат/циклохексан = 1:9)

Изчислено: C 70.91 H 6.45 N 6.89

Намерено: C 71.00 H 6.69 N 7.04

(10) (S)-5-[(4'-циано-4-бифенил)оксиметил]-3,3-диалил-2-пиролидинон

R_f -стойност: 0.44 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 1:1)

(11) (3R,S;4R,S)-3-алил-4-[(4'-циано-4-бифенил)оксиметил]-1-(4-метоксибензил)-1-пиролидинон

R_f -стойност: 0.22 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 2:1)

Изчислено: C 76.97 H 6.24 N 6.19

Намерено: C 77.10 H 6.47 N 5.98

(12) (3S,5S)-5-[(7-циано-9,10-дихидро-2-фенантренил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.52 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 30:1:0.1)

(13) (3R,S;4R,S)-3-алил-4-[(4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-1-(4-метоксибензил)-3-метил-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.32 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 2:1)

Пример CIX

(3R,5S)-3-алил-5-[(4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

3.9 g 4-циано-4'-хидроксибифенил в 30 ml сух диметилформамид се смесват с 9.8 g цезиев карбонат и при стайна температура се бърка 2 часа интензивно. След това се добавят 7.03 g (3R,5S)-3-алил-5-[(метансулфонилокси)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон в 20 ml диметилформамид и се бърка 18 часа при 55-60°C. След това се охлажда, изсипва се в 200 ml вода и се екстрахира три пъти с етилацетат. Обединените органични фази се измиват с вода, сушат се над натриев сулфат и се концентрират. След пречистване с колонна хроматография върху силикагел с циклохексан/етилацетат = 1:1 се получават 6.9 g (76% от теоретичната стойност).

Точка на топене: 74-76 °C.

R_f-стойност: 0.47 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 1:1)

По аналогичен начин се получават:

(1) (3R,5S)-3-алил-5-[(3-бромо-4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.55 (силикагел; 1,2-дихлороетан/етилацетат=3:1)

Изчислено: C 68.05 H 5.52 N 5.29 Br 15.09

Намерено: C 68.18 H 5.61 N 5.34 Br 15.38

(2) (3R,5S)-3-алил-5-[(4'-циано-3-нитро-4-бифенилил)оксиметил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон

R_f-стойност: 0.54 (силикагел; 1,2-дихлороетан/етилацетат = 3:1)

Изчислено: C 72.71 H 5.90 N 8.48

Намерено: C 72.45 H 5.79 N 8.24

(3) (3R,5S)-3-алил-5-[(4'-циано-3-трифлуорометил-4-бифенилил)оксиметил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон

R_f-стойност: 0.49 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 1:1)

Изчислено: C 71.80 H 5.64 N 5.40

Намерено: C 71.51 H 5.79 N 5.06

(4) (3R,5S)-3-алил-5-[(4'-циано-3-флуоро-4-бифенилил)оксиметил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон

R_f-стойност: 0.51 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 1:1)

Изчислено: C 76.90 H 6.24 N 5.98

Намерено: C 77.10 H 6.59 N 5.94

(5) (3R,5S)-3-алил-5-[(4'-циано-2,3-диметил-4-бифенилил)оксиметил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон

R_f-стойност: 0.65 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 2:1)

Изчислено: C 80.30 H 7.16 N 5.85

Намерено: C 79.98 H 7.32 N 5.59

(6) (3S,5S)-5-[(4'-циано-2'-метил-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон

R_f-стойност: 0.39 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 1:1)

Изчислено: C 74.97 H 6.50 N 5.64

Намерено: C 74.70 H 6.51 N 5.64

(7) (3R,5S)-3-алил-5-[[4-[4-(трет-бутоксикарбониламино)-бутил]фенил]оксиметил]-1-(4-фенилбутил)-2-пирролидинон

R_f-стойност: 0.58 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 1:1)

(8) (3R,5S)-3-алил-5-[(6-циано-2-нафтил)оксиметил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон

R_f-стойность: 0.55 (силикагел; циклоhexсан/этилацетат = 1:1)

(9) (3R,5S)-3-алил-1-бензил-5-[[4-[4-(трет-бутилоксикарбониламино)бутил]фенил]оксиметил]-2-пирролидинон

R_f-стойность: 0.35 (силикагел; циклоhexсан/этилацетат = 2:1)

(10) (3R,5S)-3-алил-5-[[4-[4-(трет-бутилоксикарбониламино)-бутил]фенил]оксиметил]-1-(4-феноксibuтил)-2-пирролидинон

R_f-стойность: 0.86 (силикагел; этилацетат)

(11) (3R,5S)-3-алил-5-[[4-[4-(трет-бутилоксикарбониламино)-бутил]фенил]оксиметил]-1-(2-фенилетил)-2-пирролидинон

R_f-стойность: 0.26 (силикагел; циклоhexсан/этилацетат = 2:1)

(12) (3R,5S)-3-алил-5-[[4-[3-(бензилоксикарбониламино)-пропил]фенил]оксиметил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон

R_f-стойность: 0.54 (силикагел; трет-бутилметилетер/-петролев етер = 4:1)

(13) (3R,5S)-3-алил-5-[[4-[(трет-бутилоксикарбониламино)-метил]фенил]оксиметил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон

R_f-стойность: 0.37 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 20:1)

(14) (3R,5S)-3-алил-5-[[3-[(трет-бутилоксикарбониламино)-метил]фенил]оксиметил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон

R_f-стойность: 0.34 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 20:1)

(15) (3R,5S)-3-алил-5-[[3-[4-(трет-бутилоксикарбониламино)-бутил]фенил]оксиметил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон

R_f-стойность: 0.45 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 20:1)

(16) (3R,5S)-3-алил-5-[[3-[2-(трет-бутилоксикарбониламино)-етил]фенил]оксиметил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон

R_f-стойность: 0.39 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 20:1)

(17) (3R,5S)-3-алил-5-[[4-[2-(трет-бутилоксикарбониламино)-етил]фенил]оксиметил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон

R_f-стойность: 0.22 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 20:1)

(18) (3R,5S)-3-алил-5-[[4-[2-(трет-бутилоксикарбониламино)-
етил]фенил]оксиметил]-1-изобутил-2-пирролидинон

R_f-стойность: 0.33 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 20:1)

(19) (3R,5S)-3-алил-5-[[4-[цис-4-(трет-бутилоксикарбониламино)-
циклогексил]фенил]оксиметил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон

R_f-стойность: 0.77 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 9:1)

(20) (3R,5S)-3-алил-5-[[4-[транс-4-(трет-бутилоксикарбонил-
амино)циклогексил]фенил]оксиметил]-1-(3-фенилпропил)-2-
пирролидинон

R_f-стойность: 0.79 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 9:1)

(21) (3R,5S)-3-алил-5-[(4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-3-
метил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон

R_f-стойность: 0.38 (силикагел; циклогексан/этилацетат = 2:1)

(22) (3R,5S)-3-алил-1-бензил-5-[(4'-циано-4-бифенилил)-
оксиметил]-2-пирролидинон

R_f-стойность: 0.41 (силикагел; циклогексан/этилацетат = 2:1)

(23) (3R,5S)-3-алил-5-[(4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-1-(2-
фенилетил)-2-пирролидинон

R_f-стойность: 0.39 (силикагел; циклогексан/этилацетат = 2:1)

(24) (3R,5S)-3-алил-5-[(4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-1-(4-
фенилбутил)-2-пирролидинон

R_f-стойность: 0.35 (силикагел; циклогексан/этилацетат = 2:1)

(25) (3R,5S)-3-алил-5-[(4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-1-(4-
фенилоксибутил)-2-пирролидинон

R_f-стойность: 0.38 (силикагел; циклогексан/этилацетат = 2:1)

(26) (3R,5S)-3-алил-5-[(4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-1,3-
бис(3-фенилпропил)-2-пирролидинон

R_f-стойность: 0.60 (силикагел; циклогексан/этилацетат = 2:1)

(27) (3R,5S)-3-алил-3-(н-бутил)-5-[(4'-циано-4-бифенилил)-
оксиметил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон

R_f-стойност: 0.66 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 2:1)
 (28) (3R,5S)-3-алил-5-[[4-(3-цианопропил)фенил]оксиметил]-3-метил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.36 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 2:1)
 (29) (3R,5S)-3-алил-5-[[4-(3-цианопропил)фенил]оксиметил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.39 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 2:1)
 (30) (3R,5S)-3-алил-1[3-(4-бензилоксифенил)пропил]-5-[[4-[4-(трет-бутилоксикарбониламино)бутил]фенокси]оксиметил]-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.55 (силикагел; толуен/ацетон = 2:1)
 (31) (3R,5S)-3-алил-5-[(2-циано-5-инданил)оксиметил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.32 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 2:1)
 (32) (3S,5S)-5-[(7-циано-9-кето-2-флуоренил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.55 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 1:1)
 (след двукратно проявяване).

(33) (3S,5S)-3-алил-5-[(4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

Получено от матерната луга от получаването на (3R,3S)-изомера.

R_f-стойност: 0.55 (силикагел; етер/конц. воден амоняк = 10:0.1)
 (34) (3R,5S)-3-алил-5-[[3-[3-(трет-бутилоксикарбониламино)-пропил]фенил]оксиметил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.36 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 2:1)
 (35) (3R,5S)-3-алил-5-[[4-[5-(трет-бутилоксикарбониламино)-пентил]фенил]оксиметил]-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.50 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 2:1)

(36) (3R,S;5R,S)-3-алил-5-[[4-[(трет-бутилоксикарбониламино)-метил]фенил]оксиметил]-3-метил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойность: 0.44 (силикагел; циклоhexан/этилацетат = 2:1)

(37) (3R,S;5R,S)-3-алил-5-[[4-[2-(трет-бутилоксикарбониламино)-этил]фенил]оксиметил]-3-метил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойность: 0.39 (силикагел; циклоhexан/этилацетат = 2:1)

(38) (3R,S;5R,S)-3-алил-5-[[4-[4-(трет-бутилоксикарбониламино)-бутил]фенил]оксиметил]-3-метил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойность: 0.35 (силикагел; циклоhexан/этилацетат = 2:1)

(39) (3R,5S)-3-алил-5-[[4-[(4-цианофенил)карбониламино]фенил]оксиметил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойность: 0.63 (силикагел; этилацетат/циклоhexан = 3:1)

(40) (3R,5S)-3-алил-5-[[4-[(4-цианофенил)аминосульфенил]фенил]оксиметил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойность: 0.84 (силикагел; этилацетат/циклоhexан = 4:1)

(41) (3S,5S)-5-[[4-[(3-цианофенил)сульфенил]фенил]оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойность: 0.53 (силикагел; этилацетат/циклоhexан = 1:1)

(42) (3S,5S)-5-[[4-[(3-цианофенил)карбонил]фенил]оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойность: 0.36 (силикагел; этилацетат/циклоhexан = 1:1)

(43) (3S,5S)-5-[(4'-циано-3-метилсульфенил-4-бифенилил)-оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойность: 0.75 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 15:1)

(44) (3R,5S)-5-[(4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)пропил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.40 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 19:1)
 45) (3S,5S)-3-[(трет-бутилоксикарбонил)метил]-5-[(4'-циано-3'-флуоро-4-бифенилил)оксиметил]-2-пирролидинон

Точка на топене: 142-144 °C.

R_f-стойност: 0.29 (силикагел; метиленхлорид/етилацетат = 8:2)

Изчислено: C 67.91 H 5.94 N 6.60

Намерено: C 67.79 H 5.94 N 6.64

46) (3S,5S)-3-[(трет-бутилоксикарбонил)метил]-5-[(3'-хлоро-4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-2-пирролидинон

Точка на топене: 140-142 °C.

R_f-стойност: 0.36 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 8:2)

Изчислено: C 65.38 H 5.72 N 6.35 Cl 8.04

Намерено: C 65.32 H 5.75 N 6.41 Cl 8.11

(47) (3S,5S)-5-[(3-бромо-4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пирролидинон

R_f-стойност: 0.52 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 15:1)

Изчислено: C 56.90 H 4.32 N 6.32 Br 18.03

Намерено: C 56.78 H 4.41 N 6.17 Br 17.92

Пример СХ

(3R,S;5S,R)-3-алил-5-[4-[(4-цианобутил)окси]фенил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон

Смес от 3.6 g (3R,S;5S,R)-3-алил-5-(4-хидроксифенил)-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон, 1.8 g нитрил на 5-бромо-валерианова киселина, 7.6 g калиев карбонат и 100 ml ацетон се загряват 24 часа под обратен хладник. След охлаждане сместа се филтрува и филтратът се изпарява под вакуум в ротационен изпарител. Маслообразният остатък се хроматографира през колона със силикагел с хлороформ.

Добив: 3.9 g (88.3% от теорет. стойност)

R_f-стойност: 0.10 (силикагел; хлороформ)

Изчислено: C 77.85 H 7.74 N 6.74

Намерено: C 77.56 H 7.84 N 6.66

Пример CXI

(3S,5S)-5-[(4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метокси-карбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролуидион

Към смес от 203 g (3R,5S)-3-алил-5-[(4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролуидион, 1800 ml метиленхлорид, 1800 ml ацетонитрил и 2 g рутениев трихлорид трихидрат в продължение на 1.75 часа при добро разбъркване се прибавя на капки разтвор на 580 g натриев метаперйодат в 3200 ml вода, при което температурата се поддържа между 25 и 31°C. Бърка се още 4 часа и се добавят допълнително 1800 ml метиленхлорид. Органичната фаза се отделя и се промива последователно с 1000 ml вода, 1000 ml 10%-ен разтвор на натриев дисулфит и 1000 ml вода. Водните фази се екстрахират още два пъти с по 350 ml метиленхлорид. Обединените метиленхлоридни фази се сушат с магнезиев сулфат, обработват се с активен въглен и се концентрират. Полученият пенообразен остатък от (3S,5S)-3-карбоксиметил-5-[(4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролуидион се преработва в този вид по-нататък.

Добив: 208 g (84% от теорет. стойност)

R_f-стойност: 0.66 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 15:1) (след двукратно проявяване).

Горе полученият суров продукт се разтваря в 1200 ml метанол, добавят се 10 ml наситена метанолна солна киселина и се бърка 16 часа при стайна температура. Концентрира се и остатъкът се пречиства чрез хроматография върху силикагел (елuent: циклохексан/етилацетат = 1.5:1). Полученият след

изпаряване на елуента маслообразен продукт се разбърква 750 ml етер и кристални зародиши. Полученият кристализат се филтрува и се промива два пъти с по 150 ml етер. От матерната луга се получава още една фракция.

Добив: 147 g (67% от теорет. стойност след двата етапа)

Точка на топене: 75-76°C

По аналогичен начин се получават:

(1) (3S,5S)-5-[(4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-1-(3-циклохексилпропил)-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.59 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 4:6)

Изчислено: C 73.74 H 7.43 N 5.73

Намерено: C 73.52 H 7.60 N 5.46

Междинен продукт:

(3S,5S)-3-карбоксиметил-5-[(4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-1-(3-циклохексилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.24 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 4:6)

(2) (3S,5S)-5-[(4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пиролидинон

Точка на топене: 140-142°C

R_f-стойност: 0.42 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 100:2)

Изчислено: C 69.22 H 5.53 N 7.69

Намерено: C 68.95 H 5.59 N 7.50

Междинен продукт:

(3S,5S)-3-карбоксиметил-5-[(4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.35 (силикагел; 1,2-дихлороетан/етилацетат/-ледена оцетна киселина = 100:30:5)

(3) (3S,5S)-5-[(4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-метил-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.41 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 100:2)

Изчислено: C 69.83 H 5.86 N 7.40

Намерено: C 69.60 H 6.10 N 7.20

(4) (3S,5S)-5-[(3-бромо-4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон

R_f-стойност: 0.62 (силикагел; метиленхлорид/етилацетат = 4:2)

Изчислено: C 64.17 H 5.21 N 4.99

Намерено: C 64.20 H 5.43 N 5.06

Междинен продукт:

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

R_f-стойност: 0.75 (силикагел; етилацетат/метанол = 9:1)

(5) (3S,5S)-5-[(4'-циано-3-нитро-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон

R_f-стойност: 0.53 (силикагел; 1,2-дихлороетан/етилацетат = 3:1)

Изчислено: C 68.30 H 5.54 N 7.97

Намерено: C 68.28 H 5.34 N 7.75

Междинен продукт:

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

R_f-стойност: 0.51 (силикагел; етилацетат/метанол = 10:1)

(6) (3R,5R)-5-[(4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон

R_f-стойност: 0.70 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 2:3)

Изчислено: C 74.66 H 6.27 N 5.81

Намерено: C 74.51 H 6.47 N 5.63

(7) (3S,5S)-5-[(4'-циано-3-флуорометил-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон

R_f-стойност: 0.45 (силикагел; циклоhexан/етилацетат = 1:1)

Изчислено: C 67.62 H 5.31 N 5.09

Намерено: C 67.73 H 5.48 N 5.08

Междинен продукт:

(3S,5S)-3-карбоксиметил-5-[(4'-циано-3-трифлуорометил-4-бифенил)оксиметил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.58 (силикагел; етилацетат/метанол = 20:1)

(8) (3S,5S)-5-[(4'-циано-3-флуоро-4-бифенил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.34 (силикагел; циклоhexан/етилацетат = 1:1)

Междинен продукт:

(3S,5S)-3-карбоксиметил-5-[(4'-циано-3-флуоро-4-бифенил)оксиметил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.61 (силикагел; етилацетат/метанол = 20:1)

(9) (3S,5S)-5-[(4'-циано-2,3-диметил-4-бифенил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.50 (силикагел; циклоhexан/етилацетат = 4:1)

Изчислено: C 75.27 H 6.71 N 5.49

Намерено: C 74.96 H 7.00 N 5.37

Междинен продукт:

(3S,5S)-3-карбоксиметил-5-[(4'-циано-2,3-диметил-4-бифенил)оксиметил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.73 (силикагел; етилацетат/метанол = 19:1)

(10) (3S,5S)-5-[[транс-4-(4-цианофенил)циклоhexил]оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон
полухидрат

R_f-стойност: 0.52 (силикагел; циклоhexан/етилацетат = 1:1)

Изчислено: C 72.41 H 7.50 N 5.63

Намерено: C 72.35 H 7.61 N 5.62

(11) (3S,5S)-5-[(4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метокси-карбонил)метил]-3-метил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон

R_f-стойност: 0.74 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 15:1)

Междинен продукт:

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

R_f-стойност: 0.40 (силикагел; метиленхлорид/циклохексан/метанол/конц. воден амоняк = 68:15:15:2)

(12) (3S,5S)-1-бензил-5-[(4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пирролидинон

R_f-стойност: 0.69 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 15:1)

Междинен продукт:

(3S,5S)-1-бензил-3-карбоксиметил-5-[(4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-2-пирролидинон

R_f-стойност: 0.38 (силикагел; метиленхлорид/циклохексан/метанол/конц. воден амоняк = 68:15:15:2)

(13) (3S,5S)-5-[(4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метокси-карбонил)метил]-1-(2-фенилетил)-2-пирролидинон

R_f-стойност: 0.44 (силикагел; циклохексан/етилацетат/метанол = 64:32:4)

Междинен продукт:

(3S,5S)-3-карбоксиметил-5-[(4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-1-(2-фенилетил)-2-пирролидинон

R_f-стойност: 0.41 (силикагел; метиленхлорид/циклохексан/метанол/конц. воден амоняк = 68:15:15:2)

(14) (3S,5S)-5-[(4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метокси-карбонил)метил]-1-(4-фенилбутил)-2-пирролидинон

R_f-стойност: 0.41 (силикагел; циклохексан/етилацетат/метанол = 64:32:4)

Междинен продукт:

(3S,5S)-3-карбоксиметил-5-[(4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-1-(4-фенилбутил)-2-пиролуидион

R_f-стойност: 0.38 (силикагел; метиленхлорид/циклохексан/метанол/конц. воден амоняк = 68:15:15:2)

(15) (3S,5S)-5-[(4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метокси-карбонил)метил]-1-(4-фенилоксибутил)-2-пиролуидион

R_f-стойност: 0.41 (силикагел; циклохексан/етилацетат/метанол = 64:32:4)

Междинен продукт:

(3S,5S)-3-карбоксиметил-5-[(4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-1-(4-фенилоксибутил)-2-пиролуидион

R_f-стойност: 0.34 (силикагел; метиленхлорид/циклохексан/метанол/конц. воден амоняк = 68:15:15:2)

(16) (3S,5S)-5-[(4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метокси-карбонил)метил]-1,3-бис(3-фенилпропил)-2-пиролуидион

R_f-стойност: 0.41 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 2:1)

Междинен продукт:

(3S,5S)-3-карбоксиметил-5-[(4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-1,3-бис(3-фенилпропил)-2-пиролуидион

R_f-стойност: 0.41 (силикагел; метиленхлорид/циклохексан/метанол/конц. воден амоняк = 68:15:15:2)

(17) (3S,5S)-3-(н-бутил)-5-[(4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролуидион

R_f-стойност: 0.42 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 2:1)

Междинен продукт:

(3S,5S)-3-(н-бутил)-3-карбоксиметил-5-[(4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролуидион

R_f-стойност: 0.41 (силикагел; метиленхлорид/циклохексан/метанол/конц. воден амоняк = 68:15:15:2)

(18) (3R,5S)-5-[(4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метокси-карбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон

R_f-стойност: 0.59 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 19:1)

Междинен продукт:

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

R_f-стойност: 0.52 (силикагел; метиленхлорид/ метанол/конц. воден амоняк = 8:2:0.1)

(19) (3S,5S)-5-[[4-[(4-цианофенил)карбониламино]фенил]-оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон

R_f-стойност: 0.35 (силикагел; етилацетат/циклохексан = 1:1)

(20) (3S,5S)-5-[[4-[(4-цианофенил)аминосулфонил]фенил]-оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон

R_f-стойност: 0.28 (силикагел; етилацетат/циклохексан = 3:1)

(21) (3S,5S)-5-[(4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метокси-карбонил)метил]-3-метил-2-пирролидинон

Точка на топене: 105-107°C

R_f-стойност: 0.27 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 1:4)

Изчислено: C 69.83 H 5.86 N 7.40

Намерено: C 69.64 H 5.73 N 7.70

Междинен продукт:

(3S,5S)-3-карбоксиметил-5-[(4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-3-метил-2-пирролидинон

Точка на топене: 178-181°C

R_f-стойност: 0.41 (силикагел; толуен/диоксан/етанол/ етилацетат = 90:10:10:6)

(22) (3S,5S)-5-[(4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метокси-карбонил)метил]-1-(2-метоксиетил)-2-пирролидинон

R_f-стойност: 0.55 (силикагел; толуен/диоксан/етанол/
етилацетат = 90:10:10:6)

Изчислено: C 68.23 H 6.20 N 6.63

Намерено: C 68.02 H 6.22 N 6.55

Междинен продукт:

(3S,5S)-3-карбоксиметил-5-[(4'-циано-4-бифенил)оксиметил]-1-(2-метоксиетил)-2-пирролидинон

R_f-стойност: 0.43 (силикагел; толуен/диоксан/етанол/
етилацетат = 90:10:10:6)

(23) (3S,5S)-1-(2-ацетоксиетил)-5-[(4'-циано-4-бифенил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пирролидинон

R_f-стойност: 0.26 (силикагел; етилацетат)

(24) (3R,5R)-5-[(4'-циано-4-бифенил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пирролидинон

Точка на топене: 138-140°C

R_f-стойност: 0.51 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 100:2)

Изчислено: C 69.22 H 5.53 N 7.69

Намерено: C 68.98 H 5.51 N 7.62

(25) (3R,S;4R,S)-4-[(4'-циано-4-бифенил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пирролидинон

R_f-стойност: 0.29 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 98:2)

(26) (3R,S;4R,S)-4-[(4'-циано-4-бифенил)карбониламино]-метил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пирролидинон

R_f-стойност: 0.16 (силикагел; етилацетат/метанол = 97:3)

(27) (3R,S;4R,S)-4-[(4'-циано-4-бифенил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-3-метил-2-пирролидинон

Точка на топене: 163-164°C

R_f-стойност: 0.39 (силикагел; етилацетат)

Изчислено: C 69.82 H 5.86 N 7.40

Намерено: C 70.00 H 6.10 N 7.55

Пример CXII

(3S,R;5S,R)-3-карбоксиметил-5-[4-[(4-цианобутил)окси]фенил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

Получена аналогично на пример XI чрез окисление на (3R,S;5S,R)-3-алил-5-[4-[(4-цианобутил)окси]фенил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.78 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 10:1)

Изчислено: C 71.86 H 6.96 N 6.45

Намерено: C 71.62 H 6.68 N 6.42

По аналогичен начин се получават:

(1) (3S,5S)-3-карбоксиметил-5-[(6-циано-2-нафтил)оксиметил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.49 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 9:1)

(2) (3S,5S)-3-карбоксиметил-5-[(4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.44 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 9:1)

(3) (3S,5S)-3-карбоксиметил-5-[[3-(3-цианофенил)карбониламино]метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.55 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 4:1)

(4) (3S,5S)-3-карбоксиметил-5-[[4-(4-цианофенил)карбониламино]метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

Точка на топене: 184-188°C

R_f-стойност: 0.67 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 4:1)

(5) (3S,5S)-3-карбоксиметил-5-[[[3-(4-цианофенил)пропил]карбониламино]метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.50 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 4:1:0.1)

(6) (3S,5S)-3-карбоксиметил-5-[[[3-(3-цианофенил)пропил]карбониламино]метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f -стойност: 0.24 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 4:1:0.1)

(7) (3S,5S)-3-карбоксиметил-5-[[4-(3-цианопропил)фенил]-оксиметил]-3-метил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон

R_f -стойност: 0.22 (силикагел; метиленхлорид/циклохексан/метанол/конц. воден амоняк = 68:15:15:2)

(8) (3S,5S)-3-карбоксиметил-5-[[4-(3-цианопропил)фенил]-оксиметил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон

R_f -стойност: 0.25 (силикагел; метиленхлорид/циклохексан/метанол/конц. воден амоняк = 68:15:15:2)

(9) (3S,5S)-3-карбоксиметил-5-[(2-циано-5-инданил)оксиметил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон

R_f -стойност: 0.31 (силикагел; метиленхлорид/циклохексан/метанол/конц. воден амоняк = 68:15:15:2)

(10) (3S,5S)-3-карбоксиметил-5-[[4-[(4-цианофенил)аминокарбонил]фенил]-оксиметил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон

R_f -стойност: 0.50 (силикагел; метиленхлорид/етанол = 9:1)

(11) (3S,5S)-1-[(аминокарбонил)метил]-3-карбоксиметил-5-[(4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-2-пирролидинон

R_f -стойност: 0.28 (силикагел; етилацетат/ледена оцетна киселина = 40:5:2)

(12) (3S,5S)-3-карбоксиметил-5-[(4'-циано-4-бифенилил)-оксиметил]-1-[(етиламинокарбонил)метил]-2-пирролидинон

Точка на топене: 194-198°C

R_f -стойност: 0.23 (силикагел; етилацетат/ледена оцетна киселина = 50:1)

(13) (3S,5S)-3-карбоксиметил-5-[(4'-циано-4-бифенилил)-оксиметил]-1-[(диметиламинокарбонил)метил]-2-пирролидинон

R_f -стойност: 0.16 (силикагел; етилацетат/ледена оцетна киселина = 50:1)

(14) (3S,5S)-1-[(бензиламинокарбонил)метил]-3-карбоксиметил-5-[(4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.34 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 8:3)

(15) (3S,5S)-1-(трет-бутилоксикарбонил)-3-карбоксиметил-5-[(4'-циано-4-бифенилил)-оксиметил]-пиролидинон

Точка на топене: 132-135°C

R_f-стойност: 0.52 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 1:1)

Изчислено: C 68.79 H 6.47 N 6.42

Намерено: C 68.72 H 6.58 N 6.47

(16) (3R,5S)-3-карбоксиметил-5-[(4'-циано-4-бифенилил)-оксиметил]-2-пиролидинон

Точка на топене: 223-227°C

R_f-стойност: 0.41 (силикагел; толуен/диоксан/етанол/ледена оцетна киселина = 90:10:10:6)

Изчислено: C 68.56 H 5.18 N 8.00

Намерено: C 68.30 H 5.19 N 7.89

Пример CXIII

(3R,5S)-3-алил-5-[(4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-2-пиролидинон

4.2 g (3R,5S)-3-алил-5-[(4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-1-(4-метоксибензил)-2-пиролидинон се суспендират в 30 ml ацетонитрил и 10 ml вода. Прибавя се смес от 15.3 g пулверизиран цериев(IV) амониев нитрат и 15.3 g силикагел (големина на зърната 0.03-0.06 mm). След 30 минути бъркане при стайна температура се разрежда с метиленхлорид и неразтворените компоненти се филтруват на нуч-филтър. Филтратът се разрежда с вода, суши се над магнезиев сулфат и се изпарява в ротационен изпарител. Остатъчното оранжево масло се хроматографира с циклохексан/етилацетат (4:6) върху 330 g силикагел.

Добив: 1.4 g (45% от теорет. стойност)

Точка на топене: 97-99°C

R_f-стойност: 0.24 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 4:6)

По аналогичен начин се получават:

(1) (3R,S;4R,S)-3-алил-4-[(4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-2-пиролидинон

Точка на топене: 101-105°C

R_f-стойност: 0.37 (силикагел; етилацетат)

(2) (3R,S;4R,S)-3-алил-4-[[[(4'-циано-4-бифенилил)карбонил-амино]метил]-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.12 (силикагел; етилацетат)

(3) (3R,S;4R,S)-3-алил-4-[(4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-3-метил-2-пиролидинон

Точка на топене: 137-138°C

R_f-стойност: 0.46 (силикагел; етилацетат)

Изчислено: C 76.27 H 6.40 N 8.09

Намерено: C 76.09 H 6.31 N 7.97

Пример CXIV

(3S,5S)-5-[(3-амино-4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

4 g (3S,5S)-5-[(4'-циано-3-нитро-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон се хидрират в 40 ml етанол и 10 ml диметилформамид с 1.5 g палатин (10%-ен върху активен въглен) при налягане на водорода от 3 bar и при стайна температура. След 40 минути катализаторът се филтрува на нуч-филтър и филтратът се концентрира. Остатъкът се разпределя между вода и метиленхлорид, органичната фаза се отделя, суши се с магнезиев сулфат и се изпарява в ротационен изпарител. След колонна хроматография върху силикагел с метиленхлорид/етилацетат

(4:1) се получават 2.9 g (77% от теорет. стойност) от желаното съединение.

Точка на топене: 111-112°C

R_f-стойност: 0.37 (силикагел; 1,2-дихлороетан/етилацетат = 3:1)

Изчислено: C 72.41 H 6.28 N 8.45

Намерено: C 72.31 H 6.54 N 8.27

Пример CXV

(3S,5S)-5-[(4'-циано-3-метансулфониламино-4-бифенил)-оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон

0.5 g (3S,5S)-5-[(3-амино-4'-циано-4-бифенил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон и 0.09 ml пиридин, разтворени в 5 ml сух метиленхлорид се смесват с 0.09 метансулфонилхлорид. След 2 часа бъркане при стайна температура се прибавя вода и разрежена солна киселина и органичната фаза се отделя. Водната фаза се екстрахира с метиленхлорид и обединените органични фази се сушат с натриев сулфат. Остатъкът, получен след изпаряване, се хроматографира през колона със силикагел с метиленхлорид/етилацетат (2:1). При това се получават 0.39 g (68.4% от теорет. стойност) твърдо бяло вещество.

Точка на топене: 140-141°C

R_f-стойност: 0.55 (силикагел; 1,2-дихлороетан/етилацетат = 3:1)

Изчислено: C 64.68 H 5.78 N 7.30

Намерено: C 64.52 H 5.73 N 7.25

По аналогичен начин се получава:

(1) (3S,5S)-5-[[N-(4'-циано-4-бифенилил)-N-метансулфонил]-аминометил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон

R_f-стойност: 0.38 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 1:3)

Пример CXVI

(3S,5S)-5-[(3-ацетиламино-4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон

0.5 g (3S,5S)-5-[(3-амино-4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон и 0.14 ml триетиламин се разтварят в 5 ml сух метиленхлорид. Прибавят се 0.07 ацетилхлорид. След 2 часа бъркане при стайна температура се прибавя разрежена солна киселина и органичната фаза се отделя. Водната фаза се екстрахира с метиленхлорид и обединените органични фази се сушат над натриев сулфат. След изпаряване на разтворителя в ротационен изпарител се получават 0.45 g (83% от теорет. стойност) от желания продукт.

Точка на топене: 177-179°C

R_f-стойност: 0.34 (силикагел; 1,2-дихлороетан/етилацетат = 3:1)

Изчислено: C 71.22 H 6.16 N 7.79

Намерено: C 70.97 H 6.39 N 7.53

По аналогичен начин се получава:

(1) (3S,5S)-5-[[N-(4'-циано-4-бифенилил)-N-ацетил]-аминометил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон

R_f-стойност: 0.43 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 1:3)

Пример CXVII

(3R,5S)-3-алил-5-[[[3-(3-цианофенил)пропил]карбониламино]-метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон

4.5 g 4-(3-цианофенил)маслена киселина и 4.6 g карбонилдиимидазол се разтварят в 50 ml тетрахидрофуран и се бъркат 1 час при стайна температура. Добавят се 7.66 g (3R,5S)-3-алил-5-аминометил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон и се бърка още 16 часа при стайна температура. Разтворът се изпарява, остатъкът се разтваря в етилацетат. Етилацетатната фаза се изпарява след промиване с разредена солна киселина, разтвор на бикарбонат и вода и остатъчният суров продукт се преработва директно по-нататък.

Добив: 4.5 g (40% от теорет. стойност)

R_f-стойност: 0.30 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 19:1)

По аналогичен начин се получават:

(1) (3R,5S)-3-алил-5-[[[3-(3-цианофенил)аминометил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.72 (силикагел; етилацетат)

(2) (3R,5S)-3-алил-5-[[[4-[2-(трет-бутилоксикарбонил)етил]-фенил]карбонил]аминометил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.53 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 10:1)

(3) (3R,5S)-3-алил-5-[[[4-(4-цианофенил)карбонил]аминометил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.70 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 20:1)

(4) (3R,5S)-3-алил-5-[[[3-[2-(трет-бутилоксикарбониламино)-етил]фенил]карбонил]аминометил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.48 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 10:1)

(5) (3R,5S)-3-алил-5-[[[5-(трет-бутилоксикарбониламино)-пентил]карбонил]аминометил]-1-(4-феноксипентил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.44 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 10:1)

(6) (3R,5S)-3-алил-5-[[[5-(трет-бутилоксикарбониламино)-пентил]карбонил]аминометил]-1-(2-фенилетил)-2-пиролидинон

R_f-стойность: 0.68 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 9:1)

(7) (3R,5S)-3-алил-1-бензил-5-[[[5-(трет-бутилоксикарбониламино)пентил]карбонил]аминометил]-2-пирролидинон

R_f-стойность: 0.49 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 10:1)

(8) (3R,5S)-3-алил-5-[[[2-(трет-бутилоксикарбониламино)-5-инданил]метилкарбонил]аминометил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон

R_f-стойность: 0.457 (силикагел; этилацетат/метанол = 20:1)

(9) (3R,5S)-3-алил-5-[[[5-(трет-бутилоксикарбониламино)-пентил]карбонил]аминометил]-1-изобутил-2-пирролидинон

R_f-стойность: 0.44 (силикагел; этилацетат/метанол = 9:1)

(10) (3R,5S)-3-алил-5-[[[3-(4-цианофенил)пропил]карбониламино]метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон

R_f-стойность: 0.30 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 19:1)

(11) (3R,5S)-3-алил-5-[[[3-(трет-бутилоксикарбониламино)-фенил]пропил]карбониламино]метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон

R_f-стойность: 0.30 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 19:1)

(12) (3R,5S)-3-алил-5-[[[2-(трет-бутилоксикарбониламино)-5-инданил]карбонил]аминометил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон

R_f-стойность: 0.47 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 15:1)

(13) (3R,5S)-3-алил-5-[[[2-[(трет-бутилоксикарбониламино)-метил-5-инданил]карбонил]-аминометил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон

R_f-стойность: 0.20 (силикагел; циклоhexан/этилацетат = 1:1)

(14) (3R,5S)-3-алил-5-[[[2-[(трет-бутилоксикарбониламино)-метил]-5-инданил]метил]карбонил]аминометил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон

R_f-стойность: 0.47 (силикагел; этилацетат/этанол = 40:1)

(15) (3R,5S)-3-(1-бутен-4-ил)-5-[[[4-(трет-бутилоксикарбонил-амино)-бутил]карбониламино]метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.50 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 9:1)

(16) (3R,5S)-3-(1-бутен-4-ил)-5-[[[5-(трет-бутилоксикарбонил-амино)пентил]карбониламино]метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.54 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 9:1)

(17) (3R,5S)-3-алил-5-[[[2-[(4-трет-бутилоксикарбониламино-метил)фенил]етил]карбониламино]метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.50 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 19:1)

(18) (3R,5S)-3-алил-5-[[[2-[3-(трет-бутилоксикарбониламино)-фенил]етил]карбониламино]метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.60 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 9:1)

(19) (3R,5S)-3-алил-5-[(4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-1-[(етиламинокарбонил)метил]-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.55 (силикагел; этилацетат/метанол = 20:1)

Изчислено: C 71.92 H 6.52 N 10.06

Намерено: C 71.75 H 6.64 N 10.26

(20) (3R,5S)-3-алил-5-[(4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-1-[(диметиламинокарбонил)метил]-2-пиролидинон x 0.25 вода

R_f-стойност: 0.55 (силикагел; этилацетат/метанол = 20:1)

Изчислено: C 71.16 H 6.57 N 9.96

Намерено: C 70.98 H 6.74 N 9.93

(21) (3S,5S)-5-[2-[(4-цианоцинамоил)амино]етил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.43 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 15:1)

Пример CXVIII

(3S,5S)-5-[[(4'-циано-4-бифенилил)карбонил]аминометил]-3-
[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

0.3 g 4'-циано-4-бифенилкарбоксилна киселина, 0.45 g (3S,5S)-5-аминометил-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон хидрохлорид, 0.18 g 1-хидроксибензотриазол и 0.4 ml триетиламин се смесват с 10 ml сух диметилформамид. След това при охлаждане с лед се добавят 0.3 g N,N'-дициклохексилкарбодиимид и се бърка 20 часа при стайна температура. След това се смесва с вода, екстрахира се с етилацетат, органичната фаза се отделя, изсушава и концентрира. Остатъкът се пречиства хроматографски върху силикагел с етилацетат. Полученият продукт се разтваря с малко етилацетат, отделя се от утайката чрез филтруване и филтратът се концентрира.

Добив: 390 mg (57% от теоретичната стойност)

R_f-стойност: 0.46 (силикагел; етилацетат).

По аналогичен начин се получават:

(1) (3S,5S)-5-[(7-циано-2-нафтилкарбонил)аминометил]-3-
[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.51 (силикагел; етилацетат).

(2) (3S,5S)-5-[2-[(7-циано-2-нафтилкарбонил)амино]етил]-3-
[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.31 (силикагел; етилацетат).

Изчислено: C 72.41 H 6.28 N 8.44

Намерено: C 72.22 H 6.58 N 8.29

(3) (3S,5S)-5-[(6-циано-5,6,7,8-тетрахидро-2-нафтилкарбонил)-
аминометил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-
пиролидинон

R_f-стойност: 0.43 (силикагел; етилацетат).

(4) (3S,5S)-5-[2-[(6-циано-5,6,7,8-тетрахидро-2-нафтил-карбонил)амино]етил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.25 (силикагел; етилацетат).

Изчислено: C 70.57 H 7.1 N 8.23

Намерено: C 70.61 H 7.33 N 8.33

(5) (3S,5S)-5-[[транс-3-(4-цианофенил)циклобутил]карбонил-аминометил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

Чрез хроматографско разделяне на цис/транс-сместа.

R_f-стойност: 0.60 (силикагел; етилацетат/метанол = 15:1).

Изчислено: C 68.89 H 6.98 N 8.31

Намерено: C 69.21 H 7.11 N 8.67

(6) (3S,5S)-5-[[цис-3-(4-цианофенил)циклобутил]карбонил-аминометил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон хидрат

Чрез хроматографско разделяне на цис/транс-сместа.

R_f-стойност: 0.51 (силикагел; етилацетат/метанол = 15:1).

Изчислено: C 68.89 H 6.98 N 8.31

Намерено: C 68.85 H 7.26 N 8.41

(7) (3S,5S)-5-[2-[[цис-3-(4-цианофенил)циклобутил]карбонил-амино)етил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон хидрат

Чрез хроматографско разделяне на цис/транс-сместа.

R_f-стойност: 0.49 (силикагел; етилацетат/метанол = 15:1).

(8) (3S,5S)-5-[2-[[транс-3-(4-цианофенил)циклобутил]карбонил-амино)етил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон хидрат

Чрез хроматографско разделяне на цис/транс-сместа.

R_f-стойност: 0.54 (силикагел; етилацетат/метанол = 15:1).

Изчислено: C 69.34 H 7.18 N 8.09

Намерено: C 69.59 H 7.26 N 7.92

(9) (3R,S;4S,R)-3-алил-4-[[[(4'-циано-4-бифенил)карбонил-амино]метил]-1-(4-метоксибензил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.59 (силикагел; етилацетат).

Пример CXIX

(3S,5S)-5-[2-[(6-циано-2-нафтилкарбонил)амино]етил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

Към 2.1 g (3S,5S)-5-(2-аминоетил)-3-[(метоксикарбонил)-метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон хидрохлорид в 20 ml хлороформ се прибавят при стайна температура 1.35 g 6-циано-2-нафтилкарбонилхлорид в 20 ml хлороформ. След това при разбъркване се добавят на капки 4.2 ml триетиламин. След 18 часа бъркане при стайна температура се концентрира, разтваря се в етилацетат и се промива с разрежена солна киселина, вода и разтвор на готварска сол. Органичната фаза се суши с натриев сулфат, филтрува се и се изпарява в ротационен изпарител. След очистване през колона със силикагел с циклохексан/етилацетат (3:7) се получава 1 g (32% от теорет. стойност) чист продукт.

Точка на топене: 93-99°C

R_f-стойност: 0.30 (силикагел; етилацетат).

По аналогичен начин се получават:

(1) (3S,5S)-5-[(6-циано-2-нафтилкарбонил)аминометил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.57 (силикагел; етилацетат).

(2) (3S,5S)-5-[[[2-[(4-цианофенил)амино]фенил]карбониламино]-метил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

Точка на топене: 135°C

R_f -стойност: 0.42 (силикагел; циклохексан/етилацетат/метанол = 6:3:0.5).

Пример СХХ

(3R,5S)-3-алил-5-[[[2-[4-(трет-бутилоксикарбониламино)фенил]-етил]карбониламино]метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон

2 g 3-[4-(трет-бутилоксикарбониламино)фенил]пропионова киселина се разтварят в 30 ml тетрахидрофуран и при -15°C се смесват с 0.82 ml N-метилморфолин и се прибавя 1.0 g бутилов естер на хлоромравчената киселина. След 30 минути се прибавя на капки разтвор на 2.5 g (3R,5S)-3-алил-5-аминометил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон в 10 ml диметилформамид. Бърка се 2 дена при стайна температура, филтрува се от падналия N-метилморфолин хидрохлорид, изпарява се и остатъкът се разтваря в етилацетат. След промиване с 2N солна киселина и вода и обработване с активен въглен разтворът се изпарява и остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел (елуент: метиленхлорид/метанол = 40:1).

Добив: 1.7 g (47% от теорет. стойност)

R_f -стойност: 0.46 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 19:1).

По аналогичен начин се получават:

(1) (3R,5S)-3-алил-5-[[[3-[4-(трет-бутилоксикарбониламино)-фенил]пропил]карбониламино]метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон

R_f -стойност: 0.86 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 9:1).

(2) (3S,5S)-5-[[[(4'-циано-3-бифенил)карбонил]аминометил]-3-[(метоксикарбоксил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон

R_f -стойност: 0.27 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 40:1).

(3) (3S,5S)-5-[(3-цианобензоил)аминометил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон

R_f -стойност: 0.22 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 40:1).

Масспектър: $M^+ = 433$

(4) (3S,5S)-5-[[екзо-5-(4-цианофенил)бицикло[2.2.1]хептил-екзо-2-карбонил]аминометил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон

R_f -стойност: 0.52 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 9:1).

Масспектър: $M^+ = 527$

Пример СХХI

(3R,5S)-3-алил-5-[[транс-4-(4-цианофенил)циклохексил)-оксиметил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон

0.73 g транс-4-(4-цианофенил)циклохексанол, 2.8 g (3R,5S)-3-алил-5-[(метансулфонил)оксиметил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон, 2.5 ml 60%-ен воден разтвор на калиева основа и 0.3 g полиетиленгликол-750-монометилетер (свързан с полистирол-1% дивинилбензен) се бъркат 24 часа при 45°C. Сместа се смесва с лед и вода, подкислява се със солна киселина и се екстрахира с етилацетат. Органичната фаза се суши с натриев сулфат, концентрира се и остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел с елуент петролев етер/етилацетат (2:1). Получава се 0.4 g продукт (24% от теоретичната стойност).

R_f -стойност: 0.61 (силикагел; петролев етер/етилацетат = 2:1).

Изчислено: C 78.91 H 7.95 N 6.14

Намерено: C 78.88 H 8.13 N 6.10

Пример СХХII

1-(4'-циано-4-бифенилил)-4-метоксикарбонил-2-пирролидинон

28 g 4-карбокси-1-(4'-циано-4-бифенилил)-2-пирролидинон в 100 ml диоксан се смесва при 100 °C с 15.5 g диметилформамид-диметилацетат и се бърка още 20 минути при тази температура. След охлаждане се концентрира, разтваря се в

етилацетат, обработва се с активен въглен, филтрува се и се изпарява в ротационен изпарител. След пречистване през колона със силикагел с елуент циклохексан/етилацетат (1:1) се получават 19 g (65% от теоретичната стойност).

Точка на топене: 153-155 °C.

R_f-стойност: 0.34 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 1:1).

Пример CXXIII

(3S,5S)-5-(4'-циано-4-бифенил)аминометил-3-[(метокси-карбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

Смес от 9.7 g 4-амино-4'-цианобифенил, 19.2 g (3S,5S)-5-(5-метансулфонилокси)метил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон и 6 g етилдиизопропиламин се загрява 10 часа при 160°C. Екстрахира се с етилацетат, измива се с 1N солна киселина, органичната фаза се изпарява и се пречиства чрез хроматография върху силикагел (елуент: циклохексан/етилацетат = 1:1).

Добив: 18 g (74% от теоретичната стойност).

R_f-стойност: 0.26 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 1:1).

По аналогичен начин се получават:

(1) (3S,5S)-5-[2-[(4'-циано-3-бифенил)амино]етил-3-[(метокси-карбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.35 (силикагел; метиленхлорид:метанол = 100:1).

(2) (3S,5S)-3-[(метоксикарбонил)метил]-5-[2-[(3'-нитро-3-бифенил)амино]етил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

Разтворител: диметилацетамид

R_f-стойност: 0.26 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 1:1).

Пример CXXIV

(3S,5S)-5-[(4'-циано-4-бифенил)оксиметил]-1,3-бис-[(метокси-карбонил)метил]-2-пиролидинон

Получава се по подобен начин на пример 26 с метанол/солна киселина.

Точка на топене: 121-123 °C.

R_f-стойност: 0.60 (силикагел; етилацетат/циклохексан/ледена оцетна киселина = 20:5:1).

Изчислено: C 65.40 H 5.25 N 6.63

Намерено: C 65.54 H 5.56 N 6.40

По аналогичен начин се получават:

(1) (3S,5S)-5-[(4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-1-[(етиламинокарбонил)метил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пиролидинон

Използва се метанол/солна киселина.

Точка на топене: 171-173 °C.

R_f-стойност: 0.58 (силикагел; етилацетат/метанол = 20:1).

Изчислено: C 66.80 H 6.05 N 9.35

Намерено: C 66.67 H 6.02 N 9.10

(2) (3S,5S)-5-[(4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-1-[(диметиламинокарбонил)метил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пиролидинон

Използва се метанол/солна киселина.

Точка на топене: 139-140 °C.

R_f-стойност: 0.40 (силикагел; етилацетат/метанол = 20:1).

Изчислено: C 66.80 H 6.05 N 9.35

Намерено: C 66.99 H 6.21 N 9.07

(3) (3S,5S)-1-[(бензиламинокарбонил)метил]-5-[(4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пиролидинон

Използва се метанол/солна киселина.

Точка на топене: 108-110 °C.

R_f-стойност: 0.43 (силикагел; етилацетат).

Изчислено: C 70.57 H 5.53 N 8.23

Намерено: C 70.73 H 5.78 N 8.12

(4) (3S,5S)-5-[(4'-циано-4-бифенил)оксиметил]-3-[(метокси-карбонил)метил]-пиролидин хидрохлорид

Използва се метанол/солна киселина.

Точка на топене: 188-190 °C.

R_f-стойност: 0.76 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 40:4:1).

Изчислено: C 65.19 H 5.99 N 7.24 Cl 9.16

Намерено: C 65.39 H 5.92 N 7.12 Cl 9.12

(5) (3R,5S)-5-[(4'-циано-4-бифенил)оксиметил]-3-[(метокси-карбонил)метил]-2-пиролидинон

Използва се метанол/солна киселина.

Точка на топене: 138-140.5 °C.

R_f-стойност: 0.35 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 98:2).

Изчислено: C 69.22 H 5.53 N 7.69

Намерено: C 69.09 H 5.46 N 7.67

Пример CXXV

(3S,5S)-5-[[4-[(3-цианофенил)сулфонил]фенил]оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

Към 3 g (3S,5S)-5-[[4-[(3-цианофенил)сулфонил]фенил]оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон в 10 ml анхидрид на оцетната киселина и 6 ml легена оцетна киселина се прибавят при 90°C и енергично бъркане 3 ml 30%-ен воден разтвор на водороден пероксид. След 1 час реакционно време при 90°C се изсипва върху лед, неутрализира се с твърд натриев хидрогенкарбонат и се екстрахира с етилацетат. След пречистване с колонна хроматография върху силикагел (елuent етилацетат/ циклохексан = 3:1) се получава безцветно твърдо вещество

Добив: 2.0 g (46% от теоретичната стойност)

R_f -стойност: 0.23 (силикагел; етилацетат/циклохексан = 1:1).

R_f -стойност: 0.37 (силикагел; етилацетат/циклохексан = 3:2).

По аналогичен начин се получава:

(1) (3S,5S)-5-[(4'-циано-3-метилсулфонил-4-бифенил)-оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f -стойност: 0.57 (силикагел; метиленхлорид:етанол = 15:1).

(2) (3S,5S)-5-[(4'-циано-4-бифенил)-оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-[3-(4-метилсулфонилфенил)пропил]-2-пиролидинон

R_f -стойност: 0.51 (силикагел; метиленхлорид/етанол = 15:1).

(3) (3S,5S)-5-[[4'-циано-4-бифенил)сулфонил]метил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f -стойност: 0.53 (силикагел; метиленхлорид:етанол = 15:1).

Пример CXXVI

(3R,5S)-3-алил-1-(трет-бутилоксикарбонил)-5-[(4'-циано-4-бифенил)оксиметил]-пиролидин

Към 35.1 g 4-циано-4'-хидроксибифенил в 250 ml сух диметилформамид се прибавят на порции 9.5 g натриев хидрид (55%-ен в парафиново масло). След 1.5 часа бъркане при стайна температура се прибавят 58.1 g (3R,5S)-3-алил-1-(трет-бутилоксикарбонил)-5-[(метансулфонилокси)метил]пиролидин и се бърка 7 дни при 40°C. След това разтворителят се отстранява във вакуум, остатъкът се разпределя между етилацетат и вода, органичната фаза се отделя, суши се и се изпарява. Остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел с циклохексан/етилацетат = 5:1.

Добив: 37.5 g (49% от теоретичната стойност)

R_f -стойност: 0.54 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 2:1).

По аналогичен начин се получава:

(1) (3R,5S)-3-алил-5-[(4'-циано-4-бифенил)оксиметил]-3-метил-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.39 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 3:7).

Изчислено: C 76.28 H 6.40 N 8.09

Намерено: C 75.98 H 6.69 N 8.13

Пример CXXVII

(3S,5S)-5-[2-[(3'-циано-4-бифенил)карбонил]амино]етил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

Получава се аналогично на пример LXVIII чрез диазотиране на (3S,5S)-5-[2-[(3'-амино-4-бифенил)карбонил]амино]етил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон и взаимодействие с калиев цианид в присъствие на меден(I) цианид.

R_f-стойност: 0.45 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 9:1).

По аналогичен начин се получава:

(1) (3S,5S)-5-[(3'-циано-4-бифенил)карбонил]аминометил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.33 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 1:2).

Пример CXXVIII

(3R,5S)-3-алил-1-[(бензиламинокарбонил)метил]-5-[(4'-циано-4-бифенил)оксиметил]-2-пиролидинон

5 g (3R,5S)-3-алил-5-[(4'-циано-4-бифенил)оксиметил]-1-[(метоксикарбонил)метил]-2-пиролидинон, 4 ml бензиламин и 5 ml сух метанол се бъркат 3 дни при стайна температура. Сместа се концентрира, остатъкът се разтваря в етилацетат и се екстрахира 2 пъти с 2N солна киселина. Органичната фаза се промива с разтвор на готварска сол, суши се над магнезиев сулфат, филтрува се и се изпарява в ротационен изпарител. Остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел с етилацетат/циклохексан = 7:1.

Добив: 3.4 g (57% от теоретичната стойност)

R_f-стойност: 0.60 (силикагел; етилацетат/циклохексан = 9:1).

Изчислено: C 75.29 H 5.90 N 8.78

Намерено: C 75.07 H 5.99 N 8.70

Пример CXXIX

(3S,5S)-1-бензоил-5-[(4'-циано-4-бифенил)оксиметил]-3-

[(метоксикарбонил)метил]-пиролидин

1.16 g (3S,5S)-5-[(4'-циано-4-бифенил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]пиролидин хидрохлорид в 50 ml метиленхлорид се смесват с 2 ml триетиламин. След това при охлаждане с лед се прибавят 0.46 ml бензоилхлорид и се бърка 3 дни при стайна температура. След това се концентрира, остатъкът се разпределя между вода и етилацетат и органичната фаза се отделя, суши се и се изпарява в ротационен изпарител. Остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел с циклохексан/етилацетат = 2:1.

Добив: 1.07 g (78.7% от теоретичната стойност)

R_f-стойност: 0.37 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 1:1).

Изчислено: C 73.99 H 5.77 N 6.16

Намерено: C 74.16 H 5.78 N 6.02

По аналогичен начин се получават:

(1) (3S,5S)-5-[(4'-циано-4-бифенил)оксиметил]-1-

метансулфонил-3-[(метоксикарбонил)метил]-пиролидин

Ацилиращо средство: метансулфохлорид

Точка на топене: 146-148 °C.

R_f-стойност: 0.40 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 1:1).

Изчислено: C 61.66 H 5.65 N 6.54 S 7.48

Намерено: C 61.39 H 5.74 N 6.70 S 7.31

(2) (3S,5S)-1-ацетил-5-[(4'-циано-4-бифенил)оксиметил]-3-

[(метоксикарбонил)метил]пиролидин х 0.25 вода

Ацилиращо средство: ацетанхидрид

R_f -стойност: 0.17 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 1:1).

Изчислено: C 69.59 H 6.22 N 7.06

Намерено: C 69.38 H 6.48 N 6.95

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

Ацилиращо средство: етилизоцианат

Точка на топене: 134-136 °C.

R_f -стойност: 0.12 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 1:1).

Изчислено: C 68.39 H 6.46 N 9.97

Намерено: C 68.11 H 6.47 N 10.00

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

Ацилиращо средство: диметиламиносулфонилхлорид

Точка на топене: 89-90 °C.

R_f -стойност: 0.51 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 1:1).

Изчислено: C 60.38 H 5.95 N 9.18 S 7.01

Намерено: C 60.34 H 5.99 N 9.33 S 6.81

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

Ацилиращо средство: метоксиацетилхлорид

R_f -стойност: 0.13 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 1:1).

Изчислено: C 68.23 H 6.20 N 6.63

Намерено: C 68.00 H 6.43 N 6.43

(6) (3S,5S)-5-[(4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-[(4-метоксифенил)сулфонил]пиролугин

Ацилиращо средство: 4-метоксифенилсулфонилхлорид

Точка на топене: 105-107 °C.

R_f -стойност: 0.51 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 1:1).

Изчислено: C 64.60 H 5.42 N 5.38 S 6.16

Намерено: C 64.66 H 5.54 N 5.11 S 6.18

(7) (3S,5S)-5-[(4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-1-[(N,N-диметиламино)карбонил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-пиролидин
Ацилиращо средство: фосген (в излишък), след това
Взаимодействие с диметиламин

R_f-стойност: 0.55 (силикагел; етилацетат).

Пример CXXX

(3S,5S)-5-[(4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метокси-карбонил)метил]-1-метилпиролидин x 0.25 вода

1.93 g (3S,5S)-5-[(4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-пиролидин хидрохлорид, 20 ml тетраhydroфуран, 1.94 g N-етилдиизопропиламин и 0.31 ml метилйодид се бъркат 4 часа при стайна температура. Разтворителят се изпарява в ротационен изпарител и остатъкът се стрива с вода. Утайката се филтрува на нуч-филтър и се пречиства чрез хроматография върху силикагел с метиленхлорид/метанол = 10:1.

Добив: 340 mg (19% от теоретичната стойност)

Точка на топене: 80-82 °C.

R_f-стойност: 0.47 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 10:1).

Изчислено: C 71.62 H 6.69 N 7.59

Намерено: C 71.48 H 6.59 N 7.36

Пример CXXXI

(3R,5S)-3-алил-5-[(4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-1-(2-метоксиетил)-2-пиролидинон

Към 3 g (3R,5S)-3-алил-5-[(4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-1-(2-хидроксиетил)-2-пиролидинон в 20 ml диметилформамид при 0°C се прибавят 0.42 g натриев хидрид (55-60%-ен в парафиново масло) и се бърка 1 час. След това се прибавят на капки 1.35 g метилйодид и 1 ml диметилформамид и се бърка 1 час при стайна температура. След това се прибавят още 100 mg натриев хидрид

и след него 0.15 ml метилйодид. След още 4 часа се смесва с вода и етилацетат, неутрализира се с ледена оцетна киселина и органичната фаза се отделя. Водната фаза се екстрахира с етилацетат и обединените органични фази се промиват с вода, сушат се и се концентрират. Полученият остатък се пречиства чрез хроматография върху силикагел с етилацетат/циклохексан = 75:25.

Добив: 2.2 g (71% от теоретичната стойност)

R_f-стойност: 0.61 (силикагел; етилацетат).

Пример CXXXII

(3R,5S)-3-алил-5-[(4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-1-(2-хидроксиетил)-2-пиролидинон

Към 15.8 g (3R,5S)-3-алил-1-[2-(бензилокси)етил]-5-[(4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-2-пиролидинон в 200 ml сух метиленхлорид се прибавят 7 g йодотриметилсилан и се оставя 4 седмици при стайна температура под азотна атмосфера. След това се прибавят 5 ml метанол, промива се с воден разтвор на натриев хидрогенсулфит и след това с вода. Полученият след сушене и концентриране на органичната фаза суров продукт се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел с етилацетат/циклохексан = 75:25.

Добив: 5.5 g (43% от теоретичната стойност)

R_f-стойност: 0.21 (силикагел; етилацетат).

Пример CXXXIII

(3R,5S)-1-(2-ацетоксиетил)-3-алил-5-[(4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-2-пиролидинон

Към 3 g (3R,5S)-3-алил-1-(2-хидроксиетил)-5-[(4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-2-пиролидинон в 30 ml диоксан се прибавят 1.7 ml ацетанхидрид, 1 ml пиридин и на върха на шпатула 4-диметиламинопиридин и се бърка 2 часа при стайна

температура. След това се смесва с метанол и се концентрира. Остатъкът се разтваря в етилацетат, промива се с разредена солна киселина, вода и наситен разтвор на готварска сол, органичната фаза се отделя, суши се и се концентрира. Полученият остатък се пречиства чрез колонна хромато-графия върху силикагел с етилацетат/циклохексан = 75:25.

Добив: 3.2 g (97% от теоретичната стойност)

Пример CXXXIV

(3S,5S)-5-[[4'-циано-4-бифенил]сулфонил]аминометил]-3-[(метокси-карбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

Получава се аналогично на пример XIX от 4'-циано-4-бифенилсулфонилхлорид и (3S,5S)-5-аминометил-3-[(метокси-карбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон хидрохлорид.

R_f-стойност: 0.25 (силикагел; циклохексан/етилацетат/метанол = 63:32:5).

Пример CXXXV

(3S,5S)-5-[[4'-циано-4-бифенил]сулфенилметил]-3-[(метокси-карбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

Разтвор на 0.6 g 4'-циано-4-меркаптобифенил и 1.4 g цезиев карбонат в 5 ml диметилформамид се бърка един час при стайна температура. След това се загрява до 55°C, смесва се с разтвор на 1.1g (3S,5S)-5-[(метансулфонилокси)метил]-3-[(метокси-карбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон в 5 ml диметилформамид и се бърка 4 часа при тази температура. След това разтворът се изсипва във вода и се екстрахира с етилацетат. След сушене на органичната фаза и концентриране се получава суров продукт, който се хроматографира върху силикагел с циклохексан/етилацетат = 1:1.

Добив: 0.18 g (13% от теоретичната стойност)

R_f-стойност: 0.41 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 1:1).

Пример CXXXVI

(3S,5S)-5-[[[1-(4-цианофенил)-1-пропен-3-ил]аминокарбонил]-метил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

Под инертен газ разтвор от 2.1 g (3S,5S)-5-(аминокарбонилметил)-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон в 20 ml абсолютен диметилформамид се смесва на порции с 275 mg 55%-на дисперсия на натриев хидрид в минерално масло и се бърка 1 час. След това този разтвор се изкапва при интензивно разбъркване към разтвор на 1.5 3-хлоро-1-(4-цианофенил)-1-пропен в 10 ml абсолютен диметилформамид. Реакционният разтвор се бърка два дни, след това се изсипва в наситен разтвор на готварска сол и се екстрахира три пъти с етилацетат. След изсушаване и изпаряване на органичната фаза се получават 3.5 g масло, което се хроматографира с метиленхлорид/метанол = 9:1 върху силикагел.

Добив: 1.1 g (37% от теоретичната стойност)

R_f-стойност: 0.50 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 9:1).

Пример CXXXVII

(3S,5S)-5-[(4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-3-(2-хидроксиетил)-2-пиролидинон

Към 1.5 g (3S,5S)-5-[(4'-циано-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пиролидинон в 30 ml тетрахидрофуран се добавят 0.25 ml метанол и при охлаждане с лед 135 ml литиев борхидрид. След 2 часа бъркане при стайна температура се смесва с вода, подкислява се с 3 N солна киселина и се екстрахира четири пъти с метиленхлорид. Органичната фаза се измива с вода, суши се над магнезиев сулфат, филтрува се и се изпарява в ротационен изпарител. Полученият остатък се

пречиства през колона със силикагел с етилацетат/метанол = 100:1.

Добив: 0.9 g (64% от теоретичната стойност)

Точка на топене: 114-116 °C.

R_f-стойност: 0.25 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 100:2).

По аналогичен начин се получава:

(1) 1-(4'-циано-4-бифенилил)-4-хидроксиметил-2-пиролидинон

Точка на топене: 159-161 °C.

R_f-стойност: 0.26 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 95:5).

Изчислено: C 73.96 H 5.52 N 9.58

Намерено: C 73.70 H 5.67 N 9.72

Пример CXXXIX

1-(4'-циано-4-бифенилил)-4-фосфометил-2-пиролидинон

Към 1.0 g 1-(4'-циано-4-бифенилил)-4-(О,О-диметилфосфометил)-2-пиролидинон и 0.78 g натриев йодид в 5 ml ацетонитрил се добавят 0.67 ml хлортриметилсилан и сместа се бърка 30 минути при 40°C. Утайката се филтрува и се измива с ацетонитрил. Филтратът се концентрира и остатъкът се бърка 1.5 часа с вода. След това с натриев основа се алкализира слабо и се екстрахира два пъти с метиленхлорид към който е добавен малко метанол. Водната фаза се концентрира леко, филтрува се и филтратът се подкислява с 2 N солна киселина. Падналата утайка се филтрува, измива се с вода и се суши.

Добив: 720 mg (78% от теоретичната стойност)

R_f-стойност: 0.38 (силикагел обратнофазов; метанол/10%-ен воден разтвор на готварска сол = 1:1).

Изчислено: C 60.68 H 4.81 N 7.86

Намерено: C 60.41 H 4.60 N 7.98

Пример CXL

1-(4'-циано-4-бифенилил)-4-(О-метилфосфонометил)-2-пиролидинон

500 mg 1-(4'-циано-4-бифенилил)-4-(О,О'-диметилфосфонометил)-2-пиролидинон, 195 mg натриев йодид и 5 ml етилметилкетон се загряват в продължение на 3.5 часа под обратен хладник. Реакционната смес се охлажда в ледена баня. Кристалната маса се отделя и се измива с ацетон. Кристалната маса се разтваря във вода, филтрува се и филтратът се подкислява с 2 N солна киселина. Утайката се филтрува, измива се с вода и се суши.

Добив: 360 mg (75% от теоретичната стойност)

Точка на топене: 198-204 °C.

R_f-стойност: 0.30 (силикагел обратнофазов; метанол/10%-ен воден разтвор на готварска сол = 1:1).

Получаване на крайните продукти:

Пример 1

(3S,5S)-5-[[4'-(бензилоксикарбониламидино)-4-бифенилил]-оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-фенил-2-пиролидинон

Получава се аналогично на пример CVIII.

Точка на топене: 157-159 °C.

R_f-стойност: 0.50 (силикагел; хлороформ/метанол = 95:5)

Изчислено: C 71.05 H 5.62 N 7.10

Намерено: C 70.98 H 5.66 N 7.07

По аналогичен начин се получават:

(1) (3S,5S)-5-[[4'-(N-бензилоксикарбониламидино)-4-бифенилил]-оксиметил]-3-[(трет-бутилоксикарбонил)метил])-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.39 (силикагел; етилацетат)

(2) (3S,5S)-5-[[4'-(N-бензилоксикарбониламино)-4-бифенилил]-оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил])-2-пиролидинон

Точка на топене: 160-164 °C.

R_f-стойност: 0.43 (силикагел; етилацетат)

Изчислено: C 67.56 H 5.67 N 8.15

Намерено: C 67.31 H 5.63 N 8.09

Пример 2

(3R,5S)-3-[4-(трет-бутилоксикарбониламино)бутил]-5-[[4'-(метоксикарбонил)метил]-4-бифенил]оксиметил]-1-метил-2-пиролидинон

Получава се аналогично на пример СІХ.

R_f-стойност: 0.28 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 1:4)

По аналогичен начин се получават:

(1) (3S,5S)-5-[[4-[цис-4-(трет-бутилоксикарбониламинометил)-циклохексил]фенил]оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.45 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 1:1)

(2) (3S,5S)-5-[[4-[транс-4-(трет-бутилоксикарбониламинометил)циклохексил]фенил]оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.45 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 1:1)

Пример 3

(3S,5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенил]оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон хидрохлорид полухидрат

140 g (3S,5S)-5-[(4'-циано-4-бифенил]оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон се разтварят в 1100 ml метанол и се охлажда до -20°C. При тази температура в продължение на 4 часа се вкарва при разбъркване газ хлороводород и след това се бърка още 16 часа при стайна температура. Разтворителят се изпарява под вакуум, при което суровият иминоестер хидрохлорид остава като вискозно масло

(172 g). Този суров продукт се разтваря в метанол и след прибавяне на 144 g амониев карбонат се бърка 2 часа при стайна температура. След това се прибавят още 48 g амониев карбонат и се бърка още 1.5 часа. При разбъркване реакционната смес се регулира с метанолна солна киселина на рН 3.5. Изпарява се под вакуум до около 800 ml и падналият амониев хлорид се отфилтрува. Филтратът се концентрира по-нататък, докато започне кристализацията (до около 350 ml). След приключване на кристализацията утайката се филтрува и се промива с 75 ml леденостуден метанол и накрая - с ацетон и етер. Чрез концентриране на филтратите се получават допълнителни фракции. Двата кристализата се обединяват и се прекристализират от метанол.

Добив: 128.7 g (83% от теорет. стойност),

Точка на топене: 184-187 °C (разлагане)

Изчислено: C 66.11 H 6.47 N 7.71 Cl 6.50

Намерено: C 65.98 H 6.41 N 7.67 Cl 6.67

Като страничен продукт се получава:

(3S,5S)-5-[(4'-аминокарбонил-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(аминокарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролуидион

Точка на топене: 197-198°C

По аналогичен начин се получават:

(1) (3S,5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-1-(3-циклохексилпропил)-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пиролуидион хидрохлорид

R_f-стойност: 0.36 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 80:20:5)

(2) (3S,5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пиролуидион х 1.25 HCl

Точка на топене: от 141 °C (разлагане)

R_f-стойност: 0.30 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 85:15)

Изчислено: C 59.07 H 5.72 N 9.84 Cl 10.38

Намерено: C 58.96 H 5.96 N 9.68 Cl 10.10

(3) (3S,5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метокси-карбонил)метил]-1-метил-2-пирролидинон хидрохлорид

Точка на топене: от 138 °C (разлагане)

R_f-стойност: 0.31 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 80:20:5)

(4) (3S,5S)-5-[(4'-амидино-3-бромо-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон хидрохлорид

Точка на топене: 104-106 °C (разлагане)

R_f-стойност: 0.46 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 40:10:2)

Изчислено: C 58.59 H 5.41 N 6.83

Намерено: C 58.70 H 5.66 N 6.64

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

R_f-стойност: 0.63 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 80:20:5)

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

R_f-стойност: 0.43 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 80:20:5)

Изчислено: C 69.58 H 6.52 N 8.11 Cl 3.42

Намерено: C 69.69 H 6.73 N 7.97 Cl 2.86

(7) (3S,5S)-5-[(4'-амидино-3-трифлуорометил-4-бифенилил]-оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон хидрохлорид

R_f-стойност: 0.37 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 80:20:5)

(8) (3S,5S)-5-[(4'-амидино-3-флуоро-4-бифенилил]оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон хидрохлорид

R_f-стойност: 0.36 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 80:20:5)

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

R_f-стойност: 0.42 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 80:20:5)

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

R_f-стойност: 0.38 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 80:20:5)

(11) (3S,5S)-5-[(4'-амидино-3-метансулфониламино-4-бифенилил]-оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон хидрохлорид

R_f-стойност: 0.42 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 80:20:5)

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

R_f-стойност: 0.44 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 80:20:5)

(13) (3S,5S)-5-[[[4'-амидино-4-бифенил]карбонил]аминометил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон хидрохлорид

R_f-стойност: 0.34 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 40:10:2)

(14) (3S,5S)-5-[[транс-4-(4-амидинофенил)циклохексил]-оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон хидрохлорид

R_f-стойност: 0.25 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 80:20:5)

(15) (3S,5S)-5-[2-[(6-амидино-2-нафтилкарбонил)амино]етил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон хидрохлорид

R_f-стойност: 0.26 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 80:20:3)

(16) (3S,5S)-5-[(6-амидино-2-нафтилкарбонил)аминометил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон хидрохлорид

R_f-стойност: 0.26 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 80:20:3)

(17) (3S,5S)-5-[(7-амидино-2-нафтилкарбонил)аминометил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон хидрохлорид

R_f-стойност: 0.19 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 9:1)

(18) (3S,5S)-5-[2-[(7-амидино-2-нафтилкарбонил)амино]етил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон хидрохлорид

R_f-стойност: 0.25 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 9:1)

(19) (3S,5S)-5-[[транс-3-(4-амидинофенил)циклобутил]-карбониламинометил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон хидрохлорид х 1.5 Вода
 R_f -стойност: 0.42 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 35:15:4)

Изчислено: C 61.31 H 7.10 N 9.86

Намерено: C 61.45 H 7.18 N 9.64

(20) (3S,5S)-5-[[цис-3-(4-амидинофенил)циклобутил]-карбониламинометил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон хидрохлорид х 1.5 Вода
 R_f -стойност: 0.42 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 35:15:4)

Изчислено: C 61.31 H 7.10 N 9.86

Намерено: C 61.67 H 6.98 N 9.80

(21) (3S,5S)-5-[2-[[цис-3-(4-амидинофенил)циклобутил]-карбониламино]етил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон хидрохлорид
 R_f -стойност: 0.48 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 35:15:4)

(22) (3S,5S)-5-[2-[[транс-3-(4-амидинофенил)циклобутил]-карбониламино]етил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон хидрохлорид
 R_f -стойност: 0.48 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 35:15:4)

(23) (3S,5S)-5-[[3-(4-амидинофенил)пропил]-карбониламинометил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон хидрохлорид
 R_f -стойност: 0.50 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 4:1)

(24) (3S,5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-
[(метоксикарбонил)метил]-3-метил-1-(3-фенилпропил)-2-
пиролидинон хидрохлорид

R_f-стойност: 0.25 (силикагел; метиленхлорид/циклохексан/
метанол/конц. воден амоняк = 68:15:15:2)

(25) (3S,5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-1-бензил-3-
[(метоксикарбонил)метил]-2-пиролидинон хидрохлорид

R_f-стойност: 0.19 (силикагел; метиленхлорид/циклохексан/
метанол/конц. воден амоняк = 68:15:15:2)

(26) (3S,5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-
[(метоксикарбонил)метил]-1-(2-фенилетил)-2-пиролидинон
хидрохлорид

R_f-стойност: 0.22 (силикагел; метиленхлорид/циклохексан/
метанол/конц. воден амоняк = 68:15:15:2)

(27) (3S,5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-
[(метоксикарбонил)метил]-1-(4-фенилбутил)-2-пиролидинон
хидрохлорид

R_f-стойност: 0.41 (силикагел; метиленхлорид/циклохексан/
метанол/конц. воден амоняк = 68:15:15:2)

(28) (3S,5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-
[(метоксикарбонил)метил]-1-(4-фенилоксибутил)-2-пиролидинон
хидрохлорид

R_f-стойност: 0.38 (силикагел; метиленхлорид/циклохексан/
метанол/конц. воден амоняк = 68:15:15:2)

(29) (3S,5S)-5-[[4'-(n-бутиламидино)-4-бифенилил)оксиметил]-3-
[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон
хидрохлорид

Иминоестерът се разтваря в абсолютен метанол и към
разтвора се прибавя 20-кратното моларно количество n-
бутиламин.

R_f -стойност: 0.38 (силикагел; метиленхлорид/циклохексан/метанол/конц. воден амоняк = 68:15:15:2)

Като страничен продукт се получава (3S,5S)-5-[[4'-(*n*-бутиламидино)-4-бифенилил]оксиметил]-3-[(*n*-бутиламинокарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон хидрохлорид

R_f -стойност: 0.60 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 4:1:0.2)

(30) (3S,5S)-3-[(метоксикарбонил)метил]-5-[(4'-метиламидино-4-бифенилил)оксиметил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон хидрохлорид

Реакцията се провежда аналогично на пример 6 (31).

R_f -стойност: 0.22 (силикагел; метиленхлорид/циклохексан/метанол/конц. воден амоняк = 68:15:15:2)

Като страничен продукт се получава (3S,5S)-5-[(4'-метиламидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метиламинокарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон хидрохлорид

Изчислено: C 67.80 H 6.79 N 10.20 Cl 6.46

Намерено: C 67.35 H 6.68 N 10.23 Cl 6.43

(31) (3S,5S)-5-[(4'-изопропиламидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон хидрохлорид

Реакцията се провежда аналогично на пример 6 (31).

R_f -стойност: 0.47 (силикагел; метиленхлорид/циклохексан/метанол/конц. воден амоняк = 68:15:15:2)

(32) (3S,5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1,3-бис-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон хидрохлорид

R_f -стойност: 0.31 (силикагел; метиленхлорид/циклохексан/метанол/конц. воден амоняк = 68:15:15:2)

(33) (3S,5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-(п-бутил)-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон хидрохлорид

R_f-стойност: 0.22 (силикагел: метиленхлорид/циклохексан/метанол/конц. воден амоняк = 68:15:15:2)

(34) (3S,5S)-5-[(7-амидино-9-кето-2-флуоренил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон хидрохлорид хидрат

Изчислено: C 64.13 H 5.69 N 7.24 Cl 6.12

Намерено: C 64.90 H 5.86 N 7.39 Cl 6.76

(35) (3R,5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон хидрохлорид

R_f-стойност: 0.33 (силикагел; метиленхлорид/метанолна солна киселина = 9:1:0.05)

(36) (3S,5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)аминометил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон x 1.25 HCl

Изчислено: C 66.15 H 6.48 N 10.29 Cl 8.15

Намерено: C 65.96 H 6.66 N 10.38 Cl 7.96

(37) (3S,5S)-5-[[N-(4'-амидино-4-бифенилил)-N-метансулфонил]-аминометил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон хидрохлорид

Изчислено: C 60.62 H 6.25 N 9.12 Cl 5.77

Намерено: C 60.87 H 6.14 N 8.93 Cl 5.66

(38) (3S,5S)-5-[[N-(4'-амидино-4-бифенилил)-N-ацетил]-аминометил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон хидрохлорид

Изчислено: C 66.59 H 6.47 N 9.71 Cl 6.14

Намерено: C 66.61 H 6.85 N 9.52 Cl 5.94

(39) (3S,5S)-5-[[2-[(4-амидинофенил)амино]фенил]-карбонил-аминометил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон хидрохлорид

Точка на топене: от 105°C (разлагане)

R_f-стойност: 0.27 (силикагел; циклохексан/етилацетат/метанол = 2:1:0.6)

(40) (3S,5S)-5-[[4-[(4-амидинофенил)аминокарбонил]фенил]-оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон хидрохлорид

R_f-стойност: 0.63 (силикагел; метиленхлорид/етанол = 4:1)

Масспектър: (M + H)⁺ = 543

(41) (3S,5S)-5-[[4-[(4-амидинофенил)карбониламино]фенил]-оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон хидрохлорид

R_f-стойност: 0.30 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 16:4:1)

(42) (3S,5S)-5-[[4-[(4-амидинофенил)аминосулфонил]фенил]-оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон хидрохлорид

R_f-стойност: 0.33 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 16:4:1)

Масспектър: (M + H)⁺ = 579

(43) (3S,5S)-5-[[4-[(3-амидинофенил)сулфенил]фенил]оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон хидрохлорид

R_f-стойност: 0.42 (силикагел; етилацетат/циклохексан = 3:2)

(44) (3S,5S)-5-[[4-[(3-амидинофенил)карбонил]фенил]оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон хидрохлорид

R_f -стойност: 0.21 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 16:4:1)

(45) (3S,5S)-5-[[4-[(3-амидинофенил)сулфонил]фенил]оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон хидрохлорид

R_f -стойност: 0.37 (силикагел; метиленхлорид/етанол/конц. воден амоняк = 16:4:1)

Масспектър: $(M + H)^+ = 564$

(46) (3S,5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-1,3-бис-[(метоксикарбонил)метил]-2-пирролидинон хидрохлорид полухидрат

R_f -стойност: 0.40 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 15:5:1)

Изчислено: C 57.77 H 5.86 N 8.42 Cl 7.11

Намерено: C 57.97 H 5.95 N 8.38 Cl 7.37

Масспектър: $(M + H)^+ = 454$

(47) (3S,5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-1-[(етиламинокарбонил)метил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пирролидинон хидрохлорид x 0.25 вода

R_f -стойност: 0.27 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 30:10:2)

Изчислено: C 59.17 H 6.26 N 11.04 Cl 6.99

Намерено: C 59.13 H 6.47 N 10.91 Cl 6.78

(48) (3S,5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-1-[(диметиламинокарбонил)метил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пирролидинон хидрохлорид полухидрат

R_f -стойност: 0.33 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 30:10:2)

Изчислено: C 58.665 H 6.30 N 10.94 Cl 6.92

Намерено: C 58.50 H 6.55 N 10.79 Cl 6.80

(49) (3S,5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенил)оксиметил]-1-
[(бензиламинокарбонил)метил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-
пиролидин хидрохлорид

R_f-стойност: 0.50 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц.
воден амоняк = 30:10:2)

Изчислено: C 63.88 H 5.72 N 19.93 Cl 6.29

Намерено: C 64.06 H 6.00 N 9.92 Cl 6.31

(50) (3S,5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенил)оксиметил]-1-бензоил-3-
[(метоксикарбонил)метил]пиролидин хидрохлорид полухидрат

R_f-стойност: 0.18 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 10:1)

Изчислено: C 65.05 H 6.04 N 8.13 Cl 6.86

Намерено: C 65.00 H 6.30 N 7.99 Cl 6.61

(51) (3S,5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенил)оксиметил]-1-
метансулфонил-3-[(метоксикарбонил)метил]пиролидин
хидрохлорид

R_f-стойност: 0.24 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 10:1)

Изчислено: C 54.82 H 5.85 N 8.72 Cl 7.36

Намерено: C 54.68 H 5.82 N 8.47 Cl 7.20

(52) (3S,5S)-1-ацетил-5-[(4'-амидино-4-бифенил)оксиметил]-3-
[(метоксикарбонил)метил]пиролидин хидрохлорид

R_f-стойност: 0.16 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 10:1)

Изчислено: C 61.95 H 6.33 N 9.42 Cl 7.95

Намерено: C 61.76 H 6.31 N 9.11 Cl 7.84

(53) (3S,5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенил)оксиметил]-1-
(етиламинокарбонил)-3-[(метоксикарбонил)метил]пиролидин x
1.25 HCl

R_f-стойност: 0.13 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 10:1)

Изчислено: C 59.58 H 6.51 N 11.58 Cl 9.16

Намерено: C 59.73 H 6.56 N 11.33 Cl 9.07

(54) (3S,5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-1-(диметил-аминосулфонил)-3-[(метоксикарбонил)метил]пиролидин хидрохлорид

Точка на топене: 196-198 °C.

R_f-стойност: 0.18 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 10:1)

Изчислено: C 54.06 H 6.11 N 10.96 Cl 6.94 S 6.27

Намерено: C 53.92 H 6.14 N 10.77 Cl 7.02 S 6.32

(54) (3S,5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метокси-карбонил)метил]-1-метилпиролидин хидрохлорид

R_f-стойност: 0.18 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 10:1)

Масспектър: (M + H)⁺ = 3.82

(56) (3S,5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метокси-карбонил)метил]-2-пиролидинон хидрохлорид

R_f-стойност: 0.20 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 9:1)

Изчислено: C 57.86 H 6.01 N 9.64 Cl 8.13

Намерено: C 58.06 H 5.93 N 9.66 Cl 8.25

(57) (3S,5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метокси-карбонил)метил]-3-метил-2-пиролидинон хидрохлорид
полухидрат

R_f-стойност: 0.28 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 80:20:2)

Изчислено: C 59.93 H 6.17 N 9.53 Cl 8.04

Намерено: C 59.70 H 6.08 N 9.37 Cl 8.21

(58) (3S,5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метокси-карбонил)метил]-1-(2-метоксиетил)-2-пиролидинон хидрохлорид

Като основа се използва концентриран воден амоняк.

R_f-стойност: 0.39 (силикагел обратнофазов (RP8); метанол/10% воден разтвор на готварска сол = 6:4)

(59) (3S,5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенил)оксиметил]-1-(2-хидроксиетил)-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пиролидинон хидрохлорид

Като основа се използва концентриран воден амоняк.

R_f-стойност: 0.55 (силикагел обратнофазов (RP8); метанол/10% воден разтвор на готварска сол = 6:4)

и (3S,5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(2-хидроксиетил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.70 (силикагел обратнофазов (RP8); метанол/10% воден разтвор на готварска сол = 6:4)

(60) (3S,5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенил)оксиметил]-3-[(етокси-карбонил)метил]-2-пиролидинон хидрохлорид

Като киселина се използва етанолна солна киселина.

R_f-стойност: 0.44 (силикагел обратнофазов (RP8); метанол/10% воден разтвор на готварска сол = 6:4)

Изчислено x 0.25 H₂O: C 60.55 H 6.12 N 9.63 Cl 8.12

Намерено: C 60.49 H 6.23 N 9.65 Cl 8.21

(61) (3R,5R)-5-[(4'-амидино-4-бифенил)оксиметил]-3-[(метокси-карбонил)метил]-2-пиролидинон хидрохлорид полухидрат

Точка на топене: 138 °C (разлагане).

R_f-стойност: 0.52 (силикагел обратнофазов (RP8); метанол/10% воден разтвор на готварска сол = 6:4)

Изчислено: C 59.08 H 5.90 N 9.84 Cl 8.31

Намерено: C 58.96 H 6.19 N 9.68 Cl 8.93

(62) (3S,5S)-5-[2-[(4'-амидино-3-бифенил)амино]етил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон хидрохлорид

R_f-стойност: 0.39 (силикагел; хлороформ/метанол = 3:1)

(63) (3S,5S)-5-[2-[[3'-амидино-4-бифенилил)карбонил]амино]-етил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон хидрохлорид

R_f-стойност: 0.39 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 3:1)

(64) (3S,5S)-5-[(4'-амидино-3-метилсулфонил-4-бифенилил)-оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон хидрохлорид

R_f-стойност: 0.24 (силикагел; метиленхлорид/циклохексан/метанол/воден амоняк = 7:1.5:1.5:0.2)

Масспектър: (M + H)⁺ = 578

(65) (3S,5S)-5-[(4'-амидино-3-метилсулфенил-4-бифенилил)-оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон хидрохлорид

R_f-стойност: 0.25 (силикагел; метиленхлорид/циклохексан/метанол/воден амоняк = 7:1.5:1.5:0.2)

Изчислено: C 63.96 H 6.23 N 7.22 S 5.51 Cl 6.09

Намерено: C 64.12 H 6.50 N 7.03 S 5.36 Cl 5.88

(66) (3S,5S)-5-[[4'-амидино-4-бифенилил)сулфонил]аминометил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон хидрохлорид

R_f-стойност: 0.19 (силикагел; метиленхлорид/циклохексан/метанол/конц. воден амоняк = 7:1.5:1.5:0.2)

(67) (3S,5S)-5-[2-[(4'-амидиноцинамоил)амино]етил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон хидрохлорид

R_f-стойност: 0.29 (силикагел; метиленхлорид/циклохексан/метанол/конц. воден амоняк = 68:15:15:2)

(68) (3S,5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)-оксиметил]-1-[3-(3,4-диметоксифенил)пропил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пиролидинон полухидрохлорид

R_f -стойност: 0.24 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 4:1:0.25)

Изчислено: C 66.51 H 6.54 N 7.27 Cl 3.07

Намерено: C 66.34 H 6.31 N 7.07 Cl 2.92

(69) (3S,5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метокси-карбонил)метил]-1-[3-(4-хексилоксифенил)пропил]-2-пиролидинон хидрохлорид

R_f -стойност: 0.23 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 4:1:0.25)

(70) (3S,5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-1-[3-(4-трет-бутилфенил)пропил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пиролидинон хидрохлорид

R_f -стойност: 0.22 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 4:1:0.25)

(71) (3S,5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метокси-карбонил)метил]-1-[3-(3-трифлуорометилфенил)-пропил]-2-пиролидинон хидрохлорид

R_f -стойност: 0.22 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 4:1:0.25)

(72) (3S,5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-1-[3-(2,4-дихлорофенил)пропил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пиролидинон хидрохлорид

R_f -стойност: 0.28 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 4:1:0.25)

(73) (3S,5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метокси-карбонил)метил]-1-[3-(3-бензилфенил)пропил]-2-пиролидинон хидрохлорид

R_f -стойност: 0.34 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 4:1:0.25)

(74) (3S,5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-1-(4,4-дифенилбутил)-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пиролидинон хидрохлорид

R_f-стойност: 0.29 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 4:1:0.25)

(75) (3S,5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-[3-(4-метилсулфонилфенил)пропил]-2-пиролидинон хидрохлорид

R_f-стойност: 0.23 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 4:1:0.25)

(76) (3S,5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-[3-(4-метилсулфонилфенил)пропил]-2-пиролидинон хидрохлорид

R_f-стойност: 0.25 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 4:2:0.25)

(77) (3S,5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-1-(4-бифенилметил)-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пиролидинон хидрохлорид

R_f-стойност: 0.28 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 4:2:0.25)

Изчислено: C 69.91 H 5.87 N 7.19 Cl 6.07

Намерено: C 69.82 H 5.86 N 7.39 Cl 6.17

(78) (3R,5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-[3-(метоксикарбонил)пропил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон хидрохлорид

R_f-стойност: 0.51 (силикагел; метиленхлорид/метанол/вода = 8:2:0.10)

Изчислено: C 68.13 H 6.79 N 7.45

Намерено: C 67.94 H 7.03 N 7.26

(79) (3S,5S)-5-[[[(3'-амидино-4-бифенилил)карбонил]аминометил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон хидрохлорид

R_f-стойност: 0.37 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 4:1:0.25)

Масспектър: (M + H)⁺ = 527

(80) (3S,5S)-5-[[[(4'-амидино-3-бифенилил)карбонил]аминометил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон хидрохлорид

R_f-стойност: 0.25 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 4:1:0.25)

Масспектър: (M + H)⁺ = 527

(81) (3S,5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)сулфонилметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон хидрохлорид

R_f-стойност: 0.16 (силикагел; метиленхлорид/метанол/циклохексан/конц. воден амоняк = 68:15:15:2)

(82) (3S,5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)сулфенилметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон хидрохлорид

R_f-стойност: 0.81 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 4:1:0.25)

(83) (3S,5S)-5-[[[1-(4-амидинофенил)1-пропен-3-ил]аминокарбонил]метил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон хидрохлорид

R_f-стойност: 0.15 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 4:1:0.25)

Като страничен продукт се получава:

(3S,5S)-5-[[[1-(4-амидинофенил)-1-пропен-3-ил]аминокарбонил]-метил]-3-[(аминокарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон хидрохлорид

R_f-стойност: 0.13 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 4:1:0.25)

Масспектър: (M + H)⁺ = 476

(84) (3R,S;4R,S)-4-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пирролидинон хидрохлорид

R_f-стойност: 0.30 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 80:20:5)

(85) (3S,5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-(2-хидроксиетил)-2-пирролидинон х 1.25 HCl х 1 вода

R_f-стойност: 0.29 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 85:15)

Изчислено: C 57.61 H 6.34 N 10.07 Cl 10.63

Намерено: C 57.89 H 6.22 N 9.94 Cl 10.46

(86) (3S,5S)-5-[(7-амидино-9,10-дихидро-2-фенантренил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пирролидинон хидрохлорид

R_f-стойност: 0.39 (силикагел; метиленхлорид/метанол/вода = 8:2:0.1)

(87) (3S,5S)-5-[(3-амидинобензоил)аминометил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон хидрохлорид

R_f-стойност: 0.27 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 4:1:0.25)

Масспектър: (M + H)⁺ = 451

(88) (3S,5S)-5-[[екзо-5-(4-амидинофенил)бицикло[2.2.1]хептил-екзо-2-карбонил]аминометил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон хидрохлорид

R_f-стойност: 0.27 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 4:1:0.25)

(89) (3S,5S)-5-[(4'-амидино-3'-флуоро-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пиролидинон хидрохлорид
полухидрат

R_f-стойност: 0.56 (силикагел; метанол/10%-ен воден разтвор на готварска сол = 6:4)

Изчислено: C 56.70 H 5.43 N 9.45 Cl 7.97

Намерено: C 56.61 H 5.45 N 9.49 Cl 8.01

(90) (3S,5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-[(4-метоксифенил)сулфонил]-2-пиролидинон хидрохлорид

R_f-стойност: 0.55 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 9:1)

(91) (3S,5S)-5-[(4'-амидино-3'-хлоро-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пиролидинон хидрохлорид

R_f-стойност: 0.33 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 4:1)

Масспектър: (M + H)⁺ = 416 и 418

(92) (3R,S;4R,S)-4-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-3-метил-2-пиролидинон хидрохлорид

R_f-стойност: 0.53 (силикагел обратнофазов; метанол/10%-ен воден разтвор на готварска сол = 6:4)

(93) (3R,S;4R,S)-4-[(4'-амидино-4-бифенилил)карбониламино]-метил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пиролидинон хидрохлорид

R_f-стойност: 0.23 (силикагел; метиленхлорид/метанол/дгеноцетна киселина = 80:20:2)

(94) (3R,S;4R,S)-4-[(4'-амидино-4-бифенилил)карбониламино]-метил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-3-метил-2-пиролидинон хидрохлорид

(95) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-[2-(метоксикарбонил)фенил]-2-пиролидинон хидрохлорид

- (96) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-1-[2-(аминокарбонил)фенил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пирролидинон хидрохлорид
- (97) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-1-[2-(етил-аминокарбонил)фенил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пирролидинон хидрохлорид
- (98) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-1-[2-(диметиламинокарбонил)фенил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пирролидинон хидрохлорид
- (99) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-[3-(метоксикарбонил)фенил]-2-пирролидинон хидрохлорид
- (100) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-1-[3-(аминокарбонил)фенил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пирролидинон хидрохлорид
- (101) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-1-[3-(етил-аминокарбонил)фенил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пирролидинон хидрохлорид
- (102) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-1-[3-(диметиламинокарбонил)фенил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пирролидинон хидрохлорид
- (103) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-[4-(метоксикарбонил)фенил]-2-пирролидинон хидрохлорид
- (104) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-1-[4-(аминокарбонил)фенил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пирролидинон хидрохлорид
- (105) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-1-[4-(етил-аминокарбонил)фенил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пирролидинон хидрохлорид

- (106) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенил)оксиметил]-1-[4-(диметиламинокарбонил)фенил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пиролидинон хидрохлорид
- (107) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-[3-(метансулфониламино)фенил]-2-пиролидинон хидрохлорид
- (108) (3S;5S)-1-[3-(ацетамино)фенил]-5-[(4'-амидино-4-бифенил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пиролидинон хидрохлорид
- (109) (3S;5S)-5-[[6-амидино-1,2,3,4-тетрахидро-2-нафтил)-аминокарбонил]аминометил]-3-[(метоксикарбонил)-метил]-2-пиролидинон хидрохлорид
- (110) (3S;5S)-5-[[N-ацетил-N-[транс-4-(4-амидинофенил)-циклохексил]]аминометил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пиролидинон хидрохлорид
- (111) (3S;5S)-5-[[N-[транс-4-(4-амидинофенил)-циклохексил]-N-метансулфонил]аминометил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пиролидинон хидрохлорид
- (112) (3S;5S)-5-[[транс-4-(4-амидинофенил)-циклохексил]-оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пиролидинон хидрохлорид
- (113) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-3-етокси-4-бифенил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пиролидинон хидрохлорид
- (114) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-3-бромо-4-бифенил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пиролидинон хидрохлорид
- R_f-стойност: 0.25 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 4:1:0.25)
- (115) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-[2-(фенилсулфонил)етил]-2-пиролидинон хидрохлорид

- (116) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метокси-карбонил)метил]-1-[2-(фенилсульфенил)етил]-2-пиролидинон хидрохлорид
- (117) (3S;5S)-5-[[[1-(4-амидинофенил)-1-пропин-3-ил]-амино-карбонил]метил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пиролидинон хидрохлорид
- (118) (3S;5S)-5-[(7-амидино-2-фенантренил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пиролидинон хидрохлорид
- (119) (3R;5S)-3-[(4'-амидино-4-бифенилил)метил]-5-[(метокси-карбонил)метил]-2-пиролидинон хидрохлорид
- (120) (3S;5S)-3-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-5-[(метокси-карбонил)метил]-2-пиролидинон хидрохлорид
- (121) 3-[(4'-амидино-4-бифенилил)метил]-1-[2-(метоксикарбонил)-етил]-2-пиролидинон хидрохлорид
- (122) 1-[2-(4'-амидино-4-бифенилил)етил]-3-[(метоксикарбонил)-метил]-2-пиролидинон хидрохлорид
- (123) (3R;5S)-3-[2-(4'-амидино-4-бифенилил)етил]-5-[(метокси-карбонил)метил]-2-пиролидинон хидрохлорид
- (124) (2S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-2-[(метокси-карбонил)метил]-1-метансульфонил-пиролидин хидрохлорид
- (125) (2S;5S)-1-ацетил-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-2-[(метоксикарбонил)метил]пиролидин хидрохлорид
- (126) (3S;5S)-5-[[[4'-амидино-3-бифенилил)сульфонамино]метил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пиролидинон хидрохлорид
- (127) (3S;5S)-5-[[[4'-амидино-4-бифенилил)карбониламино]метил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пиролидинон хидрохлорид
- (128) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-1-(2-аминоетил)-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пиролидинон хидрохлорид

- (129) (3S;5S)-1-[2-(ацетиламино)етил]-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пиролидинон хидрохлорид
- (130) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-1-[2-(метансулфониламино)етил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пиролидинон хидрохлорид
- (131) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-1-[2-(бензоил-амино)етил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пиролидинон хидрохлорид
- (132) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-[2-(фенилсулфониламино)етил]-2-пиролидинон хидрохлорид
- (133) (3S;5S)-1-[2-(N-ацетилметиламино)етил]-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пиролидинон хидрохлорид
- (134) (3S;5S)-5-[[4-(4-амидинофенил)нафтил]оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пиролидинон хидрохлорид
- (135) (3S;5S)-5-[[[2-[(4-амидинофенил)окси]фенил]карбониламино]-метил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пиролидинон хидрохлорид
- (136) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-[1-(метоксикарбонил)-1-етил]-2-пиролидинон хидрохлорид
- (137) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-1-[(N,N-диметиламино)карбонил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-пиролидин хидрохлорид
- R_f-стойност: 0.42 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 4:1)
- (138) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-1-(диметиламинооксалил)-3-[(метоксикарбонил)метил]пиролидин хидрохлорид
- (139) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-метоксиоксалил-пиролидин хидрохлорид

(140) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-1-аминоацетил-3-[(метоксикарбонил)метил]-пиролидин дихидрохлорид

(141) (3S;5S)-5-[2-[[N-(6-амидино-2-нафтилкарбонил)-N-етил]-амино]етил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пиролидинон хидрохлорид

(142) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-[(4-метоксифенил)сулфонил]пиролидин хидрохлорид

(143) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-1-аминокарбонил-3-[(метоксикарбонил)метил]пиролидин хидрохлорид

(144) (2S;4R)-4-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-1-метансулфонил-2-[(метоксикарбонил)метил]пиролидин хидрохлорид

(145) (3R;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метансулфонил)метил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон хидрохлорид

(146) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-[(пиролидин-N-карбонил)метил]-2-пиролидинон хидрохлорид

R_f-стойност: 0.46 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 30:10:2)

(147) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-[(пиперидин-N-карбонил)метил]-2-пиролидинон хидрохлорид

(148) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-[(морфолин-N-карбонил)метил]-2-пиролидинон хидрохлорид

R_f-стойност: 0.46 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 30:10:2)

- (149) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метокси-карбонил)метил]-1-[(N-метилпиперазин-N'-карбонил)метил]-2-пирролидинон хидрохлорид
- (150) (3S;5S)-1-[(N-ацетилпиперазин-N'-карбонил)метил]-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пирролидинон хидрохлорид
- (151) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-1-[(N-метансулфонилпиперазин-N'-карбонил)метил]-3-[(метоксикарбонил)-метил]-2-пирролидинон хидрохлорид
- (152) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метокси-карбонил)метил]-1-[(тиоморфолин-N-карбонил)метил]-2-пирролидинон хидрохлорид
- (153) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метокси-карбонил)метил]-1-[(тиоморфолин-S-диоксид)-N-карбонил]-метил]-2-пирролидинон хидрохлорид
- (154) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метокси-карбонил)метил]-1-[(пиперазинилкарбонил)метил]-2-пирролидинон хидрохлорид
- (155) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-1-(4-бромобензил)-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пирролидинон хидрохлорид
- (156) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метокси-карбонил)метил]-1-(4-метилбензил)-2-пирролидинон хидрохлорид
- (157) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метокси-карбонил)метил]-1-(4-метоксибензил)-2-пирролидинон хидрохлорид
- (158) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метокси-карбонил)метил]-1-[3-(метилсулфенил)пропил]-2-пирролидинон хидрохлорид

(159) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метокси-карбонил)метил]-1-[3-(метилсулфонил)пропил]-2-пиролидинон хидрохлорид

(160) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метокси-карбонил)метил]-1-фенилсулфонил-пиролидин хидрохлорид

(161) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-3-метокси-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пиролидинон хидрохлорид

(162) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-1-метокси-ацетил-3-[(метоксикарбонил)метил]пиролидин хидрохлорид

R_f-стойност: 0.10 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 10:1)

(163) 1-(4'-амидино-4-бифенилил)-4-[(метоксикарбонил)метил]-2-пиролидинон хидрохлорид

(164) 1-(4'-амидино-4-бифенилил)-4-фосфонометил-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.73 (силикагел обратнофазов; метанол/10%-ен воден разтвор на готварска сол = 1:1)

(165) 1-(4'-амидино-4-бифенилил)-4-(О-метилфосфонометил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.55 (силикагел обратнофазов; метанол/10%-ен воден разтвор на готварска сол = 1:1)

Пример 4

(3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон хидрат

125.7 g (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон хидрохлорид се разтварят при загряване в 1000 ml метанол. Разтворът се охлажда до 20°C и при разбъркване се смесва с 355 ml 1N натриева основа. След 1 час се прибавят 120 ml и след още 3 часа още 40 ml 1N натриева основа и се бърка още 16 часа при стайна температура. Към реакционната смес се прибавя разтвор на 32 g амониев хлорид в 200 ml вода, след което

продуктът започва да изкрystalизира. След като приключи изкрystalизирането, продуктът се филтрува, промива се два пъти с по 100 ml смес от 4 части метанол и една част вода и накрая се дигерира два пъти с 250 ml ацетон. Полученият суров продукт се прекрystalизира два пъти от 400 ml смес от метанол, вода и конц. воден амоняк (40:1:1.5).

Добив: 74.7 g (63% от теорет. стойност),

Точка на топене: 168 °C (разлагане)

Изчислено: C 69.17 H 6.61 N 8.48

Намерено: C 69.45 H 6.47 N 8.48

От матерните луги, които се получават при пречистването на суровия продукт, след концентриране и хроматография върху силикагел (елuent: метилехлорид/метанол/конц. воден амоняк = 3:1:0.2) се получава (3S,5S)-5-[(4'-аминокарбонил-4-бифенил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

Добив: 10.5 g (9% от теорет. стойност),

Точка на топене: 183-186 °C

По аналогичен начин се получават:

(1) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-фенил-2-пиролидинон дихидрат

Точка на топене: от 215 °C (разлагане)

R_f-стойност: 0.45 (силикагел обратнофазов (RP8); метанол/10%-ен воден разтвор на готварска сол = 6:4)

Изчислено: C 65.12 H 6.09 N 8.76

Намерено: C 65.32 H 5.94 N 8.75

(2) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенил)оксиметил]-1-(3-циклохексилпропил)-3-карбоксиметил-2-пиролидинон хидрат

Точка на топене: 182-190 °C (разлагане)

R_f -стойност: 0.13 (силикагел обратнофазов (RP8); метанол/10%-ен воден разтвор на готварска сол = 6:4)

Изчислено: C 68.34 H 7.71 N 8.24

Намерено: C 68.24 H 7.87 N 8.13

(3) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенил)оксиметил]-3-карбоксиметил-2-пиролидинон

Точка на топене: 292-294 °C (разлагане)

R_f -стойност: 0.63 (силикагел обратнофазов (RP8); метанол/10%-ен воден разтвор на готварска сол = 6:4)

Изчислено: C 65.38 H 5.76 N 11.44

Намерено: C 65.20 H 5.80 N 11.54

(4) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-метил-2-пиролидинон х 0.25 вода

Точка на топене: 278-281 °C (разлагане)

R_f -стойност: 0.20 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 80:20:5)

Изчислено: C 65.36 H 6.14 N 10.89

Намерено: C 65.32 H 5.97 N 10.84

(5) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-3-бромо-4-бифенил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон хидрат

Точка на топене: 236-238 °C (разлагане)

R_f -стойност: 0.45 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 40:40:5)

Изчислено: C 59.80 H 5.54 N 7.21 Br 13.72

Намерено: C 60.00 H 5.73 N 6.97 Br 13.56

(6) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-3-нитро-4-бифенил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон хидрат

Точка на топене: над 192 °C (разлагане), над 180°C спичане.

R_f -стойност: 0.18 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 80:30:5)

Изчислено: C 63.49 H 5.88 N 10.21

Намерено: C 63.64 H 5.93 N 10.33

(7) (3R;5R)-5-[(4'-амидино-4-бифенил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон полухидрат

Точка на топене: 183-185 °C (разлагане)

R_f-стойност: 0.23 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц.

воден амоняк = 80:20:5)

Изчислено: C 70.43 H 6.52 N 8.50

Намерено: C 70.82 H 6.78 N 8.54

$[\alpha]^{20}_D = -39.8$ c = 1, ледена оцетна киселина

(8) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-3-трифлуорометил-4-бифенил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон хидрат

Точка на топене: 238-240 °C (разлагане)

R_f-стойност: 0.33 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц.

воден амоняк = 80:20:6)

Изчислено: C 63.00 H 5.64 N 7.35

Намерено: C 63.16 H 5.98 N 7.37

(9) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-3-флуоро-4-бифенил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон хидрат

Точка на топене: 195-197 °C (разлагане)

R_f-стойност: 0.33 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц.

воден амоняк = 80:20:5)

Изчислено: C 66.78 H 6.19 N 8.06

Намерено: C 66.90 H 6.20 N 8.06

(10) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-2,3-диметил-4-бифенил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон хидрат

Точка на топене: 211-213 °C (разлагане)

R_f-стойност: 0.14 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц.

воден амоняк = 14:5:1)

Изчислено: C 70.04 H 7.02 N 7.90

Намерено: C 70.22 H 6.79 N 8.06

(11) (3S;5S)-5-[(3-ацетиламино-4'-амидино-4-бифенилил)-оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон хидрохлорид полухидрат

Точка на топене: 183-185 °C (разлагане)

R_f-стойност: 0.17 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 40:10:3)

Изчислено: C 63.31 H 6.17 N 9.53

Намерено: C 63.59 H 6.31 N 9.65

(12) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-3-метансулфониламино-4-бифенилил)-оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон х 0.25 вода

Точка на топене: 219-220 °C (разлагане)

R_f-стойност: 0.23 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 80:20:5)

Изчислено: C 61.78 H 5.96 N 9.61

Намерено: C 61.82 H 6.22 N 9.48

(13) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-2'-метил-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон полухидрат

Точка на топене: от 187 °C (разлагане)

R_f-стойност: 0.33 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 12:6:1)

Изчислено: C 70.85 H 6.74 N 8.26

Намерено: C 71.08 H 6.77 N 8.20

(14) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-3'-хлоро-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

Точка на топене: над 166 °C (разлагане)

R_f-стойност: 0.13 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 35:15:2)

Изчислено: C 66.98 H 5.82 N 8.08

Намерено: C 66.63 H 5.87 N 8.07

(15) (3S;5S)-5-[[[4'-амидино-4-бифенил)карбонил]аминометил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон дихидрат

Точка на топене: 208-214 °C

R_f-стойност: 0.40 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 6:3:1)

Изчислено: C 65.68 H 6.61 N 10.21

Намерено: C 65.48 H 6.20 N 9.99

(16) (3S;5S)-5-[[транс-4-(4-амидинофенил)циклохексил]-оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон полухидрат

Точка на топене: 186-198 °C

R_f-стойност: 0.25 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 30:15:3)

Изчислено: C 69.57 H 7.65 N 8.39

Намерено: C 69.60 H 7.58 N 8.38

(17) (3S;5S)-5-[2-[(6-амидино-2-нафтилкарбонил)амино]етил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон х 2.5 вода

Точка на топене: спичане над 166, 205 °C (разлагане)

R_f-стойност: 0.09 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 70:30:2)

Изчислено: C 63.84 H 6.84 N 10.27

Намерено: C 64.00 H 6.77 N 10.13

(18) (3S;5S)-5-[(6-амидино-2-нафтилкарбонил)аминометил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон дихидрат

Точка на топене: 189-202 °C (разлагане)

R_f-стойност: 0.10 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 70:30:2)

Изчислено: C 64.35 H 6.56 N 10.72

Намерено: C 64.55 H 6.53 N 10.55

(19) (3S;5S)-5-[(7-амидино-2-нафтилкарбонил)аминометил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон трихидрат

Точка на топене: 195-207 °C (разлагане)

R_f-стойност: 0.38 (силикагел обратнофазов (RP8); метанол/10%-ен воден разтвор на готварска сол = 6:4)

Изчислено: C 62.21 H 6.71 N 10.36

Намерено: C 61.98 H 6.75 N 10.55

(20) (3S;5S)-5-[2-[(7-амидино-2-нафтилкарбонил)амино]етил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон х 2.5 вода

Точка на топене: 185-200 °C (разлагане)

R_f-стойност: 0.41 (силикагел обратнофазов (RP8); метанол/10%-ен воден разтвор на готварска сол = 6:4)

Изчислено: C 63.84 H 6.83 N 10.27

Намерено: C 63.73 H 6.51 N 10.18

(21) (3S;5S)-5-[[транс-3-(4-амидинофенил)циклобутил]карбонил-аминометил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон х 1.5 вода

R_f-стойност: 0.31 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 35:15:4)

Изчислено: C 65.35 H 7.25 N 10.89

Намерено: C 65.60 H 7.26 N 10.61

(22) (3S;5S)-5-[[цис-3-(4-амидинофенил)циклобутил]карбонил-аминометил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.38 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 35:15:4)

(23) (3S;5S)-5-[2-[[цис-3-(4-амидинофенил)циклобутил]карбонил-амино]етил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон х 1.5 вода

R_f-стойност: 0.34 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 35:15:4)

Изчислено: C 65.51 H 7.39 N 10.54

Намерено: C 65.04 H 7.24 N 10.26

(24) (3S;5S)-5-[2-[[транс-3-(4-амидинофенил)циклобутил]-карбониламино]етил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон дихидрат

R_f-стойност: 0.30 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 35:15:4)

Изчислено: C 64.43 H 7.45 N 10.36

Намерено: C 64.24 H 7.28 N 9.98

(25) (3S;5S)-5-[[3-(4-амидинофенил)пропил]-карбониламино-метил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.16 (силикагел; метиленхлорид/метанол/воден амоняк = 4:1:0.2)

(26) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-3-метил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон дихидрат

Изчислено: C 67.27 H 6.96 N 7.85

Намерено: C 67.46 H 6.85 N 8.13

Като страничен продукт се получава (3S;5S)-5-[(4'-аминокарбонил-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-3-метил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон, който се отделя чрез хроматография върху силикагел (елuent: метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 4:1:0.25)

R_f-стойност: 0.81 (силикагел; метиленхлорид/метанол/воден амоняк = 4:1:0.2)

(27) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-1-бензил-3-карбоксиметил-2-пиролидинон дихидрат

Изчислено: C 65.71 H 6.33 N 8.51

Намерено: C 66.08 H 6.13 N 8.48

(28) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(2-фенилетил)-2-пирролидинон хидрат

Изчислено: C 68.69 H 6.38 N 8.58

Намерено: C 68.43 H 6.08 N 8.41

(29) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(4-фенилбутил)-2-пирролидинон хидрат

Изчислено: C 69.61 H 6.81 N 8.12

Намерено: C 69.29 H 6.57 N 8.35

(30) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(4-фенилоксибутил)-2-пирролидинон дихидрат

Изчислено: C 65.32 H 6.76 N 7.62

Намерено: C 65.67 H 6.48 N 8.17

(31) (3S;5S)-5-[[4'-(n-бутиламино)-4-бифенилил]оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон x 1.5 вода

Изчислено: C 69.69 H 7.44 N 7.39

Намерено: C 69.42 H 7.37 N 7.35

(32) (3S;5S)-3-карбоксиметил-5-[(4'-метиламино-4-бифенилил)оксиметил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон хидрат

Изчислено: C 69.61 H 6.81 N 8.12

Намерено: C 69.22 H 6.88 N 7.98

(33) (3S;5S)-3-карбоксиметил-5-[(4'-изопропиламино-4-бифенилил)оксиметил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон дихидрат

Изчислено: C 68.18 H 7.33 N 7.45

Намерено: C 67.87 H 7.47 N 7.91

(34) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1,3-бис(3-фенилпропил)-2-пирролидинон полухидрат

Изчислено: C 74.48 H 6.91 N 6.86

Намерено: C 74.67 H 7.02 N 6.78

(35) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-(п-бутил)-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон хидрат

Изчислено: C 70.81 H 7.38 N 7.51

Намерено: C 70.54 H 7.33 N 7.47

(36) (3S;5S)-5-[(7-амидино-9-кето-2-флуоренил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон

Точка на топене: 226°C (разлагане)

(37) (3R;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон

Точка на топене: 225-227 °C (разлагане)

(38) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)аминометил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон

Точка на топене: 208 °C (разлагане)

(39) (3S;5S)-5-[[N-(4'-амидино-4-бифенилил)-N-метансулфонил]-аминометил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон

Точка на топене: над 200 °C

Изчислено: C 64.03 H 6.10 N 9.96 S 5.70

Намерено: C 63.96 H 5.91 N 9.73 S 5.60

(40) (3S;5S)-5-[[N-(4'-амидино-4-бифенилил)-N-ацетил]аминометил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон хидрат

Изчислено: C 68.29 H 6.61 N 10.28

Намерено: C 68.57 H 6.62 N 10.15

(41) (3S;5S)-5-[[2-[(4-амидинофенил)амино]фенил]карбониламинометил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон

Точка на топене: над 172 °C (разлагане)

R_f-стойност: 0.30 (силикагел; циклохексан/етилацетат/метанол = 2:1:0.6)

(42) (3S;5S)-5-[[4-[(4-амидинофенил)аминокарбонил]фенил]оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон

R_f -стойност: 0.45 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц.
воден амоняк = 4:2:1)

Изчислено: C 68.16 H 6.10 N 10.60

Намерено: C 68.46 H 6.19 N 10.44

Масспектър: $(M + H)^+ = 529$

(43) (3S;5S)-5-[[4-[(4-амидинофенил)карбониламино]фенил]-
оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

Точка на топене: $>250^\circ\text{C}$

R_f -стойност: 0.43 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц.
воден амоняк = 4:2:1)

Масспектър: $(M + H)^+ = 529$

(44) (3S;5S)-5-[[4-[(4-амидинофенил)аминосулфонил]фенил]-
оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

Точка на топене: $>250^\circ\text{C}$

R_f -стойност: 0.40 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц.
воден амоняк = 4:2:1)

Масспектър: $(M + H)^+ = 565$

(45) (3S;5S)-5-[[4-[(3-амидинофенил)сулфенил]фенил]оксиметил]-
3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f -стойност: 0.14 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц.
воден амоняк = 16:4:1)

Масспектър: $(M + H)^+ = 518$

(46) (3S;5S)-5-[[4-[(3-амидинофенил)карбонил]фенил]оксиметил]-
3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f -стойност: 0.21 (силикагел; метиленхлорид/етанол/конц.
воден амоняк = 8:2:1)

Масспектър: $(M + H)^+ = 514$

(47) (3S;5S)-5-[[4-[(3-амидинофенил)сулфонил]фенил]оксиметил]-
3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

Точка на топене: $205-207^\circ\text{C}$

R_f -стойност: 0.20 (силикагел; метиленхлорид/етанол/конц. воден амоняк = 4:4:1)

Изчислено: C 63.37 H 5.69 N 7.63 S 5.83

Намерено: C 63.10 H 5.90 N 7.59 S 5.92

Масспектър: $(M + H)^+ = 550$

(48) (3S;5S)-5-[[4-[(3-амидинофенил)сулфинил]фенил]оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон

R_f -стойност: 0.25 (силикагел; метиленхлорид/етанол/конц. воден амоняк = 4:4:1)

Масспектър: $(M + H)^+ = 534$

(49) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-1,3-бис-(карбоксиметил)-2-пирролидинон х 0.25 вода

R_f -стойност: 0.56 (силикагел; метанол/конц. воден амоняк = 25:1)

Изчислено: C 61.46 H 5.51 N 9.77

Намерено: C 61.46 H 5.55 N 9.57

Масспектър: $(M + H)^+ = 426$

(50) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-[(етиламинокарбонил)метил]-2-пирролидинон хидрохлорид хидрат

R_f -стойност: 0.36 (силикагел; метанол/конц. воден амоняк = 50:3)

Изчислено: C 56.86 H 6.16 N 11.05 Cl 6.99

Намерено: C 56.87 H 6.39 N 11.26 Cl 6.95

Масспектър: $(M + H)^+ = 426$

(51) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-[(диметиламинокарбонил)метил]-2-пирролидинон хидрохлорид полухидрат

R_f -стойност: 0.24 (силикагел; метанол/конц. воден амоняк = 50:3)

Изчислено: C 57.89 H 6.07 N 11.25 Cl 7.11

Намерено: C 57.76 H 6.08 N 11.34 Cl 7.23

(52) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенил)оксиметил]-1-[(бензил-аминокарбонил)метил]-3-карбоксиметил-2-пиролидинон

Точка на топене: >200 °C

R_f-стойност: 0.37 (силикагел; метанол/конц. воден амоняк = 50:2)

Масспектър: (M + H)⁺ = 515

(53) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенил)оксиметил]-1-[(аминокарбонил)метил]-3-карбоксиметил-2-пиролидинон хидрохлорид хидрат

Точка на топене: >200 °C

R_f-стойност: 0.30 (силикагел; метанол/конц. воден амоняк = 50:2)

Изчислено: C 55.17 H 5.68 N 11.70 Cl 7.40

Намерено: C 57.35 H 5.68 N 11.88 Cl 7.20

Масспектър: (M + H)⁺ = 425

(54) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенил)оксиметил]-1-бензоил-3-карбоксиметил-пиролидин полухидрат

Точка на топене: 234-237 °C (разлагане)

R_f-стойност: 0.51 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 70:30:8)

Изчислено: C 69.51 H 6.05 N 9.01

Намерено: C 69.34 H 6.22 N 8.90

(55) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-метансулфонилпиролидин хидрат

Точка на топене: 266-268 °C

R_f-стойност: 0.31 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 100:10:4)

Изчислено: C 56.23 H 5.84 N 9.37 S 7.15

Намерено: C 56.41 H 5.78 N 9.16 S 7.64

(56) (3S;5S)-1-ацетил-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-пиролидин полухидрат

Точка на топене: 265-268 °C (разлагане)

R_f-стойност: 0.05 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц.

воден амоняк = 100:30:4)

Изчислено: C 65.33 H 6.48 N 10.39

Намерено: C 65.58 H 6.55 N 10.20

(57) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(етиламинокарбонил)-пиролидин дихидрат

Точка на топене: 195-200 °C (разлагане)

R_f-стойност: 0.30 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц.

воден амоняк = 100:30:4)

Изчислено: C 60.00 H 7.00 N 12.17

Намерено: C 60.18 H 6.98 N 12.34

(58) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(диметиламиносулфонил)пиролидин х 0.25 вода

Точка на топене: 278 °C (разлагане)

R_f-стойност: 0.37 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц.

воден амоняк = 100:30:4)

Изчислено: C 56.81 H 6.18 N 12.05 S 6.89

Намерено: C 56.69 H 6.16 N 11.76 S 7.17

(59) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-метилпиролидин

R_f-стойност: 0.57 (силикагел обратнофазов; метанол/10%-ен

воден разтвор на готварска сол = 6:4)

Масспектър: (M + H)⁺ = 368

(60) (3R;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-2-пиролидинон хидрат

Точка на топене: 288 °C (разлагане)

R_f -стойност: 0.80 (силикагел обратнофазов; метанол/10%-ен воден разтвор на готварска сол = 6:4)

Изчислено: C 62.33 H 6.01 N 10.90

Намерено: C 62.53 H 5.90 N 11.03

(61) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-3-метил-2-пирролидинон хидрат

Точка на топене: 204 °C (разлагане)

R_f -стойност: 0.74 (силикагел обратнофазов; метанол/10%-ен воден разтвор на готварска сол = 6:4)

Изчислено: C 63.14 H 6.31 N 10.52

Намерено: C 63.31 H 6.53 N 10.41

(62) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(2-метоксиетил)-2-пирролидинон

Точка на топене: 230 °C (разлагане)

R_f -стойност: 0.75 (силикагел обратнофазов; метанол/10%-ен воден разтвор на готварска сол = 6:4)

(63) (3R;5R)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-2-пирролидинон полухидрат

Точка на топене: 286-288 °C (разлагане)

R_f -стойност: 0.63 (силикагел обратнофазов; метанол/10%-ен воден разтвор на готварска сол = 6:4)

Изчислено: C 63.82 H 5.89 N 11.16

Намерено: C 64.04 H 5.82 N 10.89

(64) (3S;5S)-5-[2-[(4'-амидино-3-бифенилил)амино]етил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон полухидрат

Изчислено: C 70.98 H 6.90 N 11.04

Намерено: C 70.72 H 6.99 N 10.86

(65) (3S;5S)-3-карбоксиметил-5-[2-[(3'-гуанидино-3-бифенилил)амино]етил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон х NH_3 х $2 \text{H}_2\text{O}$ х 0.75HCl

R_f -стойност: 0.43 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 8:2:0.1)

Изчислено: C 60.65 H 7.25 N 14.15 Cl 4.48

Намерено: C 60.49 H 7.60 N 14.07 Cl 4.29

(66) (3S;5S)-5-[2-[(3'-амидино-4-бифенилил)карбонил]амино]-етил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон полухидрохлорид хидрат

Точка на топене: 214 °C (разлагане)

Изчислено: C 66.20 H 6.54 N 9.96 Cl 3.15

Намерено: C 66.41 H 6.53 N 9.91 Cl 3.22

(67) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-3-метилсулфонил-4-бифенилил)-оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон

R_f -стойност: 0.28 (силикагел; метиленхлорид/метанол/воден амоняк = 2:1:0.25)

Масспектър: $(M + H)^+ = 564$

(68) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-3-метилсулфенил-4-бифенилил)-оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон хидрат

R_f -стойност: 0.28 (силикагел; метиленхлорид/метанол/воден амоняк = 2:1:0.25)

Изчислено: C 65.55 H 6.42 N 7.64 S 5.83

Намерено: C 65.70 H 6.58 N 7.64 S 5.50

(69) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-3-метилсулфинил-4-бифенилил)-оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон хидрат

R_f -стойност: 0.31 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 2:1:0.25)

Изчислено: C 63.70 H 6.07 N 7.43 S 5.67

Намерено: C 63.55 H 6.31 N 7.34 S 5.69

(70) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)сулфонил]аминометил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

полухидрохлорид

R_f-стойност: 0.22 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 2:1:0.25)

Изчислено: C 61.44 H 5.78 N 9.88 S 5.66 Cl 3.13

Намерено: C 61.27 H 5.98 N 9.65 S 5.58 Cl 2.92

(71) (3S;5S)-5-[2-[(4'-амидиноцинамоил)амино]етил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.29 (силикагел; метиленхлорид/метанол/воден амоняк = 2:1:0.25)

Масспектър: (M + H)⁺ = 477

(72) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-[3-(3,4-диметоксифенил)пропил]-2-пиролидинон х 1.5 вода

R_f-стойност: 0.38 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 2:1:0.25)

Изчислено: C 65.02 H 6.69 N 7.34

Намерено: C 65.20 H 6.73 N 7.42

(73) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-[3-(4-хексилоксифенил)пропил]-2-пиролидинон хидрат

R_f-стойност: 0.31 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 2:1:0.25)

Изчислено: C 69.63 H 7.51 N 6.96

Намерено: C 69.54 H 7.67 N 6.92

(74) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-1-[3-(4-трет-бутилфенил)пропил]-3-карбоксиметил-2-пиролидинон полухидрат

R_f-стойност: 0.25 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 2:1:0.25)

Изчислено: C 71.97 H 7.32 N 7.63

Намерено: C 72.22 H 7.24 N 7.70

(75) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-[3-(3-трифлуорометилфенил)пропил]-2-пиролидинон хидрат

R_f-стойност: 0.31 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 2:1:0.25)

Изчислено: C 63.03 H 5.64 N 7.35

Намерено: C 63.16 H 5.53 N 7.41

(76) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-[3-(2,4-дихлорофенил)пропил]-2-пиролидинон хидрат

R_f-стойност: 0.41 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 2:1:0.25)

Изчислено: C 60.84 H 5.46 N 7.344 Cl 12.39

Намерено: C 61.09 H 5.59 N 7.26 Cl 12.71

(77) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-[3-(3-бензилфенил)пропил]-2-пиролидинон полухидрат

R_f-стойност: 0.50 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 2:1:0.25)

Изчислено: C 73.95 H 6.55 N 7.19

Намерено: C 73.85 H 6.79 N 6.90

(78) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-1-(4,4-дифенилбутил)-3-карбоксиметил-2-пиролидинон хидрат

R_f-стойност: 0.22 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 2:1:0.25)

Изчислено: C 72.51 H 6.43 N 7.25

Намерено: C 72.73 H 6.61 N 7.29

(79) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-[3-(4-метилсулфенилфенил)пропил]-2-пиролидинон х 1.5 вода

R_f-стойност: 0.28 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 2:1:0.25)

Изчислено: C 64.49 H 6.50 N 7.52 S 5.74

Намерено: C 64.62 H 6.34 N 7.35 S 5.84

(80) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-[3-(4-метилсулфонилфенил)пропил]-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.30 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц.

Воден амоняк = 2:1:0.25)

Масспектър: (M + H)⁺ = 564

(81) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-1-(4-бифенилилметил)-3-карбоксиметил-2-пиролидинон х 1.5 вода

R_f-стойност: 0.33 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц.

Воден амоняк = 2:1:0.25)

Изчислено: C 70.70 H 6.11 N 7.50

Намерено: C 70.58 H 6.09 N 7.39

(82) (3R;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-(3-карбоксипропил)-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.26 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц.

Воден амоняк = 8:2:0.10)

Изчислено: C 72.49 H 6.87 N 8.18

Намерено: C 72.29 H 7.02 N 8.34

(83) (3S;5S)-5-[[3'-амидино-4-бифенилил)карбонил]аминометил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон хидрохлорид хидрат

Провежда се с литиев хидроксид и се обработва със солна киселина.

R_f-стойност: 0.14 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц.

Воден амоняк = 4:1:0.25)

Изчислено: C 63.54 H 6.22 N 9.88 Cl 6.25

Намерено: C 63.79 H 6.08 N 9.61 Cl 6.40

(84) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-3-бифенилил)карбонил]аминометил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f -стойност: 0.13 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 4:1:0.25)

Масспектър: $(M + H)^+ = 513$

(85) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)сулфонилметил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиrolидион

R_f -стойност: 0.25 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 2:1:0.25)

Масспектър: $(M + H)^+ = 534$

(86) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)сулфенилметил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиrolидион

R_f -стойност: 0.41 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 4:1:0.25)

Масспектър: $(M + H)^+ = 502$

(87) (3S;5S)-5-[[[1-(4-амидинофенил)-1-пропен-3-ил]аминокарбонил]-метил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиrolидион

R_f -стойност: 0.14 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 4:1:0.25)

Масспектър: $(M + H)^+ = 477$

(88) (3R,S;4R,S)-4-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-2-пиrolидион

Точка на топене: >260 °C

R_f -стойност: 0.67 (силикагел обратнофазов RP18; метанол/10%-ен воден разтвор на готвмарска сол = 6:4)

Масспектър: $(M + H)^+ = 534$

(89) (3S;5S)-5-[(7-амидино-9,10-дихидро-2-фенантренил)-оксиметил]-3-карбоксиметил-3-пиrolидион х 1.5 H₂O х 0.2 HCl

R_f -стойност: 0.57 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 1:1:0.2)

Изчислено: C 62.43 H 6.12 N 9.93 Cl 1.68

Намерено: C 62.46 H 6.13 N 9.96 Cl 1.64

(90) (3S;5S)-5-[(3-амидинобензоил)аминометил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.13 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 4:1:0.25)

Масспектър: (M + H)⁺ = 437

(91) (3S;5S)-5-[[екзо-5-(4-амидинофенил)бицикло[2.2.1]хептил-екзо-2-карбонил]аминометил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.45 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 4:1:0.25)

Масспектър: (M + H)⁺ = 531

(92) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-3'-флуоро-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-2-пиролидинон

Точка на топене: 265-267 °C (разлагане)

R_f-стойност: 0.47 (силикагел обратнофазов; метанол/10%-ен воден разтвор на готварска сол = 6:4)

(93) (3R,S;4R,S)-4-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-3-метил-2-пиролидинон

Точка на топене: 278 °C (разлагане)

R_f-стойност: 0.59 (силикагел обратнофазов; метанол/10%-ен воден разтвор на готварска сол = 6:4)

(94) (3R,S;4R,S)-4-[[4'-амидино-4-бифенилил)карбониламино]-метил]-3-карбоксиметил-2-пиролидинон

Точка на топене: 278-280 °C (разлагане)

R_f-стойност: 0.64 (силикагел обратнофазов; метанол/10%-ен воден разтвор на готварска сол = 6:4)

(95) (3R,S;4R,S)-4-[[4'-амидино-4-бифенилил)карбониламино]-метил]-3-карбоксиметил-3-метил-2-пиролидинон

- (96) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(2-карбоксифенил)-2-пиролуидион
- (97) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-1-[2-(аминокарбонил)фенил]-3-карбоксиметил-2-пиролуидион
- (98) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-[2-(етиламинокарбонил)фенил]-2-пиролуидион
- (99) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-[2-(диметиламинокарбонил)фенил]-2-пиролуидион
- (100) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(3-карбоксифенил)-2-пиролуидион
- (101) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-1-[3-(аминокарбонил)фенил]-3-карбоксиметил-2-пиролуидион
- (102) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-[3-(етиламинокарбонил)фенил]-2-пиролуидион
- (103) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-[3-(диметиламинокарбонил)фенил]-2-пиролуидион
- (104) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(4-карбоксифенил)-2-пиролуидион
- (105) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-1-[4-(аминокарбонил)фенил]-3-карбоксиметил-2-пиролуидион
- (106) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-[4-(етиламинокарбонил)фенил]-2-пиролуидион
- (107) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-[4-(диметиламинокарбонил)фенил]-2-пиролуидион
- (108) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-[3-(метансульфониламино)фенил]-2-пиролуидион
- (109) (3S;5S)-1-[3-(ацетамино)фенил]-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-2-пиролуидион
- (110) (3S;5S)-5-[[6-амидино-1,2,3,4-тетрахидро-2-нафтил)-аминокарбонил]аминометил]-3-карбоксиметил-2-пиролуидион

(111) (3S;5S)-5-[[N-ацетил-N-[транс-4-(4-амидинофенил)-циклохексил]]аминометил]-3-карбоксиметил-2-пиролидинон

(112) (3S;5S)-5-[[N-[транс-4-(4-амидинофенил)-циклохексил]-N-метансулфонил]аминометил]-3-карбоксиметил-2-пиролидинон

(113) (3S;5S)-5-[[транс-4-(4-амидинофенил)-циклохексил]-оксиметил]-3-карбоксиметил-2-пиролидинон

(114) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-3-етокси-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-2-пиролидинон

(115) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-3'-хлоро-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-2-пиролидинон х 1.5 вода

Точка на топене: 258-260 °C.

R_f-стойност: 0.66 (силикагел обратнофазов; метанол/5%-ен водан разтвор на готварска сол = 6:4)

Изчислено: C 56.01 H 5.40 N 9.80

Намерено: C 56.24 H 5.18 N 9.58

(116) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-3-бромо-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.20 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 2:1:0.25)

(117) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-[2-(фенилсулфонил)етил]-2-пиролидинон

(118) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-[2-(фенилсулфенил)етил]-2-пиролидинон

(119) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-[2-(фенилсулфинил)етил]-2-пиролидинон

(120) (3S;5S)-5-[[[1-(4-амидинофенил)-1-пропин-3-ил]аминокарбонил]метил]-3-карбоксиметил-2-пиролидинон

(121) (3S;5S)-5-[(7-амидино-2-фенантренил)оксиметил]-3-карбокси-метил-2-пиролидинон

- (122) (3R;5S)-3-[(4'-амидино-4-бифенилил)метил]-5-карбоксиметил-2-пиролуидион
- (123) (3S;5S)-3-[(4'-амидино-4-бифенилил)метил]-5-карбоксиметил-2-пиролуидион
- (124) 3-[(4'-амидино-4-бифенилил)метил]-1-(2-карбоксиметил)-2-пиролуидион
- (125) 1-[2-(4'-амидино-4-бифенилил)етил]-3-карбоксиметил)-2-пиролуидион
- (126) (3R;5S)-3-[2-(4'-амидино-4-бифенилил)етил]-5-карбоксиметил-2-пиролуидион
- (127) (2S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-2-карбоксиметил-1-метансулфонил-пиролуидин
- (128) (2S;5S)-1-ацетил-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-2-карбоксиметил-пиролуидин
- (129) (3S;5S)-5-[[4'-амидино-3-бифенилил)сулфонамино]метил]-3-карбоксиметил-2-пиролуидион
- (130) (3S;5S)-5-[[3'-амидино-4-бифенилил)карбониламино]метил]-3-карбоксиметил-2-пиролуидион
- (131) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-1-(2-аминоетил)-3-карбоксиметил-2-пиролуидион
- (132) (3S;5S)-1-[2-(ацетиламино)етил]-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-2-пиролуидион
- (133) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-[2-(метансулфонамино)етил]-2-пиролуидион
- (134) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-1-[2-(бензоил-амино)етил]-3-карбоксиметил-2-пиролуидион
- (135) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-[2-(фенилсулфонамино)етил]-2-пиролуидион

(136) (3S;5S)-1-[2-[(N-ацетил-N-метил)амино]етил]-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-2-пиролидинон

(137) (3S;5S)-5-[[4-(4-амидинофенил)нафтил]оксиметил]-3-карбоксиметил-2-пиролидинон

(138) (3S;5S)-5-[[[2-[(4-амидинофенил)окси]фенил]карбониламино]-метил]-3-карбоксиметил-2-пиролидинон

(139) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-(1-карбокси-1-етил)-2-пиролидинон

(140) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-[(N,N-диметиламино)карбонил]-пиролидин х 1.3 H₂O

R_f-стойност: 0.56 (силикагел обратнофазов; метанол/5%-ен воден разтвор на готварска сол = 6:4)

Изчислено: C 61.67 H 6.89 N 12.51

Намерено: C 61.70 H 6.66 N 12.50

Масспектър: (M + H)⁺ = 425

(141) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(диметиламинооксалил)-пиролидин

(142) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-хидроксиоксалил-пиролидин

(143) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-1-аминоацетил-3-карбоксиметил-пиролидин

(144) (3S;5S)-5-[2-[[N-(6-амидино-2-нафтилкарбонил)-N-етил]-амино]етил]-3-карбоксиметил-2-пиролидинон

(145) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-[(4-метоксифенил)сулфонил]пиролидин х 0.5 H₂O

R_f-стойност: 0.39 (силикагел обратнофазов; метанол/10%-ен воден разтвор на готварска сол = 6:4)

Изчислено: C 60.88 H 5.68 N 7.89

Намерено: C 61.00 H 5.87 N 7.63

(146) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-1-амино-карбонил-3-карбоксиметил-пиролидин

(147) (2S;4R)-4-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-2-карбоксиметил-1-метансулфонил-пиролидин

(148) (3R;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-3-(метансулфонил)метил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

(149) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-[(пиролидин-N-карбонил)метил]-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.64 (силикагел обратнофазов; метанол/10%-ен воден разтвор на готварска сол = 6:4)

(150) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-[(пиперидин-N-карбонил)метил]-2-пиролидинон

(151) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-[(морфолин-N-карбонил)метил]-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.55 (силикагел обратнофазов; метанол/10%-ен воден разтвор на готварска сол = 6:4)

(152) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-[(N-метилпиперазин-N'-карбонил)метил]-2-пиролидинон

(153) (3S;5S)-1-[(N-ацетилпиперазин-N'-карбонил)метил]-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-2-пиролидинон

(154) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-[(N-метансулфонилпиперазин-N'-карбонил)метил]-2-пиролидинон

(155) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-[(тиоморфолин-N-карбонил)метил]-2-пиролидинон

(156) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-[[тиоморфолин-S-оксиг)-N-карбонил]метил]-2-пиролидинон

(157) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-[[[(тиоморфолин-S-диоксид)-N-карбонил]метил]-2-пиролидинон

(158) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-[(1-пиперазинилкарбонил)метил]-2-пиролидинон

(159) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-1-(бромобензил)-3-карбоксиметил-2-пиролидинон

(160) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(4-метилбензил)-2-пиролидинон

(161) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(4-метоксибензил)-2-пиролидинон

(162) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-[3-(метилсулфенил)пропил]-2-пиролидинон

(163) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-[3-(метилсульфинил)пропил]-2-пиролидинон

(164) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-[3-(метилсульфонил)пропил]-2-пиролидинон

(165) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-фенилсульфонил-пиролидин

(166) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-3-метокси-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-2-пиролидинон

(167) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-метоксиацетил-пиролидин

Точка на топене: 230-233 °C.

R_f-стойност: 0.06 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 10:2:0.4)

(168) 1-(4'-амидино-4-бифенилил)-4-карбоксиметил-2-пиролидинон

Пример 5

(3S,5S)-5-[[4-[4-(трет-бутилоксикарбониламино)бутил]фенил]-оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(4-фенилбутил)-2-пиролидинон

Получава се аналогично на пример СХІІ.

R_f-стойност: 0.47 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 9:1)

По аналогичен начин се получават:

(1) (3S,5S)-1-бензил-5-[[4-[4-(трет-бутилоксикарбониламино)-бутил]фенил]оксиметил]-3-карбоксиметил-2-пиролуидион

R_f-стойност: 0.47 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 9:1)

(2) (3S,5S)-5-[[4-[4-(трет-бутилоксикарбониламино)бутил]-фенил]оксиметил]-3-карбоксиметил]-1-(4-феноксibuтил)-2-пиролуидион

R_f-стойност: 0.48 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 9:1)

(3) (3S,5S)-5-[[4-(4-трет-бутилоксикарбониламинобутил)-фенил]оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(2-фенилетил)-2-пиролуидион

R_f-стойност: 0.46 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 9:1)

(4) (3S,5S)-5-[[[4-[2-(трет-бутилоксикарбониламино)етил]-фенил]карбониламино]метил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролуидион

R_f-стойност: 0.65 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 4:1)

(5) (3S,5S)-5-[[[3-[2-(трет-бутилоксикарбониламино)етил]-фенил]карбониламино]метил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролуидион

R_f-стойност: 0.30 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 10:1)

(6) (3S,5S)-5-[[[5-(трет-бутилоксикарбониламино)пентил]-карбониламино]метил]-3-карбоксиметил-1-(4-феноксibuтил)-2-пиролуидион

R_f-стойност: 0.58 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 4:1)

(7) (3S,5S)-5-[[[5-(трет-бутилоксикарбониламино)пентил]-карбониламино]метил]-3-карбоксиметил-1-(2-фенилетил)-2-пиролуидион

R_f-стойност: 0.53 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 4:1)

- (8) (3S,5S)-1-бензил-5-[[[5-(трет-бутилоксикарбониламино)-пентил]карбониламино]метил]-3-карбоксиметил-2-пирролидинон
 R_f -стойност: 0.58 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 4:1)
- (9) (3S,5S)-5-[[[2-трет-бутилоксикарбониламино-5-инданил)-метилкарбонил)аминометил]-3-карбоксиметил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон
 R_f -стойност: 0.65 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 4:1)
 Масспектър: $(M+H)^+ = 564$
- (10) (3S,5S)-5-[[4-[3-(бензилоксикарбониламино)пропил]фенил]-оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон
 R_f -стойност: 0.44 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 8:1)
 Масспектър: $M^+ = 558$
- (11) (3S,5S)-5-[[4-(трет-бутилоксикарбониламинометил)фенил]-оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон
 R_f -стойност: 0.36 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 12:1)
- (12) (3S,5S)-5-[[3-(трет-бутилоксикарбониламинометил)фенил]-оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон
 R_f -стойност: 0.25 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 20:1)
- (13) (3S,5S)-5-[[3-[4-(трет-бутилоксикарбониламино)бутил]-фенил]оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон
 R_f -стойност: 0.24 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 20:1)
- (14) (3S,5S)-5-[[[5-(трет-бутилоксикарбониламино)пентил]-карбониламино]метил]-3-карбоксиметил-1-изобутил-2-пирролидинон
 R_f -стойност: 0.60 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 4:1)
- (15) (3S,5S)-5-[[3-[2-(трет-бутилоксикарбониламино)етил]фенил]-оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон
 R_f -стойност: 0.26 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 20:1)

(16) (3S,5S)-5-[[4-[2-(трет-бутилоксикарбониламино)етил]-фенил]-оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f -стойност: 0.54 (силикагел; етилацетат/метанол = 9:1)

Масспектър: $(M + H)^+ = 511$

(17) (3S,5S)-3-карбоксиметил-5-[[4-[2-(трет-бутилоксикарбониламино)етил]фенил]оксиметил]-1-изобутил-2-пиролидинон

R_f -стойност: 0.57 (силикагел; етилацетат/метанол = 9:1)

(18) (3S,5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон полухидрат

Точка на топене: синтерова над 170 °C.

R_f -стойност: 0.32 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц воден амоняк = 2:1:0.25)

Изчислено: C 70.42 H 6.53 N 8.50

Намерено: C 70.45 H 6.59 N 8.53

(19) (3S,5S)-5-[[4-[цис-4-(трет-бутилоксикарбониламино)-циклохексил]фенил]оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f -стойност: 0.45 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 4:1:0.25)

(20) (3S,5S)-5-[[4-[транс-4-(трет-бутилоксикарбониламино)-циклохексил]фенил]оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f -стойност: 0.40 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц воден амоняк = 4:1:0.25)

(21) (3S,5S)-5-[[[3-(3-амидинофенил)пропил]карбониламино]-метил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f -стойност: 0.12 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц воден амоняк = 4:1:0.25)

(22) (3S,5S)-1-[3-(4-бензилоксифенил)пропил]-5-[[4-[4-(трет-бутилоксикарбониламино)бутил]фенил]оксиметил]-3-карбоксиметил-2-пирролидинон

R_f-стойност: 0.40 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 9:1)

Като допълнителен продукт се получава (3S,5S)-1-[3-(4-бензилоксифенил)пропил]-5-[[4-[4-(трет-бутилоксикарбониламино)бутил]фенил]оксиметил]-3-(2,3-дихидроксипропил)-2-пирролидинон

R_f-стойност: 0.43 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 9:1)

(23) (3S,5S)-5-[(6-амидино-2-нафтил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон

R_f-стойност: 0.07 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц воден амоняк = 4:1:0.25)

(24) (3S,5S)-5-[[[3-[3-(трет-бутилоксикарбониламино)фенил]пропил]карбониламино]метил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон

R_f-стойност: 0.49 (силикагел; метиленхлорид/метанол/етилацетат = 19:1:0.1)

(25) (3S,5S)-5-[[[2-(трет-бутилоксикарбониламино)-5-инданил]карбониламино]метил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон

R_f-стойност: 0.22 (силикагел; метиленхлорид/циклохексан/метанол/конц воден амоняк = 68:15:15:2)

(26) (3S,5S)-5-[[[2-[(трет-бутилоксикарбониламино)метил-5-инданил]карбониламино]метил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон

R_f-стойност: 0.18 (силикагел; метиленхлорид/циклохексан/метанол/конц. воден амоняк = 68:15:15:2)

(27) (3S,5S)-5-[[[2-[(трет-бутилоксикарбониламино)метил-5-инданил]метил]карбониламино]метил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.31 (силикагел; метиленхлорид/циклохексан/метанол/конц. воден амоняк = 68:15:15:2)

(28) (3S,5S)-5-[[[3-(трет-бутилоксикарбониламино)пропил]-фенил]оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.42 (силикагел; метиленхлорид/циклохексан/метанол/конц. воден амоняк = 68:15:15:2)

(29) (3S,5S)-5-[[4-[5-(трет-бутилоксикарбониламино)пентил]-фенил]оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.37 (силикагел; метиленхлорид/циклохексан/метанол/конц. воден амоняк = 68:15:15:2)

(30) (3R,S;5S,R)-5-[[4-[(трет-бутилоксикарбониламино)метил]-фенил]оксиметил]-3-карбоксиметил-3-метил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.39 (силикагел; метиленхлорид/етанол = 15:1)

(31) (3R,S;5S,R)-5-[[4-[2-(трет-бутилоксикарбониламино)етил]-фенил]оксиметил]-3-карбоксиметил-3-метил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.42 (силикагел; метиленхлорид/етанол = 15:1)

(32) (3R,S;5S,R)-5-[[4-[4-(трет-бутилоксикарбониламино)бутил]-фенил]оксиметил]-3-карбоксиметил-3-метил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.36 (силикагел; метиленхлорид/циклохексан/метанол/конц. воден амоняк = 68:15:15:2)

(33) (3R;5S)-5-[[[4-(трет-бутилоксикарбониламино)бутил]-карбониламино]метил]-3-(2-карбоксиетил)-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.50 (силикагел; метиленхлорид/метанол/оцетна киселина = 9:1:0.1)

(34) (3R;5S)-5-[[[(5-(трет-бутилоксикарбониламино)пентил)-карбониламино]метил]-3-(2-карбоксиетил)-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.50 (силикагел; метиленхлорид/метанол/оцетна киселина = 9:1:0.1)

(35) (3S;5S)-5-[[2-[4-[(трет-бутилоксикарбониламино)метил]-фенил]етил]карбониламино]метил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.50 (силикагел; метиленхлорид/метанол/оцетна киселина = 9:1:0.1)

Изчислено: C 67.49 H 7.49 N 7.62

Намерено: C 67.27 H 7.36 N 7.60

(36) (3S;5S)-5-[[[2-[3-(трет-бутилоксикарбониламино)фенил]-етил]карбониламино]метил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.55 (силикагел; метиленхлорид/метанол/оцетна киселина = 9:1:0.1)

(37) (3S;5S)-5-[[[2-[4-(трет-бутилоксикарбониламино)фенил]-етил]карбониламино]метил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.30 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 9:1)

(38) (3S;5S)-5-[[3-[4-(трет-бутилоксикарбониламино)фенил]-пропил]карбониламино]метил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.38 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 9:1)

Пример 6

(3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метокси-карбонил)метил]-1-фенил-2-пиролидинон хидрохлорид

900 mg (3S;5S)-5-[[4'-(бензилоксикарбониламино)-4-бифенилил]оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-фенил-2-пиролидинон се смесват с 50 ml метанол, 2 ml метанолна солна киселина, 5 ml диоксан и 200 mg паладий/въглен се смесват и се хидрира 1.5 часа при 5 bar водородно налягане и стайна температура. Катализаторът се филтрува и филтратът се концентрира. Твърдият безцветен остатък се загрява 20 минути под обратен хладник с трет-бутилметилетер. След охлаждане продуктът се филтрува и се суши. Добив: 700 mg (93% от теоретичната стойност).

R_f-стойност: 0.20 (силикагел; толуол/диоксан/метанол/конц. воден амоняк = 2:5:2:1)

Изчислено: C 63.34 H 5.90 N 8.21 Cl 6.92

Намерено: C 63.17 H 6.10 N 7.93 Cl 6.96

По подобен начин се получава:

(1) (3S;5S)-5-[[4-(3-аминопропил)фенил]оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон хидрат

R_f-стойност: 0.29 (силикагел; метанол)

Изчислено: C 67.84 H 7.74 N 6.33

Намерено: C 68.06 H 7.75 N 6.13

Масспектър: M⁺ = 424

Пример 7

(3S;5S)-5-[[3'-(3-амино-3-бифенилил)карбонил]аминометил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

Получава се подобно на пример CXIV в разтворител етанол.

R_f-стойност: 0.41 (силикагел; етилацетат/метиленхлорид = 2:1)

По аналогичен начин се получава:

(1) (3S;5S)-5-[(4-аминофенил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)-метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон

Разтворител: метанол

R_f-стойност: 0.26 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 1:1)

(2) (3S;5S)-5-[2-[(3'-амино-4-бифенилил)карбонил]амино]етил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон

Като катализатор се използва раней-никел, а разтворителят е метанол.

R_f-стойност: 0.52 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 19:1:0.1) (след двукратно проявяване)

(3) (3S;5S)-5-[[3'-амино-4-бифенилил)карбонил]аминометил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон

Като катализатор се използва раней-никел.

R_f-стойност: 0.88 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 4:1:0.25).

Пример 8

(3S;5S)-5-[(4'-амидино-3'-хлоро-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон

1.07 g (3S;5S)-5-[(4'-аминокарбонил-3'-хлоро-4-бифенилил)-оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон се разтварят в 5 ml сух метиленхлорид и се смесват под азот с 2 ml 2M разтвор на триетилхлорид тетрафлуороборат в метиленхлорид. След 18 часа разбъркване при стайна температура около 2/3 от разтворителя се изпаряват под вакуум в ротационен изпарител и сместа се смесва с 15 ml диетилов етер. Разтворителят се отдекантира и остатъкът се разтваря в 17 ml метанол. Добавят се 0.5 g амониев карбонат и

сместа се остава да се бърка 18 часа при стайна температура. Метанолът се изпарява в ротационен изпарител и остатъкът се разбърква с метиленхлорид. След като се филтрува неразтворената част, разтворителят се отделя под вакуум и остатъкът се хроматографира върху колона със силикагел с метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк (80:20:1.25).

Добив: 0.25 g (23.4% от теоретичната стойност).

R_f -стойност : 0.57 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк (100:20:5)).

Пример 9

(3S,5S)-5-[[[(2-аминометил-5-инданил)сулфонил]аминометил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон хидрат

Получава се подобно на пример LXXX чрез взаимодействие на (3S,5S)-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-5-[[[2-(N-фталимидометил)-5-инданил]сулфонил]аминометил]-2-пирролидинон с метиламин. Преработка и хроматографско пречистване на водната фаза.

R_f -стойност: 0.32 (силикагел; метанол/етилацетат/воден амоняк = 2:1:0.25)

Изчислено: C 60.33 H 6.82 N 8.12 S 6.19

Намерено: C 60.08 H 6.63 N 8.20 S 6.21

По аналогичен начин се получава:

(1) (3S,5S)-5-[[[(2-амино-5-инданил)сулфонил]аминометил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон хидрат

Преработка и хроматографско пречистване на водната фаза.

R_f -стойност: 0.39 (силикагел; метиленхлорид/циклохексан/метанол/конц. воден амоняк = 34:7.5:57.5:1)

Изчислено: C 59.57 H 6.55 N 8.33 S 6.35

Намерено: C 59.80 H 6.62 N 8.89 S 7.02

Пример 10

(3S,5S)-5-[[4-[[3-(трет-бутилоксикарбониламино)пропил]-карбониламино]фенил]оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон полухидрат

Получава се подобно на пример CXVIII.

R_f-стойност: 0.42 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 1:2)

Изчислено: C 65.07 H 7.51 N 7.11

Намерено: C 64.95 H 7.57 N 6.94

По аналогичен начин се получава:

(1) (3S,5S)-5-[2-[(6-трет-бутилоксикарбониламино-5,6,7,8-тетрахидро-2-нафтилкарбонил)амино]етил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон полухидрат

R_f-стойност: 0.39 (силикагел; етилацетат)

Изчислено: C 67.98 H 7.72 N 6.99

Намерено: C 67.89 H 7.77 N 7.02

(2) (3S,5S)-5-[(6-трет-бутилоксикарбониламино-5,6,7,8-тетрахидро-2-нафтилкарбонил)аминометил]-3-[(метоксикарбонил)-метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.56 (силикагел; етилацетат)

(3) (3S,5S)-5-[[4-[3-(трет-бутилоксикарбониламино)циклобутил]фенил]карбониламинометил]-3-[(метоксикарбонил)-метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон полухидрат

R_f-стойност: 0.52 (силикагел; етилацетат)

Изчислено: C 67.56 H 7.56 N 7.16

Намерено: C 67.69 H 7.86 N 7.35

(4) (3S,5S)-5-[2-[[4-[3-(трет-бутилоксикарбониламино)циклобутил]фенил]карбониламино]етил]-3-[(метоксикарбонил)-метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон полухидрат

R_f-стойност: 0.23 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 1:3)

Изчислено: C 67.98 H 7.72 N 7.00

Намерено: C 68.10 H 8.03 N 6.98

Пример 11

(3S,5S)-5-[[4-[цис/транс-4-(трет-бутилоксикарбониламино)цикло-хексил]бензоил]аминометил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

Получава се аналогично на пример СХХ.

Съответният аминокислород се прибавя към смесения анхидрид след двучасова предварителна обработка с N-триметилсилилимидазол в тетрахидрофуран.

R_f-стойност: 0.65 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 90:1)

По аналогичен начин се получава:

(1) (3S,5S)-5-[[4-(трет-бутилоксикарбониламино)цинамоил]-аминометил]-3-[(метоксикарбоксил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.47 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 15:1)

Пример 12

(3S,5S)-5-[[[(3'-амино-3-бифенилил)карбонил]аминометил]-3-карбоксиметил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

0.47 g (3S,5S)-5-[[[(3'-амино-3-бифенилил)карбонил]-аминометил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон се смесват с 10 ml метанол и 3 ml 1N натриево основа и се бърка 5 часа при стайна температура. След това се прибавят 3 ml 1N солна киселина. Метаноловата част се отстранява в ротационен изпарител, водата се отгекантира, останалото масло се смесва с вода и се бърка 30 минути. Кристализатът се филтрува на нуч-филтър и се суши във вакуум при 80°C.

Добив: 0.37 g (81% от теоретичната стойност)

Точка на топене: 98-100 °C.

R_f-стойност: 0.47 (силикагел; етилацетат/метанол = 4:1)

По аналогичен начин се получават:

(1) (3S;5S)-5-[[4-(цис-4-аминоциклохексил)бензоил]аминометил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f -стойност: 0.16 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 4:1:0.25)

(2) (3S;5S)-5-[[4-(транс-4-аминоциклохексил)бензоил]аминометил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

Точка на топене: 232-236 °C.

R_f -стойност: 0.15 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 4:1:0.25)

Изчислено: C 70.85 H 7.59 N 8.55

Намерено: C 70.65 H 7.89 N 8.50

(3) (3S;5S)-5-[[4-(цис-4-аминометилциклохексил)фенил]оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон хидрат

R_f -стойност: 0.45 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 4:1:0.25)

Изчислено: C 70.28 H 7.93 N 5.65

Намерено: C 70.48 H 8.23 N 5.69

(4) (3S;5S)-5-[[4-(транс-4-аминометилциклохексил)фенил]оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон хидрат

Точка на топене: 192-196 °C.

R_f -стойност: 0.45 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 4:1:0.25)

Изчислено: C 70.28 H 7.93 N 5.65

Намерено: C 70.15 H 8.22 N 5.57

(5) (3S;5S)-5-[[[(3'-амино-4-бифенилил)карбонил]аминометил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f -стойност: 0.30 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 4:1:0.25)

Масспектър: $M^+ = 485$

(6) (3S;5S)-5-[(4-аминоцинамоил)аминометил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон

R_f -стойност: 0.26 (силикагел; метиленхлорид/метанол/циклохексан/конц. воден амоняк = 68:15:15:2)

(4) (3S;5S)-3-карбоксиметил-5-[[4'-N-етилоксикарбонил-амидино)-4-бифенилил]оксиметил]-2-пирролидинон

Точка на топене: 190-192 °C (разлагане).

R_f -стойност: 0.61 (силикагел обратнофазов RP8; метанол/10%-ен воден разтвор на готварска сол = 6:4)

Пример 13

(3S;5S)-3-карбоксиметил-5-[[3'-гуанидино-3-бифенилил]карбонил]-аминометил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон

Към 290 mg (3S;5S)-5-[[3'-амино-3-бифенилил]карбонил]-аминометил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон се прибавят 10 ml диоксан и 0.65 ml 1N солна киселина и разтворителят се отстранява под вакуум. Остатъкът се изпарява 2 х със сух толуен под вакуум. Към суспензията на остатъка в 10 ml диоксан се прибавят 38 mg цианамид и се загрява 2.5 часа под обратен хладник. Сместа се охлажда, разтворителят се отдекантира и получената смола се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел с метиленхлорид/метанол/конц воден амоняк (10:5:1).

Добив: 136 mg (40% от теоретичната стойност)

Точка на топене: след 160 °C (разлагане).

R_f -стойност: 0.64 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц воден амоняк = 30:20:3).

По аналогичен начин се получават:

(1) (3S;5S)-3-карбоксиметил-5-[[[3-(3-гуанидинофенил)пропил]-карбониламино]метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон хидрохлорид

R_f -стойност: 0.30 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц воден амоняк = 8:2:0.2).

(2) (3S;5S)-3-карбоксиметил-5-[[[2-(3-гуанидинофенил)етил]-карбониламино]метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон хидрохлорид

R_f -стойност: 0.13 (силикагел; метиленхлорид/метанол/етилацетат = 4:1:0.1).

(3) (3S;5S)-3-карбоксиметил-5-[[[2-(4-гуанидинофенил)етил]-карбониламино]метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон хидрохлорид

R_f -стойност: 0.10 (силикагел; метиленхлорид/метанол/етилацетат = 4:1:0.1).

Масспектър: $(M + H^+) = 480$.

(4) (3S;5S)-3-карбоксиметил-5-[[[3-(4-гуанидинофенил)пропил]-карбониламино]метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон полухидрохлорид полухидрат

R_f -стойност: 0.10 (силикагел; метиленхлорид/метанол/етилацетат = 4:1:0.1).

Изчислено: C 62.26 H 7.06 N 13.44 Cl 3.40

Намерено: C 62.08 H 7.06 N 13.18 Cl 3.42

(5) (3S;5S)-5-[2[N-(3'-гуанидино-3-бифенилил)бензиламино]етил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон дихидрохлорид

R_f -стойност: 0.51 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 8:2).

(6) (3S;5S)-3-карбоксиметил-5-[(4-гуанидиноцинамоил)-аминаметил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

(7) (3S;5S)-3-карбоксиметил-5-[[(3'-гуанидино-4-бифенил)-карбонил]аминометил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон

R_f-стойност: 0.10 (силикагел; метиленхлорид/метанол/ конц. воден амоняк = 4:1:0.25)

(8) (3S;5S)-3-карбоксиметил-5-[(4'-гуанидино-4-бифенил)-оксиметил]-2-пирролидинон

Пример 14

(3S,R;5S,R)-5-[4-[(5-аминопентил)окси]фенил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон хидрат

1.4 g (3S,R;5S,R)-3-карбоксиметил-5-[4-[(4-цианобутил)окси]фенил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон се хидрират в 50 ml конц. течен амоняк с 0.5 g Раней-никел при налягане на водорода 5 bar при стайна температура до изчерпване на изходното вещество. След филтруване на катализатора с нуч-филтър разтворът се изпарява в ротационен изпарител, остатъкът се разтваря в метанол, филтрува се и отново се изпарява в ротационен изпарител. Остатъчната смола се хроматографира в колона със силикагел с метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк (80:20:5).
Добив: 0.86 g (62% от теорет. стойност)

R_f-стойност: 0.45 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 80:20:5)

Изчислено: C 68.40 H 7.95 N 6.14

Намерено: C 68.61 H 7.79 N 6.13

По аналогичен начин се получават:

(1) (3S;5S)-5-[(6-аминометил-5,6,7,8-тетрахидро-2-нафтил-карбонил)аминометил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон полухидрат

Точка на топене: 135-150 °C , синтерова след 110°C

R_f-стойност: 0.27 (силикагел; метанол)

Изчислено: C 69.11 H 7.46 N 8.64

Намерено: C 68.92 H 7.27 N 8.66

(2) (3S;5S)-5-[2-[(6-аминометил-5,6,7,8-тетрахидро-2-нафтил-карбонил)амино]етил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон полухидрат

Точка на топене: 124-135 °C (разлагане)

R_f-стойност: 0.22 (силикагел; метанол)

Изчислено: C 69.57 H 7.65 N 8.39

Намерено: C 69.39 H 7.60 N 8.12

(3) (3S;5S)-5-[(6-аминометил-2-нафтил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон хидрохлорид

Точка на топене: 245-255 °C

R_f-стойност: 0.25 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 16:4:1)

Изчислено: C 67.14 H 6.47 N 5.80

Намерено: C 66.90 H 6.40 N 5.85

(4) (3S;5S)-5-[(4'-аминометил-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон хидрат

Точка на топене: 185-187 °C

R_f-стойност: 0.47 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 16:4:1)

Изчислено: C 71.00 H 6.99 N 5.71

Намерено: C 71.27 H 6.97 N 5.71

(5) (3S;5S)-5-[[3-(аминометил)фенил]карбониламинометил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.50 (силикагел; n-бутанол/ледена оцетна киселина/вода = 4:1:1)

(6) (3S;5S)-5-[[4-(аминометил)фенил]карбониламинометил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.54 (силикагел; n-бутанол/ледена оцетна киселина/вода = 4:1:1)

При третиране на сместа с етанол и малко солна киселина се образува малко количество от етилестера, който се отделя и характеризира хроматографски: (3S;5S)-5-[[4-(аминометил)-фенил]-карбониламинометил]-3-[(етоксикарбонил)-метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролуидион

R_f-стойност: 0.61 (силикагел; n-бутанол/ледена оцетна киселина/ вода = 4:1:1)

(7) (3S;5S)-5-[[4-(4-аминобутил))фенил]оксиметил]-3-карбоксиметил-3-метил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролуидион полухидрат

Изчислено: C 70.25 H 8.09 N 6.05

Намерено: C 70.42 H 8.08 N 6.07

(8) (3S;5S)-5-[[4-(4-аминобутил))фенил]оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролуидион полухидрат x 1.25 HCl

Изчислено: C 63.29 H 7.15 N 5.68 Cl 9.00

Намерено: C 63.25 H 7.77 N 6.07 Cl 9.15

R_f-стойност: 0.44 (силикагел; метанол)

(9) (3S;5S)-5-[(2-аминометил-5-инданил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролуидион хидрат

Изчислено: C 68.70 H 7.54 N 6.16

Намерено: C 69.07 H 7.47 N 6.29 Cl 9.15

(10) (3S;5S)-5-[[[3-(4-аминометил))фенил]пропил]-карбонил-амино]метил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролуидион полухидрат

Изчислено: C 68.32 H 7.64 N 8.92

Намерено: C 68.27 H 7.64 N 8.85

(11) (3S;5S)-5-[(4'-аминометил-4-бифенил)оксиметил]-3-карбоксиметил-2-пиролуидион

R_f-стойност: 0.82 (силикагел обратнофазов; метанол/5%-ен воден разтвор на готварска сол = 6:4)

(12) (3S;5S)-5-[(4'-аминометил-2'-метил-4-бифенил)-оксиметил]-3-карбоксиметил-2-пиролидинон

(13) (3S;5S)-5-[(4'-аминометил-2,3-диметил-4-бифенил)-оксиметил]-3-карбоксиметил-2-пиролидинон

Пример 15

(3S;5S)-5-[[[3-[3-(аминометил)фенил]пропил]карбониламино]метил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон х 1.5 вода

3.2 g (3S;5S)-3-карбоксиметил-5-[[[3-(3-цианофенил)пропил]-карбониламино]метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон се разтварят в 30 ml ледена оцетна киселина и се хидрират 15 минути с водород в присъствие на Раней-никел при стайна температура и 5 bar налягане. Разтворът се изпарява, остатъкът се разтваря в 0.2N натриева основа и се екстрахира с етилацетат. Водната фаза се концентрира и остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел (елуент: метиленхлорид/ метанол/конц. воден амоняк = 17:3:0.2)

Добив: 0.85 g (25% от теорет. стойност)

Изчислено: C 65.83 H 7.78 N 8.53

Намерено: C 65.61 H 7.83 N 8.60

Пример 16

(3S;5S)-5-[[4-[3-(трет-бутилоксикарбониламино)циклобутил]-фенил]-карбониламинометил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон хидрат

1.3 g (3S;5S)-5-[[4-[3-(трет-бутилоксикарбониламино)-циклобутил]фенил]карбониламинометил]-3-[(метоксикарбонил)-метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон се разтварят в 5 ml метанол и се смесват с 7 ml 1N натриева основа. След 3 часа бъркане при стайна температура метанолът се изпарява в ротационен изпарител и при охлаждане с лед остатъкът се

регулира с наситен воден разтвор на калиев хидроген сулфат на около рН 2. Сместа се екстрахира с етилацетат, етилацетатния разтвор се суши над магнезиев сулфат, филтрува се и се изпарява в ротационен разтворител.

Добив: 1.2 g (100% от теорет. стойност) бяла пяна

R_f-стойност: 0.57 (силикагел; етилацетат/ледена оцетна киселина = 50:1)

Изчислено: C 66.08 H 7.45 N 7.22

Намерено: C 66.29 H 7.54 N 7.25

По аналогичен начин се получават:

(1) (3S;5S)-5-[[4-[[3-(трет-бутилоксикарбониламино)пропил]-карбониламино]фенил]оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон полухидрат

R_f-стойност: 0.10 (силикагел; циклохексан/етилацетат = 1:2)

Изчислено: C 64.56 H 7.34 N 7.29

Намерено: C 64.74 H 7.69 N 7.00

(2) (3S;5S)-5-[2-[[6-(трет-бутилоксикарбониламино)-5,6,7,8-тетрахидро-2-нафтилкарбонил]амино]етил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.38 (силикагел; толуен/диоксан/етанол/ледена оцетна киселина = 90:10:10:6)

Изчислено: C 68.61 H 7.50 N 7.27

Намерено: C 68.59 H 7.66 N 7.33

(3) (3S;5S)-5-[[6-(трет-бутилоксикарбониламино)-5,6,7,8-тетрахидро-2-нафтилкарбонил]аминометил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.36 (силикагел; толуен/диоксан/етанол/ледена оцетна киселина = 90:10:10:6)

Изчислено: C 68.18 H 7.33 N 7.45

Намерено: C 67.99 H 7.55 N 7.26

(4) (3S;5S)-5-[2-[[4-[3-(трет-бутилоксикарбониламино)цикло-бутил]фенил]карбониламино]етил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон полухидрат

R_f-стойност: 0.44 (силикагел; етилацетат/ледена оцетна киселина = 50:1)

Изчислено: C 67.56 H 7.56 N 7.16

Намерено: C 67.34 H 7.69 N 7.03

Пример 17

(3S;5S)-5-[2-[[2-[-(трет-бутилоксикарбониламино)метил]-5-инданил]карбониламино]етил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

1.9 g (3S;5S)-5-(2-аминоетил)-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон се разтварят в смес от 20 ml метиленхлорид и 20 ml ацетонитрил и се смесват 0.8 ml триметилхлорсилан. Бърка се един час при стайна температура и след това 1.5 часа при 45°C. Изпарява се под вакуум до сухо, разтваря се в 50 ml тетрахидрофуран и се охлажда до 0°C. Този разтвор се прибавя на капки при -30°C към реакционна смес, която се получава чрез прибавяне на капки на 1.0 ml изобутилов естер на хлоромравчена киселина към разтвор на 2.05 g 2-[[3-(трет-бутилоксикарбониламино)метил]индан-5-карбоксилна киселина и 0.85 ml N-метилморфолин и се държи два часа при -20°C, един час при 0°C и 3 часа при стайна температура. Реакционната смес се смесва с 100 ml вода и 200 ml етер, подкислява се с лимонена киселина, органичната фаза се отделя, промива се с 10%-ен разтвор на лимонена киселина и се концентрира. Остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел (елuent: етер/тетрахидрофуран/вода = 2:1:0.05).

Добив: 1.25 g (35% от теорет. стойност)

R_f-стойност: 0.49 (силикагел; етер/тетрахидрофуран/вода = 1:1:0.5)

Пример 18

(3S;5S)-5-[[4-(4-аминобутил)фенил]оксиметил]-3-карбоксиметил-1-[3-(4-хидроксифенил)пропил]-2-пиролидинон

0.25 g (3S;5S)-5-[[4-(4-аминобутил)фенил]оксиметил]-1-[3-(4-бензилоксифенил)пропил]-3-карбоксиметил-2-пиролидинон се разтварят в 20 ml ледена оцетна киселина, прибавят се 0.2 g 10%-ен палاديй/въглен и 5 часа се хидрира при стайна температура и 5 bar налягане на водород. След това катализаторът се филтрува на нуч-филтър, филтратът се концентрира и остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел (елуент: метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 4:1:0.2).

Добив: 0.2 g (93% от теорет. стойност)

R_f-стойност: 0.30 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 4:1:0.25)

По аналогичен начин се получава:

(1) (3S;5S)-3-карбоксиметил-5-[[4'-(N-метоксикарбонил-амидино)-4-бифенил]оксиметил]-2-пиролидинон

Бензиловият естер се хидрира диоксан/диметилформамид.

R_f-стойност: 0.61 (силикагел обратнофазов; метанол/10%-ен разтвор на готварска сол = 6:4)

Пример 19

(3S;5S)-3-карбоксиметил-5-[[4-(цис-4-гуанидиноциклохексил)-фенил]оксиметил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

0.85 g (3S;5S)-5-[[4-(цис-4-аминоциклохексил)фенил]оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон се суспендират в смес от 100 ml диметилформамид и 50 ml вода. Прибавят се 1.5 g 1-амидино-3,5-диметилпиразол и 1.3 ml

триетиламин и се бърка 11 дни при стайна температура. Концентрира се и се стрива с ацетон и етилацетат. Така полученият кристализат се стрива с метанол и се филтрува. Втора фракция се получава чрез хроматография на екстрактите с етилацетат и ацетон върху силикагел (елuent: метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 4:1:0.25)

Добив: 0.35 g (38% от теорет. стойност)

Точка на топене: 240-245°C.

По аналогичен начин се получават:

(1) (3S,R;5S,R)-3-карбоксиметил-5-[4-[(5-гуанидинопентил)-окси]фенил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.39 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 80:20:5)

Масспектър: (M + H)⁺ = 481

(2) (3S;5S)-3-карбоксиметил-5-[[4-[(3-гуанидинопропил)-карбониламино]фенил]оксиметил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.19 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 40:4:1)

(3) (3S;5S)-3-карбоксиметил-5-[2-[(6-гуанидино-5,6,7,8-тетрахидро-2-нафтилкарбонил)амино]етил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон хидрат

R_f-стойност: 0.35 (силикагел; метанол/конц. воден амоняк = 98:2)

Изчислено: C 64.78 H 7.31 N 13.02

Намерено: C 64.85 H 7.36 N 13.30

(4) (3S;5S)-3-карбоксиметил-5-[(6-гуанидино-5,6,7,8-тетрахидро-2-нафтилкарбонил)аминометил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон хидрат

R_f-стойност: 0.42 (силикагел; метанол/конц. воден амоняк = 98:2)

Изчислено: C 64.23 H 7.12 N 13.37

Намерено: C 63.99 H 7.13 N 13.40

(5) (3S;5S)-3-карбоксиметил-5-[(6-гуанидинометил-5,6,7,8-тетрахидро-2-нафтилкарбонил)аминометил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон хидрат

R_f-стойност: 0.27 (силикагел; метанол/конц. воден амоняк = 98:2)

Изчислено: C 64.78 H 7.31 N 13.02

Намерено: C 64.66 H 7.25 N 13.33

(6) (3S;5S)-3-карбоксиметил-5-[2-[(6-гуанидинометил-5,6,7,8-тетрахидро-2-нафтилкарбонил)амино]етил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон хидрат

R_f-стойност: 0.29 (силикагел; метанол/конц. воден амоняк = 99:1)

Изчислено: C 65.31 H 7.49 N 12.69

Намерено: C 65.06 H 7.37 N 13.00

(7) (3S;5S)-3-карбоксиметил-5-[[4-(3-гуанидиноциклобутил)-фенил]карбониламинометил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.36 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 35:15:4)

(8) (3S;5S)-3-карбоксиметил-5-[2-[[4-(3-гуанидиноциклобутил)-фенил]карбониламино]етил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.27 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 35:15:4)

(9) (3S;5S)-3-карбоксиметил-5-[[6-(гуанидинометил)-2-нафтил]оксиметил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.28 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 16:8:1)

(10) (3S;5S)-3-карбоксиметил-5-[[4'-(гуанидинометил)-4-бифенилил]оксиметил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.13 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 16:4:1)

(11) (3S;5S)-3-карбоксиметил-5-[[3-(гуанидинометил)фенил]-карбониламинометил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон хидрат

Точка на топене: синтерова над 120°C.

R_f-стойност: 0.30 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 8:4:1)

Изчислено: C 62.10 H 6.88 N 14.48

Намерено: C 62.47 H 6.90 N 14.60

(12) (3S;5S)-3-карбоксиметил-5-[[4-(2-гуанидиноетил)-фенил]-карбониламинометил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.64 (силикагел; n-бутанол/ледена оцетна киселина/вода = 4:1:1)

(13) (3S;5S)-3-карбоксиметил-5-[[4-(гуанидинометил)-фенил]-карбониламинометил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

Точка на топене: 250-260°C.

R_f-стойност: 0.54 (силикагел; n-бутанол/ледена оцетна киселина/вода = 4:1:1)

Изчислено: C 64.50 H 6.71 N 15.04

Намерено: C 64.44 H 6.95 N 15.06

(14) (3S;5S)-3-карбоксиметил-5-[[3-(2-гуанидиноетил)-фенил]-карбониламинометил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.14 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 20:5:1)

(15) (3S;5S)-3-карбоксиметил-5-[[2-(гуанидино-5-инданил)-метилкарбонил]аминометил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.64 (силикагел; n-бутанол/ледена оцетна киселина/вода = 4:1:1)

Масспектър: $(M + H)^+ = 506$

(16) (3S;5S)-3-карбоксиметил-5-[[4-(3-гуанидинопропил)-фенил]оксиметил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон полухидрат

R_f -стойност: 0.58 (силикагел; n-бутанол/ледена оцетна киселина/вода = 4:1:1)

Изчислено: C 65.66 H 7.42 N 11.78

Намерено: C 65.69 H 7.39 N 11.69

Масспектър: $(M + H)^+ = 467$

(17) (3S;5S)-3-карбоксиметил-5-[[4-(гуанидинометил)-фенил]оксиметил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f -стойност: 0.49 (силикагел; n-бутанол/ледена оцетна киселина/вода = 4:1:1)

Масспектър: $(M + H)^+ = 439$

(18) (3S;5S)-3-карбоксиметил-5-[[3-(гуанидинометил)фенил]оксиметил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f -стойност: 0.54 (силикагел; n-бутанол/ледена оцетна киселина/вода = 4:1:1)

Масспектър: $(M + H)^+ = 439$

(19) (3S;5S)-3-карбоксиметил-5-[[3-(4-гуанидинобутил)фенил]оксиметил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f -стойност: 0.59 (силикагел; n-бутанол/ледена оцетна киселина/вода = 4:1:1)

Масспектър: $(M + H)^+ = 481$

(20) (3S;5S)-3-карбоксиметил-5-[[3-(2-гуанидиноетил)фенил]оксиметил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон полухидрат

R_f -стойност: 0.57 (силикагел; n-бутанол/ледена оцетна киселина/вода = 4:1:1)

Изчислено: C 65.05 H 6.99 N 12.13

Намерено: C 64.81 H 7.17 N 11.92

Масспектър: $(M + H)^+ = 453$

(21) (3S;5S)-3-карбоксиметил-5-[[4-(2-гуанидиноетил)фенил]-оксиметил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролуидион

R_f -стойност: 0.51 (силикагел; n-бутанол/ледена оцетна киселина/вода = 4:1:1)

Маспектър: $(M + H)^+ = 453$

(22) (3S;5S)-3-карбоксиметил-5-[[4-(2-гуанидиноетил)фенил]-оксиметил]-1-изобутил-2-пиролуидион

R_f -стойност: 0.31 (силикагел; метанол)

Маспектър: $(M - H)^- = 389$

(23) (3S;5S)-3-карбоксиметил-5-[[4-(4-гуанидинобутил)фенил]-оксиметил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролуидион

R_f -стойност: 0.61 (силикагел; n-бутанол/ледена оцетна киселина/вода = 4:1:1)

Маспектър: $(M + H)^+ = 481$

(24) (3S;5S)-3-карбоксиметил-5-[[4-(транс-4-гуанидиноциклохексил)фенил]оксиметил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролуидион

Точка на топене: синтерова над 130 °C.

R_f -стойност: 0.14 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 4:1:0.25)

(25) (3S;5S)-3-карбоксиметил-5-[[3-[3-гуанидинометил)-фенил]-пропил]карбониламинметил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролуидион полухидрат

Изчислено: C 65.09 H 7.41 N 13.56

Намерено: C 64.90 H 7.95 N 13.32

(26) (3S;5S)-3-карбоксиметил-5-[(2-гуанидинометил-5-инданил)-оксиметил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролуидион

Тази реакция се провежда без добавяне на диметилформамид, реакцията продължава 1 ден.

Изчислено: C 65.30 H 7.31 N 11.29

Намерено: C 65.50 H 7.20 N 10.93

(27) (3S;5S)-3-карбоксиметил-5-[[3-[4-(гуанидинометил)-фенил]пропил]карбониламинометил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

Изчислено: C 66.25 H 7.35 N 13.80

Намерено: C 65.99 H 7.59 N 13.60

(29) (3S;5S)-3-карбоксиметил-5-[(2-гуанидинометил-5-инданил)-сулфониламинометил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.27 (силикагел; метанол)

Изчислено: C 59.87 H 6.51 N 12.93 S 5.92

Намерено: C 59.76 H 6.47 N 12.50 S 5.86

(30) (3S;5S)-3-карбоксиметил-5-[(2-гуанидино-5-инданил)-сулфониламинометил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.63 (силикагел; метанол)

Изчислено: C 57.23 H 6.47 N 12.84 S 5.88

Намерено: C 57.45 H 6.49 N 13.00 S 5.93

(31) (3S;5S)-3-карбоксиметил-5-[(2-гуанидино-5-инданил)-карбониламинометил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон хидрат

R_f-стойност: 0.15 (силикагел; метиленхлорид/циклохексан/метанол/конц. воден амоняк = 34:7.5:57.5:1)

Изчислено: C 63.63 H 6.92 N 13.74

Намерено: C 63.88 H 6.74 N 13.77

(32) (3S;5S)-3-карбоксиметил-5-[(2-гуанидинометил-5-инданил)-карбониламинометил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон дихидрат

R_f-стойност: 0.40 (силикагел; метанол/конц. воден амоняк = 1:0.02)

Изчислено: C 62.09 H 7.26 N 12.93

Намерено: C 62.38 H 7.11 N 12.91

(33) (3S;5S)-3-карбоксиметил-5-[[[(2-гуанидинометил-5-инданил)-метил]карбонил]аминометил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон хидрат

R_f -стойност: 0.54 (силикагел; метанол/конц. воден амоняк = 1:0.02)

Изчислено: C 64.78 H 7.31 N 13.03

Намерено: C 64.65 H 7.31 N 13.37

(34) (3S;5S)-3-карбоксиметил-5-[[3-(3-гуанидинопропил)-фенил]оксиметил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидион хидрат

R_f -стойност: 0.52 (силикагел; метанол/вода = 9:1)

Изчислено: C 64.44 H 7.49 N 11.56

Намерено: C 64.61 H 7.25 N 11.44

(35) (3S;5S)-3-карбоксиметил-5-[[4-(5-гуанидинопентил)-фенил]оксиметил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидион

R_f -стойност: 0.53 (силикагел; метанол/вода = 9:1)

(36) (3R,S;5S,R)-3-карбоксиметил-5-[[4-(гуанидинометил)-фенил]оксиметил]-3-метил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидион полухидрат

R_f -стойност: 0.44 (силикагел; метанол)

Изчислено: C 65.05 H 7.21 N 12.14

Намерено: C 64.85 H 7.41 N 12.18

(37) (3R,S;5S,R)-3-карбоксиметил-5-[[4-(2-гуанидиноетил)-фенил]оксиметил]-3-метил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидион дихидрат

Точка на топене: 119-121 °C.

R_f -стойност: 0.41 (силикагел; метанол)

Изчислено: C 62.13 H 7.62 N 11.15

Намерено: C 61.98 H 7.62 N 10.90

(38) (3S;5S)-3-карбоксиметил-5-[[2-[4-(гуанидинометил)-фенил]етил]карбониламинометил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидион хидрат

Изчислено: C 63.38 H 7.29 N 13.69

Намерено: C 63.49 H 7.33 N 13.49

(39) (3S;5S)-3-карбоксиметил-5-[[4-(цис-4-гуанидиноциклохексил)-бензоил]аминометил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон

R_f-стойност: 0.20 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 4:1:0.25)

(40) (3S;5S)-3-карбоксиметил-5-[[4-(транс-4-гуанидиноциклохексил)бензоил]аминометил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон

R_f-стойност: 0.20 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 4:1:0.25)

(41) (3S;5S)-3-карбоксиметил-5-[[4-(цис-4-(гуанидинометил)-циклохексил)фенил]оксиметил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон

R_f-стойност: 0.16 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 4:1:0.25)

(42) (3S;5S)-3-карбоксиметил-5-[[[2-[(4-гуанидинобутил)окси]-фенил]карбониламино]метил]-2-пирролидинон

(43) (3S;5S)-3-карбоксиметил-5-[[[3-[(3-гуанидинопропил)-карбониламино]фенил]карбониламино]метил]-2-пирролидинон

Пример 20

(3S;5S)-5-[2-[(6-амино-5,6,7,8-тетрахидро-2-нафтилкарбонил)-амино]етил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон
полухидрат

Към разтвор на 2.1 g (3S;5S)-5-[2-[(6-трет-бутилокси-карбониламино-5,6,7,8-тетрахидро-2-нафтилкарбонил)амино]-етил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон в 7 ml метиленхлорид се добавя при разбъркване на капки смес от 7 ml трифлуороцетна киселина и 7 ml метиленхлорид. След 30 минутно бъркане при стайна температура, реакционната смес се концентрира, смесва се с метиленхлорид и метанолен амоняк. След това полученият разтвор се хроматографира върху силикагел с елуент метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк (70:30:2). След концентриране на елуата, полученият суров

продукт се стрива с трет-бутилметилетер, филтрува се, измива се с бутил-метилетер и се суши.

Добив: 1.5 g (84% от теоретичната стойност)

Точка на топене: 138-145 °C.

R_f-стойност: 0.12 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц.

воден амоняк = 70:30:2)

Изчислено: C 69.11 H 7.46 N 8.64

Намерено: C 68.92 H 7.48 N 8.60

По подобен начин се получават:

(1) (3S;5S)-5-[[4-(3-аминопропил)карбониламино]фенил]-оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

Точка на топене: 180-182 °C.

R_f-стойност: 0.27 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц.

воден амоняк = 40:4:1)

Изчислено: C 66.79 H 7.11 N 8.99

Намерено: C 66.55 H 7.04 N 8.73

(2) (3S;5S)-5-[[4-(цис-4-аминоциклохексил)фенил]оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

Точка на топене: 238-245 °C.

(3) (3S;5S)-5-[(6-амино-5,6,7,8-тетрахидро-2-нафтилкарбонил)-аминометил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

полухидрат

Точка на топене: 147-156 °C (синтерова над 143°C).

R_f-стойност: 0.08 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц.

воден амоняк = 70:30:2)

Изчислено: C 68.62 H 7.25 N 8.89

Намерено: C 68.71 H 7.30 N 8.89

(7) (3S;5S)-5-[[4-(4-аминобутил)фенил]оксиметил]-1-бензил-3-карбоксиметил-2-пиролидинон

R_f -стойност: 0.53 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 30:10:3)

(8) (3S;5S)-5-[[4-(4-аминобутил)фенил]оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(4-феноксибутил)-2-пиролидинон

R_f -стойност: 0.19 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 16:4:1)

(9) (3S;5S)-5-[[4-(4-аминобутил)фенил]оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(2-фенилетил)-2-пиролидинон

R_f -стойност: 0.26 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 30:10:3)

(10) (3S;5S)-5-[[4-(2-аминоетил)фенил]карбониламинометил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f -стойност: 0.38 (силикагел; n-бутанол/ледена оцетна киселина/вода = 4:1:1)

(11) (3S;5S)-5-[[3-(2-аминоетил)фенил]карбониламинометил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f -стойност: 0.39 (силикагел; n-бутанол/ледена оцетна киселина/вода = 4:1:1)

(12) (3S;5S)-5-[[2-(2-амино-5-инданил)метилкарбонил]аминометил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f -стойност: 0.61 (силикагел; n-бутанол/ледена оцетна киселина/вода = 4:1:1)

(13) (3S;5S)-5-[[4-(аминометил)фенил]оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f -стойност: 0.45 (силикагел; n-бутанол/ледена оцетна киселина/вода = 4:1:1)

Масспектър: $M^+ = 396$

(14) (3S;5S)-5-[[3-(аминометил)фенил]оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f -стойност: 0.55 (силикагел; *n*-бутанол/ледена оцетна киселина/вода = 4:1:1)

Масспектър: $M^+ = 396$

(15) (3S;5S)-5-[[3-(4-аминобутил)фенил]оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролуидион

R_f -стойност: 0.58 (силикагел; *n*-бутанол/ледена оцетна киселина/вода = 4:1:1)

(16) (3S;5S)-5-[[3-(2-аминоетил)фенил]оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролуидион

R_f -стойност: 0.50 (силикагел; *n*-бутанол/ледена оцетна киселина/вода = 4:1:1)

Масспектър: $(M + H)^+ = 411$

(17) (3S;5S)-5-[[4-(2-аминоетил)фенил]оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролуидион

R_f -стойност: 0.49 (силикагел; *n*-бутанол/ледена оцетна киселина/вода = 4:1:1)

Масспектър: $(M + H)^+ = 411$

(18) (3S;5S)-5-[[4-(2-аминоетил)фенил]оксиметил]-3-карбоксиметил-1-изобутил-2-пиролуидион

Отцепване в мравчена киселина.

R_f -стойност: 0.28 (силикагел; метанол)

(19) (3S;5S)-5-[[4-(транс-4-аминоциклохексил)фенил]оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролуидион

Точка на топене: 230-240 °C

(20) (3S;5S)-5-[[4-(4-аминобутил)фенил]оксиметил]-1-[3-(4-бензилоксифенил)пропил]-3-карбоксиметил-2-пиролуидион

Точка на топене: 190-195 °C

(21) (3S;5S)-5-[2-[(2-аминометил-5-инданил)карбониламино]-етил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролуидион

R_f -стойност: 0.43 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 9:1)
(след двукратно проявяване)

(22) (3S;5S)-5-[(2-амино-5-инданил)карбониламинометил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон х 1 CH_3COOH х 1 H_2O

R_f -стойност: 0.25 (силикагел; метиленхлорид/циклохексан/метанол/конц. воден амоняк = 34:7.5:57.5:1)

Изчислено: C 63.74 H 7.07 N 7.96

Намерено: C 63.83 H 7.29 N 8.16

(23) (3S;5S)-5-[(2-аминометил-5-инданил)карбониламинометил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон хидрат

R_f -стойност: 0.38 (силикагел; метанол/конц. воден амоняк = 1:0.02)

Изчислено: C 67.34 H 7.33 N 8.73

Намерено: C 67.25 H 7.33 N 8.51

(24) (3S;5S)-5-[[2-аминометил-5-инданил)метилкарбонил]-аминометил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон х 2.5 CF_3COOH х 1 H_2O

R_f -стойност: 0.50 (силикагел; метанол/конц. воден амоняк = 1:0.02)

Изчислено: C 55.80 H 5.78 N 6.30

Намерено: C 56.09 H 6.01 N 6.59

(25) (3S;5S)-5-[[3-(3-аминопропил)фенил]оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон хидрат

R_f -стойност: 0.32 (силикагел; метанол)

Изчислено: C 67.85 H 7.74 N 6.33

Намерено: C 67.80 H 8.05 N 5.80

(26) (3S;5S)-5-[[4-(5-аминопентил)фенил]оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон х 1 CF_3COOH х 1 $\text{CF}_3\text{COONH}_4$

R_f -стойност: 0.22 (силикагел; метиленхлорид/метанол/ = 5:1)

Изчислено: C 53.33 H 5.88 N 6.02

Намерено: C 53.52 H 5.97 N 5.58

При колонната хроматография с метиленхлорид/метанол = 40:1 се получава в по-големи количества (3S;5S)-5-[[4-(5-аминопентил)фенил]оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f -стойност: 0.43 (силикагел; метиленхлорид/метанол/ = 5:1)

(27) (3R,S;5S,R)-5-[[4-(аминометил)фенил]оксиметил]-3-

карбоксиметил-3-метил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон хидрат

R_f -стойност: 0.41 (силикагел; метанол)

Изчислено: C 64.55 H 7.67 N 6.27

Намерено: C 64.72 H 7.60 N 5.95

(28) (3R,S;5S,R)-5-[[4-(2-аминоетил)фенил]оксиметил]-3-

карбоксиметил-3-метил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон хидрат

R_f -стойност: 0.46 (силикагел; метанол)

Точка на топене: 225-227 °C

Изчислено: C 69.20 H 7.61 N 6.45

Намерено: C 69.56 H 7.22 N 6.48

(29) (3R,S;5S,R)-5-[[4-(4-аминобутил)фенил]оксиметил]-3-

карбоксиметил-3-метил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон хидрат

R_f -стойност: 0.40 (силикагел; метанол)

Изчислено: C 68.91 H 8.14 N 5.95

Намерено: C 68.60 H 8.22 N 5.48

(30) (3S;5S)-5-[[4-(цис-4-аминоциклохексил)бензоил]аминометил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f -стойност: 0.26 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц.

воден амоняк = 8:1:0.25)

(31) (3S;5S)-5-[[4-(транс-4-аминоциклохексил)бензоил]аминометил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.21 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 8:1:0.25)

(32) (3S;5S)-5-[[4-(цис-4-аминометилциклохексил)бензоил]аминометил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.36 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 10:1:0.20)

(33) (3S;5S)-5-[[4-(транс-4-аминометилциклохексил)бензоил]аминометил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.33 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 10:1:0.20)

(34) (3S;5S)-5-[(4-аминцинамоил)аминометил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.46 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 15:1)

(35) (3S;5S)-5-[[[2-[(4-аминобутил)окси]фенил]карбониламино]метил]-3-карбоксиметил-2-пиролидинон

(36) (3S;5S)-5-[[[3-[(3-аминопропил)карбониламино]фенил]карбониламино]метил]-3-карбоксиметил-2-пиролидинон

(37) (3S;5S)-5-[[4'-(2-аминоэтил)-4-бифенилил]оксиметил]-3-карбоксиметил-2-пиролидинон

(38) (3S;5S)-5-[2-[(6-амино-2-транс-декалинил)карбониламино]етил]-3-карбоксиметил-2-пиролидинон

(39) (3S;5S)-5-[2-[(9-амино-3-спиро[5,5]ундеканил)карбониламино]етил]-3-карбоксиметил-2-пиролидинон

Пример 21

(3S;5S)-5-[[3-(3-аминофенил)пропил]карбониламинометил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон х 1.25 HCl х 0.5 H₂O

1.9 g (3S;5S)-5-[3-[3-(трет-бутилоксикарбониламино)фенил]-пропил]карбониламинометил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон се разтварят в 20 ml диоксан и се смесват с 20 ml етерна солна киселина. Остава се да стои един час при стайна температура и утаеният продукт се филтрува.

Добив: 1.8 g (99% от теорет. стойност)

R_f-стойност: 0.35 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 8:2:0.2)

Изчислено: C 61.66 H 6.97 N 8.30 Cl 8.76

Намерено: C 61.51 H 7.11 N 7.94 Cl 8.52

По аналогичен начин се получават:

(1) (3S;5S)-5-[[2-[4-(аминометил)фенил]етил]карбониламинометил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон х 1.2 HCl х 0.5 H₂O

Изчислено: C 61.93 H 7.04 N 8.33 Cl 8.43

Намерено: C 62.16 H 6.78 N 7.97 Cl 8.31

(2) (3S;5S)-5-[[2-[3-(аминофенил)етил]карбониламинометил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон хидрохлорид

R_f-стойност: 0.60 (силикагел; метиленхлорид/метанол/оцетна киселина = 4:1:0.1)

(3) (3S;5S)-5-[[2-(4-аминофенил)етил]карбониламинометил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон х 1.75 HCl х 1.5 H₂O

R_f-стойност: 0.48 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 5:1)

Изчислено: C 56.82 H 6.82 N 7.95 Cl 11.74

Намерено: C 56.70 H 6.67 N 7.66 Cl 11.57

(4) (3S;5S)-5-[[3-(4-аминофенил)пропил]карбониламинометил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон хидрохлорид

R_f-стойност: 0.29 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 9:1)

Пример 22

(3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(изопропилоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон хидрохлорид

2 g (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон хидрохлорид се суспендират в 300 ml наситена изопропанолна солна киселина и се бъркат 6 часа при 50-60°C. Остава се да стои още 2 дена при стайна температура, разтворителят се дестилира и остатъкът се пречиства чрез хроматография върху силикагел (елуент: метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 4:1:0.25).

Добив: 1.4 g (67% от теорет. стойност)

R_f-стойност: 0.27 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 4:1:0.25)

По аналогичен начин се получава:

(1) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(хексил-оксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон хидрохлорид

Разтворител: смес от 150 ml n-хексанол и 100 ml етерна солна киселина

R_f-стойност: 0.64 (силикагел; метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 4:1:0.25)

Пример 23

(3S;5S)-5-[[4'-(N-хидроксиямидино)-4-бифенилил]оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пирролидинон

Получава се от съответното амидиносъединение с хидроксилламин хидрохлорид/N-етил-диизопропиламин

Точка на топене: 232 °C (разлагане)

Изчислено: C 63.46 H 5.83 N 10.57

Намерено: C 63.20 H 5.81 N 10.40

Пример 24

(3S;5S)-5-[(7-амидино-9-хидрокси-2-флуоренил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

0.77 g (3S;5S)-5-[(7-амидино-9-кето-2-флуоренил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон хидрохлорид се разтварят в 15 ml ледена оцетна киселина, смесват се с 0.4 g 10%-ен паладий върху въглен и се хидрират 24 часа при стайна температура и 3 bar налягане на водорода. Катализаторът се филтрува, филтратът се изпарява и остатъкът се пречиства хроматографски върху силикагел (елуент: метиленхлорид/метанол/ледена оцетна киселина = 3:1:0.1). Полученият суров продукт се стрива с етер, филтрува се и се разтваря в 50 ml смес от ледена оцетна киселина и вода (1:2). Разтворът се концентрира до започване на кристализация (около 5 ml). Получените кристали се промиват с вода, ацетон и етер.

Добив: 0.35 g (45% от теорет. стойност)

Точка на топене: 182-185 °C (разлагане).

Пример 25

(3S;5S)-5-[(7-амидино-2-флуоренил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

0.3 g (3S;5S)-5-[(7-амидино-9-кето-2-флуоренил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон се разтварят в 7 ml ледена оцетна киселина, прибавят се 0.05 g 10%-ен паладий върху въглен и се хидрира 6 часа при 70°C и 3 bar налягане на водорода. Катализаторът се филтрува, филтратът се изпарява и продуктът се пречиства хроматографски върху силикагел (елуент: тетрахидрофуран/2N оцетна киселина = 10:1).

Добив: 0.15 g (51% от теорет. стойност)

Точка на топене: 182-200 °C (разлагане).

Пример 26

(3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(бензилокси-карбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон хидрохлорид

2.1 g (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон се разтварят в смес от 250 ml бензилалкохол и 30 ml етерна солна киселина. Етерът се дестилира под вакуум и остатъчният разтвор се бърка 4 часа при 50-60°C. Разтворителят се изпарява под вакуум и остатъкът се пречиства хроматографски върху силикагел (елуент: метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 4:1:0.25).

Добив: 1.6 g (62% от теорет. стойност)

Точка на топене: 170-180 °C

По аналогичен начин се получават:

(1) (3S;5S)-5-[[4-(4-аминобутил)фенил]оксиметил]-3-[(етокси-карбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон хидрохлорид
Провежда се с етанол/солна киселина

R_f-стойност: 0.63 (силикагел; метиленхлорид/етанол/конц. воден амоняк = 4:1:0.25).

(2) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(изопропилоксикарбонил)метил]-2-пирролидинон хидрохлорид
полухидрат

Провежда се с изопропанол/солна киселина

R_f-стойност: 0.49 (силикагел обратнофазов (RP8); метанол/10%-ен разтвор на готварска сол = 6:4)

Изчислено: C 60.72 H 6.42 N 9.24 Cl 7.79

Намерено: C 61.08 H 6.42 N 9.06 Cl 7.90

(3) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(бензилоксикарбонил)метил]-2-пирролидинон-р-толуенсулфонат

Провежда се с бензилалкохол/р-толуенсулфонова киселина

Точка на топене: 182-184°C

R_f-стойност: 0.28 (силикагел обратнофазов (RP8);

метанол/10%-ен разтвор на готварска сол = 6:4)

Изчислено: C 64.85 H 5.80 N 6.67 Cl 5.09

Намерено: C 64.69 H 5.61 N 6.70 Cl 5.19

(4) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-
[(бутилоксикарбонил)метил]-2-пиролидинон х 1.25 HCl

Провежда се с n-бутанол/солна киселина

R_f-стойност: 0.37 (силикагел обратнофазов (RP8);

метанол/10%-ен разтвор на готварска сол = 6:4)

Изчислено: C 61.45 H 6.50 N 8.96 Cl 9.45

Намерено: C 61.26 H 6.56 N 9.11 Cl 9.46

(5) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-[[3-
фенилпропил)оксикарбонил]метил]-2-пиролидинон

Провежда се с 3-фенилпропанол/солна киселина, изолиране на
основата

R_f-стойност: 0.17 (силикагел обратнофазов (RP8);

метанол/10%-ен разтвор на готварска сол = 6:4)

Изчислено: C 71.73 H 6.44 N 8.65

Намерено: C 71.43 H 6.37 N 8.58

(6) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-[[[2-(3,4-
диметоксифенил)етил]оксикарбонил]метил]-2-пиролидинон х 1.25
р-толуенсулфонова киселина

Провежда се с 2-(3,4-диметоксифенил)етанол/р-толуенсулфонова
киселина

Точка на топене: 183-186 °C

R_f-стойност: 0.21 (силикагел обратнофазов (RP8);

метанол/10%-ен разтвор на готварска сол = 6:4)

Изчислено: C 62.32 H 5.80 N 5.63 S 5.37

Намерено: C 62.10 H 5.68 N 5.77 S 5.69

(7) (3S;5S)-5-[[[2-[(4-аминобутил)окси]фенил]карбониламино]-метил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пиролидинон хидрохлорид

(8) (3S;5S)-5-[[[2-[(4-гуанидинобутил)окси]фенил]карбонил-амино]метил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пиролидинон хидрохлорид

(9) (3S;5S)-5-[[[3-[(3-аминопропил)карбониламино]фенил]-карбониламино]метил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пиролидинон хидрохлорид

(10) (3S;5S)-5-[[[3-[(3-гуанидинопропил)карбониламино]фенил]-карбониламино]метил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пиролидинон хидрохлорид

(11) (3S;5S)-5-[(4'-гуанидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пиролидинон хидрохлорид

(12) (3S;5S)-5-[[4'-(2-аминоетил)-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пиролидинон хидрохлорид

(13) (3S;5S)-5-[2-[(6-амино-2-транс-декалинил)карбониламино]-етил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пиролидинон хидрохлорид

(14) (3S;5S)-5-[2-[(9-амино-3-спиро[5,5]ундеканил)карбонил-амино]етил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пиролидинон хидрохлорид

(15) (3S;5S)-5-[(4'-аминометил-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пиролидинон хидрохлорид

Провежда се с метанол/солна киселина.

Точка на топене: 259-261 °C

(16) (3S;5S)-5-[(4'-аминометил-2'-метил-4-бифенилил)окси-метил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пиролидинон хидрохлорид

Провежда се с метанол/солна киселина.

(17) (3S;5S)-5-[(4'-аминометил-2,3-диметил-4-бифенилил)окси-метил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пиролидинон хидрохлорид

Провежда се с метанол/солна киселина.

(18) (3S;5S)-5-[[4-(2-гуанидиноетил)фенил]оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон хидрохлорид

R_f -стойност: 0.63 (силикагел; n-бутанол/ледена оцетна киселина/вода = 4:1:1)

Пример 27

(3S;5S)-5-[[4-[(3-амидинофенил)сулфинил]фенил]оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

Към 0.5 g (3S;5S)-5-[[4-[(3-амидинофенил)сулфинил]фенил]оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон хидрохлорид в 30 ml дихлорометан при разбъркване се прибавят 30 ml дихлорометан и при -20°C - 0.2 g m-хлоропербензоена киселина. След това се оставя през нощта при -20°C , при разбъркване се прибавя към разтвор на натриев хидрогенкарбонат и се екстрахира с дихлорометан. След сушене и концентриране остатъкът се пречиства хроматографски върху силикагел (елуент: дихлорометан/метанол/конц. воден амоняк = 4:1:0.25).

Добив: 0.19 g (37% от теорет. стойност)

R_f -стойност: 0.30 (силикагел; дихлорометан/метанол/конц. воден амоняк = 4:1:0.25).

Масспектър: $(M + H)^+ = 562$

По аналогичен начин се получават:

(1) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-3-метилсулфинил-4-бифенил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

R_f -стойност: 0.22 (силикагел; метиленхлорид/циклохексан/метанол/конц. воден амоняк = 7:1.5:1.5:0.2).

(2) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метокси-карбонил)метил]-1-[(2-фенилсулфинил)етил]-2-пирролидинон

хидрохлорид

(3) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метокси-карбонил)метил]-1-[[[тиоморфолин-S-оксид)N-карбонил]метил]-

2-пирролидинон хидрохлорид

(4) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метокси-карбонил)метил]-1-[3-(метилсулфинил)пропил]-2-пирролидинон

Пример 28

(3S;5S)-5-[[4-[(3-амидинофенил)хидроксиметил]фенил]оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон

Към 0.4 g (3S;5S)-5-[[4-[(3-амидинофенил)карбонил]фенил]оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон хидрохлорид, разтворен в 30 ml метанол и 3 ml вода, при разбъркване и стайна температура се прибавят 0.06 g натриев борохидрид. След 3 часа се прибавят 2 ml ацетон и се бърка още 30 минути - 3 ml 1N натриева основа и се оставя 2 часа при стайна температура. След това се прибавя 1N солна киселина до неутрален характер и под вакуум се изпарява до сухо. Полученото твърдо вещество се стрива два пъти с вода и се изсмуква на нуч-филтър. Така полученото твърдо вещество се промива с диоксан/етанол = 1:1 и след това с етер и се суши.

Добив: 0.23 g (56% от теорет. стойност)

R_f-стойност: 0.13 (силикагел; дихлорометан/етанол/конц. воден амоняк = 4:1:0.25).

Масспектър: (M + H)⁺ = 516

Пример 29

(3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-[[[2-(2-оксо-пирролидинил)етилокси]карбонил]метил]-2-пирролидинон

хидрохлорид

1 g (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-2-пиролидинон 10 g 1-(2-хидроксиетил)-2-пиролидинон и 1.5 ml триметилхлоросилан се бъркат 8 часа при 50°C и 18 часа при 65°C. След охлаждане се прави алкално с помощта на концентриран воден амоняк и реакционната смес директно се пречиства чрез хроматография върху силикагел с метиленхлорид/метанол/воден амоняк (18:2:0.25). Полученият продукт се бърка с метиленхлорид/метанол (9:1), филтрува се и филтратът се концентрира.

Добив: 0.95 g

R_f-стойност: 0.54 (силикагел обратнофазов (RP8); метанол/5%-ен разтвор на готварска сол = 3:2).

Масспектър: (M + H)⁺ = 479

По аналогичен начин се получават:

(1) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-[[[(диметиламинокарбонил)метилокси]карбонил]метил]-2-пиролидинон хидрохлорид

Провежда се с диметиламид на гликоловата киселина.

R_f-стойност: 0.61 (силикагел обратнофазов (RP8); метанол/5%-ен разтвор на готварска сол = 3:2).

Масспектър: (M + H)⁺ = 453

(2) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-[[[(диизопропиламинокарбонил)метилокси]карбонил]метил]-2-пиролидинон

Провежда се с диизопропиламид на гликоловата киселина.

Пример 30

(3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-[[[(3-пиридил)-метилокси]карбонил]метил]-2-пиролидинон-метансулфонат

Към 5.5 g хидроксиметилпиридин в 2 ml сух диметилформамид се прибавят при охлаждане с лед 6 g

метансулфонова киселина, след това се прибавят 0.92 g (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-2-пирролидинон и се бърка 3 дни при 80°C. След охлаждане се смесва с 20 ml метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк (18:2:0.25), неутрализира се с воден амоняк и директно се пречиства чрез хроматография върху силикагел с метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк (18:2:0.25). Полученият продукт се стрива с ацетон, изсмуква се и се суши.

Добив: 0.50 g

R_f-стойност: 0.58 (силикагел обратнофазов (RP8); метанол/5%-ен разтвор на готварска сол = 3:2).

Масспектър: (M + H)⁺ = 459

По аналогичен начин се получават:

(1) (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(2-морфолиноетил)оксикарбонил]метил]-2-пирролидинон хидрохлорид
Провежда се с N-(2-хидроксиетил)морфолин и газ хлороводород

R_f-стойност: 0.55 (силикагел обратнофазов (RP8); метанол/5%-ен разтвор на готварска сол = 3:2).

Масспектър: (M + H)⁺ = 481

Пример 31

(3S;5S)-5-[2-[N-(3'-амино-3-бифенилил)бензиламино]етил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон

3 g (3S;5S)-5-[2-[N-(3'-нитро-3-бифенилил)бензиламино]етил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пирролидинон се загряват в смес от 3.25 g цинк на прах, 0.75 g калциев хлорид, 3 ml вода и 30 ml етанол в продължение на 6 часа. Филтрува се на горещо, промива се многократно с горещ метанол и филтратът се изпарява. Остатъкът се пречиства чрез хроматография върху силикагел (елуент: метиленхлорид/метанол/конц. воден амоняк = 30:1:0.1).

Добив: 1.0 g (35% от теорет. стойност)

R_f-стойност: 0.66 (силикагел; метиленхлорид/метанол/воден амоняк = 8:2:0.1).

Пример 32

(3S;5S)-5-[2-[(3'-гуанидино-3-бифенилил)амино]етил]-3-[(метокси-карбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон

1.3 g (3S;5S)-5-[2-[N-(3'-гуанидино-3-бифенилил)бензиламино]-етил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон дихидрохлорид се хидрират в 30 ml метанол в присъствие на 1.5 g паладиев хидроксид с налягане на водорода 5 bar, при стайна температура в продължение на 48 часа. След филтруване на твърдите продукти филтратът се концентрира и остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел (елuent: метилен-хлорид/метанол/ледена оцетна киселина = 9:1.5:0.1).

Добив: 0.63 g (55% от теорет. стойност)

R_f-стойност: 0.43 (силикагел; метиленхлорид/метанол/ледена оцетна киселина = 9:1.5:0.1).

Пример 33

(3S;5S)-5-[[4'-(N-бензилоксикарбониламидино)-4-бифенилил]-оксиметил]-3-карбоксиметил-2-пиролидинон

Към 360 mg (3S;5S)-5-[[4'-(N-бензилоксикарбониламидино)-4-бифенилил]оксиметил]-3-[(трет-бутилоксикарбонил)метил]-2-пиролидинон в 1 ml метиленхлорид се прибавя на капки 1 ml трифлуорооцетна киселина. След 18 часа при стайна температура се концентрира, смесва се с ледена вода и се екстрахира с етилацетат. Органичната фаза се промина с вода, при което една част от продукта пада като утайка, суши се и се изпарява в ротационен изпарител. Остатъкът се разтваря в хлороформ и заедно с утаения при промиването продукт се

промива още пет пъти. Органичната фаза се отделя, концентрира се и полученият остатък заедно с утаения продукт се разбърква с малко ацетон. Накрая се изсмуква и се суши.

Добив: 170 mg (53% от теорет. стойност)

Точка на топене: 197-199 °C

R_f-стойност: 0.35 (силикагел обратнофазов (RP8); метанол/10%-ен разтвор на готварска сол = 6:4).

Пример 34

(3S;5S)-5-[[4'-(N-етилоксикарбониламидино)-4-бифенил]-оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пиролуидион

Към 1.0 g (3S;5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенил)оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пиролуидион хидрохлорид и 0.28 g етилов естер на хлоромравчената киселина в 100 ml метиленхлорид се прибавят на капки при енергично бъркане 50 ml 0.1N натриева основаслед това органичната фаза се отделя, промива се с вода, суши се и се изпарява в ротационен изпарител. Полученият остатък се пречиства чрез хроматография върху силикагел с етилацетат. Полученият продукт се загрява до кипване с етилацетат, охлажда се, изсмуква се и се суши.

Добив: 450 mg (53% от теорет. стойност)

Точка на топене: 165-167 °C

R_f-стойност: 0.29 (силикагел; етилацетат).

По аналогичен начин се получават:

(1) (3S;5S)-5-[[4'-(N-метоксикарбониламидино)-4-бифенил]-оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пиролуидион

Точка на топене: 183-184 °C (разлагане)

R_f-стойност: 0.47 (силикагел; етилацетат/метанол = 97:3).

(2) (3S;5S)-3-[(бензилоксикарбонил)метил]-5-[[4'-(N-метоксикарбониламидино)-4-бифенил]оксиметил]-2-пиролуидион

Точка на топене: 203-204 °C

Изчислено: C 67.56 H 5.67 N 8.15

Намерено: C 67.39 H 5.67 N 8.19

(3) (3S;5S)-5-[[4'-(N-изобутоксикарбониламидино)-4-бифенил]-оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пиролидинон

Провежда се с метиленхлорид/N-етилдиизопропиламин

Точка на топене: 161-163 °C

Изчислено: C 64.85 H 6.49 N 8.73

Намерено: C 64.85 H 6.46 N 8.65

(4) (3S;5S)-5-[[4'-(N-изопропоксикарбониламидино)-4-бифенил]оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пиролидинон

Точка на топене: 170-172 °C

Изчислено: C 64.23 H 6.25 N 8.99

Намерено: C 64.26 H 6.35 N 8.95

(5) (3S;5S)-5-[[4'-(N-етоксикарбониламидино)-4-бифенил]-оксиметил]-3-[(етоксикарбонил)метил]-2-пиролидинон

Точка на топене: 138-140 °C

R_f-стойност: 0.39 (силикагел; етилацетат).

(6) (3S;5S)-3-[(етоксикарбонил)метил]-5-[[4'-(N-метоксикарбониламидино)-4-бифенил]оксиметил]-2-пиролидинон

Точка на топене: 190-192 °C

Изчислено: C 63.56 H 6.00 N 9.27

Намерено: C 63.29 H 6.05 N 9.27

(7) (3S;5S)-5-[[3'-флуоро-4'-(N-метоксикарбониламидино)-4-бифенил]оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пиролидинон

Точка на топене: 156-158 °C

Изчислено: C 60.39 H 5.29 N 9.19

Намерено: C 60.10 H 5.38 N 8.98

(8) (3S;5S)-1-ацетил-5-[[4'-(N-метоксикарбониламидино)-4-бифенилил]оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пиролидинон х 0.25 вода

R_f-стойност: 0.23 (силикагел; етилацетат).

Изчислено: C 63.61 H 6.25 N 8.90

Намерено: C 63.61 H 6.30 N 8.77

(9) (3S;5S)-5-[[3'-хлоро-4'-(N-метоксикарбониламидино)-4-бифенилил]оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пиролидинон

R_f-стойност: 0.70 (силикагел; метиленхлорид/метанол = 4:1).

Масспектър: (M + H)⁺ = 474 и 476

(10) (3S;5S)-5-[[4'-(N-бензоиламидино)-4-бифенилил]оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пиролидинон

Точка на топене: 179-181 °C

R_f-стойност: 0.38 (силикагел; етилацетат).

Масспектър: (M + H)⁺ = 486

(11) (3S;5S)-3-[(изопропоксикарбонил)метил]-5-[[4'-(N-метоксикарбониламидино)-4-бифенилил]оксиметил]-2-пиролидинон

Точка на топене: 191 °C (разлагане)

Изчислено: C 64.23 H 6.25 N 8.99

Намерено: C 64.24 H 6.25 N 8.92

(12) (3S;5S)-3-[(етоксикарбонил)метил]-5-[[4'-(N-феноксикарбониламидино)-4-бифенилил]оксиметил]-2-пиролидинон

Масспектър: (M + H)⁺ = 516

(13) (3S;5S)-5-[(4'-метоксикарбониламинометил)-4-бифенилил]оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пиролидинон

(14) (3S;5S)-3-[(бензилоксикарбонил)метил]-5-[[4'-(N-метоксикарбониламидино)-4-бифенилил]оксиметил]-2-пиролидинон

Точка на топене: 203-205 °C (разлагане)

(15) (3S;5S)-3-[(п-бутоксикарбонил)метил]-5-[[4'-(N-метокси-карбониламидино)-4-бифенилил]оксиметил]-2-пиролидинон

Точка на топене: 175-178 °C (разлагане)

Пример 35

(3S;5S)-3-карбоксиметил-5-[[4'-(N-хидроксикамидино)-4-бифенилил]оксиметил]-2-пиролидинон

450 mg (3S;5S)-5-[[4'-(N-хидроксикамидино)-4-бифенилил]-оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пиролидинон, 10 ml метанол и 0.42 ml 4N натриева основа се бъркат 18 часа при стайна температура и се загрява под обратен хладник 30 минути при разбъркване. След охлаждане се концентрира, смесва се с 20 ml полуконцентрирана солна киселина и се бърка 3.5 часа при стайна температура. Получената утайка се филтрува на нучфилтър, промива се, суши се и се разбърква в 100 ml вода, която е подкислена със солна киселина до около pH 1. След това се филтрува и филтратът се регулира на pH 4. Получената утайка се филтрува на нучфилтър, промива се и се суши.

Добив: 200 mg (46% от теоретичната стойност)

Точка на топене: 218-220 °C (разлагане)

R_f-стойност: 0.75 (силикагел обратнофазов (RP8); метанол/10%-ен разтвор на готварска сол = 6:4).

Изчислено: C 62.65 H 5.52 N 10.96

Намерено: C 62.55 H 5.66 N 10.86

Пример 36

Суша ампула с 2.5 mg активно вещество на 1 ml

Състав

активно вещество	2.5 mg
манитол	50.0 mg
Вода за инжекционни цели	до 1.0 ml

Получаване:

Активното вещество и манитолът се разтварят във вода. След напълване се суши чрез замразяване. Приготвянето на разтвор за употреба става с вода за инжекционни цели.

Пример 37

Суша ампула с 35 mg активно вещество на 2 ml

Състав

активно вещество	35 mg
манитол	100.0 mg
Вода за инжекционни цели	до 2.0 ml

Получаване:

Активното вещество и манитолът се разтварят във вода. След напълване се суши чрез замразяване. Приготвянето на разтвор за употреба става с вода за инжекционни цели.

Пример 38

Таблетка с 50 mg активно вещество

Състав

(1) активно вещество	50.0 mg
(2) млечна захар	98.0 mg
(3) царевично нишесте	50.0 mg
(4) поливинилпиролidon	15.0 mg
(5) магнезиев стеарат	2.0 mg
	215.0 mg

Получаване:

(1), (2) и (3) се смесват и се гранулират с воден разтвор на (4). Към изсушения гранулат се прибавя (5) и се смесва. От тази смес се пресоват таблетки, двустранно плоски с двустранно скосени ръбове и разделителна линия.

Диаметър на таблетката: 9 mm

Пример 39

Таблетка с 350 mg активно вещество

Състав

(1) активно вещество	350.0 mg
(2) млечна захар	136.0 mg
(3) царевично нишесте	80.0 mg
(4) поливинилпиролidon	30.0 mg
(5) магнезиев стеарат	4.0 mg
	600.0 mg

Получаване:

(1), (2) и (3) се смесват и се гранулират с воден разтвор на (4). Към изсушения гранулат се прибавя (5) и се смесва. От тази смес се пресоват таблетки, плоски с двустранно скосени ръбове и разделителна линия.

Диаметър на таблетката: 12 mm

Пример 40

Капсула с 50 mg активно вещество

Състав

(1) активно вещество	50.0 mg
(2) царевично нишесте, изсушено	58.0 mg
(3) млечна захар, пулверизирана	50.0 mg
(4) магнезиев стеарат	2.0 mg
	160.0 mg

Получаване:

(1) и (3) се стриват. Тази стрита смес се прибавя към сместа от (2) и (4) при интензивно бъркане.

Тази прахообразна смес се пълни на машина за капсули в твърди желатинови капсули с големина 3.

Пример 41

Капсула с 350 mg активно вещество

Състав

(1) активно вещество	300.0 mg
(2) царевично нишесте, изсушено	46.0 mg
(3) млечна захар, пулверизирана	30.0 mg
(4) магнезиев стеарат	4.0 mg
	430.0 mg

Получаване:

(1) и (3) се стриват. Тази стрита смес се прибавя към сместа от (2) и (4) при интензивно бъркане.

Тази прахообразна смес се пълни на машина за капсули в твърди желатинови капсули с големина 0.

ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. 5-Членни алкилениминопроизводни с обща формула



В която

А означава един пиролидинов или 2-пиролидинонов пръстен, евентуално заместен с радикалите R_1 и R_2 , където

R_1 представлява фенилова група, която може да бъде заместена с карбоксилна, метоксикарбонилна, аминокарбонилна, метиламинокарбонилна, етиламинокарбонилна, диметиламинокарбонилна, метансулфониламино- или ацетиламиногрупа,

алкилова група с 1 до 4 въглеродни атома, която може да бъде заместена с хидроксилна, метокси-, фенокси-, метилсулфенилова, метилсулфинилова, метилсулфонилова, фенилсулфенилова, фенилсулфинилова, фенилсулфонилова, amino-, ацетиламино-, бензоиламино-, N-метилацетиламино-, метансулфониламино- или бензенсулфониламиногрупа, при което тези заместители не могат да бъдат в 1-ва позиция, когато R_1 е свързан с пръстенния азотен атом на остатъка А,

алкилова група с 1 до 4 въглеродни атома, която е заместена с две фенилови групи, с една циклохексилова група или с една фенилова група, при което последната може да бъде заместена с един флуорен, хлорен или бромен атом, с една алкилова група с 1 до 4 въглеродни атома, с една алкоксигрупа с 1 до 6 въглеродни атома, с една фенилова, фенилметилова, хидроксилна, бензилокси-, метилсулфенилова, метилсулфонилова или трифлуорометилова група, с две метоксигрупи или с два хлорни атома,

метилова група, която е заместена с една карбоксилна, метоксикарбонилна, аминокарбонилна, метиламинокарбонилна,

етиламинокарбонилна, диметиламинокарбонилна, бензиламинокарбонилна, пиролидинокарбонилна, пиперидинокарбонилна, хексаметилениминокарбонилна, морфолинокарбонилна, тиоморфолинокарбонилна, 1-оксидотиоморфолинокарбонилна, 1,1-диоксидотиоморфолинокарбонилна, пиперазинокарбонилна, N-метилпиперазинокарбонилна, N-ацетилпиперазинокарбонилна или N-метанулфонилпиперазинокарбонилна група,

или, ако R_1 не се намира в 1-ва позиция на 2-пиролидинонов пръстен, означава също карбонилна група, която е заместена с метилова, фенилова, метоксиметилова, амина-, метиламино-, етиламино-, аминометилова, диметиламино-, карбоксилна, метоксикарбонилна или диметиламинокарбонилна група,

или, ако R_1 не се намира и при въглероден атом, съседен на пръстенния азотен атом на 5-членния алкилениминопръстен А, означава също сулфонилова група, заместена с метилова, диметиламино-, фенилова или метоксифенилова група и

R_2 представлява една алкилова група с 1 до 4 въглеродни атоми, евентуално заместена с фенилова група,

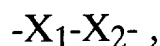
В означава аминоалкилова група с 1 до 5 въглеродни атоми, една амина-, амидино-, гуанидино- или гуанидиноалкилова група с 1 до 5 въглеродни атоми, при което споменатите преди амина-, аминаалкилова или амидиногрупи могат да бъдат заместени при един от азотните атоми с една хидроксилна група, една алкилова група с 1 до 4 въглеродни атоми, една алкоксикарбонилна група с общо 2 до 6 въглеродни атоми, една бензилоксикарбонилна, фенилоксикарбонилна или бензоилова група,

У-Е-групата означава линейна алкилова група с 1 до 3 въглеродни атоми, която е заместена с една карбоксилна, фосфоно-, О-метилфосфоно или хидроксиметилова група, с една алкоксикарбонилна група с общо 2 до 7 въглеродни атоми, с една

диалкиламинокарбонилметоксикарбонилна група, в която всяка алкилова част може да съдържа 1 до 3 въглеродни атоми, с една морфолиноетоксикарбонилна или (2-оксо-1-пиролидинил)етоксикарбонилна група, с една фенилалкоксикарбонилна група с 1 до 3 въглеродни атоми в алкоксичастта, при което фениловият пръстен може да бъде заместен с една или две метоксигрупи, или с една пиридилметилоксикарбонилна група,

при което най-късото разстояние между заместителя Е и първия азотен атом на групата В е най-малко 10 връзки, и

Х означава група с формулата



при което X_1 е свързано с групата А, а X_2 - с групата В,

X_1 означава връзка, една метиленова или етиленова група, при което между метиленовата група, ако не е свързана с пръстенен азотен атом на групата А, и съседната група X_2 може да се намира допълнително още един кислороден или серен атом, сулфонилова, имино-, $-N(COCH_3)-$, $-N(SO_2CH_3)-$, $-CONH-$, $-NH-CO-$, $-NH-SO_2-$ или $-NH-CO-NH-$ група

или между етиленовата група и съседната група X_2 може да се намира допълнително още една имино-, $-NHCO-$ или $-N(C_2H_5)CO-$ група,

X_2 означава фениленова или бифенилиленова група, които могат да бъдат заместени с един флуорен, хлорен или бромов атом, с една метилова, метокси-, етокси-, трифлуорометилова, метилсулфенилова, метилсулфинилова, метилсулфонилова, нитро-, ацетиламино- или метансулфонаминогрупа или с още една метилова група,

една евентуално еднократно или многократно ненаситена линейна фениленалкиленова група с 1 до 3 въглеродни атоми в

алкиловата част, при което една двойна или тройна връзка не може да бъде съседна на хетероатом,

една фениленциклоалкиленова или циклоалкиленфениленова група съответно с 4 до 6 въглеродни атоми в циклоалкиловата част, една фениленнафтиленова, фенантрениленова или дихидрофенантрениленова група или една нафтиленова група, която може да бъде хидрирана изцяло или частично, една флуорениленова група, в която метиленовата група може да бъде заместена с хидроксиметиленова или карбонилна група, една инданиленова, спироундециленова или фениленбициклохептиленова група или също една фенилен-W-фениленова група, в която W представлява кислороден или серен атом, имино-, карбонилна, хидроксиметиленова, сулфинилова или сулфонилова група,

или ако след X_2 не следва непосредствено един хетероатом или ненаситен въглероден атом на групата В, също и оксифениленова или карбониламинофениленова група, техни геометрични изомери и техни соли.

2. 5-Членни алкилениминопроизводни с обща формула I съгласно претенция 1, където

А означава един пиролидинов или 2-пиролидинонов пръстен, евентуално заместен с радикалите R_1 и R_2 , където

R_1 представлява фенилова група, която може да бъде заместена с една карбоксилна, метоксикарбонилна или диметиламинокарбонилна група,

линейна алкилова група с 1 до 4 въглеродни атома, която в края си може да бъде заместена с фенилова група, която може да бъде заместена с алкилова група с 1 до 4 въглеродни атоми, алкоксигрупа с 1 до 6 въглеродни атоми, фенилова, бензилова, метилсулфенилова, метилсулфонилова или

трифлуорометилова група, две метоксигрупи или два хлорни атома,

или с циклохексилова група или с две фенилови групи,

алкилова група с 2 до 4 въглеродни атома, която в 2-ра, 3-та или 4-та позиция е заместена с една хидрокси-, метокси- или феноксигрупа, метилова група, която е заместена с една карбоксилна, метоксикарбонилна, аминокарбонилна, етиламинокарбонилна, диметиламинокарбонилна, бензиламинокарбонилна пиролидинокарбонилна или морфолинокарбонилна група

или, ако R_1 не се намира при пръстенния азотен атом на 2-пиролидиновия пръстена, означава също карбонилна група, която е заместена с метилова, фенилова, етиламино-, диметиламино-, метоксиметилова или аминометилова група,

или, ако R_1 не се намира и при въглероден атом, съседен на пръстенния азотен атом на 5-членния алкилениминопръстен, означава също сулфоилова група, заместена с метилова, метоксифенилова или диметиламиногрупа и

R_2 представлява една алкилова група с 1 до 4 въглеродни атоми,

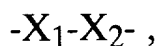
В означава гуанидинометилова група или амидиногрупа, която може да бъде заместена при един от азотните атоми с една алкилова група с 1 до 4 въглеродни атоми или с една метоксикарбонилна, етоксикарбонилна, изопропилоксикарбонилна, изобутилоксикарбонилна, фенилоксикарбонилна, бензилоксикарбонилна или бензоилова група,

У-Е-групата означава метилова група, която е заместена с една карбоксилна, фосфоно-, О-метилфосфоно или диметиламинокарбонилметоксикарбонилна група или с една алкоксикарбонилна група с общо 2 до 7 въглеродни атоми, в която една метоксичаст може да бъде заместена с фенилова или пиридилова

група, етоксичастта може да бъде заместена в края с фенилова, диметоксифенилова, морфолино- или 2-оксо-1-пирролидинилова група и п-пропоксичастта може да бъде заместена в края с една фенилова група,

при което най-късото разстояние между заместителя Е и първия азотен атом на групата В е най-малко 10 връзки, и

X означава група с формулата



където

X₁ означава връзка, една метиленова група, която, ако не е свързана с пръстенен азотен атом на групата А, е свързана със съседната група X₂ посредством кислороден атом, сулфонилова, имино-, -N(COCH₃)-, -NH-CO- или -NH-SO₂-група, или означава етиленова група, която е свързана със съседната X₂-група посредством -NHCO-група, и

X₂ означава бифенилиленова група, която може да бъде заместена с един флуорен, хлорен или бромов атом, с една метилова, метокси-, етокси-, трифлуорометилова, метилсулфенилова, метилсулфинилова, метилсулфонилова, нитро-, ацетиламино- или метансулфониламиногрупа или с още една метилова група,

една фениленциклоалкиленова група с общо 10 до 12 въглеродни атоми, фениленсулфенилфениленова, фениленсулфинилфениленова, дихидрофенантрениленова, инданиленова или нафтиленова група или флуорениленова група, в която метиленовата група може да бъде заменена с хидроксиметиленова или карбонилна група,

техни геометрични изомери и техни соли.

3. 5-Членни алкилениминопроизводни с обща формула I съгласно най-малко една от претенциите 1 или 2, където R₁ е

свързан с пръстенния азотен атом или с 3-та позиция на групата А,

техни геометрични изомери и техни соли.

4. Следните 5-членни алкилениминопроизводни с обща формула I съгласно претенция 1:

(3S,5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-[(метокси-карбонил)метил]-2-пиролидинон,

1-(4'-амидино-4-бифенилил)-4-фосфонометил-2-пиролидинон,

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

1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон,

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

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

(3S,5S)-5-[(4'-амидино-2,3-диметил-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон,

(3S,5S)-5-[(7-амидино-9-кето-2-флуоренил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон,

(3S,5S)-5-[[N-(4'-амидино-4-бифенилил)-N-ацетил]аминометил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон,

(3S,5S)-5-[[2-[(4-амидинофенил)амино]фенил]карбониламинометил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон,

(3S,5S)-5-[[4-[(3-амидинофенил)карбонил]фенил]оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролидинон,

(3S,5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-[(диметиламинокарбонил)метил]-2-пиролидинон,

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

(3S,5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(диметиламиносулфонил)-пиролидин,

(3S,5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)сулфонил]аминометил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролуидион,
 (3R,S;4R,S)-4-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-2-пиролуидион,
 (3S,5S)-5-[(4'-амидино-3'-флуоро-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-2-пиролуидион,
 (3S,5S)-5-[[4-(4-аминобутил)фенил]оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролуидион,
 (3S,R;5S,R)-3-карбоксиметил-5-[4-[(5-гуанидинопентил)-окси]-фенил]-1-(3-фенилпропил)-2-пиролуидион,
 (3S,5S)-5-[2-[6-амино-5,6,7,8-тетрахидро-2-нафтилкарбонил)-амино]етил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролуидион,
 (3S,5S)-5-[[4-[(3-аминопропил)карбониламино]фенил]оксиметил]-3-карбоксиметил-1-(3-фенилпропил)-2-пиролуидион,
 (3S,5S)-3-карбоксиметил-5-[[4'-(N-хидроксиамидино)-4-бифенилил]оксиметил]-2-пиролуидион,
 (3S,5S)-5-[[4'-(N-метоксикарбониламидино)-4-бифенилил]оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пиролуидион,
 (3S,5S)-5-[[4'-(N-етоксикарбониламидино)-4-бифенилил]оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пиролуидион,
 (3S,5S)-5-[[4'-(N-етоксикарбониламидино)-4-бифенилил]оксиметил]-3-[(етоксикарбонил)метил]-2-пиролуидион и
 (3S,5S)-3-[(етоксикарбонил)метил]-5-[[4'-(N-метоксикарбониламидино)-4-бифенилил]оксиметил]-2-пиролуидион,
 както и техни соли.

5. (3S,5S)-5-[(4'-амидино-4-бифенилил)оксиметил]-3-карбоксиметил-2-пиролуидион и негови соли.

6. (3S,5S)-5-[[4'-(N-метоксикарбониламидино)-4-бифенилил]оксиметил]-3-[(метоксикарбонил)метил]-2-пиролуидион, и негови соли.

7. Физиологично приемливи соли на съединенията, съгласно най-малко една от претенциите 1 до 6, с неорганични или органични киселини или основи.

8. Лекарствени средства, съдържащи едно съединение съгласно най-малко една от претенциите 1 до 6 или физиологично приемлива сол съгласно претенция 7 заедно с един или няколко носители и/или разредители.

9. Приложение на съединение съгласно най-малко една от претенциите 1 до 6 или физиологично приемлива сол съгласно претенция 7 за получаване на лекарствено средство за лечение, съответно предпазване от болести, при които възникват помалки или по-големи клетъчни агрегати или при които клетъчно-матрични взаимодействия изграт някаква роля.

10. Метод за получаване на лекарствено средство съгласно претенция 8, характеризиращ се с това, че съединение съгласно най-малко една от претенциите 1 до 6 или физиологично приемлива сол съгласно претенция 7 се смесва по нехимичен път с един или повече носители и/или разредители.

11. Метод за получаване на 5-членните алкиленимино-производни съгласно претенциите 1 до 8, характеризиращ се с това, че

а) за получаване на съединения с общата формула (I), в която В представлява амидиногрупа, която може да бъде заместена при един азотен атом с хидроксилна група или с алкилова група с 1 до 4 въглеродни атоми,

евентуално в реакционната смес получено съединение с общата формула



в която

А, Е, Х и Y са дефинирани както в претенциите 1 до 6,

R_{10} представлява водороден атом или алкилова група с 1 до 4 въглеродни атоми и

Z_1 представлява алкокси-, аралкокси-, алкилтио-, аралкилтио- или аминоксидна група,

взаимодейства с амин с общата формула



в която

R_{11} означава водороден атом, хидроксилна група или алкилова група с 1 до 4 въглеродни атоми и

R_{11} означава водороден атом, или с техни киселиноприсъединителни соли.

или

б) за получаване на съединения с общата формула (I), в която

В съдържа аминоксидна група,

съединение с общата формула



в която

A, E, X и Y са дефинирани както в претенциите 1 до 6,

се редуцира, или

в) за получаване на съединения с общата формула (I), където

В представлява гуанидинова група,

съединение с общата формула



в която

A, E, X и Y са дефинирани както в претенциите 1 до 6,

или негова киселиноприсъединителна сол взаимодейства с цианамид, или

г) за получаване на съединения с общата формула (I), където

В представлява гуанидинова група, която може да бъде заместена при един от азотните атоми с една хидроксилна

група или с една алкилова група с 1 до 4 въглеродни атоми, или с метоксикарбонилна, етоксикарбонилна, изопропилоксикарбонилна, изобутилоксикарбонилна, бензилоксикарбонилна или фенилоксикарбонилна група,
съединение с общата формула



В която

A, E, X и Y са дефинирани както в претенциите 1 до 6, и

R_{13} представлява водороден атом или алкилова група с 1 до 4 въглеродни атоми,

Взаимодейства с амидин с общата формула



В която

R_{14} означава амидиногрупа; която може да бъде заместена при един от азотните атоми с хидроксилна група или с алкилова група с 1 до 4 въглеродни атоми, или с метоксикарбонилна, етоксикарбонилна, изопропилоксикарбонилна, изобутилоксикарбонилна, бензилоксикарбонилна или фенилоксикарбонилна група и

Z_2 е отцепваща се група, или

г) за получаване на съединения с общата формула (I), в която В представлява аминогрупа,
евентуално получено в реакционната смес съединение с общата формула



В която

A, E, X и Y са дефинирани както в претенциите 1 до 6 и

Z_3 представлява нитро- или азидогрупа,
се редуцира, или

е) за получаване на съединения с общата формула (I), в която Е представлява карбоксилна група, съединение с общата формула



в която

А, В, Х и Y са дефинирани както в претенциите 1 до 6, Е', която е свързана с въглероден атом, представлява група, която чрез хидролиза, обработка с киселина, термолиза или хидрогенолиза може да се превърне в карбоксигрупа, се превръща чрез хидролиза, обработка с киселина, термолиза или хидрогенолиза в съответното карбоксилно съединение,

ж) за получаване на съединения с общата формула (I), в която Е представлява една от споменатите в претенции 1 до 6 естерни групи, съединение с общата формула



в която

А, В, Х и Y са дефинирани както в претенциите 1 до 6, или техни реакционноспособни производни взаимодействат със съединение с общата формула



в която

R₁₅ представлява алкоксигрупа с 1 до 6 въглеродни атоми, гуалкиламинокарбонилметоксигрупа, в която всяка алкилова част може да съдържа 1 до 3 въглеродни атоми, морфолиноетокси- или (2-оксо-1-пиролидинил)етоксигрупа, фенилалкоксигрупа с 1 до 3 въглеродни атоми в алкокси-частта, при което фениловото ядро може да бъде заместено с една или две метоксигрупи, или представлява пириметилоксигрупа, или

з) За получаване на съединения с общата формула (I), в която Е представлява една карбоксилна група, съединение с общата формула



в която

А, В, Х и Y са дефинирани както в претенциите 1 до 6, се окислява, или

и) за получаване на съединения с общата формула (I), в които В-Х-А-групата представлява или В- G_1 -Т- G_2 -А-група, или В- G_1 -А-група, при което G_2 съответства на една част от Х, а G_1 -Т съответства на другата част от Х и допълнително G_1 и G_2 или G_1 -Т могат да представляват и връзка, а G_1 да означава и Х, Т означава кислороден или серен атом, имино-, $-N(COCH_3)-$ или $-N(SO_2CH_3)-$ група, съединение с обща формула



взаимодейства със съединение с обща формула



или със съединение с общата формула



взаимодейства със съединение с общата формула



или съединение с общата формула



взаимодейства със съединение с общата формула



в които

А, В, Е и Y са дефинирани както в претенциите 1 до 6,

G_2 съответства на част от Х, а G_1 -Т - на другата част от Х,

при което допълнително G_1 или G_2 или G_1 -Т могат да означават връзка, а G_1 може да бъде и X, като

X е дефинирано както в претенциите 1 до 6,

Т означава кислороден или серен атом, имино-, $-N(COCH_3)$ - или $-N(SO_2CH_3)$ -група,

Z_5 означава отцепваща се група,

или с алкалните, алкалоземните или Mg-халогенидните соли на съединение с общата формула (XIII), (XV) или (XVII).

или

й) за получаване на съединения с общата формула (I), в която R_1 представлява един от споменатите в претенциите 1 до 6 за R_1 алкилови радикали,

съединение с общата формула



в която

B, E, X и Y са дефинирани както в претенциите 1 до 6, и

A' представлява 5-членна циклична алкилениминогрупа, спомената в претенция 1, евентуално заместена с R_2 във въглеродния скелет, при което R_2 е дефинирано в претенциите 1 до 6,

се алкилира със съединение с общата формула



в която

R_1' представлява алкилова група, спомената в претенциите 1 до 6 за R_1 , и

Z_6 представлява отцепваща се група, или

к) за получаване на съединения с общата формула (I), в която R_1 представлява един от споменатите в претенциите 1 до 6, ацилови или сулфонилови радикали, а A представлява пиролидинов пръстен,

съединение с общата формула



в която

B, E, X и Y са дефинирани както в претенциите 1 до 6, и

A'' представлява пиролидинон пръстен, евентуално заместен с R₂ във въглеродния скелет, при което R₂ е дефинирано в претенциите 1 до 6,

се ацилира или сулфонилира със съединение с общата формула



в която

R₁'' представлява ацилова или сулфонилова група, спомената за R₁ в претенциите 1 до 6, и

Z₇ представлява хидроксигрупа, отцепваща се група или Z₇ заедно с водородния атом от иминогрупата, съседна на карбонилната група, означават допълнителна въглерод-азотна връзка, или

л) за получаване на съединения с общата формула (I), в която E представлява хидроксикарбонилна група, алкоксикарбонилна група с общо 2 до 7 въглеродни атоми, пириметилкарбонилна или фенилалкоксикарбонилна група с 1 до 3 въглеродни атоми в алкокси-частта, в която фениловият пръстен може да бъде заместен с една или две метоксигрупи, съединение с общата формула



в която

A, B, X и Y са дефинирани както в претенциите 1 до 6, и

E'' представлява винилова или 1,2-дихидроксиалкилова група, се окислява и, ако е необходимо, така полученото съединение се естерифицира със съответен алкохол, или

м) за получаване на съединения с общата формула (I), в която Е представлява една от споменатите претенции 1 до 6, карбонилна група, заместена с алкокси-, фенилокси- или пиридилметилоксигрупа,

съединение с общата формула



в която

A, B, X и Y са дефинирани както в претенциите 1 до 6,

взаимодейства с формамидоацетал с обща формула



в която

R₁₆ представлява нисша алкилова група и

R₁₇ представлява една алкилова група с 1 до 6 въглеродни атома, една евентуално във фениловата част заместена с една или две метоксигрупи фенилалкилова група или пиридилметилова група, или

н) за получаване на съединения с общата формула (I), в която А представлява пиролидинов пръстен, а R₁ в първа позиция на пиролидиновия пръстен представлява карбонилна група, която е заместена с амино-, метиламино-, етиламино- или диметиламиногрупа,

съединение с общата формула



в която

B, E, X и Y са дефинирани както в претенциите 1 до 6, и

A''' представлява един евентуално заместен с R₂ пиролидинов пръстен, който в 1-ва позиция е заместен с халогенокарбонилна или N-азолилкарбонилна група,

взаимодейства с амин с обща формула



В която

R₅ представлява водороден атом, метилова или етилова група, и

при желание едно така получено съединение с общата формула (I), което съдържа амино-, метиламино- или иминогрупа, може да се превърне след това чрез ацилиране, сулфониране или алкилиране в съответното съединение с общата формула (I) и/или

едно така получено съединение с общата формула (I), което съдържа хидроксилна група, може да се превърне чрез алкилиране или ацилиране в съответното съединение с общата формула (I) и/или

едно така получено съединение с общата формула (I), което съдържа карбонилен мост, може да се превърне чрез редукция в съответното хидроксиметиленово съединение с общата формула, (I) и/или

едно така получено съединение с общата формула (I), което съдържа карбонилен мост, може да се превърне чрез редукция в съответното метиленово съединение с общата формула (I), и/или

едно така получено съединение с общата формула (I), което съдържа сулфенилова или сулфинилова група или тиоетерен мост, може да се превърне чрез окисление в съответното S-оксидно съединение с общата формула (I), и/или

едно така получено съединение с общата формула (I), което съдържа сулфенилова или сулфинилова група или тиоетерен мост, или едно S-оксидно съединение с обща формула (I), може да се превърне чрез окисление в съответното S,S-диоксидно съединение с общата формула (I), и/или

едно така получено съединение с общата формула (I), което съдържа заместен с аминокгрупа ароматен радикал, може да се превърне чрез реакция на Зандмайер в съответното цианово съединение с общата формула (I), и/или

едно така получено съединение с общата формула (I), което съдържа естерна група, може да се превърне чрез взаимодействие с амин в съответния амид, и/или

едно така получено съединение с общата формула (I), което съдържа естерна група, може да се превърне чрез редукция в съответното хидроксиметилово съединение с общата формула (I), и/или

едно така получено съединение с общата формула (I), което съдържа естерна група, може да се превърне чрез преестерифициране в съответния естер, и/или

едно така получено съединение с общата формула (I), което съдържа амидинова или гуанидинова група, може да се превърне чрез ацилиране в съответното съединение с общата формула (I)

и

ако е необходимо, защитната група, използвана по време на превръщанията а) до н) и по време на последващите превръщания за защита на реактивните групи, се отцепва

и/или

по желание едно така получено съединение с обща формула (I) се разделя на неговите цис-/транс-изомери, на неговите енантиомери и/или диастереоизомери,

и/или

едно така получено съединение с обща формула (I) се превръща в неговите соли, особено за фармацевтично приложение, в неговите физиологично приемливи соли с неорганична или органична киселина или основа.