

(19)



VALSTYBINIS PATENTŲ BIURAS

(10) **I.T 3376 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patento numeris: **3376**

(51) Int.Cl.⁵: **C07D 243/04,
A61K 31/55**

(21) Paraiškos numeris: **IP586**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 05 31**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1994 12 27**

(45) Patento paskelbimo data: **1995 08 25**

(60) SU duomenys: **PCT/FR 91/00224, 1991 03 20
SU 5010343, 1991 11 19**

(31,32,33) Prioritetas: **9003563, 1990 03 20, FR
9010144, 1990 08 08, FR**

(72) Išradėjas:

**Claude Bernhart, FR
Jean-Claude Brellere, FR
Jacques Clement, FR
Dino Nisato, FR
Pierre Perreaut, FR**

(73) Patento savininkas:

ELF SANOFi, 32-34, rue Marbeuf, 75008 Paris, FR

(74) Patentinis patikėtinis:

**Marius Jakulis-Jason, 3, A.A.A.Baltic Service Company, Rūdninkų g. 18/2-12, 2001
Vilnius, LT**

(54) Pavadinimas:

**N-pakeisti heterocikliniai dariniai, jų gavimo būdas, tarpiniai junginiai, jų gavimo būdas
ir vaistinės kompozicijos**

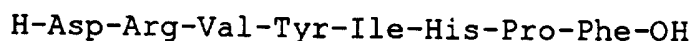
(57) Referatas:

N-pakeisti heterocikliniai dariniai yra išradimo objektas. Šie dariniai turi // formulę, kurioje R₁ ir R₂ yra vienodi arba skirtingi, ir kiekvienas, nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis arba grupė, parinkta iš alkilo C₁-C₆, alkoksigrupės C₁-C₄, aminogrupės, aminometilo, karboksigrupės, alkoksikarbonilo, kuriame alkoksigrupė yra

C₁-C₄ tipo, cianogrupės, tetrazolio, metiltetrazolio, metilsulfonilaminogrupės, trifluormetilsulfonilaminogrupės, trifluormetilsulfonilaminometilo, N-cianoacetamido grupės, N-hidroksiacetamido grupės, N-(4-karboksi)-1,3-tiazol-2-il/-acetamido grupės, ureidogrupės, 2-cianoguanidinkarbonilo, 2-cianoguanidinmetilo, imidazol-1-ilkarbonilo, 3-ciano-2-metilzotioureidometilo, tuo atveju, kai mažiausiai vienas pakaitų R₁ arba R₂ skiriasi nuo vandenilio; R₃ yra vandenilis, alkilas C₁-C₆, nepakeistas arba pakeistas vienu arba keliais halogeno atomais, alkenilas C₂-C₆, cikloalkilas C₃-C₇, fenilas, fenilalkilas, kurio alkilas yra C₁-C₃ tipo, fenilalkenilas, kuriame alkilas yra C₂-C₃ tipo, be to nurodytos fenilo grupės yra nepakeistos arba pakeistos vieną arba keletą kartų halogeno atomu, alkilu C₁-C₄, halogenoalkilu C₁-C₄, polihalogenoalkilu C₁-C₄, hidroksilu arba alkoksigrupe C₁-C₅; R₄ ir R₅, nepriklausomai vienas nuo kito, yra alkilas C₁-C₆, fenilas, fenilalkilas, kuriame alkilas yra C₁-C₃ tipo, be to, nurodytos alkilo, fenilo ir fenilalkilo grupės yra nepakeistos arba pakeistos veinu arba keliais halogeno atomais arba viena grupe, parinkta iš perfluoralkilo C₁-C₄, hidroksilo, alkoksigrupės C₁-C₄; R₄ ir R₅ kartu sudaro grupę, turinčią formulę =CR₇R₈, kurioje R₇ yra vandenilis, alkilas C₁-C₄ arba fenilas, o R₈ yra alkilas C₁-C₄ arba fenilas; arba R₄, R₅ kartu sujungti, yra arba grupė, kurios formulė /CH₂/n, arba grupė, turinti formulę /CH₂/p γ /CH₂/q, kurioje γ yra arba deguonies atomas, arba sieros atomas, arba anglies atomas, pakeistas alkilu C₁-C₄, fenilu arba fenilalkilu, kuriame alkilas yra C₁-C₃ tipo, arba N-R₆ grupe, kurioje R₆ yra vandenilis, alkilas C₁-C₄, fenilalkilas, turintis C₁-C₃ tipo alkilą, alkilkarbonilas C₁-C₄, halogenalkilkarbonilas C₁-C₄, polihalogenalkilkarbonilas C₁-C₄, benzoilas, alfa-aminoacilas arba N-apsaugos grupė, arba R₄ ir R₅, kartu su anglies, su kuriuo jie sujungti, atomu, sudaro indaną arba adamantaną: p+q=m; n yra sveikas skaičius nuo 2 iki 11, m yra sveikas skaičius nuo 2 ir 5; X - yra deguonies arba sieros atomai; Z ir t lygūs nuliui arba vienas šių indeksų lygus nuliui, o kitas lygus vienetui; ir jų druskas. Pastaba: angiotenzino II antagonistai.

Šis išradimas skirtas - N-pakeistiems heterocikliniams dariniams, jų gavimo būdui ir vaistinėms kompozicijoms, kurių sudėtyje yra minėti dariniai.

- 5 Išradime pateikti junginiai pasižymi antagonistinėmis savybėmis angiotenzino II atžvilgiu, kuris yra peptidinis hormonas, turintis šią formulę:



10

Angiotenzinas II yra stiprus vazopresorius, biologiškai aktyvus reninangiotenzino sistemos produktas: reninui veikiant angiotenzinogeno plazmą, susidaro angiotenzinas I, kuris, atitinkamo fermento veikiamas, virsta angiotenzinu II.

15

Šio išradimo junginiai yra nepeptidiniai junginiai, angiotenzino II antagonistai. Slopinant angiotenzino II veikimą per atitinkamus receptorius, šio išradimo junginiai stabdo kraujo spaudimo, susidarančio sąveikoje hormonas-receptorius, didėjimą, be to, jie pasižymi ir kitu fiziologiniu veikimu centrinės nervų sistemos lygyje.

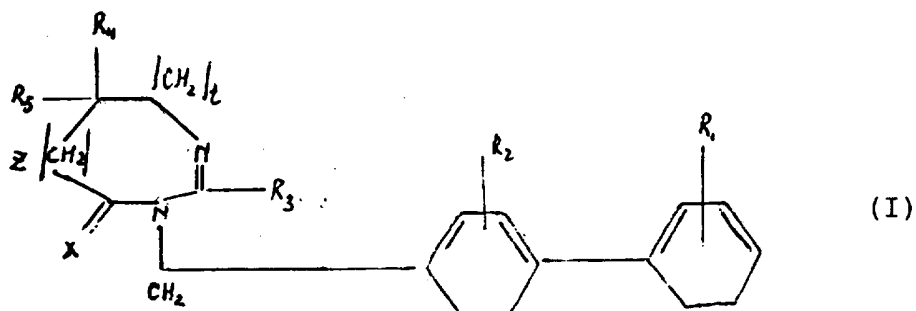
20

Tokiu būdu, išradime pateikti junginiai yra naudingi gydant širdies-kraujagyslių susirgimus tokius kaip hipertenzija, širdies nepakankamumas, o taip pat centrinės nervų sistemos susirgimus, glaukomą ir diabetinę retikopatiją.

25

30

Šio išradimo objektas yra junginiai, kurių formulė:



čia:

- R₁ ir R₂ yra vienodi arba skirtingi ir, nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis arba grupė, parinkta iš
- 5 alkilo C₁-C₆, C₁-C₄-alkoksilo amino, aminometilo, karboksilo, alkoksikarbonilo, kurioje alkoksigrupė yra C₁-C₄ tipo, ciano, tetrazolino, metiltetrazolino, metil-sulfonilamino, trifluormetilsulfonilamino, trifluor-
- 10 metilsulfonilaminometilo, N-cianoacetamido, N-hidroksi-acetamido, N-/(4-karboksi)-1,3-tiazol-2-il/acetamido, ureido, 2-cianoguanidinkarbonilo, 2-cianoguanidinme-
- 15 tilo, 1-imidazolilkarbonilo, 3-ciano-2-metilizo-tio-ureidmetilo grupių, tuo atveju, kai mažiausiai vienas R₁ arba R₂ pakaitų skiriasi nuo vandenilio;
- R₃ yra vandenilis, alkilas C₁-C₆, nepakeistas arba pakeistas vienu arba keliais halogeno atomais, alke-
- 20 nilas C₂-C₆, cikloalkilas C₃-C₇, fenilas, fenilalkilas, kuriame alkilas yra C₁-C₃ tipo, fenilalkenilas, kuriame alkenilas yra C₂-C₃ tipo, be to, nurodytos fenilo grupės yra vieną ar keletą katų nepakeistos halogeno atomu, alkilu C₁-C₄, halogenalkilu C₁-C₄, polihalogenalkilu C₁-C₄, hidroksilu arba alkoksigrupe C₁-C₄;
- 25 -R₄ ir R₅, nepriklausomai vienas nuo kito, yra alkilas C₁-C₆, fenilas, fenilalkilas, kurio alkilas yra C₁-C₃ tipo, be to, nurodytos alkilo, fenilo ir fenilalkilo

grupės yra nepakeistos arba pakeistos vienu arba keletu halogeno atomais, arba viena grupe, parinkta iš alkilo C_1-C_4 , hidroksilo, alkoksigrupės C_1-C_4 ;

5 - arba R_4 ir R_5 kartu sudaro grupę, kurios formulė $=CR_7R_8$, ir kurioje R_7 yra vandenilis, alkilas C_1-C_4 arba fenilas, o R_8 yra alkilas C_1-C_4 arba fenilas;

10 - arba R_4 ir R_5 , kartu sujungti, sudaro grupę, kurios formulė $(CH_2)_n$, arba $(CH_2)_p\gamma(CH_2)_q$, kur γ yra arba deguonies atomas, arba sieros atomas, arba anglies atomas, pakeistas alkilu C_1-C_4 , fenilu arba fenilalkilu, kurio alkilas yra C_1-C_3 tipo, arba $N-R_6$ grupe, kurioje R_6 yra vandenilis, alkilas C_1-C_4 , fenilalkilas, kurio
15 alkilas yra C_1-C_3 tipo, alkilkarbonilas C_1-C_4 , halogen-alkilkarbonilas C_1-C_4 , polihalogenalkilkarbonilas C_1-C_4 , benzoilas, alfa-aminoacilas arba N-apsaugos grupė, R_4 ir R_5 , kartu su anglies, prie kurio jie prijungti, atomu sudaro indaną arba adamantaną:

20 $-p+q=m$;

$-n$ - yra sveikas skaičius nuo 2 iki 11;

25 $-m$ - yra sveikas skaičius nuo 2 iki 5;

$-x$ yra deguonies atomas arba sieros atomas;

30 $-Z$ ir t lygūs nuliui arba vienas šių indeksų lygus nuliui, o kitas lygus vienetui;

arba jų druskas.

35 Kai išradimo junginių anglis yra asimetrinė, tai išradimui priskiriami ir šių junginių optiniai 2 izomerai.

Šio išradimo /I/ formulės junginių druskoms priskiriamos druskos, kurių sudėtyje yra mineralinės arba organinės rūgštys, kuriomis galima išskirti arba tinkamai kristalinti /I/ formulės junginius, tokios
 5 kaip pikrino rūgštis, rūgštynių rūgštis optiškai aktyvi rūgštis, pavyzdžiui, migdolo rūgštis arba kamfosulfo-
 rūgštis ir kurios sudaro vaistams tinkamas druskas, tokias kaip chlorhidratai, bromhidratai, sulfatai, hidrosulfatai, dihidrofosfatai, metansulfonatai, metil-
 10 sulfonatai, maleatai, fumaratai, 2-naftalinsulfonatai.

Taip pat /I/ formulės junginių druskoms priskiriamos druskos su organinėmis ir mineralinėmis bazėmis, pvz. šarminių arba žemės šarminių metalų druskos, tokios
 15 kaip natrio, kalio, kalcio druskos, be to, tinkamesnės natrio ir kalio druskos, arba su tretiniu aminu, tokiu kaip trimetamolis, arba arginino, lizino arba bet kokio fiziologiškai tinkamo amino druskos.

Šiame aprašyme ir kitose nuorodose halogeno atomais yra bromo, chloro arba fluoro atomai; N-apsaugos grupė (žymimos taip pat kaip Pr) yra grupė, paprastai naudojama peptidų chemijoje, norint laikinai apsaugoti aminogrupes, pavyzdžiui, grupės BOK, Z, FMOK arba
 20 benzilo grupė; esterifikuota karboksigrupė yra esteris, nepatvarus atitinkamose sąlygose, kaip, pavyzdžiui, metilo, etilo, benzilo arba tret-butilo esteris. "Alkilas" yra alifatinių prisotintų linijinių arba šakotų angliavandenilių liekanos.

30 Tinkamesni yra (I) formulės junginiai, kuriuose R_1 , būdamas orto-padėtyje, yra karboksigrupė arba tetrazolilas, o R_2 yra vandenilis.

35 Tinkamesni yra /I/ formulės junginiai, kuriuose R_4 ir R_5 , kartu su anglimi, su kuria jie surišti, sudaro ciklopentaną arba cikloheksaną.

Analogiškai, /I/ formulės junginiai yra tinkamesni, kai R_3 yra linijinė alkilinė grupė C_1-C_6 .

- 5 Taip pat tinkamesni /I/ formulės junginiai, kuriuose X yra deguonies atomas.

Pagaliau, tinkamesni /I/ formulės junginiai, kuriuose $Z=t=0$.

10

Aprašyme ir pavyzdžiuose naudojami šie sutrumpinimai:

Et: etilas

15

n-But, t-Bu: n-butilas, tret-butilas

DMFA: dimetilformamidas

THF: tetrahidrofuranas

20

eteris: etilo eteris

TFR: trifluoracto rūgštis

25

Z: benziloksikarbonilas

BOK: tret-butoksikarbonilas

30

FBO: fosfonio benzotriazoliloksitrisdi-
metilamino heksafluorfosfatas

FMOK: fluorenilmetiloksikarbonilas

DChM: dichlormetanas

35

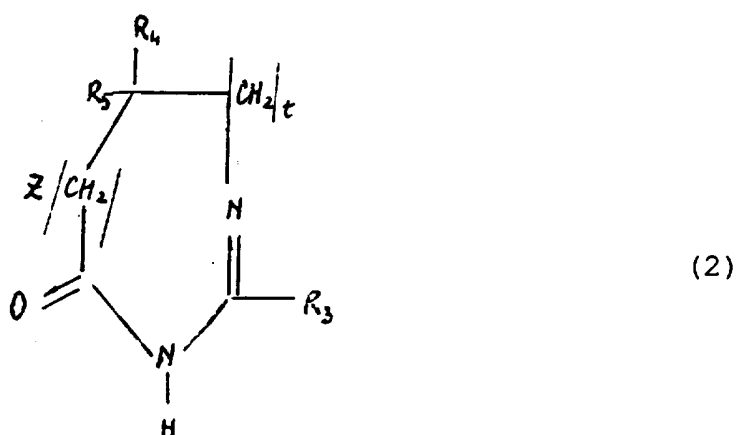
NBS: N-bromsukcinimidas

DCK: dicikloheksilkarbodiminas

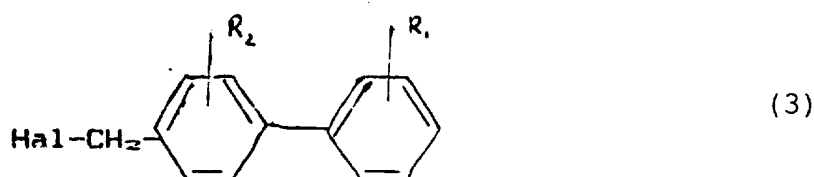
DIPEA: diizopropiletilaminas

- 5 Šio išradimo objektas yra taip pat ir /1/ junginių gavimo būdas, be to, šis būdas skiriasi tuo, kad:

a1/ vyksta reakcija heterociklinio darinio, turinčio formulę:

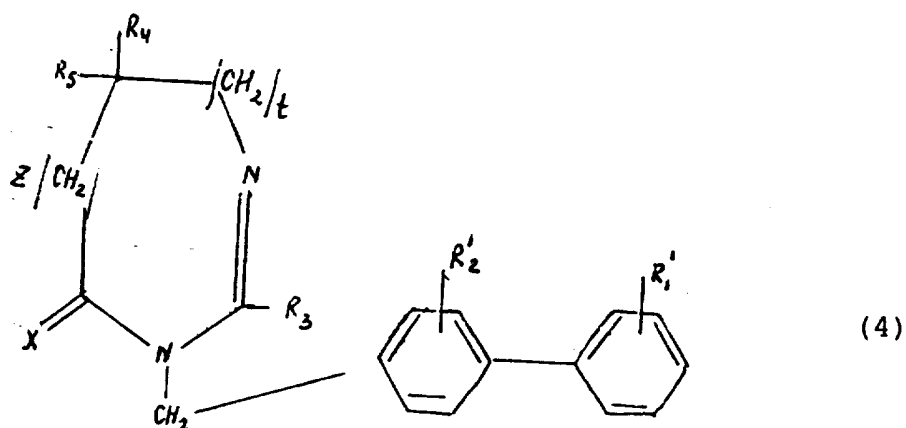


- 10 kurioje Z, t, R₃, R₄ ir R₅ reikšmės yra tokios, kaip nurodytos aukščiau /I/ junginiui, su dariniu /4-bifenil/-metilas, turinčio formulę:



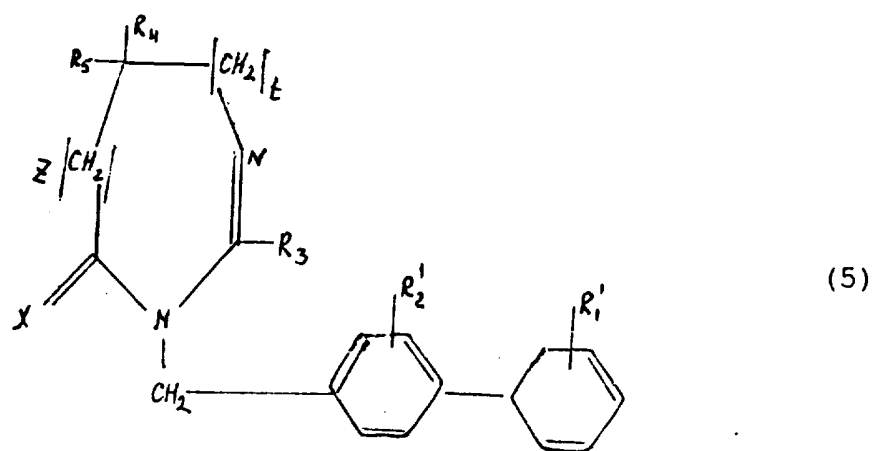
- 15 kurioje Hal yra halogeno atomas, o R'₁ ir R'₂ yra atitinkamai arba R₁ ir R₂, arba grupuotė - R₁ ir R₂ pirmtakas;

b1/esant reikalui, tokiu būdu gauti junginiai, kurių formulė:



veikiami Lawesson reaktyvu: 2,4-bis/4-metoksifenil/-
1,3-ditia-2,4-difosfetan-2,4-disulfidu;

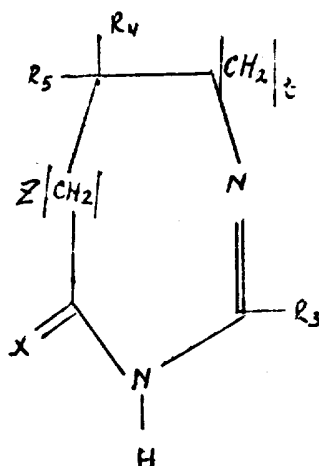
c1/junginio, gauto a1 ir b1 stadijoje, kurio formulė:



5 ir kurioje X yra deguonies atomas arba sieros atomas,
R'1 ir/arba R'2 grupės verčiamos atitinkamai R1 ir/arba
R2 grupėmis, norint gauti (1) junginį.

Tarp /2/ junginių /II/ formulės, kaip žemiau pažymėta,
10 junginiai yra nauji.

Tokiu būdu, šio išradimo objektu yra taip pat /III/ junginiai, kurių formulė:



(II)

čia:

- 5 -R₃ yra vandenilis, alkilas C₁-C₆, nepakeistas arba pakeistas vienu arba keliais halogeno atomais, alkenilas C₂-C₆, cikloalkilas C₃-C₇, fenilas, fenilakilas, kurio alkilas yra C₁-C₃ tipo, fenilakenilas, kurio alkenilas yra C₂-C₃ tipo, be to, nurodytos fenilo grupės
- 10 yra nepakeistos arba pakeistos viena arba kelis kartus halogeno atomu, alkilu C₁-C₄, halogenalkilu C₁-C₄, polihalogenalkilu C₁-C₄, hidroksilu arba alkoksigrupe C₁-C₄;
- 15 - R₄ ir R₅, nepriklausomai vienas nuo kito, yra alkilas C₁-C₆, fenilas, fenilalkilas, kurio alkilas yra C₁-C₃ tipo, be to, nurodytos alkilo, fenilo ir fenilalkilo grupės yra nepakeistos arba pakeistos vienu arba keletu halogeno atomais arba viena grupe, parinkta iš
- 20 perfluoralkilo C₁-C₄, hidroksilo, alkoksigrupės C₁-C₄;
- arba R₄ ir R₅ kartu sudaro grupę, kurios formulė =CR₇R₈ ir kurioje R₇ yra vandenilis, alkilas C₁-C₄ arba fenilas, o R₈ yra alkilas C₁-C₄ arba fenilas;

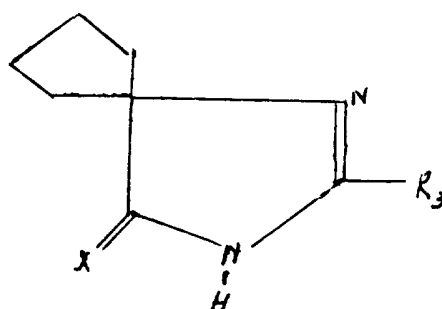
- arba R_4 ir R_5 , kartu sujungti, sudaro arba grupę, kurios formulė $(CH_2)_n$, arba grupę, kurios formulė $(CH_2)_p\gamma(CH_2)_q$, ir kurioje γ yra arba deguonies atomas, arba sieros atomas, arba anglies atomas, pakeistas alkilu C_1-C_4 , fenilu arba fenilalkilu, kurio alkilas yra C_1-C_3 tipo, arba grupė $N-R_6$, kurioje R_6 yra vandenilis, alkilas C_1-C_4 , fenilalkilas, kurio alkilas yra C_1-C_3 tipo, alkilkarbonilas C_1-C_4 , halogenalkilkarbonilas C_1-C_4 , polihalogenalkilkarbonilas C_1-C_4 , benzoilas, arba α -aminoacilas arba N-apsaugos grupė, arba R_4 ir R_5 , kartu su anglies, su kuriuo jie surišti, atomu sudaro indaną arba adamantaną;
- $p+q=m$;
- n yra sveikas skaičius nuo 2 iki 11;
- m yra sveikas skaičius nuo 2 iki 5;
- x yra deguonies atomas arba sieros atomas;
- Z ir t lygūs nuliui arba vienas šių indeksų lygus nuliui, o kitas lygus vienetui;
- apribojant tuo, kad:
- kai Z ir t lygūs nuliui, o X yra deguonies atomas, R_4 ir R_5 skiriasi nuo:
- . alkilo C_1-C_6 , fenilo, fenilalkilo, kurio alkilas yra C_1-C_3 tipo, be to, nurodytos alkilo, fenilo ir fenilalkilo grupės yra nepakeistos arba pakeistos vienu arba keliais halogeno atomais arba viena grupe, parinkta iš perfluoralkilo C_1-C_4 , hidroksilo, alkoksigrupės C_1-C_4 ;

. arba R_4 ir R_5 , kartu sujungti, skiriasi nuo grupės - R_6 , kurioje R_6 yra vandenilis, alkilas C_1-C_4 , fenilalkilas, kurio alkilas yra C_1-C_3 tipo;

5 . n skiriasi nuo 6;

- o kai $Z=1$ ir R_3 yra fenilas, tai R_4 ir R_5 kiekvienas skiriasi nuo metilo.

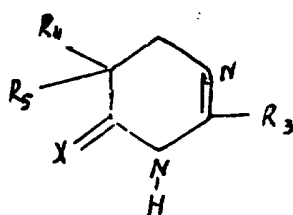
10 Tarp /II/ junginio darinių tinkamesni yra junginiai, kuriuose $Z=t=0$, o R_4 ir R_5 kartu su anglies, su kuriuo jie surišti, atomu, sudaro ciklopentaną. Šių junginių formulė:



(II')

15 kuriuose X yra deguonies atomas arba sieros atomas, o R_3 yra vandenilis, alkilas C_1-C_6 , nepakeistas arba pakeistas vienu arba keliais halogeno atomais, alkenilas C_2-C_6 , cikloalkilas C_3-C_7 , fenilas, fenilalkilas, kurio alkilas yra C_1-C_3 tipo, fenilalkenilas, kurio alkenilas yra C_2-C_3 tipo, be to, nurodytos fenilo grupės yra nepakeistos arba pakeistos viena arba keleta kartų halogeno atomu, alkilu C_1-C_4 , halogenalkilu C_1-C_4 , polihalogenalkilu C_1-C_4 , hidroksilu arba alkoksigrupe C_1-C_4 .

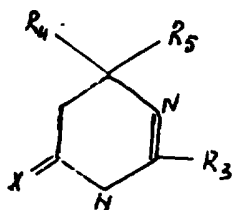
25 Tinkamesni yra /III/ junginiai, kuriuose $Z=0$ ir $t=1$, turintys formulę:



(II'')

kurioje R_3 , R_4 , R_5 ir X reikšmės yra tokios, kaip aukščiau nurodytų /II/ junginių.

5 Pagaliau tinkamesni yra šios formulės /II/ junginiai, kuriuose $Z=1$ ir $t=0$:



(II''')

kur:

10 - R_3 yra vandenilis, alkilas C_1-C_6 , nepakeistas arba pakeistas vienu arba keliais halogeno atomais, alkenilas C_2-C_6 , cikloalkilas C_3-C_7 , fenilas, fenilalkilas, kurio alkilas yra C_1-C_3 tipo, fenilalkenilas, kurio alkenilas yra C_2-C_3 tipo, be to, nurodytos fenilo grupės yra nepakeistos arba pakeistos viena arba keletą kartų halogeno atomu, alkilu C_1-C_4 , halogenalkilu C_1-C_4 ,
15 polihalogenalkilu C_1-C_4 , hidroksilu arba alkoksigrupe C_1-C_4 ;

20 - R_4 ir R_5 , nepriklausomai vienas nuo kito, yra alkilas C_1-C_6 , fenilas, fenilalkilas, kurio alkilas yra C_1-C_3 tipo, be to, nurodytos alkilo, fenilo ir fenilalkilo grupės yra nepakeistos arba pakeistos vienu arba

keliais halogeno atomais arba viena grupe, parinkta iš perfluoralkilo C_1-C_4 , hidroksilo, alkoksigrupės C_1-C_4 ;

5 - arba R_4 ir R_5 kartu sudaro grupę, turinčią formulę $=CR_7R_8$, kurioje R_7 yra vandenilis, alkilas C_1-C_4 arba fenilas, o R_8 yra alkilas C_1-C_4 arba fenilas;

10 - arba R_4 ir R_5 , sujungti kartu, yra arba grupė, turinti formulę $(CH_2)_n$, arba grupė, turinti formulę $(CH_2)_p\gamma(CH_2)_q$, kur γ yra arba deguonies atomas, arba sieros atomas, arba anglies atomas, pakeistas alkilu C_1-C_4 , fenilu arba fenilalkilu, kurio alkilas yra C_1-C_3 tipo, arba grupe $-R_6$, kurioje R_6 yra vandenilis, alkilas C_1-C_4 , fenilalkilas, kurio alkilas yra C_1-C_4 tipo, 15 alkilkarbonilas C_1-C_4 , halogenalkilkarbonilas C_1-C_4 , polihalogenalkilkarbonilas C_1-C_4 , benzoilas, alfa-aminoacilas arba N-apsaugos grupė, arba R_4 ir R_5 , kartu su anglies, su kuriuo jie surišti, atomu, sudaro indaną arba adamantaną:

20

$-p+q=m$;

- n yra sveikas skaičius nuo 2 iki 11;

25

- m yra sveikas skaičius nuo 2 iki 5;

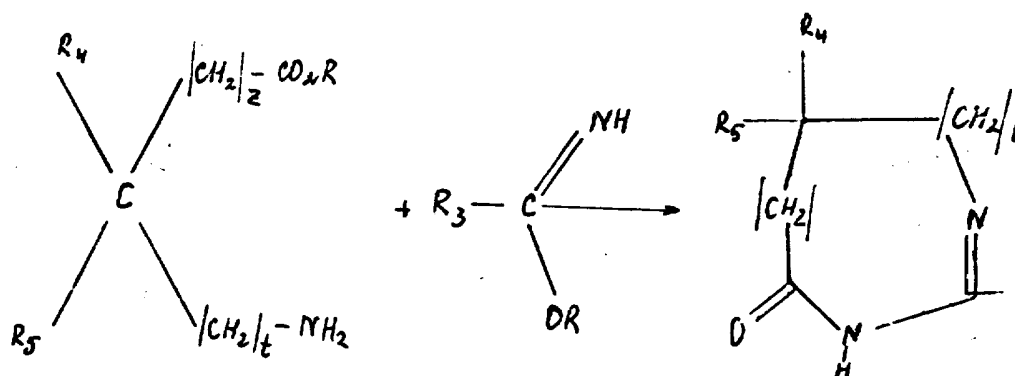
- X yra deguonies atomas arba sieros atomas;

30

apribojant tuo, kad R_3 nėra fenilas, kai R_4 ir R_5 kiekvienas yra metilas;

35

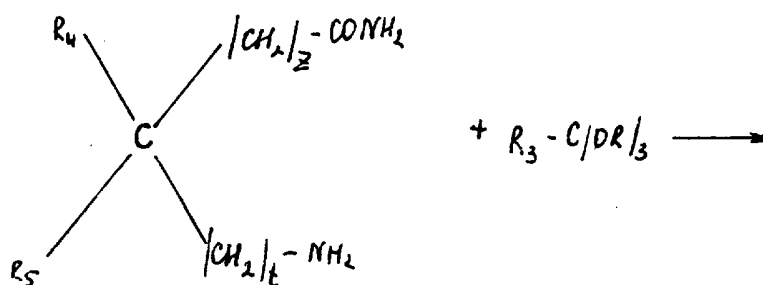
Dariniai 2 gaunami žinomais būdais. Pavyzdžiui, galima panaudoti būdą, aprašytą Jasquien et al (Bull. Chem Soc. France, 1971, 3, 1040-1051) arba Brunken et Bach (Chim. Ber., 1956, 89, 1363-1373), ir veikti amino-rūgštį arba jos esterį alkilimidatu pagal šią reakcijos schemą:



kur 5' 6 2
 kur R yra alkilas C_1-C_4 , R' yra vandenilis arba alkilas C_1-C_4 , o R_3 , R_4 , R_5 , Z ir t yra tokie, kaip anksčiau nurodyta /1/ junginiuose.

- 5 Reakcija vyksta rūgščioje terpėje kaitinant inertiniame tirpiklyje, tokiame kaip ksilenas arba toluenas.

Junginys 2 gali būti gaunamas kitu būdu, rūgščioje aplinkoje veikiant ortorūgšties alkilo esterį /10/ aminoalkilamidu /5''/ pagal šią reakcijos schemą:



5' 10 2
 kur R yra alkilas C_1-C_4 .

Junginį 2 galima gauti kitu būdu, aprašytu Takenaka et al (Heterocycles 1989, 29, /6/, 1185-89), veikiant darinį 5'' rūgšties halogenanhidridu, kurio formulė:

$$R_3-C_2O-Hal,$$

kuriame Hal yra halogenas, tinkamesnis yra chloras.

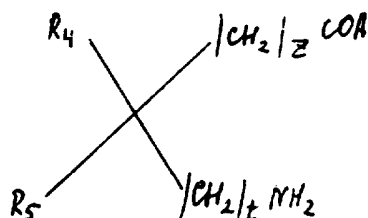
5

Reakcija vyksta šarminėje terpėje.

Junginys 2, dalinai, pagal kitą šio išradimo objektą, gaunamas būdu, besiskiriančiu tuo, kad:

10

junginys, kurio formulė:



13

ir kurioje A yra grupė OH, grupė NH₂ arba grupė OR', be to, R' yra vandenilis arba alkilas C₁-C₄, veikiamas junginiu, kurio formulė:

15

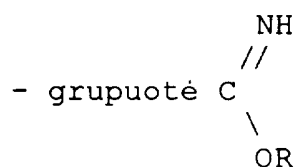
$$R_3-B$$

14

kurioje B yra:

-gruppo C/OF/3;

20



25

- arba grupuotė CoHal;

be to, R yra alkilas C₁-C₄, o Hal yra halogeno atomas, tinkamesnis yra chloras;

30

- po to, esant būtinumui, tokiu būdu gautas junginys veikiamas Lawesson reaktyvu: 2,4-bis/4-metoksifenil/1,3-ditia-2,4-difosfetan-2,4-disulfidu.

5

Darinys /4-bifenilil/-metilas /3/ gaunamas atitinkamu būdu, aprašytu paraiškoje Europos patentui EP 324 377.

Grupių R'_1 ir/arba R'_2 virtimas gupe R_1 ir/arba R_2 vyksta būdais, gerai žinomais specialistui. Taigi, kai /1/ junginyje, kurį reikia gauti, yra grupė R_1 ir/arba R_2 = karboksigrupė, tai R'_1 ir/arba R'_2 yra esterinta karboksigrupė. Kada gautame /1/ junginyje grupė R_1 ir/arba R_2 = tetrazolilas, tai R'_1 ir/arba R'_2 yra arba tetrazolilas, apsaugotas, pavyzdžiui, tritilo grupe, arba cianogrupė, kuri vėliau keičiama tetrazolilo grupe, esant būtinumui, apsaugota tritilu. Cianogrupės virtimas tetrazolilu gali vykti, veikiant azidu, pavyzdžiui, tributilo azidu arba natrio azidu.

20

Galima panaudoti tokias R'_1 ir/arba R'_2 grupes, kaip nitro, karboksilo ciano arba chloranhidrido grupės, ir reakcijų, gerai žinomų specialistui, pagalba, jas paversti į grupes R_1 ir/arba R_2 , t. y. tokias, kaip pažymėta /I/ junginiui.

25

Taigi, kai R'_1 ir/arba R'_2 yra karboksigrupė, tai ji gali būti paversta į grupę R_1 ir/arba R_2 , atitinkančią 1-imidazolilkarbonilą, arba į N-(4-karboksi)-1,3-tiazol-2-il/acetamidą.

30

Grupės R'_1 ir/arba R'_2 , kurios yra rūgšties chloranhidridas, gali virsti R_1 ir/arba R_2 , atitinkančias N-hidroxiacetamidą, N-cianoacetamidą, ureidogrupę arba 2-cianoguanidikarbonilą.

35

Grupės R'_1 ir R'_2 , kurios yra nitrogrupė, gali būti paverstos į aminogrupę, iš kurios gaunamos R_1 ir/arba R_2 , tokias kaip metilsulfonilaminogrupė, tiftuormetil-sulfonilamino grupė arba triftuormetilsulfonilaminometilas.

5

Grupės R'_1 ir R'_2 , kurios yra cianogrupė, gali būti paverčiamos į aminometilą, iš kurio gaunamas 3.ciano-2-metilizotioureidometilas/pagal C. Ctordon et al. J. Org. Chem., 197, 66 //, 2667-2669) ir 2-ciano-guanidinmetilas / pagal R. W. Turner, Synthesys, 1975 /.

10

Stadija a1/ vyksta ineriniam tirpiklyje, tokiame kaip DMFA, DMSO arba THF, šarminėje aplinkoje, pavyzdžiui, dalyvaujant kalio hidroksidui, metalo alkoholiui, metalo hidridui, kalcio karbonatui arba trietilaminui.

15

Stadija b1/ vyksta, kaitinant azoto atmosferoje tokiame tirpiklyje, kaip tolueas, pagal būdą, aprašytą M. P. Cava et al. Tetrahedron, 1985, 41, 22, 5061.

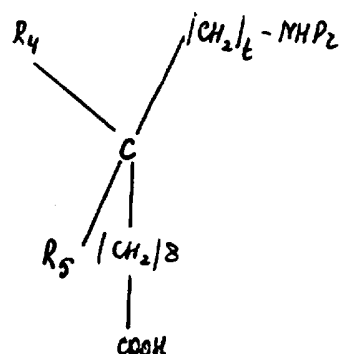
20

Žemiau aprašytas būdas, apimantis stadijas a1, b1 ir c1, vadinamas I būdu.

25 Iš kitos pusės, /I/ junginius galima gauti ir kitu būdu, kuris taip pat yra šio išradimo objektas. Šis būdas skiriasi tuo, kad:

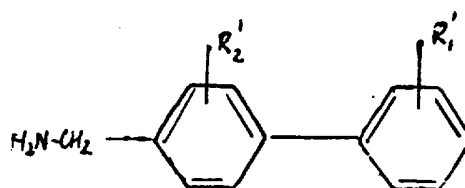
30 a2/ vyksta aminorūgštis, turinčios šią formulę, reakcija:

17



7

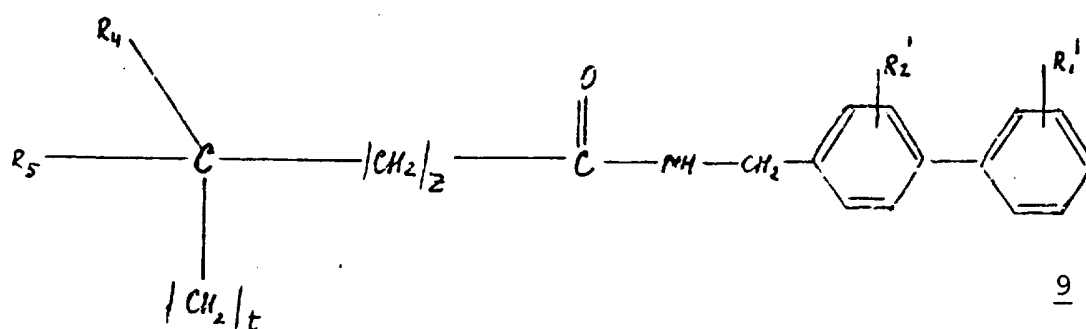
kurioje Z, t, R₄ ir R₅ reikšmės tokios, kaip anksčiau nurodyta /1/ junginiui, ir kur aminogrupė apsaugota grupe P_r, su 4-bifenilil/-metilamino dariniu, kurio formulė:



8

- 5 kurioje R'₁ ir R'₂ yra atitinkamai arba R₁ ir R₂ arba grupuotė - R₁ ir R₂ pirmtakas;

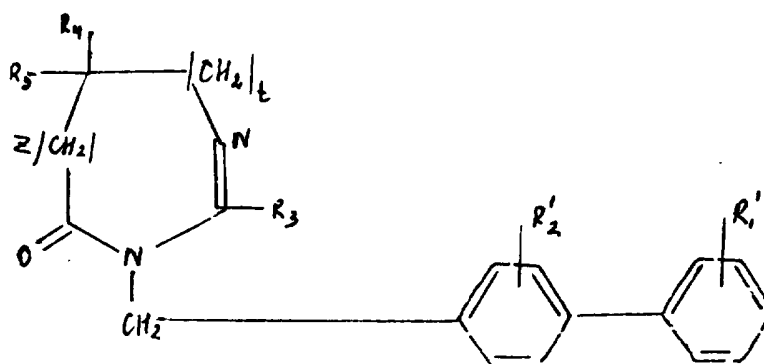
b2/ pašalinus amino rūgšties apsaugą, nurodytu būdu gautas junginys, turintis šią formulę:



9

veikiamas ortorūgštis alkilo eteriu, kurio formulė $R_3C/OR/3$ /10/, kur R_3 reikšmė yra kaip aukščiau nurodyta /I/ junginio, o R yra alkilas C_1-C_4 ;

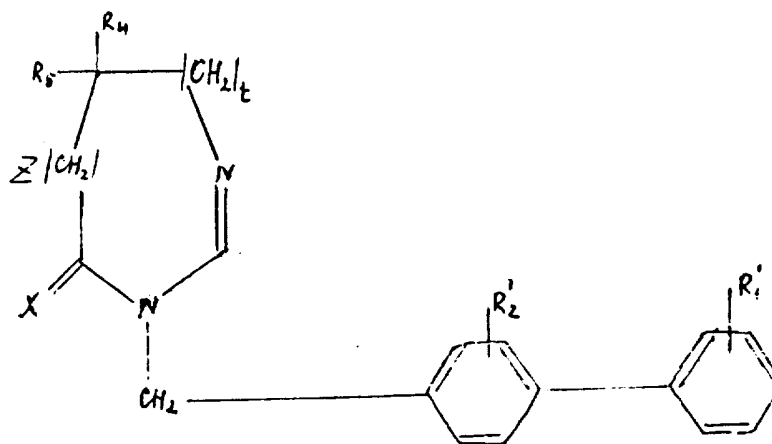
- 5 c2/ esant būtinumui, tokiu būdu gautas junginys, kurio formulė:



4

veikiamas Lawesson agentu 2,4-bis-/4-metoksifenil/1,3-ditia-2,4-difosfetan-2,4-disulfidu;

- 10 d2/ junginys, gautas nurodytu būdu stadijose b2 arba c2, kurio formulė:



5

po to veikiamas sąlygose, tinkančiose /1/ junginio gavimui, paverčiant R'_1 ir/arba R'_2 grupes į atitinkamas R_1 ir/arba R_2 grupes.

Junginiai 7 yra žinomi arba gaunami žinomais būdais /Chemistry of the Amino Acids, Ctreenstein and Winitz, John Wiley et, 1961, t₁, p.697/.

5

Junginiai 8 gaunami pagal paraišką Europos patentui EP 324 377. Stadija a2/ vyksta sąlygose, įprastose rūgšties prisijungimui prie amino, pavyzdžiui, dalyvaujant FBO ir DIPEA.

10

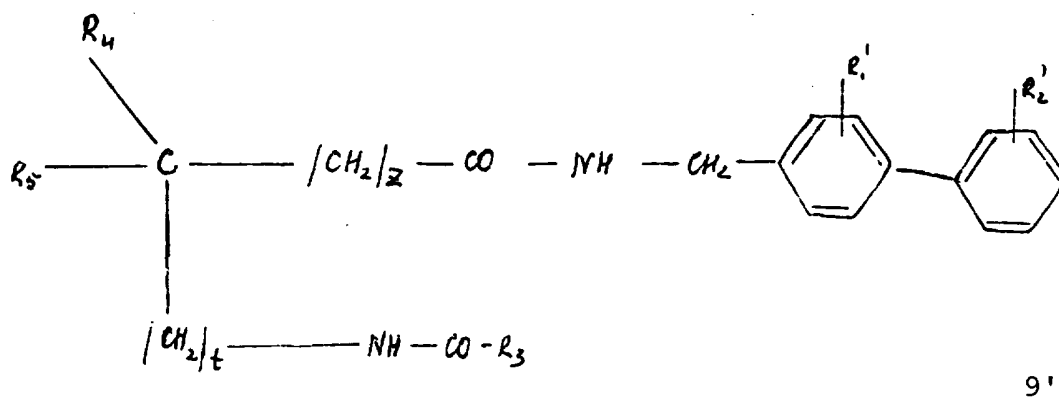
Stadija b2/, kuri yra junginio 9 ciklizacija, dalyvaujant junginiui 10, vyksta Jacquie et al. (Bull. Soc. Chem. France, 1971, /3/, 1040-1051) ir Brunken et Bach (Chem. Be 1956, 89, 1363-1373) aprašytais būdais.

15

Vėliausiai aprašytas būdas, apimantis stadijas a2-d2, vadinamas 2 būdu.

20

Pagal vieną 2 būdo variantą, stadijoje b2, galima, jeigu reikia, išskirti tarpinius junginius 9', kurių formulė:

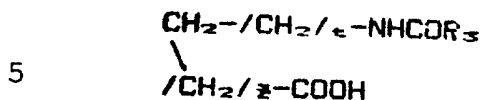


o po to galima gauti junginį 4, kaip ciklizacijos rūgščioje aplinkoje rezultata.

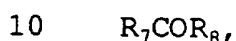
25

Pagal kitą 2 būdo variantą, norint gauti I junginį, kuriame R₄R₅ yra grupė =CR₇R₈, reakcija turi vykti

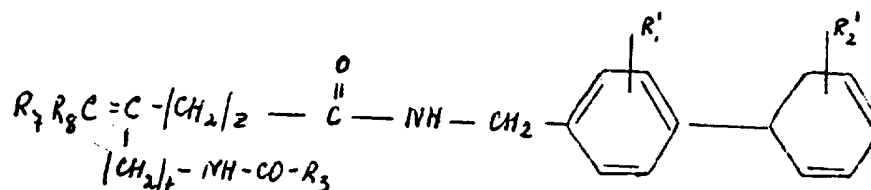
rūgščioje aplinkoje tarp aminorūgšties, turinčios formulę



ir aldehido arba ketono, kurio formulė:



ir kur R_7 ir R_8 reikšmės tokios pat, kaip anksčiau nurodytos /I/ junginiui, o po to kaip junginio 8 veikimo rezultatas gaunamas junginys, kurio formulė:



9''

15 Šio junginio ciklizacijos rūgščioje aplinkoje metu susidaro junginys 4.

Pagal šį būdą, norint gauti /I/ junginį, kurio R_1 ir/arba R_2 yra karboksigrupė, R'_1 ir/arba R'_2 tinkamesni yra tret-butoksikarbonilas.

20

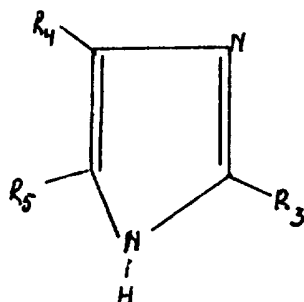
Pagaliau, kita alternatyva pagal išradimą gauti /I/ junginį, kuriame Z ir t lygūs 0, yra fotooksidacijos būdas, esantis taip pat šio išradimo objektu.

25

Pastarasis būdas besiskiriantis tuo, kad:

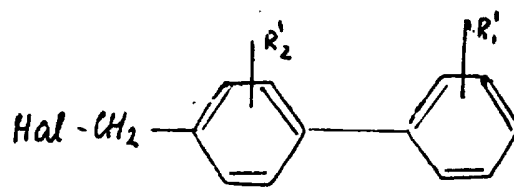
a3/ imidazolo darinys, turintis formulę:

21



11

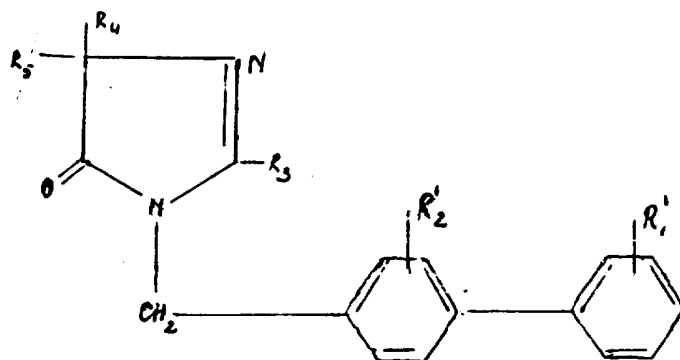
kurioje R₃, R₄, R₅ reikšmės tokios, kaip nurodyta
 anksčiau /I/ junginiui, veikiamas/-bifenilil/-metilo
 dariniu, turinčiu šią formulę:



3

5 kurioje Hal yra halogeno atomas, o R'₁ ir R'₂ yra
 atitinkamai arba R₁ ir R₂, arba grupuotė - R₁ ir
 R₂ pirmtakas, dalyvaujant deguoniui ir veikiant
 ultravioletiniais spinduliais šarminėje aplinkoje;

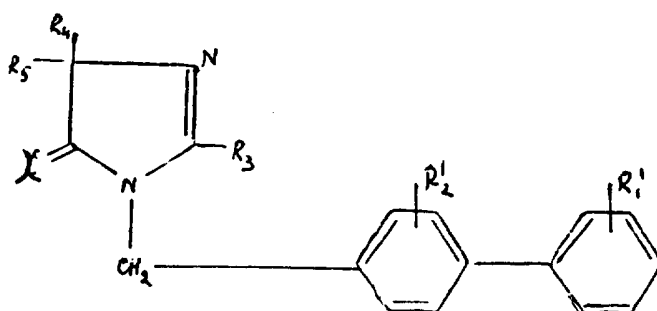
10 b3/ jeigu reikia, gautas tokiu būdu junginys, turintis
 šią formulę:

4

veikiamas Lawesson reagentu: 2,4-bis/4-metoksi-fenil/1,3-ditia-2,4-difosfetan-2,4-disulfidu;

c3/ junginys, gautas nurodytu būdu stadijose b3 ir c3,
kurio formulė:

5

5'

po to veikiamas sąlygose, tinkamose gauti /I/ junginį, verčiant R'1 ir/arba R'2 grupes į atitinkamai R1 ir/arba R2 grupes.

- 10 Imidazolo 11 darinys yra arba komercinis, arba žinomas, arba gautas žinomu būdu, nurodytu anksčiau, gaunant junginį 2.

- 15 Stadija a3/ vyksta inertiniame tirpiklyje, tokiame kaip DMFA, pavyzdžiui: reakcijai pagerinti galima pridėti fotosensibilizuojantį junginį, kaip, pavyzdžiui, metileno mėlį.

Žemiau aprašytas būdas, apimantis a3/ - c3/ stadijas vadinamas 3 būdu.

- 5 Pagal išradimą junginius, kurių R_4 ir R_5 , kartu yra grupė, turinti formulę $(CH_2)_p\gamma(CH_2)_q$, kur γ yra NH grupė, galima gauti atliekant atitinkamo /I/ junginio katalitinį hidrinimą, kuriame γ yra N- R_6 grupė, be to, R_6 yra benzilas.
- 10 Produktų panašumas pagal išradimą angiotenzino II receptorių atžvilgiu buvo nagrinėjamas testo pagalba pagal angiotenzino II, žymėto iodu-125, surišimą su žiurkių kepenų ląstelių receptoriais. Šis metodas aprašytas S. Keppens et. al., Biochem. J., 1982, 208,
15 809-817.

Matuojamas Cl_{50} : koncentracija, kuri 50% pakeičia žymėtą angiotenziną II, specifiškai surištą su receptoriumi.

- 20 Pagal išradimą junginių Cl_{50} reikšmė yra mažesnė, negu $10^{-6}M$.

- Be to, produktų pagal išradimą antagonistinis veikimas angiotenzino II atžvilgiu buvo nustatytas įvairioms gyvūnų rūšims, kurioms iš anksto buvo suaktyvinta renino-angiotenzino sistema (C.Lacour et. al, J. Hypertension, 1989, 7 /Suppl. 2/, 33- 35).
- 25

- Pagal išradimą junginiai suaktyvinami, įvedant įvairiais būdais, tame tarpe oraliniu būdu. Nebuvo aptikta jokio junginių toksiškumo požymio, naudojant farmakologiškai aktyvias dozes.
- 30

- Pagal išradimą junginius galima naudoti, gydant įvairius širdies-kraujagyslių susirgimus, dalinai hipertenziją, širdies nepakankamumą, veninį nepakankamumą, taip pat gydant glaukomą, diabetines retinopatijas ir
- 35

įvairius centrinės nervų sistemos susirgimus, pavyzdžiui, nerimą, depresiją, amneziją arba Alzheimerio ligą.

- 5 Taip pat šio išradimo objektas yra farmacinės kompozicijos, pagal išradimą turinčios efektyvią junginio dozę arba farmaciškai priimtina druską ir tinkamas indiferentiškas medžiagas. Nurodytos indiferentiškos medžiagos parenkamos priklausomai nuo vaistinės formos
10 ir nuo pageidaujamo panaudojimo būdo.

- Pagal šį išradimą farmacinėse kompozicijose, naudojamosse oraliniu būdu, po liežuviu, po oda, į raumenis, į veną, vietiniu būdu, į trachėjas, intranazaliniu būdu,
15 transderminiu arba rektaliniu būdu, anksčiau nurodytos I formulės aktyvūs junginiai arba jų druskos gali būti panaudojami gyvuliams arba žmonėms profilaktiškai arba aukščiau nurodytų ligų ir sutrikimų gydymui, kaip vietinės formos arba mišinyje su klasikiniiais farmaciniais nešikliais. Vienetinės panaudojimo formos
20 gali būti oralinės formos, tokios kaip tabletės, želatino kapsulės, milteliai, granulės ir oraliniai tirpikliai arba suspensijos, taip pat poliežuvinio, savaiminio ištirpimo, vidutrachėjinio, intranazalinio panaudojimo būdo formos, poodinio, į raumenis, įvedimo
25 į veną būdo formos ir rektalinio panaudojimo būdo formos. Vietiniam naudojimui pagal išradimą galima naudoti junginius, kurie yra kremuose, tepaluose arba losjonuose.

- 30 Aktyvaus komponento dozė gali svyruoti nuo 0,01 ir 50 mg/kg kūno svorio per dieną, norint gauti norimą profilaktinį arba terapinį efektą.

- 35 Kiekvienoje vienetinėje dozėje aktyvaus ingrediento kombinacijoje su farmaciniais nešikliais gali būti nuo 0,1 iki 1000 mg, tinkamesnė dozė nuo 1 iki 500 mg. Ši

vienetinė dozė gali būti panaudojama nuo 1 iki 5 kartų per dieną taip, kad dienos norma sudarytų nuo 0,5 iki 5000 mg, tinkamesnė nuo 1 iki 2500 mg.

- 5 Kai ruošiama kieta kompozicija tablečių pavidalu, pagrindinis aktyvus komponentas sumaišomas su farmaciniais nešikliais, tokiais kaip želatina, krakmolas, laktozė, magnio stearatas, talkas, gumiarabikas arba pan. Tabletės galima padengti apvalkalu iš sacharozės, celiuliozės darinio arba kitų atitinkamų medžiagų arba
- 10 paveikti juo taip, kad jų veikimas būtų prailgintas arba uždelstas ir kad pastoviai atsilaisvintų nustatytas aktyvaus komponento kiekis.
- 15 Preparatas želatinos kapsulėse gaunamas aktyvų ingredientą sumaišant su skiedikliu ir gautą mišinį supilant į minkštas arba kietas želatinos kapsules.
- 20 Preparate, kuris naudojamas kaip sirupas arba eliksyras, arba lašų pavidalu, su aktyviu komponentu, gali būti ir saldinanti medžiaga, tinkamesnė mažai kaloringa, antiseptikai, kaip metilparabenas ir propilparabenas, taip pat medžiaga, gerinanti skonį, ir atitinkamas dažas.
- 25 Milteliuose ir granulėse, pasižyminčiais dispersija vandenyje, aktyvus ingredientas gali būti mišinyje su disperguojančiais agentais arba drėkinančiais agentais, arba pavertimo į suspensiją agentais, kaip, pavyzdžiui,
- 30 polivinilpirolidonas, o taip pat pasaldinančiais arba gerinančiais skonį agentais.
- 35 Rektalinio panaudojimo būdui naudojamos žvakės, kurios gaminamos su surišamomis, besilydančiomis prie rektalinės temperatūros, pavyzdžiui, kakao sviestu arba polietilenglikoliu, medžiagomis.

Parenteraliniam būdui naudojamos vandeninės suspensijos, druskų izotoniai tirpalai arba sterilūs tirpalai, tinkami purškimui, kuriuose yra farmakologiškai suderinami disperguojantys ir/arba drėkinantys agentai, 5 pavyzdžiui, propilenglikolis arba butilenglikolis.

Aktyvus komponentas receptūroje gali būti mikrokapsulės pavidalu, o jeigu reikia, su vienu arba keliais nešikliais arba papildomomis medžiagomis.

10

Šio išradimo kompozicijoje su nurodytos aukščiau I formulės produktais arba viena farmakologiškai tinkama druska gali būti ir kiti aktyvūs komponentai, tokie kaip, pavyzdžiui, trankvilizatoriai arba kiti 15 medikamentai, naudojami anksčiau minėtų ligų ir sutrikimų gydymui.

Tokiu būdu, šio išradimo objektas yra farmacinės kompozicijos, kuriose yra keletas sujungtų aktyvių 20 komponentų, vienas jų yra pagal išradimą, o kitas arba kiti gali būti betablokuojančiais junginiais, kalcio antagonistu, diuretiku, nesteroidine prieš uždegimą priemone arba trankvilizatoriumi.

Pastarieji pavyzdžiai iliustruoja išradimą, jo neapri- 25 bodami. Šiuose pavyzdžiuose naudojami sutrumpinimai: d yra tankis; kT - kambario temperatūra, $KHSO_4-K_2SO_4$ - vandeninis tirpalas, kuriame yra 16,6 g kalio bisulfato ir 33,3 g kalio sulfato / 1 litrui.

30

Lydimosi temperatūra $/T_{lyd}/$ matuojama Celsijaus laipsniais; išskyrus kai kuriuos ypač pažymėtus atvejus, temperatūra buvo išmatuojama, neperkristalinant produkto.

35

Produkto švarumas tikrinamas plonasluoksnės chromatografijos būdu (PCh) arba aukšto efektyvumo skysčių

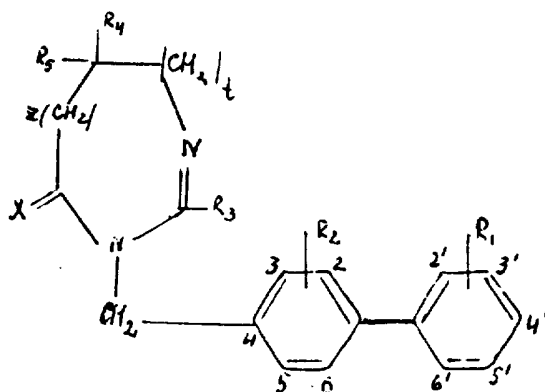
chromatografijos (ESCh) būdu. Produktai charakterizuojami BMR spektru, užregistruotu 200 MHz deuteruotame DMSO, be to, vidinis standartas yra tetrametilsilanas.

5 BMR spektrų interpretavimui naudojamos šios reikšmės:

- s - singletas,
- p.s. - platus singletas,
- 10 - d - dubletas,
- t - tripletas,
- 15 - k - kvadrupletas,
- kv - kvintetas,
- sek - sekstetas,
- 20 - m - masyvas arba multipletas.

Be to, im yra imidazolas.

25 Klasikiniu būdu vandenilio atomai bifenilile numeruojami, kaip parodyta formulėje:



(I)

Žemiau nurodytuose pavyzdžiuose Z ir t lygūs nuliui, išskyrus atveją, kai gautas junginys yra pirimidinonas.

1 Pavyzdys

5

2-n-butil-4-spirociklopentan-1-/(2'-tret-butoksi-karbonilbifenil-4il)metil/-2-imidazolin-5-onas ir 2-n-butil-1/(2'-karboksi bifenil-4il)metil/-4-spirociklopentan-2-imidazolin-5-ono trifluoracetatas /2būdas/.

10

A/ 1N-FMOK- -aminociklopentankarboninė rūgštis gaunama būdu, aprašytu Chi-Deu Chang et al /Int. J. Peptide Protein Res., 1980, 15, 59-66/.

15

$T_{lyd.}=89-91^{\circ}C$.

B/ N-/2'-tret-butoksikarbonil bifenil-4-il)metil/-1-(N-FMOK-amino/ ciklopentan-1-karboksamidas.

20

Ištirpinama ankstesnėje stadijoje gauto 700 mg produkto 8 ml DMFA ir palaipsniui pridedama 576 mg 4-aminometil/2'-tret-butoksikarbonil -bifenilo, 970 mg FBO ir toks DIPEA kiekis, kad pakelti pH=6.

25

Reakcinė terpė maišoma 1 val, praskiedžiama 100 ml etilacetato ir 20 ml vandens; organinė fazė palaipsniui praplaunama prisotintu natrio bikarbonato tirpalu, po to $KHSO_4-K_2SO_4$ ir, pagaliau, prisotintu natrio chlorido tirpalu, po džiovinimo natrio sulfatu tirpalas išgarinamas iki sausumo. Gaunamas skystas aliejus, turintis masę (m), lygią 1,2 g.

30

C/ N-/2'-tret-butoksikarbonil bifenil-4-il-metil/-1-amino/-ciklopentan-1-karboksamidas.

35

Ankstesnėje stadijoje susidaręs produktas ištirpinamas 10 ml DMFA: po to pridedama 1 ml dietilamino ir 1 val

15 min maišoma, esant kT. Reakcinė terpė ekstrahuojama
100 ml etilacetato ir 20 ml vandens, po to organinė
fazė praplaunama 1 kartą vandeniu, 1 kartą prisotintu
natrio chlorido tirpalu, po to džiovinama natrio
5 sulfatu ir išgarinama iki sausumo.

Likučio chromatografija atliekama silikagelyje eliuo-
jant etilacetato/metanolo/amoniako 30% koncentracijos
mišiniu (99/1/0,5; tūrio dalys. Gaunama 600 mg laukiamo
10 junginio.

- IR /CHCl₃/:

3350 cm⁻¹: H/amidas ir aminos/,
15

1700 cm⁻¹: C=O /CO₂-tBu)/,

1650 cm⁻¹: C=O/CONH/,

20 BMR spektras:

- 1,25 m.d.: s: 9H: tBu,

- 2,15 - 1,40 m.d.: m: 10H: /C₅H₆, NH₂/,
25

- 4,40 m.d.: d: 2H: CH₂-NH,

- 7,15 - 7,75 m.d.:m: 8H: bifenilas,

30 - 8,60 m.d.: t: 1H: NH-CH₂.

D/ 2-n-butyl-4-spirociklopentan-1-/(2'-tret-butoksikar-
bonil -bifenil-bifenil-4il)metil/2-imidazolin-5-onas.

35 Ankstesnėje stadijoje gauto 354 mg produkto sumaišoma
su 250 mg etilortovalerato 2 ml DChM. Pridedamas
1 lašas acto rūgšties, po to kaitinama iki 90°C

temperatūros, kad išgaruotų DChM. Po 1 val 15 min reakcijos mišinys ekstrahuojamas 50 ml etilacetato, 10 ml vandens ir 1 ml prisotintu natrio bikarbonato tirpalu. Po to organinė fazė praplaunama prisotintu natrio chlorido tirpalu, džiovinama natrio sulfatu ir išgarinama iki sausumo. Atliekama likučio chromatografija silikagelyje eliuojant etilacetato/tolueno (1/2; v/v) mišiniu. Susidaro 390 mg laukiamo produkto, kuris kristalinas.

5

$T_{lyd}=63-65^{\circ}C$.

IR /CHCl₃/:

15

N 1710-1720 cm⁻¹: C=O, C=O /esteris ir imidazolinai/:

- 1625 cm⁻¹: C=N

BMR spektras:

20

- 0,88 m.d.: t: 3H: CH₃/nBu/,

- 1,20 m.d.: s: 9H: tBu,

25

- 1,35 m.d.: sek: 2H: CH₃-CH₂-

- 1,58 m.d.: kV: 2H: CH₃-CH₂-CH₂-

- 1,95-1,65 m.d.: m; 8H: ciklopentanas,

30

- 2,42 m.d.: t: 2H: CH₃-CH₂-CH₂-CH₂-

- 4,78 m.d.: s: 2H: CH₂-C₆H₄-

35

- 7,20-7,80 m.d.: m: 8H: aromatiniai protonai

Masės spektras: MH⁺: 461.

E/ 2-n-butil-1-/(2'-karboksi bifenil-4il)metil/-4-spirociklopentan-2-imidazolin-5-ono trifluoracetatas.

5 Ankstesnėje stadijoje gauto produkto 180 mg veikiama 3 ml DChM ir 4 ml TFR 45 minutes. Išgarinus vakuume, likutis ekstrahuojamas eteriu. Gaunama kieta baltos spalvos medžiaga, kuri filtruojama, praplaunama eteriu, po to džiovinama vakuume.

10

m=155 mg.

$T_{lyd.}=176-178^{\circ}C$.

15

BMR spektras:

- 0,78 m.d.: t: 3H: $CH_3/nBut/$.

- 1,25 m.d.: sek: 2H: CH_3-CH_2- ,

20

- 1,50 m.d.: kV: 2H: $CH_3-CH_2-CH_2-$,

- 1,75-2,00 m.d.: m: 8H: ciklopentanas,

25

- 2,65 m.d.: t: 2H: $CH_3-CH_2-CH_2-CH_2-$,

- 4,83 m.d.: s: 2H: $CH_2-C_6H_4-$,

- 7,20-7,75 m.d.: m: 8H: aromatiniai protonai

30

Masės spektras: MH^+ :405

2 Pavyzdys

35

2-n-butil-1-/(2'-karboksi- bifenil-4-il)-metil/-4-spirociklopentan-2-imidazolin-5-ono trifluoracetatas (1 būdas).

A/ 2-n-butyl-4-spirociklopentan-2-imidazolin-5-onas.

1-aminociklopentankarboninės rūgšties etilo esteris
gaunamas /Adkins et Bllica,/ J. Amer. Chem. Soc., 1948,
5 70, 3121/ aprašytu būdu.

Etilvalerimidatas gaunamas Mac Elvain /J. Amer. Chem.
Soc., 1942, 64. 1825-1827/ aprašytu būdu. Po to,
veikiant kalio karbonatui ir DC1M ekstrakcija
10 išskiriama iš savo hidrochlorido.

1-aminociklopentankarboninės rūgšties etilo eteris
/1,57 g/ ir etilvalerimidatas /1,56 g/ ištirpinami
12 ml ksileno, į kuri įlašinama šeši acto rūgšties
15 lašai, reakcinė terpė kaitinama šešias su puse valan-
dos, susidarant flegmai, po to koncentruojama vakuume,
ir atliekama likučio chromatografija silikagelyje
eliuojant mišiniu: chloroformas/metanolas/acto rūgštis
(94/4/2 tūrio dalys). Frakcija, kurioje yra norimas
20 produktas, garinama kelis kartus, esant ksilenui, po to
benzenui, norint pašalinti acto rūgštį. Gaunama 1,91 g
produkto skysto aliejaus pavidalu.

IR /CHCl₃/:

25

- 1720 cm⁻¹: C=O

- 1635 cm⁻¹: C=N

30 Pastaba: faktas, kad nesimato juosta tarp 1500 ir
1600 cm⁻¹ rodo, kad chloroformo tirpale produktas yra
imidazolinon -5- onas

BMR spektras:

35

- 0,92 m.d.: t: 3H: CH₃/nBut/,

- 1,35 m.d.; sek: 2H: $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$,
- 1,50-1,93 m.d.: m: 10H: $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ ir ciklopentanas,
- 5 - 2,33 m.d.: t: 2H: $\text{CH}_2\text{=CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$,
- 10,7 m.d.: m: NH.

Masės spektras: MH^+ :195.

10

Stadijoje A gautą 2-n-butil-4-spirociklopentan-2-imidazolin-5-oną galima gauti ir kitu būdu, aprašytu žemiau, panaudojant kaip pirminį reagentą ciklopentanoną.

15

a/ 1-aminociklopentannitrilas.

Ši stadija vyksta pagal A. Strecker /Org. Synth., 1955, 3/ aprašytą būdą.

20

1,97 g natrio cianido ištirpinama kolboje 3,9 ml vandens ir pridedamas tirpalas, kuriame yra 2,33 g amonio chlorido 5,9-iuose ml vandens ir 3,5 ml 20% amoniako, pagaliau, pridedama į kolbą 3 g ciklopentanono 3,8 ml metanolo. Maišoma 1,5 val, po to išlaikoma 45 min. 60°C temperatūroje, nutraukus kaitinimą, vėl maišoma 45 minutes, atšaldoma iki 25°C. Ekstrahuojama keletą kartų metilenchloridu. Džiovinama natrio sulfatu, filtruojama ir koncentruojama vakuume. Gaunama 4 g laukiamo produkto aliejingo skysčio pavidale.

25

30

Gautas 1-aminociklopentannitrilas ištirpinamas 300 ml acetono ir pilamas maišant tirpalas, kuriame yra 2,25 g dihidratuotas rūgštinių rūgšties 200 ml acetono.

35

Susidariusios nuosėdos centrifuguojamos, praplaunamos acetonu, po to džiovinamos.

$m=4,71$ g.

$T_{lyd.}=220^{\circ}\text{C}.$

5

Tas junginys yra I-aminociklopentanitrilo hemioksalatas.

b/ I-aminociklopentanacetamidas.

10

Ši stadija vyksta pagal J. Zabicky /The chemistry of Amides, Intersciences, New York, 1970.,, 119../ aprašytą būdą.

15

Ankstesnėje stadijoje gauto oksalato 5,1 g. 45 min. maišant veikiama 7,65 ml koncentruota sieros rūgštimi / $d=1,84$ /.

Išsiskiria dujos, temperatūra pakyla iki $100^{\circ}\text{C}.$ Atšaldoma iki 35°C temperatūros ir prie mišinio

20

pridedamas ledas ir koncentruotas amoniakas (10 g/2,8 ml).

Susidariusi suspensija ekstrahuojama 6 kartus iš eilės chloroformu, kuriame yra 5 % metanolio. Į vandeningą fazę ipilama 3 ml amoniako / $d=0,92$ / ir vėl ekstrahuojama chloroformu, kuriame yra metanolis (1/0,5 tūrio dalys). Sujungtas organines fazes džiovina natrio sulfatu, filtruoja ir koncentruoja. Laukiamas produktas gaunamas baltos spalvos kieto kūno pavidalu.

30

$m=3,79$ g

$T_{lyd.}=95^{\circ}\text{C}.$

35

Analizės rezultatai ir IR spektras patvirtina struktūrą.

c/ 2-n-butyl-4-spirociklopentan-2-imidazolin-5-onas.

Ši stadija vyksta pagal H. Takenaka et al. Heterocycles 1989, 29 /6/, 1185-89 aprašytą būdą.

5

Ankstesnėje stadijoje gauto produkto 3 g įdedami į 70 ml bevandenio THF ir 3,3 ml trietilamino ir maišant pridedama 3 ml valerilchlorido 10 ml bevandenio THF. Gaunama baltos spalvos suspensija. Gautas tarpinis junginys, kurio negalima išskirti gryname pavidale, yra 1-/N-valeril/ aminociklopentankarboksiamidas. Pridedama 5 g kalio hidroksido tablečių pavidalu, 7 ml vandens ir 16 ml metanolio. Kaitinama dvi su puse valandos, kol susidaro flegma, po to pridedama 9 g amonio chlorido. 15 Maišoma 15 minučių, po to koncentruojama vakuume. Gautos nuosėdos ištraukiamos 40 ml vandens ir ekstrahuojamos 10 ml etilacetato, o po to 2 kartus po 5 ml etilacetato. Sujungtos organinės fazės džiovinamos natrio sulfatu ir filtruojamos. Filtratas koncentruojamas iki sausumo. Gaunama 4,85 g laukiamo produkto. 20 BMR spektras panašus į prieš tai aprašytą. Galima gauti šio junginio chlorhidratą, pridėjus koncentruotą chloro vandenilio rūgštį. Chlorhidratas lydosi 240°C temperatūroje, tuo pačiu sublimuodamasis.

25

b/ 2-n-butyl-4-spirociklopentanas-1-(2'-tret-butoksikarbonil -bifenil-4-il)metil/-2-imidazolin-5-onas.

Gauto ankstesnėje A/ stadijoje produkto 970 mg 30 ištirpinama 10 ml DMFA. Pridedama 270 mg natrio metilato ir paliekama maišant 15 min, esant kT. Į suspensiją pridedama 2,08 g 4-brommetil-/2'-tret-butoksikarbonil/-bifenilo, po 30 minučių pradedama kaitinti 40°C temperatūroje azoto atmosferoje ir 35 kaitinama tris su puse valandos. Reakcijos terpė ekstrahuojama mišiniu, kuriame yra 100 ml etilacetato, 10 ml vandens ir 1 ml prisotinto natrio bikarbonato

tirpalo. Organinė fazė praplaunama prisotintu natrio chlorido tirpalu, po to džiovinama natrio sulfatu ir išgarinama iki sausumo. Atliekama likučio chromatografija silikagelyje eliuojant mišiniu:
 5 etilacetatas/toluenas (1/2; tūrio dalys). Gaunama 125 g laukiamo produkto, kuris kristalinas.

$T_{lyd.}=63-66^{\circ}C$.

10 IR, BMR ir masės-spektras, o taip pat R_f yra identiškai gautiems stadijoje D/ 1 pavyzdyje.

c/ 2-n-butil-1-/2'-karboksi -bifenil-4-il)metil/-4-spirociklopentan-2-imidazolin-5-ono trifluoracetatas.

15 Ankstesnėje stadijoje gauto produkto 1,22 g maišoma 40 min. tirpale, kuriame yra 6 ml DChM ir 8 ml TFR. Po koncentravimo vakuume likutis ekstrahuojamas etilo eteriu, susidariusios baltos spalvos nuosėdos filtruojamos, plaunamos eteriu, po to džiovinamos vakuume.
 20 Gaunama 1,15 laukiamo produkto.

$T_{lyd.}=176-178^{\circ}C$

25 IR, BMR ir masės spektrai yra identiškai gautiems pavyzdyje 1E, analogiškai P, esantis TSCh, yra identiškas.

Pavyzdys 3.

30 2-n-butil-1-/2'-karboksi bifenil-4-il)metil-4-spirociklopentan-2-imidazolin-5-ono trifluoracetatas /3 būdas/.

35 A/ Gaunamas 2-n-butilbenzimidazolas pagal wo. Pool /J. Amer. Chem. Soc. 1937, 59, 178/ aprašytą būdą, po to gaunamas 2-n-butil-4-5,6,7-tetrahidrobenzimidazolas

pagal M. Hartmann and L. Panizzon, Helv. Chim. Acta, 1938, 21, 1692-1694/ aprašytą būdą.

$T_{lyd.}=145^{\circ}C$.

5

BMR spektras:

- 0,82 m.d.: t: 3H: CH_3/nBu /,
- 10 - 1,23 m.d.: sek: 2H: CH_3-CH_2- ,
- 1,50 m.d.: kv: 2H; $CH_3-CH_2-CH_2-$,
- 1,65 m.d.: s: 4H: H_5, H_6 (tetrahidrobenziimidazolas),
- 15 - 2,35 m.d.: s: 4H: H_4, H_7 (tetrahidrobenziimidazolas),
- 2,45 m.d.: t: 2H: $CH_3-CH_2-CH_2-CH_2-$,
- 20 - 11,1 m.d.: m: NH.

Masės spektras: $M^t:178$.

25 B/ 2-n-butil-4-spirociklopentan-1-/(2'-tret-butoksi-karbonil-4-bifenilil/-metil/-2-imidazolin-5-onas.

Ankstesnėje stadijoje gauto produkto 1 gramas ištirpinamas 45 ml DMFA, kuriame yra 303 mg natrio metilato ir keli mg metileno mėlio. Į reakcijos terpę, 30 kuri švitinama ultravioletine lempa, pučiamas deguonis. Po 15 minučių pridedama 2,14 g 4-brommetil-/2'-tret-butoksikarbonil/-bifenilo, po valandos reakcijos terpė ekstrahuojama 300 ml etilacetato, įpilant 50 vandens ir 5 ml prisotinto natrio bikarbonato tirpalo. Po to 35 organinė fazė praplaunama prisotintu natrio chlorido tirpalu, po to džiovinama natrio sulfatu ir išgarinama iki sausumo. Atliekama likučio chromatografija

silikagelyje eliuojant etilacetato/tolueno mišiniu (1/2; tūrio dalys). Gaunama 610 mg laukiamo produkto, kuris kristalinas.

5 $T_{lyd.}=62-65^{\circ}C$

IR, BMR spektrai, masės spektras, o taip pat R yra identiškai anksčiau gautam tam pačiam junginiui.

10 C/ 2-n-butyl-1-/(2'-karboksi bifenil-4-il)metil/-4-spirociklopentan-2-imidazolin-5-ono trifluoracetatas.

Šis junginys gaunamas rūgščioje terpėje kaip aprašyta 1 pavyzdžio ir 2 pavyzdžio vėliausioje stadijoje.
15 Fiziko-cheminiai duomenys yra identiškai tam pačiam junginiui, paruoštam pagal 1 ir 2 būdus.

4 Pavyzdys

20 2-n-butyl-4,4-dimetil-1-/(2'-butoksikarbonil bifenil-4-il)metil/-2-imidazolin-5-onas ir 2-n-butyl-1-/(2'-karboksi bifenil-4-il)metil/-4,4-dimetil-2-imidazolin-5-ono trifluoracetatas /1 būdas/.

25 A/ 2-n-butyl-4,4-dimetil-2-imidazolin-5-onas.

Alfa-aminoizosviesto rūgšties etilo esteris gaunamas pagal R. Jacquier et al Bull, Soc., Chim. Fran. 1971/3/, 1040-1051. aprašytą būdą.

30

650 mg šio junginio ir 780 mg etilvalerimidato ištirpinama 8 ml ksileno, kuriame yra 4 lašai acto rūgšties ir kaitinama 7 valandas, kol susidaro flegma. Tada reakcijos terpė koncentruojama vakuume, ir
35 atliekama likučio chromatografija siliagelyje eliuojant mišiniui chloroformas/metanas/acto rūgštis (95/5/2; tūrio dalys). Keletą kartų išgarinus su ksilenu, o po

to benzenu, norint pašalinti acto rūgštį, gaunama 560 mg laukiamo produkto, kuris kristalinas.

$T_{lyd.}=35-38^{\circ}C$.

5

IR/ $CHCl_3$ /:

- 1725 cm^{-1} : $C=O$,

10

- 1635 cm^{-1} : $C=N$.

Pastaba: pagal tai, kad tarp 1500 ir 1600 cm^{-1} nėra signalo, galima spręsti, kad junginys, esąs chloroformo tirpale, yra 2-imidazolin-5-onas.

15

BMR spektras:

- $0,92\text{ m.d.}$: t: 3H: CH_3/nBu ,

20

- $1,20\text{ m.d.}$: s: 6H: $C/CH_3/2$,

- $1,38\text{ m.d.}$: sek: 2H: CH_3-CH_2- ,

- $1,63\text{ m.d.}$: kV: 2H: $CH_3-CH_2-CH_2-$,

25

- $2,38\text{ m.d.}$: t: 2H: $CH_3-CH_2-CH_2-CH_2-$,

- $10,7\text{ m.d.}$: m: 1H: N-H.

30

Masės spektras: MH^+ :169.

B/ 2-n-butil-4,4-dimetil-1-/(2'-tret-butoksikarbonil bifenil-4-il)metil/-2-imidazolin-5-onas.

35

Gauto ankstesnėje stadijoje produkto 520 miligramų ištirpinama 10 ml DMFA, pridedama 167 mg natrio metilato ir azoto atmosferoje maišoma 15 minučių. Po to

pridedama 1,25 g 4-brommetil-/2'-tret-butoksikarbonil/-
 bifenilo ir paliekama maišant trims su puse valandos
 40°C temperatūroje,. Reakcinė terpė ekstrahuojama
 150 ml etilacetato, po to 20 ml vandens ir 2 ml
 5 prisotinto natrio bikarbonato tirpalo. Organinė fazė
 praplaunama prisotintu natrio chlorido tirpalu,
 džiovinama natrio sulfatu ir išgarinama iki sausumo.
 Atliekama likučio chromatografija silikagelyje
 eliuojant mišiniu: etilacetatas/toluolas (1,2/2; tūrio
 10 dalys)/. Gaunama 570 mg laukiamo produkto, kuris
 kristalinas.

$T_{lyd.} = 98-100^{\circ}\text{C}$.

15 IR/ CHCl_3 /:

1710-1720 cm^{-1} : C=O, C=O (imidazolinonas, esteris),

- 1625 cm^{-1} : C=N.

20

BMR spektras:

- 0,78 m.d.: t: 3H: $\text{CH}_3/\text{nBu}/$,

25

- 1,08 m.d.: s: 9H: $\text{C}/\text{CH}_3/3$,

- 1,15 m.d.: s: $\text{C}/\text{CH}_3/2$ }
 - 1,20 m.d.: sek: $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$ } 8H

30

- 1,45 m.d.: kV: 2H: $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$,

- 2,30 m.d.: t: 2H: $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$,

35

- 4,65 m.d.: s: 2H: $\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-}$,

-7,15-7,65 m.d.: m: 8H: aromatiniai protonai.

Pagal OBE (Overhauzerio branduolinis efektas) tyrimus galima patvirtinti pakaitų 5-ono ir 4,4-dimetilimidazoline padėtį:

5

Masės spektras: MH^+ :435.

C/ 2-n-butil-1-/(2'-karboksi bifenil-4-il)metil/-4,4-dimetil-2-imidazolin-5-ono trifluoracetatas.

10

Gauto ankstesnėje stadijoje produkto 400 mg veikiamo 3 ml DChM ir 4 ml TFR 40 minučių. Po koncentravimo vakuume likutis ekstrahuojamas eteriu, o susidariusios nuosėdos filtruojamos, praplaunamos eteriu, po to džiovinamos vakuume. Gaunama 450 mg laukiamo produkto baltos spalvos, kieto kūno pavidalu.

15

$T_{lyd.}=168-171^{\circ}C$.

20

BMR spektras:

- 0,82 m.d.: t: 3H: CH_3/nBu /,

- 1,30 m.d.: sek: CH_3-CH_2-

- 1,35 m.d.: s: $C/CH_3/2-$

} 8H

- 1,55 m.d.: kv: 2H: $CH_3-CH_2-CH_2-$,

- 2,62 m.d.: t: 2H: $CH_3-CH_2-CH_2-CH_2-$,

- 4,82 m.d.: s: 2H: $CH_2-C_6H_4-$,

- 7,20-7,75 m.d.: m: 8H: aromatiniai protonai

35

Masės spektras: MH^+ :379.

5 Pavyzdys

1-/(2'-ciano bifenil-4-il)metil/-2-n-butyl-4-spiro-
ciklopentan-2-imidazolin-5-onas ir 2-n-butyl-4-
5 spirociklopentan-1-//2'-(tetrazol-5-il)bifenilil-4-
il)metil/-2-imidazolin-5-onas (1 būdas).

A/ 1-/(2'-ciano bifenil-4-il)metil/-2-n-butyl-4-
spirociklopentan-2-imidazolin-5-onas.

10

Azoto atmosferoje gaunamas mišinys, kuriame yra 250 mg
natrio hidrido (80% disperguoto mineraliniame aliejuje)
ir 5 ml DMFA, ir pridedama lašais tirpalas, kuriame yra
0,97 g 2-n-butyl-4-spirociklopentan-2-imidazolin-5-ono
15 (gauto 2 pavyzdžio A stadijoje) 10 ml DMFA. Maišoma
30 minučių esant kT, po to pridedama tirpalo, kuriame
yra 1,5 g 4-brommetil-2-cianobifenilo 10 ml DMFA.
Maišoma 1 val. prie kT, po to išgarinamas DMFA, esant
sumažintam slėgiui, po to likutis ekstrahuojamas
20 etilacetatu, organinė fazė praplaunama vandeniu, po to
džiovinama natrio sulfatu, filtruojama ir garinama.
Atliekama likučio chromatografija silikagelyje eliuo-
jant mišiniu: DChM /etilacetatas (9/1; tūrio dalys).
Išskiriama 1,68 g laukiamo produkto.

25

$T_{lyd.} = 92-93^{\circ}\text{C}.$

B/ 2-n-butyl-4-spirociklopentan-1-/2'-(trifenilmetil-
tetrazol-5-il)bifenil-4-il)metil/-2-imidazolin-5-onas.

30

1,56 g ankstesnėje stadijoje gauto produkto, 2,6 g
tributilolo azido ir 30 ml ksileno kaitinama
66 valandas, kol susidaro flegma. Po to ksilenas
išgarinamas, o likutis tirpinamas 20 ml DChM ir 5 ml
35 THF, pridedant 0,8 ml 10N natrio hidroksido ir po
30 min maišymo - 2,5 g trimetilchlorido, po to
paliekama maišant 26 valandas. Po to išgarinus

tirpiklius likutis ekstrahuojamas etilacetatu ir praplaunama vandeniu, po to 3% kalio hidrosulfato tirpalu ir vandeniu. Džiovinama ir garinama. Atliekama nuosėdų chromatografija aliuminio okside eliuojant
5 mišiniu: heksanas/etilacetatas (9/1; tūrio dalys). Gaunama 1, 97 g laukiamo produkto.

$T_{lyd.}=150-152^{\circ}\text{C}.$

10 C/ 2-n-butyl-4-spirociklopentan-1-/2'-(tetrazol-5-il) bifenil-4-il)metil/-2-imidazolin-5-onas.

Ankstesnėje stadijoje gauto produkto 1,96 g ištirpinama 10 ml metanolio ir 10 ml THF. Atšaldžius reakcijos
15 tirpalą iki 5°C temperatūros, pridedama 1,5 ml 4 N chloro vandenilio rūgšties ir maišoma 3 val kT, ir 1 val. 30°C temperatūroje. Išgarinus tirpiklius, likutis ekstrahuojamas vandeniu ir sureguliuojamas $\text{pH}=12$, pridedant 10 N natrio hidroksido. Vandens fazė
20 ekstrahuojama eteriu, toluenu ir vėl eteriu. Vandens fazė parūgštinama iki $\text{pH}=2$, pridedant 1 N chlorvandenilio rūgštį, po to ekstrahuojama etilacetatu, džiovinama ir garinama. Gauta baltos spalvos kieta medžiaga džiovinama 50°C temperatūroje, esant slėgiui
25 0,05 mm gyvsidabrio stulpelio. Gaunama 840 g laukiamo produkto.

$T_{lyd.}=180-180^{\circ}\text{C}.$

30 BMR spektras:

- 0,75 m.d.: t: 3H: $\text{CH}_3/\text{nBu}/,$

- 1,10 m.d.: sek: 2H; $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-},$

35

- 1,20 m.d.: kV: 2H: $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-},$

- 1,5-2 m.d.: m: 8H: - C₅H₈,
- 2,2 m.d.: t: 2H: CH₃-CH₂-CH₂-CH₂-,
- 5 - 4,6 m.d.: s: 2H: CH₂-C₆H₄-,
- 7 m.d.: m; s: 4H: CH₂-C₆H₄-,
- 10 - 7,35-7,7 m.d.: m; 4H: H₃, 4, 5, 6 aromatiniai
protonai

OBE nagrinėjimas patvirtina pakaito 5-ono imidazole padėtį.

- 15 D/ 2-n-butil-4-spirocilopentan-1-/(2'-(tetrazol-5-il)
bifenil-4-il)metil/-2-imidazolin-5-ono kalio druska.

20 Ankstesnėje stadijoje gauto junginio 970 mg ištirpinama
40 ml izopropanolo -metanolo (1/1; tūrio dalys),
mišinyje, sureguliuojamas pH=12, pridedant 85% kalio
hidroksido tirpalo mišinyje: metanolis-vanduo (20/1;
tūrio dalys). Išgarinama, likutis ekstrahuojamas
izopropanolu ir vėl garinama.

25 Likutis tirpinamas 20 ml izopropanolo lengvai kaiti-
nant, po to vėl sumažinama iki kambario temperatūros.
Dekantuojama, išgarinamas filtratas, po to likutis
ekstrahuojamas heptanu. Po to produktas koncen-
truojamas, filtruojamas, vėl praplaunamas heptanu ir
30 džiovinamas vakuume. Gaunama 945 mg laukiamos kalio
druskos.

$T_{lyd.} = 142-144^{\circ}\text{C}.$

Elementų analizė: $C_{25}H_{27}KN_6O \cdot xH_2O$

Išskaičiuota: C: 61,95 H: 6,03 N: 17,34

Rasta, % 62,02 6,13 17,34

5

6 Pavyzdys

2-n-butil-1-/2'-karboksi bifenil-4-il)metil/-4-/-spiro-
 tetrahidropiran/-2-imidazolin-5-ono trifluoracetatas ir
 10 2-n-butil-4-/4-spirotetrahidropiran/-1-/2'-tret-
 butoksikarbonil bifenil-4-il)metil/-2-imidazolin-5-onas
 /2 būdas/.

A/ 4-aminotetrahidropiran-4-karboksilo rūgštis gaunama
 15 iš tetrahidropiran-4-ono pagal būdą, aprašytą vokiečių
 patente Nr. 2215 721.

B/ 4-/N-benziloksikarbonilamino/-4-karboksitetrahidropiranas.

20 Iš A stadijos 1,015 g produkto įdedama į 12 ml vandens
 ir 10°C temperatūroje veikiama 1,22 ml diizopropil-
 etilamino, po to 3,33 g N-/benziloksikarbonil-
 oksi/sukcinimido, ištirpinto 12 ml acetonitrilo. Po
 1 val. 15 min. reakcijos terpė praskiedžiama 70 ml
 25 etilacetatu ir 10 ml vandens, po to reguliuojamas pH=2,
 pridedant prisotinto kalio bisulfato tirpalą.

Po dekantavimo organinė fazė praplaunama prisotintu
 natrio chlorido tirpalu, džiovinama natrio sulfate, po
 30 to džiovinama vakuume. Likutis skiedžiamas 60 ml
 eterio, po to pridedama 7 moliai dicikloheksilamino.
 Susidariusios nuosėdos filtruojamos ir praplaunamos
 eteriu; po to jos tirpinamos etilacetato-vandens
 mišinyje ir reguliuojamas tirpalo pH=1,5, pridedant
 35 prisotintą kalio bisulfato tirpalą. Organinė fazė
 dekantuojama, praplaunama prisotintu natrio chlorido

tirpalu, išgarinama vakuumė, gaunama 1,9 g baltos spalvos kieta medžiaga

$T_{lyd.}=110-115^{\circ}\text{C}.$

5

C/ N-/2'-tret-butoksikarbonil bifenil-4-il-metil/-4-/N-benziloksikarbonilamino/ -tetrahidropiran-4-karboksamidas.

- 10 850 mg B stadijoje gauto produkto ištirpinama 15 ml DMFA ir pridedama ekvimoliarinis kiekis 4-aminometil-/2'-tret-butoksikarbonilbifenilo, DIPEA, po to FBO/ su 10% pertekliumi/. Po 40 min. reakcijos terpė ekstrahuojama 200 ml etilacetato ir 200 ml vandens.
- 15 Organinė fazė dekantuojama, po to praplaunama 2 kartus prisotintu natrio bikarbonato tirpalu, 2 kartus 5% natrio bisulfato tirpalu, po to 1 kartą prisotintu natrio chlorido tirpalu. Po džiovinimo natrio sulfatu organinė fazė išgarinama iki sausumo. Gaunama 1,8 g
- 20 laukiamo produkto.

D/ N-/2'-tret-butoksikarbonil-bifenil-4-il-metil/-4-amino-tetrahidropiran-4-karboksamidas.

- 25 Produktas, gautas C stadijoje, tirpinamas 30 ml metanolo. Pridedama 400 mg paladžio, 10% anglyje ir hidrinama atmosferos slėgyje. Po 1 val. katalizatorius nufiltruojamas, po to filtratas koncentruojamas vakuumė. Atliekama likučio chromatografija silicio
- 30 okside, eliuojant mišiniu: etilacetatas-metanolis-amoniakas 33 % koncentracijos (99/1/0,5; tūrio dalys). Gaunama 0,93 g laukiamo produkto baltos spalvos kietos medžiagos pavidalu.

- 35 $T_{lyd.}=125-127^{\circ}\text{C}.$

BMR spektras:

- 8,50 m.d.: t: 1H: amidinis H,
- 5 - 7,60-7,05 m.d.: m; 8H: aromatiniai protonai
- 4,25 m.d.: d: 2H: CH₂-C₆H₄-,
- 10 - 3,70-3,50 m.d.: m; 4H: CH₂ tetrahidropirano 2 ir 6 padėtyje,
- 2,00-1,80 m.d.: m; 4H: CH₂ tetrahidropirano 3 ir 5 padėtyje.
- 15 - 1,05 m.d.: s: 9H, tBu.

E/ 2-n-butil-4-/4-spirotetrahidropiran/-1/2'-tetra-butoksikarbonilbifenil-4-il)metil-2-imidazolin-5-onas.

- 20 Mišinys, kuriame yra 0,9 g junginio, gauto D stadijoje, 327 mg metilortoalerato ir 2 lašai acto rūgšties, kaitinamas 3val. 110°C temperatūroje. Reakcinė terpė ekstrahuojama 100 ml etilacetato tirpalu, praplaunama prisotintu natrio bikarbonato tirpalu, prisotintu
- 25 natrio chlorido tirpalu, po to džiovinama natrio sulfate, ir išgarinamas etilacetatas. Gauto likučio chromatografija atliekama silicio okside eliuojant mišiniu: etilacetatas/toluenas (2.1; tūrio dalys). Gaunama 550 mg laukiamo produkto vaško pavidalu.

30

BMR spektras:

- 7,65-7,60 m.d.: m: .8.H: aromatiniai protonai
- 35 - 4,63 m.d.: s: 2H: CH₂-C₆H₄-,

48

- 3,85-3,55. ppm: m: 4H: CH₂ tetrahidropirano 2 ir 6 padėtyje.

- 2,30 m.d.: t: 2H: CH₂-C₃H₇,

5

- 1,05-1,80 m.d.: m: 8H: CH₂-CH₂-CH₂-CH₃ ir CH₂ tetrahidropirano 3 ir 5 padėtyje.

- 1,03 m.d.: s: 9H: tBu;

10

- 0,75 m.d.: t: 3H: /CH₂/₃-CH₃.

IR /CHCl₃/:

15

- 1710-1720 cm⁻¹: C=O, C=O,

- 1625 cm⁻¹: C=N.

20

F/ 2-n-butyl-4-/4-spirotetrahidropiran/-1-(2'-tret-butoksikarbonil bifenil-4-il)metil/-2-2imidazolin-5-ono trifluoracetatas.

25

Ankstesnėje stadijoje gauto produkto 530 mg veikiama 4 ml dichlormetano ir 5 ml TFR 45 minutes. Po garinimo vakuumė likutis ekstrahuojamas eteriu, susidariusios nuosėdos filtruojamos, praplaunamos eteriu, po to džiovinamos vakuumė. Gaunama 510 mg laukto produkto.

30

T_{lyd.}=159-162⁰C.

BMR spektras:

- 7,80-7,10 m.d.: m; 8H: aromatiniai protonai

35

- 4,80 m.d.:s: 2H: CH₂-C₆H₄-,

- 4,00-3,75 m.d.: m: 4H: CH₂ tetrahidropirano 2 ir 6 padėtyje;

- 2,60 m.d.: t: 2H: CH₂-C₃H₇,

5

- 1,45-2,00 m.d.: m: 6H: CH₂-CH₂-CH₂-CH₃ ir CH₂ tetrahidropirano 3 ir 5 padėtyje,

- 1,30 m.d.: sek: 2H: CH₂-CH₂-CH₂-CH₃,

10

- 0,80 m.d.: t: 3H: /CH₂/₃-CH₃.

7 Pavyzdys

15 2-n-butyl-1-/(2'-karboksibifenil-4-il)metil/-4-/spiro-(1-benzil-4-piperidin)/-2-imidazolin-5-ono trifluoracetatas ir 2-n-butyl-4-/spiro-(1-benzil-4-piperidin)/-1-/2'-tret-butoksikarbonilbifenil-4-il)metil/-2-imidazolin-5-onas /1 būdas/.

20

A/ 4-amino-1-benzilpiperidin-4-karboksilo rūgštis gaunama iš N-benzilpiperidin-4-ono pagal Vokietijos patente Nr. 2215 721 aprašytą būdą.

25 B/ 4-amino-1-benzil etilpiperidin-4-karboksilatas.

Į tirpalą, kuriame yra 13 g druskos rūgšties 50 ml etanolo, pridedama 3,8 g junginio, gauto A stadijoje, esant 0°C temperatūrai, po to išlaikoma 5 valandas flegmos susidarymo temperatūroje. Sukoncentravus vakuumu, likutis praplaunamas eteriu, po to ištirpinamas mišinyje eteris-vanduo, į kurią pridedamas prisotintas kalio karbonato tirpalas, kol pasiekiamas pH=9. Eterinė fazė dekantuojama, praplaunama prisotintu natrio chlorido tirpalu, džiovinama natrio sulfatu, po to išgarinama iki sausumo. Gaunama 3,50 g laukiamo produkto aliejaus pavidalu.

35

BMR spektras:

- 5 - 7,20-7,40 m.d.: m: 5H: aromatiniai protonai
- 4,10 m.d.: k: 2H: CH₂-CH₃,
- 3,45 m.d.: s: 2H: CH₂ benzilo,
- 10 - 2,25-2,60 m.d.: m: 4H: CH₂ piperidino 2 ir
6 padėtyse,
- 1,80-2,05 m.d.: m: 2H: 2H₂ piperidino 3 ir
5 padėtyse.
- 15 - 1,20-1,40 m.d.: m: 2H: 2H₂ piperidino 3 ir
5 padėtyse.
- 1,12 m.d.: t: 3H: CH₃-CH₂-.

20

C/ 2-n-butyl-4-/spiro-(1-benzil-4-piperidin)/-2-
imidazolin-5-onas.

25 Etilvalerimidatas gaunamas taip pat, kaip 2 pavyzdyje A
stadijoje. Sumaišoma 2,06 g etilvalerimidato, 3,40 g
junginio, gauto B stadijoje, ir 8 lašai acto rūgšties
su 15 ml ksileno ir kaitinama 6 valandas, kol susida-ro
flegma. Sukoncentravus vakuume, likučio chromatografija
atliekama silikagelyje eliuojant mišiniu: chloroformas/
30 metanolas/acto rūgštis (82/15/5; tūrio dalys). Acto
rūgštis pašalinama, ekstrahuojant chloroformu prie
pH=9 ir gaunama 2,80 g laukiamo produkto.

T_{lyd.}=170-172°C.

35

IR /chloroformas/:

- 1725 cm^{-1} : C=O,

- 1640 cm^{-1} : C=N.

5 BMR spektras:

- 7,10-7,30 m.d.: m: 5H: aromatiniai protonai

- 3,45 m.d.: s: 2H: $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5-$,

10

- 1,10-2,75 m.d.: 5 m: 14H: CH_2 piperidino 2, 3, 5, 6 padėtyse ir $/\text{CH}_2/_3-\text{CH}_3$.

- 0,80 m.d.: t: 3H: $/\text{CH}_2/_3-\text{CH}_3$,

15

D/ 2-n-butyl-4-/spiro-(1-benzil-4-piperidin)/-1-/(2'-tret-butoksikarbonilbifenil-4-il)metil/-2-imidazolin-5-onas.

20 2,78 g junginio, gauto C stadijoje, ištirpinama 25 ml DMFA, pridedama 513 mg natrio metilato ir po 15 min - 4,16 g 4-brommetil-/2'-tret-butoksikarbonilbifenilo/. Kaitinama 40°C temperatūroje 5 val, po to reakcijos mišinys ekstrahuojamas 300 ml etilacetato, 50 ml
25 vandens ir 5 ml prisotinto natrio bikarbonato tirpalo. Organinė fazė dekantuojama, praplaunama vieną kartą prisotintu natrio chlorido tirpalu, džiovinama natrio sulfatu ir išgarinama iki sausumo. Likučio chromatografija atliekama silicio okside eliuojant
30 mišiniu: etilacetatas/metanolas (95/5; tūrio dalys). Gaunama 0,98 g laukiamo produkto.

$T_{\text{lyd.}}=103-106^{\circ}\text{C}$,

35 IK $/\text{CHCl}_3/$:

- 1710-1725 cm^{-1} : C=O, C=O /imidazolinas, esteris/;

- 1630 cm^{-1} : C=N.

BMR spektras:

- 5
- 7,70-7,10 m.d.: m: 13H: aromatiniai protonai
 - 4,70 m.d.: s: 2H: $\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-}$,
- 10
- 3,55 m.d.: s: 2H: $\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5\text{-}$,
 - 1,20-2,75 m.d.: 5m: 14H: CH_2 piperidino 2, 3, 5, 6 padėtyse ir $/\text{CH}_2/3\text{-CH}_3\text{-}$,
- 15
- 1,15 m.d.: s: 9H: tBut
 - 0,85 m.d.: t: 3H: $/\text{CH}_2/3\text{-CH}_3\text{-}$.

20 E/ 2-n-butyl-1-/(2'-karboksibifenil-4-il)metil/-4-
/spiro-(1-benzil-4-piperidin)/-2-imidazolin-5-ono
trifluoracetatas.

25 350 mg junginio, gauto D stadijoje, ištirpinama 4 ml
dichlormetano ir 5 ml TFR. Po 45 min reakcijos terpė
koncentruojama vakuume, po to likutis ekstrahuojamas
eterio-heksano mišiniu, susidariusios nuosėdos filtruo-
jamos, praplaunamos eteriu ir džiovinamos vakuume.
Gaunama 350 mg laukiamo produkto.

30 $T_{\text{lyd.}}=198\text{-}200^{\circ}\text{C}$.

BMR spektras:

- 35
- 7,05-7,75 m.d.: m: 13H: aromatiniai protonai
 - 4,75 m.d.: s: 2H: $\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-}$,

- 4,40 m.d.: s: 2H: $\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$,

- 3,20-3,60 m.d.: m: 4H: CH_2 piperidino 2 ir 6 padėtyse.

5

- 2,35 m.d.: t: 2H: $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$,

- 2,20-1,40 m.d.: 3 signalai: CH_2 piperidino 3 ir 5 padėtyse ir $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$,

10

- 1,25 m.d.: sek: 2H: $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$,

- 0,80 m.d.: t: 3H: $/\text{CH}_2/_3\text{-CH}_3$.

15 8 Pavyzdys

2-n-butil-1-/(2-karboksibifenil-4-il)-metil-4-/4-spiropiperidino/-2-imidazolin-5-ono ditrifluoracetatas ir n-2-butil-4-/4-spiropiperidin/-1-(2'-tretbutoksikarbonil-bifenil-4-il)metil/-2-imidazolin-5-onas.

20

A/ 2-n-butil-4-/4-spiropiperidin/-1-/2'-tretbutoksi-karbonilbifenil-4-il)metil/-2-imidazolin-5-onas.

300 mg junginio, gauto 7 pavyzdyje D stadijoje, ištirpinama 10 ml metanolio. Pridedama 180 mg paladžio 10% anglyje ir hidrinama 3 val atmosferos slėgyje. Nufiltruojamas katalizatorius ir filtratas koncentruojamas vakuumu. Gaunama 200 mg laukiamo produkto.

30

BMR spektras:

- 7,20-7,75 m.d.: m: 8H: aromatiniai protonai

35

- 4,75 m.d.: s: 2H: $\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-}$,

- 3,00-1,70 m.d.: 3 signalai 4CH₂-grupėms piperidino,
- 5 - 2,40 m.d.: m: 2H: CH₂-CH₂-CH₂-CH₃,
- 1,60 m.d.: kV: 2H: CH₂-CH₂-CH₂-CH₃,
- 1,35 m.d.: sek: 2H: CH₂-CH₂-CH₂-CH₃,
- 10 - 1,20 m.d.: s: 9H: tBu,
- 0,90 m.d.: t: 3H: /CH₂/₃-CH₃.
- 15 B/ 2-n-butil-1-/(2'-karboksibifenil-4-il)metil/-4-/4-spiropiperidin/-2-imidazolin-5-ono ditrifluoracetatas.
- 160 mg produkto, gauto A stadijoje, maišoma 3 ml dichlormetano ir 4 ml trifluoracto rūgšties 45 minutes. Koncentruojama vakuume, likutis ekstrahuojamas eteriu.
- 20 Gaunama į kaučiuką panaši medžiaga, o išdžiovinus vakuume - į putas panaši medžiaga.
- m=150 mg
- 25 T_{lyd.}=80-85⁰C.
- BMR spektras:
- 30 - 7,15-7,80 m.d.: m: 8H: aromatiniai protonai
- 4,75 m.d.: s: 2H: CH₂-C₆H₄-,
- 3,20-1,60 m.d.: 3 signalai 4CH₂ - piperidino grupės,
- 35 - 2,40 m.d.: t: 2H: CH₂-CH₂-CH₂-CH₃,

- 1,50 m.d.: kV: 2H: $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$,

- 1,30 m.d.: sek; 2H: $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$,

5 - 0,80 m.d.: t: 3H: $/\text{CH}_2/3\text{-CH}_3$.

9 Pavyzdys

10 2-n-butil-1-/(2'-karboksibifenil-4-il)metil/-4,4-difenil-2-imidazolin-5-ono trifluoracetatas ir 2-butil-4,4-difenil-1-/2'-tret-butoksikarbonil bifenil-4-il)metil)-2-imidazolin-5-onas /1 būdas/.

A/ Valerimidino chlorhidratas.

15

6 g etilo valerimidato chlorhidrato pridedama i tirpala, kuriame yra 6,75 g amoniako 80 ml metanolio, esant 0°C temperatūrai. Po 18 val reakcijos terpė koncentruojama vakuume, ir gaunamas baltos spalvos kietas produktas.

20

B/ 2-n-butil-4,4-difenil-2-imidazolin-5-onas.

25 Šis junginys gaunamas iš dibenzoilo ir valerimidino chlorhidrato J. Nyitrai, K.Lempert, Tetrahedron, 1969, 25, 4265-75 nurodytu būdu.

$T_{\text{lyd.}} = 135^{\circ}\text{C}$.

30

IR $/\text{CHCl}_3/$:

- 1725 cm^{-1} : C=O,

- 1640 cm^{-1} : C=N.

35

BMR spektras:

- 7,20-7,50 m.d.: m: 10H: aromatiniai protonai
- 2,50 m.d.: t: 2H: CH₂-CH₂-CH₂-CH₃,
- 5 - 1,65 m.d.: kV: 2H: CH₂-CH₂-CH₂-CH₃,
- 1,35 m.d.: sek: 2H: CH₂-CH₂-CH₂-CH₃,
- 0,90 m.d.: t: 3H: CH₂-CH₂-CH₂-CH₃,
- 10 - 11 m.d.: p.s: NH.

C/ 2-n-butil-4,4-difenil-1-/(2'-tret-butoksikarbonil-bifenil-4-il)metil/-2-imidazolin-5-onas.

15

Šis junginys gaunamas įprastiniu būdu, junginį, gautą B stadijoje, veikiant 4-brommetil-/2'-tret-butoksi-karbonil-bifenilu, dalyvaujant natrio metilatui DMFA.

20 IR /CHCl₃/:

- 1715-1725 cm⁻¹: C=O, C=O /esteris, imidazolinonas/,
- 1635 cm⁻¹: C=N.

25

BMR spektras:

- 7,25-7,80 m.d.: m: 18H: aromatiniai H,
- 30 - 4,85 m.d.: s: 2H: N-CH₂-C₆H₄-,
- 2,60 m.d.: t: 2H: CH₂-CH₂-CH₂-CH₃,
- 1,75 m.d.: kV: 2H-: CH₂-CH₂-CH₂-CH₃,
- 35 - 1,40 m.d.: sek: 2H: CH₂-CH₂-CH₂-CH₃,

- 1,15 m.d.: s: 9H: tBu,

- 0,90 m.d.: t: 3H: CH₃ n-butilo.

5 D/ 2-n-butyl-1-(2'-karboksibifenil-4-il)metil/-4,4-difenil-2-imidazolin-5-ono trifluoracetatas.

500 mg produkto, gauto C stadijoje, veikiama 2,5 ml dichlormetano ir 2,5 ml trifluoracto rūgštis
10 40 minučių 20°C temperatūroje. Sukoncentravus vakuume, likutis ekstrahuojamas mišiniu eteris-heksanas, susidariusios nuosėdos filtruojamos, praplaunamos heksanu ir džiovinama. Gaunama 440 mg laukiamo produkto.

15 T_{lyd.}=55-60°C.

BMR spektras:

20 - 7,15-7,80 m.d.: m: 18H: aromatiniai protonai

- 4,85 m.d.: s: N-CH₂-C₆H₄-,

- 2,60 m.d.: t: 2H: CH₂-CH₂-CH₂-CH₃,

25 - 1,70 m.d.: kv: 2H: CH₂-CH₂-CH₂-CH₃,

- 1,40 m.d.: sek: 2H: CH₂-CH₂-CH₂-CH₃,

- 0,90 m.d.: t: 3H: CH₃ butilo.

30

10 Pavyzdys

2-n-butyl-3-(2'-karboksibifenil-4-il)metil-6-spirociklopentan-5,6-dihidro-1H-4-pirimidinono
35 trifluoracetatas.

A/ /1-aminociklopentil/-acto rūgštis.

Ciklopentilidenacto rūgštis gaunama G. A. R. Kon, R. P. Linstead, J. Chem. Soc. 1925, 127, 616 nurodytu būdu. 740 mg šios rūgšties ir 5 ml 20% amoniako autoklave 5 150°C temperatūroje kaitinama 24 val. Išgarinus tirpiklius, atliekama likučio chromatografija kolonėlėje su silicio oksidu eliuojant mišiniu: DChM-metanolis-20% amoniako tirpalas (70/30/1; tūrio dalys). Gaunama 330 mg laukiamos rūgšties.

10

B/ /1-aminociklopentil/-etilacetatas.

330 mg rūgšties ištirpinama 10 ml metanolio. Atšaldoma ledinėje vonioje ir pridedama dujinė druskos rūgštis. 15 Išlaikius 24 val temperatūroje, kurioje susidaro flegma, reakcijos terpė išgarinama, likutis ekstrahuojamas natrio karbonato tirpalu ir ekstrahuojama etilacetatu, po to džiovinama natrio sulfatu, filtruojama ir garinama. Gaunama 312 mg 20 laukiamo esterio.

C/ 2-n-butil-6-spirociklopentan-5,6-dihidro-1H pirimidin-4-onas

25 Pasiekama flegmos būseną mišinio, susidedančio iš 310 mg B stadijoje gauto produkto, 348 mg etilvalerimidato, 10 ml ksileno ir 6 lašų acto rūgšties. Tada po 2 val ir po 18 valandų vėl pridedama 348 mg etilvalerimidato, ir visas mišinys išlaikmas 24 val 30 flegmos susidarymo temperatūroje, tada reakcijos terpė išgarinama, po to atliekama chromatografija silicio okside eliuojant mišiniu: DChM-metanolis (97/3; tūrio dalys). Gaunama 153 mg laukiamo produkto.

35 D/ 2-n-butil-3/(2'-tret-butoksikarbonilbifenil-4-il) metil/-5,6-dihidro-1H pirimidon-4-onas

Azoto atmosferoje paruošiamas mišinys, kuriame yra 10 ml DMFA ir 40 mg natrio hidrido 80% koncentracijos skystame aliejuje. Kambario temperatūroje po lašą pridedama 144 mg junginio, gauto C stadijoje ir ištirpinto DMFA. Maišoma 30 min, po to pridedama 288 mg 4-brommetil-2'-tret-butoksikarbonilbifenilo, ištirpinto 5 ml DMFA. Paliekama 2 val maišant, po to garinama, likutis ekstrahuojamas vandeniu, o iš jo ekstrahuojamas etilacetatu. Džiovinama natrio sulfatu, filtruojama ir garinama, po to valoma chromatografijos būdu kolonėlėje, eliuojant mišiniu heksanas-etilacetatas (85/5: V/K). Gaunama 174 mg laukiamo produkto.

E/ Vandens-ledo vonioje atšaldoma 10 ml trifluoracto rūgšties ir pridedama 161 mg junginio, gauto D stadijoje. Paliekama 30 min maišant, po to išgarinama. Ši operacija pakartojama, po to likutis džiovinamas vakuume. Gaunama 140 mg laukiamo junginio amorfinių miltelių pavidale.

20

$T_{lyd.} = 108-115^{\circ}\text{C}.$

BMR spektras:

25

- 0,9 m.d.: t: 3H: $-\text{CH}_2/\text{CH}_3$,

- 1,1-2,1 m.d.: m: 12H: ciklopentanas ir $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$,

30

- 2,7 m.d.: t; 2H: $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$,

- 3,1 m.d.: s: 2H: $-\text{CH}-\text{CO}$,

- 5,1 m.d.: s: 2H: $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$,

35

- 7,2-7,8 m.d.: m: 8H: aromatiniai protonai

11 Pavyzdys

2-n-butil-4-spirociklopentan-1-/(2'-tert-butoksi-
karbonil-bifenil-4-il)metil/-2-imidazolin-5-tionas ir
5 2-n-butil-1-/(2'-karboksi bifenil-4-il)metil/-4-
spirociklopentan-2-imidazolin-5-tiono trifluoracetatas

A/ 2-n-butil-4-spirociklopentan-1-/(2'-tert-butoksi-
karbonilbifenil-4-il)metil/-2-imidazolin-5-tionas.
10

5,63 g junginio, gauto 1 pavyzdžio D stadijoje,
ištirpinama 40 ml bevandenio tolueno ir azoto
atmosferoje 80°C temperatūroje veikiama 3 g Lawesson
reagentu. Po 6 val reakcijos terpė filtruojama ir
15 koncentruojama. Atliekama chromatografija silicio
oksido eliuojant mišiniu: DChM:etilacetatas (95/5;
tūrio dalys). Gaunamas aliejaus pavidalu laukiamas
produktas, kuris šaltyje kristalinas.

20 m=4,5 g

$T_{lyd.}=77-79^{\circ}\text{C}.$

BMR spektras:

25

- 0,90 m.d.: t: 3H: CH₃(nBu),

- 1,20 m.d.: s: 9H: tBu,

30

- 1,35 m.d.: sek: 2H: CH₃-CH₂-,

- 1,60 m.d.: kv: 2H: CH₃-CH₂-CH₂-,

- 1,80-2,10 m.d.: m: 8H: ciklopentanas,

35

- 2,60 m.d.: t: 2H: CH₂-CH₂-CH₂-CH₂,

- 5,35 m.d.: s: 2H: $\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-}$,

- 7,25-7,80 m.d.: 8H: aromatiniai protonai

5 B/ 2-n-butil-1-/(2'-karboksibifenil-4-il)metil/-4-spirociklopentan-2-imidazolin-5-tiono trifluoracetatas.

225 mg junginio, gauto A stadijoje, veikiama 5 ml DChM
ir 5 ml TFR 30 minučių. Sukoncentravus likutis
10 ekstrahuojamas eteriu.

Gaunamas geltonos spalvos miltelių pavidalo produktas,
kuris perplaunamas heksanu.

15 m=160 mg

$T_{\text{lyd.}} = 185\text{-}190^\circ\text{C}$.

Masė-spektras: MH^+ : 421

20

BMR spektras:

- 0,78 m.d.: t: 3H: $\text{CH}_3/\text{nBu}/$,

25 - 1,20 m.d.: sek: 2H: $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$,

- 1,50 m.d.: kv: 2H: $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$,

30 - 1,75-2,00 m.d.: m: 8H: ciklopentanas,

- 2,40 m.d.: t: 2H: $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$,

- 5,20 m.d.: s: 2H: $\text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-}$,

35 - 7,00-7,65 m.d.: m: 8H: aromatiniai protonai

12 Pavyzdys

2-n-butil-1-/(2'-spiroindan/-1-/2'-tret-butoksikarbonil
bifenil-4-il)metil/-2-imidazolin-5-onas ir

5

2-n-butil-1-/(2'-karboksibifenil-4-il)metil/-4-/2-
spiroindan/-2-imidazolin-5-onas (1 būdas).

A/ 2-aminoindano Z-karboksilo rūgštis gaunama

10 R.M.Pinder, J.Med. Chem., 1971, 14, 9, 892 nurodytu
būdu, o atitinkamas esteris gaunamas Adkins nurodytu
būdu (nuoroda 2A pavyzdyje).

B/ 2-n-butil-4-/2-spiroindan/-2-imidazolin-5-onas.

15

2,78 g etilo esterio, gauto A stadijoje, ir 2,5 g
etilvalerimidato ištirpinama 20 ml ksileno, naudojant
60 μ l acto rūgšties, išlaikoma 3 valandas flegmos
susidarymo temperatūroje. Vėl pridedama 500 mg
20 etilvalerimidato ir išlaikoma flegmos susidarymo
temperatūroje papildomai 3 val. Reakcijos terpė
koncentruojama, po to valoma chromatografijos būdu
silicio okside eliuojant mišiniu: heksanas:
etilacetatas-acto rūgštis (3/8/03; tūrio dalys).

25 Išvalytos frakcijos sujungiamos ir išgarinamos su
toluenu. Gaunama 3,07 g laukiamo produkto, baltos
spalvos kietos medžiagos pavidalu.

$T_{lyd.} = 148-150^{\circ}\text{C}.$

30

BMR spektras:

- 0,90 m.d.: t: 3H: $\text{CH}_3.\text{nBu}/,$

35

- 1,2-1,7 m.d.: m: 4H: $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3,$

- 2,4 m.d.: t: 2H: $\text{CH}_2-/\text{CH}_2/_2-\text{CH}_3$

- 2,8-3,2 m.d.: k: 4H: 2CH₂ /indanas/,

- 4,90 m.d.: s: 2H: CH₂-C₆H₄-,

5

- 7,2 m.d.: m: 4H: aromatiniai protonai

C/ 2-n-butil-4-/2-spiroindan/-1-/(2'-tret-butoksi-
karbonil-bifenil metil/-2-imidazolin-5-onas.

10

Ankstesnėje stadijoje gautas produktas ištirpinamas
20 ml bevandenio DMFA ir azoto atmosferoje veikiamas
450 mg natrio metilatu. Po 20 min kT pridedama 3,6 g 4-
brommetil-2'tret-butoksikarbonilbifenilo ir paliekama
15 maišant 6 valandas 40°C temperatūroje. Reakcijos terpė
koncentruojama, po to, paprastai, praplaunama ir valoma
chromatografijos būdu silicio okside, eliuojant
mišiniu: dichlormetanas - etilacetatas (95.5; tūrio
dalys) ir gaunamas laukiamas junginys, putos pavidalu.

20

/m=1,84 g/.

BMR spektras:

25

- 0,80 m.d.: t: 3H: CH₃: nBu,

- 1,20 m.d: s: 9H: tBu,

- 1,20-1,60 m.d.: m: 4H: CH₂-CH₂-CH₃,

30

- 2,40 m.d.: t: 2H: CH₂-/CH₂/₂-CH₃,

- 2,9-3,3 m.d.: k: 4H: 2-CH₂ /indanas/,

35

- 4,80 m.d.: s: 2H: N-CH₂-C₆H₄,

- 7,20 - 7,80 m.d.: m: 12H: aromatiniai protonai

D/ 2-n-butyl-1-/(2'-karboksibifenil-4-il)metil/-4-/2-spiroindan/-2-imidazolin-5-onas.

5 1,71 g junginio, gauto ankstesnėje stadijoje, ištirpinama 15 ml DChM ir veikiama 20 ml TFR. Po 30 min reakcijos terpė koncentruojama, tada ekstrahuojama eteriu. Po to, kai susidaro milteliai, gauta kieta medžiaga nusunkinama, perplaunama eteriu ir džiovinama.
10 Gaunama 1,42 g laukiamo produkto.

$T_{lyd.} = 217-218^{\circ}\text{C}$.

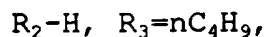
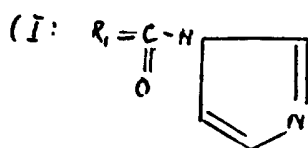
BMR spektras:

- 15
- 0,70 m.d.: t: 3H: $\text{CH}_3/\text{nBu}/$,
 - 1,10-1,50 m.d.: m: 4H: $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$,
 - 20 - 2,30 m.d.: t: 2H: $\text{CH}_2-/\text{CH}_2/_2-\text{CH}_3$,
 - 2,8-3,3 m.d.: k: 4H: 2CH_2 /indanas/,
 - 4,70 m.d.: s: 2H: $\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-$,
 - 25 - 7,1-7,7 m.d.: m: 12H: aromatiniai protonai

Kiti junginiai, nurodyti išradime, buvo gauti vienu iš
anksčiau nurodytų būdų. Pavyzdžiai surinkti
30 1 lentelėje. Kiekvieno junginio struktūra patvirtinta
BMR spektro analize.

13 Pavyzdys

35 2-n-butyl-1-/[2'-(1-imidazol-1-il karbonil) bifenil-4-il] metil/-4-spirociklopentan-2-imidazolin-5-onas



5

$\text{CR}_4\text{R}_5 = \text{ciklopentanas}, \text{X} = 0$

10 Mišinys, kuriame yra 404 mg junginio, gauto 1 pavyzdžio
E stadijoje, 15 ml TMF ir 260 mg karbonilimidazolo,
maišomas kT 72 val. Reakcijos terpė išgarinama,
ekstrahuojama etilacetatu, praplaunama vandeniu, po to
natrio chlorido tirpalu ir gaunama 420 mg produkto,
kuris valomas chromatografijos būdu silicio okside,
15 eliuojant mišiniu: DChM-etilacetatas (70/30; tūrio
dalis), norint gauti laukiamą junginį.

$m = 230 \text{ mg},$

20 $T_{\text{lyd.}} = 120^\circ\text{C}.$

14 Pavyzdys

25 2-n-butil-1-[/2'-(3-ciano-2metilizotioureidometil
bifenil-4-il) metil] -4-spirociklopentan-2-imidazolin-5-
onas

30 $\begin{array}{c} \text{S CH}_3 \\ | \\ /1 : R_1 = -\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}=\text{N}-\text{CN}, R=\text{H}, R_3 = n-\text{C}_4\text{H}_9, \end{array}$

$\text{CR}_4\text{R}_5 = \text{ciklopentanas}, \text{X} = 0/$

35 A/ 1-/2'-aminometilbifenil-4-il)metil/-2-n-butil-4-
spirociklopentan-2-imidazolin-5-onas.

Šis junginys gaunamas hidrinant 5 pavyzdyje gautą
junginį.

1 g junginio, gauto 5 pavyzdyje A stadijoje, įdedama į 15 ml absoliutaus metanolio ir 2,3 ml etanolio, panaudojant 0,5 g paladžio 5% anglyje ir hidrinama kT 24 val. Po apdorojimo gaunama 730 mg laukiamo produkto aliejaus pavidalu.

B/ Mišinys, susidedantis iš 300 mg junginio, gauto ankstesnėje stadijoje ir 113 mg N-cianimido-S,S-dimetilditiokarbonato 3 ml etanolio, kaitinamas flegmos susidarymo temperatūroje 24 val. Po įprasto apdorojimo reakcijos terpė valoma chromatografijos būdu silicio okside, eliuojant mišiniu: DChM/etilacetatas (50/50; tūrio dalys)/.

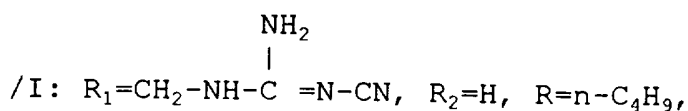
Laukiamas produktas išskiriamas baltos spalvos kietos medžiagos pavidalu.

m=307 mg.

$T_{lyd.}=83^{\circ}C$.

15 Pavyzdys

2-n-butil-1-[/2'(-cianoguanidinmetil) bifenil-4-il) metil] -4-spirociklopentan-2-imidazolin-5-onas.



30

CR₄R₅-ciklopentanas, X=0/.

Šis junginys gaunamas iš junginio, gauto ankstesniame pavyzdyje. 200 mg junginio įdedama į 10 ml absoliutaus etanolio, prisotinama amoniaku apytikriai 10 °C temperatūroje, po to pakaitinama iki 80°C autoklave per naktį. Sukoncentravus reakcijos terpę iki sausumo valoma chromatografijos būdu silicio okside, eliuojant

mišiniu: DChM-metanolas (95/5; tūrio dalys). Gaunama 130 mg laukiamo produkto.

$T_{lyd.}=100^{\circ}\text{C}$.

5

16 Pavyzdys

2-n-butyl-4-spirociklopentan-1-/(2'-
trifluormetilsulfonilaminobifenil-4-il)metil/-2-
10 imidazolin-5-ono trifluormetilsulfonatas

/1 : $R_1=-\text{NHSO}_2\text{CF}_3$, $R_2=\text{H}$, $R_3=n\text{-C}_4\text{H}_9$,

$\text{CR}_4\text{R}_5=\text{ciklopentanas}$, $X=0/$

15

A/ 4-metil-2'-nitrobifenilas.

Sumaišoma 11,2 g 2-nitrobrombenzeno ir 15 g 4-
jodtolueno, pakaitinama iki 195°C temperatūros ir
20 paliekama toje temperatūroje maišant tris su puse
valandos. Nukritus temperatūrai iki kT , ekstrahuojama
DChM, privedama iki flegmos susidarymo, ir karštas
tirpalas filtruojamas per celitą®, po to išgarinamas
DChM.

25

$m=6,5\text{ g}$

Virimo temperatūra $T_{vir.}=80\text{-}120^{\circ}\text{C}$ esant slėgiui 0,22 mm
gyvsidabrio stulpelio.

30

$n_D^{24}=1,6042$.

B/ 4-brommetil-2'-nitrobifenilas.

35 Mišinys, kuriame yra 6,5 g 4-metil-2-'nitrofenilo,
5,42 g NBC, 118 mg azobisisobutironitrilo ir 500 ml
anglies tetrachlorido, kaitinamas drėkinant flegmai

5 val. Atšaldoma iki 0°C temperatūros, centrifuguojama, filtratas koncentruojamas ir gaunama 9 g produkto aliejaus pavidalu, kuris tokiu pavidalu naudojamas sekančioje stadijoje.

5

C/ 2-n-butil/(2'-nitrobifenil-4-il)metil/-4-spiro-ciklopentan-2-imidazolin-5-onas.

10 Paruošiamas mišinys, kuriame yra 260 mg natrio hidrido 80 % koncentracijos 5 ml DMFA, pridedama kT azoto atmosferoje 500 mg 2-n-butil-4-spirociklopentan-2-imidazolin-5-ono, gauto 2 pavyzdyje A stadijoje. Maišoma 15 min, po to pridedama 901 mg 4-brommetil-2'-nitrobifenilo 5 ml DMFA ir išlaikoma maišant 24 val.

15 Reakcijos terpė koncentruojama iki sausumo; ekstrahuojama vandens - etilacetato mišiniu. Organinė fazė dekantuojama, džiovinama natrio sulfatu ir filtruojama, po to etilacetatas išgarinamas. Gautas produktas valomas chromatografijos būdu silicio oksidu,

20 eliuojant mišiniu DChM-etilacetatas (9/1; tūrio dalys). Gaunama 500 mg laukiamo produkto.

D/ 1-(2'-aminobifenil-4-il)metil/-2-n-butil-4-spiro-ciklopentan-2-imidazolin-5-onas.

25

450 mg produkto, gauto ankstesnėje stadijoje, kT įdedama hidrinimui į 10 ml metanolio, pridedant paladžio, 5% koncentracijos anglyje. Nufiltravus katalizatorių ir išgarinus, lieka 240 mg laukiamo

30 produkto.

E/ 225 mg produkto, gauto ankstesnėje stadijoje, 0,1 ml trietilamino sumaišoma 4 ml DChM ir argono atmosferoje -78°C temperatūroje pridedama 0,2 ml trifluormetil-sulforūgšties anhidrido, po to palaukiama, kol nukris iki kT. Reakcijos terpė praplaunama vandeniu, natrio hidrokarbonato tirpalu, po to džiovinama ir

35

koncentruojama. Gaunama 150 ml baltos spalvos amorfinė kieta medžiaga.

BMR spektras:

5

- 0,4-1,3 m.d.: m: 7H: $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$,

- 1,4-2,3 m.d.: m: 10H: $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ ir ciklopentanas,

10

- 4 -4,8 m.d.: AB sistema: 2H: $\text{N-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-}$,

- 7-7,6 m.d.: m: 8H: aromatiniai protonai

15

- 8,3 m.d.: s: 1H: -NH ,

- 10 m.d.: p.s.: 1H: $\text{CF}_3\text{-SO}_3\text{H}$.

17 Pavyzdys

20

2-n-butil-4-spirociklopentan-1-/(2'-trifluormetilsulfonilaminometilbifenil-4-il)-metil/-2-imidazolin-5-onas trifluormetilsulfonatas.

25

/ 1 : $\text{R}_1=\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{CF}_3$, $\text{R}_2=\text{H}$, $\text{R}_3=\text{n-C}_4\text{H}_7$,

$\text{CR}_4\text{R}_5=\text{ciklopentanas}$, X=O/

30

Sintezė vyksta iš 1/(2'aminometilbifenil-4-il)-metil/-2-n-butil-4-spirociklopentan-2-imidazolin-5-ono, gauto 14 pavyzdyje A stadijoje. Įdedama 322 mg šio junginio ir 0,122 ml trietilamino į 3,4 ml DChM -70°C temperatūroje ir pridėdama 0,294 ml trifluormetilsulforūgšties anhidrido. Palaukiama, kol temperatūra nukris iki kT, įpilama į praskiestą acto rūgštį, ekstrahuojama DChM, džiovinama natrio sulfatu, ir išgarinamas DChM. Likutis valomas du kartus

35

chromatografijos būdu, eliuojant mišiniu: DChM: etilacetatas (95/5; tūrio dalys), po to (99,5/0,5; tūrio dalys).

5 Gaunama m=90 mg.

$T_{lyd.}=90^{\circ}C$.

BMR spektras:

10

- 0,4-1,2 m.d.: m: 7H: $-CH_2-CH_2-CH_3$,

- 1,3-2,45 m.d.: m: 10H: $CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$ ir ciklopentanas,

15

- 4,1-5 m.d.: m: 4H: $N-CH_2-C_6H_4-$ ir $NH-CH_2-C_6H_4-$,

- 7,1-7,7 m.d.: m: 8H: aromatiniai protonai,

20

- 8,4 m.d.: s: 1H: NH.

18 Pavyzdys

25 2-n-butil-1-[/2'-(N-hidroksiacetamid)-bifenil-4-il/-metil/-4-spirociklopentan-2-imidazolin-5-onas.

/1: $R_1=-CO-NHOH$, $R_2=H$, $R_3=n-C_4H_9$,

CR_4R_5 =ciklopentanas, $X=0$ /

30

Junginys, gautas 2 pavyzdyje, atlaisvinamas iš trifluoracto rūgšties druskos, ekstrahuojant jį mišiniu etilacetatas-vanduo ir nustatant pH=6 prisotintu natrio hidrokarbonatu. Organinė fazė praplaunama natrio sulfatu, filtruojama ir koncentruojama, kol susidaro 35 laisva bazė baltos spalvos kietos medžiagos pavidalu.

450 mg šio junginio ištirpinama chloroforme, pridedama 860 mg tionilchlorido 0°C temperatūroje ir paliekama 2 val kT maišant. Tirpalas koncentruojamas, o tionilchlorido pėdsakai pašalinami distiliuojant su 5 toluenu. Tokiu būdu gautas rūgšties chloranhidridas DMFA tirpalo pavidalu lašinamas į tirpalą, kuriame yra 200 mg hidroksilamino chlorhidrato ir 700 μL DIPEA 10 ml DMFA. Po 2 val 0°C temperatūroje reakcijos terpė koncentruojama, ekstrahuojama 100 ml DChM ir 50 ml vandens. Nustatomas pH=7, organinė fazė ekstrahuojama, 10 džiovinama natrio sulfatu. Nufiltravus tirpalas koncentruojamas. Gautas produktas perkristalinamas iš etilacetato-etilo eterio-heksano mišinio.

15 m=360 mg.

$T_{lyd.}=85^{\circ}C$.

19 Pavyzdys

20

2-n-butyl-4-spirociklopentan-1-/(2'-ureidobifenil-4-il)metil/-2-imidazolin-5-onas

/1: $R_1=NHCONH_2$, $R_2=H$, $R_3=n-C_4H_9$, $CR_4R_5=ciklopentanas$,

25

X=0/

Šis junginys gaunamas B.B.Kobu et. al ., Otg. Synth., 1957, 37, 52 aprašytu būdu iš 1-/(2'-aminobifenil-4-il)-metil/-2-n-butyl-4-spirociklopentan-2-imidazolin-5-ono, gauto 14 pavyzdyje A stadijoje.

30

1 g minėto junginio tirpinama 50 ml 6N chlorvandenilio rūgšties ir veikiama kalio izocianatu 1 val. 5 °C 35 temperatūroje. Reakcijos terpė koncentruojama, ekstrahuojama etilacetatu, praplaunama natrio hidrokarbonatu, po to prisotintu natrio chlorido

tirpalu. Išdžiovinus natrio sulfatu, nufiltruojama, ir tirpalas koncentruojamas, o gautas skystas aliejus valomas chromatografijos būdu silicio okside eliuojant mišiniu: DChM-metanolis (9/1; tūrio dalys).

5

m=600 mg

BMR spektras:

10

- 0,85 m.d.: t: 3H: CH₂-CH₃,

- 1,35 m.d.: sek: 2H: CH₂-CH₃,

- 1,6 m.d.: kV: 2H: CH₂-CH₂-CH₃,

15

- 1,7-2 m.d.: m: 8H: ciklopentanas,

- 2,45 m.d.: t: 2H: CH₂-CH₂-CH₂-CH₃,

20

- 4,8 m.d.: s: 2H: -CH₂-C₆H₄-,

- 6,05 m.d.: s: 2H: NH₂,

- 7,8 m.d.: m: 9H: 8H aromatiniai+NHCO

25

20 ir 21 Pavyzdžiai

30

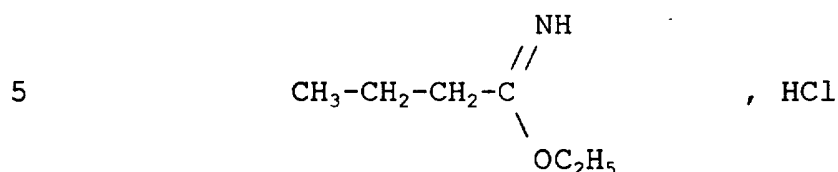
1-(2'-karboksibifenil-4-il)-metil/-2-n-propil-4-spirocikloheksan-2-imidazolin-5-onas ir 1-(2'-N-cianokarboksiamidbifenil-4-il)-metil/-2-n-propil-4-spirocikloheksan-2-imidazolin-5-onas

/1: R₁=CO-NH-CH, R₂=H, R₃=n-C₃H₇,

35

CR₄R₅=ciklopentanas, X=0/

A/ Etilbutirimidato chlorhidratas:



10 Šis junginys gaunamas Mc. Elvain /J. Amer. Chem. Soc., 1942, 64, 1825-1827/aprašytu būdu.

15 Į tirpalą, kuriame yra 10,6 g dujinio chloro vandenilio 20 ml bevandenio etanolio 0°C temperatūroje pridedama 23 ml butironitrilo, po to reakcijos terpė išlaikoma 4 paras 0°C temperatūroje ir supilama toje pačioje temperatūroje maišant 200 ml bevandenio eterio; susidariusios nuosėdos filtruojamos, praplaunamos eteriu, po to vakuume džiovinamos. Gaunama 25,8 g laukiamo produkto.

20

B/ Etilbutirimidatas

16 g imidato, gauto A stadijoje, ištirpinama 100 ml dichlormetano ir 50 ml vandens, pridedama 15 g kalio karbonato. Po dekantavimo dichlormetanas džiovinamas kalio karbonatu, po to nekaitinant išgarinamas iki sausumo.

25

30 C/ 1-aminocikloheksano karboksilinės rūgšties etilo eteris

1-aminocikloheksano karboksilinė rūgštis yra komercinis produktas. 15 g šios rūgšties 0°C temperatūroje įdedama į tirpalą, kuriame yra 23 g dujinio chloro vandenilio ir 150 ml bevandenio etanolio. Kaitinama 5 valandas, lašant flegmai, po to reakcijos terpė koncentruojama iki sausumo ir ekstrahuojama eteriu. Gauta baltos spalvos kieta medžiaga filtruojama, praplaunama eteriu,

35

po to tirpinama mišinyje, susidedančiame iš 300 ml eterio ir 100 ml vandens. Kalio karbonato tirpalu nustatomas pH=9. Organinė fazė dekantuojama, praplaunama prisotintu natrio chlorido tirpalu, džiovinama natrio sulfatu, po to išgarinama iki sausumo. Gaunama 14 g laukiamo produkto skysto aliejaus pavidalu.

D/ 2-n-propil-4-spirocikloheksan-2-imidazolin-5-onas.

10 14 g produkto, gauto C stadijoje, tirpinama 200 ml ksileno, kuriame yra 0,6 ml acto rūgšties. Pridedama pusė kiekio imidato, gauto B stadijoje, ir kaitinama, kol susidaro flegma. Po pusantros valandos pridedama pusė kiekio likusios dalies imidato, o dar po 4 val - paskutinis ketvirtis. Visas mišinys išlaikomas flegmos susidarymo temperatūroje 7 val., tada reakcijos terpė išgarinama iki sausumo. Gauta kieta medžiaga ekstrahuojama heksanu, filtruojama, praplaunama eteriu, po to džiovinama.

20

Gaunama 10,3 g laukiamo imidazolinono.

$T_{lyd.}=124-125^{\circ}\text{C}.$

25 IR /CHCl₃/:

- 1715 cm⁻¹: C=O,

- 1635 cm⁻¹: C=N.

30

Pastaba: IR spektro juostų reikšmė rodo, kad junginys, esąs tirpale, yra 5-imidazolinonas.

E/ 2-n-propil-4-spirocikloheksan-1-/(2'-tret-butoksi-karbonilbifenil-4-il)-metil/-2-imidazolin-5-onas.

35

I suspensiją, kurioje yra 80% koncentracijos skystame aliejuje 0,24 g natrio hidrido 10 ml dimetilformamido, pridedama 970 mg imidazolinono, gauto D stadijoje. Maišoma 20 min azoto atmosferoje, tada per 5 min pridedama 1,91 g 4-brommetil-2'-tret-butoksikarbonil-fenilo, gauto pagal paraišką Europos patentui Nr. 324 377. Reakcijos terpė maišoma 1 val. Koncentruojama iki pusės tūrio vakuume ir ekstrahuojama 100 ml etilacetatu, po to 20 ml vandens. Organinė fazė dekantuojama, praplaunama prisotintu natrio chlorido tirpalu, džiovinama natrio sulfatu, po to koncentruojama vakuume. Likutis valomas chromatografiškai, eliuojant mišiniu: etilacetatas-toluenas. Gaunama 2,10 g laukiamo produkto, vaško pavidalo medžiaga.

IR /CHCl₃/:

- 1705-1715 cm⁻¹: C=O, C=O /esteris, imidazolinonas/,

- 1635 cm⁻¹: C=N.

BMR spektro analizė patvirtina struktūrą.

F/ 1-/(2'-karboksibifenil-4-il)-metil/-2-n-propil-4-spirocikloheksan-2-imidazolin-5-onas /20 pavyzdys/.

Mišinys, kuriame yra 11 ml dichlormetano ir 15 ml trifluoracto rūgšties, pridėjus 1,25 g tret-butilo esterio, gauto E stadijoje, maišomas 45 min. Sukoncentravus vakuume, likutis ekstrahuojamas eteriu. Susidariusi kieta medžiaga filtruojama, praplaunama eteriu, po to džiovinama. Gaunama 1,04 g baltos spalvos kieta medžiaga.

T_{lyd.}=170-172°C.

BMR spektras:

- 7,10-7,80 m.d.: m: 8H: aromatiniai protonai
- 5 - 4,90 m.d.: s: 2H: N-CH₂-C₆H₄-,
- 2,45 m.d.: t: 2H: CH₃-CH₂-CH₂-,
- 10 - 1,40-1,80 m.d.: m: 12H: CH₃-CH₂-CH₂- ir
spirocikloheksanas,
- 0,90 m.d.: :3H: CH₃-CH₂-CH₂-.

15 1,60 g anksčiau gauto trifluoracetato ištirpinama
150 ml etilacetato ir 20 ml vandens. Pridedama 1 N
natrio hidroksido nustatyti pH=5,0. Organinė fazė
dekantuojama, praplaunama prisotintu natrio chlorido
tirpalu, džiovinama natrio sulfatu, po to išgarinama
iki sausumo. Kietas likutis ekstrahuojamas etilo
20 eteriu, filtruojamas ir džiovinamas.

m=1,14 g

T_{lyd.}=208-210°C.

25 G/ 1-/(2'-N-cianokarboksamidbifenil-4-il)-metil/-2-
propil-4-spirocikloheksan-2-imidazolin-5-onas
/21 pavyzdys/.

30 Į suspensiją, kurioje 5 ml DChM yra 300 mg junginio,
gauto ankstesnėje stadijoje, pridedama 0,54 ml
tionilchlorido. Po pusantros valandos reakcijos terpė
koncentruojama vakuume, po to 2 kartus garinama su
benzenu. Tokiu būdu gautas rūgšties chloridas
35 tirpinamas 2 ml dioksano ir pridedamas prie 42 mg
cianamido, ištirpinto 1 ml dioksano, kuriame yra 0,2 ml
10N natrio hidroksido. Po pusantros valandos reakcijos

terpė praskiedžiama 150 ml etilacetato, 20 ml vandens ir acto rūgštimi nustatomas pH=5, organinė terpė dekantuojama, praplaunama prisotintu natrio chlorido tirpalu, džiovinama natrio sulfatu ir išgarinama iki sausumo. Likutis valomas chromatografijos būdu silicio oksidu, eliuojant mišiniu: chloroformas/ metanolis/ acto rūgštis (90/8/2; tūrio dalys). Gaunama 160 mg laukiamo produkto kietos medžiagos pavidalu.

10 IR /kVg/:

-2150 cm^{-1} : C=N.

Masė-spektras: MH

15

BMR spektras:

- 7,20-7,70 m.d.: m: 8H: aromatiniai protonai

20

- 4,75 m.d.: s: 2H: N-CH₂-C₆H₄-,

- 2,40 m.d.: t: 2H: CH₃-CH₂-CH₂-,

25

- 1,30-1,80 m.d.: m: 12H: CH₃-CH₂-CH₂- ir spirocikloheksanas.

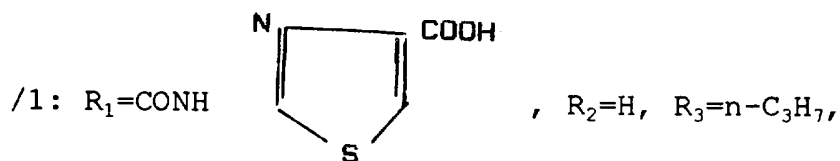
- 0,85 ppm: t: 3H: CH -CH₂-CH₂-.

22 Pavyzdys

30

1-(/2'-N-(4'-karboksi-1,3-tiazol-2-ilacetamid) bifenil-4-il)metil)-2-n-ipropil-4-spirocikloheksan-2-imidazolin-5-onas.

35



$\text{CR}_4\text{R}_5 = \text{cikloheksanas}$, $\text{X} = \text{O}$ /

Šis junginys gaunamas iš junginio, gauto 20 pavyzdyje.

2-Amino-4-etoksikarbonil-1,3-tiazol gaunamas B.

Plouvier. et. al., J. Heterocycl. Chem. 1989, 26/ 6/,
1646 nurodytu būdu.

15 A/ 1-(/N-(4-karboetoksi)-1,3-tiazol-2-il-acetamido-2'-
bifenil-il-metil) -2-n-propil-4-spirocikloheksan-2-
imidazolin-5-onas.

I tirpalą, kuriame yra 404 mg junginio, gauto
20 pavyzdyje, 190 mg 4 ml DChM ir 1 ml DMFA tiazolo
darinio, pridedama 500 mg FBO ir 0,14 ml trietilamino.
Maišoma 40 val kT, po to 7 val 50°C temperatūroje.
Reakcijos terpė ekstrahuojama 50 ml etilacetato,
2 kartus praplaunama $\text{KHSO}_4\text{-K}_2\text{SO}_4$ tirpalu, po to 2 kartus
25 prisotintu natrio bikarbonato tirpalu, po to 1 kartą
prisotintu natrio chlorido tirpalu. Išdžiovinus natrio
sulfatu, organinė fazė koncentruojama vakuume, ir
likutis valomas chromatografijos būdu silicio okside,
eliuojant mišiniu: etilacetatas - toluenas. Gaunama
30 120 mg laukiamo produkto.

$T_{\text{lyd.}} = 96\text{-}98^\circ\text{C}$.

B/ Prie 110 mg produkto, gauto ankstesnėje stadijoje ir
35 ištirpinto 1 ml metanolio ir 1 ml dioksano, pridedama
0,5 ml 2 N natrio hidroksido. Reakcijos terpė maišoma
35 minutes, po to praskiedžiama 2 ml vandens ir 60 ml

etilacetato ir nustatomas pH=5, pridedant 1 N chloro vandenilio rūgštis. Organinė fazė dekantuojama, praplaunama prisotintu natrio chlorido tirpalu, džiovinama natrio sulfatu, po to koncentruojama.

5 Likutis ekstrahuojamas eteriu, filtruojamas ir džiovinamas.

m=100 mg.

10 $T_{lyd.}=145-148^{\circ}\text{C}$.

BMR spektras:

- 15 - 8,0 m.d.: s: 1H: H tiazolo 5 padėtyje,
- 7,1-7,7 m.d.: m: 8H: aromatiniai H,
- 4,7 m.d.: s: 2H: N-CH₂-C₆H₄-,
- 20 - 2,25 m.d.: t: 2H: CH₂-CH₂-CH₃,
- 1,2-1,8 m.d.: m: 12H: CH₂-CH₂-CH₃ ir cikloheksanas,
- 0,85 m.d.: t: 3H: CH₂-CH₂-CH₃.

25

23 Pavyzdys

2-n-butil-1-{ /2'-(2-cianoguanidinkarbonil) -bifenilil-4-il)metil} -4-spirociklopentan-2-imidazolin-5-onas.

30

NH₂
|

/ 1: R₁=CONH-C=N-CN, R₂=H, R₃=n-C₄H₉,

35

CR₄R₅=ciklopentanas, X=0/

Junginio, sintetinto 2 pavyzdyje, chloranhidridas gaunamas šiuo būdu: 1 g junginio įdedama į 20 ml DChM,

pridedant 1,8 ml tionilchlorido ir maišoma 2 val kT. Sukoncentravus reakcijos terpė ekstrahuojama benzenu, po to vėl koncentruojama. Išskirtas nevalytas produktas naudojamas toliau. Jis sumaišomas su 417 mg dicianodiamidu, 0,5 ml 10 N natrio hidroksido, 0,5 ml vandens ir 10 ml dioksano, po to maišant paliekama 5 val. Reakcijos terpė ekstrahuojama vandeniu ir etilacetatu, pridedant kalio karbonatą, po to koncentruojama. Gaunamas likutis valomas chromatografijos būdu silicio okside, eliuojant mišiniu: DChM - metanolas (95/5; tūrio dalys). Išskiriama 100 mg laukiamo produkto.

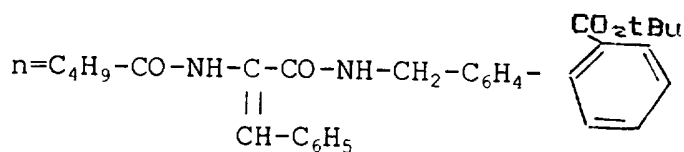
$T_{lyd.}=105^{\circ}\text{C}.$

24 Pavyzdys

4-benziliden-2-n-butyl-1-/(2'karboksi) bifenil-4-il)metil/-2-imidazolin-5-ono trifluoracetatas.

/1: $R_1=\text{CO}_2\text{H}$, $R_2=\text{H}$, $R_3=\text{n-C}_4\text{H}_9$, $R_4R_5=\text{=CH-C}_6\text{H}_5$, $X=0/$

A/ 4-/1-benziliden-1-valerilaminometilamidometil/-2'-bifenil-tret-butylkarboksilatas



Alfa-dehidro-/ L /-fenilalanino N-karboksianhidridas gaunamas R. Jacquier et al. Tetrahedron Lett 1984, 25/26, P.2775 aprašytu būdu iš N-BOK-alfa-dehidro-/ L /-fenilalanino. Prie 430 mg šio junginio, ištirpinto 5 ml THF, pridedama 644 mg 4-aminometil-2'-bifenil-tret-butyl-karboksilato, 2 val kT maišoma, po to pridedama 1 ml metilortovalerato ir išgarinama vakuume iki sausumo nekaitinant. Likutis kaitinamas 3 valandas

100°C temperatūroje, koncentruojamas vakuume, po to valomas chromatografijos būdu silicio okside, eliuojant mišiniu: heksanas-etilacetatas (4/1; tūrio dalys). Gaunama 580 mg baltos spalvos kieta medžiaga.

5

$T_{lyd.} = 154^{\circ}\text{C}$.

BMR spektras:

10

- 1,3 m.d.: s: 9H: tBu.

- 0,65 m.d.: t: 3H: CH₃-/nBu/,

- 2 m.d.: t: 2H: CH₃-CH₂-CH₂-CH₂-CO,

15

- 4,4 m.d.: d: 1H: CH₂-NH,

- 8,8 m.d.: s: 1H:CH/=CH-C₆H₅/.

20

B/ 4-benziliden-2-n-butil-1-/(2'-tret-butoksi-karbonilbifenil-4-il)metil/-2-imidazolin-5-onas.

Ištirpinama 440 mg junginio, gauto A stadijoje, 1 ml acto rūgšties ir kaitinama 30 min 100°C temperatūroje.

25

Išgarinama iki sausumo vakuume ir likutis valomas chromatografijos būdu silicio okside, eliuojant mišiniu:heksanas-etilacetatas (4/1; tūrio dalys). Gaunama 130 mg laukiamo produkto skysto aliejaus pavidalu.

30

BMR spektras:

- 4,9 m.d.: s: 2H: CH₂(N-CH₂-C₆H₄-).

35

C/ 100 mg junginio, gauto ankstesnėje stadijoje, ištirpinama 1 ml DChM ir pridedama 1 ml trifluoracto

rūgštis, po to paliekama maišant 40 min kT ir išgarinama vakuume. Ištraukiama keletą kartų DChM, po to išgarinama. Pridėjus etilo eterį, iškrinta baltos spalvos kietos nuosėdos.

5

$m=101 \text{ mg}$

$T_{\text{lyd.}}=85^{\circ}\text{C.}$

10 Masė-spektras: M^+ : 439.

BMR spektras:

15

- 0,82 m.d.: t: 3H: $\text{CH}_3/\text{nBu}/$,

- 1,3 m.d.: sek: 2H: CH_3/CH_2- ,

- 1,6 m.d.: m: 2H: $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,

20

- 2,6 m.d.: t: 2H: $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,

- 4,82 m.d.: s: 2H: $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-$,

- 7,05 m.d.: s: 1H: $=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$,

25

- 7,20-8,2 m.d.: m: 13H:aromatiniai protonai

25 Pavyzdys

30 4-benziliden-1-/2'-karboksi)bifenil-4-il)metil/-2-fenil-2-imidazolin-5-onas.

/1: $\text{R}_1=\text{CO}_2\text{H}$, $\text{R}_2=\text{H}$, $\text{R}_3=\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}_4\text{R}_5= =\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$,

35

$\text{X}=\text{O}/$

A/ 4-benziliden-2-fenil-5-oksazolonas.

1.8 g hipuro rūgšties ir 0,4 g kalio bikarbonato ištirpinama 4 ml acto rūgšties anhidrido, keletą minučių kaitinama 50°C temperatūroje, po to atšaldoma iki kT ir pridedama 1,49 g benzaldehido. Išlaikoma 1 val kT, tada pridedama 20 ml distiliuoto vandens 80°C temperatūroje. Kieta medžiaga, kuri iškrenta į nuosėdas, išspaudžiama, praplaunama vandeniu, etanolu, po to džiovinama. Gaunama 1,24 g laukiamo produkto geltonos spalvos kietos medžiagos pavidalu.

$T_{lyd.}=215^{\circ}\text{C}$.

BMR spektras:

15

- 7,4 m.d.: s: 1H: CH-C₆H₅,

- 8,1-8,4 m.d.: m: 10H: aromatiniai protonai

20

B/ Tret-butyl 4-/1-benzilamino-1-benziliden-metilamidometil/bifenil-2'-karboksilatas

25

Mišinys, kuriame yra 500 mg junginio, gauto ankstesnėje stadijoje, 570 mg tret-butyl 4-aminometilbifenil-2'-karboksilato ir 10 ml piridino, kaitinamas 110°C temperatūroje 3 val. Išgarinama vakuume, ekstrahuojama chloroformu, po to vėl išgarinama. Likutis valomas chromatografiniu būdu silicio okside, eliuojant mišiniu: heksanas-etilacetatas (3/1, po to 2/1; tūrio dalys). Gaunama 106 mg laukiamo produkto geltonos spalvos kietos medžiagos pavidalu.

30

BMR spektras:

35

- 1,1 m.d.: s: 9H: tBu,

- 4,35 m.d.: t: 2H: -CH₂-NH,

- 7,05-7,06 m.d.: m: 19H; aromatiniai protonai+C₆H₅-CH=,
- 8,65 m.d.: t: 1H: NH-CH₂,
- 9,9 m.d.: s: 1H: NH-CH=.

Mišinys, kuriame yra 1,2 g 5 ml acto rūgšties junginio, gauto ankstesnėje stadijoje, ir 1,1 g šviežiai ištirpinto natrio acetato, kaitinamas 6 val., lašant flegmai. Atšaldoma, po to netirpi medžiaga nusodinama, pridėjus chloroformo. Filtratas garinamas, o likutis valomas chromatografijos būdu silicio okside, eliuojant mišiniu: chloroformas-metanolis (98/2; tūrio dalys). Gauta kieta medžiaga perkristalinama etilo eteryje.

m=692 mg

T_{lyd.}=120°C.

BMR spektras:

- 4,95 m.d.: s: 2H: CH₂-C₆H₄-,
- 7,1-8,3 m.d.: m; 19H: aromatiniai protonai=CH-C₆H₅.

26 ir 27 pavyzdžiai

2-n-butil-1-[/2'-(2-metiltetrazol-5-il)-bifenil-4-il)metil] -4-spirociklopentan-2-imidazolin-5-onas /26 pavyzdys/ ir 2-n-butil-1-[/2'-(1-metiltetrazol-5-il)-bifenil-4-il)metil] -4-spirociklopentan-2-imidazolin-5-onas /27 pavyzdys/.

500 mg junginio, gauto 5 pavyzdyje, ir 58 mg natrio hidrido maišoma 10 ml DMFA 30 minučių, po to pridedama 179 mg metiljodido ir 2 ml DMFA ir paliekama 4 val kt

maišant. Reakcijos terpė koncentruojama, ekstrahuojama vandeniui, po to ekstrahuojama etilacetatu. Džiovinama natrio sulfatu filtruojama ir išgarinamas tirpiklis. Likutis valomas chromatografijos būdu silicio okside, eliuojant mišiniu: heksanetilacetatas: (6/4; tūrio dalys). Išskiriamos 2 frakcijos:

- 90 mg junginio pagal 26 pavyzdį,
- 10 - 184 mg junginio pagal 27 pavyzdį.

BMR spektras:

26 Pavyzdys:

- 15 - 0,7 m.d.: t: 3H: CH₃-/nBu/,
- 1,2 m.d.: sek: 2H: CH₃-CH₂-,
- 20 - 1,4 m.d.: kv: 2H: CH₃-CH₂-CH₂-,
- 1,5-1,9 m.d.: m; 8H: ciklopentanas,
- 2,25 m.d.: t: 2H: CH₃-CH₂-CH₂-CH₂-,
- 25 - 4,15 m.d.: s: 3H: N-CH₃,
- 4,6 m.d.; s: 2H: -N-CH₂-C₆H₄-,
- 30 - 7 m.d.: AA', BB' sistema: 4H: CH₂-C₆H₄-,
- 7,3-7,75 m.d.: m: 4H: CH₂-C₆H₄-C₆H₄-.

27 Pavyzdys:

- 35 - 0,7 m.d.: t: 3H: CH-/nBu/,

- 1,15 m.d.: sek: 2H: $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$,
- 1,38 m.d.: kv: 2H: $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$,
- 5 - 1,5-1,9 m.d.: m: 8H: ciklopentanas,
- 2,2 m.d.: t: 2H: $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$,
- 3,35 m.d.; s: 3H: N-CH_3 ,
- 10 - 4,6 m.d.: s: 2H: $\text{-N-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-}$,
- 7 m.d.: AA', BB' sistema: 4H: $\text{N-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-}$,
- 15 - 7,4-7,8 m.d.: m: 4H: $\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-C}_6\text{H}_4\text{-}$.

28 Pavyzdys

20 2-n-butil-6-spirociklopentan-3-[(2'-/ tetrazol-5-il)
bifenil-4-il)metil]-4-/1H/-5,6-dihidro-4-pirimidinonas.

A/ Etilciklopentilidenacetatas.

25 6 g 80% natrio hidrido įdedama į 40 ml benzeno ir
temperatūroje, žemesnėje negu 35°C , po lašą pridedama
57,1 ml trietilfosfonoacetato. KT išlaikoma 1 val, tada
pridedama po lašą 24,3 ml ciklopentanono. Kaitinama
 65°C temperatūroje 15 min, po to atšaldoma iki kT ir
paviršiuje susidaręs skystis dekantuojamas. Pridedama
30 25 ml benzeno, 15 min kaitinama 65°C temperatūroje,
atšaldoma, dekantuojama, po to atskiriamas paviršiuje
plaukiantis skystis. Operacija dar kartą pakartojama.
Išgarinus gautą skystį, gaunama 42 g laukiamo produkto,
kuris distiliuojamas.

35

$T_{\text{vir.}} = 102^\circ\text{C}/11 \text{ mm gyvsidabrio stulpelio.}$

m=22,8 mg.

B/ /1-aminociklopentil/-acetamidas.

5 Prie ankstesnėje stadijoje gauto 20 g etil-
ciklopentilidenacetato pridedama 150 ml dujinio
amoniako ir kaitinama 72 val 150°C temperatūroje.
Išgarinus gautas produktas valomas chromatografijos
būdu silicio okside, eliuojant mišiniu: DChM-metanolis-
10 20% amoniakas (90/10/1; tūrio dalys). Gautas produktas
tirpinamas DChM, džiovinamas natrio sulfatu.
Filtruojamas, išgarinamas DCHM ir gaunama 7,2 g
laukiamo produkto.

15 C/ 2-n-butyl-6-spirociklopentan-4--/1H/-5,6/dihidro-
pirimidin-4-onas

Mišinys, kuriame yra 4,57 g / 1-aminociklopentil/-
acetamido, gauto ankstesnėje stadijoje, 25 ml metil-
20 ortovalerato ir keletas lašų acto rūgšties, kaitinama
18 val. 100°C temperatūroje. Išgarinus ortovalerato
perteklių, likutis ekstrahuojamas etilacetato-natrio
bikarbonato mišiniu, po to praplaunamas vandeniniu
natrio chlorido tirpalu, džiovinama natrio sulfatu, po
25 to valoma chromatografijos būdu silicio okside,
eliuojant mišiniu: DChM: metanolis (98/2; tūrio dalys).

m=5 g

30 - 0,75 m.d.: t: 3H: CH₃-/nBu/,

- 1,2 m.d.: sek: 2H: CH₃-CH₂-,

- 1,3-1,8 m.d.: m: 10H: CH₃-CH₂-CH₂- ir ciklopentanas,
35 - 2 m.d.: t: 2H: CH₃-CH₂-CH₂-CH₂-,

- 2,15 m.d.: sek: 2H: CH₂-CO,

- 9,95 m.d.:p.s.: 1H: NH.

5 Šis junginys yra tas, kuris gautas 10 pavyzdyje C stadijoje.

10 D/ 2-n-butil-4-spirociklopentan-1-/2'-(trifenilmetil-tetrazol-5-il) bifetil-4-il)metil/ pirimidin-6-onas

327 g 80% natrio hidroksido 30-yje ml DMFA ir 1,5 g pirimidinono, gauto ankstesnėje stadijoje, maišoma 30 min azoto atmosferoje ir pridedama 5,27 g 4-brommetil-2'-/trifenilmetil-tetrazol-5-il)bifetilo.

15 Maišoma 4 val kT, po to tirpikliai išgarinami, tada ekstrahuojama etilacetatu ir vandeniu, džiovinama natrio sulfatu ir koncentruojama. Gautas produktas valomas chromatografijos būdu silicio okside, eliuojant mišiniu: etilacetatas/heksanas (3/7; tūrio dalys).

20

m=3,2 g

25 E/ 3 g junginio, gauto ankstesnėje stadijoje, įdedama į 15 ml metanolio ir atšaldoma vandens-ledo vonioje, pridedama 2,2 ml 4 N HCl ir paliekama kT maišant 5 valandoms. Išgarinus ekstrahuojama etilacetatu ir vandeniu, po to pridedama natrio hidroksido, kad susidarytų šarminė terpė /pH=11/. Dekantuojama, vandens fazė praplaunama etilo eteriu ir toluenu, po to vėl eteriu. Po to nustatomas šios fazės pH=5 praskiesta chloro vandenilio rūgštimi, po to ekstrahuojama etilacetatu, džiovinama ir koncentruojama. Gautas produktas valomas silicio okside, eliuojant mišiniu DChM-metanolis (93/5; tūrio dalys). Gaunama 800 mg

35 laukiamo produkto.

BMR spektras:

- 0,85 m.d.: t: 3H:CH₃-/nBu/.
- 5 - 1,30 m.d.: sek: 2H: CH₃-CH₂-,
- 1,40-1,95 m.d.: m: 10H: CH₂-CH₂-CH₂-CH₃ ir ciklopentanas,
- 10 - 2,30 m.d.: t: 2H:CH₂-CH₂-CH₂-CH₄,
- 2.55 m.d.: s: 2H: CH₂-CO,
- 4,95 m.d.: s: 2HN-CH₂-C₆H₄-,
- 15 - 7,05 m.d.: m: 4H: CH₂-C₆H₄-,
- 7,55-7,82 m.d.: m: 4H: CH₂-C₆H₄-C₆H₄-.

20 29 Pavyzdys

2-n-butyl-3-/(2'-karboksibifenil-4-il)metil/-5-spirociklopentan-5-1H/-5,6- -dihidropirimidin-4-ono trifluoracetatas.

25

A/ Etilo 1-cianociklopentankarboksilatas

Šis junginys gaunamas Helv. Chem. Acta, 1952, 35 /7/ 2561, nurodytu būdu.

30

9,2 natrio ištirpinama 200 ml absoliutaus etanolio. Pusė susidariusio natrio etilato tirpalo kiekio supilama į kolbą. Į likusią pusę sudedama 24,88 g etilcianoacetato ir kaitinama, kol susidaro flegma.

35

Į kitą kolbą pripilama 43,19 g 1,4-dibrombutano, į reakcijos terpę po lašą vienu metu pridedama natrio

etilato ir 1,4-dibrombutano. Sudėjus viską į reakcijos terpę, 2 valandas šildoma lašant flegmai. Išgarinama, ekstrahuojant etilo eterio-vandens mišiniu, praplaunama prisotintu natrio chlorido tirpalu, po to džiovinama.

5 Gautas produktas distiliuojamas 115-120°C temperatūroje 11 mm gyvsidabrio stulpelio slėgyje.

m=24 g.

10 B/ 1-etilo-1-aminometilciklopentankarboksilatas.

Šis junginys susidaro etilo 1-cianociklopentankarboksilato katalitinio hidrinimo metu.

15 20 g etilo 1-cianociklopentankarboksilato įdedama į 200 ml etanolio ir 10% amoniako ir hidrinama 80°C temperatūroje 72 val 100 barų slėgyje panaudojant rodį aliuminio okside. Nufiltravus per celitą P ir išgarinus, likutis valomas chromatografijos būdu

20 silicio okside eliuojant mišiniu: DChM-metanolas-20% amoniakas (98/2/0,5; tūrio dalys).

m=12,8 g.

25 C/ 2-n-butil-5-spirociklopentan-4-/1H/-5,6-dihidropirimidin-4-onas.

Mišinys, kuriame yra 13,12 g junginio, gauto ankstesnėje stadijoje, ir 13,5 etilvalerimidato 100 ml ksileno, turinčio keletą lašų acto rūgšties, išlaikomas

30 13 val. lašant flegmai. Reakcijos terpė išgarinama, ekstrahuojama etilacetatu ir 10% natrio karbonato tirpalu, po to džiovinama ir koncentruojama.

35 m=14 g.

$T_{\text{lyd.}} = 89-91^{\circ}\text{C}$

BMR spektras:

- 5 - 0,80 m.d.: t: 3H: CH₃/nBu/,
 - 1,10-1,80 m.d.: m: 12H: CH₃-CH₂-CH₂- ir ciklopentanas,
 - 2,05 m.d.: t: 2H: CH₃-CH₂-CH₂-CH₂-,
 - 10 - 3,20 m.d.: s: 2H: CH₂ /pirimidinonas/,
 - 10 m.d.: s: 1H: NH-CO.

15 D/ 2-n-butil-5-spirociklopentan-3-/(2'-tret-butoksi-karbonilbifenil-4-il)-metil/-4/1H/-5,6-dihidro-pirimidin-4-onas

20 500 mg produkto 40 ml DMFA, gauto ankstesnėje stadijoje, argono atmosferoje, esant 80% 115 g natrio hidrido skystame aliejuje maišoma kT pusę valandos. Priedama 1,08 g 4-brommetil-2' tret-butoksikarbonilbifenilo ir išlaikoma 2 valandas maišant. Išgarinus likutis ekstrahuojamas etilacetato-vandens mišiniu,

25 praplaunamas prisotintu natrio chlorido tirpalu, po to džiovinama, koncentruojama ir likutis valomas chromatografijos būdu silicio okside eliuojant mišiniu: etilacetatas-heksanas (3/7; tūrio dalys).

30 m=280 mg.

35 E/ Ištirpinama 250 mg tret-butilo esterio, gauto ankstesnėje stadijoje, 10 ml DChM. Atšaldoma vandens-ledo vonioje, po to priedama 5 ml šaltos trifluoracto rūgšties ir paliekama 1 valandai šaltyje maišant, po to 1 valandai - kT. Išgarinama esant sumažintam slėgiui. Likutis ekstrahuojamas etilo eteriu, po to išgarinamas.

Operacija pakartojama 3 kartus, po to garinama, ir likutis ekstrahuojamas heksanu, susidaro milteliai, po to dekantuojama heksanu. Ekstrahuojama etilo eteriu, ir nuosėdos nufiltruojamos.

5

m=190 mg

$T_{lyd.}=153-155^{\circ}\text{C}$

10 BMR spektras:

- 0,85 m.d.: t: 3H: $\text{CH}_3/\text{nBu}/$,

- 1,35 m.d.: sek: 2H: $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$,

15

- 1,45-2,20 m.d.: m: 10H: $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ ir ciklopentanas,

- 2,80 m.d.: t: 2H: $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$,

20

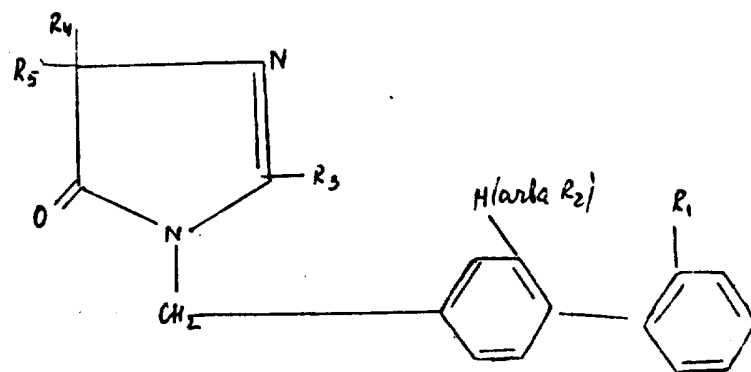
- 3,80 m.d.: s: 2H: $\text{CH}_2\text{-}$ /pirimidinonas/,

- 5,15 m.d.: s: 2H: $\text{N-CH}_2\text{-}$,

25

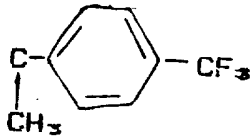
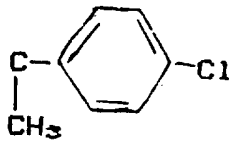
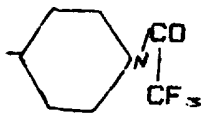
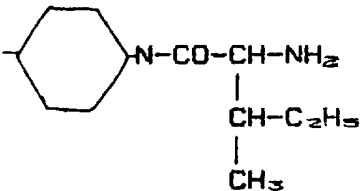
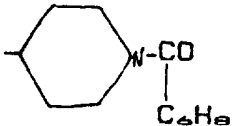
- 7,25 m.d.: m: 8H: aromatiniai protonai

1 lentelė



(I)

Pvz. Nr.	R_1	R_3	CR_4R_5	Drus- ka	$T_{lyd.}, ^\circ C$
30	CO_2H	$n-C_4H_9$	cikloheksanas	TFK	172-174
31	CO_2CH_3	$n-C_4H_9$	ciklopentanas	--	86-87
32*	CO_2H	$n-C_4H_9$	$C/CH_3/C_6H_5$	TFK	58-60
33	CO_2H	$n-C_4H_9$	$C/C_2H_5/2$	TFK	82-84
34	CO_2H_4	$n-C_3H_7$	ciklopentanas	TFK	164
35	/**/	$n-C_4H_9$	ciklopentanas	--	163-164
36	CO_2H	C_6H_5	ciklopentanas	TFK	178
37	CO_2H	$n-C_4H_9$	ciklopentanas	TFK	160-162
38	CO_2H	CH_3	ciklopentanas	TFK	140
39	CO_2H	$n-C_4H_9$	ciklopropanas	--	204-205
40	tetrazol-5-il	$-CH_2-CH_2-CH=CH_2$	ciklopentanas	--	110
41	-tetrazol-5-il	$n-C_4H_9$	cikloheksanas	--	130
42	-tetrazol-5-il	$n-C_3H_7$	cikloheksanas	--	141
43	CO_2H	ciklopentilas	ciklopentanas	TFK	82-88
44	CO_2H	$n-C_4H_{11}$	ciklopentanas	TFK	151
45	CO_2H	$CH_2-C_6H_5$	ciklopentanas	TFK	88
46	CO_2H	H	ciklopentanas	--	230
47	CO_2H	$n-C_4H_9$	ciklobutanas	TFK	178
48	CO_2H	$n-C_4H_9$	ciklododekanas	TFK	130-135
49	CO_2H	$n-C_4H_9$	2-adamantamas	TFK	164-166
50	CO_2H	$n-C_4H_9$	/4-fenil/- cikloheksanas	TFK	155-157

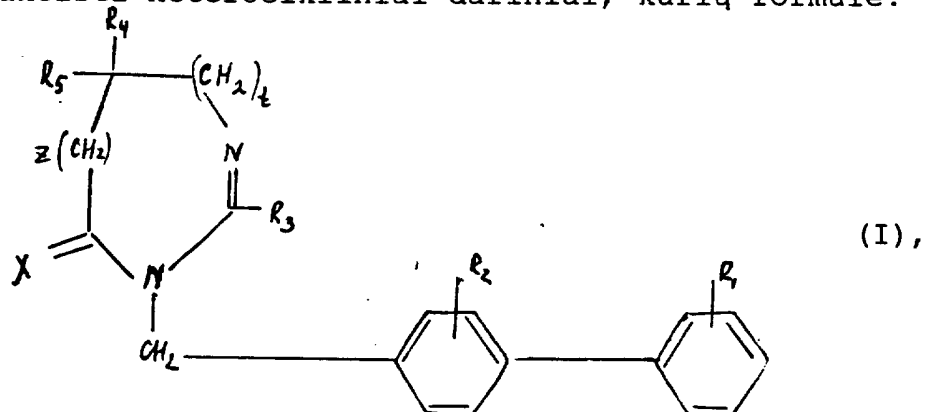
Pvz. Nr.	R ₁	R ₃	CR ₄ R ₅	Drus- ka	T _{lyd.} , °C
51	CO ₂ H	n-C ₄ H ₉	/4-metil/- cikloheksanas	TFK	198-200
52	CO ₂ H	n-C ₄ H ₉	/N-acetil/-4- piperidin	TFK	90-95
53	CO ₂ H	C ₃ H ₇	ciklopentanas	--	141-143
54*	CO ₂ H	n-C ₄ H ₉		CF ₃ --	207-209
55*	CO ₂ H	n-C ₄ H ₉		TFK	105
56	CO ₂ H	n-C ₄ H ₉		TFK	95-105
57	CO ₂ H	n-C ₄ H ₉		TFK	125-135
58	CO ₂ H	n-C ₄ H ₉		TFK	85-90

* šių junginių anglis yra asimetrinė, ir jie išskiriami optinių izomerų mišinio pavidalu.

** : R₁=H ir R₂=CO₂H.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. N-pakeisti heterocikliniai dariniai, kurių formulė:



kurioje:

5

-R₁ ir R₂ yra vienodi arba skirtingi ir, nepriklausomai vienas nuo kito, kiekvienas jų yra arba vandenilis arba grupė, parinkta iš alkilo C₁-C₆, C₁-C₄-alkoksilo, amino, aminometilo, karboksilo, alkoksikarbonilo, kurio alkoksigrupė yra C₁-C₄ tipo, ciano, tetrazolino, metiltetrazolino, metilsulfanilamino, trifluormetilsulfonilamino, trifluormetilsulfonilaminometilo, N-cianoacetamido, N-hidroksiacetamido, N-[(4-karboksi)-1,3-tiazol-2-il]acetamido, ureido, 2-cianoguanidin-karbonilo, 2-cianoguanidinmetilo, imidazol-1-il-karbonilo, 3-ciano-2-metilizotioureidmetilo grupių, tuo atveju, jei mažiausiai bent vienas pakaitų R₁ ir R₂ skiriasi nuo vandenilio;

20

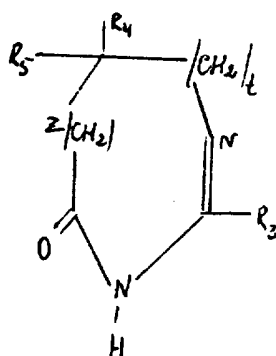
-R₃ yra vandenilis, alkilas C₁-C₆, nepakeistas arba pakeistas vienu ar keliais halogeno atomais, alkenilas C₂-C₆, cikloalkilas C₃-C₇, fenilas, fenilalkilas, kurio alkilas yra C₁-C₃ tipo, fenilalkenilas, kurio alkenilas yra C₂-C₃ tipo, be to, nurodytos fenilo grupės yra viena arba keletą kartų nepakeistos arba pakeistos halogeno atomu, alkilu C₁-C₆, halogenalkilu C₁-C₄, poli-halogenalkilu C₁-C₄, hidroksilu arba alkoksigrupe C₁-C₄;

25

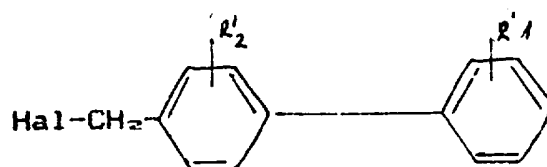
- R₄ ir R₅ kiekvienas, nepriklausomai vienas nuo kito, yra alkilas C₁-C₆, fenilas, fenilalkilas, kuriame alkilas yra C₁-C₃ tipo, be to, nurodytos alkilo, fenilo ir fenilalkilo grupės yra nepakeistos arba pakeistos
- 5 vienu arba keliais halogeno atomais arba viena grupe, parinkta iš perfluoralkilo C₁-C₄, hidroksilo, alkoksigrupių C₁-C₄;
- arba R₄ ir R₅ kartu sudaro grupę, kurios formulė
- 10 =CR₇R₈, ir R₇ yra vandenilis, alkilas C₁-C₄ arba fenilas, R₈ yra alkilas C₁-C₄ arba fenilas;
- arba R₄ ir R₅, kartu sujungti, yra arba grupė, kurios formulė (CH₂)_n, arba grupė, turinti formulę
- 15 (CH₂)_p γ (CH₂)_q, kur gama yra arba deguonies atomas, arba sieros atomas, arba anglies atomas, pakeistas alkilu C₁-C₄, fenilu arba fenilalkilu, turinčiu alkilą C₁-C₃ tipo, arba grupe N-R₆, kurioje R₆ yra vandenilis, alkilas C₁-C₄ tipo, fenilalkilas, kurio alkilas yra C₁-
- 20 C₃ tipo, alkilkarbonilas C₁-C₄, halogenalkilkarbonilas C₁-C₄, polihalogenalkilkarbonilas C₁-C₄, benzoilas, alfa-aminoacilas arba N-apsaugos grupė, arba R₄ ir R₅, kartu su anglies, prie kurio jie prijungti, atomu sudaro indaną arba adamantaną;
- 25 -p+q=m;
- n yra sveikas skaičius nuo 2 iki 11;
- 30 -m yra sveikas skaičius nuo 2 iki 5;
- X yra deguonies atomas arba sieros atomas;
- Z ir t lygūs nuliui arba vienas šių indeksų lygus
- 35 nuliui, o kitas yra vienetas;
- arba jo druska.

2. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R_1 yra orto-padėtyje ir yra karboksigrupė arba tetrazolo grupė, o R_2 yra vandenilis.
- 5 3. Junginys pagal vieną iš 1 ir 2 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R_4 ir R_5 su anglies, prie kurio jie prijungti, atomu sudaro ciklopentaną arba cikloheksaną.
- 10 4. Junginys pagal vieną iš 1-3 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R_3 yra linijinė alkilo grupė C_1-C_6 .
- 15 5. Junginys pagal vieną iš 1-4 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad X yra deguonis.
6. Junginys pagal vieną iš 1-5 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad $Z=t=0$.
- 20 7. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis yra 2-n-butil-4-spirociklopentan-1-[(2'-(tetrazol-5-il)bifenil-4-il)metil]-2-imidazolin-5-onas arba viena jo druskų su rūgštimi arba bazėmis.
- 25 8. I formulės junginio pagal vieną iš 1-7 punktų gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad:

a) vykdo heterociklinio darinio, turinčio formulę:



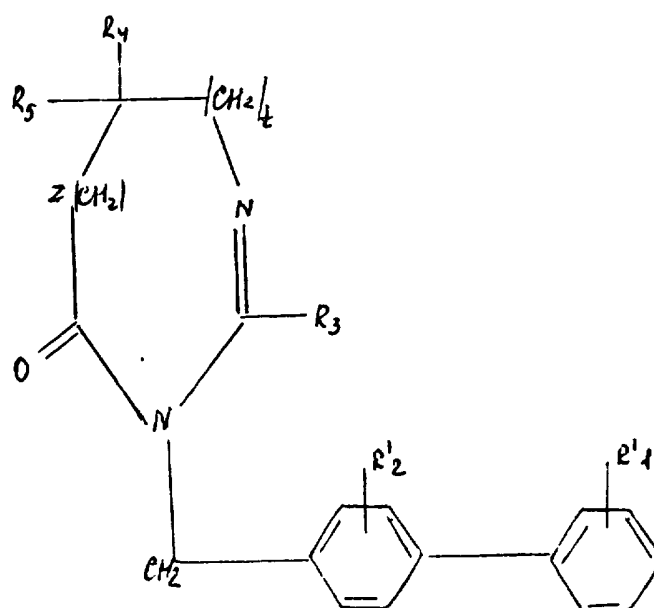
kurioje Z, t, R₃, R₄ ir R₅ reikšmės yra tokios pat, kaip ir (I) junginio pagal 1 punktą, reakcija su (bifenil-4-il)metilo dariniu, kurio formulė:



3,

5 kurioje Hal yra halogeno atomas, o R'₁ ir R'₂ yra atitinkamai arba R₁ ir R₂, arba grupuotė - R₁ ir R₂ pirmtakas;

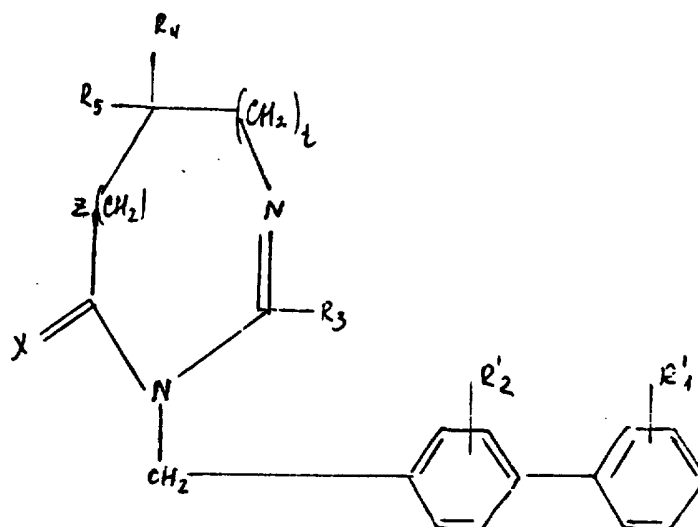
b1) jeigu reikalinga, tokiu būdu gautą junginį, kurio formulė:



4

10 veikia Lawesson reagentu: 2,4-bis-(4-metoksifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetan-2,4-disulfidu;

c1) junginio, gauto a1) ir b1) stadijose, kurio formulė:

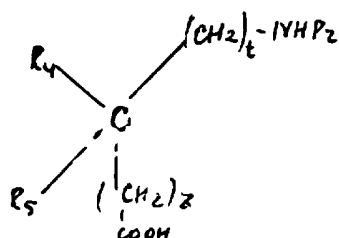


5

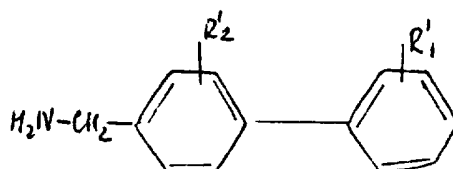
kurioje X yra deguonies atomas arba sieros atomas, grupes R'_1 ir R'_2 pakeičia atitinkamai grupėmis R_1 ir/arba R , norint gauti (I) junginį.

- 5 9. (I) formulės junginio pagal vieną iš 1-7 punktų gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad a2) amino rūgštis, kurios formulė:

7



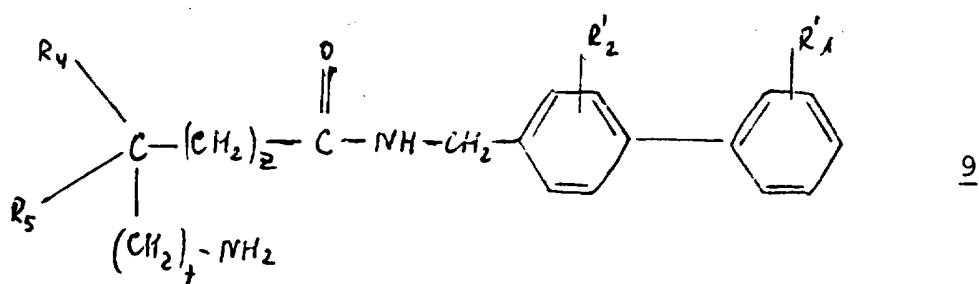
- 10 kurioje Z, t, R_4 ir R_5 reikšmės yra tokios pat, kaip nurodyta (I) junginiui pagal 1 punktą, ir kurioje aminogrupė apsaugota Pr grupe, reaguoja su (bifenil-4-il)metilamino dariniu, turinčiu formulę:



8

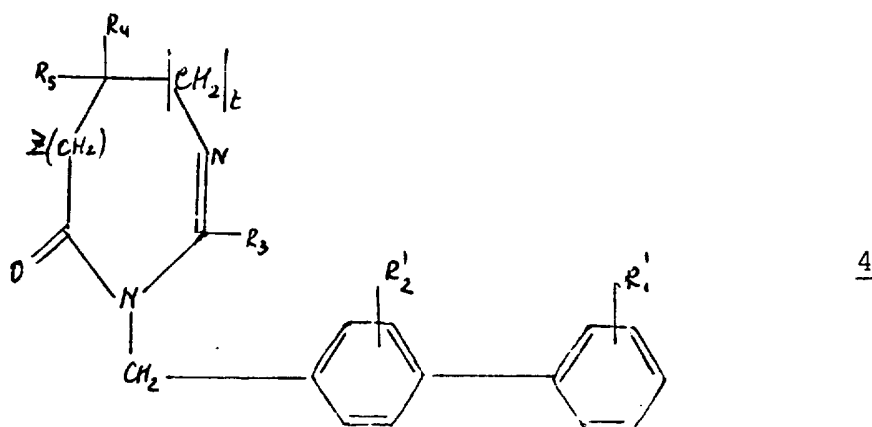
kurioje R'_1 ir R'_2 yra atitinkamai arba R_1 ir R_2 , arba grupuotė - R_1 ir R_2 pirmtakas;

b2) pašalinus nuo aminogrupės apsauginę grupę, nurodytu būdu gautą junginį, turintį formulę:



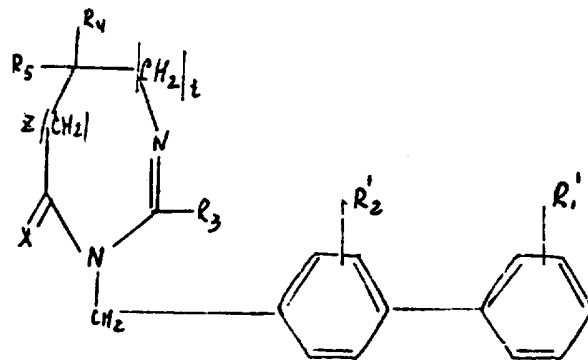
po to veikia ortorūgšties alkilo esteriu, kurio formulė $R_3C(OR)_3$ (10), kurioje R_3 reikšmės yra tokios, kokios nurodytos (I) junginiui pagal 1 punktą, o R yra alkilas C_1-C_4 ;

c2) esant būtinumui, tokiu būdu gautą junginį, turintį formulę:



10 veikia Lawesson reagentu: 2,4-bis-(4-metoksifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetan-2,4-disulfidu;

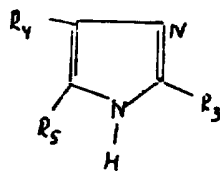
d2) tokiu būdu b2 arba c2 stadijose gautą junginį, kurio formulė:



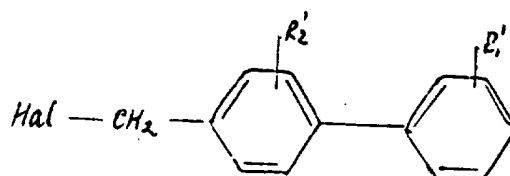
po to veikia sąlygose, tinkančiose (I) junginio gavimui, paverčiant R'_2 ir/arba R'_1 grupes atitinkamai R_2 ir/arba R_1 grupėmis.

- 5 10. (I) formulės junginio pagal 6 punktą gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad:

a3) imidazolo darinį, turintį formulę

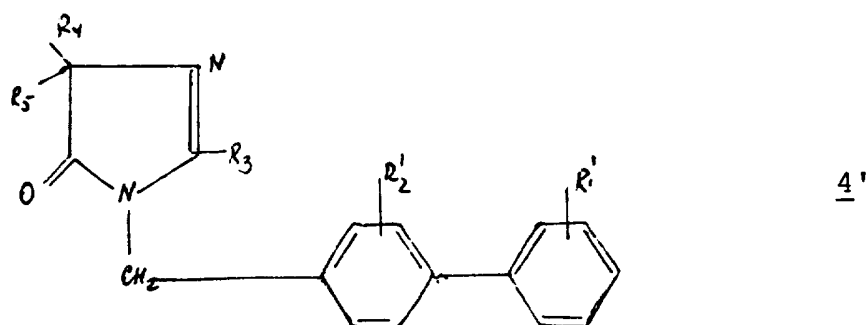


- 10 kurioje R_3 , R_4 , R_5 reikšmės yra tokios, kokios nurodytos (I) junginiui pagal 1 punktą, veikia (bifenil-4-il)metilo dariniu, kurio formulė



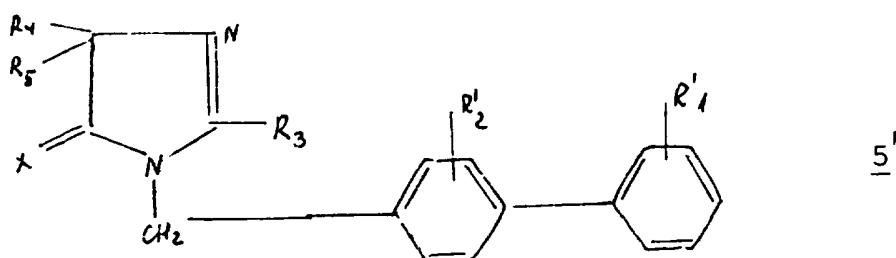
- 15 ir kurioje Hal yra halogeno atomas, o R'_1 ir R'_2 yra atitinkamai arba R_1 ir R_2 arba grupuotė $-R_1$ ir R_2 pirmtakas, esant deguoniui ir veikiant ultravioletiniais spinduliais šarminėje aplinkoje.

b3) esant būtinumui, tokiu būdu gautą junginį, kurio formulė:



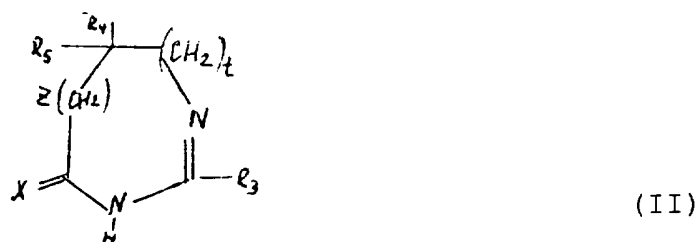
veikia Lawesson reagentu: 2,4-bis-(4-metoksifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfenat-2,4-disulfidu;

5 c3) tokiu būdu b3) ir c3) stadijose gautą junginį, kurio formulė:



po to veikia tokiose sąlygose, kurios tinkamos (I) junginio gavimui, paverčiant R'1 ir/arba R'2 grupes atitinkamai R1 ir/ arba R2 grupėmis.

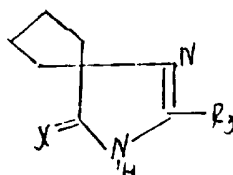
10 11. Tarpiniai junginiai, turintys formulę:



kurioje:

- 5 - R_3 yra vandenilis, alkilas C_1-C_6 , nepakeistas arba pakeistas vienu arba keliais halogeno atomais, alkenilas C_2-C_6 , cikloalkilas C_3-C_7 , fenilas, fenilalkilas, kurio alkilas C_1-C_3 tipo, fenilalkenilas, turintis alkenilą C_2-C_3 tipo, be to, nurodytos fenilo grupės yra nepakeistos arba pakeistos vieną arba keletą kartų halogeno atomais, alkilu C_1-C_4 , hidroksilu arba alkoksigrupe C_1-C_4 ;
- 10 - R_4 ir R_5 kiekvienas, nepriklausomai vienas nuo kito, yra alkilas C_1-C_6 , fenilas, fenilalkilas, kurio alkilas yra C_1-C_3 tipo, be to, nurodytos alkilo, fenilo ir fenilalkilo grupės yra nepakeistos arba pakeistos vienu arba keliais halogeno atomais arba viena grupe,
- 15 parinkta iš perfluoralkilo C_1-C_4 , hidroksilo, alkoksigrupės C_1-C_4 ;
- arba R_4 ir R_5 kartu sudaro grupę, turinčią formulę $=CR_7R_8$, kurioje R_7 yra vandenilis, alkilas C_1-C_4 arba fenilas, o R_8 yra alkilas C_1-C_4 arba fenilas;
- 20 - arba R_4 ir R_5 , sujungti kartu, yra arba grupė, kurios formulė $(CH_2)_n$, arba grupė, turinti formulę $(CH_2)_p$ γ $(CH_2)_q$, kurioje γ yra arba deguonies atomas,
- 25 arba sieros atomas, arba anglies atomas, pakeistas alkilu C_1-C_4 , fenilu arba fenilalkilu, kurio alkilas yra C_1-C_3 tipo, arba grupe $N-R_6$, kurije R_6 yra vandenilis, alkilas C_1-C_4 , fenilalkilas, kurio alkilas yra C_1-C_3 tipo, alkilkarbonilas C_1-C_4 , halogenalkilkarbonilas C_1-C_4 , polihalogenalkilkarbonilas C_1-C_4 , benzoilas,
- 30 alfa-aminoacilas arba N-apsaugos grupė, arba R_4 ir R_5 kartu su anglies, prie kurio jie prijungti, atomu sudaro indaną arba adamantaną;
- 35 - $p+q=m$;
- n yra sveikas skaičius nuo 2 iki 4;

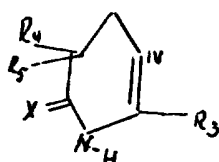
- m yra sveikas skaičius nuo 2 iki 5;
 - X yra deguonies atomas arba sieros atomas;
 - 5 - Z ir t lygūs nuliui arba vienas šių indeksų lygus nuliui, o kitas lygus vienetui, apribojant tuo, kad:
 - 10 - jeigu Z ir t lygūs nuliui, o X yra deguonies atomas, tai R_4 ir R_5 nėra:
 - 15 - alkilas C_1-C_6 , fenilas, fenilalkilas, kuriame alkilas yra C_1-C_3 tipo, be to, nurodytos alkilo, fenilo ir fenilalkilo grupės yra nepakeistos arba pakeistos vienu arba keliais halogeno atomais arba viena grupe, parinkta iš perfluoralkilo C_1-C_4 , hidroksilo, alkoksigrupės C_1-C_4 ;
 - 20 - arba R_4 ir R_5 , sujungti kartu, nėra $N-R_6$ grupė, kurioje R_6 yra vandenilis, alkilas C_1-C_4 , fenilalkilas, turintis C_1-C_3 tipo alkilą;
 - 25 - n nėra 6; arba kai R_3 yra pakeistas fenilas, o R_4 ir R_5 kartu nėra $(CH_2)_n$ grupė, kurioje n yra tarp 3 ir 5;
 - 30 - o kai $Z=1$, ir R_3 yra fenilas, tai R_4 ir R_5 , kiekvienas jų, nėra metilas.
12. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n -
t i s tuo, kad turi formulę:



(II')

kurioje X yra deguonies atomas arba sieros atomas, o R_3 yra vandenilis, alkilas C_1-C_6 , nepakeistas arba pakeistas vienu arba keliais halogeno atomais; alkenilas C_2-C_6 , cikloalkilas C_3-C_7 , fenilas, fenilalkilas, kurio alkilas yra C_1-C_3 tipo, fenilalkenilas, kurio alkilas yra C_1-C_3 tipo, be to, nurodytos fenilo grupės yra nepakeistos arba pakeistos vieną arba keletą kartų halogeno atomu, alkilu C_1-C_4 , halogenalkilu C_1-C_4 , polihalogenalkilu C_1-C_4 , hidroksilu arba alkoksigrupe C_1-C_4 .

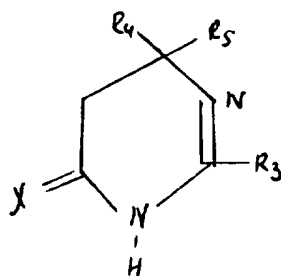
13. Junginys pagal 11 punktą, b e s i s k i r i a n - t i s tuo, kad turi formulę:



(II'')

kurioje R_3 , R_4 , R_5 ir X reikšmės tokios, kaip nurodytos aukščiau (11) junginiui pagal 10 punktą.

14. Junginys pagal 11 punktą, b e s i s k i r i a n - t i s tuo, kad turi formulę:



(II''')

kurioje

- R_3 yra vandenilis, alkilas C_1-C_6 , nepakeistas arba pakeistas vienu arba keliais halogeno atomais, alkenilas C_2-C_6 , cikloalkilas C_3-C_7 , fenilas, fenilalkilas, kuriame alkilas yra C_1-C_3 tipo, fenilalkenilas, kurio alkenilas yra C_2-C_3 tipo, be to, nurodytos fenilo grupės yra nepakeistos arba pakeistos vieną arba keletą kartų

halogeno atomu, alkilu C_1-C_4 , halogenalkilu C_1-C_4 , polihalogenalkilu C_1-C_4 , hidroksilu arba alkoksigrupe C_1-C_4 ;

- 5 - R_4 ir R_5 kiekvienas, nepriklausomai vienas nuo kito, yra alkilas C_1-C_6 , fenilas, fenilalkilas, kuriame alkilas yra C_1-C_3 tipo, be to, nurodytos alkilo, fenilo ir fenilalkilo grupės yra nepakeistos arba pakeistos vienu arba keliais halogeno atomais arba viena grupe,
- 10 parinkta iš perfluoralkilo C_1-C_4 , hidroksilo, alkoksigrupių C_1-C_4 ;

arba R_4 ir R_5 kartu sudaro grupę, turinčią formulę $=CR_7R_8$, kurioje R_7 yra vandenilis, alkilas C_1-C_4 arba

15 fenilas, o R_8 yra alkilas C_1-C_4 arba fenilas;

- arba R_4 ir R_5 , kartu sujungti, sudaro arba grupę, kurios formulė $(CH_2)_n$, arba grupę, turinčią formulę $(CH_2)_p$ γ $(CH_2)_q$, kurioje γ yra arba deguonies atomas,
- 20 arba sieros atomas, arba anglies atomas, pakeistas alkilu C_1-C_4 , fenilu arba fenilalkilu, kurio alkilas yra C_1-C_3 tipo, arba grupė $N-R_6$, kurioje R_6 yra vandenilis, alkilas C_1-C_4 , fenilalkilas, kurio alkilas yra C_1-C_3 tipo, alkilkarbonilas C_1-C_4 , halogenalkilkarbonilas
- 25 C_1-C_4 , polihalogenalkilkarbonilas C_1-C_4 , benzoilas, alfa-aminoacilas arba N-apsaugos grupė, arba R_4 ir R_5 , kartu su anglies, prie kurio jie prijungti, atomu sudaro indaną arba adamantaną;

- 30 - $p+q=m$;

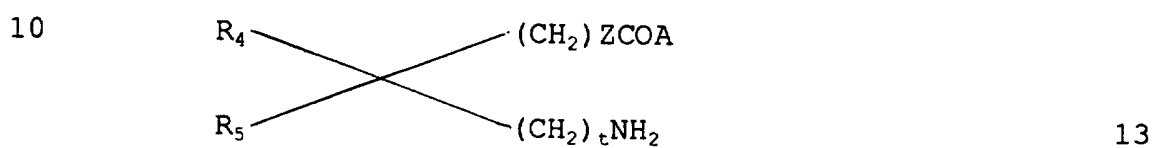
- n yra sveikas skaičius nuo 1 iki 11;

- m yra sveikas skaičius nuo 2 iki 5;

- X yra deguonies atomas arba sieros atomas, apribojant tuo, kad R_3 nėra fenilas, kai R_4 ir R_5 kiekvienas yra metilas.

- 5 15. Junginio pagal vieną iš 11-14 punktų gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad

- junginį, kurio formulė:

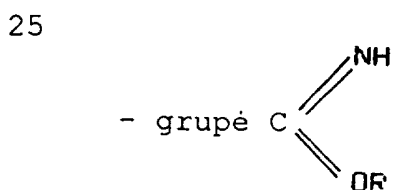


- 15 ir kurioje R_4 ir R_5 reikšmės yra tokios, kokios buvo nurodytos anksčiau (11) junginiui pagal 10 punktą, o A yra OH, NH_2 arba OR' , be to, R' yra vandenilis arba alkilas C_1-C_4 , veikia junginiu, turinčiu formulę:



- 20 kurioje R_3 reikšmės tokios, kaip nurodytos aukščiau (11) junginiui pagal 10 punktą, o B yra:

- grupė $C(OR)_3$;



- 30 - arba grupė $COHal$;

be to, R yra alkilas C_1-C_4 , o Hal yra halogeno atomas, tinkamesnis chloras;

- 35 - po to, esant būtinumui, tokiu būdu gautą junginį veikia Lawesson reagentu: 2,4-bis-(4-metoksifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfatan-2,4-disulfidu.

16. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad kaip aktyvi medžiaga į ją įeina junginys pagal vieną iš 1-7 punktų.
- 5
17. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad į ją įeina junginys pagal vieną iš 1-7 punktų, kombinacijoje su beta-blokuojančiu junginiu.
- 10
18. Farmacinė kompozicija, b e s i s i r i a n t i tuo, kad į ją įeina junginys pagal vieną iš 1-7 punktų, kombinacijoje su diuretiku.
- 15
19. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad į ją įeina junginys pagal vieną iš 1-7 punktų, kombinacijoje su nesteroidiniu prieš uždegiminį junginiu.
- 20
20. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad į ją įeina junginys pagal vieną iš 1-7 punktų, kombinacijoje su kalcio antagonistu.
- 25
21. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad į ją įeina junginys pagal vieną iš 1-7 punktų, kombinacijoje su trankvilizatoriumi.