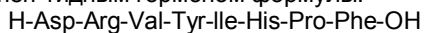


Настоящее изобретение относится к новым биологическим активным соединениям. В частности, изобретение относится к N-замещенным гетероциклическим производным, к производным пи-римидина и имидазолина - промежуточным соединениям для получения замещенных гетероциклических производных, и к фармацевтической композиции на основе замещенных гетероциклических производных.

Соединения в соответствии с изобретением обладают антагонистическим действием по отношению к ангиотензину II, который является пептидным гормоном формулы:

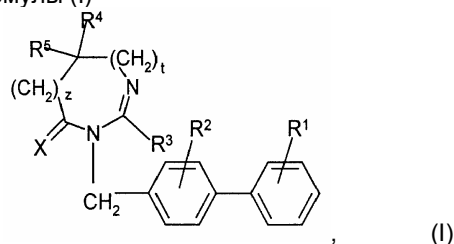


Ангиотензин II является мощным вазопрессором, и представляет собой биологически активный продукт в системе ренин-ангиотензин; ренин воздействует на ангиотензиноген плазмы с получением ангиотензина I, который превращается в ангиотензин II под действием фермента, осуществляющего конверсию ангиотензина I.

Соединения согласно изобретению являются непептидными соединениями. Ингибируя действие ангиотензина II на соответствующие рецепторы, соединения в соответствии с изобретением препятствуют, в частности, увеличению кровяного давления, создаваемого в результате взаимодействия гормон - рецептор, они обладают также другими физиологическими действиями на уровне центральной нервной системы.

Таким образом, новые соединения могут быть полезны при лечении таких сердечно-сосудистых заболеваний, как гипертензия, сердечная недостаточность, а также при лечении заболеваний центральной нервной системы, при лечении глаукомы и диабетической ретинопатии.

Предметом настоящего изобретения являются соединения формулы (I)



где:

R<sup>1</sup> представляет собой атом водорода, карбоксигруппу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкоксикарбонильную группу, тетразолил, метилтетразолил, трифторметил-сульфониламиногруппу, трифторметилсульфониламинометил, циано, N-цианокарбамоил, N-гидроксикарбамоил, N-(4-карбокси-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил, уреидо, 2-цианогуанидинкарбонил, имидазол-1-илкарбонил, 2-цианогуанидинометил, 3-циано-метилизотиоуреидометил, при условии, что по меньшей мере один из заместителей R<sup>1</sup> или R<sup>2</sup> отличается от водорода,

R<sup>2</sup> представляет собой атом водорода или -COOH,

R<sup>3</sup> представляет собой водород, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими атомами галогена, C<sub>4</sub>-алкенил, циклопентил, фенил, фенил(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкил,

R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> представляют собой, каждый независимо, метил или фенил, или R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> вместе образуют группу формулы =CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, в которой R<sup>7</sup> представляет собой водород, (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)алкил, фенил, и R<sup>8</sup> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)алкил, фенил, причем указанные фенильные группы не замещены или замещены атомом галогена или трифторметилом,

или R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup>, соединенные вместе, представляют собой группу формулы (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, где n=2-11, либо группу формулы -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Y(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, в которой Y представляет собой атом кислорода, атом углерода, замещенный метилом или фенилом, или группу N-R<sup>6</sup>, в которой R<sup>6</sup> представляет собой водород, ацетил, трифторметилкарбонил, бензил, бензоил, α-аминоацил, N-защитную группу,

или R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup>, соединенные вместе с атомом углерода, с которым они связаны, образуют индан или адамантан,

X представляет собой атом кислорода или серы,

z и t равны нулю или один из этих индексов равен нулю, а другой - единице, и их соли.

Если соединение по изобретению имеет асимметрический углерод, то изобретение включает 2 оптических изомера этого соединения.

Соли соединений формулы (I) включают соли с минеральными или органическими кислотами, которые позволяют выделять или кристаллизовать соединения формулы (I), такими как пикриновая, щавелевая кислота или оптически активная кислота, например, миндальная или камфорсульфонокислота, или которые образуют фармацевтически приемлемые соли, такие как гидрохлориды, гидробромиды, сульфаты, гидросульфаты, дигидрофосфаты, метансульфонаты, метилсульфаты, малеаты, фумараты, 2-нафталинсульфонаты.

Соли соединений формулы (I) включают также соли с органическими и минеральными основаниями, например, соли щелочных или щелочно-земельных металлов, такие как соли натрия, калия, кальция, причем соли натрия и калия предпочтительны, или с третичным амином, таким как триметамол, или же соли аргинина, лизина или любого физиологически приемлемого амина.

В настоящем описании под атомом галогена понимают атом брома, хлора или фтора; под N-защитной группой (обозначаемой также как P<sub>1</sub>) понимают группу, используемую обычно в химии пептидов для

обеспечения временной защиты аминогруппы, такую, как например, группу БОК, Z, ФМОК или бензильную группу, под этерифицированной карбоксигруппой понимают сложный эфир, неустойчивый в соответствующих условиях, как например, метиловый, этиловый, бензиловый или третбутиловый сложный эфир. "Алкилом" обозначают остатки алифатических насыщенных углеводородов, линейных или разветвленных.

Предпочтительными соединениями являются:

соединения формулы (I), в которой  $R_1$  находится в ортоположении и представляет собой карбоксигруппу или тетразолил, а  $R_2$  является водородом;

соединения формулы (I), в которых  $R_4$  и  $R_5$  образуют вместе с углеродом, с которым они связаны, циклопентан или циклогексан;

соединения формулы (I), в которых  $R_3$  представляет собой линейную алкильную группу  $C_1-C_6$ ;

соединения формулы (I), в которых X представляет собой атом кислорода;

соединения формулы (I), в которых  $Z=t=0$ .

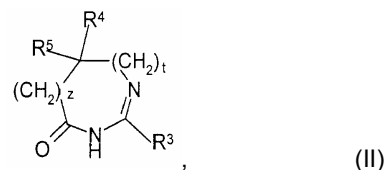
В описании и в примерах используются следующие сокращения:

Et	этил
н-Ви, т-Ви	н-бутил, трет-бутил
ДМФА	диметилформамид
ТГФ	тетрагидрофуран
ДХМ	дихлорметан
НБС	N-бромсукцинимид
ДЦК	дициклогексилкарбодиимид
ДИПЭА	диизопропилэтиламин
Эфир	этиловый эфир
ТФК	трифторуксусная кислота
Z	бензилоксикарбонил
БОК	трет-бутоксикарбонил
БОФ	гексафторфосфат бензотриазол-илокситрисдиметиламинофосфония
ФМОК	флуоренилметипоксикарбонил

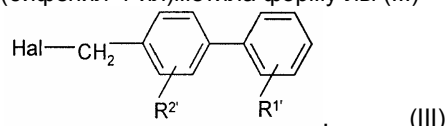
Соединения формулы 1 могут быть получены согласно одному из нижеописанных способов, называемому способ 1, способ 2 и способ 3.

Способ 1

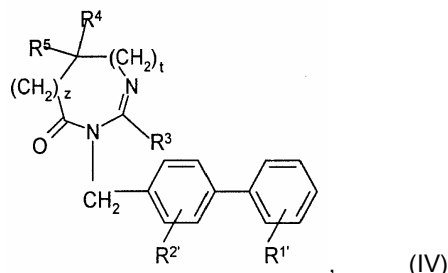
а1) вводят в реакцию соединения формулы (II)



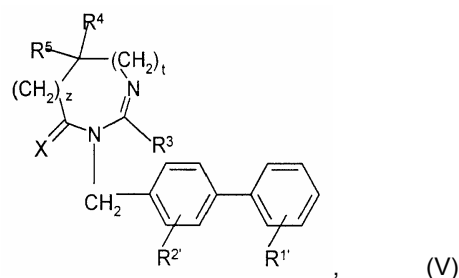
где заместители имеют значения, указанные выше, с производным (бифенил-4-ил)метила формулы (III)



где Hal представляет собой галоген,  $R^{1'}$  и  $R^{2'}$  представляют собой, соответственно, свободные или защищенные  $R^1$  или  $R^2$  группы, с получением соединения формулы (IV)



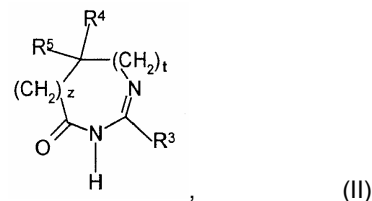
б1) при необходимости, соединение формулы (IV) обрабатывают реактивом Lawesson [2,4-бис(4-метоксифенил)-1,3-дитиа-2,4-дифосфенат-2,4-дисульфид], с получением соединения формулы (V)



в1) при необходимости, с соединений формул (IV) и (V), где R<sup>1'</sup> и R<sup>2'</sup> представляют собой, соответственно, защищенные R<sup>1</sup> или R<sup>2</sup> группы, снимают защитные группы, с получением соединений формулы (I), которые, при необходимости, переводят в соль.

Соединения формулы (II), описанные ниже, являются новыми.

Таким образом, изобретение относится также к соединениям формулы II:



где

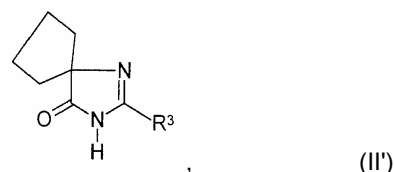
R<sup>3</sup> представляет собой водород, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими атомами галогена, винил, циклопентил, фенил, фенил(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкил,

R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> представляют собой, каждый независимо, метил или фенил, или R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> вместе образуют группу формулы =CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, в которой R<sup>7</sup> представляет собой водород, (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)алкил, фенил, а R<sup>8</sup> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)алкил, фенил, незамещенный или замещенный атомом галогена или трифторметилом,

или R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup>, соединенные вместе, представляют собой группу формулы (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, где n=2-11, либо группу формулы -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Y(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, в которой Y представляет собой атом кислорода, атом углерода, замещенный метилом или фенилом, или группу N-R<sup>6</sup>, в которой R<sup>6</sup> представляет собой водород, ацетил, трифторметилкарбонил, бензил, бензоил, α-аминоацил, N-защитную группу, или R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup>, соединенные вместе с атомом углерода, с которым они связаны, образуют индан или адамантан,

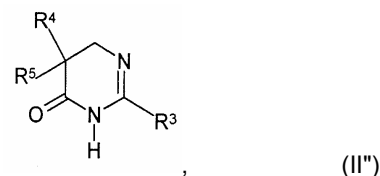
z и t равны нулю или один из этих индексов равен нулю, а другой - единице, и их соли

Среди производных формулы (II) соединения, в которых z=t=0, а R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> вместе с углеродом, с которым они связаны, образуют циклопентан, являются предпочтительными соединениями. Эти соединения отвечают формуле (II'):



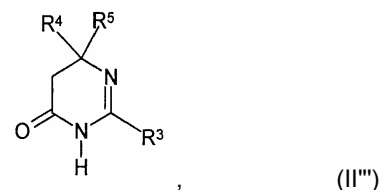
в которой R<sub>3</sub> представляет собой водород, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими атомами галогена, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкенил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил, фенил, фенилалкил, с алкильной частью C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

Соединения (II), в которых z=0 и t=1, формулы (II'')



в которой R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> и X имеют значения, данные выше для соединения (II), являются также предпочтительными соединениями.

Наконец, соединения (II), в которых Z=1 и t=0, формулы (II''')



где

R<sup>3</sup> представляет собой водород, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими атомами галогена, винил, циклопен-тил, фенил, фенил(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкил,

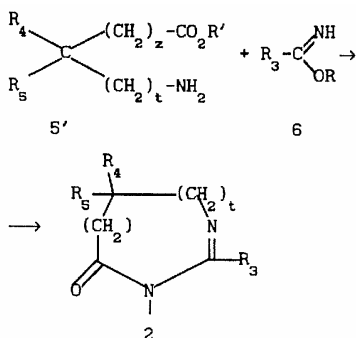
$R^4$  и  $R^5$  представляют собой, каждый независимо, метил или фенил, или  $R^4$  и  $R^5$  вместе образуют группу формулы  $=CR^7R^8$ , в которой  $R^7$  представляет собой водо-род, а  $R^8$  представляет собой  $(C_1-C_2)$ алкил,

или R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup>, соединенные вместе, представляют собой группу формулы (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, где n=3-11, либо группу формулы -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Y(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, в которой Y представляет собой атом кислорода, атом углерода, замещенный метилом или фенилом, или группу N-R<sup>6</sup>, в которой R<sup>6</sup> представляет собой водород, ацетил, трифторметилкарбонил, бензил, бензоил, α-аминокислоту или N-защитную группу

или R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup>, соединенные вместе с атомом углерода, с которым они связаны, образуют индан или адамантан,

при условии, что  $R^3$  отличается от фенила, ес-ли  $R^4$  и  $R^5$  каждый представляет собой метил.

Производные формулы (II) получают известными методами. Например, можно использовать метод, описанный Jacquier et al. (Bull. Chim. Soc. France. 1971, 3, 1040-1051) или Brunken et Bach (Chem. Ber. 1956, 89, 1363-1373), и подействовать алкилимидадом на аминокислоту или ее сложный эфир в соответствии со следующей реакционной схемой:



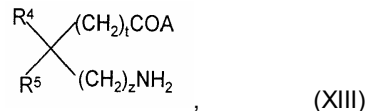
в которой R представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, R' представляет собой водород или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, а R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, Z и t являются такими, как определено выше для соединения (I).

Эта реакция осуществляется в кислой среде при нагревании в инертном растворителе, таком как ксилол или толуол.

В соответствии с другим объектом данного изобретения, соединения формулы (II) получают введением соединения формулы

 $R^3-B$ 

где  $R^3$  имеет значения, указанные выше, и В представляет собой группы  $-C(OR)_3$ ,  $-C(NH)OR$ ,  $COHal$ , где R является  $(C_1-C_4)$ алкилом, Hal - атом галогена, предпочтительно хлор, в реакцию с соединением формулы (XIII)



где  $R^4$  и  $R^5$  имеют значения, указанные выше,

А представляет собой гидроксигруппу, amino-группу или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкоксигруппу; при необходимости, полученное соединение обрабатывают реактивом Lawesson [2,4-бис(4-метоксифенил)-1,3-дитиа-2,4-дифосфенат-2,4-дисульфид].

Производное (4-бифенилил)-метила (III) получается в соответствии со способом, описанным в заявке на европейский патент ЕП 324377.

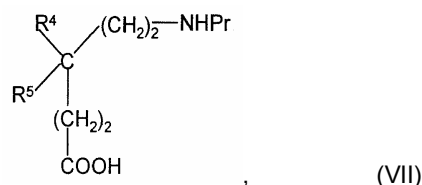
Превращение группы, R'1 и/или R'2 в группу R1 и/или R2 осуществляется при помощи методов, хорошо известных специалисту. Так, когда соединение (I), которое нужно получить, имеет группу R1 и/или R2 карбоксигруппа, то R'1 и/или R'2 представляют собой этерифицированную карбокси-группу. Когда получаемое соединение (I) имеет группу R1 и/или R2 тетразолил, то R'1 или R'2 могут представлять собой либо тетразолил, защищенный, например, тритильной группой, либо циано-группу, которая затем замещается тетразолильной группой, в случае необходимости, защищенной тритилом. Превращение цианогруппы в тетра-золил может быть осуществлено под действием азиды, например, азиды трибутилолова или под действием азиды натрия.

Стадия а1 осуществляется в инертном рас-творителе, таком как ДМФА, ДМСО или ТГФ, в ще-лочной среде, например в присутствии гидроксида калия, алкоголята металла, гидрида металла, карбоната кальция или триэтиламина.

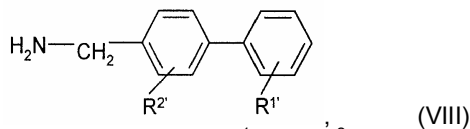
Стадия 61 осуществляется при нагревании под азотом в таком растворителе, как толуол, по методу, описанному M.P. Cava et al. *Tetrahedron*. 1985. 41. 22. 5061.

С другой стороны, соединения (I) могут быть получены по другому способу, который называется способ 2. Этот способ заключается в том, что:

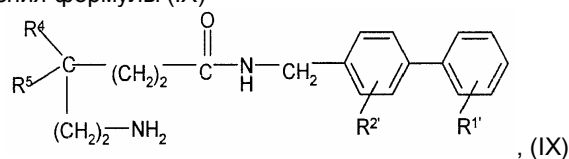
а2) проводят взаимодействие аминокислоты формулы (VII)



где заместители имеют значения, указанные выше, с производным (бифенил-4-ил)метиламина формулы (VIII)



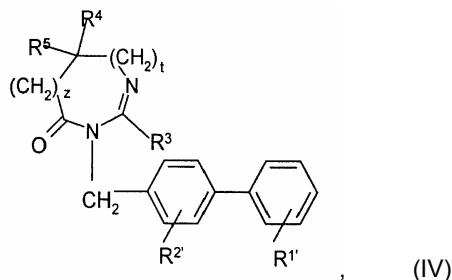
где R<sup>1'</sup> и R<sup>2'</sup> представляют собой, соответственно, свободные или защищенные R<sup>1</sup> или R<sup>2</sup> группы, и снимают с амина защитную группу, с получением соединения формулы (IX)



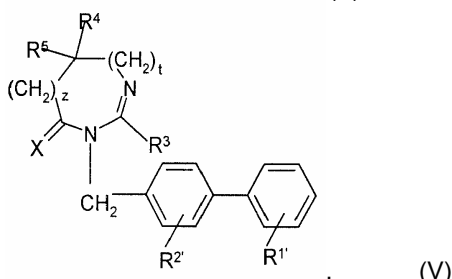
б2) соединение формулы (IX) обрабатывают алкиловым ортоэфиром формулы (X)



где R<sup>3</sup> имеет значения, указанные выше, и R представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, с получением соединения формулы (IV)



в2) при необходимости, соединение формулы (IV) обрабатывают реактивом Lawesson [2,4-бис(4-метоксифенил)-1,3-дитиа-2,4-дифосфенат-2,4-дисульфид], с получением соединения формулы (V)



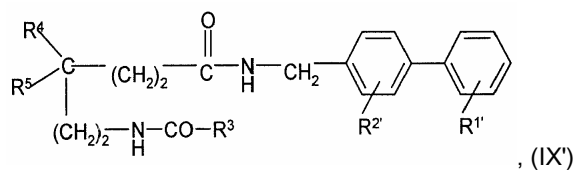
г2) при необходимости, с соединений формул (IV) и (V), где R<sup>1'</sup> и R<sup>2'</sup> представляют собой, соответственно, защищенные R<sup>1</sup> или R<sup>2</sup> группы, снимают защитные группы, с получением соединений формулы (I), которые, при необходимости, переводят в соль.

Соединения VII являются известными или получают при помощи известных методов (Chemistry of the Amino Acids, Greenstein and Winitz, John Wiley ed. 1961, т. 1, с. 697).

Соединения VIII получают в соответствии с заявкой на европейский патент ЕП 324377. Стадия а2 осуществляется в условиях, обычных для присоединения кислоты к амину, например, в присутствии БОФ и ДИПЭА.

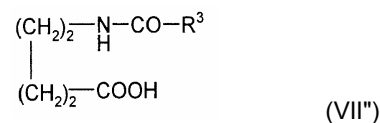
Стадия б2, которая является циклизацией соединения IX в присутствии соединения X, осуществляется в соответствии с Jacquier et al. (Bull. Soc. Chim. France, 1971, 3, 1040-1051) и в соответствии с Brunken et Bach (Chem. Ber. 1956, 89, 1363-1373).

В соответствии с одним вариантом способа 2 на стадии б2 можно, в случае необходимости, выделять промежуточное соединение IX' формулы:



а затем получать соединение IV в результате циклизации в кислой среде.

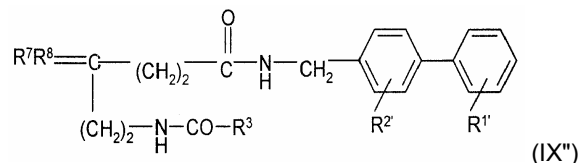
В соответствии с другим вариантом способа 2 для получения соединения (I) в котором  $R_4$   $R_5$  представляют собой группу  $=CR^7R^8$ , можно проводить реакцию в кислой среде между аминокислотой формулы:



и альдегидом или кетоном с формулой:



в которой  $R^7$  и  $R^8$  имеют значения, данные выше для соединения (I), а затем в результате действия соединения VIII получают соединения формулы:



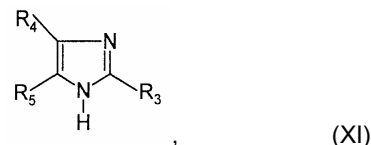
Циклизация этого соединения в кислой среде приводит к получению соединения IV.

В этом способе для получения соединения (I), у которого  $R_1$  и/или  $R_2$  являются карбоксигруппой, заместители  $R^1$  и/или  $R^2$  представляют собой предпочтительно третбутоксикарбонил.

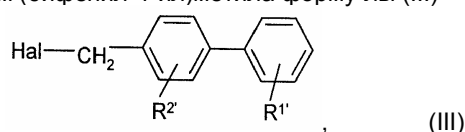
Наконец, другой альтернативой для получения соединений (I) по изобретению, у которых  $z$ , и  $t$  равны 0, является способ фотоокисления, называемый способом 3.

Этот способ заключается в том, что:

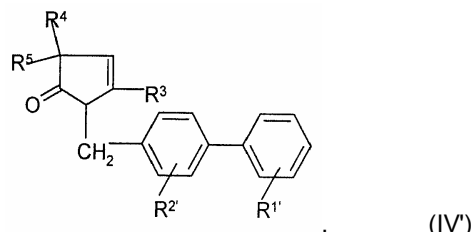
а3) вводят в реакцию соединения формулы (XI)



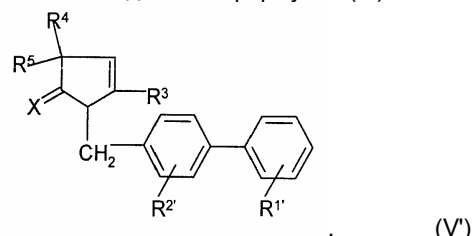
где заместители имеют значения, указанные выше, с производным (бифенил-4-ил)метила формулы (III)



где Hal представляет собой галоген,  $R^1$  и  $R^2$  представляют собой, соответственно, свободные или защищенные  $R^1$  или  $R^2$  группы, при УФ-облучении в присутствии кислорода в щелочной среде, с получением соединения формулы (IV')



б3) при необходимости, соединение формулы (IV') обрабатывают реактивом Lawesson [2,4-бис(4-метоксифенил)-1,3-дитиа-2,4-дифосфенат-2,4-дисульфид], с получением соединения формулы (V')



в3) при необходимости, с соединений формул (IV') и (V'), где  $R^1$  и  $R^2$  представляют собой, соответственно, защищенные  $R^1$  или  $R^2$  группы, снимают защитные группы, с получением соединений формулы (I), которые, при необходимости, переводят в соль.

Производное имидазола (XI) является либо коммерческим, либо получаемым по известным методам, указанным выше для получения соединений 2.

Стадия а3 осуществляется в инертном растворителе, таком как ДМФА. Например: для облегчения реакции можно добавлять фотосенсибилизирующее соединение, как, например, метиленовая синь.

Соединения в соответствии с изобретением, у которых  $R^4$  и  $R^5$ , соединенные вместе, представляют собой группу с формулой  $(CH_2)_pY(CH_2)_q$ , в которой Y является группой NH, могут быть получены в

результате каталитического гидролиза со-ответствующего соединения (I), в котором Y явля-ется группой N-R<sup>6</sup>, причем R<sup>6</sup> является бензилом.

Сродство продуктов в соответствии с изобре-тением по отношению к рецепторам ангиотензи-на II изучалось при помощи теста на связывание ангиотензина II, меченного иодом-125, с клеточ-ными рецепторами печени крыс. Использованный метод является методом, описанным S. Keppens et al., *Biochem. J.* 1982, 208, 809-817.

Измеряют CI<sub>50</sub>: концентрация, которая дает 50% замещения меченного ангиотензина II, спе-цифически связанного с рецептором. Значение CI<sub>50</sub> для соединений в соответствии с изобре-тением составляет менее 10<sup>-6</sup> М. Результаты приведе-ны в табл. 2.

Кроме того, антагонистическое действие, по отношению к ангиотензину II для продуктов в со-ответствии с изобретением было установлено для различных видов животных, у которых предвари-тельно была активирована система ренин-ангиотензин (C. Lacour et al. *J. Hypertension*, 1989, 7, suppl. S33-S35). Протокол испытаний и резуль-таты представлены ниже.

Соединения в соответствии с изобретением сохраняют активность при введении различными путями, в частности, оральным путем.

Не обнаружено никакого признака токсичности для этих соединений при фармакологически ак-тивных дозах. Соединения могут использоваться при лечении различных сердечно-сосудистых за-болеваний, в частности, гипертензии, сердечной недостаточности, венозной недостаточности, а также при лечении глаукомы, диабетических рети-нопатий и различных заболеваний центральной нервной системы, например, беспокойства, де-прессии, амнезии или болезни Альцгеймера.

Изобретение относится также к фармацевти-ческой композиции, содержащей эффективную до-зу соединения в соответствии с изобретением или его фармацевтически приемлемую соль и подхо-дящие инертные вещества. Инертные вещества выбираются в зависимости от фармацевтической формы и от желаемого способа введения.

В фармацевтических композициях для ораль-ного, подъязычного, подкожного, внутримышечно-го, внутривенного, местного, интритрахеального, интраназального, трансдермического или рек-тального введения активные компоненты форму-лы (I) или их возможные соли могут вводиться в виде единичных форм введения в смеси с класси-ческими фармацевтическими носителями. Надле-жащие единичные формы введения включают оральные формы, такие как таблетки, желатино-вые капсулы, порошки, гранулы и оральные рас-творы или суспензии, формы подъязычного, за-щечного, интритрахеального, интраназального вве-дения формы подкожного, внутримышечного или внутривенного введения и формы ректального введения. Для местного применения можно ис-пользовать кремы, мази или лосьоны.

Доза активного компонента может варьиро-ваться между 0,01 и 50 мг на кг веса тела в день.

Каждая единичная доза может содержать от 0,1 до 1000 мг, предпочтительно от 1 до 500 мг ак-тивного ингредиента в комбинации с фармацевти-ческим носителем.

Когда готовят твердую композицию в виде таблеток, то смешивают основной активный ком-понент с фармацевтическим носителем, таким как желатина, крахмал, лактоза, стеарат магния, тальк, гуммиарабик или аналогичные. На таблетки можно наносить покрытие из сахарозы, производ-ного целлюлозы или других соответствующих ве-ществ или же можно обрабатывать их таким обра-зом, чтобы они имели активность продленного действия или действия с запаздыванием и чтобы они непрерывно высвобождали предопределен-ное количество активного компонента.

Препарат в желатиновых капсулах получают, смешивая активный ингредиент с разбавителем и заливая полученную смесь в мягкие или твердые желатиновые капсулы.

Препарат в виде сиропа или эликсира или для введения в виде капель может содержать актив-ный компонент одновременно с подсластителем, предпочтительно бескалорийным, метилпарабе-ном и пропилпарабеном в качестве антисептиков, а также с придающим вкус веществом и с соответ-ствующим красителем.

Порошки и гранулы, диспергируемые в воде, могут содержать активный ингредиент в смеси с диспергирующими агентами или смачивающими агентами или агентами для перевода в суспензию, как, например, поливинилпирролидон, а также с подсластителями или с корректорами вкуса.

Для ректального введения используют свечи, которые приготавливаются со связующими, пла-вляющимися при ректальной температуре, напри-мер, масло, какао или полиэтиленгликоли.

Для парентерального введения используют водные суспензии, солевые изотонические рас-творы или стерильные растворы, пригодные для впрыскивания, которые содержат фармакологи-чески совместимые диспергирующие и/или смачи-вающие агенты, например, пропилен гликоль или бутиленгликоль.

Активный компонент может быть введен в ре-цептуру также в виде микрокапсул, в случае необ-ходимости, с одним или несколькими носителями или дополнительными веществами.

Последующие примеры иллюстрируют изо-бретение, вместе с тем не ограничивая его. В этих примерах используют следующие сокращения: d означает плотность, КТ означает комнатную тем-пературу, KHSO<sub>4</sub>-K<sub>2</sub>SO<sub>2</sub> означает водный раствор, содержащий 16,6 г бисульфата калия и 33,3 г сульфата калия в 1 л.

Температуры плавления (Т) приводятся в гра-дусах Цельсия; за исключением особо оговорен-ных случаев, они были измерены без перекри-сталлизации продукта.

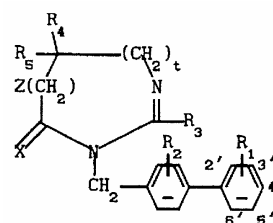
Чистота продуктов проверяется методом тон-кослойной хроматографии (ТСХ) или методом вы-сокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Продукты характеризуются по их спектру ЯМР, зарегистрированному при 200 МГц в дейте-рированном DMSO, причем внутренним стандар-том является тетраметилсилан.

Для интерпретации спектров ЯМР используют следующие обозначения:

с - синглет,  
ш. с. - широкий синглет,  
д - дублет,  
т - триплет,  
к - квадруплет,  
кв - квинтет,  
сек - секстет,  
м - массив или мультиплет.

Кроме того, им означает имидазол.

Классическим образом атомы водорода на бифенилиле нумеруются, как изображено на следующей формуле:



(I)

В последующих примерах  $z$  и  $t$  равны нулю, за исключением случая, когда полученное соединение является пиримидином.

Пример 1

2-н-бутил-4-спироциклопентан-1-[(2-трет-бут-оксикарбонил-4-бифенилил)метил]-2-имидазолин-5-он и трифторацетат 2-н-бутил-1-[[2'-карбокси-4-бифенилил)-метил]-4-спироциклопентан-2-имид-азолин-5-она. (Способ 2).

А) N-ФМОК-1-аминоциклопентанкарбоновая кислота получается в соответствии со способом, описанным Chi Den Chang et al. (Int. J. Peptide Protein. Res. 1980, 15, 59-66).

$T_{пл}$  89-91°C.

В) N-[2'-трет-бутоксикарбонил-4-бифенилил-метил]-1-[N-ФМОК-амино]-1-циклопентанкарбокс-амид

Растворяют 700 мг продукта, полученного на предыдущей стадии, в 8 мл ДМФА. и прибавляют последовательно 576 мг 4-аминометил-[2-трет-бутоксикарбонил]-бифенила, 970 мг БОФ и количество ДИПЭА, достаточное для доведения до pH 6.

После перемешивания в течение 1 ч реакционную среду разбавляют 100 мл этилацетата и 20 мл воды; органическую фазу промывают последовательно насыщенным раствором бикарбоната натрия, затем раствором  $KHSO_4 \cdot K_2SO_4$  и, наконец, насыщенным раствором хлорида натрия. После сушки на сульфате натрия раствор выпаривают досуха. Получают жидкое масло массой 12 г.

С) N-[2'-трет-бутоксикарбонил-4-бифенилил-метил]-[1-амино]-1-циклопентанкарбоксамида

Растворяют продукт, полученный на предыдущей стадии, в 10 мл ДМФА, затем прибавляют 1 мл диэтиламина и перемешивают в течение 1 ч 15 мин при КТ. Реакционную среду извлекают 100 мл этилацетата и 20 мл воды, затем органическую фазу промывают 1 раз водой, 1 раз насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушат на сульфате натрия и выпаривают досуха.

Остаток хроматографируют на силикагеле при элюировании смесью этилацетат/метанол/аммиак с концентрацией 30% (99/1/0,5 по об.). Получают 600 мг ожидаемого соединения.

ИК ( $CHCl_3$ ):

3350  $cm^{-1}$ : Н (амид и амин),

1700  $cm^{-1}$ : CO ( $CO_2$  тВи),

1650  $cm^{-1}$ : CO (CONH).

Спектр ЯМР:

1,25 ppm: с: 9H: тВи,

2,15 1,40 ppm: с: 10H: ( $C_5H_8$ ,  $NH_2$ ),

4,40 ppm: д: 2H:  $CH_2-NH$ ,

7,15 7,75 ppm: м: 8H: бифенил,

8,60 ppm: т: 1H:  $NHCH_2$ .

Д) 2-н-бутил-4-спироциклопентан-1-[(2-трет-бутоксикарбонил-4-бифенилил)-метил]-2-имидазолин-5-он

Смешивают 394 мг продукта, полученного на предыдущей стадии, и 250 мг этилортовалерата в 2 мл ДХМ. Прибавляют 1 каплю уксусной кислоты, затем нагревают до температуры 90°C, позволяя испаряться ДХМ. Спустя 1 ч 15 мин реакционную смесь извлекают в 50 мл этилацетата, 10 мл воды и 1 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия. Затем органическую фазу промывают насыщенным раствором хлорида натрия, потом сушат на сульфате натрия и выпаривают досуха. Остаток хроматографируют на силикагеле при элюировании смесью этилацетат/толуол (1/2 по об.). Получают 390 мг ожидаемого продукта, который кристаллизуется.

$T_{пл}$  63-65°C.

ИК ( $CHCl_3$ ):



1710-1720  $\text{cm}^{-1}$ : CO, C=O (сложный эфир и имидазолин);

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

Спектр ЯМР:

0,88 ppm: т 3H: CH<sub>3</sub> (нВи),

1,20 ppm: с: 9H: тВи,

1,35 ppm: сек: 2H: CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-,

1,58 ppm: кв: 2H: CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-,

1,95-1,65 ppm: с: 8 H: циклопентан,

2,42 ppm: т: 2H: CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-,

4,78 ppm: с: 2H: CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-,

7,20-7,80 ppm: м: 8 H: ароматические H.

Масс-спектр: МН<sup>+</sup>: 461.

Е) трифторацетат 2-н-бутил-1-[(2-карбокси-4-бифенилил)-метил]-4-спироциклопентан-2-имид-азодин-5-она

Обрабатывают 180 мг продукта, полученного на предыдущей стадии, 3 мл ДХМ и 4 мл ТФК в течение 45 мин. После выпаривания под вакуумом остаток извлекают эфиром. Получают твердое вещество белого цвета, которое фильтруют, промывают в эфире, затем сушат под вакуумом

м 155 мг.

Т<sub>пл</sub> 176-178°C.

Спектр ЯМР:

0,78 ppm: т.3H:CH<sub>3</sub> (нВи),

1,25 ppm: сек: 2H: CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-,

1,50 ppm: кв: 2H: CH-CH-CH.

1,75-2,00 ppm: м: 8 H: циклопентан,

2,65 ppm: т: 2 H: CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-,

4,83 ppm: с: 2 H: CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-,

7,20-7,75 ppm: м: 8 H: ароматические.

Масс-спектр: МН<sup>+</sup>: 405.

#### Пример 2

Трифторацетат 2-н-бутил-1-[(2'-карбокси-4-бифенилил)метил]-4-спироциклопентан-2-имидазолин-5-она (Способ 1)

А) 2-н-бутил-4-спироциклопентан-2-имидазолин-5-он

Этиловый эфир 1-аминоциклопентанкарбоновой кислоты получается в соответствии с методом Adkins et Biltica (J. Amer. Chem. Soc. 1948, 70, 3121).

Этилвалеримидат получается в соответствии с методом Mac. Bvain (J. Amer. Chem Soc. 1942, 64, 1825-1827), затем выделяется из своего гидро-хлорида под действием карбоната калия и экстракции посредством ДХМ.

Этиловый эфир 1-аминоциклопентанкарбоновой кислоты (1,57 г) и этилвалеримидат (1,56 г) растворяют в 12 мл ксилола, содержащего 6 капель уксусной кислоты. После нагревания в течение шести с половиной часов с обратным холодильником реакционную среду концентрируют под вакуумом, затем остаток хроматографируют на силикагеле при элюировании смесью: хлороформ/метанол/уксусная кислота (94/4/2: об/об/об). Фракцию, содержащую ожидаемый продукт, выпаривают несколько раз в присутствии ксилола, а затем бензола, чтобы удалить уксусную кислоту. Получают 1,91 г продукта в виде густого жидкого масла.

ИК(CHCl<sub>3</sub>):

1720  $\text{cm}^{-1}$ : CO,

1635  $\text{cm}^{-1}$ : CN.

Примечание: тот факт, что не видна полоса между 1500 и 1600  $\text{cm}^{-1}$  указывает, что в растворе хлороформа продукт представляет собой имидазолин-5.

Спектр ЯМР:

0,92 ppm: т 3 H: CH<sub>3</sub> (нВи),

1,35 ppm: сек: 2H: CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-,

1,50-1,93 ppm: м: 10 H: CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> и циклопентан,

2,33 ppm: т: 2H: CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-,

10,7 ppm: м: NH.

Масс-спектр: МН<sup>+</sup>: 195.

Полученный на стадии А 2-н-бутил-4-спиро-циклопентан-2-имидазолин-5-он также может быть получен в соответствии с другой методикой, описанной ниже, используя в качестве исходного реагента циклопентанон/

а) 1-аминоциклопентаннитрил.

Эта стадия осуществляется в соответствии с методикой A Strecker (Org. Synth 1955, 3).

В колбе растворяют 1,97 г цианида натрия в 3,9 мл воды и добавляют раствор, содержащий 2,33 г хлорида аммония в 5,9 мл воды и 3,5 мл 20% аммиака, наконец, прибавляют в колбу 3 г циклопентанона в 3,8 мл метанола. После перемешивания в течение 1 ч 30 мин выдерживают при температуре 60°C в течение 45 мин, затем прекращают нагревание, поддерживают перемешивание в течение 45 мин, затем охлаждают до температуры 25°C. Экстрагируют несколько раз метилхлоридом. Сушат на сульфате

натрия, фильтруют и концентрируют под вакуумом. Получают 4 г ожидаемого продукта в виде маслянистой жидкости. Полученный 1-аминоциклопентаннитрил растворяют в 300 мл ацетона и прибавляют при перемешивании раствор, содержащий 225 г ди-гидратированной щавелевой кислоты в 200 мл ацетона. Образованный осадок центрифугируют, промывают ацетоном, затем сушат.

$m$  4,71 г,  $T_{пл}$  220°C.

Это соединение является гемиоксалатом 1-аминоциклопентаннитрила,

b) 1-аминоциклопентанацетамид

Эта стадия осуществляется в соответствии с методикой J. Zabichy (The Chemistry of Amides, Intersciences, New York, 1970, 119).

Обрабатывают 5,1 г оксалата, полученного на предыдущей стадии, в течение 45 мин при перемешивании с 7,65 мл концентрированной серной кислоты ( $d$  1,84). Наблюдается выделение газов, температура поднимается до 100°C. Охлаждают до температуры 35°C и приливают к смеси лед-концентрированный аммиак (10 г / 2,8 мл). Образующую суспензию экстрагируют 6 раз подряд хлороформом, содержащим 5% метанола. Добавляют 3 мл раствора аммиака ( $d$  0,92) к водной фазе и снова экстрагируют хлороформом, содержащим метанол (1/0,5 по об.). Объединенные органические фазы сушат на сульфате натрия, фильтруют и концентрируют. Ожидаемый продукт получается в виде твердого вещества белого цвета.

$m$  3,79 г,  $T_{пл}$  95°C.

Результаты анализа и спектр МК позволяют подтвердить структуру.

c) 2-н-бутил-4-спироциклопентан-2-имидазолин-5-он

Эта стадия осуществляется в соответствии с методикой H. Takenaka et al., Heterocycles, 1989, 29 (6), 1185-89.

Помещают 3 г соединения, полученного на предыдущей стадии, в 70 мл безводного ТГФ и 3,3 мл триэтиламина и прибавляют при перемешивании 3 мл валерилхлорида в 10 мл безводного ТГФ. Образуется суспензия белого цвета. Полученное промежуточное соединение, однако не выделяемое в чистом виде, является (N-валерил)-1-аминоциклопентанкарбоксамидом. Прибавляют 6 г гидроксида калия в виде таблеток, 7 мл воды и 16 мл метанола. Нагревают с обратным холодильником в течение 2 ч 30 мин, затем прибавляют 9 г хлорида аммония. После перемешивания в течение 15 мин концентрируют под вакуумом. Полученный остаток извлекают посредством 40 мл воды и экстрагируют 10 мл этилацетата, а затем 2 раза по 5 мл этилацетата. Объединенные органические фазы сушат на сульфате натрия и фильтруют. Фильтрат концентрируют досуха. Получают 4,85 г ожидаемого продукта. Спектр ЯМР по-добен спектру, описанному перед этим. Можно получить гидрохлорид этого соединения в результате прибавления концентрированной хлороводородной кислоты. Гидрохлорид плавится при температуре 240°C, при этом возгоняясь.

В) 2-н-бутил-4-спироциклопентан-1-[2'-трет(бут-оксикарбонил-4-бифенилил)-метил]-2-имидазолин-5-он

Растворяют 970 мг продукта, полученного на стадии А, в 10 мл ДМФА. Прибавляют 270 мг метилата натрия и оставляют при перемешивании в течение 15 мин при КТ. Добавляют 2,08 г 4-бром-метил-(2-трет-бутоксикарбонил)бифенила к суспензии, затем спустя 30 мин нагревают при температуре 40°C в атмосфере азота в течение 3 ч 30 мин. Реакционную среду извлекают смесью, содержащей 100 мл этилацетата, 10 мл воды и 1 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия. Органическую фазу промывают насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушат на сульфате натрия и выпаривают досуха. Остаток хроматографируют на силикагеле при элюировании смесью: этил ацетат/толуол (1/2: об/об). Получают 1,25 г ожидаемого продукта, который кристаллизуется.

$T_{пл}$  63-66°C.

Спектры ИК, ЯМР и масс-спектр, а также  $R_f$ , являются идентичными тем, которые получены на стадии D примера 1.

С) Трифторацетат 2-н-бутил-1-[(2'-карбокси-4-бифенилил)-метил]-4-спироциклопентан-2-имидазолин-5-она

Перемешивают 1,22 г продукта, полученного на предыдущей стадии, в течение 40 мин в растворе, содержащем 6 мл ДХМ и 8 мл ТФК. После концентрирования под вакуумом остаток извлекают этиловым эфиром; образованный осадок белого цвета фильтруют, промывают эфиром, затем сушат под вакуумом. Получают 1,15 г ожидаемого продукта.

$T_{пл}$  176-178°C.

Спектры ИК, ЯМР и масс-спектр являются идентичными тем, которые получены в примере 1Е; аналогично  $R_f$ , наблюдаемое в ТСХ, является идентичным.

Пример 3

Трифторацетат 2-н-бутил-1-[(2'-карбокси-4-бифенилил)-метил]-4-спироциклопентан-2-имидазолин-5-она (Способ 3)

А) Получают 2-н-бутилбензимидазол в соответствии с методикой W.O. Pool (J. Amer. Chem. Soc. 1937, 59, 178) затем получают 2-н-бутил-4,5,6,7-тетрагидробензимидазол в соответствии с методикой M. Hartmann et L. Panizzon (Helv. Chim. Ada, 1938, 21, 1692-1694).

$T_{пл}$  145°C

Спектр ЯМР:

0,82 ppm: т: 3H: CH (нВи),

1,23 ppm: сек: 2 H: CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-,

1,50 ppm: кв: 2H: CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-,

1,65 ppm: с: 4H; H<sub>5</sub>, H<sub>6</sub> (тетрагидробензимидазол),

2,35 ppm: c: 4 H: H<sub>4</sub>, H<sub>7</sub> (тетрагидробензимидазол),

2,45 ppm: t: 2 H: CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-

11,1 ppm: m: NH.

Масс-спектр: M<sup>+</sup>: 178.

В) 2-н-бутил-4-спироциклопентан-1-[(2'-трет-бутоксикарбонил-4-бифенилилметил)-2-имидазолин-5-он

Растворяют 1 г продукта, полученного на пре-дыдущей стадии, в 45 мл ДМФА с 303 мг метилата натрия и несколькими мг метиленовой сини. Бар-ботируют кислород в реакционную среду, которая освещается УФ-лампой. Спустя 15 мин прибавля-ют 2,14 г 4-бромметил-(2'-трет-бутоксикарбонил)-бифенила, затем спустя 1 ч реакционную среду извлекают 300 мл этилацетата с добавкой 50 мл воды и 5 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия. Потом органическую фазу промывают на-сыщенным раствором хлорида натрия, затем су-шат на сульфате натрия и выпаривают досуха. Остаток хроматографируют на силикагеле при элюировании смесью: этил ацетат/толуол (1/2: об/об) Получают 610 мг ожидаемого продук-та, который кристаллизуется.

T<sub>пл</sub> 62-65°C.

Спектры ИК, ЯМР, масс-спектр, а также R<sub>f</sub> являются идентичными тем, которые получены ра-нее для того же самого соединения.

С) Трифторацетат 2-н-бутил-1-[(2-карбокси-4-бифенилил)-метил]-4-спироциклопентан-2-имид-азолин-5-она

Это соединение получается путем обработки в кислой среде, как описано на последней стадии примера 1 и примера 2. Физико-химические дан-ные являются идентичными тем, которые были по-лучены для того же самого соединения, пригото-вленного по способам 1 или 2.

Пример 4

2-н-бутил-4,4-диметил-1-[(2-трет-бутоксикарб-онил-4-бифенилип)-метил]-2-имидазолин-5-он и трифторацетат 2-н-бутил-1-[(2'-карбокси-4-бифен-илил)-метил]-4,4-диметил-2-имидазолин-5-она (Способ 1)

А) 2-н(бутил-4,4-диметил-2-имидазолин-5-он

Получают этиловый эфир альфа-аминоизо-масляной кислоты в соответствии с методикой R. Jacquier et al. (Bull. Soc. Chim. France, 1971, 3, 1040-1051). Растворяют 650 мг этого соединения и 780 мг этилвалеримидата в 8 мл ксилола, содер-жащего 4 капли уксусной кислоты, и нагревают с обратным холодильником в течение 7 ч. Затем ре-акционную среду концентрируют под вакуумом, а остаток хроматографируют на силикагеле при элюировании смесью: хлороформ/метанол/уксус-ная кислота (95/5/2 по об.). После нескольких вы-паривании с ксилолом, а затем с бензолом для удаления уксусной кислоты получают 560 мг ожи-даемого продукта, который кристаллизуется.

T<sub>пл</sub> 35-38°C.

ИК (CHCl<sub>3</sub>):

1725 см<sup>-1</sup> CO,

1635 см<sup>-1</sup> CN.

Примечание: отсутствие сигнала между 1500 и 1600 см<sup>-1</sup> подтверждает, что соединение, находя-щееся в растворе хлороформа, является 2-имид-азолин-5-оном.

Спектр ЯМР:

0,92 ppm: t: 3 H: CH<sub>3</sub> (нВи),

1,20 ppm: c: 6H: C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

1,38 ppm: сек: 2H: CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>,

1,63 ppm: кв: 2H: CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-,

2,38 ppm: t: 2H: CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-.

10,7 ppm: m: 1H: N-H.

Масс-спектр: M<sup>+</sup>: 169.

В) 2-н-бутил-4,4-диметил-1-(2'-трет-бутоксикарбонил-4-бифенилил)метил]-2-имидазолин-5-он

Растворяют 520 мг продукта, полученного на предыдущей стадии, в 10 мл ДМФА Прибавляют 167 мг метилата натрия и перемешивают в атмо-сфере азота в течение 15 мин. Затем прибавляют 1,25 г 4-бромметил-(2'-трет-бутоксикарбонил)-би-фенила и оставляют при перемешивании в тече-ние 3 ч 30 мин при температуре 40°C. Реакцион-ную среду извлекают с помощью 150 мл этилаце-тат, затем 20 мл воды и 2 мл насыщенного рас-твора бикарбоната натрия. Органическую фазу промывают насыщенным раствором хлорида нат-рия, сушат на сульфате натрия и выпаривают до-суха. Остаток хроматографируют на силикагеле при элюировании смесью: этил ацетат/толуол (1,2/2: об/об). Получают 570 мг ожидаемого про-дукта, который кристаллизуется.

T<sub>пл</sub> 98-100°C.

ИК (CHCl<sub>3</sub>):

1710-1720 см<sup>-1</sup>: CO, CO (имидазолинон. слож-ный эфир);

1625 c<sup>-1</sup>: CN

Спектр ЯМР:

0,78 ppm: t; 3H: CH<sub>3</sub> (нВи),

1,08pprt: c: 9H: C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>,

1,15 ppm: c: C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> и 1,20 ppm: сек: CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>:-8H,

1,45 ppm: кв: 2H: CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-,

2,30 ppm: t: 2H: CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-,

4,65 ppm: c: 2 H: CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-,

7,15-7,65 ppm: m: 8 H: ароматические H.

Изучение Я. Э. О. (Ядерный Эффект Оверхау-зера) подтверждает положение заместителей 5-он и 4,4-диметил на имидазолиноне.

Масс-спектр:  $MH^+$ : 435.

С) Трифторацетат 2-н-бутил-1-[(2'-карбокси-4-бифенилил)метил]-4,4-диметил-2-имидазолин-5-она

Обрабатывают 460 мг продукта, полученного на предыдущей стадии, посредством 3 мл ДХМ и 4 мл ТФК в течение 45 мин. После концентрирования под вакуумом остаток извлекают эфиром, а образованный осадок фильтруют, промывают в эфире, затем сушат под вакуумом. Получают 450 мг ожидаемого продукта в виде твердого вещества белого цвета.

$T_{пл}$  168-171°C

Спектр ЯМР:

0,82 ppm: т: 3H:  $CH_3$  (нВи),

1,30 ppm: сек:  $CH_3-CH_2-$

1,35 ppm: с:  $C(CH_2)_2-$  }8H

1,55 ppm: кв; 2H:  $CH_3-CH_2-CH_2-$ ,

2,62 ppm: т: 2 H:  $CH_3-CH_2-CH_2-CH_2-$ ,

4,82 ppm: с: 2 H:  $CH_2-C_6H_4-$

7,20-7,75 ppm: м: 8 H: ароматические.

Масс-спектр:  $MH^+$ ; 379.

Пример 5

1-[(2'-циано-4-бифенилил)-метил]-2-н-бутил-4-спироциклопентан-2-имидазолин-5-он и 2-н-бутил-4-спироциклопентан-1-[(2'-(5-тетразолил)-4-бифенилил)метил]-2-имидазолин-5-он

(Способ 1)

А) 1-[(2'-циано-4-бифенилил)метил]-2-н-бутил-4-спироциклопентан-2-имидазолин-5-он

В атмосфере азота получают смесь, содержащую 250 мг гидрида натрия (диспергированного в минеральном масле с содержанием 80%) и 5 мл ДМФА, и прибавляют по капле раствор, содержащий 0,97 г 2-н-бутил-4-спироциклопентан-2-имид-азолин-5-она (полученного в примере 2 на стадии А) в 10 мл ДМФА. Перемешивают в течение 30 мин при КГ, затем прибавляют раствор, содержащий 1,5 г 4-бромметил-2'-цианобифенила в 10 мл ДМФА. После перемешивания в течение 1 ч при КТ выпаривают ДМФА при пониженном давлении, затем извлекают остаток этилацетатом, промывают органическую фазу водой, потом сушат на сульфате натрия, фильтруют и выпаривают. Остаток хроматографируют на силикагеле при элюировании смесью: ДХМ/этилацетат (9/1: об/об). Выделяют 1,68 г ожидаемого продукта,

$T_{пл}$  92-93°C,

В) 2-н-бутил-1-спироциклопентан-1-[2-(5-три-фенилметилтетразолил)-4-бифенилилметил]-2-имидазолин-5-он

Нагревают с обратным холодильником 1,56 г полученного выше продукта, 2,6 г азид трибутил-олова и 30 мл ксилола в течение 66 ч. Затем ксилол выпаривают, а остаток растворяют в 20 мл ДХМ и 5 мл ТГФ, прибавляя 0,8 мл 10 н гидроксида натрия и после перемешивания в течение 30 мин 2,5 г тритилхлорида, и оставляют при перемешивании в течение 26 ч. После выпаривания растворителей остаток извлекают этилацетатом и промывают водой, затем 3% раствором гидро-сульфата калия и водой. Сушат и выпаривают. Остаток хроматографируют на глиноземе при элюировании смесью: гексан/этилацетат (9/1: об/об). Получают 1,97 г ожидаемого продукта.

$T_{пл}$  150-152°C

С) 2-н-бутил-4-спироциклопентан-1-[(2-(5-тетразолил)-4-бифенилил)метил]-2-имидазолин-5-он

Растворяют 1,96 г продукта, полученного на предыдущей стадии, в 10 мл метанола и 10 мл ТГФ. После охлаждения реакционной среды до температуры 5°C прибавляют 1,5 мл 4 н хлороводородной кислоты и перемешивают в течение 3 ч при КТ и в течение 1 ч при температуре 30°C. После выпаривания растворителей остаток извлекают водой и доводят до значения pH 12 путем прибавления 10 н гидроксида натрия. Водную фазу экстрагируют эфиром, толуолом и снова эфиром. Подкисляют водную фазу до значения pH 2 путем прибавления 1 н хлороводородной кислоты, затем экстрагируют этилацетатом, сушат и выпаривают. Полученное твердое вещество белого цвета сушится при температуре 50°C и давлении 0,05 мм ртутного столба. Получают 840 мг ожидаемого продукта.

$T_{пл}$  180-181°C

Спектр ЯМР:

0,75 ppm: т: 3H:  $CH_3$  (нВи),

1,10 ppm: сек: 2H:  $CH_3-CH_2-$ ,

1,20 ppm: кв: 2H:  $CH_3-CH_2-CH_2-$ .

165 2 ppm: м: 8H:  $-C_5H_8$ ,

2,2 ppm: т: 2H:  $CH_3-CH_2-CH_2-CH_2-$ ,

4,6 ppm: с: 2H:  $CH_2C_6H_4-$ ,

7 ppm: с: 4 H:  $CH_2-C_6H_4-$ ,

7,35-7,7 ppm: м: 4 H:  $H_3$  4', 5', 6' ароматические.

Изучение Я. Э. О. Подтверждает положение заместителя 5-он на имидазолиноне.

Д) Калиевая соль 2-н-бутил-4-спироциклопентан-1-(2'-(5-тетразолин)-4-бифенилил)метил]-2-имидазолин-5-она

Растворяют 970 мг соединения, полученного на предыдущей стадии, в 40 мл смеси изопропанол-метанол (1/1: об/об), устанавливают значение pH 12 путем прибавления 85% раствора гидроксида калия к смеси метанол-вода (20/1: об/об). Выпаривают, извлекают остаток изопропанолом и выпаривают снова.

Остаток растворяют в 20 мл изопропанола, слегка нагревая, затем дают вер-нуться в комнатной температуре. Декантируют, выпаривают фильтрат, затем извлекают остаток гептаном. После порошкования продукт уплотня-ют; фильтруют его, затем снова промывают гепта-ном и сушат под вакуумом. Получают 945 мг ожидаемой калиевой соли.

$T_{пл}=142-144^{\circ}\text{C}$ .

Элементный анализ:  $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{KN}_6\text{O}\cdot\text{H}_2\text{O}$

Вычислено: С: 61,95; Н: 6,03; N: 17,34

Найдено, С: 62,02; Н: 6,13; N: 17,14

Пример 6

Трифторацетат 2-н-бутил-1-[(2-карбокси-4-би-фенилил)метил]-4-(4-спиротетрагидропиран)-2-имидазолин-5-она и 2-н-бутил-4-(4-спиротетра-гидропиран)-1-[(2-трет-бутоксикарбонил-4-бифенилил)метил]-2-имидазолин-5-он (Способ 2)

А) 4-амино-4-тетрагидропиранкарбоновая кис-лота получается, исходя из 4-тетрагидропиранона в соответствии с методом, описанным в герман-ском патенте DE 2215721.

В) 4-(N-бензилоксикарбониламино)-4-карбок-ситетрагидропиран

Помещают 1,015 г соединения со стадии А в 12 мл воды и обрабатывают при температуре  $10^{\circ}\text{C}$  1,22 мл диизопропилэтипамина, затем 3,33 г N-(бензилоксикарбонилокси)сукцинимид, раство-ренного в 12 мл ацетонитрила. Спустя 1 ч 15 мин реакционную среду разбавляют 70 мл этилацета-та и 10 мл воды, затем доводят до значения рН 2 путем прибавления насыщенного раствора би-сульфата калия. После декантации органическую фазу промывают насыщенным раствором хлорида натрия, сушат на сульфате натрия, затем выпари-вают под вакуумом. Остаток разбавляют в 60 мл эфира, затем прибавляют 7 ммоль дициклогексил-амина. Образованный осадок фильтруют и промы-вают эфиром; затем его растворяют в смеси этил ацетат-вода и доводят раствор до значения рН 1,5 путем прибавления насыщенного раствора би-сульфата калия. Органическую фазу декантируют, промывают насыщенным раствором хлорида нат-рия, выпаривают под вакуумом и получают 1,9 г твердого вещества белого цвета.

$T_{пл}=110-115^{\circ}\text{C}$ .

С) N-(2'-трет-бутоксикарбонил-4-бифенилил-метил)-4-(N-бензилоксикарбониламино)-4-тетра-гидропиранкарбоксамид

Растворяют 850 мг соединения, полученного на стадии В, в 15 мл ДМФА и прибавляют эквимо-лярные количества 4-аминометил-(2'-трет-буток-сикарбонил)бифенила, ДИПЭА, а затем БОФ (с 10% избытком). Спустя 40 мин реакционную среду извлекают 200 мл этилацетата и 200 мл воды. Ор-ганическую фазу декантируют, затем промывают 2 раза насыщенным раствором бикарбоната нат-рия, 2 раза 5% раствором бисульфата натрия, за-тем 1 раз насыщенным раствором хлорида нат-рия. После сушки на сульфате натрия органиче-скую фазу выпаривают досуха. Получают 1,8 г ожидаемого продукта.

Д) N-(2'-трет-бутоксикарбонил-4-бифенилил-метил)-4-амино-4-тетрагидропиранкарбоксамид

Продукт, полученный на стадии С, растворяют в 30 мл метанола. Прибавляют 400 мг палладия на угле с содержанием 10% и гидрируют при ат-мосферном давлении. Спустя 1 ч катализатор от-фильтровывают, затем фильтрат концентрируют под вакуумом. Остаток хроматографируют на кре-мнеземе при элюировании смесью: этилацетат- метанол - раствор аммиака с концентрацией 33% (99/1/0,5: об/об/об). Получают 0,93 г ожидаемого продукта в виде твердого вещества белого цвета.

$T_{пл} 125-127^{\circ}\text{C}$ .

Спектр ЯМР:

8,50 ppm: т: 1Н: амидный Н,

7,60-7,05 ppm: м: 8Н: ароматические Н,

4,25 ppm: д: 2Н:  $\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4$ ,

3,70-3,50 ppm: м: 4Н:  $\text{CH}_2$  в положениях 2 и 6 тетрагидропирана,

2,00-1,80 ppm: м: 4Н:  $\text{CH}_2$  в положениях 3 и 5 тетрагидропирана,

1,05 ppm: с: 9Н: tBu.

Е) 2-н-бутил-4-(4-спиротетрагидропиран)-1-[(2'-третбутоксикарбонил-4-бифенилил)метил]-2-имидазолин-5-он

Нагревают в течение 3 ч при температуре  $110^{\circ}\text{C}$  смесь, содержащую 0,9 г соединения, полу-ченного на стадии Д, 327 мг метилортовалерата и 2 капли уксусной кислоты. Реакционную среду из-влекают 100 мл этилацетата, затем промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия, на-сыщенным раствором хлорида натрия, потом су-шат на сульфате натрия и выпаривают этилаце-тат. Полученный остаток хроматографируют на кремнеземе при элюировании смесью: этил аце-тат/толуол (2/1: об/об) Получают 550 мг ожидае-мого продукта в виде воска.

Спектр ЯМР:

7,05-7,60 ppm: м: 8Н: ароматические Н,

4,63 ppm: с: 2Н:  $\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4$ ,

3,85-3,55 ppm: м: 4Н: СН в положениях 2 и 6 тетрагидропирана,

2,30 ppm: т: 2 Н:  $\text{CH}_2\text{-C}_3\text{H}_7$ ,

1,05-1,80 ppm: м: 8 Н:  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$  и СН в положениях 3 и 5 тетрагидропирана,

1,03 ppm: с: 9 Н: tBu,

0,75 ppm: т: 3 Н:  $(\text{CH}_2)_3\text{-CH}_3$ .

ИК ( $\text{CHCl}_3$ ):

$1710-1720\text{ cm}^{-1}$ : CO, CO,

$1625\text{ cm}^{-1}$ : CN.

Ф) Трифторацетат 2-н-бутил-4-(4-спиротетра-гидропиран)-1-[(2'-трет-бутоксикарбонил-1-бифенилил)метил]-2-имидазолин-5-она

Обрабатывают 530 мг продукта, полученного на предыдущей стадии, 4 мл дихлорметана и 5 мл ТФК в течение 45 мин. После выпаривания под ва-куумом остаток извлекают эфиром, образованный осадок фильтруют, промывают в эфире, затем сушат под вакуумом. Получают 510 мг ожидаемого продукта.

$T_{пл}$  159-162°C.

Спектр ЯМР:

7,80-7,10 ppm: м: 8H: ароматические H,

4,80 ppm: с: 2H:  $CH_2-C_6H_4$ ,

4,00-3,75 ppm: м: 4H: CH в положениях 2 и 6 тетрагидропирана,

2,60 ppm: т 2H:  $CH_2-C_3H_7$ ,

1,45-2,00 ppm: м: 6 H:  $CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$  и CH в положениях 3 и 5 тетрагидропирана,

1,30 ppm: сек: 2H:  $CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$ ,

0,80 ppm: т: 3H:  $(CH_2)_3-CH_3$ .

Пример 7

Трифторацетат 2-н-бутил-1-[(2-карбокси-4-би-фенилил)-метил]-4-[спиро-(1-бензил-4-пиперид-ин)]-2-имидазолин-5-она и 2-н-бутил-4-[спиро-(1-бензил-4-пиперидин)]-1-[(2'-третбутоксикарбонил-4-бифенилил)метил]-2-имидазолин-5-он. (Способ 1)

А) 4-амино-1-бензил-4-пиперидинкарбоновая кислота получается, исходя из N-бензил-4-пиперидона в соответствии с методом, описанным в германском патенте DE 2215721.

В) 4-амино-1-бензил-4-этиппиперидинкарбок-силат. К раствору, содержащему 13 г хлороводо-родной кислоты в 50 мл этанола, прибавляют 3,80 г соединения, полученного на стадии А, при температуре 0°C, затем выдерживают с обратным холодильником в течение 5 ч. После концентриро-вания под вакуумом остаток промывают в эфире, затем растворяют в смеси эфир-вода, к которой прибавляют насыщенный раствор карбоната ка-лия для достижения значения pH 9. Эфирную фа-зу декантируют, промывают насыщенным раство-ром хлорида натрия, сушат на сульфате натрия, затем выпаривают досуха. Получают 3,50 г ожи-даемого продукта в виде жидкого масла.

Спектр ЯМР:

7,20-7,40 ppm: м: 5H: ароматические H,

4,10 ppm: к: 2H:  $CH_2-CH_3$ .

3,45 ppm: с: 2H:  $CH_2$  в бензиле,

2,25-2,60 ppm: м: 4H:  $CH_2$  в положениях 2 и 6 пиперидина,

1,80-2,05 ppm: м: 2H:  $CH_2$  в положениях 3

1,20-1,40 ppm: м; 2H: } и 5 пиперидина

1,12 ppm: т: 3H:  $CH_3CH_2$ .

С) 2-н-бутил-4-[спиро-(1-бензил-4-пиперидин)]-2-имидазолин-5-он

Этилвалеримидат получается, как в примере 2 на стадии А. Смешивают 2,06 г этилвалеримида-та, 3,40 г соединения, полученного на стадии В, и 8 капель уксусной кислоты с 15 мл ксилола и на-гревают с обратным холодильником в течение 6 ч. После концентрирования под вакуумом остаток хроматографируют на силикагеле при элюирова-нии смесью: хлороформ/метанол/уксусная кислота (82/15/3: об/об/об) Получают 2,80 г ожидаемого продукта в результате экстракции хлороформом при pH 9, чтобы удалить уксусную кислоту.

$T_{пл}$  170-172°C.

ИК (хлороформ):

1725  $cm^{-1}$ : CO,

1640  $cm^{-1}$ : CN

Спектр ЯМР:

7,10-7,30 ppm: м: 5H: ароматические H,

3,45 ppm: с: 2H:  $-CH_2-C_6H_5$ ,

1,10-2,75 ppm: 5 M: 14 H:  $CH_2$  в положениях 2, 3, 5, 6 пиперидина и  $(CH_2)_3-CH_3$ ,

0,80 ppm: т: 3H:  $(CH_2)_3-CH_3$ .

Д) 2-н-бутил-4-[спиро-(1-бензил-4-пиперидин)]-1-[(2'-трет-бутоксикарбонил-4-бифенилил)-метил]-2-имидазолин-5-он

К 2,78 г соединения, полученного на стадии С и растворенного в 25 мл ДМФА, прибавляют 513 мг метилата натрия и спустя 15 мин 4,16 г 4-бромметил-(2'-трет-бутоксикарбонил)бифенила. Нагревают при температуре 40°C в течение 5 ч, затем реакционную смесь извлекают посредством 300 мл этилацетата, 50 мл воды и 5 мл насыщен-ного раствора бикарбоната натрия. Органическую фазу декантируют, промывают один раз насы-щенным раствором хлорида натрия, сушат на сульфате натрия и выпаривают в вакууме. Оста-ток хроматографируют на кремнеземе при элюи-ровании смесью: этилацетат/метанол (95/5 по об.). Получают 0,98 г ожидаемого продукта.

$T_{пл}$  103-106°C.

ИК ( $CHCl_3$ ):

1710-1725  $cm^{-1}$ : CO, CO (имидазолин, сложный эфир);

1630  $cm^{-1}$ : CN.

Спектр ЯМР:

7,70-7,10 ppm: м: 13 H: ароматические H,

4,70 ppm: с: 2 H:  $CH_2-C_6H_4$ -

3,55 ppm: с: 2 H: CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>,  
 1,20-2,75 ppm: 5 M: 14H: CH в положениях 2, 3, 5, 6 пиперидина и (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>,  
 1,15 ppm: с: 9H: tBu,  
 0,85 ppm: т: 3 H: (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>.

Е) Трифторацетат 2-н-бутил-1-[(2'-карбокси-4-бифенилил)-метил]-4-[спиро-(1-бензил-4-пиперид-ин)]-2-имидазолин-5-она

Растворяют 350 мг соединения, полученного на стадии D, в 4 мл дихлорметана и 5 мл ТФК. Спустя 45 мин реакционную среду концентрируют под вакуумом, затем остаток извлекают смесью эфир-гексан, образованный осадок фильтруют, промывают в эфире и сушат под вакуумом. Получают 350 мг ожидаемого продукта.

T<sub>пл</sub> 198-200°C.

Спектр ЯМР:

7,05-7,75 ppm: м: 13 H: ароматические H,  
 4,75 ppm: с: 2 H: CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-,  
 4,40 ppm: с: 2H: CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>,  
 3,20-3,60 ppm: м: 4 H: CH в положениях 2 и 6 пиперидина.  
 2,35 ppm: т 2H: CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>,  
 2,20-1,40 ppm: 3 массива: CH<sub>2</sub> в положениях 3 и 5 пиперидина и CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>,  
 1,25 ppm: сек: 2H: CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>.  
 0,80 ppm: т: 3 H: (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>

Пример 8

Дитрифторацетат 2-н-бутил-1-[(2'-карбокси-4-бифенилил)метил]-4-(4-спиропиперидин)-2-имид-азолин-5-она и 2-н-бутил-4-(4-спиропиперидин)-1-[(2'-трет-бутоксикарбонил-4-бифенилил)-метил]-2-имидазолин-5-он

А) 2-н-бутил-4-(4-спиропиперидин)-1-[(2'-трет-бутоксикарбонил-4-бифенилил)метил]-2-имидазо-пин-5-он

Растворяют 300 мг соединения, полученного в примере 7 на стадии D, в 10 мл метанола. Прибавляют 180 мг палладия с содержанием 10% на угле и гидрируют в течение 3 ч под атмосферным давлением. Отфильтровывают катализатор и концентрируют фильтрат под вакуумом. Получают 200 мг ожидаемого продукта.

Спектр ЯМР:

7,20 7,75 ppm: м: 8H: ароматические H.  
 4,75 ppm: с: 2H: CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-,  
 3,00-1,70 ppm: 3 массива для 4 CH<sub>2</sub>-групп пи-перицина,  
 2,40 ppm: т: 2H: CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>,  
 1,60 ppm: кв: 2H; CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>.  
 1,35 ppm: сек: 2H: CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>,  
 1,20 ppm: с: 9H: tBu,  
 0,90 ppm: т: 3H: (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>.

В) Дитрифторацетат 2-н-бутил-1-[(2'-карбокси-4-бифенилил)метил]-4-(4-спиропиперидин)-2-имидазолин-5-она

Перемешивают 160 мг продукта, полученного на стадии А, в 3 мл дихлорметана и 4 мл трифторуксусной кислоты в течение 45 мин. Концентрируют под вакуумом, остаток извлекают эфиром. Получают каучукоподобное вещество, а затем после сушки под вакуумом пеноподобное вещество.

м 150 мг,

T<sub>пл</sub> 80-85°C.

Спектр ЯМР:

7,15-7,80 ppm: м: 8 H: ароматические H,  
 4,75 ppm: с: 2 H: CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-,  
 3,20-1,60 ppm: 3 массива: 4 CH<sub>2</sub>-группы пиперидина,  
 2,40 ppm: т: 2H: CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>,  
 1,50 ppm: кв: 2 H: CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>.  
 1,30 ppm: сек: 2 H: CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>.  
 0,80 ppm: т: 3H: (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>.

Пример 9

Трифторацетат 2-н-бутил-1-[(2'-карбокси-4-бифенилил)метил]-4,4-дифенил-2-имидазолин-5-она и 2-н-бутил-4,4-дифенил-1-[(2'-трет-бутоксикарбонил-4-бифенилил)метил]-2-имидазолин-5-он (Способ 1)

А) Гидрохлорид валерамидина. Прибавляют 6 г гидрохлорид этилвалеримидата в растворе 6,75 г аммиака в 80 мл метанола, при температуре 0°C. Спустя 18 ч реакционную среду концентрируют под вакуумом, и получают ожидаемый продукт в виде твердого вещества белого цвета.

В) 2-н-бутил-4,4-дифенил-2-имидазолин-5-он

Это соединение получается в соответствии с методикой, описанной J. Nyitrai, K. Lempert, Tetrahedron, 1969, 25, 4265-4275, исходя из дибен-зоила и хлоргидрата валерамидина.

T<sub>пл</sub> 135°C.

ИК (CHCl<sub>3</sub>):

1725 см<sup>-1</sup>: CO.

1640 см<sup>-1</sup>: CN

Спектр ЯМР:

7,20-7,50 ppm: м: 10 Н: ароматические Н,

2,50 ppm: т: 2 Н:  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$ ,

1,65 ppm: кв: 2Н:  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$ ,

1,35 ppm: сек: 2 Н:  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$ ,

0,90 ppm: т 3Н:  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$ ,

11 ppm: ш. с. NH.

С) 2-н-бутил-4,4-дифенил-1-[(2'-трет-бутоксикарбонил-4-бифенилил)метил]-2-имидазолин-5-он

Это соединение получается в соответствии с обычным способом при действии на соединение, полученное на стадии В, 4-бромметил-(2'-трет-бутоксикарбонил)-бифенилом в присутствии ме-тилата натрия в ДМФА.

ИК ( $\text{CHCl}_3$ ):

1715-1725  $\text{cm}^{-1}$ : CO, CO (сложный эфир, имид-азолинон),

1635  $\text{cm}^{-1}$ : CN.

Спектр ЯМР:

7,25-7,80 ppm: м: 18 Н; ароматические Н,

4,85 ppm: с: 2 Н:  $\text{N-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4$ .

2,60 ppm: т 2 Н  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$ ,

1,75 ppm: кв: 2Н:  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$ ,

1,40 ppm: сек: 2 Н:  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$ ,

1,15 ppm: с: 9Н: tBu,

0,90 ppm: т: 3Н:  $\text{CH}_3$  н-бутила.

Д) Трифторацетат 2-н-бутил-1-[(2'-карбокси-4-бифенилил)метил]-4,4-дифенил-2-имидазолин-5-она

Обрабатывают 500 мг продукта, полученного на стадии С, посредством 2,5 мл дихлорметана и 2,5 мл трифторуксусной кислоты при температуре 20°C в течение 40 мин. После концентрирования под вакуумом остаток извлекают смесью эфир-гексан, образованный осадок фильтруют, промывают в гексане и сушат. Получают 440 мг ожидаемого продукта.

$T_{\text{пл}}$  55-60°C

Спектр ЯМР:

7,15-7,80 ppm: м: 18 Н: ароматические Н,

4,85 ppm: с: 2 Н:  $\text{N-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4$ ,

2,60 ppm: т: 2Н:  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$ ,

1,70 ppm: кв: 2Н:  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$ ,

1,40 ppm: сек: 2Н:  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$ ,

0,90 ppm: т: 3Н:  $\text{CH}_3$  бутила.

Пример 10

Трифторацетат 2-н-бутил-3-[(2'-карбокси-4-би-фенилил)метил]-6-спироциклопентан-5,6-дигидро-1Н-4-пиримидинона

А) (1-аминоциклопентил)уксусная кислота

Циклопентилденуксусная кислота получается в соответствии с методикой G. KR. Kon, R.P. Unstead, J. Chem. Soc. 1925, 127, 616. В автоклав помещают 740 мг этой кислоты и 5 мл 20% раствора аммиака и нагревают при 150°C в течение 24 ч. После выпаривания растворителей хромато-графируют остаток на колонке с кремнеземом при элюировании смесью; ДХМ – метанол - 20% вод-ный раствор аммиака (70/30/1; об/об/об). Получают 330 мг ожидаемой кислоты.

В) (1-аминоциклопентил)этилацетат

Растворяют 330 мг кислоты в 10 мл этанола. Охлаждают в ледяной бане и насыщают газооб-разной хлороводородной кислотой. После выдер-живания в течение 24 ч при кипячении с обратным холодильником, выпаривают реакци-онную среду, извлекают остаток раствором карбоната натрия и экстрагируют этилацетатом, затем сушат на суль-фате натрия, фильтруют и выпаривают. Получают 312 мг ожидаемого сложного эфира,

С) 2-н-бутил-6-спироциклопентан-5,6-дигидро-1Н-4-пиримидинон

Доводят до кипения смесь, содержащую 310 мг соединения, полученного на стадии В, 348 мг этилвалеримидата, 10 мл ксилола и 6 ка-пель уксусной кислоты. Прибавляют снова спустя 2 ч и 18 ч 348 мг этилвалеримидата и после вы-держивания в течение 24 ч при температуре обра-зования флегмы всей смеси выпаривают реакци-онную среду, затем хроматографируют на кремне-земе при элюировании смесью; ДХМ - метанол (97/3: об/об). Получают 153 мг ожидаемого про-дукта.

Д) 2-н-бутип-3-[(2'-трет-бутоксикарбонил-4-би-фенилил)-метил]-5,6-дигидро1Н-4-пиримидинон

В атмосфере азота приготавливают смесь, содержащую 10 мл ДМФА и 40 мг гидрида натрия с концентрацией 80% в жидком масле. Прибавля-ют по капле при комнатной температуре 144 мг со-единения, полученного на стадии С и растворен-ного в 5 мл ДМФА. После перемешивания в тече-ние 30 мин прибавляют 288 мг 4-бромметил-2-трет-бутоксикарбонилбифенила, растворенного в 5 мл ДМФА. Оставляют на 2 ч при перемешива-нии, затем выпаривают, извлекают остаток водой и экстрагируют этилацетатом. Сушат на сульфате натрия, фильтруют и выпаривают, затем очищают методом хроматографии на колонке при элюиро-вании смесью гексан-этилацетат (85/5: об/об). По-лучают 174 мг ожидаемого продукта.

Е) Охлаждают 10 мл трифторуксусной кисло-ты в водолеяной бане и прибавляют 161 мг со-единения, полученного на стадии Д. Оставляют при перемешивании в течение 30 мин, затем вы-паривают.



Извлекают остаток этиловым эфиром, затем снова выпаривают. Эта операция повторяется, потом сушат остаток под вакуумом. Получают 140 мг ожидаемого соединения в виде аморфного порошка.

$T_{пл}$  108-115°C.

Спектр ЯМР:

0,9 ppm: т 3 H:  $(CH_2)_3-CH_3$ ,

1,1-2,1 ppm: м: 12H: циклопентан и  $CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$ ,

2,7 ppm: т: 2H:  $CH_2-CH_2-CH_3$ ,

3,1 ppm: с: 2H:  $-CH_2-CO$ ,

5,1 ppm: с: 2H:  $N-CH_2-C_6H_5$ ,

7,2-7,8 ppm: м: 8H: ароматические H.

Пример 11

2-н-бутил-4-спироциклопентан-1-[(2'-трет-бут-оксикарбонил-4-бифенилип)метил]-2-имидазолин-5-тион и трифторацетат 2-н-бутил-1-[(2'-карбокси-4-бифенилип)-метил]-4-спироциклопентан-2-имид-азолин-5-тиона

А) 2-н-бутил-4-спироциклопентан-1-[(2'-трет-бутоксикарбонил-4-бифенилил)метил]-2-имидазолин-5-тион

Растворяют 5,63 г соединения, полученного на стадии D примера 1, в 40 мл безводного толуола и обрабатывают при температуре 80°C в атмосфере азота 3 г реактива Лавессона. Спустя 6 ч реакционную среду фильтруют и концентрируют. Хроматографируют на кремнеземе при элюировании смесью: ДХМ - этилацетат (95/5: об/об). Получают ожидаемый продукт в виде жидкого масла, которое кристаллизуется на холоду.

м 4,5 г,  $T_{пл}$  77-79°C.

Спектр ЯМР:

0,90 ppm: т 3H:  $CH_3(nBu)$ ,

1,20 ppm: с: 9H:  $tBu$ ,

1,35 ppm: сек: 2H:  $CH_3-CH_2-$

1,60 ppm: кв: 2H:  $CH_3-CH_2-CH_2-$ ,

1,80-2,10 ppm: м: 8H: циклопентан,

2,60 ppm: т: 2H:  $CH_3-CH_2-CH_2-CH_2-$ ,

5,35 ppm: с: 2 H:  $CH_2-C_6H_4-$ ,

7,25-7,80 ppm: м: 8 H: ароматические H.

В) Трифторацетат 2-н-бутил-1-[(2'-карбокси-4-бифенилил)метил]-4-спироциклопентан-2-имид-азолин-5-тиона

Обрабатывают 225 мг соединения, полученного на стадии А посредством 5 мл ДХМ и 5 мл ТФК в течение 30 мин. После концентрирования остаток извлекают эфиром. Ожидаемое соединение получается в виде порошка желтого цвета, который споласкивается гексаном.

м 160мг,  $T_{пл}$  185-190°C.

Масс-спектр:  $MH^+$  421.

Спектр ЯМР:

0,78 ppm: т 3H:  $CH_3(nBu)$ ,

1,20 ppm: сек: 2H:  $CH_3-CH_2-$ ,

1,50 ppm: кв: 2H:  $CH_3-CH_2-CH_2-$ ,

1,75-2,00 ppm: м: 8 H: циклопентан,

2,40 ppm: т: 2H:  $CH_3-CH_2-CH_2-CH_2-$ ,

5,20 ppm: с: 2 H:  $CH_2-C_6H_4-$ ,

7,00-7,65 ppm: м: 8 H: ароматические H.

Пример 12

2-н-бутил-4-(2-спироиндан)-1-[(2'-трет-бутоксикарбонил-4-бифенилил)-метил]-2-имидазолин-5-он и 2-н-бутил-1-[(2'-карбокси-4-бифенилил)метил]-4-(2-спироиндан)-2-имидазолин-5-он (Способ 1)

А) 2-амино-2-инданкарбоновая кислота получается в соответствии с методикой R.M. Finder, J. Med. Chem. 1971, 14, 9, 892, а соответствующий этиловый сложный эфир получается затем в соответствии с методикой Adkins (ссылка, указанная в примере 2А).

В) 2-н-бутил-4-(2-спироиндан)-2-имидазолин-5-он

Растворяют 2,78 г этилового сложного эфира, полученного на стадии А и 2,5 г этилвалеримидата в 20 мл ксилола в присутствии 60 мкл уксусной кислоты и кипятят с обратным холодильником в течение 3 ч. Снова прибавляют 500 мг этилвалеримидата и кипятят с обратным холодильником в течение дополнительных 3 ч. Реакционную среду концентрируют, затем хроматографируют на кремнеземе при элюировании смесью: гексан-этил-ацетат-уксусная кислота (3/8/0,3: об/об/об). Чистые фракции объединяются и выпариваются с толуолом. Получают 3,07 г ожидаемого продукта в виде твердого вещества белого цвета.

$T_{пл}$  148-150°C.

Спектр ЯМР:

0,90 ppm: т: 3H:  $CH_3(nBu)$ ,

1,2-1,7 ppm: м: 4H:  $CH_2-CH_2-CH_3$ ,

2,4 ppm: т: 2H:  $CH_2-(CH_2)_2-CH_3$ ,

2,8-3,2 ppm: к: H:  $2CH_2$  (индан),

4,90 ppm: с: 2H: CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-,

7,2 ppm: м: 4H: ароматические H.

С) 2-н-бутил-4-(2-спироиндан)-1-[(2'-трет-бут-оксикарбонил-4-бифенилил)метил]-2-имидазолин-5-он

Соединение, полученное на предыдущей стадии, растворяют в 20 мл безводного ДМФА и обрабатывают посредством 450 мл метилата натрия в атмосфере азота. Спустя 20 мин при комнатной температуре прибавляют 3,6 г 4-бромметил-(2-трет-бутоксикарбонил)бифенила и оставляют при перемешивании в течение 6 ч при температуре 40°C. Реакционную среду концентрируют, затем проводят обычные промывания и хроматографируют на кремнеземе при элюировании смесью: дихлорметан-этилацетат (95/5: об/об) получают ожидаемое соединение в виде пенообразного вещества (m 1,84 г).

Спектр ЯМР:

0,80 ppm: т: 3H: CH<sub>3</sub> в нБу,

1,20 ppm: с: 9H: тБу,

1,20-1,60 ppm: м: 4 H: CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>,

2,40 ppm: т: 2H: CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>,

2,9-3,3 ppm: к: 4 H: 2CH<sub>2</sub> (индан),

4,80 ppm: с: 2 H: N-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,

7,20-7,80 ppm: м: 12 H: ароматические H.

D) 2-н-бутил-1-[(2'-карбокси-4-бифенил)метил]-4-(2-спироиндан)-2-имидазолин-5-он

Растворяют 1,71 г соединения, полученного на предыдущей стадии, в 15 мл ДХМ и обрабатывают посредством 20 мл ТФК. Спустя 30 мин реакционную среду концентрируют, затем извлекают эфиром. После порошкообразования полученное твердое вещество отжимают, споласкивают эфиром и сушат. Получают 1,42 г ожидаемого продукта.

T<sub>пл</sub> 217-218°C.

Спектр ЯМР:

0,70 ppm: т: 3H: CH<sub>3</sub>(нБу),

1,10-1,50 ppm: м: 4 H: CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>,

2,30 ppm: т: 2H: CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>,

2,8-3,3 ppm: к: 4 H: 2CH<sub>2</sub> (индан),

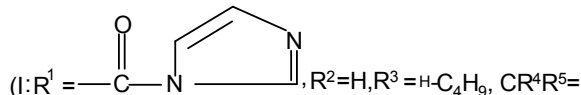
4,70 ppm: с: 2 H: N-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,

7,1-7,7 ppm: м: 12 H: ароматические H.

Другие соединения в соответствии с изобретением были получены по одному из способов, описанных выше. Они сведены в табл. 1. Структура каждого из этих соединений подтверждается анализом их спектра ЯМР.

Пример 13

2-н-бутил-1-[(2'-(1-имидазолилкарбонил)-4-бифенилил)метил]-4-спироциклопентан-2-имидазолин-5-он



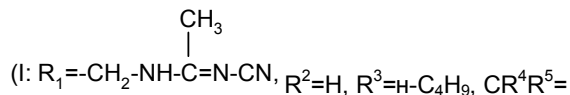
= циклопентан, X=O)

Перемешивают при комнатной температуре в течение 72 ч смесь, содержащую 404 мг соединения, полученного в примере 1 на стадии E, 15 мл ТГФ и 260 мг карбонилдиимидазола. Реакционную смесь выпаривают, извлекают этилацетатом, промывают водой, затем раствором хлорида натрия, при этом получают 420 мг продукта, который очищается методом хроматографии на кремнеземе при элюировании смесью: ДХМ - этилацетат (70/30: об/об), чтобы получить ожидаемое соединение.

m 230 мг, T<sub>пл</sub> 120°C.

Пример 14

2-н-бутил-1-[(2'-(3-циано-2-метилизотиоуреи-дометил)-4-бифенилил)метил]-4-спироциклопентан-2-имидазолин-5-он



=циклопентан, X=O)

A) 1-[(2'-аминометил-4-бифенилил)метил]-2-н-бутил-4-спироциклопентан-2-имидазолин-5-он

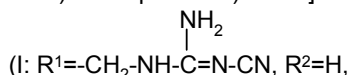
Это соединение получается путем гидрирования соединения, полученного в примере 5.

Помещают 1 г соединения, полученного в примере 5 на стадии A, в 15 мл абсолютного метанола и 2,3 мл этанола в присутствии 0,5 г палладия с содержанием 5% на угле и гидрируют при комнатной температуре в течение 24 ч. После обработки получают 730 мг ожидаемого продукта в виде маслянистой жидкости.

B) Выдерживают при температуре образования флегмы в течение 24 ч смесь, содержащую 300 мг соединения, полученного на предыдущей стадии, и 113 мг N-цианимидо-S,S-диметилдитиокарбоната в 3 мл этанола. После обычной обработки реакционную среду очищают методом хроматографии на кремнеземе при элюировании смесью: ДХМ - этилацетат (50/50: об/об) Ожидаемый продукт выделяется в виде твердого вещества белого цвета, m 307 мг. T<sub>пл</sub> 83°C.

Пример 15

2-н-бутил-1-[(2'-(2-цианогуанидинметил)-4-би-фенилил)метил]-4-спироциклопентан-2-имидазол-ин-5-он



$\text{R}^3=\text{n-C}_4\text{H}_9$ ,  $\text{CR}^4\text{R}^5=\text{циклопентан}$ ,  $\text{X=O}$ )

Это соединение получается, исходя из соединения, полученного в предыдущем примере. Помещают 200 мг этого соединения в 10 мл абсолютного этанола, насыщают аммиаком при температуре около 10°C, затем нагревают при температуре 80°C в автоклаве в течение ночи. После концентрирования досуха реакционной среды проводят хроматографирование на кремнеземе при элюировании смесью: ДХМ - метанол (95/5: об/об). Получают 130 мг ожидаемого продукта.

$T_{\text{пл}}$  100°C.

Пример 16

Трифторметилсульфонат 2-н-бутил-4-спиро-циклопентан-1-[(2-трифторметилсульфониламино-4-бифенилил)-метил]-2-имидазолин-5-она

(I:  $\text{R}^1=\text{NHSO}_2\text{CF}_3$ ,  $\text{R}^2=\text{H}$ ,  $\text{R}^3=\text{n-C}_4\text{H}_9$ ,  $\text{CR}^5\text{R}^6=\text{циклопентан}$ ,  $\text{X=O}$ )

А) 4-метил-2-нитробифенил

Смешивают 11,2 г 2-нитробромбензола и 15 г 4-иодтолуола, нагревают до температуры 195°C и оставляют при перемешивании при этой температуре в течение 3 ч 30 мин. После возвращения к комнатной температуре извлекают посредством ДХМ, доводят до кипения и фильтруют горячий раствор на целите®, затем выпаривают ДХМ. m 6,5 г.

Температура кипения  $T_{\text{кип}}$  80-120°C при давлении 0,2 мм ртутного столба.

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

В) 4-бромметил-2-нитробифенил

Нагревают с обратным холодильником в течение 5 ч смесь, содержащую 6,5 г 4-метил-2'-нитробифенила, 5,42 г NBC, 118 мг азобисизобутиро-нитрила и 500 мл четыреххлористого углерода. Охлаждают до температуры 0°C, центрифугируют и концентрируют фильтрат, в результате чего получают 9 г маслянистого продукта, используемого в таком виде на следующей стадии.

С) 2-н-бутил-1-4(2'-нитро-4-бифенилил)метил]-4-спироциклопентан-2-имидазолин-5-он

Приготавливают смесь, содержащую 260 мг гидроксида натрия с концентрацией 80% в 5 мл ДМФА, и прибавляют при комнатной температуре в атмосфере азота 500 мг 2-н-бутил-4-спироциклопентан-2-имидазолин-5-она, полученного в примере 2 на стадии А. После перемешивания в течение 15 мин прибавляют 901 мг 4-бромметил-2-нитро-бифенила в 5 мл ДМФА и выдерживают при перемешивании в течение 24 ч. Реакционную среду концентрируют досуха, извлекают смесью вода - этилацетат. Органическую фазу декантируют, сушат на сульфате натрия и фильтруют, затем выпаривают этилацетат. Полученный продукт хроматографируют на кремнеземе при элюировании смесью ДХМ-этил ацетат (9/1: об/об). Получают 500 мг ожидаемого продукта.

Д) 1-[(2'-амино-4-бифенилил)метил]-2-н-бутил-4-спироциклопентан-2-имидазолин-5-он

Помещают 450 мг продукта, полученного на предыдущей стадии, в 10 мл метанола в присутствии палладия на угле с содержанием 5% при комнатной температуре для проведения гидрирования. После фильтрования катализатора и выпаривания получают 240 мг ожидаемого продукта.

Е) В 4 мл ДХМ смешивают 225 мг продукта, полученного на предыдущей стадии, 0,1 мл три-этиламина и прибавляют в атмосфере аргона при температуре -78°C 0,2 мл ангидрида трифторметилсульфокислоты, затем дают вернуться к комнатной температуре. Реакционную среду промывают водой, раствором гидрокарбоната натрия, затем сушат и концентрируют. Получают 150 мг аморфного твердого вещества белого цвета.

Спектр ЯМР:

0,4-1,3 ppm: м: 7H:  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{CH-}$

1,4-2,3 ppm: м: 10H:  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$  и циклопентан,

4-4,8 ppm: система АВ: 2H:  $\text{N-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-}$ ,

7,6 ppm: м: 8 H; ароматические,

8,3 ppm: с: 1H: -NH,

10 ppm: ш.с.: 1H:  $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ .

Пример 17

Трифторметилсульфонат 2-н-бутил-4-спиро-циклопентан-1-[(2'-трифторметилсульфониламино-метил-4-бифенилил)метил]-2-имидазолин-5-она

(I:  $\text{R}^1=\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CF}_3$ ,  $\text{R}^2=\text{H}$ ,  $\text{R}^3=\text{n-C}_4\text{H}_9$ ,  $\text{CR}^5\text{R}^6=\text{циклопентан}$ ,  $\text{X=O}$ )

Синтез осуществляют, исходя из 1-[(2'-амино-метил-4-бифенилил)метил]-2-н-бутил-4-спироциклопентан-2-имидазолин-5-она, полученного в примере 14 на стадии А. Помещают 322 мг этого соединения и 0,122 мл триэтиламина в 3,4 мл ДХМ при температуре -70°C и прибавляют 0,294 мл ангидрида трифторметилсульфокислоты. Дают вернуться к комнатной температуре, приливают к разбавленной уксусной кислоте, экстрагируют посредством ДХМ, сушат на сульфате натрия и выпаривают ДХМ. Остаток хроматографируют 2 раза на кремнеземе при элюировании смесью: ДХМ - этилацетат (95/5: об/об), затем (99,5/0,5: об/об). Получают m 90 мг,  $T_{\text{пл}}$  90°C.

Спектр ЯМР:

0,4-1,2 ppm: м: 7H:  $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$

1,3-2,45 ppm: м: 10H:  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$  и циклопентан,

4,1-5 ppm: м: 4H: N-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> и NH-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

7,1-7,7 ppm: м: 8 H: ароматические H,

8,4 ppm: с: 1 H: NH.

Пример 18

2-н-бутил-14(2'-(N-гидроксиацетамид)-4-бифе-нилил)метил]-4-спироциклопентан-2-имидазолин-5-он  
(I: R<sup>1</sup>=CO-NHOH, R<sup>2</sup>=H, R<sup>3</sup>=н-С<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>=циклопентан, X=O)

Соединение, полученное в примере 2, высвобождается из его соли с трифторуксусной кислотой, извлекая это соединение смесью этилацетат-вода и доводя значение pH раствора до 6 путем прибавления насыщенного раствора гидрокарбоната натрия. Органическую фазу промывают насыщенным раствором хлорида натрия, сушат на сульфате натрия, фильтруют и концентрируют с образованием свободного основания в виде твердого вещества белого цвета.

Растворяют 450 мг этого соединения в хлороформе, прибавляют 860 мл тионилхлорида при температуре 0°C и оставляют при перемешивании в течение 2 ч при комнатной температуре. Раствор концентрируют, а следы тионилхлорида удаляют в результате азеотропной, перегонки с толуолом. Полученный таким образом хлорангидрид кислоты прибавляют по каплям в виде раствора в ДМФ к раствору, содержащему 200 мг гидрохлорида гидроксиламина и 700 мл ДИПЭА в 10 мл ДМФ. Спустя 2 ч при температуре 0°C реакционную среду концентрируют, извлекают посредством 100 мл ДХМ и 50 мл воды. Доводят до значения pH 7, экстрагируют органическую фазу, затем сушат на сульфате натрия. После фильтрации раствор концентрируется. Полученный продукт перекристаллизовывается в смеси этилацетат-этиловый эфир-гексан.

м 360 мг, T<sub>пл</sub> 85°C.

Пример 19

2-н-бутил-4-спироциклопентан-1-[(2'-уреидо-4-бифенилил)метил]-2-имидазолин-5-он

(I: R<sup>1</sup>=NHCONH<sub>2</sub>, R<sup>2</sup>=H, R<sup>3</sup>=н-С<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>=циклопентан, X=O).

Это соединение получается при использовании метода, описанного B.B. Kober et al., Org. Synth. 1957, 37, 52, исходя из 1-[(2'-амино-4-бифенилил)метил]-2-н-бутил-4-спироциклопентан-2-имидазолин-5-она, полученного в примере 14 на стадии А. Растворяют 1 г последнего соединения в 50 мл 6 н хлороводородной кислоты и обрабатывают изоцианатом калия в течение 1 ч при температуре 5°C. Реакционную среду концентрируют, извлекают этилацетатом, промывают гидрокарбонатом натрия, затем насыщенным раствором хлорида натрия. После сушки на сульфате натрия и фильтрации раствор концентрируют, а полученное жидкое масло очищают методом хроматографии на кремнеземе при элюировании смесью: ДХМ - метанол (9/1: об/об).

м 600 мг.

Спектр ЯМР:

0,85 ppm: т: 3H: CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>,

1,35 ppm: сек: 2H: CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>,

1,66 ppm: кв: 2H: CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>,

1,7-2 ppm; м: 8H: циклопентан,

2,45 ppm: т: 2H: CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>,

4,8 ppm: с: 2H: -CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,

6,05 ppm: с: 2H: NH<sub>2</sub>.

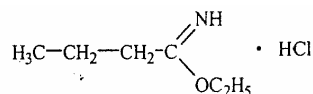
7-8 ppm: м: 9H: 8H ароматические +NHCO

Примеры 20 и 21

1-[(2'-карбокси-4-бифенилил)метил]-2-н-пропил-4-спироциклогексан-2-имидазолин-5-он и 1-[(2'-N-цианокрбосамид-4-бифенилил)метил]-2-н-пропил-4-спироциклогексан-2-имидазолин-5-он

(I: R<sup>1</sup>=CO-NH-CN, R<sup>2</sup>=H, R<sup>3</sup>=н-С<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>=циклопентан, X=O)

А) Гидрохлорид этилбутиримидата:



Это соединение получается в соответствии с методикой Me Elvain (J. Amer. Chem. Soc. 1942, 64, 1825-1827).

К раствору 10,6 г газообразного хлористого водорода в 20 мл безводного этанола, прибавляют при температуре 0°C 23 мл бутиронитрила, затем после хранения реакционной среды в течение 4 суток при температуре 0°C приливают ее при перемешивании к 200 мл безводного эфира при 0°C; образованный осадок фильтруют, промывают в эфире, затем сушат под вакуумом. Получают 25,8 г ожидаемого продукта.

В) Этилбутиримидат

Растворяют 16 г имидата, полученного на стадии А, в 100 мл дихлорметана и 50 мл воды и прибавляют 15 г карбоната калия. После декантирования дихлорметан сушат на карбонате калия, затем выпаривают досуха без нагревания.

С) Этиловый эфир 1-аминоциклогексанкарбоновой кислоты

1 Аминоциклогексанкарбоновая кислота является коммерческим продуктом. При температуре 0°C 15 г этой аминокислоты прибавляют к раствору, содержащему 23 г газообразного хлористого водорода в 150 мл безводного этанола. Нагревают с обратным холодильником в течение 5 ч, затем концентрируют досуха реакционную среду и извлекают ее эфиром. Полученное твердое вещество белого цвета фильтруют, промывают эфиром, затем растворяют в смеси, состоящей из 300 мл эфира и 100 мл воды.

Доводят до значения pH 9 путем прибавления раствора карбоната калия. Органическую фазу декантируют, промывают насыщенным раствором хлорида натрия, сушат на сульфате натрия, затем выпаривают досуха. Получают 14 г ожидаемого продукта в виде жидкого масла.

D) 2-н-пропил-4-спироциклогексан-2-имид-азолин-5-он

Растворяют 14 г продукта, полученного на стадии C, в 200 мл ксилола, содержащего 0,6 мл уксусной кислоты. Прибавляют половину имидата, полученного на стадии B, и нагревают до образования флегмы. Спустя 1 ч 30 мин прибавляют половину от оставшегося имидата, а затем спустя 4 ч последнюю четверть. После выдерживания при температуре образования флегмы в течение 7 ч в целом реакционную среду выпаривают досуха. Полученное твердое вещество извлекают гексаном, фильтруют, промывают в эфире, затем сушат. Получают 103 г ожидаемого имидазопинона.

$T_{пл}$  124-125°C.

ИК ( $CHCl_3$ ):

1715  $cm^{-1}$ : C=O,

1635  $cm^{-1}$ : CN.

Примечание: Соединение, находящееся в растворе, является 5-имидазопиноном согласно значениям полос ИК-спектра.

E) 2-н-пропил-4-спироциклогексан-1-[(2'-трет-бутоксикарбонил-4-бифенилил)метил]-2-имид-азолин-5-он

К суспензии, содержащей в 10 мл диметил-формамида 0,24 г гидрида натрия с концентрацией 80% в жидком масле, прибавляют 970 мг имидазолинона, полученного на стадии D. После перемешивания в течение 20 мин в атмосфере азота прибавляют за 5 мин 1,91 г 4-бромметил-2'-трет-бутоксикарбонилбифенила, полученного в соответствии с заявкой на европейский патент 324377. После перемешивания в течение 1 ч реакционную среду концентрируют наполовину под вакуумом и извлекают посредством 100 мл этил-ацетата, затем 20 мл воды. Органическую фазу декантируют, промывают насыщенным раствором хлорида натрия, сушат на сульфате натрия, затем концентрируют под вакуумом. Остатки хроматографируют на кремнеземе при элюировании смесью: этилацетат-толуол. Получают 2,10 г ожидаемого продукта в виде воскообразного вещества.

ИК ( $CHCl_3$ ):

1705-1715  $cm^{-1}$ : CO, CO (сложный эфир, имид-азолинон),

1635  $cm^{-1}$ : CN.

Анализ спектра ЯМР подтверждает структуру

F) 1-[(2'-карбокси-4-бифенилил)метил]-2-н-пропил-4-спироциклогексан-2-имидазолин-5-он (Пример 20)

В течение 45 мин перемешивают 1,25 г трет-бутилового сложного эфира, полученного на стадии E, в смеси, содержащей 11 мл дихлорметана и 15 мл трифторуксусной кислоты. После концентрирования под вакуумом остаток извлекают эфиром. Образованное твердое вещество фильтруют, промывают в эфире, затем сушат. Получают 1,04 г твердого вещества белого цвета.

$T_{пл}$  170-172°C.

Спектр ЯМР:

7,10-7,80 ppm: м: 8H: ароматические,

4,90 ppm: с: 2H:  $N-CH_2-C_6H_4-$

2,45 ppm: т: 2H:  $CH_3-CH_2-CH_2-$

1,40-1,80 ppm: м: 12H:  $CH_3-CH_2-CH_2$  и спиро-циклогексан,

0,90 ppm: т: 3H:  $CH_3-CH_2-CH_2-$ .

Растворяют 1,60 г полученного выше трифторацетата в 150 мл этилацетата и 20 мл воды. Прибавляют 1 н гидроксид натрия для получения значения pH 5,0. Органическую фазу декантируют, промывают насыщенным раствором хлорида натрия, сушат на сульфате натрия, затем выпаривают досуха. Твердый остаток извлекают этиловым эфиром, фильтруют и сушат.

m 1,14 г,  $T_{пл}$  208-210°C.

G) 1-[(2'-N-цианокарбоксамид-4-бифенил-ил)метил]-2-пропил-4-спироциклогексан-2-имид-азолин-5-он (Пример 21)

К суспензии, содержащей в 5 мл ДХМ 300 мг соединения, полученного на предыдущей стадии, прибавляют 0,54 мл тионилхлорида. Спустя 1 ч 30 мин реакционную среду концентрируют под вакуумом, затем выпаривают 2 раза с бензолом. Полученный таким образом хлорангидрид кислоты растворяют в 2 мл диоксана и прибавляют к 42 мг цианамид, растворенного в 1 мл диоксана, содержащего 0,2 мл 10 н гидроксида натрия. Спустя 1 ч 30 мин реакционную среду разбавляют посредством 150 мл этилацетата, 20 мл воды и доводят до значения pH 5 путем прибавления уксусной кислоты, органическую фазу декантируют, промывают насыщенным раствором хлорида натрия, сушат на сульфате натрия и выпаривают досуха. Остаток хроматографируют на кремнеземе при элюировании смесью: хлороформ/метанол/уксусная кислота (90/8/2: об/об/об). Получают 160 мг ожидаемого продукта в виде твердого вещества.

ИК (KBr):

2150  $cm^{-1}$  CN.

Масс-спектр:  $MH^+$ : 429.

Спектр ЯМР:

7,20-7,70 ppm: м: 8 H: ароматические.

4,75 ppm: с: 2H:  $N-CH_2-C_6H_4-$

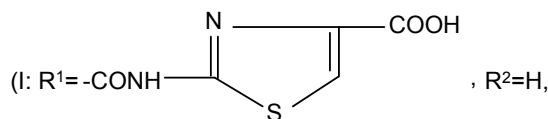
2,40 ppm: т: 2H:  $CH_3-CH_2-CH_2-$

1,30-1,80 ppm: м: 12H:  $CH_3-CH_2-CH_2$  и спиро-циклогексан,

0,85 ppm: т. 3 H: CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-.

Пример 22

1-([2'-N-(4-карбокситиазол-2-илацетамид)-4-бифенилил]метил)-2-н-пропил-4-спироцикло-гексан-2-имидазолин-5-он



R<sup>3</sup>=n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>=циклопентан, X=O)

Это соединение получается, исходя из соединения, полученного в примере 20.

2-Амино-4-этоксикарбонил-1,3-тиазол получается в соответствии с методикой B. Plouvier et al., J. Heterocycl. Chem. 1989, 26(6), 1646.

А) 1-([2'-N-(4-карбокситиазол-2-илацетамид)-4-бифенилил]метил)-2-н-пропил-4-спироцикло-гексан-2-имидазолин-5-он

К раствору, содержащему 404 мг соединения, полученного в примере 20, и 190 мг производного тиазола в 4 мл ДХМ и 1 мл ДМФА, прибавляют 500 мг БОФ и 0,14 мл триэтилмина. Перемешивают в течение 40 ч при комнатной температуре, затем в течение 7 ч при температуре 50°C. Реакционную смесь извлекают с помощью 50 мл этилацетата и промывают 2 раза раствором KHSO<sub>4</sub>-K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, затем 2 раза насыщенным раствором бикарбоната натрия, потом 1 раз насыщенным раствором хлорида натрия. После сушки на сульфате натрия органическую фазу концентрируют под вакуумом и остаток хроматографируют на кремне-земе при элюировании смесью: этил ацетат-толуол. Получают 120 мг ожидаемого продукта.

T<sub>пл</sub> 96-98°C.

В) К 110 мг продукта, полученного на предыдущей стадии и растворенного в 1 мл метанола и 1 мл диоксана, прибавляют 0,5 мл 2 н гидроксида натрия. После перемешивания в течение 35 мин реакцию среду разбавляют при помощи 10 мл воды и 60 мл этилацетата и доводят до значения pH 5 путем прибавления 1 н хлороводородной кислоты. Органическую фазу декантируют, промывают насыщенным раствором хлорида натрия, сушат на сульфате натрия, затем концентрируют. Остаток извлекают эфиром, фильтруют и сушат.

m 100 мг, T<sub>пл</sub> 145-148°C

Спектр ЯМР:

8,0 ppm: с: 1 H: H в положении 5 тиазола,

7,1-7,7 ppm: м: 8 H: ароматические H,

4,7 ppm: с: 2H: N-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-,

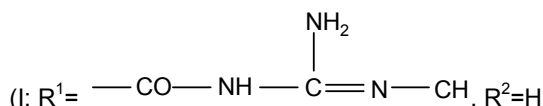
2,25 ppm: т: 2 H: CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>,

1,2-1,8 ppm: м: 12 H: CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub> и цикло-гексан,

0,85 ppm: т: 3 H: CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>.

Пример 23

2-н-бутил-1-([2'-(2-цианогуанидинкарбонил)-4-бифенилил]-метил)-4-спироциклопентан-2-имидазолин-5-он



R<sup>3</sup>=n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>=циклопентан, X=O)

Получают хлорангидрид соединения, синтезированного в примере 2, следующим образом: помещают 1 г этого соединения в 20 мл ДХМ в присутствии 1,8 мл тионилхлорида и перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. После концентрирования реакционной среды проводят извлечение бензолом, затем снова концентрируют. Выделенный неочищенный продукт используется дальше. Его смешивают с 417 мг дициано-диамида, 0,5 мл 10 н гидроксида натрия, 0,5 мл воды и 10 мл диоксана, затем оставляют при перемешивании в течение 5 ч. Реакционную среду извлекают водой и этилацетатом, прибавляют карбонат калия, затем концентрируют. Полученный остаток хроматографируют на кремнеземе при элюировании смесью: ДХМ - метанол (95/5: об/об). Выделяют 100 мг ожидаемого продукта.

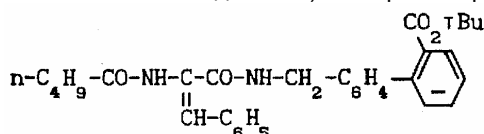
T<sub>пл</sub> 105°C

Пример 24

Трифторацетат 4-бензилиден-2-н-бутил-1-[(2'-карбокситиазол-2-илацетамид)-4-бифенилилметил]-2-имидазолин-5-она

(I: R¹=CO<sub>2</sub>H, R²=H, R³=n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, R⁴R⁵=CH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, X=O)

А) 4-(1-бензилиден-1-валерипаминаметил-амидометил)-2'-бифенил-трет-бутилаобоксилат



Исходя из N-БОК-α-дегидро-(L)-фенил-аланина, получают N-карбоксиянгидрид-α-дегидро-(L)-фенилаланина в соответствии с методикой R. Jacquier et al., Tetrahedron Lett 1984, 25 (26), p. 2775. К 430 мг этого соединения, растворенного в 5 мл ТГФ, прибавляют 644 мг 4-амино-метил-2'-бифенил-трет-бутилкарбоксилата, перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре, затем прибавляют 1 мл

метилортовалерата и выпаривают досуха под вакуумом без нагревания. Остаток нагревается в течение 3 ч при температуре 100°C, концентрируется под вакуумом, затем хроматографируется на кремнеземе при элюировании смесью; гексан-этил ацетат (4/1: об/об) Получают 580 мг твердого вещества белого цвета.

$T_{пл}$  154°C.

Спектр ЯМР:

1,3 ppm: с: 9H: tBu,

0,65 ppm: т: 3 H; CH<sub>3</sub>(nBu),

2 ppm: т: 2 H: CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO.

4,4 ppm: д: 1 H: CH<sub>2</sub>NH,

6,8 ppm: с: 1H:CH(=CH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

В) 4-бензилиден-2-н-бутил-1-1(2'-трет-бутоксикарбонил-4-бифенил)метил]-2-имидазолин-5-он

Растворяют 440 мг соединения, полученного на стадии А, в 1 мл уксусной кислоты и нагревают в течение 30 мин при температуре 100°C. Выпаривают досуха под вакуумом и хроматографируют остаток на кремнеземе при элюировании смесью: гексан-этил ацетат (4/1: об/об) Получают 130 мг ожидаемого продукта в виде маслянистой жидкости.

Спектр ЯМР:

4,9 ppm: с: 2 H: CH<sub>2</sub>(N-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

С) Растворяют 100 мг соединения, полученного на предыдущей стадии, в 1 мл ДХМ и прибавляют 1 мл трифторуксусной кислоты, затем оставляют при перемешивании в течение 40 мин при комнатной температуре и выпаривают под вакуумом. Извлекают несколько раз посредством ДХМ, затем выпаривают. В результате прибавления этилового эфира выпадает твердый осадок белого цвета.

м 101 мг,  $T_{пл}$  85°C.

Масс-спектр;  $MH^+$ : 439.

Спектр ЯМР:

0,82 ppm: т 3H: CH<sub>3</sub>(nBu),

1,3 ppm: сек: 2H: CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-

1,6 ppm: м: 2H: CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-

2,6 ppm: т: 2H: CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-

4,82 ppm: с: 2 H: CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-

7,05 ppm: с: 1 H: CH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-

7,2-8,2 ppm: м: 13 H: ароматические.

Пример 25

4-бензилиден-1-[(2'-карбокси)-4-дифенил-метил]-2-фенил-2-имидазолин-5-он

(I: R<sup>1</sup>=CO<sub>2</sub>H, R<sup>2</sup>=H, R<sup>3</sup>=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>=CH-C<sup>6</sup>H<sup>6</sup>, X=O)

А) 4-бензилиден-2-фенил-5-оксазолон. Растворяют 1,8 г гиппуровой кислоты и 0,4 г бикарбоната калия в 4 мл уксусного ангидрида, нагревают в течение нескольких минут при температуре 50°C, затем охлаждают до комнатной температуры и прибавляют 1,49 г бензальдегида. Спустя 1 ч при комнатной температуре прибавляют 20 мл дистиллированной воды при температуре 80°C. Твердое вещество, которое выпадает в осадок, отжимают, промывают водой, этанолом, затем сушат. Получают 1,24 г ожидаемого продукта в виде твердого вещества желтого цвета.

$T_{пл}$  215°C.

Спектр ЯМР:

7,4 ppm: с 11 H:CH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>,

8,1-8,4 ppm: с: 10 H: ароматические.

В) 4-[1-бензоламино-1-бензилиденметил-амидометил]-2'-бифенил-трет-бутилкарбоксилат

Нагревают при температуре 110°C в течение 3 ч смесь, содержащую 500 мг соединения, полученного на предыдущей стадии, 570 мг 4-амино-метил-2'-бифенил-трет-бутилкарбоксилата и 10 мл пиридина. Выпаривают под вакуумом, извлекают хлороформом, затем снова выпаривают. Остаток хроматографируют на кремнеземе при элюировании смесью: гексан-этил ацетат (3/1, затем 2/1: об/об). Получают 106 мг ожидаемого продукта в виде твердого вещества желтого цвета.

Спектра ЯМР:

1,1 ppm: с: 9 H: tBu,

4,35 ppm: т: 2 H: -CH<sub>2</sub>-NH-

7,05-7,06 ppm: м: 19 H: ароматические H + C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH=

8,65 ppm: т 1 H: NH-CH<sub>2</sub>,

9,9 ppm:с:1H: NH-CH.

С) Нагревают в течение 6 ч с обратным холодильником смесь, содержащую в 5 мл уксусной кислоты 1,2 г соединения, полученного на предыдущей стадии, и 1,1 г свежерасплавленного ацетата натрия. Дают охладиться, затем путем прибавления хлороформа осаждают нерастворимое вещество. Фильтрат выпаривается, а остаток хроматографируют на кремнеземе при элюировании смесью: хлороформ-метанол (98/2: об/об). Полученное твердое вещество перекристаллизовывают из этилового эфира.

м 692 мг,  $T_{пл}$  120°C.

Спектр ЯМР;

4,95 ppm: с: 2 H; CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-

7,1-8,3 ppm:

CH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.

Примеры 26 и 27

м: 19 H: ароматические H +

2-н-бутил-1-[(2'-(2-метил-5-тетразолил)-4-би-фенилил)метил]-4-спироциклопентан-2-имид-азолин-5-он (Пример 26) и

2-н-бутил-1-[(2'-(1-метил-5-тетразолил)-4-би-фенилил)метил]-4-спироциклопентан-2-имид-азолин-5-он (Пример 27)

В 10 мл ДМФА смешивают 500 мг соединения, полученного в примере 5, и 58 мг гидрида натрия, перемешивают в течение 30 мин, затем прибавляют 179 мг метилиодида и 2 мл ДМФА и оставляют при перемешивании в течение 4 ч при комнатной температуре. Концентрируют реакционную среду, извлекают водой, затем экстрагируют этил-ацетатом. Сушат на сульфате натрия, фильтруют и выпаривают растворитель. Остаток хроматографируется на кремнеземе при элюировании смесью: гексан - этилацетат: [6/4: об/об]. Выделяют 2 фракции: 90 мг соединения по примеру 26, 184 мг соединения по примеру 27.

Спектр ЯМР:

Пример 26:

0,7 ppm: т: 3 Н: CH<sub>3</sub> (нБу)

1,2 ppm: сек: 2Н: CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-,

1,4 ppm: кв: 2Н: CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-,

1,5-1,9 ppm: м: 8 Н: циклопентан,

2,25 ppm: т: 2 Н: CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-,

4,15 ppm: с: 3Н: N-CH<sub>3</sub>,

4,6 ppm: с: 2 Н: -N-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-,

7 ppm: система AA' BB': 4 Н: CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-)

7,3-7,75 ppm: м: 4 Н: CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-.  
Пример 27

0,7 ppm: т: 3 Н: CH<sub>3</sub>(нБу),

1,15 ppm: сек: 2 Н: CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-,

1,38 ppm: кв: 2Н: CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-,

1,5-1,9 ppm: м: 8 Н: циклопентан,

2,2 ppm: т: 2 Н: CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-,

3,35 ppm: с: 3 Н: N-CH<sub>3</sub>,

4,6 ppm: с: 2 Н: N-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,

7 ppm: система AA', BB': 4 Н: N-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-,

7,4-7,8 ppm: м: 4 Н: CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-.  
Пример 28

2-н-бутил-6-спироциклопентан-3-[(2'-(5-тетразолил)-4-бифенилил)метил]-4-(1Н)-5,6-дигидро-4-пиримидинон

А) Этил циклопентилиденацетат

В 40 мл бензола помещают 6 г 80% гидрида натрия и прибавляют по капле 57,1 мл триэтилфосфоноацетата этила при температуре ниже 35°C. После выдерживания в течение 1 ч при комнатной температуре прибавляют по капле 243 мл циклопентанона. Нагревают при температуре 65°C в течение 15 мин, затем охлаждают до комнатной температуры и декантируют плавающую на поверхности жидкость. Прибавляют 25 мл бензола, нагревают при температуре 65°C в течение 15 мин, охлаждают, декантируют, затем выделяют плавающую на поверхности жидкость. Операцию повторяют еще 1 раз. В результате выпаривания выделенной жидкости получают 42 г ожидаемого продукта, который перегоняется.

T<sub>пл</sub> 102°C при 11 мм рт. ст. m 22,8 г.

В) (1-аминоциклопентил)ацетамид

Прибавляют 150 мл газообразного аммиака к 20 г этилциклопентилиденацетата, полученного перед этим, и нагревают при температуре 150°C в течение 72 ч. Продукт, полученный после выпаривания, очищают методом хроматографии на кремнеземе при элюировании смесью: ДХМ-метанол-20 раствор аммиака (90/10/1: об/об/об). Полученный продукт растворяют в ДХМ, сушат на сульфате натрия. Фильтруют и выпаривают ДХМ, в результате чего получают 7,2 г ожидаемого продукта.

С) 2-н-бутил-6-спироциклопентан-4-(1Н)-5,6-дигидро-4-пиримидинон

Нагревают при температуре 100°C в течение 18 ч смесь, содержащую 4,57 г (1-аминоциклопентил)ацетамида, полученного выше, 25 мл метилортовалерата и несколько капель уксусной кислоты. После выпаривания избытка ортовалерата остаток извлекают смесью этилацетат – бикарбонат натрия, затем промывают водным раствором хлорида натрия, сушат на сульфате натрия, затем очищают методом хроматографии на кремнеземе при элюировании смесью: ДХМ - метанол (98/2: об/об).

m 5 г.

Спектр ЯМР:

0,75 ppm: т: 3 Н: CH<sub>3</sub> (нБу),

1,2 ppm: сек: 2Н: CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-,

1,3-1,8 ppm: м: 10 Н: CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> и циклопентан,

2 ppm: т: 2 Н: CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-,

2,15 ppm: с: 2Н:CH<sub>2</sub>-CO,

9,95 ppm: ш. с, 1 Н: NH.

Это соединение является таким, которое получено в примере 10 на стадии С.

Д) 2-н-бутил-4-спироциклопентан-1-[2-(три-фенилметил-5-тетразолил)-4-бифенилилметил]-6-пиримидинон



Смешивают в течение 30 мин в атмосфере азота 327 г 80% гидрида натрия в 30 мл ДМФА с 1,5 г пиримидинона, полученного перед этим, и прибавляют 5,27 г 4-бромметил-2'-[трифенил-метил-5-тетразолил]бифенила. После перемешивания в течение 4 ч при комнатной температуре выпаривают растворители, извлекают этилацетатом и водой, сушат на сульфате натрия и концентрируют. Полученный продукт очищают методом хроматографии на кремнеземе при элюировании смесью: этилацетат/гексан (3/7: об/об).

m 3,2 г.

Е) Помещают 3 г соединения, полученного на предыдущей стадии, в 15 мл метанола и охлаждают при помощи водо-ледяной бани, прибавляют 2,2 мл 4 н HCl и оставляют при перемешивании в течение 5 ч при комнатной температуре. После выпаривания извлекают этилацетатом и водой, затем прибавляют гидроксид натрия для создания щелочной среды (pH 11). Декантируют, промывают водную фазу этиловым эфиром и толуолом, затем снова эфиром. Доводят эту водную фазу до значения pH 5 путем прибавления разбавленной хлороводородной кислоты, затем экстрагируют этилацетатом, сушат и концентрируют. Полученный продукт очищается на кремнеземе при элюировании смесью ДХМ - метанол (95/5: об/об). Получают 800 мг ожидаемого продукта.

Спектр ЯМР:

0,85 ppm: т: 3 H: CH<sub>3</sub> (nBu),  
1,30 ppm: сек: 2H: CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-,  
1,40-1,95 ppm: м: 10H: CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> и циклопентан  
2,30 ppm: т: 2H: CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>,  
2,55 ppm: с: 2 H: CH<sub>2</sub>-CO,  
4,95 ppm: с: 2 H: N-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
7,05 ppm: м: 4 H: CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-  
7,55-7,82 ppm: м: 4 H: CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-.  
Пример 29

Трифторацетат 2-н-бутил-3-[(2'-карбокси-4-би-фенилил)метил]-5-спироциклопентан-5-(1H)-5,6-дигидро-4-пиримидинона

А) 1-цианоциклопентанкарбоксилат этила

Это соединение получается в соответствии с методикой Helv. Chim. Acta, 1952, 35 (7), 2561.

Растворяют 9,2 г натрия в 200 мл абсолютного этанола. Половину образованного раствора этилацетата натрия приливают в колбу. К оставшейся половине прибавляют 24,88 г этилцианоацетата и нагревают до кипения. В другую колбу приливают 43,19 г 1,4-дибромбутана, прибавляют по капле в реакционную среду одновременно раствор этилацетата натрия и 1,4-дибромбутана. По окончании прибавления кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч. Выпаривают, извлекают смесью этиловый эфир-вода, промывают насыщенным раствором хлорида натрия, потом сушат. Полученный продукт перегоняют при температуре 115-120°C под давлением 11 мм ртутного столба, m 24 г.

В) 1-аминометилциклопентанкарбоксилат этила

Это соединение синтезируется путем каталитического гидрирования 1-цианоциклопентанкарбоксилата этила.

Помещают 20 г 1-цианоциклопентанкарбоксилата этила в 200 мл этанола с 10% аммиака и гидрируют при температуре 60°C под давлением 100 бар в присутствии родня на оксиде алюминия в течение 72 ч. После фильтрования на целите® и выпаривания остаток хроматографируют на кремнеземе при элюировании смесью: ДХМ - метанол - 20% раствор аммиака (98/2/0,5: об/об/об).

m 12,8 г.

С) 2-н-бутил-5-спироциклопентан-4-(1H)-5,6-дигидро-4-пиримидинон

Нагревают с обратным холодильником в течение 13 ч смесь, содержащую 13,12 г соединения, полученного на предыдущей стадии, 13,5 г этил-валеримида в 100 мл ксилола, содержащего несколько капель уксусной кислоты. Выпаривают реакционную среду, извлекают этилацетатом и 10% раствором карбоната натрия, затем сушат и концентрируют.

m=14 г.

T<sub>пл</sub>=89-91°C

Спектр ЯМР:

0,80 ppm: т: 3H: CH<sub>3</sub>(nBu),  
1,10-1,80 ppm: м: 12H: CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>- и циклопентан,  
2,05 ppm: т: 2H: CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-,  
3,20 ppm: с: 2H: CH<sub>2</sub> (пиримидинон).  
10 ppm: с: 1H: NH-CO.

Д) 2-н-бутил-5-спироциклопентан-3 4(2-трет-бутоксикарбонил-4-бифенилил)метил]-4-(1H)-5,6-дигидро-4-пиримидинон

Помещают 500 мг продукта, полученного на предыдущей стадии, в 40 мл ДМФА в присутствии 115 г гидрида натрия с содержанием 80% в жидком масле в атмосфере аргона и перемешивают при комнатной температуре в течение получаса. Прибавляют 1,08 г 4-бромметил-2-трет-бутоксикарбонилбифенила и выдерживают в течение 2 ч при перемешивании. После выпаривания остаток извлекают смесью этилацетат - вода, промывается насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушится, концентрируется и хроматографируется на кремнеземе при элюировании смесью: этил-ацетат - гексан (3/7: об/об).

m 280 мг.

Растворяют 250 мг трет-бутилового сложного эфира, полученного на предыдущей стадии, в 10 мл ДХМ. Охлаждают в водоледяной бане, за-тем прибавляют 5 мл холодной трифторуксусной кислоты и оставляют на холоду при перемешива-нии в течение 1 ч, затем в течение 1 ч при комнат-ной температуре. Выпаривают при пониженном давлении. Остаток извлекают этиловым эфиром, затем выпаривают. Операцию повторяют 3 раза, затем извлекают остаток после выпаривания гек-саном, тритируют, затем декантируют гексан. Из-влекают этиловым эфиром и отфильтровывают осадок, m 190 мг.

$T_{пл}$  153-155°C.

Спектр ЯМР:

0,85 ppm: т: 3H: CH<sub>3</sub> (nBu).

1,35 ppm: сек: 2H:CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-

1,45-2,20 ppm: м: 10 H: CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- и цикло-пентан,

2,80 ppm: т: 2 H: CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-

3,80 ppm: с: 2 H: CH<sub>3</sub> (пиримидинон),

5,15 ppm: с: 2 H: N-CH<sub>2</sub>-

7,25 ppm: м: 8 H: ароматические.

Примеры 30-68 см. в табл. 1.

Автор исследовал ряд новых соединений с це-лью изучения их антагонистической активности к ангиотензину II на живом организме (in vivo). Про-токол испытаний.

Антагонистический эффект соединений пока-зан с помощью теста на ингибирование изменения давления, вызванного ангиотензином II у норма-льных крыс (п 6 животных на группу), осуществ-ленного по методу П.К. Вонга (J. Pharmacol. Exp. Ther. 252(2), 726-732, 1990). Ангиотензин II вводи-ли путем внутривенной инъекции, с дозой, равной 40 мг/кг, что вызвало подъем систолического ар-териального давления примерно на 40 мм. рт. ст. Соединения вводили перорально с дозой 3 или 10 мг/кг в виде 6%-ного раствора гуммиарабика. Ниже приводятся результаты в процентах ингиби-рования изменения давления, вызванного ангио-тензином II.

Пример	% ингибирования (доза)
1 второе соединение	63(10)
4	50(10)
5 второе соединение	65(3)
10	37(1)
20	35(10)
28	68(3)
30	66(10)
31	20(10)
32	45(10)
34	60(10)
42	40(10)
44	50(10)
49	45(10)

Сродство ангиотензина II к рецепторам мем-браны печени крыс показано в табл. 2.

Соединения согласно изобретению могут вхо-дить в составы следующих композиций, представ-ленные ниже в качестве иллюстрации:

Таблетки

Соединение (пример 5) 75,00 мг

Моногидратная лактоза 15,37 мг

Модифицированный кукурузный крахмал 22,50 мг

Структурированная натрийсодержащая карб-оксиметил целлюлоза 3,75 мг

Полоксамер (Плуроник Ф-68) 4,50 мг

Безводный коллоидный двуоксид кремния 3,00 мг

Чистая вода

Для таблетки 150 мг

Таблетки

Соединение из примера 5 150,00 мг

Моногидратная лактоза 30,75 мг

Модифицированный кукурузный крахмал 45,00 мг

Структурированная натрийсодержащая карб-оксиметил целлюлоза 7,50 мг

Полоксамер (Плуроник Ф-68) 9,00 мг

Безводный коллоидный двуоксид кремния 6,00 мг

Чистая вода

Для таблетки 300 г

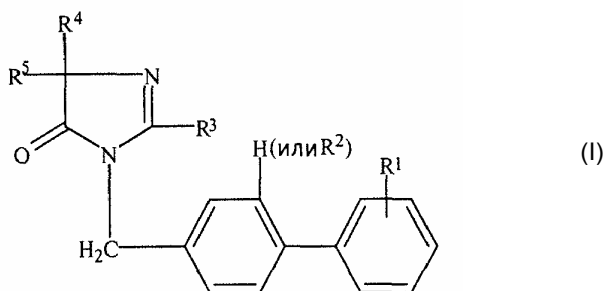
Таблетки

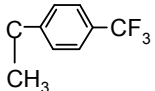
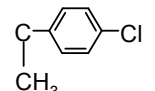
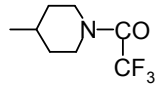
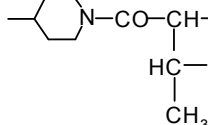
Соединение из примера 5 300,00 мг

Моногидратная лактоза 61,50 мг

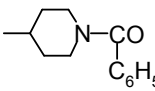
Модифицированный кукурузный крахмал 90,00 мг

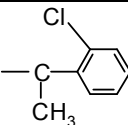
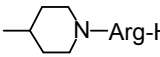
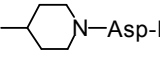
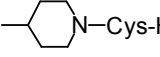
Структурированная натрийсодержащая карб-оксиметилцеллюлоза 15,00 мг  
Попоксамер (Плуроник Ф-68) 18,00 мг  
Безводный коллоидный двуоксид кремния 12,00 мг  
Чистая вода  
Для таблетки 600 мг  
Желатиновая капсула  
Соединение примера 55,00 мг  
Лактоза 276,50 мг  
Модифицированный кукурузный крахмал 50,00 мг  
Тальк 25,00 мг Безводный коллоидный двуоксид кремния 0,50  
Стеарат магния 1,00 мг  
Для заполненной желатиновой капсулы 358 мг  
Желатиновая капсула  
Соединение примера 512,50 мг  
Лактоза 235,00 мг  
Модифицированный кукурузный крахмал 50,00  
Тальк 25,00 мг Безводный коллоидный двуоксид кремния 0,50  
Стеарат магния 1,00 мг  
Для заполненной желатиновой капсулы 324 мг  
Желатиновая капсула  
Соединение примера 525,00 мг  
Лактоза 171,50 мг  
Модифицированный кукурузный крахмал 50,00 мг  
Тальк 25,00 мг  
Безводный коллоидный двуоксид кремния 0,50 мг  
Стеарат магния 1,00 мг  
Для заполненной желатиновой капсулы 273 мг.



Пример	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	CR <sup>4</sup> R <sup>5</sup>	Соль	Тпл °С
30	CO <sub>2</sub> H	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	циклогексан	ТФК	172-174
31	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	циклопентан	-	86-87
32 <sup>x</sup>	CO <sub>2</sub> H	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C(CH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	ТФК	55-60
33	CO <sub>2</sub> H	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	ТФК	82-84
34	CO <sub>2</sub> H	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	циклопентан	ТФК	164
35	( <sup>xx</sup> )	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	циклопентан	-	163-164
36	CO <sub>2</sub> H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	циклопентан	ТФК	178
37	CO <sub>2</sub> H	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	циклопентан	ТФК	160-162
38	CO <sub>2</sub> H	CH <sub>3</sub>	циклопентан	ТФК	140
39	CO <sub>2</sub> H	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	циклопентан	-	204-205
40	5-тетразолил	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	циклопентан	-	110
41	5-тетразолил	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	Циклогексан	-	130
42	5-тетразолил	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	Циклогексан	-	141
43	CO <sub>2</sub> H	циклопентил	циклопентан	ТФК	82-88
44	CO <sub>2</sub> H	n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	циклопентан	ТФК	151
45	CO <sub>2</sub> H	CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	циклопентан	ТФК	88
46	CO <sub>2</sub> H	H	циклопентан	-	230
47	CO <sub>2</sub> H	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	циклобутан	ТФК	178
48	CO <sub>2</sub> H	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	циклодекан	ТФК	130-135
49	CO <sub>2</sub> H	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	2-адамантан	ТФК	164-166
50	CO <sub>2</sub> H	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	(4-фенил)циклогексан	ТФК	155-157
51	CO <sub>2</sub> H	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	(4-метил)циклогексан	ТФК	198-200
52	CO <sub>2</sub> H	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	N-ацетил-4-пиперидинил	ТФК	90-95
53	CO <sub>2</sub> H	C <sub>3</sub> F <sub>7</sub>	циклопентан	-	141-143
54 <sup>x</sup>	CO <sub>2</sub> H	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>		-	207-209
55 <sup>x</sup>	CO <sub>2</sub> H	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>		ТФК	105
56	CO <sub>2</sub> H	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>		ТФК	95-105
57	CO <sub>2</sub> H	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>		ТФК	125-135

Продолжение табл. 1

Пример	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	CR <sup>4</sup> R <sup>5</sup>	Соль	Тпл °С
58	CO <sub>2</sub> H	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>		ТФК	85-90
59	5-тетразолил	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	1-индан	-	125-126
60	CO <sub>2</sub> H	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C(n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ) <sub>2</sub>	-	140-142

61	CO <sub>2</sub> H	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C(H-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) <sub>2</sub>	-	121-122
62	CO <sub>2</sub> H	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C(i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ) <sub>2</sub>	ТФК	121-123
63	CO <sub>2</sub> H	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C(i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) <sub>2</sub>	ТФК	120-122
64 рацемат	CO <sub>2</sub> H	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	$\begin{array}{c} \text{C}-\text{CH}_3 \\   \\ \text{i-C}_3\text{H}_7 \end{array}$	HCl	67-69
65 рацемат	CO <sub>2</sub> H	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>		ТФК	162-165
66	CO <sub>2</sub> H	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>		2 ТФК HCl	117
67	CO <sub>2</sub> H	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>		2 ТФК	129
68	CO <sub>2</sub> H	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>		2 ТФК	117

<sup>x</sup>. Эти соединения имеют асимметрический углерод и выделяются в виде смеси оптических изомеров.

<sup>xx</sup>. R<sup>1</sup>=H и R<sup>2</sup>=CO<sub>2</sub>H

Таблица 2

Сродство ангиотензина II к рецепторам мембраны печени крысы

Примеры	Cl <sub>50</sub> M
1 первое соединение	3,2 10 <sup>-6</sup>
1 второе соединение	1,2 10 <sup>-8</sup>
4 второе соединение	3,5 10 <sup>-8</sup>
5 первое соединение	4,4 10 <sup>-7</sup>
5 второе соединение	1,3 10 <sup>-9</sup>
6	4,7 10 <sup>-8</sup>
7	1,1 10 <sup>-7</sup>
8	8,9 10 <sup>-7</sup>
9	3 10 <sup>-6</sup>
10	5,3 10 <sup>-8</sup>
11	8 10 <sup>-8</sup>
12	6 10 <sup>-8</sup>
13	8,9 10 <sup>-7</sup>
14	3 10 <sup>-6</sup>
15	1,2 10 <sup>-6</sup>
18	1,6 10 <sup>-7</sup>
19	1,8 10 <sup>-6</sup>
20-21	5,9 10 <sup>-8</sup>
	2,9 10 <sup>-7</sup>
22	1 10 <sup>-6</sup>
23	4,4 10 <sup>-7</sup>
24	1,2 10 <sup>-6</sup>
26	6,6 10 <sup>-7</sup>
27	1,5 10 <sup>-7</sup>
28	1 10 <sup>-9</sup>
30	7,2 10 <sup>-9</sup>
31	1,8 10 <sup>-6</sup>

Продолжение табл. 2

Примеры	Cl <sub>50</sub> M
32	1,9 10 <sup>-8</sup>
33	5,6 10 <sup>-8</sup>
34	2,7 10 <sup>-8</sup>
35	6,5 10 <sup>-7</sup>
36	5,2 10 <sup>-6</sup>
37	1,0 10 <sup>-8</sup>
38	7,0 10 <sup>-6</sup>
39	2,6 10 <sup>-7</sup>

42669

40	$1,6 \cdot 10^{-9}$
41	$2,2 \cdot 10^{-9}$
42	$2,8 \cdot 10^{-9}$
43	$4,1 \cdot 10^{-7}$
44	$2,4 \cdot 10^{-8}$
45	$2,5 \cdot 10^{-6}$
47	$3,8 \cdot 10^{-8}$
48	$3,5 \cdot 10^{-7}$
49	$2,4 \cdot 10^{-8}$
50	$2,6 \cdot 10^{-7}$
51	$6,6 \cdot 10^{-8}$
52	$1,8 \cdot 10^{-8}$
54	$1 \cdot 10^{-6}$
55	$2 \cdot 10^{-7}$
56	$1,4 \cdot 10^{-7}$
57	$7,3 \cdot 10^{-7}$
58	$4,9 \cdot 10^{-8}$
59	$1,8 \cdot 10^{-9}$
62	$2 \cdot 10^{-8}$
63	$2,1 \cdot 10^{-8}$
64	$7,3 \cdot 10^{-9}$
65	$3,7 \cdot 10^{-8}$
66	$2 \cdot 10^{-7}$
67	$8 \cdot 10^{-7}$
68	$2,5 \cdot 10^{-7}$