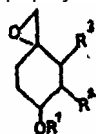
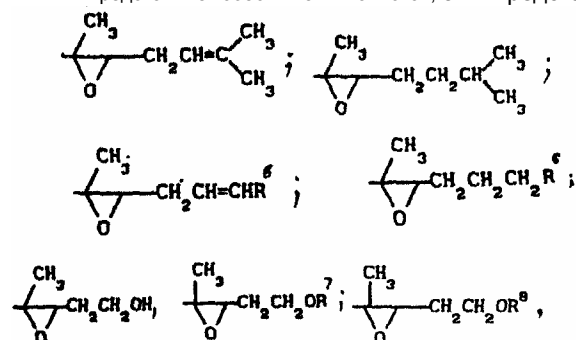


Оксаспиро-[2,2] октановое производное настоящего изобретения может быть представлено следующей формулой:

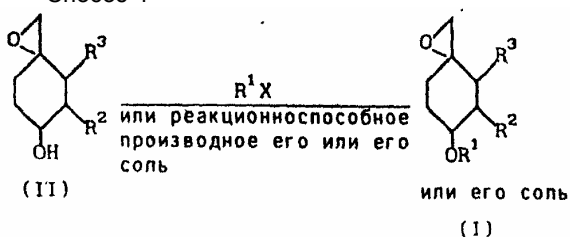


R^2 представляет собой низший алкокси, а R^3 представляет собой



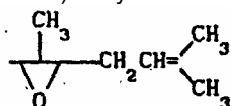
R⁸ представляет собой низший алканойл или низший алкилкарбамоил, или фармацевтически приемлемую соль этого соединения, фармацевтически приемлемыми солями могут быть соли материалов, такие как соли щелочных металлов (например, соли натрия или калия и т.д.) и соли щелочноземельных металлов (например, соли кальция, магния и т.д.) соль аммония, соли органических аминов (например, соль триметиламина, соль триэтиламина, соль пиридина, соль пикוליда, соль дициклогексиламина, N,N'-дибензилэтилендиаминная соль и т.д.), соли органических кислот (например, ацетаты, малеинаты, тартраты, метансульфонаты, бензолсульфонаты, толуолсульфонаты и т.д.), соли неорганических кислот (например, гидрохлориды, гидробромиды, сульфонаты, сульфаты, фосфаты и т.д.) или соли аминокислот (например, δ-гуанидино-α-аминовалериановой кислоты, α-аминоянтарной кислоты, глутаминовой кислоты и т.д.) и тому подобные.

Способ 1

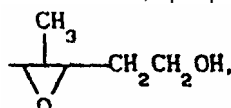
[illegible]

алкилкарбамоил, цикло (низший) алкилкарбамоил, фенилкарбамоил, нафтилкарбамоил, галофенилкарбамоил, галонафтилкарбамоил, хлорированный (низший) алканоилкарбамоил, низший алкилтиокарбамоил, пиперидинилкарбамоил, морфолинилкарбамоил, фенил (низший) алкеноил, нафтил (низший) алкеноил, низший алкоксикарбонил, карбокси (низший) алкил, низший алкоксикарбонил (низший) алкил, фенилили нафтил-(низший) алкил, который может быть замещен гало или низшим алкокси, пиридилили хинолил (низший) алкил, морфолинилкарбонил, тиоморфолинилкарбонил или оксид или диоксид этого соединения; пирролидинилкарбонил или пиперидилкарбонил, какие группы могут быть замещены низшим алкилом, гидрокси, гидрокси (низшим) алкилом, низшим алкокси (низшим) алкилом или низшим алкилкарбамилем, пиперазинилкарбонил, который может быть замещен низшим алкоксикарбонилем или низшим алкилсульфонилем на атоме 4-N; гидрокси (низший) алкеноил, низший алканоилокси (низший) алкеноил, ди(низший) алканоилокси (низший) алкеноил; дибензоилокси (низший) алкеноил; морфолинокарбонилокси (низший) алкилкарбамоил; цикло (низший) алкилкарбонил; 2-оксопирролидинил (низший) алкилкарбамоил; или ди(низший) алкилкарбамоил; и, при необходимости, в полученном соединении общей формулы (I) удаляют карбамоил - или карбоксизащитные группы и необязательно:

а) полученное соединение I, где R^3 означает



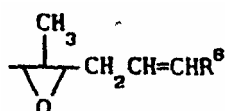
или его соль, превращают или озонлизом с последующим восстановлением в соединение I, где R^3 означает



или в его соль, или в его соль, как озонлизом и затем обработкой метилсульфидом с последующей реакцией полученного соединения с соединением формулы

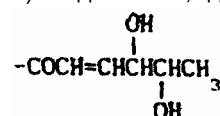
$(R^5)_3PCAR^6$

(где R^5 арил, R^6 низший алкоксикарбонил) в соединение формулы (I), где R^3 означает



где R^6 имеет значения, указанные выше, или

b) соединение I; где R^1 означает тиоморфолин-4-илкарбонил или

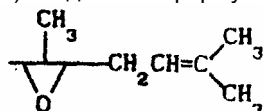


или 1-оксо-тиоморфолин-4-ил окислением превращают в соединение формулы (I), где R^1 означает 1 оксотiomорфолин-4-ил карбонил или

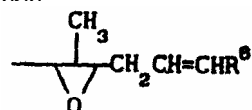
1,1-диоксотiomорфолин-4-илкарбонил или $-COCH=CHCHO$,

и в случае, когда R^1 означает группу $-COOH=CHCHO$, последнюю необязательно восстанавливают до группы $-COCH=CHCH_2OH$; или

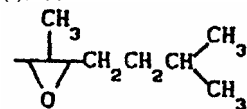
c) соединение формулы (I) или его соль, где R^3 означает



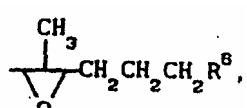
или



(где R^6 имеет значения, указанные выше) каталитическим восстановлением превращают в соединение формулы (I), где R^3 означает

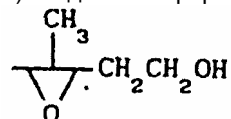


или

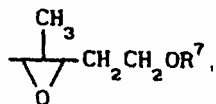


где R^6 имеет значения, указанные выше. или

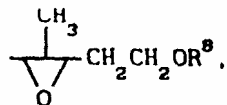
d) соединение формулы (I), или его соль, где R^3 означает



реакцией с алкилирующим агентом превращают в соединение формулы (I), где R^3 означает



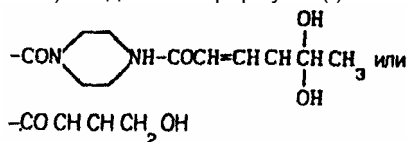
где R⁷ низший алкоксикарбонил (низший) алкил или фенил (низший) алкил, который может быть замещен гало или низшим алкилом, или в его соль
или реакцией с ацилирующим агентом превращают в соединение формулы (I) или его соль, где R³ означает



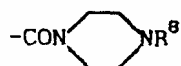
где R⁸ низший алканоил или низший алкилкарбамоил; или

е) соединение формулы (I) или его реактивное производное при карбокси группе, где R¹ означает карбокси (низший) алкил, реакцией с низшим алкиламином или его солью превращают в соединение формулы (1), где R¹ означает низший алкилкарбамоил (низший) алкил, или

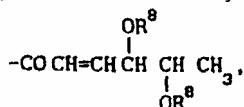
f) соединение формулы (I) или его соль, где R¹ означает



реакцией с ацилирующим агентом превращают в соединение формулы (I), где R¹ означает соответственно:

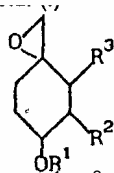


где R⁸ низший алкилсульфонил,

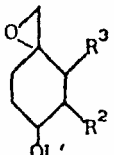


где R⁸ низший алканоил или фенил (низший) алканоил, или -COCH₂CH₂OR⁸. где R⁸ низший алканоил.

Кроме того, производные оксаспиро[2,5] октана общей формулы (I)



где R¹, R² и R³ имеют значения, указанные выше, могут быть получены реакцией соединения формулы (IV)



L' означает группу -COOH, гидроксикарбонилокси (низший) алкилкарбамоил, N-[гидроксикарбонилокси (низший) алкил] (низший) алкилкарбамоил или гидроксикарбонилосипиперидинокарбонил, или его реактивного производного при карбокси группе с амином, таким как низший алкиламин, гидроксиз/низший/алкиламин, низший алкилтио/низший/алкиламин, N-[гидроксиз/низший/алкил] низший/алкиламин, низший алкокси/низший/алкиламин, низший алкокси/низший/алкиламин, морфолин, пиперазин, низший алкоксикарбонилпиперазин низший алкилпирродин, тиоморфолин, аминопиперидин, 2-оксопирролидинил-/низший/алкиламин, аминоморфолин; гидроксипиперазин, гидрокси-/низший/алкилпирролидин, низший алкокси /низший/алкилпирролидин и получают соединение формулы (I), где R¹ представляет гидроксиз (низший) алкилкарбамоил; низший алкокси (низший) алкилкарбамоил; низший алкилтио (низший) алкилкарбамоил; низший алкоксикарбонил (низший) алкилкарбамоил; низший алкилкарбамоилокси (низший) алкилкарбамоил; ди(низший) алкилкарбамоил; N-(гидроксиз(низший) алкил] (низший) алкилкарбамоил; цикло (низший) алкилкарбамоил; фенилкарбамоил; нафтилкарбамоил; галофенилкарбамоил; галонафтилкарбамоил; хлорированный (низший) алканоилкарбамоил; морфолинокарбонил; морфолинокарбамоил; тиоморфолин-4-илкарбамоил; пиперидинокарбонил; пиперидинокарбамоил; гидроксипиперидинокарбамоил; низший алкилпиперидинокарбонил; 2-оксопирролидин-1-ил(низший) алкилкарбамоил; гидроксиз(низший) алкилпирролидин-1-илкарбонил; низший алкокси (низший) алкилпирролидин-1-илкарбонил; пиперазин-1-илкарбонил, низший алкоксикарбонилпиперазин-1-илкарбонил; алкилкарбамоилокси (низший) алкилкарбамоил; N-[гидроксиз (низший) алкил] (низший) алкилкарбамоилокси (низший) алкилкарбамоил; низший алкилкарбамоилокси (низший) алкеноил, N-[тиоморфолин-4-илкарбонилокси (низший) алкил] (низший) алкилкарбамоил, N-[морфолинокарбонилокси (низший) алкил] алкилкарбамоил или низший алкилкарбамоилоксипиперидинокарбонил, гидроксиз (низший) алкеноил; низший алканоилокси (низший) алкеноил; ди(низший) алканоилокси(низший) алкеноил; дибензоилокси (низший) алкеноил; морфолинокарбонилокси (низший) алкилкарбамоил; цикло (низший) алкилкарбонил; 2-оксопирролидинил (низший) алкилкарбамоил; или ди (низший) алкилкарбамоил, с последующим необязательным превращением одного полученного соединения общей формулы (I) или его соли в другое, как дано выше для первого способа.

Исходное соединение (II) можно получить обычным способом, например таким, как описан в Journal of the Amer. Chem. Soc. 94, 2549 (1972).

Исходное соединение (III) и (IV) можно также получить обычным способом, как это проиллюстрировано в рабочих примерах, упомянутых ниже.

В вышеуказанном и последующих описаниях настоящей спецификации подходящие примеры и иллюстрации различных определений детально объясняются следующим образом.

Термин "низший" означает содержащий от 1 до 6 атомов углерода, кроме других указанных ранее.

Используемое выражение "низший алкил" в терминах "низший алкилкарбамоил", "гидрокси/низший/алкилкарбамоил"; "низший алкокси/низший/алкилкарбамоил"; "низший алкилтио/низший/алкилкарбамоил"; "низший алкоксикарбонил/низший/алкилкарбамоил"; "низший алкилкарбамоилокси/низший/алкилкарбамоил"; "ди/низший/алкилкарбамоил"; "ар/низший/алкил"; "N-[гидрокси/низший/алкил] алкилкарбамоил"; "N-[гидрокси/низший/алкил] низший/алкилкарбамоилокси/низший/алкилкарбамоил", "низший алкилкарбамоилокси/низший алкеноил", "N-[гетероциклокарбонилокси/низ-ший/алкил] /низший/алкилкарбамоил", "низший алкилтиокарбамоил", "низший алкил", "гидрокси/низший/алкил", "низший алкокси/низший/алкил", "карбоксо/низший/алкил", "защищенный карбоксо/низший/алкил", "гетероциклический/низший/алкил", "низший алкилкарбамоил/низший/алкил", "гидроксикарбонил/низший/алкилкарбамоил", "N-[гидроксикарбонилокси/низший/алкил] /низший/алкилкарбамоил", "N-[тиоморфонил-4-алкарбонилокси//низший/алкил] /низший/алкилкарбамоил", "N-[морфолинокарбонилокси//низший/алкил] /низший/алкилкарбамоил и "низший алкилкарбамоилоксипиперидинкарбонил" могут означать метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, трет-бутил, амил, гексил, и тому подобные группы.

Использование выражения "низший алкокси" в терминах "низший алкокси/низший/алкилкарбамоил", "низший алкоксикарбонил"/низший/алкилкарбамоил", "низший алкоксикарбонил" и "низший алкокси/низший/алкил" может означать метокси, этокси, пропокси, буюкси, пентилокси, гексилокси и тому подобные группы.

Использование выражения "низший алкилтио" в терминах "низший алкилтио/низший/алкилкарбамоил", может означать метилтио, этилтио, пропилтио, бутилтио, петилтио и гексилтио.

Использование выражения "низший алкеноил" в терминах "низший алкилкарбамоилокси/низший/алкеноил", гидрокси/низший/алкеноил", "ацилокси/низший/алкеноил" и "диацилокси/низший/алкеноил" и "ар" низший/алкеноил" означает C₃-C₈ алкеноил, такие как акрилоил, кротоноил и тому подобные.

Использование выражения "цикло/низший/алкилкарбамоил" означает "цикло/C₃-C₇/алкилкарбамоил" и может включать в себя циклопропилкарбамоил, циклобутилкарбамоил, цикlopентилкарбамоил, циклогексилкарбамоил, циклогептилкарбамоил и тому подобные.

Использование "арил" в терминах "арилкарбамоил", "галоидарилкарбамоил", "ар/низший/алкил" и /ар/низший/алкеноил" может включать в себя фенил, толил, нафтил и тому подобные.

Использование выражения "галоген" в терминах "галоидалкил" и "галоген" может включать в себя хлор, бром, йод и фтор.

Использование выражения "гетероциклический" терминах "N-(гетероциклокарбонилокси/низший/алкил] низший/алкилкарбамоил", "гетероциклокарбонил", "гетероциклокарбамоил" и "гетероцикло/низший/алкил" может включать в себя N-содержащие гетеромоноциклические соединения (например, пиридин, пирролидин, пиперидин, пиперазин, 2-оксопирролидин, и т.д.), N,O-содержащие гетеромоноциклические соединения (например, морфолин и т.д.), N,S-содержащие гетеромоноциклические (например, тиоморфолин и т.д.), N-содержащие гетероциклы, содержащие конденсированное бензольное кольцо (например, хинолин и т.д.) и тому подобные соединения.

Подходящим "замещенным карбамоилом" является карбамоил, защищенный с помощью обычной защищенной карбамоильной группы, такой как трихлорацетил и тому подобные.

Подходящей "защищенной карбоксильной группой" в терминах "защищенная карбоксо/низший/алкил" и "защищенная карбоксигруппа" может явиться этерифицированная карбоксигруппа, такая как низший алкокси карбонил (например, метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропилкарбонил, изопропилкарбонил, буюксикарбонил, пентилоксикарбонил, гексилоксикарбонил и т.д.) и тому подобные.

Подходящим "ацилом" в терминах "ацилокси/низший/алкеноил", "диацилокси/низший/алкеноил" и "ацил" может быть, низший алканоил (например, формил, ацетил, пропионил и т.д.), ароил (например, бензоил и т.д.) (низший алкансульфонил/например, метансульфонил, этансульфонил, и т.д./ и тому подобные.

Подходящим "кислотным остатком" может явиться галоген / (например, фтор, бром, йод, хлор и т.д.).

Процессы, о которых говорилось выше, более подробно освещены далее.

Способ 1.

Целевое соединение (I) или его соль можно получить по реакции соединения (II) с соединением (III) или его реакционноспособным производным или его солью.

Реакционноспособное производное соединения (III) может быть галоидом кислоты (например; хлоридом кислоты), ангидридом кислоты, активированным амидом, активированным эфиром, изоцианатом (например, низшим алкилизотиоцианатом, цикло /низший/ алкилизотиоцианат, арилизотиоцианатом и т.д.) и тому подобным.

Эту реакцию обычно проводят в растворителе, который не оказывает вредного воздействия на реакцию, таком как метанол, этанол, пропанол, тетрагидрофуран, хлороформ, N,N-диметилформамид, диметилсульфоксид, тетрагидрофуран и тому подобном.

Реакцию желательно проводить в присутствии органического или неорганического основания, такого как гидроксид щелочных металлов (например, натрия), гидроксид щелочноземельного металла (такого как кальций), гидридов щелочных металлов или гидридов щелочноземельных металлов (например, гидрид натрия, гидрид кальция и т.д.), щелочей или гидроксидов щелочноземельных металлов (например, гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид кальция и т.д.) карбонатов щелочных и щелочноземельных металлов или их бикарбонатов (например, карбоната натрия, карбоната калия, бикарбоната натрия), алкоксидов щелочных щелочноземельных металлов (например, этоксид натрия, метоксид лития, метоксид магния), триалкиламина (например, триэтиламин), пиридин, бициклодиазосоединения (например, 1,5-дiazобизцикло)3,4,0/нонен-5,1,5-дiazобизцикло/5,4,0/-ундецен-5 и тому подобные.

Температура реакции не является решающим фактором и реакцию можно проводить как при охлаждении, так и при нагревании.

Реакцию отщепления карбамоил-/или карбокси/защитной группы проводят с помощью гидролиза, восстановления и тому подобное.

Гидролиз желателен проводить в присутствии неорганической или органической кислоты (например, соляной кислоты, серной кислоты, уксусной кислоты, трифторуксусной кислоты и т.д.).

Окисление обычно проводят, используя обычные окисляющие агенты (например, периодид натрия, галоидпербензойную кислоту и т.д.) в растворителе, который не оказывает вредного влияния на реакцию, в таком как вода, диоксан, дихлорметан, метанол и тому подобные, при охлаждении.

Каталитическое восстановление можно проводить, используя обычные катализаторы (например, PtO_2) в растворителе, который не оказывает вредного влияния на реакцию, в таком как этилацетат и тому подобное, при окружающей температуре.

Восстановление обычно проводят, используя обычный восстанавливающий агент, такой как борогидрид щелочного металла (например, борогидрид натрия) в растворителе, который не оказывает вредного влияния на реакцию, в таком как вода, метанол, диметилформамид и тому подобные, при охлаждении и нагревании.

В реакции с участием алкилирующего агента алкилирующим агентом может быть ар/низший/алкил галоид (например, бензил бромид) и низший алкил галоид/низший алканат (например, этилбороацетат) и тому подобные.

Эту реакцию обычно проводят в растворителе, таком как толуол, диметилформамид и тому подобные, при средних условиях.

Реакцию озонолиза можно проводить обычным способом.

Восстановление можно проводить, используя обычный восстанавливающий агент, такой как борогидрид щелочного металла, (например, борогидрид натрия) и тому подобные.

Эту реакцию обычно проводят в растворителе, который не оказывает вредного воздействия на реакцию, в таком как метанол, дихлорметан, хлороформ, диметилсульфоксид и тому подобные.

Обычно реакцию проводят при охлаждении.

Озонолиз и последующую обработку метилсульфидом можно проводить обычным способом.

Эту реакцию можно проводить в растворителе, который не оказывает вредного влияния на реакцию, в таком как дихлорметан, при охлаждении.

Последнюю реакцию обычно проводят в растворителе, который не оказывает вредного влияния на реакцию при нагревании и охлаждении.

Целевое соединение (I) или его соль можно получить с помощью соединения (IV) и их реакционноспособных производных при карбоксильной группе соединения (IV) может включать в себя ариловый эфир его (пример, п-нитрофениловый эфир и т.д.), галоид кислоты и тому подобные.

Амином может быть первичный или вторичный амин, такой как низший алкиламин, гидрокси/низший/алкиламин, низший алкилтио/ /низший/алкиламин, N-/гидрокси/низший/алкил/низший/алкиламин, низший алкокси/низший/алкиламин, морфолин, пиперазин, низший алкоксикарбонилпиперазин, низший алкилпиперидин, тиоморфолин, аминопиперидин, 2-оксопирролидинил/низший/алкиламин, аминоморфолин, гидроксипиперазин, пэдрокси/низший/алкилпирролидин, низший алкокси/низший/алкилпирролидин и тому подобные.

Низшим алкиламином может быть метиламин, этиламин, пропиламин тому подобные.

Эту реакцию обычно проводят в растворителе, который не оказывает вредного влияния на реакцию, в таком как дихлорметан, хлороформ, диметилсульфоксид и тому подобные.

Температура реакции не имеет существенного значения, и реакцию проводят как при нагревании, так и при охлаждении.

В реакции с ацилирующим агентом в качестве ацилирующего агента можно использовать соединение формулы:

R^8OH (VIII),

где R^8 ацил или реакционноспособное производное его или его соль. Реакционноспособное производное соединения (VIII) такое же, как приведенное в объяснении к соединению (III).

Такое ацилирование проводят при тех же условиях, что и в способе I.

Целевое соединение, полученное по вышеописанным процессам, можно выделить и очистить обычным способом.

Целевое соединение (I) настоящего изобретения обладает ангиогенезной ингибиторной активностью и, следовательно, используется при обработке твердых опухолевых тканей, ревматоидных артритов, диабете, псориазе и тому подобных.

Следующие испытания проводятся с целью иллюстрации ангиогенезной ингибиторной активности целевого соединения (I).

Действие целевого соединения (I) на рост эндотелиальной клетки.

Эндотелиальные клетки из пупочной вены человека (HUVEC) были использованы для этого эксперимента.

HUVEC (2×10^3 клеток на well) были помещены на 96 микротитрованных пластинок, предварительно покрытых человеческим фибронектином и выдержанных с MCD B 151 (GJ BCO) среде, содержащей 15% FBS (fetal бычья сыворотка), 100% мг/мл ECGS (эндотелиальные растущ. клетки) 10 мг/мл гепарина в присутствии испытанного соединения при 37°C в воздухе, содержащем 5% CO_2 в течение 5 дней. В конце эксперимента измеряли скорость роста HUVEC в соответствии с MTT методом (Cancer treatment Reports, 71,1141-1149,1987).

Испытываемое соединение ингибировало разрастание эндотелиальных клеток человеческого пупка.

IC_{50} значение (50% ингибирующей дозы испытываемого соединения для роста эндотелиальной клетки) испытываемого соединения определено графически и приводится в табл. 1.

Данные для других соединений представлены в табл. 2.

Величина LD_{50} соединений, получаемых согласно заявленному способу, превышает 500 мг/кг веса тела мыши.

Условия проведения эксперимента:

испытываемые животные: самки мыши линии ICP, возраст 5 недель;

дозировка: внутривенно;

период наблюдения: 1 неделя.

Целевое соединение (I) согласно настоящему изобретению можно ввести в смеси с фармакологически активными приемлемыми носителями орально или парентерально в качестве антиопухолевых агентов животным, включая человека, причем вводится оно в форме композиции фармацевтический, такой как капсулы, таблетки или растворы.

Фармацевтически приемлемым носителем могут быть различные органические или неорганические материалы, которые можно использовать в форме носителей и которые обычно используют в фармацевтических целях, такие как наполнители (например, сахароза, крахмал, маннит, сорбит, лактоза, глюкоза, целлюлоза, тальк, фосфат кальция, карбонат кальция и т.д.), вещество, способствующее смещению (целлюлоза, метилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, полипропилпирролидон, желатин, гум арабок, полиэтиленгликольсахароза, крахмал и т.д.), дезинтеграторы (например, крахмал, карбоксиметилцеллюлоза, кальциевая соль карбоксиметилцеллюлозы, гидроксипропилкрахмал, крахмал-натрий гликоля, бикарбонат натрия, фосфат кальция, цитрат кальция и т.д.), смазка (например, стеарат магния), в аэрозоле тальк, лаурилсульфат натрия, и т.д.), ароматизирующее вещество (например, лимонная кислота, ментол, глицин, порошок апельсина и т.д.), предохранители (бензоат натрия, бисульфат натрия, метилпарабен, пропилпарабен и т.д.), стабилизаторы (лимонная кислота, цитрат натрия, уксусная кислота, и т.д.), суспендирующие вещества (например, метилцеллюлоза, поливинилпирролидон, стеарат алюминия и т.д.), диспергирующие вещества (например, поверхностно-активные вещества и т.д.), водоразбавители (например, вода), масла (например, кунжутное масло и т.д.), воскообразная основа (например, масло какао, полиэтиленгликоль, белый вазелин и т.д.).

Доза целевого соединения (I) может варьироваться в зависимости от различных факторов, таких как тип болезни, вес и/или возраст пациента, и дальнейшего курса лечения.

Желательной дозой целевого соединения (I) является доза в пределах 0,01-10 мг/кг/день в случае приема в виде инъекций и 0,5-60 мг/кг/день в случае приема лекарств через рот.

Следующие примеры даны с целью проиллюстрировать настоящее изобретение.

Пример 1.

К раствору 6-гидрокси-5-метокси-4-[метил-3-[2-метил-(3-метил-2-бутенил) оксиранил]-1-окса-спиро[2,5]октана (14,8 мг) в свежеперегнанном тетрагидрофуране (0,5 мл) добавили гидрид натрия (2,5 мг) сразу в виде одной порции при 5°C. Смесь перемешивали в течение получаса при той же температуре, а затем добавили метилизотиоцианат (6 мл). После перемешивания при температуре окружающей среды в течение 1,5 ч смесь обработали метилизотиоцианатом (6 мл) для завершения реакции.

Реакционную смесь перемешивали в течение 3,25 ч при окружающей температуре и разбавили диэтиловым эфиром. Органический слой промыли рассолом, высушили и сконцентрировали до получения масла, которое очищали с помощью препаративной тонкослойной хроматографии для получения 6-метилкарбамоилокси-5-метоксис-4-(2-метил-3-(3-метил-2-бутенил) оксиранил)-1-оксаспиро[2,5] октана (11 мг) в виде кристаллов.

Температура плавления: 92-93°C, инфракрасный спектр, полученный в хлороформе: 3460, 3360, 1715 см⁻¹; ЯМР-полосы, спектр снят в дейтерированном хлороформе:

1,0-1,15 (1H, м), 1,20 (3H, S), 1,66 (3H, S), 1,73 (3H, S), 1,65-2,54 (6H, м), 2,54 (1H, d, J 5 Гц), 2,55 (1H, t, J 6 Гц), 2,79 (3H, d, J 5 Гц), 2,97 (1H, d, J 5 Гц), 3,47 (3H, S), 3,64 (1H, dd, J 11 и 3 Гц), 4,75 (1H, br, S), 5,20 (1H, t, J 8 Гц), 5,50 (1H, br, S).

Пример 2.

Следующие соединения были получены способом, подобным тому, который использовался в примере 1.

(1) 5-метокси-4-[2-метил-3-(3-метил-2-бутенил)оксиранил]-6-фенилкарбамоилокси-1-оксаспиро[2,5] октан

Масло

ИКC (CHCl₃): 1720, 1600, 1520 1440, 1380, 1200, 1100 см⁻¹.

ЯМР (CDCl₃): 1,04-1,16 (1H, м), 1,24 (3H, S), 1,66 (3H, S), 1,75 (3H, S), 1,74-2,50 (6H, м) 2,58 (1H, d, J 5 Гц), 2,62 (1H, t, J 7 Гц), 3,01 (1H, d, J 4 Гц), 3,48 (3H, S), 3,72 (1H, dd, J 10 Гц), 5,22 (1H, м), 5,56 (1H, м), 6,80 (1H,), 7,05-7,45 (5H, м).

(2) 6-этилкарбамоилокси-5-метокси-4-[2-метил-3-(3-метил-2-бутенил)оксиранил]-1-оксаспиро[2,5] октан.

Температура плавления: 65°C

ИКC (CHCl₃): 3450, 1705 см⁻¹

ЯМР (CDCl₃): 0,99-1,30 (1H, м), 1,14 (3H, t, J 8 Гц), 1,22 (3H, S), 1,67 (3H, S), 1,75 (3H, S), 1,78-2,48 (6H, м), 2,56 (1H, d, J 4 Гц), 2,58 (1H, t, J 5 Гц), 2,99 (1H, t, J 4 Гц), 3,22 (2H, м), 3,45 (3H, S), 3,64 (1H, dd, J 2 и 12 Гц), 4,75 (1H, br, S), 5,21 (1H, t, J 7 Гц), 5,50 (1H, br, S).

(3) 6-изопропилкарбамоилокси-5-метокси-4-(2-метил-3-(3-метил-2-бутенил)-оксиранил)-1-оксаспиро[2,5] октан.

ИКC (CHCl₃): 3430, 1700 см⁻¹

ЯМР (CDCl₃): 1,00-1,23 (1H, м), 1,17 (6H, d, J 6 Гц), 1,22 (3H, S), 1,66 (3H, S), 1,75 (3H, S), 1,78-2,48 (6H, м), 2,54 (1H, d, J 5 Гц), 2,57 (1H, t, J 5 Гц), 2,98 (1H, d, J 4 Гц), 3,45 (3H, S), 3,65 (1H, dd, J 2 и 12 Гц), 3,80 (1H, м), 4,61 (1H, d, J 7 Гц), 5,21 (1H, t, J 7 Гц), 5,48 (1H, S).

(4) 6-циклогексилкарбамоилокси-5-метокси-4-[2-метил-3-(3-метил-2-бутенил)оксиранил]-1-оксаспиро[2,5] октан.

Температура плавления: 61°C

ИКС (CHCl₃): 3440, 1700 см⁻¹

ЯМР (CDCl₃): 0,99–2,49 (18H, м), 1,22 (3H, S), 1,66 (3H, S), 1,75 (3H, S), 2,55 (1H, d, J 4 Гц), 2,57 (1H, t, J 5 Гц), 2,97 (1H, d, J 4 Гц), 3,45 (3H, S), 3,65 (1H, dd, J 2 и 12 Гц), 4,69 (1H, d, J 8 Гц), 5,22 (1H, t, J 7 Гц), 5,46 (1H, S).

(5) 6-(4-Хлорфенилкарбамоилокси)-5-метокси-4-[2-метил-3-(3-метил-2-бутенил)оксиранил]-1-оксаспиро[2,5]октан.

ИКС (CHCl₃): 3430, 1720 см⁻¹

Температура плавления: 63–66°C

ЯМР (CDCl₃): 1,04–1,18 (1H, м), 1,24 (3H, S), 1,68 (3H, S), 1,76 (3H, S), 1,83–2,50 (6H, м), 2,58 (1H, d, J 4 Гц), 2,61 (1H, t, J 5 Гц), 3,01 (1H, d, J 4 Гц), 3,47 (3H, S), 3,72 (1H, dd, J 2 и 12 Гц), 5,22 (1H, t, J 7 Гц), 5,58 (1H, br, S), 6,88 (1H, br, S), 7,21–7,42 (4H, м).

(6) 5-метокси-4-[2-метил-3-(3-метил-2-бутенил)оксиранил]-6-(трихлорацетилкарбамоилокси)-1-оксаспиро[2,5]октан.

К раствору 6-гидрокси-5-метоксй-4-(2-метил-3-(3-метил-2-бутенил)оксиранил)-1-оксаспиро[2,5]октана (10 мг) в только что перегнанном тетрагидрофуране (0,5 мл) добавляли трихлорацетилизотиоцианат (5 мкл) в виду одной порции при температуре 0°C. После перемешивания при той же температуре в течение 5 мин эту смесь разбавляли простым диэтиловым эфиром и промывали водным насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органический слой промывали рассолом, сушили и концентрировали с образованием 5-метокси-4-[2-метил-3-(3-метил-2-бутенил)оксиранил]-6-(трихлорацетилкарбамоилокси)-1-оксаспиро[2,5]октана (26 мг).

Масло

Инфракрасный спектр (CHCl₃): 3400, 1800, 1740 см⁻¹

Спектр ЯМР (CDCl₃): δ, 1,10–1,20 (1H, м), 1,21 (3H, c), 1,65 (3H, c), 1,74 (3H, c), 1,85–2,49 (6H, м), 2,58 (1H, d, J 4 Гц), 2,62 (1H, t, J 5 Гц), 3,0 (1H, d, J 4 Гц), 3,50 (3H, c), 3,74 (1H, двойной дублет, J 12 и 2 Гц), 5,19 (1H, t, J 7 Гц), 5,68 (1H, широкий синглет), 8,87 (1H, широкий синглет).

(7) 6-Пропилкарбамоилокси-5-метокси-4-[2-метил-3-(3-метил-2-бутенил)оксиранил]-1-оксаспиро[2,5]октан.

Температура плавления: 87–88°C ИКС (CHCl₃): 3450, 1705, 1510, 1230, 1125, 1100 см⁻¹

ЯМР (CDCl₃): 0,93 (3H, t, J 8 Гц), 1,00–1,13 (1H, м), 1,21 (3H, S), 1,52 (2H, м), 1,68 (3H, S), 1,75 (3H, S), 1,80–2,48 (6H, м), 2,52 (1H, d, J 4 Гц), 2,58 (1H, t, J 6 Гц), 3,14 (2H, q, J 7 Гц), 3,46 (3H,), 3,65 (1H, dd, J 3 и 11 Гц), 4,80 (1H, br, S), 5,20 (1H, br, t, J 7 Гц), 5,45 (1H, br, S).

(8) 6-(Бутилкарбамоилокси)-5-метокси-4-[2-метил-3-(3-метил-2-бутенил)оксиранил]-1-оксаспиро(2,5)октан.

Температура плавления: 68–69°C

ИКС (CHCl₃): 3450, 1710, 1510, 1240, 1130, 1100 см⁻¹

ЯМР (CDCl₃): 0,93 (3H, t, J 8 Гц), 1,00–1,12 (1H, м), 1,22 (3H, м), 1,22–1,58 (4H, м), 1,57 (3H, S), 1,75–2,45 (6H, м), 2,52 (1H, d, J 4 Гц), 2,54 (1H, t, J 6 Гц), 2,95 (1H, J 4 Гц), 3,14 ((2H, q, J 7 Гц), 3,45 (3H, S), 3,63 (1H, dd, J 3 и 11 Гц), 4,75 (1H, br, S), 5,19 (1H, br, t, J 7 Гц), 5,50 (1H, br, S).

(9) 6-Этилтиокарбамоилокси-5-метокси-4-[2-метил-3-(3-метил-2-бутенил)-оксиранил]-1-оксаспиро[2,5]октан.

Температура плавления: 83–84°C

ИКС (неразбавленный): 3300, 1535, 1190 см⁻¹

ЯМР (CDCl₃): 0,98–1,14 (1H, м), 1,22 (3H, S), 1,66 (3H, S), 1,75 (3H, S), 1,22 (3H, t, J 6 Гц), 1,78–2,50 (6H, м), 2,56 (1H, d, J 4 Гц), 2,58 (1H, t, J 6 Гц), 2,99 (1H, d, J 4 Гц), 3,45 (3H, S), 3,56 (2H, d, J 5 и 6 Гц), 3,72 (1H, dd, J 2 и 12 Гц), 5,21 (1H, br, t, J 7 Гц), 6,12 (1H, br, S), 6,38–6,51 (1H, br, S).

Пример 3.

Раствор 5-метокси-4-[2-метил-3-(3-метил-2-бутенил)оксиранил]-6-(трихлорацетилкарбамоилокси)-1-оксаспиро[2,5]октан (26 мг) и триэтиламин (9,9 мл) в смеси воды (0,8 мл) и этанола (0,8 мл) перемешивали всю ночь при температуре окружающей среды. Смесь разбавили диэтиловым эфиром и промыли рассолом. Смесь высушили и испарили для получения 6-карбамоилокси-5-метокси-4-(2-метил-3-(3-метил-2-бутенил)оксиранил)-1-оксаспиро(2,5)октана (18,2 мг) в виде белого твердого остатка.

Температура плавления: 125–126°C

ИКС (CHCl₃): 3300, 1720 см⁻¹

ЯМР (CDCl₃): 1,10–1,20 (2H, м), 1,21 (3H, S), 1,66 (3H, S), 1,75 (3H, S), 1,85–2,48 (7H, м), 2,58 (1H, d, J 4 Гц), 2,62 (1H, t, J 5 Гц), 3,00 (1H, d, J 4 Гц), 3,50 (3H, S), 3,74 (1H, dd, J 12 и 2 Гц), 4,91 (1H, br, S), 5,20 (1H, t, J 7 Гц), 5,45 (1H, br, S).

Пример 4.

К раствору 6-гидрокси-5-метокси-4-[2-метил-3-(метил-2-бутенил)оксиранил]-1-оксаспиро[2,5] октана (14,1 мг) в свежеперегнанном тетрагидрофуране (0,5 мл) добавили гидрид натрия (2,0 мг, в 60% масляной дисперсии) одной порцией при температуре 5°C. Смесь перемешивали в течение получаса. При той же температуре, а затем к ней добавили хлорид морфолинкарбонила (6,8 мг). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при температуре окружающей среды и разбавили диэтиловым эфиром (2 мл). Органический слой промыли водой, высушили и сконцентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на хроматографической колонке, заполненной силикагелем (элюирование с помощью смеси диэтилового эфира с н-гексаном в соотношении 2(1) до получения 5-метокси-4-[2-метил-3-(3-метил-2-бутенил)оксиранил]-6-(морфолинкарбонилокси)-1-оксаспиро[2,5] октана (9,7 мг) в виде масла.

ИКС (CHCl_3): 1690, 1430, 1205 cm^{-1}

ЯМР (CDCl_3): 1,05–1,17 (2H, м), 1,20 (3H, S), 1,57 (3H, S), 1,73 (3H, S), 1,79–2,46 (6H, м), 3,54 (1H, d, J 4 Гц), 2,60 (1H, t, J 6 Гц), 3,00 (1H, d, J 4 Гц), 3,47 (3H, S), 3,36–3,58 и 3,58–3,75 (9H, м), 5,22 (1H, м), 5,58 (1H, м).

Пример 5.

Следующие соединения были получены таким же образом, как соединения, полученные в примере 4.

(1) 6-Циннамрилокси-5-метокси-4-[2-метил-3-(3-метил-2-бутенил)оксиранил]-1-оксаспиро[2,5] октан.

Масло

ИКС (CHCl_3): 1700, 1635, 1445, 1310, 1170

cm^{-1}

ЯМР (CDCl_3): 1,06–1,20 (1H, м), 1,25 (3H, S), 1,58 (3H, S), 1,76 (3H, S), 1,85–2,50 (6H, м), 2,48 (1H, d, J 4 Гц), 2,62 (1H, t, J 6 Гц), 3,02 (1H, d, J 4 Гц), 3,48 (3H, S), 3,72 (1H, dd, J 10 и 3 Гц), 5,22 (1H, м), 5,77 (1H, м), 6,50 (1H, d, J 15 Гц), 7,33–7,58 (5H, м), 7,68 (1H, d, J 15 Гц).

(2) 6-Циклогексаноилокси-5-метокси-4-[2-метил-3-(3-метил-2-бутенилоксиранил)-1-оксаспиро[2,5] октан

Масло

ИКС (CHCl_3): 1720, 1405, 1375, 1170, 1130,

1100 cm^{-1}

ЯМР (CDCl_3): 1,00–1,14 (1H, м), 1,20 (3H, S), 1,20–2,25 (15H, м), 1,65 (3H, S), 1,72 (3H, S), 2,25–2,47 (2H, м), 2,55 (1H, d, J 4 Гц), 2,60 (1H, t, J 6 Гц), 2,98 (1H, d, J 4 Гц), 3,40 (3H, S), 3,63 (1H, dd, J 3 и 11 Гц), 5,20 (1H, br, t, J 8 Гц), 5,62 (1H, м).

(3) 6-Диметилкарбамоилокси-5-метокси-4-[2-метил-3-(3-метил-2-бутенил)-оксиранил]-1-оксаспиро[2,5] октан.

Масло

ИКС (CHCl_3): 1680, 1480, 1440, 1395, 1375,

1180 cm^{-1}

ЯМР (CDCl_3): 1,00–1,18 (1H, м), 1,22 (3H, S), 1,65 (3H, S), 1,75 (3H, S), 1,80–2,46 (6H, м), 2,53 (1H, d, J 4 Гц), 2,58 (1H, d, J 6 Гц), 2,90 (6H, S), 3,00 (1H, d, J 4 Гц), 3,46 (3H, S), 3,63 (1H, dd, J 3 и 11 Гц), 5,22 (1H, t, J 8 Гц), 5,57 (1H, br, S).

Пример 6.

К раствору 6-гидрокси-5-метокси-4-(2-метил-3-(3-метил-2-бутенил)оксиранил)-1-оксаспиро[2,5] октана (14,1 мг) в свежеприготовленном тетрагидрофуране (0,5 мл) добавили гидрид натрия (6,0 мг, 60% масляной дисперсии) одной порцией при температуре 5°C. Смесь перемешивали в течение получаса при той же температуре, а затем к ней добавили изобутилхлорформиат (7 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при температуре окружающей среды, а затем разбавили диэтиловым эфиром. Органический слой промыли рассолом, высушили и сконцентрировали при пониженном давлении. Остаток очистили на хроматографической колонке, заполненной силикагелем (элюирование с помощью смеси диэтилового эфира с н-гексаном 1/3) до получения 6-изобутоксикарбонилокси-5-метокси-4-[2-метил-3-(3-метил-2-бутенил)оксиранил]-1-оксаспиро[2,5] октан (5,1 мг) в виде масла.

ИКС (CHCl_3): 1730, 1440, 1375, 1260, 1100 cm^{-1}

ЯМР (CDCl_3): 0,94 (6H, d, J 6 Гц), 1,00–1,13 (1H, м), 1,20 (3H, S), 1,63 (3H, S), 1,73 (3H, S), 1,80–2,45 (7H, м), 2,52 (1H, d, J 4 Гц), 2,55 (1H, t, J 6 Гц), 2,95 (1H, d, J 4 Гц), 3,45 (3H, S), 3,63 (1H, dd, J 7 и 11 Гц), 3,90 (2H, м), 5,19 (1H, br, t, J 8 Гц), 5,54 (1H, br, S).

Пример 7.

К раствору 6-гидрокси-5-метокси-4-(2-метил-3-(3-метил-2-бутенил)оксиранил)-1-оксаспиро[2,5] октана (14,1 мг) в свежеперегнанном тетрагидрофуране (0,5 мл) добавили гидрид натрия (60% масляной дисперсии, 2,0 мг) за один раз в ледяной бане. Суспензию перемешивали еще в течение получаса при той же температуре и затем к ней добавили йодометан (71 мг). После перемешивания в течение 2 ч при температуре окружающей среды смесь разбавили диэтиловым эфиром и промыли водой. Органический слой высушили и упарили, получив сырое масло, которое очищали на хроматографической колонке, заполненной силикагелем, элюирование проводили смесью диэтилового эфира и н-гексана (1:2) до получения 5,6-диметилокси-4-[2-метил-3-(3-метил-2-бутенил)оксиранил]-1-оксаспиро[2,5] октана (14,2 мг) в виде масла.

ИКС (CHCl_3): 1440, 1380, 1105 cm^{-1}
ЯМР (CDCl_3): 0,93–1,07 (1H, м), 1,20 (3H, S),
1,63 (3H, S), 1,72 (3H, S), 1,93–2,45 (6H, м), 2,51
(1H, d, J 4 Гц), 2,56 (1H, t, J 6 Гц), 2,95 (1H, d, J 4
Гц), 3,42 (3H, S), 3,46 (3H, S), 3,59 (1H, dd, J 3 и 10
Гц), 3,92 (1H, м), 5,19 (1H, м)

Пример 8.

Следующие соединения были получены таким же способом, как в примере 7.

(1) 6-Бензилокси-5-метокси-4-[2-метил-3-(3-метил-2-бутенил)оксиранил]-1-оксаспиро[2,5] октан

Масло

ИКС (CHCl_3): 1450, 1380 cm^{-1}
ЯМР (CDCl_3): 0,95–1,10 (1H, м), 1,22 (3H, S),
1,67 (3H, S), 1,74 (3H, S), 1,55–2,48 (6H, м), 2,53
(1H, d, J 5 Гц), 2,58 (1H, t, J 6 Гц), 2,96 (1H, d, J 5
Гц), 3,41 (3H, S), 3,58 (1H, dd, J 11 и 2 Гц), 4,10
(1H, м), 4,70 (2H, ABq J \neq 12 Гц), 5,22 (1H, t, J 7,5
Гц), 7,28–7,45 (5H, м).

(2) 5-Метокси-4-[2-метил-3-(3-метил-2-бутенил)оксиранил]-6-(2-пиридиметокси)-1-оксаспиро(2,5) октан

Масло

ИКС (CHCl_3): 1590, 1430, 1370, 1105 cm^{-1}
ЯМР (CDCl_3): 0,96–1,10 (1H, м), 1,23 (3H, S),
1,66 (3H, S), 1,75 (3H, S), 2,01–2,46 (6H, м), 2,52
(1H, d, J 4 Гц), 2,60 (1H, t, J 7 Гц), 3,97 (1H, d, J 4
Гц), 3,43 (3H, S), 3,62 (1H, dd, J 3 и 10 Гц), 4,18
(1H, м), 4,75 (1H, d, J 13 Гц), 4,85 (1H, d, J 13 Гц),
5,22 (1H, м), 7,16 (1H, м), 7,55–7,72 (2H, м), 8,52
(1H, м).

(3) 5-Метокси-4-[2-метил-3-(3-метил-2-бутенил)оксиранил]-6-(2-хинолилметокси)-1-оксаспиро[2,5] октан

Температура плавления: 82–83°C

ИКС (CHCl_3): 1420, 1375, 1200, 1100 cm^{-1}
ЯМР (CDCl_3): 0,97–1,12 (1H, м), 1,22 (3H, S),
1,66 (3H, S), 1,75 (3H, S), 2,02–2,48 (6H, м), 2,55
(1H, d, J 4 Гц), 2,62 (1H, t, J 6 Гц), 2,99 (1H, d, J 4
Гц), 3,45 (3H, S), 3,65 (1H, dd, J 3 и 11 Гц), 4,22
(1H, br, S), 4,98 (2H, S), 5,24 (1H, м), 7,53 (1H, t, J 8
Гц), 7,72 (1H, t, J 8 Гц), 7,80 (1H, d, J 8 Гц), 7,84
(1H, d, J 8 Гц), 8,05 (1H, d, J 8 Гц), 8,18 (1H, d, J 8
Гц).

(4) 6-(4-Хлорбензилокси)-5-метокси-4-[2-метил-3-(3-метил-2-бутенил)оксиранил]-1-оксаспиро[2,5] октан.

Масло

ИКС (CHCl_3): 1680, 1485, 1440, 1380, 1200
 cm^{-1}
ЯМР (CDCl_3): 0,95–1,10 (1H, м), 1,21 (3H, S),
1,68 (3H, S), 1,74 (3H, S), 1,90–2,46 (6H, м), 2,52
(1H, d, J 4 Гц), 2,56 (1H, t, J 6 Гц), 2,96 (1H, d, J 4
Гц), 3,41 (3H, S), 3,58 (1H, dd, J 3 и 10 Гц), 4,08
(1H, br, S), 4,60 (1H, d, J 10 Гц), 4,71 (1H, d, J 10
Гц), 5,20 (1H, br, J 5 Гц), 7,30 (4H, S).

(5) 5-Метокси-6-(4-метоксибензилокси)-4-(2-метил-3-(3-метил-2-бутенил)оксиранил)-1-оксаспиро[2,5] октан

Масло

ИКС (CHCl_3): 1605, 1505, 1440, 1375, 1300,
1240, 1205 cm^{-1}
ЯМР (CDCl_3): 0,91–1,08 (1H, м), 1,20 (3H, S),
1,62 (3H, S), 1,72 (3H, S), 1,88–2,44 (6H, м), 2,49
(1H, d, J 4 Гц), 2,53 (1H, t, J 6 Гц), 2,95 (1H, d, J 4
Гц), 3,38 (3H, S), 3,56 (1H, dd, J 3 и 10 Гц), 3,32
(3H, S), 4,07 (1H, br, S), 4,55 (1H, d, J 11 Гц), 4,65
(1H, d, J 11 Гц), 5,20 (1H, br, t, J 5 Гц), 6,86 (2H, d, J
6 Гц), 7,30 (2H, d, J 6 Гц).

(6) 5-Метокси-4-(2-метил-3-(метил-2-бутенил)оксиранил)-6-(2-нафтилметокси)-1-оксаспиро[2,5] октан

Масло

ИКС (CHCl_3): 1440, 1370, 1220, 1100 cm^{-1}
ЯМР (CDCl_3): 0,95–1,08 (1H, м), 1,21 (3H, S),
1,65 (3H, S), 1,75 (3H, S), 1,92–2,45 (6H, м), 2,52
(1H, d, J 4 Гц), 2,58 (1H, t, J 6 Гц), 2,95 (1H, f, J 4
Гц), 3,42 (3H, S), 3,59 (1H, dd, J 3 и 10 Гц), 4,14
(1H, br, t, J 8 Гц), 4,78 (1H, d, J 13 Гц), 4,88 (1H, d, J
13 Гц), 7,35–7,66 (3H, м), 7,75–7,90 (4H, м).

(7) 5-Метокси-4-[2-метил-3-(3-метил-2-бутенил)оксиранил]-6-(1-нафтилметокси)-1-оксаспиро(2,5) октан

Масло

ИКС (CHCl_3): 1370, 1100 cm^{-1}

ЯМР (CDCl_3): 0,88–1,04 (1H, м), 1,22 (2H, S), 1,66 (3H, S), 1,72 (3H, S), 1,82–2,47 (6H, м), 2,49 (1H, d, J 4 Гц), 2,58 (1H, t, J 5 Гц), 2,93 (1H, d, J 4 Гц), 3,42 (3H, S), 3,60 (1H, dd, J 2 и 12 Гц), 4,22 (1H, br, S), 5,03 (1H, d, J 12 Гц), 5,22 (1H, br, t, J 7 Гц), 5,30 (1H, d, J 12 Гц), 7,32–7,60 (4H, м), 7,22–7,90 (2H, м), 8,18–8,27 (1H, м).

(8) 6-Этоксикарбонилметокси 5-метокси-4-[2-метил-3-(3-метил-2-бутенил)оксиранил]-1-оксаспиро[2,5] октан
Масло

ИКС (CHCl_3): 1740, 1440, 1380, 1130 cm^{-1}

ЯМР (CDCl_3): 0,95–1,10 (1H, м), 1,22 (3H, м), 1,28 (3H, t, J 7 Гц), 1,66 (3H, S), 1,72 (3H, S), 2,02–2,48 (6H, м), 2,52 (1H, d, J 4 Гц), 2,58 (1H, t, J 6 Гц), 2,95 (1H, d, J 4 Гц), 3,48 (3H, S), 3,60 (1H, dd, J 10 и 3 Гц), 4,20 (3H, м), 4,25 (1H, d, J 16 Гц), 4,48 (1H, d, J 16 Гц), 5,20 (1H, м).

Пример 9.

Смесь 6-этоксикарбонилметокси-5-метокси-4-[2-метил-3-(3-метил-2-бутенил)оксиранил]-1-оксаспиро[2,5] октан (17 мг) и 1N водный раствор гидроксида натрия (0,09 мл) в этаноле (0,2 мл) перемешивали в течение одного часа при температуре окружающей среды. Раствор нейтрализовали 1N соляной кислотой, и отделенное масло экстрагировали диэтиловым эфиром. Растворитель сушили и раствор концентрировали в вакууме до получения 6-карбоксиметокси-5-метокси-4-[2-метил-3-(3-метил-2-бутенил)оксиранил]-1-оксаспиро[2,5] октана (14,4 мг) в виде масла.

ИКС (CHCl_3): 3400, 1760, 1440, 1370, 1120 cm^{-1}

ЯМР (CDCl_3): 0,96–1,10 (1H, м), 1,22 (3H, S), 1,65 (3H, S), 1,72 (3H, S), 1,77–2,46 (6H, м), 2,46 (1H, d, J 4 Гц), 2,62 (1H, t, J 6 Гц), 2,95 (1H, d, J 4 Гц), 3,56 (3H, S), 3,70 (1H, dd, J 10 и 3 Гц), 3,95 (1H, м), 4,02 (1H, d, J 16 Гц), 5,20 (1H, м), 5,80 (1H, br, S).

Пример 10.

У смеси 6-гидрокси-5-метокси-4-метил-3-(3-метил-2-бутенил)оксиранил]-1-оксаспиро[2,5] октан (423 мг) и пиридина (474 мг) в дихлорметане (9 мл) добавили порциями по каплям 4-нитрофенилхлорформат (1,2 г) при температуре окружающей среды. После перемешивания в течение 3 ч в реакционной смеси образовался 5-метокси-4-[2-метил-3-(3-метил-2-бутенил)оксиранил]-6-(4-нитрофенолоксикарбонил)-1-оксаспиро[2,5]октан. К смеси добавили за один раз 3-амино-2-пропанола (2,25 г). Смесь перемешивали в течение 2 ч при температуре окружающей среды, а затем разбавили диэтиловым эфиром (20 мл). Раствор промыли рассолом, 1N водным раствором соляной кислоты, 1N водным раствором гидроксида натрия и опять рассолом. Растворитель сушили и выпаривали в вакууме и получили сырое масло, которое очищали на хроматографической колонке, заполненной силикагелем, элюирование проводили этилацетатом до получения 6-(3-гидроксипропилкарбамоилокси)-5-метокси-4-[2-метил-3-(3-метил-2-бутенил)оксиранил]-1-оксаспиро[2,5] октана (400 мг) в виде кристаллов.

Температура плавления: 56–58°C

ИКС (неразбавленный): 3350, 1680, 1530,

1260 cm^{-1}

ЯМР (CDCl_3): 1,00–1,13 (1H, м), 1,21 (3H, S), 1,65 (3H, S), 1,73 (3H, S), 1,65–2,50 (10H, м), 2,52–2,61 (2H, м), 2,98 (1H, d, J 4 Гц), 3,20–3,45 (1H, м), 3,48 (3H, S), 3,58–3,76 (4H, м), 5,20 (1H, br, t, J 8 Гц), 5,50 (1H, br, S).

Пример 11.

К смеси 6-(3-гидроксипропилкарбамоилокси)-5-метокси-4-[2-метил-3-(3-метил-2-бутенил)оксиранил]-1-оксаспиро[2,5] октана (15 мг) и пиридина (12,3 мг) в дихлорметане (1 мл) добавили по каплям 4-нитрофенилхлорформат (32 мг) при температуре окружающей среды. После перемешивания в течение 2 ч в реакционной смеси образовался 5-метокси-4-[2-метил-3-(3-метил-2-бутенил)оксиранил]-6-(4-нитрофенолоксикарбонил)оксипропилкарбамоилокси-1-оксаспиро[2,5] октан. К смеси добавляли сразу в одной порции 30% раствор в метаноламетиламина (7 мг). Смесь перемешивали в течение 1 ч при температуре окружающей среды и разбавили диэтиловым эфиром (5 мл). Раствор промыли рассолом, 1N водным раствором соляной кислоты, 1N водным раствором гидроксида натрия и опять рассолом. Растворитель высушили и выпарили в вакууме до получения сырого масла, которое очищали на хроматографической колонке, заполненной силикагелем, элюирование проводили с помощью диэтилового эфира до получения 5-метокси-4-[2-метил-3-(3-метил-2-бутенил)оксиранил]-6-(3-(метилкарбамоилокси)-пропилкарбамоилокси)-1-оксаспиро[2,5] октана (13,8 мг) в виде кристаллов.

Температура плавления: 52–54°C

ИКС (неразбавленный): 3350, 1700, 1525,

1460, 1110 cm^{-1}

ЯМР (CDCl_3): 1,00–1,12 (1H, м), 1,71 (3H, S), 1,78 (3H, S), 1,80 (3H, S), 1,81–2,48 (9H, м), 2,50–2,62 (2H, м), 2,97 (3H, d, J 4 Гц), 2,98 (1H, d, J 4 Гц), 3,10–3,38 (2H, м), 3,45 (3H, S), 3,64 (1H, dd, J 3 и 11 Гц), 4,02–4,38 (2H, м), 4,93–5,13 (1H, м), 5,13–5,25 (1H, м), 5,50 (1H, br, S).

Пример 12.

К смеси 6-гидрокси-5-метокси-4-(2-метил-3-(3-метил-2-бутенил)оксиранил]-1-оксаспиро-[2,5] октана (9,2 г) и пиридина (10,3 г) в дихлорметане (92 мл) добавили по каплям 4-нитрофенил хлорформат (13,1 г) при температуре окружающей среды. После перемешивания в течение 3 ч в реакционной смеси образовался 5-метокси-4-[2-метил-3-(3-метил-2-бутенил)оксиранил]-6-(4-нитрофеноксикарбонилокси)-1-оксаспиро[2,5] октан. К этой смеси добавили сразу морфолин (28,4 г). Раствор перемешивали еще в течение 8 ч при температуре окружающей среды, а затем разбавили диэтиловым эфиром (300 мл). Раствор промывали рассолом. 1N водным раствором соляной кислоты, 1N водным раствором гидроксид натрия и опять рассолом. Растворитель высушили и испарили в вакууме до получения 5-метокси-4-[2-метил-3-(3-метил-2-бутенил)оксиранил]-6-морфолинкарбонилокси-1-оксаспиро[2,5] октана (13,1 г) в виде масла.

ИКC (CHCl₃): 1690, 1430, 1205 см⁻¹

ЯМР (CDCl₃): 1,06–1,17 (1H, м), 1,20 (3H, S), 1,57 (3H, S), 1,73 (3H, S), 1,79–2,46 (6H, м), 2,54 (1H, d, J 4 Гц), 2,60 (1H, t, J 6 Гц), 3,00 (1H, d, J 4 Гц), 3,47 (3H, S), 3,36–3,58 и 3,58–3,75 (9H, м), 5,22 (1H, м), 5,58 (1H, м).

Пример 13.

Следующие соединения были получены таким же способом, как в примере 12.

(1) 5-Метокси-4-[2-метил-3-(3-фенил-2-пропенил)оксиранил]-6-метилкарбамоилокси-1-оксаспиро[2,5] октан

Температура плавления: 45°C

ИКC (CHCl₃): 3450, 1705 см⁻¹

ЯМР (CDCl₃): 0,98–1,13 (1H, м), 1,26 (3H, S), 1,78–2,15 (4H, м), 2,43–2,64 (2H, м), 2,56 (1H, d, J 4 Гц), 2,72 (1H, t, J 6 Гц), 2,78 (3H, d, J 5 Гц), 2,95 (1H, d, J 4 Гц), 3,47 (3H, S), 3,66 (1H, dd, J 12 и 3 Гц), 4,66–4,83 (1H, br, S), 5,46–5,56 (1H, br, S), 6,24 (1H, dt, J 16 и 7 Гц), 6,56 (1H, d, J 16 Гц), 7,19–7,41 (5H, м).

(2) 5-Метокси-4-(2-метил-3-(3-метил-2-бутенил)оксиранил)-6-(3-метилтиопропилкарбамоилокси)-1-оксаспиро[2,5] октан

Масло

ИКC (CHCl₃): 3450, 1705 см⁻¹

ЯМР (CDCl₃): 1,00–1,16 (1H, м), 1,23 (3H, S), 1,68 (3H, S), 1,76 (3H, S), 1,72–2,48 (8H, м), 2,13 (3H, S), 2,48–2,65 (4H, м), 3,00 (1H, d, J 4 Гц), 3,30 (2H, dt, J 7 Гц), 3,47 (3H, S), 3,66 (1H, dd, J 12 и 2 Гц), 4,81–4,97 (1H, м), 5,22 (1H, br, t, J 7 Гц), 5,44–5,56 (1H, br, S).

(3) 6-(4-Этоксикарбонилпиперазинокарбонилокси)-5-метокси-4-[2-метил-3-(3-метил-2-бутенил)оксиранил]-1-оксаспиро[2,5] октан

Температура плавления: 8в-89°C

ИКC (неразбавленный): 1690, 1230 см⁻¹

ЯМР (CDCl₃): 1,05–1,18 (1H, м), 1,22 (3H, S), 1,28 (3H, t, J 7 Гц), 1,66 (3H, S), 1,75 (3H, S), 1,78–2,13 (4H, м), 2,20 (1H, br, J 7 Гц), 2,26–2,48 (1H, м), 2,56 (1H, d, J 4 Гц), 2,57 (1H, t, J 6 Гц), 3,00 (1H, d, J 4 Гц), 3,47 (3H, S), 3,38–3,60 (8H, br, S), 3,65 (1H, dd, J 2 и 12 Гц), 4,16 (2H, q, J 7 Гц), 5,20 (1H, br, J 7 Гц), 5,58 (1H, br, S).

(4) 6-(N-Гидроксиэтил-N-метилкарбамоилокси)-5-метокси-4-[2-метил-3-(3-метил-2-бутенил)оксиранил]-1-оксаспиро[2,5] октан

Масло

ИКC (CHCl₃): 3450, 1680 см⁻¹

ЯМР (CDCl₃): 1,02–1,16 (1H, м), 1,21 (3H, S), 1,65 (3H, S), 1,75 (3H, S), 1,80–2,25 (5H, м), 2,27–2,48 (1H, м), 2,55 (1H, d, J 4 Гц), 2,58 (1H, t, J 5 Гц), 2,66–2,95 (1H, br), 2,96 (3H, S), 2,98 (1H, d, J 4 Гц), 3,45 (3H, S), 3,40–3,48 (2H, br, S), 3,64 (1H, dd, J 12,2 Гц), 3,69–3,83 (2H, м), 5,20 (1H, br, J 7 Гц), 5,46–5,62 (1H, br, S).

Пример 14.

К смеси 6-гидрокси-5-метокси-4-[2-метил-3-(3-метил-2-бутенил)оксиранил]-1-оксаспиро[2,5]-октана (26 мг), пиридина (44 мл) и 3-метиламинопиридина (2 мг) в дихлорметане (0,8 мл) добавили по каплям 4-нитрофенилхлорформит (20 мг) при температуре окружающей среды. После перемешивания в течение 2 ч добавили пиперидин (40 мл) одновременно. Раствор перемешивали всю ночь при температуре окружающей среды, а затем разбавили диэтиловым эфиром (20 мл). Смесь промывали рассолом, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, и опять рассолом. Смесь высушили и выпарили при пониженном давлении до получения сырого масла, которое очищали с помощью препаративной тонкослойной хроматографии для получения 5-метокси-4-[2-метил-3-(3-метил-2-бутенил)оксиранил]-6-(3-пиперидинкарбонилокси)-1-оксаспиро[2,5] октана (34,3 мг).

Масло

ИКС (CHCl₃): 1680 см⁻¹

ЯМР (CDCl₃): 1,03–1,16 (1H, м), 1,22 (3H, S), 1,66 (3H, S), 1,74 (3H, S), 1,46–2,46 (12H, м), 2,52 (1H, d, J 4 Гц), 2,58 (1H, t, J 6 Гц), 2,99 (1H, d, J 4 Гц), 3,33–3,53 (4H, м), 3,46 (3H, S), 3,64 (1H, dd, J 2 и 12 Гц), 5,21 (1H, brt, J 8 Гц), 5,55 (1H, br S).

Пример 15.

Следующие соединения были получены таким же способом, что и в примере 14.

(1) 5-Метокси-4-[2-метил-3-(3-метил-2-бутенил)оксиранил]-6-(4-метиллипериدينкарбонилокси)-1-оксаспиро[2,5] октан

Масло

ИКС (CHCl₃): 1680 см⁻¹

ЯМР (CDCl₃): 0,94 (3H, d, J 7 Гц), 1,00–1,36 (3H, м), 1,22 (3H, S), 1,67 (3H, S), 1,75 (3H, S), 1,40–2,48 (9H, м), 2,54 (1H, d, J 4 Гц), 2,58 (1H, t, J 7 Гц), 2,63–2,92 (2H, м), 3,0 (1H, d, J 4 Гц), 3,45 (3H, S), 3,64 (1H, dd, J 2 и 12 Гц), 3,87–4,30 (2H, м), 5,20 (1H, t, J 7 Гц), 5,5 (1H, br S).

(2) 5-Метокси-4-(2-метил-3-(3-метил-2-бутенил)оксиранил)-6-тиоморфолинкарбонилокси-1-оксаспиро[2,5] октан

Температура плавления: 71–72°C

ИКС (неразбавленный): 1690, 1200, 1110 см⁻¹

ЯМР (CDCl₃): 1,04–1,17 (1H, м), 1,21 (3H, S), 1,66 (3H, S), 1,74 (3H, S), 1,78–2,27 (5H, м), 2,28–2,46 (1H, м), 2,46–2,75 (6H, м), 3,00 (1H, d, J 4 Гц), 3,45 (3H, S), 3,65 (1H, dd, J 2 и 12 Гц), 3,63–3,83 (4H, м), 5,21 (1H, brt, J 7 Гц), 5,56 (1H, br S).

(3) 5-Метокси-4-[2-метил-3-(3-метил-2-бутенил)-оксиранил]-6-пиперидинкарбамоилокси-1-оксаспиро[2,5] октан

Масло

ИКС (CHCl₃): 3450, 1680 см⁻¹

ЯМР (CDCl₃): 1,03–1,16 (1H, м), 1,22 (3H, S), 1,66 (3H, S), 1,75 (3H, S), 1,80–2,48 (6H, м), 1,43–1,70 (6H, м), 2,54 (1H, d, J 4 Гц), 2,58 (1H, t, J 6 Гц), 3,00 (1H, d, J 4 Гц), 3,30–3,53 (4H, м), 3,46 (3H, S), 3,65 (1H, dd, J 2 и 12 Гц), 5,21 (1H, brt, J 7 Гц), 5,55 (1H, br S).

(4) 5-Метокси-4-[2-метил-3-(3-метил-2-бутенил)-оксиранил]-6-[3-(2-оксопирролидин-1-ил)пропилкарбамоилокси]-1-оксаспиро[2,5] октан

Масло

ИКС (CHCl₃): 3450, 1700, 1660 см⁻¹

ЯМР (CDCl₃): 0,97–1,14 (1H, м), 1,21 (3H, S), 1,66 (3H, S), 1,75 (3H, S), 1,63–2,26 (9H, м), 2,27–2,49 (3H, м), 2,52 (1H, d, J 4 Гц), 2,56 (1H, t, J 5 Гц), 2,98 (1H, d, J 4 Гц), 3,06–3,26 (2H, м), 3,30–3,52 (4H, м), 3,47 (3H, S), (1H, dd, J 2 и 12 Гц), 5,21 (1H, brt, J 7 Гц), 5,46–5,65 (2H, м).

(5) 5-Метокси-4-[2-метил-3-(3-метил-2-бутенил)-оксиранил]-6-морфолинокарбамоилокси-1-оксаспиро[2,5] октан

Температура плавления: 122–123°C

ИКС (неразбавленный): 3250, 1700, 1525,

1250, 1150, 1100 см⁻¹

ЯМР (CDCl₃): 1,04–1,16 (1H, м), 1,22 (3H, S), 1,65 (3H, S), 1,75 (3H, S), 1,78–2,48 (6H, м), 2,55 (1H, d, J 4 Гц), 2,58 (1H, t, J 6 Гц), 2,76–2,93 (4H, brt, J 5 Гц), 3,64 (1H, dd, J 12 и 2 Гц), 3,45 (3H, S), 3,73–3,86 (4H, brt, J 5 Гц), 5,20 (1H, brt, J 7 Гц), 5,52 (1H, br S), 5,74 (1H, br S).

(6) 5-Метокси-6-(2-метоксикарбамоилокси)-4-(2-метил-3-(3-метил-2-бутенил)оксиранил)-1-оксаспиро[2,5] октан

Масло

ИКС (CHCl₃): 1700, 1510, 1440, 1380, 1200

см⁻¹

ЯМР (CDCl₃): 0,96–1,12 (1H, м), 1,22 (3H, S), 1,68 (3H, S), 1,75 (3H, S), 1,77–2,48 (6H, м), 2,55 (1H, d, J 4 Гц), 2,57 (1H, J 8 Гц), 2,98 (1H, d, J 4 Гц), 3,28–3,41 (2H, м), 3,38 (3H, S), 3,41–3,52 (2H, м), 3,45 (3H, S), 3,64 (1H, dd, J 3 и 12 Гц), 5,05–5,28 (2H, м), 5,50 (1H, br S).

(7) 6-(4-Гидроксипиперидинкарбонилокси)-5-метокси-4-[2-метил-3-(метил-2-бутенил)оксиранил]-1-оксаспиро[2,5] октан

Масло

ИКС (CHCl₃): 3530, 1720, 1110 см⁻¹

ЯМР (CDCl₃): 1,02–1,16 (1H, м), 1,22 (3H, S), 1,66 (3H, S), 1,75 (3H, S), 1,40–2,47 (11H, м), 2,55 (1H, d, J 4 Гц), 2,57 (1H, t, J 6 Гц), 3,00 (1H, d, J 4 Гц), 3,02–3,22 (2H, м), 3,45 (3H, S), 3,64 (1H, dd, J 2 и 12 Гц), 3,74–3,99 (3H, м), 5,20 (1H, brt, J 7 Гц), 5,56 (1H, br S)

(8) 6-(2-Гидроксиметилпирропинкарбонилокси)-5-метокси-4-[2-метил-3-(3-метил-2-бутенил)оксиранил]-1-оксапирано[2,5] октан

Масло

ИКС (неразбавленный): 3450, 1680, 1420, 1105 см⁻¹

ЯМР (CDCl₃): 1,04–1,16 (1H, м), 1,20 (3H, S), 1,66 (3H, S), 1,75 (3H, S), 1,75–2,48 (1H, м), 2,55 (1H, d, J 4 Гц), 2,57 (1H, t, J 6 Гц), 2,98 (1H, d, J 4 Гц), 3,35–3,80 (8H, м), 3,90–4,04 (1H, м), 5,20 (1H, brt, J 8 Гц), 5,60 (1H, br S).

(9) 5-Метокси-6-(2-метоксиметилпирролидинкарбонилокси)-4-[2-метил-3-(3-метил-2-бутенил)оксиранил]-1-оксапирано[2,5] октан

Масло

ИКС (неразбавленный): 1690, 1410, 1100 см⁻¹

ЯМР (CDCl₃): 1,00–1,18 (1H, м), 1,20 (3H, S), 1,65 (3H, S), 1,75 (3H, S), 1,77–2,46 (11H, м), 2,50–2,60 (2H, м), 2,98 (1H, d, J 4 Гц), 3,15–3,58 (10H, м), 3,90–4,08 (1H, м), 5,20 (1H, brt, J 8 Гц), 5,60 (1H, br S).

(10) 5-Метокси-4-[2-метил-3-(3-метил-2-бутенил)оксиранил]-6-(3-метил/тиопропилкарбамоилокси)-1-оксапирано[2,5] октан

Масло

ИКС (CHCl₃): 3450, 1705 см⁻¹

ЯМР (CDCl₃): 1,00–1,16 (1H, м), 1,23 (3H, S), 1,68 (3H, S), 1,76 (3H, S), 1,72–2,48 (8H, м), 2,13 (3H, S), 2,48–2,65 (4H, м), 3,00 (1H, 4 Гц), 3,30 (2H, td, J 7 и 7 Гц), 3,47 (3H, S), 3,66 (1H, dd, J 2 и 12 Гц), 4,81–4,97 (1H, м), 5,22 (1H, brt, J 7 Гц), 5,44–5,56 (1H, br S).

(11) 6-(2-Гидроксиэтилкарбамоилокси)-5-метокси-4-[2-метил-3-(3-метил-2-бутенил)оксиранил]-1-оксапирано[2,5] октан

Температура плавления: 57–58°C

ИКС (неразбавленный): 3355, 1710, 1525, 1250, 1100 см⁻¹

ЯМР (CDCl₃): 1,06 (1H, м), 1,22 (3H, S), 1,67 (3H, S), 1,83 (3H, S), 1,85–2,48 (8H, м), 2,50–2,62 (2H, м), 2,72 (1H, brt, J 5 Гц), 2,98 (1H, d, J 4 Гц), 3,20–3,51 (2H, м), 3,46 (3H, S), 3,59–3,78 (3H, м), 5,11–5,35 (2H, м), 5,52 (1H, br S).

(12) 5-Метокси-6-(3-метоксипропилкарбамоилокси)-4-(2-метил-3-(3-метил-2-бутенил)оксиранил)-1-оксапирано[2,5] октан

Температура плавления: 55–56°C

ЯМР (CDCl₃): 0,96–1,14 (1H, м), 1,21 (3H, S), 1,66 (3H, S), 1,74 (3H, S), 1,68–2,46 (8H, м), 2,54 (1H, d, J 6 Гц), 2,56 (1H, t, J 7 Гц), 2,97 (1H, d, J 6 Гц), 3,19–3,37 (2H, м), 3,33 (3H, S), 3,44 (3H, S), 3,38–3,50 (2H, м), 3,64 (1H, dd, J 14 Гц), 4,96–5,10 (1H, м), 5,21 (1H, brt, J 7 Гц), 5,44–5,52 (1H, br S).

(13) 6-[3-Этоксикарбонил(пропилкарбамоилокси)-5-метокси-4-[2-метил-3-(3-метил-2-бутенил)оксиранил]-1-оксапирано[2,5] октан

Масло

ИКС (CHCl₃): 3440, 1715, 1505 см⁻¹

ЯМР (CDCl₃): 0,99–1,14 (1H, м), 1,21 (3H, S), 1,26 (3H, t, J 7 Гц), 1,65 (3H, S), 1,74 (3H, S), 1,76–2,26 (6H, м), 2,27–2,48 (4H, м), 2,55 (1H, d, J 6 Гц), 2,52–2,60 (1H, м), 2,97 (1H, d, J 6 Гц), 3,12–3,32 (2H, м), 3,45 (3H, S), 3,64 (1H, dd, J 14,2 Гц), 4,14 (2H, q, J 7 Гц), 4,89 (1H, br S), 5,12–5,26 (1H, м), 5,50 (1H, br S).

Пример 16.

Следующие соединения были получены таким же способом, как в примере 11.

(1) 5-Метокси-6-(4-метилкарбамоилоксипиперидинкарбонилокси)-4-[2-метил-3-(3-метил-2-бутенил)оксиранил]-1-оксапирано[2,5] октан

Температура плавления: 44–47°C.

ИКС (неразбавленный): 3350, 1720, 1690 cm^{-1}

ЯМР (CDCl_3): 1,02–1,16 (1H, м), 1,21 (3H, S), 1,65 (3H, S), 1,75 (3H, S), 1,75–2,25 (9H, м), 2,36–2,48 (1H, м), 2,55 (1H, d, J 4 Гц), 2,57 (1H, t, J 6 Гц), 2,81 (3H, d, J 5 Гц), 3,01 (1H, d, J 4 Гц), 3,18–3,40 (2H, м), 3,46 (3H, S), 3,56–3,83 (2H, м), 3,64 (1H, dd, J 2 и 12 Гц), 4,54–4,70 (1H, br S), 4,74–4,95 (1H, br S), 5,20 (1H, brt, J 7 Гц), 5,57 (1H, br S).

(2) 5-Метокси-4-[2-метил-3-(3-метил-2-бутенил)-оксиранил]6-N/[2-(тиоморфолин-4-илкарбонилокси)этил]-N-метилкарбамоилокси/-1-оксапиро[2,5] октан

Масло

ИКС (CHCl_3): 1680, 1460, 1420, 1100 cm^{-1}

ЯМР (CDCl_3): 1,02–1,17 (1H, м), 1,21 (3H, S), 1,66 (3H, S), 1,75 (3H, S), 1,60–2,48 (6H, м), 2,50–2,75 (6H, м), 2,87–3,10 (4H, м), 3,46 (3H, S), 3,52–3,86 (7H, м), 4,15–4,34 (2H, м), 5,20 (1H, brt, J 7 Гц), 5,56 (1H, br S).

(3) 6-[3-(N-Гидроксиэтил-N-метилкарбамоилокси)пропилкарбамоилокси]-5-метокси-4-[2-метил-3-(3-метил-2-бутенил)оксиранил]-1-оксапиро[2,5] октан

Масло

ИКС (CHCl_3): 3450, 1680 cm^{-1}

ЯМР (CDCl_3): 0,81–0,96 (2H, м), 0,97–1,13 (1H, м), 1,20 (3H, м), 1,65 (3H, S), 1,73 (3H, S), 1,68–2,25 (7H, м), 2,26–2,48 (1H, м), 2,54 (1H, d, J 4 Гц), 2,56 (1H, t, J 6 Гц), 2,97 (4H, S), 3,16–3,40 (2H, м), 3,43 (3H, S), 3,40–3,52 (2H, м), 3,64 (1H, dd, J 12,2 Гц), 3,68–3,85 (2H, br S), 4,19 (2H, t, J 6 Гц), 5,20 (1H, brt, J 7 Гц), 5,32–5,55 (1H, м).

(4) 5-Метокси-4-[2-метил-3-(3-метил-2-бутенил)-оксиранил]-6-(3-(морфорилкарбонилокси)пропилкарбамоилокси)-1-оксапиро[2,5] октан

Масло

ИКС (CHCl_3): 3450, 1690 cm^{-1}

ЯМР (CDCl_3): 0,98–1,13 (1H, м), 1,20 (3H, S), 1,65 (3H, S), 1,74 (3H, S), 1,72–2,26 (7H, м), 2,27–2,48 (1H, м), 2,54 (1H, d, J 4 Гц), 2,56 (1H, t, J 5 Гц), 2,98 (1H, d, J 4 Гц), 3,15–3,36 (2H, м), 3,44 (3H, S), 3,42–3,52 (3H, м), 3,56–3,72 (5H, м), 4,17 (2H, t, J 7 Гц), 4,98 (1H, brt, J 7 Гц), 5,20 (1H, brt, J 7 Гц), 5,49 (1H, br S).

(5) 5-Метокси-4-[2-метил-3-(3-метил-2-бутенил)оксиранил]-6-(2-метилкарбамоилокси)-1-оксапиро[2,5] октан

Масло

ИКС (неразбавленный): 3350, 1710, 1530, 1250 cm^{-1}

ЯМР (CDCl_3): 0,98–1,15 (1H, м), 1,21 (3H, S), 1,64 (3H, S), 1,75 (3H, S), 1,75–2,45 (6H, м), 2,50–2,61 (2H, м), 2,78 (3H, d, J 5 Гц), 2,96 (1H, d, J 4 Гц), 3,40 (2H, м), 3,45 (3H, S), 3,62 (1H, dd, J 11 и 3 Гц), 4,15 (2H, brt, J 5 Гц), 4,77 (1H, br S), 5,08 (1H, br S), 5,20 (1H, t, J 7 Гц), 5,48 (1H, br S).

(6) 5-Метокси-4-[2-метил-3-(3-метил-2-бутенил)-оксиранил]-6-[4-метилкарбамоилокси]бутил-карбамоилокси]-1-оксапиро[2,5] октан

Масло

ИКС (неразбавленный): 3350, 1700, 1530, 1255, 1130, 1100 cm^{-1}

ЯМР (CDCl_3): 0,98–1,12 (1H, м), 1,20 (3H, S), 1,65 (3H, S), 1,74 (3H, S), 1,45–2,48 (10H, м), 2,49–2,61 (2H, м), 2,78 (3H, d, J 5 Гц), 2,97 (1H, d, J 4 Гц), 3,10–3,28 (2H, м), 3,45 (3H, S), 3,62 (1H, dd, J 15 и 3 Гц), 4,00–4,13 (2H, м), 4,60–4,84 (2H, м), 5,20 (1H, brd, J 7 Гц), 5,47 (1H, br S).

(7) 5-Метокси-6-(3-карбамоилокси-2-пропенилкарбамоилокси)-4-(метил-3-(3-метил-2-бутенил)оксиранил)-1-оксапиро[2,5] октан

Масло

ИКС (CHCl_3): 3460, 1715 cm^{-1}

ЯМР (CDCl_3): 1,03–1,16 (1H, м), 1,23 (3H, S), 1,67 (3H, S), 1,75 (3H, S), 1,82–2,48 (6H, м), 2,56 (1H, d, J 4 Гц), 2,60 (1H, t, J 6 Гц), 2,86 (3H, d, J 5 Гц), 3,0 (1H, d, J 4 Гц), 3,44 (3H, S), 3,69 (1H, dd, J 3 и 12 Гц), 4,70–4,90 (3H, м), 5,22 (1H, brt, 7 Гц), 5,69 (1H, br S), 6,06 (1H, d, J 16 Гц), 6,95 (1H, td, J 4 и 16 Гц).

Пример 17.

К раствору 6-циклогексилкарбамоилокси-5-метокси-4-[2-метил-3-(3-метил-2-бутенил)оксиранил]-1-оксапиро[2,5] октана (20 мг) в смеси с метанолом (0,1 мл) и дихлорметаном (5 мл) пропустили озон при -78°C в течение 3 мин. Для удаления избытка озона в раствор при такой же температуре барботировали азот.

Растворители испарили, а остаток растворили в метаноле (2 мл). Затем к раствору добавили борогидрид натрия (10 мг) одной порцией при 5°C. Смесь перемешивали при 5°C в течение 10 мин, а затем концентрировали в вакууме. Остаток растворили в дихлорметане (20 мл), промыли рассолом, высушили и испарили. Полученное сырое масло очищали на хроматографической колонке, заполненной силикагелем, путем элюирования диэтиловым эфиром до получения чистого 6-циклогексилкарбамоилокси-4-(3-(2-гидроксиэтил)-2-метилоксиранил]-5-метокси-1-оксаспиро[2,5] октана (11,6 мг).

Масло

ИКС (CHCl₃): 3440, 1705, 1050 см⁻¹

ЯМР (CDCl₃): 1,22 (3H, S), 1,00–2,15 (18H, м), 2,59 (1H, d, J 4 Гц), 2,77 (1H, dd, J 5 и 5 Гц), 2,91 (1H, d, J 4 Гц), 3,46 (3H, S), 3,35–3,55 (1H, м), 3,66 (1H, dd, J 2 и 12 Гц), 3,87 (2H, br S), 4,69 (1H, d, J 7 Гц), 5,45 (1H, br S).

Пример 18.

Следующие соединения были получены так же, как в примере 17.

4-(2-(2-Гидроксиэтил)-2-метоксиранил]-5-метокси-6-морфолинкарбонилокси-1-оксаспиро[2,5] октан

Масло

ИКС (CHCl₃): 3450, 1680, 1420, 1200 см⁻¹

ЯМР (CDCl₃): 1,10–1,22 (1H, м), 1,20 (3H, S), 1,61–2,11 (6H, м), 2,60 (1H, d, J 4 Гц), 2,80 (1H, dd, J 8 и 5 Гц), 2,94 (1H, d, J 4 Гц), 3,48 (3H, S), 3,35–3,55 (5H, м), 3,55–3,76 (5H, м), 3,76–3,95 (2H, м), 5,55 (1H, br S).

Пример 19

К раствору 6-циклогексилкарбамоилокси-5-метокси-4-[2-метил-3-(3-метил-2-бутенил)оксиранил]-1-оксаспиро[2,5] октана (70 мг) в смеси метанола (0,1 мл) и дихлорметана (5 мл) был пропущен озон в течение 13 мин при -78°C до получения 6-циклогексилкарбамоилокси-5-метокси-4-(2-метил-3-формилметилоксиранил)-1-оксаспиро[2,5] октана в реакционной смеси. После барботирования азота добавили в смеси при той же температуре метил-сульфид (0,2 мл). Смесь перемешивали при -78°C в течение 15 мин, а после нагревания ее до 0°C к ней добавляли карбоэтоксиметилентрифенилфосфоран (150 мг). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 ч и концентрировали в вакууме. Остаток очищали на хроматографической колонке, заполненной силикагелем, путем элюирования смесью диэтилового эфира и н-гексана (1:1) до получения 6-циклогексилкарбамоилокси-4-(3-(3-этоксикарбонил-2-пропенил)-2-метилоксиранил]-5-метокси-1-оксаспиро[2,5]октана (53 мг) в виде масла.

ИКС (CHCl₃): 3450, 1705 см⁻¹

ЯМР (CDCl₃): 1,01–1,17 (1H, м), 1,22 (3H, S), 1,28 (3H, t, J 7 Гц), 1,19–2,14 (15H, м), 2,40–2,50 (2H, м), 2,58 (1H, d, J 4 Гц), 2,71 (1H, dd, J 5 и 7 Гц), 2,82 (1H, d, J 4 Гц), 3,45 (3H, S), 3,42–3,52 (1H, м), 3,64 (1H, dd, J 2 и 12 Гц), 4,20 (2H, q, J 7 Гц), 4,66 (1H, brt, J 7 Гц), 6,01 (1H, d, J 15 Гц), 7,00 (1H, dt, J 6 и 15 Гц).

Пример 20

К раствору 6-/4,5-дигидрокси-2-гексеноилокси-/5-метокси-4-/2-метил-3-/3-метил-2-бутенил/оксиранил/-1-оксаспиро[2,5] октану (412 мг) в смеси метанола (4 мл) и воды (4 мл) добавили периодат натрия (215 мг) несколькими порциями при 5°C. Смесь перемешивали в течение получаса при той же температуре и разбавили диэтиловым эфиром (30 мл). Затем смесь промыли рассолом, высушили и концентрировали в вакууме до получения сырого масла, которое очищали на хроматографической колонке, заполненной силикагелем (элюирование проводили смесь диэтилового эфира с н-гексаном в соотношении 1:1 до получения 6-/3-формилакрилокси-/5-метокси-4-/2-метил-3-/3-метил-2-бутенил/оксиранил/-1-оксаспиро[2,5] октана (251 мг) в виде масла.

ИКС (CHCl₃): 1720, 1695 см⁻¹

ЯМР (CDCl₃): 1,06–1,20 (1H, м), 1,22 (3H, S), 1,66 (3H, S), 1,75 (3H, S), 1,89–2,48 (6H, м), 2,58 (1H, d, J 4 Гц), 2,60 (1H, t, J 5 Гц), 3,02 (1H, d, J 4 Гц), 3,46 (3H, S), 3,72 (1H, dd, J 2 и 12 Гц), 5,22 (1H, brt, J 7 Гц), 5,70 (1H, brS), 6,78 (1H, d, J 16 Гц), 6,98 (1H, dd, J 6 и 16 Гц), 9,78 (1H, d, J 6 Гц).

Пример 21.

К раствору 5-метокси-4-[2-метил-3-(3-метил-2-бутенил)оксиранил]-6-(тиоморфолин-4-илкарбонилокси)-1-оксаспиро[2,5] октана (41 мг) в 1,4-диоксане (2 мл) и воды (0,2 мл) добавили периодата натрия (21 мг) при температуре окружающей среды. После перемешивания при такой же температуре в течение 18 ч реакционную смесь разбавили диэтиловым эфиром. Осадки отфильтровали с помощью цеолита, а фильтрат сконцентрировали в вакууме. Остаток очищали на хроматографической колонке, заполненной силикагелем (элюировали с помощью этилацетата) до получения 5-метокси-4-[2-метил-3-(3-метил-2-бутенил)оксиранил] -6-(1-оксо-тиоморфолин-4-илкарбонилокси)-1-оксаспиро[2,5] октана (25 мг) в виде масла.

ИКС (CHCl₃): 1690, 1100, 900 см⁻¹

ЯМР (CDCl₃): 1,08–1,20 (1H, м), 1,21 (3H, S), 1,68 (3H, S), 1,77 (3H, S), 1,72–2,29 (5H, м), 2,30–2,50 (1H, м), 2,60 (1H, d, J 4 Гц), 3,02 (1H, d, J 4 Гц), 2,50–3,06 (5H, м), 3,47 (3H, м), 3,66 (1H, dd, J 12,2 Гц), 3,82–4,18 (4H, м), 5,21 (1H, brt, J 7 Гц), 5,65 (1H, brS).

Пример 22

К раствору 5-метокси-4-[2-метил-3-(3-метил-2-бутенил)оксиранил] -6-(тиоморфолин-4-илкарбонилокси)-1-оксаспиро[2,5] октана (31 мг) в дихлорметане (2 мл) добавили м-хлорпербензойную кислоту (31 мг) при 0°C. После перемешивания при 0°C в течение 1 ч смесь разбавили диэтиловым эфиром и промыли насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и рассола. Смесь высушили и сконцентрировали до получения сырого масла, которое очищали с помощью тонкослойной хроматографии до получения 5-метокси-4-[2-метил-3-(3-метил-2-бутенил)оксиранил]-6-(1,1-диокситиоморфолин-4-илкарбонилокси)-4-оксаспиро[2,5] октана (9 мг) в виде масла

ИКС (CHCl₃): 1700, 1130 см⁻¹

ЯМР (CDCl₃): 0,75–0,98 (1H, м), 1,20 (3H, S), 4,66 (3H, S), 1,75 (3H, S), 2,47–2,60 (1H, м), 2,56 (1H, d, J 4 Гц), 3,00 (1H, d, J 4 Гц), 1,06–2,45 (6H, м), 2,84–3,13 (4H, br S), 3,45 (3H, S), 3,65 (1H, dd, J 12,2 Гц), 3,72–4,26 (4H, brS), 5,20 (1H, brt, J 7 Гц), 5,59 (1H, br S).

Пример 23

К раствору 6-(4,5-дигидрокси-2-гексаноилокси)-5-метокси-4-3-[2-метил-3-(3-метил-2-бутенил)оксиранил]-1-оксаспиро[2,5] октана (99 мг) в смеси метанола (2 мл) и воды (2 мл) добавили периодат натрия (62 мг) за один раз при 5°C. После перемешивания в течение получаса при той же температуре смесь обрабатывали борогидратом натрия (46 мг) в течение получаса. Смесь поместили в ледяную воду, а выделившееся масло экстрагировали диэтиловым эфиром. Органический слой высушили и сконцентрировали в вакууме до получения 6-(4-гидроксикротоноилокси)-5-метокси-4-(2-метил-3-(метил-2-бутенил)оксиранил)-1-оксаспиро[2,5] октана (71 мг) в виде масла

ИКС (CHCl₃): 3400, 1705 см⁻¹

ЯМР (CDCl₃): 1,02–1,16 (1H, м), 1,22 (3H, S), 1,67 (3H, S), 1,74 (3H, S), 1,83–2,48 (6H, м), 2,56 (1H, d, J 4 Гц), 2,60 (1H, t, J 6 Гц), 3,00 (1H, d, J 4 Гц), 3,44 (3H, S), 3,68 (1H, dd, J 2 и 12 Гц), 4,31–4,48 (2H, м), 5,21 (1H, brt, J 7 Гц), 5,71 (1H, br S), 6,15 (1H, d, J 15 Гц), 7,04 (1H, td, J 5 и 16 Гц).

Пример 24.

Раствор 5-метокси-4-[2-метил-3-(3-метил-2-бутенил)оксиранил]-6-морфолинкарбонилокси-1-оксаспиро[2,5] октана (1,23 г) в этилацетате (12 мл) подвергали реакции гидрогенизации, пропуская через него водород (1 атм) в присутствии оксида платины (120 мг) в течение 1 ч. Катализатор удалили, отфильтровав его, а фильтрат сконцентрировали в вакууме. Остаток очищали на хроматографической колонке, заполненной силикагелем, элюируя смесью диэтилового эфира с н-гексаном в соотношении 1:1, до получения 5-метокси-4-[2-метил-3-(3-метилбутил)оксиранил] -6-морфолинкарбонилокси-1- оксаспиро[2,5] октана (996 мг) в виде масла, который при стоянии образовывал кристаллы.

Температура плавления: 64–65°C

ИКС (неразбавленный): 1700, 1240, 1115 см⁻¹

ЯМР (CDCl₃): 0,90 (6H, d, J 6 Гц), 1,18 (3H, S), 1,08–1,70 (6H, м), 1,80–2,12 (4H, м), 2,55 (1H, dd, J 7 и 5 Гц), 2,60 (1H, d, J 4 Гц), 2,88 (1H, d, J 4 Гц), 3,36–3,55 (8H, м), 3,60–3,77 (4H, м), 5,58 (1H, м).

Пример 25.

Следующие соединения были получены по способу примера 24.

(1) 6-Циклогексилкарбамоилокси-5-метокси-4-[2-метил-3-(3-метилбутил)-оксиранил]-1-оксаспиро[2,5] октан

ИКС (CHCl₃): 3440, 1700 см⁻¹

ЯМР (CDCl₃): 0,91 (6H, d, J 7 Гц), 1,00–2,17 (20H, м), 1,19 (3H, S), 2,53 (1H, dd, J 4 и 7 Гц), 2,58 (1H, d, J 4 Гц), 2,68 (1H, d, J 4 Гц), 3,44 (3H, S), 3,46–3,57 (1H, м), 3,64 (1H, dd, J 2 и 12 Гц), 4,67 (1H, brt, J), 5,45 (1H, br S)

(2) 6-Карбамоилокси-5-метокси-4-[2-метил-3-(метилбутил)оксиранил]-1-оксаспиро[2,5] октан

Температура плавления: 93–94°C

ИКС (неразбавленный): 3450, 3350, 3300, 3200, 1720, 1605, 1320, 1120, 1080 см⁻¹

ЯМР (CDCl₃): 0,90 (6H, d, J 6 Гц), 1,05–2,20 (10H, м), 1,20 (3H, S), 2,55 (1H, dd, J 7 и 5 Гц), 2,62 (1H, d, J 4 Гц), 2,90 (1H, d, J 4 Гц), 3,45 (3H, S), 3,67 (1H, dd, J 11 и 3 Гц), 4,69 (2H, br S), 5,47 (1H, м).

Пример 26.

Раствор 6-циклогексилкарбамоилокси-4-[3-(3-этоксикарбонил-2-пропенил)-2-метилоксиранил]-5-метокси-1-оксаспиро[2,5] октана (46 мг) в этилацетате (30 мл) подвергли реакции гидрогенизации с водородом (1 атм) в присутствии оксида платины (5 мг) в течение 2 ч. Катализатор удалили фильтрацией, а фильтрат сконцентрировали в вакууме. Остаток очищали на хроматографической колонке, заполненной силикагелем, элюируя смесью диэтилового эфира и н-гексана (1:1) до получения 6-циклогексилкарбамоилокси-4-[3-(3-этоксикарбонилпропил)-2-метилоксиранил]-5-метокси-1-оксаспиро[2,5] октана в виде масла.

ИКС (CHCl_3): 3440, 1710, 900 cm^{-1}

ЯМР (CDCl_3): 1,18 (3H, S), 1,28 (3H, t, J 6 Гц), 1,00–1,52 (10H, м), 1,52–2,18 (9H, м), 2,28–2,52 (2H, м), 2,59 (1H, dd, J 2 и 5 Гц), 2,60 (1H, d, J 4 Гц), 2,84 (1H, d, J 4 Гц), 3,45 (3H, S), 3,34–3,53 (1H, м), 3,63 (1H, dd, J 3 и 11 Гц), 4,13 (2H, q, J 6 Гц), 4,67 (1H, brt, J 8 Гц), 5,46 (1H, br S).

Пример 27.

К раствору 4-(3-(2-гидроксиэтил)-2-метилоксиранил]-5-метокси-6-(морфолинкарбонилокси)-1-оксаспиро[2,5] октана (14,4 мг) в смеси безводного тетрагидрофурана (1мл) и N-диметилформамида (1 мл) добавили гидрид натрия (60 % масляную дисперсию, 4,7 мг) за один раз при охлаждении льдом. Смесь перемешивали в течение получаса при той же температуре, а после этого добавили бензилбромид (13,3 мг). После перемешивания в течение 2 ч при температуре окружающей среды реакцию быстро охлаждали водой (2 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (1 мл) трижды. Объединенные органические слои промыли водой и выпаривали в вакууме. Остаток очищали на хроматографической колонке, заполненной силикагелем (с помощью смеси диэтилового эфира и n-гексана в соотношении 1:1 до получения 4-[3-(2-бензилоксиэтил)-2-метилоксиранил]-5-метокси-6-(морфолинкарбонилокси)-1-оксаспиро[2,5] октана (4,8мг)..

Температура плавления: 96-97°C

ИКС (CHCl_3): 1690, 1240, 1105 cm^{-1}

ЯМР (CDCl_3): 1,02–1,16 (1H, м), 1,19 (3H, S), 1,16–2,10 (6H, м), 2,50 (1H, d, J 4 Гц), 2,78 (1H, dd, J 8 и 5 Гц), 2,94 (1H, d, J 4 Гц), 3,41–3,52 (7H, м), 3,60–3,72 (7H, м), 4,53 (2H, S), 5,55 (1H, м), 7,36 (5H, br S).

Пример 28.

Следующие соединения были получены таким же способом, как в примере 27.

(1) 4-[3-(2-)-3,4-Диметилбензилокси(этил)-2-метилоксиранил]-5-метокси-6-(морфолинкарбони-локси)-1-оксаспиро[2,5] октан

Масло

ИКС (неразбавленный): 1695, 1420, 1240, 1105 cm^{-1}

ЯМР (CDCl_3): 1,02–1,15 (1H, м), 1,20 (3H, S), 1,61–2,10 (6H, м), 2,22 и 2,28 (каждый 3H, 2 изомера), 2,48 и 2,50 (1H, d, J 4 Гц, 2 изомера), 2,76 (1H, dd, J 8 и 5 Гц), 2,95 и 2,98 (1H, d, J 4 Гц 2 изомера), 3,40–3,55 (5H, м), 3,47 (3H, S), 3,55–3,80 (6H, м), 4,48 и 4,55 (2H, 2 изомера), 5,58 (1H, br S), 7,01–7,20 (3H, м).

(2) 4-[3-(2-)-4-Хлорбензилокси(этил)-2-метилоксиранил]-5-метокси-6-(морфолинкарбонилокси)-1-оксаспиро[2,5] октан

Масло

ИКС (неразбавленный): 1690, 1420, 1240, 1105 cm^{-1}

ЯМР (CDCl_3): 1,05–1,16 (1H, м), 1,20 (3H, S), 1,65–2,10 (6H, м), 2,51 (1H, d, J 4 Гц), 2,75 (1H, dd, J 8 и 5 Гц), 2,94 (1H, d, J 4 Гц), 3,46 (3H, S), 3,40–3,55 (5H, м), 3,55–3,70 (6H, м), 4,49 (2H, S), 5,58 (1H, br S), 7,22–7,36 (4H, м).

Пример 29.

К раствору 4-[3-(2-гидроксиэтил)-2-метилоксиранил]-5-метокси-6-(морфолинкарбонилокси)-1-оксаспиро[2,5] октана (76,2 мг) смеси толуола (2 мл) и N,N'-диметилформамида (1 мл) добавили гидрид натрия (20,5 мг) одной порцией при охлаждении льдом. Смесь перемешивали в течение получаса при такой же температуре и далее добавили этилбромацетат (68,5 мг). После перемешивания в течение 3 ч при температуре окружающей среды реакционную смесь быстро охладили насыщенным раствором водного хлорида аммония (2 мл). Органический слой промыли рассолом, высушили и выпарили в вакууме. Остаток очищали на хроматографической колонке, заполненной силикагелем, с помощью диэтилового эфира до получения 4-[3-(2-этоксикарбонил-метоксиэтил)-2-метилоксиранил]-5-метокси-6-(морфолинкарбонилокси)-1-оксаспиро[2,5] октана (66,9 мг).

Масло

ИКС (неразбавленный): 1740, 1685, 1450, 1260, 1140 cm^{-1}

ЯМР (CDCl_3): 1,04–1,15 (1H, м), 1,20 (3H, S), 1,30 (3H, t, J 7 Гц), 1,58–2,14 (6H, м), 2,58 (1H, d, J 4 Гц), 2,80 (1H, dd, J 8 и 5 Гц), 3,00 (1H, d, J 4 Гц), 3,47 (3H, S), 3,32–3,55 (4H, м), 3,55–3,78 (7H, м), 4,10 (2H, S), 4,20 (2H, q, J 7 Гц), 5,58 (1H, br, S).

Пример 30.

К раствору 4-[3-(2-гидроксиэтил)-2-метилоксиранил]-5-метокси-6-(морфолинкарбонилокси)-1-оксаспиро[2,5] октана (11,1 мг) в безводном тетрагидрофуране (1 мл) добавили гидрид натрия (60% дисперсию в масле). (2,4 мг) за один раз при охлаждении льдом. Смесь перемешивали в течение получаса при такой же температуре и добавили бутилизоцианат (4,5 мг). После перемешивания в течение 2 ч при температуре окружающей среды раствор разбавили диэтиловым эфиром (2 мл) и промыли водой, высушили и выпарили в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографической испарительной колонки на силикагеле (с этилацетатом) до образования 4-[3-(бутилкарбамо-илоксиэтил)-2-метилоксиранил]-5-метокси-6-(морфолинкарбонилокси)-1-оксаспиро[2,5]октана (10,8 мг).

Масло

ИКС (неразбавленный): 3350, 1690, 1420, 1240, 1105 cm^{-1} .

ЯМР (CDCl_3): 0,92 (3H, t, J 6 Гц), 1,22 (3H, S), 1,10–1,58 (5H, м), 1,70–2,10 (6H, м), 2,58 (1H, d, J 4 Гц), 2,70 (1H, dd, J 8 и 5 Гц), 2,88 (1H, d, J 4 Гц), 3,18 (2H, dt, J 6 Гц), 3,47 (3H, S), 3,40–3,55 (5H, м), 3,55–3,88 (4H, м), 4,12–4,36 (2H, м), 4,70–4,83 (1H, м), 5,55 (1H, br S).

Пример 31.

Следующие соединения были получены таким же способом, как в примере 30.

4-[2-Метил-3-(2-пропилкарбамоилгексиэтил)оксиранил]-5-метокси-6-(морфолинкарбонилокси)-1-оксаспиро[2,5] октан
Масло

ИКС (неразбавленный): 3350, 1690, 1420, 1240, 1105 cm^{-1} .

ЯМР (CDCl_3): 0,92 (3H, t, J 6 Гц), 1,20 (3H, S), 1,10–2,10 (9H, м), 2,58 (1H, d, J 4 Гц), 2,70 (1H, dd, J 8 и 5 Гц), 2,88 (1H, d, J 4 Гц), 3,13 (2H, dt, J 6 Гц), 3,47 (3H, S), 3,40–3,55 (5H, м), 3,55–3,88 (4H, м), 4,12–4,36 (2H, м), 4,70–4,83 (1H, м), 5,55 (1H, br S).

Пример 32.

Смесь 6-циклогексилкарбамоилокси-4-[3-(2-гидроксиэтил)-2-метилоксиранил]-5-метокси-1-оксаспиро[2,5] октана (5 мг), уксусного ангидрида (12 мл), пиридина (11 мл) и 4-диметиламинопиридина (1 мл) в дихлорметане (1 мл) перемешивали в течение 1,1 ч при температуре окружающей среды, Смесь разбавили диэтиловым эфиром и промыли рассолом (4X). Органический слой высушили и сконцентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографической колонки на силикагеле до получения 4-[3-(2-ацетоксиэтил)-2-метилоксиранил]-6-циклогексилкарбамоилокси-5-метокси-1-оксаспиро[2,5] октана в виде масла (3,7 мг).

ИКС (CHCl_3): 3450, 1710 cm^{-1} .

ЯМР (CDCl_3): 1,00–1,50 (9H, м), 1,20 (3H, S), 1,51–2,17 (8H, м), 2,08 (3H, S), 2,60 (1H, d, J 4 Гц), 2,68 (1H, dd, J 4 и 7 Гц), 2,86 (1H, d, J 4 Гц), 3,45 (3H, S), 3,38–3,55 (1H, м), 3,65 (1H, dd, J 3 и 12 Гц), 3,13–4,36 (2H, м), 4,66 (1H, brt, J 7 Гц), 5,45 (1H, br S).

Пример 33.

Смесь 6-гидрокси-5-метокси-4-[2-метил-3-(3-метил-2-бутенил)оксиранил]-1-оксаспиро[2,5] октана (400 мг), п-нитрофенилхлорформиата (570 мг) и пиридина (1,37 мл) в дихлорметане (6 мл) перемешивали в течение 3 ч при температуре окружающей среды, а затем добавили пиперазин (1,0 г). После перемешивания при температуре окружающей в течение получаса смесь обработали этансульфанил хлоридом (183 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при температуре 0°C и в течение 3 ч при температуре окружающей среды. Полученную смесь разбавили диэтиловым эфиром и промыли 1N HCl, 1N NaOH и рассолом. Органический слой высушили и сконцентрировали в вакууме до получения сырого масла, которое очищали на хроматографической колонке, заполненной силикагелем, до получения 6-(4-этансульфанил(пиперазин-1-илкарбонилокси)-5-метокси-4-[2-метил-3-(3-метил-2-бутенил)оксиранил]-1-оксаспиро[2,5] октана в виде кристаллов.

Температура плавления: 91–92°C (эфир-гексан).

ИКС (неразбавленный): 1680, 1455 cm^{-1} .

ЯМР (CDCl_3): 1,07–1,20 (1H, м), 1,23 (3H, S), 1,40 (3H, t, J 7 Гц), 1,69 (3H, S), 1,78 (3H, S), 1,57–2,50 (5H, м), 2,59 (1H, d, J 4 Гц), 2,58 (1H, t, J 6 Гц), 2,99 (2H, q, J 7 Гц), 3,03 (1H, d, J 4 Гц), 3,10–3,95 (8H, м), 3,49 (3H, S), 3,67 (1H, dd, J 2,2 Гц), 5,23 (1H, brt, J 7 Гц), 5,62 (1H, br S).

Пример 34.

Смесь 6-(4,5-дигидрокси-2-гексеноилокси)-5-метокси-4-[2-метил[3-(метил-2-бутенил)оксиранил]-1-оксаспиро[2,5] октана, которое представляет собой такое же соединение, как "WF 2015A" и было получено таким же способом, как то, которое описано в Европейской патентной заявке, опубликованной под № 0314401, (34 мг), уксусного ангидрида (34 мл), пиридина (30 мл) и 4-диметиламинопиридина (1 мл) в дихлорметане (0,7 мл) перемешивали всю ночь при температуре окружающей среды. Затем смесь разбавили диэтиловым эфиром и промыли рассолом (X3). Органический слой высушили и сконцентрировали в вакууме до получения 6-(4,5-диацетокси-2-гексеноилокси)-5-метокси-4-[2-метил-3-(3-метил-2-бутенил)оксиранил]-1-оксаспиро[2,5] октана (41,7 мг) в виде неокрашенного масла.

ИКС (CHCl_3): 1,23 (3H, S), 1,26 (3H, S), 1,05–1,15 (1H, м), 1,66 (3H, S), 1,74 (3H, S), 1,7–2,5 (6H, м), 2,04 (3H, S), 2,14 (3H, S), 2,57 (1H, d, J 4 Гц), 2,60 (1H, t, J 5,4 Гц), 3,00 (1H, d, J 4 Гц), 3,42 (3H, S), 3,70 (1H, dd, J 12 и 2 Гц), 5,12 (1H, м), 5,21 (1H, t, J 7 Гц), 5,59 (1H, м), 5,71 (1H, м), 6,10 (1H, dd, J 15 и 1 Гц).

Пример 35.

Следующие соединения были получены таким же способом, как в примере 34.

(1) 6-(4,5-Дибензоилокси-2-гексеноилокси)-5-метокси-4-[2-метил-3-(3-метил-2-бутенил)оксиранил]-1-оксаспиро[2,5] октан

Температура плавления: 37–39°C

ИКС (CHCl₃): 1715, 1260, 1100 см⁻¹

ЯМР (CDCl₃): 1,02–1,18 (1H, м), 1,20 (3H, S), 1,49 (3H, d, J 6 Гц), 1,65 (3H, S), 1,75 (3H, S), 1,81–2,45 (6H, м), 2,55 (1H, d, J 4 Гц), 2,57 (1H, t, J 6 Гц), 2,98 (1H, d, J 6 Гц), 3,43 (3H, S), 3,70 (1H, dd, J 3 и 10 Гц), 5,68 (1H, brt, J 8 Гц), 5,43–5,57 (1H, м), 5,70 (1H, br S), 5,95 (1H, br S), 6,22 (1H, dd, J 15 и 1 Гц), 7,07 (1H, dd, J 5 и 15 Гц), 7,35–7,68 (6H, м), 7,93–8,12 (4H, м).

(2) 6-(4-Ацетоксикротоноилокси)-5-метокси-4-[2-метил-3-(3-метил-2-бутенил)оксиранил]-1-оксаспиро[2,5] октан
Масло

ИКС (CHCl₃): 1730, 1715 см⁻¹

ЯМР (CDCl₃): 1,03–1,18 (1H, м), 1,22 (3H, S), 1,66 (3H, S), 1,75 (3H, S), 1,84–2,50 (6H, м), 2,15 (3H, S), 2,56 (1H, d, J 4 Гц), 2,60 (1H, t, J 6 Гц), 3,00 (1H, d, J 4 Гц), 3,44 (3H, S), 3,69 (1H, dd, J 2 и 12 Гц), 4,71–4,78 (2H, м), 5,22 (1H, brt, J 7 Гц), 5,70 (1H, br S), 6,09 (1H, d, J 16 Гц), 6,94 (1H, td, J 5 и 16 Гц)

Пример 36.

К смеси 6-карбоксиметокси-5-метокси-4-[2-метил-3-(3-метил-2-бутенил)оксиранил]-1-оксаспиро[2,5] октана (90 мг), триэтиламина (2,5 мг) и 4-диметиламинопиридина (0,6 мг) в дихлорметане (1 мл) добавляли по каплям третбутилкарбонилхлорид (3,5 мг) при охлаждении льдом. Смесь перемешивали в течение получаса при температуре окружающей среды, а затем добавили пропиламин (2,9 мг). После перемешивания в течение 2 ч при той же температуре раствор промыли водой, водным раствором HCl, насыщенным водным раствором NaHCO₃ и рассолом в указанной последовательности. Органический слой высушили и сконцентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (диэтиловый эфир-этилацетат 1:1) до получения 5-метокси-4-[2-метил-3-(3-метил-2-бутенил)оксиранил]-6-пропилкарбамоилметокси-1-оксаспиро[2,5] октана (7,6мг).

Масло

ИКС (неразбавленный): 3350, 1660, 1540, 1440, 1380, 1110 см⁻¹.

ЯМР (CDCl₃): 0,92 (3H, t, J 7 Гц), 0,95–1,06 (1H, м), 1,22 (3H, S), 1,45–1,70 (2H, м), 1,65 (3H, S), 1,73 (3H, S), 1,90–2,46 (6H, м), 2,55 (1H, d, J 4 Гц), 2,58 (1H, t, J 8 Гц), 2,96 (1H, d, J 4 Гц), 3,08–3,42 (2H, м), 3,48 (3H, S), 3,60 (1H, dd, J 11 и 3 Гц), 3,88 (1H, d, J 15 Гц), 3,95 (1H, br S), 4,14 (1H, d, J 15 Гц), 5,22 (1H, br, J 8 Гц), 7,50 (1H, br S).

Пример 37.

Следующие соединения были получены по способу примера 9. 6-(3-Карбоксипропилкарбамоилокси)-5-метокси-4-[2-метил-3-(3-метил-2-бутенил)оксиранил]-1-оксаспиро[2,5]октан

Масло

ИКС (CHCl₃): 3440, 3100, 1710, 1100 см⁻¹

ЯМР (CDCl₃): 0,95–1,12 (1H, м), 1,21 (3H, S), 1,66 (3H, S), 1,75 (3H, S), 1,70–2,52 (10H, м), 2,53 (1H, d, J 7 Гц), 2,76 (1H, t, J 7 Гц), 2,94 (1H, d, J 6 Гц), 2,96–3,18 (2H, м), 3,43 (3H, S), 3,58 (1H, dd, J 14, 2 Гц), 4,92–5,06 (1H, м), 5,18 (1H, brt, J 7 Гц), 5,47 (1H, br S).

Пример 38.

К раствору 5-метокси-4-(2-метил-3-(3-метил-2-бутенил)оксиранил)-6-метилкарбамоилокси-1-оксаспиро[2,5] октана (382 мг) в смеси метанола (1,0 мл) и дихлорметана (10 мл) пропускали озон в течение 5 мин при температуре -78°C. После продувания азотом растворитель удаляли, и к этой смеси добавили метанол (5 мл). Этот раствор охладили до 0°C, а затем добавили боргидрид натрия (20 мг). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C, а затем добавили воду (3 мл). Реакционную смесь разбавили этилацетатом. Раствор этилацетата промыли водой и рассолом, а затем высушили над MgSO₄. Выпаривание растворителей в вакууме дало по существу чистый спирт, 4-[3-(2-падроксиэтил)-2-метилоксиранил]-5-метокси-6-метилкарбамоил-1-оксаспиро[2,5] октан (300 мг), который затем использовали в следующей стадии без дальнейшей очистки. Сырой спирт (29 мг) растворили в тетрагидрофуране (2 мл) при °C, а затем добавили гидрид натрия (20 мг 60% раствора в масле). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, а затем добавили метилизоцианат (11 мл). Смесь перемешивали в течение 6 ч при температуре окружающей среды. Раствор вновь охладили до 0°C и разбавили эфиром (10 мл) и медленно добавили воду (1 мл). Экстрагированный эфиром раствор промывали рассолом и высушили (MgSO₄). Растворители удалили в вакууме, а оставшийся осадок очищали тонкослойной хроматографией до получения 5-метокси-4-[2-метил-3-(метилкарбамоилоксиэтил)оксиранил]-6-метилкарбамоилокси-1-оксаспиро[2,5] октана (4,4 мг).

ЯМР (CDCl₃): 1,05–1,23 (1H, м), 1,20 (3H, S), 1,73–2,12 (6H, м), 2,59 (1H, d, J 4 Гц), 2,71 (1H, dd, J 8 и 5 Гц), 2,78 (3H, d, J 5 Гц), 2,79 (3H, d, J 5 Гц), 2,87 (1H, d, J 4 Гц), 3,46 (3H, S), 3,65 (1H, dd, J 12,3 Гц), 4,15–4,49 (2H, м), 4,64–4,83 (2H, br S), 5,43–5,53 (1H, br S).

Таблица 1

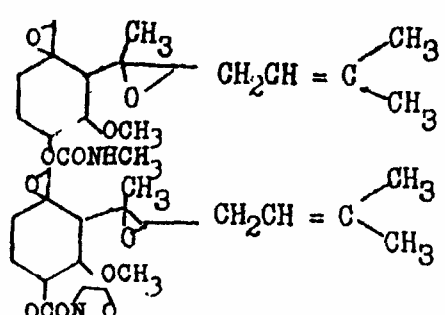
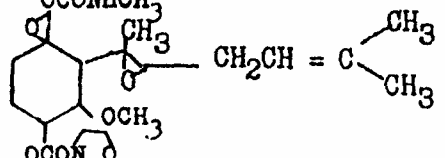
Испытываемое соединение	IC ₅₀ (мг/мл)
	2,1 x 10 ⁻⁴
	6,2 x 10 ⁻⁴

Таблица 2

Дополнительные фармакологические данные

Additional Pharmacological data

1. Испытываемый способ. Способ, описанный на стр. 21 исходного английского текста описания.

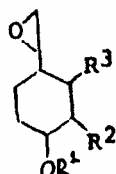
1. Test method: The same method as described in page 21 of our original English Specification.

2. Результаты испытаний:

2. Test result: Испытываемое соединение формулы:

Test compound of the formula:

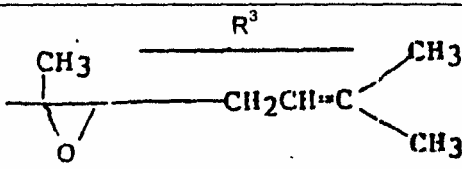
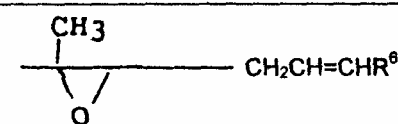
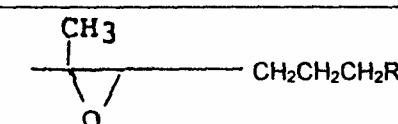
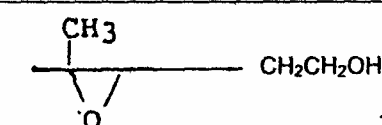

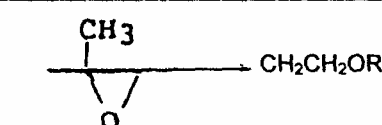
Испытываемое соединение



R ¹	Пример №	IC ₅₀ (мг/мл)
carbamoyl карбамоил	3	7,6 x 10 ⁻⁴
lower alkylcarbamoyl низший алкилкарбамоил	1	2,1 x 10 ⁻⁴
lower alkoxy (lower) alkylcarbamoyl низший алкокси/низший/алкилкарбамоил	15(6)	6,2 x 10 ⁻⁴

Продолжение табл. 2

R ¹	Пример №	IC ₅₀ (мг/мл)
lower alkylthio (lower) alkylcarbamoyl низший алкил-тио/низший/алкилкарбамоил	13(2)	2,5 x 10 ⁻⁴
lower alkylcarbamoyloxy (lower)alkylcarbamoyl низший карбамилокси/низший/ алкилкарбамоил	11	2,5 x 10 ⁻⁴
di(lower)alkylcarbamoyl ди/низший/алкилкарбамоил	5(3)	7,6 x 10 ⁻⁴
N-[hydroxy(lower)alkyl](lower)-alkylcarbamoyl-гидрокси/низший/алкил/низший/алкилкарбамоил	13(4)	6,2 x 10 ⁻⁴
lower alkylcarbamoyloxy (lower) alkenoyl низший алкил-карбамоилокси/низший/алкеноил	16(7)	1,9 x 10 ⁻³
N-[thiomorphonocarbonyloxy(lower)alkyl]-lower alkylcarbamoyl - тиоморфонокарбонилокси/низший/алкил/-низший алкилкарбамоил	16(2)	6,2 x 10 ⁻⁴
cyclo (lower)alkylcarbamoyl цикло/низший/алкилкарбамоил	2(4)	2,3 x 10 ⁻⁴
phenylcarbamoyl феноилкарбамоил	2(1)	2,1 x 10 ⁻¹
halophenylcarbamoyl галогенфеноилкарбамоил	2(5)	6,2 x 10 ⁻²
piperidinocarbonyl пиперидинокарбамоил	15(3)	6,2 x 10 ⁻⁴
morpholinocarbonyl морфолинокарбамоил	15(5)	1,9 x 10 ⁻³
2-oxopyrrolidin-1-yl(lower)-alkylcarbamoyl 2-оксопирролидин-1-ил-/низший/алкилкарбамоил	15(4)	1,9 x 10 ⁻³
lower alkylcarbamoyloxy-piperidinocarbonyl низший алкилкарбамоил-оксипиперидинокарбонил	16(1)	1,9 x 10 ⁻³
phenyl (lower) alkenoyl феноил/низший/алкеноил	5(1)	1,9 x 10 ⁻²
lower alkoxy carbonyl низший алкоксикарбонил	6	6,2 x 10 ⁻⁴
morpholinocarbonyl морфолинокарбонил	4	6,2 x 10 ⁻⁴
piperazinocarbonyl which may have lower alkoxy carbonyl пиперазинокарбонил, возможно, имеющий низший алкоксикарбонил	13(3)	6,2 x 10 ⁻⁴
piperidinocarbonyl which may have lower alkyl пиперидинокарбонил, возможно, имеющий низший алкил	15(1)	6,2 x 10 ⁻⁴
thiomorpholinocarbonyl тиоморфолинокарбонил	15(2)	6,2 x 10 ⁻⁴
pyrrolidinocarbonyl which may have	15(8)	6,2 x 10 ⁻⁴
hydroxy (lower) alkyl or lower	15(9)	6,2 x 10 ⁻⁴
alkoxy (lower) alkyl пирролидинокарбонил, возможно, имеющий гидрокси/низший/ алкил или низший алкокси/низший/алкил		
4-lower alkanesulfonylperasinocarbonyl 4-низший алкенсульфонилпиперазинокарбонил	33	6,2 x 10 ⁻⁴
1-oxothiomorpholin-4-ylcarbonyl 1-оксотиоморфолин-4-илкарбонил	21	2,1 x 10 ⁻⁴
1,1-dioxothiomorpholin-4-ylcarbonyl 1,1-диоксотиоморфолин-4-илкарбонил	22	1,9 x 10 ⁻³
lower alkyl низший алкил	7	6,9 x 10 ⁻²
carboxy (lower)alkyl карбокси/низший/алкил	9	1,7 x 10 ⁻¹
phenyl(lower)alkyl which may have halogen or lower alkoxy феноил/низший/алкил, возможно, имеющий галоген или низшую алкокси-группу	8(4) 8(5)	6,2 x 10 ⁻² 1,9 x 10 ⁻²
naphthyl(lower)alkyl нафтил/низший/алкил	8(6)	1,9 x 10 ⁻¹
pyridyl(lower)alkyl пиридил/низший/алкил	8(2)	2,3 x 10 ⁻¹
quinolyl(lower)alkyl хинолил/низший/алкил	8(3)	2,3 x 10 ⁻²
hydroxy(lower)alkenol	23	1,9 x 10 ⁻⁴

R ¹	Пример №	IC ₅₀ (мг/мл)
гидрокси/низший/алкеноил		
lower alkanoyloxy(lower)alkenoyl низший алканоилокси/низший/алкеноил	35(2)	6,2 x 10 ⁻⁴
di[(lower)alkanoyloxy](lower)alkenoyl ди/низший/алканоилокси/низший/алкеноил	34	6,9 x 10 ⁻⁵
dibenzyloxy(lower)alkenoyl дибензоилокси/низший/алкеноил	35(1)	6,2 x 10 ⁻²
	1	2,1 x 10 ⁻⁴
	19	6,2 x 10 ⁻²
wherein R ⁶ is lower alkoxycarbonyl где R ⁶ это низший алкоксикарбонил		
	26	6,2 x 10 ⁻²
wherein R ⁶ is lower alkoxycarbonyl где R ⁶ это низший алкоксикарбонил		
	17	6,2 x 10 ⁻¹
	29	7,6 x 10 ⁻³
	28(1)	1,7
wherein R ⁷ is lower alkoxycarbonyl-(lower)alkyl, xylol (lower)alkyl or phenyl(lower) alkyl which may have halogen где R ⁷ это низший алкоксикарбонил-/низший/алкил, ксилит/низший/алкил или фенил/низший/алкил, возможно, содержащий галоген	28(2)	1,7
	30	6,9 x 10 ⁻²
	32	6,2 x 10 ⁻³
wherein R ⁸ is lower alkylcarbamoyl or lower alkanoyl где R ⁸ низший ал- килкарбамоил или низший алканоил		